

Resting-state fMRI observation on impact of six months' Methadone maintenance treatment and protracted abstinence on brain function in Heroin dependents

LIU Wei¹, CHEN Jiajie¹, LI Qiang¹, SHI Hong¹, XUE Jihua¹, LI Wei¹, ZHU Jia¹,
LIU Yan¹, JIN Long², WEI Longxiao², WANG Wei²

(1. Department of Radiology, 2. Department of Nuclear Medicine, Tangdu Hospital,
Air Force military Medical University, Xian 710038, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of protracted abstinence (PA) and methadone maintenance treatment (MMT) on the brain function of heroin addicts for 6 months. **Methods** Twenty-two heroin addicts with PA for 6 months intervention (PA group), 25 heroin addicts with MMT for 6 months intervention (MMT group), and 35 normal controls (control group) were recruited. The resting data were collected by fMRI. The low-frequency amplitude (ALFF) method was used to calculate the intensity of local brain spontaneous activity in the 3 groups. The differences in ALFF of the 3 groups were analyzed and compared. **Results** There were significant differences in ALFF between the 3 groups in the right frontal medial, left medial frontal gyrus, left island leaf, left tongue lingual, right lingual gyrus and right auxiliary motion zone (all $P < 0.01$). And ALFF of right frontal medial, left medial frontal gyrus, left tongue lingual, right lingual gyrus and right auxiliary motion in PA group were statistical different with those in MMT group (all $P < 0.01$). The brain activity in the right frontal gyrus, the left medial frontal gyrus and the right supplementary motor in PA group were closer to the normal group (all $P > 0.05$). **Conclusion** After 6 months of intervention, there are still abnormalities in some brain regions between PA and MMT, but PA may be more conducive to brain function recovery in heroin addicts.

[Keywords] protracted abstinence; methadone maintenance treatment; addiction; heroin; amplitude of low frequency fluctuation

DOI:10.13929/j.1003-3289.201907217

静息态 fMRI 观察强制戒断与美沙酮维持治疗 6 个月 对海洛因成瘾者脑功能的影响

刘 为¹, 陈佳杰¹, 李 强¹, 时 宏¹, 薛久华¹, 李 玮¹,
朱 佳¹, 刘 艳¹, 金 龙², 魏龙晓², 王 玮^{2*}

(1. 空军军医大学唐都医院放射科, 2. 核医学科, 陕西 西安 710038)

[摘要] **目的** 分析强制戒断(PA)和美沙酮维持治疗(MMT)干预 6 个月对海洛因成瘾者大脑功能影响的差异。 **方法** 招募 22 例 PA 干预 6 个月的海洛因成瘾者(PA 组)、25 例 MMT 干预 6 个月的海洛因成瘾者(MMT 组)和 35 名健康志愿者(正常对照组)。对所有受试者行 fMRI 采集静息态数据, 利用低频振幅(ALFF)方法计算 3 组大脑局部自发性脑活动的强度, 分析比较 3 组大脑 ALFF 差异。 **结果** 3 组在右侧额中回、左侧内侧额上回、左侧岛叶、左侧舌回、右侧舌回、右

[基金项目] 国家自然科学基金(81671661)。

[第一作者] 刘为(1976—), 男, 陕西西安人, 在读硕士, 医师。研究方向: 脑功能成像。E-mail: liuwei76992@126.com

[通信作者] 王玮, 空军军医大学唐都医院核医学科, 710038。E-mail: tdwangw@126.com

[收稿日期] 2019-07-30 **[修回日期]** 2019-09-17

侧辅助运动区 ALFF 值差异有统计学意义(P 均 <0.01),且 PA 组右侧额中回、左侧内侧额上回、左侧舌回、右侧舌回和右侧辅助运动区 ALFF 值与 MMT 组差异有统计学意义(P 均 <0.01),PA 组与正常对照组右侧额中回和右侧舌回 ALFF 值差异无统计学意义(P 均 >0.05)。结论 经 6 个月干预后,MMT 者与 PA 者在部分脑区仍存在异常,但 PA 可能更有利于海洛因成瘾者脑功能恢复。

[关键词] 强制戒断;美沙酮维持治疗;成瘾;海洛因;低频振幅

[中图分类号] R749.61; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2019)12-1638-05

海洛因成瘾是一种慢性、复发性脑疾病,以药物使用量增加和药物摄入失控为特征,具有高度的精神和躯体依赖性,难以戒除且复吸率极高,是全世界越来越严重的医学和社会问题。目前尚未找到一种行之有效的彻底根除毒瘾的治疗方法。美沙酮维持治疗(methadone maintenance treatment, MMT)是当前国内外主流的替代治疗方法,能有效帮助成瘾患者降低海洛因渴求、缓减戒断症状。强制戒断(protracted abstinence, PA)是严格限制海洛因成瘾者与毒品接触的一种手段。PA 还是 MMT 更有利于海洛因成瘾者大脑功能恢复,戒断成瘾尚不清楚。

低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)是一种静息态的 fMRI(resting-state fMRI, rs-fMRI)技术,用于测量神经活动中 BOLD 的 fMRI 信号强度,可反映人脑静息时局部自发性脑活动的强度,幅度越大脑区活动越强烈,有助于理解中枢神经系统功能状况^[2]。基于 ALFF 算法的 rs-fMRI 在脑研究中得到了越来越广泛的应用,为认识成瘾特征与局部脑功能区变化间的联系的新思路^[5]。本研究探讨 PA 和 MMT 干预措施对海洛因成瘾者大脑 ALFF 功能影响的差异,为提高两种干预措施的疗效及筛选有效的神经影像学疗效评价靶点提供客观的实验数据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 于 2014 年 6—11 月在西安市蓝田戒毒所招募戒断 6 个月的男性海洛因 PA 者,于西安市灞桥区美沙酮门诊招募持续服用美沙酮 6 个月的男性 MMT 患者。纳入标准:①符合《美国精神疾病诊断与统计手册》第五版物质成瘾诊断标准;②除海洛因和尼古丁外,无其他物质或精神成瘾史;③汉族,年龄 18~50 岁;④右利手。排除标准:①脑部有实质性病变或创伤史;②患有肝、心、肾功能不全等疾病;③MR 检查禁忌证或幽闭恐惧症。最终纳入 22 例海洛因 PA 者(PA 组),戒断时间(6.3 ± 1.1)个月,年龄 26~45 岁,平均(35.9 ± 6.2)岁,受教育年限(9.8 ± 2.9)年,海洛因使用时间(16.85 ± 6.07)年;25 例 MMT 者(MMT

组),戒断时间(5.7 ± 1.7)月,年 28~47 岁,平均(35.1 ± 7.5)岁,受教育年限(10.7 ± 2.7)年,海洛因使用时间(18.34 ± 4.04)年。于空军军医大学唐都医院社区招募年龄、受教育程度相匹配的男性健康志愿者 35 名作为正常对照组。

本研究经本院伦理委员会批准。所有受试者均自愿签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 MR 扫描 8 h 前,受试者禁止饮酒、茶、咖啡以及服用兴奋性或抑制性药物。采用 GE Signa Excite HD 3.0T MR 扫描仪,8 通道头线圈。受试者戴耳塞并头部制动,处于静息状态(睁眼,保持安静、清醒状态,尽量避免特殊的思维活动)。1 min 模拟扫描后,对受试者依次采集结构像、静息态功能像、高分辨率结构像。结构像序列,TR 5 100 ms,TE 117.2 ms,层厚 5 mm,层间距 0.5 mm,FOV 220 mm \times 220 mm,矩阵 256 \times 256, NEX 1,共 21 层。功能像采用梯度平面回波成像序列(echo planar imaging, EPD),TR 20 ms,TE 30 ms,翻转角 90°,激励次数 1,FOV 256 mm \times 256 mm,矩阵 64 \times 64,层厚 4 mm,层间隔 0,共 32 层,150 个时间点。高分辨率结构像采用快速扰相梯度回波序列,TR 8 ms,TE 3.0 ms,FOV 256 mm \times 256 mm,矩阵 256 \times 256,空间分辨力 1 mm \times 1 mm \times 1 mm,共 166 层。结构像由 2 名工作 6 年以上的主治医师进行审阅,以排除器质性脑实质病变的受试者。

1.3 数据分析 基于 matlab (<https://ww2.mathworks.cn/>) 平台利用 dpabi 2.3 及 SPM 12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) 软件对静息态影像数据进行预处理,包括格式转化、时间校正、头动校正、分割、空间标准化、回归协变量(24 个头动方向、脑脊液信号、白质信号)、高斯平滑、去线性漂移。头动在各方向(x, y, z)的平动小于 1 mm,转动 $<1^\circ$ 。3 组受试者均无因头动排除。经预处理后,提取每个大脑体素时间序列,通过低频段(0.01~0.08 Hz)滤波,时间域信号经傅里叶转化为频率域信号,进而获得能量谱,再取平方根计算获得 ALFF。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计分析软件。

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 3 组间一般资料比较采用单因素方差分析, 2 组间比较采用两独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 dpabi 2.3 中统计模块对影像结果进行分析, 3 组间 ALFF 值采用单因素方差分析 ($P < 0.05$, GRF 校正)。

2 结果

3 组被试的年龄、受教育年限及海洛因使用时间差异均无统计学意义 ($F = 0.11, 0.71, 0.16, P = 0.89, 0.49, 0.85$)。PA 组与 MMT 组每日海洛因使用量、使用总时间和总量及戒断时间差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。

3 组间右侧额中回、左侧内侧额上回、左侧岛叶、左侧舌回、右侧舌回、右侧辅助运动区 ALFF 值差异有统计学意义 (P 均 < 0.01 ; 表 2, 图 1)。正常对照组、PA 组右侧额中回 ALFF 值与 MMT 组差异有统计学意义 (P 均 < 0.01), PA 组与正常对照组差异无统计

学意义 ($P > 0.05$, 图 2A); 正常对照组左侧内侧额上回 ALFF 值与 PA 组和 MMT 组差异有统计学意义 (P 均 < 0.01), 且 PA 组与 MMT 组左侧内侧额上回 ALFF 值差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 图 2B); PA 组、MMT 组左侧岛叶 ALFF 值与正常对照组差异有统计学意义 ($P < 0.01$), PA 组、MMT 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 2C); 3 组间两两比较左侧舌回 ALFF 值差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01 , 图 2D); 正常对照组、PA 组右侧舌回 ALFF 值与 MMT 组差异有统计学意义 (P 均 < 0.01), 正常对照组与 PA 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 2E); 3 组间两两比较右侧辅助运动区 ALFF 值差异有统计学意义 (P 均 < 0.01 , 图 2F)。

3 讨论

ALFF 反映静息状态时局部自发性脑活动的强度, 是人脑内源性神经生理过程, 可作为一种可靠的脑活动幅度测量方法, 也是许多神经系统疾病的可靠生物

表 1 PA 组和 MMT 组海洛因吸食情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	每日海洛因使用量(g)	海洛因使用总时间(月)	海洛因使用总量(g)	戒断时间(月)
PA 组(n=22)	0.76±0.52	94.36±58.19	2412.32±2438.28	6.27±1.08
MMT 组(n=25)	0.53±0.43	86.69±66.05	1317.44±1186.67	5.69±1.72
t 值	1.02	0.89	1.52	0.92
P 值	0.10	0.67	0.06	0.16

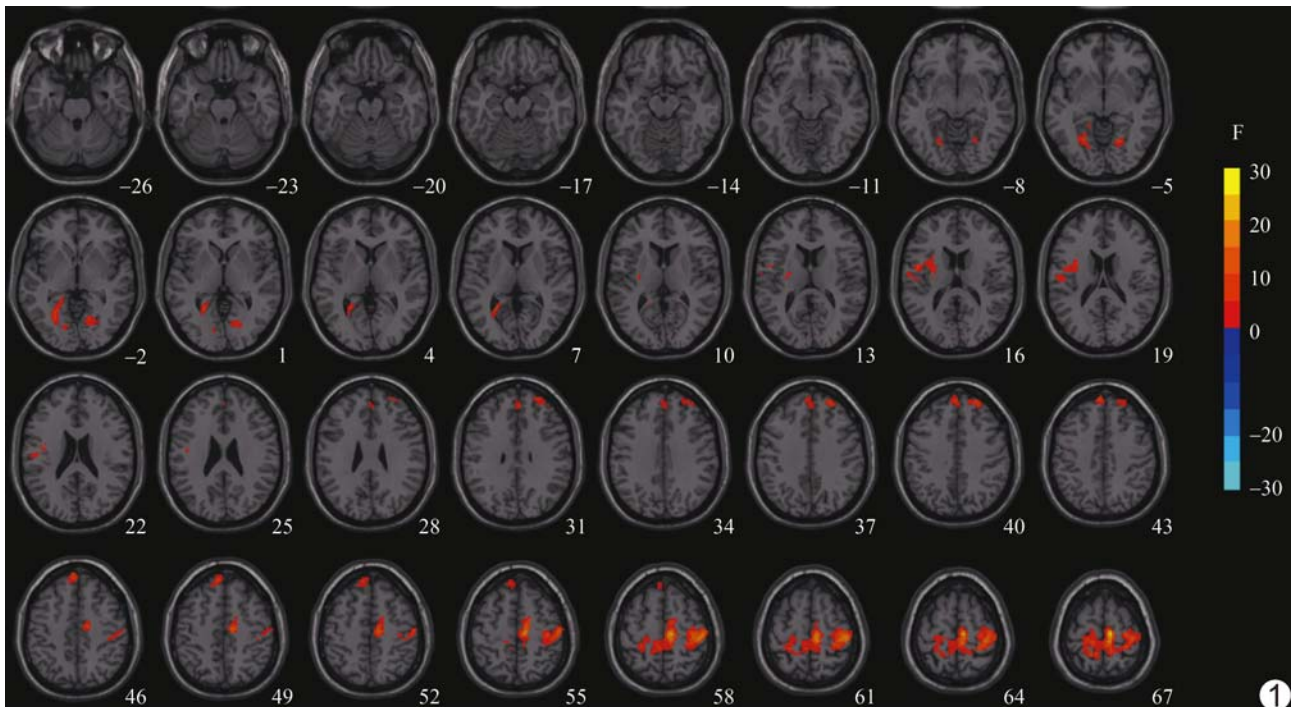


图 1 3 组被试大脑 ALFF 值存在差异脑区 包括右侧额中回、左侧内侧额上回、左侧岛叶、左侧舌回、右侧舌回、右侧辅助运动区 各层面右下角所标数字表示轴位像脑图的空间坐标(MNI 坐标系, 即蒙特卡罗坐标系)

标志物。本研究发现,3 组右侧额中回、左侧内侧额上回、左侧岛叶、左侧舌回、右侧舌回、右侧辅助运动区 ALFF 值存在显著性差异;且 PA 组右侧额中回、左侧内侧额上回、左侧舌回、右侧舌回和右侧辅助运动区 ALFF 值与 MMT 组差异有统计学意义,PA 组与正常对照组右侧额中回和右侧舌回 ALFF 值差异无统计学意义,提示 PA 组在该脑区的脑活动更趋近于正常对照组,提示经 6 个月治疗后,MMT 和 PA 组患者在部分成瘾脑区仍存在异常,但 PA 可能更有利于海洛因成瘾者脑功能恢复。

目前国内对海洛因成瘾的治疗主要采用药物替代治疗(以 MMT 为主)、强制戒毒、外科手术、心理辅导和中医药针灸等方法。美沙酮可有效地缓解海洛因成瘾者的稽延性戒断症状,降低对海洛因的依赖,一直被广泛用于阿片类药物的脱毒治疗及长期维持治疗。虽然 MMT 具有一定的临床疗效,但也有一定的不良反应,如长期服用美沙酮,会造成心理、生理(大脑功能结构、睡眠、性功能等)多方面的损伤。PA 为强制隔离戒毒,将吸毒人员隔离于戒毒场所之外,除法制教育之外,还根据吸毒人员吸食、注射毒品的种类及成瘾程度等进行有针对性的生理、心理治疗和身体康复训练^[11]。本研究对这两种治疗方式进行影像学脑功能研究,以期治疗方案提供理论依据。

本研究发现,MMT 组与正常对照组及 PA 组在右侧额中回、左侧内侧额上回 ALFF 值均存在差异。前额叶(额中回眶部、背外侧前额叶和内侧额叶)是抑制加工的重要脑区,长期吸食海洛因将导致该区域功能受损,自我控制能力降低,导致无法抑制对毒品的渴求。患者经 6 个月的 MMT 后,其抑制性控制功能相

表 2 3 组 ALFF 值差异有统计学意义的脑区

脑区	MNI 峰值坐标(mm)			体素(个)	F 值
	x	y	z		
右侧额中回	24	48	36	45	14.65
左侧内侧额上回	-6	51	45	102	14.77
左侧岛叶	-33	3	18	67	12.30
左侧舌回	-24	-60	-6	62	13.04
右侧舌回	15	-66	-3	63	12.36
右侧辅助运动区	9	-21	66	146	29.16

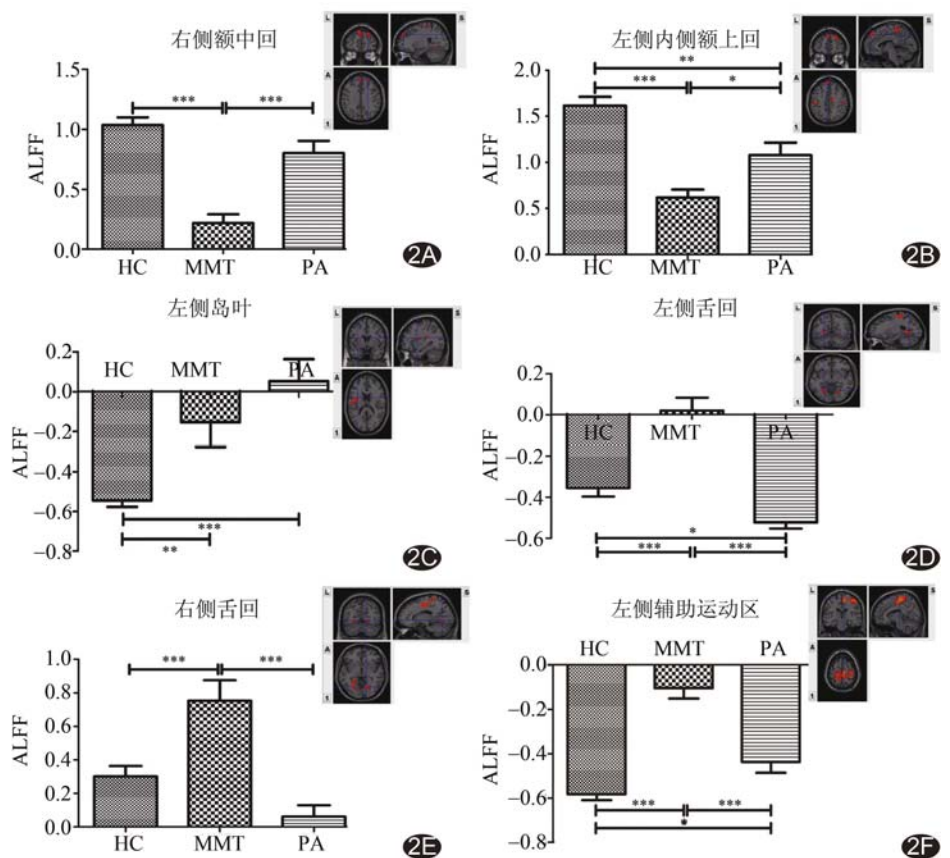


图 2 3 组被试大脑 ALFF 值存在差异的脑区两两比较结果 A. 右侧额中回; B. 左侧内侧额上回; C. 左侧岛叶; D. 右侧舌回; E. 左侧舌回; F. 右侧辅助运动区 (*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$)

关脑区存在异常,在毒品相关刺激时,可能导致对海洛因的使用生。经 6 个月 PA,海洛因成瘾者右侧额中回 ALFF 相对于 MMT 组,PA 组与正常对照组无差异,提示其抑制控制功能逐步趋近于正常,其抑制控制水平也相应有所恢复。

岛叶是与成瘾相关的重要脑结构,负责对机体自身内脏或外界刺激、对感知输入的信息进行整合,对冲突信息作出反应,继而决定机体的执行^[13]。岛叶参与

执行控制、工作记忆、注意以及其他高级认知功能。本研究发 现,MMT 组、PA 组均与正常对照组左侧岛叶 ALFE 存在差异,提示两种治疗方式经 6 个月后,岛叶功能仍存在异常,其对毒品刺激的冲突监测、冲动觅药行为、动机加工等功能仍存在异常。

舌回与视觉空间意象、情景记忆提取等有关,辅助运动区在动作启动、反应选择和运动计划中起重要作用^[14]。本研究 MMT 组、PA 组与正常对照组两两比较差异均有统计学意义,提示采用两种治疗方式 6 个月患者脑功能仍未恢复正常,延长干预时间或增加辅助治疗可能有助于该功能脑区恢复,需进一步研究证实。

本研究的局限性:未纳入女性受试者,该结果是否能广泛应用尚需研究;两种干预措施经 6 个月后脑区功能存在显著差异,更长的干预时间疗效是否有相似差异有待进一步探讨。

总之,本研究通过 ALFF 技术对治疗 6 个月的 MMT 组与 PA 组大脑功能进行评价,结果显示成瘾者在额叶、岛叶、舌回、辅助运动区脑功能仍存在异常,且在干预 6 个月后,PA 可能更利于海洛因成瘾者大脑功能恢复。

[参考文献]

- [1] Dong M, Li J, Shi X, et al. Altered baseline brain activity in experts measured by amplitude of low frequency fluctuations (ALFF): A resting state fMRI study using expertise model of acupuncturists. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9:99.
- [2] Logothetis NK, Pauls J, Augath M, et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 2001, 412(6843):150-157.
- [3] Du JG, Xiao H, Zuo YX. Amplitude of low frequency fluctuation (ALFF) study of the spontaneous brain activities of patients with phantom limb pain. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(21): 7164-7171.
- [4] Wang P, Yang J, Yin Z, et al. Amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) may be associated with cognitive impairment in schizophrenia: A correlation study. *BMC Psychiatry*, 2019, 19(1):30.
- [5] 李林斌,李哲,陈佳杰,等.海洛因成瘾者复吸相关低频振幅特征的静息态 fMRI 研究. *磁共振成像*, 2017, 8(1):22-25.
- [6] Yan CG, Wang XD, Zuo XN, et al. DPABI: Data processing & analysis for (resting-state) brain imaging. *Neuroinformatics*, 2016, 14(3):339-351.
- [7] 胡宝民,李春林,景斌,等.吸烟者静息态 fMRI 脑功能连接研究. *中国医学影像技术*, 2018, 34(4):486-490.
- [8] 李中丹,葛晓敏,周宏,等.基于低频振幅分析 2 型糖尿病视网膜病变患者静息态脑功能的 MRI 研究. *实用放射学杂志*, 2019, 35(4):531-534.
- [9] Shi J, Zhao LY, Copersino ML, et al. PET imaging of dopamine transporter and drug craving during methadone maintenance treatment and after prolonged abstinence in heroin users. *Eur J Pharmacol*, 2008, 579(1-3):160-166.
- [10] Zanin A, Masiero S, Severino MS, et al. A delayed methadone encephalopathy: Clinical and neuroradiological findings. *J Child Neurol*, 2010, 25(6):748-751.
- [11] 谢川豫.新时期我国戒毒模式的发展及挑战. *中国人民公安大学学报(社会科学版)*, 2013, 162(2):38-45.
- [12] Lerman C, Gu H, Loughhead J, et al. Large-scale brain network coupling predicts acute nicotine abstinence effects on craving and cognitive function. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(5):523-530.
- [13] 陈佳杰,刘洁荣,魏璇,等.海洛因成瘾者大脑显性网络异常的独立成分分析. *磁共振成像*, 2017, 8(2):100-104.
- [14] 赵琦,杨淇齐,邓玉琴,等.身体活动对改善药物成瘾戒断者脑功能损伤的研究——来自抑制加工及脑功能静息态的证据. *武汉体育学院学报*, 2017, 51(5):87-94.