

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.19.028

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190624.1704.022.html>(2019-06-26)

## 慢性酒精依赖磁共振表现的研究进展\*

金琳燕,程雅莉,汤金华,陈 瑞 综述,杨 军<sup>△</sup>审校  
(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

**[摘要]** 慢性酒精依赖(CAD)是指无法自控的饮酒行为,并出现躯体症状及精神症状。目前我国饮酒人数急剧增加,酒精所引起的神经精神障碍疾病已成为位居第一的神经精神卫生问题,酒精依赖已成为患病率急剧增加的一种新型疾病,如何早期诊断及治疗成为一个亟待解决的问题。目前主要通过临床表现及病史诊断 CAD,尚无有诊断意义的影像学表现,有研究表明早期酒精依赖患者功能磁共振有相关改变,现针对 CAD 的磁共振表现进行综述。

**[关键词]** 慢性酒精依赖;弥散张量成像;磁共振成像;磁共振波谱学;灌注成像

**[中图分类号]** R749.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)19-3355-04

### Advances in MR imaging of chronic alcohol dependence\*

JIN Linyan, CHENG Yali, TANG Jinhua, CHEN Rui, YANG Jun<sup>△</sup>  
(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** Chronic alcohol dependence (CAD) refers to uncontrollable drinking behavior with physical and mental symptoms. At present, the number of alcoholic drinkers in our country has increased dramatically, and the neuropsychiatric disorders caused by alcohol have become the first neuropsychiatric problem. Alcohol dependence has become a new type of disease with a sharp increase in the prevalence rate. How to diagnose and treat alcohol dependence in early stage has become an urgent problem to be solved. At present, the diagnosis of CAD is mainly based on clinical manifestations and medical history. There are no diagnostic imaging manifestations. Some studies have shown that functional magnetic resonance imaging of early alcohol dependence patients has related changes. This article reviews the MR imaging manifestations of CAD.

**[Key words]** chronic alcohol dependence; diffusion tensor imaging; magnetic resonance imaging; magnetic resonance spectroscopy; perfusion imaging

慢性酒精依赖(chronic alcohol dependence, CAD)指反复大量饮酒引起的强迫觅酒行为,饮酒者无法控制自己的饮酒行为,表现为对酒精的渴求和经常需要饮酒的强迫性体验,且出现躯体症状,停止饮酒常出现戒断症状,形成对酒精的身体和心理状态的依赖。

酒精现已成为世界范围内被普遍滥用的一种物质。2018 年慢性酒精中毒性脑病诊治中国专家共识指出,全球每年有 280 万人的死亡和酒精有关<sup>[1]</sup>,而临床可用的酒精依赖治疗药物种类有限,患者预后不佳。因而,酒精依赖现已逐渐成为一种患病率与死亡率急剧增加的新型精神疾病。因此,如何有效预防与治疗由于过量饮酒导致的酒精成瘾,已成为当前国际研究的热点问题,这使得早期诊断 CAD 并进行干预变得必要且紧迫。

CAD 导致大脑皮层萎缩和神经细胞丧失,特别是额叶神经元<sup>[2]</sup>。越来越多的研究表明,磁共振成像(MRI),包括常规序列、扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、血氧水平依赖功能磁共振(blood oxygen level dependent functional MRI, BOLD-fMRI)、磁共振波谱(MR spectroscopy, MRS)及灌注成像(perfusion imaging, PWI),可以客观地检测和量化酒精摄入引起的脑损伤,并在临床症状出现前预测酒精依赖,从而早期治疗、改善患者预后。其中,由于 MRI 常规序列显示的是大脑的宏观结构,当患者脑组织结构出现变化时,患者已处于病变晚期,疗效及依从性差,预后差,一般不采取 MRI 常规序列来早期识别 CAD 患者,而功能磁共振(fMRI)即 DTI、BOLD-fMRI、MRS 及 PWI 描述的是脑组织微观结构、生化或脑区功能的变化,一般远早于组织结构的宏观变

\* 基金项目:重庆市社会事业与民生保障科技项目(cstc2017shmsA130111);重庆市科技委员会科技支持项目(cstc2017shmsA130111)。

作者简介:金琳燕(1993—),在读硕士,主要从事慢性酒精依赖研究。△ 通信作者,E-mail: yangweixiao222@sina.com。

化,故可早期诊断。本文将描述 CAD 的各种 fMRI 的特征。

## 1 DTI

**1.1 成像原理** DTI 在三维空间内分析水分子扩散的方向性,正常脑组织内,由于存在细胞膜及大分子,脑组织中水分子受到限制而在各个方向的弥散不再均匀,而具有某一方向的倾向性,即各向异性。若神经元破坏,各向异性有不同程度下降,DTI 通过分析组织中水分子弥散各向异性的变化来探测脑组织微结构的损伤,是一种定量显示白质纤维束的成像方法<sup>[3]</sup>。DTI 有多个量化指标,包括部分各向异性分数(fractional anisotropy,FA)、表观弥散系数、相对各向异性、容积比等,其中最常用的是 FA,也是最灵敏的一项指标<sup>[4]</sup>,可早于其他指标前发生变化,其大小与髓鞘的完整性、纤维致密性及平行性有关。FA 在不同的脑区大小不同,波动于 0~1,在脑脊液中,由于水分子在各个方向弥散均等,其 FA 为 0;当水分子沿单一方向弥散,FA 为 1,如白质纤维束中,在不同的白质纤维束中,FA 仍稍有差异,在连合纤维(胼胝体)中最大,无限趋向于 1,其次为脑白质的投射纤维(内囊),再次为联合纤维(半卵圆中心)。当各种病变累及白质纤维束的轴突或髓鞘时,受累区域的 FA 有不同程度的下降,从而为白质结构的改变提供有价值的判断依据。

**1.2 研究进展** KONRAD 等<sup>[5]</sup>研究 CAD 患者白质纤维束异常程度时发现胼胝体、右前扣带和左侧运动区 FA 均下降,且以胼胝体下降最为严重,并发现提供了 CAD 患者纤维束之间连接的断裂、完整性破坏,长期发展可引起相关支配区域功能异常,可表现为认知、行为能力的下降。JANSEN 等<sup>[6]</sup>研究前额叶白质纤维束与认知灵活性时发现 CAD 患者前额叶白质纤维束完整性明显破坏,FA 下降明显,且变化出现早于其他脑功能区的,从而可见长期饮酒对额叶损害较重,且早期出现变化,同时完善 fMRI 时发现前额叶部激活增强,考虑为大脑的补偿机制,以弥补额叶的白质纤维束和神经功能的损伤,这可能成为 1 个保护因素,阻止饮酒过渡到酒精依赖。SMITH 等<sup>[7]</sup>研究饮酒与大脑白质纤维束完整性关系时发现胼胝体、前额叶、前运动区、辅助运动、运动、感觉、顶叶、颞叶、枕叶、边缘系统 FA 均有下降,可见饮酒对大脑影响广泛,可累及不同脑功能区,且揭示了 CAD 患者成瘾机制。

## 2 BOLD-fMRI

**2.1 成像原理** 利用大脑活动区域局部血液中氧合血红蛋白与去氧血红蛋白比例的变化所引起的局部组织中 T<sub>2</sub> 的变化,从而在 T<sub>2</sub> 加权像上可以反映出脑组织局部活动功能的一种 MRI 成像技术<sup>[8]</sup>。当某一脑区发生病变时,其神经元活动发生变化,脑功能图像上发生信号变化,通过捕获这些信号变化而发现

病变。

**2.2 研究进展** BAGGA 等<sup>[9]</sup>利用 fMRI 研究 CAD 患者抽象推理能力时发现患者右前额神经明显激活,涉及额下回、后中央回、上位顶叶小叶和枕颞脑回。可在 CAD 患者中观察到广泛的活化,表明减少了相关脑网络的代偿性作用。DAGER 等<sup>[10]</sup>研究不同饮酒程度对大脑激活区影响时发现,重度饮酒患者背侧纹状体激活明显增加,而轻度饮酒患者则是腹侧纹状体激活,说明轻、重度饮酒者激活脑区存在差异,且重度饮酒患者较轻度饮酒患者可见更明显的激活程度,揭示了重度饮酒患者代偿作用更加显著。ALBA-FERRARA 等<sup>[11]</sup>研究 CAD 患者脑皮质边缘的活动情况时发现,当给予酒精图片刺激,纹状体激活增强,考虑到纹状体在大脑中的作用编码奖励,其激活增强可能反映了适应性神经变化,以及参与奖励系统的脑皮质边缘系统的脆弱性,且可能影响的执行及控制能力和复发倾向,此外可见枕叶、颞叶、左侧海马激活减弱,考虑脑神经元直接损伤引起。CSERVENKA 等<sup>[12]</sup>研究青少年酗酒的脑区功能变化时发现,家族史阳性的青年酗酒者对酒精的激活程度高于的家族史阴性,尤其在右中枕叶和前扣带回;具有早期酗酒史的青年人在左前扣带/白质区域与非早期酗酒患者相比,对酒精提示有更大的激活作用。在不同性别中,左侧额中回的女孩酒精的激活程度高于男孩,提示神经代偿作用具有家族史、性别等方面的差异。

## 3 MRS

**3.1 成像原理** MRS 是利用 MRI 和化学位移作用,测量脑内有关区域中各种元素和化合物分子的波谱,借此了解局部脑神经元的活动状况。MRS 可检测多种化学物质的质子或原子核(<sup>1</sup>H、<sup>31</sup>P、<sup>23</sup>Na、<sup>13</sup>C、<sup>19</sup>F 等)的共振信号,应用于医学领域的主要有 <sup>1</sup>H-MRS 和 <sup>31</sup>P-MRS,其中以 <sup>1</sup>H-MRS 应用较为广泛<sup>[13]</sup>。

通常 MRS 检测的代谢物质有 N-乙酰基天门冬氨酸(N-acetyl-aspartate, NAA)、肌酸(creatine and phosphocreatine, Cr)、胆碱(choline, Cho)、肌醇、乳酸等。其中 NAA 为正常脑组织 <sup>1</sup>H-MRS 中第 1 大峰,仅存在于神经元内,不会出现于神经胶质细胞,是神经元密度和生存的标志<sup>[14]</sup>。NAA 水平的多少反映神经元的功能状况,其升高反映 NAA 代谢障碍,而降低幅度反映了其受损的严重程度<sup>[15]</sup>。Cr 是神经元内高能磷酸盐的储备形式,峰值一般较稳定,不随病理变化而变化,常作为其他代谢物信号强度的参照物<sup>[16]</sup>。Cho 是合成乙酰胆碱及磷脂酰胆碱的主要成分,反映细胞膜的代谢状态,在细胞膜合成旺盛时增加,见于损伤修复、肿瘤、胶质增生等,而 Cho 下降则代表细胞密度下降,见于痴呆、脑卒中等疾病<sup>[17]</sup>。

**3.2 研究进展** PRISCIANDARO 等<sup>[18]</sup>研究不同饮酒量对脑组织代谢物浓度影响后发现,轻度酒精依赖

患者背侧前扣带回皮质 NAA 浓度下降更明显,不同饮酒量可能导致神经元代谢的差异,表明了饮酒程度与神经元损伤程度呈正比。MURRAY 等<sup>[19]</sup>研究鸦片依赖与酒精依赖大脑代谢物浓度变化时发现酒精依赖患者脑干、中脑及脑桥的体积明显缩小,且 NAA/Cr 及 Cho/Cr 较正常对照组明显降低,还发现鸦片依赖者具有较低浓度的 NAA,Cr 和肌醇在背外侧前额叶皮层及前扣带皮层中,为治疗靶点提供一个新思路。FRISCHKNECHT 等<sup>[20]</sup>研究 CAD 患者海马代谢情况中发现,海马的 NAA/Cr 明显下降,且海马灰质体积缩小,在戒酒 2 周内海马 NAA 降低的趋势持续存在,考虑与戒酒时间短暂有关。DE-SOUZA 等<sup>[21]</sup>研究 CAD 患者左侧前额叶皮质中胆碱代谢物的变化情况时发现左侧前额叶皮质中 Cho 明显下降,戒酒后 Cho 仍处于低水平状态,对长期戒酒后复饮起重要作用。

#### 4 PWI

**4.1 成像原理** 通过测定组织的血流灌注而了解该区域的活动功能。目前有两种技术:动态磁敏感对比增强(dynamic susceptibility contrast,DSC)及动脉自旋标记(arterial spin labeling,ASL)。DSC 是利用外源性对比剂使血流灌注显像,而 ASL 则利用自身动脉血作为内源性对比剂,实现组织血流显像,较为安全、简单<sup>[22]</sup>。

**4.2 研究进展** DURAZZO 等<sup>[23]</sup>研究酒精依赖患者脑血流灌注情况时发现,额叶及顶叶均有不同程度的血液灌注减低,考虑为长期饮酒患者血液黏稠所致,当进行短期戒断后,发现顶叶灌注增多而额叶灌注无明显变化,经过 1 年治疗后,顶叶灌注水平恢复正常而额叶灌注仍低下,揭示了额叶不可逆的受损引起复饮。RICKENBACHER 等<sup>[24]</sup>研究 CAD 患者在不同性别间的关系时发现,长期饮酒者在脑灌注的方面存在一定的性别差异,男性双侧额叶区域明显灌注减低,而女性主要在左额叶及左顶叶灌注减低。JORDAAN 等<sup>[25]</sup>研究氟哌啶醇治疗后 CAD 患者脑血流灌注情况时发现,发现治疗后顶叶、颞叶、枕叶血流量增加,组织血流灌注的变化与症状的严重程度呈负相关,而额叶血流无明显变化,考虑额叶损伤为不可逆损伤,从而出现一系列临床症状。

#### 5 结语与展望

近年,各个 fMRI 的迅速发展,为 CAD 的早期诊断、早期治疗、复饮评估等提供了依据。大量学者利用 fMRI 对 CAD 的功能、代谢、微观纤维束变化进行了研究,提高 CAD 早期诊断的准确性,同时可对药物治疗后的患者进行疗效评估时提高量化依据。但目前仍不能直接利用影像学表现诊断 CAD,需结合患者病史及临床表现。在今后的研究中,CAD 的诊断方法需寻找新的视角,如脑电图、神经电生理检查、CT 灌注扫描等方面有待进一步研究及探索。

#### 参考文献

- [1] 中国医师协会神经内科分会脑与脊髓损害专业委员会. 慢性酒精中毒性脑病诊治中国专家共识(2018 年版)[J]. 中国神经医学杂志,2018,17(1):2-9.
- [2] XIAO P R,DAI Z Y,ZHONG J G,et al. Regional gray matter deficits in alcohol dependence: a Meta-analysis of voxel-based morphometry studies[J]. Drug Alcohol Depend,2015,153:22-28.
- [3] MONNIG M A,CAPRIHAN A,YEO R A,et al. Diffusion tensor imaging of white matter networks in individuals with current and remitted alcohol use disorders and comorbid conditions[J]. Psychol Addict Behave,2013,27(2):455-465.
- [4] ZOU Y K,MURRAY D E,DURAZZO T C,et al. Effects of abstinence and chronic cigarette smoking on white matter microstructure in alcohol dependence:Diffusion tensor imaging at 4T[J]. Drug Alcohol Depend,2017,175:42-50.
- [5] KONRAD A,VUCUREVIC G,LORSCHIEDER M,et al. Broad disruption of brain white matter microstructure and relationship with neuropsychological performance in male patients with severe alcohol dependence[J]. Alcohol,2012,47(2):118-126.
- [6] JANSEN J M,VAN HOLST R J,VAN DEN BRINK W A,et al. Brain function during cognitive flexibility and white matter integrity in alcohol-dependent patients, problematic drinkers and healthy controls[J]. Addict Biol,2015,20(5):979-989.
- [7] SMITH K W,GIERSKI F,ANDRE J,et al. Altered white matter integrity in whole brain and segments of corpus callosum, in young social drinkers with binge drinking pattern[J]. Addict Biol,2017,22(2):490-501.
- [8] ZAKINIAEIZ Y,SCHEINOST D,SEO D,et al. Cingulate cortex functional connectivity predicts future relapse in alcohol dependent individuals[J]. Neuroimage Clin,2017,13:181-187.
- [9] BAGGA D,SINGH N,SINGH S,et al. Assessment of abstract reasoning abilities in alcohol-dependent subjects:an fMRI study[J]. Neuroradiology,2014,56(1):69-77.
- [10] DAGER A D,ANDERSON B M,STEVENS M C,et al. Influence of alcohol use and family history of alcoholism on neural response to alcohol Cues in college drinkers[J]. Alcohol Clin Exp Res,2013,37(1):E161-E171.
- [11] ALBA-FERRARA L,MULLER-OEHRING E M,SULLIVAN E,et al. Brain responses to emotional salience and reward in alcohol use disorder[J]. Brain Imaging Behav,2016,10(1):136-146.
- [12] CSERVENKA A,BRUMBACK T. The burden of binge and heavy drinking on the brain:effects on adolescent and young adult neural structure and function[J]. Front Psychol,2017,8:1111.
- [13] KUEHN S,CHARLET K,SCHUBERT F,et al. Plasticity of hippocampal subfield volume cornu ammonis 2+3

- over the course of withdrawal in patients with alcohol dependence[J]. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(7): 806-811.
- [14] LEE P, ADANY P, CHOI I Y. Imaging based magnetic resonance spectroscopy (MRS) localization for quantitative neurochemical analysis and cerebral metabolism studies[J]. *Anal Biochem*, 2017, 529: 40-47.
- [15] LIU XI-LONG, LI LONG, LI JIAN-NENG, et al. Quantifying absolute glutamate concentrations in nucleus accumbens of prescription opioid addicts by using H-1 MRS [J]. *Brain Behav*, 2017, 7(8): e00769.
- [16] LIU X L, LI L, LI J N, et al. Reliability of glutamate quantification in human nucleus accumbens using proton magnetic resonance spectroscopy at a 70-cm wide-bore clinical 3T MRI system [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 686.
- [17] MEYERHOFF D, DURAZZO T C, ENDE G. Chronic alcohol consumption, abstinence and relapse: brain proton magnetic resonance spectroscopy studies in animals and humans [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2013, 13: 511-540.
- [18] PRISCIANDARO J J, SCHACHT J P, PRESCOT A P, et al. Associations between recent heavy drinking and dorsal anterior cingulate N-acetyl-aspartate and glutamate concentrations in non-treatment-seeking individuals with alcohol dependence [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40(3): 491-496.
- [19] MURRAY D E, DURAZZO T C, SCHMIDT T P, et al. Frontal metabolite concentration deficits in opiate dependence relate to substance use, cognition, and self-regulation [J]. *J Addict Res Ther*, 2016, 7(4): 286.
- [20] FRISCHKNECHT U, HERMANN D, TUNC-SKARKA N, et al. Negative association between MR-spectroscopic glutamate markers and gray matter volume after alcohol withdrawal in the hippocampus; a translational study in humans and rats [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2017, 41(2): 323-333.
- [21] DE-SOUZA R, ROSA M J, RODRIGUES T M, et al. Lower choline rate in the left prefrontal cortex is associated with higher amount of alcohol use in alcohol use disorder [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 563.
- [22] WANG Z, SUH J, DUAN D N, et al. A hypo-status in drug-dependent brain revealed by multi-modal MRI [J]. *Addict Biol*, 2017, 22(6): 1622-1631.
- [23] DURAZZO T C, GAZDZINSKI S, MON A A. Cortical perfusion in alcohol-dependent individuals during short-term abstinence: relationships to resumption of hazardous drinking after treatment [J]. *Alcohol*, 2010, 44(3): 201-210.
- [24] RICKENBACHER E, GREVE D N, AZMA S, et al. Effects of alcohol intoxication and gender on cerebral perfusion: an arterial spin labeling study [J]. *Alcohol*, 2011, 45(8): 725-737.
- [25] JORDAAN G P, WARWICK J M, NEL D G, et al. Alcohol-induced psychotic disorder: brain perfusion and psychopathology-before and after anti-psychotic treatment [J]. *Metab Brain Dis*, 2012, 27(1): 67-77.

(收稿日期: 2019-02-08 修回日期: 2019-05-16)

(上接第 3354 页)

- breathing, and childhood nocturnal enuresis: a population-based case-control study [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(12): 2293-2301.
- [29] 张艳平, 李晓艳. 合并变应性鼻炎的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征儿童免疫功能检测及分析 [J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2017, 25(3): 225-229.
- [30] XIE H, YIN J, BAI Y, et al. Differential expression of immune markers in the patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2019, 276(3): 735-744.
- [31] KRAMER M F, DE LA CHAUX R, DREHER A, et al. Allergic rhinitis does not constitute a risk factor for obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Acta Otolaryngol*, 2001, 121(4): 494-499.
- [32] ZHENG M, WANG X, GE S, et al. Allergic and non-allergic rhinitis are common in obstructive sleep apnea but not associated with disease severity [J]. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(8): 959-966.
- [33] 孟东蕊, 单希征, 赵艳丽. 儿童变应性鼻炎合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征早期诊断和治疗的临床研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(15): 1605-1607.
- [34] 陈燕燕, 陈玉赞. 伴过敏性鼻炎的鼾症病患儿手术联合舌下含服免疫治疗疗效观察 [J]. *贵州医药*, 2016, 40(7): 726-727.
- [35] ACAR M, CINGI C, SAKALLIOGLU O, et al. The effects of mometasone furoate and desloratadine in obstructive sleep apnea syndrome patients with allergic rhinitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2013, 27(4): e113-e116.
- [36] 张立坤, 邵东风, 谷彬, 等. 变应性鼻炎对成人阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的影响 [J]. *解放军医学院学报*, 2015, 36(11): 1106-1108.
- [37] LAVIGNE F, PETROF B J, JOHNSON J R, et al. Effect of topical corticosteroids on allergic airway inflammation and disease severity in obstructive sleep apnoea [J]. *Clin Exp Allergy*, 2013, 43(10): 1124-1133.
- [38] PARK C E, SHIN S Y, LEE K H, et al. The effect of allergic rhinitis on the degree of stress, fatigue and quality of life in OSA patients [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2012, 269(9): 2061-2064.

(收稿日期: 2019-01-12 修回日期: 2019-05-28)