

· 综 述 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.05.035

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191120.1038.008.html>(2019-11-20)

慢性酒精依赖者脑功能磁共振成像研究进展

陈 怡¹综述,余成新^{2△}审校

(1. 三峡大学第一临床医学院,湖北宜昌 443000;2. 湖北省宜昌市中心人民医院放射科 443000)

[摘要] 长期饮酒可导致人躯体或心理对酒精产生渴望或强烈的使用欲望,即酒精依赖,磁共振成像(MRI)是一种无创且高分辨率的研究方法,可用于研究慢性酒精依赖者大脑解剖结构及功能网络改变。该文主要从基于血氧水平依赖信号(BOLD)的任务态功能磁共振成像和静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)在慢性酒精依赖者脑功能变化方面的研究进行综述。

[关键词] 慢性酒精依赖者;静息态功能磁共振成像;任务态功能磁共振成像

[中图分类号] R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)05-0846-04

Study advances in functional magnetic resonance imaging of brain in chronic alcohol addicts

CHEN Yi¹, YU Chengxin^{2△}

(1. First College of Clinical Medical Science, Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000, China; 2. Department of Radiology, Yichang Municipal Central People's Hospital, Yichang, Hubei 443000, China)

[Abstract] Long-term alcohol consumption can lead to the human body or mentality to produce a strong desire or strong using requirement to alcohol, that is alcohol dependence. The magnetic resonance imaging (MRI) is a non-invasive and high-resolution research method, which can be used to explore the changes of brain anatomical structure and functional network in the patients with chronic alcohol dependence. This article mainly review the changes of brain function in the patients with chronic alcohol dependence from the aspects of resting-state functional magnetic resonance imaging and task-related functional magnetic resonance imaging based on blood oxygen level dependent signal (BOLD).

[Key words] chronic alcohol addicts; resting-state functional magnetic resonance imaging; task-related functional magnetic resonance imaging

长期过量饮酒会导致饮酒者心理或躯体对酒精产生渴望或强烈的使用欲望,即产生酒精依赖。酒精具有一定的神经细胞毒性及抑制作用,长期过量饮酒可对饮酒者躯体、心理甚至对社会等多方面造成严重损害,且对脑神经系统造成的损害尤为显著,可以造成饮酒者大脑结构和功能损伤,其临床表现是焦虑、抑郁、记忆力减退、控制能力下降甚至是人格改变等^[1]。美国精神病学协会 2013 年将“酒精滥用”和“酒精依赖”二者合称为酒精使用障碍,并制订了酒精使用障碍的诊断标准和分级标准,但是在临床中仍然缺乏客观的诊断依据。

为了全面阐述慢性酒精依赖的发病机制,多种影像学方法从结构和功能等方面对其进行研究并取得了一定的进展,如结构磁共振成像(structural magnetic resonance imaging, sMRI)和扩散张量成像(magnetic

resonance diffusion tensor imaging, DTI)可用于观察慢性酒精依赖者脑灰质与脑白质的体积变化及脑白质纤维束的损害情况,且 DTI 可通过白质纤维束的一致性及连接性来探究微观脑结构的完整性^[2];磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)可研究慢性酒精依赖者脑代谢情况;功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)则可研究慢性酒精依赖者脑功能网络连接的改变。基于血氧水平依赖信号(BOLD)的 fMRI 主要包括任务态和静息态两种。任务态是指在采集 fMRI 数据时,受试者需要执行特定的任务,如执行运动任务、思维活动及认知活动等,然后对受试者完成任务时脑区的激活及脑区功能连接进行分析。静息态是指受试者无需完成指定任务,只需保持清醒、闭眼及平静呼吸,固定头部及减少身体运动,尽量不做思维活动。静息态研究

相对简单且易操作,可以避免或减少复杂的任务刺激条件导致的脑激活差异,可得到较稳定的研究结果,可用于多中心、大样本的研究。

很多研究者利用 fMRI 研究了酒精依赖的机制并提出与酒精依赖相关的脑网络及神经环路,通过将些发生变化的脑网络及神经环路与酒精依赖者的行为进行联系,研究者发现酒精依赖的形成主要与 4 个脑网络的改变相关:奖赏系统(伏隔核及尾状核等)、记忆系统(杏仁核及海马等)、动机驱动系统(眶额皮质等)及认知控制系统(前额叶皮质及扣带回等)^[3]。长期饮酒导致饮酒者产生慢性酒精依赖,引起饮酒者脑内部分脑区及神经环路发生适应性改变或功能重组,当慢性酒精依赖者暴露于酒精甚至是酒精相关图片或酒精气味时,酒精引起的奖赏效应的记忆会导致奖赏及动机驱动神经环路活动增强,同时可降低认知控制环路的活动,从而造成慢性酒精依赖者无法控制地渴望饮酒。KOOB 等^[4]在其研究中提出 3 个与慢性酒精依赖相关的神经脑网络:大量饮酒/酒精中毒期(基底神经节网络的奖励和强化过程)、戒断/负面影响期(参与杏仁核延伸区和部分伏隔核的突出网络的作用)、成瘾/渴望饮酒期(条件激励过程中的显著网络与默认模式和执行控制网络的连接的变化)。有研究^[5]发现其他脑区(如丘脑及脑岛)也参与酒精依赖相关的脑网络及神经环路的组成,且同一个脑区可同时参与多个神经环路组成(如扣带回同时参与动机驱动和认知控制环路组成),甚至一些远隔脑区(如小脑)和神经环路(如注意及情感神经环路)也会对酒精依赖造成影响。以上是目 fMRI 对酒精依赖机制进行研究的概要总结,在下文中将会着重探讨任务态 fMRI 和静息态 fMRI(rs-fMRI)在慢性酒精依赖者脑功能网络方面的研究。

1 任务态 fMRI 在慢性酒精依赖者脑功能网络的研究

任务态 fMRI 可通过探测大脑在不同刺激及任务下神经活动的生理变化而进一步探究对应行为状态时脑功能网络的变化。CHANRAUD 等^[6]研究发现在执行同一项空间工作记忆任务时,酒精依赖者执行控制相关的脑区(双侧前额叶皮质)的激活减弱,且酒精依赖组与健康对照组呈现出不同的脑区激活模式,对照组主要是激活参与视觉空间工作记忆的背侧视觉皮层的枕顶叶系统;而慢性酒精依赖组激活的是参与陈述性记忆的腹侧视觉皮层的枕下颞部和边缘系统。酒精破坏了正常的脑功能神经通路,导致慢性酒精依赖者激活其他神经通路完成任务,慢性酒精依赖者不同脑区激活模式可能与其大脑功能重组相关。研究者^[7]发现慢性酒精依赖者在执行口头记忆任务时左额叶和右上小脑有更多的脑区激活,且酒精依赖者的左侧后扣带回和左小脑区域之间的功能连接增强。在叩击任务中,PARKS 等^[8]发现慢性酒精依赖

者右侧中央前回、左侧中央后回和颞回的激活显著增加,且只有慢性酒精依赖者的右侧中央后回、额回和左侧梭状回激活。这提示酒精依赖者完成指定任务的神经通路功能受损,其需要更多的脑区补偿性增加激活以完成指定任务。

DUPUY 等^[9]研究表明,丘脑皮质小脑神经网络的功能障碍可能是酗酒的一个主要诱因,手指的运动需要额叶和小脑系统支配,轻敲手指的任务态 fMRI 可以探索前小脑神经通路的完整性,酗酒者前额叶皮质与小脑下叶第八区、运动前区与小脑上叶第六区之间的功能连接降低,这一结果支持前小脑神经网络的功能障碍与酗酒相关,且小脑在弥补额叶区功能损害方面有潜在作用。CHARLET 等^[10]研究指出慢性酒精依赖者的中扣带回皮质与后扣带回皮层及内侧前额皮质的功能连接减弱,而与中脑和眶额前部脑区的连接增强,且酗酒者中脑-中扣带回皮质连接在执行较困难的任务时增强,提示脑功能恢复可能由脑功能网络适应或重组来介导。COURTNEY 等^[11]利用种子点法(右壳核)研究了酒精依赖严重程度与额叶纹状体功能网络连接的关系,结果发现酒精依赖程度更加严重的患者壳核和前额叶区域(如前岛叶、前扣带回和内侧前额叶皮质)之间的功能连接减弱;另外,额叶纹状体功能网络连接的降低与奖励预测错误有关,这提示奖励网络在调节慢性酒精依赖者的冲动行为方面可能发挥着重要作用。

2 静息态脑功能成像

任务态 fMRI 是通过在执行任务时显示的特定脑活动的异常来推断脑区的功能改变,但是后来研究发现在没有执行任务时,即受试者处于静息状态下,脑区之间 BOLD 信号同步的低频自发性波动也可以反映大脑的功能连接^[12]。慢性酒精依赖会影响认知、感觉运动和情感处理等多个大脑网络。慢性酒精依赖者会发生功能性网络去分化,类似于衰老中的去分化过程,其特征是不典型的激活模式及脑区之间无法有效传递信息^[13]。目前 rs-fMRI 主要是从局部脑区、功能连接、功能网络 3 个方面研究慢性酒精依赖者的脑区异常活动,本文主要是从静息态功能网络方面探讨慢性酒精依赖者的脑功能变化。

FEDE 等^[14]提出在中度至重度酒精依赖者中,静息功能连接可以预测酒精依赖的严重程度。有研究^[15]指出慢性酒精依赖者与健康组存在类似的静息态脑功能网络连接,但是慢性酒精依赖者部分脑网络内连接减弱以及与其他脑网络广泛连接,涉及的脑网络包括奖赏网络及执行控制网络等,这种功能网络的变化与认知能力变差和情绪改变有关。其可能机制是慢性酒精依赖者这些脑网络无法达到神经功能一致,从而激活这些脑网络或系统之外的脑区,造成慢性酒精依赖者情绪和行为发生改变。目前对于慢性酒精依赖者脑神经机制主要有以下 3 个方面解释^[16]:

(1)网络缺陷,即慢性酒精依赖者的控制行为能力相关脑网络的功能连接减弱;(2)补偿性神经能力,慢性酒精依赖者需要克服功能网络区域中主要节点脑区的处理缺陷,即与完成正常任务绩效激活的相关脑区相比,慢性酒精依赖者完成任务相关的脑区间有更强的功能连接或者需要激活更多额外的脑区;(3)网络去分化,与对照组相比,慢性酒精依赖者更强的脑区间功能连接或额外激活的脑区与不良的行为结果有关。短期戒酒者静息状态下左侧后扣带回和小脑区 BOLD 信号同步性低于对照组,这种异常的同步性可能反映了处理效率低下和功能连接中断,即阻止脑区之间的信息有效传递,这与酒精中毒的病理生理模型一致^[17]。

ZHORNITSKY 等^[18]观察到长期戒酒者奖励网络和执行控制网络的功能连接恢复状态(伏隔核和膝下扣带皮层作为种子点)与短期戒酒者不同,长期戒酒者静息状态下奖赏网络内 BOLD 信号同步性逐渐降低,而在执行控制网络中 BOLD 信号同步性则逐渐增强。这表明在长期戒酒期间,维持戒酒的行为与奖赏网络以及执行控制网络的功能变化相关。此外执行控制网络内的功能连接强度与认知灵活性相关,奖励网络内的功能连接强度与短期戒酒中破坏性行为的次数相关,这种渐进的适应机制使戒酒者能够抑制并成功地停止可能导致饮酒的行为^[19]。KOHNO 等^[20]研究发现慢性酒精依赖患者纹状体内以及纹状体与岛叶、前扣带回皮质的功能连接增强,与对照组相比,长期戒酒者腹侧纹状体和背侧纹状体之间的功能连接减弱,腹侧纹状体和脑岛之间的功能连接增强。渴望饮酒的行为可能与腹背侧纹状体相关,腹侧纹状体与刺激-奖励行为相关,而背侧纹状体在目标导向和强迫性酒精寻求行为中有至关重要的作用。

ZHU 等^[21]发现重度酒精依赖者的左侧执行控制网络、基底节区、感觉运动和初级视觉网络的网络连接强度明显低于对照组,而左侧执行控制网络连接强度与饮酒呈负相关,且行为执行控制网络功能连接受损与慢性酒精依赖评分之间存在负相关。慢性酒精依赖对大脑功能连接有负面影响,特别是在执行控制网络中,在这个网络中改变的功能连接可能是控制功能障碍的一个潜在机制,并导致无法抑制饮酒行为。VERGARA 等^[22]利用静息状态下的动态功能连接发现感觉以及运动网络的功能连接显著降低。背侧前额皮质和额叶中回是这一网络的两个关键节点,它们分别参与自上而下的注意力集中和情感处理(情绪感知和调节),这些关键脑区之间的功能连接减低与无法控制饮酒行为相关^[23]。BJORK 等^[24]研究了慢性酒精依赖者多个静息态功能网络,其发现注意网络和视觉网络有更加广泛的功能连接,这支持功能网络补偿的神经机制。ZILVERSTAND 等^[25]研究发现默认网络、突显网络、执行控制网络及奖赏网络内部功

能连接减弱,网络之间的功能连接增强与控制能力和情绪变化相关。

3 总结及展望

功能 fMRI 是一种高分辨率且无创的研究方法,可以用来研究脑功能的变化,在研究慢性酒精依赖中枢机制中有重要的价值。任务态 fMRI 研究表明慢性酒精依赖者正常的脑功能神经通路受到损害,从而导致慢性酒精依赖者激活其他神经通路完成任务,且慢性酒精依赖者大脑可能发生了功能适应及功能重组。rs-fMRI 研究表明酒精依赖会影响大脑的多个网络,包括认知、感觉运动和情感过程,慢性酒精依赖者执行控制网络及奖赏网络的功能连接异常刺激患者饮酒且无法抑制饮酒的冲动。因此通过研究慢性酒精依赖患者脑发生的神经环路变化机制,可为治疗提供新的方向;可以通过药物降低酒精对慢性酒精依赖者奖赏系统的刺激作用,如将药物的刺激增强效应转变为痛苦的感觉;增强前额叶脑区的控制功能,如认知治疗等。目前的研究主要探讨了静息态执行控制网络及奖赏网络的变化,但是酒精依赖者的默认网络、情感网络及视觉网络等都与对照组存在差异,这值得进一步探究。

参考文献

- [1] 赵长江,余成新.酒精依赖者静息态脑功能磁共振成像研究进展[J].广东医学,2016,37(20):3139-3141.
- [2] 聂鸿雁,陈军.慢性酒精依赖患者脑的结构及功能 MRI 研究进展[J].中国医学影像技术,2017,33(12):1902-1906.
- [3] CSERVENKA A,NAGEL B J. Neuroscience of alcohol for addiction medicine: neurobiological targets for prevention and intervention in adolescents[J]. Prog Brain Res,2016,223(7):215-235.
- [4] KOOB G F,VOLKOW N D. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis[J]. Lancet Psychiatry,2016,3(8):760-773.
- [5] KIM S,IM S,LEE J, et al. Disrupted control network connectivity in abstinent patients with alcohol dependence [J]. Psychiatry Investig, 2017,14(3):325-332.
- [6] CHANRAUD S,PITEL A L,MULLER-OEHRING E M, et al. Remapping the brain to compensate for impairment in recovering alcoholics[J]. Cereb Cortex,2013,23(1):97-104.
- [7] GRANATO A,DERING B. Alcohol and the developing brain: why neurons die and how survivors change[J]. Int J Mol Sci,2018,19(10):

- 1422-1467.
- [8] PARKS M H, GREENBERG D S, NICKEL M K, et al. Recruitment of additional brain regions to accomplish simple motor tasks in chronic alcohol-dependent patients[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2010, 34(6):1098-1109.
- [9] DUPUY M, CHANRAUD S. Imaging the addicted brain: alcohol[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2016, 129(4):1-31.
- [10] CHARLET K, ROSENTHAL A, LOHOFF F W, et al. Imaging resilience and recovery in alcohol dependence [J]. *Addiction*, 2018, 113(10):1933-1950.
- [11] COURTNEY K E, GHAREMANI D G, RAY L A. Fronto-striatal functional connectivity during response inhibition in alcohol dependence[J]. *Addict Biol*, 2013, 18(3):593-604.
- [12] BZDOK D, EICKENBERG M, VAROQUAUX G, et al. Hierarchical region-network sparsity for high-dimensional inference in brain imaging[J]. *Inf Process Med Imaging*, 2017, 102(6):323-335.
- [13] JI L, PEARLSON G D, HAWKINS K A, et al. A new measure for neural compensation is positively correlated with working memory and gait speed[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10(1):71.
- [14] FEDE S J, GRODIN E N, DEAN S F, et al. Resting state connectivity best predicts alcohol use severity in moderate to heavy alcohol users [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22:101782.
- [15] VERGARA V M, LIU J, CLAUS E D, et al. Alterations of resting state functional network connectivity in the brain of nicotine and alcohol users[J]. *Neuroimage*, 2017, 151(5):45-54.
- [16] CAMCHONG J, STENGER V A, FEIN G. Resting-state synchrony in short-term versus long-term abstinent alcoholics[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013, 37(5):794-803.
- [17] ZHENG H, KONG L, CHEN L, et al. Acute effects of alcohol on the human brain: a resting-state fMRI study[J]. *Biomed Res Int*, 2015(1):947529.
- [18] ZHORNITSKY S, IDE J S, WANG W, et al. Problem drinking, alcohol expectancy, and thalamic resting-state functional connectivity in nondependent adult drinkers [J]. *Brain Connect*, 2018, 8(8):487-502.
- [19] FEIN G, CAMCHONG J, CARDENAS V A, et al. Resting state synchrony in long-term abstinent alcoholics: effects of a current major depressive disorder diagnosis[J]. *Alcohol*, 2017, 59(11):17-25.
- [20] KOHNO M, DENNIS L E, MCCREADY H, et al. Executive control and striatal resting-state network interact with risk factors to influence treatment outcomes in alcohol-use disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2017, 8(10):182.
- [21] ZHU X, DU X, KERICH M, et al. Random forest based classification of alcohol dependence patients and healthy controls using resting state MRI[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 676(6):27-33.
- [22] VERGARA V M, WEILAND B J, HUTCHINSON K E, et al. The impact of combinations of alcohol, nicotine, and cannabis on dynamic brain connectivity[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(4):877-890.
- [23] KOHNO M, DENNIS L E, MCCREADY H, et al. Executive control and striatal resting-state network interact with risk factors to influence treatment outcomes in alcohol-use disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2017, 8(1):182.
- [24] BJORK J M, GILMAN J M. The effects of acute alcohol administration on the human brain: insights from neuroimaging[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 84(9):101-110.
- [25] ZILVERSTAND A, HUANG A S, ALIA-KLEIN N, et al. Neuroimaging impaired response inhibition and salience attribution in human drug addiction: a systematic review[J]. *Neuron*, 2018, 98(5):886-903.

(收稿日期:2019-05-26 修回日期:2019-11-29)