

# 海洛因依赖者抑制控制功能的损伤机制及其可逆性\*

杨玲 张更生 赵鑫

(西北师范大学心理学院, 兰州 730070)

**摘要** 抑制控制障碍是海洛因依赖者认知功能受损的核心问题,是影响复吸的关键因素。大量研究证实了海洛因依赖者抑制控制功能的受损,并且发现长期药物滥用者额叶、前扣带回皮层、中脑腹侧被盖区、伏隔核、脑岛等相关脑区活动存在异常。以往研究表明海洛因依赖者抑制控制功能受损是一种持久性的、不可逆的脑损伤,但最近一些研究却提供了毒品戒断者抑制控制功能生物性恢复的证据。未来的研究应该更加关注多重冲突条件下海洛因依赖者抑制控制功能的研究,并且在戒毒实践中根据海洛因戒断者自身特点进行区分性治疗。

**关键词** 海洛因依赖者;海洛因戒断者;抑制控制;前额叶皮层;中脑边缘多巴胺系统

**分类号** B845

近年来,我国吸毒人员数量有增无减,截至2012年5月底,全国累计吸毒人员已多达222万名,相比上一年增长了23.7%。毒品分为传统毒品(如海洛因、鸦片等阿片类毒品)和新型毒品(如冰毒、k粉等),目前国内吸毒人群以滥用海洛因等阿片类毒品为主,因此毒品戒断尤其是对海洛因戒断的深入研究对于全国和谐社会的构建具有极其重要的意义。毒品戒断主要包括生理戒断、心理戒断以及社会回归三个阶段,目前在世界范围内的戒毒实践中,基本能够实现毒品的生理戒断,但是彻底的心理戒断却很困难,主要表现为冲动性药物寻求与复吸行为(Baler & Volkow, 2006)。毒品复吸问题是当前戒毒实践中面临的重大难题,也是药物成瘾研究领域备受关注的科学问题。毒品复吸的影响因素是多方面的,但对于具有多次复吸行为的毒品依赖者来说,研究者们更倾向于认为复吸行为的产生是由于毒品依赖者长期的药物滥用致使其大脑功能损伤,具体表现在抑制控制功能的受损(Li et al., 2007; Feil et al., 2010)。由于毒品依赖者抑制控制能力较弱,当他们暴露于

毒品相关线索时,会表现出一种无意识的行为趋近倾向(Field, Kiernan, Eastwood, & Child, 2008; Wiers, Rinck, Dictus, & van Den Wildenberg, 2009),最终导致复吸行为的产生。毒品问题日益严重,有关毒品依赖者抑制控制功能的研究也更加受到了研究者的关注(Wan, Baldridge, Colby, & Stanford, 2010; Connolly, Foxe, Nierenberg, Shpaner, & Garavan, 2012; Mayer, Wilcox, Teshiba, Ling, & Yang, 2013; Prisciandaro, Myrick, Henderson, McRae-Clark, & Brady, 2013; Hester, Bell, Foxe, & Garavan, 2013)。因此,探讨毒品依赖者的抑制控制功能对于毒品依赖者的心瘾戒除具有重要意义。而鉴于我国吸毒人群中大部分以吸食海洛因为主,所以开展海洛因依赖者抑制控制功能的研究对于我国目前的戒毒实践尤为重要。

## 2 抑制控制的概念、类型及其研究范式

### 2.1 概念与类型

研究者主要从心理与行为两方面对抑制控制进行界定。行为方面,研究者认为抑制控制是个体在追求认知表征目标时对无关刺激的反应抑制能力(Rothbart & Posner, 1985),并以此抑制优势反应和习惯,调节适当的行为以满足复杂任务的要求,适应不断变化的环境(Li, Yan, Sinha, & Lee, 2008)。另外也有研究者综合考虑了心理与行为两

收稿日期: 2013-07-29

\* 国家自然科学基金(31360233, 31300838)和教育部人文社会科学研究一般项目(13YJC190032)资助。

通讯作者: 赵鑫, E-mail: psyzhaoxin@nwnu.edu.cn

方面的因素,将抑制控制界定为抑制或压抑与当前任务无关但具有支配性的想法或行为的能力(Garavan, Ross, & Stein, 1999),使个体心理与行为灵活适应当前目标(Blasi et al., 2006)。尽管抑制控制的界定尚未统一,但目前研究者比较认同抑制是所有减少或制止神经、心理或行为活动的机制(Clark, 1996)。

抑制控制包括多个方面,不同的研究者对抑制控制的分类有所不同。首先,根据主动性与否,将抑制控制分为被动的反应性抑制和主动抑制(Logan & Cowan, 1984),其中被动的反应性抑制是指克服某项加工后产生的副效应,或在后续加工中必须要克服的残余效应。其次,根据个体的意识状态,将抑制分为自动抑制与有意抑制(Nigg, 2000)。自动抑制是一种自动发生的前意识加工过程,个体为成功地加工有关的项目必须压抑自动激活的无关项目,但其实个体通常并不能意识到这种压抑的过程。有意抑制是指根据实验要求,有意识地抑制来自内部或外部的无关刺激的加工,如 Stop-signal 任务。此外,抑制控制也可分为冲突抑制和反应抑制(Booth et al., 2004; Aron, Robbins, & Poldrack, 2004; Lubman, Yücel, & Pantelis, 2004; Brydges et al., 2012)。冲突抑制是基于不同的刺激维度所产生,用以抑制竞争刺激的干扰;反应抑制指抑制不符合当前需要的或不恰当行为反应的能力。

## 2.2 基本研究范式

目前研究中,冲突抑制的研究范式主要有 Stroop 任务和 Flanker 任务;反应抑制的研究范式主要有 Go/No-Go 任务、oddball 范式和 Stop-signal 范式等。下面针对研究中常用的 Stroop 任务、Go/No-Go 任务以及 Stop-signal 范式做简要介绍。最早的 Stroop 任务是研究言语过程中的一种实验方法,在测验中使用一系列的颜色词(红、绿等),但词意与书写该词的颜色不匹配,例如“红”字用绿色写,“绿”字用黄色写等。实验中当要求被试尽快说出字的颜色时,被试常常自动的先把字读出来,这就是颜色命名过程与读字过程的竞争。由于阅读是一种自动化的加工,从而影响了有意的颜色命名的过程(Stroop, 1935)。如今,Stroop 任务已经广泛的应用到各种领域之中。例如,海洛因依赖者抑制控制功能的研究中,研究者利用 Stroop 任务测验被试的冲突抑制能力。结果发现

当要求被试命名用“红”墨水写成的“绿”字和用同一颜色写成的无意义刺激时,前者的反应时比后者更长。另外,比较海洛因依赖组与正常组在该类任务下的反应时的长短,从而确定海洛因依赖者冲突抑制能力是否受损。目前 Stroop 任务是研究冲突抑制中最为广泛的实验范式。反应抑制的主要研究范式之一 Go/No-Go 任务主要包含两类刺激,即 Go 刺激和 No-Go 刺激。实验中要求被试对 Go 刺激快速的做出按键反应,对 No-Go 刺激不做反应。由于对 Go 刺激形成了优势反应倾向,当 No-Go 刺激出现时,被试对优势反应的抑制就需要更多的注意资源,从而获得更明确的 No-Go 反应模式(Simmonds, Pekar, & Mostofsky, 2008)。在海洛因依赖者抑制控制功能的研究中,可以将海洛因相关线索图片作为 Go 或 No-Go 刺激,从而进一步匹配了研究目的与研究对象的特殊性。此外,相较于 Go/No-Go 任务,Stop-signal 范式则是一种在赛马模型(horse-race model)基础上建立起来的任务难度较高的反应抑制范式,包括了对实验任务的反应和对停止信号的反应停止两个基本过程。实验要求被试对呈现在电脑屏幕上的靶刺激做出相应的按键反应,在靶刺激出现之后的某一个不可预期的时间间隔点上发出一个停止信号,此时被试则要抑制住先前的行为倾向,停止行为。海洛因依赖者行为冲动性较高,Stop-signal 范式则能更加直接的测验成瘾者的行为抑制能力。但由于被试的特殊性,有时并不能保证实验任务的正确率。

## 3 海洛因依赖者抑制控制功能研究现状

### 3.1 抑制控制功能的受损

有关海洛因依赖者抑制控制功能的研究中,研究者们关注的首要问题是海洛因依赖者的抑制控制功能是否正常。目前大量的研究表明,长期药物滥用最终会导致海洛因依赖者抑制控制功能的受损(杨闯,周家秀,2004; Fishbein et al., 2007; 杨波等,2009)。

在我国,毒品依赖者大都以吸食海洛因为主,国内研究者也比较关注对海洛因依赖者的研究。在行为层面上,有研究发现海洛因依赖者在完成 Stroop 任务的总时间、错误次数等方面显著高于对照组(杨闯,周家秀,2004),研究者认为产生该结果的原因在于海洛因依赖者的大脑执行功能存

在一定程度上的损伤。但也有研究发现海洛因依赖者和正常被试在反应时和错误率方面并不存在显著性差异(杨波等, 2009)。两项研究结论并不一致, 原因在于后者采用的 Go/No-Go 任务比 Stroop 任务要更加简单, 可能并不足以引起行为层面上的显著差异。在脑电方面, 张昌勇和何纯正(2000)就较早的运用 ERP 技术并在实验中采用听觉 oddball 范式对海洛因依赖者认知功能进行研究, 结果发现海洛因依赖者的 P3 潜伏期显著增长。而 P3 可能与抑制控制有关(Enriquez-Geppert, Konrad, Pantev, & Huster, 2010), P3 的异常提示受试者的前额叶功能减退以及与之相关的认知功能障碍(李雪冰, 罗跃嘉, 2006)。因此, 研究者认为海洛因依赖者存在认知功能障碍, 并且这一结果在其随后的研究中得到了证实(张昌勇, 徐汉明, 2004)。研究者通过对海洛因依赖者和正常人 P3 地形图进行 12 天前对照观察, 结果显示海洛因依赖者较正常人 P3 波形不稳、粗糙、变异性大, 两次实验 P3 的潜伏期均明显延长。另外, 杨波(2009)的研究中虽然行为数据差异性不显著, 但在脑电层面却发现海洛因成瘾者相对较大的 Go-N2 波幅, 研究者认为这是由于海洛因成瘾者的前中央区皮层抑制控制功能异常所致。国外有关海洛因戒断的研究相对较少, 但同样得到了一致性的结论。例如, Fishbein 等人(2007)通过一系列的神经认知实验任务测查了海洛因依赖者、酒精依赖者、海洛因和酒精共用者以及正常对照组前额叶皮层的认知协调能力, 结果表明所有的药物滥用者均表现出认知功能受损。另外, 在 Stroop 干扰任务的操作上, 海洛因依赖者认知灵活性以及冲突抑制能力显著降低(Fishbein et al., 2007)。上述研究表明海洛因依赖者确实存在抑制控制功能的损伤, 该结论已得到研究者们的普遍认可。但是毒品依赖者抑制控制功能受损的具体原因, 仍值得我们进一步的探讨。

### 3.2 抑制控制功能受损的原因: 来自神经生理学方面的证据

抑制控制的调控涉及到前额叶系统和中枢边缘多巴胺系统的双重控制; 另外其它相关脑区的受损也会影响海洛因依赖者的抑制控制能力。

#### 3.2.1 前额叶系统

前额叶(prefrontal cortex, PFC)系统主要由眶额叶皮层(orbital frontal cortex, OFC)、前扣带回皮

层(anterior cingulate cortex, ACC)、背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、额下回(inferior frontal gyrus, IFG)、腹外侧前额叶皮层(ventrolateral prefrontal cortex, vlPFC)等部分组成, 对于个体的抑制控制功能尤为重要(Egner, 2011), 海洛因依赖者抑制控制功能减弱与前额叶系统失调息息相关。正常个体在 Go/No-Go 任务操作时, 右侧 IFG 显著激活(Simmonds et al., 2008), 而毒品依赖者却表现出右侧 IFG 功能失调(Goldstein & Volkow, 2011), 即使在实验中给成瘾者注射海洛因, 其右侧 IFG 也未出现急性用药效应, 反而活动程度更加降低了, 并表现出较差的抑制控制能力(Schmidt et al., 2013)。可见, 海洛因的使用严重影响了个体右侧 IFG 功能, 而该脑区可能与反应抑制能力有关。袁飞、袁艺、刘银社、赵军和翁旭初(2011)的研究中选取 17 例慢性海洛因成瘾者和 17 名健康对照者, 首先进行头部结构性核磁共振(structural magnetic resonance imaging, sMRI)扫描, 然后对海洛因成瘾者及健康对照者在执行 stop-signal 任务的同时进行功能性核磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)扫描, 结果发现海洛因成瘾组对停止信号的反应时显著长于对照组, 并且在右侧 DLPFC、右侧腹侧前额叶、ACC 等脑区的激活强度都显著弱于对照组被试, 而在双侧纹状体和杏仁核, 海洛因组的激活强于对照组。研究者认为右侧 PFC 是执行抑制功能的主要脑区, 扣带回与错误监控等能力密切相关, 杏仁核一直被视为是冲动性的关键结构。长期海洛因滥用导致个体抑制控制能力降低, 冲动性增强, 从而更进一步促进了个体药物寻求与复吸行为(袁飞等, 2011)。Lee 等人的研究同样发现了海洛因依赖者冲动性与错误率的提高, 并且 ACC 激活水平显著降低(Lee et al., 2005)。抑制性控制环路包括 ACC、额叶下部皮质及外侧 OFC 等, 由于额叶以及 ACC 的功能受损, 导致抑制控制环路受损, 从而使成瘾者抑制控制能力降低(Hester & Garavan, 2004)。冲突监控理论(conflict monitoring theory)认为认知控制包括两个过程: 与 ACC 相关的评价过程以及与背侧 PFC 相关的执行过程。当外界刺激信息传入大脑后, 个体首先对其进行评价, 然后再决定是否产生行为以及产生何种行为。即 ACC 负责检测信息加工进程中的冲突信号, 并将信号传递到 PFC 以及其他区域来对

行为进行调节和控制。研究表明,海洛因依赖者由于长期的药物滥用致使 ACC 及 PFC 功能受损,故其对相关线索刺激评价过程与执行过程会出现障碍,这种障碍有可能进一步导致药物滥用或复吸行为的产生。

除了 fMRI 的研究外,在 sMRI 的研究中同样发现了海洛因依赖者前额叶部分脑区的异常。例如,海洛因依赖者右侧 PFC、双侧 ACC (Liu et al., 2009)和右侧 OFC (朱佳等, 2012)灰质体积的缩减,以及阿片类药物使用者双侧前额叶皮层灰质密度的减小(Lyoo et al., 2006)。抑制控制功能受损会导致冲动性行为,而脑成像的研究中发现海洛因依赖者前额叶灰质体积的减少与冲动性行为密切相关(Qiu et al., 2013)。不同类型的毒品对脑机制的损伤是不一样的(Verdejo-García & Pérez-García, 2007),海洛因与可卡因、大麻等相比,海洛因对人的中枢神经系统具有更强的抑制性,极易成瘾,一旦成瘾戒除很难。尽管如此,在可卡因(Garavan, Kaufman, & Hester, 2008; Barrós-Loscertales et al., 2011)等其它毒品戒断研究中同样发现了个体前额叶系统功能失调。总之,前额叶功能不仅包括作出决策和抑制冲动等高级认知功能,还对外来刺激进行分析和整合,对其重要性和动机价值进行评判。前额叶受损的病人决策能力下降,倾向于选择近期的奖赏而不顾远期的损害,对认识、行为的冲动抑制能力下降(袁飞等, 2011)。

### 3.2.2 中脑边缘多巴胺系统

中脑腹侧被盖区(Ventral tegmental area, VTA)是多巴胺能神经元集中的重要核团之一,由 VTA 多巴胺能神经元投射到边缘系统有关脑区的通路,称之为中脑边缘多巴胺系统(mesolimbic dopamine system) (顾钧, 杨国栋, 2004)。中脑边缘多巴胺系统是脑内奖赏或强化系统的主要结构,其奖赏回路由 VTA、伏隔核(nucleus accumbens, NAc)和杏仁核等构成。

fMRI 研究表明,当被试暴露于海洛因相关线索时,海洛因依赖者中脑边缘多巴胺系统和前额叶皮层均得到激活,并且报告渴求感增强(Li, Wang, et al., 2012)。王亚蓉等人(2010)的研究中选取 12 例海洛因成瘾者和 12 名健康对照者,实验要求被试观看与药物线索相关的图片和中性图片,同时进行 fMRI 扫描。结果发现被试暴露于视觉药物线索前后,海洛因成瘾者渴求程度变化显著;

另外,边缘系统、前额叶皮层、颞叶等脑区得到激活,尤其是双侧 NAc,其激活程度与成瘾者渴求程度呈直线正相关(王亚蓉等, 2010)。研究者认为海洛因成瘾涉及到大脑奖赏环路,视觉空间注意力等脑区,并且 NAc 的功能异常与海洛因线索诱导的渴求相关。在动物成瘾方面,研究者对海洛因成瘾复吸大鼠 VTA、NAc 的超微结构以及全脑多巴胺递质含量变化做了研究,结果表明随着大鼠复吸次数的增加,其 VTA、NAc 神经元出现变性、凋亡、胀亡等超微结构改变,并且海洛因成瘾复吸大鼠全脑多巴胺含量均显著高于对照组(周燕, 叶峻, 韦献良, 韦世秀, 2005)。上述研究表明,中脑边缘多巴胺系统与海洛因成瘾息息相关,尤其是 VTA 与 NAc。其中, VTA 内含有大量的  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)能神经元,主要作用是抑制多巴胺细胞并且对其它结构产生影响,比如脚桥被盖核、谷氨酸能的神经元等。正常情况下, VTA 区的多巴胺能神经元的活动受到中枢神经系统中抑制性神经传达物质 GABA 能神经元的紧张性抑制,当阿片类药物与 GABA 能神经元上存在的  $\mu$  受体结合后,可抑制 GABA 能神经元,减少 GABA 的释放,从而取消对于多巴胺能神经元的紧张性抑制,使释放到 NAc 区的多巴胺量增加,导致个体产生陶醉感和愉悦感,并通过不断强化最终导致了成瘾行为(王玢, 罗非, 韩济生, 1998; Pierce & Kumaresan, 2006)。

### 3.2.3 其它相关脑区受损

海洛因成瘾与前额叶皮层和中脑边缘多巴胺系统活动密切相关,除此,在海洛因戒断的研究中也发现了其他脑区活动的异常。例如, Lee 等人(2005)的研究发现海洛因依赖者 ACC 激活程度降低,而双侧顶下小叶、左侧颞中回却显著激活(Lee et al., 2005),同样也有研究发现海洛因依赖者右侧豆状核、脑岛激活程度较高(袁飞等, 2011); sMRI 研究发现海洛因依赖者左侧辅助运动皮层灰质体积缩减(Liu et al., 2009),以及阿片类药物依赖者双侧脑岛,双侧颞上回皮质,左侧梭状回等脑区灰质密度的减小(Lyoo et al., 2006)。相较于两大系统在药物成瘾中的重要作用,上述部分脑区确实容易被研究者所忽略,但是 PET 研究表明,阿片受体结合力在岛叶皮质较高,这说明脑岛在维持成瘾中起重要作用,也许是治疗成瘾的重要

位置(Ohara et al., 2003)。然而, 近期却有研究表明毒品依赖者较弱的抑制控制能力并非源于后天毒品滥用所导致的两大系统功能失常或是其它相关脑区的受损, 而是由遗传所致, 即毒品依赖者较弱的抑制控制能力是出现在药物依赖之前, 是先天性的(Ersche et al., 2012)。关于这一观点, 仍有待于进一步的研究与证实。

#### 4 海洛因依赖者抑制控制功能的可逆性?

长期的海洛因滥用导致个体抑制控制功能严重受损, 这一结果又反过来促进了海洛因依赖者冲动性的药物寻求及复吸行为。目前已经有大量的研究证实了海洛因依赖者由于长期药物滥用所导致的抑制控制功能的受损(张昌勇, 何纯正, 2000; Lee et al. 2005, Constantinou et al., 2010; Schmidt et al., 2013), 那么这种受损的抑制控制功能是否能够通过短期或长期的药物戒断得以恢复?

##### 4.1 不可逆性

研究表明, 不管是进行短期还是长期的药物戒断, 海洛因依赖者受损的抑制控制功能都难以恢复(Fu et al., 2008; Preller et al., 2012; Li, Zhang, et al., 2012)。

根据海洛因成瘾个体当前的戒断状态, 可以将其分为海洛因依赖者和海洛因戒断者。海洛因依赖者指的是一直持续使用海洛因的个体; 海洛因戒断者则是指曾经使用过海洛因, 而目前正处于药物戒断期间的个体。行为研究表明, 海洛因依赖者在实验任务中的反应时和错误率显著高于正常个体(杨闯, 周家秀, 2004), 较为冲动, 冒险决策等, 这些行为表现表明海洛因依赖者抑制控制能力较差或功能受损。而关于海洛因戒断者的研究中, 研究者通过拉/推任务考察了男性海洛因戒断者对毒品及中性刺激的行为趋近和回避反应, 结果发现海洛因戒断者对药物相关刺激的趋近反应时显著快于中性刺激, 总体反应时显著长于正常被试(Zhou et al., 2012)。同时, 海洛因戒断者对药物相关线索仍然保持较高的渴求感(Zhao et al., 2012)并且存在决策缺陷(Li, Zhang, et al., 2012)。可见, 即使进行药物戒断, 海洛因戒断者和正常人在行为表现上依然存在差异。脑成像方面, 研究者发现正常个体在 Go/No-Go 任务操作时激活

的脑区主要包括: 双侧额中回、ACC、脑岛、双侧 IFG 以及边缘系统等, 而海洛因戒断者只在双侧额上回和左侧额中回脑区发现激活(Fu et al., 2008)。另外, 短期海洛因戒断者的研究中发现其 NAc、OFC、ACC 等脑区激活水平降低(Li, Wang, et al., 2012)。海洛因依赖者与戒断者在行为表现和脑区激活程度上几近一致, 均有异于正常个体。海洛因依赖者抑制控制能力较差源于前额叶皮系统以及中脑多边缘多巴胺系统失常, 而在海洛因戒断者的研究中仍然发现了个体 NAc、OFC、ACC、IFG 等脑区活动异常。这种差异的本质可能主要在于病人组前额叶系统部分脑区受损, 研究者认为即使进行药物戒断, 海洛因成瘾者抑制控制能力仍然存在缺陷, 甚至有研究表明长期毒品滥用导致的抑制控制功能受损是一种持久性的、不可逆的脑损伤(Iwanami et al., 1998; Poon, Abdullah, Mullan, Mullan, & Crawford, 2007)。

##### 4.2 可逆性

抑制控制功能受损会导致冲动性行为, 而脑成像的研究中发现海洛因依赖者前额叶灰质体积的减少与冲动性行为密切相关(Qiu et al., 2013)。最近一项研究表明, 戒断一个月的海洛因依赖者右侧额中回、左侧扣带回、左侧枕下回灰质密度的减小, 但是在额上回其灰质密度与正常对照组无显著性差异。研究者认为通过药物戒断, 海洛因依赖者部分脑区的异常灰质密度可以恢复到正常水平(Wang et al., 2012)。另外, 在其它类毒品戒断的研究中同样发现了个体抑制控制功能的生物性恢复。Connolly 等人(2012)通过 Go/No-Go 任务测量了可卡因戒断者反应抑制回路(response inhibition circuit, RIC)相关脑区的皮层激活。实验包括两组可卡因戒断被试: 一组平均戒断时间 2.4 周; 另一组平均戒断时间 69 周。结果发现无论是短期可卡因戒断组还是长期戒断组都比未戒断的毒品依赖组表现出更高的 RIC 皮层活动。这一结论似乎表明了在一时间段的药物戒断后, RIC 出现了一定程度的恢复。但是该研究中并未采用正常被试作为参照组, 所以很难直接的证明通过药物戒断, 毒品依赖者抑制控制功能可以恢复到正常水平这一假设。Bell 等人(2013)弥补了上述研究的缺陷, 选取可卡因戒断被试(平均戒断时间 32.3 周)和正常被试, 并通过 EEG 和 fMRI 测量了两组被试在 Go/No-Go 任务中 RIC 的激活水平。研究

结果表明, 两组被试在对刺激的反应时方面不存在显著差异, 并且两组的激活水平差异不显著, 甚至发现了两组被试在反应抑制回路各节点上激活水平的增强。同样, 在后续研究中也得到了一致的结果(Morie et al., 2013)。研究者认为通过一段时间的药物治疗, 毒品依赖者反应抑制回路受损的相关脑区具有一定程度的生物性恢复。

近期较少的研究表明海洛因以及其它类毒品依赖者部分受损脑区可以通过药物戒断得以恢复, 究其原因笔者做了以下两点考虑。其一, 研究中只确定了毒品依赖者的戒断时间, 并没有明确其吸食毒品的时间, 从而不能确定选取的被试中长期毒品依赖者还是短期毒品依赖者占多数。如果长期毒品依赖者较多, 其相关脑区受损严重, 即使进行戒断, 个体抑制控制能力可能仍会较弱, 相关脑区激活程度不高; 而若是接触毒品不久的个体较多, 他们相关脑区并未受损或受损并不明显, 则戒断后, 也许会呈现出抑制控制功能恢复的现象。其二, 研究中选取的被试类型不同。上述研究表明可卡因戒断组发现整个反应抑制回路相关脑区激活程度与正常组无显著差异, 而在海洛因戒断组中只发现了额上回灰质密度的恢复, 这可能涉及到不同毒品成瘾机制的差异性。显然, 海洛因成瘾性更强, 生物性恢复更难。尽管这类研究结果较少, 但仍给我们提供了一种新的研究思路。总之, 有关海洛因依赖者受损的抑制控制功能是否能够恢复的问题还有待进一步的探讨。

## 5 展望

成功戒除毒瘾的关键在于如何防止复吸, 而抑制控制功能受损是影响复吸的关键因素, 因此对海洛因依赖者抑制控制功能的持续研究尤为重要。未来的戒毒实践要更加注重研究的严谨性与科学性, 例如增加多重冲突的抑制控制研究以及因人而异的区分性治疗。

### 5.1 多重冲突的抑制控制研究

抑制控制分为冲突抑制和反应抑制, 而研究者通常仅从冲突抑制(Barrós-Loscertales et al., 2011)或反应抑制(Li et al., 2007)单方面对毒品依赖者进行研究, 并没有进行多重冲突的抑制控制研究。但是现实生活情境中毒品依赖者有时不仅要面临冲突抑制同时也要面临反应抑制, 即毒品依赖者会时常面临多重冲突的情境, 而这与实

验室中单一冲突的任务操作存在分歧。Flanker 任务用以测量个体的刺激冲突抑制能力, Simon 任务则主要考察个体的反应冲突抑制能力。而有研究利用 Flanker + Simon 任务整合了冲突抑制和反应抑制于一个实验程序中(胡凤培, 王倩, 徐莲, 葛列众, 2012), 从而使被试在信息加工过程中会同时面临冲突抑制和反应抑制。除此, 也有研究者通过整合 Go/Nogo 与 Flanker 任务进行了多重冲突的抑制控制研究, 并以此来研究冲突抑制与反应抑制相互分离的问题(Brydges et al., 2012)。上述研究均以反应抑制范式和冲突抑制范式相叠加的方式构造出一种新的整合型实验范式, 其营造出的多重冲突条件主要是反应抑制与冲突抑制。然而, 这种多重冲突也可以来自不同感官通道的刺激。Mayer 等人(2013)采用多感觉 Stroop 任务研究可卡因依赖者的抑制控制能力。实验同时在视觉和听觉上给被试呈现一致或不一致的数字, 在数字刺激呈现之前电脑屏幕上将出现提示语“LOOK”、“HEAR”、“NONE”。当提示语为“LOOK”时, 被试只对看到的数字做按键反应; 当提示语为“HEAR”时, 被试只对听到的数字做按键反应; 当提示语为“NONE”时, 被试不做任何反应(Mayer et al., 2013)。例如, 提示语为“LOOK”时, 电脑屏幕上呈现数字“1”, 而被试听到的是“2”, 此时被试就要排除听觉的干扰, 只对视觉“1”作按键反应。研究者通过采用这种方式研究了多感觉通道冲突下个体的抑制控制能力, 更加接近现实, 使得实验更加严谨与准确。总之, 无论是不同冲突类型的多重冲突还是不同感觉通道的多重冲突, 都需要未来进一步的研究。

### 5.2 区分性治疗

由于海洛因依赖者脑区受损的严重程度并不相同, 短期与长期的海洛因依赖者抑制控制能力较弱的原因可能并不一致, 笔者认为在戒毒实践中, 要采取不同的治疗方法。对于长期海洛因滥用者而言, 其相关脑区已经严重受损, 导致抑制控制功能降低, 即使这些脑区有恢复的可能性(Wang et al., 2012), 但恢复程度也不会太显著, 所以现阶段最适宜的方法可能是替代品的维持治疗。而对于接触毒品不久的短期海洛因依赖者而言, 他们的脑区受损程度并不高, 之所以对海洛因产生依赖, 除了个体主观因素(认知等)外, 可能主要在于奖赏系统所带来的快感记忆(王玢等,

1998)以及个别个体先天性的抑制控制能力不足(Ersche et al., 2012)。对于吸毒后的快感体验,笔者认为最根本的方法就是在个体吸毒初始阶段撤消吸食毒品的快感奖励,甚至增加厌恶体验,进而改变认知。很多戒毒机构都能够实施这些疗法,但是困难在于如何区分短期海洛因依赖者,并证明他们并没有严重的脑区受损,从而有针对性的实施治疗。相对于长期的海洛因依赖者而言,短期海洛因依赖者可能更有希望实现真正意义上的脱毒。笔者建议,在戒毒实践中延长戒断时间,这样既能保证生理戒断的实现,又能对心理脱毒有促进作用。其次,改变戒断期间的环境。毒品依赖者周围全部是吸毒人员,这种环境可能影响毒品戒断。可以尝试模拟社会现实环境,使毒品依赖者在戒断期间尝试与正常健康个体生活,既能够减少其他吸毒人员的不利影响,又能使其观察学习正确的生活方式,以促进将来的社会回归。

## 参考文献

- 顾钧, 杨国栋. (2004). 中脑边缘多巴胺神经系统与成瘾的研究进展. *中国药物滥用防治杂志*, 10(2), 101-104.
- 胡风培, 王倩, 徐莲, 葛列众. (2012). 基于 Flanker, Stroop 和 Simon 多重冲突驱动的认知控制机制. *心理科学*, 35(2), 276-281.
- 李雪冰, 罗跃嘉. (2006). 事件相关电位在药物依赖研究及临床实践中的应用. *中华物理医学与康复杂志*, 28(8), 567-569.
- 王玢, 罗非, 韩济生. (1998). 阿片成瘾机制研究进展及治疗展望. *生理科学进展*, 29(4), 295-300.
- 王亚蓉, 杨兰英, 李强, 杨伟川, 杜滂, 王玮. (2010). 海洛因线索诱导渴求及其与伏隔核激活关系的功能 MRI 研究. *中华放射学杂志*, 44(2), 137-141.
- 杨波, 杨苏勇, 赵仑, 应柳华, 刘旭, 安莎莎. (2009). 海洛因成瘾者抑制控制加工异常的电生理证据. *中国科学: C 辑*, (6), 601-610.
- 杨闯, 周家秀. (2004). 海洛因依赖者执行功能的对照研究. *中国心理卫生杂志*, 18(10), 682-684.
- 袁飞, 袁艺, 刘银社, 赵军, 翁旭初. (2011). 慢性海洛因成瘾者行为抑制的 BOLD-fMRI 研究. *国际医学放射学杂志*, 34(2), 103-107.
- 张昌勇, 何纯正. (2000). 海洛因依赖者认知电位 P300 初步研究. *中国药物依赖性杂志*, 9(4), 289-292.
- 张昌勇, 徐汉明. (2004). 海洛因依赖者事件相关电位 P<sub>300</sub> 地形图的初步研究. *中国神经精神疾病杂志*, 30(4), 292-293.
- 周燕, 叶峻, 韦献良, 韦世秀. (2005). 海洛因成瘾复吸大鼠中脑腹侧被盖区, 伏隔核神经元超微结构和全脑多巴胺递质含量变化的研究. *广西医科大学学报*, 22(2), 185-188.
- 朱佳, 王亚蓉, 李强, 李玮, 杨伟川, 吴宁, ...王玮. (2012). 海洛因依赖者脑灰质体积的 VBM 研究. *临床放射学杂志*, 31(2), 175-179.
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(4), 170-177.
- Baler, R. D., & Volkow, N. D. (2006). Drug addiction: The neurobiology of disrupted self-control. *Trends in Molecular Medicine*, 12(12), 559-566.
- Barrós-Loscertales, A., Bustamante, J. C., Ventura-Campos, N., Llopi, J. J., Parcet, M. A., & Ávila, C. (2011). Lower activation in the right frontoparietal network during a counting Stroop task in a cocaine-dependent group. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 194(2), 111-118.
- Bell, R. P., Foxe, J. J., Ross, L. A., & Garavan, H. (2013). Intact inhibitory control processes in abstinent drug abusers (I): A functional neuroimaging study in former cocaine addicts. *Neuropharmacology*, doi:10.1016/j.neuropharm.2013.02.018
- Blasi, G., Goldberg, T. E., Weickert, T., Das, S., Kohn, P., Zolnick, B., ... Mattay, V. S. (2006). Brain regions underlying response inhibition and interference monitoring and suppression. *European Journal of Neuroscience*, 23(6), 1658-1664.
- Booth, J. R., Burman, D. D., Meyer, J. R., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., & Mesulam, M. M. (2004). Development of brain mechanisms for processing orthographic and phonologic representations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(7), 1234-1249.
- Brydges, C. R., Clunies-Ross, K., Clohessy, M., Lo, Z. L., Nguyen, A., Rousset, C., ... Fox, A. M. (2012). Dissociable components of cognitive control: An event-related potential (ERP) study of response inhibition and interference suppression. *PLoS ONE*, 7(3), e34482.
- Clark, J. M. (1996). Contributions of inhibitory mechanisms to unified theory in neuroscience and psychology. *Brain and Cognition*, 30(1), 127-152.
- Connolly, C. G., Foxe, J. J., Nierenberg, J., Shpaner, M., & Garavan, H. (2012). The neurobiology of cognitive control in successful cocaine abstinence. *Drug and Alcohol Dependence*, 121(1), 45-53.
- Constantinou, N., Morgan, C. J., Battistella, S., O'Ryan, D., Davis, P., & Curran, H. V. (2010). Attentional bias, inhibitory control and acute stress in current and former opiate addicts. *Drug and Alcohol Dependence*, 109(1), 220-225.
- Egner, T. (2011). Right ventrolateral prefrontal cortex mediates individual differences in conflict-driven cognitive control. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(12), 3903-3913.
- Enriquez-Geppert, S., Konrad, C., Pantev, C., & Huster, R. J.

- (2010). Conflict and inhibition differentially affect the N200/P300 complex in a combined go/nogo and stop-signal task. *Neuroimage*, 51(2), 877–887.
- Ersche, K. D., Turton, A. J., Chamberlain, S. R., Müller, U., Bullmore, E. T., & Robbins, T. W. (2012). Cognitive dysfunction and anxious-impulsive personality traits are endophenotypes for drug dependence. *The American Journal of Psychiatry*, 169(9), 926–936.
- Feil, J., Sheppard, D., Fitzgerald, P. B., Yücel, M., Lubman, D. I., & Bradshaw, J. L. (2010). Addiction, compulsive drug seeking, and the role of frontostriatal mechanisms in regulating inhibitory control. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(2), 248–275.
- Field, M., Kiernan, A., Eastwood, B., & Child, R. (2008). Rapid approach responses to alcohol cues in heavy drinkers. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 39(3), 209–218.
- Fishbein, D. H., Krupitsky, E., Flannery, B. A., Langevin, D. J., Bobashev, G., Verbitskaya, E.,... Tsoy, M. (2007). Neurocognitive characterizations of Russian heroin addicts without a significant history of other drug use. *Drug and Alcohol Dependence*, 90(1), 25–38.
- Fu, L. P., Bi, G. H., Zou, Z. T., Wang, Y., Ye, E. M., Ma, L., & Yang, Z. (2008). Impaired response inhibition function in abstinent heroin dependents: An fMRI study. *Neuroscience Letters*, 438(3), 322–326.
- Garavan, H., Kaufman, J. N., & Hester, R. (2008). Acute effects of cocaine on the neurobiology of cognitive control. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1507), 3267–3276.
- Garavan, H., Ross, T. J., & Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: An event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(14), 8301–8306.
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: Neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(11), 652–669.
- Hester, R., & Garavan, H. (2004). Executive dysfunction in cocaine addiction: Evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *The Journal of Neuroscience*, 24(49), 11017–11022.
- Hester, R., Bell, R. P., Foxe, J. J., & Garavan, H. (2013). The influence of monetary punishment on cognitive control in abstinent cocaine-users. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(1), 86–93.
- Lee, T., Zhou, W. H., Luo, X. J., Yuen, K. S., Ruan, X. Z., & Weng, X. C. (2005). Neural activity associated with cognitive regulation in heroin users: A fMRI study. *Neuroscience Letters*, 382(3), 211–216.
- Li, C. S., Huang, C., Yan, P., Bhagwagar, Z., Milivojevic, V., & Sinha, R. (2008). Neural correlates of impulse control during stop signal inhibition in cocaine-dependent men. *Neuropsychopharmacology*, 33(8), 1798–1806.
- Li, C. S., Yan, P., Sinha, R., & Lee, T. W. (2008). Subcortical processes of motor response inhibition during a stop signal task. *Neuroimage*, 41(4), 1352–1363.
- Li, Q., Wang, Y., Zhang, Y., Li, W., Yang, W., Zhu, J.,... Tian, J. (2012). Craving correlates with mesolimbic responses to heroin-related cues in short-term abstinence from heroin: An event-related fMRI study. *Brain Research*, 1469, 63–72.
- Li, X., Zhang, F., Zhou, Y., Zhang, M., Wang, X., & Shen, M. (2012). Decision-making deficits are still present in heroin abusers after short- to long-term abstinence. *Drug and Alcohol Dependence*, 130(1–3), 61–67.
- Liu, H., Hao, Y., Kaneko, Y., Ouyang, X., Zhang, Y., Xu, L.,... Liu, Z. (2009). Frontal and cingulate gray matter volume reduction in heroin dependence: Optimized voxel-based morphometry. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63(4), 563–568.
- Logan, G. D., & Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological Review*, 91(3), 295–327.
- Lubman, D. I., Yücel, M., & Pantelis, C. (2004). Addiction, a condition of compulsive behaviour? Neuroimaging and neuropsychological evidence of inhibitory dysregulation. *Addiction*, 99(12), 1491–1502.
- Iwanami, A., Kuroki, N., Iritani, S., Isono, H., Okajima, Y., & Kamijima, K. (1998). P3a of event-related potential in chronic methamphetamine dependence. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 186(12), 746–751.
- Lyoo, I. K., Pollack, M. H., Silveri, M. M., Ahn, K. H., Diaz, C. I., Hwang, J.,... Renshaw, P. F. (2006). Prefrontal and temporal gray matter density decreases in opiate dependence. *Psychopharmacology*, 184(2), 139–144.
- Mayer, A. R., Wilcox, C. E., Teshiba, T. M., Ling, J. M., & Yang, Z. (2013). Hyperactivation of the cognitive control network in cocaine use disorders during a multisensory Stroop task. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(1), 235–241.
- Morie, K. P., Garavan, H., Bell, R. P., De Sanctis, P., Krakowski, M. I., & Foxe, J. J. (2013). Intact inhibitory control processes in abstinent drug abusers (II): A high-density electrical mapping study in former cocaine and heroin addicts. *Neuropharmacology*, doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.02.023
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126(2), 220–246.
- Ohara, P. T., Granato, A., Moallem, T. M., Wang, B. R., Tillet, Y., & Jasmin, L. (2003). Dopaminergic input to GABAergic neurons in the rostral agranular insular cortex



- of the rat. *Journal of Neurocytology*, 32(2), 131–141.
- Pierce, R. C., & Kumaresan, V. (2006). The mesolimbic dopamine system: The final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 30(2), 215–238.
- Poon, H. F., Abdullah, L., Mullan, M. A., Mullan, M. J., & Crawford, F. C. (2007). Cocaine-induced oxidative stress precedes cell death in human neuronal progenitor cells. *Neurochemistry International*, 50(1), 69–73.
- Preller, K. H., Wagner, M., Sulzbach, C., Hoenig, K., Neubauer, J., Franke, P. E.,... Quednow, B. B. (2012). Sustained incentive value of heroin-related cues in short-and long-term abstinent heroin users. *European Neuropsychopharmacology*, 23(10), 1270–1279.
- Prisciandaro, J. J., Myrick, H., Henderson, S., McRae-Clark, A. L., & Brady, K. T. (2013). Prospective associations between brain activation to cocaine and no-go cues and cocaine relapse. *Drug and Alcohol Dependence*, 131(1–2), 44–49.
- Qiu, Y. W., Jiang, G. H., Su, H. H., Lv, X. F., Tian, J. Z., Li, L. M., & Zhuo, F. Z. (2013). The impulsivity behavior is correlated with prefrontal cortex gray matter volume reduction in heroin-dependent individuals. *Neuroscience Letters*, 538, 43–48.
- Rothbart, M. K., & Posner, M. I. (1985). Temperament and the development of self-regulation. *The Neuropsychology of Individual Differences: A Developmental Perspective*, 93–123.
- Schmidt, A., Walter, M., Gerber, H., Schmid, O., Smieskova, R., Bendfeldt, K.,... Borgwardt, S. (2013). Inferior frontal cortex modulation with an acute dose of heroin during cognitive control. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38, 2231–2239.
- Simmonds, D. J., Pekar, J. J., & Mostofsky, S. H. (2008). Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia*, 46(1), 224–232.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662.
- Verdejo-García, A., & Pérez-García, M. (2007). Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: Common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology*, 190(4), 517–530.
- Wan, L., Baldrige, R. M., Colby, A. M., & Stanford, M. S. (2010). Association of P3 amplitude to treatment completion in substance dependent individuals. *Psychiatry Research*, 177(1), 223–227.
- Wang, X., Li, B., Zhou, X., Liao, Y., Tang, J., Liu, T.,... Hao, W. (2012). Changes in brain gray matter in abstinent heroin addicts. *Drug and Alcohol Dependence*, 126(3), 304–308.
- Wiers, R. W., Rinck, M., Dictus, M., & van Den Wildenberg, E. (2009). Relatively strong automatic appetitive action-tendencies in male carriers of the OPRM1 G-allele. *Genes, Brain and Behavior*, 8(1), 101–106.
- Zhao, M., Fan, C., Du, J., Jiang, H., Chen, H., & Sun, H. (2012). Cue-induced craving and physiological reactions in recently and long-abstinent heroin-dependent patients. *Addictive Behaviors*, 37(4), 393–398.
- Zhou, Y., Li, X., Zhang, M., Zhang, F., Zhu, C., & Shen, M. (2012). Behavioural approach tendencies to heroin-related stimuli in abstinent heroin abusers. *Psychopharmacology*, 221(1), 171–176.

## The Injury Mechanism and Reversibility on Inhibitory Control Function of Heroin Addicts

YANG Ling; ZHANG Gengsheng; ZHAO Xin

(School of Psychology, Northwest Normal University, Lanzhou 730070, China)

**Abstract:** Inhibitory control deficit is the core aspect of impaired cognitive function of heroin addicts and the key influencing factor of relapse. A number of studies confirmed that the inhibitory control function of heroin addicts were damaged, and the abnormal brain activity was found in the frontal lobe, anterior cingulate cortex, ventral tegmental area, nucleus accumbens and insula of chronic heroin users. Previous studies have shown that the inhibitory control deficit of heroin addicts was permanent and irreversible brain damage. However, some recent studies have provided evidence of inhibitory control function recovery of abstinent drug abusers. Besides, the researchers should pay more attention to the inhibitory control function of heroin addicts under the multiple conflict situations, and implement different treatment in the rehabilitation practice according to their own characteristics of abstinent heroin abusers in the future.

**Key words:** heroin addicts; abstinent heroin abusers; inhibitory control; prefrontal cortex; mesolimbic dopamine system