

尼古丁对脑功能影响的影像学研究进展

谭伟 综述 吴光耀, 周昕 审核

【中图分类号】R445 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2006)12-1282-03

吸烟危害健康是许多国家的科学工作者经过半个多世纪的深入研究,得出的科学结论。研究表明,包括肺癌和其它癌症、心脏病及其他肺部疾患在内的多种危及生命和健康的疾病与吸烟有关。在吸烟过程中,主要产生三种对人体有危害的物质:焦油、尼古丁、一氧化碳。其中尼古丁是引起成瘾的主要原因。它与海洛因、大麻等成瘾药物一样都可以引起人或动物对它的依赖。医学上判断某种物质是否有依赖性,主要依据有 2 条:①看人们对这种物质是否有强制性地使用和觅求的特点;②在停止使用某种物质后,是否不断产生重新使用该物质的强烈欲望及与之相应的行为方式^[1]。本文对吸烟依赖者尼古丁相关功能脑区激活变化的研究进展进行综述。

尼古丁的药物代谢动力学

尼古丁被认为是建立和维持香烟依赖的重要部分,尼古丁的药代动力学知识对于了解每日吸烟循环的规律非常重要。吸烟时尼古丁主要通过肺吸收,后经动脉血在几秒钟内到达大脑,它同样也可以分散到其他组织中。循环中的尼古丁被迅速氧化成可替宁,通过尿液排出体外。对吸烟依赖者利用稳定的尼古丁同位素技术得到数据显示,尼古丁在血液中最初的分散半衰期($t_{1/2\alpha}$)是 4~10 min,而消除半衰期($t_{1/2\beta}$)是大约 120 min。每支烟抽完后血药浓度快速达峰值而后迅速下降。除这种尖峰模式之外,尼古丁浓度在早晨逐渐增加,在下午和傍晚达到高峰,到夜间达到最低,但仍保持可能的活性浓度直到第二天清晨,这样周而复始。动物试验显示,动脉或静脉注射尼古丁,在大脑中尼古丁的分散半衰期($t_{1/2}$)比血液中稍长。随注射次数增加,大脑中的尼古丁水平平均比血液中高 2 倍到 3 倍,增加到一定程度就很难再升高^[1]。

尼古丁对大脑影响的功能成像研究

近年来国外有很多关于尼古丁对人脑功能影响的报道,如脑功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)、事件相关电位(event related potential, ERP)研究等^[2-6]。

Jacobsen 等^[2]研究静脉注射尼古丁后给予视觉刺激引起的视皮层(主要包括楔叶和舌回)血氧水平依赖性(blood oxygenation level dependent, BOLD)信号改变显示,静脉注射尼古丁后给予视觉刺激时 BOLD 信号反应增强;认为该区域是烟碱受体在所有脑区中浓度最低的区域,尼古丁对作用理论上来说是最

弱的;但仍然显示增强功能。Domino 等^[3]对吸烟者清醒静息状态下¹⁸氟-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET 成像显示,与尼古丁相关包括左额下回、左扣带回后部、右侧丘脑及双侧楔叶、左外侧枕颞回等特异性脑区¹⁸F-FDG 代谢增加。但代谢减低区域包括左岛叶和右枕下回;因此认为,尼古丁对脑功能的影响有其物质基础,且可以由不同方法检测出来。

Stein 等^[4]为了了解尼古丁神经药理作用和在大脑的激活位置,用 fMRI 时事成像技术,研究尼古丁在中枢神经系统中的反应。分时静脉注射三组剂量尼古丁(0.75、1.50 和 2.25 mg/70 kg)和生理盐水(对照组),观察每次给予后在 1 min 内剂量上升、积聚时脑的激活模式。结果显示,尼古丁表现阳性增强效应,行为参数的提高,包括冲动、强烈舒适感等与剂量相关。尼古丁诱发一些脑区的激活增强,包括脚间核、杏仁体、扣带回和额叶等,与剂量相关;这些脑区的激活与尼古丁的行为唤醒和行为增强是一致的^[5]。提示 fMRI 能显示尼古丁在人脑中的增强效应和依赖机制;从而有助于新的行为习惯的形成和帮助治疗尼古丁的依赖、提高戒烟成功率及其药物的开发等。Ernst 等^[6]用 PET 研究工作记忆任务,执行[2-back task (2BT)]测试,研究服用安慰剂和 4 mg 尼古丁口香糖烟民和戒烟者。在服用安慰剂的条件下,戒烟者激活以左半球为主;而烟民激活发生在右半球。当给予尼古丁后,在吸烟组激活减少,而在戒烟组激活增强。尼古丁依赖功能激活一侧化现象提示慢性尼古丁暴露或尼古丁戒断影响执行记忆任务时的认知战略,而且尼古丁给予吸烟者激活缺乏,可能反应了尼古丁受体的一定耐受性。为了研究与尼古丁相关的认知效果,有研究对健康非吸烟者男性在分别给予尼古丁(12 μ g/kg)和生理盐水后用 n-back 任务检测其行为表现和脑激活区的 BOLD 响应。尼古丁组与安慰剂组比较,在所有的激活状态下认识的准确性提高(2%~11%),并与任务负荷相关。激活区包括顶额叶间的神经网络,前扣带回、额上皮质及顶上叶的激活增强。另外的激活区还包括在所有的工作状态下中被脑盖和海马旁回的激活;在休息期间,小脑近枕叶的内侧激活。认为,神经元的激活与在线任务相关;在人类,尼古丁引起注意增强和工作记忆的提高,可能是注意和觉醒系统激活的作用^[7]。

局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)是脑激活的一个指标,可用于吸烟的研究。静脉注射尼古丁(1-methyl-2-[3-pyridyl]pyrrolidine)后执行心理测试任务,发现尼古丁引起前扣带回皮质和小脑 rCBF 减少,枕叶 rCBF 增加;这些变化在吸烟者和非吸烟者间有相似的特点和幅度^[8]。Lawrence 等^[9]在神经心理活动和神经成像文献中提出右前额叶和顶叶皮质参与视空注意的处理。尼古丁在处理选择性注意是效应最大;并且右侧额叶、顶叶是维持物体选择注意调制的神经解

作者单位: 430064 武汉, 武汉科技大学附属医院放射科(谭伟); 430070 武汉大学中南医院放射科(吴光耀、周昕)

作者简介: 谭伟(1970—), 男, 武汉人, 博士研究生, 副主任医师, 主要从事影像诊断及介入治疗工作。

剖位置,额-顶-丘脑网络与注意维持有关。Zubieta 等^[10]用 $H_2^{15}O$ PET 研究成瘾烟民鼻喷尼古丁引起 rCBF 变化的效应。结果显示尼古丁能减少左侧前额叶皮质和右杏仁体的 rCBF,而右侧前丘脑 rCBF 增加。在剥夺吸烟的烟民,尼古丁会诱导全脑血流呈现不同的反应。如在丘脑一个尼古丁受体丰富的区域,观察到 rCBF 的增加,而在边缘叶和边缘旁叶(杏仁体、前额叶皮质)rCBF 减少,这可能与尼古丁耐受体相联系。有人用 Xe-CT 研究报道发现,禁烟 15 h 受试者吸烟 2 支 15 min 后用 Xe CT-CBF 方法测量,主要是额叶、海马、丘脑和尾状核 rCBF 增加。rCBF 在顶叶、颞叶、枕叶、壳核、岛叶、脑干和小脑没有变化。CBF 在额叶和边缘系统增加可能是尼古丁诱导该区神经元的激活。边缘中脑皮质多巴胺系统被认为影响学习、记忆或情感,是尼古丁效应作用的目标之一。在全脑 rCBF 减少是由于血管收缩或继发于系统性低血压^[11]。

当吸烟者禁烟 12 h 后,体内尼古丁浓度接近健康非吸烟对照组,此时对尼古丁更敏感;因此,有些报道对禁烟后局部脑血流的变化进行了相关研究。有报道^[7]对一组禁烟 12 h 后吸烟者研究显示,额眶回和伏核 rCBF 增加,而枕皮质 rCBF 减少。Ghatan 等^[8]给禁烟吸烟者和非吸烟者注射尼古丁后,执行一项认知任务时显示吸烟者顶枕叶 rCBF 增加,扣带回前部和小脑 rCBF 减少。认为适量的尼古丁可以使受试者的注意力增强,这种效果与左额枕叶 rCBF 增加相关联。在非吸烟者,尼古丁引起额枕叶 rCBF 升高增加,但扣带回前部、丘脑、基底节的 rCBF 却降低。有文献^[2]显示对禁烟后直接吸烟和尼古丁静脉注射的效果进行研究显示静脉注射尼古丁会引起脑桥 rCBF 增加,而直接吸烟可引起脑桥、扣带回前部、前额叶皮质和壳核 rCBF 增加。

奖赏环路在尼古丁依赖中的作用及吸烟与视空注意环路关系

如前所述,尼古丁成瘾是维持吸烟的主要因素,尼古丁与其它许多精神兴奋剂一样,其成瘾机制主要是奖赏机制,即它可以刺激中脑边缘系统尤其是伏核的突触间多巴胺受体引起该区的多巴胺持续释放到细胞外间隙。动物试验也证明多巴胺分泌型神经元损伤导致动物对精神兴奋药物反应降低^[12]。因此,在禁烟基础上,研究者们进一步对试验对象给予奖赏刺激,由于吸烟者和非吸烟者对吸烟作为奖赏有不同的反应,所以,很多人以金钱作为奖赏测量吸烟与非吸烟者脑功能区激活的不同。

Martin-Soelch 等^[13]运用神经生理学和神经影像学对灵长类动物和人分别进行研究,结果近似:在非金钱奖赏的条件下纹状体区不被激活,说明该区只对奖赏或强烈刺激有反应;其中,吸烟者对金钱奖赏形成特定的激活区,而非吸烟者无此效应,这种区别也许反映了吸烟者较非吸烟者大脑有了实质性的改变。最近 ERP 研究表明,吸烟者额中帽状区 N300 幅度在中性非吸烟暗示比吸烟暗示大,吸烟剥夺比非吸烟剥夺者大;吸烟者尤其在中顶区 P300 幅度吸烟暗示比非吸烟暗示大,吸烟剥夺对 P300 没有影响。这些结果提示 ERP 对吸烟者吸烟暗示反应较敏感。确认吸烟暗示 N300 受吸烟剥夺的调制,N300

可能反应了吸烟者在需要状态时启动内部一个相关语义的网络。暗示反应可能激活吸烟者边缘中脑奖赏系统。在吸烟自我给予方面,视觉暗示的作用与尼古丁同样重要^[14]。

Deborah 等^[15]用事件相关 fMRI 的方法,通过尼古丁剥夺,给予吸烟者吸烟相关图片、中性非吸烟图片和少见动物图片等视觉暗示。结果显示吸烟者观看吸烟图片与非吸烟图片比较,除了双侧额叶前部、顶叶皮质和梭形回等相关视空注意区激活外,还有边缘中脑,即多巴胺奖赏环路(右杏仁核、海马后部、中脑被盖区腹侧和丘脑中央等)脑区的激活。非吸烟者在观看吸烟图片和非吸烟图片时,相关脑区的激活差异没有显著性意义。证实了在尼古丁剥夺的吸烟者给予吸烟暗示时,存在奖赏环路和视空注意两个环路激活。吸烟暗示图片和少见动物图片一样能激活视空注意脑区。中脑边缘系统和视空注意环路可能协调一致地工作,以确保能对重要刺激提高注意力。证实利用 fMRI 能反应吸烟生理和心理变化时脑的功能活动,可以逐步理解揭示吸烟成瘾的机制。需要指出的是,各种尼古丁摄入方法对试验结果也有一定的影响。静脉注射一直是比较常用的方法,但鼻部尼古丁喷雾更简单易行。这种方法形成的静脉血浓度比尼古丁口香糖及尼古丁皮贴更接近真实吸烟后的水平。由于其有刺激性,故通常采用同样有刺激性的胡椒树脂喷雾作对照^[3]。

Pochon 等^[7]用钱作为奖赏机制,让正常人执行 n-back 任务的 fMRI 研究显示与认知和奖赏相关脑区的激活。首先表现前额叶背外侧皮质(BA9/46)、额极外侧区(BA10)等工作记忆网络的激活;提示前额叶外侧区参与记忆组织、与任务的负荷有关。边缘中脑等奖赏系统的激活,除与工作记忆处理脑区激活增强外,还增加一个激活区,即额极中部(BA10),与认知处理无关;提出后者对监测认知处理的奖赏价值起特定的作用。另外发现在认知需要和增加奖赏时,额叶腹侧(BA11/47)信号减少;其失活可能是代表一种情感门控,目的是为了使执行水平更充分的表现,禁止有害情绪的影响。这些结果提示认知区皮质激活和减少与边缘叶和旁边缘叶等奖赏系统的激活在认知处理期间是一个动态的平衡,奖赏回路的启动使人感到舒服和愉悦,有助于工作记忆的提高。

总之,影像学观察尼古丁对大脑各功能区的影响目前在国内外是关注的一个热点,而国内这方面的报道几乎没有,且国外各研究结果有一致性也有分歧,很多方面还有待于我们进一步去研究和探索。

参考文献:

- [1] Mathieu-Kia AM, Kellogg SH, Butelman ER, et al. Nicotine Addiction: Insights from Recent Animal Studies[J]. Psychopharmacology (Berl), 2002, 162(2): 102-118.
- [2] Jacobsen LK, Gore JC, Skudlarski P, et al. Impact of Intravenous Nicotine on BOLD Signal Response to Photoc Stimulation[J]. Magn Reson Imaging, 2002, 20(2): 141-145.
- [3] Domino EF, Minoshima S, Guthrie SK, et al. Effects of Nicotine on Regional Cerebral Glucose Metabolism in Awake Resting Tobacco Smokers[J]. Neuroscience, 2000, 101(2): 277-282.
- [4] Stein EA, Pankiewicz J, Harsch HH, et al. Nicotine-induced Limbic

Cortical Activation in the Human Brain: a Functional MRI Study [J]. Am J Psychiatry, 1998, 155(8): 1009-1015.

- [5] Ghatan PH, Ingvar M, Eriksson L, et al. Cerebral Effects of Nicotine During Cognition in Smokers and Non-smokers[J]. Psychopharmacology, 2005, 143(2): 179-189.
- [6] Ernst M, Matochik JA, Heishman SJ, et al. Effect of Nicotine on Brain Activation During Performance of a Working Memory Task [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(8): 4728-4733.
- [7] Pochon JB, Levy R, Fossati P, et al. The Neural System that Bridges Reward and Cognition in Humans: an fMRI Study [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(8): 5669-5674.
- [8] Ghatan PH, Ingvar M, Eriksson L, et al. Cerebral Effects of Nicotine During Cognition in Smokers and Non-smokers[J]. Psychopharmacology, 1998, 136(2): 179-189.
- [9] Lawrence NS, Ross TJ, Stein EA. Cognitive Mechanisms of Nicotine on Visual Attention[J]. Neuron, 2002, 36(3): 539-548.
- [10] Zubieta J, Lombardi U, Minoshima S, et al. Regional Cerebral Blood Flow Effects of Nicotine in Overnight Abstinent Smokers [J]. Biol Psychiatry, 2001, 49(11): 906-913.

- [11] Stephen J, Jack E. Tolerance to Repeated Nicotine Administration on Performance, Subjective, and Physiological Responses in Non-smokers[J]. Psychopharmacology, 2000, 152(2): 321-333.
- [12] Balfour DJ, Wright AE, Benwell ME, et al. The Putative Role of Extra-synaptic Mesolimbic Dopamine in the Neurobiology of Nicotine Dependence[J]. Behav Brain Res, 2000, 113(1-2): 73-83.
- [13] Martin-Soelch C, Leenders KL, Chevalley AF, et al. Reward Mechanisms in the Brain and Their Role in Dependence: Evidence from Neurophysiological Neuroimaging Studies[J]. Brain Res Rev, 2001, 36(2-3): 139-149.
- [14] Pineda JA, Herrera C, Kang C, et al. Effects of Cigarette Smoking and 12h Abstinence on Working Memory During a Serial-probe Recognition Task [J]. Psychopharmacology, 1998, 139(4): 311-321.
- [15] Deborah LD, Scott AH, Warren GH, et al. Activation in Mesolimbic and Visuospatial Neural Circuits Elicited by Smoking Cues: Evidence from Functional Magnetic Resonance Imaging[J]. Am J Psychiatry, 2002, 159(5): 954-960.

(收稿日期: 2006-08-09)

颅骨多发骨髓瘤的 MRI 一例

• 病例报道 •

王立军

【中图分类号】R445.2 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2006)12-1284-01

病例资料 患者,女,61岁,1个月前出现头部及胸腰部疼痛,初期为间歇性疼痛,检查 MRI 时已变为持续性疼痛,服用止痛药物效果不佳。查体:发育正常,消瘦,贫血貌。头部可见多个大小不等的突起,触之较软。化验检查:血红蛋白 7 g/dl,球白比例倒置。

MRI 检查:平扫示颅骨板障多发大小不等的圆形及椭圆形软组织块影,信号均匀,边缘光滑清晰,部分较大者凸向颅骨内外,脑组织内未见异常(图 1);静脉注射 Gd-DTPA 对比剂后,增强扫描示软组织块影呈明显均匀强化,脑组织未见异常强化(图 2)。MRI 诊断:颅骨多发占位,考虑骨髓瘤。

加照 X 线胸片示双侧锁骨显示破坏(图 3)。颅部穿刺活检,病理诊断为骨髓瘤。

讨论 骨髓瘤常累及成人含红骨髓的骨骼部位,以颅骨、脊柱、肋骨及骨盆为好发部位,临床常以疼痛为主,尿 Bence-Jone 氏蛋白阳性,颅骨骨髓瘤常以传统的 X 线颅骨正侧位为检查方法。平片常显示为颅骨多发穿凿样骨损,边缘光滑锐利,目前尚未见资料报道颅骨骨髓瘤 MRI 表现,将 X 线表现与 MRI 表现联系起来, X 线的骨缺损区应为 MRI 所见的软组织块所占据。本病应与转移瘤的影像学区别:转移瘤常有原发病灶,且转移瘤不仅可以转移到骨骼上,还常见于转移到脑、肺、肝等软组织部位,转移至骨骼上的转移瘤骨质破坏常为不规则形,而骨髓瘤仅发生在骨骼,且骨质破坏较规则。本

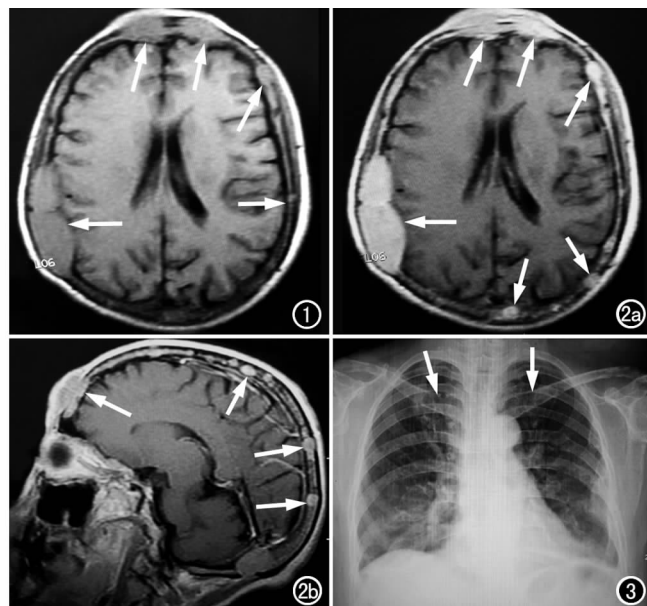


图 1 横轴面 T_1 WI 平扫示颅骨多发大小不等的软组织块影(箭)。图 2 MRI 增强示颅骨肿块各结节明显均匀强化。a) 横断面 T_1 WI; b) 矢状面 T_1 WI。图 3 双侧锁骨显示轻度骨破坏(箭)。

病与黄色瘤病的鉴别:黄色瘤病发病年龄较小,临床常有突眼及尿崩症,影像学检查下丘脑区常见占位。

(收稿日期: 2006-03-13)

作者单位: 463300 河南,汝南县人民医院 MRI 室

作者简介: 王立军(1972-),男,河南人,医师,主要从事中枢神经系统病变影像诊断工作。