

# 酒精使用障碍患者奖赏系统磁共振相关研究进展

阮霞, 陈军

**【摘要】** 酒精是一种精神活性物质,有引起依赖性(或成瘾性)的特性,长期大量饮酒会导致酒精使用障碍,并会不同程度地损害人体多个系统器官甚至是增加人体多个部位的致癌率。大脑的奖赏系统是酒精成瘾模型的重要组成部分,酒精使用障碍与奖赏系统的异常密切相关。近年来磁共振成像已被广泛应用于酒精使用障碍中奖赏系统的研究,对酒精使用障碍的发病机制、诊断、治疗、预后和复发具有重要意义。本文主要就酒精使用障碍患者的奖赏系统磁共振相关研究进展进行综述。

**【关键词】** 酒精; 酒精使用障碍; 脑; 奖赏系统; 磁共振成像

**【中图分类号】** RR741.04; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)05-0646-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.05.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## 酒精使用障碍概述及奖赏系统介绍

酒精与广泛的心理健康问题、社会问题、犯罪问题和公共卫生问题密切相关<sup>[1]</sup>。即使是轻度饮用果啤或者啤酒等,也会增加抑郁症的患病率,饮酒越多,对健康的影响越大<sup>[2,3]</sup>。长期大量饮酒还会对心血管系统、消化系统和免疫系统等造成损害,导致癌症和死亡率的增加<sup>[4-6]</sup>。2021年8月4日,我国科技部官网刊登的一项建模研究表明在全球范围内,2020年所有新癌症病例中有741300例可归因于饮酒,食管癌、肝癌、乳腺癌、喉癌等多部位的癌症均与饮酒相关,酒精使用障碍(alcohol use disorder, AUD)已成为全球癌症的主要原因<sup>[7]</sup>。目前, AUD临床诊断主要根据第5版精神障碍诊断与统计手册(the fifth edition of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5)的诊断标准,包括酒精滥用和酒精依赖。MRI作为无创和动态的探测技术被广泛应用于酒精依赖和成瘾的研究,对AUD的发病机制、诊断、治疗、预后及复发具有重要意义。

像其他成瘾药物一样,酒精引起中脑边缘奖赏系统中一系列分子级联反应以编码酒精相关的奖赏和强化,奖赏系统异常的神经适应性是导致药物成瘾(如酒精成瘾)的重要原因<sup>[8,9]</sup>。奖赏系统是一个庞大而复杂的网络中枢,综合了动机、情感、学习、认知、压力和感觉运动信息<sup>[10]</sup>。奖赏回路主要包括腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)、位于腹侧纹状体(ventral striatum, VS)的伏隔核(nucleus accumbens, NAc)、杏仁核和海马体,以及具有调节和监督功能的

皮质区域,如前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)、眶额皮层(orbitofrontal cortex, OFC)、前扣带回皮层(anterior cingulate cortex, ACC)、内侧PFC (medial PFC, mPFC)、海马旁回和岛叶等<sup>[11,12]</sup>。大量研究表明AUD与奖赏系统的异常密切相关,渴望源于奖赏回路多巴胺系统的敏感化,而酒精会增加中脑边缘多巴胺的细胞外浓度<sup>[13,14]</sup>。

## sMRI: 奖赏系统体积异常

结构磁共振成像(structural MRI, sMRI)被广泛应用于脑组织形态与结构的测量分析。尤其是基于体素的形态测量学(voxel-based morphometry, VBM)在脑形态结构研究中展现了巨大的优势。

大量研究发现AUD患者的总奖励网络量减少,在右侧背外侧PFC(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、右侧前脑岛、右侧NAc以及左侧杏仁核中体积减少最为明显<sup>[15,16]</sup>,NAc和前脑岛体积随着戒酒时间的延长而增加,总奖励网络和杏仁核体积与记忆得分呈正相关。CAO等<sup>[17]</sup>对依赖物质和非依赖物质的参与者比较了皮质和皮质下区域的结构不对称性,发现物质依赖性与NAc体积不对称性的差异显著相关。另一项研究发现AUD家族史可能是青春期脑容量改变的危险因素<sup>[18]</sup>,青少年神经发育高峰期海马和NAc体积的改变可能会增加未来饮酒的风险。因此利用sMRI可以识别酒精对奖励网络相关结构的体积影响。

大量研究主要针对男性酒精使用障碍患者,但男女患者的奖励系统体积存在表型差异,有研究表明,与AUD女性患者相比,AUD男性患者具有较小的奖励系统和小脑体积<sup>[19]</sup>。而Sawyer等<sup>[20]</sup>研究发现男性与女性的奖励系统体积出现了双态异常,长期酗酒男

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院放射科

作者简介:阮霞(1998-),女,湖北枝江人,硕士研究生,主要从事中枢神经系统影像诊断工作。

通讯作者:陈军, E-mail:whuchenjun@163.com

性的奖励量小于对照组,长期酗酒女性的奖励量大于对照组。因此女性酗酒具有与男性不同的风险因素、病因或后果。

### DTI:从微观结构识别早期损害

扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是一种定量分析的MRI技术,可实现在活体上观察白质微观结构的目的,常用的量化参数包括各向异性(fractional anisotropy, FA)、平均扩散率(mean diffusivity, MD)和径向扩散率(radial diffusivity, RD)等,最佳的白质完整性通常由高各向异性和低扩散率表示<sup>[21]</sup>。

DTI是AUD患者非侵入性生物标志物的宝贵来源,具有识别酒精相关损害早期迹象的能力<sup>[22]</sup>。酒精使用障碍患者的脑白质完整性普遍受损,并具有不同的FA模式和结构性连接体差异<sup>[23]</sup>。Durkee等<sup>[24]</sup>发现了与奖赏回路、情绪和执行功能有关的几个区域中的异常白质FA,表明酗酒者的白质通路中可能存在微观结构异常,导致在酗酒者中观察到的神经认知和执行功能缺陷。Squeglia等<sup>[25]</sup>探讨了酗酒家族史(family history of alcoholism, FHP)和无酗酒家族史(family history negative, FNP)与青少年奖励回路之间的关系,发现FHP青少年与FNP青少年的NAc和OFC体积、白质束体积以及连接这些区域的流线百分比差异无统计学意义,然而,在连接NAc和OFC的白质束内,FHP青年的MD和RD明显低于FHN青年,FHP青少年奖励回路之间的异常连接可能与未来风险增加有关,这些发现为检测青春期早期酒精问题的风险提供了一种方法。

就调节奖赏的纤维而言,内侧前脑束(the medial forebrain bundle, MFB)受到越来越多的关注,MFB是连接奖赏系统的核心区域。Rivas-Grajales等<sup>[26]</sup>通过研究不仅发现酗酒与MFB主要连接的结构异常有关,还揭示了MFB中的性别二态异常,与对照组男性相比,AUD男性的FA较低,RD较高,而与对照组女性相比,AUD女性FA较高,RD较低。性别特异性易受酒精相关损害或大脑奖励系统的性别双态病态前结构的影响。在成瘾模型中,OFC-NAc连接是AUD中启动酒精渴望行为的常见最终途径,Bracht等<sup>[27]</sup>研究发现,在AUD患者中,连接OFC-NAc的MFB超外侧支出现结构连通性受损,FA以及束长度均减少,上述改变被认为是酒精的神经毒性作用,证实了OFC-NAc途径的白质微观结构与渴望相关,在成瘾的病理生理学中起着核心作用。因此,在酗酒背景下研究MFB对于治疗方法和作为神经调节干预的目标具有重要意义。

### MRS:脑区代谢物发生动态改变

磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是利用磁共振化学位移现象来测定组成物质的分子成分的一种检测方法,可测量神经化学物质的稳态浓度及其代谢活动<sup>[28]</sup>。大多数<sup>1</sup>H-MRS的研究中主要检测N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、肌酸(Cr)、胆碱复合物(Cho)、谷氨酸(Glu)及其代谢产物谷氨酰胺(Gln)等在局部脑组织中的浓度。

NAc是奖赏系统中一个重要的脑区,接受来自PFC等的谷氨酸能投射和来自中脑VTA的多巴胺能投射,是整合感觉信息和产生运动的交接脑区,谷氨酸能信号异常在酒精以及其他药物渴求及复发中扮演关键角色,因此许多研究利用MRS检测了酒精暴露后的奖励回路相关区域中的Glu变化<sup>[8]</sup>。Bauer等<sup>[29]</sup>研究发现戒断后的AUD患者NAc中的Glu水平显著高于健康对照组,使用强迫性饮酒量表测量的渴望与NAc中Glu和Gln的水平呈正相关,NAc中上调的谷氨酸能神经传递与酒精戒断有关。近期一项研究也发现饮酒可动态改变NAc、PFC、纹状体和海马区域细胞中的代谢物<sup>[30]</sup>,酒精摄入量影响了大鼠大脑不同区域的多种神经递质的释放,包括GABA、Glu和Gln。

ACC也是一个对奖赏回路很重要的大脑区域,Cheng等<sup>[31]</sup>使用<sup>1</sup>H-MRS探索了与AUD年轻群体中前扣带回皮质的渴望相关的Glu的动态变化,发现酒精提示导致ACC中Glu减少,在早期酒精依赖中,酒精提示可调节前脑奖励回路关键区域的Glu。Streit等<sup>[32]</sup>在迄今为止最大的样本中证实了酒精戒断与ACC中Glu与Cr的比值增大有关。但Leurquin-Sterk等<sup>[33]</sup>研究发现ACC中Glu和Gln浓度之和未受到酒精诱导的显著影响,酒精给药诱导的代谢物水平的个体差异与酒精主观效应之间没有显著关联,然而,ACC中的基线Glu和Gln水平与酒精诱导的“类似”效应高度负相关。MRS可识别AUD患者奖励回路内脑区代谢物水平的异常改变,但目前研究并不完全一致,尚存在争议。

### ASL:从局部脑灌注改变识别受损脑区

动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)是利用动脉血中的水质子作为内源性示踪剂来测量局部脑血流量(cerebral blood flow, CBF)的MR灌注成像方法,由于不需要注射对比剂,安全无创,因而有着较强的临床应用潜力<sup>[34]</sup>。

相关研究表明酒精会导致右侧OFC、ACC、mPFC和海马体的CBF增加<sup>[35]</sup>,与酒精相关的前额叶和边缘CBF增加可能与酒精的行为影响有关。有学者对

24例健康志愿者在饮酒前、饮酒后0.5h和1h进行了3D-ASL成像,结果显示在大多数脑区中检测到CBF增加,该研究发现边缘系统、丘脑、小脑及额叶皮层,比其他大脑区域更容易受到酒精相关的脑损伤<sup>[36]</sup>。近期一项研究利用磁共振连续脉冲动脉自旋标记(pulsed continuous ASL,PCASL)跟踪和量化评估脑血液灌注,发现在AUD组中观察到的脑血液灌注减少对认知能力具有重大影响<sup>[37]</sup>,与AUD相关的灌注减少脑区(如额叶边缘结构和岛叶皮层神经丛)为揭示AUD相关脑区注意和工作记忆功能障碍的机制提供了线索,同时PCASL信号与几个酒精史因素相关,进一步加强了灌注不足与慢性饮酒有关的假设。近年来,许多学者对吸烟与酒精依赖者脑灌注之间的关系进行了研究,Murray等<sup>[38]</sup>利用ASL和神经心理学测量评估了20例患有兴奋剂依赖症的酒精依赖患者、26例仅依赖酒精的患者和31例对照组的灌注水平和神经认知,患者组包括吸烟者和非吸烟者,研究发现在包括大脑奖励/执行监督系统(brain reward/executive oversight system,BREOS)在内的皮质下和皮质大脑区域,酒精依赖患者的灌注低于对照组,较低的BREOS灌注与吸烟酒精依赖者的吸烟严重程度有关,且在酒精依赖者中较低的区域灌注与不同认知领域中较差的表现有关,吸烟状态仅影响患者的灌注-认知关系,而较低的灌注与较高的吸烟严重度、较差的认知度和较高的冲动性有关。以上研究表明,吸烟严重影响了酒精依赖者的脑灌注,因此寻求治疗的酒精依赖患者应戒烟。

### BOLD-fMRI:酒精对脑功能网络和神经反应的影响

血氧水平依赖功能磁共振成像(blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging,BOLD-fMRI)通过检测局部组织氧代谢水平来反映神经元的活跃程度。由于BOLD-fMR的非侵入性、没有辐射暴露问题而被广泛应用于脑功能的研究,主要包括任务态和静息态两种。

任务态是指以单一相关事件为任务对大脑进行一定规则任务刺激的同时,进行BOLD-fMRI。相关研究发现在任务态fMRI期间,AUD组和对照组的神经反应和功能连接(functional connectivity,FC)发生改变<sup>[39]</sup>,与对照组相比,AUD组在mPFC、外侧OFC、DLPFC和VS区域表现为低反应性,而PFC和VS之间FC的改变表明奖励回路内的协调因酒精依赖而中断,酒精依赖可能通过减弱PFC对VS反应的调节而发展。另一项研究表明AUD患者的额叶和边缘奖赏回路一般对奖赏线索的反应较弱,尤其是内侧OFC和杏仁核<sup>[40]</sup>。Arias等<sup>[41]</sup>首次利用3.0T MRI扫描仪

研究AUD患者在激励处理任务中奖励网络的有效连接(effective connectivity,EC),通过对右半球ACC、DLPFC、岛叶、VS和背侧纹状体(dorsal striatum,DS)进行分析,发现在获胜期间,AUD组从ACC到其他四个节点的所有EC均小于对照组,从岛叶到其他四个节点的所有EC均大于对照组,研究表明在“自上而下”和“自下而上”途径中的皮质纹状体EC均被中断。de Sousa等<sup>[42]</sup>采用Siemens 3.0T头部扫描仪测量暴露于酒精营销电影后的大脑激活,发现使用酒精的公共广告会引起大脑奖励回路中的纹状体激活,酒精营销增加了对这些物质的奖励敏感性,并增加了实际使用的动机,减少酒精营销将减少其对长期饮酒者影响。

Casement等<sup>[43]</sup>对15~18岁大量男性参与者的纵向研究发现,青春期晚期累积的生活压力与成年早期对奖励的mPFC反应降低有关,且mPFC反应降低与酒精依赖的严重程度有关,青春期的压力源通过破坏奖励回路功能来增加AUD的风险。另一项研究探索了大脑压力和奖赏回路的神经适应是否受到戒酒天数的影响,以及它们是否会影响到早期治疗阶段,结果显示AUD患者前额叶-腹侧纹状体功能的破坏与戒酒天数显著相关<sup>[44]</sup>,而这种破坏的严重程度反过来又预示着早期治疗期间复发程度,因此针对这种前额叶-腹侧纹状体功能障碍的治疗可以改善AUD的早期治疗结果。

前期有研究使用货币激励延迟(monetary incentive delay,MID)任务发现与对照组相比,FHP青少年的冲动与大脑奖励回路的核心组成部分VS相关<sup>[45]</sup>;但同时也有研究发现FHP组与对照组在奖励处理方面无任何差异<sup>[46]</sup>。为了继续探索该问题,Muller等<sup>[47]</sup>利用fMRI来测量FHP和FNP青少年在执行改良版的MID任务时的大脑反应,发现FHP和FNP与对照组相比没有显示VS的任何差异。研究结果目前不完全一致,后续仍需要设计更优化、大样本实验以及纵向研究来进一步探索酗酒家族史对奖励处理和延迟折扣发展的影响。

静息态fMRI即是在无任务的状态下进行,可得到静息状态下脑功能活动的改变。Scuppa等<sup>[48]</sup>研究了大鼠慢性间歇性接触乙醇后的静息态功能连接(resting state functional connectivity,rsFC),发现酒精依赖可改变静息状态的大脑连接,其中岛叶与中脑边缘奖励系统的组成部分之间的连接较强。另有研究发现AUD患者大脑奖赏通路的FC发生改变,从而引起情绪不稳,注意力下降、视听觉改变和渴望增加<sup>[49]</sup>。宋之琰等<sup>[50]</sup>基于格兰杰因果分析法对AUD患者双侧

NAc 效应连接改变进行研究,发现相比于对照组,在 AUD 组中,中脑 VAT 到左侧 NAc 的连接减弱,可能与 VTA-NAc 环路多巴胺调节传导受损有关,提示 AUD 行为的形成,与患者奖赏环路的中脑-边缘-皮质环路的效应连接变化有关。Han 等<sup>[51]</sup>使用 Philips Achieva 3.0T 人体扫描仪研究不同剂量的酒精对健康成年男性的奖励回路 rsFC 的影响,研究发现较高剂量的酒精增加了从奖励相关区域到感觉和运动皮层以及与认知控制相关的种子之间的连通性,在任何剂量下,酒精都没有显著改变 VS 的连通性,与之前的研究结果不一致。而先前的研究发现,酒精会降低涉及 VS 的 fMRI 静息状态连接<sup>[52]</sup>。一项研究结果表明酒精会降低 NAc 与 mPFC、杏仁核和前扣带回之间的连接性<sup>[53]</sup>,另一项研究则观察到 VS 和苍白球外部之间的连接性降低<sup>[54]</sup>。研究之间的差异可能与方法学差异有关,需要进一步充分的研究来确定酒精是否或如何影响与 VS 的连接。

及时预测 AUD 患者的饮酒严重程度和未来复发滥用对于临床治疗极为重要,Le 等<sup>[55]</sup>使用 3.0T MRI 扫描仪采集数据,发现 mOFC 的 rsFC 升高与饮酒乐趣的预期提高有关,同时预测了饮酒的严重程度,因此 mOFC 连接是酒精滥用的风险因素标志。Yang 等<sup>[56]</sup>研究发现早期戒断期间,所选种子区域(即 NAc 和 mPFC)与涉及奖励或冲动控制的大脑区域之间的 FC 值与酒精依赖的发生发展和复发有关,这些 FC 值可能是 AUD 的潜在生物标志物或可用于预测复发。Cservenka 等<sup>[57]</sup>通过对 FHP 和 FNP 进行 NAc 静息状态下功能连通性的研究,发现 FHP 青年的 NAc 和执行功能大脑区域之间的分离较少,与奖励相关的大脑区域(如 OFC)之间的整合较少,这种病前非典型连接可能是 FHP 青少年的风险标志。上述这些发现可能有助于指导对 AUD 和其他成瘾性疾病的神经生物学的进一步研究,并且可以作为预测饮酒轨迹和告知治疗设计的标志物。

## 总结与展望

AUD 是一种复杂的疾病,其与心理健康问题、社会问题、犯罪问题和公共卫生问题密切相关,并会对身体多个系统造成危害甚至引发多种癌症。目前国内外神经影像学研究提供了关于 AUD 患者奖赏系统的结构、功能、代谢、连接等改变的证据,如 AUD 患者奖赏系统中相关结构的体积会显著减少,脑白质出现普遍损害,神经递质的循环出现障碍,脑灌注减低,以及各区域之间的连接功能发生变化。但目前的研究结果并不完全一致,存在一定争议,如男女患者的奖励系统体积和 MFB 连接出现了双态异常,酒精依赖导致的脑

容量减少也存在性别差异,代谢物水平的个体差异与酒精主观效应之间是否存在关联以及酒精是否能改变 VS 连通性还有待进一步研究,酗酒家族史是否能够预测青少年未来的饮酒风险也需要后续设计更优化、大样本实验以及纵向研究来进一步探索。目前国内的研究多集中于单一结构或功能研究,未考虑方向性及时变性问题,对于性别及利手对结果的影响也极少考虑,未来可通过扩大样本量,横向与纵向及性别与年龄等多重对比,改进研究方法,对患者进行动态、方向性及时变性多维度研究来全面了解酒精成瘾神经系统的动态变化过程。此外,将临床行为认知表现及相关临床量表与 MRI 影像技术结合研究对于 AUD 患者的药物开发、治疗评价、预防复发等也尤为重要,这将会降低 AUD 患者的癌症发生率和死亡率。

## 参考文献:

- [1] Carvalho AF, Heilig M, Perez A, et al. Alcohol use disorders[J]. *Lancet*, 2019, 394(10200): 781-792.
- [2] Zhang X, Huang R, Ho SY, et al. Alcohol drinking, especially light drinking, and depressive symptoms in adolescents[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2021, 227(10): 108932.
- [3] 喻婷婷, 陈军. 酒精依赖者脑功能网络损害的静息态 fMRI 研究进展[J]. *放射学实践*, 2020, 35(7): 918-922.
- [4] Oliveira LM, Bermudez MB, de Amorim Macedo MJ, et al. Comorbid social anxiety disorder in patients with alcohol use disorder: A systematic review[J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 106(11): 8-14.
- [5] 戴云蕊, 张洁, 喻婷婷, 等. 基于三重网络模型的酒精使用障碍患者静息态 fMRI 研究[J]. *放射学实践*, 2022, 37(2): 164-169.
- [6] Moissl AP, Delgado GE, Kramer BK, et al. Alcohol consumption and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 335(10): 119-125.
- [7] Runggay H, Shield K, Charvat H, et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(8): 1071-1080.
- [8] 梁玉慧, 万家惠, 王秀松. 酒精成瘾与伏隔核内谷氨酸能突触传递及可塑性[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2018, 27(1): 18-23, 30.
- [9] 孙国林, 张咏梅. 中脑边缘奖赏系统参与阿片类药物成瘾的环路机制[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(5): 611-614.
- [10] Castro DC, Bruchas MR. A Motivational and Neuropeptidergic Hub: Anatomical and Functional Diversity within the Nucleus Accumbens Shell[J]. *Neuron*, 2019, 102(3): 529-552.
- [11] Ferenczi EA, Zalocusky KA, Liston C, et al. Prefrontal cortical regulation of brainwide circuit dynamics and reward-related behavior[J]. *Science*, 2016, 351(6268): aac9698.
- [12] Hoflich A, Michenthaler P, Kasper S, et al. Circuit mechanisms of reward, anhedonia, and depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(2): 105-118.
- [13] Agarwal K, Manza P, Leggio L, et al. Sensory cue reactivity: sensitization in alcohol use disorder and obesity[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 124(5): 326-357.
- [14] Tanabe J, Regner M, Sakai J, et al. Neuroimaging reward, craving, learning, and cognitive control in substance use disorders;

- review and implications for treatment[J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1101):20180942.
- [15] Makris N, Oscar-Berman M, Jaffin SK, et al. Decreased volume of the brain reward system in alcoholism[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(3):192-202.
- [16] Wang J, Fan Y, Dong Y, et al. Alterations in brain structure and functional connectivity in alcohol dependent patients and possible association with impulsivity[J]. *Plos One*, 2016, 11(8):e0161956.
- [17] Cao Z, Ottino-Gonzalez J, Cupertino RB, et al. Mapping cortical and subcortical asymmetries in substance dependence: findings from the ENIGMA addiction working group[J]. *Addict Biol*, 2021, 26(5):e13010.
- [18] Verplaetse TL, Cosgrove KP, Tanabe J, et al. Sex/gender differences in brain function and structure in alcohol use: A narrative review of neuroimaging findings over the last 10 years[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(1):309-323.
- [19] Sawyer KS, Oscar-Berman M, Mosher RS, et al. Associations between cerebellar subregional morphometry and alcoholism history in men and women[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2016, 40(6):1262-1272.
- [20] Sawyer KS, Oscar-Berman M, Barthelemy OJ, et al. Gender dimorphism of brain reward system volumes in alcoholism[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2017, 263(30):15-25.
- [21] Lope-Piedrafita S. Diffusion tensor imaging (DTI)[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1718(1):103-116.
- [22] De Santis S, Sommer WH, Canals S. Detecting alcohol-induced brain damage noninvasively using diffusion tensor imaging[J]. *Acs Chem Neurosci*, 2019, 10(10):4187-4189.
- [23] Crespi C, Galandra C, Canessa N, et al. Microstructural damage of white-matter tracts connecting large-scale networks is related to impaired executive profile in alcohol use disorder[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 25:102141.
- [24] Durkee CA, Sarlls JE, Hommer DW, et al. White matter microstructure alterations; a study of alcoholics with and without post-traumatic stress disorder[J]. *Plos One*, 2013, 8(11):e80952.
- [25] Squeglia LM, Sorg SF, Jacobus J, et al. Structural connectivity of neural reward networks in youth at risk for substance use disorders[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, 232(13):2217-2226.
- [26] Rivas-Grajales AM, Sawyer KS, Karmacharya S, et al. Sexually dimorphic structural abnormalities in major connections of the medial forebrain bundle in alcoholism[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 19(22):98-105.
- [27] Bracht T, Soravia L, Moggi F, et al. The role of the orbitofrontal cortex and the nucleus accumbens for craving in alcohol use disorder[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1):267.
- [28] Lee P, Adany P, Choi IY. Imaging based magnetic resonance spectroscopy (MRS) localization for quantitative neurochemical analysis and cerebral metabolism studies[J]. *Anal Biochem*, 2017, 529(15):40-47.
- [29] Bauer J, Pedersen A, Scherbaum N, et al. Craving in alcohol-dependent patients after detoxification is related to glutamatergic dysfunction in the nucleus accumbens and the anterior cingulate cortex[J]. *Neuropsychopharmacol*, 2013, 38(8):1401-1408.
- [30] Luo L, Min XL, He X, et al. Broad and dynamic neurochemical alterations in the brain of alcoholic rats[J]. *J Integr Neurosci*, 2021, 20(1):33-41.
- [31] Cheng H, Kellar D, Lake A, et al. Effects of alcohol cues on MRS glutamate levels in the anterior cingulate[J]. *Alcohol Alcohol*, 2018, 53(3):209-215.
- [32] Streit F, Treutlein J, Frischknecht U, et al. Glutamate concentration in the anterior cingulate cortex in alcohol dependence: association with alcohol withdrawal and exploration of contribution from glutamatergic candidate genes[J]. *Psychiatr Genet*, 2018, 28(5):94-95.
- [33] Leurquin-Sterk G, Ceccarini J, Crunelle CL, et al. Cerebral dopaminergic and glutamatergic transmission relate to different subjective responses of acute alcohol intake: an in vivo multimodal imaging study[J]. *Addict Biol*, 2018, 23(3):931-944.
- [34] 张洁, 陈军. 磁共振动脉自旋标记技术在常见成瘾疾病中的研究进展[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2020, 29(4):287-293.
- [35] Tanabe J, Yamamoto DJ, Sutton B, et al. Effects of alcohol and acetate on cerebral blood flow; a pilot study[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2019, 43(10):2070-2078.
- [36] Kong LM, Zeng JY, Zheng WB, et al. Effects of acute alcohol consumption on the human brain: diffusional kurtosis imaging and arterial spin-labeling study[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(4):641-647.
- [37] Sullivan EV, Zhao Q, Pohl KM, et al. Attenuated cerebral blood flow in frontolimbic and insular cortices in Alcohol Use Disorder: relation to working memory[J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 136(4):140-148.
- [38] Murray DE, Durazzo TC, Mon A, et al. Brain perfusion in polysubstance users: relationship to substance and tobacco use, cognition, and self-regulation[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2015, 150(1):120-128.
- [39] Becker A, Kirsch M, Gerchen MF, et al. Striatal activation and frontostriatal connectivity during non-drug reward anticipation in alcohol dependence[J]. *Addict Biol*, 2017, 22(3):833-843.
- [40] Oberlin BG, Dzemidzic M, Bragulat V, et al. Limbic responses to reward cues correlate with antisocial trait density in heavy drinkers[J]. *Neuroimage*, 2012, 60(1):644-652.
- [41] Arias AJ, Ma L, Bjork JM, et al. Altered effective connectivity of the reward network during an incentive-processing task in adults with alcohol use disorder[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2021, 45(8):1563-1577.
- [42] de Sousa FPE, Theunissen EL, Kuypers KP, et al. Brain reactivity to alcohol and cannabis marketing during sobriety and intoxication[J]. *Addict Biol*, 2017, 22(3):823-832.
- [43] Casement MD, Shaw DS, Sitnick SL, et al. Life stress in adolescence predicts early adult reward-related brain function and alcohol dependence[J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2015, 10(3):416-423.
- [44] Blaine SK, Wemm S, Fogelman N, et al. Association of prefrontal-striatal functional pathology with alcohol abstinence days at treatment initiation and heavy drinking after treatment initiation[J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(11):1048-1059.
- [45] Cao Z, Ottino-Gonzalez J, Cupertino RB, et al. Characterizing re-

- ward system neural trajectories from adolescence to young adulthood[J]. *Dev Cogn Neurosci*, 2021, 52(12): 101042.
- [46] Bjork JM, Knutson B, Hommer DW. Incentive-elicited striatal activation in adolescent children of alcoholics[J]. *Addiction*, 2008, 103(8): 1308-1319.
- [47] Muller KU, Gan G, Banaschewski T, et al. No differences in ventral striatum responsivity between adolescents with a positive family history of alcoholism and controls[J]. *Addict Biol*, 2015, 20(3): 534-545.
- [48] Scuppa G, Tambalo S, Pfarr S, et al. Aberrant insular cortex connectivity in abstinent alcohol-dependent rats is reversed by dopamine D3 receptor blockade [J]. *Addict Biol*, 2020, 25(3): e12744.
- [49] 戴云蕊, 张洁, 喻婷婷, 等. 酒精使用障碍患者双侧伏隔核-全脑功能连接静息态 fMRI 研究[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2020, 29(6): 409-414.
- [50] 宋之琰, 陈军, 汪雅琪, 等. 基于格兰杰因果分析法对酒精使用障碍者双侧伏隔核效应连接变化的研究[J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39(9): 1704-1709.
- [51] Han J, Keedy S, Murray CH, et al. Acute effects of alcohol on resting-state functional connectivity in healthy young men[J]. *Addict Behav*, 2021, 115(4): 106786.
- [52] Gorka SM, Phan KL, Childs E. Acute calming effects of alcohol are associated with disruption of the salience network[J]. *Addict Biol*, 2018, 23(3): 921-930.
- [53] Boissoneault J, Stennett B, Robinson ME. Acute alcohol intake alters resting state functional connectivity of nucleus accumbens with pain-related corticolimbic structures[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2020, 207(2): 107811.
- [54] Fede SJ, Abrahao KP, Cortes CR, et al. Alcohol effects on globus pallidus connectivity: role of impulsivity and binge drinking[J]. *Plos One*, 2020, 15(3): e0224906.
- [55] Le TM, Zhornitsky S, Zhang S, et al. Pain and reward circuits antagonistically modulate alcohol expectancy to regulate drinking [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 220.
- [56] Yang X, Meng YJ, Tao YJ, et al. Functional connectivity of nucleus accumbens and medial prefrontal cortex with other brain regions during early-abstinence is associated with alcohol dependence and relapse: a resting-functional magnetic resonance imaging study[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12(1): 609458.
- [57] Cservenka A, Casimo K, Fair DA, et al. Resting state functional connectivity of the nucleus accumbens in youth with a family history of alcoholism[J]. *Psychiatry Res*, 2014, 221(3): 210-219.

(收稿日期: 2022-01-17 修回日期: 2022-05-11)