

含可待因的止咳药水滥用成瘾患者静息态下全脑白质微结构的改变

董健卫¹, 王 水², 马晓芬³, 江桂华³, 傅世舜³, 华克磊³, 田军章³, 潘德顺⁴

(1. 广东药科大学数学系, 广东 广州 510006; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院北院影像科, 新疆 乌鲁木齐 830054; 3. 广东省第二人民医院影像科, 广东 广州 510317; 4. 广东药科大学药科学院药理系, 广东 广州 510006)

摘要:【目的】探讨含可待因的止咳药水滥用成瘾患者在静息状态下全脑白质显微结构的改变, 同时探讨含可待因的止咳药水成瘾患者脑白质微结构的改变与其成瘾时间的关系。【方法】本研究纳入了30名含可待因的止咳药水滥用成瘾患者和30名健康对照。观察含可待因的止咳药水滥用成瘾患者全脑白质FA值(分数各向异性), MD值(平均扩散系数)的改变, 应用Pearson相关分析得到了含可待因的止咳药水滥用成瘾患者全脑白质微结构改变与成瘾时间的关系。【结果】与正常对照组相比, 慢性含可待因止咳药水滥用成瘾患者双侧内囊前支白质纤维(ALIC)平均FA值显著降低, 而双侧海马、双侧岛叶、右侧前扣带皮层及右侧颞上回平均MD显著升高。ALIC平均FA值与成瘾时间具有显著相关性。【结论】慢性含可待因止咳药水滥用成瘾患者全脑白质微结构存在不同程度改变, 这种结构连接的破坏随着其成瘾时间而持续进展。

关键词: 可待因; 止咳药水滥用成瘾; 脑白质; 微结构; 静息态; 弥散张量成像技术

中图分类号: R367

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2017)01-0078-07

Brain Micro-structural Alterations of Cough Syrup Abuse Addiction Patients Containing Codeine Under Resting State

DONG Jian-wei¹, WANG Shui², MA Xiao-fen³, JIANG Gui-hua³, FU Shi-shun³, HUA Ke-lei³, TIAN Jun-zhang^{3*}, PAN De-shun⁴

(1. Department of Mathematics, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2. Department of Medical Imaging of North Hospital, Xinjiang Autonomous Region People's Hospital, Urumchi 830054, China; 3. Department of Medical Imaging, Guangdong Second Provincial People's Hospital, Guangzhou 510317, China; 4. Department of pharmacology, School of pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

Corresponding to: TIAN Jun-zhang; E-mail: jz.tian@163.com

Abstract: 【Objective】To investigate the micro-structural alterations within whole brain white matter (WM) in cough syrup abuse addiction patients containing codeine, and to explore the correlation between aberrant WH and abuse time of cough medicine abuse patients. 【Methods】Thirty cough syrup abuse addiction patients containing codeine and 30 controls participated in the study. Structural changes in FA and (mean diffusivity) MD were examined in cough syrup abuse addiction patients containing codeine which derived from DTI tractography. Pearson correlation analysis was performed to compare the mean FA value and duration of cough syrup abuse addiction in patients. 【Results】Cough syrup abuse addiction patients containing codeine had lower FA value in bilateral anterior limb of internal capsule (ALIC) and higher MD in the bilateral hippocampus and insula, right anterior cingulate cortex (ACC) and superior temporal gyrus, compared to the controls. Cough syrup abuse addiction group also had positive correlation between mean FA

收稿日期: 2015-07-20

基金项目: 广东省科技计划项目(2013B021800172), 广东省医学科学技术研究基金项目(A2016147), 广东省数据科学工程技术研究中心开放项目(2016KF02), 广州市人体数据科学重点实验室(201605030011)

作者简介: 董健卫, 硕士, 讲师, 研究方向: 功能磁共振及扩散张量成像研究, E-mail: djw8026@163.com; 田军章, 通信作者, 影像医学与核医学博士, 博士生导师, 研究方向: 功能磁共振研究, E-mail: jz.tian@163.com

values and duration of cough syrup abuse addiction in patients. 【Conclusion】 Micro-structural alterations within whole brain white matter(WM) are found in cough syrup abuse addiction patients containing codeine. This disturbance progresses as duration increases of cough syrup abuse addiction in patients.

Key words: codeine; cough syrup abuse addiction; white matter (WM); microstructure; resting state; DTI tractography

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(1):78-84]

药物成瘾的特征是强迫性地药物寻找及使用,最终导致的严重负面后果^[1]。长期、持续地过量服用含可待因的止咳药水可导致身体和心理上的依赖^[2-3]。本研究中的止咳药水,是指含有可待因成分的复方止咳类药水,主要成分是磷酸可待因、盐酸麻黄碱等,每1 mL约含磷酸可待因1 mg,盐酸麻黄素0.8 mg。可待因和吗啡都来自鸦片,且结构高度一致(第三位碳原子的侧链吗啡是羟基,而可待因是甲基,所以可待因有人称之为甲基吗啡),这两者作用的受体是一样的,临床的生理效应也基本是一致的(镇痛、镇咳、成瘾和致欣快作用等),但可待因作用明显弱于吗啡(1/10镇痛,1/4镇咳,同时成瘾作用也明显降低)。盐酸麻黄碱为拟肾上腺素药,能直接兴奋 α 和 β 受体,亦能促进去甲肾上腺素释放而间接兴奋 α 和 β 受体,临床用其治疗支气管哮喘(兴奋支气管 β 受体)和各种原因引起的低血压状态(兴奋血管 α 受体)等。麻黄碱的中枢神经兴奋作用(能透过血脑屏障)和心脏兴奋作用(β 受体)是其主要副作用。世界流行病学研究结果指出:含可待因的止咳药水容易被青少年滥用,其在中国也有明显的流行趋势^[4]。一项美国国家药物滥用研究所(NIDA)调研报告显示,美国学校第8、10和12年级的在校学生滥用含可待因的止咳药水的比例分别为3.8%,6%和5.9%^[5]。过去药物成瘾的研究主要集中在违禁药物(如海洛因、可卡因、大麻等)的成瘾上,违禁药物成瘾已经被认为是一种慢性、易复发的脑部疾病^[6]。但是对于非处方(over-the-counter, OTC)药物(如含可待因的止咳药水)的滥用研究尚为不足,Shek等2008年对中国香港160例含可待因的止咳药水成瘾者和65例正常人的调查发现,高达40.7%的受调查者错误地认为含可待因止咳药水是一种非成瘾药物,不会导致成瘾^[4]。近年来大量研究发现,药物成瘾的慢性及反复性脑疾病特征,直接影响患者的奖赏、决策、情感、认知控制、动机评估及工作记忆等,因此可借助于大脑成像进行相关脑疾病研究。大脑成像(fMRI及DTI)在检测结构和功能异常中扮演着重要的角色^[7-9]。

同其他阿片类药物相似,慢性可待因止咳药水成瘾也是一种脑部疾病,但其成瘾的神经机制尚不清楚,因此含可待因的止咳药水成瘾在临床上的新诊疗方法研究受到了限制,而且对含可待因的止咳药水成瘾患者的康复和预后有了一定的制约。DTI白质纤维成像技术是描述大脑结构连接网络的直接方式^[10],已经被证明其在大脑中描述及解释各种精神障碍是有效的^[11]。因此,本研究在慢性含可待因的止咳药水成瘾患者全脑内部结构和功能连接是受干扰的假设前提下,应用DTI白质纤维束成像追踪慢性含可待因的止咳药水成瘾者全脑白质的微结构改变,以确定其异常大脑功能改变的结构基础,同时进一步探究这些结构改变与含可待因止咳药水使用时间的关系。

1 材料与方法

1.1 被试和数据采集

本研究中30名慢性含可待因的止咳药水成瘾男性患者[平均年龄(24.86 ± 5.70)岁]全部由广东省第二人民医院成瘾医学部招募。每名含可待因的止咳药水成瘾患者,使用美国精神障碍诊断统计手册第4版(DSM-IV)关于物质成瘾的诊断标准筛选。同时,招募了性别相同、年龄与受教育程度相仿的正常被试作为对照组。慢性含可待因的止咳药水成瘾患者的具体纳入标准如下:①有滥用含可待因的止咳药水史;②都属于右利手习惯;③都没有头颅外伤史;④没有家族性的精神病史;⑤除了可待因止咳药水,没有别的药物滥用史(包括尼古丁、酒精等);⑥常规MRI检查为(包括T1WI、T2WI及FLAIR)阴性;⑦民族都属于汉族。排除标准:①常规MRI检查存在异常;②对磁共振检查有禁忌者;③同时合并其他药物滥用史(包括酒精、尼古丁等);④左利手或双利手;⑤有头颅外伤史或精神、神经疾病病史;⑦不属于汉族。正常被试的纳入标准除了没有慢性含可待因的止咳药水滥用外,其他与含可待因的止咳药水成瘾患者相同。表1列出了所有被试的人口统计特征。

本研究经中国广州南方医科大学心理学院伦理研究审查委员会批准。每名被试都签署了知情同意书。

1.2 MRI 扫描

MRI 数据是由广东省第二人民医院影像科 Philips 1.5T 扫描仪采集。每个被试者采取仰卧位,头部由带和泡沫衬垫紧密固定。在功能磁共振成像扫描时,被试者被要求闭上眼睛,尽可能不去想任何事情,不能入睡。扫描序列包括:①定位,②T1 解剖(22 层轴位,层厚/间距=4.5/0mm,平面分辨率=256×256,FOV(视野)=230×230 mm²,TR(重复时间)=4 000 ms,TE(回波时间)=29 ms),③rsfMRI 参数(22 层轴位,层厚/间距=4.5/0mm,平面分辨率=64×64,FOV=230×230 mm²,TR=2 000 ms,TE=50 ms,翻转角=90°,240 个容积(8 min))(定位线为 AC-PC 线以及覆盖 IS 方向的-30-60),④3D-T1 序列覆盖整个大脑(132 个轴位层面,TR=25 ms,TE=4.1 ms,层厚=1.0 mm,无间隔,平面分辨率=231×232,FOV=230×230 mm²,翻转角=30°),⑤DTI 数据在 32 个弥散梯度方向获取($b=800$ s/mm²,32 个不共线方向)加上 $b=0$ 参考图像,使用单次回波平面序列(TR=10 793 ms,TE=62 ms,FOV=230×230 mm²,矩阵=128×128,层厚=2 mm,无间隔。体素大小=2×2×3 mm³)扫描后,每名被试者都要被问问题以验证合作程度。

1.3 数据处理

功能磁共振成像图像使用了 SPM8 软件包进行预处理。①去除前 10 个时间点的图像,以消除不稳定磁场的噪声影响,余下的 230 连续容积被应用于数据分析;②时间层校正;③头动校正:过多的头部运动(平移>1 mm 或任何方向旋转>1°)都将被排除。④基于结构像进行配准并进行空间标准化。标准化数据后经卷积各向同性高斯函数(FWHM=8)进行空间平滑处理。

1.4 白质结构完整性分析

DTI 数据分析采用 TRACULA 软件包(Freesurfer 5.3)。TRACULA 是一种自动纤维束成像重建方法,本研究处理步骤与以往研究类似。主要步骤包括:①MRI 重建,对 3D-T1WI 结构像进行皮层下及皮层分割;②纤维束成像,产生弥散张量度量指标;③测量慢性可待因止咳药水成瘾患者和正常被试纤维束统计参数,并进行相关统计分析。使

用 Freesurfer 软件对结构像进行分割、标记以及必要校正,纤维束成像用 TRACULA 采用概率追踪法重建出每个被试的 18 个主要纤维束,并得到每条纤维束的各向异性分数(FA)值,平均弥散率(MD)值,以确定慢性可待因止咳药水成瘾组与健康对照组是否有任何异常。

1.5 统计学分析

对慢性可待因的止咳药水成瘾组与健康对照组的全脑白质连接性(平均 FA、平均 MD 值)使用独立样本 t 检验分析($P<0.01$,多重比较校正采用 FDR 校正)。

显示慢性可待因的止咳药水成瘾组与健康对照组有差异的 DTI 各项指标,比较使用成瘾持续时间,使用 Pearson 相关分析,研究慢性可待因止咳药水持续时间对全脑白质结构的影响。

2 结 果

2.1 人口统计学分析结果

慢性可待因止咳药水成瘾组与健康对照组的临床及行为学资料见表 1。两组在年龄,性别,受教育程度及头动参数上均无统计学差异。

2.2 慢性可待因止咳药水成瘾组与健康对照组白质纤维完整性的比较

两组间比较结果显示,慢性可待因止咳药水成瘾组双侧内囊前支平均 FA 值显著降低(表 2,图 1),双侧岛叶,双侧海马,右侧前扣带回以及右侧颞上回的 MD 值显著升高(表 3,图 2)。

2.3 Pearson 相关分析

Pearson 相关结果(图 3)显示 FA 值与成瘾持续时间呈显著正相关,($r=0.496$, $P=0.007$)。

3 讨 论

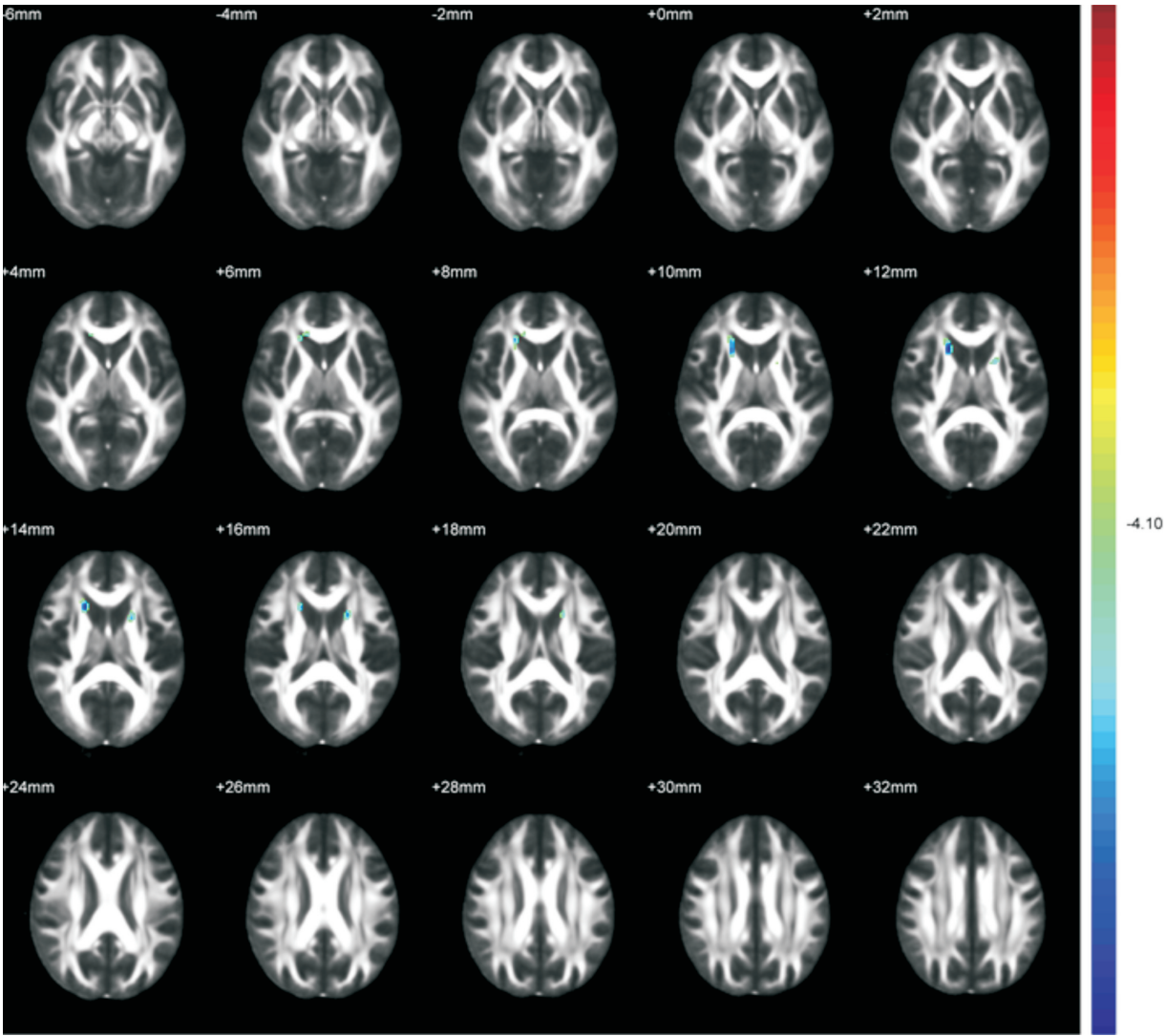
DTI 白质纤维成像技术是一种描述大脑结构连接网络的直接方式^[10]。这种方法可以用来估计不同大脑区域间所采取的连接路线纤维通路。它的本质是:通过测定水分子在组织中的弥散程度,进而反映大脑白质微结构的变化。它在大量精神类疾病的研究方面取得了一定成果^[11]。在 DTI 的各项评价指标中,FA 表示水分子在各个方向的弥散程度占整个弥散张量的比例,白质完整性可通过量化组织内水分子弥散判断,其降低提示白质

表1 慢性可待因止咳药水成瘾组和健康对照组人口及临床特征

Table 1 Demographic and clinical characteristics of chronic cough syrup abuse addiction group containing codeine and control group

Characteristic	CSAAG (n = 30) (mean ± SD)	Control group (n = 30) (mean ± SD)	t-value	P value
Age/years	24.86 ± 5.70	26.36 ± 6.10	0.2541	0.8003
Gender	30M/0F	30M/0F		
Education/years	13.86 ± 3.25	13.26 ± 3.01	0.1916	0.8487
Abuse time/years	8.79 ± 4.31	N/A		
Mean dosage/(g/d)	0.6 ± 0.4 (range: 0.1 ~ 1.2)	N/A		

There was no significant difference between the groups in age ($P > 0.05$), educational level ($P > 0.05$), Gender composition between cough medicine abuse addiction group and control group. a: Independent sample t test; CSAAG: cough syrup abuse addiction group;



The cough syrup abuse addiction patients showed significantly decreased FA in the bilateral anterior limb of internal capsule (ALIC).

图1 对比正常对照组含可待因止咳药水成瘾患者减少的FA值区域

Fig.1 Decreased FA in the patients with chronic cough syrup abuse addiction containing codeine as compared with Healthy controls

表 2 慢性可待因止咳药水成瘾组 FA 值下降的区域
($P < 0.01$, FDR 校正)

Table 2 Decreased FA value on the brain regions in chronic cough syrup abuse addiction group containing codeine ($P < 0.01$, FDR corrected)

Brain regions	MNI coordinate			<i>t</i> value	Voxels
	X	Y	Z		
ALIC_L	-20	12	16	-4.953	35
ALIC_R	20	18	12	-5.5988	83

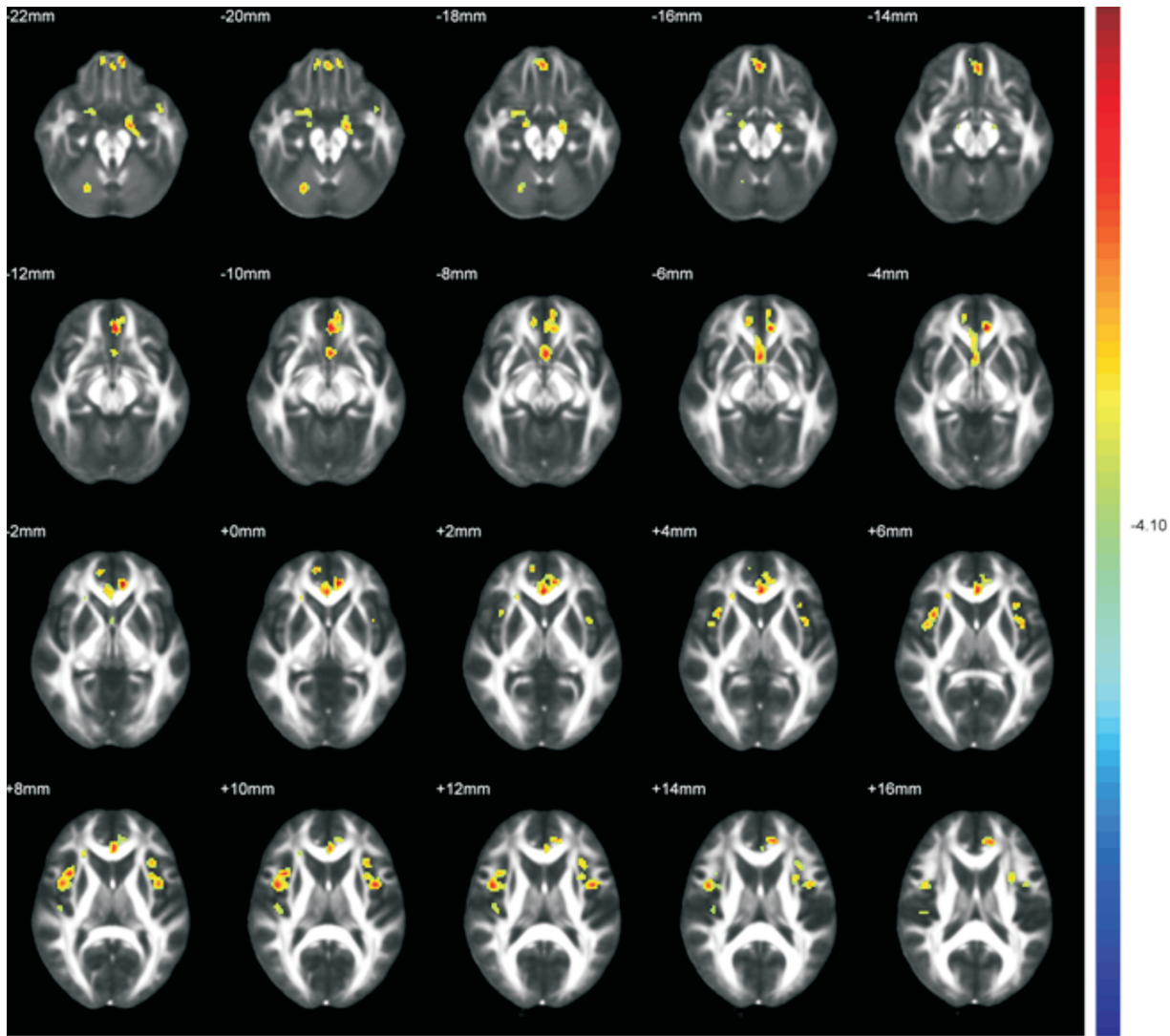
ALIC: Anterior Limb of Internal Capsule.

表 3 慢性可待因止咳药水成瘾组 MD 值增加的区域
($P < 0.01$, FDR 校正)

Table 3 Increased MD value on the brain regions in chronic cough syrup abuse addiction group containing codeine ($P < 0.01$, FDR corrected)

Brain regions	MNI coordinate			<i>t</i> value	Voxels
	X	Y	Z		
Hippocampus_L	-16	-10	-22	5.276	125
Hippocampus_R	16	-10	-18	4.704	69
Superior temporal gyrus_R	-40	4	-22	4.613	48
Insular_L	-40	2	10	5.522	201
Insular_R	36	12	8	5.542	239
ACC_R	10	50	0	5.055	52

ACC: Anterior Cingulate Cortex.



The cough syrup abuse addiction patients containing codeine showed significantly increased MD in the bilateral hippocampus, insula, right superior temporal gyrus and the right anterior cingulate cortex.

图 2 对比正常对照组含可待因止咳药水成瘾患者增加的 MD 值区域

Fig.2 Increased MD in the patients with cough syrup abuse addiction containing codeine as compared with Healthy controls

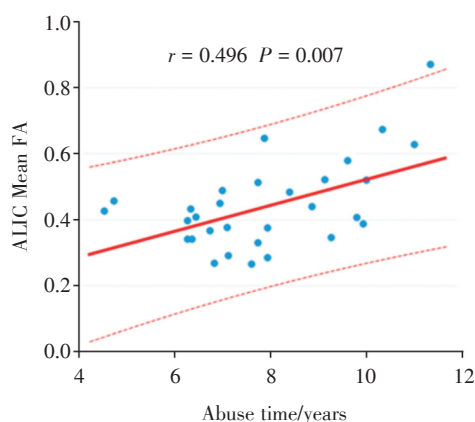


图3 含可待因止咳药水患者内囊前支平均FA值与成瘾时间的相关关系 ($P < 0.05$)

Fig.3 Positive correlation between ALIC mean FA value and addiction duration in the cough syrup abuse addiction patients containing codeine ($P < 0.05$)

结构受损。一项DTI研究曾指出慢性药物成瘾患者可出现轴突的中断,其中海洛因成瘾患者存在着广泛脱髓鞘改变,这些改变伴随着海洛因使用持续时间而发展^[7]。我们的研究结果显示,对比正常对照组,可待因止咳药水成瘾患者双侧内囊前支平均FA值有明显地降低。这些变化可能反映的是慢性可待因止咳药水成瘾患者双侧大脑半球投射纤维束轴突微结构的破坏,并存在脱髓鞘改变;或者解释为轴突纤维的密度较低的伴随结果。另外,相关的生化方面研究表明长期的药物摄入会致使呼吸运动缓慢,从而进一步导致血液供氧不足^[12],而且过量吸食引发的呼吸抑制会进一步引起二次缺氧^[13]。同时缺血缺氧会引起急性髓鞘基因表达中断和少突胶质前体细胞(oligodendrocyte precursor cell, OPC)损伤、死亡以及轴索变性^[14-15]。本研究的结果与慢性药物成瘾的DTI结果所指出的成瘾相关的脑白质广泛的轴突中断和脱髓鞘改变基本一致^[7]。因此,DTI研究中定量分析FA值能为慢性可待因止咳药水成瘾患者大脑结构的变化提供新的视角。

Robinson等^[16]在其成瘾的动机敏化理论中提出,长期滥用药物会导致一些神经系统的改变,包括涉及对自然欲望奖赏和动机驱动的脑区,例如颞叶、前额叶及扣带回等。我们的研究结果显示在颞上回及扣带回区域的MD值明显增加,之前的文献曾指出MD值主要反映的是组织中水分子的扩散能力。脑白质髓鞘脱失、炎症、神经细胞胶

质增生及轴突损害均能导致MD均值的增加,严重者甚至同时伴有FA值的增加^[17]。因此,我们推断颞上回及扣带回区域MD的异常变化可能是长期滥用可待因止咳药水导致的一些神经系统的相应改变。此外,大量的研究表明:药物戒断后复吸是导致慢性药物成瘾患者具有不稳定治疗效果的重要因素^[18]。线索相关药物复吸的影像学研究指出,中脑皮层边缘系统具有重要作用。特别是底外侧杏仁核及前额叶皮层(包括前扣带回,前部边缘叶和眶额回皮层等)通过谷氨酸能、多巴胺能以及伏隔核交互影响^[19]。本研究同时也发现了双侧杏仁核MD均值明显增加,White等^[20]早期的动物实验曾提示海马、背侧纹状体及杏仁核在编码药物相关记忆方面分别有着独特的作用,而在其他精神类疾病中,杏仁核的作用也十分重要。在创伤后应激障碍的研究中Morey等^[21]发现PTSD的相关症状与杏仁核的体积存在负相关关系,在帕金森病的研究中发现相对于正常人而言,帕金森病患者在恐惧和令人厌恶的环境中杏仁核的活性明显降低^[22],在精神分裂症患者的研究中,杏仁核活性的降低也有报道^[23]。这些结果进一步验证了边缘系统内核心脑区(杏仁核)在神经精神类疾病中具有极其重要的作用。研究表明,杏仁核输出环路可以激活交感神经系统,应激激素促使机体产生消极的情绪反应,长期的药物成瘾依赖可能会通过调节不同的神经递质系统,调控特定的杏仁核对药物的相关刺激进行反应。

此外,本次研究中,同时还发现慢性可待因止咳药水患者成瘾时间与平均FA值间存在显著正相关关系,这进一步支持慢性可待因止咳药水成瘾患者WM完整性缺失的敏感性与药物依赖的持续性依赖相关,表明了药物滥用对人体有累积效应,这种效应不仅破坏白质纤维束的完整性,甚至可以破坏重要神经环路的功能完整性。

本研究纳入了30名含可待因止咳药水成瘾患者和30名健康对照。观察含可待因止咳药水成瘾患者全脑白质FA值(分数各向异性),MD值(平均扩散系数)的改变,应用Pearson相关分析得到了含可待因止咳药水成瘾患者全脑白质微结构改变与成瘾时间的关系。与正常对照组相比,慢性含可待因止咳药水成瘾患者双侧内囊前支白质纤维(ALIC)平均FA值显著降低,而双侧海马、双侧岛叶、右侧前扣带皮层及右侧颞上回平均MD

显著升高。ALIC 平均 FA 值与成瘾时间具有显著相关性。因此慢性含可待因止咳药水成瘾患者全脑白质微结构存在不同程度改变,这种结构连接的破坏随着其成瘾时间而持续进展。

参考文献

- [1] Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex[J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(10): 1642-1652.
- [2] Vree TB, Van Dongen RT, Koopman-Kimenai PM. Codeine analgesia is due to codeine-6-glucuronide, not morphine[J]. *Int J Clin Pract*, 2000, 54(6): 395-398.
- [3] Zijlstra F, Booij J. Striatal dopamine D2 receptor binding and dopamine release during cue-elicited craving in recently abstinent opiate-dependent males[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008, 18(4): 262-270.
- [4] Shek D, Lam CM. Adolescent cough medicine abuse in Hong Kong: implications for the design of positive youth development programs in Hong Kong [J]. *Int J Adolesc Med Health*, 2006, 18(3): 493-503.
- [5] Morton CM, Hoefinger H, Linn-Walton R, et al. What are youth asking, about drugs? A report of nida drug facts chat day [J]. *J Drug Educ*, 2015, 45(3-4): 195-210.
- [6] Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, et al. Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli [J]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(11): 1789-1798.
- [7] Qiu Y, Jiang G, Su H, et al. Progressive white matter microstructure damage in male chronic heroin dependent individuals: a DTI and TBSS study [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63212.
- [8] Ma N, Liu Y, Li N, et al. Addiction related alteration in resting-state brain connectivity [J]. *Neuroimage*, 2010, 49(1): 738-744.
- [9] Liu J, Liang J, Qin W, et al. Dysfunctional connectivity patterns in chronic heroin users: an fMRI study [J]. *Neurosci Lett*, 2009, 460(1): 72-77.
- [10] Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 6(4): 469-480.
- [11] Liao W, Zhang Z, Pan Z, et al. Default mode network abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy: a study combining fMRI and DTI [J]. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(6): 883-895.
- [12] Sutlovic D, Definis-Gojanovic M. Fatal poisoning by alcohol and heroin [J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2007, 58(3): 323-328.
- [13] Buttner A, Mall G, Penning R, et al. The neuropathology of heroin abuse [J]. *Forensic Sci Int*, 2000, 113(1-3): 435-442.
- [14] Yin R, Lu C, Chen Q, et al. Microvascular damage is involved in the pathogenesis of heroin induced spongiform leukoencephalopathy [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(3): 299-306.
- [15] Skoff RP, Bessert DA, Barks JD, et al. Hypoxic-ischemic injury results in acute disruption of myelin gene expression and death of oligodendroglial precursors in neonatal mice [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2001, 19(2): 197-208.
- [16] Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction [J]. *Brain Res Rev*, 1993, 18(3): 247-291.
- [17] Alexander AL, Lee JE, Lazar M, et al. Diffusion tensor imaging of the brain [J]. *Neurotherapeutics*, 2007, 4(3): 316-329.
- [18] Wagner FA, Anthony JC. From first drug use to drug dependence: developmental periods of risk for dependence upon marijuana, cocaine, and alcohol [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 26(4): 479-488.
- [19] Feltenstein MW, See RE. Systems level neuroplasticity in drug addiction [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013, 3(5): a011916.
- [20] White NM. Addictive drugs as reinforcers: multiple partial actions on memory systems [J]. *Addiction*, 1996, 91(7): 921-950.
- [21] Morey RA, Haswell CC, Hooper SR, et al. Amygdala, hippocampus, and ventral medial prefrontal cortex volumes differ in maltreated youth with and without chronic posttraumatic stress disorder [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(3): 791-801.
- [22] Schienle A, Ille R, Wabnegger A. Experience of negative emotions in Parkinson's disease: An fMRI investigation [J]. *Neuroscience Letters*, 2015, 609(16): 142-146.
- [23] Anticevic A, Van Snellenberg JX, Cohen RE, et al. Amygdala recruitment in schizophrenia in response to aversive emotional material: a meta-analysis of neuroimaging studies [J]. *Schizophrenia Bulletin*, 2012, 38(3): 608-621.

(编辑 王晓鹰)