

• 研究构想(Conceptual Framework) •

镜像神经在药物心理渴求中的作用及机制*

曾 红^{1,2} 叶浩生² 杨文登²

(¹暨南大学医学院, 广州 510632) (²广州大学心理与脑科学研究中心, 广州 510006)

摘 要 心理渴求物质是物质依赖者希望重新感受神经活性药物效应的渴望, 其神经机制的早期影像研究, 主要集中在前额皮质和奖赏中枢。镜像神经是新近发现的位于动作脑区, 能理解、分析所观察动作的目的和性质, 并通过内隐模拟, 产生直接映射式的情绪和认知的神经。最新的研究发现尼古丁成瘾者在相关线索的刺激下, 其镜像神经也能被激活。本研究旨在探索镜像神经参与相关线索下心理渴求形成的机制, 为发展更可靠的依赖行为的生物学标记提供另一个重要目标, 帮助人们更好地理解药物渴求形成的神经生物学基础与过程。

关键词 物质成瘾; 心理渴求; 相关线索; 镜像神经; 奖赏系统

分类号 B845

在物质成瘾的治疗中, 持续存在的心理渴求(craving)及其导致的复吸(relapse)是核心问题。心理成求是物质依赖者希望重新感受神经活性药物效应的渴望(Fatseas et al., 2011), 会激发复吸和持续的药物滥用及依赖。环境刺激与用药过程反复匹配, 成为药物相关环境线索(Bossert, Ghitza, Lu, Epstein, & Shaham, 2005), 包括与药物使用有关的器物, 动作、场景、人物等。用药相关线索和急性应激是药物心理渴求的两大诱因(Fareed, Vayalapalli, & Stout, 2011)在戒断药物依赖行为后, 如果再次接触相关药物或回到先前的用药环境, 观察到他人的用药行为, 或者遭遇应激, 都可能引发相关线索下的心理渴求(cue-induced craving), 并最终导致复吸。因此, 要彻底戒毒, 除了学习积极应对应激之外, 关键还要解除生理脱毒后对药物的心理渴求(陆林, 王曦, 罗宜孝, 张肖丽, 时杰, 2009), 而要消除这种心理渴求, 则必须了解心理渴求产生的机制及神经生物学基础, 这对于寻找有效的预防复吸和治疗方法, 也具有重要意义。

目前, 采用脑功能影像方法对药物心理渴求的研究集中在心理渴求引发的脑激活定位。已有研究发现, 依赖物质渴求时激活的特异脑区主要集中于前额皮质、纹状体、伏隔核及杏仁核、眶额皮质等部位(陆林等, 2009)。前额叶皮层是信息的整合中枢, 与工作记忆、计划和行动的准备、不当行为的抑制以及对药物相关刺激的注意有关, 在认知过程中发挥重要作用(曾红, 郭斯萍, 2011, 曾红, 2012); 伏隔核、杏仁核、内侧前额叶皮层是组成奖赏环路的重要脑区, 与奖赏行为密切联系; 眶额皮质参与特征刺激奖赏价值编码、动机形成、信息整合、行为驱动功能(陆林等, 2009; 谢春明, 马林, 方艳, 李德军, 富丽萍, 孟海燕, 2006)。此外, 伏隔核参与动机行为, 有整合边缘系统和锥体外运动的功能, 是动机转化为行动的接口(Lundahl, & Johanson, 2011)。这些研究结果表明, 渴求状态与多个不同的心理加工过程有关, 既包括认知过程又涉及情感加工。

这些已经发现的与渴求有关的大脑激活区, 包括药物奖赏环路和前额皮层, 为探测心理渴求产生的神经机制奠定了基础, 为理解药物依赖行为提供了神经生理的证据。但该发现针对的是心理渴求产生后的脑激活定位, 并没有解决相关线索是如何诱发药物心理渴求产生的问题。因此, 需要从新的角度, 采取新方法来解决该问题, 因

收稿日期: 2012-10-18

* 国家自然科学基金项目(31271113); 教育部人文社科研究规划基金项目(10YJAXLX001)资助。

通讯作者: 叶浩生, E-mail: Lychaosheng@yahoo.cn

为只有真正解决这一问题,才可能寻找到消除心理渴求的方法。

Liu, Qin 和 Yuan (2011)对海洛因依赖者的研究发现,其脑影像的静息状态下的额内侧回的功能性联结强度与相同区域的神经活动的相关比非依赖者要呈明显更高的状态,这意味着,在线索反应任务中,物质依赖者大脑可能存在两种脑神经活动同时作用,这两个神经系统是什么,目前还不清楚,但提供了一个思考的线索,即渴求的产生及引发的复吸活动可能不仅是前额皮层和奖赏中枢活动的产物,在当前的发现后面,还存在其他脑区的神经活动参与到相关线索下心理渴求的形成过程,那么它是什么?

新发现的镜像神经系统所具备的模仿和共情的能力已在许多人类行为中得到证实,最近的一项关于尼古丁依赖者相关线索下的渴求引发动作脑区激活的研究为从镜像神经的角度探寻相关线索下药物心理渴求的产生机制提供了线索和可能。它也许可以解释相关线索下物质依赖者产生心理渴求的现象,从而揭示药物心理渴求的发生机制。

1 镜像神经在人类行为中的功能与作用

1.1 镜像神经的概念

镜像神经是意大利心理学家 Rizzolatti 等在恒河猴脑 F5 区(运动前皮质和顶叶皮质的视觉神经元,负责执行操作和观察目标行为的动作)发现的一组神经元,这组神经元不仅与恒河猴指向某一目标行为的动作相关联,如抓握食物、撕纸等等动作都可以激活该区域的神经元,还与观察其他猴子或人类类似的行为相关:恒河猴在观察其他猴子甚至实验者在实施同样的行为时,这些神经元也会被激活(Rizzolatti & Craighero, 2004; Casile, Caggiano, & Ferrari, 2011 转引)。这些神经元“不仅在执行一个动作时产生放电现象(激活),而且在被动地观察同一或类似动作时也产生同样的效应”(Molenberghs et al., 2012)。Rizzolatti 等人随后的研究发现除了 F5 区外,恒河猴皮层顶下小叶(IPL)的皮层神经细胞也具有同样功能。“似乎这些神经元可以在观察者的大脑中直接映射其它个体的动作”(Rizzolatti, Fogassi, & Gallese, 2006),这些神经细胞因此被命名为“镜像神经元”。

近期的行为和影像研究显示:在人类观察他人动作时,许多通常用于自身动作的大脑区域,也显示出神经激活的特征,包括运动前皮质(Filimon, Nelson, Hagler, & Sereno, 2007)。而且,大部分在背侧前运动皮层的与完成任务相关的神经也显示相同的激活模式。激活的大脑皮层中包括3个主要区域:首先是颞上沟(superior temporal sulcus, STS),这个区域的神经元会在观察者观察他人身体部位的运动时做出反应,第二个是顶下小叶(inferior parietal lobule, IPL),第三个区是额下回(inferior frontal gyrus, IFG),顶下小叶及额下回所对应的腹外侧运动前皮质(ventral premotor cortex VPC)正是发现镜像神经元的 F5 区域(Molenberghs, Cunnington, & Mattingley, 2012)。这说明,人类大脑的 Broca 区、腹外侧运动前皮质、顶下小叶等区域同样存在能将观察动作和执行动作匹配起来的具有镜像模拟功能的神经元及系统(Rizzolatti, et al. 2004; 姚远, 2011)。

1.2 镜像神经的功能与作用——具身认知与共情

Gallese 和 Goldman 曾提出:镜像神经元的作用就是通过自身的心理模拟来获取所观察到的同类的某些心理状态。Fogassi 等根据动作之间相互推测的理论来解释他人的动作如何被理解,被称为“具身模拟理论”(Embodied simulation)。

目前,大量 fMRI 等脑成像技术对人脑的实验研究,证实了镜像神经(系统)参与到了多种人类心理能力的发展与进化之中(叶浩生, 2011)。不仅动作模仿和观察相关的行为会激活镜像神经,镜像神经同时还能理解、分析动作的目的和性质。Gazzola 等人的实验发现,顶额-镜像回路能够从复杂的动作细节中概括出动作目标和意义,这一功能为观察动作后的(内隐)动作模仿奠定了基础(Gazzola, Rizzolatti, Wicker, & Keysers, 2007)。

这说明镜像神经系统可能是人类进行模仿学习(imitation learning)的基础(Meltzoff, & Decety, 2003)。因为在个体观察他人行为时,可以激活自身大脑中负责编码及执行这些行为的皮层,腹侧额叶的运动前区皮层及初级运动皮层的激活使人们经历着“perceiving is doing”的过程与感受,并达到动作理解,分析和推测被观察人的意图的目的,从而进行具身模仿,并在适当的时候,完成动作的输出(Nelissen, Luppino, Vanduffel, Rizzolatti,

& Orban, 2005)。也就是说, 在此过程中, 观察者与观察者经历了同样的神经生理反应。由于镜像神经的功能, 观察者启动了一种直接的体验式理解方式: 在负责产生运动神经反应(IFG 和 VPC)的大脑部分区域的参与下, 通过一种直接的映射机制, 就充分感知到他人产生动作时的身体动作及其所隐含的意义, 并产生外在或内隐的行为模仿, 或使人们对观察到的情绪、动作有“感同身受”的体验, 从而达到理解行为、情感的目的, 这就是具身认知和具身情绪的由来, 也是镜像神经的主要功能。

因此, Rizzolatti 等(2006)对镜像神经元功能做出总结: (1) 由镜像神经元产生的直接内在体验使人们能够理解社会化中同类行为、意图或情感; (2) 镜像神经元也许是模仿同类动作以及学习能力的基础, 从而使得镜像机制成为同种类群生物之间进行多层面交流与联系的桥梁; (3) 镜像神经元系统确保当灵长类动物在执行某个动作或观看其他个体执行同样的动作时, 具有动作理解的快速通道, 被进化选择所保留并增强。

1.3 影响镜像神经功能的因素

研究发现, 有多种因素可影响到镜像神经的激活。首先, 作用于镜像神经的动作, 除动作本身外, 其位置也会影响镜像神经的激活。研究显示, 人类运动前皮质被执行动作与观察同样的动作激活, 同时也会被所观察的动作位置不同程度地调节, 显示镜像神经对观察到的动作行为进行编码, 不仅是为了理解动作, 也是试图分析这样的动作, 并作为反应, 模拟出适当的行为(Caggiano, Fogassi, & Rizzolatti, 2009)。

除此之外, 镜像神经的激活还受到动机的调节: 对于观察他人拿食物这一情境, 观察者镜像神经的激活水平和饥饿程度呈正相关, 证明了进食的动机影响着个体观察他人行为的神经回路(Cheng, Meltzoff, & Decety, 2007)。

另外, 后天的学习经验也很大程度上影响着镜像神经的激活程度: 专业的芭蕾舞演员在观看和自己专业相关的舞蹈动作时, 运动前区皮层、上顶叶、颞上沟等镜像神经系统激活程度比非芭蕾舞专业的舞蹈演员更加明显(Calvo-Merino, Glaser, Grezes, Passingham, & Haggard, 2005)。这说明, 镜像神经对已经习得的行为更为敏感。

可见, 镜像神经的激活及激活水平受到多种

因素的影响, 主体的动机水平、对动作的熟悉度、动作本身所处的空间位置和意义, 都会影响到镜像神经的激活。

1.4 目前镜像神经的主要研究领域及存在问题

镜像神经的发现改变了对灵长类动作理解、情感共鸣、语言进化和行为模仿等领域的理解, 首次为灵长类社会关系的形成提供了神经生物学基础的解释。同时镜像神经系统也为探索人类心智能力的发生与发展开辟了新的研究道路, 如自闭症儿童的镜像神经系统与正常儿童相比受到一定程度的损伤, 因而妨碍他们从自身体验的角度理解他人的动作(Cattaneo, 2007)。目前关于镜像神经的研究主要集中在两大领域: 首先是从模仿行为的皮层区域定位开始, 探讨人类对他人行为意图的理解以及人类对他人情绪体验的理解。这包括对镜像神经本身的神经解剖结构的研究以及镜像神经功能的研究, 即模仿学习、共情和社会理解等。但由于这些心理功能不仅涉及镜像神经, 还涉及大脑多个其他区域, 现在还不清楚镜像神经系统各个解剖结构间的联结方式, 以及镜像神经系统与其他功能脑区如何进行联接, 对于这两个问题的探索, 将有助于揭示人脑的信息加工方式, 因此, 是未来该领域研究的主要方向之一。

其次, 目前的许多镜像神经的研究仍然聚焦在寻找单纯性具体动作的相对应镜像神经元。虽然发现了很多细分的镜像神经元(诸如口部镜像神经元和抓握镜像神经元), 但还未对一些有特定意义和性质的动作进行研究, 例如动作本身只是作为某一类精神疾病(病态心理)的表现的动作, 如各类强迫性动作、与药物成瘾相关的强迫用药行为等, 这些动作的产生和不断重复是否有镜像神经机制参与其中? 如果有, 镜像神经是如何对这些动作产生影响的? 其机制如何? 是否有对应的镜像神经元? 而且, 目前, 对镜像神经的功能认识和研究皆是从积极的意义角度去理解, 比如它为人类的社会关系提供神经生物学的基础。但镜像神经的功能是否也会促使某些不必要的甚至需要克服的动作的产生, 如上述的病态行为? 这是镜像神经领域需要进一步研究的课题, 它的解决, 将有助于人类对相关的病态行为有更清晰的解释, 并找到相应的治疗方法。

因此, 结合镜像神经研究目前所存在的两大类问题开展探索, 应是镜像神经研究的新方向。

2 相关线索引发成瘾物质心理渴求的神经机制研究——基于动作脑区(镜像神经)的研究

早期对尼古丁成瘾者的研究显示,与吸烟行为相关的物体会引发尼古丁成瘾者的额中回,前运动皮质和顶上小叶的线索反应,这些区域是典型的熟练使用工具脑区。最新的研究发现(Wagner, Sonya, Sargent, Kelley, & Heatherton, 2011),吸烟者在观察与吸烟相关的物体和动作(吸烟行为)时,左半脑(对应右手)的顶内沟、额下回三角区域内呈现显著的与吸烟线索相关的神经活动;此外,在背侧前扣带回,眶额皮层以及双脑的背外侧前额叶也有明显的吸烟相关活动。相反,不吸烟的无尼古丁成瘾的对照组在观察相关物体和动作时,那些被定义为与观看对象有关的任何脑区域都没有显示显著的活动。这说明,观察吸烟行为的尼古丁成瘾者比不抽烟的人会更强烈地激活顶内沟和额下回等区域,这正是动作观察神经网络 AON (Action Observing Neuron 顶内沟、额下回)参与其中的结果,也是后天学习经验、习得行为影响该区域神经激活(程度)的又一实例,与专业的芭蕾舞演员在观看和自己专业相关的舞蹈动作时,运动前区皮层、上顶叶、颞上沟等镜像神经系统激活程度比非芭蕾舞专业的舞蹈演员更加明显的现象是一致的。

除此之外, AON 也参与计划和模仿行为,因此,与吸烟行为有关的动作神经不仅会被与吸烟相关的物体(烟、打火机等)本身或吸烟动作所激活,还会被与吸烟相关的其他动作所激活。研究发现,当吸烟者观看完一个有象征意义的与吸烟有关的动作(如一个人使用打火机)后,会自发激活大脑的相关动作区域,如额下回和顶内沟(顶内沟是顶下小叶的上界),并内隐地模仿吸烟行为(Wagner, et al., 2011)。这种内隐共生动作(Motor Resonance)将降低执行实际(吸烟)行为的阈限,提高戒烟者复吸的可能性。

在这一相关线索引发渴求的过程中,大脑动作反应区(前顶内沟,额下回、前运动皮质)的被激活过程的发现对于理解物质渴求感的形成和诱发复吸有重要意义,它和早期研究发现的线索下的心理渴求激活前额皮层及奖赏环路的区别,在此非常重要:首次提出了动作脑区在物质心理

渴求产生的过程中,也被激活的特征,它意味着动作脑区也参与到物质心理渴求的形成过程。前顶内沟,额下回及所相对应的顶下小叶以及腹外侧运动前皮质属于动作观察神经网络,是镜像神经的一部分。额中回,运动前皮质和顶上小叶代表了与吸烟有关的工具使用技能和被吸烟用具激活的吸烟动作知识区(Yalachkov & Naumer, 2011)。很明显,吸烟的相关线索可以激活物质依赖者相应的动作脑区和其他包括奖赏脑区在内的脑区,并引发心理渴求,这一过程可能经由两个共同作用的途径实现:第一条途径包括了观察相关工具或他人操作相应的工具,实施相关行为,激活动作观察神经网络脑区(AON),促发内隐模拟(Wagner et al., 2011)。AON 区与镜像神经互相嵌入,镜像神经的功能使对相关动作或器具的视觉观察(其他感觉如嗅觉和听觉是否也可引起同样的反应,还未为可知)引发对相同动作的理解和内隐模拟(内隐共生动作)(Cattaneo & Rizzolatti, 2009), AON 的激活及因此产生的映射式理解及内隐共生动作引发心理渴求产生,心理渴求又进一步激活前额皮质和奖赏系统,因此产生第二过程(途径),即基于药物相关的前额、奖赏脑区的激活。已有的研究已经证实这两者参与心理渴求形成的过程(Sell et al., 2000; Garavan et al., 2000; Bossert et al., 2006; 陆林等, 2009; 谢春明等, 2006)。这两条途径共同作用,引发并维持与相关线索有关的自发行为(渴求与复吸)。那么现在的关键问题就是:动作脑区和奖赏脑区、前额皮质如何发生联接?它们如何共同作用,引发并维持心理渴求,进而引发复吸行为?

从镜像神经的角度也许可以这样理解:物质成瘾者观察到药物线索或他人使用相关工具,可以激活自身大脑中负责编码及执行这些行为的皮层,由于镜像神经使观察者经历与被观察者同样感受的功能,这种激活就使物质成瘾者在观察相关工具或动作的时候,就能理解该动作或与工具相关的行为意义,并进行内隐地模仿,这种内隐模仿使他们和被观察者的身体图示之间形成一个“共享簇”(share manifold),帮助他们充分感知被观察者身体动作所隐含的意义,并产生一种特定的“意图共鸣”状态,这种意图促使并加强成瘾者的使用药物动机,即而引发渴求感(Newlin & Renton, 2010),而这又正是动机影响观察者在观

察他人相关行为时又进一步加强镜像神经激活的表现。从整体来看, 镜像神经的激活, 使动作脑区即负责产生运动神经反应的大脑部分区域参与药物成瘾的“相关线索-观察-渴求反应形成”的过程, 同时渴求的形成又进一步激活前额叶皮质及奖赏中枢, 共同完成行为、动机、认知参与渴求的形成、增强和维持的过程。

相关线索下的心理渴求一直是物质依赖领域研究的重点, 它是造成依赖行为的关键。目前针对依赖及渴求的大多数研究都集中在奖赏、学习和行为控制的大脑机制上(陆林等, 2009; 谢春明等, 2006)。对相关线索反应的大脑动作区域的研究则要少得多, 从镜像神经的角度理解动作脑区被激活的意义的研究就更少, 这可能是由于基于广为流行的 ROI 的神经影像数据分析, 对大脑区域的分析范围常常局限在大脑结构如纹状体和前额皮质, 这些脑区功能已经在动物研究领域得到广泛研究, 而且在有关的依赖行为中得到验证。但到目前为止, 已有的发现并没有完全解决相关线索下药物渴求产生的神经机制问题, 因此需要新的研究方向。

从镜像神经(动作脑区)的角度探寻相关线索下药物心理渴求的机制, 可以帮助人们跳出已有的研究框架, 从不同的角度了解心理渴求的形成过程, 并寻找相关的治疗方法。目前这方面的研究还仅是开始, 只对少数的物质成瘾(尼古丁成瘾)类型进行了尝试性的研究, 虽然有积极的发现, 但对于镜像神经是否参与各类依赖行为的心理渴求形成及如何参与到心理渴求的形成, 镜像神经的作用机理以及它如何与经典研究发现的参与心理渴求形成的奖赏中枢和大脑皮层连结, 共同引发心理渴求的过程还完全没有开展研究。因此, 需要进一步的设计精确的实验研究和观察, 在证实不同物质成瘾者, 在相关线索的诱发下, 镜像神经参与心理渴求形成的基础上, 对上述问题展开深入探索。通过更多的证据来确定镜像神经在相关线索下心理渴求产生过程中的作用及其机制。

3 镜像神经在相关线索下形成和维持心理渴求过程中所起的作用及机制探索的研究设想

虽然, 从镜像神经的角度探讨药物心理渴求的研究还只是处在开始阶段, 但镜像神经在相关

线索下心理渴求形成中的作用研究, 有重要的意义: 它可能为研究物质成瘾的心理渴求提供新的生物学靶点和线索。基于此, 我们对相关线索下药物依赖者心理渴求的镜像神经活动开展研究, 明确镜像神经的激活与相关线索下心理渴求的关系, 揭示心理渴求及复吸产生的神经机制, 阐明药物依赖者在生理脱毒后存在的潜伏心理渴求规律, 建立相关线索下心理渴求产生的神经机制研究方法, 为药物依赖的研究和治疗提供新的思路和线索。

3.1 研究假设

基于此, 我们提出以下理论假设和研究思路:

不同于经典的研究, 即: 相关线索引发心理渴求, 并激活前额皮质和奖赏系统。我们假设, 在相关线索下, 心理渴求的形成将由两个过程组成: 首先, 药物相关线索可激活依赖者的镜像神经, 通过镜像神经的直接内在体验和映射式理解、感知及内隐模拟的功能, 引发依赖者的心理渴求, 接着, 心理渴求的形成和镜像神经的激活又通过神经冲动传导至奖赏神经以及药物使用相关的记忆、情绪和认知控制的前额皮层, 使依赖者的抑制性在相关线索前进一步降低, 最后共同引发、维持心理渴求和复吸的产生。

具体而言, 我们假设, 当药物依赖者观看用药相关线索时, 相关物品和动作图像, 不仅会激活额中回、前运动皮质、顶上小叶等属于奖赏脑区的部分, 额下回、顶内沟等动作脑区也会被激活, 而且动作脑区首先被激活。感觉信号的输入方向为镜像神经脑区(STS, IPL, IFG, VPC 等区)→奖赏脑区(MFG, SPL 和等)→前额皮层 PFC, 不同脑区功能共同作用, 形成和维持药物渴求。

3.2 研究计划

我们的研究将从两个方面开展, 首先, 针对不同渴求状态的药物依赖者, 采用 fMRI, 对镜像神经在相关线索下的心理渴求形成中的激活进行检测, 验证镜像神经是否参与到药物依赖者心理渴求的形成过程。

其次, 探讨在多个不同脑区神经参与下心理渴求形成的神经机制。我们将联合 fMRI 和 EEG, 检验在镜像神经和前额叶皮质及奖赏脑区在相关线索下被激活的时间差, 以确定感觉信号的输入方向, 从而确证不同激活脑区的功能连结方式。即镜像神经与奖赏脑区和前额皮质三个共同参与

心理渴求形成的脑神经区域,是同时被激活,并互相作用,共同引发心理渴求和复吸行为?还是动作脑区的镜像神经首先被激活,在镜像神经的作用下产生的心理渴求通过神经信号的传递,再激活奖赏脑区与大脑皮质,并与之共同作用,增强心理渴求的程度,最终引发复吸行为?即按照我们的假设的神经信号传导方向:镜像神经脑区(STS,IPL, IFG,VPC 等区)→奖赏脑区(MFG, SPL 等)→前额皮层 PFC 工作。通过此研究,探索镜像神经及其与不同脑区的功能连接在心理渴求和复吸形成中的作用及机制。

3.3 拟解决的关键问题

本研究拟分为三个子研究,每个子研究各解决总问题的一部分,共解决三个关键问题:

3.3.1 检测本研究的基础假设

采用被试内设计,考察药物依赖者在自己使用药物,观察相关物品和他人使用药物时,是否都会激活动作神经区域,即镜像神经,此问题涉及到镜像神经是否参与到药物依赖者在相关线索下的心理渴求的形成过程,是整个研究的基础。此研究还将回答镜像神经是否对已经习得的行为更为敏感的问题。

3.3.2 探索相关线索下镜像神经激活的机制

验证经典的研究发现,即在相关线索情况下,药物依赖者前额皮层及奖赏脑区的激活情况。具体而言,包括前额皮层、伏隔核、杏仁核、内侧前额叶皮质等部位。同时,检测这些脑区的激活与镜像神经激活的关系,以探寻相关线索下心理渴求形成与维持的神经机制。通过检验不同脑区激活的时间差异,比较相关线索激活镜像神经和前额皮层及奖赏脑区的时间差异,探索心理渴求的神经机制,是由于在相关线索下,镜像神经的激活引发心理渴求,心理渴求再进一步激活负责注意力偏向,记忆和抑制性的认知神经活动的前额皮质及与用药动机、记忆、情绪相关的奖赏脑区,还是相关线索同时激活不同脑区。此研究将是本研究的中心和难点。它的解决将阐释清楚镜像神经参与引发药物心理渴求的神经机制。

由于 fMRI 中的 BOLD 效应时间特异性差,难以分辨不同脑区激活的时间差异性,在采取相同时间点不同脑区激活的相关研究后,通过结合 ERP 或 EEG 开展实验,确定不同脑区激活的时间差(镜像神经和前额叶皮质、奖赏脑区激活的时间

差异),以找到相关线索下心理渴求形成过程中,神经信号传递的方向,并确定心理渴求形成的原因、机制及过程。

3.3.3 检测不同的动机水平对镜像神经激活水平的影响

在实施第一个研究的同时,采用被试内设计,检验不同渴求状态(在看见相关线索前,是否已经具有药物心理渴求和强弱程度不同的心理渴求)的药物依赖者在相关线索的诱发下,镜像神经的激活水平是否有显著差异?此研究将通过 3×2 的实验设计展开进行:药物成瘾者分别在“没有”和“有(又分为强和弱的渴求)”心理渴求的状态下,引进两类相关线索(观察用药用具和观察用药动作),采用 fMRI,探索大脑相关的激活区域,解答两个问题,第一,相关线索是否激活镜像神经而诱发心理渴求?其次,不同程度的动机(渴求状态)是否会对相关线索下镜像神经的激活产生不同的促进作用(增强或减弱)。此问题亦是本研究的基础和重点所在。

5 结论

通过上述三个子研究,采用脑成像方法,从镜像神经的角度,探索药物依赖心理渴求产生的神经机制,有可能帮助找到引发药物依赖者戒断后重新复吸的重要原因,并为进一步寻找新的治疗方法提供相应的理论基础:即心理渴求产生的重要途径之一:相关线索下心理渴求的发生,是源于多脑区的神经激活的共同作用,其中,不仅包括经典研究发现的额叶皮层和奖赏脑区,也包括镜像神经。药物相关线索所提供的与特定动作有关的视觉信息首先激活镜像神经,镜像神经特有的具身模拟、理解和共情功能使药物依赖者产生心理渴求,心理渴求又进一步激活奖赏脑区和前额皮层,多脑区激活的共同作用,引发心理渴求的形成和维持,并在条件许可的情境下,引发复吸。若这一关于心理渴求的神经机制的理论假设得到证实,将为发展更多可靠的依赖行为的生物学标记提供重要目标,扩展关于药物心理渴求的经典理论,这将对复吸的预防和治疗、干预将有很大指导作用,对药物成瘾的深入研究具有重要意义。

参考文献

- 陆林,王曦,罗宜孝,张肖丽,时杰.(2009).药物依赖戒断后心理渴求的神经机制及干预措施. *北京大学学报(医学版)*, 41, 282-284.

- 谢春明, 马林, 方艳, 李德军, 富丽萍, 孟海燕, ... 杨政 (2006). 线索诱发海洛因渴求的功能磁共振成像研究. *中国医学影像技术*, 22, 1642–1645.
- 姚远. (2011) 灵长类镜像神经系统研究的最新进展. *生物物理学报*, 27(2), 99–107.
- 叶浩生. (2011). 有关具身认知思潮的理论心理学思考. *心理学报*, 43, 589–598.
- 曾红. (2012). 镜像神经系统: 研究药物依赖神经机制的新靶点. *心理学探新*, 32, 13–16.
- 曾红, 郭斯萍. (2011). 易感人格的工作记忆特征对药物成瘾的调节机制. *心理科学进展*, 19, 420–426.
- Bossert, J. M., Ghitza, U. E., Lu, L., Epstein, D. H., & Shaham, Y. (2005). Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: an update and clinical implications. *European Journal of Pharmacology*, 526, 36–50.
- Bossert, J. M., Gray, S. M., Lu, L., & Shaham, Y. (2006). Activation of group II metabotropic glutamate receptors in the nucleus accumbens shell attenuates context-induced relapse to heroin seeking. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2197–2209.
- Caggiano, V., Fogassi, L., Rizzolatti, G., Their P., Castile A. (2009). Mirror neurons differentially encode the peripersonal and extrapersonal space of monkeys. *Science*, 324, 403–406.
- Calvo-Merino, B., Glaser, D. E., Grèzes, J., Passingham, R. E., & Haggard, P. (2005). Action observation and acquired motor skills: An fMRI study with expert dancers. *Cerebral Cortex*, 15, 1243–1249.
- Casile, A., Caggiano, V., & Ferrari, P. F. (2011). The mirror neuron system a fresh view. *Neuroscientist*, 17, 524–538.
- Cattaneo, L. (2007). Impairment of actions chains in autism and its possible role in intention understanding. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104, 17825–17830.
- Cattaneo, L., & Rizzolatti, G. (2009). The mirror neuron system. *Archives of Neurology*, 66, 557–560.
- Cheng, Y., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2007). Motivation modulates the activity of the Human Mirror-Neuron system. *Cerebral Cortex*, 17, 1979–1986.
- Fareed, A., Vayalapalli, S., & Stout, S. (2011). Effect of methadone maintenance treatment on heroin craving: A Literature Review. *Journal of Addictive Diseases*, 30, 27–38.
- Fatseas, M., Denis, C., Massida, Z., Verger, M., Franques-Rénérac, P., & Auriacombe, M. (2011). Cue-induced reactivity, cortisol response and substance use outcome in treated heroin dependent individuals. *Biopsychiatry*, 70, 720–727.
- Filimon, F., Nelson, J. D., Hagler, D. J., & Sereno, M. L. (2007). Human cortical representations for reaching: Mirror neurons for execution, observation, and imagery. *Neuroimage*, 37, 1315–1328.
- Garavan, H., Pankiewicz, J., Bloom, A., Cho, J. K., Sperry, L., Ross T. J., ... Stein, E. A. (2000). Cue-induced cocaine craving: Neuro anatomical specificity for drug users and drug stimuli. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1789–1798.
- Gazzola, V., Rizzolatti, G., Wicker, B., & Keysers, C. (2007). The anthropomorphic brain: The mirror neuron system responds to human and robotic actions. *Neuroimage*, 35, 1674–1684.
- Liu, J. X., Qin, W., Yuan, K., Li, J., Wang, W., Li, Q., ... Tian, J. (2011). Interaction between dysfunctional connectivity at rest and heroin cues-induced brain responses in male abstinent heroin-dependent individuals. *Plos One*, 6, 1–11.
- Lundahl, L. H., & Johanson, C. E. (2011). Cue-induced craving for Marijuana in Cannabis-Dependent Adults. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 19, 224–230.
- Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2003). What imitation tells us about social cognition: A rapprochement between developmental psychology and cognitive neuroscience. *Philosophical Transactions of Royal Society B: Biological Sciences*, 358, 491–500.
- Molenberghs, P., Cunnington, R., & Mattingley, J. B. (2012). Brain regions with mirror properties: A meta-analysis of 125 human FMRI studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36, 341–349.
- Nelissen, K., Luppino, G., Vanduffel, W., Rizzolatti, G., & Orban, G. A. (2005). Observing others: Multiple action representation in the frontal lobe. *Science*, 310, 332–336.
- Newlin, D. B., & Renton, R. M. (2010). A self in the mirror: Mirror neurons, self-referential processing, and substance use disorders. *Substance Use & Misuse*, 45, 1697–1726.
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 169–192.
- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (2006) Mirrors in the mind. *Scientific American*, 11, 54–61.
- Sell, L. A., Morris, J. S., Bearn, J., Frackowiak, R. S. J., Friston, K. J., & Dolan, R. J. (2000). Neural responses associated with cue evoked emotional states and heroin in opiate addicts. *Drug and Alcohol Dependence*, 60, 207–216.
- Wagner, D. D., Sonya, D. C., Sargent, J. D., Kelley, W. M., & Heatherton, T. F. (2011). spontaneous action representation in smokers when watching movie characters smoke. *The Journal of Neuroscience*, 31, 894–898.
- Yalachkov, Y., & Naumer, M. J. (2011). Involvement of action-related brain regions in nicotine addiction. *Journal of Neurophysiology*, 106, 1–3.

The Role and Mechanism of Mirror Neuro System in the Forming Process of Drug Cue-induced Craving

ZENG Hong^{1,2}; YE Haosheng²; YANG Wendeng²

(¹ The School of Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

(² Research center of brain science, Guangzhou University, Guangzhou 510006, China)

Abstract: Earlier image research on the craving of drug dependence, focused on the prefrontal cortex and reward circuits. The Mirror Neuron System (MNS) was recently discovered, located in the action planning regions of the brain and is known to be involved in the evolution and development of multiple psychological abilities in humans. MNS helps with understanding and analysis of the objective and nature of the observing action and then forms embody emotion and cognition. The most recent research study found that smoking cues activate the action planning regions in the smoker's brains, which (are known to) overlap the MNS area in humans. The drug dependent individual can form a direct craving through the functioning of, simulation and understanding of MNS. Our current study focus on exploring the mechanism of MNS involved in the forming process of cue-induced craving. The result may offer another target for developing a reliable biomarker of dependence, which could help us to better understand the neuro-biological basis of the cue-induced craving-forming process

Key words: substance dependence; cue-induced craving; related cue; mirror neuron system; reward circuits

作者简介

曾红, 女, 暨南大学医学院副教授, 耶鲁大学物质成瘾研究中心高访。研究方向为临床心理学; 长期从事药物成瘾的心理学研究, 先后开展了药物成瘾的临床心理治疗、认知损伤的行为和神经机制的研究。