

综述

## 成瘾物质线索反应性及其神经机制的研究进展

杨平原, 江海峰, 赵敏

上海交通大学医学院附属精神卫生中心物质依赖与成瘾科, 上海 200030

**[摘要]** 成瘾物质的线索反应性是成瘾者暴露于成瘾物质相关线索时在生理、行为、脑功能等方面出现的变化和反应。线索反应性是物质成瘾的特征之一, 是诱发渴求、预测复吸的重要因素, 但其神经机制尚不明确。该文整理和总结了目前关于成瘾物质线索反应性神经机制的研究进展和基于线索反应性的临床治疗情况, 以帮助更好地理解成瘾的发生发展, 从而制定高效的临床干预策略。

**[关键词]** 物质成瘾; 线索反应性; 条件反射; 电生理; 大脑神经环路

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.03.016 **[中图分类号]** R749.6 **[文献标志码]** A

### Research progress in cue-reactivity of addictive substance and its neural mechanism

YANG Ping-yuan, JIANG Hai-feng, ZHAO Min

Department of Substance Dependence and Addiction, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

**[Abstract]** Cue-reactivity of addictive substance is a kind of evoked physiological, behavioural and neural responses when an individual is exposed to cues previously associated with addictive substance taking. Cue-reactivity is one of the main features of addiction. It can evoke craving and plays an important role in relapse. However, the neuromechanism is still unknown. The review summarizes recent research progress in the neuromechanism of cue-reactivity and the condition of clinical therapies based on cue-reactivity, which helps deeply understand the development of addiction and set effective clinical intervention strategy.

**[Key words]** substance addiction; cue-reactivity (CR); conditioned reflex; electrophysiology; cerebral nerve circuit

物质成瘾是一种慢性复发性脑疾病。成瘾者通常表现为从偶然使用逐渐发展为强迫性使用的过程, 其中枢神经系统发生适应性改变, 使个体陷入耐受、依赖、敏化、渴求以及复吸的循环而不能自拔。目前, 治疗物质成瘾最大的难题被认为是预防复吸, 而渴求导致复吸的主要原因, 因此降低渴求打破恶性循环的关键环节<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>显示, 成瘾者在戒断期的渴求至少持续5周, 此期间极易复吸。此外, 关于渴求的负性信念也会增加复吸的风险。成瘾物质相关线索是指与药物使用同时出现的刺激信号和情景因素, 可以引起成瘾者的生理和行为反应, 产生心理渴求, 导致复吸。这些相关线索主要包括离散线索、辨别线索和情境线索。个体暴露于相关线索时被观察或测量到的反应即为线索反应性 (cue-reactivity, CR)。临床上一般通过成瘾物质相关线索诱发的主观体验 (如渴求) 反映个体对相关线索的反应性。此外, 生理反应 (如心率、呼吸、皮肤温度、唾液分泌

等的变化)、行为学改变、脑区活动改变等也可以作为评价CR的指标<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>显示, 成瘾物质CR的强弱可以作为复吸的预测指标或是预测成瘾者未来的转归。因此, 研究成瘾者对成瘾物质的CR有助于深入理解成瘾的神经机制。

### 1 CR的理论假说

关于CR的形成目前有3种主要的理论假说。Wikler<sup>[5]</sup>认为, CR是一种非条件性药物戒断引发的条件性反应。在使用成瘾物质时, 使用者暴露于相关线索, 即将相关线索与戒断反应联系在一起。当再次暴露于相关线索时就会诱发非条件性的戒断样反应。Stewart等<sup>[6]</sup>提出, CR是一种非条件性药物效应引发的条件性反应。成瘾物质相关线索与药物本身带来的愉悦感受联系在一起, 产生药物样的条件反射。而Siegel<sup>[7]</sup>的理论则认为,

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (81771436, U1502228, 81601164); 上海市重中之重重点学科 (2017ZZ02021); 上海市优秀学术带头人计划 (17XD1403300); 上海市卫生系统优秀人才培养计划 (2017YQ013)。

**[作者简介]** 杨平原 (1991—), 男, 博士生; 电子信箱: 13262704708@163.com。

**[通信作者]** 赵敏, 电子信箱: drminzhao@gmail.com。

**[Funding Information]** National Nature Science Foundation of China (81771436, U1502228, 81601164); Shanghai 'Top Priority' Key Discipline (2017ZZ02021); Program of Shanghai Academic Research Leader (17XD1403300); Shanghai Municipal Health System Excellent Talents Training Program (2017YQ013)。

**[Corresponding Author]** ZHAO Min, E-mail: drminzhao@gmail.com。

**[网络首发]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.r.20210302.1141.004.html> (2021-03-03 12:36:43)。



CR是对抗非条件性药物效应而产生的条件性反应,是自身调节的一部分,会导致耐受性增加。这些不同的理论假说可能与成瘾物质线索暴露的时机不同有关。所有的理论假说都是基于经典条件反射,故都将CR视为一种条件反射。但是CR不仅是条件性的,还有认知功能参与其过程。此外,CR的形成和强度可能受到一些因素的影响,如线索本身的性质、成瘾物质使用者的个体因素以及情景因素等。因此,对CR不同维度、不同指标的研究和探索有助于解释其发生机制。

## 2 CR的神经电生理机制

近年来,研究者采用神经电生理技术作为研究成瘾物质CR的手段之一。事件相关电位(event-related potential, ERP)能够反映刺激或反应的时间,且受主观因素的影响小。其中,P300和晚正电位(late positive potential, LPP)这2个反映认知过程的重要指标被认为与CR有关<sup>[8]</sup>。对尼古丁、海洛因、大麻、酒精、阿片类物质的“视觉Oddball任务”的研究<sup>[9-12]</sup>均报告成瘾者接受成瘾物质相关刺激时诱发的P300波幅明显增大,反映了成瘾者的CR增强。相比P300,成瘾线索相关的LPP能够准确地反映前中部脑区的激活情况<sup>[13]</sup>。酒精、可卡因、尼古丁等线索诱发任务的研究<sup>[14-16]</sup>中,成瘾者均表现出LPP波幅增大。而Versace等<sup>[17]</sup>和Wölfling等<sup>[18]</sup>认为,成瘾者一般仅对成瘾物质相关的刺激表现出LPP波幅增大,而当成瘾者对其他正性刺激同时表现出LPP波幅降低时,意味着个体更容易发生复吸。

以动物模型为研究对象的植入式电生理采集技术,使得观察CR神经环路上各脑区的关联性成为可能。其中,局部场电位(local field potential, LFP)由低频的细胞外电位波动形成,反映神经元局部网络的兴奋性和抑制性突触后电位的总和,突出了神经网络中各神经元的协同作用,能较好地反映目标脑区的电活动。频域是以电信号为纵轴,以频率为横轴,分析研究电信号与频率关系的坐标系。通常LFP信号从频域和振幅上被划分为 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\theta$ 、 $\delta$ 等不同频段,其对应的滤波信号具有不同的生理意义。其中, $\beta$ 、 $\gamma$ 波振荡常常作为研究神经活动的指标,且与学习、决策过程密切相关,而 $\theta$ 波振荡与奖赏过程密切相关,这些均可能参与CR的过程<sup>[19-20]</sup>。研究<sup>[21]</sup>认为,成瘾物质相关线索诱发的P300可能是由 $\delta$ 和 $\theta$ 波振荡产生的。McCane等<sup>[22]</sup>发现,酒精成瘾大鼠在面对酒精相关线索刺激时,表现为前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)-伏隔核(nucleus accumbens, NAc)2个脑区间 $\theta$ 波振荡的同步化显著增强 $[F_{(4, 190)}=6.82, P=$

$4.1 \times 10^{-6}]$ ,提示2个脑区存在同步关联性。中脑边缘系统相关脑区[例如内侧PFC(medial PFC, mPFC)-前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)-NAc]LFP的同步化可能是反映成瘾CR的重要指标之一,但目前缺少更深入的研究。

## 3 CR的神经环路基础

研究<sup>[23-24]</sup>认为,物质成瘾一般与2条重要的神经环路功能异常有关:mPFC-腹侧纹状体环路和背外侧前额叶皮质(dorsolateral PFC, DLPFC)-背侧纹状体环路。前者与犒赏、线索学习有关,而后者与控制执行功能有关。mPFC-腹侧纹状体环路,又称边缘系统神经环路,主要涉及:①mPFC,从前额叶中部延伸至眶额叶皮层(orbitofrontal cortex, OFC)区域,参与处理和认知过程。物质成瘾者认知功能受损与mPFC功能异常有关<sup>[25]</sup>。②OFC,位于mPFC腹侧。参与刺激相关的反馈抑制和学习过程。OFC功能异常可能导致习惯性和不计后果的用药行为<sup>[26]</sup>。③ACC,属于边缘系统的一部分,参与注意、情绪调控、冲动控制及动机驱动的过程<sup>[27]</sup>。④NAc,位于基底核与边缘系统交界处,与嗅结节构成腹侧纹状体,参与调控目标导向和习惯行为<sup>[28]</sup>。⑤脑岛,位于额叶和颞叶之间的深部脑皮质结构,与PFC、ACC、OFC、杏仁核等均有功能连接<sup>[29]</sup>。该环路相互协作,参与线索信息自下而上的传递、自身相关信息的评估及趋向/回避行为的调控等,是CR的关键环路<sup>[30]</sup>。

成瘾者存在边缘系统神经环路功能异常。研究<sup>[31-32]</sup>发现,可卡因使用者在戒断期间OFC和ACC功能活动抑制至少3~5周,而在成瘾物质相关线索诱发渴求时OFC功能活动增强。相比普通人群,成瘾物质相关线索能够增强成瘾者mPFC、NAc等脑区的活动,而NAc对其他常规奖励刺激(比如食物)的反应性下降。此外,NAc对成瘾物质的CR增强会增加复吸的发生<sup>[33]</sup>。关于脑岛的结构及功能影像学<sup>[34]</sup>也发现,成瘾物质使用者脑岛的体积减小,功能连接减弱,提示其功能异常可能与冲动控制受损有关。Meta分析<sup>[35-36]</sup>结果认为,成瘾物质相关线索可以激活边缘系统神经环路的整体功能活动,也可以通过该环路的功能活动预测个体复吸结局。边缘系统神经环路的功能活动可作为反映成瘾物质CR的生物标志物之一。

## 4 CR的神经生物化学基础

当个体使用成瘾物质并对相关线索形成条件化时,

大脑开始出现神经适应性的改变。多巴胺(dopamine, DA)主要通过激活D1受体和 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)及谷氨酸(glutamic acid, Glu)共同调控突触适应性改变的过程。研究<sup>[37]</sup>发现,当可卡因使用者暴露于可卡因相关刺激时,纹状体DA水平显著升高( $t=2.3$ ,  $P<0.05$ ),其升高趋势与个体对于可卡因主观渴求的程度相关( $r=0.50$ ,  $P=0.04$ );提示暴露于药物线索时,DA水平的改变能够反映个体CR的强弱。成瘾物质相关线索诱发的DA升高能够体现个体物质成瘾的严重程度,提示物质成瘾的神经机制之一可能是个体DA信号通路对条件反射的反应性增高<sup>[38]</sup>。

Glu是中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质,广泛存在于与成瘾相关的脑区。其受体参与强化药物的奖赏效应、促进线索条件化的形成。其中研究最多的是N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)和 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor, AMPAR)这2种离子型Glu受体。研究<sup>[39]</sup>发现,可卡因成瘾的小鼠通过成瘾物质相关线索诱发觅药行为,其mPFC区域的Glu受体N2A/B表达增加 [ $F_{(1, 42)}=25.11$ ,  $P<0.0001$ ],提示NMDAR可能参与了成瘾相关线索的行为反应过程。而GABA是中枢神经系统的抑制性神经递质,可能与CR的消退有关。研究<sup>[40]</sup>发现,AMPA参与强化觅药行为和线索条件化的形成,其拮抗剂托吡酯可用于干预成瘾线索诱发的认知和行为障碍。而GABA受体B激动剂巴氯芬能够减少小鼠对酒精线索诱发的渴求和觅药行为。功能磁共振研究<sup>[41]</sup>显示,使用大剂量巴氯芬治疗的酒精依赖者双侧尾状核、背侧ACC对酒精的CR明显降低。Glu与GABA在CR中的神经机制尚未阐明,未来需要更多的相关研究。

## 5 基于CR的成瘾治疗

基于目前成瘾物质CR研究的基础,临床上使用了相应的药物、心理及物理治疗手段,其中大部分在临床或者行为学实验中已经被证实有效,但是具体的作用机制仍需深入研究。纳曲酮、恩丹西酮、阿坎酸等在用于酒精成瘾治疗时可以降低前额叶-纹状体的功能活动,降低对酒精的CR<sup>[42]</sup>。临床前研究<sup>[43]</sup>证实,D-环丝氨酸、伐尼克兰等可以降低CR,在ACC、OFC等脑区的改变最明显。阿片类替代治疗常用的美沙酮和丁丙诺啡能够有效减少脑岛、杏仁核、海马等区域的CR,但是长期的替代治疗无法消除已习得的CR<sup>[44]</sup>。心理治疗或联合药物治疗能够降低大脑对成瘾物质的CR,使个体暴露于成瘾物质

相关线索时,相关脑区的激活减弱,目前常用于酒精或尼古丁成瘾的人群<sup>[45]</sup>。心理治疗手段主要包括认知行为治疗(cognitive behavioral therapy, CBT)、线索暴露治疗(cue-exposure therapy, CET)、动机访谈(motivational interviewing, MI)和认知偏向修正(cognitive bias modification, CBM)等。

近年来,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)在神经、精神及康复领域得到越来越多的应用。TMS能够增强或者减弱目标脑区皮层的兴奋性,增强神经元重塑和大脑功能网络连接,增强大脑皮层的抑制功能<sup>[46]</sup>。研究<sup>[47]</sup>发现,TMS可以降低酒精、尼古丁、可卡因成瘾者的渴求,改善情绪症状和认知功能,改善戒断症状。使用连续性 $\theta$ 节律脉冲刺激(continuous  $\theta$  burst stimulation, cTBS)刺激腹内侧PFC(ventromedial PFC, vmPFC)区域可以降低mPFC-腹侧纹状体环路相关脑区的CR,提示非侵入性的脑刺激技术可能成为一种降低渴求及复吸风险的可靠的治疗手段<sup>[48]</sup>。

## 6 结语

CR是物质成瘾的特征之一,是诱发渴求、预测复吸的重要因素。关于CR形成的理论尚存争议,其实质是一种条件反射,但有认知加工过程参与其中。采用多通道的线索刺激有助于全面了解CR的相关脑区及其功能。CR激活的脑区会受到线索通道属性的限制。相对于单通道线索来说,多通道(视觉、听觉、味觉、嗅觉、触觉)线索材料更接近现实情境,其研究结果也具有更高的可信性和可靠性。目前关于CR研究常用的手段有电生理技术和功能磁共振成像,它们的时间分辨率和空间分辨率较高,能够客观地反映CR。然而,由于技术方面的限制,神经电生理对于CR的描述并不完整,成瘾动物模型或许是未来研究的方向。另外,竞争性神经行为决策系统(competing neurobehavioral decision system, CNDS)理论认为,成瘾大脑同时存在犒赏功能环路活动增高和控制执行功能环路活动抑制,两者均可能对CR产生影响。因此,临床上常常采用以下策略对物质成瘾进行干预:抑制mPFC-腹侧纹状体环路的功能活动或增强DLPFC-背侧纹状体环路的功能活动。近年来,新型毒品吸食人数逐渐上升,但仍缺乏有效的治疗药物,因此治疗的重点仍然是预防复吸。心理治疗尽管有效,但耗费人力物力。物理干预技术(如TMS)为治疗成瘾、降低CR、减少复吸提供了新思路。总之,研究CR及其神经机制能够帮助解释物质成瘾的形成机制,为寻找临床干预治疗的新靶标、遏制成瘾物质蔓延助力。



## 参·考·文·献

- [1] Detar DT. Understanding the disease of addiction[J]. *Prim Care*, 2011, 38(1): 1-7.
- [2] Zorick T, Sugar CA, Hellemann G, et al. Poor response to sertraline in methamphetamine dependence is associated with sustained craving for methamphetamine[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2011, 118(2/3): 500-503.
- [3] Lee NK, Pohlman S, Baker A, et al. It's the thought that counts: craving metacognitions and their role in abstinence from methamphetamine use[J]. *J Subst Abuse Treat*, 2010, 38(3): 245-250.
- [4] Hartz DT, Frederick-Osborne SL, Galloway GP. Craving predicts use during treatment for methamphetamine dependence: a prospective, repeated-measures, within-subject analysis[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2001, 63(3): 269-276.
- [5] Wikler A. Recent progress in research on the neurophysiologic basis of morphine addiction[J]. *Am J Psychiatry*, 1948, 105(5): 329-338.
- [6] Stewart J, de Wit H, Eikelboom R. Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiates and stimulants[J]. *Psychol Rev*, 1984, 91(2): 251-268.
- [7] Siegel S. Evidence from rats that morphine tolerance is a learned response[J]. *J Comp Physiol Psychol*, 1975, 89(5): 498-506.
- [8] Stewart JL, May AC. Electrophysiology for addiction medicine: from methodology to conceptualization of reward deficits[J]. *Prog Brain Res*, 2016, 224: 67-84.
- [9] Littell M, Franken IH. Implicit and explicit selective attention to smoking cues in smokers indexed by brain potentials[J]. *J Psychopharmacol*, 2011, 25(4): 503-513.
- [10] Lubman DI, Allen NB, Peters LA, et al. Electrophysiological evidence of the motivational salience of drug cues in opiate addiction[J]. *Psychol Med*, 2007, 37(8): 1203-1209.
- [11] Henry EA, Kaye JT, Bryan AD, et al. Cannabis cue reactivity and craving among never, infrequent and heavy Cannabis users[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(5): 1214-1221.
- [12] Bartholow BD, Lust SA, Tragesser SL. Specificity of P3 event-related potential reactivity to alcohol cues in individuals low in alcohol sensitivity[J]. *Psychol Addict Behav*, 2010, 24(2): 220-228.
- [13] Littell M, Franken IH. The effects of prolonged abstinence on the processing of smoking cues: an ERP study among smokers, ex-smokers and never-smokers[J]. *J Psychopharmacol*, 2007, 21(8): 873-882.
- [14] Heinze M, Wölfling K, Grüsser SM. Cue-induced auditory evoked potentials in alcoholism[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(4): 856-862.
- [15] Dunning JP, Parvaz MA, Hajcak G, et al. Motivated attention to cocaine and emotional cues in abstinent and current cocaine users: an ERP study[J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(9): 1716-1723.
- [16] Robinson JD, Versace F, Engelmann JM, et al. The motivational salience of cigarette-related stimuli among former, never, and current smokers[J]. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2015, 23(1): 37-48.
- [17] Versace F, Lam CY, Engelmann JM, et al. Beyond cue reactivity: blunted brain responses to pleasant stimuli predict long-term smoking abstinence[J]. *Addict Biol*, 2012, 17(6): 991-1000.
- [18] Wölfling K, Flor H, Grüsser SM. Psychophysiological responses to drug-associated stimuli in chronic heavy Cannabis use[J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 27(4): 976-983.
- [19] Morrison SE, Saez A, Lau B, et al. Different time courses for learning-related changes in amygdala and orbitofrontal cortex[J]. *Neuron*, 2011, 71(6): 1127-1140.
- [20] Kamarajan C, Rangaswamy M, Manz N, et al. Topography, power, and current source density of  $\theta$  oscillations during reward processing as markers for alcohol dependence[J]. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33(5): 1019-1039.
- [21] Jones BT, Bruce G, Livingstone S, et al. Alcohol-related attentional bias in problem drinkers with the flicker change blindness paradigm[J]. *Psychol Addict Behav*, 2006, 20(2): 171-177.
- [22] McCane AM, Ahn S, Rubchinsky LL, et al. COMT inhibition alters cue-evoked oscillatory dynamics during alcohol drinking in the rat[J]. *eNeuro*, 2018, 5(5): ENEURO.0326-18.2018.
- [23] Moeller FG, Dougherty DM, Barratt ES, et al. The impact of impulsivity on cocaine use and retention in treatment[J]. *J Subst Abuse Treat*, 2001, 21(4): 193-198.
- [24] Goldstein RZ, Leskovan AC, Hoff AL, et al. Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex[J]. *Neuropsychologia*, 2004, 42(11): 1447-1458.
- [25] Kübler A, Murphy K, Garavan H. Cocaine dependence and attention switching within and between verbal and visuospatial working memory[J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 21(7): 1984-1992.
- [26] Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology[J]. *Prog Neurobiol*, 2004, 72(5): 341-372.
- [27] Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex[J]. *Trends Cogn Sci*, 2000, 4(6): 215-222.
- [28] Ikemoto S, Panksepp J. The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 1999, 31(1): 6-41.
- [29] Bauernfeind AL, De Sousa AA, Avasthi T, et al. A volumetric comparison of the insular cortex and its subregions in primates[J]. *J Hum Evol*, 2013, 64(4): 263-279.
- [30] Seo D, Lacadie CM, Tuit K, et al. Disrupted ventromedial prefrontal function, alcohol craving, and subsequent relapse risk[J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(7): 727-739.
- [31] Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, et al. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers[J]. *Synapse*, 1993, 14(2): 169-177.
- [32] Hanlon CA, Beveridge TJ, Porrino LJ. Recovering from cocaine: insights from clinical and preclinical investigations[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(9 Pt A): 2037-2046.
- [33] MacNiven KH, Jensen ELS, Borg N, et al. Association of neural responses to drug cues with subsequent relapse to stimulant use[J]. *JAMA Netw Open*, 2018, 1(8): e186466.
- [34] McHugh MJ, Demers CH, Braud J, et al. Striatum-insula circuits in cocaine addiction: implications for impulsivity and relapse risk[J]. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2013, 39(6): 424-432.
- [35] Schacht JP, Anton RF, Myrick H. Functional neuroimaging studies of alcohol cue reactivity: a quantitative meta-analysis and systematic review[J]. *Addict Biol*, 2013, 18(1): 121-133.
- [36] Courtney KE, Schacht JP, Hutchison K, et al. Neural substrates of cue reactivity: association with treatment outcomes and relapse[J]. *Addict Biol*, 2016, 21(1): 3-22.
- [37] Volkow ND, Wang GJ, Telang F, et al. Cocaine cues and dopamine in dorsal striatum: mechanism of craving in cocaine addiction[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(24): 6583-6588.
- [38] Wong DF, Kuwabara H, Schretlen DJ, et al. Increased occupancy of dopamine receptors in human striatum during cue-elicited cocaine craving[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(12): 2716-2727.
- [39] Szumlanski KK, Wroten MG, Miller BW, et al. Cocaine self-administration elevates GluN2B within dmPFC mediating heightened cue-elicited operant responding[J]. *J Drug Abuse*, 2016, 2(2): 22.
- [40] Farokhnia M, Deschaine SL, Sadighi A, et al. A deeper insight into how GABA-B receptor agonism *via* baclofen may affect alcohol seeking and consumption: lessons learned from a human laboratory investigation[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(2): 545-555.
- [41] Logge WB, Morris RW, Baillie AJ, et al. Baclofen attenuates fMRI alcohol cue reactivity in treatment-seeking alcohol dependent individuals[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019. DOI:10.1007/s00213-019-05192-5.
- [42] Mann K, Vollstädt-Klein S, Reinhard I, et al. Predicting naltrexone response in alcohol-dependent patients: the contribution of functional magnetic resonance imaging[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2014, 38(11): 2754-2762.
- [43] Feduccia AA, Simms JA, Mill D, et al. Varenicline decreases ethanol intake and increases dopamine release *via* neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the nucleus accumbens[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(14): 3420-3431.
- [44] Langleben DD, Ruparel K, Elman I, et al. Acute effect of methadone maintenance dose on brain fMRI response to heroin-related cues[J]. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(3): 390-394.
- [45] Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(11): 652-669.
- [46] Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential[J]. *Neurology*, 2007, 68(7): 484-488.
- [47] Bellamoli E, Manganotti P, Schwartz RP, et al. rTMS in the treatment of drug addiction: an update about human studies[J]. *Behav Neurol*, 2014, 2014: 815215.
- [48] Gorelick DA, Zangen A, George MS. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of substance addiction[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1327(1): 79-93.

[收稿日期] 2019-12-21

[本文编辑] 包玲 瞿麟平

