

内感受对成瘾行为的诱导及其岛叶的调控机制*

李春禄^{1, 2)} 朱 宁¹⁾ 李勇辉¹⁾ 孟肖路^{1, 2)} 高 军^{1, 2)} 隋 南^{1)**}

(¹⁾中国科学院心理研究所, 中国科学院心理健康重点实验室, 北京 100101; ²⁾中国科学院大学, 北京 100049)

摘要 内感受是机体对自身生理状态的感觉。近年来, 越来越多的研究证据表明, 内感受可以调控成瘾行为, 岛叶是其发挥作用的重要神经基础之一。目前, 对岛叶作用机制的研究正受到高度重视。本文从岛叶的基本结构和功能出发, 结合近几年来岛叶调控成瘾行为、行为抑制以及情感决策的重要发现, 讨论岛叶在成瘾发生及发展过程中的可能作用及其机制, 并根据已有的实验证据, 试图提出较为合理的研究展望, 以推动相关神经环路和神经化学机制研究的深入。

关键词 内感受, 岛叶, 成瘾

学科分类号 Q426

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00116

成瘾通常是指具有严重负性后果而又无法控制的冲动性、强迫性或习惯性行为, 主要包括吸毒、酗酒、重度吸烟或病理性赌博等一系列的社会偏态行为。目前已有的研究表明, 这些成瘾行为具有类似的神经机制^[1-3]。然而, 关于成瘾神经机制的结果主要来源于对药物成瘾的研究。这些研究更多地关注应激、外部线索或药物本身引起的脑结构或多巴胺系统的适应性改变, 如腹侧背盖-伏隔核通路(VTA-NAc pathway)和前额叶-纹状体通路(PFC-striatum pathway)等, 这些通路的功能异常可导致成瘾行为反复发作^[4]。然而, 近几年不断有重要的实验证据提示, 内感受(interoception)系统可通过觉察机体自身内部状态的变化诱导情绪和动机的改变, 调控不同类型成瘾行为的复发, 岛叶可能是其发挥作用的重要神经基础之一^[5-7]。内感受和岛叶在成瘾中的作用及其神经机制正在被逐渐深入了解。本文将系统归纳内感受、岛叶与成瘾行为相互影响的相关研究证据, 探讨内感受和岛叶在成瘾行为形成和维持中的作用及其可能的神经化学机制。

1 内感受在成瘾中的潜在作用

机体可以通过内感受监控自身的内部状态, 主动有效地调节动物的行为, 以完成趋利避害的环境适应功能。在进化过程中, 内脏感觉逐渐成为内感

受的重要组成部分。在大多数高等动物中, 内脏感觉可以诱导出不同的情绪体验, 并驱动动机行为。例如, 饥饿、口渴等内脏的感受可以诱发负性体验, 并驱动觅食或饮水等本能行为。负性的内脏感觉对行为的影响尤为强烈。例如, 大鼠偏爱糖水, 若饮用糖水后, 立刻给予腹腔注射氯化锂, 可诱发恶心等负性体验, 导致其回避糖水。这种内感受强化学习范式可能是成瘾药物使用或戒断引起的内脏感觉调控成瘾行为的机制之一。

成瘾药物的使用或戒断可以影响内感受, 引起情绪的变化。与成瘾密切相关的单胺类受体和阿片受体广泛分布于内脏的外周自主神经系统, 如胃肠道、心脏、肺、肾脏、肾上腺等^[8-9]。其中, 肠神经系统(the enteric nervous system, ENS)的阿片 μ -受体免疫阳性神经元占ENS总数的1/3。选择性激活或拮抗这些受体可以改变神经节的放电活动及神经-效应器的传送, 并调控内脏运动或诱发内脏感觉的变化^[10], 同时产生或调控情绪表达, 特别是负

* 国家自然科学基金(31070911, 31170988)和国家重点基础研究发展计划(973)(2009CB522002)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-64857369, E-mail: suin@psych.ac.cn

收稿日期: 2012-03-12, 接受日期: 2012-06-14

性情绪。腹腔注射低剂量吗啡可以形成条件性位置厌恶^[11]。选择性激活或拮抗外周 μ - 受体可以增加大鼠进入高架十字迷宫开放臂的时间和次数, 减少大鼠的焦虑行为^[12]。

更为重要的是, 激活或拮抗成瘾相关的外周受体可以影响中枢活动, 调控包括成瘾在内的多种行为。例如, 可卡因依赖大鼠腹腔注射 M- 可卡因 (cocaine methiodide), 可以促进腹侧被盖区 (VTA) 内谷氨酸的释放, 并激活多巴胺神经元, 导致自我给药行为的恢复 (reinstatement)^[13]。由于 M- 可卡因不能通过血脑屏障, 因而其作用可能与改变外周的内脏感觉有关。另外, 拮抗外周的 μ - 受体, 可以增加大鼠中脑和前额叶 μ - 受体的密度, 或扣带回 β - 内啡肽的浓度。而激活外周的 μ - 受体则有相反的效果^[14-15], 并且还可以抑制觅食行为^[16]。

上述证据提示, 内感受在成瘾行为的获得和维持中起着重要的作用。近年来, 对重要的内感受皮层——岛叶的研究尤为值得关注。有许多来自人类和动物的新证据提示, 岛叶在内感受、情绪、成瘾行为或情绪决策中发挥重要作用^[5-6, 17-18]。然而, 对其神经生物学机制的研究正待逐步深入。

2 岛叶是介导内感受驱动情绪或成瘾行为的重要神经基础之一

岛叶位于额叶和颞叶之间的外侧沟内 (图 1), 根据其构成的细胞类型, 可以分为三个连续的亚区: 前腹侧的非颗粒皮层 (agranular insula, AI)、背后部的颗粒皮层 (granular insula, GI) 及中间的过渡层 (dysgranular insula, DI)。

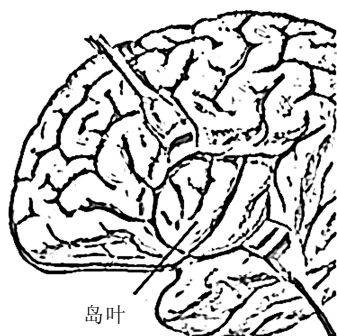


Fig. 1 The position of the insula
图 1 岛叶的位置

岛叶主要接受外周和中枢两种来源的投射:
a. 来自外周的内脏感觉信息, 主要通过内脏感觉

通路 (图 2) 传递到 GI 和 DI, GI 和 DI 的感觉信息经腹前侧传递到 AI; b. 中枢的情绪或认知信息分别来自边缘系统其他核团和前额叶皮层, 并主要传入 AI。但是, 杏仁核和外侧下丘脑的投射可以分布到整个岛叶^[19]。AI 是岛叶的主要输出结构, 可向伏隔核、杏仁核、外侧下丘脑和前额叶发出广泛的投射^[20-22]。

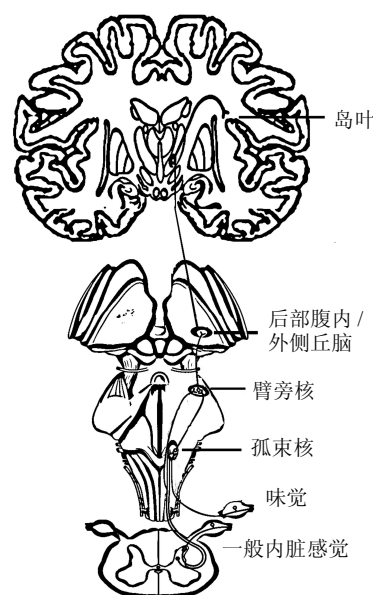


Fig. 2 The viscerosceptive pathways
图 2 内感受通路

岛叶属于初级内脏感觉皮层, 主要接收来自丘脑和臂旁核的一般内脏感觉和味觉信息^[19]以及嗅球的嗅觉信息^[23]。有研究发现, 岛叶神经元对内脏刺激反应敏感^[24], 其前部的灰质体积及神经活动与内脏感觉的敏感性相关^[25]。在赌博时, 人类被试的皮电与岛叶活动会发生同步变化^[26]。外周自主神经支配 (denervation) 的 PAF (pure autonomic failure) 病人, 因缺乏外周觉醒反馈, 其岛叶活动也显著减弱^[27]。还有研究表明, 岛叶与边缘系统存在大量的相互投射^[19-20], 可以被各种情绪加工过程激活, 如恐惧、悲伤、气愤、反感 (disgust)^[28]。岛叶损伤病人的情绪反应也有明显减少或者缺失^[29]。来自内脏感觉核团和边缘系统的投射大部分在岛叶前部 AI 区重合, 这可能是岛叶整合内脏感觉和情绪的重要神经基础^[23]。

在近些年的研究中, 尤其值得注意的是岛叶与药物成瘾行为关系密切, 如用药相关的线索可以激

活岛叶, 且激活程度与渴求强度正相关^[30]; 岛叶损伤患者吸烟渴求则显著降低^[31], 阻断岛叶 GI 内的食欲素 1 型受体可以减少尼古丁自我给药次数(固定比率)和觅药动机(累进比率断点)^[31]. 失活大鼠岛叶 GI 损害安非他命条件性位置偏爱的表达^[6], 破坏线索或药物诱发的尼古丁自我给药的恢复^[32]. 岛叶在药物成瘾或复吸中的作用及其神经环路和神经化学机制正受到研究者的高度重视.

3 岛叶在成瘾形成和维持中的作用及机制

岛叶参与用药 / 停药引发的情绪的主观体验. 内脏感觉引发的正负性情绪的变化在成瘾的形成和维持中起着重要作用. 成瘾类药物可以通过激活脑内和内脏的相应受体, 诱发明显的内脏感觉的变化. 例如, 可卡因、安非他命、大麻和尼古丁等药物都会导致心率和血压的升高, 饮酒和吸烟刺激咽部或呼吸道, 停用药物会产生恶心、腹泻、肠绞痛、高血压等. 这些内脏感觉的变化会诱发机体产生强烈的正性或负性情绪反应或主观体验, 如欣快感、陶醉、焦虑、易激惹、悲伤^[6]. Naqvi 和 Bechara 的实验表明^[33], 岛叶参与用药 / 停药引发情绪的主观体验. 他们要求被试吸一口烟, 并在 5 s 内报告主观体验到的愉悦和满足感. 结果显示, 与岛叶损伤的病人相比, 正常被试在 5 s 内体验到更多愉悦和满足感, 而 5 s 内尼古丁还不能到达中枢, 这表明尼古丁引发的愉悦体验与内脏感觉的改变有关.

岛叶与前额叶和边缘系统的投射联系可能是内脏感觉引发情绪感受的神经生物学基础之一. 前额叶和边缘系统是情绪环路的重要成分, 后者包括扣带回、杏仁核、基底前脑和外侧下丘脑等结构. 成像研究表明, 情绪的回忆可以激活眶额叶、扣带回、岛叶、杏仁核、基底前脑和外侧下丘脑等^[34]. 岛叶与这些结构均有大量的相互投射^[35]. 已有研究提示, 岛叶与杏仁核和扣带回的联系参与情绪反应. 例如, 在情绪面孔评估任务中, 焦虑倾向(anxiety-prone)个体的岛叶和杏仁核的激活程度同时增强, 且焦虑倾向得分与两侧前部岛叶和左侧杏仁核的活动相关. 动物实验发现, 拮抗前部 AI 内的 GABA_B 受体可以激活基底外侧杏仁核, 调控疼痛的情绪反应^[35], 而岛叶与前扣带回的静息态联系异常与自闭症的情绪性障碍有关^[36].

岛叶不仅参与情绪的主观体验, 还参与线索或场景与主观情绪体验的条件化过程. 例如, 活体成

像研究发现, 糖精和奎宁在岛叶内可以激发不同的反应模式, 而糖精与腹腔注射氯化锂匹配, 其愉悦值(hedonic value)由正性变成负性后, 糖精在岛叶内的表征(representation)发生变化, 更接近奎宁的表征^[37]. 线索或场景可以激活岛叶的条件性反应, 并参与诱导药物成瘾的复吸行为. 研究发现, 条件刺激可以诱发岛叶内 c-fos 的表达, 而在相同环境内的消退, 可以特异性地减弱其表达^[38], 更重要的是前部岛叶即刻早基因的表达与可卡因的觅药行为相关^[39]; 失活岛叶 GI 区可以损害安非他命 CPP 的表达^[6]及线索或药物诱发的尼古丁自我给药的恢复^[32]; 岛叶损毁的病人吸烟渴求受损, 可以很容易地迅速戒烟不再复吸, 甚至有病人报告“忘记了渴求”^[5], 但也有相反的实验结果^[40].

岛叶与纹状体的联系可能是其调控觅药行为的重要基础之一. 纹状体是调控觅药行为的重要核团. 形态学证据表明, 岛叶后部 GI 的神经纤维投射到背外侧纹状体^[20], 而前部 AI 的神经纤维投射到腹侧纹状体^[20-21, 41]. 值得注意的是, 前部 AI 向伏隔核的投射为谷氨酸能纤维^[41], 而向伏隔核内微量注射谷氨酸可以恢复可卡因自我给药行为^[41].

岛叶还可能通过参与行为抑制过程来调控成瘾行为. 自我控制(self-control)是对动机行为的认知调控. 行为抑制功能自我控制能力的重要体现, 其机制与前额叶 - 纹状体环路有关. 但研究发现, 岛叶也在行为抑制中扮演了一定角色. 例如, 在停止信号任务(stop-signal task)中, 停止信号反应时与岛叶灰质体积有关^[42]. 成像研究结果显示, 若终止赌博意愿强烈者的赌博行为, 可见其岛叶前部被激活, 这说明岛叶参与了动机行为的抑制^[43]. 另外, 行为抑制失败也会激活岛叶^[44], 提示岛叶可能与行为抑制诱发的负性情绪有关^[45]. 这些负性情绪可能会影响成瘾者是否复吸的决策.

岛叶调控成瘾行为的另一种可能机制是参与风险评估过程^[46]. 决策障碍是成瘾的典型特征之一. 成瘾者会不顾长期的负性后果而选择复吸. 在实验室决策任务中, 成瘾者偏爱高获益 / 高风险的选择^[47]. 研究表明, 前部岛叶的高水平活动预示低风险(riskless)的选择^[48-49]. 偏好的选择(preference judgement)可以激活前额叶、扣带回和岛叶^[50], 提示岛叶与前额叶和扣带回形成环路, 参与对选择的比较. 岛叶的作用可能是提供各个选择项的愉悦值(hedonic value). Accolla 和 Carleton 实验提示^[37], 岛叶的活动可能编码了选择的愉悦值. 岛叶与前额

叶/扣带回联系的异常可能与成瘾有关。成像研究发现,海洛因成瘾者左侧岛叶与外侧眶额叶的静息态联系减少^[51],而可卡因成瘾者前扣带回与后部岛叶的静息态联系减弱^[52]。另外,对负性结果的预期(anticipation)激活前部岛叶^[48-49],而奖赏预期激活伏隔核^[53],提示岛叶和伏隔核在成瘾中加工不同的信息,协同参与成瘾相关的决策。岛叶功能受损可能会损害对负性结果的评估,导致行为异常。这个假说得到了人类实验的支持,如在一个简单的决策任务中,低水平的岛叶活动可以预测安非他命的复吸^[54]。

4 岛叶参与成瘾可能的神经化学机制

岛叶内含有大量与成瘾相关的递质及受体,如多巴胺、食欲素、GABA、 μ -阿片及NMDA受体^[11, 21, 31, 55]。这些受体可能是岛叶参与成瘾的神经化学基础。黑质和中脑腹侧被盖区的多巴胺神经纤维投射到前部岛叶,前部岛叶的多巴胺受体介导负性情绪的学习记忆和觅药行为^[11, 21]。阻断前部AI内的多巴胺受体、或用6-羟多巴胺(6-OHDA)损毁前部岛叶的多巴胺纤维,损害吗啡条件性位置厌恶及条件性味觉厌恶的获得,但对吗啡诱发的条件性位置偏爱(CPP)的获得没有影响^[11]。拮抗前部AI内的D1受体破坏可卡因自给药的表达^[56]。

岛叶内的多巴胺对成瘾行为的调控可能是以GABA能中间神经元为中介,通过激活锥体细胞上的GABA_B受体发挥作用。因为前部岛叶多巴胺能神经纤维与GABA中间神经元相邻,AI区V层的锥体细胞含有大量GABA_B受体,这些锥体细胞向伏隔核和杏仁核发出纤维投射^[21]。这些投射可能是谷氨酸投射^[35, 41],其中到杏仁核的投射介导了痛觉的情绪反应,到伏隔核的投射可能与动机行为有关^[55]。多巴胺在岛叶相关功能中的角色有待进一步研究。

另外,前部岛叶分布大量的 μ -阿片受体^[57]。这些受体可以调控情绪和动机。例如,岛叶前部 μ -阿片受体结合率下降与神经性贪食症有关^[58];脑内局部微量注射吗啡,特异性激活这些 μ -阿片受体则可以抑制脊髓背角神经元的活动,发挥镇痛效应^[57]。因此, μ -阿片受体可能通过抑制外周向中枢的信息输入,调节情绪和动机。岛叶后部GI区接收下丘脑的食欲素纤维投射,含有食欲素1型受体,这些受体参与奖赏和动机的加工^[59]。例如,阻断岛叶颗粒区的食欲素1型受体损害尼古丁自我

给药和觅药动机,逆转了尼古丁诱发的脑内自我刺激阈值的降低^[31]。

岛叶内NMDA受体参与厌恶学习相关的LTP的形成^[60]。其NR2B亚基的磷酸化可以诱发Ca²⁺内流,产生一系列级联反应,激活CREB等转录因子,而Ca²⁺-CaM-CaMK-CREB细胞信号转导通路在成瘾中具有重要作用。这条通路的激活可能诱发了成瘾相关基因的表达和蛋白质的合成。研究表明,条件刺激可以诱发岛叶内c-fos的表达^[61]。而在相同环境内的消退,可以特异性地减弱其表达^[38]。更重要的是前部岛叶即刻早基因的表达式与可卡因的觅药行为相关^[39]。

5 研究展望

岛叶是内感受调控成瘾行为的重要基础之一,其作用也正在逐渐被了解,但仍存在一些重要问题需要考虑。a. 岛叶参与成瘾的证据主要来源于尼古丁、可卡因和安非他命的研究。这些作用是否可以推广到其他药物及其具体机制仍需要深入研究。b. 有关岛叶损伤与成瘾的报道并不一致^[5, 40],这暗示岛叶各部分的功能可能不同。也有部分证据支持这样的推测,如前部AI只参与负性情绪条件化的获得,而后部GI参与正性情绪条件化的表达^[6, 11]。但岛叶各部分在成瘾行为中的作用仍需要进一步探讨。c. 研究表明,奖赏预期激活伏隔核^[53],而负性结果预期激活前部岛叶^[48-49]。由此推测,岛叶可能主要与负性情绪相关。这一假说需要系统性的研究验证。岛叶与伏隔核如何协同作用参与成瘾行为的调控,其神经环路和神经化学机制需要更深入研究。d. 岛叶如何调控纹状体和杏仁核活动,是其参与成瘾的关键。前部岛叶AI区V层的锥体细胞向伏隔核和杏仁核发出大量的纤维投射^[21],这些投射在其中的作用及其神经化学机制仍有待深入研究。e. 成像研究提示,岛叶与前额叶和扣带回的联系参与成瘾行为的调控,如行为抑制和决策^[51-52]。相应的损毁实验和神经化学机制研究将推进我们对岛叶的行为抑制和决策功能的理解。

参 考 文 献

- [1] Potenza M N. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2008, **363**(1507): 3181-3189
- [2] Griffiths M, Wardle H, Orford J, *et al.* Internet gambling, health, smoking and alcohol use: findings from the 2007 British Gambling

- Prevalence Survey. *International J Mental Health and Addiction*, 2011, **9**(1): 1-11
- [3] Grant J E, Kim S W, Hartman B K. A double-blind, placebo-controlled study of the opiate antagonist naltrexone in the treatment of pathological gambling urges. *J Clinical Psychiatry*, 2008, **69**(5): 783-789
- [4] Feltenstein M W, See R E. The neurocircuitry of addiction: an overview. *British J Pharmacology*, 2008, **154**(2): 261-274
- [5] Naqvi N, Rudrauf D, Damasio H, *et al.* Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science*, 2007, **315**(5811): 531-534
- [6] Contreras M, Ceric F, Torrealba F. Inactivation of the interoceptive insula disrupts drug craving and malaise induced by lithium. *Science*, 2007, **318**(26): 655-657
- [7] Gray M, Critchley H. Interoceptive basis to craving. *Neuron*, 2007, **54**(2): 183-186
- [8] Wittert G, Hope P, Pyle D. Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, **218**(3): 877-881
- [9] Tian Y M, Chen X, Luo D Z, *et al.* Alteration of dopaminergic markers in gastrointestinal tract of different rodent models of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2008, **153**(3): 634-644
- [10] Manara L, Bianchetti A. The central and peripheral influences of opioids on gastrointestinal propulsion. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1985, **25**(1): 249-273
- [11] Zito K, Bechara A, Greenwood C, *et al.* The dopamine innervation of the visceral cortex mediates the aversive effects of opiates. *Pharmacol Biochem Behav*, 1988, **30**(3): 693-699
- [12] Sudakov S, Bashkatova V, Kolpakov A, *et al.* Peripheral administration of loperamide and methylnaloxone decreases the degree of anxiety in rats. *Bull Exper Biol Med*, 2010, **149**(3): 273-275
- [13] Wise R A, Wang B, You Z B. Cocaine serves as a peripheral interoceptive conditioned stimulus for central glutamate and dopamine release. *PLoS ONE*, 2008, **3**(8): e2846
- [14] Sudakov S, Sotnikov S, Chekmareva N Y, *et al.* Changes in β -endorphin level in the cingulate cortex in rats after peripheral loperamide and methylnaloxone administration at rest and during emotional stress. *Bull Exper Biol Med*, 2010, **149**(2): 167-169
- [15] V. Proskuryakova T, Shokhonova V, Chumakova Y A, *et al.* Modulation of peripheral opioid receptors affects the concentration of μ -opioid receptors in rat brain. *Bull Exper Biol Med*, 2009, **148**(3): 357-359
- [16] Chumakova Y A, Bashkatova V, Sudakov S. Changes in feeding behavior after peripheral loperamide administration in rats. *Bull Exper Biol Med*, 2011, **150**(4): 398-400
- [17] Preusschoff K, Quartz S R, Bossaerts P. Human insula activation reflects risk prediction errors as well as risk. *J Neuroscience*, 2008, **28**(11): 2745-2752
- [18] Chikazoe J, Jimura K, Hirose S, *et al.* Preparation to inhibit a response complements response inhibition during performance of a stop-signal task. *J Neuroscience*, 2009, **29**(50): 15870
- [19] Allen G, Saper C, Hurley K, *et al.* Organization of visceral and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J Comparative Neurology*, 1991, **311**(1): 1-16
- [20] Chikama M, McFarland N R, Amaral D G, *et al.* Insular cortical projections to functional regions of the striatum correlate with cortical cytoarchitectonic organization in the primate. *J Neurosci*, 1997, **17**(24): 9686-9705
- [21] Ohara P T, Granato A, Moallem T M, *et al.* Dopaminergic input to GABAergic neurons in the rostral agranular insular cortex of the rat. *J Neurocytology*, 2003, **32**(2): 131-141
- [22] Gabbott P L A, Warner T A, Jays P R L, *et al.* Areal and synaptic interconnectivity of prelimbic (area 32), infralimbic (area 25) and insular cortices in the rat. *Brain Research*, 2003, **993**(1-2): 59-71
- [23] Krushel L, van Der Kooy D. Visceral cortex: integration of the mucosal senses with limbic information in the rat agranular insular cortex. *J Comparative Neurology*, 1988, **270**(1): 39-54
- [24] Hanamori T, Kunitake T, Kato K, *et al.* Responses of neurons in the insular cortex to gustatory, visceral, and nociceptive stimuli in rats. *J Neurophysiology*, 1998, **79**(5): 2535-2545
- [25] Critchley H, Wiens S, Rotshtein P, *et al.* Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nature Neuroscience*, 2004, **7**(2): 189-195
- [26] Critchley H. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comparative Neurology*, 2005, **493**(1): 154-166
- [27] Critchley H, Mathias C, Dolan R. Neuroanatomical basis for first-and second-order representations of bodily states. *Nature Neuroscience*, 2001, **4**(2): 207-212
- [28] Meriau K, Wartenburger I, Kazzner P, *et al.* Insular activity during passive viewing of aversive stimuli reflects individual differences in state negative affect. *Brain and Cognition*, 2009, **69**(1): 73-80
- [29] Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for pain: A sensory-limbic disconnection syndrome. *Annals of Neurology*, 1988, **24**(1): 41-49
- [30] Brody A L, Mandelkern M A, Olmstead R E, *et al.* Neural substrates of resisting craving during cigarette cue exposure. *Biological Psychiatry*, 2007, **62**(6): 642-651
- [31] Hollander J, Lu Q, Cameron M, *et al.* Insular hypocretin transmission regulates nicotine reward. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(49): 19480-19485
- [32] Forget B, Pushparaj A, Le Foll B. Granular insular cortex inactivation as a novel therapeutic strategy for nicotine addiction. *Biological Psychiatry*, 2010, **68**(3): 265-271
- [33] Naqvi N, Bechara A. The insula and drug addiction: An interoceptive view of pleasure, urges, and decision-making. *Brain Structure and Function*, 2010, **214**(5): 1-16
- [34] Damasio A R, Grabowski T J, Bechara A, *et al.* Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, 2000, **3**(10): 1049-1056
- [35] Jasmin L, Rabkin S D, Granato A, *et al.* Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. *Nature*, 2003, **424**(6946): 316-320
- [36] Di Martino A, Shehzad Z, Kelly C, *et al.* Relationship between

- cingulo-insular functional connectivity and autistic traits in neurotypical adults. *American J Psychiatry*, 2009, **166**(8): 891–899
- [37] Accolla R, Carleton A. Internal body state influences topographical plasticity of sensory representations in the rat gustatory cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(10): 4010–4015
- [38] Hamlin A, Blatchford K, McNally G. Renewal of an extinguished instrumental response: neural correlates and the role of D1 dopamine receptors. *Neuroscience*, 2006, **143**(1): 25–38
- [39] Kufahl P R, Zavala A R, Singh A, *et al.* c-Fos expression associated with reinstatement of cocaine-seeking behavior by response-contingent conditioned cues. *Synapse*, 2009, **63**(10): 823–835
- [40] Bienkowski P, Zatorski P, Baranowska A, *et al.* Insular lesions and smoking cessation after first-ever ischemic stroke: A 3-month follow-up. *Neuroscience Letter*, 2010, **478**(3): 161–164
- [41] Christie M, Summers R, Stephenson J, *et al.* Excitatory amino acid projections to the nucleus accumbens septi in the rat: a retrograde transport study utilizing $[^3\text{H}]$ aspartate and $[^3\text{H}]$ GABA. *Neuroscience*, 1987, **22**(2): 425–439
- [42] Ersche K D, Jones P S, Williams G B, *et al.* Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction. *Science*, 2012, **335**(6068): 601–604
- [43] Campbell-Meiklejohn D K, Woolrich M W, Passingham R E, *et al.* Knowing when to stop: the brain mechanisms of chasing losses. *Biological Psychiatry*, 2008, **63**(3): 293–300
- [44] Ramautar J R, Slagter H A, Kok A, *et al.* Probability effects in the stop-signal paradigm: the insula and the significance of failed inhibition. *Brain Research*, 2006, **1105**(1): 143–154
- [45] Brass M, Haggard P. The hidden side of intentional action: the role of the anterior insular cortex. *Brain Structure and Function*, 2010, **214**(5): 603–610
- [46] Bossaerts P. Risk and risk prediction error signals in anterior insula. *Brain Structure and Function*, 2010, **214**(5–6): 645–653
- [47] Bechara A. Neurobiology of decision-making: risk and reward. *Seminars Clin Neuropsych*, 2001, **6**(3): 205–216
- [48] Ploghaus A, Tracey I, Gati J S, *et al.* Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science*, 1999, **284**(5422): 1979–1981
- [49] Paulus M P, Rogalsky C, Simmons A, *et al.* Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism. *Neuroimage*, 2003, **19**(4): 1439–1448
- [50] Chaudhry A, Parkinson J, Hinton E, *et al.* Preference judgements involve a network of structures within frontal, cingulate and insula cortices. *Europ J Neurosci*, 2009, **29**(5): 1047–1055
- [51] Ma N, Liu Y, Li N, *et al.* Addiction related alteration in resting-state brain connectivity. *Neuroimage*, 2010, **49**(1): 738–744
- [52] Gu H, Salmeron B J, Ross T J, *et al.* Mesocorticolimbic circuits are impaired in chronic cocaine users as demonstrated by resting-state functional connectivity. *Neuroimage*, 2010, **53**(2): 593–601
- [53] Matthews S C, Simmons A N, Lane S D, *et al.* Selective activation of the nucleus accumbens during risk-taking decision making. *Neuro Report*, 2004, **15**(13): 2123–2127
- [54] Paulus M P, Tapert S F, Schuckit M A. Neural activation patterns of methamphetamine-dependent subjects during decision making predict relapse. *Archives General Psychiatry*, 2005, **62**(7): 761–768
- [55] Evans J, Bey V, Burkey A, *et al.* Organization of endogenous opioids in the rostral agranular insular cortex of the rat. *J Compar Neurology*, 2007, **500**(3): 530–541
- [56] Di Pietro N C, Mashhoon Y, Heaney C, *et al.* Role of dopamine D1 receptors in the prefrontal dorsal agranular insular cortex in mediating cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 2008, **200**(1): 81–91
- [57] Burkey A, Carstens E, Wenniger J, *et al.* An opioidergic cortical antinociception triggering site in the agranular insular cortex of the rat that contributes to morphine antinociception. *J Neuroscience*, 1996, **16**(20): 6612–6623
- [58] Bencherif B, Guarda A, Colantuoni C, *et al.* Regional μ -opioid receptor binding in insular cortex is decreased in bulimia nervosa and correlates inversely with fasting behavior. *J Nucl Med*, 2005, **46**(8): 1349–1351
- [59] 魏楚光, 李勇辉, 韩 锦, 等. 食欲素神经肽在应激过程中的作用. *生物化学与生物物理进展*, 2010, **37**(7): 713–719
- Wei C G, Li Y H, Han J, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2010, **37**(7): 713–719
- [60] Escobar M, Bermdez-Rattoni F. Long-term potentiation in the insular cortex enhances conditioned taste aversion retention. *Brain Research*, 2000, **852**(1): 208–212
- [61] Chen J, Lin W, Wang W, *et al.* Enhancement of antibody production and expression of c-Fos in the insular cortex in response to a conditioned stimulus after a single-trial learning paradigm. *Behav Brain Research*, 2004, **154**(2): 557–565

The Role of Interoception and Insular Cortex in Addiction*

LI Chun-Lu^{1,2)}, ZHU Ning¹⁾, LI Yong-Hui¹⁾, MENG Xiao-Lu^{1,2)}, GAO Jun^{1,2)}, SUI Nan^{1)**}

⁽¹⁾ Key Laboratory of Mental Health, Chinese Academy of Sciences, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

⁽²⁾ University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract Interoception is the sense of the physiological condition of the body. Recent studies suggested that interoception is involved in drug addiction and insular cortex is a key anatomical position. The neural mechanisms underlying such phenomena attract growing attention. In an effort to develop working hypotheses for future investigation, the article first reviewed the evidence of interoceptive regulation of addiction, and subsequently presented human and animal data that suggest a central role of the insular cortex in mediating interoception and addiction. On this basis, we proposed potential neurobiological mechanisms through which insular cortex may mediate drug addiction. Further, possible functional roles of neurotransmitters in the insular cortex are discussed in the context of drug addiction.

Key words interoception, insular cortex, addiction

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00116

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31070911, 31170988), National Basic Research Program of China (2009CB522002).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-64857369, E-mail: suin@psych.ac.cn

Received: March 12, 2012 Accepted: June 14, 2012