

甲基苯丙胺成瘾者情绪加工障碍的机制及其临床干预方法的整合研究进展*

王春光^{1,2,3)} 袁明^{1,2)} 罗贵伶³⁾ 李勇辉^{1,2)**} 隋南^{1,2)**}

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

⁽²⁾ 中国科学院大学心理系, 北京 100049; ⁽³⁾ 北京市教育矫治局, 北京 100036)

摘要 近年来, 在中国以甲基苯丙胺为代表的合成毒品使用人数已经超过海洛因等传统毒品, 而且滥用问题日益严重。情绪问题是诱发甲基苯丙胺成瘾者复吸的重要因素。慢性使用甲基苯丙胺导致前额叶-边缘单胺类神经递质系统及相应神经环路结构和功能损害, 是成瘾者出现情绪加工障碍的原因。本文从情绪体验、情绪识别与表达和线索诱发的情绪反应性三个方面总结甲基苯丙胺成瘾者情绪加工障碍的表现形式, 及相应神经递质系统神经环路基础。指出易激惹和愤怒攻击行为是甲基苯丙胺成瘾过程需要重点关注的情绪问题, 并进一步总结了甲基苯丙胺成瘾者情绪障碍的临床治疗和干预的潜在方法, 包括药物手段、神经调控技术、认知与行为治疗等, 特别是信息科学和脑科学的新技术, 如虚拟现实整合多感觉通道的情绪信息, 并结合神经调控技术可为甲基苯丙胺成瘾者情绪加工障碍的临床干预提供新的视角。

关键词 甲基苯丙胺, 情绪加工障碍, 愤怒, 攻击, 多感觉通道, 虚拟现实, 神经调控

学科分类号 B842, B845

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0105

近年来, 合成毒品的滥用形势不容乐观。公安部禁毒局在 2015 年禁毒工作报告中指出, 截至 2015 年底, 全国登记在册吸毒人员已达 234.5 万人。在这些吸毒人员中, 吸食合成毒品占 57.1%, 首次超过了海洛因等传统毒品的滥用人数, 而且形势日趋严峻, 新增的吸毒人员中, 吸食合成毒品者占 80%, 而甲基苯丙胺滥用者占 73%。甲基苯丙胺因其兴奋、欣快等功效越来越受到吸毒者的青睐和追捧。其中, 35 岁以下青少年占绝大多数。在这种严峻的毒情形势下, 对甲基苯丙胺等合成毒品成瘾及复吸机制的研究还不十分清楚。海洛因等传统毒品的成瘾行为形成过程中, 躯体戒断症状在推进和维持成瘾行为过程中起关键作用。而对于甲基苯丙胺等新型合成毒品, 躯体戒断症状不太明显, 即使戒断后会出现如头痛、疲倦、失眠或嗜睡、食欲增加等躯体症状^[1], 这些症状会在戒断后的 1~2 周内得以缓解, 而戒断后的情绪问题, 尤其是负性情绪症状比较明显, 如敌意、焦虑、失去乐趣、易激惹等会持续较长的时间^[2]。情绪问题是维持和诱发甲基苯丙胺复吸的重要因素。因此, 阐明甲基苯

丙胺成瘾过程中成瘾者情绪障碍的发展变化特征, 对甲基苯丙胺成瘾早期识别和干预, 以及复吸风险性的监测和预防具有非常重要的意义^[3-4]。

物质成瘾行为与情绪加工障碍有着紧密的联系^[4]。一方面, 具有情绪反应异常的个体更有可能出现物质滥用^[5]; 另一方面, 物质滥用会导致更严重的情绪问题, 虽然很多成瘾者所依赖的物质种类不同, 但他们存在一些共同的情绪障碍特征, 都有一系列负性情绪, 包括焦虑、抑郁、悲伤、易怒、绝望感、无助感、无价值感等, 其中, 抑郁和焦虑最常见^[6], 并对这些负性情绪不能进行有效的调节和控制^[7]。除了负性情绪外, 物质成瘾者在长时戒断后还表现出对一般性自然奖赏刺激物的愉悦

* 国家重点研发计划(2016YFC0800907), 国家重点基础研究发展计划(2015CB553500), 国家自然科学基金(31371035)和中国科学院心理健康重点实验室基金资助项目。

** 通讯联系人。

李勇辉. Tel: 010-64850437, E-mail: liyonghui@psych.ac.cn

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

收稿日期: 2017-04-30, 接受日期: 2017-05-19

情绪体验降低,甚至这种降低的正性体验还泛化到日常生活中^[8]。所以,物质成瘾行为和情绪加工障碍存在着相互促进的关系,具有高负性情绪体验的个体更倾向于把使用成瘾物质作为改善情绪的一种应对机制^[9]。而长期滥用成瘾物质损害情绪反应和情绪调控系统的功能又进一步加剧了成瘾者的情绪问题。尽管不同的成瘾药物对中枢和外周神经系统作用的药理学特性的差异,在成瘾过程中出现的情绪问题及其在成瘾形成过程中的作用也存在很大的差异,但情绪加工的异常是促进物质滥用发生发展的关键因素。

甲基苯丙胺有其独特的药理作用,主要作用于单胺类神经元的突触末梢,抑制单胺类递质的重摄取,导致突触间隙内单胺类物质浓度急剧升高,产生兴奋和强化作用^[10]。长期使用会导致单胺类神经递质所调控的前额叶皮层-边缘系统神经环路结构和功能损害:a.内源性单胺类神经递质释放减少,甚至导致单胺类神经元细胞死亡;b.多巴胺D2/D3受体结合力下降,五羟色胺(5-HT)和多巴胺转运体数量减少;c.前额叶皮层,特别是腹内侧前额叶皮层和前扣带皮层的灰质密度下降,体积减少;d.边缘系统,主要是杏仁核、纹状体的体积增加,功能增强;e.前额叶皮层与边缘系统白质纤维不完整,功能连接减弱,抑制功能下降。以上这些情绪调节相关环路结构和功能的损害从而导致成瘾者出现情绪障碍,主要表现在以下几个方面:a.情绪觉察和识别能力下降;b.正性情绪体验下降,如快感缺乏;c.对负性情绪刺激的反应更敏感,负性情绪体验增加;d.情绪调节和认知控制能力下降,出现情绪不稳定,易激惹、冲动、攻击行为。本文系统介绍甲基苯丙胺成瘾者情绪功能障碍的研究进展及其相关的神经基础,以及相应的干预和治疗方法;总结甲基苯丙胺成瘾情绪问题独特性,展望了整合信息科学和脑科学技术的进展(如虚拟现实、神经调控)为甲基苯丙胺成瘾的治疗和干预提供新的技术方法和思路。

1 甲基苯丙胺的药理特征及其对情绪环路结构和功能的影响

1.1 甲基苯丙胺对单胺类递质系统结构和功能的损害

甲基苯丙胺的药物作用机制是通过苯丙胺类的拟递质竞争作用实现的,主要体现在对单胺类递质在突触前膜的竞争机制上^[11],一是苯丙胺类分子从

突触前膜进入递质囊泡,导致囊泡破裂释放更多的单胺类递质;二是苯丙胺类物质可作用于囊泡单胺转运体,使囊泡中的单胺类递质逆向释放到胞质中,再通过细胞膜上的单胺转运体逆向转运至突触间隙,细胞膜上的单胺递质转运体受苯丙胺类物质作用可阻断单胺类递质的回收^[12]。这两种方式都可以使突触间隙的单胺类递质浓度聚集,延长突触后神经元持续增强的兴奋性。但长期慢性使用甲基苯丙胺使其反复作用于单胺能神经系统^[13],会导致单胺能神经递质的耗竭,最终导致单胺能神经元细胞死亡、凋零^[14]。比如,动物实验的证据表明,甲基苯丙胺对多巴胺转运体(DAT)具有高亲和力,能够取代内源性多巴胺(DA)进入多巴胺能神经元,耗竭囊泡内储存的多巴胺,并通过多巴胺转运体逆向转运多巴胺,既能抑制多巴胺的重摄取又能促进多巴胺释放^[15]。进一步的研究发现,甲基苯丙胺滥用还能引起多巴胺转运体结构的改变,形成高分子复合物,影响多巴胺转运体的活性。除了对多巴胺转运体的影响外,经受慢性甲基苯丙胺暴露的大鼠会持续减少多巴胺D2/D3受体密度^[16]。运用PET技术在甲基苯丙胺滥用者中发现,即使经过1~3年的戒断,纹状体多巴胺转运体的水平仍明显低于正常水平^[17-18];磁共振检查发现甲基苯丙胺使用者存在大脑多巴胺能神经元的死亡和反应性胶质细胞增生的现象^[19]。

相对海洛因等传统型药物,甲基苯丙胺对5-HT系统的损害更显著。5-HT是一种抑制性神经递质,当5-HT能神经元兴奋时,会使个体安静下来^[20]。甲基苯丙胺通过5-HT转运体进入神经末梢,置换出囊泡和细胞内的5-HT,这些胺类由单胺氧化酶及自身氧化,变成具高生物活性的氧分子——活性氧,如过氧化氢和一氧化氮,它们很容易与生物大分子反应,形成进一步的氧化产物,导致细胞死亡^[21];并耗竭末梢的5-HT,导致5-HT能神经末梢的损害,最终会导致5-HT受体密度的下降。王雪等^[22]发现,甲基苯丙胺亚急性中毒大鼠额叶皮质、海马、纹状体的SERT信使RNA的表达均有一定程度降低,说明甲基苯丙胺对广泛脑区的5-HT系统有明显毒性。PET研究也表明,甲基苯丙胺成瘾者相对正常被试5-HT转运体的密度降低,5-HT转运体的密度降低和愤怒攻击性行为的显著增加密切相关^[23,10]。

甲基苯丙胺同时也能够增加突触间去甲肾上腺素的浓度。正常情况下,单胺氧化酶催化代谢去甲

肾上腺素, 甲基苯丙胺可以抑制单胺氧化酶活性, 提高突触间去甲肾上腺素的浓度, 引发去甲肾上腺素系统的高活性^[10]。此外, 甲基苯丙胺和去甲肾上腺素转运体结合力比多巴胺转运体大 10 倍, 相同剂量的甲基苯丙胺刺激释放的去甲肾上腺素比多巴胺要高的多^[24]。去甲肾上腺素系统的高兴奋性会导致甲基苯丙胺使用者对微弱的威胁性刺激产生较大的应激性反应^[25]。但是甲基苯丙胺成瘾形成过程中, 成瘾者去甲肾上腺受体和转运体密度的变化具体研究还未见报道, 有待进一步研究。

1.2 甲基苯丙胺对神经环路结构和功能的损害及造成的情绪加工障碍

长期使用苯丙胺类物质导致单胺类神经递质释放, 受体及转运体密度异常, 可导致前额叶 - 边缘系统情绪加工相关神经环路灰质密度和体积的改变: a. 前额叶皮层, 主要是腹内侧前额叶, 前扣带回和眶额皮层灰质密度下降, 体积减少。比如, 对短期甲基苯丙胺戒断者(< 3 周)进行 MRI 扫描发现, 甲基苯丙胺使用者相对非使用者的腹内侧前额叶、前扣带回、眶额叶、颞叶等区域灰质体积显著地减少^[26-27]。此外, 甲基苯丙胺滥用者的前额叶、背侧前扣带回、颞叶等区域也发现了灰质密度的降低^[28]。腹内侧前额叶、前扣带回和眶额叶、颞叶等脑区是情绪加工系统的重要脑区, 其灰质密度和体积的变化必然导致情绪加工系统障碍。b. 基底神经节, 主要是纹状体的体积增加。动物和人的实验均证明了甲基苯丙胺暴露会显著增加纹状体的灰质密度和体积, 灰质密度和体积的变化被认为是源自炎症过程和反应性胶质增生^[27-28]。c. 前额叶 - 纹状体神经环路的白质纤维不完整, 功能连接减弱。脑成像研究发现, 甲基苯丙胺滥用者在执行功能测试中出现了前额叶至纹状体神经环路的损害^[29], 出现这一问题和前额叶 - 纹状体神经环路的白质纤维完整性的缺陷有关, 导致前额叶 - 纹状体功能性连接变差^[30, 27]。甲基苯丙胺成瘾者前额叶 - 边缘系统情绪加工相关神经环路灰质密度和体积的改变, 导致了对情绪认知控制和调节能力障碍, 引发甲基苯丙胺成瘾者在戒断后出现一系列的情绪症状, 比如, 焦虑、抑郁、孤僻、激动不安和情绪混乱等问题^[31]。

2 甲基苯丙胺成瘾者情绪加工特征

长期使用甲基苯丙胺导致情绪调节相关环路结构和功能的损害从而导致成瘾者出现情绪障碍, 主要表现在以下几个方面: a. 情绪觉察和识别能力

下降; b. 正性情绪体验下降, 如快感缺乏; c. 对负性情绪刺激的反应更敏感, 负性情绪体验增加; d. 情绪调节和认知控制能力下降, 出现情绪不稳定、易激惹、冲动、攻击行为。

2.1 情绪觉知和辨别

甲基苯丙胺成瘾者的情绪觉知和辨别能力受损。甲基苯丙胺成瘾者的情绪觉知能力受到了药物的损害, 比如, 实施愤怒攻击行为的男性甲基苯丙胺成瘾者不认为自己失去了对愤怒情绪的控制, 并且认为他们的暴力攻击行为是正当合理的^[32]; 还有研究用卡通漫画故事的形式, 发现甲基苯丙胺成瘾者对漫画人物的共情能力显著差于正常被试^[33]。甲基苯丙胺成瘾者情绪辨别能力受损也得到了其他研究的支持, 比如, 一项研究利用面部表情匹配任务发现, 甲基苯丙胺成瘾者相对健康被试, 对恐惧和愤怒面孔辨别的准确性下降, 同时反应时间也更长^[34]。以上结果表明甲基苯丙胺成瘾者不容易觉知和察觉自己的情绪体验, 也不容易识别他人的情绪反应。

2.2 正性情绪体验下降

甲基苯丙胺成瘾者戒断后正性情绪体验下降。在对 1 016 名甲基苯丙胺成瘾者的调查中发现, 在戒断后的初期, 甲基苯丙胺成瘾者几乎体验不到快乐等正性情绪, 抑郁和焦虑成为他们主要的情绪体验, 而对药物有正性情绪体验预期的个体在使用苯丙胺类药物后会有强烈的正性情绪体验^[32, 35]。还有一项研究发现, 甲基苯丙胺戒断者对一般正性的图片没有正性的情绪体验, 但对药物相关图片却表现出了趋近行为^[36]。

2.3 毒品线索诱发的情绪反应

甲基苯丙胺相关线索可诱发正性的情绪反应。研究人员利用甲基苯丙胺相关图片对甲基苯丙胺戒断者的情绪反应性进行研究, 发现甲基苯丙胺戒断者对药物相关线索存在显著的趋近情绪动机, 并表现出了趋近的行为反应^[36]。我们的研究发现, 甲基苯丙胺成瘾者对甲基苯丙胺相关词有较大愉悦度的主观报告, 并且在对甲基苯丙胺相关词的反应时间上有显著变慢的现象^[37]。

2.4 情绪调节和认知控制失调

甲基苯丙胺成瘾者存在情绪调节和认知控制失调问题。比如, 在对 97 名甲基苯丙胺滥用者的研究中发现, 相对正常被试, 甲基苯丙胺滥用者的突出问题是情绪调节能力变差, 这可能是造成攻击等人际行为问题的原因, 进一步的研究发现, 杏仁核

D2 型多巴胺受体的异常可能是甲基苯丙胺滥用者情绪调节能力障碍的因素^[38]。在对有暴力攻击性的甲基苯丙胺成瘾者的研究中发现, 甲基苯丙胺的滥用破坏了认知行为抑制能力, 增加了情绪唤醒强度^[39], 这可能增强了暴力攻击行为的动机。

2.5 应激敏感性的增加和负性情绪体验的增加

甲基苯丙胺成瘾者对应激刺激的反应也更敏感, 这也促进了负性情绪体验的增加。对甲基苯丙胺成瘾者的临床观察发现, 相比传统毒品成瘾者, 在戒断后其情绪异常不仅仅体现为抑郁样症状, 还有暴躁、易怒、无法控制的挑衅及攻击性等不稳定的应激性反应, 类似于精神病阳性症状的表现^[40-42], 并且这种精神病样症状在戒断后即使消失, 也依然会被一些应激事件或复吸再次引发^[43]。甲基苯丙胺成瘾者的应激反应促进了负性情绪体验的增强, 尤其是药物心理渴求所引起的疲倦、困惑、焦虑、抑郁和敌意等负性情绪体验^[44]。

2.6 甲基苯丙胺滥用者最显著的情绪问题: 愤怒和攻击性

甲基苯丙胺的使用、戒断与暴力攻击行为紧密相关。在一项针对 106 名甲基苯丙胺使用者的研究发现, 38% 的男性和 30% 的女性实施的暴力行为与甲基苯丙胺的使用有关^[45]。另外, 在一项针对 350 名甲基苯丙胺使用者的研究中发现, 56% 的甲基苯丙胺使用者出现过暴力攻击行为^[39]。不仅甲基苯丙胺的使用与暴力攻击行为有关, 在戒断后甲基苯丙胺成瘾者 also 具有较强的暴力攻击性^[46]。由此可见, 暴力攻击行为是甲基苯丙胺使用及戒断后存在的典型特征, 而暴力攻击行为一般都离不开愤怒情绪的驱动^[47], 所以甲基苯丙胺成瘾者的特异性情绪症状可能是愤怒情绪的体验和调节障碍, 但长期慢性戒断后的情绪特点, 仍需进一步的研究。

甲基苯丙胺成瘾者情绪加工障碍的主要表现是对愤怒情绪的调节和情绪体验障碍。如上所述, 甲基苯丙胺成瘾者对愉悦等正性情绪的体验下降, 而对焦虑等负性情绪的体验和反应性增加, 体现了甲基苯丙胺成瘾者存在情绪加工障碍。而愤怒情绪作为负性效价的情绪, 受甲基苯丙胺成瘾者情绪加工障碍的影响可能会引发其对愤怒情绪的过度体验和反应敏感性。正是由于甲基苯丙胺成瘾者在药物使用和戒断后都表现出了明显的愤怒攻击行为, 因此愤怒情绪的调节和体验障碍可能是甲基苯丙胺成瘾者情绪加工障碍的主要表现形式。甲基苯丙胺成瘾者情绪体验障碍主要表现在对威胁性的社会刺激有

相对增加的唤醒体验^[39], 但是对愤怒情绪刺激的情绪体验却未见报道, 这是在未来的研究中值得关注的问题。

甲基苯丙胺成瘾者情绪调节障碍表现为对愤怒情绪的调节能力变差, 不能有效抑制愤怒情绪表达为攻击性的行为^[48]。研究表明, 个体情绪调节能力变差加剧愤怒情绪体验, 愤怒情绪体验反过来又会促进愤怒情绪表达为攻击性的行为, 从而增加攻击行为发生的可能性和频率^[49], 比如, 在药物戒断后甲基苯丙胺成瘾者会表现出易激惹和不可控的愤怒情绪, 这些又会导致高频率的攻击性行为^[32]。一项追踪研究发现甲基苯丙胺成瘾者的暴力攻击行为在用药后相对不用药期间增加了 6.2 倍^[47]。另一项研究发现, 在控制了人口学等基本变量和排除其他药物共用的情况下, 甲基苯丙胺成瘾者相对非药物人群有近 9 倍的暴力攻击行为^[46]。以上证据都说明了甲基苯丙胺成瘾者的情绪加工障碍的凸显特征是愤怒攻击性。

甲基苯丙胺成瘾者情绪加工障碍是皮层和皮层下共同作用的结果。皮层参与了对情绪刺激的评估和调节作用, 皮层下和个体对情绪刺激的体验和快速反应性紧密相关^[50]。脑成像研究发现, 愤怒攻击性和前额叶至杏仁核情绪加工环路有关^[51]。研究表明, 长期滥用甲基苯丙胺会造成甲基苯丙胺成瘾者前扣带回、眶额叶活动性减弱, 杏仁核功能反应性增强^[51-52], 前扣带回、眶额叶和杏仁核之间的动态关系可能是愤怒攻击性调控的关键机制^[51, 48], 这一调控机制的异常对于苯丙胺类药物成瘾者来说, 愤怒攻击性的增强可能是其主要的情绪问题^[53-55]。

3 甲基苯丙胺成瘾情绪问题的临床干预

3.1 甲基苯丙胺成瘾者情绪加工障碍临床干预和治疗方法

攻击行为的增加是甲基苯丙胺成瘾者典型的行为特征^[47], 而愤怒是攻击行为的情绪成分。临床观察中也发现甲基苯丙胺成瘾者容易体验和激发愤怒的情绪, 因此对甲基苯丙胺成瘾者的情绪加工障碍的干预主要是针对愤怒情绪。甲基苯丙胺成瘾者愤怒攻击性的增强和神经递质系统(如 DA、5-HT 等)紊乱、神经环路的损害是分不开的, 因此对愤怒攻击性的临床干预也从不同的层面展开。比如, 采用药物手段对甲基苯丙胺成瘾者情绪问题进行干预, 甲基苯丙胺依赖戒断者在脱瘾一周后焦虑、抑郁等情绪障碍明显, 这些症状可能与体内 5-HT 的水平

下降有关. 度洛西丁(duloxetine)是一种 5-HT/ NE 再摄取抑制剂, 对甲基苯丙胺依赖戒断者用度洛西丁进行了 6 周的药物治疗, 发现度洛西丁对甲基苯丙胺依赖者戒断后出现的抑郁、焦虑及躯体疼痛感都能起到很好的改善作用^[56], 但是药物治疗所引起的副作用尚不明确, 同时对甲基苯丙胺成瘾者的愤怒攻击性的作用也未见报道.

对愤怒攻击性的干预技术也包括神经调控技术. 经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)等物理刺激激活腹外侧前额叶皮层可以降低社会排斥诱发的攻击行为^[57-58], 经颅磁刺激腹内侧前额叶皮层可以降低愤怒情绪的表达^[59]. 虽然通过神经调控技术直接刺激愤怒攻击性调节的相关脑区可以影响愤怒情绪的加工, 但目前仅有一些初步的研究结果, 还需要更进一步地研究来支持该技术在改善甲基苯丙胺诱发的情绪障碍中的作用^[60].

对愤怒攻击性的干预技术还包括心理与行为干预技术. 如认知行为治疗(cognitive-behavioral treatment, CBT)^[61], 大多从认知调整的角度对情绪问题进行干预, 虽然具有一定的效果, 但多是在对愤怒认知等意识层面的调整, 而对愤怒情绪体验问题的改善不佳, 并且对效果产生的工作机制也不清楚, 这就限制了本方法的实际应用.

目前对愤怒情绪的干预方法仍然存在着一定的局限性. 药物手段、神经调控技术、心理与行为干预技术虽然对愤怒情绪的干预具有一定的作用, 各有独特的优势, 但在不同的层面上也存在着局限性, 需要一种新的干预方式整合上述干预方法优势.

除了对愤怒情绪的干预外, 还有研究关注了对甲基苯丙胺成瘾者负性情绪的临床干预. 比如, 采用打击乐演奏的形式来改善女性甲基苯丙胺成瘾者的焦虑、抑郁症状, 并取得了一定的效果^[62]. 但是对甲基苯丙胺成瘾者正性情绪体验下降的临床干预并未见到相关的研究, 提示这是在未来研究中值得关注的一个方向.

3.2 跨感觉通道整合情绪信息对甲基苯丙胺成瘾者情绪加工障碍临床干预的优势

跨感觉通道整合情绪信息可对愤怒攻击性进行干预. 情绪刺激经由视觉、听觉通道可在大脑某些区域进行整合. 脑成像研究表明, 视觉和听觉情绪刺激都会激活左侧杏仁核、前扣带回与岛叶前叶^[63-64], 视觉、听觉情绪刺激在这些区域的整合, 为视觉和听觉情绪刺激双通道的信息整合提供了神

经机制方面的支持. 脑电(EEG)研究表明, a 波一般被认为是放松平静状态下出现的波段, 与大脑皮层的活动性呈负相关^[65], a 波的活动性可被视觉-听觉刺激信息所调节^[66], 视听感觉刺激的组合可显著同时激发低频(8~10 Hz)与高频(10~12 Hz)的 a 波^[67]. 脑成像和 EEG 的研究说明, 我们可以借助视觉、听觉刺激的单一通道以及视听刺激整合的双通道来影响和干预甲基苯丙胺成瘾者的愤怒情绪. 跨感觉通道情绪信息的整合对愤怒攻击性的干预具有以下优势: a. 不采用药物干预, 可避免药物所产生的副作用; b. 可操作性强, 不需要过多专业仪器和场地的要求, 可以大范围地去实施干预; c. 该干预方法直接针对甲基苯丙胺成瘾者的情绪体验和情绪反应问题, 不需在认知层面上开展工作; d. 该干预方法基本原理、干预效果的工作机制清楚, 有科学的依据作为支撑. 因此, 未来对甲基苯丙胺成瘾者愤怒攻击性的临床干预可借助视、听感觉刺激, 比如颜色和音乐, 来降低甲基苯丙胺成瘾者的愤怒攻击性.

3.3 虚拟现实技术对整合跨感觉通道情绪信息的优势

虚拟现实技术可以实现跨感觉通道情绪信息的整合. 如上所述, 跨感觉通道情绪信息的整合对愤怒攻击性的干预具有多方面的优势, 而虚拟现实技术通过特定的计算方法, 可以将视觉、听觉、嗅觉、味觉、触觉、本体感觉等基本感觉进行整合, 并能实现人与物体、环境的互动^[68-69], 所以虚拟现实技术在跨感觉通道情绪信息的整合上有其独特的优势. 虚拟现实结合跨感觉通道信息整合技术已在情绪诱发、情绪和行为干预等方面有了实际的应用^[70-72], 比如, 通过创建虚拟现实的视听环境, 可以诱发出愉悦、愤怒、厌倦、焦虑、悲伤等情绪^[73-74]; 还可利用虚拟现实技术整合视觉与本体感觉创建不同等级的焦虑刺激, 从而对焦虑障碍患者进行脱敏干预^[75]; 还有利用虚拟现实技术创设特定的视听环境, 结合正念技术, 对边缘人格障碍者进行情绪行为方面的训练^[76]. 正是由于虚拟现实技术在跨感觉通道情绪信息整合上的独特性, 所以可以创建一种和自然环境接近的, 并且能让被试操控刺激的感觉特征, 从而在虚拟的情景中有沉浸感^[77]. 因此, 未来可以利用虚拟现实技术+多感觉通道整合对甲基苯丙胺成瘾者的愤怒攻击性进行临床干预研究.

4 总结与展望

相对于海洛因等传统型毒品而言,甲基苯丙胺成瘾者没有明显的生理戒断反应,因此其危害性常被甲基苯丙胺成瘾者忽视,甲基苯丙胺滥用对于其主要消费群体青少年更容易产生巨大的神经系统损伤^[78-79].甲基苯丙胺滥用会造成情绪功能相关神经递质系统长期受损、相关的神经环路结构和功能障碍,导致甲基苯丙胺成瘾者情绪加工障碍,并可能在较长的时期内难以恢复(图1).为了避免负性情绪的干扰,再次寻觅欣快感,依赖者对甲基苯丙胺有极强的渴求欲望,因此更容易激发复吸行为^[80],所以情绪加工障碍应当在甲基苯丙胺成瘾研究中得以高度重视,迫切需要相应的临床干预和治疗技术与方法.

近10年来,应用神经调控技术干预和治疗精神分裂症、情绪障碍和物质依赖等精神疾病开展了大量的研究,取得了一些突破性进展,具有很好的临床应用前景^[81-84].神经调控技术对情绪障碍有较好的干预效果,比如,重复经颅磁刺激激活背外侧前额叶皮层对抑郁症的干预具有很好的治疗效果^[85],经颅直流电刺激(tDCS)背外侧前额叶对患者的抑郁症状有明显的改善^[86-87].神经调控技术在物质依赖障碍的干预和治疗中也被广泛应用^[88-89],应用经颅磁刺激或经颅直流电刺激背外侧前额叶皮层可以降

低酒精、尼古丁、可卡因、海洛因及甲基苯丙胺成瘾者的渴求^[90-92].但通过干预成瘾者情绪障碍的研究相对较少,一项研究发现,利用tDCS刺激酒精依赖者的双侧前额叶之后,成瘾者对酒精相关的图片有负性情绪的反应降低,并且对酒精的主观渴求报告有明显的下降^[93-94].因此,通过神经调控技术干预成瘾者的情绪问题,进而降低成瘾者的渴求和复吸风险性,具有很好的临床应用前景,是未来成瘾行为临床治疗和干预研究的重要方向之一(图1).

基于虚拟现实系统的物质成瘾干预与治疗展示了巨大的潜在优势.通过虚拟现实技术构建与成瘾相关的环境线索,测量成瘾者的线索反应性及渴求强度;通过虚拟环境线索进行跨情境的消退,降低成瘾线索的情绪效应及成瘾者的渴求,减少复吸风险性^[95-97].通过虚拟现实系统呈现高危复吸情境,反复训练提高成瘾者的情绪调节能力及相关的应对技能是未来成瘾行为干预和治疗临床研究新方向.

总之,未来应重视对甲基苯丙胺成瘾者易激惹、愤怒、情绪不稳定等情绪加工障碍方面的研究,对甲基苯丙胺成瘾者情绪加工障碍的临床干预可借助虚拟现实技术,结合神经调控技术等脑科学和信息技术领域的新技术和方法,为甲基苯丙胺成瘾的早期识别、干预和治疗提供新的策略和技术(图1).

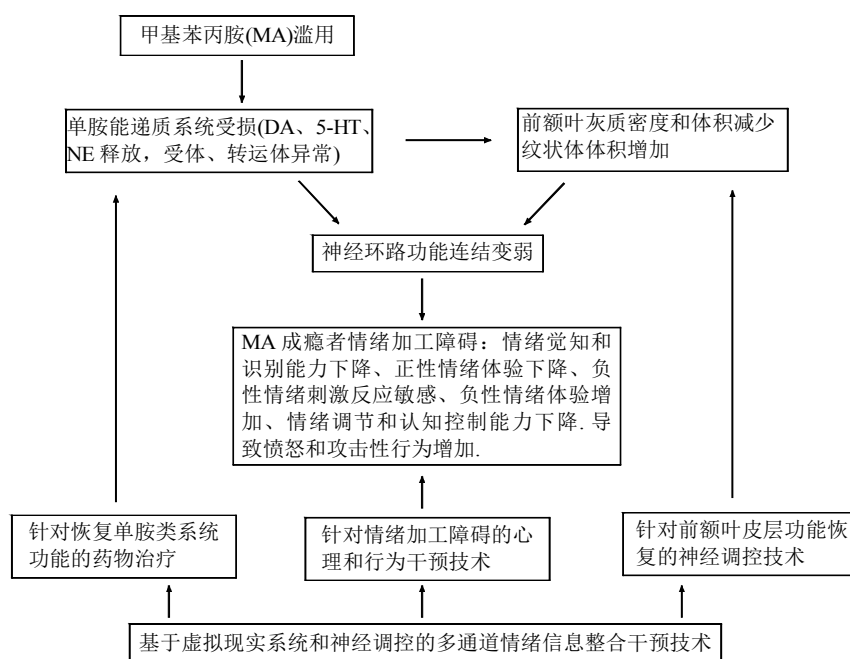


Fig. 1 An overview of the clinical intervention methods based on the neural mechanisms of dysfunctional emotional processing in methamphetamine addicts

图1 基于甲基苯丙胺成瘾者情绪加工障碍神经机制的临床干预方法概览

参 考 文 献

- [1] Cruickshank C C, Dyer K R. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction*, 2009, **104**(7): 1085–1099
- [2] Zorick T, Nestor L, Miotto K, *et al.* Withdrawal symptoms in abstinent methamphetamine dependent subjects. *Addiction*, 2010, **105**(10): 1809–1818
- [3] Baicy K, London E D. Corticolimbic dysregulation and chronic methamphetamine abuse. *Addiction*, 2007, **102**(s1): 5–15
- [4] Cheetham A, Allen N B, Yücel M, *et al.* The role of affective dysregulation in drug addiction. *Clinical Psychology Review*, 2010, **30**(6): 621–634
- [5] Wilens TE, Martelon M, Anderson JP, *et al.* Difficulties in emotional regulation and substance use disorders: a controlled family study of bipolar adolescents. *Drug Alcohol Depend*, 2013, **132**(1–2): 114–121
- [6] Nunes E V, Levin F R. Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis. *JAMA*, 2004, **291**(15): 1887–1896
- [7] Baker T B, Piper M E, McCarthy D E, *et al.* Addiction motivation reformulated: an affective processing model of negative reinforcement. *Psychological Review*, 2004, **111**(1): 33–51
- [8] de Arcos F A, Verdejo-García A, Peralta-Ramírez M I, *et al.* Experience of emotions in substance abusers exposed to images containing neutral, positive, and negative affective stimuli. *Drug and Alcohol Dependence*, 2005, **78**(2): 159–167
- [9] Measelle J R, Stice E, Springer D W. A prospective test of the negative affect model of substance abuse: moderating effects of social support. *Psychology of Addictive Behaviors*, 2006, **20**(3): 225–233
- [10] Cruickshank C C, Dyer K R. A review of the clinical pharmacology of methamphetamine. *Addiction*, 2009, **104**(7): 1085–1099
- [11] Meredith C W, Jaffe C, Ang-Lee K, *et al.* Implications of chronic methamphetamine use: a literature review. *Harvard Review of Psychiatry*, 2005, **13**(3): 141–154
- [12] Sulzer D, Sonders M S, Poulsen N W, *et al.* Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Progress in Neurobiology*, 2005, **75**(6): 406–433
- [13] Kuczenski R. Biochemical actions of amphetamine and other stimulants//*Stimulants: Neurochemical, behavioral and clinical perspectives*. Raven Press New York, 1983: 31–61
- [14] Cadet J L U D, Jayanthi S, Deng X. Speed kills: cellular and molecular bases of methamphetamine-induced nerve terminal degeneration and neuronal apoptosis. *The FASEB Journal*, 2003, **17**(13): 1775–1788
- [15] Hadlock G C, Chu P W, Walters E T, *et al.* Methamphetamine-induced dopamine transporter complex formation and dopaminergic deficits: the role of D2 receptor activation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2010, **335**(1): 207–212
- [16] McCabe R T, Hanson G R, Dawson T M, *et al.* Methamphetamine-induced reduction in D1 and D2 dopamine receptors as evidenced by autoradiography: comparison with tyrosine hydroxylase activity. *Neuroscience*, 1987, **23**(1): 253–261
- [17] McCann U D, Wong D F, Yokoi F, *et al.* Reduced striatal dopamine transporter density in abstinent methamphetamine and methcathinone users: evidence from positron emission tomography studies with [11C] WIN-35, 428. *Journal of Neuroscience*, 1998, **18**(20): 8417–8422
- [18] Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, *et al.* Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *American Journal of Psychiatry*, 2001, **158**(8): 1206–1214
- [19] Ernst T, Chang L, Leonido-Yee M, *et al.* Evidence for long-term neurotoxicity associated with methamphetamine abuse A 1H MRS study. *Neurology*, 2000, **54**(6): 1344–1349
- [20] 张丽华. 甲基苯丙胺依赖鼠相关脑区 DA、5-HT 及其代谢产物含量变化的研究, 云南: 昆明医学院, 2009
Zhang L H. DA\5-HT And Metabolite Changes Of Related Enecephalic Region In MethamphetamineDependenceRat, Yun Nan: Kunming Medical College, 2009
- [21] Cubells J F, Rayport S, Rajendran G, *et al.* Methamphetamine neurotoxicity involves vacuolation of endocytic organelles and dopamine-dependent intracellular oxidative stress. *Journal of Neuroscience*, 1994, **14**(4): 2260–2271
- [22] 王 雪, 祝三平. 甲基苯丙胺的神经毒性及 5-羟色胺转运体信使 RNA 的表达. *中国临床康复*, 2006, **10**(10): 118–120
Wang X, Zhu S P. *Chinese Clinical Rehabilitation*, 2006, **10**(10): 118–120
- [23] Nelson R J, Trainor B C. Neural mechanisms of aggression. *Nature Reviews Neuroscience*, 2007, **8**(7): 536–546
- [24] Ferrucci M, S Giorgi F, Bartalucci A, *et al.* The effects of locus coeruleus and norepinephrine in methamphetamine toxicity. *Current Neuropharmacology*, 2013, **11**(1): 80–94
- [25] Petersen K. Plasma concentrations of 5-HT, 5-HIAA, norepinephrine, epinephrine and dopamine in ecstasy users. *Neuroendocrinology Letters*, 2002, **23**(3): 259–261
- [26] Bartzokis G, Beckson M, Lu P H, *et al.* Age-related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls: implications for addiction research. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2000, **98**(2): 93–102
- [27] London E D, Kohn M, Morales A M, *et al.* Chronic methamphetamine abuse and corticostriatal deficits revealed by neuroimaging. *Brain Research*, 2015, **1628**(10): 174–185
- [28] Jan R K, Kydd R R, Russell B R. Functional and structural brain changes associated with methamphetamine abuse. *Brain Sciences*, 2012, **2**(4): 434–482
- [29] London E D, Simon S L, Berman S M, *et al.* Mood disturbances and regional cerebral metabolic abnormalities in recently abstinent methamphetamine abusers. *Archives of General Psychiatry*, 2004, **61**(1): 73–84
- [30] Chung A, Lyoo I K, Kim S J, *et al.* Decreased frontal white-matter integrity in abstinent methamphetamine abusers. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2007, **10**(6): 765–775

- [31] Verdejo-García A, Bechara A, Recknor E C, *et al.* Executive dysfunction in substance dependent individuals during drug use and abstinence: an examination of the behavioral, cognitive and emotional correlates of addiction. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2006, **12**(03): 405–415
- [32] Zweben J E, Cohen J B, Christian D, *et al.* Psychiatric symptoms in methamphetamine users. *American Journal on Addictions*, 2004, **13**(2): 181–190
- [33] Kim Y T, Lee J J, Song H J, *et al.* Alterations in cortical activity of male methamphetamine abusers performing an empathy task: fMRI study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 2010, **25**(1): 63–70
- [34] Payer D E, Lieberman M D, Monterosso J R, *et al.* Differences in cortical activity between methamphetamine-dependent and healthy individuals performing a facial affect matching task. *Drug and Alcohol Dependence*, 2008, **93**(1): 93–102
- [35] Kirkpatrick M G, Goldenson N I, Kapadia N, *et al.* Emotional traits predict individual differences in amphetamine-induced positive mood in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 2016, **233**(1): 89–97
- [36] 张 锋. 冰毒戒除者对药物及情绪刺激的行为倾向性. 浙江大学, 2012
Zhang Feng. Behavioral Tendency to drug and Emotional Stimulation of Methamphetamine abstainer. Zhejiang University, 2012
- [37] 王春光, 袁 明, 李勇辉, 等. 甲基苯丙胺成瘾者对成瘾相关线索的注意偏向特征: 字词情绪 Stroop 任务的研究. *中国药物依赖性杂志*, 2015, **24**(5): 391–395
Wang C G, Yuan M, Li Y h, *et al.* *Chinese Journal Drug Dependence*, 2015, **24**(5): 391–395
- [38] Okita K, Ghahremani D G, Payer D E, *et al.* Emotion dysregulation and amygdala dopamine D2-type receptor availability in methamphetamine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 2016, **161**(4): 163–170
- [39] Brecht M L, Herbeck D M. Methamphetamine use and violent behavior: User perceptions and predictors. *Journal of Drug Issues*, 2013, **43**(4): 468–482
- [40] Robinson T E, Becker J B. Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Research Reviews*, 1986, **11**(2): 157–198
- [41] Sato M, Numachi Y, Hamamura T. Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1992, **18**(1): 115–122
- [42] Seiden L S, Woolverton W L, Lorens S A, *et al.* Behavioral consequences of partial monoamine depletion in the CNS after methamphetamine-like drugs: the conflict between pharmacology and toxicology. *NIDA Research Monograph*, 1993, **136**(1): 34–46; discussion 46–52
- [43] Akiyama K, Kanzaki A, Tsuchida K, *et al.* Methamphetamine-induced behavioral sensitization and its implications for relapse of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 1994, **12**(3): 251–257
- [44] Shen W, Liu Y, Li L, *et al.* Negative moods correlate with craving in female methamphetamine users enrolled in compulsory detoxification. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*, 2012, **7**(1): 44–51
- [45] Baskin-Sommers A, Sommers I. Methamphetamine use and violence among young adults. *Journal of Criminal Justice*, 2006, **34**(6): 661–674
- [46] Tomlinson M F, Brown M, Hoaken P N S. Recreational drug use and human aggressive behavior: A comprehensive review since 2003. *Aggression and Violent Behavior*, 2016, **27**(2): 9–29
- [47] McKetin R, Lubman D I, Najman J M, *et al.* Does methamphetamine use increase violent behaviour? Evidence from a prospective longitudinal study. *Addiction*, 2014, **109**(5): 798–806
- [48] Dawe S, Davis P, Lapworth K, *et al.* Mechanisms underlying aggressive and hostile behavior in amphetamine users. *Current Opinion in Psychiatry*, 2009, **22**(3): 269–273
- [49] Velotti P, Garofalo C, Petrocchi C, *et al.* Alexithymia, emotion dysregulation, impulsivity and aggression: A multiple mediation model. *Psychiatry Research*, 2016, **237**(1): 296–303
- [50] Lapworth K N. An Investigation of Aggression in Methamphetamine Users. Griffith University, 2011
- [51] Payer D E, Lieberman M D, London E D. Neural correlates of affect processing and aggression in methamphetamine dependence. *Archives of General Psychiatry*, 2011, **68**(3): 271–282
- [52] Uhlmann A, Fouché J P, Koen N, *et al.* Fronto-temporal alterations and affect regulation in methamphetamine dependence with and without a history of psychosis. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2016, **248**(1): 30–38
- [53] Carrico A W, Woods W J, Siever M D, *et al.* Positive affect and processes of recovery among treatment-seeking methamphetamine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 2013, **132**(3): 624–629
- [54] Wardle M C, de Wit H. Effects of amphetamine on reactivity to emotional stimuli. *Psychopharmacology*, 2012, **220**(1): 143–153
- [55] Parrott A C, Gibbs A, Scholey A B, *et al.* MDMA and methamphetamine: some paradoxical negative and positive mood changes in an acute dose laboratory study. *Psychopharmacology*, 2011, **215**(3): 527–536
- [56] 杨 巍, 陈绘景. 度洛西丁对甲基苯丙胺依赖者情绪障碍的疗效观察. *中国药物依赖性杂志*, 2013, **22**(1): 11–13
Yang W, Chen H J. *Chinese Drug Dependence Journal*, 2013, **22**(1): 11–13
- [57] Riva P, Lauro L J R, DeWall C N, *et al.* Reducing aggressive responses to social exclusion using transcranial direct current stimulation (tDCS). *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2015, **10**(3): 352–356
- [58] Riva P, Gabbiadini A, Romero Lauro L J, *et al.* Neuromodulation can reduce aggressive behavior elicited by violent video games. *Cognitive Affective Behavioral Neuroscience*, 2017, **17**(2): 452–459
- [59] Harmer C J, Thilo K V, Rothwell J C, *et al.* Transcranial magnetic stimulation of medial-frontal cortex impairs the processing of angry facial expressions. *Nature Neuroscience*, 2001, **4**(1): 17–18
- [60] Lupi M, Martinotti G, Santacrose R, *et al.* Transcranial direct

- current stimulation in substance use disorders: a systematic review of scientific literature. *Journal of ECT*, 2017, 2017 Mar 8. doi: 10.1097/YCT.0000000000000401
- [61] Sukhodolsky D G, Solomon R M, Perine J. Cognitive-behavioral, anger-control intervention for elementary school children: A treatment-outcome study. *Journal of Child and Adolescent Group Therapy*, 2000, **10**(3): 159-170
- [62] 朱志伟, 张 刃, 范丹丹, 等. TC 模式下打击乐对女性甲基苯丙胺依赖者情绪障碍的干预治疗. *中国药物依赖性杂志*, 2013, **22**(3): 203-208
- Zhu Z W, Zhang R, Fan D D, *et al.* *Chin J Drug Depend*, 2013, **22**(3): 203-208
- [63] Keil J, Müller N, Ihssen N, *et al.* On the variability of the McGurk effect: audiovisual integration depends on prestimulus brain states. *Cerebral Cortex*, 2012, **22**(1): 221-231
- [64] Satpute A B, Kang J, Bickart K C, *et al.* Involvement of sensory regions in affective experience: a meta-analysis. *Frontiers in Psychology*, 2015, **6**(12): 1860-1874
- [66] Yoto A, Katsuura T, Iwanaga K, *et al.* Effects of object color stimuli on human brain activities in perception and attention referred to EEG alpha band response (ICPA 2006). *Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science*, 2007, **26**(3): 373-379.
- [66] Gleiss S, Kayser C. Acoustic noise improves visual perception and modulates occipital oscillatory states. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2014, **26**(4): 699-711
- [67] Moridis C N, Klados M A, Kokkinakis I A, *et al.* The impact of audio-visual stimulation on alpha brain oscillations: An EEG study//Information Technology and Applications in Biomedicine (ITAB), 2010 10th IEEE International Conference on. IEEE, 2010: 1-4
- [68] Riva G. Virtual reality: an experiential tool for clinical psychology. *British Journal of Guidance & Counselling*, 2009, **37**(3): 337-345
- [69] David D, Matu S A, David O A. New directions in virtual reality-based therapy for anxiety disorders. *International Journal of Cognitive Therapy*, 2013, **6**(2): 114-137
- [70] Cho J, Lee T H, Ogden J, *et al.* Imago: presence and emotion in virtual reality [C]//ACM SIGGRAPH 2016 VR Village. ACM, 2016: 6
- [71] Wu D, Weng D, Xue S. Virtual reality system as an affective medium to induce specific emotion: A validation study. *Electronic Imaging*, 2016, **6**(4): 1-6
- [72] Felnhöfer A, Kothgassner O D, Schmidt M, *et al.* Is virtual reality emotionally arousing? Investigating five emotion inducing virtual park scenarios. *International Journal of Human-Computer Studies*, 2015, **82**(5): 48-56
- [73] Rodríguez A, Rey B, Clemente M, *et al.* Assessing brain activations associated with emotional regulation during virtual reality mood induction procedures. *Expert Systems with Applications*, 2015, **42**(3): 1699-1709
- [74] Vranjes I, Baillien E, De Witte H. The virtual reality of emotions in the workplace: how emotions impact workplace cyberbullying. 2016
- [75] Ling Y, Nefs H T, Morina N, *et al.* A meta-analysis on the relationship between self-reported presence and anxiety in virtual reality exposure therapy for anxiety disorders. *PloS One*, 2014, **9**(5): e96144
- [76] Nararro-Haro M V, Hoffman H G, Garcia-Palacios A, *et al.* The Use of Virtual Reality to Facilitate Mindfulness Skills Training in Dialectical Behavioral Therapy for Borderline Personality Disorder: A Case Study. *Frontiers in Psychology*, 2016, **7**(11): 1573-1582
- [77] Taffou M, Guerchouche R, Drettakis G, *et al.* Auditory-visual aversive stimuli modulate the conscious experience of fear. *Multisensory Research*, 2013, **26**(4): 347-370
- [78] Paus T, Keshavan M, Giedd J N. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence?. *Nature Reviews Neuroscience*, 2008, **9**(12): 947-957
- [79] Buck J M, Siegel J A. The effects of adolescent methamphetamine exposure. *Frontiers in neuroscience*, 2015, **9**(4): 1-5
- [80] 张开镐. 甲基苯丙胺的戒断反应与复吸. *药物不良反应杂志*, 2010, **12**(3): 194-196
- Zhang K G. *Journal of Adverse Drug Reactions*, 2010, **12**(3): 194-196
- [81] Philip N S, Nelson B G, Frohlich F, *et al.* Low-intensity transcranial current stimulation in psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 2017 Feb 24;appiajp201716090996
- [82] George M S, Post R M. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, 2011, **168**(4): 356-364
- [83] Lefaucheur J P, André-Obadia N, Antal A, *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 2014, **125** (11): 2150-2206
- [84] Lefaucheur J P, Antal A, Ayache S S, *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation(tDCS). *Clinical Neurophysiology*, 2017, **128**(1): 56-92
- [85] Brunoni A R, Chaimani A, Moffa AH, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2017, **74**(2): 143-152
- [86] Brunoni A R, Valiengo L, Baccaro A, *et al.* The sertraline *vs.* electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. *JAMA Psychiatry*, 2013, **70**(4): 383-391
- [87] Brennan S, McLoughlin D M, O'Connell R, *et al.* Anodal transcranial direct current stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex enhances emotion recognition in depressed patients and controls. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2017, **39**(4): 384-395
- [88] Spagnolo P A, Goldman D. Neuromodulation interventions for addictive disorders: challenges, promise, and roadmap for future research. *Brain*, 2017, doi: 10.1093/brain/aww284
- [89] Trojak B, Sauvaget A, Fecteau S, *et al.* Outcome of non-invasive brain stimulation in substance use disorders: a review of

- randomized sham-controlled clinical trials. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 2017, doi: 10.1176/appi.Neuropsych
- [90] Enokibara M, Trevizol A, Shiozawa P, *et al.* Establishing an effective TMS protocol for craving in substance addiction: Is it possible?. *American Journal on Addiction*, 2016, **25**(1): 28–30
- [91] Hone-Blanchet A, Ciraulo D A, Pascual-Leone A, *et al.* Noninvasive brain stimulation to suppress craving in substance use disorders: Review of human evidence and methodological considerations for future work. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 2015, **59**(10): 184–200
- [92] Shen Y, Cao X, Tan T, *et al.* 10-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex reduces heroin cue craving in long-term addicts. *Biological Psychiatry*, 2016, **80**(3): e13–14
- [93] Batista EK, Klauss J, Fregni F, *et al.* A Randomized placebo-controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with bilateral tDCS in patients with crack-cocaine dependence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2015, **18**(12). pii: pyv066. doi: 10.1093/ijnp/pyv066
- [94] Wietschorke K, Lippold J, Jacob C, *et al.* Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex reduces cue-reactivity in alcohol-dependent patients. *Journal of Neural Transmission*, 2016, **123**(10): 1173–1178
- [95] Hone-Blanchet A, Wensing T, Fecteau S. The use of virtual reality in craving assessment and cue-exposure therapy in substance use disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2014, **8**(5): 844–859
- [96] Pericot-Valverde I, Germeroth L J, Tiffany S T. The use of virtual reality in the production of cue-specific craving for cigarettes: a meta-analysis. *Nicotine Tobacco Research*, 2016, **18**(5): 538–546
- [97] Son J H, Lee S H, Seok J W, *et al.* Virtual reality therapy for the treatment of alcohol dependence: a preliminary investigation with positron emission tomography/computerized tomography. *Journal of Studies on Alcohol Drugs*. 2015, **76**(4): 620–627

The Progress in Identifying of The Behavioral and Neurobiological Characteristics of Emotional Dysfunction and Its Integrated Clinic Intervention Strategies in Methamphetamine Addicts*

WANG Chun-Guang^{1,2,3)}, YUAN Ming^{1,2)}, LUO Gui-Ling³⁾, LI Yong-Hui^{1,2)}**, SUI Nan^{1,2)}**

⁽¹⁾ CAS Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Beijing 100101, China;

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

⁽³⁾ Beijing Educational Correction Bureau, Beijing 100036, China)

Abstract Methamphetamine is the most widely abused drug in China recent years with more registered people in methamphetamine than that in heroin, and the situation is getting more and more worse. The emotional dysfunction is one of the most important factors to induce relapse in methamphetamine addiction, which caused by the deficit on the structure and function of prefrontal-mesolimbic circuits innervated by monoamine and amino acid neurotransmitters. The present review summarizes the advances in identifying the characteristics of emotional dysfunction manifested in three dimensions: decreased emotional awareness and positive emotion experience, increased negative emotional experience and impaired emotion regulation, and the neural mechanism focused on the prefrontal-limbic circuits underlying the emotional dysfunction. It is found that the irritability and intense anger are the most prominent features of abnormal emotion in methamphetamine addicts even in protracted abstinence periods, which will cause aggressive behaviors and induce relapse. The future studies should pay more attention to identifying the unique features of emotional dysfunction in methamphetamine addiction. Intervention and treatment targeted to emotional dysfunction are also summarized in the present review, which includes pharmaceutical drugs, neuromodulation technology and cognitive and behavioral therapy, *etc.* With the advances in brain science and computer sciences, future clinical researches will employ neuromodulation methods interfaced on the virtual reality technology integrated multiple sensory emotional information to treat the emotional dysfunction in methamphetamine addiction.

Key words methamphetamine, emotional dysfunction, irritability, aggressive behavior, multiple-sensory integration, virtual reality, neuromodulation

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0105

* This work was supported by grants from The National Key Research and Development Program of China(2016YFC0800907), The National Natural Science Foundation of China(31371035) and the National Key Basic Research Program of China(2015CB553500).

**Corresponding author.

LI Yong-Hui. Tel: 86-10-64850437, E-mail: liyonghui@psych.ac.cn

SUI Nan. Tel: 86-10-64836689, E-mail: suin@psych.ac.cn

Received: April 30, 2017 Accepted: May 19, 2017