

# 天生就會賭上癮？

## ——賭博失調的生物學觀點

聞人王冠

(澳門理工學院, 澳門)

**摘要:**賭博成癮的原因非常複雜,目前普遍認為遺傳和環境因素都有貢獻,並且有研究顯示,遺傳比環境更具作用力。那麼,遺傳所帶來的生物學特徵是否就是賭博失調的易感基礎?是否有人由於天生的缺陷就喜歡(傾向於尋求)賭博並且易上癮呢?本文通過文獻回顧,從神經遞質系統、神經內分泌系統、基因以及大腦結構性異常和大脑某些區域的功能異常四個方面的研究進展來綜述賭博成癮相關的生物學機制。結果顯示賭博失調生物學上的表現可能是由於先天的某種缺陷,或是由於其他成癮問題和精神疾病的影響,也有可能是一種行為成癮所造成的神經適應的結果。科學地認知賭博失調,有助於管理賭博行為。生物學機制的研究也可能是未來賭博干預中提高療效的重要手段之一。

**關鍵詞:**賭博失調;成癮;生物學;文獻綜述

**中圖分類號:**F592

## **Born to Be Gambling Addicted?**

### **—The Biological Perspective of Gambling Disorder**

Man Ian Wong Kun

(Macao Polytechnic Institute, Macao)

**Abstract:** The causes of gambling addiction are very complicated. It is generally believed that both genetic and environmental factors are in play, and studies have shown that genetics is more influential than the environment. Following this, are the biological characteristics brought by

---

作者簡介:聞人王冠,澳門理工學院博彩旅遊教學及研究中心講師,教育學博士。

inheritance the susceptible basis for the gambling disorder? Is there anyone who likes (tends to seek) gambling and gets addicted due to their born defects? This study reviewed the findings of biological mechanisms related to gambling addiction on the neurotransmitter system, neuroendocrine system, genes, structural brain abnormality and brain dysfunction in certain areas. Such findings show that the biological performance of gambling disorder may be ascribed to some genetic defects, other addiction problems and mental illness, or the result of neurological adaptation caused by behavioural addiction. Therefore, an improved scientific understanding of gambling addiction would help manage gambling behaviours, and further research on biological mechanisms would be an important means of improving the therapeutic effect of future gambling interventions.

**Key words:** gambling disorder; addiction; biology; literature review

## 引言

賭博失調 (Gambling Disorder, GD) 根據 APA 的解釋, 也稱為賭博成癮或強迫性賭博, 是涉及導致一些顯著問題或困擾的反覆性賭博行為 (The American Psychiatric Association, 2020)。美國《精神疾病診斷與統計手冊》(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 簡稱 DSM) 第三版和第四版中一直稱之為病理賭博 (Pathological gambling, PG), 第五版改為賭博失調。原因是 DSM-III 中病理賭博是一種精神疾病的界定, 特別是“病理”一詞在過去的三十年已經過時和含有貶義, 並且考慮到過往的“問題賭博”經常被用來指亞診斷閾值狀況, 可能導致對疾病嚴重程度的混淆, 因此, 改為“賭博失調”似乎是最合適的名稱 (Petry, et al., 2014)。在歸類方面, DSM-V 將 GD 歸類到“物質相關失調及成癮”中的“非物質相關失調”類別, 而不是過往的“衝動控制失調 (Impulse-Control Disorder)”類別。原因是越來越多的證據表明, 行為成癮在許多領域都類似於物質成

癮, 包括病史、臨床特徵、治療反應、合併症、遺傳的易感性、認知缺陷、神經生物學機制等 (Grant, et al., 2010)。其中生物學基礎的有力證據主要關注在大腦的獎賞系統。例如: 在 PG 和 SAD (物質相關及成癮障礙, Substance-related and Addictive Disorders) 中, 都發現了多種神經遞質的參與, 特別是多巴胺和學習、動機以及刺激顯著性 (包括獎賞) 的關係 (Grant, et al., 2010); 相同的大腦結構的參與痕跡, 包括腹側紋狀體部份的參與 (Fauth-Bühler, et al., 2017); 大腦獎賞系統的功能變異在 PG、酒精依賴、吸煙成癮和大麻等物質成癮都有被觀察到 (Romanczuk-Seiferth, et al., 2014)。生物學的證據證實了賭博失調行為對大腦的獎賞系統激活方式類似於濫用毒品, 反覆的賭博行為和過度的物質攝入同樣會激活獎賞系統, 強化其行為並產生記憶。這種類似於天然獎勵的行為強化學習系統在整個成癮發展過程中非常重要, 其生物機制的研究有助於我們更深入地理解賭博失調類似於物質成癮的核心特徵。

賭博失調目前被普遍認為是遺傳和環境的交互作用。最近對雙生子研究的證據

顯示遺傳因素(60%)和非共享環境因素(40%)解釋了對GD的影響力,共享環境因素和性別差異沒有對GD造成影響(David, et al., 2019),說明遺傳比環境更具作用力。這樣,遺傳所帶來的生物學特徵是否就是賭博失調的易感基礎?是否有人由於天生的缺陷就喜歡(傾向於尋求)賭博並且易上癮呢?《全球上癮行為統計》(2014年報告)顯示,全球成年人口的問題賭博流行率大約為1.5%(Growing, et al., 2015)。本澳2019年賭博失調流行率為0.8%(澳門大學博彩研究所, 2019),雖然比全球平均水平低,比過往也有大幅下降,但也有患病率調查報告顯示(Hodgins, et al., 2011),只有一小部分(<10%)患有賭博疾病的人尋求正規治療,不去治療最常見的個人原因是感覺羞恥和否認,因此,賭博失調的隱性人口問題仍然嚴峻。失調的賭博行為除了對失調者自身及其身邊的人都造成不同程度的傷害外,還對社會造成沉重的負擔。NCPG估計,美國每年問題賭博造成的社會成本為70億美元,這些費用包括與賭博有關的刑事司法和醫療保健支出,以及失業、破產和其他後果(NCPG網站)。

目前,對賭博失調生物學機制全面、系統的研究成果總結相對較少,本地區的相關領域研究更是稀缺。因此,本研究希望綜合神經生物學、神經化學、神經內分泌和遺傳學領域研究為基礎,以人類為研究對象的研究成果來總結賭博成癮的生物學機制。藉由科學的證據,在普遍風險因素後,更深入地解釋賭博成癮易感性的原因和運作機制。本研究希望促進本地區學術相關領域的研究發展,提高公共意識和賭博失調者的個體

認知,有效地管理賭博行為;再者,也希望為社會和政府機構制訂博彩相關政策提供科學的依據,以促進整體社會的健康發展。

## 1 賭博失調的生物學研究綜述

賭博失調的成癮生物機制研究主要涉及四個方面:神經遞質系統、神經內分泌系統、基因、大腦結構性異常和大腦某些區域的功能異常。神經遞質系統主要包括多巴胺能、血清素能、去甲腎上腺素能、阿片體能和谷氨酸能(Potenza, 2013);神經內分泌系統主要涉及HPA軸;基因方面的研究主要涉及與多巴胺能和血清素能系統的基因多態性的研究;大腦結構性異常可能涉及區域體積和絕對體積的異常等,大腦區域的功能異常主要涉及腹側紋狀體(ventral striatum)、腹側前額葉皮質(ventromedial prefrontal cortex)、腦島(insula)、內側額葉皮質(medial frontal cortex)等(Potenza, 2013; Oberg, et al., 2011)。

### 1.1 GD與神經遞質系統

GD在神經遞質系統的研究是基於對賭博失調作用因素的假設和理論的不斷論證,包括了基於病理性賭博與其他衝動控制障礙的病因學親和力的研究。這些研究一方面假設喚醒和感覺尋求理論在病理性賭博中可能是必不可少的,另一方面假設病理性賭博與成癮性疾病之間的關係(Ibáñez, et al., 2002),特別是獎賞系統的激活機制。過往的研究也陸續證明了賭博失調中多巴胺能、血清素能、去甲腎上腺素能、阿片體能和穀胺酸能機制的參與。

#### 1.1.1 多巴胺能(Dopaminergic)

多巴胺(Dopamine, DA)是中樞神經系統內常見的一種神經遞質。所有合成多巴胺的前體,所涉及的腦區以及其纖維投射通路,多巴胺的受體與信號轉導通路,調節多巴胺生物合成或代謝以及間接影響多巴胺受體或釋放的物質都歸於多巴胺能。多巴胺在賭博成癮中的角色是通過調節獎勵學習機制來驅動賭博行為,令個體增強對賭博的敏感性,這也是學習適應偶發性獎勵和不同獎勵幅度的適應行為。

在多巴胺前體的研究中,有研究通過檢查多巴胺的前體 L-DOPA 對健康人類參與者選擇的實驗範式(可區分風險的特定組成部分)的影響來探究多巴胺的作用,結果顯示,不論相對偏好如何,通過 L-DOPA 來提高多巴胺水平可提高與價值無關的基線賭博傾向(Rigoli, et al., 2016)。

在多巴胺的受體方面,有研究探討病理性賭博與多巴胺傳播異常(多巴胺 D2 受體缺陷)和逆向學習缺陷的相關性。研究者通過評估多巴胺 D2 受體拮抗劑舒必利(Dogmatil, Sanofi-Aventis; 400 mg)對 18 名病理性賭徒(PG)和 22 名健康對照組(HC)基於獎勵和懲罰的逆向學習的影響。結果表明舒必利對 D2 受體的阻滯削弱了 HC 的獎懲與懲罰逆轉學習;而在 PG 中沒有任何影響,說明病理性賭博與多巴胺 D2 受體相關的異常有關(Janssen, et al., 2015)。另一項研究分別將 D3 受體優選激動劑[11C]-(+)-丙基-六氫-萘惡嗪(PHNO)和碳 11 雷氯必利([11C] raclopride)用於 13 名未經治療的男性 PG 和 12 名 HC,通過對上述兩組研究對象兩次 PET 掃描來評估 D 2/3 DA 受體的有效性和個

體行為指標(自我報告調查表和老虎機遊戲),使用[11C]-(+)-PHNO 與賭博嚴重性/衝動性之間的關係表明,D3 受體參與了衝動/強迫性行為(Boileau, et al., 2013)。也有研究表明,相對於 HC,男性 PG 與其背側紋狀體中釋放的更多 DA 相關([11C]-(+)-PHNO 增加 54-63% 位移)。PG 的多巴胺能對苯丙胺的反應是通過 D3 受體水平(在黑質中測得)來預測的。黑質(substantia nigra, SN)中較高的 D3 受體利用率與紋狀體中較高的 DA 釋放有關(PG 紋狀體 DA 釋放越多,賭博的傾向就越大),可以藉此預測成癮的嚴重程度,此結果也與成癮的“誘因敏化”模型相符(Boileau, et al., 2014)。

多巴胺能在腦區的研究主要圍繞在獎賞路徑,獎賞路徑的功能障礙也與賭博失調相關聯。獎賞路徑由中腦腹側被蓋區(VTA)投射到伏隔核(NAc)及前額葉皮質(PFC)。已有不少研究證明了賭博任務中紋狀體多巴胺的釋放激活了中腦邊緣多巴胺的獎賞迴路,而紋狀體多巴胺能紊亂傳播在成癮的發展和維持中起著重要作用。1995 年 Kenneth Blum 提出“獎勵不足綜合症”(Reward Deficiency Syndrome, RDS),這裡的不足指的是滿足感。RDS 理論假設某些人具有多巴胺系統功能障礙(例如:有酗酒或其他成癮家族史的人可能天生就缺乏生產或使用這些神經遞質的能力),由於自然獎賞不足(例如:神經遞質水平低或未能傳遞到受體時),個體得不到滿足會伴有不適,因此試圖尋求外部的獎勵,例如:毒品、賭博、過度消費和癮症復發等等。根據 RDS 的理論,如果 PG 患者的獎賞不足,人

們會預設上癮程度越高的人多巴胺機制反應越遲鈍,這需要通過更高的下注,或更頻繁的賭博來增強。有研究的相關性分析表明,雖然上癮程度最高的賭徒(SOGS中得分最高)比上癮程度較低的賭徒釋放出更多的多巴胺,但當獎金固定且適度時,內源性多巴胺被釋放,並且上癮程度最高的人釋放出最多的多巴胺,同時也從任務中獲得最大的樂趣,這說明僅是對獎勵的期望/預測就足以誘發多巴胺能的改變,結果質疑了獎勵不足假設在病理性賭博中的有效性(Joutsa, et al., 2012)。

#### 1.1.2 血清素能(Serotonergic)

血清素(Serotonin)是一種單胺型神經遞質,又稱5-羥色胺(5-HT),存在於人類大腦、胃腸道和血小板中。血清素參與多種生理系統,其受體調節多種神經遞質和激素,例如:多巴胺、穀氨酸、 $\gamma$ -胺基丁酸(GABA)、去甲腎上腺素、催乳素和皮質醇等等。凡是能夠改變(激發或阻斷)5-羥色胺在體內作用的化學物質都可以歸為血清素能。血清素能在賭博活動中的功能被認為可以引發和停止行為(衝動和控制)。過往有不少研究顯示賭博失調和血清素能機制有關。有研究通過賭博失調者腦脊液(CSF)中的化合物直接測量血清素參數,分析了3x6 ml CSF中的前體、遞質和遞質代謝物,結果發現與健康對照組相比,PG的色氨酸和5-HT的CSF水平較低,而5-羥基吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA)、酪氨酸(tyrosine)、DA、高香草酸(Homovanillic acid, HVA)、二羥基苯乙酸(Dihydrophenylacetic acid, DOPAC)和4-羥基-3-甲氧基苯基糖(4-hydroxy-3-me-

thoxyphenyl glycol, HMPG)則相反。PG中色氨酸的消耗量增加,5-HT的更新更快,表明色氨酸的消耗量與神經遞質的快速周轉有關(Nordin & Sjödin, 2006)。在一項PG血清素轉運蛋白(SERT)的研究中,通過3 H-帕羅西汀([3 H]-Par)與血小板膜結合的方法研究PG的SERT,結果發現PG者的最大綁定容量(B max)值顯著低於健康受試者,而解離常數(K d)值在兩組中沒有差異。由於血小板的SERT被認為是突觸前血清素能神經元的標誌,因此PG在血小板的SERT水平所顯示的功能障礙,證明5-HT系統的參與(Marazziti, et al., 2008)。有研究更進一步評估PG中的血清素1B受體(5-HT 1B Rs),顯示PG的嚴重程度與5-HT 1B水平升高有關,揭示了腹側紋狀體和前扣帶回皮質中血清素能功能的潛在作用加劇了問題賭博的嚴重性(Potenza, et al., 2011)。另外一項有關血清素和多巴胺在賭博追逐損失的補充作用的研究表明,5-羥色胺和多巴胺在維持賭博以彌補損失的趨勢中起著分離的作用。5-羥色胺的活性似乎在維持追逐行為中起作用,作為促進追逐損失的一種行為選擇,而多巴胺活性(至少涉及D2/D3受體系統)似乎調節了追逐或放棄的損失的幅度(Campbell-Meiklejohn, et al., 2011)。

#### 1.1.3 去甲腎上腺素能(Noradrenergic)

去甲腎上腺素(Norepinephrine, NA)在化學結構上和多巴胺、腎上腺素同屬兒茶酚胺(Catecholamine)。去甲腎上腺素能(Noradrenergic)是負責去甲腎上腺素神經遞質的合成,儲存和釋放的神經元系統(Myn-

lieff, et al., 2019), 在賭博活動中的假設是激動和喚醒的作用。過往有研究通過測量腦脊液、血漿和尿液中的去甲腎上腺素、單胺代謝產物和肽的水平,發現 PG 腦脊液中的 3-甲氧基-4-羥基苯基乙二醇 (3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol, MHPG) 水平明顯高於對照組,尿液的去甲腎上腺素的水平也明顯高於對照組,表明 PG 的去甲腎上腺素能某些方面可能存在異常,而該系統被認為是感覺尋求行為的基礎(Roy, et al., 1988)。另有研究給 PG 和對照組服用了可樂定或安慰劑,來觀察其 GH (神經內分泌生長激素) 對  $\alpha 2$ -腎上腺素能受體激動劑可樂定(可樂定的作用是通過降低藍斑活動從而減少神經傳遞,並通過激活下丘腦中的突觸後  $\alpha 2$ -腎上腺素能受體刺激 GH 分泌)的反應去探討去甲腎上腺素能系統在 PG 中的作用。通過 PET 結果顯示,PG 組的 GH 對可樂定反應比對照組顯著降低。說明周圍的去甲腎上腺素能系統(peripheral noradrenergic)功能異常可能與皮質-額葉去甲腎上腺素功能減弱有關(皮質 NA 具有的認知功能包括喚醒、注意和學習等,前額葉的認知功能可以經由藍斑增強去甲腎上腺素而得到增強)(Pallanti, et al., 2010)。

#### 1.1.4 阿片體能 (Opioidergic)

阿片樣物質(opioider)是指由阿片樣物質受體激活介導的所有天然的和合成的物質。阿片體能的功能可以直接調節阿片神經肽系統。在賭博活動中,阿片體能與愉悅體驗有關,中腦皮質邊緣系統多巴胺能途徑是獎賞系統的關鍵,它是由阿片樣物質系統調節的。阿片樣物質可以通過阻斷多巴胺

轉運體的活動來增加多巴胺的釋放。有研究使用 PET 和 MRI 掃描 14 名 PG 和 15 名健康志願者(HV)在口服 d-苯異丙胺(d-amphetamine) (0.5 mg/kg) (刺激釋放內源性阿片類藥物)之前和之後阿片類藥物受體(MOR)的可獲得性和內源性阿片樣物質釋放的情況。與 HV 相比,PG 表現出明顯的阿片樣物質釋放減弱,PG 顯示出較弱的苯丙胺誘發的欣快感和機敏性,支持了內源性阿片體能在衝動行為中的作用,特別是與情緒有關的衝動。阿片類藥物和多巴胺傳遞之間的調節異常可能是基於 PG 中弱化的阿片類藥物的釋放,PG 中阿片體能失調,與更廣泛的“獎勵不足假設”相一致(Mick, et al., 2016)。另有研究測試阿片類藥物拮抗劑納美芬(Nalmefene)在病理性賭博成人中的療效和耐受性,結果顯示接受納美芬的受試者病理性賭博的嚴重程度在統計學上顯著降低,說明納美芬減少了病理性賭博受試者的賭博症狀(衝動/思想和行為),並且在納美芬治療期間,包括肝功能檢查在內的實驗室檢查結果未發現臨床上的重大變化(Grant, et al., 2006)。另一項用阿片類藥物拮抗劑納曲酮(naltrexone)來測試在心理治療無效的 14 名 PG 患者,他們接受了納曲酮 50 mg/天的治療方案,結果顯示 PG 對賭博的渴望顯著下降,並且大多數人(60%)在治療期間完全放棄了賭博,另有 20% 的人將賭博減少到幾乎沒有。當然 PG 也報告了納曲酮副作用,例如,食慾不振、胃腸道疼痛、頭痛等(Ward, et al., 2018)。

#### 1.1.5 穀胺酸能 (Glutamatergic)

穀胺酸(Glutamate)是神經系統中一種最廣泛的興奮性神經遞質,其通路與其他多

種神經遞質通路有關。穀胺酸能是指與穀胺酸有關的,影響其系統的物質,包括穀胺酸受體激動劑、穀胺酸鹽受體拮抗劑和氨基酸再攝取抑制劑。目前穀胺酸能已被證實與成癮行為的病理生理有關,有不少關於穀胺酸的研究通過穀胺酸的藥物作用在 PG 的賭博行為,特別是渴望、戒斷和認知方面的影響。穀胺酸參與學習、記憶以及動機過程,並可能啟動不同類型的谷氨酸受體,包括含獎勵電路的大腦區域表達的 NMDA(N-甲基-D-天門冬胺酸)受體,伏隔核內的穀胺酸水平介導獎勵尋求行為(Kalivas, 2009)。PG 通過快感的獎勵繼續尋求賭博行為,重復性的賭博行為和隨之改變的多巴胺神經傳遞可能導致中腦邊緣至前額葉穀胺酸能途徑的神經適應(van Holst, et al., 2010)。另外,海馬中穀胺酸的增加可能是由腦源性神經營養因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF 是一種與認知功能相關的蛋白質)間接引起的(Agrawal, et al., 2017)。一項亞洲的研究也發現血清 BDNF 水平與問題賭博嚴重性指數(PGSI)評分之間存在顯著相關性,血清 BDNF 水平與愛荷華賭博任務(IGT)改善評分之間存在顯著負相關。GD 中血清 BDNF 水平升高可能表明決策能力差,支持了血清 BDNF 水平可作為這些患者神經可塑性和 GD 嚴重程度的候選生物標誌(Choi, et al., 2016)。因此,有藥物靶向穀胺酸能傳遞可能有助於對行為成癮的治療。

## 1.2 GD 與神經內分泌反應

神經內分泌系統的關鍵部分為 HPA 軸(hypothalamic-pituitary-adrenal axis),包括

下丘腦、腦垂體和腎上腺,下丘腦神經元可以合成並分泌抗利尿激素和腦下垂體釋放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH),這兩種激素可以促進釋放促腎上腺皮質激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH),在 ACTH 作用下腎上腺皮質又可以合成糖皮質激素(主要是皮質醇),糖皮質激素作用於下丘腦和垂體形成負向調節迴路,參與調節壓力反應系統。有研究分析男性問題賭徒和正常受試者在賭博前、賭博中和賭博後的心率、兒茶酚胺(腎上腺素、去甲腎上腺素和多巴胺)、HPA 軸和其他垂體激素的數據,結果顯示問題賭徒較高的心率、去甲腎上腺素和多巴胺水平,表明了交感腎上腺啟動,並且血漿皮質醇濃度的增加證明了賭場賭博誘導了 HPA 軸的啟動(Meyera & Schwertfeger, 2004)。交感腎上腺的啟動是為了應付身體對強烈活動的需求,當這個系統被喚醒時,腎上腺所分泌的激素離開血流會有一段較長的時間,因此由賭博活動激活此系統時,有可能會強化和持續了賭博行為。娛樂性賭博可以增加循環中的皮質醇濃度,但在 PG 中,有假設 HPA 的應激反應可能異常,而且隨著暴露時間的延長,HPA 的反應會減弱,這種反應可能在成癮週期中起作用,研究結果證實了這個假設。PG 對任何一種視頻刺激(賭博刺激和中性刺激)都沒有出現唾液皮質醇的增加,說明 PG 由賭博線索而引起的 HPA 軸反應下降,而且性別差異可能有助於這種反應(Paris, et al., 2010)。進一步的研究在真實的賭博環境中觀察到性別效應,男性皮質醇水平高於女性,包括基線水平在內的所有時間點都觀察到了總體性別差異(Franco, et

al., 2010)。另有研究通過調查非物質相關成癮者的 HPA 軸活動,發現血漿皮質醇水平與病理性賭博的嚴重程度呈負相關 (Geisel, et al., 2015),也證實了 HPA 應激異常的假設。

### 1.3 GD 與基因

在遺傳學上,一般通過基因研究來分析與賭博失調相關的遺傳因素,主要包括了與多巴胺能、血清素能、兒茶酚胺系統等相關的基因。目前分離出的多巴胺能有 5 種受體,D1 受體組(D1 和 D5 受體)和 D2 受體組(D2,D3 和 D4 受體),相關的研究基本上都是圍繞這 5 種受體基因。在 DRD1 的受體方面,研究發現在 PG 組中,有 55.8% 攜帶 11 或 22 基因型(與對照組相比,  $P = 0.009$ ) (Comings, et al., 1997), PG 與 DRD1  $\Delta 800T/C$  等位基因 T 的顯著關聯( $P = 0.03$ ), DRD1 受體的遺傳變異可能在學習障礙中起作用(Sabbatini da Silva Lobo, et al., 2007)。DRD2 的受體方面,有研究結果表明,DRD2 基因的遺傳變異在病理賭博中起作用,並支持這一基因的變異是衝動和成癮行為的危險因素(Comings, et al., 1996)。進一步有研究從口腔粘膜分析 DRD2 基因的 DNA 甲基化的結果也顯示,尋求治療的參與者中的 DRD2 基因甲基化水平明顯較低,戒斷的 PG 中 DRD2 基因甲基化水平顯著降低 (Hillemachera, et al., 2015),說明 DRD2 基因的 DNA 甲基化與賭博行為的病理生理表現有關。也有研究顯示,DRD2 相關的 ANKK1 基因 TaqIA 的多態性對賭博過程中獎勵或獎勵相關刺激的大腦多巴胺能的處理有影響。其中具有 A1A2 基因型

的參與者比具有 A2A2 基因型的參與者在賭博過程中釋放出更多的多巴胺 (Joutsa, et al., 2014)。在 DRD3 方面,有研究顯示 GD 與 DRD3 (rs167771) 和 CAMK2D (rs3815072) 有顯著關聯(CAMK2D 是 2 型  $Ca^{2+}$  /鈣調蛋白依賴性蛋白激酶基因大家族的一部分,是所有五種與成癮有關的遺傳途徑之間共同紐帶)。並發現性別可能會緩解 CAMK2D 與 GD 之間的關聯 (Lobo, et al., 2015)。在 DRD4 方面,有研究顯示 DRD4 基因的 5~7 個重複等位基因與病理賭博有關 (Comings & Gac - Andavolu, 2001)。DRD4 長等位基因 VNTR 與較低的延遲獎勵折扣顯著相關 (Gray & MacKillop, 2014)。另一項對來自梅加拉亞邦西隆 (Shillong) 的 196 名印度-雅利安族成年人使用實時 PCR 系統對膠質細胞源性神經營養因子 (GDNF, 與多巴胺能神經元發育有關並且可以保護多巴胺神經細胞的生存) 的多態性進行基因分型顯示, GDNF 變異體 rs2973033 和 CNTNAP2 基因 (其參與神經元與膠質細胞之間的作用) 的變體 rs2530311 與賭博有顯著關聯,證實了這兩個基因和成癮行為有關 (Arundhuti, et al., 2019)。也有研究用多因素降維方法 (MDR) 分析多巴胺受體基因中選定的多態性是否與韓國血統人群相關,結果並沒有發現其相關性 (Lim, et al., 2012)。

在血清素能基因方面,有研究報告了 TPH gene 和 TDO2 基因與 PG 相關 (Comings & Gac - Andavolu, 2001)。5-羥色胺轉運蛋白功能多態性 (5-HTTLPR) 的轉錄效率較低的等位基因和 MAOA-uVNTR 多態性效率較低的變體與男性賭徒之間

呈顯著關聯,病理賭博程度更為嚴重的男性賭徒所顯現的這種關聯更強(Pérez de Castro, et al., 2002)。也有研究觀察到血清素受體 2A T102C(rs 6313)多態性的 C / C 基因型與 PG 表型顯著相關(Wilson, et al., 2013)。

在兒茶酚胺系統,基因研究主要集中在分解兒茶酚胺的單胺氧化酶 MAO,其兩種類型 MAO-A 和 MAO-B 在幾種神經遞質的降解中起著關鍵作用,這些遞質可能與病理性賭博的發病機理有關。有研究檢測 MAO-A 和 MAO-B 基因與 PG 的關聯性,結果發現 MAO-A 基因多態性的總體等位基因分佈上沒有顯著差異,但是在男性 PG 組呈顯著差異,而在 MAO-B 多態性標記物上未發現和 PG 之間的關聯(Ibáñez, et al., 2000)。另外,也有研究關注於 COMT(兒茶酚-O-甲基轉移酶)基因。COMT 是參與分解兒茶酚胺的酶之一,在前額葉皮質中調節多巴胺起著獨特的作用,與認知任務和衝動行為都有關,也被認為在問題賭博功能失調的認知中發揮作用。一項取用 260 名年齡在 18 ~ 29 歲之間,有不同程度賭博行為的非就診成年人所提供的用於 COMT val158met(rs4680)基因分型的唾液樣本進行分析,此項研究結果顯示 Val / Val COMT 基因型與 GD 比例最高(31.8%),並與 Val / Met 組(13.2%)的比例有顯著差異,Val / Val 基因型與風險調整(根據風險程度調整投注金額)能力受損、延遲厭惡(傾向於迅速做出反應而不是等待)和空間工作記憶問題(檢查策略和工作記憶)有關,說明年輕人 GD 和認知因素有關(Grant, et al., 2015)。

另外,還有些研究關注於全基因組。一項針對來自 894 個澳大利亞家庭的 1,312 對雙胞胎進行了賭博失調的全基因組關聯研究(GWAS),就其 2,381,914 個單核苷酸多態性(SNP)進行了基因和途徑富集分析,結果顯示第 9 號染色體上的兩個 SNP(靠近 VLDLR 的 rs1106076 和 rs12305135)和第 12 號染色體上的 FZD10 附近的 rs10812227 與 GD 顯著相關(Lind, et al., 2013)。另外一項對德國人口(445 例 PG 和 986 例對照組)進行了包括單個標記物基於基因和途徑分析在內的病理賭博的全基因組關聯研究,沒有發現單一標記或基因的全基因組與病理賭博的顯著關聯(Lang, et al., 2016)。

#### 1.4 GD 與大腦區域功能、結構性異常

有關賭博成癮潛在的功能和結構性異常的神經機制,有研究(Fauth - Bühler, 2017)從成癮的主要特徵來概述相關的腦區,包括衝動性、強迫性、獎懲處理和決策。衝動性部分,有研究提出額葉紋狀體迴路的改變有助於衝動行為,其中紋狀體部分(包括腹側紋狀體)的驅動行為和前額葉部分(涉及前扣帶回皮質(ACC)/腹側前額葉皮質(VMPFC))未能發揮抑制性控制作用(Fineberg, et al., 2014)。在涉及風險的決策任務中,賭博問題的存在與 VMPFC 活動的改變有關。與強迫性有關的大腦迴路包括逆向學習(DLPFC,外側 OFC 和尾狀核)和習慣學習(輔助運動區、運動前區和殼核)的迴路(Grant & Kim, 2014)。自上而下的控制(額葉)區域的故障和過度活躍的紋狀習性電路(尾狀核和殼狀核)也可能是強迫行為的基礎(Fineberg, et al., 2014)。

大腦的獎賞系統從結構上看,獎勵電路是由高度互連的皮質和皮質下結構組成,包括前額葉皮層、杏仁核、伏隔核(NAc)/腹側紋狀體(VS)、海馬結構的下支和中腦的腹側被蓋區(VTA)(Volman, et al., 2013)。

與GD成癮有關的大腦區域局部功能異常的研究也主要關注在上述區域。有研究顯示PG相對於HC在視覺賭博提示下右背外側前額葉皮質(DLPFC)包括額內回(Medial frontal gyrus)和額下回(Inferior frontal gyrus),右側海馬旁回(Parahippocampal gyrus)和左側枕葉皮質(含梭狀回)中表現出明顯更多的活動(Crockford & Goodyear, 2005)。PG在賭博任務中內側額葉皮質(MFC)表現出對獎勵的超敏反應。進一步研究表明,雖然PG與減弱的中腦邊緣——前額葉皮質激活相關聯,但當這些區域暴露在與賭博相關的刺激提示時,其活性會增強(van Holst, et al., 2010)。也有金錢激勵延遲任務(MIDT)的研究顯示,相對於對照組,PG在獎勵預期期間的腹側紋狀體(VS)激活減少,在獎勵結果期間的VMPFC激活減少,在損失結果期間的腦島激活減少,並且VS的活動與PG的衝動水平成反比(Balodis, et al., 2012)。在獎勵結果中,GD比對照組表現出背側紋狀體激活減少而不是腹側紋狀體,表明金錢獎勵結果不一定吸引GD,也有可能實驗中提供的獎勵通常比在現實賭博中贏得的金錢要少,因此這些金錢獎勵可能較少引起GD的喚醒(Luijten, et al., 2017)。另外,也有研究調查了與賭博有關的認知扭曲的大腦區域,研究者用VMPFC或杏仁核受損的患者以及患有腦島損傷的患者和健康對照組相比,考察

他們在老虎機任務和輪盤任務中的賭博謬誤。在老虎機的任務中,設計了“近失和全失”後對獲勝機會等的評估。輪盤任務中考察顏色游程的長短對下次選擇的預測以及連勝對下次選擇的影響(例如是否出現轉移偏見)等。研究結果顯示,與腹側前額葉皮質或杏仁核受損的患者相比,患有腦島損傷的患者會消除這兩種賭博謬誤。這種結果表明PG的認知扭曲可能是由於腦島迴路過多加入所造成的(Clark, et al., 2014)。

在大腦結構性異常方面,研究主要利用MPI來識別腦結構的完整性或體積異常。有研究顯示PG與多個腦區(包括胼胝體、扣帶、上縱束、額枕下束、內囊前肢、丘腦前部放射線、下縱束)較低的白質完整性相關,但在白質和灰質的體積上沒有發現與對照組有差異(Joutsa, et al., 2011)。後有研究顯示相對於HC組,PG表現出左側海馬體和右側杏仁核的體積減少,行為抑制系統(BIS)和行為激活系統(BAS)評分更高,並且BIS評分與PG個體的左海馬和左杏仁核體積呈正相關,這些結構中的個體差異可能有助於PG的迴避行為(Rahman, et al., 2014)。PG的右腹側紋狀體和右前額葉皮層的體積更大,這有可能涉及大腦區域局部灰質的變化,前額葉皮層的肥大可能部分是由腹側紋狀體中較大的灰質體積引起(Koehler, et al., 2015)。另一項關於未經治療PG的腦體積研究發現,相對於HV組,PG的灰質絕對總體積有顯著增加,PG灰質總濃度的更高趨勢可以導致一般神經元受損;在左基底神經節、丘腦、海馬體積的減少,說明PG額葉紋狀體獎賞系統存在結

構性異常,這些腦區的異常似乎與成癮有關 (Fuentes, et al., 2015)。

## 2 總 結

從神經遞質系統、神經內分泌系統、基因,以及大腦結構性異常和某些區域的功能異常的研究綜述可知,賭博成癮是一種典型的行為成癮,雖然沒有外源性物質的侵入,但其成癮特質和治療中的反應與物質成癮非常相似。多巴胺能的獎賞路徑和獎賞機制似乎在賭博失調中起著重要的作用。在賭博活動中,神經遞質系統中多巴胺有獎勵和強化的作用(GD 的多巴胺水平較高);血清素涉及獎賞行為和受到懲罰後的抑制行為(GD 的血清素水平較低);穀氨酸水平影響獎勵尋求行為(GD 的穀氨酸水平增加);去甲腎上腺素與阿片類物質都和獎勵處理有關(GD 的去甲腎上腺素水平升高,阿片類物質釋放減弱)。多巴胺可以控制激素的釋放,例如在血管中可以抑制去甲腎上腺素的釋放,血清素能調節多巴胺、穀氨酸、去甲腎上腺素、皮質醇等,阿片體能可以調節多巴胺的釋放。因此,神經遞質之間、神經遞質與激素之間都互相影響,與獎賞路徑和獎賞機制有關的神經遞質系統所涉及的腦區又有重疊,神經系統和內分泌系統又都具有遺傳的基礎,多巴胺能、血清素能和兒茶酚胺系統的某些基因也表現出與賭博失調的關聯。另外,在 PG 與其他疾病合併症顯示,近四分之三(73.2%)的病理賭徒患有酒精使用障礙,38.1% 患有藥物使用障礙,60.4% 患有尼古丁依賴,49.6% 患有情緒障礙,41.3% 患有焦慮症和 60.8% 患有人格

紊亂 (Petry, et al., 2005)。在其他疾病與 PG 合併症的研究表明,約有 14% 的藥物濫用患者表現出合併性病理賭博,約 23% 的患者表現出問題賭博 (Cowlshaw, et al., 2014)。又有 AOO(回顧性評估每種終生疾病的發病年齡)報告表明,除了創傷後應激障礙(PTSD)、重度抑鬱症、酗酒和吸毒之外,絕大多數並存的焦慮症都比 PG 早,所有合併症的衝動控制障礙都比 PG 早。在符合另一種終生疾病標準的 PG 回應者中,有 74.3% 的患者合併症(至少一種的其他終生疾病)的發生年齡比 PG 更早。這些模式說明某些精神障礙可能增加了 PG 的風險 (Kessler, et al., 2008)。由此可見,賭博成癮的影響因素錯綜複雜,所表現的生物機制的脆弱性可能是由於先天的某種缺陷,或是受其他成癮問題和精神疾病的影響所導致,也有可能是一種行為成癮所造成的神經系統和神經內分泌系統的異常運作的後果。過往十幾年,在這些方面的研究進展對賭博失調行為的理解奠定了更科學的基礎,也為賭博成癮的社區防範和前期干預提供了更清晰的方向。由於賭博成癮生物機制的複雜性,將研究結果轉化為治療手段,特別是通過對神經系統的藥理干預治療並不容易,但這無疑是未來提高療效的靶向性的路徑。

## 參 考 文 獻

- [1] Agrawal, R., Kalmady, S, V., & Venkatasubramanian, G. (2017). In silico model-driven assessment of the effects of brain-derived neurotrophic factor deficiency on glutamate and gamma-aminobutyric acid: Implications for understanding schizophrenia pathophysio-

- logy. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 15(2), 115-125.
- [2] Arundhuti, D., Pagliaroli, L., & Vereczkei, A., et al. (2019). Association of GDNF and CNTNAP2 gene variants with gambling. *Journal of Behavioral Addictions*, 8(3), 471-478.
- [3] Balodis, I. M., Kober, H., & Worhunsky, P. D., et al. (2012). Diminished frontostriatal activity during processing of monetary rewards and losses in pathological gambling. *Biological Psychiatry*, 71(8), 749-757.
- [4] Boileau, I., Payer, D., & Chugani, B. et al. (2013). The D<sub>2/3</sub> dopamine receptor in pathological gambling: a positron emission tomography study with [11C]-(+)-propyl-hexahydro-naphtho-oxazin and [11C] raclopride. *Addiction*, 108(5):953-963.
- [5] Boileau, I., Payer, D., & Chugani, B., et al. (2014). In vivo evidence for greater amphetamine-induced dopamine release in pathological gambling: A positron emission tomography study with [11C]-(+)-PHNO. *Molecular Psychiatry*, 19(12), 1305-1313.
- [6] Campbell-Meiklejohn, D., Wakeley, J., & Herbert, V., et al. (2011). Serotonin and dopamine play complementary roles in gambling to recover losses. *Neuropsychopharmacology*, 36(2), 402-410.
- [7] Choi, S. W., Shin, Y. C., & Mok, J. Y., et al. (2016). Serum BDNF levels in patients with gambling disorder are associated with the severity of gambling disorder and Iowa Gambling Task indices. *Journal of Behavioral Addictions*, 5(1), 135-139.
- [8] Clark, L., Studer, B., & Bruss, J., et al. (2014). Damage to insula abolishes cognitive distortions during simulated gambling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(16), 6098-6103.
- [9] Comings, D. E., Gade, R., & Wu, S., et al. (1997). Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Molecular Psychiatry*, 2(1), 44-56.
- [10] Comings, D. E., & Gade, R., et al. (2001). The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clinical Genetics*, 60(2), 107-116.
- [11] Comings, D. E., Rosenthal, R. J., & Lesieur, H. R., (1996). A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics*, 6(3), 223-234.
- [12] Cowlshaw, S., Merkouris, S., & Chapman, A., et al. (2014). Pathological and problem gambling in substance use treatment: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 46(2), 98-105.
- [13] Crockford, D. N., & Goodyear, B. (2005). Cue-induced brain activity in pathological gamblers. *Biological Psychiatry*, 58(10), 787-795.
- [14] da Silva Lobo, D. S., Vallada, H. P., & Knight, J., et al. (2007). Dopamine genes and pathological gambling in discordant sib-pairs. *Journal of Gambling Studies*, 23 (4), 421-433.
- [15] Davis, C. N., Slutske, W. S., & Martin, N. G., et al. (2019). Genetic and environmental influences on gambling disorder liability: A replication and combined analysis of two twin studies. *Psychological Medicine*, 49 (10), 1705-1712.
- [16] Fauth-Bühler, M., Mann, K., & Potenza, M. N. (2017). Pathological gambling: A review of the neurobiological evidence relevant for its classification as an addictive disorder. *Addiction Biology*, 22(4), 885-897.
- [17] Fineberg, N. A., Chamberlain, S. R., & Goudriaan, A. E., et al. (2014). New developments in human neurocognition: Clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectrums*, 19(1), 69-89.

- [18] Franco, C., Paris, J. J., & Wulfert, E., et al. (2010). Male gamblers have significantly greater salivary cortisol before and after betting on a horse race, than do female gamblers. *Physiology & Behavior*, 99 ( 2 ), 225-229.
- [19] Fuentes, D., Rzezak, P., & Pereira, F. R., et al. (2015). Mapping brain volumetric abnormalities in never-treated pathological gamblers. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 232(3), 208-213.
- [20] Geisel, O., Panneck, P., & Hellweg, R., et al. (2015). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with pathological gambling and internet use disorder. *Psychiatry Research*, 226(1), 97-102.
- [21] Grant, J. E., Leppink, E. W., & Redden, S. A., et al. (2015). COMT genotype, gambling activity, and cognition. *Journal of Psychiatric Research*, 68, 371-376.
- [22] Grant, J. E., Potenza, M. N., & Hollander, E., et al. (2006). Multicenter investigation of the opioid antagonist nalmefene in the treatment of pathological gambling. *Psychiatry*, 163 (2), 303-312.
- [23] Grant, J. E., Potenza, M. N., & Weinstein, A., et al. (2010). Introduction to behavioral addictions. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 36(5), 233-241.
- [24] Grant, J. E., & Kim, S. W. (2014). Brain circuitry of compulsivity and impulsivity. *CNS Spectrums*, 19(1), 21-27.
- [25] Gray, J. C., & MacKillop, J. (2014). Genetic basis of delay discounting in frequent gamblers: Examination of a priori candidates and exploration of a panel of dopamine - related loci. *Brain and Behavior*, 4(6), 812-821.
- [26] Growing, L. R., Ali, R. L., & Allsop, S., et al. (2015). Global statistics on addictive behaviours: 2014 status report. *Addiction*, 110 (6), 904-919.
- [27] Hillemecher, T., Frieling, H., & Buchholz, V., et al. (2015). Alterations in DNA-methylation of the dopamine-receptor 2 gene are associated with abstinence and health care utilization in individuals with a lifetime history of pathologic gambling. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 63, 30-34.
- [28] Hodgins, D. C., Stea, J. N., & Grant, J. E. (2011). Gambling disorders. *The Lancet*, 378, 1874-1884.
- [29] Ibáñez, A., Blanco, C., & Sáiz-Ruiz, J. (2002). Neurobiology and Genetics of Pathological Gambling. *Psychiatric Annals*, 32(3), 181-185.
- [30] Ibáñez, A., de Castro, I., & Fernandez-Piqueras, J., et al. (2000). Pathological gambling and DNA polymorphic markers at MAO-A and MAO-B genes. *Molecular Psychiatry*, 5, 105-109.
- [31] Janssen, L. K., Sescousse, G., & Hashemi, M. M., et al. (2015). Abnormal modulation of reward versus punishment learning by a dopamine D2-receptor antagonist in pathological gamblers. *Psychopharmacology*, 232 ( 18 ), 3345-3353.
- [32] Joutsa, J., Johansson, J., & Niemelä, S., et al. (2012). Mesolimbic dopamine release is linked to symptom severity in pathological gambling. *NeuroImage*, 60(4), 1992-1999.
- [33] Joutsa, J., Hirvonen, M. M., & Arponen, E., et al. (2014). DRD2-related TaqIA genotype is associated with dopamine release during a gambling task. *Journal of Addiction Medicine*, 8(4), 294-295.
- [34] Joutsa, J., Saunavaara, J., & Parkkola, R., et al. (2011). Extensive abnormality of brain white matter integrity in pathological gambling. *Psychiatry Research*, 94(3), 340-346.
- [35] Kalivas, P. W. (2009). The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nature Reviews*

- Neuroscience, 10(8), 561-572.
- [36] Kessler, R. C., Hwang, I., & LaBrie, R., et al. (2008). DSM-IV pathological gambling in the National Comorbidity Survey Replication. *Psychological Medicine*, 38(9), 1351-1360.
- [37] Koehler, S., Hasselmann, E., & Wüstenberg, T., et al. (2015). Higher volume of ventral striatum and right prefrontal cortex in pathological gambling. *Brain Structure and Function*, 220(1), 469-477.
- [38] Lang, M., Leménager, T., & Streit, F., et al. (2016). Genome-wide association study of pathological gambling. *European Psychiatry*, 36, 38-46.
- [39] Lim, S., Ha, J., & Choi, S., et al. (2012). Association study on pathological gambling and polymorphisms of dopamine D1, D2, D3, and D4 receptor genes in a Korean population. *Journal of Gambling Studies*, 28 ( 3 ), 481-491.
- [40] Lind, P. A., Zhu, G., & Montgomery, G. W., et al. (2013). Genome-wide association study of a quantitative disordered gambling trait. *Addiction Biology*, 18(3), 511-522.
- [41] Lobo, D., Aleksandrova, L., & Knight J., et al. (2015). Addiction-related genes in gambling disorders: new insights from parallel human and pre-clinical models. *Molecular Psychiatry*, 20(8), 1002-1010.
- [42] Luijten, M., Schellekens, A. F., & Kühn S., et al. (2017). Disruption of reward processing in addiction: an image-based meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *JAMA Psychiatry*, 74(4), 387-398.
- [43] Marazziti, D., Golia, F., & Picchetti, M., et al. (2008). Decreased density of the platelet serotonin transporter in Pathological Gamblers. *Neuropsychobiology*, 57(1-2), 38-43.
- [44] Mc Graw Hill AccessScience. (2019). Noradrenergic system. Retrieved 2020 from <https://www.accessscience.com/content/456150>.
- [45] Meyera, G., & Schwertfeger, J. (2004). Neuroendocrine response to casino gambling in problem gamblers. *Psychoneuroendocrinology*, 29(10), 1272-1280.
- [46] Mick, I., Myers, J., & Ramos, A., et al. (2016). Blunted endogenous opioid release following an oral amphetamine challenge in pathological gamblers. *Neuropsychopharmacology*, 41(7), 1742-1750.
- [47] National Council on Problem Gambling (NCPG). (n. d.). FAQ. Retrieved May 12, 2020 from <https://www.ncpgambling.org/help-treatment/faq/>.
- [48] Nordin, C., & Sjödin, I. (2006). CSF monoamine patterns in pathological gamblers and healthy controls. *Journal of Psychiatric Research*, 40(5), 454-459.
- [49] Oberg, S. A. K., Christie, G. J., & Tata, M. S. (2011). Problem gamblers exhibit reward hypersensitivity in medial frontal cortex during gambling. *Neuropsychologia*, 49 ( 13 ), 3768-3775.
- [50] Pallanti, S., Bernardi, S., & Alle, A., et al. (2010). Noradrenergic function in pathological gambling: blunted growth hormone response to clonidine. *Journal of Psychopharmacology*, 24(6), 847-853.
- [51] Paris, J. J., Franco, C., & Sodano, R., et al. (2010). Gambling pathology is associated with dampened cortisol response among men and women. *Physiology & Behavior*. 99(2), 230-233.
- [52] Pérez, de Castro, I., Ibáñez, A., & Saiz-Ruiz, J., et al. (2002). Concurrent positive association between pathological gambling and functional DNA polymorphisms at the MAO-A and the 5-HT transporter genes. *Molecular Psychiatry*, 7(9), 927-928.
- [53] Petry, N. M., Blanco, C., & Auriacombe, M., et al. (2014). An overview of and rationale for

- changes proposed for pathological gambling in DSM-5. *Journal of Gambling Behavior*, 30 (2), 493-502.
- [54] Petry, N. M., Stinson, F. S., & Grant, B. F. (2005). Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 66(5), 564-574.
- [55] Potenza, M. N. (2013). Neurobiology of gambling behaviors. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(4), 660-667.
- [56] Potenza, M. N., Walderhaug, E., & Henry, S., et al. (2011). Serotonin 1B receptor imaging in pathological gambling. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14(2), 135-149.
- [57] Rahman, A. S., Xu, J., & Potenza, M. N., (2014). Hippocampal and amygdalar volumetric differences in pathological gambling: a preliminary study of the associations with the behavioral inhibition system. *Neuropsychopharmacology*, 39(3), 738-745.
- [58] Rigoli, F., Rutledge, R., & Chew, B., et al. (2016). Dopamine increases a value-independent gambling propensity. *Neuropsychopharmacol*, 41, 2658-2667.
- [59] Romanczuk-Seiferth, N., Koehler, S., & Dreesen, C., et al. (2015). Pathological gambling and alcohol dependence: neural disturbances in reward and loss avoidance processing. *Addiction Biology*, 20(3), 557-569.
- [60] Roy, A., Adinoff, B., & Roehrich, L., et al. (1988). Pathological gambling: A psychobiological study. *Arch Gen Psychiatry*, 45(4), 369-373.
- [61] The American Psychiatric Association (APA). (n. d.). What is gambling disorder? Retrieved April 22, 2020 from <https://www.psychiatry.org/patients-families/gambling-disorder/what-is-gambling-disorder>.
- [62] van Holst, R., van den Brink, W., & Veltman, D. J., et al. (2010). Why gamblers fail to win: a review of cognitive and neuroimaging findings in pathological gambling. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(1), 87-107.
- [63] van Holst, R. J., van den Brink, W., & Veltman, D. J., et al. (2010). Brain imaging studies in pathological gambling. *Current Psychiatry Reports*, 12(5), 418-425.
- [64] Volman, S. F., Lammel, S., & Margolis, E. B., et al. (2013). New insights into the specificity and plasticity of reward and aversion encoding in the mesolimbic system. *Journal of Neuroscience*, 33(45), 17569-17576.
- [65] Ward, S., Smith, N., & Bowden-Jones, H., et al. (2018). The use of naltrexone in pathological and problem gambling: A UK case series. *Journal of Behavioral Addictions*, 7(3), 827-833.
- [66] Wilson, D., da Silva Lobo, D. S., & Tavares, H., et al. (2013). Family-based association analysis of serotonin genes in pathological gambling disorder: evidence of vulnerability risk in the 5HT-2A receptor gene. *Journal of Molecular Neuroscience*, 49(3), 550-553.
- [67] 澳門大學博彩研究所. 澳門居民參與博彩活動調查研究 2019. 澳門: 社會工作局. 2019.