

尼古丁依赖的神经生物学机制*

邓林园 方晓义

(北京师范大学发展心理研究所, 北京 100875)

摘要 尼古丁依赖是香烟成瘾的主要原因,其特征为无法克制的尼古丁觅求冲动,以及强迫性地、连续地使用尼古丁,以体验其带来的欣快感和愉悦感,并避免可能产生的戒断症状。该文主要从动物模型和人类脑功能成像两个方面来综述已有关于尼古丁依赖的神经生物学机制的研究成果,发现中脑边缘多巴胺系统是尼古丁依赖中的重要神经生物学基础。然而,目前对于尼古丁依赖的研究主要从静态的角度出发,较少研究其动态过程;并且尼古丁依赖与其他药物依赖之间的差异也缺乏直接的证据,因此这些都将成为将来可能的研究方向。

关键词 尼古丁依赖,多巴胺(DA),中脑边缘系统,腹侧被盖区(VTA),脑成像。

分类号 B844

1 引言

香烟是最为广泛滥用的物质之一,香烟成瘾也已成为全球关注的一个严重问题。据世界卫生组织估计,目前全球共有吸烟人口13亿,每年因吸烟致死的人数为500万,预计到2020年吸烟人口将达到17亿,到2030年每年因吸烟致死的人数将达到1000万^[1]。在我国,2002年全国吸烟流行病学报告显示现有吸烟人口3.5亿,占总人口的35.8%^[2,3];每年因吸烟引起的疾病致死的人数为75万,到2025年,这个数字将达到220万^[4]。

虽然大多数吸烟者都表现出强烈的戒烟欲望,但美国有研究数据表明只有3%的吸烟者能成功戒烟1年以上^[5],而且即使伴随着药物治疗和心理咨询,他们的复发率仍然很高;在我国,每年也都在利用已有的研究成果来帮助人们远离香烟,但是吸烟人数

依然有增无减。尽管心理和社会层面的研究已揭示了香烟成瘾形成、发展的规律,但以上现象和研究结果表明,我们对香烟成瘾形成、发展和戒断机制的了解仍然不够透彻,因此无法发展出高效的治疗模式和方法。那么,根据心理-社会-生物综合模式,去探讨香烟成瘾的神经生物学机制就成为目前众多研究者感兴趣的一个研究领域。

香烟里含有2000多种物质成份,但无论是动物实验还是人类实验都发现其中只有尼古丁会产生耐受性、依赖性和明显的戒断症状,因此可以认为香烟成瘾的实质就是尼古丁依赖^[5]。

尼古丁依赖满足DSM-中对物质依赖的诊断标准,包括冲动性使用,停药困难以及慢性使用后停药会产生戒断症状,其中心理渴求物质依赖最核心的特征之一^[6]。渴求实际上就是我们常说的“心瘾”,也就是对成瘾物质的心理依赖。它普遍存在于药物依赖者之中,使药物依赖者产生无法克制的

收稿日期:2005-05-08

* 国家自然科学基金资助项目(30470580)。

通讯作者:方晓义, E-mail: fangxy@bnu.edu.cn

觅药冲动；同时，药物渴求又是药物依赖者脱瘾治疗后反复发作的主要因素之一。

尼古丁作为一种惯用的依赖性物质，不仅本身给依赖者带来很多身体和心理的危害，同时还预示着将来对其他依赖性物质的使用，因此常被称为吸毒的入门药^[7]。很多流行病学的调查都表明大多数药物依赖者在他们开始滥用酒精或者违法药品之前已经是烟民了。更有趣的是，大量的科学研究表明，对实验动物的慢性尼古丁给予条件下，动物的其他滥用药物（如酒精等）的自我给药情况也增加了^[8]。

由此可见，弄清楚尼古丁依赖的基本神经生物学机制不仅对于成功戒烟，并且对于预防其他依赖性物质的使用也具有重要价值和意义。因而，本文将从动物模型和人类脑功能成像两个主要方面来综述尼古丁所致的大脑神经生化改变以及脑功能机制。

2 尼古丁依赖的动物模型

在药物依赖的研究中，动物模型作出了不可低估的贡献。由于早期技术的限制，药物依赖研究大多具有损伤性且损伤不可逆，所以直接以人类为实验对象无法实现；而动物模型的研究范式则给药物依赖的神经生物学机制研究提供了可能性，并为进一步揭示这一机制的研究奠定了坚实的基础。

尼古丁依赖的动物模型常以鼠类作为研究对象，并通过动物活体内（*in vivo*）微透析（microdialysis）和离体（*in vitro*）电生理学（electrophysiology）等技术来测查尼古丁所致的动物脑内神经递质的改变。经过研究者多年的实验发现，尼古丁可以导致多巴胺（DA）、乙酰胆碱（ACh）、去甲肾上腺素（NE）、5-羟色胺（5-HT）、 γ -氨基丁酸（GABA）、谷氨酸（Glutamate）等神经递

质系统的变化。而尼古丁主要通过和中枢神经系统的尼古丁受体发生交互作用来促使这些神经递质的传递及浓度改变，在这一中介过程中起主要作用的就是烟碱型乙酰胆碱受体（nAChRs）^[9]。nAChRs代表了一大类结构和性质不同的配基门控阳离子通道。nAChRs有多种不同的亚型，每种亚型都有自己独特的药理学和生理学特征，在大脑内的解剖学分布各不相同，而且不同的亚型中介（mediate）了不同的神经递质释放，并进而影响到奖赏系统，以及其他一些可造成行为改变的系统，包括认知系统、学习系统、记忆系统和唤醒系统等。其中参与尼古丁依赖形成和维持最多的是奖赏系统，亦即中脑边缘多巴胺回路，同时神经递质多巴胺在这一系统中的释放和浓度改变也就具有重要的作用。因此，本文将首先探讨中脑边缘多巴胺系统如何发挥其作用。

2.1 中脑边缘多巴胺递质系统的作用

2.1.1 中脑边缘多巴胺奖赏回路

中脑边缘系统中多巴胺奖赏回路是与药物依赖相关最紧密的脑区，主要由腹侧被盖区（Ventral Tegmental Area, VTA）、伏隔核（Nucleus Accumbens, NAc）和杏仁核（Amygdala）等构成（见图1）^[10]，它是包括尼古丁在内的很多滥用药物的中介系统。尽管不同的依赖性药物在化学结构、急性作用的靶位上有很大的不同，且急性药理效应也很不一样，但他们都具有导致滥用并最终发展到成瘾的共同重要特征，即奖赏效应或强化作用。这些药物通过不同的靶位激活脑中的奖赏中枢——中脑边缘多巴胺系统（Mesolimbic Dopamine System, MLSD）。这种激活包含增加VTA的DA神经元的放电，随后增加DA递质释放到NAc和前额叶

皮层 (prefrontal cortex, PFC) 等边缘前脑的其他区域^[11]。在依赖性药物的给药期间,从VTA神经元末梢释放的DA增加。阿片、可卡因、乙醇和尼古丁等都有这种效应。

2.1.2 尼古丁在中脑边缘多巴胺奖赏回路中的作用过程

同其他依赖性物质类似,尼古丁也能够促使中脑边缘系统多巴胺神经递质的释放。

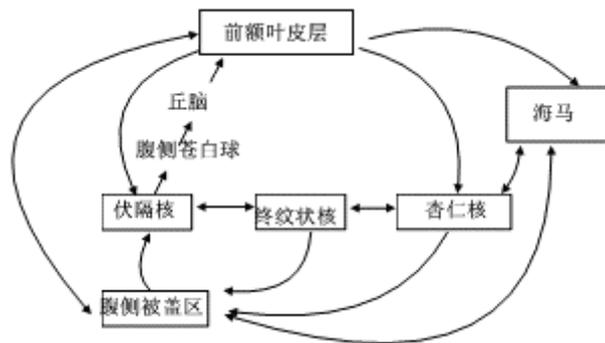


图1 中脑-边缘多巴胺奖赏系统回路示意图

资料来源:王惠玲(2003:2)。

Rahman和Zhang等^[12]用老鼠进行的活体内微透析实验结果发现急性的系统性尼古丁使用可以导致VTA的DA释放明显增多(超出基线45%);同时老鼠长期(5天)接触尼古丁条件下,突然给予激发剂量(challenge dose)的尼古丁时也会导致VTA的DA释放显著增多(超出基线36%)。结果表明急性的和慢性的尼古丁处理都会导致VTA的树突释放DA,这证明了DA在尼古丁依赖中所起的作用,并且两种条件下DA释放量的差异又体现了成瘾后对尼古丁的去敏化(desensitization)或耐受性(tolerance)。Yin和French^[13]的研究也发现尼古丁显著增加了DA神经元的神经脉冲放电。

尼古丁主要通过作用于VTA的nAChRs来完成其对行为激活和强化很重要的生化过程^[9]。另外,尼古丁对DA的影响除了直接

刺激DA神经元自身内部脉冲放电之外,还可以通过对其他递质的影响间接地促使它的释放。Mansvelder等^[14]已经确定了尼古丁对VTA的DA神经元产生间接刺激作用的两种突触机制(见图2):(1)尼古丁引起兴奋性谷氨酸输入的长时程兴奋(long-term excitation);(2)尼古丁引起VTA内GABA传递的抑制。

一方面,VTA接受主要来自PFC的谷氨酸突触输入,因为突触前的谷氨酸神经末梢存在尼古丁受体,当尼古丁到达VTA时,它就刺激这些谷氨酸神经末梢,并激活DA神经元的突触后效应。所以这一输入为VTA的神经元活动以及最终NAc的DA释放提供主要的兴奋控制^[13],并且在这一过程中起主要中介作用的是谷氨酸NMDA(甲基天冬氨酸)受体^[14]。参与这一机制的nAChRs属于含 $\alpha 7$ 亚型。

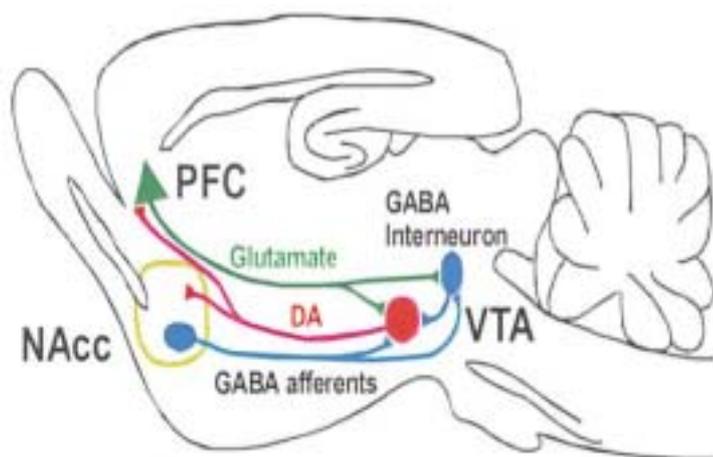


图2 VTA - NAcc多巴胺奖赏系统简单解剖示意图

资料来源：Mansvelder (2002 : 906)。

(注：VTA = 腹侧被盖区，PFC = 前额叶皮层，NAcc = 伏隔核，DA = 多巴胺，GABA = γ -氨基丁酸，Glutamate = 谷氨酸)

另一方面，除了接受谷氨酸的兴奋性输入之外，DA神经元还受到抑制性控制，主要是通过VTA的GABA中间神经元以及包括NAcc和苍白球在内的其他脑区投射来的GABA纤维。然而，由于这些nAChRs属于非 $\alpha 7$ 亚型（含 $\alpha 4$ 和 $\alpha 2$ ），所以它们在接触尼古丁后很快就会出现去敏化，结果将导致向DA神经元的抑制性输入减弱。

另外，Yin和French^[13]的研究也证实尼古丁不仅刺激了VTA的DA神经元的脉冲放电，而且GABA能神经元也是尼古丁作用于中枢神经系统的一个主要目标。非多巴胺神经元GABA能细胞群更微弱的反应以及更显著的去敏化反应可以导致对DA神经元的去抑制，从而促进了中脑边缘DA神经元更持久的尼古丁效应。

因此，多巴胺神经元的最终兴奋性取决于这些来自前额叶皮层等区域的谷氨酸兴奋性输入和来自局部中间神经元、伏隔核和

腹侧苍白球的GABA抑制性输入、以及多巴胺神经元自身内部兴奋的综合信息（见图2，图3）^[14]。总体来讲，尼古丁能够导致腹侧被盖区的多巴胺输入端向伏隔核释放多巴胺的持续增强。事实上，多巴胺神经元和GABA神经元上的nAChRs都属于非 $\alpha 7$ 亚型，都会快速去敏化（desensitize）；而谷氨酸神经元的nAChRs属于 $\alpha 7$ 亚型，去敏化更慢一些。这样一来，当非 $\alpha 7$ 亚型的nAChRs去敏化，对多巴胺神经元的抑制就解除了，同时谷氨酸释放对多巴胺神经元的兴奋作用仍在继续，因此两种突触输入的整体结果是兴奋作用。当多巴胺神经元去极化完全时，谷氨酸释放的增强就可以导致这种输入的长时程增强效应。由此可见，即使是接触很有限的尼古丁也已经足以对中脑-边缘多巴胺奖赏回路带来持续的改变，这表明就算是短时间地偶尔吸烟也足以使人产生尼古丁或香烟依赖。

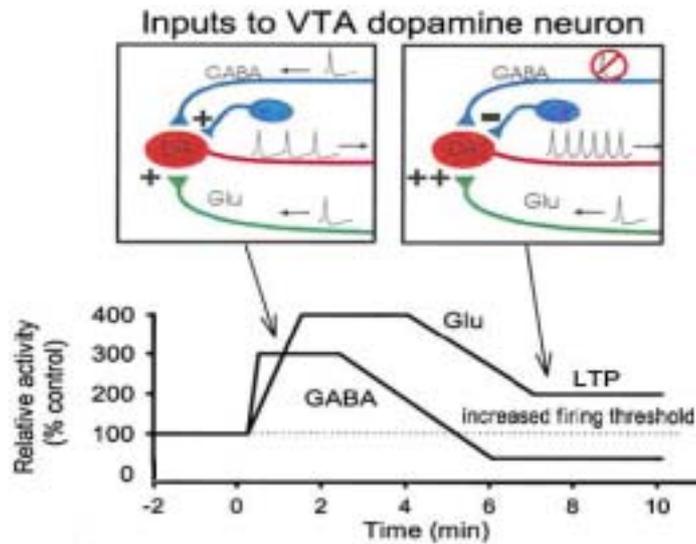


图3 谷氨酸和 -氨基丁酸对多巴胺神经元的作用

资料来源：Mansvelder (2002：914)。(注：上半部分显示了尼古丁作用下不同的VTA多巴胺细胞类型的活动；下半部分显示了 -氨基丁酸和谷氨酸输入多巴胺神经元的相对活动强度)

2.2 尼古丁对其他递质系统的影响

尽管大多数关于尼古丁的研究都集中在它对多巴胺系统的影响，然而大量尼古丁受体 (nAChRs) 位于突触前，所以尼古丁还可以导致其他一些神经递质的释放。

去甲肾上腺素会在尼古丁的刺激下释放增多，并且尼古丁除了直接激活蓝斑末梢的 nAChRs 来促使 NE 的释放之外，还可以通过刺激 GABA 的分泌来间接地刺激 NE 的释放^[16,17]；尼古丁可以导致皮层，纹状体，海马，中缝背核 (DRN)，下丘脑和脊髓的 5-HT 释放增多^[18]；尼古丁可以通过和 GABA 系统的相互作用在海马的认知和记忆功能中扮演着重要角色，它通过减少对 GABA 的抑制来增强 LTP(长时程记忆增强效应)^[19]；尼古丁还可刺激谷氨酸的重复释放^[20]。

总的来说，这几种神经递质在尼古丁依赖对学习 and 记忆等系统的影响过程中起到中介作用；其中 GABA 和谷氨酸在尼古丁对多巴胺系统的作用过程中起着重要的调节作用^[12,14]。

3 尼古丁依赖的脑成像研究

动物模型为研究人类尼古丁依赖提供了很多重要信息，然而，人类始终有别于动物，动物实验的结果只能作为人类研究的基础，而不能直接运用于人类，因此最终我们要发展出对香烟成瘾人群的有效治疗方案还是必须回到对人类尼古丁依赖的神经生物学机制的研究上。随着近几十年来神经生物学、脑科学以及脑成像技术的兴起和快速发展，对人脑进行无损伤研究已经成为可能。不少研究者也已经开始将其运用到药物依赖的研究上来。目前最常用的三种脑成像

技术——单光子发射计算机断层扫描 (SPECT)、正电子发射计算机断层扫描 (PET) 和功能性核磁共振成像 (fMRI) 已被用于评价药物依赖者的脑区活动定位和变化趋势^[21]。

对于尼古丁依赖的脑成像研究主要分为两大类: (1) 尼古丁或香烟直接刺激作用下相关脑区的激活; (2) 香烟相关刺激诱发尼古丁渴求所致脑区的激活。

3.1 尼古丁或香烟的直接作用

不少已有研究结果都发现急性尼古丁给予所激活的脑区同动物模型的结果是较一致的, 都集中在中脑边缘多巴胺系统以及附近的脑区。

Stain 和 Pankiewicz 等^[5]率先使用 fMRI 技术测查了静脉注射尼古丁对中枢神经系统的急性作用。结果发现尼古丁引起几个脑区分布系统依赖于剂量递增的神经活动增强, 包括伏隔核、杏仁核、扣带回以及额叶, 而这些激活的脑区又和尼古丁对人类的行为唤醒和行为强化性质相一致。

Salokangas 和 Vilkmann 等^[22]用氟多巴 F₁₈ ([¹⁸F]DOPA) PET 技术比较吸烟者和不吸烟者的多巴胺活动水平, 发现吸烟者在壳核 (putamen) 和尾状核的 [¹⁸F]DOPA 吸收都比不吸烟者高 (分别高 17.3% 和 30.4%), 表明吸烟跟基底神经节多巴胺活动的加强有关, 尼古丁所致的多巴胺活动增强可能是香烟成瘾的一个相关机制。

Rose 和 Behm 等^[23]使用 PET 技术中的 [¹⁵O]-H₂O 方法评估局部脑血流 (regional Cerebral Blood Flow, rCBF) 来研究急性尼古丁注射和香烟吸食对大脑功能的影响。结果发现尼古丁增强左前额叶的 rCBF, 减弱左杏仁核的 rCBF, 并且右半球网状系统的

rCBF 根据尼古丁剂量大小成倒 U 型曲线变化, 并跟香烟渴求以及吸烟动机问卷的成瘾量表的自我报告结果都高度相关, 从而推论尼古丁对唤醒和奖赏相关的脑区产生影响。

Zubieta 和 Heitzeg 等^[24]也用 PET 技术中的 [¹⁵O]-H₂O 方法评估 rCBF 来研究吸烟对大脑局部功能的影响。结果发现吸烟者 12 小时不吸烟后吸第一支含尼古丁的香烟使视皮层和小脑的 rCBF 增强, 但前扣带回、右海马以及包括伏隔核在内的腹侧纹状体的 rCBF 减弱; 但吸第二支含尼古丁的香烟以及吸不含尼古丁的香烟都不会有脑区活动的改变。这些结果表明吸烟不仅影响富含 nAChRs 的脑区, 还影响到滥用药物的强化效应潜在的相关区域, 比如海马。

根据上述研究结果, 我们可以看出, 尼古丁对大脑的直接作用区域主要集中在奖赏区域。

3.2 尼古丁依赖者在香烟渴求诱发刺激作用下的脑区激活

不仅尼古丁直接作用能够导致香烟成瘾者的中脑边缘多巴胺系统的脑区激活; 当香烟成瘾者接触到跟香烟或吸烟相关的外部线索 (如香烟的味道, 成人吸烟的图片等) 也能产生相似的脑区激活。

大量研究表明, 依赖性物质相关线索可以引起依赖者的渴求或者药物使用, 所以研究者们通常使用香烟相关的视觉线索、嗅觉线索或者味觉线索等来引发依赖者的渴求状态, 再对这种渴求状态进行测量^[21]。

渴求实际是一种主观的临床症状, 常被定义为“渴望再次体验曾经体验过的某种心理活性物质所致的效应”^[25]。研究者大多采用自我报告法对其进行评估, 不过这种主观报告的指标因为各种原因而常常会缺乏客

观度量的精确性:除了被试回答的诚实性较难控制之外,对渴求量表的回答还掺杂了记忆偏向、错误归因、反应倾向、社会称许等其他心理因素,这些都会影响到主观判断的准确性^[26]。而脑成像技术的开发和使用时就将药物渴求这种心理状态视觉化、直观化并客观化了,给药物渴求研究带来了一个很大的飞跃^[21]。

Brody 和 Mandelkern 等^[27]利用氟化脱氧右旋葡萄糖 F_{18} (FDG) PET 技术,以呈现香烟相关线索的录像作为香烟渴求诱发刺激,间隔 10 天对被试进行香烟相关线索和中性线索作用下的两次扫描。结果发现从中性线索向香烟相关线索转换时,严重吸烟者比非吸烟者在膝状体周围的扣带回前部到中线(包括扣带回前部、颞叶和眶额皮层)的葡萄糖代谢增加更多。而且他们的研究结果还发现眶额皮层、背外侧前额皮层和脑岛前部的代谢增强跟被试的主观评定成正相关。

Due 和 Huettel 等^[28]用事件相关 fMRI 技术探测了当接触到吸烟相关图像、中性非吸烟相关图像和新异目标图像(rare targets)(动物照片)三类刺激时,尼古丁剥夺的吸烟者和不吸烟者的大脑激活情况。结果发现吸烟者在呈现香烟相关图片时比呈现中性图片时在中脑边缘多巴胺奖赏回路(右杏仁核后部、海马后部、腹侧被盖区和丘脑内侧)以及视觉空间注意相关区域(双侧前额叶、顶叶和右侧梭状回) fMRI 信号更强。而对于非吸烟者没有这种线索差异带来的 fMRI 信号差异。另外,在多数脑区,对于吸烟者和不吸烟者都发现呈现新异目标图像时比呈现中性图像时有更大激活。由此推论尼古丁剥夺状态下的吸烟者接触香烟相关图像

时同时激活了奖赏和注意回路。香烟线索就像新异目标图像一样激活了注意区域,同时又作为依赖性物质,激活了中脑多巴胺奖赏区域。

根据以上研究结果,实际上尼古丁依赖的脑成像和动物模型的研究结果是较一致的:在尼古丁直接刺激或者尼古丁渴求诱发线索刺激作用下,所激活的脑区基本上都是中脑边缘多巴胺系统以及相关的脑区,这将在动物模型的基础上为人类尼古丁依赖的神经生物机制提供更坚实的证据。

4 跟其他依赖性物质之间的差异

研究者对各种依赖性药物(如酒精、阿片、大麻、香烟等)的大量脑成像研究发现,当依赖者受到药物的直接刺激或接触到药物相关线索而陷入渴求状态时,脑区的激活情况在不同药物之间存在很大相似性。在已有的功能性脑成像研究中,当药物依赖者接触可卡因、阿片、酒精和香烟等相关线索时,扣带回前部、杏仁核、眶额皮层、前额皮层等脑区都有激活^[29,30]。然而,由于药物本身性质的差异,不同研究者所使用脑成像仪器及相关指标的不同,实验设计方案的差异,加之被试的个体差异,以及扫描时被试状态(如渴求程度)差异等等原因,不同研究者的结论也并不完全一致(见表 1)^[21];而且香烟作为一种特殊的依赖性物质,它和酒精、毒品等其他药物的依赖也有所不同,有研究者认为香烟相关刺激虽然也能诱发渴求,但是这种渴求程度要比其他依赖性药物(酒精和毒品)更小^[25]。对比前面的尼古丁脑成像研究结果与表 1 中酒精和可卡因依赖的研究结果可以发现,尼古丁渴求所激活脑区的区域和变化趋势跟其他依赖性药物之间的差异是存在的。

表 1 酒精或可卡因渴求状态下的脑区活动改变情况

成像技术	伏隔核	尾状核	丘脑	杏仁核	眶皮层	背侧额叶皮层	前扣带回皮层	脑岛皮层
酒精								
SPECT (Modell & Mountz, 1995)		↑ 右侧 +相关						
可卡因								
FDG PET (Grant et al., 1996)				↑ +相关	↑	↑ +相关	↑	
¹⁵ O PET (Childress et al., 1999)		↓		↑		↑	↑	
fMRI (Maas et al., 1998)					↑	左侧 +相关	↑ +相关	
fMRI (Breiter et al., 1997)	↑ +相关	↑	↑	↓ -相关		↑	↑	↑
FDG PET (Volkow et al., 1999)		右侧 +相关	右侧	右侧	+相关	右侧		
¹¹ C PET (Volkow et al., 1999)		↓	↑					+相关

资料来源：Hommer (1999: 194)。 (注：向上箭头代表活动增强，向下箭头代表活动减弱；“+相关”和“-相关”代表脑区激活程度与主观评定的渴求之间的正或负相关；“左侧”和“右侧”代表激活的脑区在大脑左半球还是右半球，未标明左右的为双侧。FDG=氟¹⁸-氟化脱氧右旋葡萄糖；¹⁵O=放射性标记氧；¹¹C=放射性标记碳。)

5 总结及展望

动物模型和脑成像研究的结果都揭示了：尼古丁依赖的形成和维持与中脑边缘多巴胺系统紧密相连。动物模型表明尼古丁会带来这一系统内的神经递质尤其是多巴胺的释放；人类脑功能成像研究发现尼古丁促使中脑边缘相关脑区的激活。这些都提示中脑边缘多巴胺系统是尼古丁依赖的重要神经生物学基础，不过对于人类香烟成瘾的神经生物学机制研究目前还处于起步阶段，还

需要进一步的研究探讨。

首先，尽管不同研究者都对尼古丁激活大脑的中脑边缘多巴胺系统这一事实达成一致，但所激活脑区更具体的定位还存在一定差异，这可能是因为对被试进行扫描时所处的渴求状态不同所致；因此，将来的研究可以对处于不同的香烟剥夺状态（如，刚吸完一支烟与吸烟后 2 小时这两种不同状态）下的香烟成瘾者进行对比研究，看香烟或香烟相关刺激对大脑活动改变的影响存在哪

些不同;同时,还可以比较不同类型的人群,包括香烟成瘾者、香烟成瘾戒断者以及不吸烟者之间在香烟或者香烟相关线索刺激下大脑活动的变化情况,从而使香烟成瘾机制的研究更精确也更全面。

其次,目前的脑成像研究主要从静态的解剖学角度来描述结果,较少从动态的角度来研究。这可能是由于 fMRI 等脑成像技术虽在空间定位上具有高精度性但时间定位还不够理想的特点所致;那么,以后的研究可以结合 ERP(事件相关电位)等时间定位较好的技术,从静态和动态两方面来共同研究香烟成瘾的脑机制。

第三,在尼古丁依赖诱发刺激对脑区激活影响的研究中大多只用到了外部线索中的嗅觉、味觉和视觉线索,而听觉线索对脑区激活的研究却是几乎无人涉及的领域,并且还没有研究者对比过不同类型线索对香烟渴求的诱发性的异同;因此,比较不同感觉通道(嗅觉、味觉、视觉和听觉)的诱发刺激使大脑活动改变的区域、方向性和程度差异也将成为我们将来的研究方向,其结果将会为进一步的香烟成瘾治疗和防止复发提供有效的依据。

第四,尼古丁依赖同其他依赖性药物机制之间的差异至今没有太多研究者有所涉及;因而,用同样的研究模式和手段,对毒品、酒精和香烟等常见依赖性药物在药物直接刺激或相关的环境线索作用下大脑活动状况的异同进行分析,找出尼古丁依赖的独特之处,从而为香烟成瘾的戒断发展出更有针对性的干预方案,这也将是一个很好的研究方向。

参考文献

- [1] Guindon G E, Boisclair D. Past, current, and future trends in tobacco use. The World Bank. 2003. URL: <http://www.worldbank.org/tobacco/publications.asp>
- [2] 杨功焕. 2002年中国人群吸烟行为的流行病学调查. URL: <http://www.gz-xinling.com/report/2002reports.html>
- [3] 全球立法一起戒烟. URL: <http://www.dooto.com/a/2005-03-23/20050323101210.html>
- [4] 沈永昌. 吸烟之害触目惊心. 中国知识产权报, 2001-11-1
- [5] Stein E A, Pankiewicz J, Harsch H H, Cho J-K, Fuller S A, Hoffmann R G, Hawkins M, Rao S M, Bandettini P A, Bloom A S. Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: A functional MRI Study. *The American Journal of Psychiatry*, 1998, 155(8): 1009~1015
- [6] Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-). American Psychological Association, 1994. 175~182
- [7] 汤宜朗. 人类的枷锁. 北京出版社, 2000
- [8] Blomqvist O, Ericson M, Johnson D, Engel J A, Soederpalm B. Voluntary ethanol intake in the rat: effects of nicotinic acetylcholine receptor blockade or subchronic nicotine treatment. *European Journal of Pharmacology*, 1996, 314: 257~267
- [9] Paterson D, Nordberg P. Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Progress in Neurobiology*, 2000, 61: 75~111
- [10] 王惠玲, 赵晏. 阿片类药物依赖与中脑-边缘多巴胺系统回路. *中国药物依赖性杂志*, 2003, 12(1): 2~5
- [11] 张开镐. 药物成瘾的病理生理学基础. *中国药物依赖性杂志*, 2002, 11(2): 81~85
- [12] Rahman S, Zhang J, Corrigan, W A. Effects of acute and chronic nicotine on somatodendritic dopamine release of the rat ventral tegmental area: in vivo microdialysis. *Neuroscience Letters*, 2003, 348: 61~64
- [13] Yin R, French E D. A comparison of the effects of nicotine on dopamine and non-dopamine neurons in the rat ventral tegmental area: An in vitro electrophysiological. *Brain Research Bulletin*, 2000, 51(6): 507~514
- [14] Mansvelder H D, Keath J R, McGehee D S. Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas. *Neuron*, 2002, 33: 905~919
- [15] Schilstroem B, Nomikos G G, Nisell M, Hertel P, Svensson T H. N-Methyl- D-aspartate receptor antagonism in the ventral tegmental area diminishes the systemic nicotine-induced dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroscience*, 1998, 82(3): 781~789
- [16] Leslie F M, Gallardo K A, Park M K. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated release of [3H] norepinephrine from developing and adult rat hippocampus:

- direct and indirect mechanisms. *Neuropharmacology*, 2002, 42: 653~661
- [17] Fu Y, Matta S G, Kane V B, Sharp B M. Norepinephrine release in amygdala of rats during chronic nicotine self-administration: an in vivo microdialysis study. *Neuropharmacology*, 2003, 45: 514~523
- [18] Seth P, Cheeta S, Tucci S, File S E. Nicotinic-serotonergic interactions in brain and behaviour. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2002, 71: 795~805
- [19] Li S P, Park M S, Bahk J Y, Kim M O. Chronic nicotine and smoking exposure decreases GABAB1 receptor expression in the rat hippocampus. *Neuroscience Letters*, 2002, 334: 135~139
- [20] Qhobosheane M, Wu D, Gu Y, Tan W. A two-dimensional imaging biosensor to monitor enhanced brain glutamate release stimulated by nicotine. *Journal of Neuroscience Methods*, 2004, 135: 71~78
- [21] Hommer D W. Functional Imaging of Craving. *Alcohol Research and Health*, 1999, 23(3): 187~196
- [22] Salokangas R K R, Vilkinen H, Ilonen T, Taiminen T, Solin O, Alanen A, Syvaelähti E, Hietala J. High levels of dopamine activity in the basal ganglia of cigarette smokers. *American Journal of Psychiatry*, 2000, 157: 632~634
- [23] Rose J E, Behm F M, Westman E C, Mathew R J, London E D, Hawk T C, Turkington T G, Coleman R E. PET studies of the influences of nicotine on neural systems in cigarette smokers. *The American Journal of Psychiatry*, 2003, 160(2): 323~333.
- [24] Zubieta J-K, Heitzeg M M, Xu R.A.K., Pharm S G, Domino E F. Regional cerebral blood flow responses to smoking in tobacco smokers after overnight abstinence. *American Journal of Psychiatry*, 2005, 162: 567~577
- [25] Miyata H, Yanagita T. Neurobiological mechanisms of nicotine craving. *Alcohol*, 2001, 4: 87~93
- [26] Sayette M A, Shiffman S, Tiffany S T, Niaura R S, Martin C S, Shadel W G. The measurement of drug craving. *Addiction*, 2000, 95, 189~210
- [27] Brody A L, Mandelkern M A, London E D, Childress A R, et al. Brain metabolic changes during cigarette craving. *Archives of General psychiatry*, 2002, 59(12): 1162~1172
- [28] Due D L, Huettel S A, Hall W G, Rubin D C. Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: evidence from functional magnetic resonance imaging. *The American Journal of Psychiatry*, 2002, 159(6): 954~960
- [29] Schneider F, Habel U, Wagner M, Franke P, et al. Subcortical correlates of craving in recently abstinent alcoholic patients. *The American Journal of Psychiatry*, 2001, 158(7): 1075~1083
- [30] Dalglis M R C, Weinstein A W, Malizia A L, Wilson S, et al. Changes in regional cerebral blood flow elicited by craving memories in abstinent opiate-dependent subjects. *The American Journal of Psychiatr*, 2001, 158(10): 1680~1686

Neurobiological Mechanism of Nicotine Dependence

Deng Linyuan, Fang Xiaoyi

(*Institute of Developmental Psychology, Beijing Normal University, Beijing 100875, China*)

Abstract: Nicotine dependence is the main cause of cigarette addiction, which is characterized by uncontrollable compulsion of nicotine-seeking, impulsive and continuous nicotine in-taking, in order to experience euphoria and happiness, and to avoid withdrawal symptoms without nicotine. This article reviewed some research findings of neurobiological mechanism of nicotine dependence from both animal model and human brain imaging study, which revealed that mesolimbic dopamine system is the important neurobiological basis of nicotine dependence. However, previous studies mostly took a static approach, but rarely considered the dynamic process of nicotine dependence; there are also lack of enough evidences of the differences between nicotine dependence and other drugs dependence, which will direct the future studies.

Key words: nicotine-dependence, dopamine, mesolimbic-system, ventral-tegmental-area, brain-imaging.