

## 指导小组成员

Edythe London 教授  
Paul Faulkner 博士后

# 目 录

摘要 .....	1
Abstract .....	2
一、前 言 .....	3
二、材料与amp;方法 .....	11
2.1 .....	11
2.2 .....	11
2.3 .....	11
2.5 .....	13
三、研究结果 .....	15
3.1 .....	15
3.2 .....	15
3.3 .....	16
3.4 .....	17
3.5 .....	18
3.6 .....	20
3.7 .....	22
四、讨 论 .....	24
参考文献 .....	27
致谢 .....	34

# 摘要

每年，吸烟造成全球大量人口死亡与相关医疗财政支出。然而，个人或医疗辅助戒烟效果依然不很理想，主要是吸烟者的尼古丁依赖造成戒烟困难。目前，大量研究已致力于尼古丁依赖性的各方面探索，包括生物机制、认知行为以及脑神经功能活动等，希望通过更多了解尼古丁依赖性来帮助提高公共卫生人民健康。本课题的目标是通过测试降低香烟尼古丁含量对于年轻吸烟人群（18-25岁）大脑静息状态功能连通性以及尼古丁依赖性行为特征的影响，以此帮助政府与医疗界对于烟草产业与医疗戒烟政策进行更合理的调控控制。课题涉及一系列尼古丁含量香烟，包括：0.027mg,0.110mg,0.231mg,0.763mg以及商品烟；采用问卷分析、任务测试以及核磁共振脑成像技术多角度探究吸烟的影响。结果显示降低尼古丁含量的香烟仍具有显著抑制渴求感和戒断症状的作用，但其作用与影响可能要小于普通香烟。各项测试结果显示，不同尼古丁含量的香烟造成的影响差异目前尚不显著，但存在趋势。此外，本实验结果表明吸烟会降低静息状态下大脑ECN-DMN以及DMN-SN神经网络间的正向连通性。尽管上述结果有待进一步扩大样本量以及去除噪音信号后再分析验证，但本课题已初步获得的结果，可供参考以建立用于检测戒断程度、戒烟治疗效果的生物指标。

关键词：

减尼古丁香烟，尼古丁依赖，静息状态功能连通性，快速视觉信息处理，功能性核磁共振

# Abstract

Smoking causes millions of deaths and billions of medical expenses per year. However, individual and medical assistant smoking cessations usually achieve unsatisfactory effects and limited progress, mainly due to the difficulties caused by nicotine dependence in abstinence smokers. So far, studies have been focused on nicotine dependence, including biological components, cognitive behaviors and neurological functional imaging, hoping to improve public health overall via further understanding of this field of inquiry. The goal of this project is to advance tobacco regulatory science by testing the effect of reduced-nicotine cigarettes on resting-state functional connectivity and behavioral features of nicotine dependence in young adult (18-25 years old) smokers. This study involves five cigarettes covering a wide range of nicotine yield including four reduced nicotine yield cigarettes (0.027mg, 0.110mg, 0.231mg, 0.763mg) and one participants' preferred own brand, along with craving withdrawal and mood questionnaire analysis, task tests and functional magnetic resonance imaging, exploring smoking effect in multiple perspective. The results suggested that cigarettes with reduced nicotine yield are expected to relieve withdrawal and reduce craving, but to provide less satisfaction and reward than regular cigarettes. Further, though each cigarette type did not differentially affect craving, withdrawal or mood in abstinent smokers, there were still some promising trends towards significant which remained post-hoc analysis after expanding the sample size. In addition, smoking was observed to decrease the positive connectivity (coupling/correlation) between brain ECN-DMN and SN-DMN neural network in resting state. Though remained further analysis after sample-size augment and data denoising, the preliminary results we got in the study so far could be referred to build up a quantitative biomarker for evaluating the progress of cessation treatments.

Keywords,

## 一、前言

每年，烟草导致全球近 600 万人失去生命，其中，有 500 多万人缘于直接烟草使用，另有 60 多万人则是二手烟受害者。<sup>[1]</sup>在美国，烟草导致每年约 540,000 的人口死亡<sup>[2]</sup>，相当于每五例死亡中占有一例。烟草致使吸烟者更易于罹患癌症，呼吸道心血管和生殖系统疾病，每年美国政府在相关方面的医疗直接耗费约 1,330 亿美元。<sup>[3]</sup>

美国每年有约 4210 万成人吸烟。<sup>[4]</sup>烟草中的尼古丁可令吸烟者产生愉悦感，使之心情愉悦轻松，注意力、记忆力、警觉性均有所提升，还能降低食欲和体重，缓解痛苦、焦虑和压力。<sup>[5][6]</sup>戒烟会产生生理性与心理性戒断症状，生理方面包括焦虑、急躁，食欲和体重上升，心动过缓，肠胃不适等；而心理方面则包括渴求感、情绪低落、焦虑、急躁、失眠，注意力难以集中。此外，两方面的交互作用会引起认知功能障碍，诸如记忆力下降以及注意力难以集中等。<sup>[7][8][9]</sup>为了避免或缓解上述戒断症状，吸烟者在戒烟期间很可能会复吸导致戒烟失败。

由于上述戒断症状的发生，多数存在戒烟意愿的吸烟者均表示难以彻底戒烟。研究表明，通常以为吸烟者在成功禁烟前会历经数次尝试与失败<sup>[10]</sup>，无辅助的独立戒烟尝试失败率近 97%<sup>[11]</sup>。吸烟者对烟草的依赖是其戒烟过程中遇到主要阻碍，因而了解吸烟者烟草依赖的机制对于公共卫生，社会医疗的改善有着重大意义。

研究表明，尼古丁是一种广泛存在于烟草中的成瘾性物质<sup>[12]</sup>。动物行为学实验研究表明，大鼠逐渐增加尼古丁摄入量的速率要远高于其增加生理盐水摄入量的速率。另有实验表明，在没有药物预处理或食物剥夺的情况下，实验大鼠依然持续主动自身摄入尼古丁，表明尼古丁的自我给药行为以及尼古丁的依赖性的产生主要缘于尼古丁正性强化作用<sup>[13][14][15]</sup>。

当然，除了尼古丁之外，烟草中也存在其他一些物质成分，例如乙醛、假木贼碱、新烟草碱、麦斯明烟草碱以及去甲哈尔满等，其本身具有成瘾性或辅助增强尼古丁成瘾性。<sup>[16]</sup>例如，一项研究发现，相比单一摄入尼古丁，摄入尼古丁

和乙醛的混合物会加剧青春期大鼠的尼古丁摄取行为。这表明，尽管在乙醛在烟草中含量偏低，但其仍能够通过和尼古丁的互相作用来辅助增强尼古丁的成瘾性与自我给药行为。<sup>[17]</sup>

## 1.1 尼古丁的生物功能

### 1.1.1 尼古丁的药理作用

研究表明，尼古丁主要作用于烟碱乙酰胆碱受体(nAChRs, 或称烟碱受体)，是一种广泛存在于大脑各区域的配体依赖型离子通道<sup>[18]</sup>。当尼古丁结合于该通道受体的胞外结合为点，通道打开，引发钙、钠正离子内流<sup>[18]</sup>，进一步激活电压依赖性钙通道，导致更多钙离子内流。nAChRs 复合体分布于外围神经和中枢神经系统，由五个亚基组成<sup>[19]</sup>。目前，已在哺乳动物脑内发现 9 种  $\alpha$  亚基 ( $\alpha 2$  至  $\alpha 10$ ) 和三种  $\beta$  亚基 ( $\beta 2$ ,  $\beta 3$  和  $\beta 4$ )。在人类大脑中，根据不同亚基的组合，该受体具有各种亚型形式，其中分布最丰富的亚型为  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 3\beta 4$  和  $\alpha 7$ ，其中  $\alpha 4\beta 2$  受体亚型在人脑中分布最为广泛<sup>[20][21]</sup>。

使用正电子发射断层显像技术 (PET) 研究活体大脑烟碱受体分布，发现该受体在丘脑和尾状核分布最密集，其次分布于额叶皮层、颞叶皮层、顶叶皮层和小脑，少分布于白质束<sup>[22]</sup>。

### 1.1.2 尼古丁的神经作用

脑成像研究表明尼古丁急性给药能够增加大脑各区域神经活动，包括前额叶皮层、颞叶和顶叶脑区以及偏中脑区域<sup>[23]</sup>。一项功能性核磁共振 (fMRI) 研究表明，在进行持续性注意力测试任务过程中，尼古丁可以增强部分脑区的血氧水平依赖 (BOLD) 信号，包括双侧顶叶皮层、双侧枕叶视皮层、丘脑以及尾状核，表明尼古丁能增强上述视觉注意力功能相关脑区的激活，以此提升吸烟者的持续性注意力<sup>[24]</sup>。

另有研究则试图将间接反映神经活动变化的 BOLD 信号与各类神经递质的脑内分泌释放进行联系。一项研究同时使用 PET 和 fMRI 来分别检测多巴胺(DA) 分泌以及神经活动。结果表明，在健康年轻女性中，发现其左伏隔核 (NAcc) 内的 DA 释放与其额叶、颞叶与边缘脑区的神经活动变化正相关<sup>[25]</sup>。

此外，探索尼古丁对于脑内神经递质释放影响的研究表明，尼古丁能引起中脑边缘区域，纹状体以及前额叶皮层的多巴胺释放。例如，一项 PET 研究发现，相比非吸烟者，尼古丁依赖人群在左腹侧尾状核/伏隔核以及左腹侧壳核区域 DA 释放水平更高，表明吸烟引发腹侧纹状体的 DA 释放<sup>[26]</sup>。诸多实验致力于研究尼古丁通过吸烟对大脑功能产生的影响，而这些实验发现表明，吸烟时尼古丁会对 nAChR 和 DA 释放产生直接和间接的激活，从而增强皮层-基底、神经节-丘脑环路的神经传递<sup>[23]</sup>。

多巴胺能神经元通过中脑皮层边缘系统通路，将神经活动中脑腹侧被盖区投射至前额叶皮层以及纹状体的尾状核。该中脑皮层边缘系统通路被认为是一条重要的药物性奖励机制<sup>[27]</sup>。实验发现，尼古丁急性给药会通过该通路引起 DA 释放<sup>[28][29][30]</sup>，且该释放具有剂量依赖性效应<sup>[31]</sup>。而 DA 的释放则被认为在尼古丁奖赏效应中起到关键性作用<sup>[32][33][34]</sup>。在长期吸烟者中，该神经通路由于受到尼古丁的长期药物影响而发生改变<sup>[19][22][35]</sup>。

此外，研究结果表明，大脑长期反复接触尼古丁后，会产生对尼古丁的神经适应性改变<sup>[35]</sup>。慢性尼古丁接触会引发各脑区，包括大脑皮层和海马区域，nAChR 结合位点的剂量依赖性增加，而大多数受体则因为尼古丁的长期存在而处于脱敏状态<sup>[36]</sup>。PET 研究发现，相比于非吸烟者，吸烟者在额叶皮层、中脑、壳核、小脑和胼胝体区域 nAChR 受体更为富集<sup>[37]</sup>。

烟碱受体的脱敏以及上调表达可能是引起尼古丁的耐药性与依赖性的因素之一。研究表明，当停止吸烟，机体内尼古丁经代谢被清除后，这些烟碱受体会在至少六周内<sup>[21]</sup>依然保持之前上调的水平，但是很快由脱敏状态恢复为致敏状态，通过介导其他非奖赏机制通路引发戒断症状及烟瘾<sup>[21][38][39]</sup>。对于慢性吸烟者而言，当先前暴露于尼古丁而脱敏的 $\alpha 4\beta 2$  nAChRs受体不再有尼古丁与之结合后，就会产生对于吸烟的渴求感及戒断症状；而再次吸烟摄入尼古丁之后，渴求感和戒断症状得以缓解或消退<sup>[40]</sup>。坚持长期戒烟约6-12周之后，nAChRs水平会逐渐恢复至非吸烟状态下的极低水平，而戒烟产生的渴求感也会随之降低<sup>[21]</sup>。

### 1.1.3 尼古丁对认知功能的影响

上文提到，尼古丁通过结合大脑中nAChRs，促使释放多DA神经递质。此外，尼古丁还能与其他神经递质系统相互作用影响其他神经递质的分泌与释放，例如5-羟色胺、谷氨酸和乙酰胆碱<sup>[41][42][43][44]</sup>。这些神经递质广泛参与认知过程，因而尼古丁通过影响这些神经递质的释放，间接对大脑认知功能产生影响。例如，尼古丁能激发乙酰胆碱释放，而乙酰胆碱则进一步通过结合毒蕈碱受体(M受体)，提高大脑工作记忆<sup>[45]</sup>。此外，尼古丁对DA释放促进，不仅能影响奖赏系统，也能影响工作记忆。研究发现尼古丁急性给药<sup>[46][47]</sup>或慢性给药<sup>[48]</sup>均能与DA系统产生相互作用<sup>[45]</sup>而提高工作记忆。研究还表明尼古丁系统与5-羟色胺能系统可相互作用，尼古丁摄入能提升注意力与工作记忆<sup>[49]</sup>。尼古丁给药研究还发现，尼古丁能对谷氨酸系统产生影响，提高部分工作记忆与参考记忆<sup>[50]</sup>。综合上的实验发现表明尼古丁作用于各个神经递质系统，间接影响认知功能，例如提高注意力与记忆力。

目前，通过对认知任务测试的表现进行分析，诸多研究表明尼古丁对认知功能具有正性强化和负性强化作用。1990年代初期之前，尼古丁与吸烟对于认知功能的影响相关研究实验结果不相一致。近一半的研究表明尼古丁及吸烟对认知功能无显著影响，而其他一些研究则表明尼古丁仅仅通过负性强化作用来提高认知功能，例如其通过逆转戒烟时由戒断症状产生的认知功能障碍缺陷来提高认知功能<sup>[51]</sup>。后期的一系列研究则在多个功能区域进行了更进，包括运动能力、警觉性、定向能力，情景记忆和工作记忆。研究结果发现尼古丁或吸烟能显著提高运动区域<sup>[52][53][54][55]</sup>，持续注意力<sup>[56][57][58]</sup>与工作记忆功能<sup>[55][59]</sup>。手指运动试验表明尼古丁能显著提升精确运动调控功能<sup>[52][55]</sup>。另有实验通过吸烟和注射尼古丁给药，进行快速视觉信息处理(RVIP)测试后，发现尼古丁能提高持续性注意力<sup>[56][57]</sup>。此外，一些研究采用短期记忆测试(N-back)，发现尼古丁能显著提高工作记忆<sup>[58][59]</sup>。

## 1.2 探究尼古丁作用的功能性核磁共振实验

### 1.2.1 基于任务测试的研究

为了更深入了解尼古丁对认知与行为影响的神经活动相关性，很多脑功能成像研究致力于探索注意力、记忆力、行为控制和情绪处理等功能性区域。例如，

在实验对象进行RVIP任务测试时，尼古丁能增加被试者完成测试的准确率，而与此同时核磁共振测得在顶叶皮层、丘脑和尾状核的血氧依赖水平（Blood Oxygenated Dependent-Level; BOLD）信号有所上升<sup>[57]</sup>。研究还表明尼古丁对工作记忆有显著影响。例如尼古丁给药实验表明其可以提高给药对象在N-back范式测试的表现。N-back范式测试要求被试者在接受一系列刺激信号时，讲刚刚出现过的刺激与前面第n个刺激进行比较（通常n=3）。在进行该测试时，检测到被测者在扣带回前部，额上回和上顶叶脑区有相应BOLD信号<sup>[60]</sup>。此外，一些实验采用视觉Stroop任务，研究尼古丁对于吸烟者与非吸烟者反应抑制的影响。Stroop任务要求被试者在看到表示色彩的单词之后，陈述该单词文本的字色。通常，当单词所表达的颜色与该单词的字色一致时，被试者通常会反应良好，但是当字色与该单词表达的颜色不一致的时候，参与者通常需要经历一个预先反应抑制，抑制直接读出单词的冲动，然后再读出单词的字色。实验表明，尼古丁给药可以有效提高被试者在该任务中的表现<sup>[61]</sup>。反应抑制还可以通过另一种任务——go/no go任务进行测试。该任务要求被试者对某一特定的刺激进行反应但当另一种刺激与该特定刺激同时存在时则要抑制反应。一项实验发现，相比尼古丁需求满足的条件下，吸烟者在经历10小时禁烟后，对该测试的表现水平显著下降<sup>[62]</sup>。此外，一些研究结合这些任务与功能性核磁共振测试，界定出参与反应抑制与行为学控制的神经解剖学脑区，包括右额叶下回曲（IFG），辅助运动区（SMA）和基底神经节<sup>[63][64][65][66]</sup>。另一项研究表明，在右前扣带皮层（ACC）区域，吸烟者在吸烟后所呈现的任务相关BOLD信号激活强度显著低于吸烟前，而在右额中回区域则呈现相反的趋势<sup>[67]</sup>。

### 1.2.2 静息状态大脑功能连通性研究

上述这些实验均侧重于在认知功能任务测试中探索尼古丁对于神经功能的影响。而随着对于大脑神经功能区域的深入探索，越来越多的fMRI研究开始关注大脑静息状态下神经活动的激活与抑制。此类研究检测各脑区间的静息状态功能连通性（RSFC）。RSFC研究显示，包括腹正中前额叶皮层（VMPFC），背内侧前额叶皮层（DMPFC），前中扣带皮层，楔前叶，后扣带回皮层（PCC），顶下小叶和海马这一系列脑区可构成一个神经网络，后来该网络被定义为默认神经

网络（Default Mode Network; DMN），该神经网络的脑区在大脑静息状态时的神经活动要比执行任务时更活跃<sup>[67][68][69][70][71][72][73]</sup>。近年来，大型脑部神经网络成像研究表明，尼古丁给药可致使该神经网络内各脑区之间的连通性活动下降，而在禁烟时这些神经活动则会上升<sup>[74]</sup>。

RSFC研究还揭示了一些其他功能性神经网络，例如执行控制神经网络（Executive Control Network; ECN），脑区包括：背侧前额叶皮层（DLPFC），中额上回（MFG），上顶回/角回（PAR），下/中颞叶（TL），背内侧额叶，左丘脑（TH）以及右尾状核（CU）<sup>[74][75]</sup>；还有凸显神经网络（Salience Network; SN），脑区包括背侧前扣带回皮层（ACC）/平行扣带回和双侧前岛叶<sup>[74]</sup>。ECN主要参与外源刺激的识别及处理，属于任务依赖性神经网络，管理调控各项认知处理，包括工作记忆、推理、任务应变力、计划和执行等。研究表明，在吸烟者中，急性禁烟会导致ECN激活的下降，而进行尼古丁给药后，被试者ECN的激活上升。研究推测SN这一神经网络负责识别刺激与分配信息资源，该神经网络根据内外源的信息刺激，将接收到的信息刺激和有限的认知资源，分配到其它神经网络，即将有限认知资源在DMN和ECN之间相互转换<sup>[76][77][78][79]</sup>。吸烟者在禁烟后再接受尼古丁给药的过程中，SN的调控会受到尼古丁的影响甚至是逆转<sup>[79][80]</sup>。

一项研究表明，给禁烟状态下的吸烟者尼古丁贴片给药后，认知戒断症状的减轻程度的个体差异与ECN/DMN神经连通负相关的递增有关。该研究表明，在静息状态下，尼古丁给药能调节禁烟者的脑神经网络之间的相互作用，从而提高其认知功能和降低对尼古丁的渴求感<sup>[81]</sup>。此外，另一篇综述表明，除了ECN和DMN之间有负相关作用，SN被指出具有调控前两者之间相对神经活动的作用。该综述表明，当长期吸烟者缺乏尼古丁时，在大脑静息状态下，SN能介导神经活动相比在ECN中，更多的偏加于DMN，是一种潜在的引发戒断症状的机制<sup>[79][80]</sup>。

### 1.3 立题依据与研究意义

多年来的各项研究，通过任务测试与静息状态脑成像分析，在了解尼古丁对大脑认知与神经活动的影响方面取得了重大突破。而这些实验结果也会为提高公共卫生立下了基石。目前，FDA已获得调整香烟制品尼古丁含量的权限，能够将

烟草中得尼古丁含量减低至致瘾性较低的程度，因此FDA需要更多相关实验结果来调整获得更合理的方针。已有一些研究测试去尼古丁香烟或微尼古丁香烟的影响，他们发现，去尼古丁香烟与微尼古丁香烟仍具有显著抑制渴求感和戒断症状的作用，且同时伴随一定轻微的由DA释放引起的奖赏效应，尽管其作用与影响均相对小于普通香烟<sup>[82][83][84]</sup>。

另有研究表明，在日常吸烟者中，吸食含有0.3mg及以上尼古丁的微尼古丁香烟会引发代偿性增加吸烟行为，然而当尼古丁含量降至0.05mg时则不会引发这一代偿性吸烟行为，表明后一种烟草制品也许能够帮助医疗戒烟<sup>[83]</sup>。目前与之后的实验发现将有助于医疗界在调整医疗戒烟中对于香烟尼古丁含量标准的择取，以及对逐渐降低尼古丁含量计划的制定。而烟草产品中尼古丁的减少，对于降低烟草相关死亡率与疾病发生具有潜在的重大意义<sup>[84]</sup>。

然而，尽管已有研究比较了普通香烟与去尼古丁香烟在渴求感、戒断症状、吸烟频率及脑内生化指标方面的影响差异，但很少有研究使用多种不同尼古丁含量香烟涵盖一个广泛的尼古丁含量梯度。此外，尽管不少研究检测了吸食微尼古丁香烟对于渴求感与戒断症状的影响<sup>[85][87][88]</sup>，很少有研究结合大脑认知功能或神经活动指标。因此，我们结合自我报告问卷调查，认知功能任务测试以及fMRI脑成像技术，来更全面研究去尼古丁香烟的作用。此外，由于FDA需要知道去尼古丁香烟对于各大吸烟族群的影响，而其中18-25岁的年轻吸烟者，作为美国最大的吸烟族群，并没有得到足够的研究。鉴此，本研究将要测试降低尼古丁含量的香烟在18-25岁吸烟族群众中得影响。

本课题的目标是通过测试降低香烟尼古丁含量对于年轻吸烟人群大脑静息状态功能连通性以及尼古丁依赖性行为特征的影响，以此帮助政府与医疗界对于烟草产业与医疗戒烟政策进行更合理的调控控制。测试中包括四种不同梯度尼古丁含量的微尼古丁含量香烟以及参与者自身喜爱的商品烟。

在参与者对于渴求感与戒断症状的缓解程度自我陈述方面，根据之前的研究结果，我们预期，降低尼古丁含量的香烟仍具有显著抑制渴求感和戒断症状的作用，且同时伴随一定轻微的由DA释放引起的奖赏效应，但其作用与影响可能要小于普通香烟<sup>[82][83][84][87]</sup>。此外，我们还将测试静息状态下ECN与DMN之间的功能连通性。基于前面的研究<sup>[81]</sup>，我们预计吸烟能增加ECN/DMN之间功能连通的

负相关性，且该影响将随着测试香烟中尼古丁含量的增加而增加。我们还预计，吸烟能减少戒烟时由于DMN活动增加而引发的戒断症状与渴求感，其中较高尼古丁含量的香烟作用比较低尼古丁含量的香烟作用更显著；吸烟能提升ECN活动,其中较高尼古丁含量的香烟作用比较低尼古丁含量的香烟作用更显著。

综上，本课题目标在于为帮助政府与医疗界调控烟草制品政策以及优化戒烟策略提供更多的研究数据支持。

## 二、材料与amp;方法

### 2.1 实验对象

目前共招募15名吸烟者（11名男性，4名女性）。

#### 2.1.1 招募流程

实验对象的招募主要通过在当地杂志刊登广告，校园广告以及在网站上刊登招募信息（[www.craigslist.com](http://www.craigslist.com)）。志愿者首先通过电话面试，获取其医疗、精神与任何药物滥用史。符合标准的志愿者将纳入研究并签订书面同意书。

#### 2.1.2 研究对象纳入标准

18至25岁，具有两年以上日吸烟量5支及以上吸烟史；常用手为右手；没有任何脑损伤或处于慢性心理或生理疾病。

#### 2.1.3 研究对象排除标准

使用任何戒烟产品或处于戒烟疗程，或偏好薄荷烟以及怀孕者不纳入该实验。

### 2.2 实验材料

本实验共涵盖五支烟，其中一支为参与者本人自带的香烟，另外四支为本实验使用的降低尼古丁含量的研究香烟，这些香烟中的尼古丁为人工合成化学物质，其包括四种尼古丁含量：0.027mg,0.110mg,0.231mg以及0.763mg。

### 2.3 实验流程

本实验是为试内随机双盲实验。

首先，我们对参与者进行Fagerström尼古丁依赖测试（FTND）。

之后，参与者将在不同的五天完成五次测试，每天有两部分，这两部分包含吸食当天的第一支烟前与后的测试。每次测试时，参与者被要求在测试前十二小时前禁烟。抵达实验地点后，我们对参与者进行一氧化碳呼气采样并询问其是否

履行禁烟规则。若参与者表示他们没有履行足够时长的禁烟，则停止当天实验并重新预约实验日期。

若符合禁烟要求，开始实验流程。首先，在吸烟前，参与者自我评价渴求感，戒断症状以及情绪。他们需要完成的问卷有：吸烟欲望测试（Urge to Smoke, UTS；详见下文），Shiffman-Jarvik戒断程度测试（Shiffman-Jarvik Withdrawal Scale, SJW；详见下文）以及正面负面情感测试（Positive and Negative Affect Scale, PANAS；详见下文）。

完成以上问卷测试后，参与者会进行一个10分钟的注意力测试——快速视觉信息处理（RVIP）任务。（详见下文）

完成问卷以及RVIP测试后，参与者进行fMRI扫描，获得静息状态下神经活动信号数据。

fMRI扫描结束后，参与者被给予五支香烟中的其中一种进行吸食。然后立即重复吸烟前的流程。

## 2.4 问卷分析

### 2.4.1 尼古丁依赖性测试——Fagerström尼古丁依赖测试（FTND）<sup>[89][90]</sup>

FTND是一项简要的自我评估，其测试被试者对于尼古丁的生理性依赖程度。我们在本研究中采用的版本包括六项多项选择，包括询问被试者清醒后多久会吸食第一根香烟；在禁烟场所能否成功禁烟；他们是否最难以抗拒一天中的第一支烟；他们每天的吸烟量；是否在清醒后的第一个小时内吸烟行为最显著；是否生病时仍然吸烟。

上述六题中，有四题为是非题，选“是”得一分，选“否”得0分，而剩余两题的评分为0-3分。

综合上述六项后得到该问卷总分。总分可由0-10分不等，0-2分表明极低的尼古丁依赖，3-4分表明低尼古丁依赖，5分表示中等尼古丁依赖，6-7分表明尼古丁高度依赖，8-10分表明极高尼古丁依赖。

### 2.4.2 戒断与渴求问卷

#### 2.4.2.1 吸烟欲望测试（UTS）<sup>[91]</sup>

UTS是一项测试苛求度的问卷。本研究采用简化版十项UTS问卷来评估参与者的苛求程度。该问卷评估参与者对于吸烟正性强化作用的苛求以及吸烟倾向；对吸烟负性强化作用的苛求即对吸烟的需求。

#### 2.4.2.2 Shiffman-Jarvik戒断程度测试（SJW）<sup>[92]</sup>

本研究采用的SJWS包含25项内容。每一项回答范围有7个梯度，从“完全不符合”到“完全符合”。部分选项用以评估参加者对吸烟的苛求，另一部分选项则用以评估戒断症状例如震颤，失眠，焦虑及注意力难以集中。

#### 2.4.3 情感问卷——正面负面情感测试（PANAS）<sup>[93]</sup>

该问卷包含两方面情感测试，一方面评估正面情感（PA:10项内容，例如热情，坚强）；另一方面评估负面情感（NA: 10项内容，比如压力，沮丧）。该问卷包含一系列描述不同感受与情感的形容词。

参与者对每一项可给出的反馈范围为1分（代表完全不符合）至5分（完全符合）

### 2.5 行为与认知任务测试——快速视觉信息处理（RVIP）<sup>[94][95]</sup>

该任务用以测试持续性注意力。参与者在实验室笔记本电脑上完成。电脑屏幕上会出现一系列单位数，一次一位数字，每分钟出现100个数字，历时10分钟。参与者被要求在一检测到目标序列后就按下笔记本上的空格键。目标序列为三个连续的不同的奇数或三个连续不同的偶数。在10秒内总共有60个目标序列，对于每个目标序列参与者有1500毫秒反应时间。计算机将记录检测到的正确目标数、准确率、误判的次数。

## 2.5 fMRI扫描

### 2.5.1 静息状态脑部扫描及fMRI数据获取

我们采用3-特斯拉MAGNETOM Tim Trio全身核磁共振扫描仪持续进行静息状态大脑扫描。数据包括扫描过程中参与者的生理指标（呼吸与脉搏）以及静息状态下大脑血氧水平依赖（BOLD）信号。每个静息状态扫描历时5分钟，共

有152个全脑扫描结果，重复时间（TR）为3000ms，回波时间为30ms，一体素大小为3.5mm<sup>3</sup>。

## 2.5.2 统计学分析

### 2.5.2.1 预处理

我们使用Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain (FMRIB)软件（FSL版本4.1.2; [www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)）。平面回波成像（EPI）数据经过MCFLIRT<sup>[96]</sup>进行运动校正，采用BET<sup>[97]</sup>将脑组织与颅骨分离。我们采用全宽半最大5mm，100s高通量时间过滤的高斯核进行像素体信息平滑处理。接着我们将本实验获得的EPI全脑信号转化为单实验对象高分辨率解剖结构成像并照应拟合至于MNI152标准空间模板。（Montreal Neurological Institute, Montreal, QC, Canada）

### 2.5.2.2 独立成分分析

我们运用FSL MELODIC<sup>[98][99]</sup>进行多变量群体独立成分分析（ICA）在14个研究对象的脑成像数据中，根据像素体信号时间轴之间的相关性分析后进行空间拆分重组获得单独成分。尽管本报告原先预期包括15名参与者，但其中一名参与者由于其成像图的运动误差太大而将其数据排除。ICA将获得的BOLD信号数据进行如下处理：（1）对每个像素体的时间轴进行分析，找出具有高度相关时间轴特征信号变量的像素体；（2）空间整合所有像素体并得到各个独立成分。MELODIC自动分析后获得29个独立成分（IC）。软件整合获得的每个IC间彼此达到最大限度的空间独立性，并且显著阈值为 $p > 0.5$ ，即我们给予假阴性与假阳性的同等的权重<sup>[98]</sup>。通过对比先前文献中DMN、ECN和SN三个神经网络的空间结构布局以及其随时间轴能量光谱变化趋势<sup>[99][100][101][102]</sup>，我们在获得的IC中鉴定出相应的神经网络的成分。

## 三、研究结果

### 3.1 参与者统计

表1为纳入本报告中的参与者基本信息。共17人，其中15人完成全部测试，2人中途退出。

表1. 参加者基本信息

		平均年龄（标准差）		性别（男：女）	
完成人数	退出人数	平均年龄	标准差	男性	女性
15	2	23.25	1.46	11 (1)	4 (1)

### 3.2 尼古丁依赖程度测量

#### 3.2.1 Fagerström尼古丁依赖测试（FTND）

表2为所有参与者FTND得分分布频率。本研究定义获得4分及以上的FTND $\geq$ 4者为重度尼古丁依赖者（N = 5），而获得FTND $<$ 4者为轻度尼古丁依赖者（N = 10）。

表2. FTND分布频率：0（极低依赖度）至8（极高依赖度）。

FTND分数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	平均数
频率	2	0	3	5	2	2	2	0	1	3.47

#### 3.2.2 每日吸烟数（Cigarette Per Day; CPD）

经过吸烟历史问卷调查获得所有参与者每日吸烟数分布频率，详见表3

表3. 每日吸烟分布频率。

每日吸烟数	5	6	7	9	10	13	15	17	20	平均数
频率	3	1	3	1	3	1	1	1	1	9.84

FTND与CPD具有正相关趋势（ $r = 0.357$ ,  $p = 0.053$ ）。而FTND与CPD中均不存在男女差异（详见表4）。

表4. 两性中FTND与CPD的各自平均值与差异。

	男性	女性	P值
FTND	3.42	3.60	0.765
CPD	9.92	11.00	0.580

### 3.3 戒断与渴求感测量

#### 3.3.1 吸烟欲望测试（UTS）

ANOVA测试“2（吸烟前-后）x5（五支不同尼古丁含量香烟）”结果显示，当不区分香烟尼古丁含量，吸烟总体对UTS平均分数的下降有显著影响（ $p < 0.01$ ）。但是不同尼古丁含量的香烟对UTS下降的影响程度之间没有显著差异。不过，不同尼古丁含量的香烟对UTS下降的影响程度具有受到FTND分数影响的趋势，即随着吸食香烟中尼古丁含量的增加，重度尼古丁依赖吸烟者（ $FTND \geq 4$ ）相比轻度尼古丁依赖者（ $FTND < 4$ ），前者的UTS下降增长得更快更多。（ $p = 0.061$ ；见图1.）此外，UTS的得分与变化无性别差异。

吸烟引起的UTS分数下降

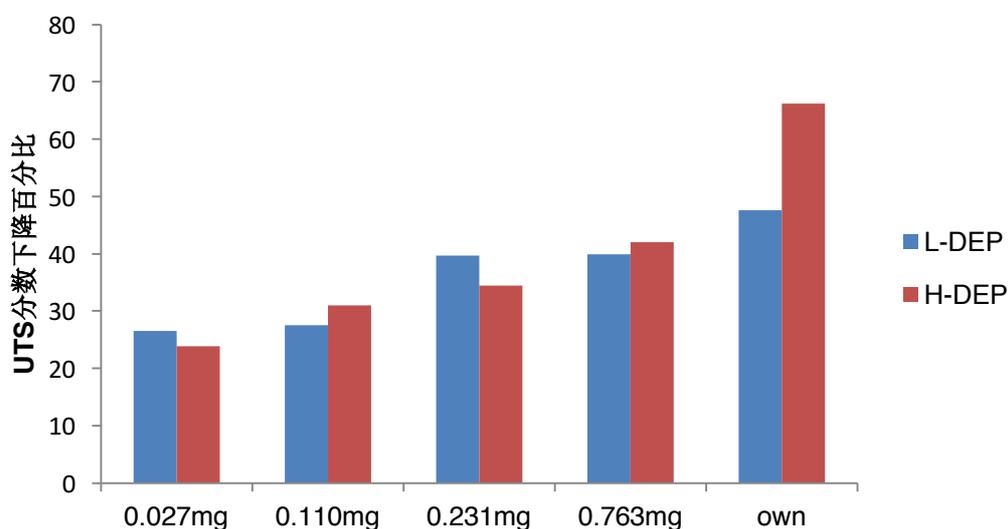


图1. 分别吸食不同尼古丁含量香烟后，吸烟者UTS分数下降百分比。L-DEP表示尼古丁轻度尼古丁依赖（Lower-dependent），H-DEP表示重度尼古丁依赖（Higher-dependent）。

#### 3.3.2 Shiffman-Jarvik戒断程度测试（SJW）

##### 3.3.2.1 SJW综合得分

统计结果显示吸烟对SJW综合分数有显著影响 ( $p < 0.001$ )。此外, 不同尼古丁含量的香烟对SJW综合分数下降的影响程度之间没有显著差异。性别与FTND对该分数也均无显著影响。

### 3.3.2.2 SJW渴求感部分测试得分

吸烟对降低SJW渴求感部分分数有显著影响。但是不同尼古丁含量的香烟对该部分分数下降的影响程度之间没有显著差异。分析结果表示性别对其可能存在一定影响 ( $p = 0.023$ ), 其中, 不同尼古丁含量的香烟对该部分分数下降的影响程度在男性中比女性要稍显显著 (男性:  $p = 0.125$ ; 女性:  $p = 0.665$ )。在男性吸烟者中, 其吸食尼古丁含量较高的三支烟 (0.231mg、0.763mg和自身青睐品牌) 后, 相对于尼古丁含量较低的两支 (0.027mg、0.110mg), SJW渴求感下降得更多。然而在女性中, 无论尼古丁含量高低, 吸食本实验提供的四支烟所产生的SJW渴求感下降程度相仿, 但当女性吸食自身所青睐的香烟产品时, 其渴求感明显下降。(见图2)

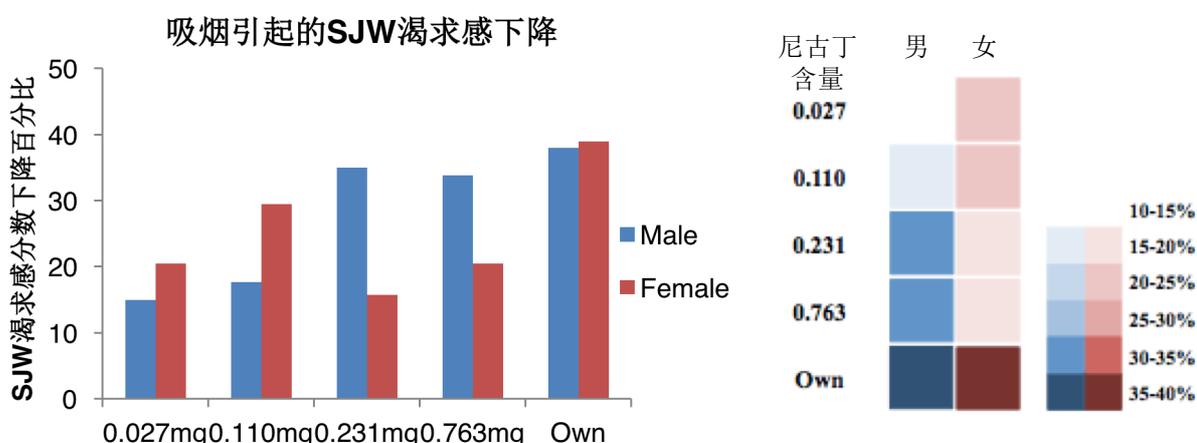


图2. 吸烟分别在男性与女性中引起的SJW渴求感下降。

## 3.4 正面负面情感测试 (PANAS)

PANAS 由正面情感测试与负面情感测试两部分。

### 3.4.1 PANAS 正面情感测试

吸烟对 PANAS 正面情感无显著影响 ( $p = 0.636$ )。此外, 不同尼古丁含量的香烟对 PANAS 正面情感的影响程度之间没有显著差异 ( $p=0.810$ )。不同尼

古丁含量的香烟对 PANAS 正面情感的影响程度没有性别差异 ( $p = 0.291$ )。然而, 数据显示该正面情感测试存在性别差异 ( $p = 0.023$ ), 其中, 吸烟只对女性情感变化有显著影响 ( $p = 0.032$ ), 而对男性情感没有显著影响 ( $p = 0.304$ )。

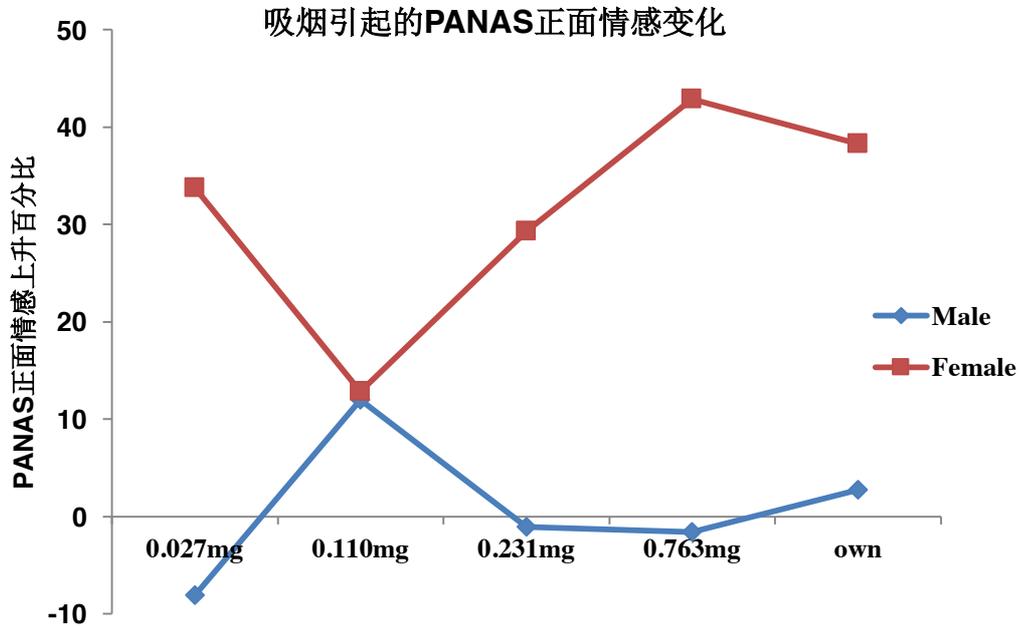


图 3. 吸烟分别在男性与女性中引起的 PANAS 正面情感变化

### 3.4.2 PANAS 负面情感测试

同样, 吸烟对 PANAS 负面情感无显著影响 ( $p = 0.963$ )。此外, 不同尼古丁含量的香烟对 PANAS 负面情感的影响程度之间没有显著差异 ( $p=0.934$ )。不同尼古丁含量的香烟对 PANAS 负面情感的影响程度没有性别差异 ( $p = 0.934$ )。然而, 数据显示该负面情感测试不存在性别差异 ( $p = 0.670$ )。尽管如此, 鉴于在 PANAS 正面情感中获得的性别差异, 我们依然对负面情感部分进行了性别差异探索并发现在负面情感部分中, 吸烟也只对女性情感变化有显著影响 ( $p = 0.012$ ), 而对男性情感没有显著影响 ( $p = 0.168$ )。

## 3.5 任务测试

### 3.5.1 快速视觉信息处理 (RVIP)

吸烟可显著提高参与者任务表现。吸烟后, 参与者的平均准确目标检测数从 35.66 显著上升至 39.47 ( $p < 0.01$ ); 参与者的平均误判数从 17.10 显著下降至 14.48 ( $p = 0.014$ )。然而, 不同尼古丁含量的香烟对准确目标数与误判次数的

影响程度之间没有显著差异（准确目标数：p = 0.872；误判次数：p = 0.317）。此外，FTND 对参与者任务测试中的准确目标识别与误判次数也均无显著影响（准确目标数：p = 0.753；误判次数：p = 0.333）。同样，CPD 对准确目标识别无显著影响（p = 0.191），但其对于误判次数表现出显著的影响趋势（p = 0.058），表明长期尼古丁暴露会使吸烟者更易于在信号识别中发生误判。

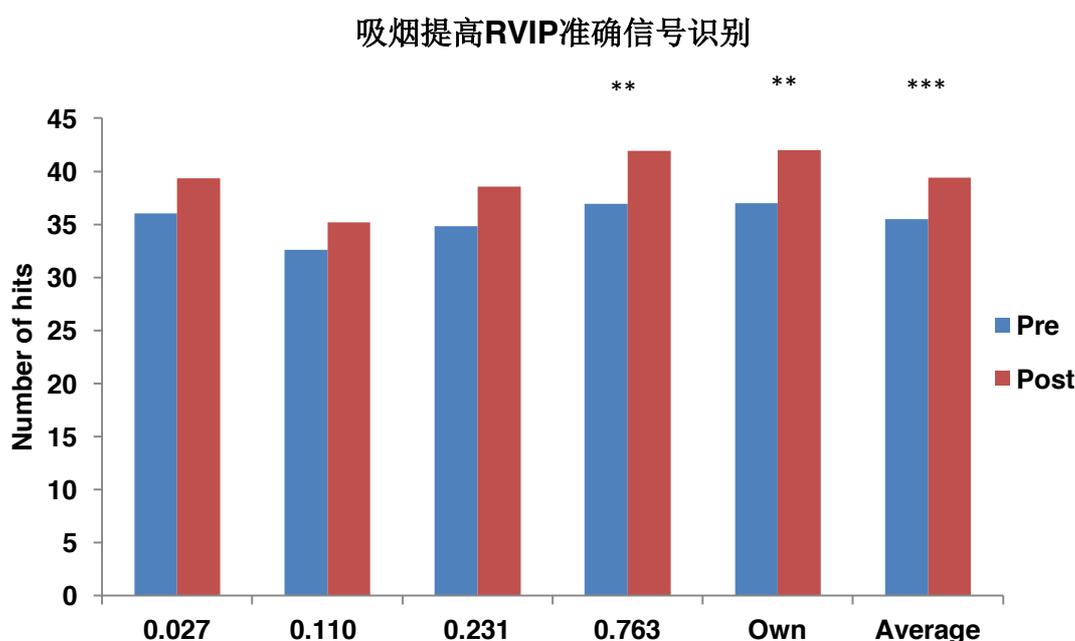


图 4. 参与者在吸食不同尼古丁含量香烟前后的 RVIP 准确目标识别数。Average 表示在不考虑香烟尼古丁含量的情况下，合并参与者所有五支烟的前后准确识别数分析结果。

### 3.5.2 任务敏感指数 A'

我们利用记录下的准确目标数以及误判次数计算敏感指数 A' (Sahgal 1987; Jones et al 1992)，公式为：

$$A' = (0.5 + [(准确数 - 误判数) + (准确数 - 误判数)^2] / [4 \times 准确数(1 - 误判数)]) \times 1000$$

A' 是用以检测参与者在信号检测任务中，个人对于信号目标的敏感程度。

结果发现吸烟对 A' 有显著影响，能提高参与者对于 RVIP 任务的敏感度（p = 0.031）。此外，不同尼古丁含量的香烟对 A' 的影响程度之间显示出显著差异的趋势，表明不同尼古丁含量的香烟可能对参与者的任务敏感度有不同的影响，尼古丁含量越高，对于 A' 的提高程度越大（p = 0.055）。此外，A' 中存在性别差异（p = 0.023），但 FTND 与 CPD 对 A' 没有显著影响（FTND: p = 0.314；

CPD:  $p = 0.626$ )，表明尼古丁依赖以及暴露程度对于吸烟者 RVIP 任务敏感度没有显著影响。

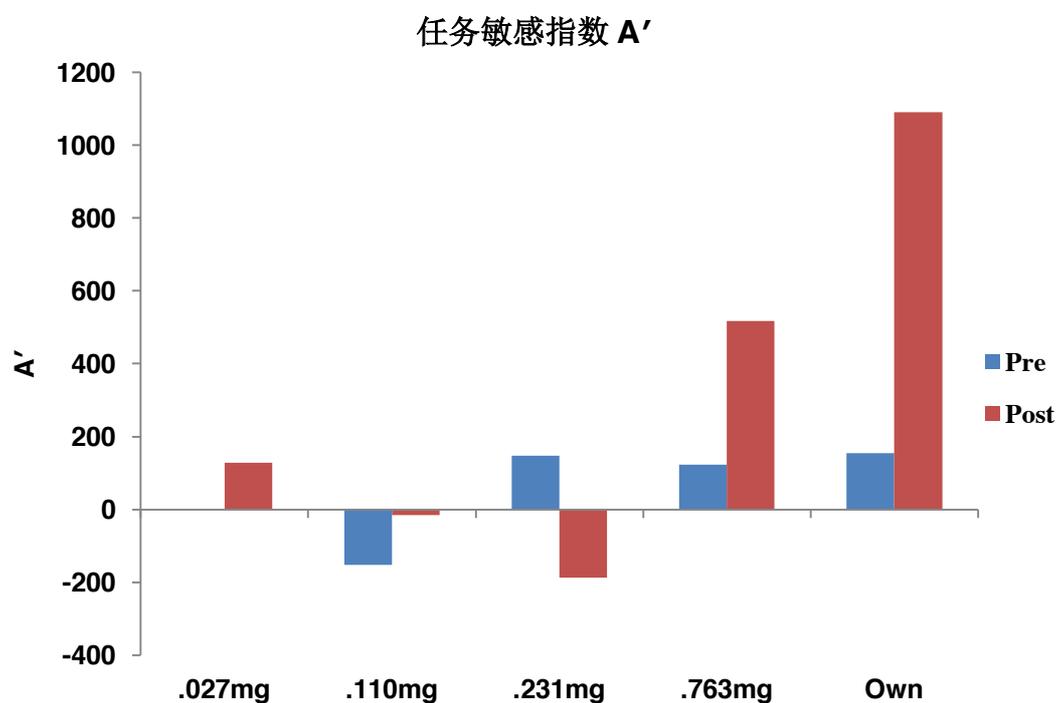


图 5. 参与者在吸食不同尼古丁含量香烟前后 A' 分数。

### 3.6 独立成分分析 (ICA) 结果

获得的核磁共振脑成像信号图经过 FSL MELODIC 软件预处理并分析后，自动获得 29 个独立成分，再经过与先前文献报道以及数据库对比分析<sup>[73][74]</sup>，我们获得 6 个独立成分，分别对应与三大神经网络的典型脑区区域重合。

#### 3.6.1 执行控制神经网络 (ECN) 相关脑区

获得两个独立成分与执行控制神经网络典型脑区重合，包括颞中回、背侧前额叶皮层以及顶叶皮层等。

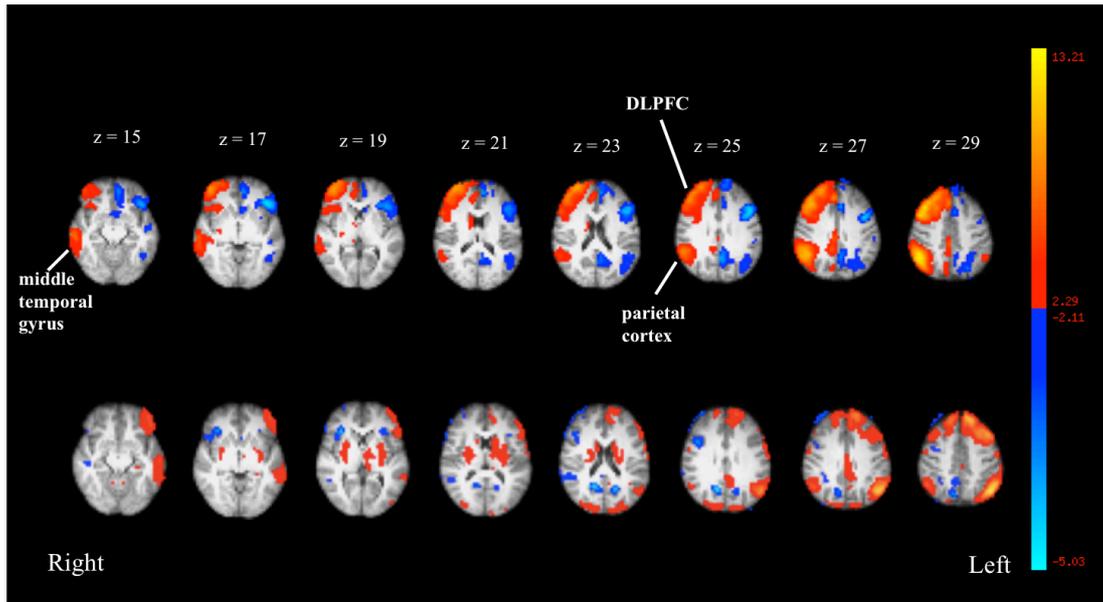


图 6. 执行控制神经网络（ECN）相关脑区独立成分。上下两行为两个符合 ECN 脑区信号的独立成分。其与 ECN 典型代表脑区的重合区域为：颞中回（middle temporal gyrus）、背侧前额叶皮层（DLPFC）和顶叶皮层（parietal cortex）等。右侧为 BOLD 信号值，红色或黄色代表 BOLD 活动上升高于基数，认为神经活动激活，而蓝色表示 BOLD 活动下降低于基数，认为神经活动抑制。

### 3.6.2 默认神经网络（DMN）相关脑区

获得三个独立成分与默认神经网络典型脑区重合，包括腹正中前额叶皮层/嘴侧伏隔核、后扣带回皮层、颞回以及双侧角皮层等。

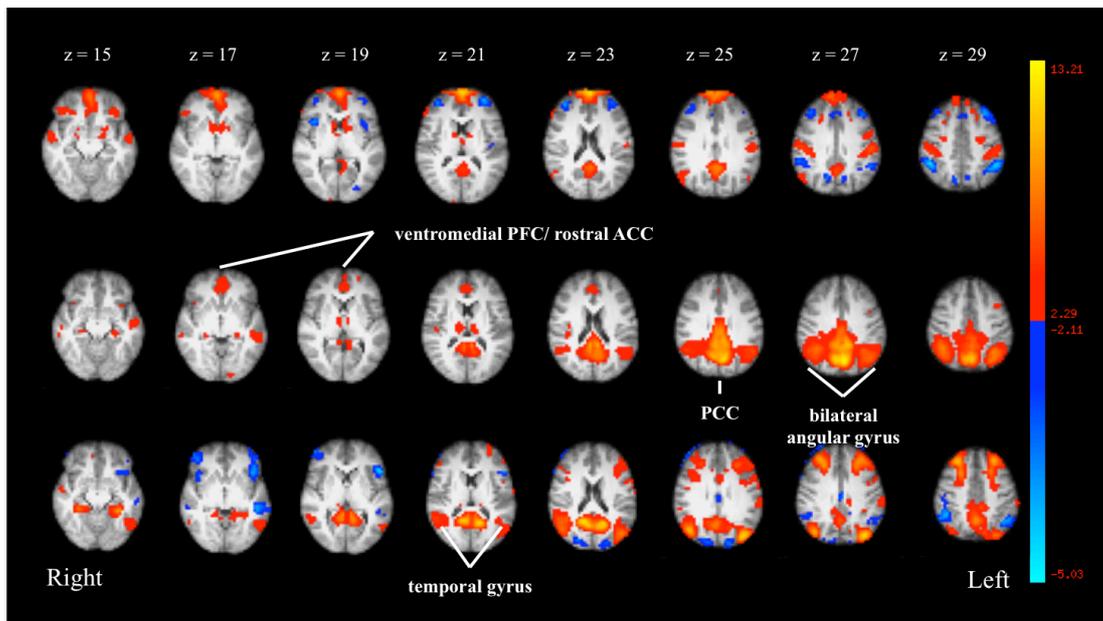


图 7. 默认神经网络（ECN）相关脑区独立成分。上中下三行为三个符合 DMN 脑区信号的独立成分。其与 DMN 典型代表脑区的重合区域为：腹正中前额叶皮层/嘴侧伏隔核（ventromedial PFC/rostral ACC）、后扣带回皮层（PCC）、颞回（temporal gyrus）以及

双侧角皮层 (bilateral angular gyrus) 等。右侧为 BOLD 信号值，红色或黄色代表 BOLD 活动上升高于基数，认为神经活动激活，而蓝色表示 BOLD 活动下降低于基数，认为神经活动抑制。

### 3.6.3 凸显神经网络 (DMN) 相关脑区

获得一个独立成分与凸显神经网络典型脑区重合，包括双侧前岛叶、背侧前扣带回皮层、背侧前额叶皮层以及楔前叶等。

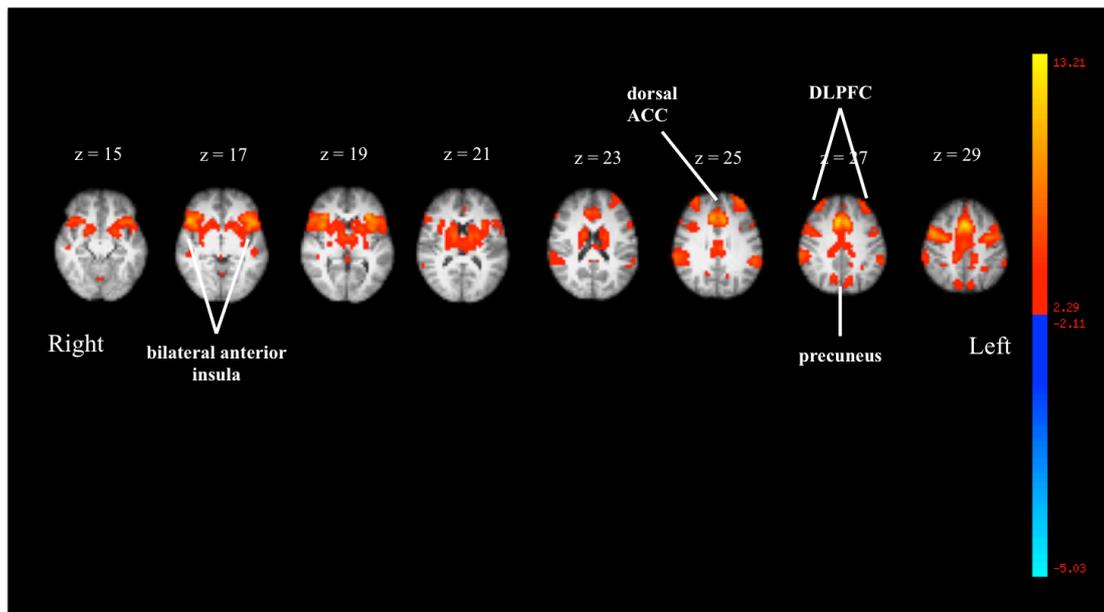


图 8. 凸显神经网络 (SN) 相关脑区独立成分。图中显示为一个符合 SN 脑区信号的独立成分。其与 SN 典型代表脑区的重合区域为：双侧前岛叶 (bilateral anterior insula)、背侧前扣带回皮层 (dorsal ACC)、背侧前额叶皮层 (DLPFC) 以及楔前叶 (precuneus) 等。右侧为 BOLD 信号值，红色或黄色代表 BOLD 活动上升高于基数，认为神经活动激活，而蓝色表示 BOLD 活动下降低于基数，认为神经活动抑制。

### 3.7 大脑静息状态功能连通性分析

通过 MATLAB 算得上述独立成分的相关矩阵 (correlation matrix) 并计算两两成分间相关性吸烟前后变化差异，即分析三个神经网络两两间连通性的正负相关性以及吸烟前后连通性的变化趋势和差异显著性。其中，我们先计算相关性 R 值，然后通过 Z 标准差标准化，最终使用 Z 值进行变化差异分析。

### 3.7.1 ECN-DMN 连通性

获得两个分别代表 ECN 与 DMN 的独立成分之间存在正相关，且吸烟后相关性相比吸烟前显著下降，可能说明这两个神经网络各自部分区域存在正向连通且吸烟会降低这一正向连通性。

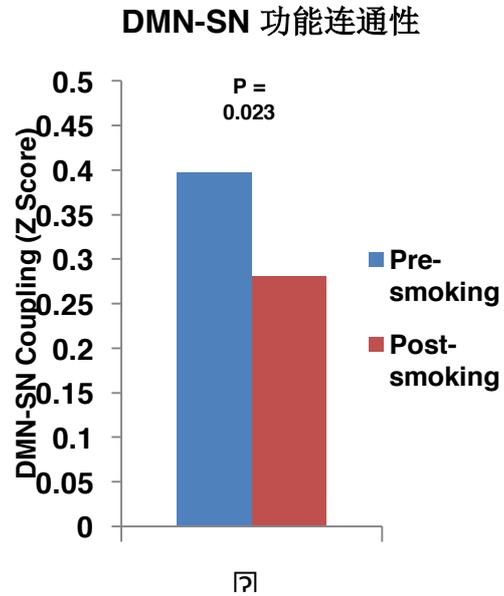
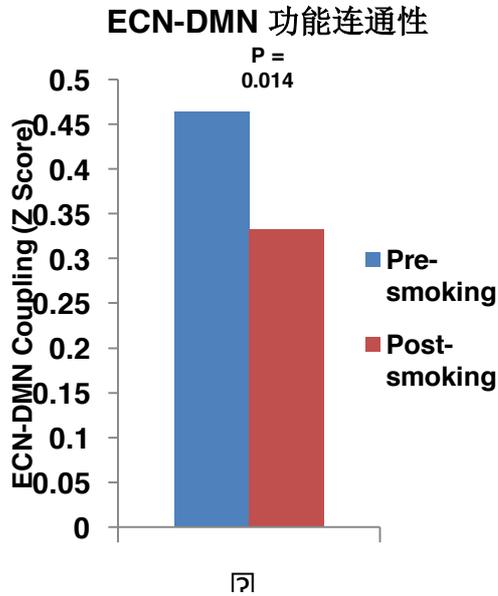


图 9. ECN-DMN 吸烟前后功能连通性变化。 图 10. DMN-SN 吸烟前后功能连通性变化。

### 3.7.2 DMN-SN 连通性

获得两个分别代表 DMN 与 SN 的独立成分之间存在正相关，且吸烟后相关性相比吸烟前显著下降，可能说明这两个神经网络各自部分区域存在正向连通且吸烟会降低这一正向连通性。

## 四、讨论

### 4.1 吸烟对情绪与行为的影响

与预期相符的是，渴求感与情绪问卷测试结果表明，无论是降低尼古丁含量的香烟还是参与者自身喜爱的商品烟，吸烟能显著缓解禁烟时对香烟产生的渴求感与戒断症状，然而降低尼古丁含量的香烟所产生的作用与影响要小于普通香烟。

此外，不同尼古丁含量的香烟对缓解渴求感与戒断症状以及情绪的影响程度存在一定的性别差异。对于SJW中的结果猜测认为，男性更多的在乎香烟中包含的尼古丁含量，当尼古丁含量较低时，如低于或等于实验中所用的0.110mg，则不能有效缓解男性的渴求感与戒断症状，然而当尼古丁含量高于一定数值，如高于等于0.231mg时，无论是实验用香烟还是商品烟均能显著缓解渴求感；而对于女性而言，相比尼古丁含量，她们可能更重视香烟的其他特质如特别的口感口味，其他化学成分含量等等，导致实验提供的香烟对她们的影响相近且很小，而她们自身青睐的商品烟则能有效缓解她们的渴求感。另一个值得注意的是，比起女性，男性在吸烟前后的正面情绪几乎不发生变化，这有两种可能原因：（1）男性吸烟主要不是因为追求情绪上的愉悦而是其他因素比如注意力与记忆力等认知功能的提高；（2）相比女性对情绪的敏感，对自身情绪波动的觉察与判定可能比较迟钝含混，或者相对理智压抑，比较不愿意完全坦诚表达，主观使问卷结果偏离真实情况。

RVIP任务测试结果显示，吸烟可以提高禁烟后吸烟者的持续性注意力，主要表现为正确目标识别的准确率升高以及误判减少。

### 4.2 静息状态功能连通性

我们测试了静息状态下ECN与DMN之间的功能连通性。出乎意料的是，根据以往研究结果，我们预期假设ECN/DMN之间存在负相关功能连通性，而吸烟能增加它们之间的负相关性，但从目前初步结果我们观察到至少部分ECN/DMN之间存在正向功能连通性，且吸烟减小了这两者的相关性。对于这一与假设矛盾的结果，我们有以下两种猜测：（1）本报告使用的图像数据尽管已经过初步的去噪音，但根据我们让FSL MELODIC自动分析得到的所有独立成分（共29个），

经过人工比对分析后，仅有**6/29**主要由神经活动信号组成，而剩余的多为运动噪音或是动脉血流信号。而即使是那**6**个筛选后独立成分，也一定存在不少为去除干净的噪音，可能会严重影响信号分析结果。(2) 如果噪音影响力不是很大，即确实在该实验得到的这两个代表**ECN**与**DMN**的独立成分之间确实存在正相关连通性，则有以下两种猜测：①**DMN**是大脑静息状态下对内的一些神经活动，而在吸烟者禁烟的情况下，该神经网络活动增加而引发的戒断症状与渴求感，而**ECN**本身具有对外介导执行活动的认知功能。因此两者存在的正相关可能表现为：**DMN**产生对烟的渴求，并投射到**ECN**上执行吸烟活动，禁烟时两者的这一部分连通信号更强烈，而吸烟可以通过另吸烟者的到一定的满足，缓解**DMN**产生的渴求以及**DMN**与**ECN**之间的连通性。②由于我们获得的两个成分分别仅为两大神经网络的部分区域，而即使总体而言，**ECN**与**DMN**之间是负相关连通，但不能排除两者中各个脑区之间存在部分正相关部分负相关信号连通，而我们本实验得到的部分脑区是存在正相关。则个人对此的解释为**ECN**与**DMN**各自的一部分脑区存在正相关信号连通，另一部分存在负相关信号连通，总体而言负相关信号连通高于正相关信号连通，因此总体显示负相关连通，而吸烟引起的总体负相关连通性的增加可能是吸烟增强了负相关连通脑区之间的连通性，也可能是消弱了正相关连通脑区之间的连通性，我们观察到的可能就是后者之一情况。

#### 4.3 实验存在问题与解决方案

本报告一个首要不足是样本数过小，并不能保证统计学意义，其次是男女比例失调，女性样本量过少导致任何观察到的性别差异的可信度较低，也无法统计分析证实我们的各项猜测。

此外，我们对于信号图像的预处理除噪音不完全，噪音可能使分析结果严重偏离真实结果，甚至获得相反的结论。

为解决上述问题，首先是提高样本量，增加统计学意义与可信度。另一点是要更有效完整去除噪音。对此我们目前采用另一种去噪音软件**FMRIB's ICA-based X-noiseifier (FIX)** [103]，进行人工设置并生成运算程序后，软件将自动对所有信号原始数据进行智能筛选除噪音，尽量去除噪音得到干净信号。

#### 4.4 未来展望与拓展衍生方向

本研究的最终目标之一为探究减尼古丁香烟对年轻吸烟族群的影响，目前由于样本数小，多项测试并未显示不同尼古丁含量的香烟造成的影响差异显著，但有一些测试结果存在趋势，则随着样本量的增加，这些趋势可能会变得显著。同样，随着女性样本量的增加，性别差异的趋势也会更显著更具有可信度。

本报告中未包含但最终我们还会探索联系行为学中情绪与任务测试结果和大脑静息状态功能连通性之间的关系，比如是否存在“吸烟能减少戒烟时由于DMN活动增加而引发的戒断症状与渴求感，其中较高尼古丁含量的香烟作用比较低尼古丁含量的香烟作用更显著；吸烟能提升ECN活动,其中较高尼古丁含量的香烟作用比较低尼古丁含量的香烟作用更显著”这样的联系，以此来获得潜在的检测戒断程度、戒烟治疗效果的生物指标。

本实验采用禁烟后吸烟影响测试，属于急性尼古丁给药研究，我们也可以将其设计为慢性给药研究，例如检测吸烟者长期吸食不同尼古丁含量的减尼古丁香烟对其大脑静息状态功能连通性以及尼古丁依赖性行为特征的影响。相比急性给药，慢性给药结果也许能获得应用度更高的检测戒断程度、戒烟治疗效果的生物指标。

此外，鉴于当前有不少医疗戒烟治疗设计电子烟，我们可以探究不同尼古丁含量的电子烟的影响。由于电子烟的口味口感和其它成分均与实体香烟仍存在一定差异，因此对于吸烟者产生的影响可能也存在一定的差异。

另外，本实验目前仅针对年轻吸烟族群，而实际上，FDA 需要减尼古丁香烟对于各个吸烟族群的影响。我们可以纳入不同年龄层，既可以分析减尼古丁烟对不同吸烟族群的共同性，又可以探究分析其差异性，例如本身尼古丁依赖性不同，性别不同等使得减尼古丁烟所造成的影响效果不同。

## 参考文献

1. World Health Organization. WHO global report-mortality attributable to tobacco.(2012)
2. Brian Carter, Graham Colditz, Norman Edelman et al. *New England Journal of Medicine* (2015)
3. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the Surgeon General[J]. (2014)
4. Agaku I T, King B A, Dube S R, et al. Current cigarette smoking among adults—United States, 2005–2012[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014, 63(2): 29-34.
5. Waters A J, Sutton S R. Direct and indirect effects of nicotine/smoking on cognition in humans[J]. *Addictive behaviors*, 2000, 25(1): 29-43.
6. Benowitz N L. Neurobiology of nicotine addiction: implications for smoking cessation treatment[J]. *The American journal of medicine*, 2008, 121(4): S3-S10.
7. Hughes J R, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal[J]. *Archives of general psychiatry*, 1986, 43(3): 289-294.
8. Hughes J R, Gust S W, Skoog K, et al. Symptoms of tobacco withdrawal: a replication and extension[J]. *Archives of general psychiatry*, 1991, 48(1): 52-59.
9. Hughes J R. Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course[J]. *Nicotine & Tobacco Research*, 2007, 9(3): 315-327.
10. US Department of Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the Surgeon General[J]. (2010)
11. Hughes J R, Gulliver S B, Fenwick J W, et al. Smoking cessation among self-quitters[J]. *Health Psychology*, 1992, 11(5): 331.
12. Mann J D. Some of the effects of excessive smoking[J]. *British medical journal*, 1908, 2(2501): 1673.
13. Cox B M, Goldstein A, Nelson W T. Nicotine self-administration in rats[J]. *British journal of pharmacology*, 1984, 83(1): 49-55.
14. Shoaib M, Schindler C W, Goldberg S R. Nicotine self-administration in rats: strain and nicotine pre-exposure effects on acquisition[J]. *Psychopharmacology*, 1997, 129(1): 35-43.
15. Donny E C, Caggiula A R, Mielke M M, et al. Acquisition of nicotine self-administration in rats: the effects of dose, feeding schedule, and drug contingency[J]. *Psychopharmacology*, 1998, 136(1): 83-90.
16. Clemens K J, Caillé S, Stinus L, et al. The addition of five minor tobacco alkaloids increases nicotine-induced hyperactivity, sensitization and intravenous self-administration in rats[J]. *International Journal of*

- Neuropsychopharmacology, 2009, 12(10): 1355-1366.
17. Belluzzi J D, Wang R, Leslie F M. Acetaldehyde enhances acquisition of nicotine self-administration in adolescent rats[J].
  18. Dajas-Bailador F, Wonnacott S. Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling[J]. Trends in pharmacological sciences, 2004, 25(6): 317-324.
  19. Dani J A, De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction[J]. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2001, 70(4): 439-446.
  20. Walters C L, Brown S, Changeux J P, et al. The  $\beta 2$  but not  $\alpha 7$  subunit of the nicotinic acetylcholine receptor is required for nicotine-conditioned place preference in mice[J]. Psychopharmacology, 2006, 184(3-4): 339-344.
  21. Cosgrove K P, Batis J, Bois F, et al.  $\beta 2$ -nicotinic acetylcholine receptor availability during acute and prolonged abstinence from tobacco smoking[J]. Archives of general psychiatry, 2009, 66(6): 666-676.
  22. Paterson D, Nordberg A. Neuronal nicotinic receptors in the human brain[J]. Progress in neurobiology, 2000, 61(1): 75-111.
  23. Brody A L. Functional brain imaging of tobacco use and dependence[J]. Journal of psychiatric research, 2006, 40(5): 404-418.
  24. Lawrence N S, Ross T J, Stein E A. Cognitive mechanisms of nicotine on visual attention[J]. neuron, 2002, 36(3): 539-548.
  25. Weiland B J, Heitzeg M M, Zald D, et al. Relationship between impulsivity, prefrontal anticipatory activation, and striatal dopamine release during rewarded task performance[J]. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2014, 223(3): 244-252.
  26. Brody A L, Olmstead R E, London E D, et al. Smoking-induced ventral striatum dopamine release[J]. American Journal of Psychiatry, 2004, 161(7): 1211-1218.
  27. Nestler E J. Is there a common molecular pathway for addiction?[J]. Nature neuroscience, 2005, 8(11): 1445-1449.
  28. Rice M E, Cragg S J. Nicotine amplifies reward-related dopamine signals in striatum[J]. Nature neuroscience, 2004, 7(6): 583-584.
  29. Zhang H, Sulzer D. Frequency-dependent modulation of dopamine release by nicotine[J]. Nature neuroscience, 2004, 7(6): 581-582.
  30. Zhao-Shea R, Liu L, Soll L G, et al. Nicotine-mediated activation of dopaminergic neurons in distinct regions of the ventral tegmental area[J]. Neuropsychopharmacology, 2011, 36(5): 1021-1032.
  31. Domino E F, Ni L, Domino J S, et al. Denicotinized versus average nicotine tobacco cigarette smoking differentially releases striatal dopamine[J]. Nicotine & Tobacco Research, 2013, 15(1): 11-21.
  32. Corrigall W A. Nicotine self-administration in animals as a dependence model[J]. Nicotine & Tobacco Research, 1999, 1(1): 11-20.

33. Corrigall W A, Franklin K B J, Coen K M, et al. The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine[J]. *Psychopharmacology*, 1992, 107(2-3): 285-289.
34. De Biasi M, Dani J A. Reward, addiction, withdrawal to nicotine[J]. *Annual review of neuroscience*, 2011, 34: 105.
35. Wang H, Sun X. Desensitized nicotinic receptors in brain[J]. *Brain research reviews*, 2005, 48(3): 420-437.
36. Perry D C, Dávila-García M I, Stockmeier C A, et al. Increased nicotinic receptors in brains from smokers: membrane binding and autoradiography studies[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1999, 289(3): 1545-1552.
37. Mukhin A G, Kimes A S, Chefer S I, et al. Greater nicotinic acetylcholine receptor density in smokers than in nonsmokers: a PET study with 2-18F-FA-85380[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2008, 49(10): 1628-1635.
38. Trauth J A, Seidler F J, McCook E C, et al. Adolescent nicotine exposure causes persistent upregulation of nicotinic cholinergic receptors in rat brain regions[J]. *Brain research*, 1999, 851(1): 9-19.
39. Marks M J, Stitzel J A, Collins A C. Time course study of the effects of chronic nicotine infusion on drug response and brain receptors[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1985, 235(3): 619-628.
40. Dani J A, Heinemann S. Molecular and cellular aspects of nicotine abuse[J]. *Neuron*, 1996, 16(5): 905-908.
41. Singer S, Rossi S, Verzosa S, et al. Nicotine-induced changes in neurotransmitter levels in brain areas associated with cognitive function[J]. *Neurochemical research*, 2004, 29(9): 1779-1792.
42. Levin E D. Nicotinic systems and cognitive function[J]. *Psychopharmacology*, 1992, 108(4): 417-431.
43. Levin E D, Simon B B. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals[J]. *Psychopharmacology*, 1998, 138(3-4): 217-230.
44. Levin E D, McClernon F J, Rezvani A H. Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization[J]. *Psychopharmacology*, 2006, 184(3-4): 523-539.
45. Levin E D, Rose J E. Nicotinic and muscarinic interactions and choice accuracy in the radial-arm maze[J]. *Brain research bulletin*, 1991, 27(1): 125-128.
46. Levin E D, Rose J E. Acute and Chronic Nicotinic Interactions with Dopamine Systems and Working Memory Performancea[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1995, 757(1): 245-252.
47. Kim J S, Levin E D. Nicotinic, muscarinic and dopaminergic actions in the ventral hippocampus and the nucleus accumbens: effects on spatial working memory in rats[J]. *Brain research*, 1996, 725(2): 231-240.
48. Levin E D. Nicotinic agonist and antagonist effects on memory[J]. *Drug development research*, 1996, 38(3-4): 188-195.

49. Rezvani A H, Caldwell D P, Levin E D. Nicotinic–serotonergic drug interactions and attentional performance in rats[J]. *Psychopharmacology*, 2005, 179(3): 521-528.
50. Levin E D, Bettegowda C, Weaver T, et al. Nicotine–dizocilpine interactions and working and reference memory performance of rats in the radial-arm maze[J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1998, 61(3): 335-340.
51. Heishma S J, Taylor R C, Henningfield J E. Nicotine and smoking: A review of effects on human performance[J]. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 1994, 2(4): 345.
52. Perkins K A, Lerman C, Coddington S B, et al. Initial nicotine sensitivity in humans as a function of impulsivity[J]. *Psychopharmacology*, 2008, 200(4): 529-544.
53. Tucha O, Lange K W. Effects of nicotine chewing gum on a real-life motor task: a kinematic analysis of handwriting movements in smokers and non-smokers[J]. *Psychopharmacology*, 2004, 173(1-2): 49-56.
54. Barr R S, Culhane M A, Jubelt L E, et al. The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and nonpsychiatric controls[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(3): 480-490.
55. Perkins K A, Grobe J E, Fonte C, et al. Chronic and acute tolerance to subjective, behavioral and cardiovascular effects of nicotine in humans[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1994, 270(2): 628-638.
56. Foulds J, Stapleton J, Swettenham J, et al. Cognitive performance effects of subcutaneous nicotine in smokers and never-smokers[J]. *Psychopharmacology*, 1996, 127(1-2): 31-38.
57. Levin E D, Conners C K, Silva D, et al. Transdermal nicotine effects on attention[J]. *Psychopharmacology*, 1998, 140(2): 135-141.
58. Myers C S, Taylor R C, Moolchan E T, et al. Dose-related enhancement of mood and cognition in smokers administered nicotine nasal spray[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(3): 588-598.
59. Kumari V, Gray J A, Mitterschiffthaler M T, et al. Cognitive effects of nicotine in humans: an fMRI study[J]. *Neuroimage*, 2003, 19(3): 1002-1013.
60. Wignall N D, de Wit H. Effects of nicotine on attention and inhibitory control in healthy nonsmokers[J]. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 2011, 19(3): 183.
61. Charles-Walsh K, Furlong L, Munro D G, et al. Inhibitory control dysfunction in nicotine dependence and the influence of short-term abstinence[J]. *Drug and alcohol dependence*, 2014, 143: 81-86.
62. Aron A R, Durston S, Eagle D M, et al. Converging evidence for a fronto-basal-ganglia network for inhibitory control of action and cognition[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2007, 27(44): 11860-11864.
63. Casey B J, Castellanos F X, Giedd J N, et al. Implication of right

- frontostriatal circuitry in response inhibition and attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 1997, 36(3): 374-383.
64. Konishi S, Nakajima K, Uchida I, et al. Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI[J]. *Brain*, 1999, 122(5): 981-991.
65. Rubia K, Russell T, Overmeyer S, et al. Mapping motor inhibition: conjunctive brain activations across different versions of go/no-go and stop tasks[J]. *Neuroimage*, 2001, 13(2): 250-261.
66. Azizian A, Nestor L J, Payer D, et al. Smoking reduces conflict-related anterior cingulate activity in abstinent cigarette smokers performing a Stroop task[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(3): 775-782.
67. Raichle M E, MacLeod A M, Snyder A Z, et al. A default mode of brain function[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001, 98(2): 676-682.
68. Hahn B, Ross T J, Yang Y, et al. Nicotine enhances visuospatial attention by deactivating areas of the resting brain default network[J]. *The Journal of neuroscience*, 2007, 27(13): 3477-3489.
69. Tanabe J, Nyberg E, Martin L F, et al. Nicotine effects on default mode network during resting state[J]. *Psychopharmacology*, 2011, 216(2): 287-295.
70. Mazoyer B, Zago L, Mellet E, et al. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man[J]. *Brain research bulletin*, 2001, 54(3): 287-298.
71. Shulman G L, Fiez J A, Corbetta M, et al. Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex[J]. *Journal of cognitive neuroscience*, 1997, 9(5): 648-663.
72. Gusnard D A, Raichle M E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2001, 2(10): 685-694.
73. Lerman C, Gu H, Loughhead J, et al. Large-scale brain network coupling predicts acute nicotine abstinence effects on craving and cognitive function[J]. *JAMA psychiatry*, 2014, 71(5): 523-530.
74. Shirer W R, Ryali S, Rykhlevskaia E, et al. Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns[J]. *Cerebral cortex*, 2012, 22(1): 158-165.
75. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model[J]. *Trends in cognitive sciences*, 2011, 15(10): 483-506.
76. Seeley W W, Menon V, Schatzberg A F, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control[J]. *The Journal of neuroscience*, 2007, 27(9): 2349-2356.
77. Sridharan D, Levitin D J, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and

- default-mode networks[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, 105(34): 12569-12574.
78. Menon V, Uddin L Q. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function[J]. *Brain Structure and Function*, 2010, 214(5-6): 655-667.
79. Sutherland M T, McHugh M J, Pariyadath V, et al. Resting state functional connectivity in addiction: Lessons learned and a road ahead[J]. *Neuroimage*, 2012, 62(4): 2281-2295.
80. Cole D M, Beckmann C F, Long C J, et al. Nicotine replacement in abstinent smokers improves cognitive withdrawal symptoms with modulation of resting brain network dynamics[J]. *Neuroimage*, 2010, 52(2): 590-599.
81. Weiland B J, Sabbineni A, Calhoun V D, et al. Reduced executive and default network functional connectivity in cigarette smokers[J]. *Human brain mapping*, 2014.
82. Barrett S P, Darredeau C. The acute effects of nicotine on the subjective and behavioural responses to denicotinized tobacco in dependent smokers[J]. *Behavioural pharmacology*, 2012, 23(3): 221-227.
83. Brody A L, Mandelkern M A, Olmstead R E, et al. Ventral striatal dopamine release in response to smoking a regular vs a denicotinized cigarette[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(2): 282-289.
84. Hatsukami D K, Kotlyar M, Hertsgaard L A, et al. Reduced nicotine content cigarettes: effects on toxicant exposure, dependence and cessation[J]. *Addiction*, 2010, 105(2): 343-355.
85. Hatsukami D K, Perkins K A, LeSage M G, et al. Nicotine reduction revisited: science and future directions[J]. *Tobacco control*, 2010, 19(5): e1-e1.
86. Donny E C, Houtsmuller E, Stitzer M L. Smoking in the absence of nicotine: behavioral, subjective and physiological effects over 11 days[J]. *Addiction*, 2007, 102(2): 324-334.
87. Benowitz N L, Hall S M, Stewart S, et al. Nicotine and carcinogen exposure with smoking of progressively reduced nicotine content cigarette[J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2007, 16(11): 2479-2485.
88. US Department of Health and Human Services. Preventing tobacco use among youth and young adults: a report of the Surgeon General[J]. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2012,3.
89. Chabrol H, Niezborala M, Chastan E, de Leon J. Comparison of the Heavy Smoking Index and of the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence in a sample of 749 cigarette smokers. *Addictive behaviors*. 2005;30(7):1474-7.
90. Etter JF, Vu Duc T, Perneger TV. Validity of the Fagerstrom test for

nicotine dependence and of the Heaviness of Smoking Index among relatively light smokers. *Addiction*. 1999;94(2):269-81

91. Cox L S, Tiffany S T, Christen A G. Evaluation of the brief questionnaire of smoking urges (QSU-brief) in laboratory and clinical settings[J]. *Nicotine & Tobacco Research*, 2001, 3(1): 7-16.

92. Shiffman S M, Jarvik M E. Smoking withdrawal symptoms in two weeks of abstinence[J]. *Psychopharmacology*, 1976, 50(1): 35-39.

93. Watson D, Clark L A, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales[J]. *Journal of personality and social psychology*, 1988, 54(6): 1063.

94. Foulds J, Stapleton J, Swettenham J, et al. Cognitive performance effects of subcutaneous nicotine in smokers and never-smokers[J]. *Psychopharmacology*, 1996, 127(1-2): 31-38.

95. Leventhal A M, Waters A J, Moolchan E T, et al. A quantitative analysis of subjective, cognitive, and physiological manifestations of the acute tobacco abstinence syndrome[J]. *Addictive behaviors*, 2010, 35(12): 1120-1130.

96. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, et al. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images[J]. *Neuroimage*, 2002, 17(2): 825-841.

97. Smith S M. Fast robust automated brain extraction[J]. *Human brain mapping*, 2002, 17(3): 143-155.

98. Beckmann C F, Smith S M. Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging[J]. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 2004, 23(2): 137-152.

99. Beckmann C F, DeLuca M, Devlin J T, et al. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 2005, 360(1457): 1001-1013.

100. Damoiseaux J S, Rombouts S, Barkhof F, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects[J]. *Proceedings of the national academy of sciences*, 2006, 103(37): 13848-13853.

101. Damoiseaux J S, Beckmann C F, Arigita E J S, et al. Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging[J]. *Cerebral cortex*, 2008, 18(8): 1856-1864.

102. Mantini D, Perrucci M G, Del Gratta C, et al. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, 104(32): 13170-13175.

103. Gholamreza Salimi-Khorshidi, Gwenaëlle Douaud, Christian F. Beckmann, Matthew F. Glasser, Ludovica Griffanti, Stephen M. Smith. Automatic denoising of functional MRI data: Combining independent component analysis and hierarchical fusion of classifiers. *NeuroImage J* (2014)449-468

# 致谢

首先我要感谢我的毕业设计实验室导师 **Edythe London** 以及我的论文导师 **Paul Faulkner**，感谢他们对于我毕业设计的专业帮助与建议。还要感谢 **London** 实验室的其他实验成员：**William Chu, Chelsea Cox, Dara Ghahremani, Letty Liang, Kimberly Price, Maritza Johnson, Angie Morales, Kyoji Okita, Nicole Peterson and Chelsea Robertson**。感谢上述人员对于我适应实验室环境，学习新领域专业学术知识，以及完成毕业设计实验的种种帮助。

其次感谢复旦大学生命科学学院给予我这次赴美实验室留学完成毕业设计的机会，感谢拔尖人才项目给予我们这个提升能力的机会与经济支持，感谢杨继教授为我院争取建立了这个项目并建立与对方学校的联系，感谢张立群与葛天如老师帮助我们有序办理学校相关手续以及 **CSC** 国家奖学金资助申请。此外我也要感谢 **UCLA** 的 **Sun Ren** 教授以及 **Feng Jiaying** 博士与我校创建这个项目并在我们留美期间，对我们生活与学习上给予了很多帮助与支持。

最终我要感谢我的家人及朋友。感谢父母对于我赴美一事在精神与经济上的支持，还要感谢一同赴美的同学朋友给予我学习上的帮助与生活上的陪伴和支持。

谢谢！

指导教师评语:

It was a great pleasure to host Hancheng Mao as a predoctoral fellow in my laboratory for the past five months. I am confident that Hancheng has advanced substantially in her background knowledge of neuroscience, neuroimaging and pharmacological principles. As she reported, she took part in a functional brain imaging (fMRI) study of the effects of cigarettes smoking on behavioral states, including nicotine withdrawal, cigarette craving and sustained attention. A key part of the studies was fMRI assessments before and after overnight-abstinent smokers consumed the first cigarette of the day. One component of the study was evaluation of the effects of nicotine yield in this first cigarette of the day. Aside from providing a wealth of information about the neurophysiological response to smoking, the project is designed to provide important information for the US Food and Drug Administration, a federal entity that is seeking knowledge to inform the regulation of the constituents of tobacco products.

Hancheng took part in all aspects of our laboratory activities, including data collection and analysis, as well as preparation of results for dissemination. She also took part in our laboratory meetings and journal club, where she gave an outstanding presentation. Hancheng is very advanced for her level of training. Her communication skills are unusual, and her ability to grasp concepts and synthesize interpretations is excellent. Hancheng was consistently available and showed a strong work ethic. Moreover, she worked well as a team member and is well liked by all of us in the laboratory. I see her as the best of the best, and would be happy to mentor her in her later career development.

Sincerely yours,

本人签字Signature: 

日期 Date: June 7, 2015

答辩委员会（小组）评语:

该课题选题新颖，结果真实可靠，基础扎实，同意毕业。

签名：杨青 薛磊  
日期：2015年6月23号