

· 临床精神病学 ·

长效纳曲酮缓释剂对阿片类药物依赖者 图片再认能力的影响*

何胜昔^{1,2} 于龙川² 王冬梅³ 胡疏¹ 贾少微^{1@}(¹ 北京大学深圳医院核医学科, 深圳北京大学香港科技大学医学中心, 深圳 518036 ² 北京大学生命科学院, 北京 100871³ 中国科学院心理研究所, 北京 100101 @ 通信作者 Email jiashaoweiz2003@yahoo.com.cn)

【摘要】目的: 探索用长效纳曲酮缓释剂 (Long-term sustained release naltrexone, LSRNTX) 治疗阿片类药物依赖者半年后对其图片记忆能力的影响。方法: 本研究设计为对比观察。用长效纳曲酮缓释剂治疗 6 个月以上的阿片依赖综合征患者 35 人为实验组, 设置三个对照组, 即戒毒时间相同但不用药物治疗的强制戒毒组 ($n=26$)、未戒毒的阿片依赖对照组 ($n=27$) 和正常对照组 ($n=22$)。现场采集记录所有被试对随机序列呈现的新旧图片进行再认时产生的脑电 ERP (Event Related Potential) 波形。结果: (1) 图片记忆的反应时四组间差异有统计学意义 ($F=19.030 P<0.001$), 两两比较显示正常对照组的图片记忆反应时最短 [(1035.3 ± 89.2) ms], LSRNTX 治疗组的反应时短于强制戒毒组和阿片依赖对照组 [(1128.5 ± 90.2) ms vs. (1240.0 ± 87.3) ms, (1380.1 ± 132.9) ms]。图片的记忆正确率四组间差异有统计学意义 (96.27%, 92.97%, 90.04%, 89.93%; $P<0.001$)。 (2) 图片记忆的 P200 潜伏期四组间差异有统计学意义 ($F=9.247 P<0.001$), 两两比较显示正常对照组 [(176.0 ± 20.5) ms]、LSRNTX 治疗组 [(180.7 ± 21.4) ms] 的 P200 潜伏期均短于强制戒毒组 [(201.4 ± 22.3) ms] 和阿片依赖对照组 [(206.6 ± 33.3) ms] (均 $P<0.001$)。 (3) Fz 点 P200 波幅四组差异有统计学意义 ($F=6.666 P<0.001$), LSRNTX 治疗后波幅显著提高到 6.35 μ V。结论: LSRNTX 治疗后的阿片类药物依赖患者的脑电 ERP 波形有所恢复, 患者的图片记忆能力也同样提高。

【关键词】 长效纳曲酮缓释剂; 阿片依赖; 图片再认; 事件相关电位; 对比观察

doi 10.3969/j.issn.1000-6729.2009.01.002

中图分类号: R749.6 R595.5 文献标识码: A 文章编号: 1000-6729(2009)001-0005-05

Effects of Long-term Sustained Release Naltrexone Treatment on Image Recognition in Patients with Opioid Dependence: an ERP Study

HE Sheng-Xi^{1,2}, YU Long-Chuan², WANG Dong-Mei³, HU Shu¹, JIA Shao-Wei^{1@}¹ Department of Nuclear Medicine, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036² Peking University, School of Life Sciences, Beijing 100871³ Institute of Psychology, Chinese Academy of Science, Beijing 100101

@ Corresponding author JIA Shao-Wei Email jiashaoweiz2003@yahoo.com.cn

【Abstract Objective】 To explore the effects of long-term sustained release naltrexone (LSRNTX) treatment on image memory in patients with opioid dependence. **Methods** The patients with opioid dependence were divided into three groups: LSRNTX treated group, incarcerated abstinent group and non-treated group, matched by a healthy control group. All subjects were recorded scalp event related potential (ERP) when they performed image recognition. **Results** (1) Reaction time (RT) in three patient groups were longer than that in healthy control group [RT in healthy control group, LSRNTX treated group, abstinent group and non-treated group were (1035.3 ± 89.2) ms, (1128.5 ± 90.2) ms, (1240 ± 87.3) ms and (1380.1 ± 132.9) ms respectively, $P<0.001$], and the accuracy rate in healthy control was the highest (accuracy rate in healthy control group, LSRNTX treated group, abstinent group and non-treated group were 96.27%, 92.97%, 90.04% and 89.93% respectively, $P<0.001$). (2) There were significant differences in latencies of P200 for recognition memory among the four groups [(176.00 ± 20.45) ms, (180.73 ± 21.41) ms, (201.36 ± 22.29) ms and (206.55 ± 33.31) ms respectively, $P<0.001$]. Latency of

P200 in LSRNTX treated group did not significantly differ from that in healthy control group ($P > 0.05$). (3) There were significant differences in wave amplitude of P200 among the four groups [$(4.22 \pm 3.06) \mu V$, $(6.35 \pm 3.47) \mu V$, $(4.42 \pm 2.62) \mu V$ and $(3.74 \pm 3.30) \mu V$ respectively; $P < 0.001$]. The wave amplitude of LSRNTX treated group increased to $6.35 \mu V$. **Conclusion** Long-term sustained release naltrexone treatment may improve the function of nervous system of opioid addicts and improve their image memory.

【Key words】 long-term sustained release naltrexone; opioid dependence; image recognition; event related potential; comparative observation

纳曲酮 (Naltrexone, NTX) 是外源的阿片受体拮抗剂, 可阻断阿片类药物的欣快作用, 而应用于抗阿片类药物复吸的临床治疗^[1-2]。本课题组于 2005 年成功研制出长效纳曲酮缓释剂 (Long-term sustained release naltrexone, LSRNTX) 植入剂型, 并进一步探索 LSRNTX 的临床效果及其神经机制。据临床医生的反馈和现场调查, 经 LSRNTX 治疗者在半年后复吸率只有 8% 左右, 大大超越了传统戒毒方法的复吸率 95%^[3]。实验表明, LSRNTX 植入治疗 6 个月后, 采用事件相关电位记录被试观看药物相关情景线索图片和中性图片时产生的脑电事件相关电位 P200 波形, 结果发现阿片类药物依赖患者脑电功能因滥用药物而发生异常, 但是经 LSRNTX 治疗半年后他们脑电波形 P200 的潜伏期和波幅已接近健康成年人, 有明显的恢复。而对脑电波形 P200 进行源定位分析发现, LSRNTX 植入治疗后对药物相关的图片诱发的心理渴求减弱, 神经激活部位降低, 因而认为 LSRNTX 可以在一定程度上改善阿片类药物依赖者的神经系统功能, 抑制其心理渴求的诱发^[4]。然而, 纳曲酮对药物依赖者受损的脑高级认知功能是否有积极的影响, 报道甚少。本实验采用事件相关电位 (Event related potential, ERP) 技术, 记录分析被试对图片再认时的脑电波, 比较不同戒毒情况的阿片类药物依赖者与健康对照组在脑电 ERP 波形上的差异, 从神经心理学的角度评价 LSRNTX 的治疗效果, 以指导临床治疗。

1 对象与方法

1.1 对象

阿片类药物依赖综合征患者选自湖北武汉、湖南长沙和广东阳江等地, 他们曾经吸食阿片类药物包括鸦片、吗啡、海洛因和美沙酮等。88 例患者全部为男性; 年龄 21~34 岁, 平均 (24.1 ± 4.3) 岁; 阿片类药物滥用史 1~17 年, 平均 (9.9 ± 3.8) 年; 戒毒次数 (含自愿、强制和劳教戒毒) 2~120 次, 中位数 15 次。所有患者符合中国精神疾病分类诊断标准 (CCMD-3, 10.X3) 和美国精神疾病分类手册

诊断标准 (DSM-IV, 304)。所有患者阿片类药物滥用前无神经精神疾病病史, 视力或矫正视力正常, 全部为右利手。本实验为 LSRNTX 药物强制戒毒 6 个月的干预后测试, 所有参与 LSRNTX 治疗者为完全自愿, 并签定知情同意书。参与 ERP 测试的被试是手术植入满 6 个月患者 (即 LSRNTX 治疗组), 共 35 例。LSRNTX 由深圳市思沃生命科学技术公司提供, 主料是纳曲酮, 辅料是聚乳酸, 皮下植入 3.1 g 于腹壁两侧, 可缓释长达 12 个月。自愿接受手术, 出院后他们会再次尝试滥用阿片类药物, 但因不能获得欣快感而被迫放弃吸毒。至测试之日止被动体内药物释放治疗达 6~9 个月, 平均 (6.6 ± 0.3) 个月。NTX (纳曲酮) 血药浓度 1.57~26.11 $\mu g/L$, 平均 $(10.01 \pm 5.67) \mu g/L$ 。监控的措施为不定期的通知患者作尿液检查。现场进行尿液海洛因、美沙酮和丁丙诺啡定性检测全部为阴性。另外设置一个戒毒时间相同的强制戒毒组, 选自武汉市公安强制戒毒所, 共 26 例。接受全封闭强制戒毒时间达 6 个月, 他们的现场尿液海洛因、美沙酮和丁丙诺啡定性检测全部为阴性。还有一个未戒毒的阿片类药物依赖对照组, 选自刚到自愿戒毒所希望戒毒的患者, 共 27 例。他们仍处于阿片类药物滥用状态, 现场进行尿液海洛因和美沙酮皆为阳性。

另取 22 例健康志愿者为正常对照组 (阿片空白对照) (北京大学深圳医院职工和学生), 皆为男性, 年龄 (23.1 ± 3.5) 岁, 与阿片药物依赖患者各组匹配 ($P > 0.05$)。现场尿液海洛因、美沙酮和丁丙诺啡定性检测皆为阴性。无烟酒嗜好, 无神经和精神疾病病史, 视力或矫正视力正常, 右利手。

1.2 方法

1.2.1 刺激图片和实验程序

150 张图片选自国际情感图片系统^[5] (International affective pictures system, IAPS), 随机选用 75 张图片用 E-Prime 程序以随机排列的顺序重复 5 遍, 以达到让被试者识记的目的。休息 5 分钟后, 再将所有 150 张图片混合用 E-Prime 程序以随机排列的顺序呈现, 要求被试者再认, 识记过的图片在键盘上用左

手按“Z”键,新的图片用右手按“M”键。

1.2.2 数据采集及处理

实验仪器为德国的 BrainProduct BP-ERP 工作站,参照通用记录方法^[6],64 导电极帽的电极设置采用国际脑电 10~20 系统,现场采集连续的脑电图。

根据实验设计用 Brain Analyse 分析软件对 EEG 分类叠加,可得到 4 组被试两类新旧图片刺激产生的 ERP 波形。图片诱发的波形在大脑前部,根据潜伏期的时间 (200ms) 和波幅的正极性 (Positive) 命名为 P200。以前额叶 Fz 为主,同时选取左侧 FP1、F5、FC5 右侧 FP2、F6、FC6 和中线 FPz、FCz、Cz 电极位点分析 P200 的波峰和潜伏期。根据总平均图的特点,设定峰值的测量窗口为平均峰值左右各 40ms。

1.3 统计方法

采用多变量变异数方差分析,两个自变量包括一个组间变量 (LSRNTX 治疗组、强制戒毒组、未戒毒的阿片依赖对照组和正常对照组),一个组内变量 (新、旧图片),因变量为 Fz 的潜伏期和波幅,也考察其他 9 个电极点的波幅。方差分析的 F 值如果达到显著性,则对组间变量进行 Post hoc 多重比较。对图片记忆的反应时和正确率进行方差分析。

2 结果

2.1 图片再认的行为学结果

图片记忆反应时的方差分析结果显示各组间差异均有统计学意义,正常对照组、LSRNTX 治疗组、强制戒毒组和阿片依赖对照组的再认反应时依次是 (1035.3 ± 89.2) ms、(1128.5 ± 90.2) ms、(1240 ± 87.3) ms、(1380.1 ± 132.9) ms, $F = 19.030$, $P < 0.001$ 。正常对照组的图片记忆反应时最短,而 3 个患者组的反应时明显延长;LSRNTX 治疗组的反应时长于正常对照组 ($P < 0.01$),但短于强制戒毒组和阿片依赖对照组 ($P < 0.01$),阿片依赖对照组的反应时最长,其行为反应明显减慢。对图片的记忆正确率的统计显示,正常对照组、LSRNTX 治疗组、强制戒毒组和阿片依赖对照组依次是 96.2%、92.9%、90.04%、89.93%,各组间再认正确率的差异有统计学意义 ($F = 16.323$, $P < 0.001$)。

2.2 图片再认的脑电数据

2.2.1 四组 ERP 波形总平均图比较

四组被试在完成再认任务时,对旧图片作出再认反应所产生的 ERP (事件相关电位) 总平均波形比较见图 1。对此图直观的观察可以看出 LSRNTX 治疗组的波形与正常对照组的比较接近。

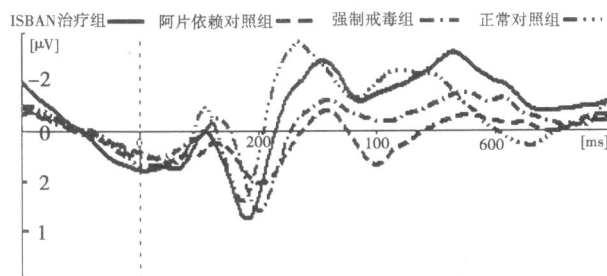


图 1 大脑前额叶中央 Fz 点四组被试完成再认任务的 ERP 总平均波形

2.2.2 P200 波形潜伏期统计结果

MANONA 方差分析显示,图片再认产生的 P200 的潜伏期组间差异有统计学意义,正常对照组、LSRNTX 治疗组、强制戒毒组和阿片依赖对照组的再认 P200 的潜伏期依次是 (176.00 ± 20.45) ms、(180.73 ± 21.41) ms、(201.36 ± 22.29) ms、(206.55 ± 33.31) ms, $F = 9.247$, $P < 0.001$ 。Post hoc 检验显示,正常对照组、LSRNTX 治疗组的 P200 潜伏期均短于强制戒毒组和阿片依赖对照组 ($P < 0.001$ 或 0.01),而正常对照组和 LSRNTX 治疗组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2.3 P200 波形的波幅统计结果

P200 波形分布于大脑的前部,在统计的 11 个电极位点中选择前额中央为代表进行分析。Fz 点和 FPz、FCz、Cz 各点的 P200 波幅统计结果见表 1。

MANONA 方差分析显示,脑前部中央各点 P200 波幅组间差异有统计学意义 ($P < 0.01$),脑前部两侧各电极位点的组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在 Fz 点,组间差异有统计学意义 ($F = 6.666$, $P < 0.001$),LSRNTX 治疗组的 P200 波幅高于阿片依赖对照组;在 FPz 点, P200 波幅的组间差异无统计学意义 ($F = 2.979$, $P < 0.05$),正常对照组 P200 波幅低于强制戒毒组和未戒毒的阿片依赖对照组;在 FCz 点,组间差异有统计学意义 ($F = 3.532$, $P < 0.05$),LSRNTX 治疗组的 P200 波幅高于强制戒毒组;在 Cz 点,组间差异有统计学意义 ($F = 2.772$, $P < 0.05$),LSRNTX 组的 P200 波幅高于强制戒毒组 ($P < 0.05$)。

3 讨论

本实验采用事件相关电位 ERP 研究技术和国际情绪图片库的图片,经过主动识记后,要求被试再认。实验结果从行为数据和脑电分析两方面支持 LSRNTX 治疗对阿片类药物依赖患者记忆能力具有积极的影响。

表 1 大脑前部中央各电极点 P200波幅的统计结果 (单位 μV), ($\bar{x} \pm s$)

电极位置	正常对照组 ($N = 22$) ①	LSRNTX 治疗组 ($N = 35$) ②	强制戒毒组 ($N = 26$) ③	阿片依赖对照组 ($N = 27$) ④	F 值	两两比较 $P < 0.05$
Fz	4.2 ± 3.1	6.4 ± 3.5	4.4 ± 2.6	3.7 ± 3.3	6.666 ^{**}	② > ④
FPz	-1.7 ± 7.5	0.2 ± 9.6	2.4 ± 4.1	1.6 ± 5.8	2.979 [*]	① < ③、④
FCz	5.2 ± 3.0	6.6 ± 3.6	4.8 ± 3.0	5.9 ± 6.1	3.532 [*]	② > ③
Cz	4.2 ± 3.1	5.8 ± 3.7	4.0 ± 2.6	4.1 ± 4.0	2.772 [*]	② > ③

* * * $P < 0.001$, * $P < 0.05$

从本实验的行为数据分析, 3个阿片类药物依赖组对图片的辨认所需反应时均比正常对照组显著延长, 说明阿片类药物对神经系统的记忆能力有显著的损害作用。长期滥用阿片类药物对依赖者的认知活动改变的研究已有一些报道。如, 王文敏等使用临床记忆测验量表对阿片类药物依赖者的记忆功能进行研究, 发现阿片类药物依赖者有记忆的障碍, 包括言语和非言语记忆障碍^[7]。本试验与此一致的结果是, 对图片记忆正确率的统计结果也支持阿片类药物对脑高级功能的损害, 正常对照组的正确率显著高于3个阿片类药物依赖组。覃世盛等使用韦氏记忆量表对阿片类药物戒断期超过1个月的阿片类药物依赖者记忆功能进行研究, 结果显示, 阿片类药物依赖者记忆的总体水平低于对照组, 且与阿片类药物滥用时间及剂量有关, 而该记忆功能的损害则又以图片再认等为主^[8]。本实验结果显示, LSRNTX治疗组的反应时与强制戒毒组和未戒毒的阿片类药物依赖对照组之间差异有统计学意义, LSRNTX治疗组的正确率也明显提高。NTX是一种公认的阿片受体拮抗剂, 主要用于防止复吸, 降低患者的心理渴求, 关于其在药理和临床研究等方面已有一些文献^[9-10], 但对于NTX在神经系统高级认知功能方面的作用, 目前报道还不多。本实验率先提供数据, 表明LSRNTX治疗从行为表现上改善了阿片类药物依赖者的记忆能力。

强制戒毒组和阿片类依赖对照者的P200潜伏期明显比正常对照组延长。已有ERP研究发现, 阿片类药物依赖患者的P300波幅和潜伏期等方面均有异常改变, 而且P50、P100、N100、P200慢波电位、早期加工负波等皆有异常, 这些ERP成分的异常不同程度地反映了阿片类药物依赖患者脑功能的缺陷, 显示阿片类依赖可能导致认知功能损害^[11-12]。本实验的结果表明, 阿片类药物依赖者的P200波形异常, 再次证实了阿片类药物滥用对认知功能的损害。

LSRNTX治疗6个月后的阿片依赖患者从行为学水平看, 他们的图片记忆力有所恢复, 反应时缩短, 正确率提高, 而且其脑电结果显示, 对图片记忆的

P200潜伏期与正常对照组非常接近; 同时, LSRNTX治疗的患者P200波幅与强制戒毒组和阿片依赖对照组相比差异有统计学意义, LSRNTX治疗后P200的波幅显著提高。Van Bockstaele等和Mannelli等在阿片类药物依赖的大鼠体内注射100 mg/kg的NTX, 在慢性的低剂量的NTX处理后发现大鼠的戒断症状减弱, 其后进行脑组织生化特征的研究, 发现c-fos原癌基因、蛋白激酶A和环磷酸腺苷反应成分结合蛋白在大鼠脑内蓝斑和中脑导水管周围灰质等区域的表达均显著减少, 说明这种低剂量的NTX慢性给药可以影响脑内基因的表达, 延缓神经细胞的凋亡, 发挥主动的神经保护作用^[13-14]。结合本实验结果, LSRNTX治疗能促进阿片类药物依赖患者记忆力的恢复, 可能与NTX发挥的神经保护作用有关, 因而NTX在患者体内不仅是一种被动的阿片受体拮抗剂, 而是发挥了一种主动的治疗功能。

本实验对NTX在神经系统高级认知功能方面的作用进行初步探索, 发现NTX对阿片类药物依赖患者的记忆能力有积极的影响, 但是其作用机理和价值尚待进一步深入研究。

致谢: 本项目得到湖北省公安厅禁毒总队干永平总队长, 湖北省禁毒委员会办公室王代松主任, 武汉公安强制戒毒所孙家富主任, 解放军193医院自愿戒毒所乔一石主任, 武汉市和平自愿戒毒所鲁保忠所长、孙志俊医师, 武汉市康九自愿戒毒所的伍望桥主任、文锐光医师, 常德市第五人民医院自愿戒毒所的彭剑汉所长, 深圳市思沃生命科技有限公司尹述贵主任药师等的支持和帮助, 在此一并表示衷心的感谢。

参考文献

- [1] Gary KH, Robert JL, Sandra DC, et al Reducing hospital presentations for opioid overdose in patients treated with sustained release naltrexone implants [J]. Drug Alcohol Depend 2005; 4: 351-357.
- [2] O'Brien CP. Anticraving medications for relapse prevention: A possible new class of psychoactive medications [J]. Am J Psychiatry 2005; 162: 1423-1431.
- [3] 王彦昌, 焦士林, 刘浪. 快速脱毒加纳曲酮栓植入治疗

- 海洛因依赖疗效观察 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2007, 16 (2): 114-117.
- [4] 何胜昔, 于龙川, 贾少微, 等. 长效纳曲酮缓释剂植入治疗阿片依赖渴求的线索诱发事件相关电位评价 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12 (1): 47-50.
- [5] Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. International affective picture system (IAPS): instruction manual and affective ratings. Technical Report A-4 [M]. The Center for Research in Psychophysiology, University of Florida, 1999.
- [6] 何胜昔, 尹文刚, 杨志伟. 发展性阅读障碍听觉功能的ERP研究 [J]. 中国行为医学科学, 2006, 15 (2): 117-118.
- [7] 王文敏, 艾清龙, 王毅, 等. 海洛因成瘾者的记忆功能研究 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 1996, 6: 50-51.
- [8] 覃世盛, 张瑞岭, 彭新贤, 等. 海洛因依赖者记忆功能的对照研究 [J]. 中国临床心理学杂志, 2000, 3: 175-176.
- [9] Ootman W, Koeter MW J, Verheul R, et al. The effect of naltrexone and acamprosate on cue-induced craving, autonomic nervous system and neuroendocrine reactions to alcohol-related cues in alcoholics [J]. *Euro Neuropsychopharmacol* 2007, 6: 558-566.
- [10] Dayas CV, Xu Li, Simms CV, et al. Distinct Patterns of Neural Activation Associated with Ethanol Seeking Effects of Naltrexone [J]. *Soc Biol Psychiatry* 2007, 10: 979-989.
- [11] 张昌勇, 何纯正, 田艳. 海洛因依赖者认知电位 P300初步研究 [J]. 中国药物依赖杂志, 2000, 9: 4-5.
- [12] Atou A, Figiel C, Tinsit B. Opioid addiction: P300 assessment in treatment by methadone substitution [J]. *Neurophysiol Clin* 2001, 31: 171-180.
- [13] Van Bockstaele EJ, Rudoy C, Mannelli P, et al. Elevated mu-opioid receptor expression in the nucleus of the solitary tract accompanies attenuated withdrawal signs after chronic low dose naltrexone in opiate-dependent rats [J]. *J Neurosci Res* 2006, 83 (3): 508-514.
- [14] Mannelli P, Gotthelf E, Peoples J, et al. Chronic very low dose naltrexone administration attenuates opioid withdrawal expression [J]. *Biol Psychiatry* 2004, 56 (4): 261-268.

责任编辑: 靖华

2008-01-23收稿, 2008-04-07修回

(上接第4页)

- [7] 李彩霞, 杨丽君, 黄堂辉, 等. 男性精神分裂症患者吸烟的影响因素 [J]. 华西医学, 2006, 21: 433-434.
- [8] Aguilar MC, Gupegui M, Diaz FJ, et al. Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia [J]. *Br J Psychiatry* 2005, 186: 215-222.
- [9] Sacco KA, Temme A, Seyal A, et al. Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia [J]. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62: 649-659.
- [10] Lieberman J, Phillips M, Gu H, et al. A typical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine [J]. *Neuropsychopharmacology* 2003, 28: 995-1003.
- [11] 何燕玲, 张明园. 阳性和阴性症状量表的中国常模和因子分析 [J]. 中国临床心理学杂志, 2000, 8: 65-69.
- [12] 张明园. 精神科评定量表手册 [M]. 第二版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1996: 81-126.
- [13] 吴文源. 临床疗效总评量表 [J]. 上海精神医学, 1984, 2: 77.
- [14] 张宝华, 谭云龙, 张五芳, 等. 重复性成套神经心理状态测验的信度、效度分析 [J]. 中国心理卫生杂志, 2008, 12: 865-869.
- [15] Fagerlin KO, Healtherton TE, Kozlowski LT. Nicotine addiction and its assessment [J]. *Ear Nose Throat J* 1990, 69: 763-765.
- [16] Ni TH, Chen CZ, Ni JT, et al. Nicotine dependence and its familial aggregation in Chinese [J]. *Int J Epidemiology* 2000, 29: 248-252.
- [17] J. de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors [J]. *Sch Res* 2005, 76: 135-157.
- [18] Iancu I, Sapir AP, Shaked G, et al. Increased suicidal risk among smoking schizophrenia patients [J]. *Clin Neuropharmacology* 2006, 29: 230-237.
- [19] Corvin A, O'Mahony E, O'Regan M, et al. Cigarette smoking and psychotic symptoms in bipolar affective disorder [J]. *Br J Psychiatry* 2001, 179: 35-38.
- [20] Brody AL, Olmstead RE, London ED, et al. Smoking-induced ventral striatum dopamine release [J]. *Am J Psychiatry* 2004, 161: 1211-1218.
- [21] Leonard S, Gault J, Hopkins J, et al. Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia [J]. *Arch Gen Psychiatry* 2002, 59: 1085-1096.

责任编辑: 岳伟华

2008-06-19收稿, 2008-10-30修回