

Progresses of brain function, network and degree centrality of long-term smokers

HUANG Huiyu, ZHANG Yong*, CHENG Jingliang, XU Ke, WEN Mengmeng

(Department of MRI, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University,

Zhengzhou 450052, China)

[Abstract] Smoking is closely related to respiratory diseases, cardiovascular and cerebrovascular diseases, and is one of the biggest public health problems in society today. It is imperative to control smoking in a large scale. The primary task is to understand the internal mechanism of smoking, so as to guide and intervene smoking cessation. In recent years, studies have revealed changes of brain function and structure caused by nicotine. These findings greatly enriched that researches on the mechanism of tobacco addiction are the keys to the formation of tobacco addiction. The progresses of brain structure, function, network and degree centrality of long-term smokers were reviewed in this article.

[Keywords] smoking; nicotine; brain; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.06.000

长期吸烟者脑功能、网络及度中心度研究进展

黄荟玉, 张 勇*, 程敬亮, 许 珂, 文萌萌

(郑州大学第一附属医院磁共振科, 河南 郑州 450052)

[摘 要] 吸烟与呼吸系统疾病、心脑血管疾病等密切相关, 已成为当今社会最大的公共卫生问题之一。大范围控烟势在必行, 了解吸烟的内在机制, 有针对性地指导、干预戒烟则是首要任务。近年来研究显示尼古丁所致脑功能与结构改变是烟草成瘾形成的关键。本文针对长期吸烟者脑结构、功能、网络及度中心度的研究进展进行综述。

[关键词] 吸烟; 尼古丁; 脑; 磁共振成像

[中图分类号] R651.1; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2020)06-0000-00

烟草危害是当今世界面临的重大公共卫生问题之一, 是全球可预防死亡的首要原因, 每年约 600 多万人死于吸烟相关疾病^[1]。中国男性吸烟率高达 52.1%^[2]。越来越多的研究^[3]表明吸烟与大多数肺癌、慢性阻塞性肺疾病、肺气肿等呼吸系统疾病和心脑血管疾病密切相关。事实上烟草依赖是一种心理成瘾和生理成瘾叠加的慢性疾病, 吸烟时慢性尼古丁接触导致神经适应并促使持续吸烟, 其神经生理学依据为尼古丁致尼古丁乙酰胆碱受体表达上调, 加强尼古丁与中脑皮质边缘多巴胺系统的相互作用, 直接或间接

导致尼古丁依赖, 从而导致强迫性地寻求和吸食香烟。戒烟时, 由慢性尼古丁暴露而维持的神经稳态被破坏, 导致一系列情绪变化和躯体症状。吸烟渴求为尼古丁依赖的重要症状之一, 由戒烟引发, 吸烟可缓解, 故任何关于吸烟的提示, 如香烟气味、他人吸烟以及自身情绪状态等均可导致复吸; 而尼古丁戒断症状(如言语和工作记忆受损等)是导致戒烟困难的首要原因。目前大范围控烟被认为是“最紧迫的当务之急”, 了解吸烟的内在机制, 有针对性地指导、干预戒烟则是首要任务。近年来, 静息态功能 MRI (functional MRI,

[基金项目] 国家重点研发计划(2016YFC0106900)。

[第一作者] 黄荟玉(1993—), 女, 河南安阳人, 在读硕士。研究方向: 磁共振诊断。E-mail: 1571378005@qq.com

[通信作者] 张勇, 郑州大学第一附属医院磁共振科, 450052。E-mail: zzuzhangyong2013@163.com

[收稿日期] 2019-06-29 **[修回日期]** 2020-02-17

fMRI)广泛用于研究疾病所致脑功能与网络改变^[4],发现烟草依赖与大脑奖赏回路的改变密切相关^[5]。最新提出的脑功能网络研究方法一度中心度(degree centrality, DC)是一种基于图论原理计算脑网络拓扑属性的方法,可刻画大脑整个连接矩阵内一个脑区与其余脑区间的瞬时功能连接数量,用以分析体素水平上节点在网络中的中心程度^[6]。本文围绕长期吸烟者脑结构、功能、网络及 DC 的研究进展进行综述。

1 长期吸烟者脑结构研究

扩散张量成像是无创性探究活体白质纤维束完整性的方法,对水分子扩散特性非常敏感,其水分子扩散各向异性(fractional anisotropy, FA)值是评价白质纤维束完整性的重要指标,已成为观察局部脑白质性质的常用工具。HUANG 等^[7]以扩散张量成像和 FA 值为衡量白质完整性的标准,发现烟草依赖者右侧内囊后肢、右上放射冠、右后放射冠、右侧上纵束、右侧下纵束和下额枕束、穹隆 FA 值均减低,且与吸烟指数等呈负相关。ZHANG 等^[8]关于慢性吸烟与精神分裂症的研究结果表明 2 种疾病同时存在前额叶皮层、纹状体和丘脑 FA 值降低,可损害大脑网络的连通性,与 MORAN 等^[9]采用功能连接方法获得的结果一致。钱微等^[10]采用 MR 三维成像及扩散张量成像技术观察慢性吸烟者和不吸烟者脑结构,发现 2 者间脑灰质体积及白质 FA 值均存在差异,慢性吸烟组右侧丘脑、右侧颞叶梭状回、双侧小脑后叶及右侧中央后回灰质体积明显减小,而戒烟成功组左侧边缘叶(钩状回)和右侧额中回灰质体积较戒烟失败组明显增加。时园园等^[11]指出,烟草依赖者存在大脑灰质结构体积改变,且顶下叶相关的结构协变网络异常。吸烟对脑灰质结构和白质完整性均有一定程度影响。颞叶白质完整性与慢性吸烟者戒断相关^[10],提示大脑某些结构特性可作为预测戒断和复吸的重要生物学标志物,为进一步研究烟草成瘾者脑损伤提供了新思路。

2 长期吸烟者脑功能研究

烟草作用于多种脑神经递质和神经活动,其中尼古丁是导致成瘾的主要物质,通过与烟碱乙酰胆碱受体结合,增加多巴胺、5-羟色胺释放,并抑制其再摄取;且对多巴胺能活性亦有影响,可增加腹侧纹状体多巴胺浓度,故吸烟可致纹状体中的多巴胺与受体结合增加;尼古丁通过增强中脑边缘叶和中脑皮质多巴胺途径中的多巴胺信号传导而增强神经生物电信号,导致成瘾。

此外,尼古丁还可影响吸烟者的认知功能,包括注意力和记忆力。既往研究^[12]探讨吸烟相关大脑回路

机制及急性尼古丁接触和慢性尼古丁依赖对认知功能和认知表现的影响,发现尼古丁依赖吸烟者存在认知功能损害,而非尼古丁依赖吸烟者的认知功能增强。慢性吸烟与老年人认知能力下降和患痴呆风险增加有关^[13]。DO 等^[14]通过全脑 fMRI 分析发现青少年对烟草的神经敏感性高于成人,吸烟渴求通过增加腹侧纹状体和上顶叶间的功能耦合介导,且在线索诱导的吸烟渴求反应中,吸烟者背外侧前额叶皮层激活相对减少。VALENTINE 等^[15]发现增强认知能力可有效辅助戒烟。MANORANJAN 等^[16]指出,尼古丁和其他乙酰胆碱受体对治疗精神分裂症相关认知缺陷有效。

以上表明尼古丁诱导的认知行为改变与皮质下区域(如基底神经节和丘脑)活动增加及额顶叶皮质活动增加或减少相关,其对脑功能的影响不是通过单个神经解剖学位置或机制来增强执行功能,而是通过调节多个脑网络和传输系统来实现。

3 长期吸烟者脑网络研究

有学者^[17-18]通过分析 BOLD 信号波动与时间的相关性来评估静息态脑网络的变化,发现烟草对大规模脑网络具有影响;烟草相关脑网络参与认知活动,并与脑结构和功能改变密切相关。COLE 等^[18]观察尼古丁替代对戒烟者默认网络和执行控制网络的相互作用,指出执行网络和默认网络 2 个大脑网络间存在负相关的活动模式:前者于注意力要求严格的认知任务中激活;而后者于静息态激活,且在执行认知任务期间经常被停用,其络失活度越大,任务绩效越好。TANABE 等^[19]分析了尼古丁贴剂对非吸烟者静息态默认网络和视觉注意网络活动度的影响,发现即使没有明确任务,尼古丁亦会抑制默认网络的活动,并增加视觉注意网络中纹外区域的活动,提示尼古丁的认知效应涉及脑网络活动改变(从处理内部信息的网络转变为处理外部信息的网络)。WYLIE 等^[20]采用网络拓扑技术探究烟草对脑网络的影响,发现急性尼古丁接触可提高网络局部效率。FROELIGER 等^[21]通过决策试验和线索反应性试验发现吸烟者在消极情绪干扰时额顶叶注意网络激活,且决策试验显示任务的准确性与执行控制网络中前扣带回皮层和额下回的激活呈正相关。尼古丁对网络动力学影响的神经影像学研究成果与“内源性胆碱能系统调节大脑信息处理”的观点相同,并与来自基底核的全局胆碱能投射的神经解剖学证据相符合。

4 DC 原理及研究进展

大脑由复杂的大规模网络组成,其特点是区域间

相互作用。可通过计算连接到某个节点的链路数量来衡量其在网络中的相对重要性。DC 为直接描述节点在网络中重要性的方法,是基于图论的体素层面研究,即给定节点(体素)与全脑其余节点直接连接的数量,直接连接数量越多,节点的中心性越高。DC 具有以图论一次分析全脑网络的优点,具有较高的敏感度、特异度和可重复性^[22],已越来越多地用于探索精神相关疾病的神经因素^[23]和认知活动^[24]。DC 反映节点对整个大脑区域的影响程度,强调体素水平的网络改变,体现了大脑网络枢纽在网络信息传播中的能力,是一种大脑所有空间单位(体素)连接状态的直观索引,可用于快速评估整个大脑功能连接状态和整体网络。

DC 不受区域选择或网络定义的限制,无需手动勾画,可广泛用于量化评估全脑连通状态,可靠性高度,有助于诊断疾病,目前已在多种疾病的研究中展现其优越性,却鲜有以 DC 评估吸烟者脑网络的相关报道。WHEELER 等^[25]证实 DC 用于描述精神分裂症脑功能连接组节点属性的可靠性。王辉等^[26]采用 DC 方法构建并分析基底节区脑梗死患者的脑功能连接网络,发现对照组脑功能网络中 DC 值高的节点(如楔前叶、扣带回后部、双侧基底节和丘脑)分布对称,进一步证实了 DC 方法对人脑功能连接组节点属性描述的可靠性。LI 等^[27]以 DC 图实现了采用全脑连通性指标区分单双相抑郁症。GUO 等^[28]以 DC 与基于种子点的功能连接分析相结合以分析阿尔茨海默病抑郁症患者的全脑功能网络的交互模式,发现患者右侧额中回、前中央和中央后回 DC 值降低,功能连接相应降低。亚临床抑郁症患者功能连接改变区域 DC 值变化可用于鉴别诊断^[29]。癫痫儿童默认网络、内侧前额叶皮质、后扣带回皮层、楔前叶、中颞叶皮质和丘脑 DC 值亦增加^[30]。通过测量癫痫患者重要中枢区域的 DC 值可预测手术效果^[31],一项对癫痫患者的研究发现术后无癫痫发作的患者脑网络在整体上更为一体化,并表现出更高的度中心性。因此,DC 改变很可能是功能连接程度改变的代偿,连接强度减弱的节点通过提高连接密度维持功能,反之亦然。

综上所述,长期吸烟导致大脑结构和功能网络改变是成瘾过程发展和维持的关键,且吸烟与精神分裂症、抑郁症等其他精神疾病间存在相互联系与协同效应。基于图论的 DC 方法可大尺度定量分析全脑网络,关注发生病理生理改变的具体脑区,是一种可靠的度量全脑网络的方法,有望作为尼古丁依赖的生物学指标用于预测吸烟、戒烟、复吸的,从而有计划、有步

骤、有针对性地指导和干预烟草使用。

[参考文献]

- [1] CHEN Z, PETO R, ZHOU M, et al. Contrasting male and female trends in tobacco-attributed mortality in China: Evidence from successive nationwide prospective cohort studies [J]. *Lancet*, 2015, 386(10002):1447-1456.
- [2] NAN Y, XI Z, YANG Y, et al. The 2015 China adult tobacco survey: Exposure to second-hand smoke among adults aged 15 and above and their support to policy on banning smoking in public places[J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2016, 37(6):810-815.
- [3] DURAZZO T C, MEYERHOFF D J, NIXON S J, et al. A comprehensive assessment of neurocognition in middle-aged chronic cigarette smokers[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2012, 122(1-2):105-111.
- [4] ROSAZZA C, MINATI L, GHIEMMETTI F, et al. Functional connectivity during resting-state functional MR imaging: Study of the correspondence between independent component analysis and region-of-interest-based methods[J]. *Am J Neuroradiol*, 2012, 33(1):180-187.
- [5] SHEN Z, HUANG P, QIAN W, et al. Severity of dependence modulates smokers' functional connectivity in the reward circuit: A preliminary study[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233(11):2129-2137.
- [6] 张丹丹, 李中林, 陈瑞, 等. 基于体素水平度中心度分析失眠障碍脑功能网络[J]. *中国医学影像技术*, 2018, 34(2):195-199.
- [7] HUANG H, ZHANG Y, CHENG J, et al. Evaluating the changes of white matter microstructures in tobacco addicts based on diffusion tensor imaging [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e919105.
- [8] ZHANG X, STEIN E A, HONG L E. Smoking and schizophrenia independently and additively reduce white matter integrity between striatum and frontal cortex[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(7):674-677.
- [9] MORAN L V, SAMPATH H, STEIN E A, et al. Insular and anterior cingulate circuits in smokers with schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2012, 142(1-3):223-229.
- [10] 钱微. 吸烟者脑结构的磁共振研究[D]. 浙江: 浙江大学, 2014: 19, 28.
- [11] 时园园, 张勇, 程敬亮, 等. 基于结构协变网络评价尼古丁依赖者脑结构损伤机制[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(9):669-674.
- [12] NEWHOUSE P A, POTTER A S, DUMAS J A, et al. Functional brain imaging of nicotinic effects on higher cognitive processes[J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(8):943-951.
- [13] ANSTEY K J, von SANDEN C, SALIM A, et al. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies [J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 166(4):367-378.

- [14] DO K T, GALVÁN A. Neural sensitivity to smoking stimuli is associated with cigarette craving in adolescent smokers [J]. *Journal Adolesc Health*, 2016, 58(2):186-194.
- [15] VALENTINE G, SOFUOGLU M. Cognitive effects of nicotine: Recent progress [J]. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2018, 16 (4): 403-414.
- [16] DSOUZA M S, MARKOU A. Schizophrenia and tobacco smoking comorbidity: nAChR agonists in the treatment of schizophrenia-associated cognitive deficits [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(3):1564-1573.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] TANABE J, NYBERG E, MARTIN L F, et al. Nicotine effects on default mode network during resting state [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011, 216(2):287-295.
- [20] WYLIE K P, ROJAS D C, TANABE J, et al. Nicotine increases brain functional network efficiency [J]. *Neuroimage*, 2012, 63(1):73-80.
- [21] FROELIGER B, MODLIN L A, KOZINK R V, et al. Frontoparietal attentional network activation differs between smokers and nonsmokers during affective cognition [J]. *Psychiatry Res*, 2013, 211(1):57-63.
- [22] ZUO XN, XING XX. Test-retest reliabilities of resting-state fMRI measurements in human brain functional connectomics: A systems neuroscience perspective [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 45:100-118.
- [23] LI H, LI L, SHAO Y, et al. Abnormal intrinsic functional hubs in severe male obstructive sleep apnea: Evidence from a voxel-wise degree centrality analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (10):e0164031.
- [24] MARKETT S, REUTER M, HEEREN B, et al. Working memory capacity and the functional connectome-insights from resting-state fMRI and voxelwise centrality mapping [J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(1):238-246.
- [25] WHEELER A L, WESSA M, SZESZKO P R, et al. Further neuroimaging evidence for the deficit subtype of schizophrenia: A cortical connectomics analysis [J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(5):446-455.
- [26] 王辉, 陈楠, 李坤成, 等. 度中心度方法对基底节区脑梗死患者人脑功能连接组的研究 [J]. *磁共振成像*, 2016, 7(10):727-731.
- [27] LI M, DAS T, DENG W, et al. Clinical utility of a short resting-state MRI scan in differentiating bipolar from unipolar depression [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2017, 136(3):288-299.
- [28] GUO Z, LIU X, HOU H, et al. Abnormal degree centrality in Alzheimer's disease patients with depression: A resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. *Exp Gerontol*, 2016, 79:61-66.
- [29] GAO C, WENHUA L, LIU Y, et al. Decreased subcortical and increased cortical degree centrality in a nonclinical college student sample with subclinical depressive symptoms: A resting-state fMRI study [J]. *Frontiers in Hum Neurosci*, 2016, 10:617.
- [30] WANG X, JIAO D, ZHANG X, et al. Altered degree centrality in childhood absence epilepsy: A resting-state fMRI study [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 373:274-279.
- [31] van DELLEN E, DOUW L, HILLEBRAND A, et al. Epilepsy surgery outcome and functional network alterations in longitudinal MEG: A minimum spanning tree analysis [J]. *NeuroImage*, 2014, 86:354-363.