

· 前沿与进展 ·

ADVANCES IN
PHARMACEUTICAL SCIENCES

尼古丁的药物转化研究进展

李宏源^{1,2}, 王昆淼¹, 天建华¹, 刘志华¹, 朱海洲¹, 王晓辉^{2*}

(1. 云南中烟工业有限责任公司技术中心, 云南省烟草化学重点实验室, 云南 昆明 650202; 2. 中国科学院长春应用化学研究所化学生物学实验室, 吉林 长春 130022)

[摘要] 吸烟过程中产生的大部分化学物质严重危害人类生命健康。尼古丁是造成吸烟成瘾的主要物质, 其可以迅速穿透血脑屏障, 对神经系统产生多方面的作用。近年来, 尼古丁被发现具有药物转化开发价值。流行病学统计显示, 吸烟人群中某些重大疾病发生的比例远低于不吸烟的人群, 其中包括炎症性疾病及多种神经退行性疾病。对相关疾病发生发展过程中尼古丁所起的抑制炎症和神经保护的作用进行探讨, 将为尼古丁的转化应用提供重要理论依据。

[关键词] 尼古丁; 药物发现; 神经退行性疾病; 炎症; 乙酰胆碱受体

[中图分类号] R971

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2019) 01-0034-08

Research Progress in the Development of Nicotine as a Medicine

LI Hongyuan^{1,2}, WANG Kunmiao¹, YAO Jianhua¹, LIU Zhihua¹, ZHU Haizhou¹, WANG Xiaohui²

(1. Key Laboratory of Tobacco Chemistry of Yunnan, R&D Center of China Tobacco Yunnan Industrial Co., Ltd., Kunming 650202, China; 2. Chemical Biology Laboratory, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China)

[Abstract] Most of the various chemicals produced during smoking are harmful to health. Nicotine, the major substance that leads to smoking addiction, can easily penetrate blood-brain-barrier and produce various effects on the nervous system. In recent years, it has been discovered that nicotine has the potential to be developed into a medicine. Epidemiological studies have shown that the incidence of some major diseases including inflammation and neurodegenerative diseases in smokers is much lower than in non-smokers. This paper discussed the anti-inflammatory and neuroprotective effects of nicotine in the pathogenesis and progression of some diseases, providing important theoretical evidence for the development of nicotine into medicine.

[Key words] nicotine; drug discovery; neurodegenerative disease; inflammation; acetylcholine receptor

吸烟过程中会产生大量的化学物质, 其中大部分化学物质会对生命健康产生危害。尼古丁(1)是造成吸烟成瘾的主要物质。尼古丁于1828年从烟草中分离, 其结构于1893年被德国化学家 Adolf Pinner 和 Richard Wolffenstein 确定, 其全合成于1904年由德国化学家 Amé Pictet 和 A. Rotschy 首次报道。需要指出的是, 尼古丁具有良好的血脑屏障透过能力, 吸入后 10~

20 s 就能进入大脑; 其代谢消除的半衰期为 1~2 h^[1]。尼古丁的主要活性代谢成瘾产物可替宁(2)在体内消除的半衰期为 18~20 h^[2], 因此, 尼古丁的某些精神活性作用可能通过其长效代谢产物可替宁介导。

近年来精神活性物质的药物转化研究方兴未艾。例如, 麦角酸酐二乙胺 (lysergic acid diethylamide, LSD) 和氯胺酮 (俗称 K 粉) 对抑郁症治疗有非常好的效果^[3-4]; 二亚甲基双氧安非他明 (3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine, MDMA, “摇头丸”的主要成分) 被用于治疗创伤后综合征 (post-traumatic stress disorder, PTSD)^[5]; 美国 FDA 批准了大麻提取物大麻二酚 (cannabidiol, CBD, 商品名: Epidiolex) 治疗难治性儿童癫痫, 同时 Epidiolex 也可用于治疗结节性硬化症和兰诺克斯综合征^[6-8]; 四氢大麻酚 (dronabinol,

接受日期: 2018-03-27

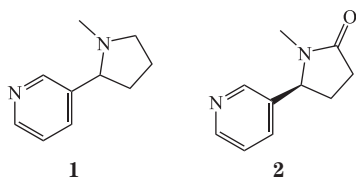
项目资助: 国家重点研发计划 (No. 2016YFC0800907), 国家自然科学基金 (No. 21602216), 吉林省自然科学基金 (No. 20160101211JC; No. 20160520045JH), 云南省烟草化学重点实验室开放基金 (No. 2016539200340103), 中国科学院率先行动百人计划

***通讯作者:** 王晓辉, 研究员;

研究方向: 神经药物化学生物学;

Tel: 0431-85262249; **E-mail:** xiaohui.wang@ciac.ac.cn

THC, 商品名: Marinol) 可缓解艾滋病患者接受化疗后产生的极度恶心感和急剧消瘦症状^[9]。本文将综述烟草中成瘾精神活性物质尼古丁的神经化学生物学研究及其作为精神活性物质在近年来的转化应用研究进展。



1 尼古丁成瘾的研究

尼古丁是导致吸烟成瘾的精神活性物质, 其令人产生一定的愉悦感, 并通过减轻压力和焦虑的方式使人成瘾。吸烟者可以通过尼古丁调节自身的兴奋程度, 戒烟则会引起易怒、烦躁、郁闷及坐立不安等行为^[10]。

研究表明: 尼古丁在哺乳动物中的作用受体为烟碱样乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptors,

nAChRs), 该受体是一类配体门控的离子通道蛋白, 每个受体由 5 个亚基组成跨膜结构域^[11]。哺乳动物大脑中 nAChRs 存在 9 种 α 亚基 ($\alpha 2 \sim \alpha 10$) 和 3 种 β 亚基 ($\beta 2 \sim \beta 4$); 在神经细胞中, 该受体可以由相同的 $\alpha 7$ 、 $\alpha 8$ 、 $\alpha 9$ 或 $\alpha 10$ 亚基构成同源五聚体, 也可由不同的 $\alpha 2 \sim \alpha 6$ 、 $\beta 2 \sim \beta 4$ 中的单体亚基组合构成异源五聚体。表达最多的 $\alpha 4 \beta 2$ 亚型 nAChRs 是尼古丁主要依赖的受体。每个亚基的 N 端连接亲水的胞外配体结合域。人类 $\alpha 4 \beta 2$ 亚型 nAChRs 于 2016 年 10 月由美国德州大学西南医学中心的 Hibbs 课题组解析^[12]。该结构由 2 个 $\alpha 4$ 亚基和 3 个 $\beta 2$ 亚基按 $\alpha\text{-}\beta\text{-}\alpha\text{-}\beta$ 的顺序组成异源五聚体; 与该受体一同解析出的还有分别位于 2 个 $\alpha\text{-}\beta$ 亚基界面的尼古丁和位于离子通道内的钠离子 (见图 1)。据此推断, nAChRs 的胞外配体结合域在识别尼古丁后, 被尼古丁激活导致跨膜域的离子通道打开, 引起阳离子内流, 从而将信号由膜外传递至膜内。

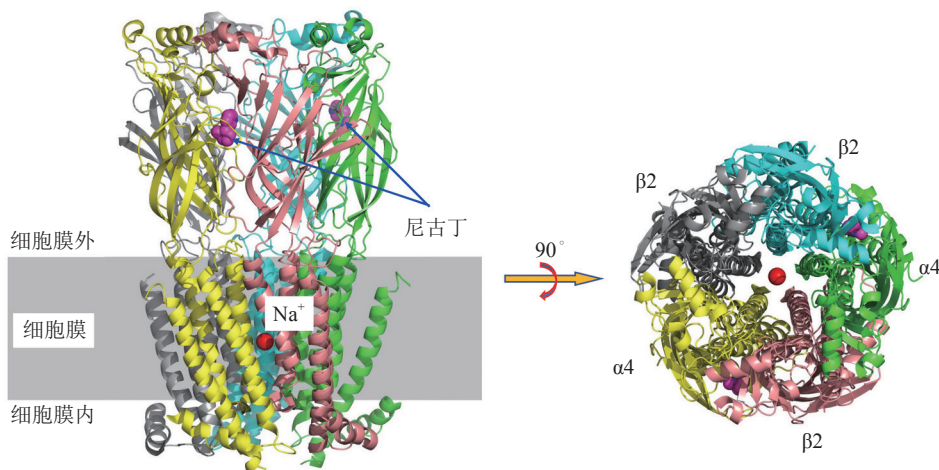


图 1 尼古丁结合的人类 $\alpha 4 \beta 2$ 烟碱样乙酰胆碱受体结构 (PDB: 5KXI)

Figure 1 The structure of nicotine bound human $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor (PDB: 5KXI)

在吸烟过程中, 尼古丁首先会随着烟雾进入到肺部, 随后快速通过肺静脉的血液循环进入心脏, 然后通过动脉血液循环直达大脑, 结合和激活 nAChRs, 从而在中脑边缘区、纹状体及前额皮层处促进多巴胺的释放。这是尼古丁成瘾的神经生物学环路机制。

在长期吸烟的过程中, 尼古丁会结合 $\alpha 4 \beta 2$ 受体并导致受体的脱敏化, 从而使人感到焦虑和不安, 这种生理的波动促使人们通过吸烟摄取更多的尼古丁激活奖赏机制以摆脱这种不利的状态^[13]。进一步研究表明: 这种负面状态的产生是由于尼古丁受体的脱敏化导致促肾上腺皮质激素释放因子 (corticotropin-releasing factor, CRF) 的释放所致。CRF 增加促使自身与受体

CRF1 结合, 从而激活 CRF-CRF1 受体系统并产生焦虑不安的生理状态^[14]。

综上, 在尼古丁成瘾的过程中, 尼古丁激活 nAChRs, 释放多巴胺, 导致奖赏和成瘾; 另一方面尼古丁的长时间结合和激活导致 nAChRs 的脱敏化及 CRF-CRF1 受体系统的形成, 从而进一步增强机体对尼古丁的依赖 (见图 2)。

2 尼古丁转化研究

随着对尼古丁的神经系统调控作用研究的不断深入, 近年来研究发现尼古丁虽然对健康不利, 但其具有巨大的药物转化应用潜力。例如针对炎症、疼痛及

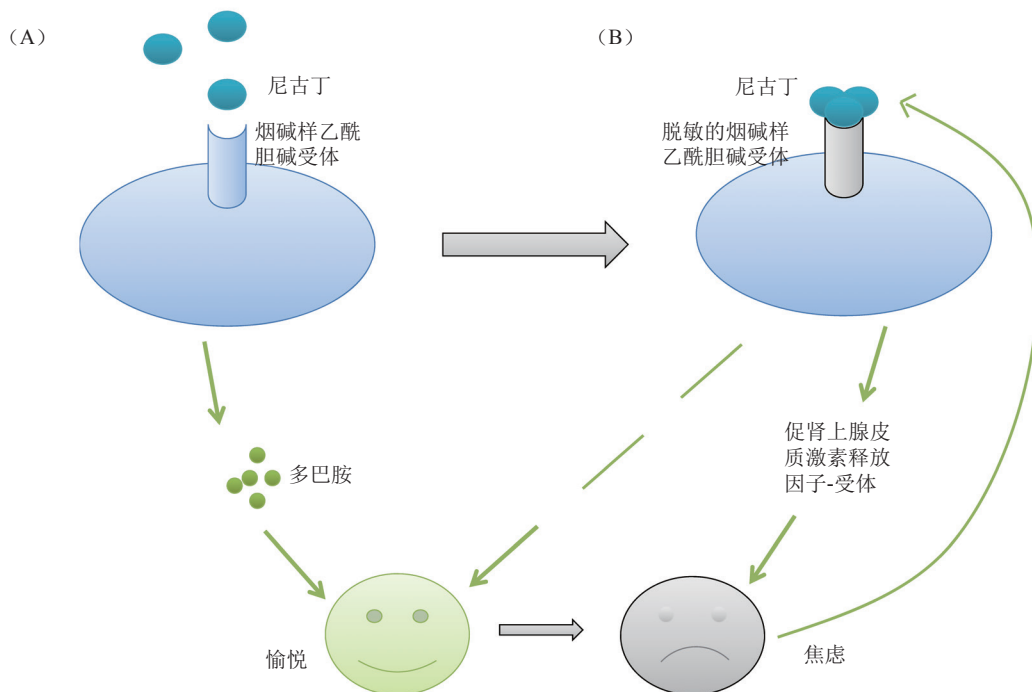
神经退行性疾病等的流行病学数据统计表明, 吸烟者的患病率明显低于非吸烟者^[15-16]。

2.1 尼古丁与炎症

炎症是一种重要的基础生理过程, 除了具有保护生命个体作用外, 还是许多疾病的主要诱因。引起炎症的因素有很多, 如细菌、病毒等生物性因子; 高温、低温等物理性因子及多种化学性因子等。某些因子如细菌可以引起败血症或脓血症等危及生命的急性炎症反

应。此外, 慢性炎症反应也会给生命健康带来严重危害。

在炎症进程中存在多种调控机制, 其中调节外周系统炎症反应的副交感神经系统被称为“胆碱能抗炎通路”, 是机体调节自身先天免疫反应抑制系统炎症的主要机制之一。该通路的作用机制如下: 当炎症产生时, 下丘脑收集的炎症信号通过迷走神经传出外周系统, 通过释放神经递质乙酰胆碱作用于细胞表面的 $\alpha 7$ 受体进而抑制炎症反应^[17]。



A: 尼古丁与nAChRs结合, 激活nAChRs信号通路, 释放多巴胺, 产生愉悦感; B: 尼古丁长时间刺激导致nAChRs脱敏, 并激活CRF-CRF1系统产生焦虑和不安, 为了摆脱这种不良状态, 导致增加对尼古丁的摄入

图2 尼古丁成瘾的分子机制

Figure 2 The molecular mechanism of nicotine addiction

尼古丁作为乙酰胆碱类似物, 能够抑制多种外源刺激诱发的炎症。在炎症过程中, 尼古丁可通过结合 $\alpha 7$ 受体对炎症反应进行干预^[18]。它与免疫细胞的 $\alpha 7$ 受体结合后通过激活下游信号级联反应, 可以抑制 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 诱导的核转录因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 活性, 从而抑制炎性因子的表达^[17]。研究表明: 通过加入外源的尼古丁释放乙酰胆碱的方式刺激 $\alpha 7$ 受体时, 脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 诱导的巨噬细胞释放肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的量将显著降低^[17]。同时, 在小胶质细胞中, $\alpha 7$ 受体通路可以通过抑制 p38-促分裂素原活化蛋白激酶 (p38-mitogen activated protein kinases, p38-MAPK) 和 P44 的磷酸化

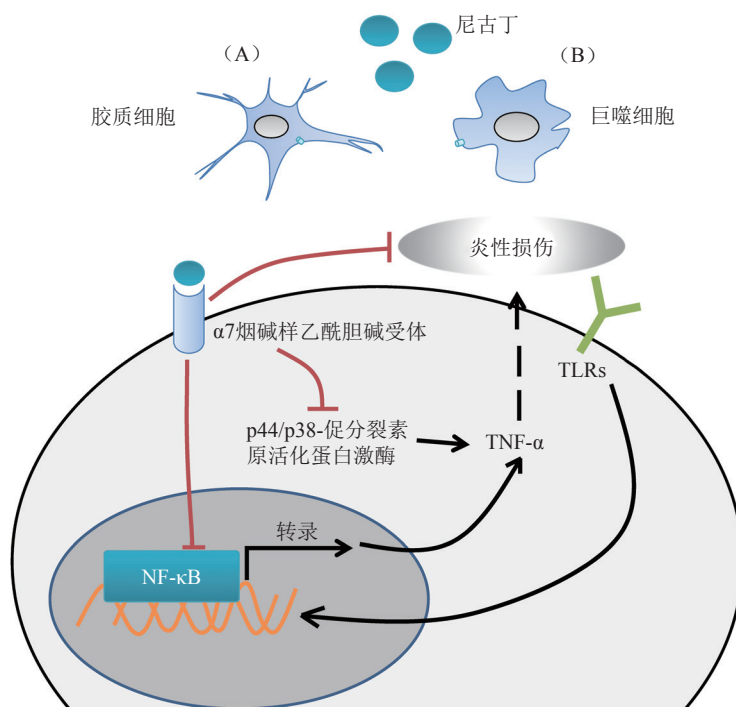
进而降低 TNF- α 的水平^[18]。这些结果都表明 $\alpha 7$ 受体是尼古丁发挥抗炎作用的重要蛋白受体分子 (见图 3)。

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种病因尚不明确的结肠和直肠慢性非特异性炎症性疾病, 严重影响了人们的身体健康。然而, 研究发现 UC 患者中, 吸烟者的患病比例却非常低^[19]。研究显示: UC 发病机制中伴随着 $\alpha 7$ 受体等胆碱能抗炎通路的激活, 而尼古丁恰好可以通过激活 $\alpha 7$ 受体的抗炎作用对该疾病具有一定的治疗及预防作用^[20]。此外, 尼古丁治疗 UC 的作用还体现在其可以通过增加结肠黏液屏障的生成及减少结肠血流量发挥作用^[21]。骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是另一种病因机制尚不清楚的炎症性疾病。炎性细胞因子在 OA 的发生、发展中具有重要的作用, 吸烟

人群中 OA 发生率较低的原因同样是基于尼古丁的抗炎作用^[22-23]; 此外, 在细菌引起的败血症或脓血症急性炎症中, 由于细菌入侵了血液循环导致巨噬细胞等免疫细胞的过度激活, 产生了大量的炎性细胞因子并造成了自身组织及器官的损伤, 在这一过程中, 尼古丁通过抑

制巨噬细胞的活性进而能减轻败血症的不良作用^[24-25]。

综上, 尼古丁的抗炎作用对于治疗炎症性相关疾病具有潜在的临床意义, 为开发尼古丁类似物的抗炎药物奠定了基础。



尼古丁通过与胶质细胞 (A) 或巨噬细胞 (B) 表面的 $\alpha 7$ 受体结合, 激活信号通路, 从而抑制NF- κ B的活性, 降低TNF- α 的水平, 减轻炎症损伤

图3 尼古丁抑制炎症的分子机制

Figure 3 The molecular mechanism of anti-inflammatory effects of nicotine

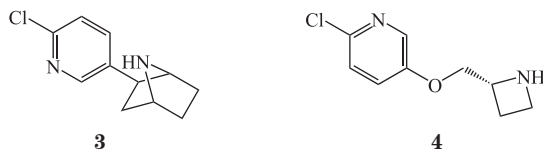
2.2 尼古丁与疼痛

疼痛是机体内部的一种伤害性感受, 也是人体的防御性保护机制。长期剧烈的疼痛会给人们带来身体和心理上的折磨, 也会引发各种临床疾病。

疼痛的发生与炎症反应之间存在密切的关联。神经病理性疼痛由躯体感觉神经系统的损伤或疾病直接导致, 属于一种慢性疼痛。病理条件下, 如炎症反应、病毒或细菌感染时, 小胶质细胞会被快速激活, 细胞内的钙离子浓度升高, 激活 p38-MAPK 和 NF- κ B, 从而调节多种炎性因子的合成和释放^[26-27], 并参与炎症及持续疼痛状态的发生。在上述过程中, 乙酰胆碱受体发挥了重要的作用。研究表明有多种乙酰胆碱受体亚型参与了疼痛的发生, 其中包括 $\alpha 4\beta 2$ 、 $\alpha 7$ 及 $\alpha 5$ 受体^[28-29]。目前, 存在大量关于乙酰胆碱受体激动剂对于镇痛作用的研究^[28]。例如, 地棘蛙素 (3) 是一种非选择性乙酰胆碱受体激动剂, 其可以激活多种乙酰胆碱受体亚型和神经肌肉受体。在小鼠的疼痛模型中, 地棘蛙素的镇痛作用与作用阿

片受体的传统镇痛剂吗啡相当^[30-31]。但是, 该激动剂的受体非选择性不可避免地造成了多种副作用, 故而限制了其临床应用^[32]。尽管如此, 这些受体依然是目前研发治疗疼痛的药物靶点, 如地棘蛙素类似物 ABT-594 (4) 也是 $\alpha 4\beta 2$ 受体的完全激动剂, 其可以参与 nAChRs 介导的多种神经递质的释放发挥较强的镇痛作用^[33-34]。此外, 胆碱作为 $\alpha 7$ 受体的激动剂, 在啮齿目动物疼痛模型中具有良好的镇痛作用^[35]。以上证据证实了乙酰胆碱类受体在疼痛的发生和治疗过程中发挥了十分重要的作用。尼古丁可以通过结合乙酰胆碱类受体发挥抗炎作用, 其可以通过作用于小胶质细胞上的 $\alpha 7$ 受体抑制 p38-MAPK 信号通路进而对炎症反应进行干预^[18]。早期研究中, 人们发现利用显微注射的方式将尼古丁注入脑干的不同区域可以产生镇痛作用^[36]。最新研究表明, 尼古丁主要通过作用于 $\alpha 4\beta 2$ 和 $\alpha 5$ 受体发挥镇痛作用^[29,37]。此外, 尼古丁还可以通过 $\alpha 7$ 受体抑制 mTORC1 信号通路进而减轻对疼痛敏感作用^[14]。综上, 尼古丁可以通过结合乙酰

胆碱受体进而减缓疼痛。因此, 利用尼古丁开发新的治疗疼痛药物具有可行性, 难点在于需实现尼古丁的可控精准给药, 从而避免其成瘾的副作用。



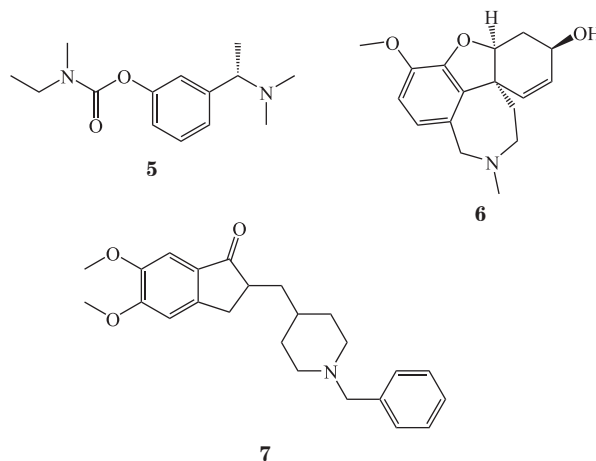
2.3 尼古丁与神经退行性疾病

神经退行性疾病是一类蛋白错误折叠的脑部疾病。蛋白错误折叠聚集体[如 β -淀粉样蛋白(β -amyloid peptide, A β)聚集体、 α -突触核蛋白(α -synuclein)聚集体]作为危险相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs), 被中枢神经系统的免疫细胞(如小胶质细胞)的天然免疫模式识别受体(如TLRs)识别, 导致天然免疫通路活化, 产生炎症因子。神经炎症环境会诱导神经元死亡, 死亡的神经元会释放细胞内容物, 其中的DAMPs进一步活化中枢神经系统的免疫细胞, 产生更多的炎症因子, 从而形成一种恶性循环, 促进神经元的死亡和神经退行性疾病的进展。因此, 阻断神经炎症是治疗神经退行性疾病的可行策略。同时, 神经退行性疾病的一个重要特征是神经递质缺乏及神经信号传递失常。尼古丁的结构与神经递质乙酰胆碱非常相似, 能在神经免疫调节中模仿乙酰胆碱的作用, 具有抑制炎症的作用^[38]。同时由于尼古丁具有良好的血脑屏障透过能力, 因此其很可能对神经退行性疾病的发展有抑制作用。这与流行病学调查发现吻合: 吸烟人群中神经退行性疾病的发生比例远低于不吸烟的人群^[39-40]。

2.3.1 尼古丁与阿尔茨海默病 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以记忆力和认知能力下降为主要特征的神经退行性疾病。AD主要的病理特征表现为细胞内Tau蛋白的积累及细胞外淀粉样肽的聚集^[41]。普遍认为A β 的积累在加速AD进展中具有重要的作用。在AD患者的大脑中发现了A β 的积累及小胶质细胞的活化, 这是造成神经元的死亡原因^[42]。

nAChRs与AD的发展进程有着重要的联系。在疾病的早期阶段会存在nAChRs减少的现象, 主要是 $\alpha 4\beta 2$ 和 $\alpha 7$ 受体减少, 最终导致神经元的死亡^[43]。在AD患者的大脑中, nAChRs的数目明显变少, 丁酰胆碱酯酶(BuChE)活性升高, 乙酰胆碱也减少^[44]。BuChE和乙酰胆碱酯酶(AChE)可以通过抑制神经递质的传递终止乙酰胆碱的信号通路, 进而使乙酰胆碱失

活, 这些发现是BuChE和AChE成为治疗AD的药物靶点的重要依据^[45]。目前治疗AD的药物主要是针对AChE的抑制剂, 如rivastigmine(5)、galantamine(6)和donepezil(7)^[46-47], 但这类药物对AD症状改善效果有限。与AChE抑制剂不同的是, 尼古丁结合和活化nAChRs, 通过抑制神经炎症, 从而对抗AD进程, 保护神经元^[48]和改善AD患者的认知水平^[49]。研究发现, nAChRs拮抗剂可阻遏尼古丁对A β 诱导的神经损害的保护作用^[50], 这进一步表明nAChRs参与AD的发展。



此外, 研究发现尼古丁能促使nAChRs在大脑中 and 人工培养的细胞中的表达增高^[51], 并且这种作用具有时间依赖性。通过尼古丁刺激人神经母细胞瘤细胞系SH-SY5Y或小鼠的BC3H-1细胞系, 可以观察到nAChRs表达上调^[52], 该过程由环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)和蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)所介导^[53]。尼古丁长期的刺激会增加 $\alpha 4\beta 2$ 受体的表达, $\alpha 4\beta 2$ 受体拮抗剂可消除尼古丁的神经元保护作用^[48]。因此, 尼古丁可能通过上调AD患者中nAChRs表达和激活nAChRs进而缓解A β 造成的神经炎症毒性从而达到预防和治疗AD的作用。

2.3.2 尼古丁与帕金森病 帕金森(Parkinson's disease, PD)是一种与年龄有关的神经退行性疾病。其特点是神经细胞内出现路易小体(Lewy bodies)蛋白聚集体; α -突触核蛋白是路易小体的主要聚集蛋白。PD发病过程中, 中脑黑质多巴胺能神经元变性死亡, 由此而引起纹状体多巴胺含量显著性减少而致病, 导致震颤、强直、运动迟缓, 甚至痴呆^[54]。需要指出的是, 目前尚无治愈这种疾病的方法, 只能通过相应的药物缓解疾病的症状。

遗传相关分析发现, PD发病年龄与尼古丁依赖

的易感性基因 *CHRNA5* 的多态性存在显著的交互作用^[55]。流行病学研究发现, 吸烟人群的 PD 发生率低于不吸烟的人群, 吸烟使 PD 的患病风险降低了 40%~50%^[56]。同时, 在烟雾暴露环境下的从未吸烟的人群中, 患 PD 的概率也显著降低^[57-59]。此外, 吸烟和患 PD 的概率不仅呈现剂量依赖关系, 还存在一定的时间依赖关系^[59]。烟龄越长且戒烟时年龄越大的个体, 患 PD 的风险越低; 在吸烟与 PD 患病风险指数中, 与吸烟量的多少相比, 吸烟时间的长短对降低患 PD 的风险更加重要^[60]。同时, 嚼烟和鼻烟等无烟烟草的使用也会降低患 PD 的风险^[61]。这些研究都说明了尼古丁具有预防及治疗 PD 的转化应用潜力。

纹状体中烟碱或胆碱系统与多巴胺神经递质能系统密切相关, 这是尼古丁治疗 PD 的生物基础^[62]。尼古丁通过 nAChRs, 调节多巴胺能系统介导的纹状体活动^[63]。尼古丁可以有效地保护由四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP) 引起的纹状体损伤, 并改善 PD 模型动物的运动功能^[64]。左旋多巴可以减轻 PD 轻度患者的症状, 给接受左旋多巴注射后的 PD 模型大鼠使用尼古丁依然可以减少大鼠的 50% 以上的运动障碍^[65]。这些结果支持尼古丁具有改善 PD 症状的潜力。除了模拟乙酰胆碱的神经免疫调节作用, 尼古丁也可能

通过改变肠道微生物组成, 降低肠道炎症反应, 减少肠神经的 α -突触核蛋白的错误折叠聚集体, 降低其向中枢神经系统的扩散, 从而减少罹患 PD 的风险^[66]。

3 结语

尽管尼古丁是烟草成瘾的罪魁祸首, 但是尼古丁对中枢神经系统具有广泛的作用, 如增强记忆力, 调节神经递质和神经营养因子的释放进而抑制神经细胞凋亡。此外, 尼古丁还可以通过调控中枢神经系统和外周系统中的炎症通路来影响许多病理过程, 而且尼古丁对细菌和病毒引起的炎症有显著的抑制作用。在中枢神经系统中, 尼古丁能够干扰 AD 和 PD 的发生和发展。尽管流行病学研究及大量的研究表明, 尼古丁对于神经退行性疾病具有良好的治疗或预防作用, 但是尼古丁究竟如何调节神经炎症通路和干扰神经退行性疾病的进展并不完全清楚。除了传统的尼古丁乙酰胆碱受体, 笔者推测尼古丁作为异源物很可能被天然免疫模式识别受体直接识别从而直接参与调控炎症。深入了解尼古丁的免疫调节机制有利于发挥其有益的治疗或预防作用, 同时避免其局限性, 如成瘾及心血管疾病等副作用, 这将其潜在的临床转化应用提供重要的理论依据, 因而具有重要意义。

【参考文献】

- [1] Mansvelder H D, Megehee D S. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction[J]. *J Neurobiol*, 2002, 53(4): 606-617.
- [2] Behera D, Uppal R, Majumdar S. Urinary levels of nicotine & cotinine in tobacco users[J]. *Indian J Med Res*, 2003, 118: 129-133.
- [3] Zanos P, Moaddel R, Morris P J, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites[J]. *Nature*, 2016, 533(7604): 481-486.
- [4] Buchborn T, Schroder H, Holtt V, et al. Repeated lysergic acid diethylamide in an animal model of depression: normalisation of learning behaviour and hippocampal serotonin 5-HT₂ signalling[J]. *J Psychopharmacol*, 2014, 28(6): 545-552.
- [5] Chabrol H. MDMA assisted psychotherapy found to have a large effect for chronic post-traumatic stress disorder[J]. *J Psychopharmacol*, 2013, 27(9): 865-866.
- [6] Hussain S A, Zhou R, Jacobson C, et al. Perceived efficacy of cannabidiol-enriched cannabis extracts for treatment of pediatric epilepsy: a potential role for infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome[J/OL]. *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 138-141[2018-03-27]. [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(15\)00157-2/fulltext](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(15)00157-2/fulltext). Doi:10.1016/j.yebeh.2015.04.009.
- [7] Geoffrey A L, Pollack S F, Bruno P L, et al. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(8): 1246-1251.
- [8] Hess E J, Moody K A, Geoffrey A L, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(10): 1617-1624.
- [9] Badowski M E, Perez S E. Clinical utility of dronabinol in the treatment of weight loss associated with HIV and AIDS[J/OL]. *HIV AIDS (Auckl)*, 2016, 8: 37-45[2018-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4755463/>. Doi: 10.2147/HIV.S81420.
- [10] Prochaska J J, Benowitz N L. The Past, present, and future of nicotine addiction therapy[J]. *Annu Rev Med*, 2016, 67(1): 467-486.
- [11] Unwin N. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4A resolution[J]. *J Mol Biol*, 2005, 346(4): 967-989.
- [12] Vázquez-Nava F, Vázquez-Rodríguez E M, Vázquez-Rodríguez C F, et al. Epidemiological profile of smoking and nicotine addiction among asthmatic adolescents[J/OL]. *Public Health*, 2017, 149: 49-56[2018-03-26]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0950268817300000>.

- S0033350617301567?via%3Dihub. Doi: 10.1016/j.puhe.2017.04.012.
- [13] Qi X, Guzhva L, Yang Z, *et al.* Overexpression of CRF in the BNST diminishes dysphoria but not anxiety-like behavior in nicotine withdrawing rats[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26(9): 1378-1389.
- [14] Ma C, Liu Y, Neumann S, *et al.* Nicotine from cigarette smoking and diet and Parkinson disease: a review[J/OL]. *Transl Neurodegener*, 2017, 6: 18[2018-03-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5494127/>. Doi: 10.1186/s40035-017-0090-8.
- [15] Breckenridge C B, Berry C, Chang E T, *et al.* Association between Parkinson's disease and cigarette smoking, rural living, well-water consumption, farming and pesticide use: systematic review and meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0151841[2018-03-27]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0151841>. Doi:10.1186/s40035-017-0090-8.
- [16] Wang H, Yu M, Ochani M, *et al.* Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation[J]. *Nature*, 2003, 421(6921): 384-388.
- [17] Nouri-Shirazi M, Guinet E. Evidence for the immunosuppressive role of nicotine on human dendritic cell functions[J]. *Immunology*, 2003, 109(3): 365-373.
- [18] Shytle R D, Mori T, Townsend K, *et al.* Cholinergic modulation of microglial activation by alpha 7 nicotinic receptors[J]. *J Neurochem*, 2004, 89(2): 337-343.
- [19] Richardson C E, Morgan J M, Jasani B, *et al.* Effect of smoking and transdermal nicotine on colonic nicotinic acetylcholine receptors in ulcerative colitis[J]. *QJM*, 2003, 96(1): 57-65.
- [20] Galitovskiy V, Qian J, Chernyavsky A I, *et al.* Cytokine-induced alterations of alpha7 nicotinic receptor in colonic CD4 T cells mediate dichotomous response to nicotine in murine models of Th1/Th17-versus Th2-mediated colitis[J]. *J Immunol*, 2011, 187(5): 2677-2687.
- [21] Lunney P C, Leong R W. Review article: ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(11/12): 997-1008.
- [22] Tie K, Zhang X, Tan Y, *et al.* Intrauterine low-functional programming of IGF1 by prenatal nicotine exposure mediates the susceptibility to osteoarthritis in female adult rat offspring[J]. *FASEB J*, 2016, 30(2): 785-797.
- [23] Gu Q, Li D, Wei B, *et al.* Effects of nicotine on a rat model of early stage osteoarthritis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(4): 3602-3612.
- [24] Tsoyi K, Jang H J, Kim J W, *et al.* Stimulation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor by nicotine attenuates inflammatory response in macrophages and improves survival in experimental model of sepsis through heme oxygenase-1 induction[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(11): 2057-2070.
- [25] Ozdemir-Kumral Z N, Ozbeyli D, Ozdemir A F, *et al.* Protective effect of nicotine on sepsis-induced oxidative multiorgan damage: role of neutrophils[J]. *Nicotine Tob Res*, 2017, 19(7): 859-864.
- [26] Zhuang Z Y, Kawasaki Y, Tan P H, *et al.* Role of the CX3CR1/p38 MAPK pathway in spinal microglia for the development of neuropathic pain following nerve injury-induced cleavage of fractalkine[J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21(5): 642-651.
- [27] Deleo J A, Tanga F Y, Tawfik V L. Neuroimmune activation and neuroinflammation in chronic pain and opioid tolerance/hyperalgesia[J]. *Neuroscientist*, 2004, 10(1): 40-52.
- [28] Umana I C, Daniele C A, Megehee D S. Neuronal nicotinic receptors as analgesic targets: it's a winding road[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(8): 1208-1214.
- [29] Jackson K J, Marks M J, Vann R E, *et al.* Role of alpha5 nicotinic acetylcholine receptors in pharmacological and behavioral effects of nicotine in mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 334(1): 137-146.
- [30] Sullivan J P, Decker M W, Brioni J D, *et al.* (+/-)-Epibatidine elicits a diversity of *in vitro* and *in vivo* effects mediated by nicotinic acetylcholine receptors[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 271(2): 624-631.
- [31] Thompson A J, Metzger S, Lochner M, *et al.* The binding orientation of epibatidine at alpha7 nACh receptors[J/OL]. *Neuropharmacology*, 2017, 116: 421-428[2018-03-27]. https://www.researchgate.net/publication/312365845_The_binding_orientation_of_epibatidine_at_alpha7_nACh_receptors. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.008.
- [32] Bannon A W, Decker M W, Holladay M W, *et al.* Broad-spectrum, non-opioid analgesic activity by selective modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors[J]. *Science*, 1998, 279(5347): 77-81.
- [33] Kesingland A C, Gentry C T, Panesar M S, *et al.* Analgesic profile of the nicotinic acetylcholine receptor agonists, (+)-epibatidine and ABT-594 in models of persistent inflammatory and neuropathic pain[J]. *Pain*, 2000, 86(1/2): 113-118.
- [34] Dutta S, Hosmane B S, Awni W M. Population analyses of efficacy and safety of ABT-594 in subjects with diabetic peripheral neuropathic pain[J]. *AAPS J*, 2012, 14(2): 168-175.
- [35] Wang Y, Su D M, Wang R H, *et al.* Antinociceptive effects of choline against acute and inflammatory pain[J]. *Neuroscience*, 2005, 132(1): 49-56.
- [36] Hamann S R, Martin W R. Opioid and nicotinic analgesic and hyperalgesic loci in the rat brain stem[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 261(2): 707-715.
- [37] Bagdas D, Ergun D, Jackson A, *et al.* Allosteric modulation of $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors: desformylflustrabromine potentiates antiallodynic response of nicotine in a mouse model of neuropathic pain[J]. *Eur J Pain*, 2018, 22(1): 84-93.
- [38] De Simone R, Ajmone-Cat M A, Carnevale D, *et al.* Activation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor by nicotine selectively up-regulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in rat microglial cultures[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2005, 2(1): 4[2018-03-27]. <https://link.springer.com/article/10.1186/1742-2094-2-4>.
- [39] Ma C, Liu Y, Neumann S, *et al.* Nicotine from cigarette smoking and

- diet and Parkinson disease: a review[J/OL]. *Transl Neurodegener*, 2017, 6: 18[2018-03-27]. <https://link.springer.com/article/10.1186/s40035-017-0090-8>.
- [40] Fratiglioni L, Wang H X. Smoking and Parkinson's and Alzheimer's disease: review of the epidemiological studies[J]. *Behav Brain Res*, 2000, 113(1/2): 117-20.
- [41] Jouanne M, Rault S, Voisin-Chiret A S. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: an attractive target for the development of novel therapeutic agents[J/OL]. *Eur J Med Chem*, 2017, 139: 153-167[2018-03-27]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523417305925?via%3Dihub>. Doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.070.
- [42] Simic G, Babic Leko M, Wray S, et al. Tau protein hyperphosphorylation and aggregation in Alzheimer's disease and other tauopathies, and possible neuroprotective strategies[J/OL]. *Biomolecules*, 2016, 6(1): 6[2018-03-27]. https://www.researchgate.net/publication/289569412_Tau_Protein_Hyperphosphorylation_and_Aggregation_in_Alzheimer's_Disease_and_Other_Tauopathies_and_Possible_Neuroprotective_Strategies. Doi: 10.3390/biom6010006.
- [43] Kadir A, Almkvist O, Wall A, et al. PET imaging of cortical ¹¹C-nicotine binding correlates with the cognitive function of attention in Alzheimer's disease[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006, 188(4): 509-520.
- [44] Sadigh-Eteghad S, Majdi A, Mahmoudi J, et al. Astrocytic and microglial nicotinic acetylcholine receptors: an overlooked issue in Alzheimer's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123(12): 1359-1367.
- [45] Arneric S P, Holladay M, Williams M. Neuronal nicotinic receptors: a perspective on two decades of drug discovery research[J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 74(8): 1092-1101.
- [46] Aguglia E, Onor M L, Saina M, et al. An open-label, comparative study of rivastigmine, donepezil and galantamine in a real-world setting[J]. *Curr Med Res Opin*, 2004, 20(11): 1747-1752.
- [47] Ritchie C W, Ames D, Clayton T, et al. Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2004, 12(4): 358-369.
- [48] Kihara T, Shimohama S, Urushitani M, et al. Stimulation of $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors inhibits β -amyloid toxicity[J]. *Brain Res*, 1998, 792(2): 331-334.
- [49] Rusted J M, Newhouse P A, Levin E D. Nicotinic treatment for degenerative neuropsychiatric disorders such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. *Behav Brain Res*, 2000, 113(1/2): 121-129.
- [50] Kihara T, Shimohama S, Sawada H, et al. $\alpha 7$ Nicotinic receptor transduces signals to phosphatidylinositol 3-kinase to block A β -amyloid-induced neurotoxicity[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(17): 13541-13546.
- [51] Gentry C L, Lukas R J. Regulation of nicotinic acetylcholine receptor numbers and function by chronic nicotine exposure[J]. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2002, 1(4): 359-385.
- [52] Ke L, Eisenhour C M, Bencherif M, et al. Effects of chronic nicotine treatment on expression of diverse nicotinic acetylcholine receptor subtypes. I. dose- and time-dependent effects of nicotine treatment[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 286(2): 825-840.
- [53] Nuutinen S, Ekokoski E, Lahdensuo E, et al. Nicotine-induced upregulation of human neuronal nicotinic $\alpha 7$ -receptors is potentiated by modulation of cAMP and PKC in SH-EP1-ha7 cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 544(1/2/3): 21-30.
- [54] Ryu Y K, Kang Y, Go J, et al. Humulus japonicus prevents dopaminergic neuron death in 6-hydroxydopamine-induced models of Parkinson's disease[J]. *J Med Food*, 2017, 20(2): 116-123.
- [55] Greenbaum L, Rigbi A, Lipshtat N, et al. Association of nicotine dependence susceptibility gene, *CHRNA5*, with Parkinson's disease age at onset: gene and smoking status interaction[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(1): 72-76.
- [56] Li X, Li W, Liu G, et al. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2015, 61(3): 510-516.
- [57] Searles Nielsen S, Gallagher L G, Lundin J I, et al. Environmental tobacco smoke and Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(2): 293-296.
- [58] O'reilly E J, Chen H, Gardener H, et al. Smoking and Parkinson's disease: using parental smoking as a proxy to explore causality[J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 169(6): 678-682.
- [59] Thacker E L, O'reilly E J, Weisskopf M G, et al. Temporal relationship between cigarette smoking and risk of Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2007, 68(10): 764-768.
- [60] Kenborg L, Lassen C F, Ritz B, et al. Lifestyle, family history, and risk of idiopathic Parkinson disease: a large Danish case-control study[J]. *Am J Epidemiol*, 2015, 181(10): 808-816.
- [61] Benedetti M D, Bower J H, Maraganore D M, et al. Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study[J]. *Neurology*, 2000, 55(9): 1350-1358.
- [62] Zhou F M, Wilson C J, Dani J A. Cholinergic interneuron characteristics and nicotinic properties in the striatum[J]. *J Neurobiol*, 2002, 53(4): 590-605.
- [63] Quik M, Huang L Z, Parameswaran N, et al. Multiple roles for nicotine in Parkinson's disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(7): 677-685.
- [64] Quik M, Perez X A, Bordia T. Nicotine as a potential neuroprotective agent for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(8): 947-957.
- [65] Bordia T, Campos C, McIntosh J M, et al. Nicotinic receptor-mediated reduction in L-DOPA-induced dyskinesias may occur via desensitization[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 333(3): 929-938.
- [66] Derkinderen P, Shannon K M, Brundin P. Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(8): 976-979.