

戒烟的革命性突破

刘健康

(西安交通大学生命科学与技术学院, 生物医学信息工程教育部重点实验室, 线粒体生物医学研究所, 西安 710049)

据估计全球有 13 亿烟民, 每年死于与吸烟有关疾病的人约为 540 万。在中国, 每年有 120 万人由于吸烟而死亡, 平均每天 2000 人。吸烟与许多疾病有关, 包括心血管病、骨质疏松、丧失生育能力、黄斑变性、神经退行性疾病以及许多癌症, 特别是肺癌。长期吸烟会使寿命平均减少 7 年, 健康的生活会减少 14 年^[1]。因此, 吸烟已经成为造成死亡的第二主因, 也是造成疾病的第四大最常见的危险因素。约有 85% 的烟民是尼古丁上瘾^[2], 尼古丁上瘾是戒烟的主要障碍, 因此吸烟也被列为一种慢性、经常复发的疾病, 已知遗传和环境因素都与吸烟的发生和持续有关^[3]。

戒烟对身体健康有许多好处, 包括会明显降低死亡率。非药物戒烟方法包括教育、动员、行为干预, 但是对于烟民而言这些方法通常是无效的^[3]。相对而言, 药物疗法的效率要高一些。最主要的方法有尼古丁替代疗法, 包括丁氨苯丙酮、瓦伦尼克林和其他抗抑郁药, 以及可乐定(一种 α_2 -肾上腺素受体激动剂和咪唑啉激动剂), 还有丁氨苯丙酮和尼古丁的复合疗法^[3]。但是这些疗法的效用是有限的, 如尼古丁代替疗法在 6~12 个月时的效率是行为限制疗法的 17%(12%~34%)^[4]。这些治疗方法还存在副作用, 如许多尼古丁替代疗法会造成口胃刺激、腹泻(尼古丁胶口香糖)、鼻过敏、支气管哮喘(尼古丁喷鼻剂)、咽喉刺激、支气管哮喘(尼古丁吸入器)、失眠及皮肤过敏(尼古丁贴片); 丁氨苯丙酮会导致失眠, 发作阈值降低, 自杀率升高; 瓦伦尼克林会导致失眠、多梦、恶心^[3]。因此, 研究者和吸烟者都希望找到一种高效低副作用的戒烟方法。利莫那班是大麻素受体拮抗药, 最初作为一种减肥药, 被证实治疗一年后脱瘾

效率相对安慰剂组提高 60%^[5]。另外一种方法是注射尼古丁疫苗, 使体内产生尼古丁抗体并已在二期临床研究中证明有一定效果^[6]。

与以上的戒烟疗法相比较, 赵保路研究组发现的这一疗法更加简单有效并且没有副作用^[7]。他们发明了一种茶质香烟滤嘴(L-茶氨酸为主要有效成分)。在第一批临床实验中, 志愿者在使用茶质滤嘴 2 个月, 平均每天的吸烟量减少了约 52%, 31% 的吸烟者可以完全戒除烟瘾。第二批实验结果表明, 吸烟志愿者在用茶质滤嘴 1, 2 和 3 个月每天吸烟量分别减少了约 48%, 83% 和 91%。在第 3 个月, 每天吸烟的平均量从 24.5 根/天减少到 3 根/天。令人惊奇的是这一方法比药物和非药物戒烟法都更加有效。因此认为, 茶质滤嘴祛烟瘾是戒烟的革命性突破。

饮用绿茶有益健康已被广泛接受。L-茶氨酸在绿茶中普遍存在, 已报道茶氨酸是一种抗压剂, 可以提高学习能力和记忆力。在动物模型中, 行为学研究表明, 其具有神经保护作用, 可能是通过它对 1 型促代谢谷氨酸受体的拮抗作用来实现的^[8]。L-茶氨酸还可以对抗(神经)兴奋性中毒和/或线粒体自由基的形成^[9]。作为绿茶的主要组分, L-茶氨酸可能会与茶叶的另一种成分咖啡因反应, 来加强注意力转移和忽略分心的能力。这可能是对更高层次认知活动的反应及对过度刺激的不利影响的敏感性增强。

神经化学研究表明, L-茶氨酸可提高脑中血清素、多巴胺、 γ -氨基丁酸(GABA)的水平, 并且对 α -氨基羟甲基异唑丙酸(AMPA), 红藻氨酸, NMDA 受体有微摩尔数量级的亲和力。赵保路研究组在动物中进行了机制研究, 发现香烟滤嘴中的 L-茶氨酸可

以明显降低小鼠中尼古丁含量并抑制多巴胺释放; 通过抑制尼古丁乙酰胆碱受体(nAChRs)可以达到同样的效果. 已知尼古丁成瘾是由尼古丁与 nAChRs 相互作用引起的^[10]. 他们还证实了茶质滤嘴可明显减少香烟中毒素, 对吸烟的急性/慢性毒性有明显的减害作用.

问题是茶质滤嘴中的主要有效成分是否有足够的量进入体内发挥作用? 赵保路研究组用特殊仪器收集香烟烟气并用 HPLC 检测, 发现一根茶质滤嘴的香烟可释放 65 μg 的 L-茶氨酸. 同时发现, 暴露于 7 支茶质滤嘴香烟烟气中的大鼠的血浆中检测到约 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的茶氨酸. 这些结果表明, 香烟燃烧产生的热气流通过茶质滤嘴时, 可能以蒸馏的方式把茶氨酸从茶质滤嘴带出, 从而有足量的茶氨酸进入呼吸道和血液循环.

由于绿茶提取物的主要活性成分大部分作用于

大脑, 第二个问题就是茶氨酸能否通过血脑屏障. 研究结果表明, L-茶氨酸进入血液循环后很容易通过血脑屏障到达中枢神经系统的靶点^[11].

现有的戒烟方法普遍存在的问题是高复发率. 例如, 不论是否在最初的戒烟尝试中使用尼古丁替代疗法, 在 4 年内有 1/3 的戒烟者会复发^[12]. 这种茶质滤嘴的戒烟方法是否会克服复发问题目前还不明确; 但是, 由于这种方法的独特作用机制, 它很可能会降低复发率或增加永久戒烟者的数量.

综上所述, 赵保路研究组开发了一种简单且有革命性突破的戒烟方法. 推广茶质滤嘴对人们的健康、经济(尤其是烟草行业)以及环境都有积极的作用. 现已知在绿茶提取物中包含有 450 多种化合物, 因此除了 L-茶氨酸外, 是否还有其他成分影响尼古丁依赖的作用, 单独或和茶氨酸协同作用促进戒烟过程, 还有待于进一步研究.

致谢 感谢西安交通大学生命科学学院博士生崔杨同学将本文由英文翻译成中文.

参考文献

- 1 WHO. Why is tobacco a public health priority? <http://who.int/tobacco/en> 2004
- 2 Shiffman S. Tobacco 'chippers'-individual differences in tobacco dependence. *Psychopharmacology*, 1989, 97: 539—547
- 3 Chandler M A, Rennard S I. Smoking cessation. *Chest*, 2010, 137: 428—435
- 4 Silagy C, Lancaster T, Stead L, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, CD000146
- 5 Cahill K, Ussher M. Cannabinoid type 1 receptor antagonists (rimonabant) for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, CD005353
- 6 Hatsukami D K, Rennard S, Jorenby D, et al. Safety and immunogenicity of a nicotine conjugate vaccine in current smokers. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 78: 456—467
- 7 Yan J Q, Di X J, Liu C Y, et al. The cessation and detoxification effect of tea filters on cigarette addiction. *Sci China Life Sci*, 2010, 53: 1—9
- 8 Nathan P J, Lu K, Gray M, et al. The neuropharmacology of L-theanine(N-ethyl-L-glutamine): a possible neuroprotective and cognitive enhancing agent. *J Herb Pharmacother*, 2006, 6: 21—30
- 9 Harceland R. Neuroprotection by radical avoidance: search for suitable agents. *Molecules*, 2009, 14: 5054—5102
- 10 Xiu X, Puskar N L, Shanata J A, et al. Nicotine binding to brain receptors requires a strong cation-pi interaction. *Nature*, 2009, 458: 534—537
- 11 Bryan J. Psychological effects of dietary components of tea: caffeine and L-theanine. *Nutr Rev*, 2008, 66: 82—90
- 12 Etter J F, Stapleton J A. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tob Control*, 2006, 15: 280—285