

多巴胺系统通路相关基因多态性与 吸烟行为的研究进展*

迟子美¹ 揭秉章¹ 韩凌¹

[摘要] 烟草内的尼古丁增加大脑中多巴胺(dopamine, DA)等兴奋类神经递质的释放,同时,DA系统通路中的部分基因作为重要的吸烟相关基因,可能对尼古丁成瘾有影响。研究显示,尼古丁可能通过促进乙酰胆碱与其受体结合以及改变DA合成及转运途经的受体与酶的基因多态性达到依赖成瘾结果。DA系统与吸烟行为存在一定的正相关关系,这一结论或许能为更好地聚焦重点人群以降低吸烟率及分析烟草依赖特点提供理论基础。

[关键词] 多巴胺系统通路;基因多态性;尼古丁;吸烟行为

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2025.01.016

[中图分类号] R54 **[文献标志码]** A

Research progress on gene polymorphisms in the dopamine system pathway and smoking behavior

CHI Zimei JIE Bingzhang HAN Ling

(Department of Cardiology, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100038, China)

Corresponding author: HAN Ling, E-mail: Hling966@sina.com

Abstract Nicotine in tobacco enhances the release of excitatory neurotransmitters such as dopamine(DA) in the brain. Concurrently, some genes in the DA system pathway as important smoking-related genes, may have an impact on nicotine addiction. Researches have shown that nicotine may facilitate addiction by promoting acetylcholine binding to its receptor, while also altering gene polymorphisms associated with receptors and enzymes involved in DA synthesis and transport pathways. It can be concluded that there exists a certain positive correlation between the DA system and smoking behavior, this conclusion may provide a theoretical foundation for targeting critical populations to reduce smoking rates and to analyze the attributes of tobacco dependence.

Key words dopamine system pathway; gene polymorphisms; nicotine; smoking behavior

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)是世界范围内最主要的死因之一^[1]。近年来中国人口结构发生变化, CVD成为主要死因^[2-3]。近期研究指出, 2019年我国农村、城市居民因CVD死亡分别占死因的46.74%和44.26%。据近期GBD统计,世界范围内因CVD死亡人数从1990年的1 210万稳步增加, 2019年达到1 860万;另据估计,至2030年,全球每年将有2 360万人死于CVD^[4]。吸烟作为CVD发病的独立危险因素之一,可造成血管内皮功能损伤,也与冠状动脉(冠脉)重度狭窄具有相关性,其成瘾及戒断机制备受关注^[5]。多年来,多巴胺(dopamine, DA)假说始终在吸烟成瘾研究中占据重要地位,其生成及作用途径可解释应用成瘾物质后的奖励和寻求成瘾物质

相关的行为^[6-7]。目前,国内外的研究主要集中在DA合成与转运过程中涉及的基因多态性与吸烟的起始、持续时间、数量、戒断的关系等方面,但研究结果存在较大差异,并无明确结论。事实上,分别编码 $\alpha 5$ 、 $\alpha 3$ 和 $\beta 4$ 的nAChRs亚基即CHRNA5-CHRNA3-CHRNA5B4基因簇的遗传变异已被大量研究证实增加了对烟草依赖和包括CVD在内的吸烟相关疾病的易感性。

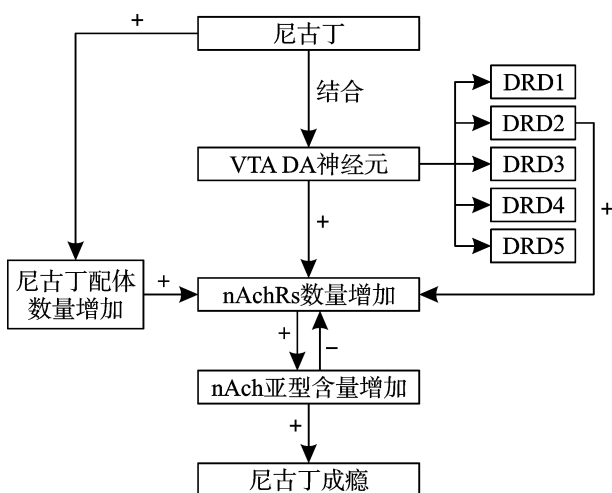
在DA合成途径,烟草可上调边缘纹状体中DA含量,促进突触前DA神经元轴突末端表达nAChRs,导致乙酰胆碱(nicotine acetylcholine, nACh)亚型特异性上调,也是对受体的持续脱敏,尼古丁在突触中长期存在使nAChRs处于脱敏时期,从而对尼古丁或nACh的进一步结合无反应,因此nAChRs水平上调以维持慢性尼古丁存在的体内平衡^[8]。尼古丁消耗后造成吸烟冲动,进一步增加DA释放,形成不良循环(图1)^[9]。一些吸烟

*基金项目:首都临床特色应用研究(No:Z181100001718069)

¹首都医科大学附属复兴医院心血管内科(北京,100038)

通信作者:韩凌, E-mail: Hling966@sina.com

相关表型(如吸烟开始时间、持续时间、数量等)的研究结果常无法重复,且探索 DA 通路基因与吸烟的遗传学研究目前并不十分丰富。



+:促进作用/正反馈;-:减弱作用/负反馈。

图1 人体大脑对尼古丁成瘾的机制流程

Figure 1 The mechanism of nicotine addiction in the human brain

1 DA 与乙酰胆碱通路对吸烟成瘾产生影响

尼古丁的结合配体部分分布于中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)的 DA 神经元上,通过结合、激活或使 nAChRs 脱敏起作用^[10]。nAChRs 是配体门控离子通道五聚体,由包括 $\alpha 2$ ~ $\alpha 10$ 的 9 个 α 亚基和 $\beta 2$ ~ $\beta 4$ 的 3 个 β 亚基组成。不同的亚基组成具有不同的亲和力和使尼古丁脱敏效率不同的受体。尼古丁主要增强的是含有 $\beta 2$ 亚基的高亲和力 nAChRs,可以增加 VTA 的 DA 神经元的活性和伏隔核末端 DA 的释放^[8,11-12]。 $\beta 2$ 烟碱亚基通常与 $\alpha 4$ 亚基协同组装发挥作用,二者都对尼古丁强化至关重要,同时 $\alpha 4\beta 2$ nAChRs 也是哺乳动物神经系统中最丰富的亚型。 $\alpha 4\beta 2$ nAChRs 在突触前 VTA DA 末端的伏隔核中促使受体调节 DA 释放,与尼古丁发生结合反应,介导尼古丁奖励^[13]。有试验表明,伐尼克林作为戒烟辅助药物的效果可能通过 $\alpha 4\beta 2$ nAChRs 介导,是 $\alpha 4\beta 2$ nAChRs 的部分激动剂,其与受体结合后模拟尼古丁的强化作用,抑制尼古丁引起的 DA 释放,从而帮助抑制尼古丁戒断,是一种高性价比的戒烟药物^[14-15]。因此,DA 可能通过促进尼古丁与其受体的结合导致吸烟成瘾效应。

2 DA 系统

VTA 的 DA 能神经元分别通过中脑边缘和中脑皮层通路投射到伏隔核和前额皮质,在大脑的奖惩、决策及工作记忆等方面扮演重要角色^[16]。目前国内外的研究主要集中在 DA 合成、转运、代谢

过程中涉及的基因多态性与吸烟的起始、持续时间、吸烟数量、吸烟停止的关系及其与戒烟药物的交互作用这几个方面,但研究结果存在差异,未有明确结论。

2.1 DA 受体

DA 共有 D1~D5 5 个受体亚型,其中与吸烟关联较大且研究较多的是 D2 受体(dopamine receptor D2, DRD2)基因,位于 11 号染色体 q22~q23 上^[17]。其可用性降低是成瘾的一个重要病理生理机制,导致了其他分子、细胞和神经网络产生差异^[18]。目前有大量实验研究揭示了 DRD2 上 TaqIA 基因与吸烟成瘾的关系。1994 年 Noble 分析了高加索人(354 例)DRD2 的 TaqIA 基因,发现当前与既往吸烟组受试者的 A1 等位基因频率明显高于非吸烟者,并且 A1 基因的频率与吸烟严重程度成比例,即基因频率越高,吸烟需求越强烈,吸烟行为越严重^[19]。另有 meta 分析发现,DRD2 TaqIA 多态性与烟草使用和吸烟行为相关,且这种关联在男性比在女性中更强^[20]。2012 年一项研究明确表明, TaqIA 多态性在等位基因水平上与尼古丁依赖相关,证实在基因型水平上, C957T 的隐性模式和 TaqIA 的显性模式达到最佳显著性,同时与之前报告的人类 TaqIA 多态性与 A1 等位基因,同 DRD2 C957T 的 C 等位基因与大脑对尼古丁的成瘾行为有关联性的多项研究结果相吻合^[21]。之后也有实验成功复刻上述结论。Christine Macare 在测定 TTC12-ANKK1-DRD2 基因簇后得出结论, rs2236709 G 风险等位基因的携带者具有特别高的尼古丁滥用风险^[22]。但也有一些研究表明, TaqIA 基因与吸烟没有关系^[23]。故对于 DA 导致吸烟成瘾, DRD2 基因中 TaqIA 基因增强吸烟成瘾表现是多项深入研究的结果。

2.2 DA 转运体

DA 转运体(dopamine transporter, DAT)属于溶质载体家族 6(solute carrier 6, SLC6),是突触间 DA 传递的主要调节因子之一,用以维持 CNS 的 DA 水平上在空间及时间上的平衡^[24]。编码 SLC6A3 的基因位于 5 号染色体上,其基因多态性的变化会影响 SLC6A3 的功能,从而改变 DAT 的密度、DA 再摄取活性和 DA 神经传递动力学,进而影响机体生理病理机制。变数串联重复序列(VNTR)是 DAT 基因在 3'非编码区的一种基因多态性,通常由 3~12 个拷贝序列组成,3'VNTR 有 2 个等位基因,即 9 倍和 10 倍序列拷贝。除此两种变异外,不同的人群有不同的等位基因,而 9 倍的 3'VNTR 活性高于 10 倍^[25]。许多研究表明,9 倍 VNTR 与吸烟有关,在吸烟者中出现频率较高^[26]。一项纳入 12 项研究 511 例个体的荟萃分析报告称,通过正电子发射断层扫描(PET)和单光子发射

计算机断层扫描(SPECT)评估,具有9倍VNTR变异与个体DAT蛋白水平升高,可能会导致DAT活性增强^[27]。在一项针对88例非裔美国人的研究中,吸烟组通过在实验室中暴露于吸烟环境下而诱发吸烟欲望,得出结论:携带DRD2 TaqIA1的RFLP或SLC6A3的9倍VNTR多态性的吸烟者比非携带者具有更强烈的吸烟需求诱导^[28]。一项针对吸烟与阿尔茨海默病关联性的神经病学研究表明,尼古丁作为一种刺激物抑制纹状体DAT的作用可增加突触间隙中的DA水平,与不吸烟者相比,吸烟者纹状体中DAT可用量显著减少^[29]。但也有一项纳入2448例年轻人样本的试验表明,9倍VNTR在不吸烟人体内比吸烟人体内携带得多,并且吸烟量较少,说明其可能是吸烟的保护基因,使具有9倍VNTR人群更不容易对烟草上瘾。但近期亦有综述和meta分析结果显示,虽然既往有研究表明吸烟者中男性纹状体分泌的DA受体及DAT减少,但该试验证据表明尼古丁摄入后DA系统未发生显著变化^[30]。

2.3 DA代谢酶

儿茶酚邻位甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)在大脑中含量丰富,参与DA、去甲肾上腺素和儿茶酚胺、雌激素等物质的代谢,其活性高低直接影响脑内DA含量及分布,从而影响尼古丁对吸烟者的奖赏作用。COMT有诸多功能性单核苷酸多态性,其中研究较广泛的是位于3'端的G>A的基因突变(rs4680),使108位的缬氨酸(Val)变为蛋氨酸(Met),这种替代导致Met/Met基因型个体的COMT酶活性相较于Val/Val基因型个体降低,甚至可降低1/4~1/3, Met/Val的酶的活性位于两者之间^[31-32]。多项研究表明,该基因变异与吸烟行为有关,但是目前的结论仍不一致。一项研究COMT Val158Met多态性对非洲裔美国人和欧洲裔美国人吸烟使用的主观,生理和认知效应的影响试验表明158Met纯合子日吸烟量更多^[33]。一项针对泰国男性吸烟者的研究表明, Met携带者吸烟数量明显多于Val携带者的吸烟数量,因此考虑突变的Met可能是与吸烟关系紧密的基因型^[34]。一项孕妇吸烟与戒烟相关的COMT基因研究结果显示, COMT可能是促进吸烟行为的表现型。同时其荟萃分析显示, COMT基因型与吸烟严重程度之间的关联性较弱,但仍是可能的候选基因^[35]。既往有研究发现COMT基因变异对戒烟有较大影响,然而在一项纳入1443例重度吸烟者的回顾性队列研究中, COMT基因与戒烟无相关性^[25]。这种结果的差异性可能受人种及性别的影响。

2.4 单胺氧化酶

有证据表明,烟草烟雾的成分会抑制大脑中的

单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)活性,这种效应被认为会在烟草烟雾中增强尼古丁的成瘾可能。Guillem等^[36]和Villegier等^[37]报道的结果都支持了这一假设,其中通过用一种抑制MAO的药物对动物进行预处理,则动物会对尼古丁需求增加。但随后Guillem等^[38]的研究表明,这种增强在选择性MAO-A抑制剂预处理的动物中特别明显,但在用MAO-B抑制剂预处理的动物中并没有出现对尼古丁需求的增强。在人类大脑中,这两种酶的两亚型都与DA代谢有关。有研究通过PET成像研究显示,与不吸烟者相比,吸烟者的脑MAO-B结合位点显著减少^[39]。

总之,DA系统通路中有多个调节因子发挥作用,受多个基因合成调控。结合最新研究,吸烟人群较不吸烟人群认知功能减低,DRD2也更低^[40]。

3 DA系统基因与吸烟

2013年吸烟全基因组关联研究(Genome-wide Association Studies, GWAS)中研究最多的是DA系统基因,其与吸烟的起始、持续、停止均有密切联系^[41]。尼古丁诱导的兴奋抑制失衡导致DA神经元过度激活,这是吸烟非常重要的生理基础。多项研究结果表明,基因型差异可能是吸烟诱导的DA释放的个体间差异的原因,证实了吸烟诱导人类纹状体DA释放,DA浓度增加与吸烟之间存在很大相关性^[42]。既往研究表明,在CVD住院患者中,18~44岁年龄段人群吸烟率较65岁以上老年患者高,尼古丁依赖程度也较高。青少年接触尼古丁会扰乱正常神经化学功能,尼古丁穿过血脑屏障后进入大脑,影响乙酰胆碱受体亚基和大脑内与奖励相关的神经递质含量,成年后仍会持续存在不良影响,显著增加了终身尼古丁成瘾和不良健康后果的可能性,改变了大脑的奖赏系统和学习功能。

尼古丁的代谢率可以影响DA的释放水平,而DA的释放反过来又会影响愉悦和奖励的效果^[43]。国内外有许多研究专注于DA系统的多个相关基因与吸烟的关系。脑中DA的过度生成或受体的过表达改变及遗传表现的重构导致了依赖性成瘾,中脑DA能神经元的功能障碍与成瘾和神经精神障碍有关。一项研究利用腹侧中脑纹状体-皮质类器官的空间排列检测DA能回路的波动情况,同时证实成瘾药物可导致大脑纹状体长期的形态和功能变化,并且在药物戒断后这些变化仍持续存在^[44]。对DA受体来说,多项既往研究表明 $\alpha\beta 2$ 尼古丁依赖性nAChRs是导致吸烟成瘾的主要受体之一,另一重要受体是G蛋白偶联受体DRD2,长期应用尼古丁等药物会提高DA神经元兴奋及受体响应所需要的阈值。一项国内研究得出COMT、DRD2基因与戒烟呈显著负相关,以及SLC6A3、DRD4基因与戒烟之间存在显著正相关

的结论^[45]。国外 Ruzilawati 等^[46] 研究显示, SLC6A3 与吸烟并不具有相关性。因此吸烟与某些 DA 系统相关基因的关系仍存在一定争议。

4 总结

DA 相关基因多态性与吸烟的相关性一直是心理学和生物学领域的研究热点之一。DA 是一种神经递质,对人的情绪、动机和奖赏行为起着关键作用,其基因多态性已被证实与吸烟及尼古丁依赖存在一定关联。部分人群携带某些 DA 受体基因或 DA 转运基因变异株,具有较高的尼古丁依赖性和吸烟上瘾倾向。这些变异可能影响 DA 系统的功能,使得吸烟行为奖赏性加强,从而造成吸烟行为的持续。2013 年 GWAS 已定位了许多与吸烟有关的基因,包括部分 DA 受体基因^[38]。尼古丁通过结合、激活和(或)抑制 nAChRs 及配体门控离子通道五聚体组成的一个亚基组合发挥作用,可以增加 VTA 的 DA 神经元活性和伏隔核末端 DA 的释放。一项针对抑郁症群体的研究表明,尼古丁替代疗法对于治疗抑郁症和促进戒烟有一定成效^[47]。当前,对 DA 系统通路相关基因的研究也可作为药物或非药物手段促进戒烟提供理论基础。

总之,DA 基因与吸烟相关性的研究深化了我们对吸烟行为的理解,目前关于 DA 系统基因多态性与吸烟成瘾的研究仍不够全面。未来的研究应该更加关注 DA 基因与吸烟戒断治疗的有效性,最终减少吸烟对公共健康的危害。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Laffond A, Rivera-Picón C, Rodríguez-Muñoz PM, et al. Mediterranean Diet for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease and Mortality: An Updated Systematic Review[J]. *Nutrients*, 2023, 15(15):3356.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(6):553-578.
- [3] 《中国心血管健康与疾病报告 2021》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2021》概述[J]. *中国心血管病研究*, 2022, 20(7):577-596.
- [4] 杨娉婷,袁洪,王雅琴,等. 中国人群血管内皮功能与心血管危险因素的相关性[J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(4):415-420.
- [5] 莫睿,吴强,周瑜,等. 冠心病患者外周血 HOXA4 基因表达及心血管病危险因素与冠心病病变特点的分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2024, 40(4):291-295.
- [6] Wise RA, Robble MA. Dopamine and addiction[J]. *Annu Rev Psychol*, 2020, 71:79-106.
- [7] Volkow ND, Michaelides M, Baler R. The neuroscience of drug reward and addiction[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4):2115-2140.
- [8] Wittenberg RE, Wolfman SL, De Biasi M, et al. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction: A brief introduction[J]. *Neuropharmacology*, 2020, 177:108256.
- [9] Li H, Liu Y, Xing L, et al. Association of Cigarette Smoking with Sleep Disturbance and Neurotransmitters in Cerebrospinal Fluid[J]. *Nat Sci Sleep*, 2020, 12:801-808.
- [10] White O, Roeder N, Blum K, et al. Prenatal Effects of Nicotine on Obesity Risks: A Narrative Review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(15):9477.
- [11] Laviolette SR. Molecular and neuronal mechanisms underlying the effects of adolescent nicotine exposure on anxiety and mood disorders[J]. *Neuropharmacology*, 2021, 184:108411.
- [12] Hou G, Hao M, Duan J, et al. The Formation and Function of the VTA Dopamine System[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7):3875.
- [13] Wills L, Kenny PJ. Addiction-related neuroadaptations following chronic nicotine exposure[J]. *J Neurochem*, 2021, 157(5):1652-1673.
- [14] Wani A, Prabhakar B, Shende P. Competitive inhibition of nicotine acetylcholine receptors using microneedles of nicotine and varenicline for smoking withdrawal therapy[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2024, 195:114171.
- [15] Chaisai C, Patikorn C, Thavorn K, et al. Incremental net monetary benefit of using varenicline for smoking cessation: A systematic review and meta-analysis of economic evaluation studies[J]. *Addiction*, 2024, 119(7):1188-1202.
- [16] Hou G, Hao M, Duan J, et al. The Formation and Function of the VTA Dopamine System[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7):3875.
- [17] Jiang Z, Chen Z, Chen X. Candidate gene-environment interactions in substance abuse: A systematic review[J]. *PLoS One*, 2023, 18(10):e0287446.
- [18] Guerri L, Dobbs LK, da Silva E, Silva DA, et al. Low Dopamine D2 Receptor Expression Drives Gene Networks Related to GABA, cAMP, Growth and Neuroinflammation in Striatal Indirect Pathway Neurons[J]. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*, 2022, 3(4):1104-1115.
- [19] Noble EP, St Jeor ST, Ritchie T, et al. D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking: a reward gene? [J]. *Med Hypotheses*, 1994, 42(4):257-260.
- [20] Munafò MR, Timpson NJ, David SP, et al. Association of the DRD2 gene Taq1A polymorphism and smoking behavior: a meta-analysis and new data[J]. *Nicotine Tob Res*, 2009, 11(1):64-76.
- [21] Voisey J, Swagell CD, Hughes IP, et al. A DRD2 and ANKK1 haplotype is associated with nicotine dependence[J]. *Psychiatry Res*, 2012, 196(2-3):285-289.
- [22] Macare C, Ducci F, Zhang YR, et al. A neurobiological pathway to smoking in adolescence: TTC12-ANKK1-DRD2 variants and reward response[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28(10):1103-1114.

- [23] Singleton AB, Thomson JH, Morris CM, et al. Lack of association between the dopamine D2 receptor gene allele DRD2 * A1 and cigarette smoking in a United Kingdom population[J]. *Pharmacogenetics*, 1998, 8(2):125-128.
- [24] Miller DR, Guenther DT, Maurer AP, et al. Dopamine Transporter Is a Master Regulator of Dopaminergic Neural Network Connectivity[J]. *J Neurosci*, 2021, 41(25):5453-5470.
- [25] Reith MEA, Kortagere S, Wiers CE, et al. The dopamine transporter gene SLC6A3: multidisease risks[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(2):1031-1046.
- [26] Sieminska A, Buczkowski K, Jassem E, et al. Influences of polymorphic variants of DRD2 and SLC6A3 genes, and their combinations on smoking in Polish population[J]. *BMC Med Genet*, 2009, 10:92.
- [27] Faraone SV, Spencer TJ, Madras BK, et al. Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on in vivo dopamine transporter functioning: a meta-analysis[J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(8):880-889.
- [28] Erblich J, Lerman C, Self DW, et al. Effects of dopamine D2 receptor (DRD2) and transporter (SLC6A3) polymorphisms on smoking cue-induced cigarette craving among African-American smokers[J]. *Mol Psychiatry*, 2005, 10(4):407-414.
- [29] Wang C, Zhou C, Guo T, et al. Association between cigarette smoking and Parkinson's disease: a neuroimaging study[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, 15:17562864221092566.
- [30] Proebstl L, Kamp F, Manz K, et al. Effects of stimulant drug use on the dopaminergic system: A systematic review and meta-analysis of in vivo neuroimaging studies[J]. *Eur Psychiatry*, 2019, 59:15-24.
- [31] DeVito EE, Sofuoglu M. Catechol-O-Methyltransferase Effects on Smoking: A Review and Proof of Concept of Sex-Sensitive Effects[J]. *Curr Behav Neurosci Rep*, 2022, 9(4):113-123.
- [32] Guo S, Chen DF, Zhou DF, et al. Association of functional catechol O-methyl transferase (COMT) Val108Met polymorphism with smoking severity and age of smoking initiation in Chinese male smokers[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2007, 190(4):449-456.
- [33] Herman AI, Jatlow PI, Gelernter J, et al. COMT Val158Met modulates subjective responses to intravenous nicotine and cognitive performance in abstinent smokers[J]. *Pharmacogenomics J*, 2013, 13(6):490-497.
- [34] Suriyaprom K, Tungtrongchitr R, Harnroongroj T. Impact of COMT Val 108/158 Met and DRD2 Taq1B gene polymorphisms on vulnerability to cigarette smoking of Thai males[J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 49(3):544-549.
- [35] Munafò MR, Freathy RM, Ring SM, et al. Association of COMT Val(108/158) Met genotype and cigarette smoking in pregnant women[J]. *Nicotine Tob Res*, 2011, 13(2):55-63.
- [36] Guillem K, Vouillac C, Azar MR, et al. Monoamine oxidase inhibition dramatically increases the motivation to self-administer nicotine in rats[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(38):8593-8600.
- [37] Villegier AS, Lotfipour S, McQuown SC, et al. Tranylcypromine enhancement of nicotine self-administration[J]. *Neuropharmacology*, 2007, 52(6):1415-1425.
- [38] Guillem K, Vouillac C, Azar MR, et al. Monoamine oxidase A rather than monoamine oxidase B inhibition increases nicotine reinforcement in rats[J]. *Eur J Neurosci*, 2012, 24(12):3532-3540.
- [39] Rose KN, Schwarzschild MA, Gomperts SN. Clearing the Smoke: What Protects Smokers from Parkinson's Disease? [J]. *Mov Disord*, 2024, 39(2):267-272.
- [40] Cheung F, Calakos KC, Gueorgieva R, et al. Lower Dorsal Putamen D2/3 Receptor Availability and Amphetamine-Induced Dopamine Release are Related to Poorer Cognitive Function in Recently Abstinent People Who Smoke and Healthy Controls[J]. *Nicotine Tob Res*, 2024, 26(8):1038-1044.
- [41] 杨姗姗, 王义艳, 刘森, 等. 吸烟行为相关基因的全基因组关联研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34(12):1255-1258.
- [42] Brody AL, Mandelkern MA, Olmstead RE, et al. Gene variants of brain dopamine pathways and smoking-induced dopamine release in the ventral caudate/nucleus accumbens[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(7):808-816.
- [43] Liu M, Wang H, Fu Y, et al. The Role of Nicotine Metabolic Rate on Nicotine Dependence and Rewarding: Nicotine Metabolism in Chinese Male Smokers and Male Mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(10):7692-7706.
- [44] Reumann D, Krauditsch C, Novatchkova M, et al. In vitro modeling of the human dopaminergic system using spatially arranged ventral midbrain-striatum-cortex assembloids[J]. *Nat Methods*, 2023, 20(12):2034-2047.
- [45] Li S, Wang Q, Pan L, et al. The association of dopamine pathway gene score, nicotine dependence and smoking cessation in a rural male population of Shandong, China[J]. *Am J Addict*, 2016, 25(6):493-498.
- [46] Ruzilawati AB, Islam MA, Muhamed SKS, et al. Smoking genes: a case-control study of dopamine transporter gene (SLC6A3) and dopamine receptor genes (DRD1, DRD2 and DRD3) polymorphisms and smoking behaviour in a Malay male cohort[J]. *Bio-molecules*, 2020, 10(12):1633.
- [47] Dahne J, Wahlquist AE, Kustanowitz J, et al. Behavioral activation-based digital smoking cessation intervention for individuals with depressive symptoms: randomized clinical trial[J]. *J Med Internet Res*, 2023, 25:e49809.