

· 临床研究 ·

吸烟和非吸烟精神分裂症患者的惊跳反射弱刺激抑制和 P50 比较

赵亮 陈美娟 王继军 张明岛 楼翡瓊 梁建华 陈冲 陈兴时 宋立升

【摘要】目的 探讨烟草对精神分裂症患者惊跳反射弱刺激抑制(PPI)和 P50 的影响。**方法** 应用德国 Brain Products 公司的事件相关电位(ERP)记录与分析系统,对搜集到的精神分裂症男性患者 49 例作为病例组(分成吸烟组患者 21 例,非吸烟组患者 28 例)和健康男性受试者 43 例作为对照组(分成吸烟组 19 例,非吸烟组 24 例)进行 P50 和 PPI 检测。分析和比较各组的 P50 和 PPI 指标,包括条件刺激(S_1)、测试刺激(S_2)P50 的潜伏期、波幅及 S_2/S_1 波幅比值(%);分析和比较各组单独强刺激惊跳反射的潜伏期(ms)和波幅(μV)以及弱刺激+强刺激惊跳反射的潜伏期(ms)和波幅(μV),并计算弱刺激抑制率(PPI%)。**结果** ① P50 检测:病例组 S_2 潜伏期较对照组延迟,组间差异有统计学意义($F=4.954, P<0.05$),病例组 S_1 波幅与对照组减小,差异有统计学意义($F=6.041, P<0.05$);吸烟者 S_1 波幅较非吸烟者高,且差异有统计学意义($F=6.114, P<0.05$);病例组 S_2 波幅较对照组增高,差异有统计学意义($F=24.805, P<0.01$);病例组的 S_2/S_1 (%)与对照组比较,差异有统计学意义($F=84.375, P<0.01$),组内吸烟者的 S_2/S_1 (%)与非吸烟者比较,差异有统计学意义($F=28.312, P<0.01$),且两因素间存在交互作用($F=13.626, P<0.01$)。②病例组的强刺激潜伏期较对照组延迟,组间差异有统计学意义($F=9.797, P<0.01$);病例组弱强刺激的波幅与对照组比较,差异有统计学意义($F=9.438, P<0.05$);病例组的 PPI% 低于对照组,组间差异有统计学意义($F=10.197, P<0.01$)。**结论** 精神分裂症患者的 P50 和 PPI 缺陷明显,但与非吸烟患者相比,吸烟患者的 P50 相对保持完好,提示长期吸烟可能部分改善患者的感觉门控功能。

【关键词】 精神分裂症; 惊跳反射弱刺激抑制; P50; 吸烟

惊跳反射弱刺激抑制(prepulse inhibition of the startle reflex, PPI)和 P50 是研究感觉门控(sensory gating)的 2 个敏感指标^[1]。PPI 早期主要用于精神分裂症动物模型研究,目前大多研究认为,PPI 代表了广泛的认知加工过滤功能,也反映了对前刺激注意的保护功能,是研究认知、注意、感觉等整合的独特新指标^[2-3]。Bramon 等^[4]的一项关于精神分裂症患者 P50 的 Meta 分析研究显示,与健康人相比,精神分裂症患者 P50 波幅和潜伏期均存在中等程度的异常。有研究^[5]认为,精神分裂症患者的感觉门控缺陷是介于其基因型(genotype)和表现型(phenotype)之间的内表型(endophenotypes),可以解释精神分裂症的部分发病机制。而临床研究中,能否有效改善精神分裂症患者的感觉门控缺陷,已成为开发新一代抗精神病药物时的重要衡量标准^[3]。有研究^[6]发现,烟草可以暂时逆转患者的感觉门控功能,这种作用一般在 1~2 h 即消失。本研究以首发精神分裂症患者和健康志愿者为对象,分别检测精神分裂症患者和健康志愿者吸烟和非吸烟的惊跳反射弱刺激抑制和 P50,并加以分析和比较,旨在探讨吸烟对精神分裂症患者 PPI 及 P50 的影响。

资料与方法

一、研究对象及分组

病例组入选标准:首次就诊且无抗精神病药治疗史的精神分裂症患者,均符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版修订

本^[7]和美国精神疾病诊断与统计手册第 4 版(diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV)^[8]精神分裂症的诊断标准。排除有神经系统疾病、其它精神疾病和明确的躯体疾病或药物或酒精依赖史者。选取 2009 年 8 月至 2013 年 12 月上海交通大学医学院附属精神卫生中心门诊和住院且符合上述标准的首发精神分裂症患者 49 例,均为男性,年龄 18~52 岁,平均(28.7 ± 9.4)岁;平均受教育(15.5 ± 3.9)年,平均病程(12.4 ± 5.6)个月;其中吸烟患者 21 例,年龄 20~52 岁,平均(30.9 ± 8.3)岁,吸烟量(19.8 ± 13.0)支/日,吸烟者年龄(6.9 ± 4.7)年。其精神分裂症临床亚型包括偏执型 8 例、青春型 3 例和未定型 10 例[其中 9 例精神病家族史阳性,阳性和阴性症状量表(positive and negative symptom scale, PANSS)^[9]评分(69.1 ± 9.3)分];非吸烟患者 28 例,年龄 18~51 岁,平均(27.1 ± 4.5)岁,其精神分裂症临床亚型包括偏执型 14 例、青春型 5 例和未定型 9 例,其中有 11 例精神病家族史阳性, PANSS 评分(70.0 ± 9.1)分。详见表 1。

表 1 精神分裂症患者吸烟者与非吸烟者基本临床资料

病例组	例数	平均病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	精神分裂症亚型(例)		
			偏执型	青春型	未定型
吸烟者	21	12.7 ± 4.8	8	3	10
非吸烟者	28	12.1 ± 5.2	14	5	9

病例组	例数	精神病家族史 阳性(例)	PANSS 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)
吸烟者	21	9	69.1 ± 9.3
非吸烟者	28	11	70.0 ± 9.1

对照组入选标准:①体检正常,未发现躯体疾病;②血常规、生化常规和胸片均无异常;③精神检查确认以往从未发生

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.09.017

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81271480)

作者单位:200003 上海,上海市黄浦区精神卫生中心

通信作者:陈兴时, Email:chenxingshi2008@163.com

过各类精神障碍,目前精神状态良好;④否认二系三代精神疾病史。选取年龄、受教育年限与病例组相当且符合对照组入组标准的上海交通大学医学院附属精神卫生中心和上海交通大学医学院及附近社区居民的健康志愿者 43 例,均为男性,年龄 19~51 岁,平均 (28.8 ± 7.7) 岁,平均受教育 (14.9 ± 3.7) 年,其中吸烟者 19 例,吸烟量 (21.2 ± 11.9) 支/日,吸烟者烟龄 (5.8 ± 3.8) 年;非吸烟者 24 例。所有受试者或监护人对本研究知情同意,并签署知情同意书。

病例组和对对照组均无听力障碍,其年龄和受教育程度等经统计学分析比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);2 组吸烟者的吸烟量比较,2 组吸烟者的吸烟量及其烟龄的组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 2。

表 2 2 组研究对象的一般资料情况

组别	例数	平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	受教育程度 (年, $\bar{x} \pm s$)	吸烟量 (支/日, $\bar{x} \pm s$)	烟龄 (年, $\bar{x} \pm s$)
病例组					
吸烟者	21	30.9 ± 8.3	15.1 ± 3.7	19.8 ± 13.0	6.9 ± 4.7
非吸烟者	28	27.1 ± 4.5	15.8 ± 3.2	0	0
对照组					
吸烟者	19	29.0 ± 6.2	15.3 ± 4.2	21.2 ± 11.9	5.8 ± 3.8
非吸烟者	24	28.4 ± 8.6	14.6 ± 3.9	0	0

二、研究方法

1. 研究仪器:用德国 Brain Products 公司的 ERP 记录与分析系统检测 P50,用美国 Nicolet Bravo 脑诱发电位仪检测 PPI。

2. 检测项目:对所有患者进行 P50 检测,半小时后进行 PPI 检测。为排除吸烟对感觉门控即时作用的影响,要求吸烟者在检测前 2 h 内不能吸烟。

(1) P50 检测:采用条件-测试 P50 范式,刺激呈现方式同王勇等^[2]报道的方式。研究对象端坐,佩戴 32 导 Brain CAP 电极帽,电极安置参照国际脑电学会 10/20 标准系统,记录电极置于 Cz 点,双侧 TP9、TP10 为参考电极,AFz 接地。采样频率为 1000 Hz,头皮阻抗 $< 5 \text{ k}\Omega$,带通 0.1~300 Hz,分析时程为 -200~800 ms,离线校正眼电等伪迹,单次测试值波幅大于 $\pm 50 \mu\text{V}$ 者视为伪迹剔除。

(2) PPI 检测:惊跳反应记录时选用直径 5 mm 的盘状电极,记录电极置于右眼正下方约 1 cm 的眼轮匝肌处,参考电极置于右眼外眦外上约 1 cm 处,右乳突电极接地,极间电阻小于 $5 \text{ k}\Omega$,惊跳刺激所引起的眨眼成分通过诱发电位放大器输出,刺激呈现方式同李桂臣等^[10]报道的方式。带通滤波 1~1000 Hz,分析窗口为刺激前 100 ms~刺激后 900 ms。

三、分析指标

1. P50:包括条件刺激(S_1)、测试刺激(S_2) P50 的潜伏期和波幅以及 S_2/S_1 波幅比值(%)。

2. PPI:分析单独强刺激惊跳反射的潜伏期(ms)和波幅(μV);分析弱刺激+强刺激惊跳反射的潜伏期(ms)和波幅(μV)。按公式(1)计算弱刺激抑制率(PPI%):

$$\text{PPI}\% = 1 - \frac{\text{单独强刺激惊跳反射的波幅} - \text{弱强刺激惊跳反射的波幅}}{\text{单独强刺激惊跳反射的波幅}} \times 100\% \quad (1)$$

上述潜伏期指刺激呈现到相应波形顶点的时间间隔,波幅指基线至相应波形顶点的振幅。

四、统计学方法

使用 SPSS 13.0 版统计软件对数据进行统计学分析处理,计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。PPI 和 P50 波幅与潜伏期的分析采用双因素方差分析,其中因素一是研究对象,分对照组和病例组两水平,因素二是吸烟,分吸烟和不吸烟两个水平, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、病例组和对对照组 P50 的比较

病例组与对照组 S_1 潜伏期差异无统计学意义($F = 1.345$, $P > 0.05$),2 组吸烟与非吸烟者 S_1 潜伏期的组内比较,差异无统计学意义($F = 0.003$, $P > 0.05$),两因素交互作用的差异亦无统计学意义($F = 0.031$, $P > 0.05$)。病例组 S_2 潜伏期较对照组延迟,差异有统计学意义($F = 4.954$, $P < 0.05$),吸烟与非吸烟者 S_2 潜伏期组内比较,差异无统计学意义($F = 3.691$, $P > 0.05$),两因素交互作用的差异亦无统计学意义($F = 0.268$, $P > 0.05$)。具体数据详见表 2。

病例组 S_1 波幅较对照组减小,组间差异有统计学意义($F = 6.041$, $P < 0.05$);吸烟者 S_1 波幅较非吸烟者高,差异有统计学意义($F = 6.114$, $P < 0.05$),两因素交互作用的差异无统计学意义($F = 0.085$, $P > 0.05$)。病例组 S_2 波幅较对照组增高($F = 24.805$, $P < 0.01$),吸烟与非吸烟者 S_2 波幅组内比较,差异无统计学意义($F = 2.756$, $P > 0.05$),两因素的交互作用差异无统计学意义($F = 3.540$, $P > 0.05$)。病例组的 S_2/S_1 (%)与对照组比较,差异有统计学意义($F = 84.375$, $P < 0.01$),吸烟与非吸烟 S_2/S_1 (%)组内比较,差异有统计学意义($F = 28.312$, $P < 0.01$),两因素的交互作用有统计学意义($F = 13.626$, $P < 0.01$)。具体数据详见表 2。

二、病例组和对对照组 PPI 的比较

病例组的强刺激潜伏期较对照组延迟,差异有统计学意义($F = 9.797$, $P < 0.01$);病例组吸烟与非吸烟强刺激潜伏期组内比较,差异无统计学意义($F = 0.633$, $P > 0.05$),两因素交互作用的差异无统计学意义($F = 0.001$, $P > 0.05$)。病例组患者弱强刺激的潜伏期与对照组的差异无统计学意义($F = 2.007$, $P > 0.05$),吸烟与非吸烟潜伏期的组内比较,差异亦无统计学意义($F = 0.739$, $P > 0.05$),两因素交互作用的差异无统计学意义($F = 0.025$, $P > 0.05$)。具体数据详见表 3。

病例组与对照组强刺激波幅组间比较,差异无统计学意义($F = 0.049$, $P > 0.05$);吸烟与非吸烟者强刺激波幅组内比较,差异无统计学意义($F = 0.005$, $P > 0.05$),两因素交互作用的差异亦无统计学意义($F = 0.053$, $P > 0.05$)。病例组弱强刺激的波幅与对照组的差异有统计学意义($F = 9.438$, $P < 0.05$),吸烟与非吸烟弱强刺激波幅的组内比较,差异无统计学意义($F = 0.004$, $P > 0.05$),两因素交互作用的差异亦无统计学意义($F = 0.007$, $P > 0.05$)。PPI% 比值病例组低于对照组($F = 10.197$, $P < 0.01$),吸烟与非吸烟 PPI 比值的组内比较,差异无统计学意义($F = 0.031$, $P > 0.05$),两因素交互作用的差异亦无统计学意义($F = 0.021$, $P > 0.05$)。具体数据详见表 3。

表 3 2 组研究对象 P50 指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	潜伏期(ms)		波幅(μV)		
		S ₁	S ₂	S ₁	S ₂	S ₂ /S ₁ (%)
病例组						
吸烟	21	65.2 ± 13.4	68.4 ± 15.3 ^a	6.4 ± 3.8 ^a	4.6 ± 2.1 ^b	71.9 ± 31.2 ^b
非吸烟	28	65.8 ± 10.9	73.2 ± 13.3 ^c	4.9 ± 2.1 ^{ce}	6.2 ± 2.7 ^d	126.5 ± 35.4 ^{df}
对照组						
吸烟	19	62.7 ± 12.9	58.8 ± 14.9	8.3 ± 2.4 ^e	3.2 ± 2.1	38.6 ± 23.3 ^d
非吸烟	24	62.4 ± 11.4	67.3 ± 21.1	6.4 ± 4.3	3.1 ± 1.2	48.4 ± 20.6

注:与对照组吸烟比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与对照组非吸烟比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;与组内吸烟比较,^e $P < 0.05$,^f $P < 0.01$

表 4 2 组研究对象 PPI 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	潜伏期(ms)		波幅(μV)		
		强刺激	弱强刺激	强刺激	弱强刺激	PPI%
病例组						
吸烟	21	97.3 ± 15.2 ^a	95.9 ± 20.4	70.9 ± 50.4	39.4 ± 27.8 ^b	44.4 ± 31.2 ^a
非吸烟	28	94.8 ± 16.3 ^c	98.8 ± 18.7	73.9 ± 47.8	39.5 ± 27.4 ^d	46.5 ± 35.4 ^c
对照组						
吸烟	19	87.7 ± 12.1	89.4 ± 21.3	75.4 ± 46.4	25.5 ± 13.1	66.2 ± 28.1
非吸烟	24	85.4 ± 12.5	93.6 ± 18.4	73.8 ± 44.2	24.8 ± 13.4	66.4 ± 26.4

注:与对照组吸烟比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与对照组非吸烟比较,^c $P < 0.01$,^d $P < 0.05$

讨 论

为了排除抗精神病药物、住院等混杂因素的影响,本研究对研究对象进行了严格的限定,选择从未服药的首次发作精神分裂症患者纳入研究。本研究发现与对照组相比,首次发作精神分裂症患者 P50 存在缺陷,主要表现为 S₂ 潜伏期延长、S₁ 波幅下降、S₂ 波幅升高等;而且其 PPI 也表现出明显的缺陷,如强刺激潜伏期延长、弱强刺激波幅升高及 PPI 比值下降,这些发现与既往的报道结果一致^[11]。本研究进一步验证了精神分裂症患者感觉门控功能的异常,表现为患者 P50 潜伏期延长、S₂/S₁ 增高,以及 PPI 的潜伏期延长、弱刺激抑制率(PPI%)不足。本研究表明,患者的 P50 异常与 P50 的 S₁ 波幅下降及 S₂ 波幅的升高均有关,这反映了患者大脑抑制机制的缺陷。目前认为,患者的这种感觉门控缺陷可能是有遗传基础的,Martin 等^[12]发现,15 号染色体 α -7 乙酰胆碱尼古丁受体基因(chromosome 15 alpha-7 acetylcholine nicotinic receptor gene)与 P50 抑制缺陷有一定的关联。Keri 等^[13]研究发现,在首发精神分裂症患者 P50 的抑制和神经调节蛋白-1 诱导的蛋白激酶 B 磷酸化减少一致。另有证据表明,精神分裂症一级亲属也存在感觉门控 P50 的异常^[14],这些研究似乎说明 P50 异常是精神分裂症的一个素质标志。目前关于患者 PPI 异常的神经机制研究还不深入,有待在今后进一步加强。

本研究发现,吸烟对患者不同感觉门控功能的改善作用似乎并不一致:吸烟对患者 P50 的改善作用较显著,但对 PPI 的改善并不明显,似乎表明二者存在不同的神经机制。目前,尽管 P50 与 PPI 均被用于感觉门控研究,但关于二者联系的证据主要为间接证据,且得出结论并不一致,如有研究者^[15]对 P50 和 PPI 之间的关系进行了研究,发现健康被试在多次测量后惊跳反射的波幅减小,存在显著的个体适应现象,且 PPI 波幅的减小和 P50 抑制间呈显著相关性($P < 0.01$);此外,P50 波幅和惊跳反射的波幅也有显著相关性($P < 0.05$),提示二者之间存在关联。另一项研究^[16]中,研究者对健康男性志愿者

的 P50 抑制功能与 PPI 抑制之间的关系进行了探讨,发现如果考虑 PPI 的适应性,在测试前期时 PPI 和 P50 抑制之间呈显著正相关,在测试的后半部分 P50 抑制和惊跳反射的适应性间呈显著负相关,认为可能与二者神经机制不同有关。本研究通过比较吸烟者与非吸烟者 P50 及 PPI 改变,发现吸烟对精神分裂症患者感觉门控功能的影响主要表现在 P50 的 S₁ 和 S₂/S₁ 两个指标上,吸烟对 PPI 未表现出影响,支持上述观点,未来需要对 PPI 和 P50 的神经机制进行深入研究,以揭示二者对吸烟的反应不一致的原因。本研究还发现,与单纯的 S₂ 或 S₁ 波幅相比,S₂/S₁ 比值似乎是吸烟对感觉门控影响的一个更加敏感的指标,吸烟患者该比值较为接近健康人,而非吸烟患者该比值似乎更为“异常”,表现为倒置 S₂/S₁ 大于 100%,未来是否可围绕这一指标开发出适用于临床的诊断或检测工具,值得深入研究。

关于吸烟改善精神分裂症患者感觉门控的机制,目前认为,烟草主要通过尼古丁与多巴胺之间的交互作用,从而对 P50 进行调控^[17]。而多巴胺长期被认为涉及精神病的发生和抗精神病药理机制,在改善皮质微神经回路的信噪比方面起到关键作用——该机制被认为与精神分裂症的阳性症状如幻听、妄想等密切相关^[18]。笔者前期研究^[4]发现,吸烟影响感觉门控的神经生化通路有 2 条:第 1 条通路是急性作用,作用时间在 1~2 h,对脑内尼古丁水平很敏感;尼古丁刺激多巴胺神经元上的烟碱型受体促进多巴胺释放^[14];第 2 条通路与单胺氧化酶水平有关。单胺氧化酶是大脑调控中枢多巴胺水平的主酶,烟草中的尼古丁和其他物质可以慢性抑制单胺氧化酶^[19],长期单胺氧化酶抑制导致中枢神经系统多巴胺的生物利用度增加。上述 2 条通路的作用均可以提高脑内多巴胺效能,产生更明显的感觉门控作用。本研究所有研究对象在测试前 2 h 内均未吸烟,因此认为,精神分裂症患者感觉门控功能的改善主要是通过第 2 条通路起作用。

综上所述,精神分裂症患者存在明显的 P50 和 PPI 缺陷明显,而非吸烟患者相比,吸烟患者的 P50 缺陷相对保持完好,

提示长期吸烟可能部分改善患者的感觉门控功能,引起这种改变的原因值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Forcelli PA, West EA, Murnen AT, et al. Ventral pallidum mediates amygdala-evoked deficits in prepulse inhibition [J]. Behav Neurosci, 2012, 162(2):290-300.
- [2] 王勇, 李则攀, 黄佳, 等. 难治性抑郁症和首发抑郁症听觉 P50 与认知功能的相关研究[J]. 中国医药导报, 2012, 9(22):16-19
- [3] 陈兴时, 张明岛. 惊跳反射弱刺激抑制的研究[J]. 中国神经病学与神经康复学杂志, 2007, 4(1):55-59.
- [4] Bramon E, Hesketh SR, Sham P, et al. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2004, 70(2-3):315-329.
- [5] Braff DL, Light GA. The use of neurophysiological endophenotypes to understand the genetic basis of schizophrenia[J]. Dialogues Clin Neurosci, 2005, 7(2):125-135.
- [6] Chen XS, Li CB, Smith RC, et al. Differential sensory gating functions between smokers and non-smokers among drug-naïve first episode schizophrenic patients[J]. Psychiatry Res, 2011, 188(3):327-333.
- [7] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版[J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(3):184-188.
- [8] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) [M]. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 1994:371-391.
- [9] 李华芳. 精神药物临床研究常用量表[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 2011:1-31
- [10] 李桂臣, 万肖娜, 洪晓虹. 首发精神分裂症患者惊跳反射弱刺激抑制的临床研究[J]. 汕头大学医学院学报, 2010, 23(1):39-41.
- [11] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009:183-198.
- [12] Martin LF, Leonard S, Hall MH, et al. Sensory gating and alpha-7 nicotinic receptor gene allelic variants in schizoaffective disorder, bipolar type[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2007, 144B(5):611-614.
- [13] Keri S, Beniczky S, Kelemen O. Suppression of the P50 evoked response and neuregulin 1-induced AKT phosphorylation in first-episode schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 2010, 157(4):440-450.
- [14] Cadenhead KS, Light GA, Shafer KM, et al. P50 suppression in individuals at risk for schizophrenia: the convergence of clinical, familial, and vulnerability marker risk assessment[J]. Biol Psychiatry, 2005, 57(12):1504-1509.
- [15] Schwarzkopf SB, Lamberti JS, Smith DA. Concurrent assessment of acoustic startle and auditory P50 evoked potential measures of sensory inhibition[J]. Biol Psychiatry, 1993, 33(12):815-828.
- [16] Oranje B, van Berckel BN, Kemner C, et al. P50 suppression and prepulse inhibition of the startle reflex in humans: a correlational study[J]. Biol Psychiatry, 1999, 45(7):883-890.
- [17] Winterer G, Weinberger DR. Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia[J]. Trends Neurosci, 2004, 27(11):683-690.
- [18] Fowler JS, Logan J, Wang GJ, et al. Monoamine oxidase and cigarette smoking[J]. Neurotoxicology, 2003, 24(1):75-82.
- [19] Tregellas JR, Shatti S, Tanabe JL, et al. Gray matter volume differences and the effects of smoking on gray matter in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2007, 97(1-3):242-249.

(修回日期:2015-07-13)

(本文编辑:汪 玲)

· 外刊摘英 ·

Inhaled cannabis and painful diabetic neuropathy

BACKGROUND AND OBJECTIVE Diabetic peripheral neuropathy (DPN) has been increasing, now affecting an estimated 366 million individuals worldwide. Preclinical studies have shown that a major cannabinoid receptor, CB1, is expressed in regions involved in the dorsal root ganglion, periaqueductal gray, raphe nucleus and forebrain. In addition, animal models of neuropathic pain, including diabetic neuropathy, suggest that cannabinoids may be effective in reducing pain. This study evaluated the effects of low, medium and high dose inhaled cannabis on the pain and hyperalgesia of DPN.

METHODS This randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial studied 16 patients with painful DPN. All subjects participated in four sessions, separated by two weeks, involving exposure to a placebo or low (one percent THC), medium (four percent THC) or high (seven percent THC) doses of cannabis. Pain was assessed with a 10-point visual analogue scale at baseline and at five, 15, 30, 45 and 60 minutes, and then every 30 minutes for an additional three hours. Cognitive testing, using the Trail Making Test, Parts A and B, and the Paced Auditory Attention Test, was performed at five and 30 minutes, and then every 30 minutes, for three hours.

RESULTS Spontaneous pain was reduced by an average of 1.1 points with greater reduction with higher doses ($P=0.001$). In addition, for evoked pain conditions, significant differences over placebo were noted in medium and high doses. Neuropsychological test results demonstrated impaired performance on two of three neuropsychological tests among patients who received the high-dose.

CONCLUSION This small, placebo-controlled trial of inhaled cannabis demonstrated a dose dependent reduction in diabetic peripheral neuropathy pain.

【摘自:Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, et al. Efficacy of inhaled cannabis on painful diabetic neuropathy. J Pain, 2015, 16(7):616-627.】