

抽一根菸就上癮

吸菸成癮的人，是累積多少根菸的結果？為什麼戒菸如此困難？
研究尼古丁對腦的作用，可望發展出新的戒菸療法！

撰文／迪弗蘭薩（Joseph R. DiFranza） 翻譯／黃榮棋

重點提要

- 新研究推翻了抽菸需要多年才會上癮的看法。針對青少年抽菸所做的研究指出，像戒斷、菸癮，以及戒菸失敗等成癮症狀，在剛開始抽菸的前幾週就會出現。
- 科學家提出新理論來解釋這些發現，認為是大腦為抗衡尼古丁效應而迅速發展出來的適應措施。尼古丁效應逐漸消退之後，這些適應措施造成了戒斷症狀。
- 這些結果凸顯出政府增加反菸宣傳經費的重要性，尤其是那些針對青少年的宣導。

當我還在實習成為一名家醫科醫師時，我學到了有關尼古丁成癮的傳統看法。醫師一直都這麼相信：人們抽菸是為了追求快感，並進而產生了心理依賴；尼古丁效應的耐受性讓人越抽越多，當抽菸抽到某種程度（約每天五根）並使尼古丁長留血液時，就可能開始出現生理依賴，這通常發生於抽了好幾千根菸的數年之後。一根香菸燃盡後的幾小時，癮君子會經驗到尼古丁的戒斷症狀：焦躁、易怒、無法專心等。根據這種說法，每天抽不到五根菸的人，是不會染上菸癮的。

當我接觸到一般病患時，我還是認為抽菸要抽上好幾年才會上癮。有次門診時一位少女告訴我，她才抽了兩個月的菸，卻一直戒不了。我以為她與眾不同，是個罕見的例外。在好奇心的驅使下，我訪問了附近高中抽菸的學生，一位14歲的女孩說，她兩度認真想要戒菸，但都沒有成功，這可讓我眼界大開，因為兩個月來她每星期只抽了幾根菸而已，但她所描述的戒斷症狀，聽來就像我的一位每天抽兩包菸的患者的哀號。無需每天抽菸就能迅速

出現戒斷症狀，與我自以為知道的尼古丁成癮性有諸多矛盾之處。因此當我追溯抽菸成癮性傳統看法的起源時，才發現我所知道的一切只不過是沒有根據的專家臆測罷了。

過去10年來，我在美國國家癌症研究院與國家藥物濫用研究所（NIDA）的資助下，探討抽菸新手的尼古丁成癮性。現在我知道，本文開頭所描述的成癮理論並不是真的。我的研究支持的新假說是這麼說的：大腦曝露於少劑量的尼古丁（甚至只要一根菸的量）之下就會產生變化，影響神經元進而產生抽菸的慾望。這個假說一旦獲得證實，將來或許可以提供研究人員一些方法，發展出新藥與其他療法來協助癮君子戒除抽菸習慣。

無法克制吸菸的慾望

1997年，我與美國麻州大學醫學院渥斯特分校的同事開始這項研究時，我們的第一個挑戰是發展出一個可靠的方法來偵測最先出現的成癮症狀。我認為最能代表成癮特性是失去自制能力，抽菸者必須花費心力才能戒菸或戒菸時會產生不適的現



象。為偵測這種自主性的喪失，我設計了一份尼古丁成癮量表（HONC），量表上的問題只要有一個回答為「是」，就代表已經開始上癮了（詳見第42頁中欄〈青少年尼古丁成癮量表〉）。用HONC來測量尼古丁成癮是最受肯定的方法，目前已有13種語言版本（這個量表也很容易修改做為其他藥物的研究使用）。

我們在三年內以HONC重複測量幾百位

青少年，結果顯示迅速成癮的現象頗為常見。目前發現最可能開始出現菸癮的時間，是在抽完第一根菸之後的一個月內；而每一項HONC症狀，包括菸癮與戒菸失敗，可能出現於抽菸後的前幾週。第一個戒斷症狀出現時，青少年平均每星期只抽兩根菸。這項結果顛覆了傳統看法，並為抽菸何以會上癮的原因提供了許多想像的空間。我在2000年2月提出這些數據，

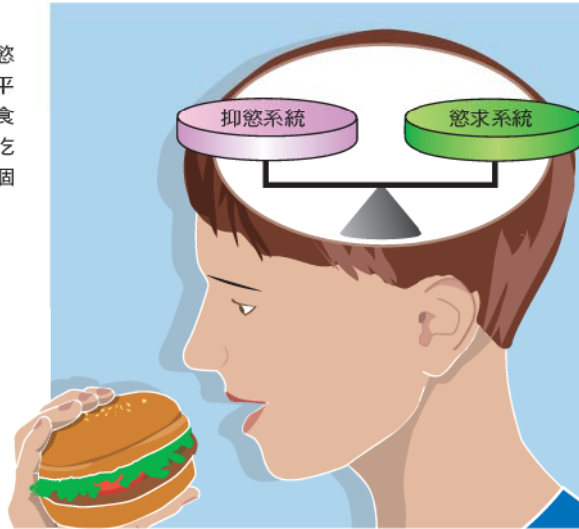
青少年開始抽菸的幾個星期之後，就可能會上癮。有項研究指出，平均來說，青少年平均每星期只抽兩根菸，就會開始出現成癮症狀。

菸如何讓人上癮？

研究人員提出了新理論來解釋抽菸新手何以這麼快就產生戒斷症狀。這個模型雖有爭議，但將來或許可以讓我們更加了解抽菸的成癮性。

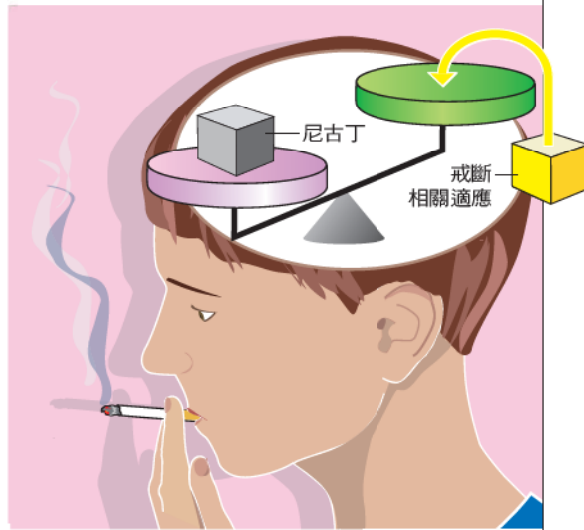
健康的平衡

在非抽菸者的腦子裡，慾求系統與抑慾系統處於平衡狀態。慾求系統引發食慾行為（如吃東西），吃飽後抑慾系統會終止這個行為。



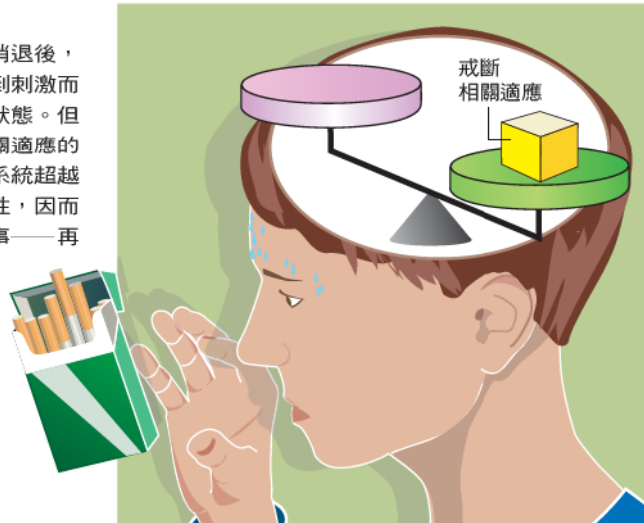
第一根菸

尼古丁會刺激抑慾系統，直到其活性遠超過慾求系統。大腦迅速產生適應，大幅增強慾求系統的活性，試圖恢復平衡。



戒斷

尼古丁效應逐漸消退後，抑慾系統不再受到刺激而回到較低的活性狀態。但因為受到戒斷相關適應的促進作用，慾求系統超越了抑慾系統的活性，因而渴望可以抑慾的事——再抽一根菸。



並且指出有些年輕人只抽了一、兩根菸後就出現戒斷症狀，結果人們普遍把我當成是個沒讀懂教科書的教授。

許多外行人跟我說，根據他們的經驗，我的方向是正確的。但即便有科學家相信我，也不會有人願意以學術聲譽做為賭注公開承認。懷疑者比比皆是：怎麼可能這麼快就上癮？血液裡沒有尼古丁持續存在，抽菸者怎麼可能出現戒斷症狀？

時間證明我是對的。加拿大馬吉爾大學的歐洛夫琳（Jennifer O'Loughlin）、美國哥倫比亞大學的坎德爾（Denise Kandel）以及紐西蘭歐克蘭大學的史克瑞格（Robert Scragg）等研究團隊重覆了我所有的發現。現在有10幾個研究證實，抽菸新手常會出現尼古丁戒斷症狀，在這些人當中，有10%的人是在抽第一根菸之後的兩天內出現症狀，25~35%的人則在一個月內出現症狀。一項針對紐西蘭年輕人的大規模研究指出，有25%的人在抽了1~4根菸之後出現症狀，而且，越早出現HONC症狀的年輕人，日後每天抽菸的機率提高了將近200倍。

這些結果點出一個問題，光靠一根香菸的尼古丁，如何能讓大腦改變到產生成癮性。先前實驗動物研究發現，長期曝露於高劑量的尼古丁（等於每天1~3包香菸），神經元上對尼古丁有高親和力的尼古丁受體數目會增加。而屍體解剖指出，抽菸者的大腦額葉、海馬與小腦增加了50~100%的受體數目。

我說服了美國杜克大學的教授史羅金（Theodore Slotkin）研究造成受體增加所需要的尼古丁最低劑量。他的團隊連續幾天投給大鼠少量的尼古丁（相當於一、兩根菸），發現參與長期記憶的海馬第二天就出現受體增加的現象。加州大學洛杉磯分校的布羅迪（Arthur Brody）與同事後來發現，一根菸的尼古丁足以與大腦88%的尼古丁受體結合，他們雖不清楚尼古丁受體增加在菸癮上扮演什麼角色，但是這

些結果指出了可能發生的生理變化，說明青少年在抽第一根菸之後的兩天內，有可能產生戒斷症狀。

根據成癮研究人員的解釋，戒斷症狀來自藥物造成的衡定適應——身體試圖維持其功能與化學物質的平衡。舉例來說，某些成癮藥物會增加神經傳遞物（神經元間傳遞訊號的分子）的產量，身體的因應之道就是找出方法來抑制這些化學物質，但使用者一停用藥物，抑制就變得太過而出現戒斷行為。我們知道，這些戒斷相關適應措施可以在抽完第一根菸之後迅速產生，因為其他成癮性藥物像是嗎啡，也可以迅速產生類似的變化，大多數長期抽菸者都會發現，抽完每根香菸後，只能撐個一、兩小時，就必須再點下一根菸，而抽菸新手則可以等個幾星期。

令人驚訝的是，在成癮初期，一根菸可以抑制戒斷症狀達數週之久，雖然體內的尼古丁一天之內就已消失無蹤。這是因為尼古丁衝擊大腦的事件結束之後，作用還會持續存在。尼古丁會在腦中刺激生物化學分子參與的線路，包括乙醯膽鹼、多巴胺、 γ 胺基丁酸（GABA）、麩胺酸、正腎上腺素、類鴉片勝肽，以及血清張力素。一劑尼古丁可以增加大鼠海馬正腎上腺素的合成超過一個月之久，而且對某些神經與認知功能的效應可持續數週之久。這些現象是否與戒斷有關，不得而知，但可以確知的是，尼古丁的作用遠遠超過出現於大腦的時間。

前一根菸與戒斷出現之間的無症狀期間，稱為戒斷潛伏期（LTW）。抽菸新手的戒斷潛伏期較長，一根菸足以撐幾個星期，但反覆抽菸之後會出現耐受性，每根菸的效應逐漸減弱；戒斷潛伏期縮短，抽菸間距必須越來越短才足以避免戒斷症狀，這種戒斷潛伏期逐漸縮短的現象稱為依賴相關耐受性。相較於隔天就出現的戒斷相關適應，依賴相關耐受的出現需要花很長的時間，可能需要長達數年戒斷潛伏

尼古丁的作用

尼古丁戒斷：症狀包括菸癮、焦躁、神經質、易怒、注意力無法集中，以及難以入眠等。

戒斷潛伏期：前一根菸到戒斷症狀出現之間沒有症狀的期間。抽菸多年後可以讓這段潛伏期從以週計算縮短至以日計算。

依賴相關耐受性：這個機制讓戒斷潛伏期逐漸縮短。

戒菸相關適應：這個機制會抑制慾望，類似模擬尼古丁的作用。成功戒菸者會出現這種適應，以對抗持續存在的依賴相關耐受性。

關於作者



迪弗蘭薩是一位家醫科醫師，出身美國麻州大學醫學院渥斯特分校。迪弗蘭薩25年來就像菸草業的芒刺，他曾鼓吹禁止菸草業販售產品給孩童，而且也由於他的研究與他對美國聯邦貿易委員會提出申訴，結束了惡名昭彰的駱駝牌香菸廣告。迪弗蘭薩目前接受輝瑞藥廠的資助，研究其菸癮理論能否解釋戒菸醫療的成效。

期才會縮短到足以讓人每天抽五根菸。就此而言，戒斷事實上才是造成長期抽菸抽得很兇的原因，而不是人們先前認為的相反原因。

顛覆傳統理論

我一直懷疑抽菸者因為抽菸帶來的快感而上癮的說法，因為我遇見的大部份菸癮患者都很討厭這個習慣。傳統想法要是正確的話，那麼菸癮最深的人豈不是最能享受抽菸快感的人？美國NIDA的莫爾強（Eric Moolchan）證實，青少年雖會隨著時間增長而菸癮越來越重，但抽菸的快感卻是遞減的。我們需要一個新理論來解釋這些發現。

我雖為理解尼古丁的迅速成癮而感到頭大，卻也發現了一個弔詭的現象。對一般觀察者而言，尼古丁的唯一作用顯然是暫時解除對尼古丁的渴望，不過也只有曾經接觸過尼古丁的人才會有這種渴望。但一個藥物如何能同時產生並抑制渴望呢？我開始懷疑，尼古丁立即的直接作用是抑制慾望，而這個作用可能放大到極端，因為後續的尼古丁劑量要比第一個劑量產生更強的反應（這是所有成癮藥物共有的現象，稱為致敏性）。之後大腦也許會迅速產生戒斷相關適應來對抗尼古丁的作用，藉以回復衡定平衡，但當尼古丁作用消退之後，這些適應措施就會刺激人們再點燃一根菸的慾望。

根據這個致敏衡定的理論，尼古丁會上癮不是因為尼古丁讓人產生快感，而純粹是因為尼古丁會抑制渴望。由於尼古丁會刺激神經元，我想像它會活化腦中抑慾系統裡的神經細胞，之後，這個假想系統的活化，會使慾求系統的活性受到抑制。慾求系統與抑慾系統互補，功能與角色應該是接受感覺輸入（像是視覺與嗅覺），再與記憶中的報償對象（像是食物）比對，然後產生渴望來強化並指導食慾行為（像是吃東西）。而慾求系統的功能角色應該

是提供滿足感，好讓動物在適當狀況下停止食慾行為。

由於身體會試圖維持這兩套系統的平衡，尼古丁抑制慾求系統，就會促進戒斷相關適應行為，來加強慾求系統的活性。在戒斷期間，尼古丁的抑制作用已然消退，慾求系統可能還維持在興奮狀態，因而產生抽下一根菸的渴望（見第40頁〈菸如何讓人上癮？〉）。腦活性的變化，源自神經元受體組成的迅速改變，這就可以解釋何以青少年在只抽了一根菸之後，就會開始渴望第二根菸。

最先支持這個假說的是針對許多人所做的功能性磁共振造影（fMRI）研究，這些研究指出，引起人們對尼古丁、酒精、古柯鹼、類鴉片與巧克力的渴望，會增加前扣帶回與其他額葉腦區的代謝活性，這些發現暗示有慾求系統的存在。韓國的醫學研究者林鉉國（音譯）及同事最近發現，尼古丁會抑制這個系統，這些研究人員證實，事先給予受測者尼古丁，可以阻斷伴隨提示引發渴望的腦區域活化模式。

這個致敏平衡模型也可以解釋依賴相關耐受性。重複抑制慾求系統的活性，會引發另一種平衡適應措施，透過縮短尼古丁抑制作用的時效來刺激渴望。前面提過，耐受性出現的時間遠比戒斷相關適應措施慢得多，不過一旦出現之後，耐受性就會變得根深柢固。青少年雖然通常需要兩年或更久的時間，才會到達每天抽五根菸的地步，但是我注意到，當我的患者停止抽菸後又繼續抽菸時，即便是已經很長沒抽菸了，也只需要幾天的工夫就會恢復到原先的抽菸程度。

我與美國麻州費契堡州立學院的威爾曼（Robert Wellman）在一項研究中探討這個現象。我們找了2000名癮君子，問他們戒菸之前抽得多兇？戒菸後維持多久？再度抽菸之後馬上抽多少？戒菸三個月的癮君子，復發之後所抽的菸量約為戒菸前的40%，這代表戒斷潛伏期已經變長了。

青少年 尼古丁成癮量表

研究人員利用下列問題來認定青少年抽菸者是否已經上癮。以下問題只要有一個回答為「是」，就代表已經上癮了。

你是否有曾經想要戒菸卻失敗的經驗？

你現在抽菸是因為真的難以戒掉嗎？

你曾經覺得你好像有了菸癮嗎？

你曾經有過想要抽菸的強烈慾望嗎？

你曾經覺得真的非抽菸不可嗎？

在不該抽菸的地方（像學校），你是否無法抗拒不抽菸？

當你試著戒菸（或當你不抽菸一段時間）時：

你會因為不能抽菸而無法專心嗎？

你會因為不能抽菸而感到容易被激怒嗎？

你會感到強烈的抽菸需求或渴望抽菸嗎？

你會因為不能抽菸而感到緊張、不安或焦慮嗎？



我們相信，兩根菸之間無慾期的增長，是因為戒斷相關適應會在禁菸期的前幾個星期內消失。不過，持續抽菸之後，戒斷相關適應迅速產生，而且在往後的幾個星期，持續抽菸者發現他們必須抽得跟以前一樣多才行。

不過我們也發現，三個月以上的戒菸者，不會有額外的戒斷潛伏期變化。即便是在戒菸多年之後，持續抽菸的程度也約是戒菸前的40%，通常是每天六、七根左右。這項發現暗示著，耐受性的增加是永久的；持續抽菸者永遠無法像新手一樣，一根香菸就可以壓抑住那麼多的渴望。換言之，癮君子的腦子永遠無法回到最初的状态。

但如果依賴相關耐受性會刺激慾求系統且永不消失，為何以前是癮君子的人不會一直抽菸下去呢？我們的研究對象無法告訴我們，為何他們對尼古丁的渴望減低，因此我從致敏平衡理論來推測。我的推論是，戒菸者必須發展出戒菸相關適應措施，來模擬尼古丁的作用，以抑制慾求系統並回復平衡。停止抽菸並不會讓大腦無聲無息地回復正常功能，而是引發神經的重塑，在這段變動期間，已經戒菸者的腦子裡會出現新的適應，由於這些適應，已經戒菸者的腦子既不像癮君子，也不像不吸菸者。

為檢驗這個推論，史羅金與同事比較了未給予尼古丁之前、給予尼古丁時、戒斷中，以及長期戒斷後的大鼠的腦。他們的證據清楚指出，大鼠腦皮質透過乙醯膽鹼與血清張力素來傳遞訊息的神經元，其功能有明顯的改變，這些改變只有急性戒斷期間才會出現。一如所料，「已戒菸鼠」腦中產生的適應，不會出現在「抽菸鼠」或「不抽菸鼠」身上。而且，韓國天主教大學醫學院的林熙真（音譯）及同事研究促進神經可塑性的腦源神經營養因子，發現戒菸者的腦子有重塑的現象，已經戒菸者在戒菸兩個月之後，其含量增至三倍。

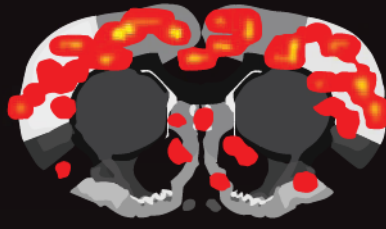
尼古丁對腦的作用

最近的研究證實，尼古丁會迅速改變大腦生理。作者與美國麻州大學醫學院比較神經影像中心的金恩（Jean A. King）連續五天給予大鼠尼古丁後，利用功能性磁共振造影來測量腦部的代謝活性。第一劑尼古丁造成的反應較有限（左邊影像的紅色區域），但第五劑的腦活性（右邊影像）就更廣泛與更強烈許多（黃色區域）。這些結果指出，腦子很快就對尼古丁產生致敏性，幾劑尼古丁之後就出現成癮現象。

給予第一劑尼古丁後的腦影像



給予第五劑尼古丁後的腦影像



因此戒菸相關適應似乎可以藉由抑制慾求系統來對抗依賴相關適應，終至不再迫使已戒菸者點上一根菸。環境中的吸菸提示還是有可能會引發菸癮，不過，長期戒菸者一旦受不了誘惑而再抽上一根，尼古丁就會再度強力抑制慾求系統的活性。之後戒菸相關適應將讓情勢更加惡化。因為這些適應模擬了尼古丁的效應，必須先被移除才能回復平衡，一旦尼古丁效應消退之後，依賴相關適應就又像脫韁野馬般地刺激慾求系統，在強烈慾求之下，持續抽菸者每天會需要六、七根香菸才能將狀況控制下來。

癮君子的新希望

這個成癮理論絕非是最流行的理論。我認為成癮性是個生理意外，由於許多人靠「成癮的根本在心理而非生理」這個假設吃飯，我不期望自己的想法會太受歡迎。無論致敏衡定理是否正確，很清楚的是，第一根菸的尼古丁就足以重塑大腦。雖然有人或許會質疑，該用哪種準則來正確診斷成癮，但無庸置疑的是，青少年在抽了第一根菸之後，很快就出現許多上癮的症狀，這個發現點出政府在拒菸宣傳上

增加經費的重要性（最近幾年的宣傳經費已經減少）。

要完全檢驗我的理論，研究人員需要可靠的方法來偵測人類的致敏性。我與麻州大學比較神經影像中心的金恩（Jean A. King）及其同事合作，利用fMRI證實大鼠的尼古丁致敏作用，比較大腦影像對第一劑尼古丁與四天後給予的第五劑尼古丁的反應指出，前扣帶回與海馬等區域的腦功能有顯著的變化。我們剛從NIDA獲得經費補助，利用fMRI來看抽菸者的致敏性，將來則想確定哪個腦區參與了抑慾系統與慾求系統。

我們的長期目標是要找出藥物，透過控制這些系統來治療或治癒菸癮。尼古丁取代療法雖然使戒菸成功率增加了兩倍，但失敗者還是遠遠多過成功者。致敏衡定理指出，我們需要的是一種可以抑制渴望、又不會刺激代償反應的療法，因為代償反應最後只會讓渴望更加惡化而已。更了解成癮的過程，也許可以協助研究人員發展新療法，把癮君子從尼古丁的泥淖中解放出來。

SA

黃榮棋 長庚大學醫學院生理暨藥理學科副教授，主要研究哺乳動物生物時鐘與細胞離子通道表現。

延伸閱讀

Measuring the Loss of Autonomy over Nicotine Use in Adolescents: The DANDY (Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youths) Study. Joseph R. DiFranza, Judith A. Savageau, Kenneth Fletcher, Judith K. Ockene, Nancy A. Rigotti, Ann D. McNeill, Mardia Coleman and Constance Wood in *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, Vol. 156, No. 4, pages 397–403; April 2002.

The Development of Symptoms of Tobacco Dependence in Youths: 30-Month Follow-up Data from the DANDY Study. Joseph R. DiFranza, Judith A. Savageau, Kenneth Fletcher, Judith K. Ockene, Nancy A. Rigotti, Ann D. McNeill, Mardia Coleman and Constance Wood in *Tobacco Control*, Vol. 11, No. 3, pages 228–235; September 2002.

A Sensitization-Homeostasis Model of Nicotine Craving, Withdrawal, and Tolerance: Integrating the Clinical and Basic Science Literature. Joseph R. DiFranza, Robert J. Wellman in *Nicotine & Tobacco Research*, Vol. 7, No. 1, pages 9–26; February 2005.