

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.14.026

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240529.1737.004\(2024-05-30\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240529.1737.004(2024-05-30))

环境烟草烟雾对未成年人认知功能的影响及机制^{*}

王 燕,付光英,盛 琪,童 瑾[△]

(重庆医科大学附属第二医院呼吸与危重症医学科,重庆 400010)

[摘要] 环境烟草烟雾(ETS)是室内空气污染物的一个主要来源,其成分有一氧化碳、铅、尼古丁和 4-甲基亚硝氨基-1-(3-吡啶基)-1-丁酮等。ETS 暴露会危害未成年人的记忆力和注意力等认知功能。该文就 ETS 暴露对未成年人认知功能的影响及相关机制给予阐述,以期为该领域的进一步研究提供参考。

[关键词] 环境烟草烟雾;未成年人;认知功能;机制;综述

[中图法分类号] R748 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)14-2216-04

Effects and mechanisms of environmental tobacco smoke on cognitive function in minors^{*}

WANG Yan, FU Guangying, SHENG Qi, TONG Jin[△]

(Department of Respiratory and Critical Medicine, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Environmental tobacco smoke (ETS) is a major source of indoor air pollutants, its compositions include carbon monoxide, lead, nicotine and methylnitrosamino-1-(3-pyridyl)-1-butanone, etc. ETS exposure can harm the cognitive functions such as memory and attention in minors. This paper elaborates the effects and related mechanism of ETS exposure on the cognitive functions of minors to provide reference for further research in this field.

[Key words] environmental tobacco smoke; minors; cognitive function; mechanisms; review

中国疾病预防控制中心 2018 年烟草调查结果显示,中国青少年吸烟率为 6.9%,尝试吸烟率为 19.9%,15~24 岁青少年电子烟使用率为 1.50%,1.8 亿儿童遭受二手烟(second hand smoking, SHS)的危害。未成年阶段是认知发育的关键时期,研究证明空气污染的暴露可导致神经元损伤^[1],环境烟草烟雾(environmental tobacco smoke, ETS)的暴露可导致未成年人注意力和语言能力下降,进而发生注意力缺陷/多动症(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)等认知功能障碍^[2]。为了更好地说明 ETS 对未成年人认知功能的影响,本文将从临床表现及相关机制等方面进行阐述。

1 ETS 对未成年人认知功能的影响

1.1 对记忆力的影响

CARBONI 等^[3]将小鼠分别暴露在烟草烟雾(cigarette smoke, CS)或电子烟蒸汽中,每天 3 次,每次 30 min,持续 7 周,最后 1 次暴露后进行空间物体辨别测试,辨别指数降低表明空间记忆缺陷。研究结果显示,与对照组比较,上述两组小鼠在 24 h 内空间记忆缺陷受损明显($P < 0.05$),延至 48 h,空间记忆受损更加明显(暴露于 CS 的小鼠 $P < 0.05$,暴露于电

子烟蒸汽的小鼠 $P < 0.01$),表明 CS 和电子烟蒸汽的暴露均会导致小鼠记忆缺陷。

HALL 等^[4]在对大鼠认知和行为障碍研究中评估大鼠的空间学习、工作及参考空间记忆,从妊娠前、妊娠到产后第 2 周对大鼠使用烟草烟雾提取物(tobacco smoke extract, TSE),然后放入 16 臂径向迷宫中进行测试。结果显示,暴露于低剂量 TSE ($0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)或尼古丁($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)对大鼠学习速度和工作记忆有明显影响($P < 0.05$),表现为学习速度较慢和工作记忆错误明显增加。

ROVIO 等^[5]对 3 596 名 3~18 岁儿童/青少年间接接触父母吸烟是否与中年认知功能有关的研究表明,暴露于父母吸烟的人群在中年情景记忆和学习不良的风险更高($OR = 1.38, 95\% CI: 1.08 \sim 1.75$),短期和空间工作记忆存在弱关联($OR = 1.25, 95\% CI: 0.98 \sim 1.58$),表明未成年接触 SHS 会造成中年后的认知功能障碍。

1.2 对 ADHD 的影响

ADHD 是未成年人常见的慢性神经精神疾病,中国大约 6.25%的未成年人患有 ADHD。LIU 等^[2]通过问卷调查、体格检查和生物标本(血、尿和便)数据,

对 2 477 名平均年龄为 7 岁的儿童进行了一项前瞻性队列研究,结果显示与父母无吸烟史和未接触过 SHS 的儿童比较,在妊娠前 1 年内父亲有吸烟史但母亲没有接触过 SHS 的儿童患 ADHD 的风险高 2.59 倍($OR=2.59, 95\%CI: 1.35\sim 4.98$),父母在妊娠期间吸烟并接触过 SHS 的儿童患 ADHD 的风险高 2.09 倍($OR=2.09, 95\%CI: 1.27\sim 3.44$),父母在妊娠前吸烟并接触过 SHS 的儿童患 ADHD 的风险高 1.96 倍($OR=1.96, 95\%CI: 1.19\sim 3.22$)。2 477 名儿童中 ADHD 的患病率为 4.2%,其中 7.0% 的父亲在妊娠前吸烟,7.6% 的父亲在妊娠期间吸烟。

RÜCKINGER 等^[6]通过前瞻性出生队列研究调查产前后在家中接触 ETS 对未成年人的影响,运用评估力量和困难问卷测量行为问题,根据子量表“情绪症状”“行为问题”“ADHD”“同伴关系问题”和“总困难”评分,经过 10 年随访发现长期接触 ETS 的未成年人中 7.9% 被确诊为 ADHD。产前后暴露于 ETS 与 ADHD 的相关性最强,是未暴露于 ETS 未成年人的 2 倍。在剂量效应方面,产前重度接触 ETS(母亲吸烟 >5 支/d)及轻度接触 ETS(母亲吸烟 <5 支/d)的未成年人与未接触 ETS 相比,患 ADHD 的风险更高,并存在量效正相关。

LIN 等^[7]对 48 612 名 2~14 岁未成年人的横断面调查发现,与 SHS 未暴露组比较,SHS 曾经暴露组和长期暴露组的未成年人患 ADHD 的风险明显增高($OR=1.50, 95\%CI: 1.36\sim 1.66$; $OR=2.88, 95\%CI: 2.55\sim 3.25$),患 ADHD 亚型(注意力不集中和/或多动冲动)的风险亦明显增高($OR=1.46, 95\%CI: 1.31\sim 1.62$; $OR=2.94, 95\%CI: 2.09\sim 4.13$)。该研究还发现,父亲在工作日和周末每天吸烟 ≥ 10 支的家庭与未成年人患 ADHD 和 ADHD 亚型(注意力不集中和/或多动冲动)有关($OR=1.48, 95\%CI: 1.28\sim 1.70$; $OR=2.25, 95\%CI: 1.29\sim 3.93$)。故 SHS 暴露可明显增加未成年人 ADHD 的患病风险。

2 CS 成分对未成年人认知功能的影响

目前发现,CS 中的一氧化碳(carbonic oxide, CO)、铅(plumbum, Pb)、尼古丁和 4-甲基亚硝氨基-1-(3-吡啶基)-1-丁酮[(4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, NNK)]可影响未成年人神经系统发育,导致认知功能障碍。

2.1 CO

CO 相关的认知功能障碍包括记忆力、注意力、执行功能、运动和视觉空间障碍,以及心理处理速度缓慢等。CO 与血红蛋白(hemoglobin, Hb)的亲合力是氧气(oxygen, O_2)的 250 倍^[8],可置换 Hb 中的 O_2 并阻止其充分输送到组织发生缺氧,短暂暴露于高水平 CO 可导致 CO 中毒^[9]。健康非吸烟者的平均碳氧血红蛋白(carboxyhemoglobin, COHb)为 1%,若 $>2\%$ 则考虑存在 CO 中毒,长期吸烟者的平均 COHb 为 7.45%,说明吸烟者处于慢性 CO 中毒状态。PAR-KINSON 等^[10]通过对 73 例 CO 中毒患者在中毒后

第 1 天、6 周和 4 个月进行神经认知测试,30% 中毒者有认知功能障碍后遗症。

2.2 Pb

Pb 可损害中枢和周围神经系统,是 ADHD 重要致病因素之一^[11],特别是未成年人持续低水平 Pb 暴露可导致注意力、学习、记忆及执行能力受损^[12]。LI 等^[13]在小鼠从妊娠到断奶期的饮用水中加入乙酸 Pb,收集幼崽的血液和脑组织进行金属和蛋白质分析,并于产后第 21 天通过莫里斯水迷宫测试幼崽的学习和记忆能力。结果显示,围产期 Pb 暴露导致后代血液、海马体和大脑皮质中的 Pb 水平呈剂量依赖性增加($P<0.05$)。相比对照组,Pb 暴露组学习能力受损更加明显($P<0.05$)。钙黏蛋白-2(Clctn-2)是钙黏蛋白超家族的成员,其功能是调节突触后的活动,在学习和记忆中具有调节的作用,它的缺失可导致多动症及空间学习和记忆缺陷。研究还发现^[13],围产期暴露于 0.1%、0.2% 和 0.5% Pb 的小鼠后代,Clctn-2 在其海马体中表达分别降低 39.2%、76.5% 和 96.1%,在大脑皮层中表达分别降低 12.5%、59.4% 和 78.1%,说明 Pb 会改变后代中 Clctn-2 的表达,从而导致 Pb 诱导的学习缺陷。

OUYANG 等^[14]将 Pb 阳性精子大鼠分别暴露在 0% 醋酸铅(CON 组)、0.05% 醋酸铅(LLG 组)和 0.20% 醋酸铅(HLG 组)环境中至大鼠妊娠出生后第 97 周,对它们进行莫里斯水迷宫测试、 Pb^{2+} 内容分析、透射电子显微镜、细胞凋亡、活性氧的产生和细胞内游离钙离子(Ca^{2+})浓度监测。结果显示,Pb 暴露会导致大鼠海马体神经元中游离 Ca^{2+} 水平的升高(LLG 组升高 23.71%,HLG 组升高 40.59%),从而导致细胞氧化损伤和细胞凋亡,并伴有 Ca^{2+} 信号通路相关蛋白表达障碍。 Ca^{2+} 水平升高还可能在 Pb 暴露诱导大鼠海马体神经元的神经毒性的认知功能障碍中起作用,并降低海马体中钙激活蛋白激酶 II 和环腺苷效应元件结合蛋白的水平,影响认知功能的信号通路。Pb 暴露还可以使细胞内 RyR3 的浓度增加,导致老年海马体神经元细胞内游离 Ca^{2+} 水平升高,从而对暴露的神经元造成不可逆的损伤,最终导致学习和记忆功能障碍。

2.3 尼古丁

尼古丁具有高脂溶性^[15],是 CS 中主要精神活性成分^[16],被认为是主要的神经致畸剂,可以对大脑生化和行为产生急慢性影响^[17]。海马体是记忆和学习的关键区域,尼古丁可严重影响海马体,导致其持续的分子变化和损伤。未成年人神经系统的可塑性强,所受影响较成人更明显。

POLLI 等^[18]研究了产前尼古丁暴露对小鼠海马体神经元谷氨酸能信号传递,以及对小鼠学习、注意力和冲动性的影响。研究发现,产前尼古丁暴露会导致海马体谷氨酸受体和亚单位的表达水平升高,同时对 CA1 锥体神经元的 AMPA 和 NMDA 受体功能产生影响,表现为 GluA2 缺失的受体增加和 GluN2A 含

量减少。此外,产前尼古丁暴露还会导致小鼠在连续执行任务中的学习能力下降、注意力减弱和冲动性增加。

可替宁是尼古丁的代谢物,血或尿可替宁被评价为 SHS 暴露的生物标志物。KIM 等^[19]对 520 例未成年人[ADHD 200 例、自闭症(autism spectrum disorder, ASD)67 例、正常对照 253 例]进行认知功能评估。结果显示,尿可替宁水平与 ADHD($OR=1.55$, $95\%CI:1.05\sim2.30$)和 ASD($OR=1.89$, $95\%CI:1.12\sim3.21$)的比值增加有关,主要表现为行为适应和认知功能下降,表明 SHS 暴露与 ADHD 和 ASD 的临床症状呈正比关系。

有研究发现,尼古丁对认知功能存在一定有益的影响。ALHOWAIL^[20]发现,尼古丁可以通过增强蛋白激酶 B 活性和刺激磷脂酰肌醇 3-激酶信号传导来改善认知功能障碍,通过磷脂酰肌醇 3-激酶信号传导调节学习和记忆过程,也可以激活甲状腺受体信号通路,改善甲状腺功能减退引起的记忆障碍,最终可改善阿尔茨海默病的认知功能障碍,还可以通过抑制应激性蛋白去乙酰化酶 Sirtuin6 减缓帕金森病的运动障碍和记忆障碍^[21]。

2.4 NNK

NNK 是一种烟草特异性致癌物。GHOSH 等^[22]发现,NNK 可激活小鼠常驻小胶质细胞和星形胶质细胞,引起大脑炎症改变并造成神经元损伤,导致认知和学习能力下降,记忆力减退和情绪变化^[23]。SHS 是 NNK 暴露的一种接触途径,长期低剂量 NNK(0.5 mg/kg)摄入即可造成神经元不可逆损害,导致认知能力降低^[24]。

3 小 结

有研究^[24]调查了英国 1998—2018 年 49 460 名儿童接触家庭 SHS 的趋势,发现 2018 年无烟家庭较 1998 年增加了 30.3%,其中在 2007 年推进实施公共场所禁烟相关法案以来,无烟家庭比例增加速度更快。因此,禁止公共场所吸烟可减少儿童家庭 SHS 的暴露。

综上所述,ETS 的暴露对未成年的大脑神经发育造成了非常大的影响,其主要表现为注意力、记忆力下降及 ADHD 等。虽然 ETS 中的尼古丁在戒烟戒断反应治疗中及帕金森的治疗中也存在一定的积极作用,但大量文献综述得出,ETS 的暴露对青少年的大脑神经发育的伤害远远高于积极的治疗作用。因此,应减少 ETS 的暴露,保护未成年人健康成长。

参考文献

[1] CHRISTENSEN G M, ROWCLIFFE C, CHEN J, et al. In-utero exposure to indoor air pollution or tobacco smoke and cognitive development in a South African birth cohort study[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 834: 155394.

[2] LIU D, REN Y, WU T, et al. Parental smoking exposure before and during pregnancy and offspring attention-deficit/hyperactivity disorder risk: a Chinese child and adolescent cohort study[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 1017046.

[3] CARBONI L, PONZONI L, BRAIDA D, et al. Altered mRNA levels of stress-related peptides in mouse hippocampus and caudate-putamen in withdrawal after long-term intermittent exposure to tobacco smoke or electronic cigarette vapour[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 599.

[4] HALL B J, CAULEY M, BURKE D A, et al. Cognitive and behavioral impairments evoked by low-level exposure to tobacco smoke components: comparison with nicotine alone[J]. *Toxicol Sci*, 2016, 151(2): 236-244.

[5] ROVIO S P, PIHLMAN J, PAHKALA K, et al. Childhood exposure to parental smoking and midlife cognitive function[J]. *Am J Epidemiol*, 2020, 189(11): 1280-1291.

[6] RÜCKINGER S, RZEHA K P, CHEN C M, et al. Prenatal and postnatal tobacco exposure and behavioral problems in 10-year-old children: results from the GINI-plus prospective birth cohort study[J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118(1): 150-154.

[7] LIN L Z, XU S L, WU Q Z, et al. Association of prenatal, early postnatal, or current exposure to secondhand smoke with attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(5): e2110931.

[8] KASHFI K, PATEL K K. Carbon monoxide and its role in human physiology: a brief historical perspective [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 204: 115230.

[9] WEAVER L K. Carbon monoxide poisoning[J]. *Undersea Hyperb Med*, 2020, 47(1): 151-169.

[10] PARKINSON R B, HOPKINS R O, CLEAVINGER H B, et al. White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning[J]. *Neurology*, 2002, 58(10): 1525-1532.

[11] WANG T, ZHANG J, XU Y. Epigenetic basis of lead-induced neurological disorders[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(13): 4878.

[12] ROONEY J P K, WOODS N F, MARTIN M D, et al. Genetic polymorphisms of GRIN2A and GRIN2B modify the neurobehavioral effects of low-level lead exposure in children[J]. *Environ Res*, 2018, 165: 1-10.

[13] LI N, CAO S, YU Z, et al. Perinatal lead expo-

sure alters calsyntenin-2 and calsyntenin-3 expression in the hippocampus and causes learning deficits in mice post-weaning[J]. *Biol Trace Elem Res*,2021,199(4):1414-1424.

[14] OUYANG L,ZHANG W,DU G,et al. Lead exposure-induced cognitive impairment through RyR-modulating intracellular calcium signaling in aged rats[J]. *Toxicology*,2019,419:55-64.

[15] HE B,ZHANG Q,GUO Y,et al. Prenatal smoke (Nicotine) exposure and offspring’s metabolic disease susceptibility in adulthood[J]. *Food Chem Toxicol*,2022,168:113384.

[16] CASTRO E M,LOTFIPOUR S,LESLIE F M. Nicotine on the developing brain[J]. *Pharmacol Res*,2023,190:106716.

[17] LESLIE F M. Unique, long-term effects of nicotine on adolescent brain[J]. *Pharmacol Biochem Behav*,2020,197:173010.

[18] POLLI F S,IPSEN T H,CABALLERO-PUNTI-VERIO M,et al. Cellular and molecular changes in hippocampal glutamate signaling and alterations in learning, attention, and impulsivity following prenatal nicotine exposure [J]. *Mol Neurobiol*,2020,57(4):2002-2020.

[19] KIM K M,LIM M H,KWON H J,et al. Associations between urinary cotinine and symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder[J]. *Environ Res*,2018,166:481-486.

[20] ALHOWAIL A. Molecular insights into the benefits of nicotine on memory and cognition (Review) [J]. *Mol Med Rep*,2021,23(6):398.

[21] LINDSON N,CHEPKIN S C,YE W,et al. Different doses,durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2019,4(4):CD013308.

[22] GHOSH D,MISHRA M K,DAS S,et al. Tobacco carcinogen induces microglial activation and subsequent neuronal damage[J]. *J Neurochem*,2009,110(3):1070-1081.

[23] VASIC V,BARTH K,SCHMIDT M H H. Neurodegeneration and neuro-regeneration-Alzheimer’s disease and stem cell therapy[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(17):4272.

[24] TATTAN-BIRCH H,JARVIS M J. Children’s exposure to second-hand smoke 10 years on from smoke-free legislation in England: cotinine data from the Health Survey for England 1998–2018[J]. *Lancet Reg Health Eur*,2022,15:100315.

[25] MOORE B F,SHAPIRO A L,WILKENING G,et al. Prenatal exposure to tobacco and offspring neurocognitive development in the healthy start study[J]. *J Pediatr*,2020,218:28-34.

(收稿日期:2023-08-19 修回日期:2024-04-25)
(编辑:唐 璞)

(上接第 2215 页)

内缓释系统(曼月乐环)治疗子宫内膜增生的临床疗效分析[J]. *生殖医学杂志*,2017,26(4):336-340.

[34] 邓梅先,何莉莉,柯水香,等. 宫内节育系统与手术治疗子宫内膜异位症对妊娠率的影响[J]. *中国计划生育学杂志*,2021,29(12):2517-2521.

[35] GRUBER T M,MECHSNER S. Pathogenesis of endometriosis:the origin of pain and subfertility[J]. *Cells*,2021,10(6):1381.

[36] 郭春风,黄修菊,陈艳霞,等. 左炔诺孕酮缓释疗法对子宫内膜异位症患者术后卵巢功能及 hs-CRP 水平的影响[J]. *中国妇幼保健*,2018,33(7):1509-1511.

[37] MOAWAD G,YOUSSEF Y,FRUSCALZO A,et al. The present and the future of medical therapies for adenomyosis: a narrative review [J]. *J Clin Med*,2023,12(19):6130.

[38] BARLOW-EVANS R,JAFFER K,BALOGUN M. Migration of a Nexplanon contraceptive implant to the pulmonary artery[J]. *BMJ Case Rep*,2017,2017:bcr2017219259.

[39] Faculty of Sexual & Reproductive Health Care. UK medical eligibility criteria for contraceptive use (UKMEC 2016) [EB/OL]. [2023-10-04]. <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/external/ukmec-2016-digital-version>.

[40] 韦佳佳,李晶晶,陈赛琼,等. 依托孕烯植入剂与左炔诺孕酮宫内缓释系统的非避孕益处比较[J]. *中国计划生育和妇产科*,2019,11(10):71-75.

(收稿日期:2023-12-29 修回日期:2024-04-14)
(编辑:冯 甜)