

尼古丁戒断综合征的性别差异及其神经生物学机制

王雪娇

西南大学, 重庆

Email: 1876171554@qq.com

收稿日期: 2020年12月25日; 录用日期: 2021年1月20日; 发布日期: 2021年1月29日

摘要

烟草成瘾至今仍是世界上许多国家主要的可预防的死亡和残疾原因, 而尼古丁戒断症状是成瘾后戒烟率低, 复吸率高的重要原因。本文将回顾尼古丁戒断症状在行为表现上的性别差异, 并从激素和神经递质系统两个层面来分析这种性别差异的神经生物学机制。综合实验研究发现了, 女性通常比男性有更严重的戒断症状, 更难以戒烟, 而戒烟后产生更强烈的焦虑或抑郁情绪是女性更容易复吸的重要原因。从激素层面上分析, 女性的HPA轴对环境变化更加敏感, 戒断会引起更大强度的应答, 使得女性的焦虑程度更重, 也更容易感受到压力而复吸; 此外孕酮可能会在一定程度上缓解戒断后HPA轴激素增加引起的焦虑情绪, 而雌二醇的增加会加重负面情绪, 所以推测女性在生殖周期中的卵泡期复吸的可能性更大。从递质系统水平分析, 发现烟碱乙酰胆碱受体(nAChRs) $\beta 2$ 亚基主要促进了男性中尼古丁戒断症状的形成, $\alpha 5$ 亚基主要在女性的尼古丁戒断中起抑制作用; 而多巴胺系统在其中的调控作用更加复杂。文献研究表明, 将性别作为尼古丁戒断症状研究中的一个因素将提高我们在个性化戒烟项目中的成功率。

关键词

尼古丁戒断症状, 性别差异, HPA轴, 卵巢激素, 烟碱乙酰胆碱系统, 多巴胺系统

Gender-Dependent Effects and Neurobiological Mechanisms in Nicotine Withdrawal Syndrome

Xuejiao Wang

Southwest University, Chongqing

Email: 1876171554@qq.com

Received: Dec. 25th, 2020; accepted: Jan. 20th, 2021; published: Jan. 29th, 2021

Abstract

Tobacco addiction remains a major cause of preventable death and disability in many countries of the world, and nicotine withdrawal syndrome is important reason for low rate of smoking cessation and high rate of relapse. This paper will review the sex differences in behavioral manifestations of nicotine withdrawal syndrome and analyze the neurobiological mechanisms of this gender difference from the perspectives of hormone and neurotransmitter systems. A combination of experimental studies has found that women tend to have more severe withdrawal symptoms than men and are less likely to quit smoking, and that higher levels of anxiety or depression after quitting smoking may explain why women are more likely to relapse. From the perspective of hormones, women's HPA axis is more sensitive to environmental changes. Withdrawal will cause a stronger response, which makes women more anxious and more likely to feel pressure and relapse. In addition, progesterone may relieve the anxiety caused by the increase of HPA axis hormone after withdrawal to a certain extent, while the increase of estradiol will aggravate the negative emotions, so women are more likely to relapse during the follicular phase of the reproductive cycle. At the transmitter system level, the nicotinic acetylcholine receptor (nAChRs) 2 subunit was found to promote nicotine withdrawal symptoms in males, and the 5 subunit was found to inhibit nicotine withdrawal in females. The role of the dopamine system is more complex. The literature suggests that using gender as a factor in nicotine withdrawal symptoms research will improve our success rate in personalized cessation programs.

Keywords

Nicotine Withdrawal Syndrome, Gender Differences, HPA Axis, Ovarian Hormone, Nicotinic Acetylcholine System, Dopamine System

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

吸烟作为一个重大的公共卫生问题,仍然是中国和其他国家可预防的主要死亡和残疾原因。据估计,2015 年全球每天有 9.331 亿烟民,超过 600 万人(占全球死亡人数的 11.5%)死于吸烟,其中中国至少有 100 万烟民(Liao et al., 2018)。中国是世界上吸烟人数最多的国家,占全球吸烟总人数的 40%以上(Liao et al., 2018)。与许多国家,特别是欧洲国家相比,中国的吸烟率仍处于较高的水平,这就需要进一步加强对中国烟民的戒烟干预(Liao et al., 2018)。

吸烟成瘾分为三个阶段,成瘾的形成,戒断,以及渴求阶段。尼古丁是烟草中的致瘾成分,戒烟后产生的尼古丁戒断症状是导致人们戒烟失败、复吸的最主要的原因(Battle, 2013)。尼古丁戒断症状是尼古丁戒断后出现的一系列情感性和躯体性症状,反映了因尼古丁缺乏而造成的脑神经化学失衡(Myers, Taylor, Moolchan, & Heishman, 2008)。人类尼古丁戒断症状包括易怒、生气、沮丧、焦虑、抑郁等。动物模型上尼古丁戒断症状包括躯体症状,如咀嚼、牙齿打颤、颤抖、眼睑下垂、喘息、打哈欠等,以及情感/认知症状,如快感缺失、焦虑、容易应激等。尼古丁戒断产生的这一系列影响可能会加重戒断前已经存在的认知或情绪方面的损害,然后尼古丁的重新摄入会改善这些损害从而导致尼古丁的负强化作用(Battle, 2013)。

临床报告表明,相比于男性,女性更容易使用烟草(Pauly, 2008; Perkins & Scott, 2008),而更不容易戒烟,戒烟后会产生更严重的戒断症状(Weinberger, Platt, Shuter, & Goodwin, 2016),并且女性戒烟后患焦虑抑郁等情绪障碍的可能性更大(Schnoll, Patterson, & Lerman, 2007; Xu et al., 2008)。尽管社会环境因素在很大程度上影响着人类的吸烟行为,但越来越多的动物实验研究表明,尼古丁成瘾的每个阶段都存在着基于行为学和神经生物学的性别差异,包括戒断阶段(Becker & Koob, 2016)。因此本文将回顾以往尼古丁戒断症状的性别差异的相关研究,确定性别在神经生物学机制上的差异对戒断症状的调控作用,为设计对性别敏感的戒烟方法提供思路,从而提高戒烟率。

2. 尼古丁戒断症状行为表现的性别差异

在临床研究中发现,女性吸烟者在戒烟和保持吸烟节制方面的困难更大(Pauly, 2008)。在一项跨越3年的美国成年戒烟情况的研究中(Weinberger et al., 2016),女性比男性更有可能出现戒断症状,出现更多的戒断症状,与戒断相关的不适,以及由此引发的复吸。所有这些由戒断引发的负面情绪都在再次吸烟后得到了同等程度的缓解,随着香烟中尼古丁剂量的增加,男性(而非女性)对尼古丁的渴望程度、感知到的尼古丁含量以及对香烟的喜爱程度都随之增加,而女性对尼古丁含量的变化不敏感(Faulkner et al., 2018)。另一方面,女性中戒断症状与精神疾病或其他并发症的共患率比男性要高(Fluharty, Taylor, Grabski, & Munafò, 2017; Tidey & Miller, 2015)。一项跨越9年的研究,证实了吸烟会增加患糖尿病的风险,相关度依赖于吸烟的剂量。其中在因为身体原因不得不戒烟的人中,女性戒烟后患糖尿病的相对风险度要高于男性(Liu et al., 2018)。与其他吸烟的成年者相比,患有各种精神疾病的人吸烟率更高,对尼古丁的依赖性更强,戒烟的可能性更小。一般来说,精神疾病的患病率存在性别差异,比如女性更可能被诊断出情绪障碍和焦虑,而男性物质使用障碍的可能性更大。现有数据证实了,高度抑郁和焦虑的人更难戒烟和保持戒烟状态。性别不仅缓和了某些确诊的精神病与戒断症状之间的关系,也可能缓和了其复吸之间的关系(Fluharty et al., 2017)。因此尼古丁戒断症状确实存在性别差异性的在行为表现,且在人类研究中主要表现在焦虑抑郁等负面情绪上。

在临床前的动物模型研究中,也发现了在尼古丁戒断时存在的性别差异。在光线昏暗与明亮两种环境中,观测SD大鼠的躯体戒断症状,发现在昏暗的环境雌性大鼠比雄性表现出更多的戒断行为,而在明亮的环境中并没有显著的性别差异(Hamilton, Berger, Perry, & Grunberg, 2009)。但另一项研究结果与之相反,在青春期SD大鼠中,雌雄性均表现出明显的躯体戒断,但无性别差异;在LE青春期大鼠中,尼古丁7天给药后戒断后的躯体症状统计结果暗示,雄性大鼠会表现出明显的戒断行为,而雌性大鼠无明显的戒断行为(Hamilton, Perry, Berger, & Grunberg, 2010)。因此躯体戒断症状的性别差异可能随着年龄不同基因型不同而有不同的表现。此外,与雄性小鼠相比,雌性小鼠在高架十字迷宫上会表现出更多焦虑样行为(Caldarone, King, & Picciotto, 2008; Correa, Flores, Carcoba, Arreguin, & O'Dell, 2019)。在成年大鼠模型的旷场实验中也有同样的发现,但是在青春期大鼠中不存在性别差异(Torres, Gentil, Natividad, Carcoba, & O'Dell, 2013)。这表明性别对成年啮齿类动物的戒断后的焦虑样行为有更强的调节作用,而在青春期时这一因素不敏感。在抑郁样行为的研究中,性别也表现出了调节作用(Ribeiro-Carvalho et al., 2011; Weinberger, Maciejewski, McKee, Reutenauer, & Mazure, 2009),随着使用行为测试范式及戒断时间的不同,有不同的表现。

阻碍戒烟成功的另一个主要原因是尼古丁对认知功能的影响。在与烟碱乙酰胆碱受体(nAChRs)结合后,尼古丁会影响感觉、运动、注意力处理和执行功能、学习和记忆许多方面的功能,戒断后依赖者的注意力和认知功能会受损,而吸烟或服用另一种形式的尼古丁则会使这种下降趋势变缓(Heishman, 1999)。有少量研究证实了戒烟对男性和女性在记忆和认知的影响方面可能存在的差异。例如,有研究表明,重

度吸烟者戒烟后, 男性的记忆力显著降低, 但没有降低女性的记忆力(Merritt, Cobb, & Cook, 2012)。然而在注意力缺陷障碍患者中的一项研究显示, 与男性相比, 女性吸烟后注意力会在更大程度上得到改善, 而戒断后导致的反应抑制的损害更大(McClermon et al., 2008; Ribeiro-Carvalho et al., 2011)。因此这种认知缺陷的性别差异可能是针对不同的人群有特异性的, 同时戒烟药物对认知缺陷的治疗方面也存在着性别差异(Ashare & McKee, 2012; Poltavski, Petros, & Holm, 2012)。

尼古丁戒断综合症在男性和女性中的表现程度确实存在着差异, 探究这些行为差异背后的心理机制, 对不同性别的人实施不同的行为干预方式, 对提高戒烟率具有重要的作用。

3. 激素调节在尼古丁戒断症状的性别差异中的调节作用

由前文分析可知, 与男性相比, 戒烟后女性会在感受到更大程度的焦虑, 也更容易因为环境压力而复吸, 因此应激相关激素应该在这种性别差异中起着调控作用。另一方面也将从卵巢激素层面来分析尼古丁戒断症状的性别差异。

3.1. 应激相关激素

下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质(hypothalamic-pituitary-adrenocortical, HPA)轴, 有下丘脑垂体肾上腺组成, 调节机体对应激的适应性反应。激活下丘脑室旁核(PVN)的 HPA 轴神经元, 释放促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)和精氨酸加压素(AVP), 刺激垂体前叶产生和分泌促肾上腺皮质激素(ACTH)。压力是戒烟后复吸的一个常见的主要的诱因, 因此研究吸烟者在成瘾过程中的应激系统的变化, 以及其是怎么促使复吸的, 被认为是帮助吸烟者成功戒烟的一个有效的途径。吸烟会急速地激活 HPA 轴, 增加 HPA 轴激素的释放, 研究表明这与香烟中的尼古丁含量呈正相关(al' Absi, 2006)。而不同性别间的 HPA 轴敏感性不同, 面对同样的压力时, HPA 轴的应答强度可能不同, 从而导致不同的行为表现或行为选择。雌性大鼠的 HPA 轴对环境变化更加敏感, 这也是女性比男性更容易在压力大的情况下吸烟的原因。在尼古丁戒断期间, HPA 轴在不同性别间的行为表现差异上起着重要的调节作用(Faraday, Blakeman, & Grunberg, 2005)。雌性大鼠在尼古丁戒断期间表现出更高的促肾上腺皮质激素水平的增加。持续尼古丁暴露后, 皮质酮仅在女性对尼古丁的反应中升高, 而在戒断期的沉淀后, 皮质酮的反应升高(Gentile et al., 2011)。在其他研究中, 与雄性老鼠相比, 雌性老鼠表现出更严重的尼古丁戒断症状, 包括更严重的应激反应。因此, HPA 轴激素的敏感性及其戒断后表达水平上的性别差异性变化, 调控着性别差异性的应激反应。

3.2. 卵巢激素

女性生殖周期分为四个阶段, 卵泡期(当卵泡发育时, 卵巢分泌雌二醇), 随后迅速增加的雌二醇, 引发促黄体生成素激增, 诱导排卵, 最后进入黄体期, 从黄体释放相对高浓度的雌二醇和黄体酮。在整个周期内, 黄体酮和雌二醇两种激素水平波动较大, 被认为可能是尼古丁戒断症状的性别差异产生的物质基础(Wetherill, Franklin, & Allen, 2016)。这两种激素除了促进第二性征的发育成熟外, 对中脑边缘多巴胺系统有直接的影响, 从而影响成瘾的形成(Czoty et al., 2009; Lynch, Roth, & Carroll, 2002)。

生殖期内不同阶段的研究发现, 选择在卵泡期戒烟的女性, 对环境中的负面影响更加敏感, 容易受到影响, 复吸的可能性更大(Allen, Allen, Lunos, & Hatsukami, 2009)。在一项探究经皮激素替代疗法(HRT)对绝经女性短期戒烟的戒断症状的研究中, 发现在戒烟前两周使用雌二醇经皮治疗, 与使用安慰剂的女性相比, 抑郁症状显著增加(Allen, Hatsukami, & Christianson, 2003)。因此戒烟期间, 雌二醇激素水平的增加, 可能通过增加吸烟者的负面情绪, 从而增加女性的尼古丁戒断症状(Pang et al., 2018), 使其更容易复发。而黄体酮的增加会降低吸烟者对尼古丁的主观药效以及对尼古丁的渴求, 增加其认知能力(DeVito,

Herman, Waters, Valentine, & Sofuoglu, 2014; Pang et al., 2018)。在啮齿类动物模型研究中发现, 尼古丁药物戒断后, 血浆及大脑皮层中的孕酮水平增加, 肾上腺切除后, 药物效果被消除, 因此尼古丁戒断后 HPA 轴激活, 孕酮水平随之变化增加, 从而缓解了与戒断的焦虑样行为(Concas et al., 2006), 降低了对尼古丁的渴求。在切除卵巢的尼古丁戒断雌性大鼠模型中, 与未切除的大鼠相比, 没有观察到焦虑样行为及应激相关基因的表达水平的增加(Torres, Pipkin, Ferree, Carcoba, & O'Dell, 2015), 这在一定程度上反应了, 尼古丁戒断引起的应激反应是由卵巢激素引起的。因此黄体酮和应激激素相互调节, 共同调控着尼古丁戒断后的与应激相关的行为, 黄体酮会缓解尼古丁戒断症状。然而, 也有部分研究表明, 黄体期戒烟比卵泡期戒烟有更严重的戒断症状(Allen, Allen, Lunos, & Pomerleau, 2010), 因此卵巢激素与戒断症状之间的关系仍然不清晰, 还需要更深入的探索, 来为女性戒烟提供最佳干预类型和干预时机。

4. 尼古丁戒断症状的性别差异的神经递质系统的调节

尼古丁成瘾过程中, 烟碱乙酰胆碱受体(nAChR)出现耐受性, 对尼古丁的敏感性降低, 为了维持环路水平的稳态, 神经元上的 nAChR 上调, 这是一种重要的适应性变化, 也是尼古丁成瘾的基础。nAChR 分为多种亚型, 在脑内神经环路中广泛分布, 调节几乎所有神经递质的释放, 因此长期接触尼古丁可能导致脑内神经传递的整体改变。随后又创造出新的平衡, 需要尼古丁来维持。当尼古丁戒断后, 新的平衡被破坏, 中枢神经系统会处于一种非稳态的状态, 从而尼古丁戒断症状发生。而多巴胺系统的适应性变化是成瘾的主要特征, 因此本文将主要针对 nAChRs 和多巴胺这两种神经递质系统的变化进行分析, 探究其在尼古丁戒断症状中的调控作用。

正如前文提到的, 男女性在戒断症状的表现中存在差异, 而这种差异的存在神经解剖层面或者神经生物层面的原因仍不是十分清晰, 这里对近年来的研究成果做了简单的总结。

4.1. 烟碱乙酰胆碱系统

烟碱型乙酰胆碱受体(nAChRs)广泛分布于哺乳动物的中枢神经系统(CNS), 通常对乙酰胆碱(ACh)作出反应, 调节神经元的兴奋性和突触通讯(Dani & De Biasi, 2001)。尼古丁反复与脑中的盐碱一些烟碱乙酰胆碱受体结合, 使其产生耐受性, 是尼古丁成瘾的基础, 也是尼古丁戒断症状出现的基础(Benowitz, 1999), 因此 nAChRs 在尼古丁戒断症状的性别差异中起着非常重要的作用。在 20 世纪末就有研究者证实了慢性尼古丁给药和戒断后大鼠神经元 nAChR 结合改变的性别差异。慢性尼古丁给药后, 雄鼠的全脑 nAChRs 结合显著上调, 这种上调在戒断 20 天后消失, 而雌鼠中并未发现显著变化(Koylu, Demirgoren, London, & Pogun, 1997)。烟碱受体有多种亚基类型, 作用各异, 其中 $\alpha 4\beta 2$ 含量最为丰富, 被认为是尼古丁成瘾形成的主要调节因子(Dani & De Biasi, 2001), 尤其是 $\beta 2$ 亚基。中断 $\beta 2$ 亚基基因的消除了尼古丁带来的行为学效应, 将该基因重新插入腹侧被盖区可以恢复对尼古丁的行为反应(Cosgrove et al., 2012)。在戒烟 9 个小时后的受体显像证明男性群体中, 吸烟者的纹状体, 皮层和小脑脑区中的 $\beta 2$ -nAChR 可用性明显高于不吸烟者, 而女性吸烟者与非吸烟者之间没有发现该差异(Cosgrove et al., 2012), 啮齿类动物尼古丁戒断模型中同样发现脚间核中 $\beta 2$ -nAChR 基因仅在雄鼠中增加在雌鼠中没有增加(Simmons & Gould, 2014)。另一在尼古丁成瘾中起抑制作用的亚基 $\alpha 5$, 在尼古丁依赖形成后, 其在雄性大鼠中比雌鼠中有更大的下调(Correa et al., 2019), 戒断后仅在雌鼠脚间核中的基因表达水平升高(Simmons & Gould, 2014)。因此 $\beta 2$ 和 $\alpha 5$ 对尼古丁戒断症状的调控有着性别差异, $\beta 2$ 主要在促进了男性中尼古丁戒断症状的形成, $\alpha 5$ 主要在女性的尼古丁戒断中起抑制作用。当然还有其他 nAChRs 亚基可能在其中发挥着重要作用, 这需要将来更多的研究来探索。这些发现为尼古丁戒断症状和使用 NRT 治疗效果的性别差异提供了一种可能的神经化学解释。

4.2. 多巴胺能系统

多巴胺能系统发源于腹侧被盖区(VTA)和黑质(SN)两个脑区,调节着许多边缘皮层(NAC, MpfC 等)神经元的活性。DA 的释放通过编码奖赏预测误差与奖赏显著性信号,调控目标导向行为,在以尼古丁成瘾过程中发挥着重要的作用。尼古丁通过与烟碱乙酰胆碱受体结合,激活胆碱能系统,增强中脑边缘系统,主要是 VTA 脑区的 DA 神经元活性,从而影响多巴胺能系统。停止摄入尼古丁后,中脑边缘的 DA 释放降低,随后伏隔核中的 DA 释放也降低,这被认为是尼古丁戒断症状出现的主要起因,也可能是调控尼古丁戒断症状性别差异的脑区,有研究者(Carcoba, Flores, Natividad, & O'Dell, 2018)对其进行了深入探究。雌性大鼠均接收连续的慢性尼古丁给药,14 天后注射美加明进行药物戒断,收集 NAc 透析液对其中的神经递质进行定量分析,结果表明与雄性大鼠相比,雌性大鼠在 NAc 表现出更大程度的多巴胺神经递质的下降,这与雌鼠在 NAcc 中多巴胺 D1R 的 Mrna 水平比雄鼠有更大幅度下降这一实验结果是一致的(Torres, Pipkin, Ferree, Carcoba, & O'Dell, 2015)。因为 D1R 受体是一种位于突触后膜的受体,DA 释放的下降导致其上调,这是机体的一种代偿机制,缓解 DA 能神经元活性降低带来的机体损害。在上文的神经递质定量分析中,还发现了 ACH 在两种性别间无差异的显著增高,这表明戒断症状的性别差异不是由 NAC 中的乙酰胆碱水平来调控的。同时,研究结果还发现尼古丁戒断引起 NAc 中雌性大鼠中 GABA 水平的更大幅度的增加,以及雌鼠谷氨酸递质水平的升高,雄鼠中谷氨酸递质反而降低。前人研究已经证实了(Simmons & Gould, 2014),来自 VTA 的 DA 能神经元投射到 NAC 的 GABA 和胆碱能中间神经元,和来自皮层的谷氨酸能神经元共同作用,调节目标导向行为。因此,在尼古丁戒断时,NAc 脑区的谷氨酸能神经元活性增强,使得下一级的 GABA 能神经元作用的抑制作用增强,从而使得 NAC 中多巴胺释放的显著降低。而 DA 浓度下调幅度的差异可能调控着尼古丁戒断症状表征性别差异。

4.3. 尼古丁引起的其他递质系统的适应性变化

纹状体阿片能系统与中脑多巴胺能神经元进行双向交流,相互密切调节彼此的活动,因此纹状体中的阿片肽系统在尼古丁成瘾中应该也发挥着重要的作用(Benowitz, 1999)。 μ -阿片受体在大脑多个区域表达,与尼古丁戒断症状的表达有关。据报道,性别是影响 μ -opioid 受体在中枢神经系统中表达的重要因素,因此推测,尼古丁戒断的性别差异有 μ -opioid 的参与(Dani & De Biasi, 2001)。临床前证据显示,五羟色胺转运体的表达水平和结合密度会被雌二醇和孕酮两种雌激素上调(McQueen, Wilson, Sumner, & Fink, 1999),在女性中的表达水平比在男性中高(Staley et al., 2001),因此吸烟以及戒烟对五羟色胺系统的影响可能存在性别差异,从而导致尼古丁戒断症状的性别差异。但是仍缺少研究证据支撑。

5. 结论

长期接触尼古丁会在许多神经递质和神经肽系统中产生神经适应。这些神经适应导致了尼古丁戒断相关的心理和行为症状,使尼古丁成瘾难以戒除。也有越来越多的证据表明尼古丁戒断症状存在着基于行为学和神经生物学的性别差异。本文通过文献研究发现,女性通常比男性有更严重的戒断症状,更难以戒烟,而戒烟后更强烈的焦虑或抑郁情绪的产生可能是女性更容易复吸的原因。从激素层面上分析,女性的 HPA 轴对环境变化更加敏感,戒断会引起更大强度的应答,使得女性的焦虑程度更重,也更容易感受到压力而复吸;另外孕酮可能会在一定程度上缓解戒断后 HPA 轴激素增加带来的焦虑情绪,而雌二醇的增加会加重负面情绪,所以女性在生殖周期中的卵泡期复吸的可能性更大。从递质系统水平分析,发现烟碱乙酰胆碱受体(nAChRs) $\beta 2$ 亚基主要促进了男性中尼古丁戒断症状的形成, $\alpha 5$ 亚基主要在女性的尼古丁戒断中起抑制作用;而戒断后,伏隔核中的多巴胺浓度在女性中更大幅度的下调,也可能在一定程度上调控中戒断症状的性别差异。

该研究可以为设计对性别敏感的戒烟方法提供思路, 从而可以提高戒烟率, 为治疗全球性的烟草相关流行病和过早死亡提供帮助。

参考文献

- al'Absi, M. (2006). Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Responses to Psychological Stress and Risk for Smoking Relapse. *International Journal of Psychophysiology*, *59*, 218-227. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.10.010>
- Allen, A. M., Allen, S. S., Lunos, S., & Pomerleau, C. S. (2010). Severity of Withdrawal Symptomatology in Follicular Versus Luteal Quitters: The Combined Effects of Menstrual Phase and Withdrawal on Smoking Cessation Outcome. *Addictive Behaviors*, *35*, 549-552. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2010.01.003>
- Allen, S. S., Allen, A. M., Lunos, S., & Hatsukami, D. K. (2009). Patterns of Self-Selected Smoking Cessation Attempts and Relapse by Menstrual Phase. *Addictive Behaviors*, *34*, 928-931. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2009.05.013>
- Allen, S. S., Hatsukami, D. K., & Christianson, D. (2003). Nicotine Withdrawal and Depressive Symptomatology during Short-Term Smoking Abstinence: A Comparison of Postmenopausal Women Using and Not Using Hormone Replacement Therapy. *Nicotine & Tobacco Research*, *5*, 49-59.
- Ashare, R. L., & McKee, S. A. (2012). Effects of Varenicline and Bupropion on Cognitive Processes among Nicotine-Deprived Smokers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, *20*, 63-70. <https://doi.org/10.1037/a0025594>
- Battle, D. E. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). *Codas*, *25*, 191-192.
- Becker, J. B., & Koob, G. F. (2016). Sex Differences in Animal Models: Focus on Addiction. *Pharmacological Reviews*, *68*, 242-263. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011163>
- Benowitz, N. L. (1999). Nicotine Addiction. *Primary Care*, *26*, 611-631. [https://doi.org/10.1016/S0095-4543\(05\)70120-2](https://doi.org/10.1016/S0095-4543(05)70120-2)
- Caldarone, B. J., King, S. L., & Picciotto, M. R. (2008). Sex Differences in Anxiety-Like Behavior and Locomotor Activity Following Chronic Nicotine Exposure in Mice. *Neuroscience Letters*, *439*, 187-191. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.05.023>
- Carcoba, L. M., Flores, R. J., Natividad, L. A., & O'Dell, L. E. (2018). Amino Acid Modulation of Dopamine in the Nucleus Accumbens Mediates Sex Differences in Nicotine Withdrawal. *Addiction Biology*, *23*, 1046-1054. <https://doi.org/10.1111/adb.12556>
- Concas, A., Sogliano, C., Porcu, P., Marra, C., Brundu, A., & Biggio, G. (2006). Neurosteroids in Nicotine and Morphine Dependence. *Psychopharmacology (Berl)*, *186*, 281-292. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0111-7>
- Correa, V. L., Flores, R. J., Carcoba, L. M., Arreguin, M. C., & O'Dell, L. E. (2019). Sex Differences in Cholinergic Systems in the Interpeduncular Nucleus Following Nicotine Exposure and Withdrawal. *Neuropharmacology*, *158*, Article ID: 107714. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107714>
- Cosgrove, K. P., Esterlis, I., McKee, S. A., Bois, F., Seibyl, J. P., Mazure, C. M. et al. (2012). Sex Differences in Availability of β_2^* -Nicotinic Acetylcholine Receptors in Recently Abstinent Tobacco Smokers. *Archives of General Psychiatry*, *69*, 418-427. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1465>
- Czoty, P. W., Riddick, N. V., Gage, H. D., Sandridge, M., Nader, S. H., Garg, S. et al. (2009). Effect of Menstrual Cycle Phase on Dopamine D2 Receptor Availability in Female Cynomolgus Monkeys. *Neuropsychopharmacology*, *34*, 548-554. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.3>
- Dani, J. A., & De Biasi, M. (2001). Cellular Mechanisms of Nicotine Addiction. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, *70*, 439-446. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(01\)00652-9](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(01)00652-9)
- DeVito, E. E., Herman, A. I., Waters, A. J., Valentine, G. W., & Sofuoglu, M. (2014). Subjective, Physiological, and Cognitive Responses to Intravenous Nicotine: Effects of Sex and Menstrual Cycle Phase. *Neuropsychopharmacology*, *39*, 1431-1440. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.339>
- Faraday, M. M., Blakeman, K. H., & Grunberg, N. E. (2005). Strain and Sex Alter Effects of Stress and Nicotine on Feeding, Body Weight, and HPA Axis Hormones. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, *80*, 577-589. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.01.015>
- Faulkner, P., Petersen, N., Ghahremani, D. G., Cox, C. M., Tyndale, R. F., Helleman, G. S., & London, E. D. (2018). Sex Differences in Tobacco Withdrawal and Responses to Smoking Reduced-Nicotine Cigarettes in Young Smokers. *Psychopharmacology (Berl)*, *235*, 193-202. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4755-x>
- Fluharty, M., Taylor, A. E., Grabski, M., & Munafò, M. R. (2017). The Association of Cigarette Smoking with Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Nicotine & Tobacco Research*, *19*, 3-13. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntw140>
- Gentile, N. E., Andrekanic, J. D., Karwoski, T. E., Czambel, R. K., Rubin, R. T., & Rhodes, M. E. (2011). Sexually Dimorphic Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Responses to Single-Dose Nicotine, Continuous Nicotine Infusion, and Nicotine

- Withdrawal by Mecamylamine in Rats. *Brain Research Bulletin*, 85, 145-152.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.03.001>
- Hamilton, K. R., Berger, S. S., Perry, M. E., & Grunberg, N. E. (2009). Behavioral Effects of Nicotine Withdrawal in Adult Male and Female Rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 92, 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.10.010>
- Hamilton, K. R., Perry, M. E., Berger, S. S., & Grunberg, N. E. (2010). Behavioral Effects of Nicotine Withdrawal Differ by Genetic Strain in Male and Female Adolescent Rats. *Nicotine & Tobacco Research*, 12, 1236-1245.
<https://doi.org/10.1093/ntr/ntq179>
- Heishman, S. J. (1999). Behavioral and Cognitive Effects of Smoking: Relationship to Nicotine Addiction. *Nicotine & Tobacco Research*, 1, S143-S147. <https://doi.org/10.1080/14622299050011971>
- Koylu, E., Demirgoren, S., London, E. D., & Pogun, S. (1997). Sex Difference in Up-Regulation of Nicotinic Acetylcholine Receptors in Rat Brain. *Life Sciences*, 61, PL185-PL190. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(97\)00665-6](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(97)00665-6)
- Liao, Y., Wu, Q., Kelly, B. C., Zhang, F., Tang, Y. Y., Wang, Q. et al. (2018). Effectiveness of a Text-Messaging-Based Smoking Cessation Intervention (“Happy Quit”) for Smoking Cessation in China: A Randomized Controlled Trial. *PLoS Medicine*, 15, e1002713. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002713>
- Liu, X., Bragg, F., Yang, L., Kartsonaki, C., Guo, Y., Du, H. et al. (2018). Smoking and Smoking Cessation in Relation to Risk of Diabetes in Chinese Men and Women: A 9-Year Prospective Study of 0.5 Million People. *The Lancet Public Health*, 3, e167-e176. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30026-4](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30026-4)
- Lynch, W. J., Roth, M. E., & Carroll, M. E. (2002). Biological Basis of Sex Differences in Drug Abuse: Preclinical and Clinical Studies. *Psychopharmacology (Berl)*, 164, 121-137. <https://doi.org/10.1007/s00213-002-1183-2>
- McClernon, F. J., Kollins, S. H., Lutz, A. M., Fitzgerald, D. P., Murray, D. W., Redman, C., & Rose, J. E. (2008). Effects of Smoking Abstinence on Adult Smokers with and without Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Results of a Preliminary Study. *Psychopharmacology (Berl)*, 197, 95-105. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-1009-3>
- McQueen, J. K., Wilson, H., Sumner, B. E., & Fink, G. (1999). Serotonin Transporter (SERT) mRNA and Binding Site Densities in Male Rat Brain Affected by Sex Steroids. *Molecular Brain Research*, 63, 241-247.
[https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(98\)00281-2](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(98)00281-2)
- Merritt, P. S., Cobb, A. R., & Cook, G. I. (2012). Sex Differences in the Cognitive Effects of Tobacco Abstinence: A Pilot Study. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 20, 258-263. <https://doi.org/10.1037/a0027414>
- Myers, C. S., Taylor, R. C., Moolchan, E. T., & Heishman, S. J. (2008). Dose-Related Enhancement of Mood and Cognition in Smokers Administered Nicotine Nasal Spray. *Neuropsychopharmacology*, 33, 588-598.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301425>
- Pang, R. D., Liautaud, M. M., Kirkpatrick, M. G., Huh, J., Monterosso, J., & Leventhal, A. M. (2018). Ovarian Hormones and Transdermal Nicotine Administration Independently and Synergistically Suppress Tobacco Withdrawal Symptoms and Smoking Reinstatement in the Human Laboratory. *Neuropsychopharmacology*, 43, 828-837.
<https://doi.org/10.1038/npp.2017.216>
- Pauly, J. R. (2008). Gender Differences in Tobacco Smoking Dynamics and the Neuropharmacological Actions of Nicotine. *Frontiers in Bioscience*, 13, 505-516. <https://doi.org/10.2741/2696>
- Perkins, K. A., & Scott, J. (2008). Sex Differences in Long-Term Smoking Cessation Rates Due to Nicotine Patch. *Nicotine & Tobacco Research*, 10, 1245-1250. <https://doi.org/10.1080/14622200802097506>
- Poltavski, D. V., Petros, T. V., & Holm, J. E. (2012). Lower but Not Higher Doses of Transdermal Nicotine Facilitate Cognitive Performance in Smokers on Gender Non-Preferred Tasks. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 102, 423-433.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.06.003>
- Ribeiro-Carvalho, A., Lima, C. S., Nunes-Freitas, A. L., Filgueiras, C. C., Manhaes, A. C., & Abreu-Villaca, Y. (2011). Exposure to Nicotine and Ethanol in Adolescent Mice: Effects on Depressive-Like Behavior during Exposure and Withdrawal. *Behavioural Brain Research*, 221, 282-289. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.014>
- Schnoll, R. A., Patterson, F., & Lerman, C. (2007). Treating Tobacco Dependence in Women. *Journal of Women's Health (Larchmt)*, 16, 1211-1218. <https://doi.org/10.1089/jwh.2006.0281>
- Simmons, S. J., & Gould, T. J. (2014). Involvement of Neuronal Beta2 Subunit-Containing Nicotinic Acetylcholine Receptors in Nicotine Reward and Withdrawal: Implications for Pharmacotherapies. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 39, 457-467. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12171>
- Staley, J. K., Krishnan-Sarin, S., Zoghbi, S., Tamagnan, G., Fujita, M., Seibyl, J. P. et al. (2001). Sex Differences in [123I]Beta-CIT SPECT Measures of Dopamine and Serotonin Transporter Availability in Healthy Smokers and Non-smokers. *Synapse*, 41, 275-284. <https://doi.org/10.1002/syn.1084>
- Tidey, J. W., & Miller, M. E. (2015). Smoking Cessation and Reduction in People with Chronic Mental Illness. *BMJ*, 351, h4065. <https://doi.org/10.1136/bmj.h4065>

-
- Torres, O. V., Gentil, L. G., Natividad, L. A., Carcoba, L. M., & O'Dell, L. E. (2013). Behavioral, Biochemical, and Molecular Indices of Stress Are Enhanced in Female Versus Male Rats Experiencing Nicotine Withdrawal. *Frontiers in Psychiatry, 4*, 38. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00038>
- Torres, O. V., Pipkin, J. A., Ferree, P., Carcoba, L. M., & O'Dell, L. E. (2015). Nicotine Withdrawal Increases Stress-Associated Genes in the Nucleus Accumbens of Female Rats in A Hormone-Dependent Manner. *Nicotine & Tobacco Research, 17*, 422-430. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntu278>
- Weinberger, A. H., Maciejewski, P. K., McKee, S. A., Reutenauer, E. L., & Mazure, C. M. (2009). Gender Differences in Associations between Lifetime Alcohol, Depression, Panic Disorder, and Posttraumatic Stress Disorder and Tobacco Withdrawal. *American Journal on Addictions, 18*, 140-147. <https://doi.org/10.1080/10550490802544888>
- Weinberger, A. H., Platt, J. M., Shuter, J., & Goodwin, R. D. (2016). Gender Differences in Self-Reported Withdrawal Symptoms and Reducing or Quitting Smoking Three Years Later: A Prospective, Longitudinal Examination of U.S. Adults. *Drug and Alcohol Dependence, 165*, 253-259. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.06.013>
- Wetherill, R. R., Franklin, T. R., & Allen, S. S. (2016). Ovarian Hormones, Menstrual Cycle Phase, and Smoking: A Review with Recommendations for Future Studies. *Current Addiction Reports, 3*, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s40429-016-0093-z>
- Xu, J., Azizian, A., Monterosso, J., Domier, C. P., Brody, A. L., Fong, T. W., & London, E. D. (2008). Gender Effects on Mood and Cigarette Craving during Early Abstinence and Resumption of Smoking. *Nicotine & Tobacco Research, 10*, 1653-1661. <https://doi.org/10.1080/14622200802412929>