

금연이 혈중 Leptin, Ghrelin, Glucagon-Like Peptide 1, Nerve Growth Factor의 농도에 미치는 영향

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 정신과학교실

이희미 · 원왕연 · 김대진

Effects of Smoking Cessation on Plasma Levels of Leptin, Ghrelin, Glucagon-Like Peptide 1, and Nerve Growth Factor

Hee-Mi Lee, MS, Wang-Youn Won, MD, Dai-Jin Kim, MD

Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Objectives It is well-known that tobacco smoking is related to various disease entities including chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, cardiovascular disease, and neoplasms. The prohibition of smoking is important for the protection of these health problems. Regarding leptin, ghrelin, glucagon-like peptide 1 (GLP-1), and nerve growth factor (NGF) levels, correlations with the smoking are suggested but the reports on the effects after smoking cessation are not sufficient.

Method The changes of plasma levels of leptin, ghrelin, GLP-1, and NGF levels were analyzed after quitting smoking in Korean adults. Eleven participants succeeding in quitting smoking among 37 male smokers were included in the final analysis. The plasma levels of NGF, leptin, ghrelin, and GLP-1 were measured before and after 8-weeks period of smoking cessation.

Results The plasma level of leptin increased after 4 weeks of smoking cessation. In addition, the plasma level of NGF increased after 8 weeks of smoking cessation ($p < 0.05$).

Conclusion Our results suggested that smoking cessation induces increases in leptin and the NGF level after smoking cessation. Many toxic materials including nicotine in the cigarette may be related to these changes of plasma level of leptin and NGF, playing a key role in neurogenesis and synaptic plasticity.

Key Words Smoking cessation · Nicotine · Tobacco · Nerve growth factor · NGF.

Received: November 15, 2010 / Revised: November 23, 2010 / Accepted: November 25, 2010

Address for correspondence: Dai-Jin Kim, MD

Department of Psychiatry, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-6086, Fax: +82-2-594-3870, E-mail: kdj922@chol.com

서론

흡연은 전세계적으로 질병 이환율과 사망률을 높이는 위험인자로 널리 알려져 있다.¹⁾ 만성 폐쇄성 폐질환, 폐암, 심혈관질환, 뇌혈관질환, 대사증후군, 만성 염증 등 다양한 질병들이 흡연과 관련되어 있다.^{1,2)} 담배에는 타르, 니코틴을 비롯한 많은 독성 물질들이 포함되어 있다. 그중 니코틴은 담배에 포함되어 있는 독성 물질들 중 가장 많이 연구된 성분이다. 니코틴이 일부 신경전달물질의 활성을 유도하여 기억이나 학습에 긍정적인 효과를 가지고 있다는 보고들이 있다.³⁻⁶⁾

하지만 지속적인 흡연으로 인해 다양한 질병을 일으키는 부정적인 효과 또한 가지고 있다. 흡연을 통한 니코틴의 흡수는 다양한 신경전달물질들에 영향을 미친다. 그중 신경성장인자(Nerve growth factor, 이하 NGF)는 가장 먼저 알려진 신경성장유발물질(neurotrophic factor)로서 이러한 신경성장유발물질에는 brain-derived neurotrophic factor(이하 BDNF), neurotrophin 3, neurotrophin 5 등이 포함되어 있다.⁷⁻¹¹⁾ NGF라는 용어는 조류나 포유류에서 감각신경 또는 교감신경의 발달에 있어서 성장효과를 가지는 특성을 기술하는 데서 기인하였다.⁹⁻¹¹⁾ 중추신경계에 고농도로 존재

하는 NGF는 뇌세포의 성장 발달, 신경가소성과 밀접한 관련이 있고 인지기능장애를 포함하는 다양한 중추신경질환과 연관이 되어 있다. NGF는 학습과 인지 프로세스에 관여하는 전뇌의 콜린성 뉴런의 발달에 영향을 미치고, 신경조절이나 인간의 행동에 미세한 수준까지 영향을 미친다.¹²⁾¹³⁾ 특히, NGF는 콜린성 뉴런의 생존과 기능에 핵심적인 기능을 하는 것으로 알려져 있고, 반면에 또 다른 대표적인 신경성장유발물질인 BDNF는 중뇌의 도파민 뉴런, 콜린성 뉴런의 신경가소성과 관련이 크다. 이러한 신경성장유발물질의 생성이나 전달에 장애가 생기면 다양한 중추신경계의 장애가 발생하게 된다.¹⁴⁾¹⁵⁾ 신경 발달 및 신경계 질환에서 신경성장인자의 긍정적인 효과를 바탕으로 흡연군과 금연 성공군을 대상으로 신경성장인자의 변화를 관찰한 결과 보고가 있다. 그중 Lang 등¹⁸⁾은 니코틴과 NGF의 관련 연구 중 니코틴의 금단시기에 혈중 NGF의 농도가 증가한다는 보고를 하였다. 그들은 15명의 흡연군과 10명의 정상 대조군에서 금연 후 3일 동안 매일 혈중 NGF의 농도변화를 측정하여, 금연에 성공한 흡연군이 정상 대조군보다 혈중 NGF의 농도가 유의하게 증가되는 것을 관찰하였다. 이를 통해 중독 행위가 금단증상 시기의 스트레스와 연관됨을 제안하였다.

흡연은 신경성장유발물질에 대한 영향뿐만 아니라 식욕감소, 체중변화 등과 같은 생리적인 변화에도 영향을 미친다. 흡연에 의한 식욕감소는 식욕과 관련된 물질인 leptin, ghrelin의 농도변화를 통하여 식욕을 감소시킨다.¹⁹⁾ Lee 등은 금연 후 식욕과 관련된 연구에서 Body mass index(이하 BMI)가 통계적으로 유의하게 증가하였고, 식욕과 관련된 물질인 leptin의 농도가 증가하였으며, ghrelin의 농도는 감소하였다는 결과를 보고하였다. 식욕과 관련된 물질 중 Glucagon-like peptide-1(이하 GLP-1)은 제2형 당뇨병과 관련된 물질로서, 흡연이 GLP-1의 양을 증가시켜 2형 당뇨병의 위험을 증가시킨다는 보고가 있다.²⁰⁾

이러한 보고들을 바탕으로 본 연구에서는 장기간의 금연이 식욕에 관련된 물질인 leptin, ghrelin, GLP-1에 미치는 영향과, 신경 퇴행성 질환에 중요한 요소인 NGF 수준에 미치는 영향을 연구하고자 하였다. 연구의 결과에 있어 간섭요소들을 최대한 배제하기 위하여 금연의 방법이 있어서 니코틴 대체 요법이나 보조적인 약물치료를 사용하지 않고 금연에 성공한 사람들만을 대상으로 하였다.

방 법

자발적으로 금연을 원하는 37명의 남자 흡연자들이 연구에 등록되어 2개월 동안의 금연을 시작하였다. 하지만 본 연

구에서는 연구에 등록되어 금연을 시작한 37명 중 진행 기간 동안 금연에 실패했다고 자가보고 한 대상자는 제외하였으며 2개월 후 요중 코티닌(cotinine) 레벨을 기반으로 실제 금연에 성공했다고 판단된 대상자들의 결과만을 분석하였다. 평소의 흡연습관에 대한 상담과 설문은 DSM-IV의 정신장애 진단기준과 편람,²¹⁾ Fagerström Test for Nicotine Dependence을 기반으로 정신과 전문의에 의해 수행되었다.¹²⁾ 연구에 참여하기를 원하는 지원자 중에 과거 병력을 바탕으로 니코틴 의존을 제외한 다른 정신질환이나 신체질환이 있는 지원자는 제외하였다. 또한 알코올과 카페인에 혈중 leptin, ghrelin, GLP-1 그리고 NGF에 미치는 영향을 배제하기 위해 금연 기간 동안 선정된 대상자들의 알코올과 카페인 및 기타 다른 약물의 섭취를 제한하였다.²²⁾²³⁾

연구의 목적과 방법을 연구 시작 전 모든 대상자들에게 설명하였으며, 모든 대상자들은 2개월 동안 흡연을 중단하고 코티닌 모니터링 스케줄에 참가하는 것에 동의하였고, 또한 측정된 모든 결과가 연구에 이용되는 것에 동의하였다. 병원 윤리위원회(성기병원, 가톨릭대학교, 서울, 한국)가 연구의 전체적인 진행 절차에 대해 승인하였고, 윤리위원회의 관리 아래 모든 연구가 진행되었다. 2개월의 연구 기간 동안 모든 대상자들이 니코틴 대체제의 도움 없이 담배를 끊는 것에 성공하기 위해 정신과 전문의와 상담을 시행하였다. 2개월 후 대상자들의 금연여부는 소변 코티닌 레벨을 통하여 평가되었다. 모든 대상자의 소변 코티닌 레벨은 3회(금연 전, 1개월 후 그리고 2개월 후) 모니터링되었으며, 37명의 대상자 중 금연에 성공(urine cotinine level \leq 40 g/mL) 한 사람은 11명이었고, 나머지 26명의 대상자는 성공하지 못했다. 따라서 본 연구에서는 금연에 성공한 11명의 데이터를 최종 분석하였다. 혈액도 코티닌 검사와 마찬가지로 금연 전, 1개월 후 그리고 2개월 후 3번 채취하였다. 모든 대상자들의 혈액은 검사 전일 오후 9시부터 금식을 시작하여 검사 당일 오전 8시에 공복 상태에서 채취되었다. 혈중 ghrelin과 GLP-1 농도는 Human Gut Hormone Multiplex Immunoassay Kit(MILLIPLEX, Belmont, CA)를 이용하여 측정되었고, 혈중 leptin과 NGF 농도는 Human Adipokine Panel B Multiplex Immunoassay Kit(MILLIPLEX, Belmont, CA)를 이용하여 측정되었다.

결과변수가 정규분포를 보이지 않으므로 통계적인 유의성을 평가하기 위하여 비모수적 검정을 사용하였다. The Wilcoxon signed ranks test는 금연 전후의 결과변수의 차이를 분석하는데 사용되었다. The Spearman's correlation test는 혈중 NGF 농도의 변화와 체중과 관련된 파라미터 변화 사이의 상관 관계를 분석하기 위해 수행되었다. SPSS

v10.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)이 모든 통계적인 분석에 사용되었다. p-value ≤ 0.05를 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

대상자들의 사회 인구학적 자료는 다음과 같다(Table 1) ; 11명의 대상자의 평균 연령은 35.5 ± 9.3세였고 BMI의 평균은 24.3 ± 3.1 kg/m²였다. 흡연 시작의 평균 연령은 19.2 ± 2.7세였다. 흡연 지속시간은 20.5 ± 2.7년이었고 평균적으로 하루에 소모하는 담배의 양은 13.5 ± 5.4 cigarettes/day였다. 이전 금연 시도 경험은 1.5 ± 1.3번 있었고, 금연의 최대 지속시간은 58.5 ± 107.3일이었다.

Leptin, ghrelin, GLP-1과 NGF의 금연 후 농도 변화를 관찰하기 위해 각각의 농도를 금연 4주 후, 8주 후에 혈액에서 분석하였다. Leptin의 평균 농도는 4주째에서 크게 증가하며(p = 0.002) 유의하게 차이를 보였으며(Fig. 1A), 평균 ghrelin 농도는 금연 전에 비해 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의성 있는 결과를 보여주지는 않았다(Fig. 1B). GLP-1의 평균 농도는 4주째에 증가하였다가 8주째 금연 전의 결과와 비슷하게 감소하는 경향을 보였으나, ghrelin 농도와 마찬가지로 통계적으로 유의성 있는 결과를 보여주지는 않았다(Fig. 1C). 특히 혈중 NGF의 농도는 leptin, ghrelin, GLP-1의 결과와 달리 금연 전 4.5 pg/mL이었던 것에 비해 4번째 주와 8번째 주에서 각각 4.2 pg/mL, 8.3 pg/mL로, 금연 전과 비교하여 4번째 주에 약간 감소한 후 8주째에 증가했다(Fig. 1). 이 결과는 8주째(p = 0.033)에 통계적으로 유의하였다(Table 2).

고 찰

본 연구에서는 금연 2개월 후의 혈중 Leptin, Ghrelin,

GLP-1, NGF의 농도 변화를 관찰하였다. 식욕과 관련된 leptin, ghrelin의 농도 변화는 이전의 보고들과 같은 맥락의 결과를 보여주었다. 본 연구는 장기간 금연 후 GLP-1과 NGF의 변화를 관찰한 최초의 연구라는 데 그 의의가 크다. 본 연구에서 GLP-1은 금연 4주 후 증가되다가 8주 후 감소되는 경향을 보였으나 이는 통계적으로 유의하지 않았다. 하지만 NGF는 금연 4주 후까지는 큰 차이를 보여주지 않았으나 8주 후 유의한 증가를 보여 주었다. 이러한 혈중 leptin, ghrelin, GLP-1 농도의 변화는 금연 후 식욕 및 체중의 증가와 관련 있을 것으로 생각된다. 실제 오랜 기간 동안 흡연 후 금연을 하면 일시적으로 식욕이 증가되며 체중이 증가된다는 보고가 있다.¹⁹⁾ 또한 우리의 결과에서 NGF는 leptin과 달리 4주 후까지는 변화를 보이지 않다가 8주 후 유의성 있게 증가되었다. 이러한 변화는 만성적인 흡연을 중단하였을 경우 흡연에 포함된 니코틴과 같은 중추신경 자극물질에 대한 대체물질을 요구하며 그로 인해 식욕증추가 활발해지나, 지속적인 금연을 통하여 식욕증추를 통한 흥분보다는 원래의 일상적인 신경증추가 활발해지기 때문일 것으로 생각된다.

이와 같은 본 연구의 결과는 담배에 포함되어 있는 다양한 독성 물질, 특히 니코틴의 독성 자극들이 금연 후 중단되면서 leptin, GLP-1, NGF의 농도가 금연 후 2개월 동안에 증가한 것이라고 추론해 볼 수 있다. NGF가 다른 중독성 질환과 관련이 있다는 것을 보여준 연구를 살펴보면,²⁴⁾²⁵⁾ Yun 등²⁶⁾은 알코올 의존군과 정상군 사이에서 NGF의 농도에 차이가 있다는 보고를 하였다. NGF는 신경병리의 과정에서 뿐만 아니라 알코올 의존의 상태 특이적인 표지자(trait marker)가 될 수 있다는 연구결과가 보고되어 있다.²⁶⁾ 코카인이나 헤로인의 만성중독자를 대상으로 한 또 다른 연구결과에 의하면 NGF와 BDNF의 농도변화 차이에 대한 보고가 있었다.²⁷⁾ 그들은 연구결과를 통해 이러한 마약류의 사용으로 인하여 신경독성이 발생한다고 제안하였고, 이러한 가설과 기전은 명확하게 밝혀지지는 않았으나 현재까지 진행된 많

Table 1. Baseline characteristics of the quitters

Clinical characteristics	Baseline (n = 11) Mean ± SD	Range (Min. - Max.)
Demographics		
Age (years)	35.5 ± 9.3	24 - 52
Body mass index (kg/m ²)	24.3 ± 3.1	18.4 - 29.8
Tobacco use		
Age of first use (years)	19.2 ± 2.7	14 - 25
Duration of use (years)	20.5 ± 2.7	14 - 25
Amount of use (cigarettes/day)	13.5 ± 5.4	4 - 20
Frequency of smoking cessation (times)	1.5 ± 1.3	0 - 3
Maximal duration of smoking cessation (days)	58.5 ± 107.3	1 - 365
Scores of fagerstrom test	1.9 ± 2.0	0 - 7
Urinary cotinine level (ng/mL)	480.5 ± 279.2	55 - 907

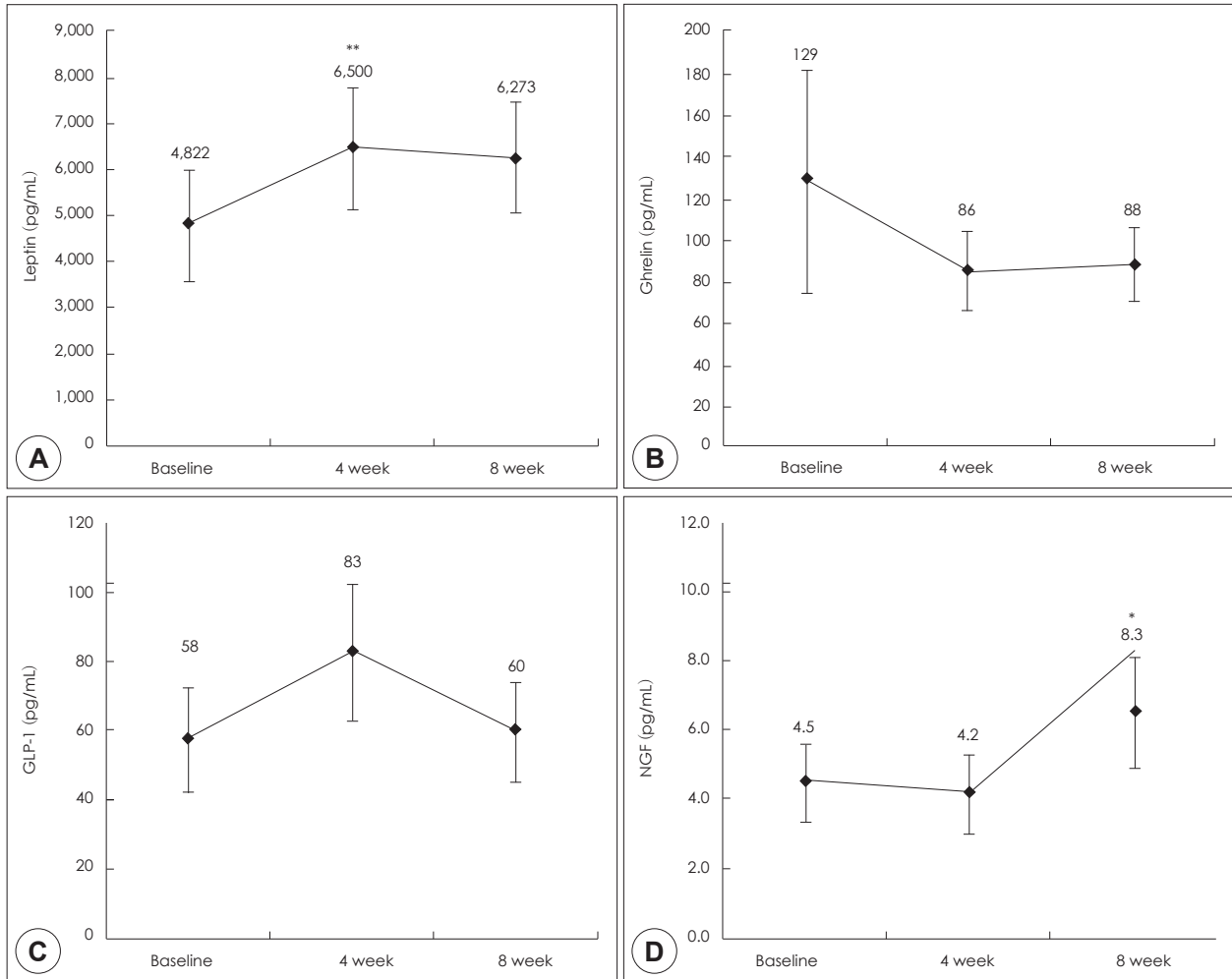


Fig. 1. Levels of leptin, ghrelin, glucagon-like peptide 1 (GLP-1), and nerve growth factor (NGF) after 8 weeks of smoking cessation. A : leptin. B : Ghrelin. C : GLP-1. D : NGF. * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$.

Table 2. Correlations of plasma levels leptin, ghrelin, glucagon-like peptide 1 and nerve growth factor

Characteristics	Baseline	4 week	8 week	p
Leptin (pg/mL)	4,822	6,500	6,273	0.058
Ghrelin (pg/mL)	129	86	88	0.443
GLP-1 (pg/mL)	58	83	60	0.610
NGF (pg/mL)	4.5	4.2	8.3	0.033*

* : $p < 0.05$

은 신경독성 관련 연구결과들에 의해 뒷받침된다. 다양한 동물연구를 통해서 장기간의 니코틴 노출에 의해 신경세포의 수가 감소하고 쥐의 대뇌피질, 중뇌, 소뇌 등의 영역에서 세포소멸과 관련된 표지자들이 증가됨이 보고된 바 있다.²⁷⁾²⁸⁾ Yeom 등²⁹⁾은 니코틴에 노출된 쥐의 단백질, 그리고 mRNA 수준에서 BDNF의 농도 감소를 발견하였다. 금연 후 신경성장인자의 변화를 관찰한 선행 연구결과로 Lang 등¹⁸⁾이 금연 후 3일 동안 NGF의 농도가 증가한다는 보고를 한 바 있으나 그들은 금단증상 시기에 겪는 스트레스에 주목

하였다. 따라서 금연 보조제나 약물요법 없이 금연에 성공한 군을 대상으로 한 NGF 농도 변화에 관한 본 연구에서 관찰된 금연 2개월 후 NGF 농도가 증가한다는 결과는 의미가 있다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 두 군간의 비교가 아닌 금연에 성공한 군만을 대상으로 시간 경과에 따른 NGF의 농도 변화를 관찰한 점, 둘째, 통계적인 유의성과 검증력을 충분히 확보할 정도의 충분한 표본수가 확보되지 못한 점, 셋째, NGF와 함께 BDNF의 농도 변화를 함께 확인하지 못한 점 등을 들 수 있다. 또한, 비록 신경조절인자들이 뇌혈류장벽을 통과한다는 실험적 증거들이 있긴 하지만³⁰⁾ 혈장에서 측정된 신경성장인자의 농도가 중추신경계 내의 농도를 직접적으로 반영하지 못할 수 있을 것이다.

향후의 연구설계에서는 본 연구에서처럼 금연 보조제를 사용하지 아니하고 금연에 성공한 군과 니코틴 대체요법 등의 방법을 사용해 금연에 성공한 군을 구분하여 연구설계에

포함시키는 것도 필요할 것이다. NGF, BDNF와 현재에도 많은 연구가 진행되고 있는 다양한 신경성장유발물질에 금연이 미치는 보다 세밀한 기전을 밝히기 위해서는 더 많은 후속 연구가 필요할 것이다.

중심 단어: 금연·니코틴·신경성장인자·NGF.

Acknowledgments

본 연구는 보건복지가족부 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어졌음(과제고유번호 : A084401).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) **Hatsukami DK, Stead LF, Gupta PC.** Tobacco addiction. *Lancet* 2008;371:2027-2038.
- 2) **Markou A.** Review. Neurobiology of nicotine dependence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008;363:3159-3168.
- 3) **Rezvani AH, Levin ED.** Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry* 2001;49:258-267.
- 4) **Flores CM, Dávila-García MI, Ulrich YM, Kellar KJ.** Differential regulation of neuronal nicotinic receptor binding sites following chronic nicotine administration. *J Neurochem* 1997;69:2216-2219.
- 5) **Nguyen HN, Rasmussen BA, Perry DC.** Subtype-selective up-regulation by chronic nicotine of high-affinity nicotinic receptors in rat brain demonstrated by receptor autoradiography. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307:1090-1097.
- 6) **Browne SE, Lin L, Mattsson A, Georgievska B, Isacson O.** Selective antibody-induced cholinergic cell and synapse loss produce sustained hippocampal and cortical hypometabolism with correlated cognitive deficits. *Exp Neurol* 2001;170:36-47.
- 7) **Lindsay RM, Wiegand SJ, Altar CA, DiStefano PS.** Neurotrophic factors: from molecule to man. *Trends Neurosci* 1994;17:182-190.
- 8) **Barde YA.** The nerve growth factor family. *Prog Growth Factor Res* 1990;2:237-248.
- 9) **Levi-Montalcini R, Angeletti PU.** Nerve growth factor. *Physiol Rev* 1968;48:534-569.
- 10) **Levi-Montalcini R.** The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1987;237:1154-1162.
- 11) **Thoenen H, Bandtlow C, Heumann R.** The physiological function of nerve growth factor in the central nervous system: comparison with the periphery. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1987;109:145-178.
- 12) **Heatherington TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO.** The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict* 1991;86:1119-1127.
- 13) **Drago J, Kilpatrick TJ, Koblar SA, Talman PS.** Growth factors: potential therapeutic applications in neurology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1445-1450.
- 14) **Hefi F, Dravid A, Hartikka J.** Chronic intraventricular injections of nerve growth factor elevate hippocampal choline acetyltransferase activity in adult rats with partial septo-hippocampal lesions. *Brain*

- Res 1984;293:305-311.
- 15) **Rylett RJ, Williams LR.** Role of neurotrophins in cholinergic-neurone function in the adult and aged CNS. *Trends Neurosci* 1994;17:486-490.
- 16) **Connor B, Dragunow M.** The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain. *Brain Res Brain Res Rev* 1998;27:1-39.
- 17) **Angelucci F, Mathé AA, Aloe L.** Neurotrophic factors and CNS disorders: findings in rodent models of depression and schizophrenia. *Prog Brain Res* 2004;146:151-165.
- 18) **Lang UE, Gallinat J, Kuhn S, Jockers-Scherübl C, Hellweg R.** Nerve growth factor and smoking cessation. *Am J Psychiatry* 2002;159:674-675.
- 19) **Lee H, Joe KH, Kim W, Park J, Lee DH, Sung KW, et al.** Increased leptin and decreased ghrelin level after smoking cessation. *Neurosci Lett* 2006;409:47-51.
- 20) **Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ, Vaag A.** Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia* 2009;52:1714-1723.
- 21) **Gmitrowicz A, Kucharska A.** [Developmental disorders in the fourth edition of the American classification: diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV -- optional book)]. *Psychiatr Pol* 1994;28:509-521.
- 22) **Donahue RP, Zimmet P, Bean JA, Decourten M, DeCarlo Donahue RA, Collier G, et al.** Cigarette smoking, alcohol use, and physical activity in relation to serum leptin levels in a multiethnic population: The Miami Community Health Study. *Ann Epidemiol* 1999;9:108-113.
- 23) **Hongu N, Sachan DS.** Caffeine, carnitine and choline supplementation of rats decreases body fat and serum leptin concentration as does exercise. *J Nutr* 2000;130:152-157.
- 24) **Thirthalli J, Benegal V.** Psychosis among substance users. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:239-245.
- 25) **Aloe L, Tuveri MA, Guerra G, Pinna L, Tirassa P, Micera A, et al.** Changes in human plasma nerve growth factor level after chronic alcohol consumption and withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:462-465.
- 26) **Yun SJ, Park HJ, Yeom MJ, Hahm DH, Lee HJ, Lee EH.** Effect of electroacupuncture on the stress-induced changes in brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2002;318:85-88.
- 27) **Angelucci F, Ricci V, Pomponi M, Conte G, Mathé AA, Attilio Tonali P, et al.** Chronic heroin and cocaine abuse is associated with decreased serum concentrations of the nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor. *J Psychopharmacol* 2007;21:820-825.
- 28) **Pu L, Liu QS, Poo MM.** BDNF-dependent synaptic sensitization in midbrain dopamine neurons after cocaine withdrawal. *Nat Neurosci* 2006;9:605-607.
- 29) **Yeom M, Shim I, Lee HJ, Hahm DH.** Proteomic analysis of nicotine-associated protein expression in the striatum of repeated nicotine-treated rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;326:321-328.
- 30) **Kastin AJ, Pan W, Maness LM, Banks WA.** Peptides crossing the blood-brain barrier: some unusual observations. *Brain Res* 1999;848:96-100.