

戒毒瘾丸对大鼠吗啡戒断症状的影响

陈玉兴^{1,2}, 李茹月³, 李钰婷³, 黄雪君^{1,2}, 曾晓会^{1,2}, 黄丹娥^{1,2}, 甘海宁^{1,2}

(1. 广东省中医药工程技术研究院, 广东 广州 510095; 2. 广东省中医药研究开发重点实验室, 广东 广州 510095; 3. 广州中医药大学, 广东 广州 510405)

摘要: **目的** 观察戒毒瘾丸对大鼠吗啡戒断症状的影响。**方法** 70 只大鼠随机分为正常对照组、模型对照组、可乐定片组 (0.08 mg/kg)、济泰片组 (0.43 g/kg) 及戒毒瘾丸高、中、低剂量组 (7.92、3.96、1.98 g 生药/kg), 每组 10 只, 除正常对照组外各组建立吗啡依赖大鼠的自然戒断模型; 另取 90 只大鼠随机分为正常对照组 (10 只)、吗啡依赖模型组 (80 只), 其中后一组于第 10 天再分为模型对照组、可乐定片组、济泰片组及戒毒瘾丸高、中、低剂量组 (给药剂量同上), 每组 10 只 (剔除评分过高或过低、状态不理想的 20 只大鼠), 建立吗啡依赖大鼠的纳洛酮催促戒断模型, 记录给药后戒断评分, 测定前一模型血清 5-HT、DA 含有量及后一模型额叶皮质 NE、5-HT、内啡肽含有量。**结果** 与模型对照组比较, 戒毒瘾丸组戒断评分及 5-HT、DA、NE、5-HT 含有量显著下降 ($P < 0.01$), 内啡肽含有量显著升高 ($P < 0.01$)。**结论** 戒毒瘾丸可通过降低 5-HT、DA、NE 含有量、升高内啡肽含有量来减轻大鼠吗啡戒断症状。

关键词: 戒毒瘾丸; 吗啡; 戒断症状

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)10-2126-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.10.003

Effects of Jieduyin Pills on morphine withdrawal symptoms in rats

CHEN Yu-xing^{1,2}, LI Ru-yue³, LI Yu-ting³, HUANG Xue-jun^{1,2}, ZENG Xiao-hui^{1,2}, HUANG Dan-e^{1,2}, GAN Hai-ning^{1,2}

(1. Guangdong Provincial Research Institute for Traditional Chinese Medicine Engineering Technology, Guangzhou 510095, China; 2. Guangdong Provincial Key Laboratory for Research and Development of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China; 3. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

ABSTRACT: **AIM** To observe the effects of Jieduyin Pills on morphine withdrawal symptoms in rats. **METHODS** Seventy rats randomly divided into normal control group, model control group, Clonidine Tablets group (0.08 mg/kg), Jitai Tablets group (0.43 g/kg) and high-dose, medium-dose, low-dose Jieduyin Pills groups (7.92, 3.96, 1.98 g crude drug/kg), ten rats in each group, were cultivated as the natural withdrawal models for morphine-dependent rats, except for those of the normal control group, and the models had their post-administration withdrawal scores recorded, serum 5-HT and DA contents determined. Another 90 rats were randomly divided into normal control group (10 rats) and morphine-dependent group (80 rats). The 80 rats were subsequently assigned into model control group, Clonidine Tablets group, Jitai Tablets group and high-dose, medium-dose, low-dose Jieduyin Pills groups, ten rats in each group (20 rats were eliminated due to reasons of their poor scores or unsatisfactory performance), dosed with the medical agent and naloxone to build opioid-naloxone withdrawal rat models and finally had their post-administration check of frontal cortex NE, 5-HT, endorphin contents. **RESULTS** Compared with the model control group, Jieduyin Pills groups shared significantly lower withdrawal scores, less 5-HT, DA, NE, 5-HT contents ($P < 0.01$), and marked increase of endorphin content ($P < 0.01$). **CONCLUSION** Jieduyin Pills can alleviate morphine withdrawal symptoms in rats by decreasing 5-HT, DA, NE

收稿日期: 2018-04-08
基金项目: 广东省科技计划项目 (2013B040200040, 2017A070701017)
作者简介: 陈玉兴 (1971—), 男, 主任中药师, 从事中药药理研究工作。Tel: 13360558288, E-mail: cyx89333@qq.com

contents and increasing endorphin content.

KEY WORDS: Jieduyin Pills; morphine; withdrawal symptoms

药物、毒品成瘾已成为社会公害，其中阿片生物碱吗啡临床上常用于肿瘤患者镇痛及术后疼痛、各种急慢性疼痛，但反复连续应用时极易形成吗啡依赖，导致用量越来越大才能保持身体精神正常状态，而一旦停用时身体机能就会发生紊乱而出现急性戒断症状^[1]；社会上还存在诸多成瘾性毒品^[2]，如海洛因、冰毒等，其成瘾性与吗啡类似，将给患者身心带来巨大不良影响，给家庭带来重大负担，并产生诸多社会问题，故如何戒除毒品成瘾是当前禁毒工作的重要任务。

戒毒瘾丸由罗布麻、罗汉果、银杏叶、甘草组成，具有清热解毒、通脉止痛、止咳祛痰的作用，临床上主要用于缓解阿片类成瘾的急性戒断症状，在广东、广西、湖南、海南等地民间曾给予数百例隐性吸毒者、注册吸毒者进行验证，发现疗效确切，而且治疗过程中无明显不良反应，经中药新药申报已获得药物临床试验批件。本实验主要探讨戒毒瘾丸对大鼠吗啡急性戒断症状的作用及其相关机制，为临床试验提供参考依据。

1 材料

1.1 动物 SD 大鼠购自广东省医学实验动物中心，许可证号 SCXK（粤）2013-0002。实验环境为 SPF 级动物实验室，合格证号 SYXK（粤）2015-0059。

1.2 药物 戒毒瘾丸由广东省中医药工程研究院制剂研究室研制，批号 Q1203017；盐酸可乐定片由常州制药厂有限公司生产，批号 11030714；济泰片由武汉鄂中药业有限公司生产，批号 110801。

1.3 试剂 盐酸吗啡注射液购自东北制药集团沈阳第一制药有限公司，批号 110301-1；盐酸纳络酮注射液购自北京凯因科技股份有限公司，批号 20110401；五羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素、内啡肽 ELISA 试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司，批号分别为 1204271、1204166、1204181、1205171。

1.4 仪器 JJ3000-动物电子秤（德国 G&G 公司）；BS224S 电子分析天平（德国 Sartorius 公司）；3K30 离心机（美国 Sigma 公司）；HH-6 数显恒温水浴锅（金坛市富华仪器有限公司）；Varioskan Flash 全波长多功能酶标仪（美国 Thermo 公司）。

2 方法

2.1 戒毒瘾丸对吗啡依赖大鼠自然戒断模型的影响

2.1.1 模型建立^[3-4] 将 70 只大鼠随机分为 7 组，每组 10 只，1 组作为正常对照组，皮下注射生理盐水；其他 6 组按剂量递增原则皮下注射吗啡，先以 5、10 mg/kg 各注射 4 d，再以 15、20 mg/kg 各注射 3 d，然后第 3、4 周分别注射 30、40 mg/kg，注射量 0.2 mL/100 g，持续 28 d，最后停药，形成自然戒断模型。

2.1.2 分组给药 于实验第 29 天开始停用吗啡，正常对照组、模型对照组灌胃给予等量蒸馏水，可乐定组灌胃给予可乐定 0.08 mg/kg，济泰片组灌胃给予济泰片 0.43 g/kg，戒毒瘾丸高、中、低剂量组分别灌胃给予戒毒瘾丸 7.92、3.96、1.98 g 生药/kg，连续 5 d。在给药治疗第 1、3、5 天，给药后 2 h 记录大鼠戒断反应评分，并称定其体质量变化。

2.1.3 指标评价

评分标准：30 min 内出现湿狗样抖动、刻板动作、直立、跳跃，直接记录得分；每 5 min 评定记录 1 次上睑下垂、激惹、齿颤、咀嚼、竖毛、异常姿势、呼吸急促等体征；腹泻、流泪、流涎、流涕等症状在 30 min 内评分 1 次。

可数症状：湿狗样抖动 1 分/次，刻板动作 0.5 分/次，直立 1 分/次，跳跃 2 分/次。

不可数症状：异常姿势 2 分，竖毛 1 分，齿颤 2 分，呼吸急促 3 分，上睑下垂 2 分，激惹 2 分。

其他症状：腹泻——软便 4 分，不成形 8 分，无 0 分；流泪——轻度 1 分，明显 2 分，无 0 分；流涕——轻度 1 分，明显 2 分，无 0 分；流涎——轻度 2 分，明显 3 分，无 0 分。

全部得分之和为戒断反应总分，每只大鼠戒断症状分值为各项症状分值总和。

血清 5-HT、DA 含量测定：第 5 天给药观察结束后，大鼠迅速取血，3 000 r/min、4 ℃ 离心 10 min 后取血清，按 5-HT、DA 试剂盒说明书进行测定。

2.2 戒毒瘾丸对吗啡依赖大鼠纳洛酮催促戒断模型的影响

2.2.1 模型建立^[5-6] 将 90 只大鼠随机分为 2 组，

分别为正常对照组（10 只）、吗啡依赖模型组（80 只），其中后一组皮下注射盐酸吗啡，每 12 h（上午 8：00、下午 20：00）1 次，剂量从每次 5 mg/kg 起，逐渐增加至每次 80 mg/kg，连续至第 9 天，注射量 0.2 mL/100 g；前一组皮下注射等体积生理盐水。

2.2.2 分组给药 于实验第 10 天，吗啡依赖模型组大鼠停用吗啡，腹腔注射纳洛酮（4.0 mg/kg）催促戒断试验，观察 30 min 内大鼠戒断反应及催促前后 1 h 体质量变化情况，并进行评分；正常对照组大鼠腹腔注射等体积生理盐水，同法进行评分。然后，根据评分数值将吗啡依赖模型组大鼠随机分为模型对照组、可乐定组、济泰片组及戒毒瘾丸高、中、低剂量组，每组 10 只，雌雄各半，其中正常对照组、模型对照组灌胃给予等体积蒸馏水，可乐定组灌胃给予可乐定 0.08 mg/kg，济泰片组灌胃给予济泰片 0.43 g/kg，戒毒瘾丸高、中、低剂量组分别灌胃给予戒毒瘾丸 7.92、3.96、1.98 g 生药/kg，连续 5 d。在给药治疗第 1、3、5 天，给药后 2 h 腹腔注射纳洛酮 4.0 mg/kg 催瘾，记录 30 min 内大鼠戒断反应，以及催促前后 1 h 体质量变化情况，并进行评分。

2.2.3 指标评价

2.2.3.1 戒断症状评分标准 按照柳田知司评分

标准进行评分：姿势异常 2 分；高度激惹，触碰 1 分，靠近 2 分；意向性的震颤，间断性 1 分，连续性 2 分；烦躁不安，轻度 0.5 分，明显 1 分；咬牙，间断性 0.5 分，连续性 1 分；流泪 4 分；流口水，轻度 1 分，明显 2 分；腹泻，软便 4 分，不成形 8 分；体质量减轻，2% 0 分，2% ~4% 5 分，4% ~6% 10 分，6% ~8% 15 分。每只大鼠戒断症状分值为各项症状分值的总和。

2.2.3.2 脑部额叶皮质 NE、5-HT、内啡肽含有量测定 第 5 天给药观察后，大鼠迅速断头处死，参照大鼠脑立体定位图谱，冰台上迅速分离脑组织额叶皮质，精密称定质量，置于组织匀浆器中，加入 0.1 mol/L 高氯酸溶液，冰浴下制备 10% 匀浆液，4 ℃、15 000 r/min 离心 30 min，上清液置于 1.5 mL 离心管中，按 NE、5-HT、内啡肽试剂盒说明书进行测定。

2.3 统计学分析 通过 SPSS 22.0 软件进行处理，数据以($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 戒毒瘾丸对吗啡依赖大鼠自然戒断的影响
3.1.1 评分 表 1 显示，第 1、3、5 天与正常对照组比较，模型对照组自然戒断评分均显著升高 ($P < 0.01$)；与模型对照组比较，戒毒瘾丸组评分均显著降低 ($P < 0.01$)。

表 1 戒毒瘾丸对自然戒断评分的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量	第 1 天	第 3 天	第 5 天
正常对照组	—	0.20 ± 0.42	0.30 ± 0.48	0.20 ± 0.42
模型对照组	—	23.25 ± 4.61 **	19.85 ± 2.68 **	15.40 ± 1.93 **
可乐定片组	0.08 mg/kg	15.90 ± 1.29 ##	13.75 ± 2.20 ##	11.60 ± 1.65 ##
济泰片组	0.43 g/kg	16.20 ± 2.86 ##	14.00 ± 1.53 ##	12.15 ± 2.20 ##
戒毒瘾丸组	7.92 g 生药/kg	14.70 ± 2.70 ##	11.75 ± 2.37 ##	11.45 ± 2.24 ##
戒毒瘾丸组	3.96 g 生药/kg	12.85 ± 2.10 ##	10.75 ± 2.09 ##	8.65 ± 1.73 ##
戒毒瘾丸组	1.98 g 生药/kg	15.85 ± 3.35 ##	14.00 ± 2.07 ##	12.95 ± 2.66 ##

注：与正常对照组比较，** $P < 0.01$ ；与模型对照组比较，## $P < 0.01$

3.1.2 5-HT、DA 表 2 显示，与正常对照组比较，模型对照组 5-HT、DA 含有量均显著升高

($P < 0.01$)；与模型对照组比较，戒毒瘾丸组两者含有量均显著降低 ($P < 0.01$)。

表 2 戒毒瘾丸对 5-HT、DA 含有量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量	5-HT/(ng·mL ⁻¹)	DA/(ng·mL ⁻¹)
正常对照组	—	36.23 ± 16.88	37.99 ± 6.07
模型对照组	—	141.74 ± 21.31 **	152.54 ± 15.79 **
可乐定片组	0.08 mg/kg	83.79 ± 21.44 ##	74.75 ± 15.65 ##
济泰片组	0.43 g/kg	108.56 ± 14.64 ##	113.70 ± 18.12 ##
戒毒瘾丸组	7.92 g 生药/kg	91.78 ± 11.33 ##	75.89 ± 19.46 ##
戒毒瘾丸组	3.96 g 生药/kg	89.67 ± 20.04 ##	88.89 ± 18.33 ##
戒毒瘾丸组	1.98 g 生药/kg	96.59 ± 24.21 ##	96.92 ± 15.51 ##

注：与正常对照组比较，** $P < 0.01$ ；与模型对照组比较，## $P < 0.01$

3.2 戒毒瘾丸对吗啡依赖大鼠纳洛酮催促戒断的影响

3.2.1 评分 表 3 显示, 给药前与正常对照组比较, 其他组纳洛酮催促戒断评分均显著升高 ($P < 0.01$); 与模型对照组比较, 给药组均评分无显著

差异 ($P > 0.05$), 表明吗啡依赖大鼠模型成功建立, 而且较稳定均一。给药后第 1、3、5 天与正常对照组比较, 模型对照组评分均显著升高 ($P < 0.01$); 与模型对照组比较, 戒毒瘾丸组评分均显著降低 ($P < 0.01$)。

表 3 戒毒瘾丸对纳洛酮催促戒断评分的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 3 Effects of Jieduyin Pills on noloxine-induced withdrawal scores ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量	给药前	给药后		
			第 1 天	第 3 天	第 5 天
正常对照组	—	0.91 ± 1.45	0.92 ± 1.36	1.03 ± 1.44	1.01 ± 1.49
模型对照组	—	19.88 ± 2.44 **	26.13 ± 2.17 **	20.58 ± 1.62 **	15.87 ± 1.85 **
可乐定片组	0.08 mg/kg	19.92 ± 2.48 **	11.49 ± 2.24 ##	10.41 ± 1.71 ##	7.19 ± 2.27 ##
济泰片组	0.43 g/kg	20.02 ± 2.25 **	20.32 ± 2.84 ##	14.86 ± 2.15 ##	10.34 ± 2.41 ##
戒毒瘾丸组	7.92 g 生药/kg	20.11 ± 2.32 **	16.44 ± 3.11 ##	11.87 ± 3.13 ##	8.88 ± 2.46 ##
戒毒瘾丸组	3.96 g 生药/kg	19.96 ± 2.36 **	18.41 ± 2.77 ##	11.52 ± 2.66 ##	8.65 ± 2.49 ##
戒毒瘾丸组	1.98 g 生药/kg	19.85 ± 2.41 **	19.48 ± 2.31 ##	15.12 ± 2.25 ##	9.22 ± 2.41 ##

注:与正常对照组比较, ** $P < 0.01$; 与模型对照组比较, ## $P < 0.01$

3.2.2 NE、5-HT、内啡肽 表 4 显示, 与正常对照组比较, 模型对照组 NE、5-HT 含有量均显著升高 ($P < 0.01$), 内啡肽含有量显著降低 ($P < 0.01$); 与模型对照组比较, 戒毒瘾丸组 NE、5-HT 含有量显著降低 ($P < 0.01$), 内啡肽含有量显著升高 ($P < 0.01$)。

表 4 戒毒瘾丸对 NE、5-HT、内啡肽含有量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 4 Effects of Jieduyin Pills on NE, 5-HT and endorphin contents ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量	NE/(ng·mg ⁻¹)	5-HT/(ng·mg ⁻¹)	内啡肽/(ng·mg ⁻¹)
正常对照组	—	0.44 ± 0.12	0.56 ± 0.14	0.17 ± 0.01
模型对照组	—	2.23 ± 0.19 **	1.94 ± 0.29 **	0.06 ± 0.01 **
可乐定片组	0.08 mg/kg	0.92 ± 0.33 ##	0.85 ± 0.26 ##	0.12 ± 0.01 ##
济泰片组	0.43 g/kg	1.35 ± 0.25 ##	1.22 ± 0.29 ##	0.10 ± 0.02 ##
戒毒瘾丸组	7.92 g 生药/kg	0.86 ± 0.28 ##	0.96 ± 0.33 ##	0.11 ± 0.03 ##
戒毒瘾丸组	3.96 g 生药/kg	1.14 ± 0.21 ##	0.93 ± 0.39 ##	0.12 ± 0.02 ##
戒毒瘾丸组	1.98 g 生药/kg	1.11 ± 0.31 ##	1.09 ± 0.27 ##	0.10 ± 0.01 ##

注:与正常对照组比较, ** $P < 0.01$; 与模型对照组比较, ## $P < 0.01$

4 讨论

成瘾性药物包括使人产生依赖性的麻醉药品和精神药品, 主要为阿片类、苯丙胺类、尼古丁、酒精等, 其中阿片类药物可有效治疗疼痛, 特别是肿瘤疾病, 同时还带来精神欣快感, 但具有较强成瘾性。现代研究表明, 成瘾性药物主要改变中枢神经系统中某些特定神经元上的细胞蛋白, 包括 G 蛋白、受体、蛋白激酶等, 从而产生成瘾性^[7], 同时去甲肾上腺素、多巴胺、 γ -氨基丁酸、谷氨酸等物质的释放与传递也参与了阿片类药物的成瘾过程, 并伴有大脑神经元内分子水平的改变^[8]。

西药戒毒的原理主要为“替代”和“阻断”, 前者是用一个“合法的、低成瘾性”的“毒品”来替代真正的毒品, 如美沙酮替代海洛因; 后者是以阿片类拮抗剂拮抗阿片类物质的欣快感, 减轻或消除毒品的正性强化作用, 但治疗依从性差, 效果不理想。上述方法虽然见效快, 但有着安全性差、复吸率高、自身具有成瘾性、毒副作用较大等缺点, 如美沙酮替代治疗戒毒成功后的复吸率高达 95% 以上, 并可导致终身依赖性。由于现有西药治疗存在较大困难, 而且新型戒毒药物一直难以开发, 故许多西方国家开始把目光转向中药, 希望解决“以小毒替大毒”、复吸率居高不下这一重大难题^[9]。

中药戒毒的优势在于一方面具有抗心瘾、抗焦虑、清毒素、抗体瘾、断瘾快、抗复吸等特点, 有着安神除烦、清热解毒、扶正祛邪、通脉止痛、止咳祛痰、利尿排毒、补益脾胃等功效, 从而能较好地控制戒断症状出现; 另一方面, 中药戒毒药不含麻醉成分和国家管制药物成分, 无成瘾性和依赖性, 安全性高, 毒副作用小, 复发率低, 优于戒毒西药^[10-11]。戒毒瘾丸由罗布麻、银杏叶、罗汉果、甘草组成, 功效清热解毒、止咳祛痰、通脉止痛, 临床用于缓解阿片类成瘾戒断时的急性戒断症状,

本实验发现它能明显降低吗啡依赖大鼠的自然戒断评分和纳洛酮催促戒断评分，较好地缓解阿片类成瘾的急性戒断症状，有利于患者戒毒。

毒瘾涉及全身各个系统，包括 DA 能、5-HT 能、NE 能、胆碱能、组胺、离子通道等^[12-13]，而毒品可促进中枢神经系统兴奋 5-HT、DA 能神经元，促进两者合成和释放^[14]。当毒品成瘾依赖时，内源性阿片样肽合成减少，降解增加，功能减弱；当机体处于戒断状态时，中枢蓝斑核等部位的活跃、放电增加，促进 NE、DA、5-HT 合成和释放，使得机体产生急性戒断症状^[15]。本实验发现，戒毒瘾丸可明显降低吗啡依赖自然戒断大鼠血清 5-HT、DA 含有量，以及吗啡依赖纳洛酮催促戒断大鼠额叶皮质 NE、5-HT、内啡肽含有量，可能是该制剂改善戒断症状的作用机制，具体有待结合临床试验作进一步研究。

参考文献：

[1] 卫 哲,董 哲,尚 颖,等. 不同方法对吗啡戒断大鼠脑区多巴胺系统具体影响机制的研究[J]. 针灸临床杂志, 2013, 29(1): 57-59.

[2] 付笑冰,李 艳,罗玉兰,等. 2 种方法对广东省 6 个地区吸毒人群规模估计分析[J]. 华南预防医学, 2015, 41(2): 132-135.

[3] 刘 伟,彭 菊,雷晓林,等. 清风胶囊对反复吗啡依赖和戒断大鼠焦虑行为及脑内单胺神经递质水平的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 55-58.

[4] 范 源,刘竹焕,赵 榕. 克毒宁胶囊对吗啡依赖猴的作用研究[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(1): 50-52.

[5] 杨 铮,黄建春,黄仁彬,等. 扶正口服液对吗啡依赖大鼠血清 NO、NOS 的影响[J]. 中国医药导报, 2007, 4(33): 5-6.

[6] 刘 伟,雷晓林,莫志贤,等. 清风胶囊对吗啡依赖大鼠戒断症状治疗作用的研究[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2010, 16(4): 204-208.

[7] 关 欣,杨利强,倪一凌,等. 阿片成瘾机制及其对子代生理学影响的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(5): 1251-1254.

[8] 李先林,王 静,王雪颖. 阿片成瘾的神经生物学机制研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(33): 6524-6526.

[9] 闫 薇,高雪娇,孟适秋,等. 药物成瘾治疗的国内外现状和发展趋势[J]. 中国药物依赖性杂志, 2017, 26(4): 249-253.

[10] 陈亭亭,王 凯,张建永,等. 中医药戒毒研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(2): 186-188.

[11] 夏 宇,侯小龙,方建国,等. 中药戒毒药的研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(3): 519-527.

[12] 王 昱,李重阳,俞诗源,等. 孕小鼠注射海洛因对仔鼠大脑额叶皮层结构及 ADA、SDH、NOS、GSH 活性的影响[J]. 解剖学报, 2009, 40(2): 175-182.

[13] 赵 晶,徐贵丽,蒋 旺,等. *N*-硝基-*L*-精氨酸对海洛因依赖性大鼠催促戒断的治疗作用及对生化指标的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(2): 67-70.

[14] 张乔阳,张 凯,江海峰,等. 海洛因依赖患者戒断后血浆 5-羟色胺水平的改变与焦虑、抑郁情绪的关系[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015, 35(10): 1464-1467.

[15] 蔡兴慧,石芳芝,宋小鸽,等. 针灸对海洛因复吸大鼠脑组织多巴胺、5-羟色胺的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(3): 38-41.