

• 药效学评价 •

延胡索甲素与左旋延胡索乙素抗吗啡躯体依赖和精神依赖的作用研究

江维宁^{1,2}, 吴纯启², 陈 瑛², 董延生², 王晓菲^{2*}, 王全军^{2*}, 江 涛^{3*}

1. 广东药学院 中药学院, 广东 广州 510006

2. 军事医学科学院毒物药物研究所, 抗毒药物与毒理学国家重点实验室, 国家北京药物安全评价研究中心, 北京 100850

3. 广东药学院 实验动物中心, 广东 广州 510006

摘要: **目的** 观察并比较延胡索甲素(corydaline, Cor)与左旋延胡索乙素(l-tetrahydropalmatine, l-THP)抗吗啡躯体依赖和精神依赖的作用。**方法** SD大鼠随机分为对照组、模型组、Cor组、l-THP组。连续递增sc吗啡9d后, 纳洛酮促瘾, 制备吗啡依赖大鼠催促戒断模型, 促瘾前30 min ip Cor(40、80 mg/kg)或l-THP(5.0、10.0 mg/kg), 观察大鼠戒断症状和体质量的降低; 应用旷场实验, 观察Cor(5、10 mg/kg)和l-THP(2.5、5.0 mg/kg)对吗啡诱导的大鼠自发活动的影响、对吗啡连续递增给药致大鼠行为敏化效应的影响, 以及Cor(10、20、40 mg/kg)和l-THP(2.5、5.0、10.0 mg/kg)对大鼠自发活动的影响。**结果** Cor(40、80 mg/kg)、l-THP(5.0 mg/kg)对吗啡催促戒断症状无显著改善作用, 10 mg/kg l-THP显著改善大鼠戒断症状($P<0.05$); Cor和l-THP对吗啡降低大鼠体质量效应有改善趋势, 但差异不显著; Cor 40 mg/kg以下剂量、l-THP 10 mg/kg以下剂量对大鼠自发活动无显著影响; Cor(5、10 mg/kg)和l-THP(2.5、5.0 mg/kg)均可显著降低吗啡诱发的大鼠高活动性行为、行为敏化的形成($P<0.05$ 、 0.01)。**结论** Cor和l-THP对吗啡所致的大鼠躯体依赖和精神依赖均有不同程度的调节作用, l-THP的起效剂量明显低于Cor。

关键词: 延胡索甲素; 左旋延胡索乙素; 吗啡; 催促戒断; 旷场实验; 行为敏化**中图分类号:** R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2016)02-0187-06**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.02.006

Effect of corydalis monomers against morphine physical dependence and physical dependence

JIANG Wei-ning^{1,2}, WU Chun-qi², CHEN Ying², DONG Yan-sheng², WANG Xiao-fei², WANG Quan-jun², JIANG Tao³

1. School of Chinese Material Medica, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2. National Beijing Center for Drug Safety Evaluation and Research, State Key Laboratory of Medical Countermeasures and Toxicology, Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

3. Center of Laboratorial Animals, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract Objective To observe and compare the effect of corydaline (Cor) and l-tetrahydropalmatine (l-THP) against morphine physical dependence and physical dependence. **Methods** SD rats were randomly divided into control group, model group, Cor group, and l-THP group. After 9 d of sc administration of morphine by dose escalation, ip administration of naloxone to establish animal models of precipitated withdrawal in morphine-dependent rats. Rats were ip injected with Cor (40 and 80 mg/kg) or l-THP (5 and 10 mg/kg) 30 min before administration of naloxone. And then, the withdrawal symptoms and body weight change of rats were observed. Using open-field test, the effect of Cor (5 and 10 mg/kg) and l-THP (2.5 and 5 mg/kg) pretreatment on spontaneous activities induced by acute morphine and behavioral sensitization induced by increasing dosages of morphine, and the effect of Cor

收稿日期: 2016-01-10**基金项目:** 重大新药创制科技重大专项(2013ZX09302303); 重大新药创制科技重大专项(2012ZX09301003-001-008); 北京市科委基金项目(Z131100006513010)**作者简介:** 江维宁(1991—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药药效与安全性评价。Tel: 13430260582 E-mail: weining718@163.com***通信作者** 江 涛, 教授, 研究方向为中药药理和毒理学。Tel: (020)39352996 E-mail: tjiang66@21cn.com

王全军, 博士, 研究员, 研究方向为毒理学与药物临床前安全性评价。Tel: (010)66931631 E-mail: wangquanjunbeijing@163.com

王晓菲, 博士, 研究方向为毒理学与药物临床前安全性评价、精神-神经药理学。Tel: (010)66930754 E-mail: wangxf_glp@163.com

(10, 20, and 40 mg/kg) and l-THP (2.5, 5, and 10 mg/kg) on spontaneous activities were observed. **Results** Cor (40 and 80 mg/kg) and l-THP (5 mg/kg) had no significant decrease on symptoms of precipitated morphine withdrawal, but l-THP (10 mg/kg) could significantly decrease withdrawal symptoms in rats ($P < 0.05$). Cor and l-THP could reversed the trend of the weight loss induced by naloxone-precipitated morphine withdrawal in rats, but there was no significant difference. Cor with doses less than 40mg/kg and l-THP with doses lower than 10mg/kg could have no effect on locomotion activity in rats. Cor (5 and 10 mg/kg) and l-THP (2.5 and 5 mg/kg) significantly reduced morphine-induced high activity in rats and the formation of behavioral sensitization ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Cor and l-THP have varying degrees of therapeutic effects on morphine physical dependence and psychic dependence, and l-THP has more prospects by the lower onset dose than Cor.

Key words: corydaline; l-tetrahydropalmatine; morphine; precipitated withdrawal; open field test; behavioral sensitization

阿片类物质在临床上常用于术后镇痛治疗。吗啡 (Morphine) 作为阿片类的代表性物质, 镇痛作用极强, 对持续性钝痛、间断性锐痛以及内脏绞痛均具有良好疗效, 且起效迅速、作用持久。但是, 吗啡的低血压、恶心、呕吐, 以及严重的致依赖性副作用, 令其临床应用受到极大限制。众所周知, 吗啡能导致严重的躯体依赖及精神依赖。躯体依赖是指能产生兴奋、失眠、流泪等明显的戒断症状; 精神依赖是指能对药物产生强烈的欣快感而导致的强迫性觅药行为。吗啡滥用已造成严重的社会问题 and 经济问题, 寻找有效对抗或减弱吗啡依赖的药物具有重要意义。我国传统中药具有多靶点、多环节、低毒副作用等特点, 因而具有重要研究价值和优势。目前, 国内多种中药复方已证实具有戒毒治疗作用, 如济泰片、消舒合剂、延阳戒毒丸、毒瘾消胶囊、复方延胡索颗粒等, 已应用于临床, 而这些中药复方中均含延胡索成分。

延胡索为罂粟科植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 的干燥块茎^[1], 《雷公炮炙论》记载, “治心痛欲死, 速觅元胡”。延胡索具有很强的镇痛、镇静、降压和抗心律失常作用, 临床上常用作内脏痛、神经痛等的治疗^[2]。近年来实验证明, 延胡索的复方以及单体在对抗成瘾药物的疼痛、失眠、焦虑等方面具有显著疗效^[3]。延胡索的主要活性成分为异喹啉生物碱^[4], 其中的延胡索乙素水平并非最高, 为 0.03%~0.11%^[5], 却是目前为止发现的主要生物活性成分。延胡索乙素由左旋和右旋延胡索乙素两种异构体组成, 研究表明左旋延胡索乙素 (l-tetrahydropalmatine, l-THP) 能显著降低大鼠的慢性神经病理性疼痛^[6], 提高化疗痛大鼠的痛阈值^[7]。对于躯体和精神依赖的研究, 也有证据表明 l-THP 是延胡索发挥作用的主要有效成分, l-THP 能改善吗啡依赖大小鼠催促戒断症状^[8], 抑制大鼠可卡因自身给药行为^[9], 加速大鼠吗啡条件性位置偏

爱 (conditioned place preference, CPP) 效应的消退^[10], 而右旋体无类似作用^[11]。另一活性成分延胡索甲素 (corydaline, Cor) 质量分数为 0.02%~0.16%, 因其具有与延胡索乙素相似的化学结构, 因此推测为另一有潜力的生物活性单体。已有研究证明, Cor 能有效抑制坐骨神经痛模型大鼠的热痛觉敏感症与冷板的异位性疼痛^[12], 但其抗依赖效应尚无相关报道。

本研究通过建立吗啡依赖大鼠催促戒断、旷场实验以及行为敏化模型, 综合评价、比较 Cor 和 l-THP 的抗吗啡躯体依赖和精神依赖的作用, 为筛选延胡索抗吗啡依赖有效中药成分提供实验依据。

1 材料

1.1 动物

SD 大鼠, 体质量 160~180 g, 北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 动物合格证号 SCXK(京) 2012-0001。饲养于军事医学科学院国家北京药物安全评价研究中心, 室温 20~25 °C, 湿度 40%~70%, 12 h/12 h 明暗交替, 自由摄食饮水。饲养方式为群养, 每笼 5~6 只。实验前至少适应环境 3 d。

1.2 药品

吗啡, 购于青海制药厂有限公司, 批号 20110801, 质量分数为 99.7%; 纳洛酮, 购于 Sigma 公司, 批号 SLBN3866V, 质量分数为 98%; 吗啡和纳洛酮实验前用生理盐水配制成所需浓度。Cor, 购于 Sigma 公司, 批号 B00227137, 质量分数为 98%; l-THP, 购于成都植标化纯生物技术有限公司, 批号 140301, 质量分数为 98%; Cor 和 l-THP 实验前用稀硫酸溶解, 配制成所需浓度后 NaOH 调节 pH 值为 6.0。

1.3 仪器

大鼠戒断症状行为观察箱, 军事医学科学院实验仪器厂; BigBehv-LA 大鼠通用自发活动视频分析系统, 上海吉量软件科技有限公司。

2 方法

2.1 对吗啡依赖大鼠戒断反应的影响

SD 大鼠按体质量随机分为对照组、模型组、Cor (40、80 mg/kg) 组和 l-THP (5.0、10.0 mg/kg) 组, 每组 10 只, 雌雄各半。模型制备参照文献方法^[13], 药物的剂量选择参照文献^[8]并结合预实验。模型大鼠连续 sc 吗啡, 1 天 2 次, 每天 7:30 和 19:30 注射。吗啡剂量逐日递增: 第 1 天, 5 mg/kg; 第 2、3 天, 10 mg/kg; 第 4、5 天, 15 mg/kg; 第 6、7 天, 20 mg/kg; 第 8、9 天, 25 mg/kg。第 9 天仅 7:30 注射 1 次。对照组相应时间 sc 等体积生理盐水。第 9 天吗啡末次注射后, 记录大鼠体质量, 90 min 后各给药组 ip 相应剂量药物, 同时对照组和模型组给予等体积的生理盐水。30 min 后所有大鼠均 ip 纳洛酮(4 mg/kg) 促瘾, 1~2 min 后即可诱发戒断症状。观察催促后 60 min 内大鼠戒断反应症状, 观察结束后记录体质量的变化(降低)。戒断症状评分标准^[14]: 跳跃、湿狗样摇体、扭体、摇头、打哈欠、扫尾: 0 次计 0 分, 1~5 次计 1 分, 6~10 次计 2 分, >10 次计 3 分; 齿颤、咀嚼(次与次之间至少间隔 3 s): 0 次计 0 分, 1~10 次计 1 分, 11~20 次计 2 分, >20 次计 3 分; 激惹(以尖叫为准)、流涎、流泪、毛发直立、眼睑下垂、腹泻: 无症状计 0 分; 轻度计 1 分; 中度计 2 分; 重度计 3 分。

2.2 旷场实验

自发活动行为学实验参照文献方法^[15], 药物剂量选择参照文献^[16-17]并结合预实验。所有大鼠给药前放入自发活动测试箱中预适应环境 3 d, 每天 1 次, 每次 60 min, 测试前大鼠适应环境 15 min。各组大鼠按要求给药后, 应用大鼠通用自发活动视频分析系统每 10 min 记录 1 次, 连续测定 60 min 内大鼠的自主活动情况。

2.2.1 对吗啡诱导的大鼠自发活动的影响 SD 大鼠按体质量随机分为对照组、模型组、Cor (5、10 mg/kg) 组和 l-THP (2.5、5.0 mg/kg) 组, 每组 8 只, 雌雄各半。测试前各给药组大鼠 ip 相应剂量的药物, 对照组和模型组大鼠 ip 等体积生理盐水, 30 min 后除对照组 sc 生理盐水, 其余各组均 sc 吗啡(10 mg/kg), 立即测定 60 min 内大鼠的自发活动情况。

2.2.2 对大鼠自发活动的影响 SD 大鼠按体质量随机分为对照组、Cor(10、20、40 mg/kg) 组和 l-THP (2.5、5.0、10.0 mg/kg) 组, 每组 10 只, 雌雄各半。各组大鼠分别 ip 生理盐水或相应药物, 给药 30 min

后立即测定 60 min 内大鼠的自主活动情况。

2.3 对吗啡依赖大鼠行为敏化效应的影响

SD 大鼠按体质量随机分为对照组、模型组、Cor (5、10 mg/kg) 组和 l-THP (2.5、5.0 mg/kg) 组, 每组 8 只, 雌雄各半。行为敏化实验参照文献^[18], 所有大鼠给药前放入自发活动测试箱中预适应环境 3 d。在行为敏化形成期, 大鼠每天上午适应环境 15 min 后, sc 吗啡或生理盐水, 放入测试箱中检测 60 min 的自主活动。吗啡注射方案如下: 第 1 天在 7:00 sc 吗啡(10 mg/kg) 1 次; 第 2 天分别在 7:00 和 19:00 sc 吗啡(10 mg/kg) 2 次; 第 3、4 天分别在 7:00 和 19:00 sc 吗啡(20 mg/kg) 2 次。各给药组、对照组在给予吗啡 30 min 前 ip 相应药物或生理盐水。

2.4 统计学分析

数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。方差齐性检验后采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)进行组间差异分析, 如 F 值差异显著($P \leq 0.05$), 用 Dunnett's T 检验进行组间比较。

3 结果

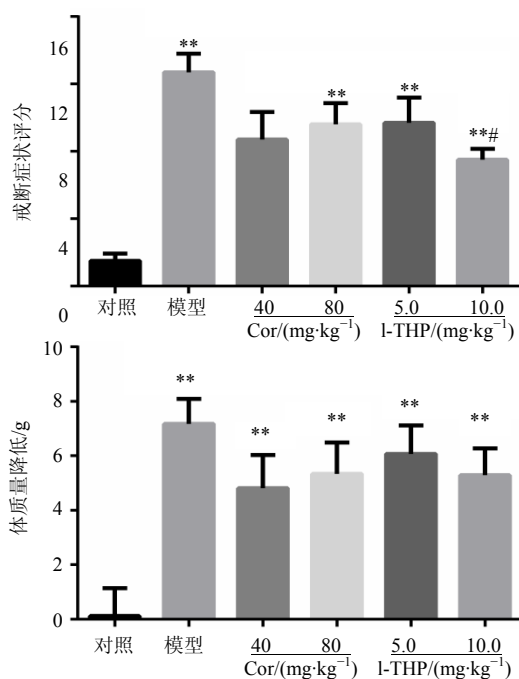
3.1 对吗啡依赖大鼠戒断反应的影响

吗啡连续 9 d 递增给药后, 纳洛酮催促戒断, 大鼠出现湿狗样摇体、齿颤、咀嚼、流涎和流泪等戒断症状。与对照组比较, 模型组戒断症状评分显著升高($P < 0.01$), 纳洛酮催促 1 h 后大鼠体质量明显降低($P < 0.01$), 说明吗啡致大鼠戒断模型制备成功; 与模型组比较, l-THP (5.0、10.0 mg/kg) 能剂量相关性改善大鼠戒断症状, 10 mg/kg 剂量组差异显著($P < 0.05$); Cor (40、80 mg/kg) 对戒断症状有改善趋势, 但差异不显著。Cor 和 l-THP 对吗啡降低大鼠体质量效应有改善趋势, 但差异不显著。结果见图 1。

3.2 对吗啡致大鼠自发活动增强效应的影响

与对照组比较, 模型组的自发活动显著升高($P < 0.05$); 与模型组比较, Cor (5、10 mg/kg) 和 l-THP (2.5、5.0 mg/kg) 预处理均能显著降低吗啡诱发的大鼠高活动性行为($P < 0.01$), 其运动水平甚至低于对照组($P < 0.05$ 、0.01)。结果见图 2。

为了考察延胡索两种单体对吗啡依赖大鼠活动性的调节效应是否与其自身的镇静效应有关, 单次给予不同剂量的 Cor (10、20、40 mg/kg) 及 l-THP (2.5、5.0、10.0 mg/kg), 30 min 后测定 60 min 内大鼠的自主活动情况。与对照组比较, Cor 20 mg/kg 及以下剂量对大鼠自发活动无影响, 而 40 mg/kg 能显

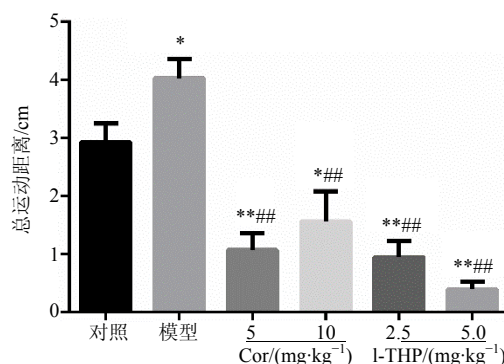


与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group

图1 Cor和l-THP对吗啡依赖大鼠戒断反应的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 1 Effects of Cor and l-THP on withdrawal symptoms in morphine-treated rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

著降低大鼠的自发活动 ($P < 0.05$); l-THP 在 5.0 mg/kg 及以下剂量对大鼠自发活动无影响, 而剂量为 10.0 mg/kg 时大鼠的自发活动显著降低 ($P < 0.01$), 说明 Cor (5.0、10 mg/kg) 和 l-THP (2.5、5.0 mg/kg) 对吗啡诱发的大鼠高活动性行为的降低作用为正常剂量下产生的效应, 与因剂量过高产生的镇静作用无关。同时提示 10.0 mg/kg 的 l-THP 对戒断症状的



与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; ## $P < 0.01$ vs model group

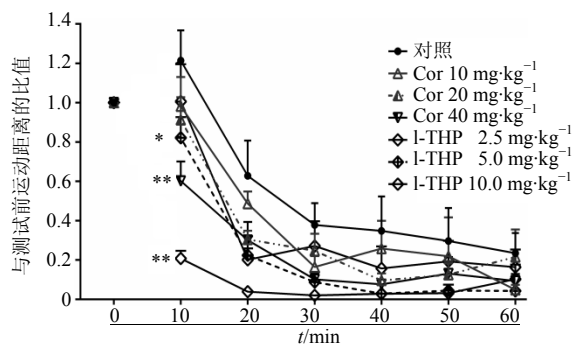
图2 Cor和l-THP对吗啡致大鼠自发活动增强效应的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 2 Effects of Cor and l-THP on locomotion in morphine-treated rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

改善作用可能与高剂量产生的镇静、安定作用有关。结果见图3。

3.3 对大鼠行为敏化形成的影响

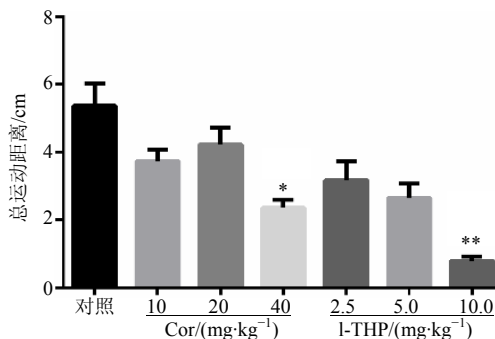
连续4 d 给予吗啡处理, 监测大鼠行为敏化形成期的活动性。与对照组比较, 模型组第1天至第4天的活动性均有显著提高 ($P < 0.05$ 、0.01), 表明吗啡诱导大鼠行为敏化模型制备成功。与模型组比较, Cor 5 mg/kg 剂量组仅在第1天显著降低吗啡诱发的大鼠高活动性行为 ($P < 0.01$), 第2、3天仍有抑制作用, 但差异不显著; Cor 10 mg/kg 剂量组在第1、3、4天显著降低吗啡诱发的大鼠高活动性行为 ($P < 0.05$ 、0.01); l-THP 2.5、5.0 mg/kg 剂量组在第1至第4天均能显著降低吗啡诱发的大鼠高活动性行为 ($P < 0.05$ 、0.01), 并呈剂量依赖性。结果见图4。



与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

图3 Cor和l-THP对大鼠自发活动的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 3 Effects of Cor and l-THP on locomotion in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)



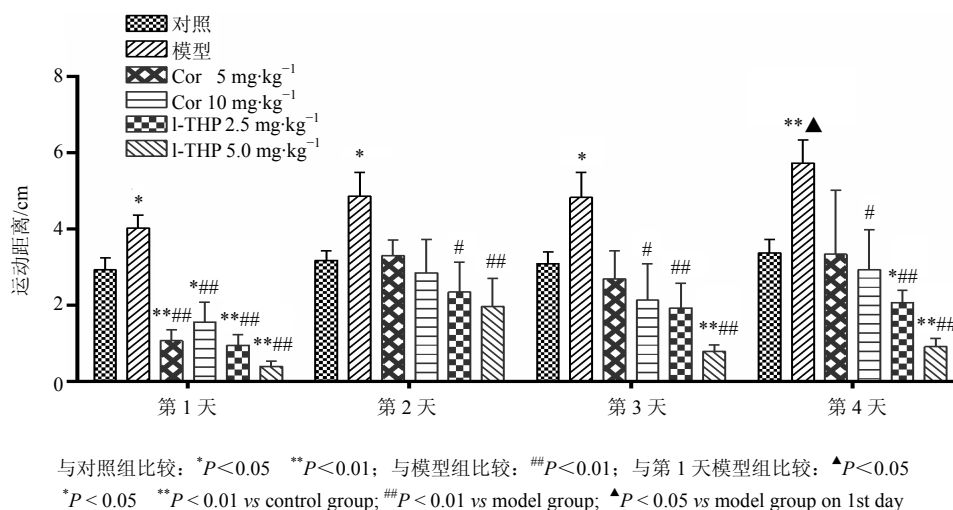


图4 Cor 和 l-THP 对吗啡依赖大鼠行为敏化形成的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 4 Effects of Cor and l-THP on fomation of behavioral sensitization in morphine-treated rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

4 讨论

目前,国内外评价药物依赖性的动物行为评价方法,一般分为躯体依赖和精神依赖实验两大类。在评价药物是否具有依赖性或评价药物是否能对公认的依赖药物有治疗作用时,应结合躯体依赖和精神依赖动物模型。其中,躯体依赖实验包括自然戒断和催促戒断实验。催促戒断是指在动物对药物形成依赖后,用拮抗剂加快戒断症状的发生,观察动物的戒断症状并进行综合评分。催促戒断实验动物模型建立周期短、戒断症状发生快、持续时间短,常用于评价躯体依赖。旷场实验是用于评价动物的自发活动的经典行为学实验。在精神药理学研究中,用于检测药物是否对动物行为产生影响,其特点为操作简单,适合早期筛选。行为敏化是精神依赖性评价的常用动物模型,是指反复、间断给予依赖性药物后,动物的活动性增加的现象^[19]。行为敏化与药物成瘾、复吸和渴求密切相关,是评价药物致依赖潜力和干预作用的重要行为学实验。本研究利用吗啡催促戒断、旷场实验、行为敏化动物模型,对延胡索生物活性单体的抗吗啡依赖作用进行更深入的研究,分析、比较 Cor 和 l-THP 对吗啡成瘾的调节作用,对筛选延胡索有效成分抗吗啡依赖提供实验依据。

本研究在躯体依赖性实验中,建立了吗啡依赖大鼠催促戒断模型, l-THP (10.0 mg/kg) 能显著改善大鼠戒断症状,而 Cor 剂量达 80 mg/kg 时对戒断症状仍无显著改善,且两者对吗啡依赖导致的体质量降低效应均无显著影响,说明 l-THP 有部分抗吗

啡躯体依赖作用,而 Cor 不产生抗吗啡躯体依赖作用。在精神依赖性实验中,旷场实验结果显示, Cor (5、10 mg/kg) 和 l-THP (2.5、5.0 mg/kg) 均能显著降低吗啡诱发的大鼠高活动性行为, Cor 起效剂量明显高于 l-THP; 同时也观察到,延胡索两单体处理组大鼠的活动水平均低于对照组。为此,本研究对单独分别给予各剂量的延胡索单体进行测试。结果表明 Cor (40 mg/kg) 和 l-THP (10.0 mg/kg) 抑制大鼠的自发活动行为, Cor 和 l-THP 分别在 20 mg/kg 和 5.0 mg/kg 剂量以下对大鼠活动性无明显影响。证明两中药单体抑制急性吗啡诱导的大鼠自发活动并非高剂量条件下药物的镇静效应所致,因此在行为敏化模型也在不影响大鼠自发活动的剂量下进行。在行为敏化动物模型中, Cor (5、10 mg/kg) 和 l-THP (2.5、5.0 mg/kg) 在行为敏化形成期内能显著降低吗啡诱发的大鼠高活动性行为,且 l-THP 具有剂量依赖性。综合自发活动和行为敏化实验结果,提示 Cor 和 l-THP 具有降低吗啡精神依赖的作用,但在相同剂量下, Cor 的疗效明显低于 l-THP。

研究表明, l-THP 能作用于多巴胺 (DA) 系统,作为 DA 受体阻滞剂^[20-21],逆转阿片类药物促进 DA 释放,发挥镇静安定、镇痛等作用;而多巴胺系统所构成的奖赏环路,是药物依赖效应的核心理论。在对多巴胺受体的亲和力而言, Cor 和 l-THP 虽然有相似的化学结构,如有相同的四氢异喹啉母核,但 Cor 较 l-THP 在 B 环 C13 上多 1 甲基连接;且与 Cor 比较, l-THP 的 N⁺朝下,手性 (C14) -H 朝向上方,更有利于 N⁺与 DA 受体残基上-COO⁻形成离

子对结合^[22]。Cor B环上的-CH₃与苯环形成微弱的超共轭给电子效应,减弱了N⁺的吸电子能力,从而与DA受体亲和力减弱。虽然两单体的抗吗啡依赖效应的机制尚不完全清楚,但这些化学结构方面的差异可能是导致Cor和L-THP效价水平差异的原因。

中药复方配伍是中医用药的特色,随着中药国际化需求,中药单体和其作用机制研究也在逐渐受到重视。吗啡成瘾的作用机制复杂,而中药多靶点、多途径治疗恰能解决西药单一治疗的缺点。对具抗吗啡依赖效应的中药开发可先从中药单体以及其作用机制方面进行研究。本研究证明L-THP具有抗吗啡躯体依赖和精神依赖作用,Cor也具有抗吗啡精神依赖潜力,而两者的抗依赖临床应用前景还有待更深入的研究。对于Cor与L-THP的合用疗效是否优于单独使用,Cor与L-THP对脑区中递质、受体及信号传导系统等的影 响,以及开发延胡索其他具抗吗啡依赖作用的单体,还有待进一步研究。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 196.
- [2] 李玉和. 延胡索药对治疗痛证的临床应用 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(12): 2346-2347.
- [3] 胡晨, 莫志贤, 王瑞丞. 延胡索戒毒作用研究进展 [J]. 医药导报, 2007, 26(8): 914.
- [4] 贺凯, 高建莉, 赵光树. 延胡索化学成分、药理作用及质量控制研究进展 [J]. 中草药, 2007, 38(12): 1909-1912.
- [5] 王登峰, 罗云. HPLC法同时测定延胡索中3种生物碱类成分的含量 [J]. 中国药房, 2012, 23(31): 2951-2953.
- [6] 王殊秀, 冷玉芳, 高向梅, 等. 延胡索乙素对大鼠慢性神经病理性疼痛的影响 [J]. 临床麻醉学杂志, 2012, 28(7): 705-707.
- [7] 宫登辉, 江永祥, 郑卫红, 等. 左旋延胡索乙素对化疗痛大鼠痛阈的影响及其在脊髓水平的机理研究 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(5): 27-29.
- [8] 葛晓群, 张洪泉, 周华珠, 等. 四氢原小檗碱同类物缓解吗啡戒断症状作用的实验研究 [J]. 中国药物依赖性杂志, 1999, 8(3): 182-184.
- [9] Xi Z X, Yang Z, Li S J, et al. Levo-tetrahydropalmatine inhibits cocaine's rewarding effects: experiments with self-administration and brain-stimulation reward in rats [J]. *Neuropharmacology*, 2007, 53(6): 771-782.
- [10] 余守洋, 杨培润, 钱刚, 等. 延胡索及L-THP对吗啡条件性位置偏爱大鼠奖赏环路多巴胺系统的影响及比较 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 2928-2932.
- [11] Jin G Z, Xu S X, Yu L P. Different effects of enantiomers of tetrahydropalmatine on dopaminergic system [J]. *Sci Sin B*, 1986, 29(10): 1054-1064.
- [12] 何钟德. 延胡索甲、乙素对坐骨神经痛大鼠止痛作用及其抗TRPV-1机理的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [13] Parvizpour A, Charkhpour M, Habibi-asl B, et al. Repeated central administration of selegiline attenuated morphine physical dependence in rat [J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(3): 593-599.
- [14] Ling G S, Tappe N S, Inturrisi C E. Methadone induced physical dependence in the rat [J]. *Life Sci*, 1984, 34(7): 683-690.
- [15] Schiørring E, Hecht A. Behavioral effects of low, acute doses of morphine in nontolerant groups of rats in an open-field test [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1979, 64(1): 67-71.
- [16] 赵娜, 王亮, 朱杰, 等. 左旋四氢巴马汀降低MA引起的小鼠行为敏化及ERK磷酸化表达的增加 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2010, 19(5): 413-438.
- [17] 刘艳丽, 颜玲娣, 亓佳, 等. 1-四氢巴马汀抑制羟考酮引起小鼠行为敏化的实验研究 [J]. 中国药理学通报, 2007, 23(12): 1613-1617.
- [18] Fu Z, Yang H, Xiao Y, et al. The gamma-aminobutyric acid type B (GABA B) receptor agonist baclofen inhibits morphine sensitization by decreasing the dopamine level in rat nucleus accumbens [J]. *Behav Brain Funct*, doi: 10.1186/1744-9081-8-20.
- [19] Robinson T E, Berridge K C. Incentive-sensitization and addiction [J]. *Addiction*, 2001, 96(1): 103-114.
- [20] Huang K, Dai G Z, Li X H, et al. Blocking L-calcium current by 1-tetrahydropalmatine in single ventricular myocyte of guineapigs [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1999, 20(10): 907-911.
- [21] Wang J B, Mantsch J R. L-Tetrahydropalmatine: a potential new medication for the treatment of cocaine addiction [J]. *Future Med Chem*, 2012, 4(2): 1-16.
- [22] Tang Y, Chen K X, Jiang H L, et al. Molecular modeling of interactions between tetrahydropyprotoberberines and dopamine receptors [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1996, 17(1): 8-12.