

延胡索抗阿片类药物成瘾的研究进展

余守洋, 杨培润, 罗素元*

遵义医学院 细胞生物学教研室, 贵州 遵义 563000

摘要: 延胡索及有效成分四氢巴马汀镇痛疗效确切, 并具有扩张血管、保护心肌、抗菌、抗炎等功效, 临床用于多种疾病的治疗。延胡索为中药戒毒常用药, 现就延胡索的化学成分、相关药理作用以及抗阿片类药物成瘾的基础研究进展进行综述, 为延胡索的现代化研究和综合利用提供科学依据。

关键词: 延胡索; 四氢巴马汀; 阿片类成瘾; 躯体依赖; 精神依赖

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)06-1250-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.06.032

Research progress on *Corydalis yanhusuo* in opioid addiction

YU Shou-yang, YANG Pei-run, LUO Su-yuan

Department of Cell Biology, Zunyi Medical College, Zunyi 563000, China

Abstract: *Corydalis yanhusuo* and its active ingredients *dl*-THP have clear efficacy of analgesia, as well as the effect on vasodilatation, cardiac muscle protection, antibiosis, and anti-inflammation, thus they are used for the treatment of various disease. In recent years, *C. yanhusuo* is widely used for the treatment of drug addiction. In this paper, the research progress in the chemical constituents and pharmacologic actions of *C. yanhusuo* are reviewed, which provide the scientific basis for its modernization research and comprehensive utilization.

Key words: *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang; *dl*-THP; opioid addiction; physical dependence; psychological dependence

阿片类药物通过作用于脑内多部位、多种神经递质受体系统、多条信号转导通路和对多基因的影响^[1-3], 从而产生一系列的躯体症状和渴求行为。长期用药后停药或使用拮抗剂, 即出现耐受和戒断症状的躯体依赖, 吸毒者主要表现为哈欠喷嚏、流泪流涕、怕冷出汗、寒热交替、寒战震颤、恶心呕吐、厌食、腹痛、腹泻、肌肉疼痛、骨和关节痛、心悸、烦躁焦虑、怠倦乏力、失眠等症状。阿片类成瘾的精神依赖主要表现为在戒断症状消失很长一段时间后, 吸毒者对药物的渴求仍持续存在以及强迫用药行为。目前学术界认为精神依赖是导致复吸的根本原因。

延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 是罂粟科紫堇属多年生草本植物, 又称元胡、玄胡、玄胡索等。作为传统的镇痛药物, 该药具有辛散温通、活血化瘀、行气止痛的功效, 其镇痛的主要成分是

生物总碱^[4], 以四氢巴马汀 (*dl*-tetrahydropalmatine, *dl*-THP) 量最高。因其具有扩张血管, 保护心肌、抗菌抗炎、镇痛镇静等多种功效在临床上主要用于治疗高血压、冠心病、心律失常、胃十二指肠溃疡、顽固性神经性头痛、支气管哮喘等多种疾病。近年来, 延胡索在戒毒应用方面日益广泛, 并取得较好的疗效^[5], 现就延胡索的化学成分、相关药理作用, 以及抗阿片类药物成瘾的进展进行综述。

1 延胡索化学成分及其功效

延胡索中含有生物碱、淀粉、无机元素、多糖、黏液质、延胡索酸等多种成分, 现代药物分析研究证明, 其所含各种生物碱是其发挥功效的主要成分。我国学者采用化学分离法先后分离并鉴定出的生物碱有延胡索甲素 (紫堇碱)、乙素 (*dl*-四氢巴马汀)、丙素 (厚鸦片碱)、丁素 (*l*-四氢黄连碱)、戊素 (*dl*-四氢黄连碱)、己素、辛素、壬素、癸素、子素、丑

收稿日期: 2016-10-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30860373); 遵义医学院博士启动基金 (F586)

作者简介: 余守洋, 副教授, 主要从事神经生物学研究。Tel: (0851)28609552 E-mail: yushouyang@foxmail.com

*通信作者 罗素元, 教授, 硕士生导师, 研究方向为药物成瘾的神经生物学机制。Tel: (0851)28609552 E-mail: swx_100@163.com

素,进一步研究发现延胡索壬素与癸素为 *d*-海罂粟碱、延胡索己素、子素、丑素为 *l*-四氢非洲防己胺^[6],后续研究发现还含有延胡索寅素、庚素和黄连碱、去氢延胡索甲素等多种生物碱。延胡索中的延胡索甲素、乙素、丙素、紫堇碱以及四氢掌叶防己碱等成分均有镇痛、镇静、催眠的作用^[7]。延胡索各种生物碱中以 *dl*-THP 镇痛作用最强, *dl*-THP 为非麻醉性、非解热消炎类镇痛药物,属于四氢原小檗碱同类物(THPBs)。研究发现延胡索通过作用于多巴胺神经系统发挥镇痛镇静、催眠和安定作用^[8],其所含成分与阿片类药物相类似,但没有成瘾性。延胡索和 *dl*-THP 在临床上主要用作镇痛药。

2 延胡索抗阿片类成瘾

2.1 延胡索抗阿片类成瘾的中医认识

中医认为阿片类物质辛香、苦、酸涩,性温,有毒,归十二经,辛香走窜,苦温燥热,最能伤阴耗气,吸食后损津耗液,伐伤气血,久则成瘾,导致元气耗竭,脏腑俱损^[9]。对气的影响主要表现为气虚和气郁;对津液的影响主要为造成津虚液损,津液亏虚则可影响心神进而出现心理渴求(即精神依赖)^[10]。而延胡索辛散温通,具有活血、行气、止痛之功效,其所含生物碱对阿片有交叉替代作用,对“断瘾后”虚实互见的机体起到治疗作用^[11-12]。

2.2 延胡索抗阿片类躯体依赖作用及其机制

延胡索及其主要有效成分 *dl*-THP 均能显著改善实验动物吗啡戒断时的行为变化,减轻腹泻和流涎等症状,并抑制大鼠体质量下降^[13],且 *dl*-THP 对戒断症状有剂量依赖性抑制作用^[14]。*dl*-THP 亦可改善成瘾者的药物戒断综合征,尤其对于戒断期内的躯体疼痛、失眠等症状有明显的改善作用^[15]。有研究发现, *dl*-THP 通过阻滞肾上腺素能 α_2 受体抑制蓝斑核神经元异常放电,进而抑制躯体的戒断反应。停用阿片类药物后神经系统递质紊乱可导致戒断症状的产生,葛晓群等^[16]在研究 *dl*-THP 对吗啡依赖大鼠阿片肽水平的影响时,发现 *dl*-THP 可拮抗吗啡抑制 β -内啡肽(β -EP)释放的作用,加速自然戒断大鼠血中 β -EP 水平的恢复。此外,四氢原小檗碱同类物亦可通过阻断 DRD2 促进正常大鼠脑 β -EP 的释放,由于 β -EP 具有类似吗啡的效应,故推测 *dl*-THP 缓解吗啡戒断症状作用可能与其作用于 DA 受体,进而影响 β -EP 释放有关。内啡肽神经元下行纤维 μ 受体参与躯体依赖的形成, *dl*-THP 中枢安定作用与作用于 DA 受体影响 μ 受体,进而减

弱躯体依赖。而延胡索和 *dl*-THP 均可优先作用于(阻滞)纹状体、伏核、前额叶皮层等富含多巴胺受体的部位,通过弓状核-中脑导水管周围皮质(PAG)神经通路,加强脑干下行镇痛系统的功效,促进中枢内阿片肽分泌增多,还可抑制痛觉信息从脊髓水平传入中枢,从而产生镇痛作用^[17],提示延胡索和 *dl*-THP 可能通过作用中脑边缘 DA 系统改变其结构和功能,进而影响稽延性戒断症状,这可能是延胡索和 *dl*-THP 作用于 DA 系统改善躯体依赖的药理作用机制之一。

2.3 延胡索抗阿片类精神依赖作用及其机制

王燕波等^[18]给予大鼠 ip 2.5~5.0 mg/kg *dl*-THP,显示能抑制吗啡的条件性位置偏爱(CPP)奖赏效应。郭萍等^[19]研究显示,一定剂量的延胡索和 *dl*-THP 均可加速吗啡诱导 CPP 效应的消退,且不具有成瘾性;该课题组进一步研究发现^[20-23],延胡索和 *dl*-THP 通过逆转中脑腹侧被盖区(VTA)-伏核(NAc)-前额叶皮质(PFC)奖赏环路(即 VTA-NAc-PFC 环路)各脑区以及纹状体中升高的谷氨酸递质的量和下调 NR2B 受体的表达,可能是二者加速吗啡 CPP 效应消退即治疗精神依赖的机制之一。复方中药归元片(延胡索等组成)可抑制吗啡成瘾大鼠的自身给药行为和环境诱发的复吸行为^[21],对吗啡诱导的行为敏化有抑制作用^[23],还可抑制大鼠对吗啡条件性位置偏爱的获得并促进其消退^[23]。VTA 至 NAc、PFC 组成的奖赏环路中多巴胺系统的形态和功能改变是药物依赖的重要神经解剖基础,也是产生欣快和奖赏效应的关键位点^[24]。DA 受体各亚型(D1、D2、D3、D4、D5 受体)均参与药物依赖的强化、奖赏效应和行为敏化,特别是 DRD2 减少或敏感性下降都会导致 DA 系统低效率和 DA 水平的增加,增加药物滥用的易获得和保持^[25]。延胡索和 *dl*-THP 均不产生 CPP 效应^[26-28],对天然奖赏行为无抑制作用,但可抑制阿片类等成瘾药物所致 CPP 效应的表达,且可抑制复吸的形成^[29-30];一定范围内随剂量的增加,可加速 CPP 效应的消退。持续使用阿片类等成瘾药物均可损伤 VTA 多巴胺神经元,导致神经纤维丝减少、纤维丝蛋白量明显降低等适应性变化,进而引起 VTA 至 NAc 通路受损,DA 释放增加并抑制多巴胺的重摄取,加重精神依赖的形成^[31-32],推测成瘾后多巴胺神经元的适应性变化可能是心理渴求和复吸有关^[33]。延胡索主要通过作用于奖赏环路中多巴胺能

系统产生相应功效, *dl*-THP 不但是 DRD2 阻滞剂, 还是钙离子通道拮抗剂^[34], 既可通过促进脑内 DA 能系统功能与异常的神经元、突触恢复正常, 使戒断后 DA 系统功能加速恢复, 间接促进受损神经受体递质系统恢复并促进预后; 还可通过阻滞 Ca^{2+} 超载, 使 Ca^{2+} 依赖性激活的神经元型一氧化氮合酶活性降低, 减少 NO 产生, 从而发挥脑保护作用^[35-37]; 神经胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 是中枢神经损伤范围及预后的生化标志物, 长期给予阿片类药物可导致 GFAP 量明显增加, *dl*-THP 对此有一定的抑制作用^[38]。延胡索中含有多种 THPBs 同类物, 均可作用于 DA 受体, 其相互协同共同作用, 抑制氧自由基的生成^[39]。白威峰^[40]、汤贤春等^[41]发现延胡索和 *dl*-THP 可逆转 VTA-NAc-PFC 环路各脑区以及海马、纹状体中升高的多巴胺递质的量和下调多巴胺转运体及 D2 受体的表达, 这可能是其抗吗啡精神依赖的机制之一。

3 延胡索戒毒的临床应用

以延胡索为主药的复方中药, 如克毒宁胶囊能有效缓解患者肌肉疼痛、腹痛、腹泻、失眠等症状, 脱毒效果肯定^[42]; 复方元胡胶囊治疗阿片类依赖稽延性戒断综合征有效率达 98.3%, 无明显毒副作用^[43]; 济泰胶囊治疗阿片类药物依赖患者的戒断症状疗效明显^[44], 对海洛因中度依赖者脱毒疗效肯定, 且无严重不良反应^[45]。Yang 等^[46]用 *dl*-THP 和含有 THPBs 的药物进行临床研究发现, 可有效缓解依赖者稽延性戒断症状和减弱心理渴求。复方延胡索颗粒^[47]、瑞康欣胶囊^[48]等也有不同程度的脱毒效果。欧阳茂等^[49]用含延胡索的中药速效戒毒丸对 120 例吸毒患者进行治疗, 108 例顺利度过戒毒症状期, 89 例 7 d 躯体戒断症状消失, 无心瘾或轻微心瘾, 疗效显著。曲巧敏等^[50]用包含延胡索的戒毒药瘾消舒合剂进行临床治疗, 15 d 脱瘾率即达 100%, 且 6 个月复吸率低至 19.17%, 具有良好的治疗效果。崔庆荣等^[43]用复方元胡胶囊治疗阿片类依赖临床研究发现, 复方元胡胶囊对失眠、焦虑、疼痛、乏力的治愈率、总有效率均优于对照组。现有的中药戒毒方剂多含有延胡索成分, 有研究发现, *dl*-THP 对成瘾的形成、维持、复吸等各阶段均有抑制作用, 其通过保护损伤的神经元促进精神依赖的消退, 对躯体症状、焦虑、失眠、全身不适等症状均有明显的改善作用, 疗效较好^[51]。

4 延胡索与其单体成分抗阿片类成瘾比较

虽然延胡索和 *dl*-THP 对吗啡引起的精神依赖均有明显的治疗作用, 但郭萍等^[19]研究证明, 延胡索和 *dl*-THP 在治疗吗啡精神依赖时, 含 1 倍量 *dl*-THP 单体的延胡索中药相当于单独应用约 24 倍 *dl*-THP 单体的效果; 该课题组^[20,41]进一步研究还发现含 1 倍量 *dl*-THP 单体的延胡索中药不但在抑制吗啡 CPP 行为学方面相当于单独应用约 24 倍 *dl*-THP 单体的效果, 而且, 在对 VTA-NAc-PFC 环路以及海马、纹状体中谷氨酸递质、多巴胺递质及相关受体的药理作用机制方面也具有很大的相似性。涂平等^[52]小鼠跳跃实验观察发现脱氢紫堇碱和巴马汀具有协同 *dl*-THP 抗阿片类成瘾的效果。分析其原因延胡索发挥作用时是多种生物碱成分共同作用的结果, *dl*-THP 虽然是治疗精神依赖的主要成分, 但只是有效成分之一, 缺乏药物成分间相互影响共同作用的治疗功效, 故其疗效不及延胡索整体。

5 结语

目前, 由于化学药戒毒作用靶点比较单一, 毒副作用大且多数药物可产生新的依赖性, 不能从根本上解决问题^[53-54]。而中医药戒毒已有两百年历史, 在长期的戒毒临床实践中逐步形成了完整的科学理论, 中药多系统、多环节、多靶点的治疗优势正发挥越来越重要的作用。延胡索本身不产生依赖性, 在动物实验和临床实践中的应用越来越广泛, 其疗效肯定。

现阶段对中药戒毒的研究多追求其主要有效成分的分离和提纯, 而中药防治疾病的基础是有效成分之间相互影响、相互协调、共同作用以达到整体功效。因此, 应建立统一的中药质量标准 and 中药炮制加工规范, 而不能简单地以延胡索乙素的量作为炮制前后定性、定量的指标。且不同的产地、气候、土壤以及不同品种的延胡索, 其生物总碱及各类生物碱的量差别较大, 不同加工方法也会影响醋炙延胡索所生物碱的量。因此开展中医药戒毒的科学化、规范化、现代化的研究, 充分发挥单味中药和复方中药对抗成瘾防止复吸的功效, 将有助于指导临床上更加合理的用药, 发现并提高药物功效的特异性和最佳量效关系是戒毒工作后续亟待解决的问题。

参考文献

- [1] 王 军. 与阿片制剂成瘾相关的中枢神经递质及其机制研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(2): 254-256.

- [2] 钱玲玲, 朱永平. 与阿片类药物依赖相关的非阿片受体 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2010, 19(1): 2-9.
- [3] 朱子涛, 金国章. 阿片成瘾与中脑边缘 DA 系统的适应性变化 [J]. 生命科学, 1999, 11(1): 9-13.
- [4] 张铁军, 许 浚, 韩彦琪, 等. 中药质量标志物 (Q-marker) 研究: 延胡索质量评价及质量标准研究 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1458-1467.
- [5] 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): 914-916.
- [6] 蔡梅超. 延胡索的化学成分及质量标准研究 [J]. 化工时刊, 2012, 26(3): 45-46.
- [7] 汤法银, 聂爱国, 李艳玲. 中药延胡索的研究进展 [J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(2): 185-186.
- [8] 金国章. 脑内多巴胺神经系统与四氢原小檗碱同类物药理作用的关系 [J]. 生理科学进展, 1993, 24(2): 182-185.
- [9] 周祖文. 中医药戒毒研究概况 [J]. 内蒙古中医药, 2003, 22(3): 32-34.
- [10] 朱 伟. 阿片类药物依赖的中医认识及探讨 [J]. 江西中医药, 2002, 33(5): 29-30.
- [11] 宋树立, 杨 征, 金周淑. 阿片类物质依赖稽延性戒断症状机制和治疗的中西医比较研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(3): 79-81.
- [12] 刘 胜, 周文华, 杨国栋. 中医药戒毒的回顾和展望 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2005, 11(4): 222-227.
- [13] Ge X Q, Zhang H Q, Zhou H Z, *et al.* Experimental study of tetrahydropapaverine inhibiting morphine withdrawal syndromes [J]. *China J Drug Depend*, 1999, 8(3): 182-183.
- [14] 江维宁, 吴纯启, 陈 瑛, 等. 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 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 187-192.
- [15] 吕清文, 丛雅勤. 延胡索药理作用及临床应用浅议 [J]. 内蒙古中医药, 2005, 26(1): 26.
- [16] 葛晓群, 林安平, 孙 云, 等. L-四氢巴马汀对吗啡依赖大鼠阿片肽含量的影响 [J]. 中国药理学通报, 2001, 17(3): 264-266.
- [17] Hu J Y, Jin G Z. Superspinal D2 receptor involvement in antinociception induced by l-tetrahydropapaverine [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 1999, 20(8): 715-719.
- [18] 王燕波, 任燕华, 郑继旺, 等. 左旋四氢巴马汀对吗啡条件性位置偏爱的影响 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(12): 1442-1445.
- [19] 郭 萍, 钱 刚, 杨明理, 等. 延胡索和左旋延胡索乙素对大鼠吗啡条件性位置偏爱效应消退作用的比较 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(4): 831-833.
- [20] 杨明理, 钱 刚, 罗素元, 等. 延胡索和左旋延胡索乙素对大鼠吗啡 CPP 效应、纹状体谷氨酸含量和 NR2B 表达的影响及比较 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(1): 59-62.
- [21] 杨 征. 中药戒毒药归元复方和康复欣胶囊的研究进展 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2001, 10(1): 16-18.
- [22] 邹 凤, 杨 征, 范 明, 等. 归元片对小鼠吗啡行为敏化的影响 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2003, 12(4): 265-267.
- [23] 邸秀珍, 孟海燕, 谢春明, 等. 归元片对吗啡条件性位置偏爱的影响 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2005, 14(2): 89-100.
- [24] Spanagel R, Weiss F. The dopamine hypothesis of reward: past and current status [J]. *Trends Neurosci*, 1999, 22(11): 521-527.
- [25] Blum K, Braverman E R, Holder J M, *et al.* Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviour [J]. *J Psychoactive Drugs*, 2000, 32: 1-112.
- [26] 杨明理, 郭 萍, 钱 刚, 等. 延胡索和左旋延胡索乙素的条件性位置偏爱效应 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2010, 19(4): 259-261.
- [27] Liu Y, Yan L D, Zhou P L, *et al.* L-tetrahydropapaverine attenuates oxycodone induced conditioned place preference in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 602: 321-327.
- [28] 罗静瑜, 任燕华, 朱 蓉, 等. 左旋四氢巴马汀对可卡因条件性位置偏爱的影响 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2003, 12(3): 177-179.
- [29] Mantsch J R, Li S J, Risinger R, *et al.* Levo-tetrahydropapaverine attenuates cocaine self-administration and cocaine-induced reinstatement in rats [J]. *Psychopharmacology*, 2007, 192(4): 581-591.
- [30] Xi Z X, Yang Z, Li S J, *et al.* Levo-tetrahydropapaverine inhibits cocaine's rewarding effects: experiments with self-administration and brain-stimulation reward in rats [J]. *Neuropharmacology*, 2007, 53(6): 771-782.
- [31] 周 燕, 叶 峻, 韦献良, 等. 海洛因成瘾复吸大鼠中脑腹侧被盖区、伏隔核神经元超微结构和全脑多巴胺递质含量变化的研究 [J]. 广西医科大学学报, 2005, 22(2): 185-188.
- [32] Lyness W H, Friedle N M, Moore K E. Destruction of dopaminergic nerve terminals in nucleus accumbens: effect on d-amphetamine self-administration [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1979, 11(5): 553-556.
- [33] 周文华, 张富强, 杨国栋. 复吸的神经网络、神经元适应和复吸模型 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2001, 12(1): 6-8.
- [34] 汤 彦, 杨光田, 蒋崇慧. 颅痛定在大鼠急性全脑缺血再灌注损伤中对一氧化氮、内皮素及能量代谢的影响

- [J]. 急诊医学, 2000, 9(6): 379-81.
- [35] 孙翠梅, 孙圣刚, 黄振秀. *L*-THP 对脑缺血大鼠脑组织 NO 含量变化影响的研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2001, 9(2): 77-79.
- [36] 王涛, 曹学兵, 孙翠梅, 等. 左旋四氢巴马汀在脑缺血再灌注损伤中作用的实验研究 [J]. 中国康复, 2003, 18(3): 135-138.
- [37] 魏佑震, 姚志彬, 袁群芳, 等. 小檗碱对大鼠全脑缺血后海马的保护作用 [J]. 神经解剖学杂志, 1995, 11(4): 315-321.
- [38] 孟海燕, 邸秀珍, 毕国华, 等. 左旋四氢巴马汀和左旋千金藤啶碱对吗啡处理大鼠相关脑区神经胶质纤维酸性蛋白的影响 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(2): 122-125.
- [39] Jin X L, Shao Y, Wang M J, et al. Tetrahydropyprotoberberines inhibit lipid peroxidation and scavenge hydroxyl free radicals [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 21(5): 477-480.
- [40] 白威峰. 延胡索及其有效成分抗吗啡成瘾多巴胺系统作用机制研究和效果比较 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2014.
- [41] 汤贤春, 杨培润, 吴明松, 等. 吗啡精神依赖大鼠奖赏环路多巴胺递质含量和 D2 受体表达的变化 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2014, 23(1): 19-23.
- [42] 范源, 宋普球, 刘竹焕, 等. 克毒宁胶囊降低阿片类药物依赖患者复吸率的研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(9): 1266-1267.
- [43] 崔庆荣, 李红, 李朝平, 等. 复方元胡胶囊治疗阿片类依赖稽延性戒断综合征的临床研究 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2004, 10(2): 74-76.
- [44] 涂前雄, 赵慧国, 程艺萍, 等. 中药济泰胶囊与洛非西定治疗阿片类戒断症状临床双盲对照研究 [J]. 中国药物依赖性杂志, 1998, 8(4): 285-288.
- [45] 徐国柱, 段砺瑕, 王者凤, 等. 济泰片用于海洛因依赖者脱毒治疗 II 期临床随机双盲对照试验研究 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2000, 4(4): 273-277.
- [46] Yang Z, Li C Q, Fan M. Effects of tetrahydropyprotoberberines on expression of dopamine system related genes in morphine dependent rat [J]. *Chin J Psychiatry*, 2004, 37(2): 111-115.
- [47] 居红卫, 蒋雪涛, 钟延强, 等. 复方延胡索颗粒的制备、质控与初步戒毒作用的研究 [J]. 第二军医大学学报, 2001, 32(3): 290-292.
- [48] 李晓东, 麦创富, 邓菊平, 等. 中药瑞康欣胶囊的质量和在戒毒中的疗效观察 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2007, 13(4): 194-212.
- [49] 欧阳茂, 吴子明. 中药速效戒毒丸治疗吸毒患者 120 例 [J]. 湖南中医杂志, 2000, 16(3): 37-38.
- [50] 曲巧敏, 李争, 屈冰. 瘾消舒合剂戒断阿片依赖的临床观察 [J]. 河南中医, 1996, 16(2): 103-104.
- [51] 吴钢, 冯艺萍, 陈君, 等. 中草药单方戒毒研究现状分析 [J]. 亚太传统医药, 2012, 8(6): 208-209.
- [52] 涂平, 白威峰, 余守洋, 等. 脱氢紫堇碱和巴马汀协同 *L*-THP 抗吗啡成瘾药效初探 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(11): 2587-2589.
- [53] Fareed A, Vayalapalli S, Stout S, et al. Effect of methadone maintenance treatment on heroin craving, a literature review [J]. *J Addict Dis*, 2011, 30(1): 27-38.
- [54] 王玉珠, 萧惠来. FDA 对防滥用阿片类药物研究的要求 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(11): 1311-1317.