

参附汤加味对吗啡依赖大鼠戒断症状及位置偏爱效应的影响

苏军凯¹, 郑有顺², 莫志贤², 文磊², 余林中²

(1 中国人民解放军 175 医院, 漳州 363000; 2 第一军医大学, 广州 510515)

摘要:以参附汤加味、丁丙诺啡对吗啡依赖大鼠进行脱毒治疗, 观察其对湿狗样抖动、齿颤等戒断症状及位置偏爱效应的影响。结果表明: 参附汤与丁丙诺啡联合应用能有效地缓解和控制戒断症状, 递减顺利, 但不能影响位置偏爱效应, 推测亦不能减轻大鼠对阿片类药物的渴求感。

关键词:参附汤; 丁丙诺啡; 吗啡依赖; 物质戒断综合征; 位置偏爱

中图分类号: 285.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2000)02-0026-02

Effect of Shenfu Tang on the Withdrawal Symptoms and Conditioned Place Preference of Morphine-dependent Rats

SU Jun-kai¹, ZHENG You-shun², MO Zhi-xian², WEN Lei², YU Lin-zhong²

(1 The 175th Hospital of PLA, Zhangzhou 350023;

2 The First Military Medical University, Guangzhou 510515)

Abstract: The change of physical and psychological dependence of morphine after treatment of Shenfu Tang (SFT) and Buprenorphine (Bup) was studied. The results indicate that SFT combined with Bup could effectively abate and control withdrawal symptoms, but not influence conditioned place preference. It is speculated that the SFT combined with Bup could not relieve the craving for opium-like drugs.

Key words: Shenfu Tang; Buprenorphine; morphine dependence; withdrawal symptoms; conditioned place preference

阿片类药物成瘾患者脱毒治疗后复吸率常高达 85%~95%。复吸与稽延性戒断症状、对药物的精神依赖、伙伴、家庭、社会均有关, 尤其与对药物的精神依赖关系更为密切。位置偏爱试验是评价药物精神依赖性的一种有效方法。中西医结合戒毒疗效确切, 应用日益广泛。由于中药脱毒后对阿片类药物精神依赖影响的实验研究未见有文献报道, 我们观察了自拟参附汤加味、丁丙诺啡对吗啡依赖大鼠戒断症状及位置偏爱效应的影响, 以期为临床戒毒提供参考。

1 材料与方法

1.1 大鼠吗啡依赖形成模型 雄性 SD 大鼠 (广州第一军医大学动物所提供), 体重 220~250g, 无自然位置偏爱者, 随机分配于对照组 (NS)、参附汤治疗组 (SFT)、丁丙诺

啡治疗组 (Bup)、参附汤与丁丙诺啡联合用药组 (SFT+Bup)。所有大鼠按文献^[1]逐日递增原则, 腹腔注射盐酸吗啡 (东北第六制药厂生产, 解放军总后勤部药材供应站提供), 每日 3 次, 由 $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 递增到 $90\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 连续给药 12d。于每次注射吗啡前或后 3h 给予与吗啡等体积生理盐水。大鼠随机分配为先给吗啡或先给生理盐水。大鼠饮水、进食自由。

1.2 位置偏爱试验^[2] 设置一实验箱, 其体积为 $(60 \times 30 \times 30)\text{cm}^3$, 一面为透明玻璃, 箱内中段有一 30cm 高的抽动隔板, 将实验箱完全分成两个相同体积的小方箱。一侧小方箱除玻璃面板外, 内侧各面均涂黑色, 光滑底面。另一侧小方箱内面除玻璃面外均为白色, 柔软毛毯底面。在建立条件反射时, 大鼠注射

吗啡后即随机关入固定一侧方箱,注射生理盐水时关入另一侧,历时均 1h。位置偏爱试验时,试验箱隔板改为离底面高 12cm,上横一(5×2)cm²的铁丝网中性平台,将大鼠放在平台上,让其可以自由进入试验箱两侧,观察 15min,记录其在吗啡侧的停留时间。建立条件反射前所有的大鼠均先经此项观察,了解基线水平,剔除对某侧有自然偏好者(>500s)。分别于停用吗啡 1,3,8d,进行位置偏爱试验。

1.3 脱毒治疗及躯体戒断症状评定^[3] 停用吗啡后,Bup 组大鼠腹腔注射 Bup(青海制药厂提供),每日同样注射 3 次,递减顺序为 0.9,0.9,0.75,0.6,0.45,0.30,0.15,0.15(mg·kg⁻¹),8d 后停药,灌胃同 SFT 组同体积生理盐水。SFT 组用参附汤加味(人参、附

子、白术、陈皮、木香、延胡、酸枣仁、炙甘草)水煎剂,含生药 1g·ml⁻¹,予大鼠 6g·kg⁻¹灌胃,每日 2 次,共用 8d,腹腔注射与 Bup 组同体积的生理盐水。SFT+Bup 组腹腔注射、灌胃药物,而对照组腹腔注射、灌胃生理盐水,方法同上。分别于停用吗啡 1,3,8d,观察大鼠自然戒断症状,历时 10min,评分标准:10min 里湿狗样抖动、直立、齿颤的次数直接记录累计得分。

1.4 统计方法 所得数据用 SPSS7.5FOR WINDOWS 统计软件包进行方差分析。

2 结果

吗啡依赖大鼠戒断后,参附汤、丁丙诺啡联合治疗,可明显抑制戒断症状,但不能改善大鼠已形成的位置偏爱效应。结果见表 1。

表 1 吗啡依赖大鼠戒断症状及位置偏爱效应的变化 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	戒断第 1d		戒断第 3d		戒断第 8d	
		症状累计得分	位置偏爱(s)	症状累计得分	位置偏爱(s)	症状累计得分	位置偏爱(s)
NS	14	21.6±5.2	659.7±36.8	40.8±7.9	660.9±41.7	11.3±3.2	675.4±38.6
SFT	15	17.3±5.4	652.3±34.9	28.7±6.1**	658.7±32.5	8.1±2.8*	659.4±38.5
Bup	15	18.9±4.9	647.1±42.1	21.1±7.9**	658.3±46.2	7.3±2.9*	663.9±34.4
SFT+Bup	15	9.5±2.4**	660.2±41.7	12.8±3.6**	648.3±40.6	6.2±3.1**	650.7±39.8

注:与 NS 组比较 *P<0.05, **P<0.01

3 讨论

丁丙诺啡起着外源性阿片样物质的替代作用,而参附汤加味可能通过调节神经内分泌免疫系统,从整体上调节神经递质合成、代谢的平衡。有文献^[4]报道,丁丙诺啡可减少可卡因依赖患者对毒品的渴求。本文研究结果表明:参附汤、丁丙诺啡联合应用可明显抑制吗啡依赖大鼠戒断症状,但不能影响已形成的位置偏爱效应,推测参附汤、丁丙诺啡不能减轻大鼠对吗啡的渴求,在临床中加强心理干预,如行为治疗等对预防复吸是非常重要的。

参考文献:

[1] 纪家涛,王新华,由振东,等. 吗啡依赖大鼠模型的建立. 第二军医大学学报,1997,18(2):

81~82

[2] Randall CK, Kraemer PJ, Bardo MT. morphine-induced conditioned place preference in preweanling and adult rats. *Pharmacol Biochem Behav*,1998,60(1):217~22

[3] Fdez-Espe E, Cador M, Stinus L. Ethopharmacological analysis of naloxone-precipitated morphine withdrawal syndrome in rats: a newly-developed "etho-score". *Psychopharmacology-Berl*,1995,122(2):122~30

[4] Oliveto A, Kosten TR, Schottenfeld R, et al. Desipramine, amantadine, or fluoxetine in buprenorphine-maintained cocaine users. *J Subst Abuse Treat*,1995,12(6):423~8

(收稿日期:1999-06-29)