

[论著]

## 苔黑酚葡萄糖苷对抗甲基苯丙胺 诱导的小鼠焦虑样行为研究\*

张婵溪<sup>1</sup> 王勤辉<sup>1</sup> 王小红<sup>1</sup> 王廷骅<sup>2</sup> 陈琳<sup>2</sup> 陈磊<sup>2</sup> 黄建梅<sup>1\*\*</sup> 翟海峰<sup>2\*\*</sup><sup>1</sup>(北京中医药大学中药学院,北京,102488)<sup>2</sup>(北京大学中国药物依赖性研究所,北京,100191)

**摘要** 目的:探讨苔黑酚葡萄糖苷(Orcinol Glucoside,OG)对甲基苯丙胺(Methamphetamine,MA)引起的焦虑样行为的影响以及对海马区多巴胺、高香草酸、5-羟色胺、5-羟吲哚乙酸的影响。方法:通过高架十字迷宫实验研究OG对MA(1 mg/kg)诱导的焦虑样行为影响;通过小鼠自发活动实验观察OG对MA诱发的小鼠高活动量的影响;采用高效液相色谱联用技术检测小鼠脑内多巴胺和5-羟色胺及其代谢物含量。结果:OG能够显著性增加MA处理小鼠进入高架十字迷宫开放臂时间,降低MA小鼠的自发活动;神经化学检测发现MA组小鼠脑内海马区多巴胺、5-羟色胺及高香草酸含量明显增加;而OG能够显著性降低MA小鼠脑内高香草酸含量,同时有降低MA诱导的多巴胺及5-羟色胺水平增加的趋势。结论:OG能够有效减轻MA引起的焦虑样行为,且对MA导致的脑内高香草酸水平有回调作用,可作为对抗MA精神症状的潜在治疗药物。

**关键词** 苔黑酚葡萄糖苷;甲基苯丙胺;抗焦虑;多巴胺;高香草酸

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2018.03.005

中图分类号 R964

### Effects of orcinol glucoside on methamphetamine – induced anxiety – like behaviors in mice

ZHANG Chanxi<sup>1</sup>, WANG Qinhui<sup>1</sup>, WANG Xiaohong<sup>1</sup>, WANG Tinghua<sup>2</sup>,  
CHEN Lin<sup>2</sup>, CHEN Lei<sup>2</sup>, HUANG Jianmei<sup>1</sup>, ZHAI Haifeng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>(School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 102488, China)<sup>2</sup>(Department of Neuropharmacology, National Institute on Drug Dependence, Peking University, Beijing, 100191, China)

**Abstract** *Objective:* To investigate the effects of orcinol glucoside (OG) on anxiety – like behaviors induced by methamphetamine (MA) and its effects on dopamine and dopamine metabolite – homovanillic acid (HVA). *Methods:* The effects of OG on the anxiety – like behaviors in mice induced by methamphetamine (1 mg/kg) were measured by the elevated plus – maze test. The content of dopamine and HVA in the mouse brain were detected by liquid chromatography – mass spectrometry. *Results:* MA significantly decreased the time that mice spent in the open arms, indicating MA was anxiogenic. OG significantly reversed the decrease of the time that mice spent in the open arms and the increase of locomotion induced by MA. Neurochemical detection revealed that the content of HVA in the hippocampus of mice treated by MA was increased compared to that in the control group; OG significantly decreased the content of HVA in the brain of mice treated by MA. *Conclusion:* OG can effectively reduce the anxiety – like behavior induced by MA in mice, and reverse the high level of HVA in the brain of MA – treated mice. Therefore, OG may be a potential therapeutic drug against MA – induced mental

\* 国家自然科学基金(81271473,81173541)资助

\*\* 通信作者: E – mail: huangjm@bucm.edu.cn; zhaih@hsc.pku.edu.cn

disorders.

**Keywords** methamphetamine; orcinol glucoside; anxiety; dopamine; homovanillic acid

甲基苯丙胺(Methamphetamine, MA)是一种精神兴奋剂,容易造成滥用并导致严重的健康问题<sup>[1]</sup>,目前尚缺乏针对MA滥用成瘾的有效治疗药物<sup>[2]</sup>。MA滥用可引起患者焦虑<sup>[3-4]</sup>;动物实验研究也表明,无论是单次还是重复给药,MA均会使动物产生焦虑样行为<sup>[5]</sup>;因此,焦虑样行为可以作为筛选MA对抗药物的行为学指标和临床疗效观察指标<sup>[3]</sup>。本课题组前期研究发现,来源于仙茅等中药的荜黑酚葡萄糖苷(Orcinol glucoside, OG)缓解焦虑行为<sup>[6]</sup>。本研究检测了单次或多次给予OG对MA诱发的小鼠焦虑样行为和高活动量的影响,并验证OG是否影响MA导致的内多巴胺及其代谢产物高香草酸改变。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物

ICR小鼠SPF级,雄性,体重18-22g,北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物质量许可证号:SCXK(京)2012-0001;提前3天购入,于小鼠动物房常规饲养,自由饮食、饮水。光照节律为12L:12D(7:00-19:00),室温(23±2)℃,湿度(55±10)% ,保持安静。小鼠行为学测试固定上午8:30至11:30进行。

### 1.2 药品及试剂

甲基苯丙胺、吗啡和可卡因由北京大学国家药物依赖研究所提供。荜黑酚葡萄糖苷(Orcinol glucoside, CAS: 21082-33-7)购自成都曼斯特生物科技有限公司。多巴胺(Dopamine, DA, >98%)、高香草酸(Homovanillic acid, HVA, >97%)、5-羟色胺(Serotonin, 5-HT, >98%)、5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA, >98%)和二羟基苯甲胺氢溴酸盐(DHBA, >98%)购自Sigma-Aldrich。(St. Louis, MO, USA)。MA(剂量1mg/kg)、吗啡(剂量20mg/kg)、可卡因(剂量10mg/kg)溶于0.9%生理盐水,用于腹腔注射。OG溶于0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)配置成不同浓度混悬液,用于灌胃。OG剂量使用参考实验室前期研究。

### 1.3 实验方法

**1.3.1 实验装置及测试指标** 本文采用高架十字迷宫装置用于测定动物焦虑样行为<sup>[7]</sup>。小鼠高架十

字迷宫由两个开放臂(open arms, 30×5 cm<sup>2</sup>)、两个闭合臂(enclosed arms, 30×5×20 cm<sup>3</sup>)以及一个连接四个臂的中央平台(central platform, 5×5 cm<sup>2</sup>)组成一个类似“十”字形的迷宫。迷宫由黑色聚丙烯材料制成,整体固定于一个铝制的“十”字形支架上,使迷宫高于实验室地面50cm。实验开始时,将小鼠置于迷宫中央,小鼠的头朝向其中一个开放臂,释放后即开始记录6min内小鼠在迷宫中的下述指标:(1)进入开放臂次数(open arm entry, OE):进入到任一开放臂的次数,以小鼠前后足均进入到臂内为准,中途任一前足或后足从该臂中完全退出则为该次进入活动完成;(2)开放臂停留时间(open arm time, OT),单位:s。每次检测结束,将平台用75%酒精擦拭干净。

小鼠自发活动仪由8个黑色有机玻璃箱(30×30×30 cm<sup>3</sup>)组成;每个箱子两个对侧面各有3对红外线发射器/接收器;当小鼠进行水平移动时,红外线被阻断,电脑通过数据采集卡自动记录活动次数。

### 1.3.2 甲基苯丙胺诱导焦虑样行为的剂量关系实验

不同剂量MA诱导的焦虑样行为通过高架十字迷宫进行检测。40只小鼠随机分为4组。包括溶剂对照组(0.9%无菌生理盐水; n=10)、3个MA剂量组(0.5、1、2 mg/kg; 每个剂量组 n=10)。MA及生理盐水于行为学测试前15min注射给药。

**1.3.3 荜黑酚葡萄糖苷单次给药对甲基苯丙胺诱导焦虑样行为的影响** 70只小鼠随机分为5组,包括溶剂对照组(0.9%无菌生理盐水+0.5% CMC-Na; n=20)、MA阳性对照组(MA 1 mg/kg+0.5% CMC-Na; n=20)、3个OG治疗组(OG 1.25 mg/kg+MA 1 mg/kg、OG 5 mg/kg+MA 1 mg/kg、OG 20 mg/kg+MA 1 mg/kg; 每个剂量 n=10)。溶剂或OG于行为学测试前45min灌胃给药,MA或生理盐水于高架十字迷宫测试前15min注射给药。

**1.3.4 荜黑酚葡萄糖苷重复给药对甲基苯丙胺诱导焦虑样行为的影响** 40只小鼠随机分为4组,包括溶剂对照组(0.9%生理盐水+0.5% CMC-Na; n=10)、阳性对照组(MA 1 mg/kg+0.5% CMC-Na; n=10)、OG组(OG 10 mg/kg+0.9%生理盐水)和OG+MA组(OG 10 mg/kg+MA 1 mg/kg)。D1至D5给予MA或生理盐水, D6至D11给予OG及溶剂CMC-Na; D11时注射MA或生理盐水;于D13

进行高架十字迷宫检测。

**1.3.5 苔黑酚葡萄糖苷对甲基苯丙胺诱发小鼠活动增加的影响** 自发活动实验通过三个独立实验完成,分别对 OG 对抗 MA、吗啡及可卡因诱导的高活动情况进行了观察。在第一实验中,40 只雄性小鼠随机分为 4 组,包括溶剂对照组(0.9% 生理盐水 + 0.5% CMC-Na;  $n = 10$ ),MA 阳性对照(MA 1 mg/kg + 0.5% CMC-Na;  $n = 10$ ),OG 组(OG 10 mg/kg + 0.9% 生理盐水)和 OG + MA(OG 10 mg/kg + MA 1 mg/kg)组。CMC-Na 及 OG 于行为学测试前 45 min 给药,MA 及生理盐水于行为学测试前 15 min 给药;测试时间 30 min。在实验二和实验三中,动物分组和方法同实验一;只是用 20 mg/kg 的吗啡剂或 10 mg/kg 的可卡因代替 MA。

**1.3.6 神经化学检测** 小鼠高架十字迷宫实验后,于 D13 进行单胺神经递质含量检测。分别将四组小鼠断头处死,置于冰上,取脑后剥离海马放入纯净水中清洗,然后放在滤纸上吸干水分,称重,加入 2 倍体积纯净水与 6 倍体积甲醇,匀浆。在匀浆液中加入 20  $\mu$ l 内标溶液,涡旋 3 min,离心 15 min (12000 r/min),取上清液,35 $^{\circ}$ C 水浴环境,氮气吹干。100  $\mu$ l 纯净水复溶,涡旋 3 min,离心 20 min (12000 r/min),取 80  $\mu$ l 上清液于液相小瓶用于上机检测。

色谱条件依照文献方法设定<sup>[8]</sup>。流动相 A 为 0.05% 甲酸水,流动相 B 为乙腈,流速为 2 ml/min。流动梯度为 0.1-2.5 min(2% B),2.5-8 min(2%-30% B),8-9 min(30%-2% B),9-11 min(2% B)。进样量 2  $\mu$ l,每针样品 11 min。质谱参数:气帘气(curtain gas, CUR): 20;离子源气体 1(ion source gas1, GS1): 50;离子源气体 2(ion source gas 2, GS2): 50;源温度(source temperature, TEM): 500 $^{\circ}$ C;入射电压(entrance potential, EP): 10V;每一次 MRM 转换的保压时间为 50 ms。

#### 1.4 统计分析

行为学数据及液相质谱联用数据,采用 SPSS 18.0 软件,进行单因素或双因素方差分析,Dunnett's *t*-test 或 Student *t*-test 检验进行组间比较,结果以平均值  $\pm$  均值标准误差( $\bar{X} \pm \text{SEM}$ )表示, $P < 0.05$  为有显著性差异。

## 2 实验结果

### 2.1 甲基苯丙胺诱导小鼠焦虑样行为

单剂量注射 MA 可以诱导小鼠产生焦虑样行

为,结果如图 1。单因素方差分析表明,与溶剂组相比,MA 组小鼠进入开放臂时间( $F_{[3,38]} = 19.090, P < 0.001$ ,图 1A)和进入开放臂次数均具有显著性差异( $F_{[3,38]} = 10.506, P < 0.001$ ,图 1B);组间比较表明,与溶剂对照组相比,MA 0.5、1、2 mg/kg 剂量组小鼠进入开放臂次数及时间均显著低于溶剂对照组小鼠,表明 3 个剂量 MA 均能诱导小鼠焦虑样行为。

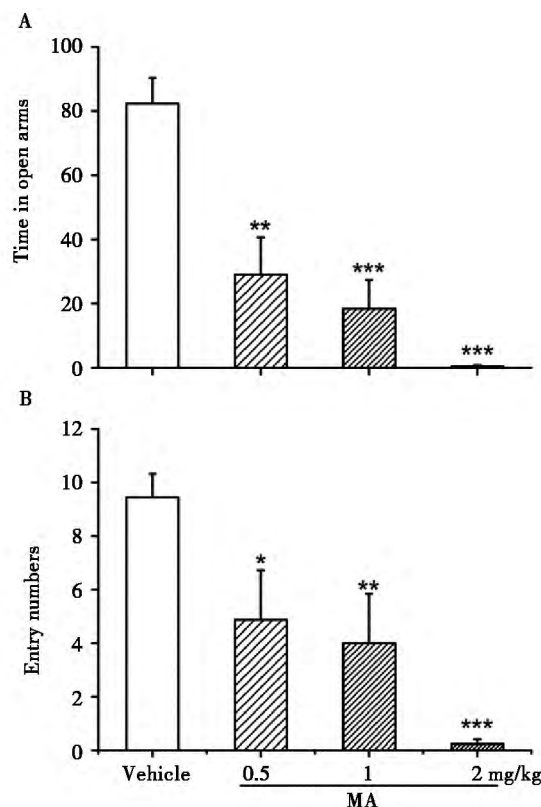


图 1 甲基苯丙胺诱导小鼠焦虑样行为的剂量关系  
单次注射甲基苯丙胺(MA) 15 min 后,观察小鼠 6 min 内在开放臂停留时间(A, Time in open arms)及进入开放臂次数(B, Entry numbers)。数据结果用  $\bar{X} \pm \text{SEM}$  表示,与溶剂(Vehicle)组比较,\*  $P < 0.05$ ,\*\*  $P < 0.01$ ,\*\*\*  $P < 0.001$ ,Dunnett's *t*-test。

### 2.2 苔黑酚葡萄糖苷对甲基苯丙胺诱导小鼠焦虑样行为的影响

结果见图 2。单因素方差分析结果表明,同时给予 MA 及 OG 后,小鼠进入开放臂时间( $F_{[4,70]} = 11.152, P < 0.001$ )及进入开放臂次数( $F_{[4,70]} = 3.051, P = 0.020$ )均具有显著性差异。组间比较发现,与溶剂对照组相比,MA 组小鼠进入开放臂时间及次数显著性降低,表现出明显的致焦虑作用,而同时给予 MA 及 OG 5 mg/kg 剂量组( $P <$

0.05) 及 20 mg/kg 剂量组 ( $P < 0.01$ ) 小鼠与 MA 组相比, 进入开放臂时间均明显增加, 表现出抗焦虑作用。结果表明 OG 能够对抗 MA 诱导的小鼠焦虑样行为。

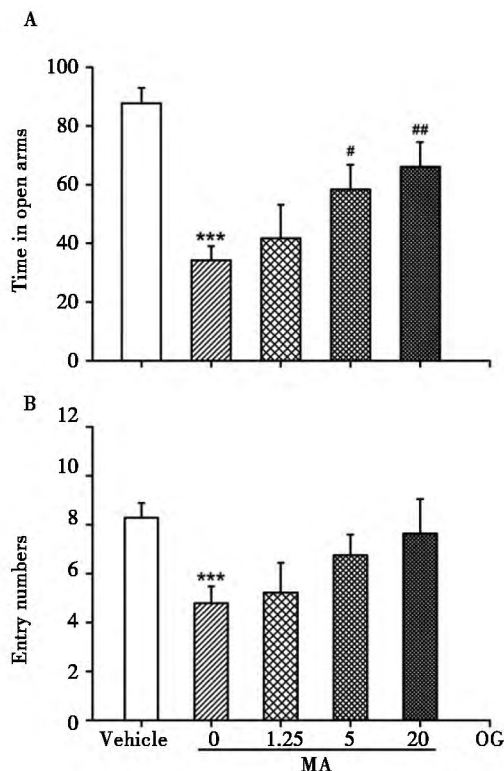


图2 苕黑酚葡萄糖苷单次给药对甲基苯丙胺诱导焦虑样行为的影响

甲基苯丙胺(MA)注射前30 min 给予OG; MA注射15 min 后观察小鼠6 min 内在开放臂停留时间(A, Time in open arms)及进入开放臂次数(B, Entry numbers)。数据结果用  $\bar{X} \pm SEM$  表示; 与溶剂(Vehicle)组比较, \*\*\*  $P < 0.001$ ; #  $P < 0.05$ ; ##  $P < 0.01$  与 MA 对照组(0 mg/kg OG)比较, Dunnett's  $t$ -test。

### 2.3 苕黑酚葡萄糖苷重复给药对甲基苯丙胺诱导焦虑样行为的影响

结果见图3。双因素方差分析结果表明, 小鼠给予OG及MA后, 进入开放臂时间 ( $F_{[1, 34]} = 22.408, P < 0.001$ ) 及进入开放臂次数 ( $F_{[1, 34]} = 10.982, P = 0.002$ ) 均具有显著性差异。组间分析表明, 相比于溶剂组, MA 重复给药组小鼠进入开放臂时间明显下降 ( $P < 0.05$ ), 表现出明显致焦虑作用, 而OG重复给药相比于溶剂组, 能够明显增加小鼠进入开放臂时间 ( $P < 0.01$ ) 和开放臂次数 ( $P < 0.05$ ), 表现出明显的抗焦虑作用。而同时给予MA及OG发现, 相比于单独给予MA组, OG能够拮抗由MA重复给药引起的小鼠焦虑样

行为, 表现出进入开放臂时间及次数增加 ( $P < 0.05$ )。表明OG重复给药能够对抗MA重复给药诱导的小鼠焦虑样行为。

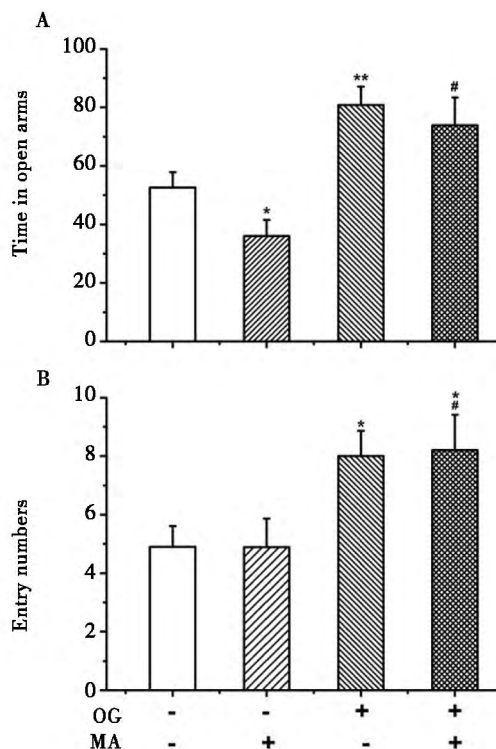


图3 苕黑酚葡萄糖苷重复给药对甲基苯丙胺诱导焦虑样行为的影响

甲基苯丙胺(MA)注射前OG给药6次, 每天一次; 测试当天给予MA15 min 后观察小鼠6 min 内在开放臂停留时间(A, Time in open arms)及进入开放臂次数(B, Entry numbers)。数据结果用  $\bar{X} \pm SEM$  表示; 与溶剂组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; 与MA对照组比较, #  $P < 0.05$ 。

### 2.4 苕黑酚葡萄糖苷对甲基苯丙胺诱导自发活动增加的影响

自发活动实验结果见图4。双因素方差分析表明, 小鼠分别给予MA、可卡因及吗啡诱导自发活动及给予OG后, 实验一(MA,  $F_{[1, 32]} = 21.073, P < 0.001$ , 图4A), 实验二(吗啡,  $F_{[1, 34]} = 152.35, P < 0.001$ , 图4B)及实验三(可卡因,  $F_{[1, 36]} = 90.752, P < 0.001$ , 图4C)中小鼠自发活动均表现出显著性差异。组间比较表明, MA、可卡因及吗啡均能显著性增加小鼠自发活动 ( $P_s < 0.001$ ), 而在给予OG后发现, OG能够降低MA诱导的自发活动增加 ( $P < 0.05$ ), 但对于吗啡和可卡因诱导的自发活动增加则没有表现出显著的对抗作用。结果表明, OG能够特异性对抗MA诱导的自发活动增加。

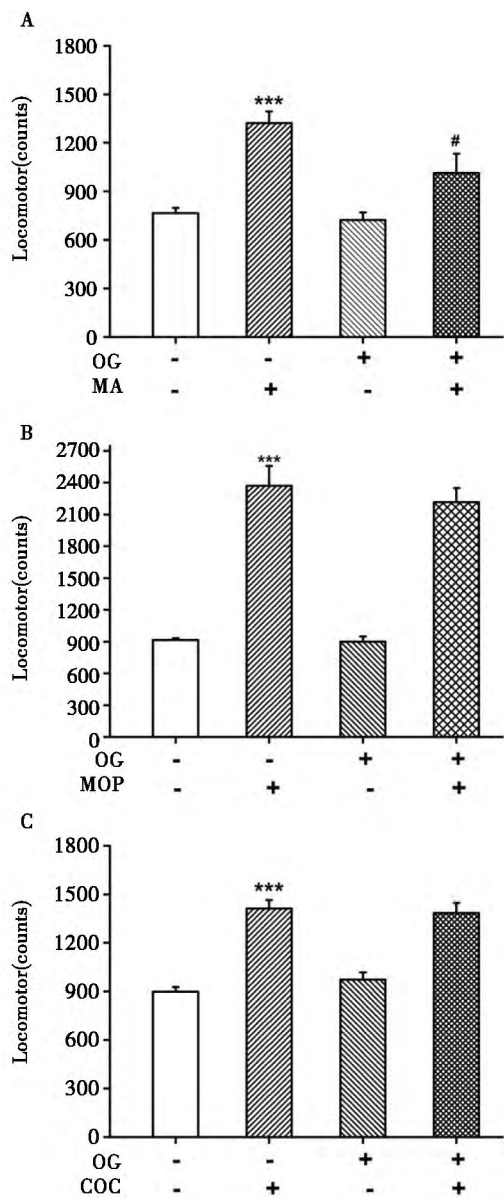


图4 苕黑酚葡萄糖苷对甲基苯丙胺、吗啡及可卡因诱导自发活动增加的影响  
 甲基苯丙胺(MA)注射前30 min给予苕黑酚葡萄糖苷(OG); MA注射15 min后观察小鼠在30 min内活动情况(Locomotor)。数据结果用 $\bar{X} \pm SEM$ 表示。与溶剂组相比,\*\*\* $P < 0.001$ ;与MA组相比,# $P < 0.05$ 。

### 2.5 小鼠脑内海马区单胺神经递质含量检测

小鼠脑内海马区单胺类神经递质含量检测结果见表1。组间比较表明,相比于溶剂对照组,MA及OG组小鼠脑内海马区DA及5-HT含量均明显升高( $P < 0.05$ )。而同时给予MA与OG,小鼠脑内DA及5-HT含量虽未产生显著性差异;但与MA组相比,其含量有降低趋势。MA组小鼠脑内HVA含量相比于溶剂组有所增加,而给予OG后发现,脑内HVA含量明显低于MA模型组。

表1 小鼠脑内单胺神经递质及代谢产物含量检测

递质种类	分组	海马内含量(ng/g)
DA	Vehicle	72.84 ± 11.86
	MA	159.13 ± 34.44*
	OG	125.74 ± 17.49*
	OG + MA	79.23 ± 20.37
HVA	Vehicle	32.39 ± 5.16
	MA	44.16 ± 6.79
	OG	34.89 ± 10.33
	OG + MA	25.73 ± 5.46#
5-HT	Vehicle	36.06 ± 2.35
	MA	49.69 ± 4.77*
	OG	53.07 ± 5.87*
	OG + MA	43.35 ± 4.14
5-HIAA	Vehicle	180.39 ± 19.15
	MA	198.83 ± 17.26
	OG	193.45 ± 20.96
	OG + MA	142.38 ± 12.32

注:甲基苯丙胺(MA)注射前30 min给予苕黑酚葡萄糖苷(OG),之后断头测定多巴胺(DA)、高香草酸(HVA)、5-羟色胺(5-HT)及5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)海马区含量(ng/g),数据结果表示为: $\bar{X} \pm SEM$ 。与溶剂对照组比较:\* $P < 0.05$ ,与MA组比较# $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

在本文中,我们探讨了OG对抗MA引起的焦虑样行为,发现单次或重复OG给药对MA诱发的焦虑样行为均具有对抗作用。自发活动实验结果表明,OG能够拮抗MA诱导的自发活动增加,但对于吗啡及可卡因诱导的自发活动增加则没有对抗作用。OG还具有其它神经活性,如抗抑郁作用<sup>[9]</sup>、抗氧化及清除自由基作用<sup>[10]</sup>;而MA滥用产生的行为毒性就包括抑郁<sup>[11]</sup>,MA神经毒性机制中包括对神经元的氧化应激损伤<sup>[12]</sup>;综合这些研究成果,表明OG可以作为一种对抗MA毒性的潜在药物。

我们同时研究了OG对于脑内单胺神经递质含量的影响。作为中脑边缘多巴胺系统的一部分,海马被证实参与MA的成瘾和焦虑行为的调节<sup>[13]</sup>,同是也是MA毒性损伤的靶脑区之一<sup>[14]</sup>。为了验证行为学发现,本研究对给予MA和OG的小鼠海马DA及其代谢产物、5-HT及其代谢产物进行了检测。与溶剂组相比,分别给予MA及OG的小鼠海马区DA含量显著性增加,而同时给予MA及OG,DA含量与溶剂组比则没有显著性变化;但与单独MA给药组比较有降低趋势;尽管统计分析结果表

明,分别给予 MA 及 OG 的小鼠海马区 DA 代谢物 HVA 含量增加不显著,但同时给 MA 和 OG 组小鼠海马 HVA 含量则明显低于单独 MA 给药组。在我们的前期研究中发现,焦虑状态与海马中 HVA 的含量呈正相关,高焦虑状态的小鼠海马脑区中 HVA 高于低焦虑状态的小鼠(Behavioural Pharmacology,已经接收待发表)。这些结果表明,OG 能够降低由 MA 诱导的 DA 及 HVA 升高,这可能是 OG 能够对抗 MA 诱导的焦虑样行为的机制之一。我们同时测定了 5-HT 及其代谢物 5-HIAA。结果表明,分别

给予 MA 和 OG 均增加了海马 5-HT 含量;MA 组相比,同时给予 OG 和 MA 的小鼠脑内 5-HT 含量变化无明显趋势;各组海马 5-HIAA 均无明显变化趋势。5-HT 信号通路在 OG 抗焦虑作用中的机制尚需要进一步考查。

通过本研究,OG 对抗 MA 毒性的作用通过行为学神经化学方法得到了验证,表明 OG 可能成为一种潜在的治疗药物用于治疗 MA 诱导的精神症状,包括焦虑、抑郁等。

#### 4 参考文献

- [1] Dean AC, Groman SM, Morales AM, et al. An evaluation of the evidence that methamphetamine abuse causes cognitive decline in humans [J]. *Neuropsychopharmacology* 2013, 38(2): 259-274.
- [2] Brackins T, Brahm NC, Kissack JC. Treatments for methamphetamine abuse: a literature review for the clinician [J]. *J Pharm Pract* 2011, 24(6): 541-550.
- [3] Hellem TL. A review of methamphetamine dependence and withdrawal treatment: a focus on anxiety outcomes [J]. *J Subst Abuse Treat* 2016, 71: 16-22.
- [4] Su H, Zhang J, Ren W, et al. Anxiety level and correlates in methamphetamine-dependent patients during acute withdrawal [J]. *Medicine (Baltimore)* 2017, 96(15): e6434.
- [5] Kitanaka N, Kitanaka J, Tatsuta T, et al. Withdrawal from fixed-dose injection of methamphetamine decreases cerebral levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and induces the expression of anxiety-related behavior in mice [J]. *Neurochem Res*, 2010, 35(5): 749-760.
- [6] Wang X, Li G, Li P, et al. Anxiolytic effects of orcinol glucoside and orcinol monohydrate in mice [J]. *Pharm Biol* 2015, 53(6): 876-881.
- [7] Hogg S. A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1996, 54(1): 21-30.
- [8] Wei B, Li Q, Fan R, et al. Determination of monoamine and amino acid neurotransmitters and their metabolites in rat brain samples by UFLC-MS/MS for the study of the sedative-hypnotic effects observed during treatment with *S. chinensis* [J]. *J Pharm Biomed Anal* 2014, 88: 416-422.
- [9] Ge JF, Gao WC, Cheng WM, et al. Orcinol glucoside produces antidepressant effects by blocking the behavioural and neuronal deficits caused by chronic stress [J]. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014, 24(1): 172-180.
- [10] Wu Q, Fu DX, Hou AJ, et al. Antioxidative phenols and phenolic glycosides from *Curculigo orchioides* [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2005, 53(8): 1065-1067.
- [11] Hellem T, Scholl L, Sung YH, et al. Preliminary Psychometric Evaluation of the Hamilton Depression Rating Scale in Methamphetamine Dependence [J]. *J Dual Diagn* 2017, 13(4): 305-311.
- [12] Solhi H, Malekiran A, Kazemifar AM, et al. Oxidative stress and lipid peroxidation in prolonged users of methamphetamine [J]. *Drug Metab Lett* 2014, 7(2): 79-82.
- [13] Cominski TP, Jiao X, Catuzzi JE, et al. The role of the hippocampus in avoidance learning and anxiety vulnerability [J]. *Front Behav Neurosci* 2014, 8: 273.
- [14] Kim DW, Im HJ, Oh J. Selective injury of the globus pallidus and hippocampus in methamphetamine-induced encephalopathy [J]. *Clin Neuroradiol* 2013, 23(1): 51-53.

收稿日期: 2018-03-26

修回日期: 2018-04-15