

酸枣仁提取物对尼古丁行为敏感化大鼠模型的疗效及作用

焦宇 王也夫 吴桐 王小龙 崔光成 赵容杰

161006 齐齐哈尔医学院精神卫生学院物质依赖研究室(焦宇、吴桐、赵容杰), 医学技术学院生物化学教研室(王小龙); 453003 新乡医学院(王也夫); 161006 齐齐哈尔医学院(崔光成)

通信作者: 赵容杰, Email: zhao_rongjie@yahoo.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.03.016

【摘要】目的 观察酸枣仁提取物对大鼠尼古丁行为敏感化的治疗作用, 并探讨其神经化学作用机制。**方法** 36只成年Sprague-Dawley(SD)大鼠分为生理盐水组(A组)、单次尼古丁组(B组)、尼古丁行为敏感化模型组(C组)、酸枣仁低剂量治疗组(D组)、酸枣仁高剂量治疗组(E组)和高剂量酸枣仁组(F组)。C、D和E组皮下注射尼古丁[0.4 mg/(kg·d)] 7 d, A、B、F组注射等体积生理盐水7 d, 后停药3 d。在停药期, D、E和F组分别灌胃给酸枣仁提取物每天1次(低剂量组: 60 mg/kg, 高剂量组: 180 mg/kg), A、B和C组灌胃等体积饮用水。第3天灌胃后1 h, 除A和F组外, 其余各组大鼠给予激发剂量的尼古丁(0.4 mg/kg), 后立即利用大鼠自发活动量检测系统检测60 min内大鼠自发活动量, 并采用超高效液相色谱法检测大鼠纹状体内多巴胺含量。**结果** 与A和B组相比, C组大鼠的自发活动量明显增加, 而D组和E组剂量依赖性地抑制多次尼古丁所致自发活动量敏感化增加; 但高剂量酸枣仁治疗本身(F组)没有明显改变大鼠自发活动量。超高效液相色谱法检测显示, C组大鼠纹状体多巴胺含量与B组大鼠相比有明显增高, 而D组和E组中尼古丁敏感化引起的纹状体多巴胺含量显著降低。**结论** 酸枣仁可改善尼古丁大鼠行为敏感化, 其作用机制可能与降低大鼠脑内纹状体内多巴胺含量有关。

【关键词】 尼古丁; 纹状体; 多巴胺; 行为敏感化; 酸枣仁

基金项目: 齐齐哈尔医学院院内科研基金(QY2016GJ-01)

Therapeutic effect of Jujube seeds extract on repeated nicotine-induced behavioral sensitization in rats

Jiao Yu, Wang Yefu, Wu Tong, Wang Xiaolong, Cui Guangcheng, Zhao Rongjie

Substance Dependence Laboratory, School of Mental Health, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China (Jiao Y, Wu T, Zhao RJ); Biochemistry Teaching and Researching Department, School of Medical Technology, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China (Wang XL); Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China (Wang YF); Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China (Cui GC)

Corresponding author: Zhao Rongjie, Email: zhao_rongjie@yahoo.com

【Abstract】Objectives To observe the therapeutic effect of Jujube seeds extract on the sensitisation of rat nicotine behaviour, and to explore its neurochemical mechanism. **Methods** Thirty-six adult Sprague-Dawley (SD) rats were divided into normal saline group (group A), single nicotine group (group B), nicotine behavioural sensitisation model group (group C), and jujube seed low-dose treatment group (group D), high dose treatment group (group E) and high dose of jujube group (group F). Groups C, D and E were injected subcutaneously with nicotine [0.4 mg/(kg·d)] for 7 days. Groups A, B and F were injected with the same volume of normal saline for 7 days, and then discontinued for 3 days. During the withdrawal period, the D, E and F groups were administered with the jujube extract once a day respectively (low dose group: 60 mg/kg, high dose group: 180 mg/kg), and groups A, B and C were administered with equal volume of drinking water. On the third day, 1 hour after gastrointestinal administration, except for the A and F groups, the other groups of rats were given an activated dose of nicotine (0.4 mg/kg). Immediately after using the rat spontaneous activity detection system to detect the spontaneous activity of rats within 60 min, then the ultra-high performance liquid chromatography (HPLC) was used to detect the dopamine content in rat striatum. **Results** Compared with group A and group B, the spontaneous activity of rats in group C increased significantly, while the sensitisation of

spontaneous activity caused by multiple nicotine was decreased in D and E group in a dose-dependent manner. Simultaneously the high-dose jujube kernel treatment itself did not significantly change the spontaneous activity of the rats. HPLC showed that the dopamine content in C group was significantly higher than that of B group, while it was significantly reduced in D and E group. **Conclusions** Jujube seeds can improve the behavioural sensitisation of nicotine rats, and its mechanism may be related to the reduction of dopamine content in the striatum of rat brain.

【Key words】 Nicotine; Corpus striatum; Dopamine; Behavioral sensitization; Jujube seeds extract

Fund program: The Science Research Foundation of Qiqihar Medical University(QY2016GJ-01)

吸烟已成为影响人类健康的重要问题之一。我国是世界上最大的烟草生产及消费国家,是烟草第二大生产国美国的4倍,据估计到2030年我国每年死于烟草疾病的人数将达到200万人^[1]。烟草中的尼古丁是产生依赖的主要物质,但目前除尼古丁替代疗法外,尚无公认的治疗尼古丁成瘾的有效手段。

尼古丁的奖赏效应被认为是尼古丁依赖的重要原因^[2-3],而此奖赏效应在啮齿类动物研究中通常表现为大鼠自发步行活动量敏感化增强,因此,大鼠行为敏感化模型是研发尼古丁成瘾治疗药的重要手段^[4]。迄今为止,尼古丁行为敏感化的神经生物化学机制尚未完全被阐明,但大量研究结果显示,尼古丁反复应用引起的大脑边缘系统多巴胺系统功能敏感化增强是尼古丁行为敏感化的主要神经生化机制之一。因此,对中枢神经递质系统功能亢进表现出抑制作用的药物很有可能具有治疗尼古丁成瘾的潜能。

酸枣仁是鼠李科植物酸枣的干燥成熟种子,味甘、性平,有宁心安神、敛汗、生津、养肝功能,主治虚烦不眠,惊悸怔忡,烦渴,虚汗等症^[5],是中药中具有中枢抑制作用的典型代表。大量的现代科学研究表明,酸枣仁中富含三萜皂苷类、黄酮类、生物碱类、脂肪酸类、氨基酸类、多糖类等化合物^[6-7],具有镇静催眠、抗抑郁、抗惊厥、抗焦虑、改善记忆力等作用^[8-13]。同时,近年来我们研究团队通过动物实验观察和证明了酸枣仁对酒精和尼古丁停药症状的改善作用,并发现其作用机制与神经递质系统抑制作用密切相关,因此,本实验观察了酸枣仁提取物对尼古丁大鼠行为敏感化的作用,并探讨其作用机制。

一、材料与方法

1. 实验动物: 36只雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠由齐齐哈尔医学院动物实验中心提供,体重230~250g,饲养在恒温恒湿的独立通气系统中,昼夜日光节律,室温(24±1)℃,湿度45%~55%,食水

自由。

2. 仪器与药品: 尼古丁(美国Sigma-Aldrich公司), 酸枣仁, 离心机[赛默飞世尔科技(中国)有限公司], 动物行为学分析系统(北京众实迪科技发展有限公司), 电子天平(德国赛多利斯公司), 超高效液相色谱HPLC仪(美国Waters公司), 组织匀浆机(上海季诺科贸有限公司)。

3. 酸枣仁提取物的制备: 精密称取干燥酸枣仁500g, 粉碎研磨至粉状, 按物液比1:6加入甲醇, 浸泡48h, 期间每隔8h, 超声20min, 共超声6次, 过滤后利用旋转蒸发器将浸出液浓缩至200ml, 后加200ml超纯水两次, 继续浓缩至200ml, 减压蒸发, 冻干。提取物根据冻干粉的干重估计, 产率为15.6%。

4. 动物分组及处理: 见表1。动物适应1周后, 随机分为6组, 生理盐水组(A组)、单次尼古丁组(B组)、尼古丁行为敏感化模型组(C组)、酸枣仁低剂量治疗组(D组)、酸枣仁高剂量治疗组(E组)和高剂量酸枣仁组(F组)。C、D、E组给予每天1次皮下注射尼古丁(0.4mg/kg, 溶于生理盐水), A、B和F组给予每天1次皮下注射等体积生理盐水。6组连续皮下注射7d后停药3d。停药期间, D、E和F组分别灌胃给酸枣仁提取物每天1次(180mg/kg、60mg/kg、180mg/kg), A、B和C组灌胃等体积饮用水。第3天灌胃1h后, B、C、D和E组大鼠皮下注射激发剂量的尼古丁(0.4mg/kg), 而A和F组注射等体积的生理盐水, 随后立即利用自发活动装置检测各组大鼠60min内的自发活动距离; 行为学检测结束后, 处死大鼠, 利用HPLC法检测纹状体组织中多巴胺的含量。

5. 行为学测试: 自发活动箱由黑色有机玻璃板及银白色铝合金框架组成, 长宽高分别为50cm×50cm×50cm。上部为白色医用有机玻璃, 中间带有红外线摄像头, 用来观测并记录大鼠在自发活动箱中的运动轨迹及运动时间。给大鼠注射激发剂量尼古丁(0.4mg/kg)或生理盐水后, 立即将大鼠放置于自发活动箱一角, 头朝向角落, 盖好上盖, 记录1h内

表1 动物分组及实验处理时间表

组别	给药期 (第1~7天) ^a	停药期 (第8~10天) ^b	激发期 (末次灌胃后) ^c
A组	生理盐水	饮用水	生理盐水
B组	生理盐水	饮用水	尼古丁
C组	尼古丁	饮用水	尼古丁
D组	尼古丁	低剂量酸枣仁	尼古丁
E组	尼古丁	高剂量酸枣仁	尼古丁
F组	生理盐水	高剂量酸枣仁	-

注：^a给药方式为皮下注射；^b给药方式为灌胃；^c给药方式为皮下注射；-无

大鼠的自发活动路程。实验室内光线昏暗并保持常亮，温度22~24℃，保持实验室安静。每只大鼠检测后，利用75%酒精喷洒活动箱底部，以消除气味对接下来大鼠的影响。本实验利用尼古丁导致大鼠行为敏化的特性，记录末次给予激发剂量尼古丁后各组大鼠的自发活动量变化。测试指标：大鼠60min内自发活动距离(单位：mm)。

6. 纹状体中多巴胺的含量测定：各组大鼠完成自发活动测试后，立即断头处死，剥离组织后，将脑放置冰盘中央，剥离两侧海马体后取出纹状体，立即储存在-80℃超低温冰箱内备用。精密称取多巴胺标准品约4.5mg，用2% HClO₄溶解并定容到5ml容量瓶作为对照品贮备液(多巴胺浓度：0.9mg/ml)。精密吸取贮备液，进行梯度稀释成终浓度为2.8125、5.625、11.25、22.5、45、90μg/ml的多巴胺标准品梯度样品，以浓度(C)为横坐标(x)，峰面积(A)为纵坐标(y)，绘制标准曲线，并进行线性回归，得出回归方程。取出保存的纹状体称重，在纹状体样品中加入4℃保存的0.1mol/L高氯酸处理液0.1g/ml，放置于冰水混合物中用匀浆机匀浆1min。将上述物质放入离心机中，以15000r/min离心20min，吸取上清液。将上清液再次以15000r/min离心20min，取上清液以0.22μm的微孔滤膜过滤。利用HPLC法进行检测，色谱条件：色谱柱为Cosmosil-2.6 C₁₈(2.1 ID × 150 mm)，流动相为甲醇：0.1%甲酸=5：95等度洗脱，流速为0.3ml/min，室温20℃，波长280nm，样品中各主要组分用外标法进行定量^[14]。

7. 统计学方法：计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，并利用GraphPad Prism 6软件进行单因素方差分析和Newman-Keuls组间比较。P < 0.05为差异有统计学意义。

二、结果

1. 酸枣仁提取物对大鼠自发活动的影响：见表2。

行为学实验结果显示，与A组比较，B组或F组均不会导致大鼠自发活动量增多(P > 0.05)，C组大鼠在停药3d后给予激发量尼古丁后的自发活动量显著增加(P < 0.001)；与C组相比，D组和E组能够显著降低其自发活动量(P < 0.05)，同时，D组和E组显示具有剂量依赖性(P < 0.05)。

表2 酸枣仁提取物对尼古丁停药大鼠的自发活动影响(mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	自发活动距离
A组	6	12 789 ± 7 481 ^a
B组	6	14 207 ± 7 995 ^b
C组	6	57 368 ± 14 590
D组	6	40 486 ± 11 675 ^c
E组	6	27 688 ± 8 009 ^d
F组	6	12 373 ± 6 337 ^e

注：F=17.61, P < 0.05；与C组比较，^aq=10.20, ^aP < 0.05, ^bq=9.873, ^bP < 0.05, ^cq=3.861, ^cP < 0.05, ^dq=6.789, ^dP < 0.05, ^eq=10.29, ^eP < 0.05；与D组比较，^fq=2.927, ^fP < 0.05

2. 标准曲线：见图1。多巴胺标准品的线性回归方程为y=6 412.3x+1 103.2(r²=0.999 9)。结果表明，多巴胺浓度在2.8125~90 μg/ml范围内，线性关系良好，可用于定量分析纹状体中多巴胺的含量。

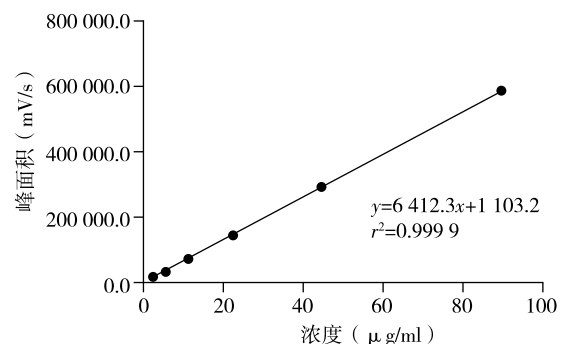


图1 多巴胺标准品的标准曲线

3. HPLC法检测纹状体中多巴胺的含量：见表3。与A组相比，B组或F组多巴胺含量均未明显改变，而C组大鼠在停药3d后给予激发量尼古丁后纹状体中多巴胺的含量显著升高(P < 0.05)；与C组相比，D组和E组低纹状体中多巴胺的含量明显降低(P < 0.05)。

讨论 行为敏化的过程，实际上是成瘾药物引起机体反应增强的过程，敏化现象发生在成瘾的患者身上，在动物身上其主要表现为自发运动活性增加^[15]。本实验观察到，在给予C组大鼠激发剂量尼

表3 酸枣仁提取物对大鼠纹状体中多巴胺含量的影响(μg , $\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	多巴胺含量
A组	6	42.68 ± 9.570 ^a
B组	6	45.20 ± 10.12 ^b
C组	6	207.0 ± 61.48
D组	6	161.4 ± 31.45 ^c
E组	6	142.4 ± 44.60 ^d
F组	6	42.44 ± 6.721 ^e

注: $F=22.59$, $P < 0.05$; 与C组比较, $^a q=10.76$, $^a P < 0.05$, $^b q=10.59$, $^b P < 0.05$, $^c q=2.983$, $^c P < 0.05$, $^d q=4.230$, $^d P < 0.05$, $^e q=10.78$, $^e P < 0.05$

古丁后,导致了大鼠自发活动增加,产生行为敏感化现象,这与以前的研究结果相一致^[16]。在本研究中,行为学数据还显示,酸枣仁低剂量和高剂量明显抑制了大鼠自发活动的敏感化增强,说明酸枣仁能对尼古丁引起的机体反应敏感化有治疗作用。

与行为敏化相关的大脑奖赏系统神经元的可塑性改变是药物成瘾的重要机制。尼古丁作为包含在烟中的易成瘾物质,是烟碱型乙酰胆碱(Ach)受体激动剂,可导致脑内多巴胺和去甲肾上腺素等神经递质释放。目前普遍认为成瘾物质行为敏感化依赖于中脑边缘多巴胺系统^[17],它是包括尼古丁在内的很多滥用药物的中介系统。Lee等^[18]的研究发现尼古丁显著增加了多巴胺神经元的神经脉冲放电。另有研究发现尼古丁处理能激动中脑-额叶多巴胺系统,使脑内富含多巴胺的区域神经元兴奋性增强,引起多巴胺能神经元大量释放多巴胺,增多并抑制多巴胺的分解,造成尼古丁处理的大鼠脑内维持较高的多巴胺水平^[19]。有研究还显示,多次尼古丁能够促使中脑边缘系统多巴胺神经递质的释放敏感化增强,成为多次尼古丁行为敏感化的神经化学基础。Zhao等^[20]用大鼠进行的活体内微透析实验结果发现多次系统性尼古丁使用可以导致激发剂量尼古丁的伏隔核(nucleus accumbens)多巴胺释放明显增多。本实验观察到,单次给予尼古丁纹状体中的多巴胺水平有一定升高但没有产生显著性差异,但多次尼古丁后的激发剂量尼古丁明显增高此多巴胺水平,说明导致了大鼠中脑边缘系统多巴胺系统的敏感化,这与以前的研究结果相一致。同时,本研究还发现低剂量和高剂量酸枣仁给药有效地抑制了多次尼古丁引起的多巴胺系统的敏感化,说明此神经化学抑制作用很可能是其行为学抑制作用的机制。

酸枣仁作为我国传统中药,具有镇静催眠、抗

惊厥、抗焦虑、抗心律失常、降血脂、增强免疫等多种药理活性^[21]。李培育和关雪莲^[22]通过临床试验观察到酸枣仁汤可明显好转焦虑导致的睡眠障碍,此疗效与体内多巴胺和5-羟色胺等单胺类系统功能改善密切相关。同时,在动物实验中,王影等^[23]通过测定戊巴比妥钠小鼠入睡潜伏期、戊巴比妥钠小鼠睡眠时间、小鼠直接睡眠时间及“失望”小鼠不动时间对酸枣仁提取物进行药效学研究,发现高剂量组酸枣仁提取物能降低小鼠脑组织内多巴胺、去甲肾上腺素含量,增加戊巴比妥钠小鼠入睡率并延长睡眠时间。这些研究结果与本研究观察到的酸枣仁提取物能通过降低纹状体中多巴胺含量抑制行为敏感化的结果,证明了酸枣仁对中枢多巴胺的作用是酸枣仁治疗中枢神经功能紊乱的一个重要机制。目前普遍认为,酸枣仁对中枢 γ -氨基丁酸神经系统调节作用是其临床疗效的药理作用基础,同时,在纹状体(伏隔核)多巴胺受体主要表达在中型棘形 γ -氨基丁酸神经元上,而且纹状体的多巴胺释放受到中脑边缘通路的 γ -氨基丁酸能神经的调节^[24],因此,酸枣仁对纹状体多巴胺功能的抑制作用很可能与其对中枢 γ -氨基丁酸神经功能调节有关。

酸枣仁中所含有的化学成分较复杂,其中主要成分为皂苷类的酸枣仁皂苷A、黄酮类的斯皮诺素和生物碱类的环肽类生物碱等。同时,在以前的研究中酸枣仁甲醇和纯水提取法均包含以上主要成分^[25],因此,虽然我们并未对本研究所使用的酸枣仁粗提取物进行过HPLC法等成分分析,但它应包含以上提到的酸枣仁主要成分。

综上所述,本研究发现中药酸枣仁可缓解大鼠由尼古丁依赖引起的行为敏感化样症状,降低由尼古丁诱导的纹状体中多巴胺含量。这些结果表明,酸枣仁可通过使纹状体中多巴胺能神经系统恢复正常来治疗啮齿类动物由尼古丁诱导的行为敏感化样症状,为酸枣仁治疗烟草依赖提供实验基础。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 实验设计为焦宇、吴桐、赵容杰,研究实施、资料收集为焦宇、王也夫、吴桐、王小龙,论文撰写为焦宇、崔光成、赵容杰,论文修订为焦宇、崔光成、赵容杰,吴桐、王小龙审校

参 考 文 献

- [1] Chen Z, Peto R, Zhou M, et al. Contrasting male and female trends in tobacco-attributed mortality in China: evidence from successive nationwide prospective cohort studies[J]. Lancet, 2015, 386(10002): 1447-1456. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00340-2.

- [2] Zhu SH, Lee M, Zhuang YL, et al. Interventions to increase smoking cessation at the population level: how much progress has been made in the last two decades [J]. *Tob Control*, 2012, 21(2): 110-118. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2011-050371.
- [3] Hobkirk AL, Krebs NM, Muscat JE. Income as a moderator of psychological stress and nicotine dependence among adult smokers[J]. *Addict Behav*, 2018, 84: 215-223. DOI: 10.1016/j.addbeh.2018.04.021.
- [4] Reid RD, Pritchard G, Walker K, et al. Managing smoking cessation[J]. *CMAJ*, 2016, 188(17/18): E484-E492. DOI: 10.1503/cmaj.151510.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(第一部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [6] Li B, Fu Z, Hu R, et al. Semen Ziziphi Spinosae and Fructus Gardeniae extracts synergistically improve learning and memory of a mouse model[J]. *Biomed Rep*, 2013, 1(2): 247-250. DOI: 10.3892/br.2012.38.
- [7] Wang LE, Bai YJ, Shi XR, et al. Spinosin, a C-glycoside flavonoid from semen Ziziphi Spinozae, potentiated pentobarbital-induced sleep via the serotonergic system[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008, 90(3): 399-403. DOI: 10.1016/j.pbb.2008.03.022.
- [8] Wang XX, Ma GI, Xie JB, et al. Influence of JuA in evoking communication changes between the small intestines and brain tissues of rats and the GABAA and GABAB receptor transcription levels of hippocampal neurons[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 159: 215-223. DOI: 10.1016/j.jep.2014.11.012.
- [9] Chen YL, Lee CY, Huang KH, et al. Prescription patterns of Chinese herbal products for patients with sleep disorder and major depressive disorder in Taiwan[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 171: 307-316. DOI: 10.1016/j.jep.2015.05.045.
- [10] Manayi A, Nabavi SM, Daglia M, et al. Natural terpenoids as a promising source for modulation of GABAergic system and treatment of neurological diseases[J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(4): 671-679. DOI: 10.1016/j.pharep.2016.03.014.
- [11] Liu J, Zhai WM, Yang YX, et al. GABA and 5-HT systems are implicated in the anxiolytic-like effect of spinosin in mice[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 128: 41-49. DOI: 10.1016/j.pbb.2014.11.003.
- [12] Pan L, Cheng JB, Bu DP, et al. Biological Function and Application of Semen Ziziphi Spinosae Extracts in Livestock Production[J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2013, 40(4): 105-110.
- [13] Fu Q, Yuan HM, Chen J, et al. Dammarane-type saponins from Ziziphus jujube and their inhibitory effects against TNF- α release in LPS-induced RAW 246.7 macrophages[J]. *Phytochem Lett*, 2016, 16: 169-173. DOI: 10.1016/j.phytol.2016.04.010.
- [14] 张海, 孙旭, 孙森, 等. 小鼠脑组织中单胺类神经递质含量测定方法的建立与比较[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38(9): 1171-1177. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2017.09.1171.
- Zhang H, Sun X, Sun S, et al. Establishment and comparison of content determination methods for monoamine neurotransmitters in brain tissue of mice[J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2017, 38(9): 1171-1177.
- [15] 刘胜, 周文华, 杨国栋. 成瘾药物行为敏化及机制[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2004, 10(6): 337-339. DOI: 10.3969/j.issn.1006-902X.2004.06.011.
- Liu S, Zhou WH, Yang GD. Behavioral Sensitization and Underlying Mechanism in Drug Addiction[J]. *Chinese Journal of Drug Abuse Prevention And Treatment*, 2004, 10(6): 337-339.
- [16] Zhao RJ, Koo BS, Kim GW, et al. The essential oil from *Angelica gigas* NAKAI suppresses nicotine sensitization[J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(12): 2323-2326. DOI: 10.1248/bpb.28.2323.
- [17] 邓林园, 方晓义. 尼古丁依赖的神经生物学机制[J]. *心理科学进展*, 2005, 12(4): 534-543. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3710.2005.04.018.
- [18] Lee KW, Kim K, Kim HC, et al. The role of striatal G α q/11 protein in methamphetamine-induced behavioral sensitization in mice[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 346: 66-72. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.12.003.
- [19] Keath JR, Iacoviello MP, Barrett LE, et al. Differential modulation by nicotine of substantia nigra versus ventral tegmental area dopamine neurons[J]. *J Neurophysiol*, 2007, 98(6): 3388-3396. DOI: 10.1152/jn.00760.2007.
- [20] Zhao ZL, Kim SC, Liu HF, et al. Blockade of nicotine sensitization by methanol extracts of *Glycyrrhizae radix* mediated via antagonism of accumbal oxidative stress[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 493. DOI: 10.1186/s12906-017-1999-2.
- [21] 袁杨杨, 孙从永, 徐希明, 等. 酸枣仁活性成分药理作用机制的研究进展[J]. *中国药师*, 2017, 20(9): 1622-1627. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2017.09.028.
- Yuan YY, Sun CY, Xu XM, et al. Research Progress in the Pharmacological Mechanism of Active Ingredients in Semen Ziziphi Spinosae[J]. *China Pharmacist*, 2017, 20(9): 1622-1627.
- [22] 李培育, 关雪莲. 酸枣仁汤联合穴位贴敷治疗焦虑性失眠的疗效及其对患者血清 5-HT、DA 的影响[J]. *微量元素与健康研究*, 2018, 35(6): 38-39; 41.
- [23] 王影, 蔡栋梁, 黄佳滨. 酸枣仁提取物对失眠小鼠脑内 DA、NE 的影响[J]. *黑龙江医药科学*, 2016, 39(2): 23-24. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2016.02.010.
- [24] Beier KT, Steinberg EE, DeLoach KE, et al. Circuit Architecture of VTA Dopamine Neurons Revealed by Systematic Input-Output Mapping[J]. *Cell*, 2015, 162(3): 622-634. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.015.
- [25] 田洋. 酸枣仁皂苷的提取工艺研究进展[J]. *农业科技与装备*, 2016(9): 45-46.

(收稿日期: 2019-01-24)

(本文编辑: 戚红丹)