

脊髓和海马锌含量在吗啡耐受和 MK-801 抗吗啡耐受中的作用

郭瑞鲜¹, 张梅^{1,2}, 崔宇¹, 刘微¹, 杨春涛¹, 陈培熹¹, 冯鉴强^{1*}

(1. 中山大学中山医学院生理教研室, 广东 广州 510080; 2. 广州医学院药理教研室, 广东 广州 510082)

摘要:【目的】探讨吗啡耐受大鼠脊髓和海马锌(Zn^{2+})含量的变化及其在 MK-801 抗吗啡耐受中的作用。【方法】采用 SD 成年雄性大鼠, 建立慢性吗啡耐受大鼠模型, 用热水甩尾法测定甩尾潜伏期观察痛反应变化。将实验动物随机地分为如下 4 组: 生理盐水-生理盐水(NS-NS)组, 生理盐水-吗啡(NS-Mor)组, MK-801-生理盐水(MK-NS)组, MK-801-吗啡(MK-Mor)组。用原子吸收光谱法测定脊髓和海马 Zn^{2+} 含量在吗啡耐受中的变化。【结果】吗啡耐受大鼠的脊髓和海马 Zn^{2+} 含量明显降低($P < 0.05$); MK-801(0.1 mg/kg)本身对基础痛阈及 Zn^{2+} 含量无明显影响, 但与吗啡合用则具有显著的抗吗啡耐受作用, 并阻断慢性吗啡引起的脊髓和海马 Zn^{2+} 含量的降低($P < 0.001$)。【结论】吗啡耐受过程中, 大鼠脊髓和海马组织中的 Zn^{2+} 含量明显减少, 翻转吗啡耐受时脊髓与海马 Zn^{2+} 含量的减少, 可能是 MK-801 抗吗啡耐受的机制之一。

关键词: 吗啡; MK-801; 锌; 脊髓; 海马

中图分类号: R338

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2009)06-0662-04

Roles of Zinc Concentration of Spinal Cord and Hippocampus in Morphine Tolerance and Inhibition of Morphine Tolerance by MK-801

GUO Rui-xian¹, ZHANG Mei^{1,2}, CUI Yu¹, LIU Wei¹, YANG Chun-tao¹, CHEN Pei-xi¹, FENG Jian-qiang^{1*}

(1. Department of Physiology, Zhongshan Medical College, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China;

2. Department of Pharmacology, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510082, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the changes of zinc levels of spinal cord and hippocampus in morphine tolerance rats and its role in the blockage of morphine tolerance by MK-801. 【Methods】In the adult Sprague-dawley rats, chronic morphine tolerance rat model was established. Animals were randomly divided into 4 groups: saline-saline group, saline-morphine group, MK-801-saline group and MK-801-morphine group. The zinc concentrations in the spinal cord and hippocampus were examined by atomic absorption spectrometry. 【Results】Zinc levels were decreased in both the spinal cord and hippocampus in chronic morphine tolerance rats ($P < 0.05$). MK-801 (0.1 mg/kg) alone did not affect the basal pain threshold and zinc level. however, when co-administrated with morphine, MK-801 (0.1 mg/kg) significantly antagonized morphine tolerance along with blocking chronic morphine-induced reduction of zinc levels in rat spinal cord and hippocampus ($P < 0.001$). 【Conclusion】Zinc levels in rat spinal cord and hippocampus were obviously attenuated in morphine tolerance rat. One of the mechanisms underlying the blockage of morphine tolerance by MK-801 is to reverse the decrease in zinc levels induced by morphine tolerance.

Key words: morphine; MK-801; zinc; spinal cord; hippocampus

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2009, 30(6): 662-665; 727]

锌(Zn^{2+})是一种体内必需的微量元素。与其他器官相比, 中枢神经系统含有大量的 Zn^{2+} , 其中约有 10% 的 Zn^{2+} 以自由态存在于一小部分神经元轴突终末的突触小泡内^[1]。游离的 Zn^{2+} 并非均匀地

分布于中枢神经系统, 在脊髓背角^[2]和海马^[3]呈优势分布。进一步的研究发现, 在中枢神经系统, 游离的 Zn^{2+} 与谷氨酸、甘氨酸和 γ -氨基丁酸(GABA) 共存^[4-5]。在突触活动中, 游离的 Zn^{2+} 可能与这些

收稿日期: 2009-02-05

基金项目: 广东省科技计划项目(2006B36004022)

作者简介: 郭瑞鲜, 博士, 讲师, E-mail: guorx66@hotmail.com; * 冯鉴强, 通信作者, 教授, 博士生导师, E-mail: fengjq-sums@163.com

共存神经递质共同释放到突触间隙内,作为神经递质调节突触后受体,如 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)、 α -氨基羟甲基恶唑丙酸(AMPA)、GABA 以及甘氨酸受体)的功能。有研究表明,游离 Zn^{2+} 参与脊髓伤害性信息传递。鞘内注射 Zn^{2+} 具有镇痛作用,而 Zn^{2+} 的螯合剂则导致痛觉过敏^[6]。 Zn^{2+} 能够减缓神经损伤或外周炎症所致的痛觉过敏^[7-8]。在 L5 结扎致病理性疼痛模型,脊髓背角游离的 Zn^{2+} 含量降低^[9]。饮食中缺 Zn^{2+} ,吗啡的镇痛作用减弱^[10]。鞘内注射 Zn^{2+} 拮抗急性吗啡耐受的形,减少戒断症状的出现,而乙二胺四乙酸(EDTA)则促进吗啡戒断反应的出现^[11]。可见,在吗啡耐受/依赖和病理性疼痛的形成机制中,游离 Zn^{2+} 发挥着一定的作用。已有研究表明,兴奋性氨基酸(excitatory amino acid systems, EAA)和 NMDA 受体参与吗啡耐受形成。但是,关于吗啡耐受时,海马和脊髓游离的 Zn^{2+} 含量是否发生变化以及 NMDA 受体在其中的作用,尚未见报道。因此,本研究旨在观察在吗啡耐受中,大鼠脊髓和海马 Zn^{2+} 含量的变化;MK-801(NMDA 受体的非竞争性拮抗剂)拮抗吗啡耐受的同时能否影响脊髓和海马组织 Zn^{2+} 含量的变化。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

盐酸吗啡购自青海制药厂;MK-801 购自英国 Calbiochem-Novabiochem 公司。

1.2 慢性吗啡耐受大鼠模型的建立与动物分组

实验采用成年健康雄性 SD(Sprague-Danley)大鼠,体质量 200 ~ 250 g,尾部完好,由中山大学北校区实验动物中心提供。动物随机地分为如下 4 组:①生理盐水-生理盐水(NS-NS)组,②生理盐水-吗啡(NS-Mor)组,③MK801-生理盐水(MK-NS)组,④MK801-吗啡(MK-Mor)组。参照文献^[12],大鼠皮下注射吗啡,10 mg/kg 每日 2 次(分别在 8:00 AM 和 5:00 PM 注射),连续 9 d,建立慢性吗啡耐受模型,对照组注射等体积的生理盐水。MK-801 剂量为 0.1 mg/kg,腹腔注射。各组均第 1 种药物给药 30 min 后给予第 2 种药物。

1.3 测痛方法

吗啡的镇痛效果采用热水甩尾法(hot-water tail-flick)测定甩尾潜伏期(tail flick latency, TFL)

的变化来评价。将适应饲养环境 1 周后大鼠放入大鼠固定器内,大鼠可以在容器中自由前后活动,姿势自然舒适,尾部暴露于外。轻轻拖住装有大鼠的容器,把大鼠尾部末端 1/3 迅速放入恒温的热水中($50\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.2\text{ }^{\circ}\text{C}$),记录从大鼠尾部入热水到开始甩尾的时间,即 TFL(单位为 s)。动物尾部在热水中停留最长时间为 15 s,以免对尾部造成损伤。按照上述方法连续测定 3 次,两次间隔 5 min。取 3 次潜伏期的平均值作为基础甩尾潜伏期(basal TFL, BL)。基础阈值在 3 ~ 5 s 之间。阈值超过 5 s 的动物从实验中排除。在给予吗啡注射后 1 h 分别测定实验甩尾潜伏期(test TFL, TL)。计算最大效应百分率(percent of maximal potential effect, $r_{MPE} = (t_{TL} - t_{BL}) / (t_{cut-off} - t_{BL}) \times 100\%$),用以表示药物对痛反应的影响。

1.4 锌含量的测定

采用原子吸收光谱法。在实验的第 9 天下午给药后 1 h,经腹腔注射戊巴比妥钠(45 mg/kg)麻醉大鼠,在冰上迅速分离脊髓和海马,称质量,置于干净的试管中,加入 0.5 mL 浓硝酸,沸水浴孵育 1 h,直至溶液清澈透明,加蒸馏水至 1 mL,应用空气-乙炔火焰法,在 213.9 nm 波长测定光密度 D 以计算 Zn^{2+} 含量。同时设定空白对照(无任何组织)。 Zn^{2+} 含量采用下述公式计算: $(D_{\text{样品}} - D_{\text{空白}}) \times V_{\text{定容}} / m_{\text{组织}}$ 。

1.5 统计分析

使用软件 SPSS 10.0 进行统计处理。数据均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间计量资料比较使用单因素方差分析(one-way ANOVA 方法),组间的多重比较使用最小有意义差异 t -检验(LSD 法),检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 慢性吗啡耐受大鼠模型的建立

热水甩尾法测痛结果表明,在实验过程中,对照组(NS-NS 组)的痛反应阈值与基础阈值差异无统计学意义($P > 0.05$),表明生理盐水对痛反应无影响(图 1)。与 NS-NS 组相应的的 r_{MPE} 相比,1 d 和 3 d 吗啡组(NS-Mor 组)的镇痛效果显著(r_{MPE} 分别为 100 ± 0 和 97.55 ± 0.66 , $P < 0.001$);5 d 吗啡组虽然仍有明显的镇痛作用($r_{MPE} 59.50 \pm 4.54$ vs -0.75 ± 3.19 , $P < 0.001$),但与 1 d、3 d 吗啡组比

较,吗啡的镇痛作用明显下降($P < 0.001$);注射吗啡 7 d 和 9 d,其镇痛作用进一步减弱, r_{MPE} 分别为 35.35 ± 3.30 和 11.31 ± 1.58 (图 1)。吗啡镇痛效果减弱的变化趋势表明,至注射第 9 天时,大鼠对吗啡的镇痛作用已经形成明显的耐受。

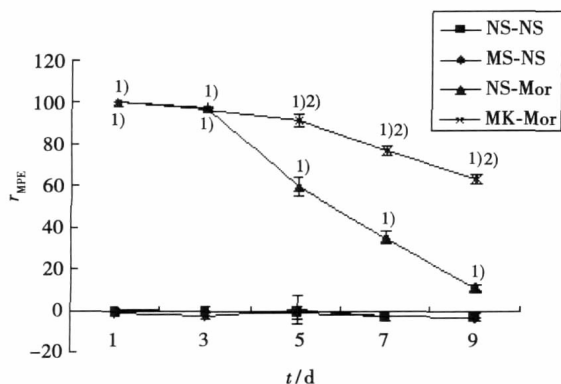


图 1 MK-801 对吗啡耐受过程中痛反应变化的影响
Fig.1 Effects of MK-801 on the development of morphine antinociceptive tolerance

MK-801 (0.1 mg/kg) or saline (1 mL/kg) was administered by intraperitoneal injection 30 min before morphine (10 mg/kg, twice per day) administration by subcutaneous injection for consecutive 9 days. r_{MPE} : percentage of maximal possible antinociceptive effect. 1) $P < 0.001$ vs. NS-NS group, 2) $P < 0.001$ vs. NS-Mor group. $n = 6$. Error bar: standard deviation

2.2 MK-801 拮抗吗啡耐受

图 1 结果显示,单纯连续 9 d 注射 MK-801 (0.1 mg/kg, 每日 2 次, MK-NS 组)不能产生镇痛作用,与 NS-NS 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 1)。然而,在联合应用吗啡与 MK-801 (MK-Mor 组),虽然吗啡的镇痛效果也逐渐降低,但是与 NS-Mor 组相比,吗啡的镇痛效果明显强于 NS-Mor 组, r_{MPE} 分别为:给药第 5 天, MK-Mor 组 91.62 ± 3.09 vs NS-Mor 组 59.5 ± 4.54 ; 第 7 天, MK-Mor 组 77.0 ± 2.40 vs NS-Mor 组 35.34 ± 3.30 ; 第 9 天, MK-Mor 组 67.36 ± 2.05 vs NS-Mor 组 11.31 ± 1.58 , (P 均 < 0.001 , 图 1)。以上结果提示, MK-801 (0.1 mg/kg) 与吗啡合用具有抑制吗啡耐受的作用。

2.3 慢性吗啡耐受引起大鼠的脊髓 Zn^{2+} 含量降低

原子吸收光谱法测定 Zn^{2+} 含量的结果表明,与 NS-NS 组相比,慢性给予吗啡 9 d,即吗啡耐受形成,脊髓的 Zn^{2+} 含量明显降低 ($P < 0.05$, 表 1)。

2.4 MK-801 对吗啡耐受时脊髓 Zn^{2+} 含量降低的影响

MK-801 与吗啡合用时对吗啡耐受时脊髓

表 1 MK-801 对吗啡耐受过程中脊髓 Zn^{2+} 含量的影响

Table 1 Effects of MK-801 on changes of zinc concentrations of spinal cord by morphine tolerance ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Zinc concentrations of spinal cord (mg/kg)
NS-NS	7.26 ± 0.28
MK-NS	7.33 ± 0.23
NS-Mor	$6.91 \pm 0.33^{1)}$
MK-Mor	$7.89 \pm 0.21^{2)3)}$

1) compared with NS-NS group, $P < 0.05$; 2) compared with NS-NS group, $P < 0.001$; 3) compared with NS-Mor group, $P < 0.001$. $n = 6$.

Zn^{2+} 含量的变化。表 1 的结果显示,在给药的第 9 天,与 NS-Mor 组相比, MK-Mor 组大鼠脊髓的 Zn^{2+} 含量显著增加 ($P < 0.001$); 与 NS-NS 组相比, MK-Mor 组脊髓的 Zn^{2+} 含量亦显著增加 ($P < 0.05$)。上述结果提示, MK-801 与吗啡合用拮抗吗啡耐受的同时,能逆转吗啡耐受引起的脊髓 Zn^{2+} 含量的降低。然而,单纯慢性给予 MK-801 (0.1 mg/kg) 对脊髓 Zn^{2+} 含量无显著影响,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.5 慢性吗啡耐受引起大鼠的海马 Zn^{2+} 含量降低

原子吸收光谱法测定 Zn^{2+} 含量的结果表明,与 NS-NS 组相比,慢性给予吗啡 9 d,海马的 Zn^{2+} 含量 (NS-Mor 组 10.65 ± 0.54 vs NS-NS 组 11.45 ± 0.35) 明显降低 ($P < 0.05$, 图 2)。

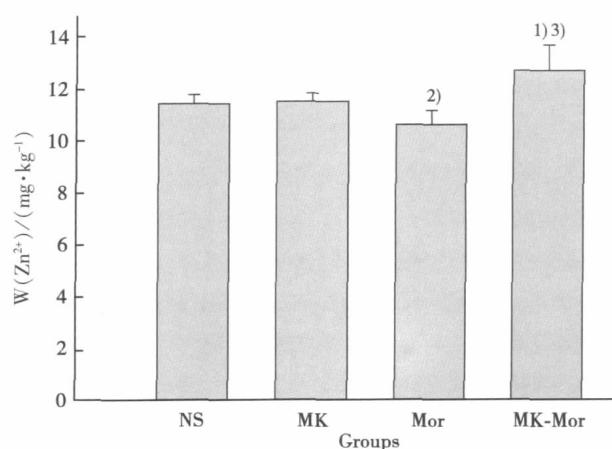


图 2 MK-801 对吗啡耐受过程中海马 Zn^{2+} 含量的影响
Fig.2 Effects of MK-801 on changes of zinc concentrations of hippocampus by morphine tolerance

1) compared with NS-NS group, $P < 0.05$; 2) compared with NS-NS group, $P < 0.001$; 3) compared with NS-Mor group, $P < 0.001$. $n = 6$. Error bar: standard deviation

2.6 MK-801 对吗啡耐受时海马 Zn^{2+} 含量降低的影响

图 2 的结果显示,在给药的第 9 天,与 NS-Mor 组相比, MK-Mor 组大鼠海马的 Zn^{2+} 含量 (12.71 ± 0.99 vs NS-Mor 组 10.65 ± 0.54) 显著增加 ($P < 0.001$); 与 NS-NS 组相比, MK-Mor 组海马的 Zn^{2+} 含量 (12.71 ± 0.99 vs NS-NS 组 11.45 ± 0.35) 亦显著增加 ($P < 0.05$, 图 2)。上述结果提示, MK-801 与吗啡合用拮抗吗啡耐受的同时,能逆转吗啡耐受引起的海马 Zn^{2+} 含量的降低。然而,单纯慢性给予 MK-801 (0.1 mg/kg) 对海马 Zn^{2+} 含量 (11.54 ± 0.31 vs NS-NS 组 11.45 ± 0.35) 无显著影响,差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 2)。

3 讨 论

脊髓和海马是参与吗啡耐受的重要中枢结构, EAA 和 NMDA 受体信号系统也参与吗啡耐受机制, 而且 Zn^{2+} 与 EAA 和 NMDA 受体在结构和功能上存在密切的联系。在脊髓和海马, Zn^{2+} 均与谷氨酸共存于谷氨酸能突触末梢, 在突触活动中, 共同释放到突触间隙。一方面, Zn^{2+} 可以调节谷氨酸的释放; 另一方面, 在 NMDA 受体上存在高亲和性和低亲和性的 Zn^{2+} 结合位点, Zn^{2+} 直接参与 NMDA 受体介导的兴奋性突触后电流的调节。电生理的研究表明, 海马苔藓纤维末梢释放的 Zn^{2+} 通过高亲和力非电压依赖性和低亲和力电压依赖性机制抑制 NMDA 受体介导的反应^[13]。 Zn^{2+} 可以抑制甘氨酸与其位点的结合从而抑制 NMDA 受体的功能^[14]。另有报道 Zn^{2+} 可以抑制 NOS^[15]。已经证实, EAA-NMDA-NOS 系统在吗啡耐受机制中起着重要的作用。因此, 本文推测 Zn^{2+} 可能参与吗啡耐受的形成。本实验的结果证实, 吗啡耐受过程中, 大鼠的脊髓和海马组织中的游离 Zn^{2+} 浓度明显降低, 这与本文的推测相吻合。有研究指出, 吗啡依赖小鼠的脑组织 Zn^{2+} 含量降低^[16]; 海洛因吸食者脑脊液中 Zn^{2+} 含量低于正常人。结合本文的实验结果, 可以推测吗啡依赖与吗啡耐受时, Zn^{2+} 可能起着重要的介导作用。其机制可能是: 脊髓和海马组织中游离的 Zn^{2+} 含量减少, 从而对 NMDA 受体的抑制作用减弱, 使 NMDA 受体介导的反应增强, 并与吗啡耐受引起的 NMDA 受体表达的上调^[17] 共同参与吗啡耐受机制。另外, 在脊髓, Zn^{2+} 主要

存在于 GABA 能神经末梢的囊泡内, Zn^{2+} 减少将导致 GABA 释放减少, 对伤害性信息传递的抑制性作用减弱, 兴奋性信息传入增加。 Zn^{2+} 也存在于脊髓的甘氨酸能神经末梢的囊泡内, 调节甘氨酸的释放和甘氨酸介导的 IPSP^[18]。吗啡耐受时, 脊髓 Zn^{2+} 浓度的降低也可能影响其对甘氨酸的释放及对甘氨酸介导的 IPSC 的抑制作用, 从而参与吗啡耐受的形成。鉴于 Zn^{2+} 与在吗啡耐受中起着重要作用的 NMDA 受体在结构和功能上的联系, 本研究进一步观察了 MK-801 拮抗吗啡耐受时对 Zn^{2+} 含量减少的影响。结果表明, MK-801 与吗啡合用, 不仅能够拮抗吗啡耐受的形成, 而且可以翻转吗啡耐受导致的脊髓和海马 Zn^{2+} 含量的减少。提示 MK-801 除了直接作用于 NMDA 受体外, 也可以通过上调 Zn^{2+} 的浓度, 抑制谷氨酸的释放, 二者协同抑制 NMDA 受体的活动, 从而发挥其抗吗啡耐受形成的作用。

综上所述, 本实验首次证实慢性给予吗啡可使大鼠脊髓和海马 Zn^{2+} 的浓度降低; MK-801 与吗啡合用, 在拮抗吗啡耐受形成的同时, 能够逆转吗啡耐受所导致的脊髓和海马 Zn^{2+} 浓度的降低; 提示 Zn^{2+} 在吗啡耐受形成过程中发挥重要的作用, 并且为吗啡耐受的防治开拓新思路。

参考文献:

- [1] Frederickson CJ, Suh SW, Silva D, et al. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc-containing neuron [J]. *J Nutr*, 2000, 130(5): 1471-1483.
- [2] Schröder HD, Danscher G, Jo SM, et al. Zinc-enriched boutons in rat spinal cord [J]. *Brain Res*, 2000, 868(1): 119-122.
- [3] Danscher G, Stoltenberg M. Zinc-specific autometallographic in vivo selenium methods: tracing of zinc-enriched (ZEN) terminals, ZEN pathways, and pools of zinc ions in a multitude of other ZEN cells [J]. *J Histochem Cytochem*, 2005, 53(2): 141-153.
- [4] Beaulieu C, Dyck R, Cynader M. Enrichment of glutamate in zinc-containing terminals of the cat visual cortex [J]. *Neuroreport*, 1992, 3(10): 861-864.
- [5] Wang Z, Li JY, Dahlstrom A, et al. Zinc-enriched GABAergic terminals in mouse spinal cord [J]. *Brain Res*, 2001, 921(1-2): 165-172.
- [6] Larson AA, Kitto KF. Manipulations of zinc in the

(下转第 727 页 to page 727)

- Electrophysiol, 2002, 13 (5): 455-462.
- [3] 高修仁,刘思明,马虹,等. 阵发性心房颤动者心房内及房室结电生理特性 [J]. 中山医科大学学报, 2001, 22(1): 51-53.
- [4] Sherf D, Schaffer AI, Blumfeld S. Mechanism of flutter and fibrillation [J]. *AMA Arch Intern Med*, 1953, 91 (3): 333-352.
- [5] Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, et al. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 1995, 91 (5): 1588-1595.
- [6] Friedrichs GS. Experimental models of atrial fibrillation /flutter [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2000, 43 (2): 117-123.
- [7] Wakimoto H, Maguire CT, Kovoov P, et al. Induction of atrial tachycardia and fibrillation in the mouse heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 50(3): 463-473.
- [8] Yue Li, Li Sheng, Weimin Li, et al. Probulcol attenuates atrial structural remodeling in prolonged pacing-induced atrial fibrillation in dogs [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009, 381 (2): 198-203.
- [9] J Ausma, H. Van der Velden, M.H. Lenders, et al. Partial recovery from structural atrial remodeling after prolonged atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2001, 104 (Suppl. II): 74-77.
- [10] Sanders P, Morton JB, Davidson NC, et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: Electrophysiological and electroanatomic mapping in humans [J]. *Circulation*, 2003, 108(12): 1461-1468.
- [11] Christophe B, Walter G, Liliane L, et al. Mechanisms of the of the L-type Ca^{2+} current downregulation in rat atrial myocytes during heart failure [J]. *Circ Res*, 2001, 89(7): 607-613.
- [12] Ramanna H, Hauer RN, Wittkamp FH, et al. Identification of the substrate of atrial vulnerability in patients with idiopathic atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2000, 101(9): 995-1001.

(编辑 孙慧兰)

(上接第 665 页 from page 665)

- spinal cord, by intrathecal injection of zinc chloride, disodium-calcium-EDTA, or dipicolinic acid, alter nociceptive activity in mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 282(3): 1319-1325.
- [7] Larson AA, Kitto KF. Chelation of zinc in the extracellular area of the spinal cord, using ethylenediaminetetraacetic acid disodium-calcium salt or dipicolinic acid, inhibits the antinociceptive effect of capsaicin in adult mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 288(2): 759-765.
- [8] Liu T, Walker JS, Tracey DJ. Zinc alleviates thermal hyperalgesia due to partial nerve injury [J]. *Neuroreport*, 1999, 10(7): 1619-1623.
- [9] Jo SM, Danscher G, Schröder HD, et al. Depletion of vesicular zinc in dorsal horn of spinal cord causes increased neuropathic pain in mice [J]. *Biometals*, 2008, 21(2): 151-158.
- [10] Dursun N, Erenmemisoglu A, Suer C, et al. The effect of zinc deficiency on morphine antinociception [J]. *Res Commun Alcohol Subst Abuse*, 1995, 16 (1): 47-52.
- [11] Larson AA, Kovacs KJ, Spartz AK. Intrathecal Zn^{2+} attenuates morphine antinociception and the development of acute tolerance [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 407 (3): 267-272.
- [12] Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801 [J]. *Science*, 1991, 251(4989): 85-87.
- [13] Choi YB, Lipton SA. Identification and mechanism of action of two histidine residues underlying high-affinity Zn^{2+} inhibition of the NMDA receptor [J]. *Neuron*, 1999, 23(1): 171-180.
- [14] Lutfy K, Shen K, Kwon I, et al. Blockade of morphine tolerance by ACEA-1328, a novel NMDA receptor-glycine site antagonist [J]. *Eur J Pharmacol*, 1995, 273(1-2): 187-189.
- [15] Mittal CK, Harrell WB, Mehta CS. Interaction of heavy metal toxicants with brain constitutive nitric oxide synthase [J]. *Mol Cell Biochem*, 1995, 149-150: 263-265.
- [16] Floriańczyk B. Zinc level in selected tissues of ethanol and morphine intoxicated mice [J]. *Med Sci Monit*, 2000, 6(4): 680-683.
- [17] 郭瑞鲜,崔宇,莫利求,等. 脊髓阿片受体和 NMDA 受体在吗啡耐受过程中的变化 [J]. *解剖学杂志*, 2007, 29(2): 88-92.
- [18] Suwa H, Saint-Amant L, Triller A, et al. High affinity zinc potentiation of inhibitory postsynaptic glycinergic currents in the zebrafish hindbrain [J]. *J Neurophysiol*, 2001, 85(2): 912-925.

(编辑 刘清海)