

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00842

· 论 著 ·

胍丁胺对鞘内吗啡镇痛作用的影响

兰忠平¹, 顾楠², 熊利泽², 孙焱芜^{2*}

1. 延安大学附属医院麻醉科, 延安 716000

2. 第四军医大学西京医院麻醉科, 西安 710032

[摘要] **目的** 观察脊髓水平给予胍丁胺对鞘内吗啡镇痛耐受的影响。**方法** (1) 将 24 只 SD 大鼠分为 4 组: 鞘内注射生理盐水(15 μ L)对照组, 鞘内注射吗啡(15 μ g/15 μ L)组, 鞘内给予胍丁胺(12.5 μ g/15 μ L)组, 鞘内同时给予吗啡(15 μ g/5 μ L)+胍丁胺(12.5 μ g/10 μ L)组, 每组 6 只。4 组大鼠均于鞘内给药后 5 min 于跖部皮下注射 0.2 mg 蜜蜂毒致痛, 观察并记录 1 h 内大鼠的自发缩足反射次数。(2) 将 24 只 SD 大鼠分为 3 组: 鞘内生理盐水(15 μ L)对照组, 鞘内吗啡耐受组(每天 2 次鞘内注射吗啡 15 μ g/5 μ L, 连续 4 d), 鞘内吗啡耐受+胍丁胺组(每天 2 次鞘内注射吗啡 15 μ g/5 μ L, 连续 4 d, 第 4 天同时注射胍丁胺 12.5 μ g/10 μ L), 每组 8 只。其中半数大鼠于鞘内给药后检测热刺激潜伏期和机械刺激阈值, 另半数大鼠于最后一次给药后 10 min 经足底皮下注射 0.2 mg 蜜蜂毒致痛, 观察并记录 1 h 内大鼠的自发缩足反射次数。**结果** (1) 与对照组比较, 鞘内吗啡和胍丁胺联合用药组蜜蜂毒诱致大鼠自发缩足反射次数明显减少 ($P < 0.05$)。(2) 在吗啡耐受模型上, 胍丁胺+吗啡联合用药组与生理盐水对照组比较, 可显著提高大鼠热刺激潜伏期和机械刺激阈值 ($P < 0.05$); 同样, 胍丁胺+吗啡联合用药组对蜜蜂毒诱致自发痛的抑制作用也显著强于吗啡耐受组, 1 h 内大鼠自发缩足反射次数明显减少 ($P < 0.05$)。**结论** 鞘内胍丁胺对吗啡镇痛具有协同作用, 同时也可翻转鞘内重复注射吗啡所引起的耐受。

[关键词] 胍丁胺; 吗啡; 镇痛; 吗啡耐受; 疼痛**[中图分类号]** R 614.4**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2014)08-0842-05

Effect of agmatine on intrathecal morphine analgesia

LAN Zhong-ping¹, GU Nan², XIONG Li-ze², SUN Yan-yuan^{2*}

1. Department of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi, China

2. Department of Anesthesiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China

[Abstract] **Objective** To observe the effect of intrathecal agmatine(AG) at the spinal cord level on morphine tolerance.
Methods (1) Twenty-four SD rats were divided into four groups: control group, pure intrathecal injection(i. t.) of saline (15 μ L); morphine group, i. t. morphine(15 μ g/15 μ L); AG group, i. t. AG (12.5 μ g/15 μ L); and morphine+AG group, i. t. morphine (15 μ g/5 μ g) and AG (12.5 μ g/10 μ L). Rats of the four groups were injected with 0.2 mg bee venom subcutaneously in the plantar 5 min after i. t., and the numbers of spontaneous paw withdrawal reflex were recorded within 1 hour. (2) Twenty-four SD rats were divided into three groups; control group, pure intrathecal saline(15 μ L); morphine tolerance group, i. t. morphine(15 μ g/5 μ L) twice a day for 4 consecutive days; and morphine tolerance+AG group, i. t. morphine(15 μ g/5 μ L)twice a day for 4 consecutive days, on the fourth day the rats also received AG(12.5 μ g/10 μ L). Half of the rats were examined for thermal paw withdrawal latency and mechanical withdrawal threshold after i. t., and the other half was injected with 0.2 mg bee venom subcutaneously in the plantar 10 min after last dose; the number of spontaneous paw withdrawal reflex were recorded within 1 hour. **Results** (1) Compared with the control group, the numbers of flinches of intrathecal morphine and AG groups were significantly reduced($P < 0.05$). (2) In intrathecal morphine tolerance model, the thermal paw withdrawal latency and mechanical withdrawal threshold were significantly increased in the morphine tolerance+

[收稿日期] 2013-12-03**[接受日期]** 2014-01-16**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(30872434, 81171051). Supported by National Natural Science Foundation of China(30872434, 81171051).**[作者简介]** 兰忠平, 硕士, 副主任医师. E-mail: lzp1973919@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 029-84775337, E-mail: yysun@fmmu.edu.cn

AG group compared with the control group ($P < 0.05$); morphine tolerance + AG group had significantly stronger inhibitory effect against spontaneous s. c. BV-induced pain, with the number of spontaneous flinches within 1 hour decreased significantly in the morphine tolerance + AG group ($P < 0.05$). **Conclusion** Intrathecal AG has synergistic effect with morphine in pain relieving, and it can also reverse the morphine tolerance induced by repeated i. t. injection.

[Key words] agmatine; morphine; analgesia; morphine tolerance; pain

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(8): 842-846]

胍丁胺 (agmatine) 是咪唑啉受体 (imidazoline receptor, IR) 的内源性配体, 在中枢神经系统内广泛存在, 可作用于咪唑啉受体和 α -肾上腺素受体, 并且可能与阿片、N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体相互作用, 因此被认为是一种新的神经递质和(或)神经调质^[1]。研究表明, 胍丁胺本身具有弱镇痛作用, 虽然不延长吗啡的作用时间, 但可增强吗啡的镇痛效应; 同时其还可抑制吗啡所致小鼠耐受和依赖的形成, 减轻吗啡依赖小鼠由纳洛酮所诱发的某些戒断表现, 抑制戒断综合征的发生^[2-4], 对预防和治疗阿片类药物(如吗啡)所致的耐受与身体依赖具有明显的作用。但目前关于椎管内应用胍丁胺加强镇痛, 减轻吗啡的耐受和依赖尚缺乏系统的研究。本研究通过大鼠在体实验, 探讨胍丁胺作为椎管内阿片类药物辅助药的可行性。

1 材料和方法

1.1 动物及药品 清洁级雄性 SD 大鼠, 体质量 (200±20) g, 由第四军医大学实验动物中心提供 [实验动物生产许可证号: SCXK(军)2008-016]。盐酸吗啡(批号: 910907)购自青海制药厂有限公司; 胍丁胺(批号: 57H1361)、蜜蜂毒 (bee venom, BV) 均购自美国 Sigma 公司。

1.2 大鼠 BV 模型的制备及处理 取 SD 大鼠 24 只, 分为 4 组, 每组 6 只, 鞘内注射生理盐水 (15 μ L) 对照组; 鞘内注射吗啡 (15 μ g/15 μ L) 组; 鞘内给予胍丁胺 (12.5 μ g/15 μ L) 组; 鞘内同时给予吗啡 (15 μ g/5 μ L) + 胍丁胺 (12.5 μ g/10 μ L) 组。所有大鼠均于鞘内给药后 5 min 于跖部皮下注射 50 μ L (0.2 mg) BV 致痛, 观察并记录 1 h 内大鼠的自发缩足反射次数。

1.3 大鼠鞘内吗啡耐受模型的制备及处理 取 SD 大鼠 24 只, 分为 3 组, 每组 8 只: 鞘内生理盐水 (15 μ L) 对照组; 鞘内吗啡耐受组, 每天 2 次 (上午 6:00 和下午 6:00) 鞘内注射吗啡 (15 μ g/5 μ L) +

0.9% 氯化钠注射液 10 μ L, 连续 4 d; 鞘内吗啡耐受 + 胍丁胺组, 每天 2 次鞘内注射吗啡 (15 μ g/5 μ L) + 0.9% 氯化钠注射液 10 μ L, 连续 3 d 后, 于第 4 天开始鞘内注射吗啡 (15 μ g/5 μ L) + 胍丁胺 (12.5 μ g/10 μ L)。每次给药 10 min 后测大鼠热刺激潜伏期和机械刺激阈值。3 d 后大鼠热刺激潜伏期显著缩短、机械刺激阈值显著降低, 即可认为大鼠对吗啡产生耐药。

1.4 大鼠鞘内吗啡耐受 BV 致痛模型的制备及处理 取 SD 大鼠 24 只, 分为 3 组, 每组 8 只: 鞘内生理盐水对照组; 鞘内吗啡耐受组; 鞘内吗啡耐受 + 胍丁胺组。前 4 d 处理同上述 1.3 项下方法; 第 4 天各组大鼠于鞘内给药后 10 min 足底皮下注射 50 μ L (0.2 mg) BV 致痛, 观察并记录 1 h 内大鼠的自发缩足反射次数。

1.5 鞘内置管术 按 Yaksh 等^[5]首先报道的鞘内置管方法进行改良。大鼠经 2% 戊巴比妥钠 (40~50 mg/kg) 麻醉后, 剪去背侧毛发, 用碘伏消毒后, 从背侧颈 7 水平沿中线向尾侧切开皮肤、皮下组织、肌肉, 暴露并去除胸 4 局部椎板 (约 1 mm×1 mm), 剪开硬脊膜, 经鞘内向尾侧置入聚乙烯 PE10 导管 (日本 Natume 公司), 根据动物大小确定置入导管至腰膨大处的距离 (3~5 cm), 实验后解剖动物确定鞘内导管的位置。经导管外口注入 0.1 mL 生理盐水, 破口处有气泡及脑脊液溢出, 证明导管已在蛛网膜腔, 封外口。外露部分固定于肌肉、皮肤, 并缝合伤口, 局部使用庆大霉素抗感染。术后 3~4 d, 观察动物状态良好、无活动障碍, 进行实验。

1.6 大鼠自发痛反应测量 将一透明有机玻璃箱 (30 cm×30 cm×30 cm) 放置于高于实验台 30 cm 的架子上, 以便观察动物后足的活动。实验前动物均在实验箱中适应 30 min 以上, 使之逐渐安静, 实验者一人固定大鼠, 另一人将微量注射器连接鞘内导管外口, 以 0.5 μ L/s 的速度推注吗啡或胍丁胺, 然后用 10 μ L 生理盐水冲洗导管, 封闭管口防止液

体外漏,5 min后重新固定大鼠,尽快将 50 μL (0.2 mg) BV 注入大鼠一侧后肢足底中心皮下,然后将大鼠放回实验箱,开始计时,观察并记录 1 h 内大鼠的自发缩足反射次数。

1.7 大鼠机械痛阈值和热刺激潜伏期的测定

1.7.1 大鼠机械痛阈的测定 将一透明有机玻璃箱(30 cm×30 cm×30 cm)放置于顶部为铁丝网的 30 cm 高的架子上,待测大鼠置于箱中,待大鼠适应并安静后,实验者手持 Von Frey 纤维(加拿大 North Coast Medical 公司)穿过铁丝网垂直刺激大鼠后肢足底正中足掌部,使之稍成 S 形,持续 4~6 s。大鼠在刺激时间内或在移开 Von Frey 纤维时立即出现快速的抬足反应,记为阳性反应,而身体活动所引起的抬足反应则不纳入阳性范畴。每隔 10 s 测一次,连续 10 次,诱发 ≥5 次抬足的 Von Frey 纤维对应的压力值作为 50% 的机械抬足阈值,即机械痛阈。最大折力为 20 g,大于此值时记为 20 g。

1.7.2 热刺激反应潜伏期的测定 将大鼠分别置于顶端敞开,底部为 5 mm 厚玻璃板的透明有机玻璃箱(30 cm×30 cm×30 cm)中,放置于高于实验台 30 cm 的架子上以便观察。大鼠在盒内的一定范围可以自由活动,待大鼠适应环境并安静后,调节 RTY-1 型自动热刺激仪(西安峰岚仪器厂)的辐射灯源,使之以一定距离从玻璃板底面垂直对准大鼠一侧后肢跖部中后 1/3 处,且落在足底的照射光圈直径为 5 mm。记录从开始照射至出现缩足逃避反射时间,即为热刺激反应潜伏期(单位:s)。重复测量 3 次,同一部位间隔 10 min,不同部位间隔 5 min,取平均值作为热刺激反应潜伏期并作为定量指标。如 > 30 s 无反应则停止照射,以免导致足底组织过度热损伤,将其热刺激反应潜伏期计为 30 s。

每只大鼠在用药前 1 d 先测定热痛阈潜伏期作为基础热痛阈值(单位:s),大鼠用药前后各测定热刺激潜伏期 3 次,取均值,即为用药前后热痛阈值。测量结果用最大镇痛效应百分比 (percentage of maximal possible effect, MPE%) 表示, $MPE\% = [(用药后痛阈潜伏期 - 用药前痛阈潜伏期) / (光照截止时间 30 s - 用药前痛阈潜伏期)] \times 100\%$ 。

1.8 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用 *t* 检验,组间比较采用单因素方差分析。应用方差分析

(ANOVA Fisher's PLSD) 做统计学处理。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 胍丁胺对鞘内吗啡镇痛的协同作用 足底注射 BV 可诱致大鼠产生自发缩足反射,持续近 1 h。结果(图 1)显示,与生理盐水对照组比较,鞘内注射吗啡组大鼠 1 h 内自发缩足反射次数减少($P < 0.05$),证实鞘内注射吗啡对 BV 诱致的自发痛具有抑制作用。鞘内给予胍丁胺组大鼠 1 h 内自发缩足反射次数少于生理盐水对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。鞘内同时给予吗啡+胍丁胺大鼠 1 h 内自发缩足反射次数进一步减少,与鞘内注射吗啡组和鞘内给予胍丁胺组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结果提示鞘内胍丁胺和吗啡联合用药具有协同效应,可增强吗啡对 BV 诱致自发痛的抑制作用。

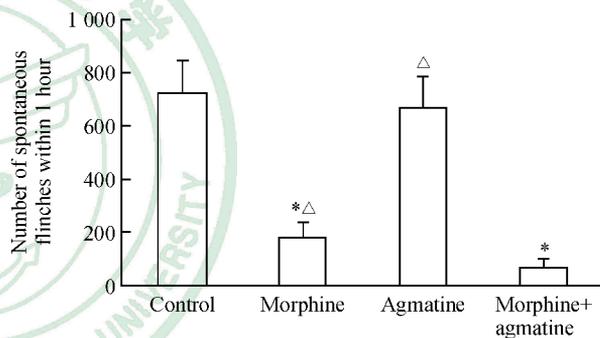


图 1 每组大鼠足底注射蜜蜂毒(BV)后 1 h 内产生自发缩足反射次数

Fig 1 Numbers of spontaneous flinches within 1 hour after injection of bee venom (BV) in the plantar in each group

* $P < 0.05$ vs control group; Δ $P < 0.05$ vs morphine+agmatine group. $n = 6, \bar{x} \pm s$

2.2 胍丁胺对鞘内吗啡基础痛阈耐受的翻转效应 首次鞘内注射吗啡后鞘内吗啡耐受组和鞘内吗啡耐受+胍丁胺组热刺激潜伏期较生理盐水对照组延长,机械刺激阈值也较生理盐水对照组提高 ($P < 0.05$);而给药 3 d 后,吗啡提高痛阈效应消失,热刺激潜伏期和机械刺激阈值分别降至正常水平,与生理盐水对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),提示吗啡痛阈耐受形成。见表 1、表 2。

鞘内吗啡耐受+胍丁胺组第 4 天鞘内注射胍丁胺 12 h 后,再次给予相同剂量的吗啡,大鼠的热刺激潜伏期和机械性痛阈可再次提高,与第 3 天相比差

异有统计学意义 ($P < 0.05$); MPE% 达 $(80.07 \pm 18.39)\%$, 与鞘内吗啡耐受组相比较差异有统计学

意义 ($P < 0.05$)。提示鞘内胍丁胺给药可显著翻转吗啡的耐受作用。见表 1、表 2。

表 1 各组大鼠给药前后热刺激潜伏期及 MPE%

Tab 1 Change of the thermal paw withdrawal latency and MPE% before and after treatments

$n = 8, \bar{x} \pm s$

Time	Thermal paw withdrawal latency t/s			MPE%		
	Control	Morphine tolerance	Morphine tolerance+ agmatine	Control	Morphine tolerance	Morphine tolerance+ agmatine
Day 1				9.10 ± 2.01	99.10 ± 0.01	100.00 ± 0.00
Before	19.53 ± 1.04	18.05 ± 1.46	17.54 ± 1.47			
After	19.99 ± 0.01	29.97 ± 0.01*	30.00 ± 0.00*			
Day 2				10.15 ± 1.20	37.15 ± 12.36	39.96 ± 31.49
Before	23.65 ± 1.35	21.68 ± 1.46	22.96 ± 1.56			
After	24.78 ± 1.32	24.78 ± 1.34	25.67 ± 2.12			
Day 3				12.34 ± 1.31	14.32 ± 11.65	13.58 ± 12.50
Before	22.11 ± 2.55	22.11 ± 2.55	21.11 ± 1.23			
After	23.56 ± 1.47	21.56 ± 1.47	20.18 ± 0.83			
Day 4				11.23 ± 1.02	11.45 ± 9.76	80.07 ± 18.39 ▲
Before	23.31 ± 1.35	19.35 ± 1.36	21.19 ± 2.14			
After	24.06 ± 1.63	19.28 ± 1.73	28.94 ± 1.82△			

MPE%: Percentage of maximal possible effect. * $P < 0.05$ vs control group; △ $P < 0.05$ vs the same group at day 3; ▲ $P < 0.05$ vs morphine tolerance group at day 4

表 2 各组大鼠每天给药后机械性痛阈值变化

Tab 2 Changes of mechanical pain threshold before and after treatments

$n = 8, \bar{x} \pm s, m/g$

Time	Control	Morphine tolerance	Morphine tolerance+ agmatine
Day 1	8.42 ± 0.27	17.50 ± 0.64*	17.4 ± 0.60*
Day 2	9.15 ± 0.36	14.56 ± 1.11	15.6 ± 0.37
Day 3	9.32 ± 0.07	9.90 ± 0.05	9.2 ± 0.20
Day 4	7.82 ± 0.35	7.43 ± 1.34	13.6 ± 0.96△

* $P < 0.05$ vs control group; △ $P < 0.05$ vs the same group at day 3

2.3 胍丁胺对鞘内吗啡炎性痛耐受的翻转效应 结果(图 2)显示,与生理盐水对照组比较,鞘内吗啡耐受组大鼠连续鞘内注射吗啡 4 d 后,给大鼠足底注射 BV 致痛,大鼠 1 h 内的自发缩足反射次数减少,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$),提示鞘内吗啡耐受组大鼠鞘内注射吗啡对 BV 诱发的炎性痛无明显抑制作用。鞘内吗啡耐受+胍丁胺组大鼠足底注射 BV 后 1 h 内大鼠的自发缩足反射次数明显减少,与生理盐水对照组和鞘内吗啡耐受组比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$),提示鞘内给予胍丁胺可翻转吗啡对 BV 诱致炎性自发痛的耐受。

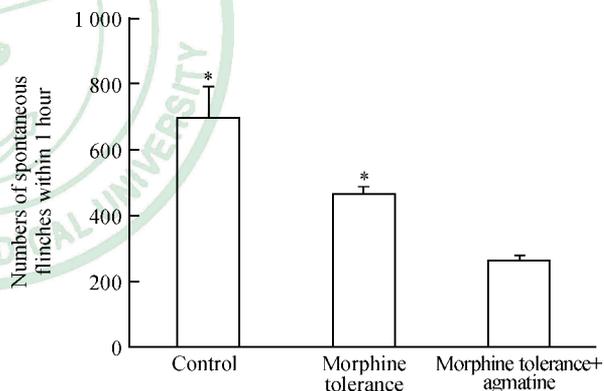


图 2 每组大鼠建立吗啡耐受模型后注射蜜蜂毒 (BV) 1 h 内自发缩足反射次数

Fig 2 Numbers of spontaneous flinches within 1 hour after injection of bee venom (BV) in morphine tolerance model

* $P < 0.05$ vs morphine tolerance+ agmatine group. $n = 8, \bar{x} \pm s$

3 讨论

阿片类药物是目前临床治疗中、重度疼痛最有效的药物,具有一定的不可替代性。但是其不良反应较多,长期使用易导致药物依赖、耐受甚至成瘾。鞘内或硬膜外注射阿片类药物业已成为术后镇痛,缓解恶性、非恶性慢性疼痛的常用方法。鞘内给予阿片类药物具有用量小、不良反应发生率低、镇痛作用持久的优点,但仍有 30%~100% 的患者因大量

和(或)长期使用而发生不同程度的不良反应,易引发阿片耐受,甚至会出现痛觉过敏^[6]。要解决此问题,一是研发出理想的强效新型镇痛剂;二是最大限度地降低不良反应的发生及程度。

研究证实胍丁胺可剂量依赖性地增强吗啡的镇痛作用,无论是对炎性疼痛或慢性神经源性疼痛都可产生一定的镇痛效应^[7-8]。秦晓辉等^[7]采用甲醛致痛模型研究发现,胍丁胺能显著抑制大鼠足底注射甲醛诱致的自发缩足反射次数,并明显增强吗啡的镇痛效果。本研究通过化学物质 BV 致炎的持续病理性痛模型,观察了啡和啡联合胍丁胺鞘内注射对 BV 足底注射诱致自发缩足反射的作用,证实蛛网膜下腔给予胍丁胺能增强脊髓水平啡对 BV 诱致自发痛反应的抑制,与以往研究结果^[7]一致。

王秀丽等^[8]在神经病理性痛大鼠模型研究中,同样证实胍丁胺具有镇痛作用,而且增强啡的镇痛作用,抑制啡耐受的形。另有研究利用神经病理性痛模型发现,胍丁胺能剂量依赖性地增加神经病理性疼痛模型大鼠痛阈,其受体机制可能与 NMDA 受体有关^[4]。也有研究表明,在啡慢性耐受模型中,胍丁胺翻转啡耐受机制与脊髓和海马组织中 Zn^{2+} 含量的减少相关^[9]。本研究成功复制啡依赖模型,即大鼠每天 2 次鞘内注射啡 15 $\mu\text{g}/10\mu\text{L}$,连续 3 d 后啡提高热和机械痛阈的效应消失,对大鼠自发缩足反射的抑制不明显。第 4 天联合应用胍丁胺后发现,啡耐受大鼠已降低的热和机械刺激阈值又明显升高, MPE% 恢复至 $(80.07\pm 18.39)\%$,对 BV 诱致自发痛的抑制作用也强于啡耐受大鼠,提示胍丁胺对大鼠基础痛阈和炎性痛反应的啡耐受都具有明显的翻转效应。

我们以往的研究证实:胍丁胺对正常生理情况下离体培养脊神经元的生长不仅无毒副作用,还能抑制谷氨酸诱导的损伤,起到保护神经元的作用^[10]。此外,文献证实胍丁胺尚有降低血糖和利尿等多种生物学效应,可能拮抗疼痛所引起的不良应激反应,如高血压、高血糖等^[11]。如果胍丁胺作为椎管内阿片类药物辅助药应用于临床,可以协同啡的镇痛作用、翻转啡耐受,从而减少啡的用量、降低长期和(或)大量使用发生的不良反应,同时

抑制机体过度应激反应。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Li G, Regunathan S, Barrow C J, Eshraghi J, Cooper R, Reis D J. Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain[J]. *Science*, 1994, 263: 966-969.
- [2] Li J, Li X, Pei G, Qin B Y. Effects of agmatine on tolerance to and substance dependence on morphine in mice [J]. *Acta Pharm Sin*, 1999, 20:232-238.
- [3] Regunathan S. Agmatine: biological role and therapeutic potentials in morphine analgesia and dependence[J]. *AAPS J*, 2006, 8: E479-E484.
- [4] Aricioglu F, Korcegez E, Bozkurt A, Ozyalcin S. Effect of agmatine on acute and mononeuropathic pain[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 1009:106-115.
- [5] Yaksh T L, Rudy T A. Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space[J]. *Physiol Behav*, 1976, 17: 1031-1036.
- [6] Pittler M H, Ernst E. Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: systematic review[J]. *Clin J Pain*. 2008, 24: 731-733.
- [7] 秦晓辉,苏瑞斌,吴宁,魏晓莉,张宏,李锦. 胍丁胺对炎性疼痛的镇痛作用及对啡镇痛作用的影响[J]. *中国药理学通报*, 2006, 22:1070-1074.
- [8] 王秀丽,苏瑞斌,杨红菊,吴宁,米卫东,李锦. 胍丁胺对神经病理性痛大鼠啡镇痛作用及耐受的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2005, 25:584-588.
- [9] 叶裕良,肖亮灿,莫利求,赵春梅,郭瑞鲜,陈培熹,等. 胍丁胺对啡镇痛耐受大鼠脊髓和海马锌含量变化的影响[J]. *解剖学研究*, 2011, 33:241-243.
- [10] 兰忠平,杨浩,顾楠,熊利泽,孙炎焱. 胍丁胺对体外培养脊髓神经元的影响及在谷氨酸诱导损伤条件下的作用[J]. *生命科学研究*, 2008, 12:351-358.
- [11] Roerig S C. Spinal and supraspinal agmatine activate different receptors to enhance spinal morphine antinociception[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 1009: 116-126.

[本文编辑] 商素芳,孙岩