

## اثر اسید اسکوربیک بر علائم سندرم قطع مرفین در موش سفید صحرائی

دکتر محمدحسین اسماعیلی\*

## The effect of ascorbic acid on morphine withdrawal syndrome signs in rats

MH Esmaeili☆

دریافت: ۸۴/۵/۲۴ پذیرش: ۸۵/۵/۱۶

## \*Abstract

**Background:** Recent studies indicate that the glutamatergic and dopaminergic systems are also involved in morphine withdrawal syndrome. Ascorbic acid (AA) released from glutamatergic neurons, modulates the synaptic action of dopamine and glutamate as well as behavior.

**Objective:** To determine the effects of ascorbic acid on morphine withdrawal syndrome signs (MWS).

**Methods:** 30 Male rats (250-300gr) were tested in 5 groups as: 1) control group (n=6) received 3% sucrose in tap water; 2) dependent group received morphine (0.1, 0.2, 0.3, 0.4mg/ml for a period of 48h, and 0.4mg/ml for further days up to 21st day) and 3% sucrose in tap water; 3,4,5) morphine-AA groups which received morphine and AA (100, 500, 1000mg/kg IP, every 48h) for evaluating the effects of AA on MWS. At the end of training period, all groups received naloxone (2mg/kg IP) and MWS were studied for 30 minute.

**Findings:** Our results showed that IP application of AA (100, 500, 1000 mg/kg) can remarkably attenuate many signs (but not all) of morphine withdrawal syndrome, dose dependently.

**Conclusion:** Based on data obtained in present study, AA can attenuate the expression of withdrawal behaviors in rats.

**Keywords:** Ascorbic Acid, Morphine, Narcotics, Mice

## \* چکیده

**زمینه:** مطالعه‌ها نشان می‌دهد که سیستم‌های گلوتامینرژیک و دوپامینرژیک در بروز علائم ترک اعتیاد دخالت دارند. اسید اسکوربیک که از انتهای نورون‌های گلوتامینرژیک آزاد می‌شود باعث تعدیل فعالیت این دو سیستم و رفتارهای حیوان می‌شود.

**هدف:** مطالعه به منظور تعیین اثرات اسید اسکوربیک بر علائم ترک اعتیاد به مرفین در موش انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی ۳۰ موش نر به پنج گروه تقسیم شدند. گروه اول به مدت ۲۱ روز محلول سوکرز ۳ درصد دریافت کردند. گروه دوم محلول مرفین کلرید و سوکرز ۳ درصد دریافت کردند. گروه‌های ۳، ۴ و ۵ (مرفین-اسید اسکوربیک) در ابتدای هر ۴۸ ساعت تعویض دوز مرفین و بعد از معتاد شدن ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان، اسید اسکوربیک با سه دوز ۱۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت صفاقی دریافت کردند. در روز بیست و یکم به تمام گروه‌ها ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم نالوکسان صفاقی تزریق و علائم ترک اعتیاد به مرفین به مدت ۳۰ دقیقه مطالعه شد. داده‌ها با آزمون‌های آنالیز واریانس یک طرفه، فیشر و Mann-Whitney U-test تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** تزریق اسید اسکوربیک باعث کاهش وابسته به دوز علائم لرزش، دندان‌قروچه، افتادگی پلک، بی‌قراری، خارانندگی و قرمزی دور چشم شد، ولی از بروز رفتارهایی چون پریدن، بالا رفتن، اسهال و کاهش وزن جلوگیری نکرد.

**نتیجه‌گیری:** اسید اسکوربیک می‌تواند بروز رفتارهای ترک اعتیاد را در موش کاهش دهد.

**کلیدواژه‌ها:** اسید اسکوربیک، مرفین، مواد مخدر، موش‌ها

\* استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین  
آدرس مکاتبه: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی، تلفن ۴-۳۳۳۶۰۰۱

☆E.mail: esmail66@yahoo.com





## \* مقدمه :

امروزه نقش دوپامین در تشویق و تقویت (Reinforcement, Reward) مصرف مواد مخدر کاملاً مشخص شده است. گزارش شده است که تزریق مرفین به صورت حاد و مزمن باعث افزایش چرخه دوپامین و میزان رها شدن این نوروترنسمیتر از پایانه‌های نورون‌های دوپامینرژیک مغز می‌شود. افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک (در پی استفاده از مواد مخدر) در سیستم لیمبیک و در استریاتم باعث افزایش فعالیت حرکتی و نیز ایجاد سرخوشی و بروز رفتارهای کلیشه‌ای و اعتیاد در حیوان می‌شود.<sup>(۱)</sup>

ناحیه تگمنتوم شکمی (VTA) به عنوان یکی از دو منبع مهم دوپامینرژیک مغز در خلق و خو و مراحل مختلف اعتیاد دخالت دارد. این هسته یکی از نقاط مهمی است که مرفین می‌تواند از طریق آن رفتارهای وابسته به دوپامین را تشدید کند؛ به طوری که تزریق مرفین به درون آن در حیوان ایجاد بی‌دردی می‌کند. همچنین گزارش شده است که تزریق مرفین به حیوان‌های آزمایشگاهی فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک VTA را به شدت افزایش می‌دهد و باعث افزایش آزادسازی دوپامین و متابولیت‌های آن (HVA, Dopac) در هسته اکومبسنس می‌شود، ولی چنانچه بعد از تزریق مرفین، نالوکسان به صورت دوطرفه در VTA تزریق شود ضمن کاهش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک این هسته باعث جلوگیری از آزاد شدن دوپامین و متابولیت‌های آن در هسته اکومبسنس می‌شود.<sup>(۲و۳و۴)</sup> همین‌طور مشخص شده است که تزریق مرفین برای اولین بار مقدار گلوتامات و آسپاراتات هسته اکومبسنس را تا میزان ۵۰ درصد کاهش می‌دهد و تکرار تزریق، این اثر کاهنده را از بین می‌برد که نشانه تحمل نسبت به مرفین است. تزریق نالوکسان به موش‌های معتاد، مقدار گلوتامات و آسپاراتات هسته اکومبسنس را تا ۳ برابر افزایش می‌دهد.<sup>(۵)</sup>

این موضوع نشان می‌دهد که سیستم دوپامینرژیک مغز در وابستگی و تحمل به مرفین و سیستم

گلوتامینرژیک از انتهای سلول‌های عصبی گلوتامینرژیک در مغز ترشح می‌شود و دو سیستم گلوتامینرژیک و دوپامینرژیک میزان آزاد شدن آن را تنظیم می‌کنند و به نظر می‌رسد که فعالیت هر دو سیستم به وسیله اسیداسکوربیک تنظیم می‌شود.<sup>(۶)</sup>

امروزه نقش کلیدی سیستم دوپامینرژیک - گلوتامینرژیک در ناهنجاری‌های نرولوژیکی همچون پارکینسون، جنون، اسکیزوفرنی، آلزایمر، اعتیاد و همچنین در فرآیندهایی فیزیولوژیکی همچون یادگیری، حافظه، رفتارهای ذهنی، هیجانی و روحی به طور کامل مشخص شده است. از آنجا که این دو سیستم با اسکوربات تداخل وسیعی دارند، شکی وجود ندارد که این ویتامین می‌تواند در حیطه بالینی استفاده‌های زیادی داشته باشد و هدف این مطالعه تعیین اثرات اسید اسکوربیک بر سندرم ترک اعتیاد به مرفین است.

## \* مواد و روش‌ها :

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۳ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد. تعداد ۳۰ موش نر نژاد ویستار (موسسه رازی) که وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم داشتند در ۵ قفس جداگانه (هر قفس ۶ عدد) در شرایط نزدیک به استاندارد از نظر دما (۲۳±۲)

ارزیابی اثرات اسید اسکوربیک بر سندرم ترک اعتیاد). در روز بیست و یکم به تمام گروه‌ها ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم نالوکسان صفاقی تزریق و علائم ترک اعتیاد به مرفین به مدت ۳۰ دقیقه مطالعه شد. داده‌ها با آزمون‌های آنالیز واریانس یک طرفه، فیشر و Mann-Whitney U-test تجزیه و تحلیل شدند.

#### \* یافته‌ها :

گروه شاهد هیچ گونه علامت ترک اعتیادی را از خود نشان ندادند.

گروه موش‌های معتاد ۱۰ علامت ترک اعتیاد را به شرح زیر از خود نشان دادند: پریدن، بالا رفتن، روی دو پا ایستادن، دندان‌قروچه، اسهال، لرزش، قرمزی دور چشم، بی‌قراری، افتادگی پلک و نعوظ.

اسید اسکوربیک از بروز علائمی مانند لرزش، دندان‌قروچه، قرمزی دور چشم، بی‌قراری، افتادگی پلک و خارش جلوگیری کرد، ولی نتوانست از بروز علائم پریدن، روی دو پا ایستادن، بالا رفتن، اسهال و کاهش وزن جلوگیری کند (بین گروه مرفین و گروه اسید اسکوربیک در این قسمت تفاوت معنی‌دار مشاهده نشد). اثر اسید اسکوربیک بر کاهش علائم ترک اعتیاد به مرفین وابسته به دوز بود به این معنی که کم‌ترین اثر را با دوز ۱۰۰ و بیش‌ترین اثر را با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نشان داد به طوری که موش‌های معتادی که ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسید اسکوربیک دریافت کرده بودند هیچ کدام از علائم لرزش، دندان‌قروچه، قرمزی دور چشم، بی‌قراری، افتادگی پلک و خارش را از خود نشان ندادند، ولی در عوض نعوظ و کشیدن بدن در این گروه نسبت به گروه شاهد افزایش معنی‌داری داشت (جدول‌های شماره ۱ و ۲).

درجه سانتی‌گراد و نور نگه‌داری شدند. طی مدت آزمایش، حیوان‌ها آزادانه غذای طبیعی و به جای آب از محلول سوکروز ۳ درصد (شکر معمولی) یا محلول مرفین-سوکروز استفاده می‌کردند (برای کاهش طعم تلخ مرفین)<sup>(۴)</sup>. برای معتاد کردن موش‌ها محلول ۰/۱ و ۰/۲ و ۰/۳ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر مرفین کلرید (شرکت تماد، ایران) هر کدام برای مدت ۴۸ ساعت و ۰/۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر برای روزهای بعدی تا ۲۱ روز در اختیار حیوان قرار می‌گرفت. در پایان روز ۲۱، ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم نالوکسان (Sigma آمریکا) صفاقی به حیوان تزریق و علائم ترک اعتیاد از جمله پریدن، بالا رفتن، خاراندن، دندان‌قروچه، قرمزی دور چشم، اسهال، لرزش، افتادگی پلک، نعوظ و روی دو پا ایستادن برای مدت ۳۰ دقیقه مطالعه می‌شد. برای ارزیابی علائم کیفی مانند قرمزی دور چشم و اسهال، تعداد موش‌هایی که آن علامت را نشان می‌دادند مد نظر قرار می‌گرفت نه خود علامت، برای مثال خیس شدن دور چشم و دهان به ترشح اشک و بزاق نسبت داده می‌شد و در مورد علائم کمی (پریدن، بالا رفتن و روی دو پا ایستادن) تعداد دفعاتی که حیوان آن رفتار را نشان می‌داد مورد ارزیابی قرار می‌گرفت.<sup>(۵)</sup>

موش‌ها به پنج گروه شش تایی تقسیم شدند :

گروه اول (شاهد) به مدت ۲۱ روز محلول سوکروز ۳ درصد دریافت کردند.

گروه دوم (مرفین) محلول مرفین کلرید و سوکروز ۳ درصد دریافت کردند.

گروه‌های ۳ و ۴ و ۵ (مرفین-اسید اسکوربیک) در ابتدای هر ۴۸ ساعت تعویض دوز مرفین و بعد از معتاد شدن (روز بیست و یکم) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق نالوکسان، اسید اسکوربیک (Merck آلمان) با سه دوز ۱۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت صفاقی دریافت کردند (جهت

جدول ۱- فراوانی موش‌هایی که در هر گروه علائم ترک اعتیاد به مرفین را از خود نشان دادند (هر گروه ۶ موش)

اسیداسکوربیک ۱۰۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم	اسیداسکوربیک ۵۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم	اسیداسکوربیک ۱۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم	مرفین	گروه علامت ترک اعتیاد
۴	۵	۵	۶	اسهال
۰*	۳	۵	۶	ترشح اشک
۰*	۱*	۳	۶	قرمزی دور چشم
۲*	۲*	۴	۶	افتادگی پلک
۰*	۴	۵	۶	لرزش
۰*	۰*	۵	۶	خارش
۰*	۴	۵	۶	ترشح بزاق
۵	۵	۶	۶	ایستادن روی دو پا
۶	۵	۶	۶	بالا رفتن
۴	۴	۶	۶	پریدن

\*  $p < 0.05$  اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد

جدول ۲- مقایسه اثر اسید اسکوربیک بر علائم ترک اعتیاد به مرفین در گروه‌های مورد مطالعه

اسیداسکوربیک ۱۰۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم	اسیداسکوربیک ۵۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم	اسیداسکوربیک ۱۰۰میلی‌گرم بر کیلوگرم	مرفین	گروه علامت ترک اعتیاد
۱ ± ۳ *	۱/۵ ± ۱۰	۲/۱ ± ۱۵	۶/۳ ± ۴۰	دندان قروچه
۰/۵ ± ۳ *	۰/۲۹ ± ۱/۵	۰/۱۶ ± ۱/۳	۰/۲۱ ± ۱	نعوظ
۱/۳۴ ± ۳ *	۲/۹ ± ۸/۳	۲/۵ ± ۱۲/۳	۳/۲ ± ۱۴/۷	تکان دادن بدن شبیه سگ
۰/۶۶ ± ۷/۸ *	۰/۴۲ ± ۴/۵	۰/۴ ± ۴/۱	۰/۴۲ ± ۳/۵	کشیدن بدن
۳/۹ ± ۱۱	۶/۷ ± ۱۰/۵	۶/۶ ± ۱۵/۳	۴/۷ ± ۸/۱	بالا رفتن
۲/۷۶ ± ۱۹/۵	۲/۹۷ ± ۳۵/۱	۹/۸ ± ۲۹/۸۳	۶/۴ ± ۲۴	پریدن

\*  $p < 0.05$  اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد

### \* بحث و نتیجه‌گیری :

این مطالعه نشان داد اسیداسکوربیک به صورت وابسته به دوز بروز علائم ترک اعتیاد به مرفین همچون لرزش، دندان قروچه، افتادگی پلک، بی‌قراری، خاراندن، قرمزی دور چشم را کاهش می‌دهد، ولی نمی‌تواند از بروز رفتارهایی همچون پریدن، بالا رفتن، اسهال و کاهش وزن جلوگیری کند و حتی بروز رفتارهایی مثل نعوظ و کشیدن

بدن را تشدید می‌کند. این نتایج پیچیده بودن پدیده ترک اعتیاد را نشان می‌دهد. بروز این همه رفتار را نمی‌توان فقط به سیستم خاصی مثل گلوتامینرژیک و دوپامینرژیک محدود کرد و چون عوامل زیادی در کاهش علائم سندرم ترک مرفین نقش دارند، نمی‌توان قاطعانه اظهار داشت که نقش اسید اسکوربیک در کاهش علائم سندرم ترک مرفین فقط به گلوآتامات و دوپامین مرتبط است.

۱) مهار اتصال اپیوئیدها به گیرنده‌های مربوطه،  
 ۲) تخریب گیرنده‌های اپیوئیدی،  
 ۳) کاهش یا افزایش میزان آزاد شدن نروتروسمیترها،  
 ۴) کاهش یا افزایش میزان پیامبرهای ثانویه،  
 ۵) کاهش یا افزایش فعالیت نورون‌های خاص،  
 ۶) مهار اتصال نالوکسان به گیرنده‌های متفاوت اپیوئیدی و در نتیجه جلوگیری از بروز اثرات آن،  
 ۷) گزارش‌هایی وجود دارد که نشان می‌دهد اسید اسکوربیک با مقادیر زیاد می‌تواند از متابولیسم اندورفین‌های داخلی و مرفین تزریقی جلوگیری کند؛ در نتیجه سطح اندورفین و مرفین داخلی بدن بالا باقی می‌ماند و نیاز به مرفین را کاهش می‌دهد و از طرف دیگر این مرفین داخلی بالا با اثرات نالوکسان مقابله می‌کند و بسیاری از علائم ترک اعتیاد در موقع تزریق نالوکسان بروز نمی‌کند.<sup>(۱۷)</sup>  
 ۸) آخرین مکانیسم احتمالی اثراتی است که اسید اسکوربیک بر روی دو سیستم دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک نشان می‌دهد. اسید اسکوربیک ممکن است از طریق سیستم دوپامینرژیک مانع از بروز رفتارهای خاص و از طرف دیگر باعث تشدید بروز رفتارهای خاص دیگر شود.<sup>(۱۷)</sup>  
 با توجه به این که محققین دوپامین را مسؤول اثرات تشویق و تقویت مصرف مرفین می‌دانند، بنابراین بهترین دارو برای جلوگیری از اعتیاد دارویی است که بتواند با این اثرات مرفین مقابله کند. داروهایی که بتوانند از آزاد شدن دوپامین جلوگیری کنند یا از اتصال دوپامین به گیرنده‌های جلوگیری کنند از این نظر سودمند خواهد بود.<sup>(۱۲،۳)</sup> از طرف دیگر گزارش‌هایی وجود دارد که نشان می‌دهد اسید اسکوربیک با مقادیر زیاد برای سیستم دوپامینرژیک حکم آنتاگونیست را دارد و از اتصال دوپامین به گیرنده‌های مربوطه جلوگیری می‌کند.<sup>(۶)</sup> بنابراین بسیار محتمل است که اسید اسکوربیک با اعمال اثراتی بر روی سیستم

همچنین نمی‌توان ادعا کرد که اسید اسکوربیک فقط از طریق این دو سیستم بر روی رفتار ترک اعتیاد حیوان اثر گذاشته است. البته مهم این است که اسید اسکوربیک بسیاری از علائم و رفتارهای ترک اعتیاد را کاهش داده است. از این نظر نتایج این مطالعه با نتایج محققینی که نشان داده‌اند در صورت استفاده از آنتاگونیست‌های دوپامینرژیک یا گلوتامینرژیک وابستگی و تحمل به مرفین کاهش می‌یابد و همچنین با نتایج محققینی که نشان داده‌اند تخریب سلول‌های عصبی دوپامینرژیک منتهی به نوکئوس اکومینس (NAC) باعث کاهش میزان دریافت مرفین می‌شود، همخوانی دارد.<sup>(۱۰،۱۱،۱۲)</sup> همچنین با نتایج مطالعه قبلی پژوهشگر که نشان داده است استفاده از اسید اسکوربیک در دوز بالا میزان خود تزریقی مرفین را کاهش می‌دهد، همخوانی دارد.<sup>(۱۳)</sup> ولی با نتایج محققینی که نشان داده‌اند تخریب سلول‌های عصبی دوپامینرژیک منتهی به NAC، بر روی میزان دریافت هروئین اثری ندارد و حتی مصرف مرفین را در موش افزایش می‌دهد، مغایرت دارد.<sup>(۱۴،۱۲)</sup> همچنین نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعه‌هایی که نشان داده‌اند اسید اسکوربیک در پاره‌ای از رفتارها می‌تواند به عنوان آنتاگونیست دو سیستم دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک عمل کند، مشابهت دارد.<sup>(۱۵،۱۶)</sup> همین طور نتایج این مطالعه با نتایج مطالعه‌هایی که نشان داده‌اند اسید اسکوربیک، درد و میزان نیاز به مرفین برای کاهش درد را در بیماران سرطانی کاهش می‌دهد و با مقادیر زیاد می‌تواند بروز علائم ترک اعتیاد به هروئین را کاهش دهد، همخوانی دارد.<sup>(۱۷)</sup>  
 مکانیسمی که اسید اسکوربیک از طریق آن علائم ترک اعتیاد را کاهش می‌دهد به خوبی مشخص نیست ولی مکانیسم‌های احتمالی زیر ممکن است نقش داشته باشند:

2. Carlson KR. Interaction of opiates with dopamine receptor. *Pharmacol Biochem Behav.* 1982; 16(1): 119-24
3. Verma A. Role of D1/D2 dopamine and NMDA Receptor in morphine tolerance and dependence in mice. *Eur Neuro Psycho pharmacol* 1995; 5(2): 81-5
4. Wise RA, Romper P P. Brain dopamine and reward. *Ann Rev Psychol* 1989; 40: 191-225
5. Sepulveda MG. The effect of precipitated withdrawal on extracellular glutamate and aspartate in the nucleus accumbens of chronically morphine treated rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 60(1): 255-62
6. Rebec G. A vitamin as neuromodulator. ascorbic acid release in to the extra cellular fluid of the brain regulate dopaminergic and glutaminergic transmission. *Progress in Neurobiology* 1994; 43: 537-65
7. Badavy AA. production of tolerance and physical dependence in the rat by simple administration of morphine in drinking water. *Br J Pharmacol* 1982; 75: 485-91
8. Glick SD. Dopaminergic and cholinergic influence on morphine self administration in rats. *Res Commun Chem Patol Pharmacol* 1972; (12): 17-24
9. Gonzalez P. Decrease of tolerance to and physical dependence on morphine by glutamate receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1997; 332: 257-62
10. Pettit H. Destruction of dopamine in the nucleus accumbens selectively attenuates cocaine but not heroin self administration in rats. *Psychopharmacol* 1984; 84: 167-73

دوپامینرژیک بتواند با اثرات تقویتی مرفین مقابله کند و از وابستگی و تحمل به مرفین نیز جلوگیری نماید که نتیجه آن کاهش بروز علائم ترک اعتیاد در موقع تزریق نالوکسان خواهد بود.

از طرف دیگر شواهد نشان می‌دهد گلوتامات نه تنها در بروز سندرم ترک اعتیاد، بلکه در بروز پدیده وابستگی و تحمل به مرفین نیز نقش دارد.<sup>(۱۸۳)</sup> بنابراین هر دارویی که با اثرات گلوتامات مقابله کند، می‌تواند از وابستگی و تحمل به مرفین تا حدودی جلوگیری کرده و از بروز علائم سندرم ترک اعتیاد به میزان زیادی بکاهد.<sup>(۹)</sup> محققین زیادی نشان داده‌اند که اسید اسکوربیک با مقادیر زیاد برای سیستم گلوتامینرژیک حکم آنتاگونیست را دارد.<sup>(۶)</sup> لذا منطقی به نظر می‌رسد که اسید اسکوربیک بتواند از طریق انسداد گیرنده‌های گلوتامینرژیک، تا حدودی از وابستگی و تحمل به مرفین و بروز علائم سندرم ترک اعتیاد جلوگیری کند.<sup>(۱۸۶)</sup> در بین مکانیسم‌های ارائه شده در بالا این دو مکانیسم از همه به واقعیت نزدیک‌تر است.

به طور کلی این مطالعه نشان می‌دهد که دوز بالای اسید اسکوربیک وقتی به صورت درازمدت و روزانه مصرف شود، می‌تواند از بروز بسیاری از علائم ترک اعتیاد جلوگیری کند. بنابراین در درمان معتادان به ویژه آنهایی که می‌خواهند در خانه ترک کنند سودمند است. هر چند این موضوع به کارآزمایی بالینی و دقت بیشتر احتیاج دارد.

#### \* مراجع :

1. Bozarth MA. Neural basis of psychomotor stimulant and opiate reward: evidence suggesting the involvement of common dopaminergic system. *Behav Brain Res* 1966; 22: 107-16



Life Science 1992; 51: 921-30

16. Tolbert L. Ascorbic acid modulate D1 and D2 antagonist binding in vitro. Society for Neuro Science Abstract 1994; 20: 521-2

17. Evangelou A. Ascorbic acid effect on withdrawal syndrome of heroin abusers. *In vivo* 2000; 14(2): 363-6

18. Wiesenfeld HZ. Combined opioid NMDA antagonist therapies what adventates to they offer for control of pain syndromes. *Drugs* 1998; 55(1): 1-4

11. Smith SC. Haloperidol effects morphine self administration. *Psychol Res* 1973; 23: 215-21

12. Smith JE. Effect of 6-OHDA lesion of the central medial nucleus accumbens on rat iv self administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 23: 843-9

13. Alaei H, Esmaeili MH. Ascorbic acid decreases morphine self-administration and withdrawal symptoms in rats. *Pathophysiol* 2005; 12: 103-7

14. Glick SD, Cox RD. Changes in morphine self - administration after brain stem lesions in rats. *Psychopharmacol* 1977; 52: 151-6

15. Tolbert C. Stereo specific effects of ascorbic acid on D1 and D2 agonist binding.