

تأثیر ورزش اجباری کوتاه مدت بر علایم محرومیت ناشی از تزریق نالوکسان در موش‌های صحرایی نر معتاد به مرفین

چکیده:

زمینه و هدف: امروزه معضل وابستگی در استفاده از داروهای اپیوئیدی نظیر مرفین و هم خانواده آن جهت کنترل درد باعث محدودیت مصرف آن شده است. لذا هدف از این مطالعه تعیین تأثیر ورزش اجباری کوتاه مدت بر علایم محرومیت ناشی از تزریق نالوکسان در موش‌های صحرایی نر معتاد به مرفین بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۸۶ در مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز انجام گرفته، از تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر جوان نژاد ویستار، در محدوده وزنی ۲۰۰-۳۰۰ گرم که به طور تصادفی به ۴ گروه شش‌تایی زیر تقسیم شده بودند استفاده گردید؛ گروه سالم ورزش نکرده، گروه سالم ورزش کرده، گروه معتاد ورزش نکرده و گروه معتاد ورزش کرده بودند. گروه‌های ورزشی به مدت ۱۰ روز تحت تیمار ورزش اجباری قرار گرفتند. گروه‌های معتاد در ۵ روز اول ورزش به صورت افزایشی (۵۰، ۴۰، ۲۰، ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن)، روزانه دو بار و در روز دهم یک دوز اضافی مرفین (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) را به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند، سپس علایم وابستگی پس از تزریق نالوکسان به مدت ۱۵ دقیقه در آنها مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که علایم وابستگی در گروه‌های معتاد و گروه‌های ورزش کرده افزایش پیدا کرده است ($p < 0.05$ و $p < 0.01$)، اما مشخص شده که اغلب علایم وابستگی در گروه معتاد ورزش کرده در مقایسه با معتاد ورزش نکرده کاهش یافته است ($p < 0.01$ و $p < 0.001$).

نتیجه‌گیری: ورزش می‌تواند باعث آزادسازی اپیوئیدهای درون‌زا و افزایش علایم وابستگی بعد از تزریق نالوکسان در حیوانات شود، اما ورزش باعث کاهش علایم وابستگی در حیوانات معتاد شده که تصور می‌شود مکانیسم احتمالی آن از طریق تنظیم کاهشی و کاهش حساسیت گیرنده‌های اپیوئیدی باشد.

واژه‌های کلیدی: ورزش اجباری کوتاه مدت، مرفین، علایم محرومیت، موش صحرایی

خلیل سعدی‌پور*

دکتر علیرضا سرکاکي**

دکتر محمد بدوی***

دکتر حجت‌الله علایی****

* کارشناس ارشد فیزیولوژی، مربی دانشگاه علوم پزشکی

یاسوج، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

** دکترای فیزیولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی

جندی شاپور اهواز، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

*** دکترای فیزیولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی

جندی شاپور اهواز، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

**** دکترای فیزیولوژی، استاد دانشگاه علوم پزشکی

اصفهان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

تاریخ وصول: ۱۳۸۶/۷/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۱۲/۸

مؤلف مسئول: خلیل سعدی‌پور

پست الکترونیک: saadipour_kh@yahoo.com

مقدمه

امروزه از داروهای اپیوئیدی نظیر مرفین و هم خانواده‌های آن در طب جهت کنترل درد به طور وسیعی استفاده می‌شود، اما با وجود این استفاده طولانی مدت این داروها با دو معضل بزرگ تحمل و وابستگی همراه بوده که اثربخشی و استفاده از آنها را تحت تأثیر خود قرار داده و محدود می‌نماید (۱). وابستگی دارویی حالتی است که متعاقب مصرف مداوم یک ماده شیمیایی نظیر مخدرها در انسان و جانوران به وجود می‌آید. این پدیده با تظاهرات رفتاری که ناشی از اختلال در سیستم بیولوژیک بدن می‌باشد همراه است. اخیراً دانشمندان به این نتیجه رسیده‌اند که جهت استفاده بیشتر خواص بی‌دردی مرفین همراه با کاهش پدیده وابستگی می‌توان از ترکیبات مرفین به همراه دوز پایین متادون استفاده کرد (۲). وابستگی را می‌توان به دو دسته روانی و فیزیکی تقسیم کرد. تحمل به حالتی اطلاق می‌شود که پاسخ بیولوژیکی در برابر دوز یکسان از دارو در مصرف‌های متوالی کاهش یابد و برای دستیابی به تأثیرات قبلی مقدار داروی بیشتری مورد نیاز باشد. غالباً تحمل با پدیده وابستگی همراهی تنگاتنگ دارد. علی‌رغم تحقیقات زیادی که در زمینه تحمل و وابستگی انجام گرفته، اما همچنان مکانیسم دقیق آنها ناشناخته مانده است. همچنین پیشنهاد شده است که عوامل مختلفی در بروز این فرایند دخیل هستند. به عنوان مثال نتایج حاصل از مطالعات نشان می‌دهد که تزریق طولانی مدت آنزیم پروتئین کیناز ۲ وابسته به کالمودولین^(۱) در هیپوکامپ می‌تواند از تحمل اپیوئیدی پیشگیری نماید، این در حالی است که

تجویز کوتاه مدت آنزیم پروتئین کیناز ۲ وابسته به کالمودولین در هیپوکامپ نمی‌تواند در پیشگیری از تحمل اپیوئیدی تأثیرگذار باشد (۳). به علاوه شواهد نشان می‌دهند که آنتاگونیست‌های رقابتی و غیر رقابتی گیرنده ان - متیل - دی - آسپاراتات^(۴) و مهار کننده‌های آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز می‌توانند از بیان و پیشرفت وابستگی به گیرنده مو اپیوئیدی جلوگیری کنند (۴).

علایم محرومیت مجموعه‌ای از نشانه‌های رفتاری و فیزیکی است که وقتی شخصی مصرف دارو یا ماده شیمیایی را که به آن وابسته است کنار می‌گذارد ظاهر می‌شوند. این علایم بیشتر احتمال دارد که پس از قطع ناگهانی ماده مورد استفاده روی دهند، ولی ممکن است که چند روز بعد هم نمایان شوند. در گذشته روش‌های درمانی اعتیاد بیشتر به جهت برداشت‌های غیر بیمارگونه از اعتیاد، جنبه‌های روان‌شناختی داشته است، ولی بعداً درمان‌های پزشکی جایگزین درمان‌های قبلی شد. البته درمان‌های حاضر سعی در همزمانی دو روش روان درمانی و درمان دارویی با هم دارند. ورزش در هر دو زمینه اصلاح و پیشگیری از رفتارهای اعتیادآور نقش مؤثری ایفا می‌کند (۵)، لذا هدف از این مطالعه تعیین تأثیر ورزش اجباری کوتاه مدت بر علایم محرومیت ناشی از تزریق نالوکسان در موش‌های صحرایی نر معتاد به مرفین بود.

1-Calmodulin-Dependent Protein Kinase II(CaMK-II)
2-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA)

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۸۶ در مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز انجام گرفته است. از تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر جوان (۵-۴ ماهه) نژاد ویستار، در محدوده وزنی ۲۰۰-۳۰۰ گرم که به طور تصادفی به ۴ گروه شش‌تایی تقسیم شده بودند استفاده گردید. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی (صبح تا ۷ شب) و دمای 21 ± 2 درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. همه آنها دسترسی آزاد و کافی به آب و غذای فشرده مخصوص حیوان داشتند. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی انجام گردید و در کمیته اخلاق این دانشگاه به تصویب رسید.

گروه سالم ورزش نکرده، گروهی بودند که نه ورزش می‌کردند و نه معتاد شدند. این گروه از حیوانات به مدت ۱۰ روز روی تردمیل خاموش با مدار شوک الکتریکی روشن قرار می‌گرفتند. در ۵ روز اول دوره ورزشی روزانه دو بار (۸ صبح و ۵ عصر)، و در روز دهم یک بار بر اساس وزن بدن مقدار ۰/۵ تا ۱ میلی‌لیتر محلول دکستروز ۵ درصد را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

گروه سالم ورزش کرده، گروهی که ورزش می‌کردند، ولی معتاد نبودند. این گروه از حیوانات درون تردمیل با موتور حرکت دهنده تسمه برای مدت ۱۰ روز متوالی، روزانه به مدت ۶۰ دقیقه با

سرعت ثابت ۱۷ متر در دقیقه به روش دویدن اجباری با استفاده از تردمیل ورزش داده شدند. در این دستگاه به منظور اعمال اجبار در صورتی که حیوانات از ورزش دویدن امتناع نمایند، پس از برخورد بدن با شبکه سیمی به آنها شوک الکتریکی اعمال می‌شد. شیب تسمه نقله در مسیر بالارو در ۲۰ دقیقه اول به ترتیب ۱۰ دقیقه اول آن صفر درجه و ۱۰ دقیقه دوم آن ۵ درجه، در ۲۰ دقیقه دوم ۱۰ درجه و در ۲۰ دقیقه آخر ۱۵ درجه طراحی شده بود. این گروه نیز محلول دکستروز ۵ درصد را مانند گروه قبل دریافت کردند.

گروه معتاد ورزش نکرده، گروهی بودند که ورزش نمی‌کردند، اما معتاد بودند. این گروه مانند گروه اول ورزش نمی‌کردند، اما در ۵ روز اول دوره ورزشی روزانه ۲ بار محلول سولفات مرفین حل شده در دکستروز ۵ درصد را با دوز افزایشی (روز اول ۵، روز دوم ۱۰، روز سوم ۲۰، روز چهارم ۴۰ و روز پنجم ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) دریافت می‌کردند. همچنین روز دهم دوره ورزشی یک دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن مرفین سولفات به حیوانات تزریق گردید (۶ و ۷).

گروه معتاد ورزش کرده، گروهی بودند که هم ورزش می‌کردند و هم معتاد بودند. روش ورزش این گروه مانند گروه دوم و نحوه ایجاد اعتیاد آن مانند گروه سوم بوده است. ۴۵ دقیقه پس از تزریق مرفین در پایان ورزش روز دهم، ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم نالوکسان به صورت داخل صفاقی به

گروهها تزریق گردید. سپس تکرار علایم پرش، لرزش شدید بدن، دندان قروچه و دفعات انزال به مدت ۱۵ دقیقه به وسیله آزمایشگر ثبت شد (۹ و ۸).

به منظور مقایسه نتایج به دست آمده بین گروهها از میانگین و انحراف معیار و از آنالیز واریانس یکطرفه^(۱) و سپس از تست توکی^(۲) استفاده شد. آنالیز آماری نتایج به وسیله نرم‌افزار SPSS^(۳) انجام شد. در این مطالعه اختلاف بین گروهها با حداقل $p < 0.05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که تعداد دفعات پرش در گروههای معتاد به طور معنی‌داری نسبت به گروه سالم ورزش نکرده بیشتر بود ($p < 0.001$ و $p < 0.05$). همچنین تعداد دفعات پرش در گروه معتاد ورزش کرده نسبت به گروه معتاد ورزش نکرده به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد ($p < 0.01$) (نمودار ۱).

همچنین لرزش شدید بدن در تمام گروهها در روز دهم نسبت به گروه سالم ورزش نکرده افزایش یافت، اما در گروه معتاد ورزش کرده در مقایسه با گروه معتاد ورزش نکرده کاهش پیدا کرده است ($p < 0.01$ و $p < 0.001$) (نمودار ۲).

با بررسی دندان قروچه علاوه بر افزایش دو گروه معتاد نسبت به گروه سالم ورزش نکرده، کاهش معنی‌دار گروه معتاد ورزش کرده نسبت به گروه معتاد ورزش نکرده مشاهده شد ($p < 0.001$) (نمودار ۳).

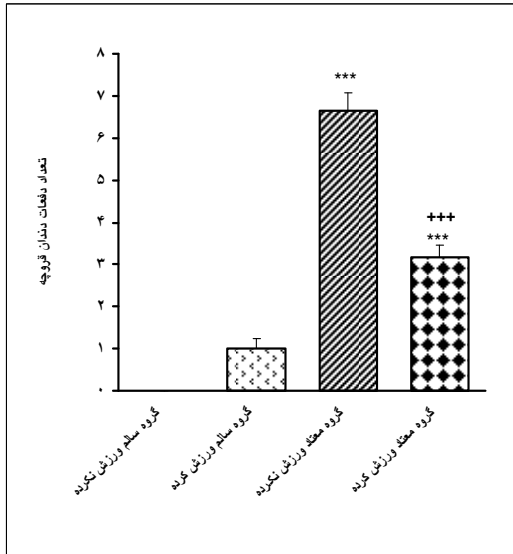
تعداد انزال در هر سه گروه نسبت به گروه کنترل افزایش را نشان داد، اما در بررسی مقایسه‌ای گروه معتاد ورزش کرده نسبت به گروه معتاد ورزش نکرده کاهش معنی‌داری مشاهده نگردید ($p < 0.05$) (نمودار ۴).

بحث و نتیجه‌گیری

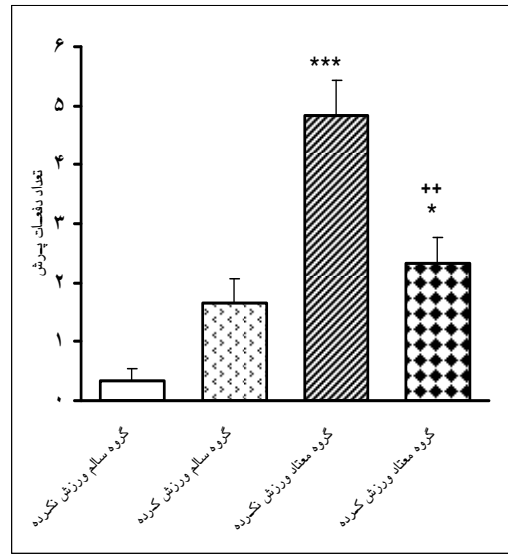
در گذشته روش‌های درمانی اعتیاد بیشتر جنبه‌های روان‌شناختی داشته است، ولی بعداً درمان‌های پزشکی جایگزین درمان‌های قبلی شده است. البته درمان‌های حاضر سعی در همزمانی دو روش روان درمانی و درمان دارویی با هم دارند (۵). لذا هدف از این مطالعه تعیین تأثیر ورزش اجباری کوتاه مدت بر علایم محرومیت ناشی از تزریق نالوکسان در موش‌های صحرایی نر معتاد به مرفین بود.

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که علایم سندرم محرومیت در حیوانات سالمی که ورزش کرده‌اند و در گروههای معتاد پس از تزریق نالوکسان افزایش یافته است، اما تظاهرات این علایم به جز تعداد انزال در گروه معتادی که به مدت ده روز ورزش کرده‌اند، در مقایسه با گروه معتاد ورزش نکرده کاهش یافته است.

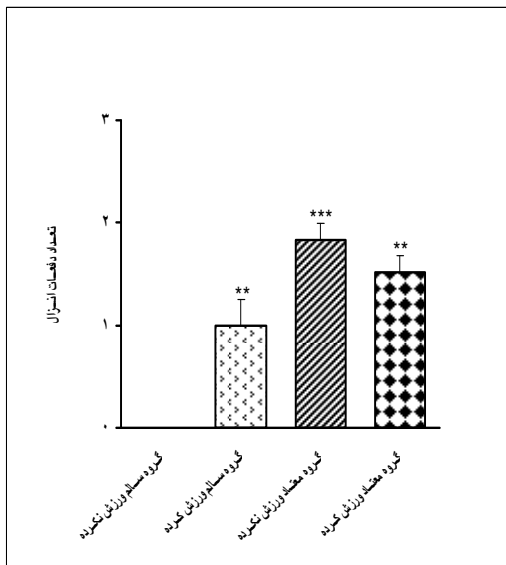
1-One-way Analysis of Variance
2-Tukey Test
3-Statistical Package for Social Sciences



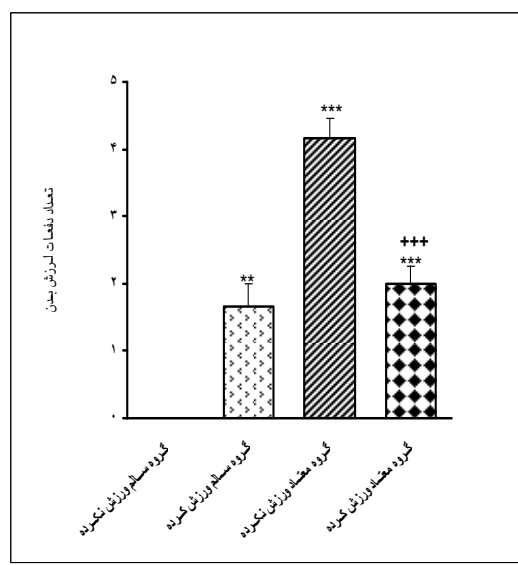
نمودار ۳: تعداد دفعات دندان قروچه ($p < 0.001$) و $p < 0.001$ (***) (علامت * نمایش تفاوت معنی‌دار گروه‌های مختلف با گروه سالم ورزش نکرده و علامت + نمایش تفاوت معنی‌دار گروه معتاد ورزش کرده با گروه معتاد ورزش نکرده)



نمودار ۱: تعداد دفعات پریش ($p < 0.05$, $p < 0.01$) و $p < 0.001$ (***) (علامت * نمایش تفاوت معنی‌دار گروه‌های مختلف با گروه سالم ورزش نکرده و علامت + نمایش تفاوت معنی‌دار گروه معتاد ورزش کرده با گروه معتاد ورزش نکرده)



نمودار ۴: تعداد دفعات انزال ($p < 0.001$) و $p < 0.01$ (***) (علامت * نمایش تفاوت معنی‌دار گروه‌های مختلف با گروه سالم ورزش نکرده)



نمودار ۲: تعداد دفعات لریزش بدن ($p < 0.001$) و $p < 0.01$ (***) (علامت * نمایش تفاوت معنی‌دار گروه‌های مختلف با گروه سالم ورزش نکرده و علامت + نمایش تفاوت معنی‌دار گروه معتاد ورزش کرده با گروه معتاد ورزش نکرده)

مک لاجلان و همکاران^(۱) (۱۹۹۴) نشان دادند که پپتیدهای اپیوئیدی آندوژن یک نقش تنظیم‌کنندگی را در وابستگی به آگونیست اپیوئیدهای اگزوژن بازی می‌کنند. در این رابطه ثابت شده است موش‌های صحرایی که ورزش کرده‌اند افزایش میزان‌های بتا آندورفین و کاهش برداشت اپیوئید اگزوژن را نشان خواهند داد. همچنین نشان داده شده که مصرف اپیوئیدهای اگزوژن در حیواناتی که به وسیله تریدمیل ورزش دیده‌اند، به طور معنی‌داری نسبت به گروه حیوانات ورزش ندیده کاهش یافته است. تزریق نالوکسان به حیوانات ورزش کرده موجب آشکار شدن علائم محرومیت اپیوئیدی می‌گردد (۱۰). اسمیت و یانسی^(۲) (۲۰۰۳) گزارش کرده‌اند که ورزش اختیاری طولانی مدت به وسیله دویدن درون چرخ دوار موجب کاهش حساسیت گیرنده‌های اپیوئیدی مو به مرفین و سایر آگونیست‌های این گیرنده در موش‌های صحرایی معتاد می‌گردد (۸). همچنین کانارک و همکاران^(۳) (۲۰۰۱) نشان داده‌اند که دسترسی آزاد طولانی مدت به سیستم ورزش چرخ دوار نیز موجب کاهش حساسیت گیرنده کاپا در موش‌های صحرایی معتاد می‌شود (۱۱). از طرفی کویی و همکاران^(۴) (۲۰۰۰) نشان داده‌اند که فعالیت گیرنده‌های کاپا در نخاع علائم وابستگی و سندرم محرومیت را کاهش می‌دهند. این نکته از این جهت جالب به نظر می‌رسد که شاید بتوان با استفاده از ابزار فیزیکی (ورزش) آزادسازی آگونیست‌های درون‌زا گیرنده کاپا را تحریک نمود (۱۲). ماثس و کانارک^(۵) (۲۰۰۱) پیشنهاد کردند که کاهش حساسیت گیرنده‌های اپیوئیدی مو و کاپا به علت تحمل مداخله‌ای بتا آندورفین آزاد شده

طی ورزش و مرفین تجویزی می‌باشد (۱۳). در این رابطه دیاز و همکاران^(۶) (۱۹۹۵)، مالاتینسکا و همکاران^(۷) (۱۹۹۶) و چن و همکاران^(۸) (۱۹۹۷) گزارش کرده‌اند که محل‌های اتصالی بتا آندورفین‌ها در موش‌های صحرایی ورزش کرده معتاد کمتر از موش‌های معتاد ورزش نکرده می‌باشند که این می‌تواند یک مکانیسم جبرانی تنظیم‌کاهشی گیرنده‌های اپیوئیدی باشد (۱۶-۱۴). اگرچه روش مطالعه این کار تحقیقاتی از جهت نوع ورزش و مدت آن با مطالعه محققان فوق متفاوت می‌باشد، اما نتایج حاصل از این تحقیق در راستای نتایج آنها می‌باشد. با توجه به مطالب فوق و نتایج حاصل از تحقیق حاضر می‌توان نتیجه گرفت که ورزش اجباری کوتاه مدت می‌تواند علائم محرومیت از مرفین را در موش‌های صحرایی معتاد کاهش دهد، لذا شاید بتوان از این روش برای درمان انسان‌های معتاد استفاده کرد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه، طرح تحقیقاتی شماره ۹، به تصویب مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اهواز رسیده است. بدین وسیله نویسندگان مقاله لازم می‌دانند از معاونت محترم پژوهشی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی آن دانشگاه به خاطر حمایت مالی تشکر و قدردانی به عمل آورند.

- 1-McLachlan et al
- 2-Smith & Yancey
- 3-Kanarek et al
- 4-Cui et al
- 5-Mathes & Kanarek
- 6-Diaz et al
- 7-Malatynska et al
- 8-Chen et al

Effect of Short-term Forced Exercise on Naloxone Induced Withdrawal Symptoms in Morphine Addicted Male Rats

Saadipour Kh^{*},
Sarkaki AR^{**},
Badavi M^{***},
Alaei H^{****}.

^{*}MSc in Physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran

^{**}Associate Professor of Physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Ahwaz Joundishapour University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran

^{***}Assistant Professor of Physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Ahwaz Joundishapour University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran

^{****}Professor of Physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Esfahan University of Medical Sciences, Esfahan, Iran

KEYWORDS:

Short-term Forced Exercise, Morphine, Withdrawal Symptom, Rat

Received: 17/7/1386

Accepted: 8/12/1386

Corresponding Author: Saadipour Kh
Email: saadipour_kh@yahoo.com

ABSTRACT:

Introduction & Objective: Opioid dependence has been causing limitation in usage of morphine and other opioid drugs in pain control. The aim of this study was to assess the effect of short-term forced exercise on withdrawal syndrome in morphine addicted male rats.

Materials & Methods: This experimental study was done in the physiology research center of Ahwas Jondishapour University of Medical Sciences. Twenty four young male Wistar rats, weighing 200-300gr, were randomly divided into four groups: no addiction and no exercise, no addiction and exercise, addiction and no exercise and addiction and exercise. The exercise groups underwent treadmill forced exercise for ten days. The first five days morphine was administrated (ip) twice daily with increasing dose (5, 10, 20, 40, 50 mg/kg) to addicted groups. Also single dose (50mg/kg) of morphine was administrated to them on the 10th day of exercise. After administration of naloxone hydrochloride the withdrawal symptoms were evaluated for 5 minutes. The findings of this study were analyzed by SPSS software and One-way ANOVA (Tukey) test.

Results: The findings of this study showed that the withdrawal symptoms was elevated in exercise and addicted groups in comparison with control group ($p < 0.05$, $p < 0.01$). However, most of withdrawal symptoms decreased in addicted and exercise group in comparison with addicted and no exercise group ($p < 0.01$, $p < 0.001$).

Conclusion: The exercise could increase endogenous opioid and withdrawal symptoms in animals but reduce withdrawal symptoms in addicted and exercise groups compared to addicted and no exercise group. Its mechanism might be related to down regulation and low sensitivity of opioid receptors.

REFERENCES:

1. Tang L, Shukla PK, Wang LX, Wang ZJ. Reversal of morphine antinociceptive tolerance and dependence by the acute supraspinal inhibition of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II. *JPET* 2006; 317: 901-9.
2. Whistler JL, He L. An opiate cocktail that reduces morphine tolerance and dependence. *J Curr Biol* 2005; 15(11): 1028-33.
3. Fan GH, Wang LZ, Qiu HC, Ma L, Pei G. Inhibition of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in rat hippocampus attenuates morphine tolerance and dependence. *J Mol Pharmacol* 1999; 56: 39 - 45.
4. Hongbo Z, Gordon AB. Naltrexone-precipitated morphine withdrawal in infant rats attenuated by acute administration of NOS inhibitors but not NMDA receptor antagonists. *J Psychopharmacol* 2000; 150: 325-36.
5. Wendt MS. Changing brain chemistry with intense exercise for drug addiction prevention and recovery. Research paper presentation for treating addictions in special populations. *J Res Confronts Rehabil* 2002; 1: 716-51.
6. Sim YJ, Kim SS, Kim JY, Shin MS, Kim CJ. Treadmill exercise improves short-term memory by suppressing ischemia-induced apoptosis of neuronal cells in gerbils. *J Neurosci Lett* 2004; 372: 256-61.
7. Alaei HA, Borjeian L, Azizi M, Orian Sh, Pourshanazari AA, Hanninen O. Treadmill running reverses retention deficit induced by morphine. *Euro J Pharmacol* 2006; 536:138-41.
8. Smith MA, Yancey DL. Sensitivity to effects of opioid in rats with free access to exercise wheels: μ opioid tolerance and physical dependence. *J Psycho Pharmacol* 2003; 63:426-34.
9. Zhifang D, Rongrong Ma, Huili H. Morphine withdrawal modifies antinociceptive effects of acute morphine in rats. *Biochem and Biophys Res Com* 2006; 346: 578-82.
10. McLachlan CD, Hay M, Coleman GJ. The effects of exercise on oral consumption of morphine and methadone in rats. *J Pharmacol Biochem Behav* 1994; 48: 563-68.
11. Kanarek RB, Mandillo S, Wiatr C. Chronic sucrose intake augments antinociception induced by injections of mu but not kappa opioid receptor agonists into the periaqueductal gray matter in male and female rats. *J Brain Res* 2001; 920:97-105.
12. Cui CL, Wu LZ, Han JS. Spinal kappa-opioid system plays an important role in suppressing morphine withdrawal syndrome in the rat. *J Neurosci Lett* 2000; 295: 45-8.
13. Mathes WF, Kanarek RB. Wheel running attenuates the antinociceptive properties of morphine and its metabolite, morphine-6-glucuronide, in rats. *J Physiol Behav* 2001; 74:245-51.
14. Diaz A, Ruiz F, Florez J, Hurlle MA. Mu-opioid receptor regulation during opioid tolerance and supersensitivity in rat central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274:1545-51.
15. Malatynska E, Wang Y, Knapp RJ. Human delta opioid receptor: functional studies on stably transfected Chinese hamster ovary cells after acute and chronic treatment with the selective nonpeptidic agonist SNC-80. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 1083-89.
16. Chen JJ, Dymshitz J, Vasko MR. Regulation of opioid receptors in rat sensory neurons in culture. *J Mol Pharmacol* 1997; 51: 666-73.