

阿片类药物成瘾者瞳孔光反射的检测和特征提取

曾涛^{1,3}, 施云涛¹, 彭权兵¹, 陈南晖¹, 马原野^{1,2,*}

(1. 中国科学院昆明动物研究所 脑与认知国家重点实验室, 云南 昆明 650223; 2. 中国科学院生物物理研究所 脑与认知国家重点实验室, 北京 100011; 3. 中国科学院研究生院, 北京 100049)

摘要: 建立了一种基于图像处理的快速瞳孔直径检测算法, 运用此算法提取了反映阿片类药物成瘾人员与正常人对瞳孔光反射变化差异的 3 个特征值: 绝对收缩幅度 (absolute amplitude of contraction, AAC)、相对收缩幅度 (relative amplitude of contraction, RAC) 和收缩斜率 (SCV, slope of contraction velocity); 分别研究了成瘾、性别、近视、年龄、睡眠剥夺等因素对于这 3 个特征值的影响。不同性别、近视人员、睡眠剥夺人员与正常人之间的 3 个特征值均无显著差异, 成瘾人员与之对比均显著减小。老年人相对于正常青年人, 3 个特征值都明显减小; 与成瘾人员相比, 仅在 RAC 值上有显著差异。结果表明, 阿片类药物成瘾人员除了与正常人外, 也与其他具有潜在影响瞳孔变化因素的非阿片成瘾人员在瞳孔对光反射的特征值上具有显著差异。该研究的实验数据为进一步建立基于检测瞳孔对光反射其直径发生变化的方法来快速、非接触地鉴别出阿片类药物成瘾人员提供了可靠的依据。

关键词: 瞳孔直径; 阿片类成瘾; 瞳孔对光反射; 特征提取

中图分类号: R971; Q436 文献标志码: A 文章编号: 0254-5853-(2010)04-0415-06

Feature Extraction and Pupil Size Detection of Pupillary Light Reflex in Opiate Addicts

ZENG Tao^{1,3}, SHI Yun-Tao¹, PENG Quan-Bing¹, CHEN Nan-Hui¹, MA Yuan-Ye^{1,2,*}

(1. State Key Laboratory of Brain and Cognitive Science, Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences, Kunming, Yunnan 650223;
2. State Key Laboratory of Brain and Cognitive Science, Institute of Biophysics, the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101;
3. Graduate University of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049)

Abstract: An effective algorithm for detecting pupil size based on image processing was established. Three features reflecting differences between opiate addicts and normal subjects in pupillary light reflex were extracted by applying this algorithm, including absolute amplitude of contraction (AAC), relative amplitude of contraction (RAC) and slope of contraction velocity (SCV). Effects of addiction, sex, myopia, aging, sleep deprivation on the three features were studied. None of three features was found significant differences between sexes, myopia, sleep deprived and normal subjects. Only RAC increased significantly in aging subjects in comparison to opiate addicts, The features of pupillary light reflex in opiate addicts decreased significantly not only comparing with normal subjects, but the subjects with potential facts that may alter their pattern of pupil light reflex as well. Our study provided basic data for future establishment of a rapid, non-contact method in distinguishing opiate addicts from other subjects based on pupillary light reflex.

Key words: Pupil size; Opiate addiction; Pupillary light reflex; Feature extraction

瞳孔反射是一种通过虹膜肌肉的收缩改变瞳孔大小的生理反应。光照瞳孔引起瞳孔缩小的反应称为瞳孔对光的反射。长久以来, 生理学家和神经科医生对这种反射表现出极大的兴趣, 通过研究这种反射, 进而研究感觉和运动的神经通路和整合机制; 而物理学家和生物工程学家则把瞳孔对光的反

射视为是一个完美的闭合自动控制系统来研究。

瞳孔并不只是在视网膜上光线改变时才发生变化, 其他因素也引起这种变化, 如注意到感兴趣的事物会引起扩大 (Hess & Plot, 1960), 甚至在表示同情时会缩小 (Harrison et al, 2006)。瞳孔的动态变化能反映出高级神经活动的生理状态, 而瞳孔的

收稿日期: 2010-01-25; 接受日期: 2010-06-07

*通讯作者(Corresponding author), E-mail: yuanma0716@vip.sina.com

这种运动不受意识的控制。因此,它也被用作判断一个人能承受多大工作负荷的可靠指标 (Granholm et al, 1996; Kahneman & Beatty, 1966; Liao, 1995)。在临床上,神经眼科学和药理学研究应用瞳孔对光线的反射来诊断视觉通路的损伤和正常视网膜的功能 (Loewenfeld, 1999; Bergamin et al, 2003)。在给予被试伤害性刺激后,如电刺激,会引起瞳孔的扩大,这种反应作为中脑的反射活动在临床上被应用于评估全身麻醉过程中感觉系统被阻断的程度 (Larson et al, 1993; Larson & talke, 2001)。

目前应用瞳孔变化作为生理学指标来衡量与检测神经系统相关疾病方面的研究主要包括:糖尿病、阿尔茨海默症、抑郁症、精神分裂症等。由于成瘾性药物作用于神经系统,因此通过研究瞳孔的变化,来鉴别和监视成瘾性药物服用者也作为一项重要的应用。一些国家的警察将瞳孔的大小和变化作为检查服用非法药品的一个指标 (Smith et al, 2002)。研究发现,吗啡和其他阿片类药物在人类具有缩瞳作用,而在其他的一些动物上却具有扩大瞳孔的效应,同时还具有阻断反射性瞳孔扩大的效应。阿片诱导的缩瞳效应可能是经由中枢系统作用的,现在还不清楚其具体的作用核团或位置,但普遍认为这种效应是通过交感神经系统介导的 (Murray et al, 1983)。目前关于阿片类药物对于瞳孔效应机制的理论基本上是基于 Lee & Wang (1975) 在犬类上的研究得出的。实验表明,吗啡能够直接作用于 Edinger-Westphal 核团的节前副交感神经纤维,从而诱导瞳孔效应。Yao (1996) 对阿片类物质戒断与眼球震颤的关系研究结果指出,眼球震颤是阿片类戒断发作时较早出现的常见症状,并且它可能反映了与瞳孔扩大不同的病理生理机制。Lin & Huang (2000) 研究了海洛因成瘾者的瞬目反射,结果发现,海洛因成瘾者瞬目反射潜伏期明显延长。关于滥用毒品及吸毒上瘾的检测方法包括通过瞳孔反射 (瞳孔直径变化)、瞳孔扫描来检测禁用品使用情况的研究 (Murillo et al, 2004; Ghodse et al, 1999; Pickworth et al, 1989)。Rosse et al (1995, 1996) 通过检测瞳孔振荡对吸食可卡因的人进行研究,表明,该检测方法有效,但目前仍未见有实际应用。

本研究建立了一个快速的瞳孔直径检测算法,并将其应用于自制的瞳孔记录设备,在给予被试光刺激的同时记录瞳孔的动态变化,研究阿片类药物以及其他因素对瞳孔动态变化的影响,拟为进一步

开发出快速、可靠、基于瞳孔动态变化的阿片类药物成瘾人员检测仪器提供前期数据。

1 材料和方法

1.1 瞳孔检测算法

1.1.1 瞳孔图像的分离 采用基于图像灰度值分类的 K-mean 算法来提取图像中的瞳孔。K-mean 分类算法首先被 MacQueen (1967) 提出,之后 Hartigan & Wong (1979) 对此进行了改进,根据数据的分布和特征将数据分类为 K 个类别的算法,通过寻找数据与分类中心点距离的平方和的最小值,达到数据分类的方法。我们将此算法应用于瞳孔与背景图像的分离,以灰度图像的像素值为分类,设定 $k=5$, 已知瞳孔为图像中较暗的一组像素。取以像素值为分类的中心点的最小值的点作为瞳孔的像素 (图 1D)。

1.1.2 数学形态学变换去噪 数学形态学在模式识别和机器视觉方面有广泛的应用。应用一个简单的预定义好的形态以邻域运算形式去检测一幅图像。计算出图像中与其相符或不相符的形态。瞳孔图像在采用 k-mean 算法提取后,应用二值开运算去除图像当中的非瞳孔图像 (如眼睫毛等)。之后应用二值闭运算填充瞳孔图像上由于安装在瞳孔检测仪器上的红外二极管造成的反光点 (图 1D)。

1.1.3 瞳孔边缘反光点的去除 安装有红外摄像头的瞳孔检测仪的一侧同时安装有 4 个发射红外光的 2 极管,使得红外摄像头能够在黑暗中记录瞳孔的变化,但是这也会引起红外发光 2 极管在眼球表面的反射光被记录了下来,有时恰好位于瞳孔的边缘,因此会影响瞳孔图像的提取和拟合。这里我们应用以下公式计算出边缘反光点。

$$\{P_l | P_d < X_d - S_d\}$$

P_l 表示处于瞳孔边缘反光点的集合, P_d 表示为瞳孔边缘点到中心的距离, S_d 为瞳孔的边缘点到中心

距离的标准差, X_d 为瞳孔的边缘点到中心距离的平均值,“|”竖线表示判断瞳孔发光边缘点应满足的条件,如果边缘点的到中心的距离小于边缘点到中心距离的平均值与中心距离的标准差的差值则被判断为处于亮点边缘的点值。

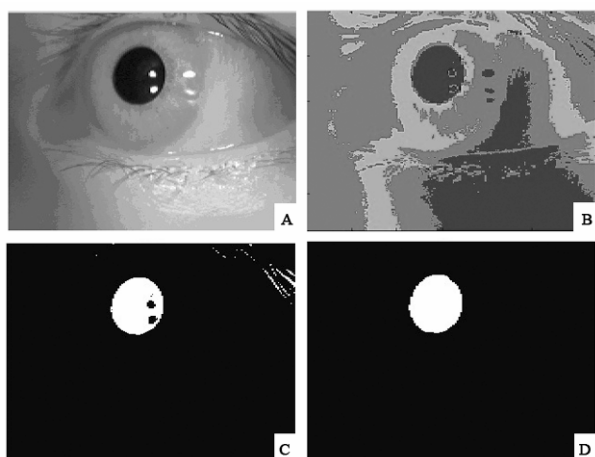


图 1 瞳孔图像提取和去噪处理

Fig. 1 Extraction and denoise of pupil image

A: 采集自摄像头的原始图像; B: 经过 k -mean 算法对灰度分类后的图像; C: 保留 k 值为 1 的像素之值后提取的图像; D: 经过图像形态学变换去噪处理后的瞳孔图像。

A: Original pupil image from camera; B: Image classifications processed by K-mean algorithm; C: Image obtained by retaining pixels in which its k value is 1; D: Denoised pupil image processed by image morphology.

1.1.4 瞳孔椭圆的拟合 在获得瞳孔的边界散点后, 我们采用直接椭圆拟合算法(direct ellipse fitting, Fitzgibbon et al, 1999)来拟合瞳孔的椭圆形状, 这种方法的鲁棒性、计算效率都很高, 而且计算方法也比较简单。计算所有的散点到椭圆的距离的最小方差(误差), 计算出符合最小方差的椭圆的参数来达到拟合椭圆的目的。计算结果如图 2D。

1.2 实验对象

正常人的瞳孔数据采集于云南医学高等专科学校与西南林学院, 其中男性样本 75 例, 女性样本 95 例, 年龄在 18—45 岁之间。吸毒人员的瞳孔数据采集于云南省瑞丽市银河派出所 ($n=136$), 此样本中的人员尿液检测全部呈阳性, 且都是阿片类吸毒人员。老龄人瞳孔数据采集于云南省昆明市永力西院小区 ($n=58$), 检测的对象年龄分布在 50—86 岁之间。近视者 (100 度以上) 的瞳孔数据采集于云南医学高等专科学校, 共 36 例 (近视度数小于 300 度, $n=18$ 例; 近视度数大于 300 度, $n=18$)。睡眠剥夺者为普通正常人保持清醒状态至清晨 6:30 采集数据, 共 50 例。

1.3 瞳孔数据的采集方法

被试通过自制头戴式瞳孔记录仪的眼罩遮挡外部光线, 进行 30 s 的暗适应之后, 计算机程序控制瞳孔记录仪给予被试单侧眼 2 s 光刺激, 刺激光

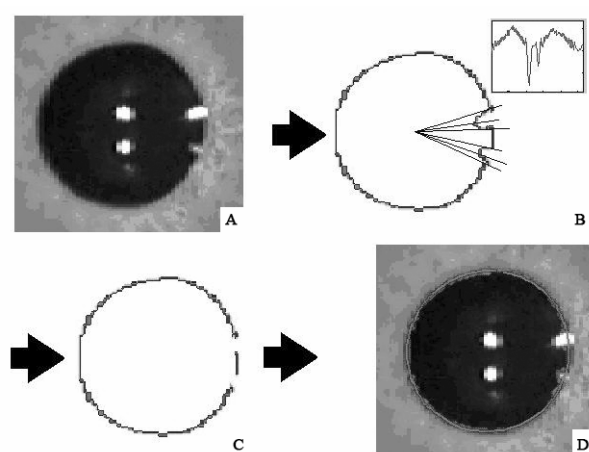


图 2 瞳孔边缘红外发光二极管反光点的去除及其后瞳孔的椭圆拟合

Fig. 2 Elimination of light reflection located on the edge of pupil image from the infrared diodes and subsequent pupil ellipse fitting

A: 红外反光点位于瞳孔边缘的原始图像; B: 经过 k -mean 算法分类并取得边缘的图像, 右上方的图是所有边缘到瞳孔中心的距离; C: 去除反光边缘的图像; D: 基于图 C 的瞳孔边缘点经椭圆拟合后提取的瞳孔图像。

A: Original pupil image with infrared light reflection on its edge; B: A k -mean algorithm processed image followed by edge extraction, plot on the top left indicated the distances from pupil center to its extracted edge; C: Pupil edge with elimination of light reflection; D: Ellipse fitting using edge points obtained from figure C.

源为 45 lux 红光, 安装在眼罩另一侧的红外摄像头同时记录瞳孔直径从无光线条件下到给予光线刺激再到撤光后随着时间变化的整个过程, 瞳孔记录仪以 15 Hz/s 的速度采集 10 s, 因此每次采样一共得到 150 Hz 图像。所有被试均重复进行 3 次数据采集, 对 3 次采集的数据取得的平均值用于特征值的提取。

1.4 瞳孔动态特征参数的选取

通过做出瞳孔对光刺激的直径-时间变化曲线 (图 3), 从图中对应的位置我们选取以下 7 个参数作为动态特征参数: (1) T_0 : 从给予光刺激到瞳孔开始收缩的时间; (2) $TA_{\min}$: 从给予光刺激到瞳孔收缩到最小直径的时间; (3) $A_{\max}$: 瞳孔在给光前的暗环境下的最大直径; (4) $A_{\min}$: 瞳孔在给光后收缩到最小的直径; (5)AAC: 绝对收缩幅度

$AAC = A_{\max} - A_{\min}$; (6)RAC: 相对收缩幅度

$RAC = \frac{A_{\max} - A_{\min}}{A_{\min}}$; (7)SCV: 收缩斜率

$$SCV = \frac{AAC}{TA_{\min} - T_0}$$

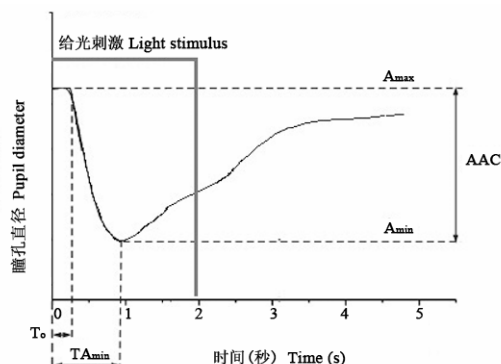


图 3 瞳孔对光刺激的直径-时间变化曲线及特征值的选取

Fig. 3 Pupillary light reflex Time-Diameter Curve and selection of feature points

1.5 数据统计和分析

取 AAC、RAC、SCV 3 个特征值, 正常人男女组比较时采用单因素方差分析 (one-way ANOVA)。其他因素组和对照组 (阿片成瘾人组和正常人组) 比较时采用 Dunnett's test 分析, $P < 0.05$ 表示在统计学上有显著差异, $P < 0.01$ 表示在统计学上有极显著差异。

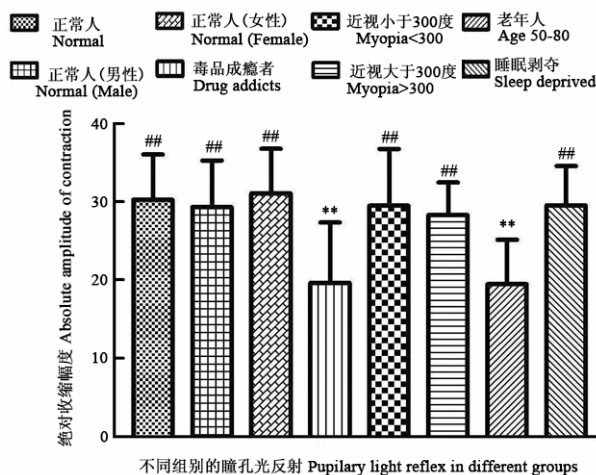


图 4 瞳孔对光刺激反射的绝对收缩幅度

Fig. 4 Absolute amplitude of contraction of pupillary light reflex

** $P < 0.01$, 与正常人对照组比较 (Dunnett's test); ## $P < 0.01$, 与阿片类药物成瘾组比较 (Dunnett's test)。

** $P < 0.01$, In comparison with normal group (Dunnett's test); ## $P < 0.01$, In comparison with opiate addicts group (Dunnett's test)。

2 结果

2.1 阿片类药物成瘾组

阿片类药物成瘾人组的 3 个特征值 (AAC、RAC、SCV) 均显著小于正常人组 (图 4、图 5、图 6)。

2.2 老年组

老龄人组的瞳孔绝对收缩幅度与阿片成瘾人组对比无差异, 但显著小于正常人组 ($P < 0.01$, Dunnett's test) (图 4), 其相对收缩幅度介于正常人组与阿片类药物成瘾人组之间, 显著小于正常人组 ($P < 0.05$, Dunnett's test) 但仍然极显著大于阿片类药物成瘾人组 ($P < 0.01$, Dunnett's test) (图 5), 瞳孔收缩斜率极显著小于正常人组 ($P < 0.01$, Dunnett's test), 与阿片类药物成瘾组对比无差异 (图 6)。

2.3 其他因素组

正常人男女组之间的 3 个特征值相比较均没有差异。睡眠剥夺组、300 度以上近视人组和 300 度以下近视人组与正常人组比较, 3 个特征值没有显著差异, 但 3 个特征值都显著大于阿片类药物成瘾组 ($P < 0.01$, Dunnett's test), (图 4, 图 5, 图 6)。

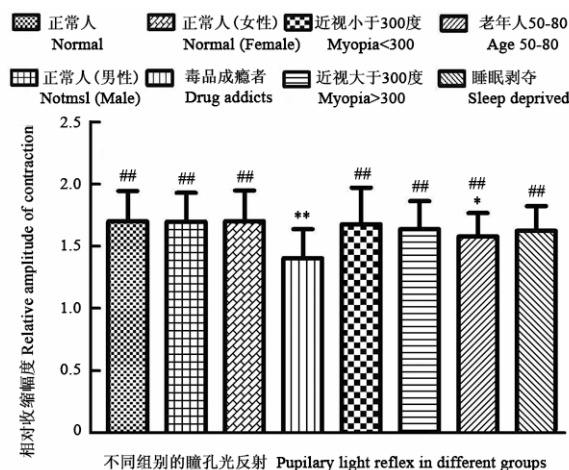


图 5 瞳孔对光刺激反射的相对收缩幅度 (RAC)

Fig. 5 Relative amplitude of the contraction of pupillary light reflex

* $P < 0.05$, 与正常人对照组比较 (Dunnett's test); ** $P < 0.01$, 与正常人对照组比较 (Dunnett's test); ## $P < 0.01$, 与阿片类药物成瘾组比较 (Dunnett's test)。

* $P < 0.05$, In comparison with normal group (Dunnett's test); ** $P < 0.01$, In comparison with normal group (Dunnett's test); ## $P < 0.01$, In comparison with opiate addicts group (Dunnett's test)。

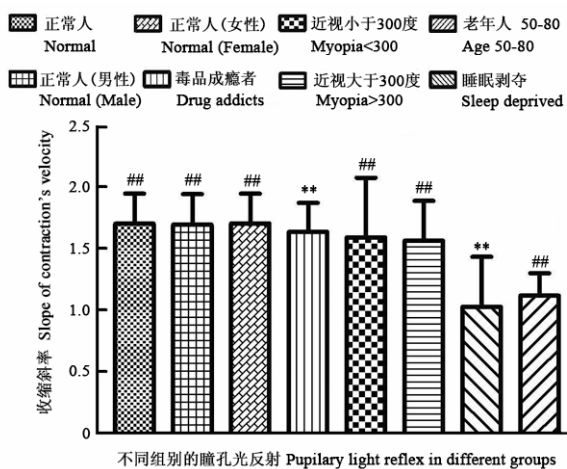


图 6 瞳孔对光刺激反射的相对收缩斜率

Fig. 6 Slope of contraction's velocity of pupillary light reflex

** $P < 0.01$, 与正常人对照组比较 (Dunnett's test); ## $P < 0.01$, 与阿片类药物成瘾组比较 (Dunnett's test).

** $P < 0.01$, In comparison with normal group (Dunnett's test); ## $P < 0.01$, in comparison with opiate addicts group (Dunnett's test).

3 讨 论

3.1 瞳孔记录设备和图像提取算法

应用便携头戴式设备记录和分析正常人与吸毒人员的瞳孔对光线刺激发生的变化特征, 为进一步自动判别正常人与吸毒人员提供了相关的前期实验数据。在正常情况下, 黄种人虹膜与瞳孔很难区别, 通过将红外摄像头安装在眼罩式采集设备上, 正对瞳孔能够很好地将瞳孔与虹膜的图像分开, 由于在采集到的图像中瞳孔占据了较大的面积, 且在灰度图像中瞳孔为图像中的最暗部分, 因此, 采用 k -mean 灰度分类算法能够实时快速准确地提取被试的瞳孔图像, 部分其他区域图像, 如眼睫毛等, 其灰度值与瞳孔较为接近, 但是通过图像形态学的算法也能够将这些离散的、面积远远小于瞳孔的部分去除。由于此检测算法提取的瞳孔直径实际上是以图像的像素为单位, 而在实验过程中使用的眼罩式采集设备并不具备提供摄像头至被试眼部的绝对距离或绝对面积的能力, 因此眼罩式采集设备从摄像头至不同的被试眼部的绝对距离上会略微有所不同, 从而造成瞳孔直径计算细微差异。在硬件上提供检测距离的方法, 或者采用虹膜直径检测算法将瞳孔直径的参数转化为瞳孔直径与虹膜直径的相对比值能够消除由于此原因造成

的误差。

3.2 影响阿片类药物成瘾者检出结果的其他因素

通过阿片类成瘾者与正常人的瞳孔特征参数对比的结果表明, AAC、RAC、SCV 等 3 个特征值都有显著差异。进一步分析发现, 主要是由于阿片类吸毒者的瞳孔在暗环境下的最大直径较小造成的, 说明吸毒人员与正常人的瞳孔对光反射的特性是不同的。阿片类药物成瘾者往往来自不同的人群, 在实际应用中对他们的检测可能会受到其他一些潜在的非毒品因素的影响, 如阿片类药物尿检的结果会受到被试者所食用的食物的影响, 为了研究其他一些非毒品因素是否会对于瞳孔动态特性产生影响, 我们又研究了年龄、性别、近视和疲劳度 (睡眠剥夺) 等 4 个因素, 结果发现除了年龄因素会对瞳孔动态特性产生影响外, 均没有发现其他的因素与正常对照组之间有显著差异, 说明瞳孔动态变化的特征对于检测阿片类吸毒者具有较好的特异性, 而在老年人中仅仅是在相对收缩幅度上与吸毒者有显著的差异, 说明在进一步的判别中, 对于不同年龄的被试在判别标准上需要区别对待。

3.3 方法的改进

有一些研究也使用瞳孔恢复到最大直径的时间和瞳孔恢复的最大速率等指标作为研究对象, 但是在我们的数据采集过程中, 被试在瞳孔收缩后的恢复期眨眼的次数较多, 给数据统计带来了一些困难, 因此我们没有分析到这些参数。Collins et al (1989) 实验表明, 使用 0.5% 丙氧间卡因 (proxymetacaine) 滴眼液, 能够有效地减少被试在测试过程中的眨眼现象, 而不影响检测瞳孔对光线的反射。如果能够使被试在实验过程中尽量减少眨眼, 或许这些瞳孔恢复过程中的参数也可以作为判别的指标, 在分析瞳孔动态变化的数据方法上, 也可以使用一些其他的方法, 如神经网络、主成份分析等方法, 来自动判别或提取特征值, 或许能够得到最大化吸毒者与正常人差异的特征值。此外, 本研究中的光刺激采用的均是一次方波红光刺激, Roy et al (1996) 和 Roy et al (1997) 研究表明, 可卡因成瘾者在戒断和渴求期间其蓝色视锥细胞的视网膜电图的幅度大大降低, 提示我们应用蓝色光刺激或许能够得到成瘾者与正常人在瞳孔变化上更大的差别。

通过应用瞳孔检测仪和对吸毒人员瞳孔动态

变化特征的研究,以瞳孔动态变化特征为基础,为大批量、高通量的检测吸毒成瘾人员提供了一种快速、简便、无创的方法,也可以成为目前已经应用

的尿液检测方法的一种很好的补充,其具有广泛的应用前景。

参考文献:

- Bergamin O, Zimmerman MB, Kardon RH. 2003. Pupil light reflex in normal and diseased eyes diagnosis of visual dysfunction using waveform partitioning [J]. *Ophthalmology*, **110**(1): 106-114.
- Collins MJ, Seeto R, Campell L, Ross M. 1989. Blinking and corneal sensitivity [J]. *Acta Ophthalmol*, **67**(5): 525-531.
- Fitzgibbon A, Pulu M, Robert B. 1999. Fisher direct least square pitting of ellipses [J]. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, **21**(5): 476-480.
- Ghods AH, Greaves JL, Lynch D. 1999. Evaluation of the opioid addiction test in an out-patient drug dependency unit [J]. *Br J Psych*, **175**: 158-162.
- Granholm E, Robert FA, Andrew JS, Karen L, Dykes. 1996. Pupillary responses index cognitive resource limitations [J]. *Psychophysiology*, **33**(4): 457-461.
- Harrison NA, Singer T, Rotshtein P, Dolan RJ, Critchley HD. 2006. Pupillary contagion central mechanisms engaged in sadness processing [J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, **1**(1): 5-17.
- Hartigan JA, Wong MA. 1979. A K-means clustering Algorithm [J]. *Appl Statist*, **28**(1): 100-108.
- Hess EH, Polt JM. 1960. Pupil size as related to interest value of visual stimuli [J]. *Science*, **132**(3423): 349.
- Kahneman D, Beatty J. 1966. Pupil diameter and load on memory [J]. *Science*, **154**(5): 1583-1585.
- Larson MD, Sessler DI, Ozaki M, McGuire J, Schroeder M. 1993. Pupillary assessment of sensory block level during combined epidural-general anesthesia [J]. *Anesthesiology*, **79**(1): 42-48.
- Larson MD, Talke PO. 2001. Effect of dexmedetomidine, an α 2-adrenoceptor agonist, on human pupillary reflexes during general anesthesia [J]. *Br J Clin Pharmacol*, **51**(1): 27-33.
- Lee HK, Wang SC. 1975. Mechanism of morphine-induced miosis in the dog [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, **192**(2): 415-431.
- Liao JQ. 1995. Mental workload and its measurement [J]. *J Syst Eng*, **10**(3): 119-123.
- Lin LZ, Huang T. 2000. Blink reflex of heroin addicts [J]. *J First Mil Med Univ*, **20**(1): 79-80. [林丽珍, 黄涛. 2000. 海洛因成瘾者的瞬目反射. 第一军医大学学报, **20**(1): 79-80.]
- Loewenfeld IE. 1999. The Pupil: Anatomy, Physiology, and Clinical Applications [M]. Oxford: Butterworth and Heinemann, 2278.
- MacQueen JB. 1967. Some Methods for Classification and Analysis of Multivariate Observations [C]//Lucien M, Le Cam, Jerzy Neyman. Proceedings of 5-th Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability: Volume 1: Statistics. Berkeley: University of California Press, **1**: 281-297.
- Murillo R, Crucilla C, Schmittner J, Hotchkiss E, Pickworth WB. 2004. Pupillometry in the detection of concomitant drug use in opioid-maintained patients [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, **26**(4): 271-275.
- Murray RB, Adler MW, Korczyn AD. 1983. The pupillary effects of opioids [J]. *Life Sci*, **33**(6): 495-509.
- Pickworth WB, Welch P, Henningfield JE, Cone EJ. 1989. Opiate-induced pupillary effects in humans [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, **11**(12): 759-763.
- Rosse RB, Alim TN, Johri SK, Hess AL, Deutsch SI. 1995. Anxiety and pupil reactivity in cocaine dependent subjects endorsing cocaine-induced paranoia: preliminary report [J]. *Addiction*, **90**(7): 981-984.
- Rosse RB, Alim TN, Johri SK, Hess AL, Deutsch SI. 1996. A measure of pupillary oscillation as a marker of cocaine-induced paranoia [J]. *J Neuropsych Clin Neurosci*, **8**(3): 347-350.
- Roy M, Roy A, Smelson D, Brown S, Weinberger L. 1997. Reduced blue cone electroretinogram in withdrawn cocaine dependent patients: a replication [J]. *Biol Psych*, **42**(7): 631-633.
- Roy M, Smelson DA, Roy A. 1996. Abnormal electroretinogram in cocaine-dependent patients: relationship to craving [J]. *Br J Psych*, **168**(4): 507-511.
- Smith JA, Hayes CE, Yolton RL, Rutledge DA, Citek K. 2002. Drug recognition expert evaluations made using limited data [J]. *Forensic Sci Int*, **130**(2-3): 167-173.
- Yao WH. 1996. Nystagmus during opiate withdrawal [J]. *Chn Bull Drug Depend*, **5**(1): 49-50. [姚文豪. 1996. 阿片类药物戒断与眼球震颤. 中国药物依赖性通报, **5**(1): 49-50.]