

[综述]

应激、学习记忆与精神活性物质依赖及复发的关系^{*}

李勇辉 郑希耕 隋南^{**}

(中国科学院心理研究所 中国科学院心理健康重点实验室,北京,100101)

摘要 异常学习记忆、应激与成瘾行为的发生及发展有着重要关系。本课题围绕与心理依赖相关的核心问题,推进和开创性地建立了与精神依赖相关的动物行为模型,在药物依赖及复吸等不同阶段,考察了成瘾相关的脑的奖赏环路、核团、递质、受体及不同亚型活性以及相关的基因调控等,对成瘾相关学习记忆的影响。探索了应激与负面情绪状态对成瘾行为发生及发展的影响。并应用基因芯片技术考察了重要的成瘾易感性相关基因序列在脑内的表达。

关键词 学习记忆;应激;精神依赖;成瘾易感性;觅药动机;自然奖赏

RELATIONSHIP BETWEEN LEARNING, MEMORY AND RELAPSE OF PSYCHOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES

LI Yonghui, ZHENG Xigeng, SU INan

(Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100101)

ABSTRACT Abnormal memory and stress play a key role on the development of addiction. Aiming at finding out the relationship between learning, memory and relapse of psychological active substances and its neurobiological mechanism, our efforts mainly concentrate on the brain mechanisms underlying morphine psychological dependence. Based on the modified and newly-made animal model measuring inborn behavioral character related to psychological dependence, we investigated the interaction between drug addiction and memory effects and the neurobiological mechanisms underlying the interaction during different phase of drug addition, explored the effect of stress and negative emotion on the development and relapse of addiction, identified some genes responsible for individual risk for addiction with microarray technique.

KEY WORDS learning and memory; stress; psychological dependence; individual difference; motivation; natural reward

近年来,随着对成瘾行为生物基础认识的逐渐深入,药物成瘾相关的渴求和复吸行为等心理依赖问题,受到了越来越多的重视。特别是在成瘾药物影响下,奖赏、厌恶等情绪状态的改变导致的异常学习记忆的快速形成、长久保持和高度唤醒性,与成瘾行为的发生与发展有着重要关系。随着接触药物时间及程度的改变,异常学习和记忆的激活呈现出一定的习惯性。这种习惯性的保持和唤醒,可能与偶尔用药转化到强迫性觅药行为的过程有关,并诱导戒断后复吸行为的产生。异常学习记忆、情绪活动、

动机的唤醒与驱动都存在明显的个体差异,这种易感性差异与成瘾行为的发生及发展有着重要关系。对药物奖赏与自然奖赏在学习记忆过程中神经机制差异的探索,具有重要的理论意义及临床应用前景。本课题围绕这些与心理依赖相关的核心问题,推进和开创性地建立了与成瘾强度相关的 Morris 水迷宫动机测量模型,与成瘾易感性相关的新颖寻求、抑郁等行为学模型及除啮齿类动物之外的比较行为模型。在药物依赖及复吸等不同阶段,考察了成瘾相关的脑奖赏环路、核团、递质、受体不同亚型活性以及相关的基因调控等对成瘾行为的影响。应用基因芯片技术考察了重要的成瘾易感性相关基因序列在脑内的表达。用不同的应激或厌恶模型,探索了情绪状态与阿片类物质精神奖赏效应。同时,应用功

^{*}基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)“精神活性物质依赖的生物学基础及防治”(2003CB515400)资助项目

^{**}通讯作者: E-mail: Suin@psych.ac.cn; Tel: (010) 64877112

能性核磁共振技术,研究人类成瘾患者在脑核团水平的情绪异常反应等。目前,我们仍集中主要的注意力在环境相关记忆、自然奖赏与药物奖赏、长时程觅药动机、行为敏感化效应、以及易感性与遗传及环境因素的交互作用关系等研究领域,并已获得一些有意义的发现。

1 情绪相关学习、记忆在成瘾行为中的作用及其相关脑结构

1.1 负性情绪相关的学习记忆与药物成瘾

逃避药物戒断产生的负性情绪是产生强迫性觅药行为的主要原因。戒断状态下非条件性负性情绪的产生或条件性负性情绪的唤起,对成瘾行为的形成与发展过程起重要作用。我们以条件性位置厌恶 (conditioned place aversion, CPA) 为药物戒断产生负性情绪状态的行为模型,研究 CPA 形成和表达的相关脑结构及神经递质基础。结果发现,小剂量纳洛酮诱发吗啡处理大鼠产生 CPA 效应的同时在中央杏仁核 (CeA) 呈现 *c-fos* 表达的增加,说明 CeA 参与吗啡戒断诱发的非条件性负性情绪的产生^[1]。另外,在海洛因成瘾患者的功能核磁共振研究中也发现,负性情绪图片诱发腹内侧前额叶 (VMPFC) 异常激活,杏仁中央核激活程度反而减弱 (如图 1)^[2]。说明 VMPFC - CeA 环路参与吗啡戒断诱发的非条件性负性情绪的产生。

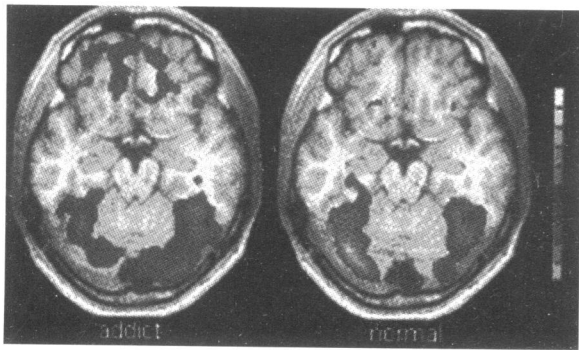


图 1 海洛因病人腹内侧前额叶对负性情绪图片反应的激活图 (引自文献^[2])

为了确认 CeA 中参与负性情绪产生的具体神经机制,我们采用 6-OHDA 特异性损毁 CeA 的多巴胺 (DA) 神经元,结果发现,损毁 CeA 的 DA 系统显著抑制 CPA 的形成 (如图 2),表明 CeA 的多巴胺系统参与 CPA 效应的获得^[3]。然后我们进一步研究参与 CPA 获得的具体 DA 受体亚型,发现拮抗

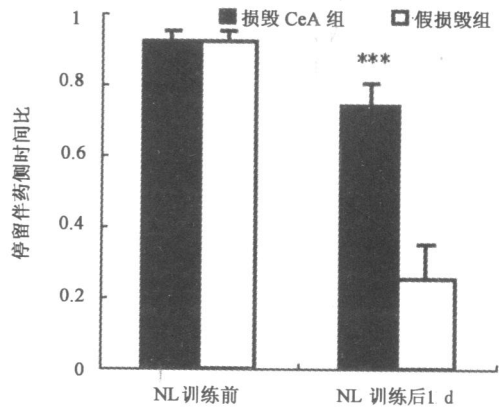


图 2 6-OHDA 对纳洛酮诱发吗啡处理大鼠 CPA 反应的影响 (引自文献^[3])

CeA 的 D_1 受体阻断 CPA 的形成,而阻断 D_2 受体没有明显作用^[4] (如图 3)。以上结果表明杏仁中央核的 D_1 受体参与非条件性负性情绪的产生。我们的研究还表明,除了 DA 系统外,谷氨酸系统也参与负性情绪的产生过程,N-甲基-D-门冬氨酸受体拮抗剂 MK-801 阻断急性吗啡戒断导致 CPA 效应的获得,但是并不影响此效应的表达^[5]。说明谷氨酸系统促进吗啡戒断导致厌恶性情绪的产生。而当厌恶性情绪产生后,其条件性唤醒不受谷氨酸系统的调控。条件性负性情绪的唤起与非条件性负性情绪的产生可能存在不同的神经机制,其具体作用机制有待进一步研究。

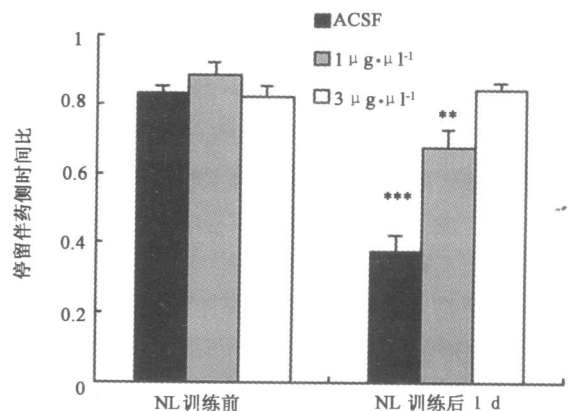


图 3 CeA 内给予 SCH23390 阻断阿片戒断诱发的 CPA 获得 (引自文献^[4])

抑郁症和药物成瘾存在着显著的共病现象。我们从情绪对学习记忆影响的角度,探讨抑郁对成瘾行为形成作用的机制。研究初步发现,抑郁状态削弱吗啡条件性位置偏爱 (conditioned place preference, CPP) 的

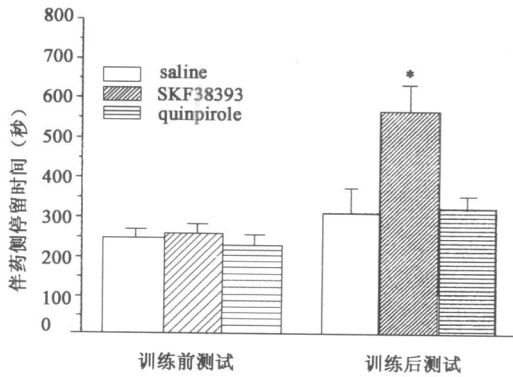


图 4 伏隔核注射多巴胺受体激动剂对抑郁状态下吗啡 CPP 建立的影响 (引自文献^[6])

建立;伏隔核注射 D₁ 受体激动剂 SKF38393 能显著逆转抑郁状态对吗啡 CPP 建立的影响, D₂ 激动剂 quinpirole 无明显作用 (如图 4); 苍白球区注射 D₁ 激动剂 SKF38393、D₂ 激动剂 quinpirole 都无明显作用^[6]。结果提示,抑郁对吗啡奖赏学习的弱化作用,是通过中脑腹侧盖 - 伏隔核中伏隔核 D₁ 受体介导的,而黑质 - 纹状体 DA 神经传导通路不参与其中过程。我们实验室关于抑郁与成瘾的相互作用及其机制更深入的研究正在进行当中。

1.2 正性情绪相关的学习记忆与药物成瘾

1.2.1 正性情绪记忆的巩固 追求成瘾药物产生的正性情绪体验是持续使用药物的始动因素。正性情

绪记忆的获得与巩固是成瘾产生的前提条件,基底外侧杏仁核在情绪相关行为记忆方面起重要作用。我们的实验以 CPP 研究正性情绪模型,探讨了基底外侧杏仁核的 DA 传入纤维,在吗啡 CPP 效应的记忆巩固中的作用。结果发现,吗啡 CPP 训练后立即给予选择性 D₁ 受体拮抗剂 SCH23390 干扰了多巴胺 CPP 记忆的巩固,而训练后 2 h 给药则不能干扰此记忆巩固过程^[7]。提示基底外侧杏仁核的 DA 活动性参与吗啡 CPP 的记忆巩固过程,基底外侧与中央杏仁核的 DA 受体在正性情绪记忆的提取与再巩固的作用正在研究当中。

1.2.2 正性情绪记忆表达相关的分子基础 精神奖赏 CPP 效应存在显著的个体差异。我们应用基因芯片技术,考察了高、低精神奖赏 CPP 表达大鼠脑内基因表达的差异。结果发现,45 条基因序列参与 CPP 效应的表达,其中 29 条基因序列在 D₁ 受体拮抗剂 SCH23390 作用下表达下调,并导致大鼠吗啡 CPP 效应显著下降 (如图 5)。在检测到的 29 条差异表达基因中,经聚类分析发现有两类大鼠吗啡精神奖赏效应的易感性基因,一类为编码细胞结构及非免疫类功能相关蛋白的序列,另一类为编码免疫功能相关蛋白的序列。提示吗啡作为外源性物质可调控免疫系统或神经内分泌功能,进而影响吗啡精神奖赏 CPP 效应。在上述 29 条差异表达基因序列中,7 条序列为未在 GENDBANK 中登录的新基因序列^[8]。

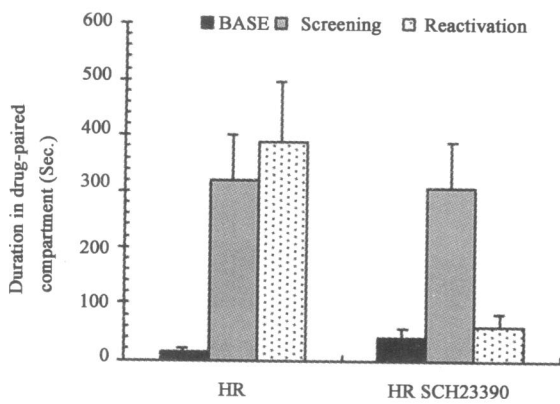
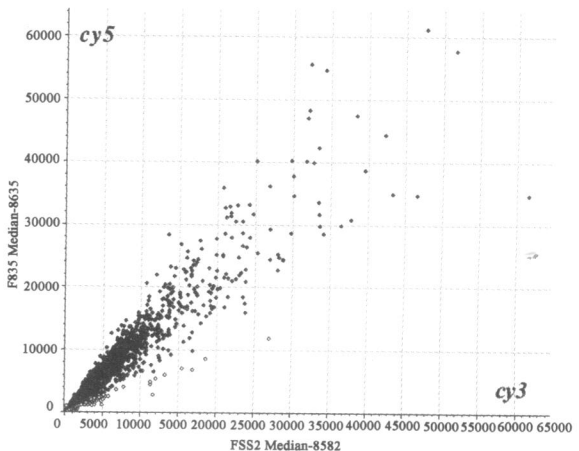


图 5 吗啡精神奖赏 CPP 效应高易感性大鼠在 SCH23390 干预下脑内基因表达的改变 (引自文献^[8])



1.2.3 阻断正性情绪产生的基因疗法 由于药物成瘾与自然奖赏过程存在许多共同的神经基础,寻找相对特异、对自然奖赏无明显影响的治疗药物非常困难。而正性情绪记忆的获得是成瘾产生的前提条

件,通过加速成瘾药物的代谢来降低其精神奖赏效应,是控制偶然用药过渡到强迫性觅药,治疗药物成瘾的有效途径。可卡因水解酶 (CocE) 能够加速可卡因的代谢,我们通过转基因技术制造 CocE cDNA 转染

大鼠,考察其对可卡因的代谢与行为效应的影响,结果发现大鼠血浆内酶活性在转染后 d5 - 7 增加到 3000 倍,浓度达到 $100 \text{ mU} \cdot \text{mL}^{-1}$,半衰期 33 h。此酶的活动性相当于 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 纯化可卡因水解酶的作用,可以

显著增强可卡因代谢,增加药物血浆清除率,降低可卡因的精神兴奋及其心血管效应 (如图 6)^[9]。上述结果提示,通过转基因技术加速成瘾药物代谢的基因治疗方法具有很好的临床应用前景。

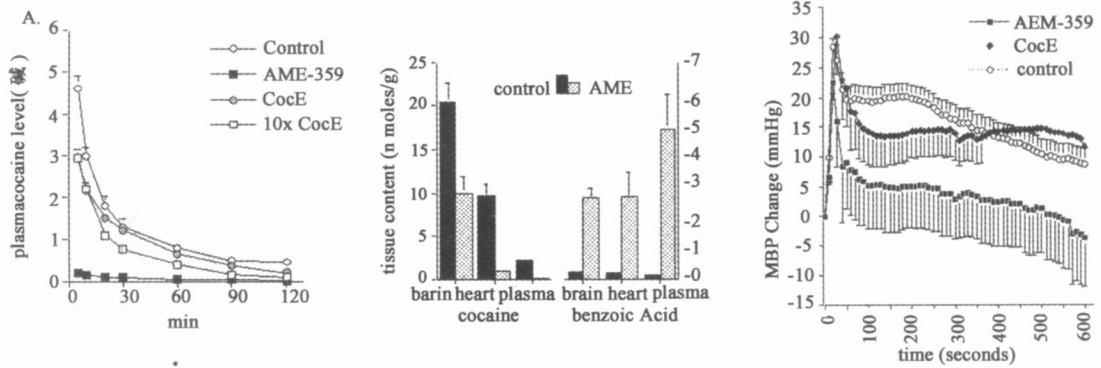


图 6 转染可卡因水解酶 cDNA 的大鼠可卡因代谢和行为效应的变化 (引自文献^[9])

1.3 小鸡成瘾相关的情绪性学习记忆的脑机制

虽然在药物成瘾的研究中常用哺乳类动物作为实验对象,但成瘾药物的作用在其它较低等的生物 (包括鸟类) 中也同样存在。并且小鸡视觉辨别力强,神经系统早熟,纹状体多巴胺系统非常发达,便于进行神经结构方面的研究。我们实验室建立了吗啡作用下小鸡的联想性学习记忆模型,将吗啡产生的精神奖赏效应与特定颜色的小珠建立联结,吗啡产生的精神运动兴奋性通过啄珠行为加以表现,用来考察成瘾相关学习记忆的神经生物学机制。研究结果表明,一日龄小鸡能够形成明显的吗啡 CPP 及产生吗啡精神运动兴奋性与行为敏感化。并且多巴胺转运体拮抗剂诺米芬新显著

增加吗啡处理小鸡的自发活动量,多巴胺 D_1 受体拮抗剂 SCH23390 能阻断吗啡诱导小鸡 CPP 的表达,而 D_2 受体拮抗剂雷氯必利没有作用^[10]。说明多巴胺 D_1 系统参与小鸡的成瘾效应。进一步研究发现,小鸡的旁嗅叶球 (LPO) 和中间内侧上纹状体腹核 (MHV) 在 CPP 及条件性精神兴奋性中具有重要作用,其中 LPO 的 D_1 和谷氨酸 NMDA 受体、MHV 的 NMDA 受体同时参与上述两种联想性学习 (如图 7),而 LPO 的 D_2 受体参与精神兴奋性的联想性学习,而 MHV 的 D_1 受体参与精神奖赏的联想性学习 (如图 8)^[11-12]。以上结果提示,吗啡精神奖赏作用的联想性学习和与条件性吗啡精神运动兴奋性的联想性学习之间存在着分离效应。

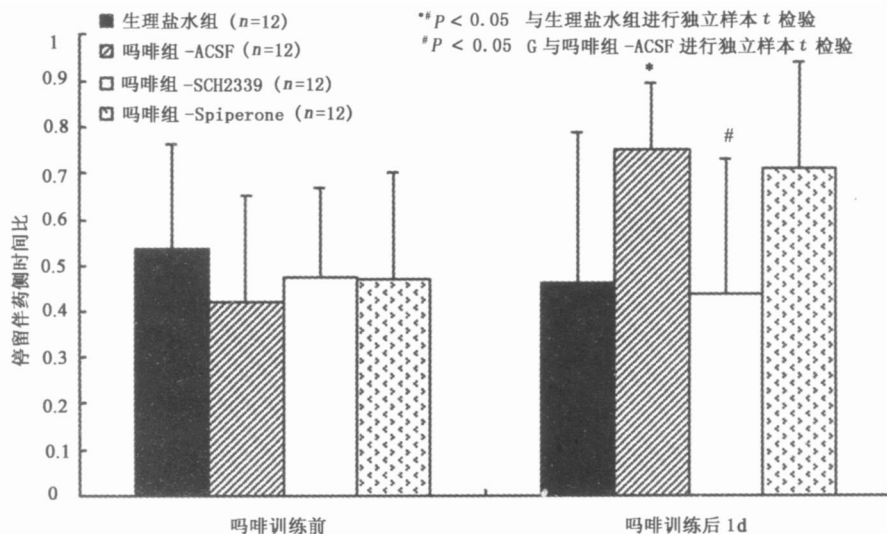


图 7 MHV、LPO 内注射 D_1 受体拮抗剂阻断吗啡 CPP 的获得 (引自文献^[10])

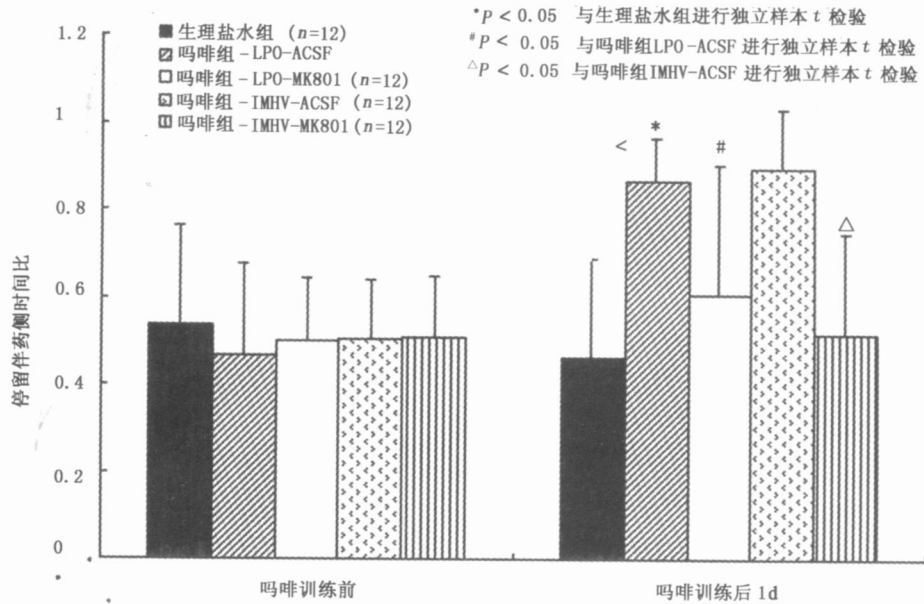


图 8 拮抗 LPO 和 MHV 的 NMDA 受体阻断吗啡 CPP 的获得 (引自文献^[11-12])

1.4 习惯学习记忆与药物成瘾

习惯记忆形成及表达是药物成瘾者觅药行为持续及加剧的重要原因。在经历长期的成瘾药物使用后,前额叶、侧纹状体等控制习惯记忆形成及表达行为的关键结构会发生长期功能改变。大鼠十字水迷宫反应学习(response learning)任务体现了习惯记忆建立过程。我们的研究表明,低 CPP 的动物更倾向于使用习惯策略;吗啡持续给药促进习惯记忆的表达,而对空间位置的学习及转换能力无明显影响^[13]。成瘾药物使用导致的习惯行为的改变,可能会对偶然用药转化到强迫性用药产生影响。关于习惯记忆与成瘾相互作用及机制目前正在进一步研究当中。

2 应激、易感性与药物成瘾

2.1 新颖寻求与成瘾药物易感性

新颖寻求是预测动物成瘾药物易感性的重要指标。但在新颖环境中动物运动的多少不能代表新颖寻求能力的高低,其中混杂着动物在新颖情景中应激反应性。为了更好研究新颖寻求与成瘾之间的关系,我们采用 Morris 水迷宫,通过连续适应排除动物对应激反应的差异性,然后在迷宫内加入新颖物体建立了测量新颖寻求的行为模型。研究表明,新颖寻求高的大鼠吗啡 CPP 效应更强,而新颖环境中的自发运动与吗啡 CPP 无明显的相关关系(如图 9),表明新颖寻求行为可以有效地预测动物的成瘾药物奖赏效应。进一步研究表明,不论是青龄期还是成

龄期新颖寻求高的大鼠都容易形成吗啡 CPP,或吗啡 CPP 效应更强,说明动物不同年龄发展阶段的新颖寻求都可以预测动物的成瘾性易感性^[14]。研究同时还发现,青龄期新颖寻求高的大鼠在成龄期后吗啡 CPP 效应更强(如图 10)^[15];这进一步说明新颖寻求行为可以有效地预测动物的成瘾药物奖赏效应。考虑到动物的新颖寻求行为和人类的感觉寻求行为有重要关联,存在着相同的生物学基础,上述研究结果为成瘾易感人群的早期发现、甄别和社会控制提供了一定的依据。

2.2 应激环境对药物成瘾的影响及机制

2.2.1 应激与成瘾药物的精神兴奋运动效应 应激不仅能诱发成瘾动物在戒断后的复吸,同时也促进成瘾现象的发生及发展。我们的研究表明,在轻微应激环境中自发运动性较高的大鼠(HR 与 LR 大鼠),对吗啡存在着更高的急性精神兴奋运动性,动物在更短的时间内产生行为敏感化反应。同时在连续给药下,动物保持在更高的精神兴奋状态。长程戒断后,应激反应性较高的动物,依然维持更高水平的精神运动兴奋效应^[16]。上述研究结果一致性地提示,对应激具有较高易感性的动物,其成瘾性更强,复吸的可能性更大。研究同时还发现,外源性行为应激,如社会拥挤程序,可以显著增加吗啡的急性精神兴奋效应,但存在明显的个体差异,其中 HR 大鼠吗啡精神兴奋效应增加程度更大,而 LR 大鼠不存在此效应(如图 11)。结果表明,应激程序不仅从整体上易化了吗啡的精神兴奋效

应,同时扩大了 HR 和 LR 大鼠在吗啡精神兴奋效应上原本存在的个体差异性^[17] (如图 12)。这些研究结果

提示,先天和后天的共同作用,决定了动物对成瘾药物的最终的易感性。

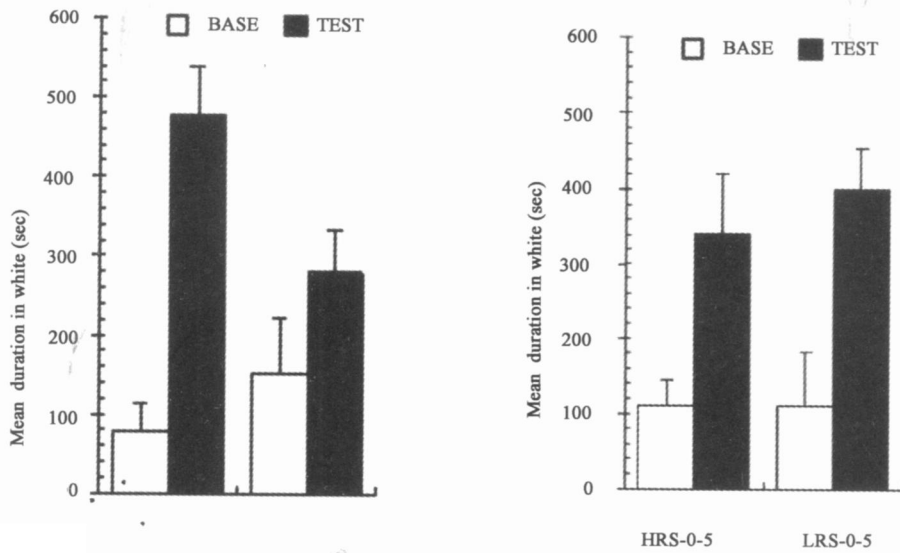


图 9 新颖寻求与自发运动与吗啡 CPP效应的关系 (引自文献^[14])

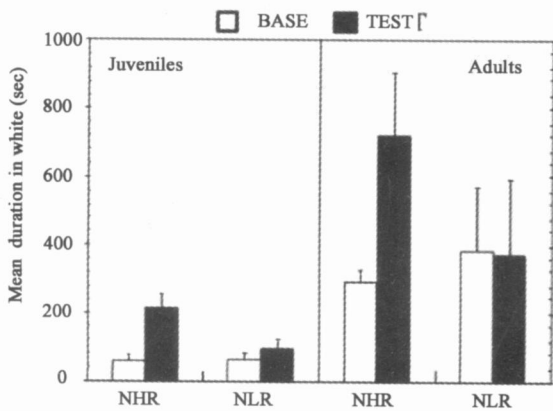


图 10 青龄期新颖寻求高低与大鼠成龄期后吗啡 CPP效应的关系 (引自文献^[15])

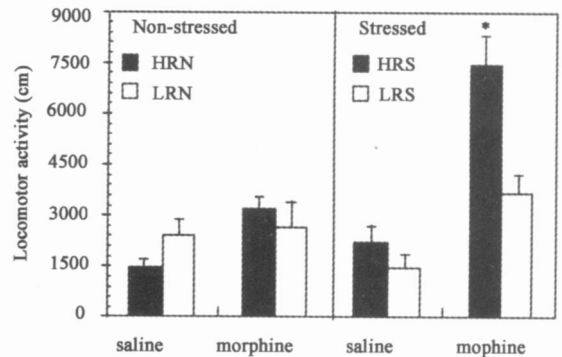


图 12 应激对 HR 和 LR 大鼠在吗啡精神兴奋效应上个体差异性的影响 (引自文献^[17])

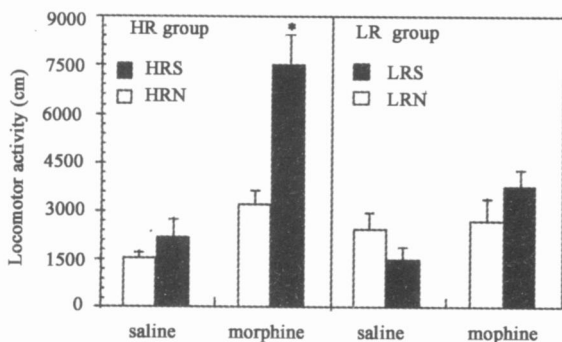


图 11 大鼠自发运动与吗啡作用下急性精神兴奋效应的关系 (引自文献^[16])

2.2.2 应激调控觅药动机的中枢机制 强迫性觅药行为是成瘾的本质特征。我们实验室根据觅药动机与逃生动机对抗的原理,首次建立了 Morris 水迷宫量化觅药动机模型。该模型通过求生与觅药动机的对抗,测量成瘾大鼠强迫性用药行为的强度。结果发现,在成瘾的早期阶段,吗啡和皮质酮反复同时用药,大鼠寻找站台的潜伏期显著延长,大鼠逃生行为减弱,并导致了戒断后吗啡持续觅药行为增强 (如图 13)^[18]。提示应激状态增强了动物的觅药动机。

海马是调节应激反应的关键脑区,海马神经元的突触可塑性的变化在强迫性觅药行为的产生与触

发中起重要作用。我们进一步研究应激和吗啡对活体动物海马 CA1区突触效能的影响,探讨应激调节觅药动机的中枢神经机制。结果表明,应激易化了低频刺激导致的突触效能降低,而急性吗啡却导致了突触效能增强。值得注意的是,应激使急性吗啡的效应从突触效能增强转变成了突触效能抑制,并且阻碍了低频刺激诱导的突触效能降低。这种突触

可塑性可被糖皮质激素受体拮抗剂 RU38486 或 NMDA 受体拮抗剂 AP - 5 阻断。慢性吗啡成瘾后,急性吗啡所致的突触效能增强和应激易化的突触效能均降低,但应激后急性吗啡导致的突触效能降低没有改变 (如图 14)^[18]。上述结果提示,在应激条件下,海马突触可塑性对阿片类药物成瘾异常记忆的形成和发展中起着关键性作用。

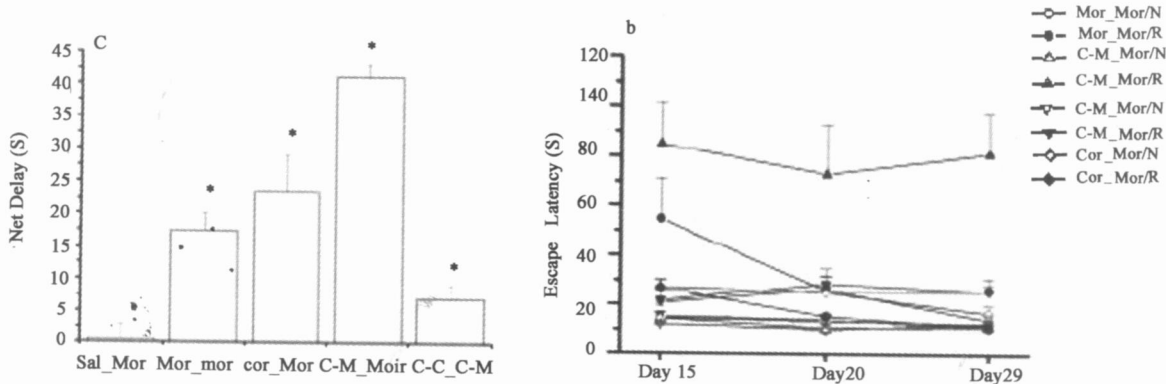


图 13 反复吗啡和皮质酮的共同处理后对大鼠的逃避行为的影响(引自文献^[18])

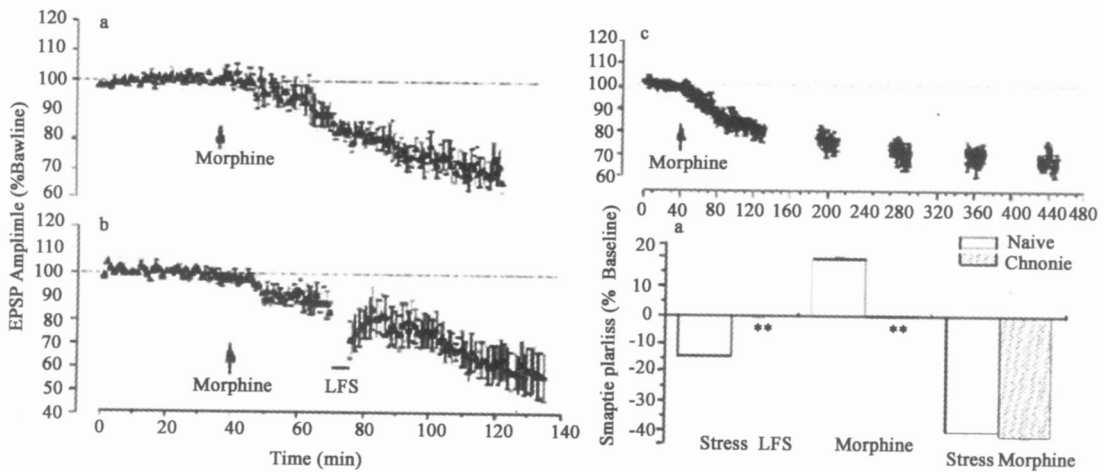


图 14 应激对吗啡作用下突触效能的影响(引自文献^[18])

2.2.3 皮质酮参与应激调控药物成瘾过程 应激可以在下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴 (HPA) 不同层次上影响成瘾药物的精神兴奋性。我们的研究表明,急性注射皮质酮促进吗啡的急性精神运动,多次注射皮质酮对吗啡的行为敏感化效应没有影响^[19];束缚应激增加吗啡的精神运动兴奋性,但对吗啡的条件性精神兴奋性、行为敏感化无显著影响^[20]。结果提示,皮质酮在急性精神运动中起重要作用,但不参与行为敏感化过程。应激在 HPA 轴其他层次上调控成瘾药物行为效应的机制有待进一步研究。

3 自然奖赏与成瘾药物奖赏相关记忆的比较研究

自然奖赏与成瘾药物奖赏的比较研究,可以揭示成瘾的特异性神经过程,并进一步发现两者共同与分离的神经机制。然后选择性干预成瘾药物的异常奖赏效应,避免对自然奖赏功能的影响,可为临床成瘾行为治疗提供依据。我们的研究表明,大鼠经过条件性训练,对吗啡与食物奖赏记忆的获得没有显著差异,但对吗啡奖赏记忆保持的时间更长^[21]。成瘾药物所引起的异常学习记忆可能是导致成瘾长期存在的重要原因。研究还发现,纳洛酮显著增强

大鼠的吗啡 CPP 效应,但对食物 CPP 没有影响; NMDA 受体拮抗剂 MK - 801 完全抑制吗啡 CPP 的表达,但增强食物 CPP 的表达 (如图 15);MK - 801 能显著降低纳洛酮对吗啡 CPP 表达的增强作用^[22]。这些证据提示,内源性阿片或谷胺酸系统对自然和药物奖赏记忆的调控存在机制上的分离。

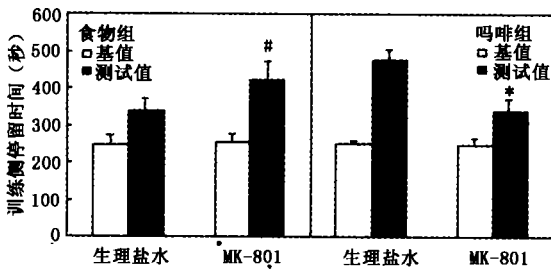


图 15 外周注射 MK - 801 促进食物 CPP 表达抑制吗啡 CPP 表达 (引自文献^[22])

中枢机制的研究进一步表明, MK - 801 对食物 CPP 表达的促进作用是通过外侧下丘脑 NMDA 受体来调节的,而 MK - 801 抑制吗啡渴求通过调节伏隔核 NMDA 受体来实现的^[23]。同时还发现,外侧下丘脑到伏隔核的黑色素聚集素 (MCH) 投射,对食物与吗啡渴求存在相反的调节作用。激活伏隔核的 MCH 受体促进食物 CPP,抑制吗啡 CPP (如图 16)。结果提示,外侧下丘脑到伏隔核的 MCH 投射参与食物与成瘾药物渴求的表达^[24]。推测外侧下丘脑的 MCH 投射可能是食物渴求发动与终止负反馈环路的重要环节之一。MCH 在治疗阿片类药物成瘾以及肥胖症等方面,具有一定的应用潜力。

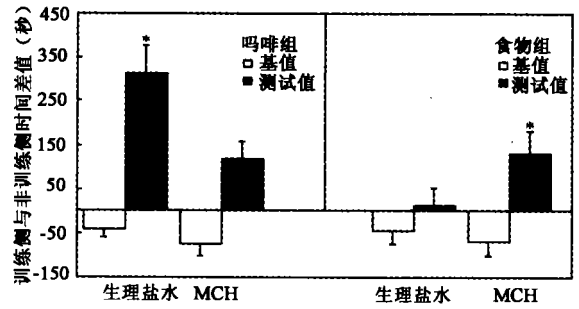


图 16 伏隔核注射 MCH 促进食物 CPP 表达抑制吗啡 CPP 表达 (引自文献^[24])

4 研究展望

许多研究证明,成瘾相关的记忆的异常表达是药物成瘾长期存在的重要原因^[25]。已经形成的成瘾相关记忆可逆性的变化是目前成瘾研究的热点之一,包括几个方面的问题:(1)既然成瘾记忆的形成是一个动态的过程,什么因素能够促进记忆的巩固,具体的作用机制是什么?(2)基于临床治疗的意义,已经形成的成瘾记忆在什么状态下可以削弱或删除?具体作用机制是什么?(3)相对于自然奖赏相关的记忆,成瘾相关记忆的神经机制是否有特异性?针对这些问题研究已经取得重大进展,初步明确成瘾相关记忆在一定条件下是可以改变的,并且与一般的空间或情绪记忆的机制存在差异^[26-29]。但具体作用机制尚存在分歧,有待进一步研究。

致谢:感谢课题组其他成员:杨晓燕、须卫、谭北平、罗小景、肖琳、刘杰、王冬梅、鞠平、刘彩谊、白云静、鲍云非在本研究中付出的辛勤劳动!感谢合作单位中科院昆明动物研究所的徐林研究员和杨雅博士,以及美国 Department of Molecular Pharmacology, Mayo Clinic 的高杨博士与 S. Brimijoin 教授。

5 参考文献

[1] 须卫, 罗小景, 谭北平, 等. 纳洛酮诱发吗啡成瘾大鼠 CPA 模型及影响因素 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2004, 10(2): 105 - 109

[2] 罗小景, 隋南. 阿片药物依赖的神经机制—内侧前额叶与药物的心理依赖 [D]. 博士研究生学位论文, 2005

[3] Xu Wei, Tan Beiping, Li Yonghui, et al Effects of dopaminergic lesion of central nucleus of amygdala on acquisition of conditioned place aversion in morphine - treated rats [J]. J Psychopharmacol, submitted

[4] 须卫, 隋南. 杏仁中央核多巴胺系统对阿片戒断诱发负性情绪获得的影响 [D]. 博士研究生学位论文, 2003

[5] Liu Caiyi, Li Yonghui, Zheng Xigeng, et al MK801 blocks acquisition but not expression of conditioned opiate withdrawal in acute - dependent rats [J]. Behav Process, submitted

[6] 刘杰, 隋南. 抑郁状态对吗啡 CPP 建立的影响及其神经机制 [D]. 硕士研究生学位论文, 2005

[7] 王冬梅, 李杰, 白云静, 等. 基底外侧杏仁核的多巴胺受体活性对吗啡 CPP 记忆巩固的影响 [J]. 心理学报, 待发表

- [8] 郑希耕, 隋南. 大鼠成瘾易感性行为学特征及脑内相关基因表达的研究 [D]. 博士研究生学位论文, 2003
- [9] Gao Yang, Atanasova E, Sui Nan, et al Gene transfer of cocaine hydrolase suppresses cardiovascular responses to cocaine in rats [J]. Mol Pharmacol, 2005, 67 (1): 204 - 211
- [10] 肖琳, 谭北平, 隋南. 诺米芬新对慢性吗啡处理后小鸡自发活动量的影响 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2003, 12 (3): 173 - 176
- [11] 肖琳, 谭北平, 李勇辉, 等. 多巴胺 D₁ 受体参与吗啡介导的小鸡条件性位置偏爱的表达 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2004, 13 (2): 96 - 99
- [12] Liu Jie, Xiao Lin, Sui Nan Effect of SCH23390, spiperone and MK - 801 into MHV and LPO on acquisition of morphine - induced conditioned place preference in day - old chicks [J]. Pharmacol Biochem Behav, submitted
- [13] 鞠平, 隋南. 大鼠学习策略的个体差异与吗啡条件性位置偏爱的关系 [J]. 心理学报, 待发表
- [14] Zheng Xigeng, Ke Xue, Tan Beiping, et al Susceptibility to morphine place conditioning: relationship with stress - induced locomotion and novelty - seeking behavior in juvenile and adult rats [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2003, 75 (4): 929 - 935
- [15] Zheng Xigeng, Tan Beiping, Luo Xiaojing, et al Novelty - seeking behavior and stress - induced locomotion in rats of juvenile period differentially related to morphine place conditioning in their adulthood [J]. Behav Process, 2004, 65 (1): 15 - 23
- [16] 郑希耕, 李勇辉, 罗小景, 等. 吗啡行为及条件性行为敏感化效应及其个体差异 [J]. 心理学报, 2005, 37 (3): 357 - 361
- [17] Zheng Xigeng, Li Yonghui, Luo Xiaojing, et al Social crowding sensitizes high - responding rats to psychomotor stimulant effects of morphine [J]. Pharmacol Biochem Behav, 2004, 79 (2): 213 - 218
- [18] Yang Ya, Zheng Xigeng, Wang Yongfu, et al Stress enables synaptic depression in CA1 synapses by acute and chronic morphine: possible mechanisms for corticosterone on opiate addiction [J]. J Neurosci, 2004, 24 (10): 2412 - 2420
- [19] 李勇辉, 郑希耕, 罗小景, 等. 皮质酮对吗啡条件性位置偏爱及条件性精神运动获得的影响 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2004, 13 (3): 183 - 186
- [20] 王冬梅, 李勇辉, 郑希耕, 等. 皮质酮对吗啡急性精神运动兴奋性及行为敏感化的影响 [J]. 中国心理卫生杂志, 2006, 20 (1): 32 - 34
- [21] 李勇辉, 郑希耕, 鞠平, 等. 吗啡、食物诱导的条件性位置偏爱获得与保持的比较 [J]. 中国科学院研究生院学报, 2005, 22 (4): 467 - 471
- [22] 李勇辉, 郑希耕, 王冬梅, 等. 纳洛酮、地草西平 (MK - 801) 对大鼠食物渴求的影响 [J]. 心理学报, 2005, 37 (3): 357 - 361
- [23] Li Yonghui, Zheng Xigeng, Bai Yunjing, et al Opposite effects of MK - 801 on the expression of food and morphine - induced conditioned place preference in rats [J]. J Psychopharmacol, 2006, 20 (1): 40 - 46
- [24] Li Yonghui, Bai Yunjing, Zheng Xigeng, et al Lateral hypothalamic neuropeptide melanin concentrating hormone acts in the nucleus accumbens to exert opposite control on morphine and food seeking behaviors in rats [J]. Neuropsychopharmacology, submitted
- [25] Nestler EJ. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory [J]. Neurobiol Learn Mem, 2002, 78 (3): 637 - 647
- [26] Milekic MH, Brown SD, Castellini C, et al Persistent disruption of an established morphine conditioned place preference [J]. J Neurosci, 2006, 26 (11): 3010 - 3020
- [27] Lee JL, Di Ciano P, Thomas KL, et al Disrupting reconsolidation of drug memories reduces cocaine - seeking behavior [J]. Neuron, 2005, 47 (6): 795 - 801
- [28] Miller CA, Marshall JF. Molecular substrates for retrieval and reconsolidation of cocaine - associated contextual memory [J]. Neuron, 2005, 47 (6): 873 - 884
- [29] Valjent E, Corbille AG, Bertran - Gonzalez J, et al Inhibition of ERK pathway or protein synthesis during reexposure to drugs of abuse erases previously learned place preference [J]. Proc Natl Acad Sci, 2006, in press

收稿日期: 2006 - 05 - 08