

[综述]

环境对成瘾药物精神运动兴奋性的调控及其机制*

李勇辉 郑希耕 肖琳 隋南**

(中国科学院心理研究所心理健康重点实验室, 北京, 100101)

精神运动(psychomotor) 是精神或心理因素诱发的对环境刺激进行感觉运动整合而产生的运动, 其具体运动形式随环境变化而变化^[1]。大鼠的精神运动兴奋性表现为在相对狭窄封闭环境内水平运动量和竖立运动量的增加或反复小幅度的刻板运动(咀嚼、舔、摇头等)。精神运动可能是定向行为、探究行为的一种表现形式, 其意义在于不断探索环境, 以便趋近环境中特征凸显的物体。因此, 精神运动是一种有目的、有意义的运动, 不同于由躯体运动中枢直接驱动的简单运动。

精神运动的产生与中脑腹侧被盖区(VTA) - 伏隔核(NAc) 多巴胺系统以及黑质(SNc) - 尾壳核(CPu) 多巴胺系统的激活有关。精神兴奋剂(可卡因、苯丙胺)、中枢神经抑制剂(阿片、酒精)、大麻、尼古丁、巴比妥类药物等大多数成瘾药物都能作用于VTA- NAc、SNc- CPu 多巴胺系统产生精神运动效应。表明精神运动兴奋性是成瘾药物的共同特性^[1]。另外, 成瘾药物也作用于中脑边缘皮质多巴胺系统[(VTA- NAc、SNc- CPu、VTA- NAc- 内侧前额叶(mPFC))] 产生奖赏效应^[2]。因此, 成瘾药物的精神运动兴奋性与奖赏效应有共同(至少部分相同) 的神经生物学基础^[1]。反复、间歇注射成瘾药物导致精神运动效应逐步增加的现象称之为精神运动敏感化或行为敏感化。精神运动敏感化伴随着奖赏敏感化^[3]。奖赏系统的敏感化与成瘾密切相关。

药物成瘾的形成是一个从偶然使用药物过渡到强迫性使用药物的过程, 伴随着脑内相关神经系统发生适应性变化, 其中与奖赏密切相关的中脑边缘皮质多巴胺系统(伏隔核相关环路) 的敏感化是成瘾形成的核心环节^[4], 成瘾药物如何使这一系统发生变化? 该系统的变化对心理机能产生什么样的影响以致出现强迫性用药行为? 强迫性用药行为一旦形

成便长期存在的原因是什么? 研究这些问题是揭示成瘾脑机制的关键。由于精神运动兴奋性是成瘾药物的共性, 且与奖赏有相同的神经生物学基础, 精神运动兴奋性敏感化的持久性及复杂性与药物成瘾的长期性及复杂性可能存在某种因果联系。因此, 研究药物成瘾过程中精神运动兴奋性是揭示成瘾机制较好的切入点。

1 环境的新颖程度对精神运动兴奋性的影响

大鼠的精神运动兴奋性主要通过自发活动模型(locomotor activity, LA) 及旋转行为(rotation) 模型来测量。无论是初次接触成瘾药物产生的急性精神运动效应, 还是药物反复处理产生的行为敏感化效应都不只是成瘾药物直接药理作用的表现, 而是药物与环境交互作用的结果。环境对成瘾药物精神运动的影响主要表现在两个方面, 一是新颖程度调节急性效应及行为敏感化形成, 另一个是匹配与非匹配环境对行为敏感化表达的调控。

1.1 新颖环境促进成瘾药物的急性精神运动效应

研究表明, 在物理特征完全相同的新颖与熟悉环境(如饲养笼) 中, 新颖环境中注射苯丙胺、吗啡、可卡因产生的旋转行为或自发活动量显著大于熟悉环境中注射相同剂量的药物产生的运动量^[5- 12], 说明新颖环境促进成瘾药物的急性精神运动兴奋性。

新颖环境促进成瘾药物的精神运动兴奋性是环境与药物交互作用的结果, 但交互作用发生在什么层面尚未清楚。首先, 新颖环境对成瘾药物的药代动力学没有影响, 新颖、熟悉环境下腹腔注射 2.0 mg·kg⁻¹ 的苯丙胺, 动物血浆、纹状体的苯丙胺浓度差异不显著^[9], 说明两种环境下苯丙胺的吸收、分布和生物利用率没有差异。

新颖环境对成瘾药物(如苯丙胺) 的基本药理作用没有影响, 苯丙胺的主要药理作用是增加 NAc 相关环路的多巴胺转运量。新颖、熟悉环境中静脉注射 0.5 mg·kg⁻¹ 的苯丙胺, 伏隔核核心区(core)、壳区(shell) 以及尾状核喙部(rostral)、尾部(caudal) 的多巴胺浓度没有显著差异^[6, 13, 14]; 说明新颖环境对纹状体

* 本研究受国家自然科学基金项目(30170324), 重点项目(30230130)

中科院知识创新工程项目(KSCX2-SW-204-02), (KSCX-2-03) 资助

** 通讯作者: E-mail: Suin@psych.ac.cn Tel: (010) 64850858

上苯丙胺的药理作用没有影响。此外,伏隔核、尾状核多巴胺浓度变化的时间特征(20-40 min 达到峰值)与旋转行为的时间特征(40-100 min 为高峰期)不一致;并且旋转行为的数量与伏隔核多巴胺的浓度相关不显著^[13]。以上说明新颖环境促进成瘾药物的精神运动兴奋性不是通过药物的基本药理作用实现的。

既然突触前成瘾药物的药代动力学、药理学不受新颖环境影响,那么突触后神经元活动可能有差异。即刻早期基因(immediate early genes, IEGs)的表达与否及表达量的大小是反映神经元激活程度的灵敏指标^[15]。研究表明,新颖环境中注射苯丙胺或可卡因,尾状核、伏隔核(核区)、基底外侧杏仁核、内侧前额叶皮层和感觉运动皮层 c-fos 表达程度(光密度的大小)显著高于单纯新颖环境以及熟悉环境药物作用下 c-fos 的表达程度^[6, 12, 16],而中央杏仁核、终纹床核卵形亚区新颖环境中给药 c-fos 表达程度显著低于熟悉环境^[16]。说明新颖、熟悉环境中药物作用下不同核团神经元激活程度差异显著。不仅如此,同一核团不同区域 c-fos 的表达也存在显著性差异。新颖环境中注射成瘾药物只有尾状核尾侧的 c-fos 光密度显著大于单纯新颖环境与熟悉环境药物作用二者 c-fos 光密度之和^[6];同一区域内不同神经元的激活也有特异性,熟悉环境中纹状体只有 D₁ 受体神经元 c-fos 表达,而新颖环境中成瘾药物作用下不仅 D₁ 受体神经元 c-fos 表达(程度大于熟悉环境),而且 D₂ 受体神经元 c-fos 也表达^[17]。证明新颖与熟悉环境中成瘾药物作用下中脑边缘多巴胺系统相关环路神经元激活程度(c-fos 表达)有显著性差异,神经环路、神经元的激活程度取决于成瘾药物与环境的交互作用。

但 c-fos 的表达程度与精神运动兴奋性关系复杂,新颖环境中腹腔注射 2.0 mg·kg⁻¹ 苯丙胺,尾状核 c-fos 的表达的程度与旋转行为存在显著正相关,但伏隔核、皮层 c-fos 的表达程度与旋转行为相关不显著^[6]。说明尾状核可能是调节旋转行为的关键区域,相关环路的神经信号在此会聚决定旋转行为的高低。此外,新颖环境中药物作用下尾状核 c-fos 的分布特征是从喙侧向尾侧表达程度依次增强,与新颖环境中药物作用下感觉皮层 c-fos 的分布特征相似,而躯体感觉皮层的激活可以诱导纹状体 c-fos 的表达,并且纹状体 c-fos 的表达需要突触后天门冬氨酸(NMDA)受体的激活^[9],表明新颖环境中成瘾药物作用下尾状核 c-fos 表达的增加可能

是通过皮层的谷氨酸传入纤维调节的。新颖环境中皮层到纹状体的谷氨酸纤维促进尾状核 c-fos 的表达是精神运动兴奋性增加的可能机制。但仍需实验进一步证实。

1.2 新颖环境促进行为敏感化的形成和表达

行为敏感化的形成和表达可以通过几种方法测量:(1)组内比较,比较同一组第一次给药与最后一次给药运动量是否有显著性差异;(2)线性回归分析,对给药过程中的运动量进行回归分析,回归系数显著大于零说明形成敏感化,回归系数的大小反映敏感化的程度;(3)组间比较,对照组与给药组训练结束后,戒断一段时间后给予相同剂量的药物点燃,比较两组运动量差异;(4)剂量-效应曲线偏移程度,比较反复药物处理前、后同一剂量系列(如,0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 mg·kg⁻¹)的药物剂量-效应曲线偏移方向,剂量-效应曲线左移说明敏感化形成。

大量研究证明,新颖环境促进行为敏感化的形成。新颖环境中反复腹腔注射苯丙胺、可卡因和吗啡产生的行为敏感化显著大于熟悉环境相同剂量药物产生的行为敏感化^[5, 10];当以遥控静脉注射替代腹腔注射,消除预测给药的环境线索(实验者的出现、捉拿动物、针刺入皮肤)后,新颖环境仍然产生显著的行为敏感化,而熟悉环境中相同的处理不产生行为敏感化^[18-20]。剂量-效应研究表明,反复注射很小剂量的药物无论是新颖还是熟悉环境都不形成行为敏感化,高剂量的药物两种环境中都形成行为敏感化,只有低到中剂量的药物的行为敏感化效应新颖环境大于熟悉环境^[9],说明新颖环境的作用是向左水平移动剂量效应曲线,新颖环境中苯丙胺(0.75、1.5、3.0、6.0 mg·kg⁻¹)的剂量-效应曲线偏移程度是熟悉环境的 2.6 倍^[9]。

新颖环境促进行为敏感化的机制尚不明了。行为敏感化效应的增加可能来源于新颖环境相关线索产生的条件反应(随给药次数增加而逐渐增大)。有研究表明相同的腹腔给药程序新颖环境中的条件反应大于熟悉环境的条件反应,与此相应的是新颖环境的行为敏感化大于熟悉环境的行为敏感化^[5, 9];消除腹腔给药时预测药物注射的线索后,熟悉环境不再产生条件反应,同时也不能形成行为敏感化;而新颖环境仍然产生条件反应,形成显著的行为敏感化^[8, 18]。表面看来似乎支持新颖环境中行为敏感化效应的增加来源于逐渐增加的条件反应。但仔细分析条件反应和行为敏感化效应的特点便可发现两者是分离的:首先,两者到达峰值的时间不一致,条件

反应在刺激呈现 15 min 内达到最大值, 然后迅速下降。行为敏感化效应的峰值在刺激呈现 30 min 左右出现(此时条件反应已消失), 并且能维持较长的时间; 其次, 二者大小不相称, 条件反应的大小仅占新颖环境中行为敏感化大小的 10% 左右, 不足以解释新颖、熟悉环境中行为敏感化效应的差值, 并且二者相关不显著^[21]。

另外, 通过适当的行为程序也可证明环境线索产生的条件反应与行为敏感化是分离的: 熟悉环境中注射成瘾药物的同时给予新的单一或复合刺激(声、光、气味等), 使这些线索与药物建立连接产生与新颖环境类似的条件反应, 即两种环境都能产生明显的条件反应, 但在熟悉环境加新线索的情境中行为敏感化效应显著低于新颖环境中的行为敏感化效应^[21]; 反过来, 新颖环境中适应 1 h 或 6-8 h 后再注射药物, 环境线索不能诱发条件反应, 即两种环境都不产生条件反应, 但新颖环境加适应程序仍能形成显著的行为敏感化, 而熟悉环境不能形成行为敏感化^[8]。以上事实进一步证明新颖环境线索通过经典条件反射方式产生的条件反应不足以解释新颖环境行为敏感化效应的增加, 条件反应不是新颖环境中行为敏感化效应增加的必要条件。

新颖环境促进行为敏感化也可能与应激(新颖环境相当于应激源)产生的神经内分泌反应有关。最典型的应激反应就是下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统(HPA 轴)激活产生皮质酮(啮齿类动物)。皮质酮能促进伏隔核多巴胺的合成与释放^[22], 伏隔核的多巴胺神经元参与行为敏感化。因此, 皮质酮可能参与新颖环境促进行为敏感化。研究表明, 肾上腺皮质切除的动物反复注射苯丙胺不能形成行为敏感化; 急性或反复注射皮质酮拮抗剂美替拉酮(metyrapone)可抑制苯丙胺、可卡因行为敏感化的形成^[23]; 说明皮质酮水平的升高是应激状态下行为敏感化效应增加的必要条件; 但 Badiani 等的实验表明肾上腺皮质切除后新颖环境中苯丙胺的行为敏感化效应仍然显著大于熟悉环境的行为敏感化效应, 切除后给与不给外源性皮质酮动物新颖环境中的行为敏感化程度没有显著性差异^[11]。说明皮质酮的有无及水平的高低不是新颖环境中行为敏感化效应增加的必要条件。因此, 由于个体差异、动物模型、敏感化指标、药物剂量、注射时间及程序等相关因素的差异, 关于皮质酮的水平与新颖环境中行为敏感化效应增加的关系结论不一致, 有待于进一步研究。

新颖环境中促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)

分泌增加; 脑室反复注射 CRH 能促进苯丙胺的行为敏感化, 注射 CRH 抗血清减弱苯丙胺的行为敏感化^[11]。因此, 新颖环境促进行为敏感化也可能通过促进 CRH 的释放实现的。但新颖、熟悉环境中 CRH 的变化与行为敏感化之间关系的研究未见报道。

新颖、熟悉环境中行为敏感化在行为上的差异应当在神经生物学水平有所体现。已有研究表明行为敏感化状态下, 伏隔核多巴胺转运显著增加, 突触的形态结构发生明显改变^[24], 但新颖、熟悉环境中药物作用下神经敏感化程度(neural sensitization)的比较未见报道。此外, 新颖环境中精神运动相关核团 c-fos 表达程度显著大于熟悉环境^[19], c-fos 等即刻早期基因是其他基因的转录因子, 能调控其他基因的表达, 从而导致蛋白质合成、突触结构等长时程变化的差异。但新颖、熟悉环境中敏感化状态下动物的 c-fos 表达差异, 以及 c-fos 的表达差异与行为敏感化效应的关系未见报道。

2 药物匹配环境对行为敏感化表达的调控

2.1 情境特异性行为敏感化

行为敏感化的形成与否受环境调节, 已形成的敏感化在行为上是否表达也受药物伴随环境的调控, 即行为敏感化的表达具有情境特异性。

在情境特异性敏感化研究范式中, 包括匹配组(paired group)、非匹配组(unpaired group)和对照组。匹配组动物在饲养笼中注射生理盐水, 隔一段时间后将动物从饲养笼转移到测试箱注射成瘾药物; 非匹配组动物在饲养笼中注射成瘾药物, 测试箱中注射生理盐水; 对照组动物两种环境中都注射生理盐水。训练结束后戒断一段时间, 然后 3 个组都在测试箱中用相同剂量的药物点燃。匹配组训练、测试都在同一个环境(测试箱), 而非匹配组训练、测试在不同的环境中进行。测试箱对于匹配组而言是匹配环境, 对非匹配组则是非匹配环境。研究表明不论是低剂量少数几次给药, 还是大剂量反复多次给药, 匹配组动物的行为敏感化程度显著大于非匹配组动物^[25, 26]。尽管匹配组、非匹配组接受的药物处理完全相同, 但只有匹配组表现出显著的行为敏感化。说明行为敏感化的表达具有情境特异性。

非匹配环境中动物未表现出行为敏感化, 可能原因有二: 一是在反复给药的过程中没有形成敏感化; 二是敏感化已经形成只是不能表达。大量事实证明, 神经敏感化的形成不依赖药物注射环境。反复注射成瘾药物后伏隔核、尾状核多巴胺的流量显

著增加;突触后 D₁ 受体敏感性显著增加;伏隔核、内侧前额叶皮层相关突触结构发生显著改变^[24]。此外,在麻醉动物、离体脑片上都发现存在神经敏感化现象^[25]。以上事实说明反复注射成瘾药物能够产生神经敏感化,神经敏感化的形成不依赖药物的注射环境。

为了进一步证明非匹配组动物敏感化已经形成只是不能表达,对训练程序稍做修改,增加一个与饲养、测试环境不同的第三环境(the third world)。非匹配组在饲养笼注射生理盐水,第三环境中注射成瘾药物,点燃前不接触测试箱,其他处理不变。这样无论是匹配组还是非匹配组都是在新颖环境中注射药物,可以排除环境新颖程度对敏感化形成的影响。戒断后,非匹配组的一半动物在测试箱中给药点燃,非匹配组的另一半动物在第三环境中给药点燃。结果表明,第三环境点燃的非匹配组动物行为敏感化程度显著大于对照组;测试箱中点燃的非匹配组动物行为敏感化程度与对照组没有显著性差异^[25]。说明非匹配组动物敏感化已经形成,但在非匹配环境(测试箱)不表达,只在药物匹配环境(第三环境)表达。进一步证明行为敏感化表达的情境特异性不是形成的差异而是表达的差异。

2.2 环境调节行为敏感化表达的机制

测试环境中匹配组与非匹配组行为敏感化的表达差异可能原因有三,一是匹配环境相关线索促进匹配组动物行为敏感化的表达;二是非匹配环境相关线索抑制非匹配组动物行为敏感化的表达;三是两种情况同时存在。

匹配环境中能产生条件反应,而非匹配环境中不能产生条件反应。因此,匹配组与非匹配组行为敏感化的差异自然被归结为两个组条件反应的差异。实验证明,测试环境中注射生理盐水匹配组产生条件反应,经过熄灭(extinction)程序后,匹配组条件反应消失,药物点燃产生的行为敏感化效应显著下降^[27]。Jodogne 等发现 HR (high responder) 动物匹配组经熄灭程序后条件反应消失,行为敏感化效应完全消失^[28]。说明条件反应是匹配环境表达出的行为敏感化效应的成分。但大量事实表明条件反应不是行为敏感化的主要成分,尽管条件反应参与行为敏感化的表达,但二者的大小不相称,而且条件反应持续时间与行为敏感化到达峰值的时间不匹配^[25]。此外,通过行为程序也能证明条件反应与行为敏感化的表达是分离的,训练过程中对程序稍做修改,增加一个多环境(multiple world)组,该组每次

都在不同的环境中注射成瘾药物,药物不和某一具体的环境匹配,戒断后在测试箱给药点燃能产生显著的行为敏感化,但测试箱中注射生理盐水不产生条件反应,并且熄灭程序后仍然存在显著的行为敏感化^[25]。以上事实证明条件反应不是行为敏感化的必要成分。

大量事实表明,非匹配组动物神经敏感化已经形成,只是非匹配环境中敏感化在行为上不表达。可能的原因是,动物反复在一个相对新颖的环境中注射成瘾药物,环境线索与药物建立稳定的连接后便会产生预期:只有匹配环境才有药物,其他环境中没有药物。这种预期使非匹配环境的相关线索成为抑制性情境设定者或抑制性条件刺激,抑制行为敏感化的表达。Stewart 等证明经过熄灭程序后,非匹配组动物行为敏感化效应显著增加,而匹配组动物的行为敏感化效应没有显著变化^[27]。Jodogne 等也得出类似的结论^[28],说明非匹配环境抑制行为敏感化的表达。但有人认为普通的熄灭程序不能消退环境的抑制性作用^[25]。电休克(electroconvulsive shock)能干扰记忆提取产生逆行性遗忘(retrograde amnesia)^[29],有可能消退情境的抑制作用。Anagostaras 等证明电休克程序能消除非匹配环境相关线索对敏感化表达的抑制作用。首先,电休克对成瘾药物的药理作用没有显著影响,因为电休克处理组急性行为效应与未经电休克的对照组比较差异不显著;其次,电休克对动物辨别环境的能力没有显著性影响,电休克处理后非匹配组行为敏感化的表达不是因为非匹配组动物将非匹配环境误以为匹配环境而产生的,因为电休克处理的非匹配组在测试环境中不产生条件反应。并且电休克处理后匹配组的条件反应、行为敏感化效应没有显著性变化^[26]。说明非匹配组动物能准确辨别匹配与非匹配环境。以上表明电休克确实去除了非匹配环境相关线索对敏感化表达的抑制,非匹配环境对行为敏感化表达的抑制作用存在。但具体机制不明。

既然非匹配环境可能作为负性情境设定者抑制行为敏感化的表达,那么匹配环境也可能作为正性情境设定者促进行为敏感化的表达。也就是匹配环境中表达的行为敏感化的成分可能有三:一是反复注射药物产生的神经敏感化;二是匹配环境线索产生的条件反应;三是环境相关线索作为情境设定者促进条件反应及神经敏感化。第一、二成分已得到确认,第三种成分是否存在有待证实。

综上所述,匹配环境与非匹配环境行为敏感化

表达的差异,既有匹配环境的促进成分,也有非匹配环境的抑制成分,非匹配环境的抑制作用可能是行为敏感化表达差异的主要原因。行为敏感化的表达是环境与药物交互作用的结果。

3 研究展望

精神运动兴奋性是成瘾药物的共同特性,无论是初次接触成瘾药物产生的急性精神运动兴奋效应,还是反复注射成瘾药物后精神运动敏感化效应的形成与表达,都受到药物伴随环境的调节。目前,从行为、生化、基因层面对环境与成瘾药物相互作用调节精神运动兴奋性的机制研究取得了较大的进展,但某些问题仍有待深化。

3.1 精神运动兴奋性模型的拓展

精神运动兴奋性主要通过旋转行为、刻板行为、水平运动及竖立运动来量化,这些行为指标反映精神运动兴奋性的灵敏度的差异可能会导致相同的实验处理得出不同的结论,因此有必要对这些行为指标的灵敏度进行研究。另外,寻求更灵敏的行为模型对深入研究环境对精神运动兴奋性的影响非常必要。

目前,大多数实验结论来自啮齿类动物,需要发展较好的量化高等动物精神运动兴奋性的模型,进一步验证这些结论。此外,精神运动敏感化形成、表达受实验程序(药物剂量、训练次数、表达前的戒断时间、表达时点燃剂量等)的影响,有必要排除这些因素对环境变量的干扰,便于不同实验之间的比较。

3.2 精神运动兴奋性的个体差异研究

目前对精神运动兴奋性个体差异研究不多,而个体差异是精神运动的最重要的特征之一。从个体差异的角度可以更深入研究精神运动兴奋性的本质特征,而且一些实验结论的分歧也可能从个体差异的角度得到合适的解释,如,皮质酮与行为敏感化的关系存在较大的分歧,有可能从动物对皮质酮敏感性的个体差异得到解释。

匹配与非匹配环境表达出来的行为敏感化可能包括四种成分,(1)成瘾药物反复作用于相关神经靶点产生的神经敏感化;(2)非匹配环境的相关线索作为情境设定者抑制行为敏感化的表达;(3)匹配环境相关线索通过经典条件反射成为条件刺激产生的条件反应构成行为敏感化的一小部分;(4)匹配环境相关线索情境设定者促进条件反应以及非条件反应(调控反复给药过程中神经敏感化效应)。各成分的个体差异有待研究。

3.3 皮质酮调节精神运动兴奋性机制的研究

新颖环境中,无论是成瘾药物的急性效应还是敏感化效应与皮质酮的关系都存在较大分歧,其原因有二,一是皮质酮本身作用的复杂性,皮质酮既参与学习记忆过程,又参与药物奖赏效应的调节,但少有研究将二者结合起来考虑;二是精神运动模型的可比性,如行为模型、个体差异、敏感化的测量、药物剂量、注射程序等差异都可能影响结论的可比性。因此,首先需要深入研究精神兴奋模型使实验之间具有可比性,然后才能进一步研究皮质酮对精神运动的影响。

4 参考文献

- 1 Wise RA, Bozaith MA. A psychomotor stimulant theory of addiction [J]. Psychol Rev, 1987, 94: 469- 492
- 2 Wise RA, Bozaith MA. Action of drugs of abuse on brain reward systems: an update with specific attention to opiates [J]. Pharmacol Biochem Behavior, 1982, 17: 239- 243
- 3 Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive- sensitization view [J]. Addiction, 2000, 95 (S2): 91- 117
- 4 Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive- sensitization theory of addiction [J]. Brain Res Rev, 1993, 18: 247- 291
- 5 Badiani A, Browman KE, Robinson TE. Influence of novel versus home environments on sensitization to the psychomotor stimulant effects of cocaine and amphetamine [J]. Brain Res, 1995, 674: 291- 298
- 6 Badiani A, Oates MM, Day HEW, et al. Amphetamine- induced behavior, dopamine release, and c- fos mRNA expression: modulation by environmental novelty [J]. J Neurosci, 1998, 18: 10579- 10593
- 7 Fraioli S, Crombag HS, Badiani A, et al. Susceptibility to amphetamine- induced locomotor sensitization is modulated by environmental stimuli [J]. Neuropsychopharmacology, 1999, 20: 533- 541
- 8 Crombag HS, Badiani A, Chan J, et al. The ability of environmental context to facilitate psychomotor sensitization to amphetamine can be dissociated from its effect on acute drug responsiveness and on conditioned responding [J]. Neuropsychopharmacology, 2001, 24: 680- 690

- 9 Badiani A, Camp DM, Robinson TE. Enduring enhancement of amphetamine sensitization by drug associated environmental stimuli [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1997, 282: 787- 794
- 10 Badiani A, Oates MM, Robinson TE. Modulation of morphine sensitization in the rat by contextual stimuli [J]. *Psychopharmacology*, 2000, 151: 273- 282
- 11 Badiani A, Morano MI, Akil H, et al. Circulating adrenal hormones are not necessary for the development of sensitization to the psychomotor activating effects of amphetamine [J]. *Brain Res*, 1995, 673: 13- 24
- 12 Uslaner J, Badiani A, Day HEW, et al. Environmental context modulates the ability of cocaine and amphetamine to induce c- fos mRNA expression in the neocortex, caudate nucleus, and nucleus accumbens [J]. *Brain Res*, 2001, 920: 106- 116
- 13 Badiani A, Oates MM, Fraioli S, et al. Environmental modulation of the response to amphetamine: dissociation between changes in behavior and changes in dopamine and glutamate overflow in the striatal complex [J]. *Psychopharmacology*, 2000, 151: 166- 174
- 14 Bardo MT, Bowling SL, Rowlett JK, et al. Environmental enrichment attenuates locomotor sensitization, but not *in vitro* dopamine release, induced by amphetamine [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1995, 51: 397- 405
- 15 Dragunow M, Faull R. The use of c- fos as a metabolic marker in neuronal pathway tracing [J]. *J Neurosci Methods*, 1989, 29: 261- 265
- 16 Day HEW, Badiani A, Jason M. Environmental novelty differentially affects c- fos mRNA expression induced by amphetamine or cocaine in subregions of the bed nucleus of the stria terminalis and amygdala [J]. *J Neurosci*, 2001, 21(2): 732- 740
- 17 Badiani A, Oates MM, Day HEW, et al. Environmental modulation of amphetamine- induced c- fos expression in D₁ versus D₂ striatal neurons [J]. *Behav Brain Res*, 1999, 103: 203- 209
- 18 Crombag HS, Badiani A, Robinson TE. Signalled versus unsignalled intravenous amphetamine: large differences in the acute psychomotor response and sensitization [J]. *Brain Res*, 1996, 722: 227- 231
- 19 Browman KE, Badiani A, Robinson TE. The influence of environment on the induction of sensitization to the psychomotor activating effects of intravenous cocaine in rats is dose- dependent [J]. *Psychopharmacology*, 1998, 137: 90- 98
- 20 Browman KE, Badiani A, Robinson TE. Modulatory effect of environmental stimuli on the susceptibility to amphetamine sensitization: a dose- effect study in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, 287: 1007- 1014
- 21 Crombag HS, Badiani A, Maren S, et al. The role of contextual versus discrete drug- associated cues in promoting the induction of psychomotor sensitization to intravenous amphetamine [J]. *Behav Brain Res*, 2000, 116: 1- 22
- 22 Piazza PV, Rouge- Pont F, Deroche V, et al. Glucocorticoids have state- dependent stimulant effects on the mesencephalic dopaminergic transmission [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 8716- 8720
- 23 Rivet JM, Stinus L, LeMoal M. et al. Behavioral sensitization to amphetamine is dependent on corticosteroid receptor activation [J]. *Brain Res*, 1989, 498: 149- 153
- 24 Robinson TE, Kolb B. Alterations in the morphology of dendrites and dendritic spines in the nucleus accumbens and prefrontal cortex following repeated treatment with amphetamine or cocaine [J]. *Eur J Neurosci*, 1999, 11: 1598- 1604
- 25 Anagnostaras SG, Robinson TE. Sensitization to the contrast psychomotor stimulant effects of amphetamine: modulation by associative learning [J]. *Behav Neurosci*, 1996, 110: 1397- 1414
- 26 Anagnostaras SG, Schallert T, Robinson TE. Memory processes governing amphetamine induced psychomotor sensitization [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 26: 703- 715
- 27 Stewart J, Vezina P. Extinction procedures abolish conditioned stimulus control but spare sensitized responding to amphetamine [J]. *Behav Pharmacol*, 1991, 2: 65- 71
- 28 Jodogne C, Marinelli M, Le Moal M, et al. Animals predispose to develop amphetamine self- administration show higher susceptibility to develop contextual conditioning of both amphetamine- induced hyperlocomotion and sensitization [J]. *Brain Res*, 1994, 657: 236- 244
- 29 Misanin JR, Miller RR, Lewis DJ. Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace [J]. *Science*, 1968, 16: 554- 555

收稿日期: 2003- 10- 13

修回日期: 2003- 11- 15