

·神经心理生物学研究·

中脑腹侧被盖区和伏隔核内食欲素 型受体在大鼠觅药行为表达中的作用*

白云静^{1,2} 黄砚北^{1,2} 魏楚光^{1,2} 彭永华^{1,2} 李勇辉¹ 隋南¹@¹中国科学院心理研究所, 心理健康重点实验室, 北京 100101 ²中国科学院研究生院, 北京 100087

@通信作者 Email: suin@psych.ac.cn

【摘要】目的: 探讨中脑腹侧被盖区 (VTA) 和伏隔核 (NAc) 内食欲素 型受体在大鼠觅药行为表达中的作用。**方法:** 以吗啡条件性位置偏爱 (CPP) 表达作为大鼠觅药行为模型, 88只雄性 Wistar大鼠随机进入 VTA 干预组和 NAc 干预组, 偏爱测试前分别在 VTA 和 NAc 内注射食欲素 型受体 (OXR1) 拮抗剂 SB334867 (VTA: 1, 5 μ g; NAc: 1, 3 μ g) 或溶剂 (DMSO), 考察其对 CPP 表达的影响。采用单因素方差分析比较了各组间的偏爱值。**结果:** 吗啡 CPP 表达前 VTA 注射 5 μ g SB334867 组动物的偏爱值 (73.6 \pm 81.7) 低于溶剂处理组 (183.5 \pm 30.4); 吗啡 CPP 表达前 NAc 注射 SB334867 组动物的偏爱值 (229.6 \pm 72.9 和 260.6 \pm 53.9) 与溶剂处理组 (224 \pm 52.1) 之间无显著差异。**结论:** 食欲素通过激活 VTA 内食欲素 型受体促进药物相关环境线索诱发的大鼠觅药行为表达, 而 NAc 内的食欲素 型受体不参与觅药行为表达。本研究为揭示食欲素参与觅药行为表达的神经机制提供了线索。

【关键词】 药物成瘾; 条件性位置偏爱; 食欲素; 觅药行为; 中脑腹侧被盖区; 伏隔核

中图分类号: R595.4、R749.61 文献标识码: A 文章编号: 1000 - 6729 (2009) 006 - 0441 - 06

doi: 10.3969/j.issn.1000 - 6729.2009.06.017

The Roles of Orexin Receptor in Ventral Tegmental Area and Nucleus Accumbens in Drug-seeking Behavior Induced by Morphine

BAI Yun-Jing^{1,2}, HUANG Yan-Bei^{1,2}, WEI Chu-Guang^{1,2}, PENG Yong-Hua^{1,2}, LI Yong-Hui¹, SUI Nan¹@¹The key lab of mental health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China²Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100087, China

@ Corresponding author, Email: suin@psych.ac.cn

【Abstract】Objective: To investigate the roles of OXR1 in the ventral tegmental area (VTA) and nucleus accumbens (NAc) in drug-seeking behavior induced by morphine. **Methods:** Drug-seeking behavior in rats was measured with the model of expression of morphine conditioned place preference (CPP). Eighty-eight male Wistar rats were randomly incorporated into the VTA-treated groups and NAc-treated groups. The OXR1 selective antagonist SB334867 (VTA: 1, 5 μ g; NAc: 1, 3 μ g) or vehicle (Dimethyl Sulfoxide) were microinjected into the VTA and NAc respectively before CPP expression tests. The one-way ANOVA was used to compare the preference scores among groups. **Results:** The preference score was significantly reduced in animals microinjected with 5 μ g SB334867 compared with that in animals microinjected with vehicle into the VTA before CPP expression test [(73.6 \pm 81.7) vs. (183.5 \pm 30.4), $P < 0.05$]; There was no significant difference between the preference score in animals microinjected with SB334867 (229.6 \pm 72.9 and 260.6 \pm 53.9) and that in animals microinjected with vehicle (224 \pm 52.1) into the NAc before CPP expression test. **Conclusion:** The activation of OXR1 in the VTA plays an important role in drug-seeking behavior elicited by morphine-associated environmental cues, while OXR1 in the NAc is not involved in this behavior. The present study suggests some neural mechanisms underlying the roles of orexins in drug-seeking behavior.

【Key words】 drug addiction; conditioned place preference; orexin; drug-seeking behavior; ventral tegmental

* 基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (973计划) (2003CB515404, 2009CB522002)、国家自然科学基金 (30770719, 30600184)、中国科学院知识创新工程重要方向项目 (KSCX1-IW-R-68)

area; nucleus accumbens

药物成瘾 (drug addiction) 是一种慢性复发性脑疾病。反复用药导致强烈的药物渴求和强迫性觅药行为, 对个体、家庭和社会造成巨大损失。因而, 揭示强迫性觅药行为的脑机制变得极为迫切。在临床或实验室中, 药物、用药相关线索和应激都是引发个体产生觅药动机和觅药行为的主要因素^[1]。条件性位置偏爱 (conditioned place preference, CPP) 的表达是用药相关环境线索诱发的觅药行为 (drug-seeking behavior), 体现了动物对药物奖赏的渴求^[2]。

食欲素 (orexin) 是下丘脑分泌的一种神经肽, 其神经元特异性分布于外侧下丘脑以及邻近脑区^[3-4]。食欲素有 2 种形式: orexin A 和 orexin B, 食欲素受体亦有 2 种: Ⅰ型受体 (OXR1) 和 Ⅱ型受体 (OXR2)。食欲素神经元投射相当广泛, 包括介导奖赏和动机功能的中脑边缘多巴胺系统^[5-6], 这使得人们关注食欲素在药物成瘾中扮演的角色^[7]。事实上, 研究发现食欲素在觅药行为中发挥重要作用。如, 吗啡 CPP 表达伴随着外侧下丘脑内 orexin A 神经元激活 (c-Fos 表达增加), 而外周注射 OXR1 拮抗剂 SB334867 可阻断吗啡 CPP 表达^[8]。与酒精有关的信号出现时, 下丘脑 orexin 神经元也被激活^[9]。然而, 关于 orexin 促进觅药行为表达的脑区机制研究很少。

中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA) 和伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 是中脑边缘多巴胺系统的核心脑区, 反复用药导致 VTA-NAc 通路发生的适应性变化是强迫性觅药行为的重要神经基础。Orexin 神经元与上述 2 个脑区均有密切神经联系^[5-6, 10], 并对 VTA-NAc 通路起兴奋性调节作用^[11-12]。本研究目的是考察 orexin 神经元是否通过 VTA 和 NAc 参与觅药行为表达。目前已有的研究都关注 OXR1 在药物成瘾中的作用, 尚无商品化的 OXR2 拮抗剂可能是部分原因, 因而, 本实验以 CPP 表达为觅药行为表达模型, 以分别阻断 VTA 和 NAc 内 OXR1 来探讨 2 个脑区内的 orexin A 在觅药行为表达中的作用。

1 对象与方法

1.1 实验动物

雄性 Wistar 大鼠 88 只 (购自维通利华实验动物技术有限公司), 初始体重 (240 ± 20) g, 在 25 cm × 22.5 cm × 30 cm 的不锈钢笼中单笼饲养, 自由饮水、进食。光周期为 8: 00 ~ 20: 00 时, 实验室温度

控制在 20 ~ 24 ℃, 相对湿度为 40% ~ 60%。适应性饲养 1 周后进入实验。适应期间每天抚摩捉拿动物, 使其适应实验主试人员的操作。

所有大鼠被分为中脑腹侧被盖区 (VTA) 干预组和伏隔核 (NAc) 干预组。VTA 干预组和 NAc 干预组又各自分为 5 个亚组: 盐水训练溶剂处理组, 盐水训练 SB334867 处理组, 吗啡训练溶剂处理组, 吗啡训练低剂量 SB334867 处理组和吗啡训练高剂量 SB334867 处理组。按照随机分组原则, 同时考虑动物个体的自然偏爱基值进行分组, 6 ~ 10 只/组, 保证各组的自然偏爱基值之间差异无统计学意义 (标准误相差不超过 5)。

1.2 药品

盐酸吗啡 (青海制药厂, 中国) 溶于生理盐水, 3mg/ml; OXR1 选择性拮抗剂 SB334867 (Tocris 公司, 英国), 溶于二甲基亚砜 (DMSO) (Sigma 公司, 美国)。

1.3 核团立体定位插管术

大鼠体重达 (280 ~ 320) g 时行双侧核团插管手术。10% 水合氯醛 (4 ml/kg) 腹腔注射麻醉大鼠。将大鼠头部固定在立体定位仪上, 消毒后剪除颅顶部毛皮, 暴露颅骨, 碘伏消毒颅面, 以前囟为原点, 根据特定核团的立体定位坐标确定其颅面位置, 用麻花钻 ($\phi = 1000\mu\text{m}$) 慢慢钻透颅骨, 将不锈钢套管 (o. d. = 0.6mm, i. d. = 0.35 mm) 缓缓植入脑内。牙科水泥覆盖创面, 以 3 颗小螺钉固定。防尘针 (0.3mm) 插入套管, 超出套管末端 (0.2 ~ 0.3) mm。VTA 立体定位坐标为: AP - 5.2 mm, ML ± 0.9mm, DV - 7.7mm (颅骨表面下) (Paxinos and Watson, 1997), 插管末端位于 VTA 上方 1 mm。NAc 立体定位坐标为: AP + 1.7mm, ML ± 0.8 mm, DV - 5.5 mm (颅骨表面下), 插管末端位于 NAc 上方 1.5mm。动物术后恢复至少 1 周进入实验程序。行为实验后, 所有大鼠断头取脑, 4% 多聚甲醛固定后行冰冻切片及 Nissl 染色, 显微镜下观察注射位点。剔除注射位点不准确大鼠的行为数据。

1.4 实验装置

两箱式条件性位置偏爱箱为 80 cm × 40 cm × 40 cm 长方体箱, 由黑色有机玻璃板围成, 顶端开放, 内以挡板分隔成 2 个大小相等但视觉和触觉环境线索不同的箱体。其中一个箱体为光滑底面, 侧壁有 3 cm 宽的红色竖条纹; 另一个箱体为栅格底面, 四壁

无条纹。动物训练时分别在 2 个箱体内进行，测试时将中间挡板去除。悬于箱体上方的摄像跟踪系统自动记录动物在 2 个箱体内停留的时间和水平运动距离。

1.5 条件性位置偏爱训练程序

条件性位置偏爱 (conditioned place preference, CPP) 程序分为自然位置偏爱测试 (15 min)、条件化训练、训练后偏爱测试 (15 min) 3 个阶段。将 2 次自然偏爱测试的平均值作为自然偏爱基值，基值测试表明大鼠偏爱栅格底板侧箱体，即侧壁有条纹而底板光滑的箱体为大多数动物的非偏爱侧。因此采用偏倚式 CPP 程序训练大鼠，即非偏爱侧为伴药侧。动物个体的自然偏爱被考虑进来，因而有少数大鼠 (1/10) 以栅格底板侧箱体为伴药侧。条件化训练共 6d，吗啡训练和盐水训练各 3d，交替进行，每天吗啡 (morphine) 3 mg/kg 或生理盐水 (saline) 皮下注射后大鼠立即放入训练箱中训练 45 min。条件化训练结束后第 2d 进行位置偏爱测试 (CPP 表达)。所有大鼠均于 CPP 表达前 10 ~ 15 min 核团内注射 SB334867 或溶剂二甲基亚砷 (DMSO)。注射容量为 0.5 μ l/侧。

1.6 统计方法

数据以条件化训练前后大鼠在伴药侧箱体停留时间之差 (测试值 - 基值) (偏爱值) 显示。组间偏爱值或水平运动距离比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA)。Post Hoc LSD 检验用于组间两两比较。数据以均值 \pm 标准误表示。P < 0.05 有统计学意义。

2 结果

2.1 VTA 内给予 SB334867 对吗啡 CPP 表达的影响

行为实验结束后，根据脑内注射位点鉴定结果剔除注射位点不准确动物的行为数据。最终共 35 只动物进入统计分析，其中盐水训练溶剂处理组 7 只，SB334867 处理组 6 只；吗啡训练溶剂处理组 9 只，低剂量 SB334867 处理组 6 只，高剂量 SB334867 处理组 7 只。双侧 VTA 内注射 OXR1 拮抗剂 SB334867 对吗啡 CPP 表达的影响如图 1 所示。单因素方差分析显示，各组大鼠对伴药侧箱体的偏爱值差异均有统计学意义 (F = 3.33, P < 0.05)。其中，盐水训练 SB334867 处理组动物的偏爱值 (22.4 \pm 62.2) 与盐水训练溶剂处理组 (30.5 \pm 11.0) 差异无统计学意义 (P > 0.05)，表明仅给以 SB334867 对大鼠的自然偏爱无影响。吗啡训练溶剂处理组动物的偏爱值 (183.5 \pm 30.4) 明显高于盐水训练溶剂处理组 (P < 0.05)，说明大鼠建立了吗啡 CPP。吗啡训练低剂量

SB334867 处理组动物的偏爱值 (224.1 \pm 74.4) 与吗啡训练溶剂处理组相比差异无统计学意义 (P > 0.05)，说明 VTA 内给以 1 μ g SB334867 未影响吗啡 CPP 表达，该组动物仍建立了显著的吗啡 CPP (P < 0.05，与盐水训练溶剂处理组比较)；而吗啡训练高剂量 SB334867 处理组动物的偏爱值 (73.6 \pm 81.7) 低于吗啡训练溶剂处理组 (P < 0.05)，说明双侧 VTA 内注射 5 μ g SB334867 显著抑制了呀啡 CPP 表达。

图 2 显示双侧 VTA 内注射 SB334867 对吗啡 CPP 表达测试 (15 min) 中大鼠运动性的影响。如图所示，各组动物在 CPP 表达时的运动性差异有统计学意义 (F = 4.42, P < 0.01)。进一步分析发现，盐水训练 SB334867 处理组的水平运动距离 (4330 \pm 343) 低于盐水训练溶剂处理组 (6219 \pm 567) (P < 0.05)，表明仅给以 SB334867 (5 μ g) 即降低了大鼠的运动性。与吗啡训练溶剂处理组 (6746 \pm 602) 相比，VTA 内注射低剂量和高剂量 SB334867 组动物的水平运动距离均明显减少 (4793 \pm 446 和 4435 \pm 526) (P < 0.05 或 0.01)。

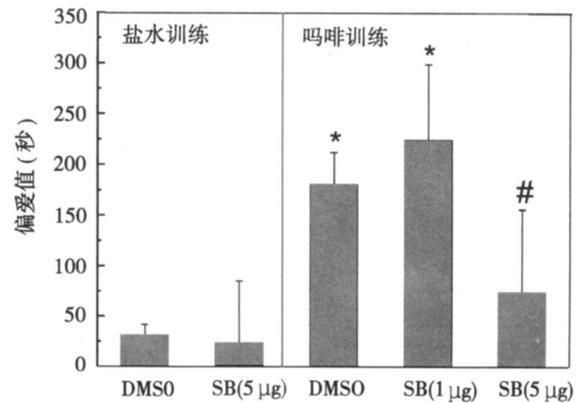


图 1 VTA 内注射 SB334867 对吗啡 CPP 表达的影响与盐水训练溶剂处理组比较：* P < 0.05；与吗啡训练溶剂处理组比较：# P < 0.05。DMSO：二甲基亚砷；SB：SB334867。

2. NAc 内给予 SB334867 对吗啡 CPP 表达的影响

行为实验结束后，根据脑内注射位点鉴定结果剔除注射位点不准确动物的行为数据。最终共 43 只动物进入统计分析，其中盐水训练溶剂处理组 10 只，SB334867 处理组 8 只；吗啡训练溶剂处理组 8 只，低剂量 SB334867 处理组 8 只，高剂量 SB334867 处理组 9 只。双侧 NAc 内注射 OXR1 拮抗剂 SB334867 对吗啡 CPP 表达的影响如图 3 所示。单因素方差分析显示，各组大鼠对药物匹配侧箱体的偏爱值差异均有

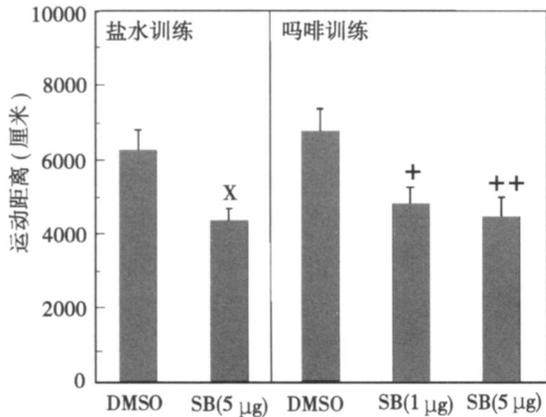


图 2 VTA内注射 SB334867对大鼠水平运动的影响与盐水训练溶剂处理组比较: $\times P < 0.05$; 与吗啡训练溶剂处理组比较: $+ P < 0.05$, $++ P < 0.01$ 。DMSO: 二甲基亚砷; SB: SB334867。

统计学意义 ($F = 3.85$, $P < 0.05$)。其中, 盐水训练 SB334867处理组动物的偏爱值 (52.7 ± 74.1) 与盐水训练溶剂处理组 (38.9 ± 16.5) 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明仅给以 SB334867不能影响动物的自然偏爱表达。吗啡训练溶剂处理组动物的偏爱值 (224 ± 52.1) 高于盐水训练溶剂处理组 ($P < 0.05$), 表明其建立了明确的吗啡 CPP, 而 NAc内给予低和高剂量 SB334867处理组的偏爱值 [(229.6 ± 72.9) 和 (260.6 ± 53.9)] 与吗啡训练溶剂处理组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但高于盐水训练溶剂处理组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 表明 NAc内注射 1 和 $3 \mu\text{g}$ SB334867均未影响吗啡 CPP表达。图 4 为双侧 NAc内注射 SB334867对吗啡 CPP表达测试 (15 min) 中大鼠运动性的影响。方差分析显示盐水训练和吗啡训练的各组动物水平运动距离差异均无统计学意义 ($F = 0.38$, $P = 0.82$), 即阻断 NAc内 OXR1未影响动物的运动性。

3 讨论

本研究结果显示: VTA内注射 OXR1拮抗剂 SB334867抑制吗啡 CPP表达, 而 NAc内给以 SB334867不影响吗啡 CPP表达。表明 orexin通过激活 VTA内 OXR1促进大鼠觅药行为表达, 而 NAc内的 OXR1不参与觅药行为表达。本结果直接证明, 药物相关环境线索诱发的觅药行为需要 VTA内的 orexin参与, 并且通过 VTA内 OXR1所实现, 这进一步扩展了 Harris等人的研究^[8]。

从本研究结果可见, 无论是吗啡训练组还是盐水

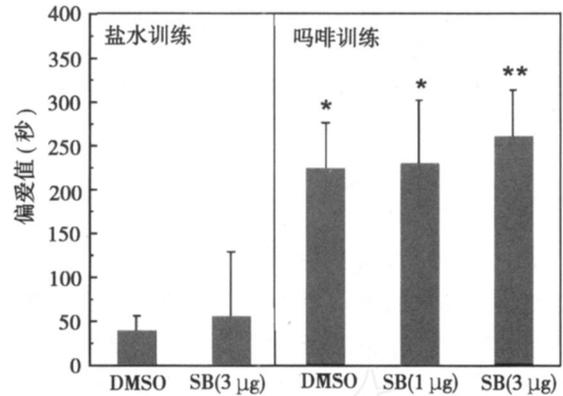


图 3 NAc内注射 SB334867对吗啡 CPP表达的影响与盐水训练溶剂处理组比较: $* P < 0.05$, $** P < 0.01$ 。DMSO: 二甲基亚砷; SB: SB334867。

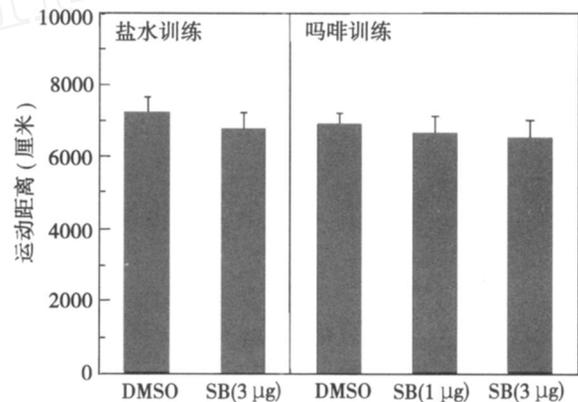


图 4 NAc内注射 SB334867对大鼠水平运动的影响 DMSO: 二甲基亚砷; SB: SB334867

训练组大鼠的运动性都被 VTA内注射 SB334867所显著抑制。然而, 虽然高、低剂量的 SB334867几乎同等程度地显著抑制了大鼠的运动性, 但只有前者抑制了 CPP表达, 这也表明, 吗啡 CPP表达被抑制并不是由于 SB334867损害了大鼠的运动性, 相反, 运动减少 (如低剂量 SB334867) 还可能在一定程度上增加了吗啡 CPP表达的强度 (见图 2)。

关于 orexin通过 VTA参与觅药行为表达的神经机制, 目前尚无定论。研究表明, 奖赏相关线索引发的奖赏寻求行为伴随着 VTA内 DA神经元激活^[13], 而 orexin A可兴奋 VTA内 DA神经元^[11], 增加 NAc内 DA释放^[12], 因此 Harris等人认为, orexin A可能是通过兴奋 VTA内 DA神经元而促进觅药行为表达, 如 VTA内注射 orexin A可使已消退的 CPP恢复表达 (CPP reinstatement)^[8]。然而, 本研究中阻断 VTA内 OXR1抑制 CPP表达的结果似乎无法完全用上述机制解释。本研究中阻断 VTA内 OXR1抑

制了大鼠的运动性。一般认为自发活动性增加与 NAc 内 DA 水平升高有关, 那么 VTA 内注射 SB334867 则可能是降低了 DA 神经元活动性, 致使 NAc 内 DA 水平没有增加, 从而抑制了大鼠运动性。因此, 尽管 SB334867 对大鼠运动性的抑制说明其影响了 VTA 内 DA 神经元的活动性, 但这似乎与其抑制 CPP 表达无关, 因为高、低剂量的 SB334867 同等程度地抑制了大鼠运动性, 但后者并未抑制吗啡 CPP 表达。而这与其他研究结果相一致, 如 NAc 内给以 DA 受体拮抗剂不能抑制吗啡 CPP 的表达^[14]。

对于本研究的结果可能存在另一种解释。CPP 表达的本质是动物对奖赏相关环境线索 (reward-associated environmental cues) 的趋近反应, 也即一种条件性反应 (conditioned response), 在一定程度上体现了动物的动机状态, 同时也是对奖赏相关线索的记忆提取过程, 因而干预动机状态或记忆提取都将影响 CPP 表达。VTA 接受其他脑区的谷氨酸能投射, 在这里谷氨酸受体所介导的神经可塑性是药物奖赏与环境线索条件化连接 (即奖赏记忆形成) 的重要神经基础^[15]。有研究表明 VTA 内谷氨酸受体的激活不仅是吗啡 CPP 形成而且也是吗啡 CPP 表达所必需的^[16], 即对用药相关环境线索记忆的提取 (或觅药动机表达) 需要 VTA 内谷氨酸受体的激活。已有研究表明, orexin A 可促进 VTA 内谷氨酸受体介导的突触可塑性形成^[17], 说明 orexin A 可调制谷氨酸受体的活动性。因而, 本实验中阻断 VTA 内 OXR1 抑制吗啡 CPP 表达不能排除是其影响谷氨酸受体活动性的结果。而 orexin A 在 VTA 内是否通过调控谷氨酸受体活动而参与觅药行为表达还需要进一步实验的证实。

本研究中 NAc 内给以 SB334867 未影响吗啡 CPP 表达, 说明 orexin A 并不通过 NAc 内 OXR1 参与觅药行为表达。而且, NAc 内给以 SB334867 也未影响大鼠的自发活动性, 这与他人的研究一致, 即阻断 NAc 内 OXR1 不影响 orexin A 的运动兴奋效应^[18]。然而, 本研究只用了 OXR1 拮抗剂, 而 NAc 内 OXR2 的密度远高于 OXR1^[19], 因此本研究的结果并不能排除 orexin A 可能通过 NAc 内 OXR2 参与觅药行为表达, 如果有可用的 OXR2 选择性拮抗剂将能够进一步澄清 NAc 内 OXR2 是否在觅药行为表达中发挥作用。

综上所述, orexin A 通过激活 VTA 内 OXR1 促进药物相关环境线索诱发的大鼠觅药行为表达, 而 NAc 内的 OXR1 不参与此过程。本研究初步探讨了中脑边缘多巴胺通路的 2 个核心脑区在食欲素调控觅药行为中的作用, 为揭示食欲素参与觅药行为表达的神经机

制提供了线索。

参考文献

- [1] Weiss F, Ciccocioppo R, Parsons LH, et al. Compulsive drug-seeking behavior and relapse. Neuroadaptation, stress, and conditioning factors [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 937: 1 - 26.
- [2] Markou A, Weiss F, Gold LH, et al. Animal models of drug craving [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1993, 112 (2 - 3): 163 - 182.
- [3] Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: A family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior [J]. *Cell*, 1998, 92 (4): 573 - 585.
- [4] De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95 (1): 322 - 327.
- [5] Fadel J, Deutch AY. Anatomical substrates of orexin-dopamine interactions: Lateral hypothalamic projections to the ventral tegmental area [J]. *Neuroscience*, 2002, 111 (2): 379 - 387.
- [6] Siegel JM. Hypocretin (orexin): Role in normal behavior and neuropathology [J]. *Annu Rev Psychology*, 2004, 55: 125 - 148.
- [7] DiLeone RJ, Georgescu D, Nestler EJ. Lateral hypothalamic neuropeptides in reward and drug addiction [J]. *Life Sciences*, 2003, 73 (6): 759 - 768.
- [8] Harris GC, Wimmer M, Aston-Jones G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking [J]. *Nature*, 2005, 437 (7058): 556 - 559.
- [9] Dayas CV, McGranahan TM, Martin-Fardon R, et al. Stimuli linked to ethanol availability activate hypothalamic CART and orexin neurons in a reinstatement model of relapse [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63 (2): 152 - 157.
- [10] Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems [J]. *J Neurosci*, 1998, 18 (23): 9996 - 10015.
- [11] Korotkova TM, Sergeeva OA, Eriksson KS, et al. Excitation of ventral tegmental area dopaminergic and nondopaminergic neurons by orexins/hypocretins [J]. *J Neurosci*, 2003, 23 (1): 7 - 11.
- [12] Narita M, Nagumo Y, Hashimoto S, et al. Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine [J]. *J Neurosci*, 2006, 26 (2): 398 - 405.

(下转至第 450 页)

- Attentional and Oculomotor Control [J]. Dev Psychol, 2005, 41 (5): 760 - 772.
- [14] 张兴利, 冉瑜英, 施建农. 幼儿到成人的视觉注意发展 [J]. 中国行为医学科学, 2007, 16 (9): 821 - 823.
- [15] Taylor MJ, Chevalier H, Lobaugh NJ. Discrimination of single features and conjunctions by children [J]. Int J Psychophysiol, 2003, 51: 85 - 95.
- [16] Kail R. Developmental change in speed of processing during childhood and Adolescence [J]. Psychol Bull, 1991, 109 (3): 490 - 501.
- [17] Pascual LJ, Baillargeon R. Developmental measurement of mental attention [J]. Int J Behav Dev, 1994, 17: 161 - 200.
- [18] 张兴利, 施建农, 黎明, 等. 听力障碍与听力正常儿童视觉注意技能比较 [J]. 中国心理卫生杂志, 2007, 21 (12): 812 - 816.
- 责任编辑: 杨莉
2008 - 07 - 18收稿, 2009 - 03 - 02修回

(上接第 445页)

- [13] Ljungberg T, Apicella P, Schultz W. Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions [J]. J Neurophysiol, 1992, 67 (1): 145 - 163.
- [14] Di Chiara G, Bassareo V, Fenu S, et al. Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection [J]. Neuropharmacology, 2004, 47 (Suppl 1): 227 - 241.
- [15] Thomas MJ, Malenka RC. Synaptic plasticity in the mesolimbic dopamine system [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2003, 358 (1432): 815 - 819.
- [16] Harris GC, Wimmer M, Byrne R, et al. Glutamate-associated plasticity in the ventral tegmental area is necessary for conditioning environmental stimuli with morphine [J]. Neuroscience, 2004, 129 (3): 841 - 847.
- [17] Borgland SL, Taha SA, Sarti F, et al. Orexin A in the VTA is critical for the induction of synaptic plasticity and behavioral sensitization to cocaine [J]. Neuron, 2006, 49 (4): 589 - 601.
- [18] Thøpe AJ, Kotz CM. Orexin A in the nucleus accumbens stimulates feeding and locomotor activity [J]. Brain Res, 2005, 1050 (1 - 2): 156 - 162.
- [19] Cluderay JE, Harrison DC, Hervieu GJ. Protein distribution of the orexin-2 receptor in the rat central nervous system [J]. Regul Pept, 2002, 104 (1 - 3): 131 - 144.
- 责任编辑: 岳伟华
2008 - 09 - 22收稿, 2009 - 03 - 06修回

中国心理卫生协会老年心理卫生专业委员会 第九届学术年会征文通知

第九届全国老年心理卫生学术研讨会将于 2009 年 10 月中下旬在云南昆明召开, 会议主题为“老年心理卫生与积极老龄化”。欢迎广大老年心理卫生工作者积极投稿, 踊跃参加会议。

会议征文内容及要求: 有关老年心理卫生和障碍或疾病的预防、治疗与康复等问题, 涉及生物、心理和社会方面的内容均可投稿。征文一律附 800 字左右的结构式中文摘要 (包括目的、方法、结果、结论)。稿件务必注明作者邮编、地址、姓名和联系电话。截稿时间为 2009 年 8 月 20 日, 投稿一律提交电子版 Word 文档, 邮箱: maxinliang@sina.com。

会议将授予国家级医学继续教育学分, 会议时间、地点另发通知。

会议联系人: 马欣良 010 - 62389483, 010 - 58303258

地址: 北京西城德外安康胡同 5 号 邮编: 100088

中国心理卫生协会老年心理卫生专委会
2009 年 2 月 26 日