

[论著]

甲基苯丙胺重复暴露诱导小鼠空间学习记忆损伤的可能分子机制*

曹国芬^{1**} 张永爱¹ 朱莉² 朱杰² 陈艳炯³ 陈腾^{2**}¹(西安医学院护理学院, 西安, 710021)²(西安交通大学医学部法医学院, 西安, 710061)³(西安交通大学医学部基础医学院, 西安, 710061)

摘要 目的: 研究甲基苯丙胺(methamphetamine, METH)重复暴露诱导的小鼠空间学习记忆损伤中可能的分子机制。方法: 前期研究发现, 1.0 mg·kg⁻¹ METH连续给药20d, 明显损伤小鼠空间学习记忆。基于此, 我们进一步采用Western blot方法检测了海马、前额叶皮质、背侧纹状体中ERK1/2(extracellular signal-regulated kinase)、CREB(cAMP response element-binding protein)磷酸化水平的变化。结果: METH组小鼠海马中ERK1/2磷酸化水平明显降低($P < 0.05$), 该变化与小鼠在目标象限停留时间百分比($P < 0.05$)、穿台次数($P < 0.05$)的改变呈明显相关; METH组小鼠前额叶皮质中ERK1/2磷酸化水平无明显变化; 此外, METH组小鼠背侧纹状体中ERK1/2磷酸化水平明显降低($P < 0.05$), 但该变化与小鼠在目标象限停留时间百分比、穿台次数的改变均无明显相关性。进一步检测发现METH组小鼠海马中CREB磷酸化水平明显降低($P < 0.05$), 该变化与小鼠在目标象限停留时间百分比($P < 0.05$)、穿台次数($P < 0.05$)的改变呈明显相关。结论: 1.0 mg·kg⁻¹ METH重复暴露会降低小鼠海马中ERK1/2、CREB磷酸化水平, 该降低可能参与着METH诱导的小鼠空间学习记忆损伤。

关键词 甲基苯丙胺; 海马; 前额叶皮质; 背侧纹状体; ERK1/2; CREB

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2019.03.005

中图分类号 R99; R749

The potential molecular mechanisms underlying spatial learning and memory impairment in mice induced by repeated exposure to methamphetamine

CAO Guofen¹, ZHANG Yong'ai¹, ZHU Li², ZHU Jie², CHEN Yanjiong³, CHEN Teng²¹(Xi'an Medical University School of Nursing, Xi'an, 710021)²(College of Forensic Medicine, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an, 710061)³(College of Basic Medicine, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an, 710061)

Abstract *Objective:* To investigate the potential molecular mechanisms of repeated methamphetamine (METH)-induced spatial learning and memory impairment in mice. *Methods:* Our previous study found that repeated METH (once daily for 20 consecutive days) destroyed the spatial learning and memory of mice. Based on this, we further examined the changes of ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase) and CREB (cAMP response element-binding protein) phosphorylation levels in hippocampus, prefrontal cortex and dorsal striatum using Western blot. *Results:* The phosphorylation of ERK1/2 in the hippocampus was significantly decreased ($P < 0.05$) in mice of METH group. The change revealed significantly correlation with time in target quadrant ($P < 0.05$) and platform site

* 国家自然科学基金项目(81430048, 81701870); 西安医学院博士科研启动基金项目(2015DOC22); 西安医学院护理学省级重点学科建设项目(16hlxk16)

** 通信作者: 曹国芬, E-mail: 454777623@qq.com; 陈腾, E-mail: chenteng@xjtu.edu.cn

crossings ($P < 0.05$). The phosphorylation of ERK1/2 in the prefrontal cortex showed no obvious change. In addition, the phosphorylation of ERK1/2 in the dorsal striatum of METH group was also significantly decreased ($P < 0.05$). However, there was no significant correlation between the change and the behavioral changes. Furthermore, the phosphorylation of CREB in the hippocampus of METH group was significantly decreased ($P < 0.05$). The change also revealed significantly correlation with time in target quadrant ($P < 0.05$) and platform site crossings ($P < 0.05$). *Conclusion*: Repeated $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH exposure reduced the phosphorylation of ERK1/2 and CREB in the hippocampus of mice; this decrease might mediate the spatial learning and memory impairment induced by METH.

Keywords methamphetamine; hippocampus; prefrontal cortex; dorsal striatum; ERK1/2; CREB

甲基苯丙胺(methamphetamine, METH)是一种被广泛使用的精神兴奋性药物^[1]。小剂量 METH 急性使用会诱导欣快感、记忆增强等效应^[2],但重复暴露则会产生多种负面效应,包括成瘾、精神分裂症症状、抑郁样症状及认知功能下降等。相关负面效应在人群及啮齿类动物中均被逐渐证明^[3-4]。我们前期研究发现,小剂量 METH 重复暴露明显损伤小鼠空间学习记忆^[5],但其机制并不明确。

METH 主要作用于黑质、中脑腹侧盖区多巴胺(dopamine, DA)能神经元,通过 DA 能神经元的投射,作用于不同脑区,包括前额叶皮质、背侧纹状体及海马等^[6]。DA 与相应脑区 DA 受体相互作用,进一步通过环磷酸腺苷调节 ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase)、CREB (cAMP response element-binding protein) 等信号通路及基因表达^[7-8]。研究表明,小剂量 METH 急性给药诱导空间记忆提高,诱导海马 ERK1/2、CREB 磷酸化水平的增高,不明显改变前额叶皮质 ERK1/2、CREB 水平^[8];相对地,小剂量 METH 重复暴露诱导再认记忆损伤,诱导前额叶皮质 ERK1/2 磷酸化水平的降低^[9]。以上研究提示:小剂量 METH 不同给药方式诱导不同的记忆变化,同时诱导不同脑区 ERK1/2、CREB 的差异性变化。本研究基于前期研究,即小剂量 METH 重复暴露诱导小鼠空间学习记忆损伤,进一步采用 Western blot 方法,检测了海马、前额叶皮质、背侧纹状体中 ERK1/2、CREB 磷酸化水平的改变。

1 材料与方法

1.1 药物

盐酸甲基苯丙胺:购买于中国药品生物制品检定所,使用 0.9% 的生理盐水溶解。实验组给药剂量 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

1.2 实验动物

8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠(北京维通利华),体

质量 $20 - 25 \text{g}$, $3 - 4$ 只一笼,温度(23 ± 1) $^{\circ}\text{C}$,湿度(50 ± 5)%,每天光照 12h(7:00 ~ 19:00 为灯光照射时间),通风良好,小鼠自由摄食饮水。动物饲养及动物实验过程严格按照西安交通大学动物管理委员会准则施行。

1.3 药物干预及 Morris 水迷宫行为学检测流程

药物干预及 Morris 水迷宫行为学检测流程^[5]如下:

药物干预流程:将实验小鼠随机分为两组(每组 7 只小鼠),分别腹腔注射 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH (METH 组)或生理盐水(生理盐水组),每天给药 1 次,连续给药 20d。每隔一天,在给药前称体重,确保给药剂量的精确性,同时观察体重的变化。连续给药 20d 后,间隔 2d,随后进行为期 4d,每天训练四轮的训练,第 5d 检测两组小鼠记忆的变化。记忆检测 48h 后,检测海马、前额叶皮质及背侧纹状体中 ERK1/2、CREB 磷酸化水平的变化。

Morris 水迷宫包括定位航行实验和空间探索实验。定位航行实验:共 4d,每天 4 轮训练,每次寻找平台时间限定为 60s。如果小鼠在 60s 内未能找到平台,则实验员将小鼠放置在平台上,使其在平台上停留 15s;如果小鼠在 60s 内找到平台并且在平台上停留 10s,则认为小鼠学会寻找平台,10s 后实验员将小鼠放回饲养笼。记录小鼠进入水池到成功寻找到平台的时间,每天 4 轮训练中寻找平台的平均值即爬台潜伏期,表示小鼠空间学习能力。空间探索实验:移走位于第二象限的平台,实验员将小鼠从距离平台最远的入水点放入水池,采集 60s。主要分析指标如下:小鼠在目标象限停留时间百分比、在平台区域穿梭次数即穿台次数,表示小鼠空间记忆水平。

1.4 Western blot 方法检测蛋白变化

采用颈椎脱臼法处死小鼠,剥离前额叶皮质、背侧纹状体及海马组织,采用 RIPA 裂解液并采用超声细胞裂解仪提取总蛋白,BCA 蛋白定量试剂盒测

定各样本蛋白浓度,加入 loading buffer 并煮沸备用。制备 12% 分离胶和 4% 浓缩胶电泳,采用半干转膜仪转膜,一抗稀释比例: p-ERK1/2、ERK1/2 稀释比例为 1:2000; p-CREB、CREB 稀释比例为 1:750; GAPDH 为 1:1000。二抗稀释比例: 1:10000。化学发光法检测并图像采集,ImageJ 软件进行图像分析。

1.5 统计学处理

数据统计结果以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。采用 SPSS16.0 进行数据统计分析。对两组小鼠体重变化,采用双因素重复测量方差分析比较。对分子变化,根据所得出的灰度值,先计算每个样品 p-ERK1/2 与 ERK1/2 的相对值,之后将盐水组的平均值归为 1,计算出 METH 组的相对灰度值。采用独立样本 *t* 检验方法比较两组差异。采用 Pearson 相关分析方法统计分子改变与小鼠行为学改变之间的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 实验结果

2.1 小剂量甲基苯丙胺重复暴露对小鼠体重的影响

第 1 天给药前测得体重,两组小鼠无明显差异。连续给药过程中,每隔 1 天测一次体重,采用双因素重复测量方差分析比较,发现两组小鼠随着时间增加,体重逐渐增长 ($F_{(9,108)} = 16.866, P < 0.05$), METH 重复给药过程对体重无明显影响 ($F_{(1,12)} = 1.382, P = 0.263$)。即 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH 重复暴露不影响小鼠体重。

表 1 甲基苯丙胺(methamphetamine, METH)重复暴露对小鼠体重的影响

时间/d	生理盐水组	METH 组
1	23.73 \pm 1.58	22.69 \pm 1.29
3	24.03 \pm 1.29	22.41 \pm 1.50
5	24.19 \pm 1.20	23.23 \pm 1.53
7	23.87 \pm 1.73	23.40 \pm 1.63
9	24.37 \pm 1.36	23.69 \pm 1.59
11	23.73 \pm 1.31	23.10 \pm 1.74
13	24.53 \pm 1.63	23.60 \pm 2.12
15	25.19 \pm 1.50	24.06 \pm 2.02
17	25.19 \pm 1.29	24.24 \pm 1.85
19	25.39 \pm 1.34	24.36 \pm 1.91

2.2 海马、前额叶皮质、背侧纹状体中 ERK1/2 磷酸化水平的变化

本研究过程中, $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH 给药明显降低小鼠在目标象限停留时间百分比(生理盐水组

44.67 ± 4.61 、METH 组 32.33 ± 1.60),减少小鼠穿台次数(生理盐水组 6.43 ± 0.84 、METH 组 3.14 ± 0.77)提示 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH 重复暴露明显损伤小鼠空间学习记忆^[5]。进一步,为了研究 METH 重复暴露诱导空间学习记忆损伤的可能分子机制,我们分别检测了小鼠海马、前额叶皮质、背侧纹状体中 ERK1/2 磷酸化水平的变化。

2.2.1 海马中 ERK1/2 磷酸化水平的变化 统计发现,METH 组小鼠相对生理盐水组小鼠,海马中 ERK1/2 磷酸化水平明显降低(图 1A $t = 6.692, df = 12, P < 0.05$)。进一步分析海马中 ERK1/2 磷酸化改变与小鼠目标象限停留时间百分比改变的相关性,发现 $r = 0.65, P < 0.05$ (图 1B);分析海马中 ERK1/2 磷酸化改变与小鼠穿台次数的相关性,发现 $r = 0.62, P < 0.05$ (图 1C)。该结果提示: $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH 重复暴露诱导海马中 ERK1/2 磷酸化水平的降低,该分子降低可能参与着 METH 重复暴露诱导的小鼠空间学习记忆损伤。

2.2.2 前额叶皮质中 ERK1/2 磷酸化水平的变化 统计发现,两组小鼠前额叶皮质中 ERK1/2 磷酸化水平无明显差异(图 2A $t = 1.502, df = 12, P = 0.159$)。相关性分析中未发现明显相关(图 2B,图 2C)提示 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH 重复暴露对前额叶皮质中 ERK1/2 无明显影响。

2.2.3 背侧纹状体中 ERK1/2 磷酸化水平的变化 统计发现,METH 组小鼠相对生理盐水组小鼠,背侧纹状体中 ERK1/2 磷酸化水平明显降低(图 3A $t = 3.001, df = 12, P < 0.05$)。进一步分析背侧纹状体中 ERK1/2 磷酸化改变与小鼠目标象限停留时间百分比改变的相关性,发现 $r = 0.39, P = 0.17$ (图 3B);分析其与小鼠穿台次数的相关性,发现 $r = 0.50, P = 0.07$ (图 3C)。该结果提示: $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH 重复暴露诱导背侧纹状体中 ERK1/2 磷酸化水平的降低,该变化可能不明显参与 METH 诱导的空间学习记忆损伤。

2.3 海马中 CREB 磷酸化水平的变化

ERK1/2 可诱导下游 CREB 等分子的变化,因此,本实验进一步检测了海马中 CREB 磷酸化水平的变化。统计发现,METH 组小鼠相对生理盐水组小鼠,海马中 CREB 磷酸化水平明显降低(图 4A $t = 5.627, df = 12, P < 0.05$)。进一步分析海马中 CREB 磷酸化改变与小鼠目标象限停留时间百分比改变的相关性,发现 $r = 0.68, P < 0.05$ (图 4B);分析海马中 CREB 磷酸化改变与小鼠穿台次数的相关性,发现 $r = 0.60, P < 0.05$ (图 4C)。同时,海马中的 ERK1/2、CREB 磷酸化水平变化也呈明显相关

($r=0.96, P<0.05$)。提示 $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ METH 重复暴露诱导海马中 CREB 磷酸化水平的降低,

ERK1/2/CREB 信号通路活性降低可能参与了 METH 重复暴露诱导的小鼠空间学习记忆损伤。

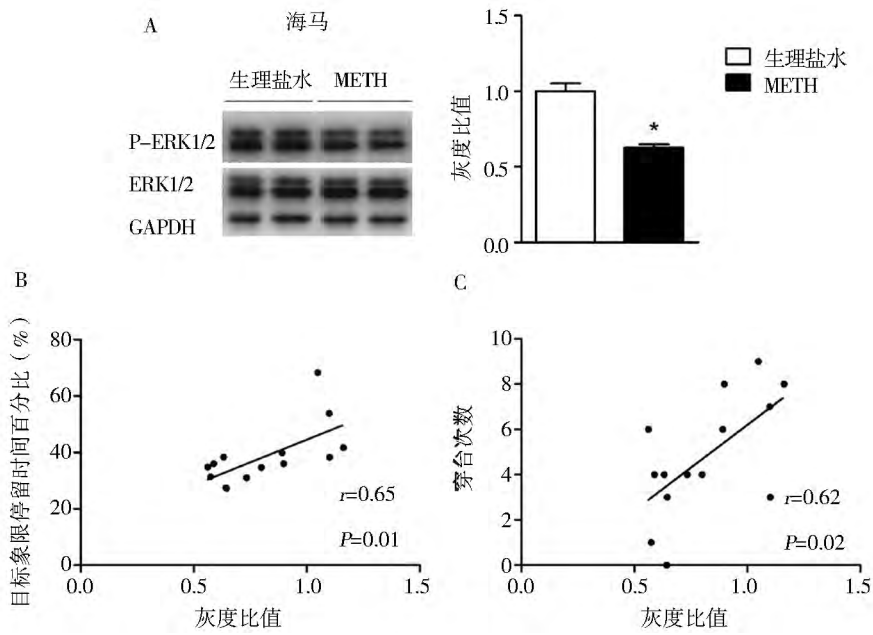


图1 海马中 ERK1/2 磷酸化水平的变化及其与行为学改变的相关性分析

注: A 为海马中 ERK1/2 磷酸化水平的变化; B 为海马中 ERK1/2 磷酸化改变与小鼠目标象限停留时间百分比改变的相关性; C 为海马中 ERK1/2 磷酸化改变与小鼠穿台次数的相关性。* $P < 0.05$, 与生理盐水组比较。

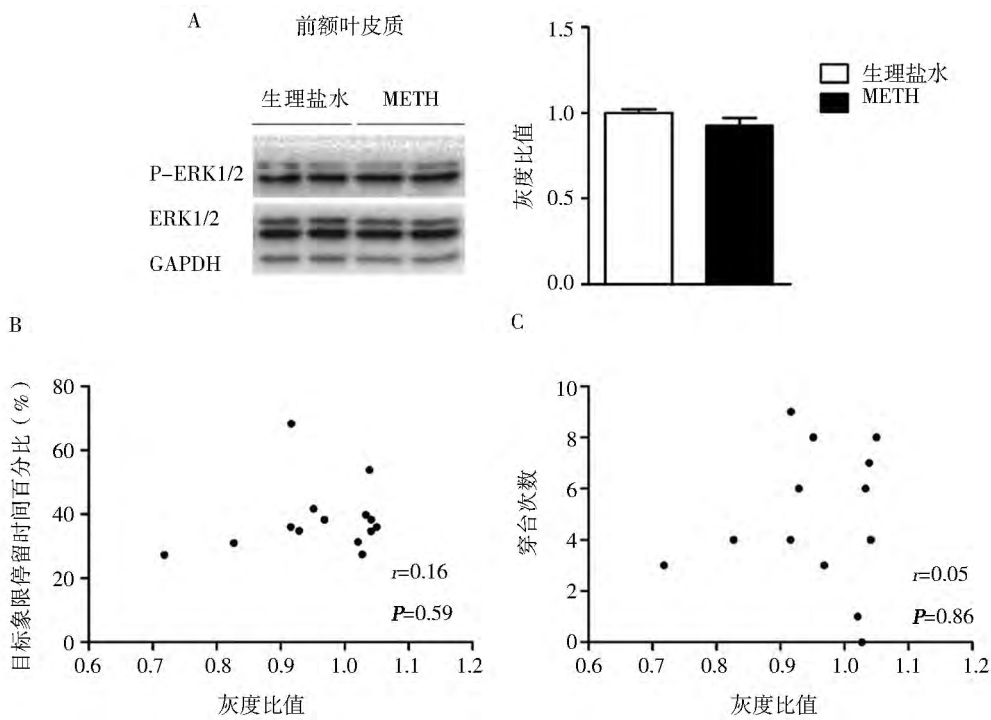


图2 前额叶皮质中 ERK1/2 磷酸化水平的变化及其与行为学改变的相关性分析

A 为前额叶皮质中 ERK1/2 磷酸化水平的变化; B 为前额叶皮质中 ERK1/2 磷酸化改变与小鼠目标象限停留时间百分比改变的相关性; C 为前额叶皮质中 ERK1/2 磷酸化改变与小鼠穿台次数的相关性。

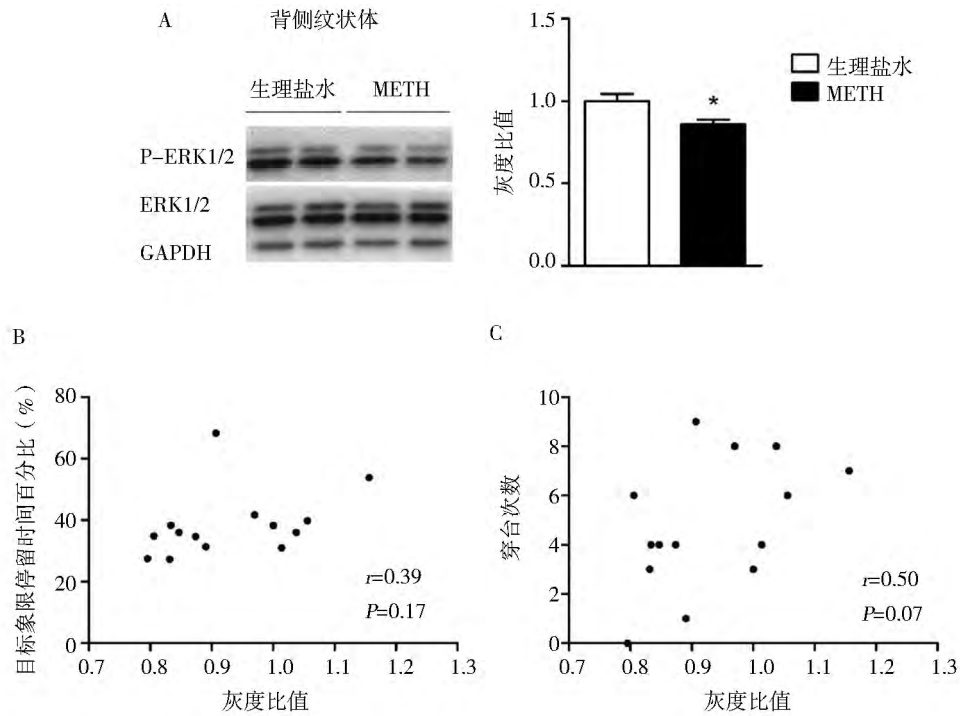


图3 背侧纹状体中 ERK1/2 磷酸化水平的变化及其与行为学改变的相关性分析

注: A 为背侧纹状体中 ERK1/2 磷酸化水平的变化; B 为背侧纹状体中 ERK1/2 磷酸化改变与小鼠目标象限停留时间百分比改变的相关性; C 为背侧纹状体中 ERK1/2 磷酸化改变与小鼠穿台次数的相关性。
* $P < 0.05$ 与生理盐水组比较。

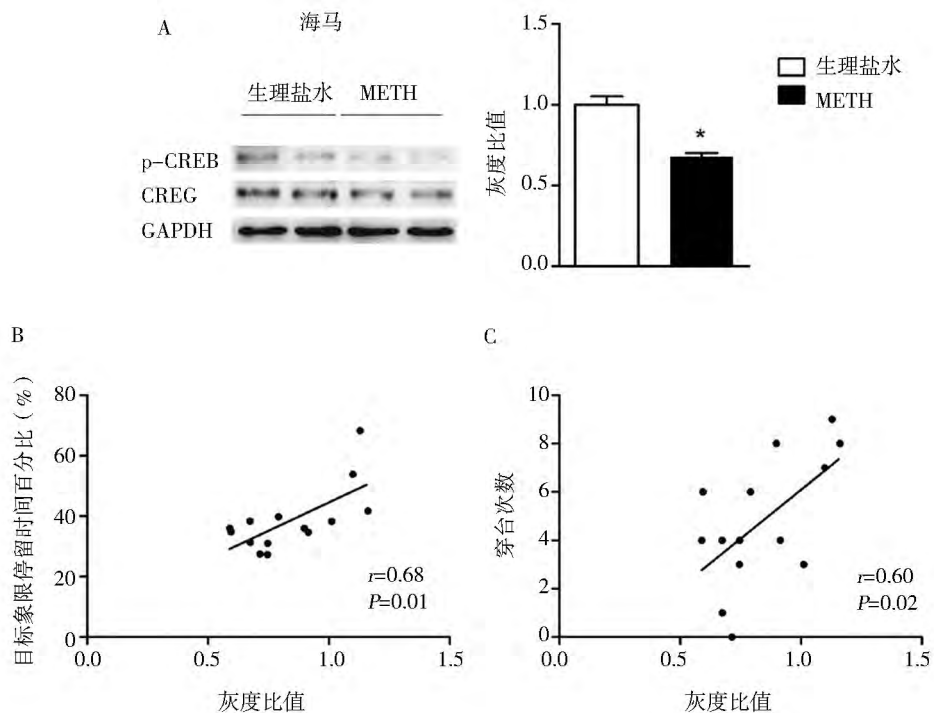


图4 海马中 CREB 磷酸化水平的变化及其与行为学改变的相关性分析

注: A 为海马中 CREB 磷酸化水平的变化; B 为海马中 CREB 磷酸化改变与小鼠目标象限停留时间百分比改变的相关性; C 为海马中 CREB 磷酸化改变与小鼠穿台次数的相关性。
* $P < 0.05$ 与生理盐水组比较。

3 讨论

METH 主要作用于大脑 DA 能神经元,通过 DA 能神经元投射作用于不同脑区,引发不同的效应^[6]。本研究发现,METH 组小鼠海马中 ERK1/2 磷酸化水平明显降低 ($P < 0.05$),该变化与小鼠在目标象限停留时间百分比 ($P < 0.05$)、穿台次数 ($P < 0.05$) 呈明显相关;METH 组小鼠前额叶皮质中 ERK1/2 磷酸化水平无明显变化;此外,METH 组小鼠背侧纹状体中 ERK1/2 磷酸化水平明显降低 ($P < 0.05$),但该变化与小鼠在目标象限停留时间百分比、穿台次数的改变均无明显相关性。进一步检测发现 METH 组小鼠海马中 CREB 磷酸化水平明显降低 ($P < 0.05$),该变化与小鼠在目标象限停留时间百分比 ($P < 0.05$)、穿台次数 ($P < 0.05$) 呈明显相关。

研究表明,海马主要参与空间学习记忆的获得与储存^[10],海马的损伤会导致严重的空间学习记忆下降^[11]。本研究结果提示,海马中 ERK1/2、CREB 磷酸化水平下降可能参与着小鼠空间学习记忆损伤。相对地,前额叶皮质主要参与决策功能及多种记忆储存^[12],在空间学习记忆中,前额叶皮质的储存作用呈时间依赖性,即海马参与记忆的获得与短期储存,随着时间的推移,前额叶皮质参与长期记忆的储存^[13]。在啮齿类动物中,记忆由海马向前额叶皮质的转化约需 30d^[13],本实验流程不超过 7d,因此我们推测是海马中分子改变参与着小鼠空间学习记忆的损伤。背侧纹状体主要参与动机效应^[14],本研究中,背侧纹状体 ERK1/2 磷酸化水平明显下降,提示小鼠动机有一定破坏。然而,在 Morris 水迷宫

中两组小鼠游泳速度无差异,提示 METH 不明显影响小鼠逃生动机。我们推测背侧纹状体中 ERK1/2 的变化比逃生动机行为学改变更为敏感;同时,背侧纹状体中 ERK1/2 的降低可能也是长期 METH 使用所诱导的精神症状中动机缺乏、快感缺失^[15]的潜在机制。

此外,METH 急性使用会激活大脑 DA 能神经元,诱发 DA 递质的大量释放;而 METH 的重复暴露会诱发 DA 能神经元的耗竭,诱导多种信号通路及可塑性的改变,该改变长期持续存在^[1,6]。本研究提示海马及背侧纹状体中 ERK1/2、CREB 降低在 METH 重复暴露诱导的行为及分子改变中可能具有重要作用。METH 作为一种重要的精神兴奋性药物,其长期效应主要表现为各种精神症状,例如精神分裂症、抑郁症等,但对体重等躯体效应无明显影响,如本研究中,连续 20d 的 METH 重复暴露并不影响小鼠体重。另外,本研究也存在一定局限性,即海马中 ERK1/2、CREB 磷酸化水平降低究竟是 METH 重复暴露导致的,还是 Morris 水迷宫行为学过程导致的,我们需要进一步通过对照实验进行区别。

综上所述,1.0 mg · kg⁻¹ METH 重复暴露会降低小鼠海马中 ERK1/2、CREB 磷酸化水平;降低背侧纹状体中 ERK1/2 磷酸化水平;而对前额叶皮质中 ERK1/2 磷酸化水平无明显影响。海马中 ERK1/2、CREB 磷酸化水平降低可能参与着 METH 重复暴露诱导的小鼠空间学习记忆损伤。本研究为探索 METH 重复暴露诱导的分子生物学机理提供了理论基础。

4 参考文献

- [1] Godino A, Jayanthi S, Cadet JL. Epigenetic landscape of amphetamine and methamphetamine addiction in rodents [J]. *Epigenetics*, 2015, 10(7): 574-580.
- [2] Wearne TA, Cornish JL. A comparison of methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia: a review of positive, negative, and cognitive symptomatology [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 491.
- [3] Mantsch JR, Baker DA, Funk D, et al. Stress-induced reinstatement of drug seeking: 20 years of progress [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(1): 335-356.
- [4] Wood S, Sage J, Shuman T, et al. Psychostimulants and cognition: a continuum of behavioral and cognitive activation [J]. *Pharmacol Rev*, 2014, 66(1): 193-221.
- [5] Cao G, Zhang Y, Zhu L, et al. The inhibitory effect of levo-tetrahydropalmatine on the methamphetamine-induced spatial memory impairment in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 672: 34-39.
- [6] Lin M, Sambo D, Khoshbouei H. Methamphetamine regulation of firing activity of dopamine neurons [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(40): 10376-10391.

(下转第 200 页)

- (10): 1876-1881.
- [3] Daughton CG. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: scientific and regulatory issues [M]. Washington, D. C.: American Chemical Society, 2001: 348-364.
- [4] 侯臣之, 花镇东, 徐鹏, 等. 基于污水分析法的毒情评估研究及应用进展 [J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(4): 502-508.
- [5] Been F, Bijlsma L, Benaglia L, et al. Assessing geographical differences in illicit drug consumption - A comparison of results from epidemiological and wastewater data in Germany and Switzerland [J]. Drug Alcohol Depend, 2016, 161: 189-199.
- [6] Thai PK, Lai FY, Edirisinghe M, et al. Monitoring temporal changes in use of two cathinones in a large urban catchment in Queensland, Australia [J]. Sci Total Environ, 2016, 545: 250-255.
- [7] 张存敏, 罗健, 段灵, 等. 西南地区某市青少年苯丙胺类兴奋剂使用者药物滥用及服务需求定性研究 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2018, 27(6): 450-454.
- [8] Subedi B, Kannan K. Mass loading and removal of select illicit drugs in two wastewater treatment plants in New York State and estimation of illicit drug usage in communities through wastewater analysis [J]. Environ Sci Technol, 2014, 48(12): 6661-6670.
- [9] 张震, 张俊, 闫跃飞, 等. 液相色谱串联质谱内标法与外标法检测生鲜乳中黄曲霉素 M1 含量的比较 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2018(13): 211-214.
- [10] 罗玥, 陈祥贵, 艾涛波, 等. 气相色谱内标法及外标法测定酒中甲醇方法的比较 [J]. 食品安全质量检测学报, 2018, 9(16): 4308-4313.

收稿日期: 2019-03-26

修回日期: 2019-04-12

(上接第 194 页)

- [7] Krasnova IN, Justinova Z, Cadet JL. Methamphetamine addiction: involvement of CREB and neuroinflammatory signaling pathways [J]. Psychopharmacology, 2016, 233(10): 1945-1962.
- [8] Cao G, Zhu J, Zhong Q, et al. Distinct roles of methamphetamine in modulating spatial memory consolidation, retrieval, reconsolidation and the accompanying changes of ERK and CREB activation in hippocampus and prefrontal cortex [J]. Neuropharmacology, 2013, 67: 144-154.
- [9] Kamei H, Nagai T, Nakano H, et al. Repeated methamphetamine treatment impairs recognition memory through a failure of novelty-induced ERK1/2 activation in the prefrontal cortex of mice [J]. Biol Psychiatry, 2006, 59(1): 75-84.
- [10] Knierim JJ. The hippocampus [J]. Curr Biol, 2015, 25(23): R1116-1121.
- [11] Burnham V, Sundby C, Laman-Maharg A, et al. Luteinizing hormone acts at the hippocampus to dampen spatial memory [J]. Horm Behav, 2017, 89: 55-63.
- [12] Eichenbaum H. Memory: Organization and Control [J]. Annu Rev Psychol, 2017, 68: 19-45.
- [13] Maviel T, Durkin TP, Menzaghi F, et al. Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory [J]. Science, 2004, 305(5680): 96-99.
- [14] Burton AC, Nakamura K, Roesch MR. From ventral-medial to dorsal-lateral striatum: neural correlates of reward-guided decision-making [J]. Neurobiol Learn Mem, 2015, 117: 51-59.
- [15] Miyamoto Y, Iegaki N, Fu K, et al. Striatal N-acetylaspartate synthetase shati/Nat81 regulates depression-like behaviors via mGluR3-mediated serotonergic suppression in mice [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2017, 20(12): 1027-1035.

收稿日期: 2019-01-12

修回日期: 2019-04-13