

◇基础研究◇

# 不同剂量甲基苯丙胺对小鼠空间学习记忆能力的影响及其机制

曹国芬<sup>1,2</sup>, 张永爱<sup>1</sup>, 张苏梅<sup>1</sup>, 张海苗<sup>1</sup>, 朱莉<sup>2</sup>, 朱杰<sup>2</sup>, 周小兰<sup>1</sup>, 陈腾<sup>2</sup>

(1. 西安医学院护理学院, 陕西西安 710021; 2. 西安交通大学医学部法医学院, 陕西西安 710061)

**摘要:** **目的** 研究不同剂量甲基苯丙胺(methamphetamine, METH)对小鼠空间学习记忆的影响及可能机制。**方法** 以C57BL/6小鼠为研究对象,采用0.5、1.0、2.0 mg/kg的METH或生理盐水,在每天的Morris水迷宫行为学习前腹腔注射给药,连续5 d,每天4轮的定位航行实验训练,最后一次训练完24 h后进行空间探索实验,观察不同剂量METH对小鼠空间学习记忆的影响。测试后立即采用颈椎脱臼法处死小鼠,并剥离海马组织,采用Western blot方法检测海马中ERK1/2(extracellular signal-regulated kinase)、CREB(cAMP response element-binding protein)磷酸化水平的变化。**结果** 相比盐水组小鼠,1.0 mg/kg METH组小鼠爬台潜伏期明显缩短( $P < 0.05$ ),在目标象限的停留时间( $P < 0.05$ )、穿台次数( $P < 0.05$ )明显增加;0.5、2.0 mg/kg METH对小鼠空间学习记忆无明显影响,但是0.5 mg/kg METH组小鼠呈现记忆促进趋势,而2.0 mg/kg METH组小鼠呈现记忆破坏趋势;1.0 mg/kg METH组小鼠明显伴随海马中p-ERK1/2( $P < 0.05$ )、p-CREB( $P < 0.05$ )水平的增高。**结论** 1.0 mg/kg METH明显提高小鼠空间学习能力及记忆水平;在0.5、1.0、2.0 mg/kg的METH三个剂量之间,METH的效应呈倒U曲线型;海马中ERK1/2、CREB可能参与METH诱导的小鼠空间学习记忆的提高。

**关键词:** 甲基苯丙胺;空间学习;空间记忆;海马;ERK1/2;CREB

**中图分类号:** R89 **文献标志码:** A

**DOI:** 10.7652/jdyxb201904013

## Effects of different doses of methamphetamine on spatial learning and memory in mice and the mechanism

CAO Guo-fen<sup>1,2</sup>, ZHANG Yong-ai<sup>1</sup>, ZHANG Su-mei<sup>1</sup>, ZHANG Hai-miao<sup>1</sup>,  
ZHU Li<sup>2</sup>, ZHU Jie<sup>2</sup>, ZHOU Xiao-lan<sup>1</sup>, CHEN Teng<sup>2</sup>

(1. School of Nursing, Xi'an Medical College, Xi'an 710021;

2. College of Forensic Medicine, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China)

**ABSTRACT:** **Objective** To investigate the different-dose effects of methamphetamine (METH) on spatial learning and memory and the possible mechanisms. **Methods** C57BL/6 mice were treated with 0.5, 1.0 and 2.0 mg/kg of METH or normal saline. The drug was injected intraperitoneally 30 min prior to the Morris water maze. All mice experienced 5 consecutive days' positioning navigation experiment and the spatial exploration experiment conducted 24 hours after the last training trial. Immediately after the probe test, the mice were killed by cervical dislocation and the hippocampus was dissected. Western blot was used to detect changes in phosphorylation levels of extracellular signal-regulated kinase (ERK1/2) and cAMP response element-binding protein (CREB) in the hippocampus. **Results** Compared with the mice in saline group, those in 1.0 mg/kg METH group had a significantly shorter latency ( $P < 0.05$ ), spent more time in the target quadrant ( $P < 0.05$ ), and had more platform

收稿日期:2018-08-29 修回日期:2018-11-19

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81772034, 81701870),陕西省教育厅专项科研计划项目(No.17JK0657),陕西省卫生计生科研基金项目(No.2016 A005),西安医学院护理学省级重点学科建设项目(No.16hlxk16)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81772034, 81701870), the Science and Technology Planning Program of Education Department of Shaanxi Province (No.17JK0657), the Shaanxi Provincial Health and Family Planning Research Fund Project (No.2016 A005), and the Provincial Key Discipline Construction Project of Nursing of Xi'an Medical College (No.16hlxk16)

通信作者:曹国芬,讲师,博士. E-mail: cgf\_1018@163.com

网络首发: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1399.R.20190529.1334.011.html> (2019-05-30)

site crossings ( $P < 0.05$ ). Moreover, 0.5 and 2.0 mg/kg of METH did not significantly affect the mice's spatial learning and memory, but 0.5 mg/kg of METH showed a memory-promoting trend, while 2.0 mg/kg of METH showed a memory-destroying trend. METH of 1.0 mg/kg significantly increased p-ERK1/2 ( $P < 0.05$ ) and p-CREB ( $P < 0.05$ ) levels in the hippocampus. **Conclusion** METH of 1.0 mg/kg significantly improved mice's spatial learning and memory. The effect of METH is an inverted U-curve among three doses of METH at 0.5, 1.0 and 2.0 mg/kg. ERK1/2 and CREB in the hippocampus may be involved in METH-induced improvement of spatial learning and memory in mice.

**KEY WORDS:** methamphetamine; spatial learning; spatial memory; hippocampus; ERK1/2; CREB

甲基苯丙胺(methamphetamine, METH)可以诱导成瘾及改变学习记忆<sup>[1-5]</sup>。METH诱导的记忆改变与METH的剂量有关。研究表明,小剂量METH(1.0 mg/kg)可以提高正常人群及意识功能低下人群的记忆水平<sup>[4]</sup>;同时,小剂量METH可以促进记忆巩固<sup>[6]</sup>;相反,10.0 mg/kg METH则直接破坏记忆的形成<sup>[7-8]</sup>。然而,伴随METH剂量的增大,这种由记忆促进转化为记忆破坏的剂量效应目前不是很明确。前期有关METH诱导的小鼠条件性位置偏爱实验表明,相对较小(0.25 mg/kg)或较大(5.0 mg/kg)剂量的METH不会诱导小鼠形成关联性记忆;中间剂量(0.5、1.0、2.0 mg/kg)METH均会诱导小鼠形成明显关联性记忆;1.0 mg/kg METH诱导的关联性记忆最显著,而且这种关联性记忆在剂量增大过程中的趋势呈倒U曲线型<sup>[9]</sup>。本研究进一步采用0.5、1.0、2.0 mg/kg METH,观察不同剂量METH对小鼠空间记忆形成过程的影响,探讨METH对空间记忆形成的量-效关系。

METH可作用于不同脑区ERK1/2/CREB等信号通路<sup>[6,10]</sup>。研究表明,METH诱导的小鼠行为学敏化伴随有纹状体中ERK1/2磷酸化水平的增高<sup>[11]</sup>;而在METH诱导的再认记忆损伤中伴有前额叶皮质中ERK1/2磷酸化水平的降低<sup>[12]</sup>;在METH诱导的空间记忆巩固提高过程中伴有海马中ERK1/2、CREB磷酸化水平的明显增高<sup>[6]</sup>。海马主要参与空间记忆的形成过程<sup>[13]</sup>。所以,本研究同时检测了伴随METH诱导的学习记忆改变中的海马ERK1/2、CREB磷酸化水平的改变。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物及METH** 8周龄雄性C57BL/6小鼠(北京维通利华),体质量20~25 g,3~4只一笼,温度(23±1)℃,每天光照12 h(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机构委员会准则施行。盐酸甲基苯丙胺:购买于中国药品生物制品检定所,使用生理盐水溶解。稀释为0.05、

0.1、0.2 mg/mL即为实验组剂量0.5、1.0、2.0 mg/kg。

## 1.2 方法

**1.2.1 Morris水迷宫实验** Morris水迷宫的行为学实验包括定位航行实验和空间探索实验2个检测过程。

定位航行实验:在水池第2象限正中央放置平台。共训练5 d,每天4轮训练,每次寻找平台时间限制为60 s。如果小鼠在60 s内未能找到平台,则实验员将小鼠放置在平台上,使其停留15 s;如果小鼠在60 s内找到平台并且在平台上停留10 s,则认为小鼠学会寻找平台,10 s后将小鼠放回饲养笼。记录小鼠从放入水池到成功寻找到平台的时间,即为单次训练爬台潜伏期。4轮训练中爬台潜伏期的平均值即为当天结果指标,即爬台潜伏期。爬台潜伏期缩短,表示小鼠逐渐学会寻找平台,该指标反映小鼠空间学习能力的变化。

空间探索实验:移走平台,实验员将小鼠从距离平台最远的水点放入水池,采集60 s。主要分析指标包括:小鼠在目标象限停留时间百分比(即小鼠在水池第2象限停留时间百分比)、在平台区域穿梭次数即穿台次数、在平台区域停留时间。这3个指标数值越高,表示小鼠对平台区域形成了越牢固的记忆,即3个指标反映小鼠空间记忆水平的变化。同时,小鼠在目标象限停留时间百分比与相对值25%比较,分析各组小鼠对目标象限的偏好。

**1.2.2 药物干预及实验流程** 将小鼠按照给药剂量随机分为4组。所有小鼠经历为期5 d的空间学习(Day 1~Day 5),每天训练4轮,第6天(Day 6)挪走平台,检测小鼠空间记忆。在每天第1轮学习训练前及第6天记忆检测前30 min 4组小鼠分别腹腔注射0.5、1.0、2.0 mg/kg的METH或生理盐水。样本量:生理盐水组  $n=11$ ;0.5 mg/kg METH组  $n=8$ ;1.0 mg/kg METH组  $n=15$ ;2.0 mg/kg METH组  $n=9$ 。

**1.2.3 Western blot实验方法** 记忆检测后立即采用颈椎脱臼法处死小鼠,剥离海马组织,加入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 120 g/L 分离胶和 40 g/L 缩胶电泳,半干转膜仪转膜,一抗稀释比例:p-ERK1/2、ERK1/2 稀释比例为 1:2 000;p-CREB、CREB 稀释比例为 1:750;GAPDH 为 1:1 000。二抗稀释比例为 1:10 000。化学发光法检测并图像采集,ImageJ 软件进行图像分析。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 16.0 对数据进行统计分析。数据统计结果是以均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )形式表示。采用双因素重复测量方差分析方法分析爬台潜伏期的差异,进一步采用多重比较方法比较同一组不同时间点的差异;采用单因素方差分析方法比较记忆测试指标的差异;采用单样本 *t* 检验方法比较相对值的差异。对于分子实验部分,根据所得出的灰度值,先对每个样品计算出 p-ERK1/2 与 ERK1/2 的相对值,p-CREB 与 CREB 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。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 不同剂量 METH 对小鼠定位航行实验的影响

Tab. 1 Effects of different doses of METH on mouse navigation experiments

( $\bar{x} \pm s, s$ )

组别	基线	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5
生理盐水	51.18±13.81	42.16±11.35	33.97±9.78	19.80±4.08 <sup>#</sup>	18.42±7.02 <sup>#</sup>	14.31±6.59 <sup>#</sup>
METH 0.5	46.84±11.13	39.67±13.08	24.49±11.84	15.16±8.30 <sup>#</sup>	11.80±5.35 <sup>#</sup>	16.29±11.66 <sup>#</sup>
METH 1.0	48.21±16.14	35.75±14.41	16.42±9.70* <sup>#</sup>	15.10±8.04 <sup>#</sup>	9.55±5.03* <sup>#</sup>	8.45±4.38 <sup>#</sup>
METH 2.0	48.91±17.06	37.43±14.71	24.24±15.44	20.47±15.94	16.08±11.63 <sup>#</sup>	15.62±9.90 <sup>#</sup>

与同一天生理盐水组比较,\* $P < 0.05$ ,;与同组第 1 天比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。METH 0.5、1.0、2.0 分别为 METH 0.5、1.0、2.0 mg/kg 组。

表 2 小鼠爬台潜伏期的方差分析

Tab. 2 Analysis of variance of mouse latency to platform

变异来源	自由度	Ⅲ型离均差平方和	均方	<i>F</i>	<i>P</i>
药物(A)	3	2 531.76	843.92	4.426	<0.05
时间(B)	4	17 927.68	4 481.92	53.760	<0.05
A×B 交互作用	12	1 037.24	86.44	1.037	0.412
组间误差	39	7 435.93	190.67		
组内误差	156	13 005.58	83.37		

球形检验结果:Mauchly's 球形度检验=55.227, $P < 0.001$ 。

**2.2 不同剂量 METH 对小鼠空间探索实验的影响** 在第 6 天空间记忆测试中,各组小鼠在目标象限停留时间均显著提高(与相对值 25%比较, $P < 0.05$ ,表 3),提示 4 组小鼠对目标象限都形成了明显的记忆。组间比较发现,4 组小鼠在目标象限停留时间、穿台次数均存在统计学差异。进一步两两比较发现,1.0 mg/kg METH 明显提高了小鼠在目标象限的停留时间百分比及在穿台次数(与生理盐水组比较, $P < 0.05$ ,表 3)。平台区域停留时间的检测中没有统计学意义,但也有相似的趋势(表 3)。0.5、2.0 mg/kg METH 对小鼠记

## 2 结 果

### 2.1 不同剂量 METH 对小鼠定位航行实验的影响

4 组小鼠第 1 天第 1 轮爬台潜伏期无明显差异(表 1),表明在实验开始阶段,各组间无统计学差异。4 组小鼠空间学习过程存在明显的时间效应[ $F(4, 156) = 53.76, P < 0.05$ ]及药物效应[ $F(3, 39) = 4.426, P < 0.05$ ],而时间与药物的交互效应[ $F(12, 156) = 1.037, P > 0.05$ ]无统计学差异(表 2)。多重比较发现,1.0 mg/kg METH 组小鼠爬台潜伏期明显缩短( $P < 0.05$ ),而 0.5、2.0 mg/kg METH 组与生理盐水组无统计学差异。随着 5 d 的空间学习,4 组小鼠都学会了更快的寻找平台(与同组第一天比较, $P < 0.05$ ,表 1);同时,在第 2 天、第 4 天及第 5 天中,1.0 mg/kg METH 组小鼠与相应生理盐水组小鼠的爬台潜伏期差异有统计学意义(与同一天生理盐水组比较, $P < 0.05$ ,表 1)。以上结果提示,1.0 mg/kg METH 显著提高小鼠空间学习能力;0.5、2.0 mg/kg METH 对小鼠空间学习无明显影响。

忆无明显影响,但结果显示,0.5 mg/kg METH 呈现记忆促进趋势(表 3),而 2.0 mg/kg METH 则呈现出记忆破坏趋势(表 3)。以上结果提示,METH 对小鼠空间记忆的影响呈剂量依赖性:在 0.5、1.0、2.0 mg/kg 的 METH 3 个剂量之间,METH 的效应呈倒 U 曲线型;1.0 mg/kg METH 明显提高小鼠空间记忆水平。

### 2.3 不同剂量 METH 诱导的小鼠游泳速度的变化

分析比较各组小鼠每天游泳速度变化,在第 1 天,4 组小鼠游泳速度无统计学差异。在第 2、3、4、5、6 天,METH 1.0 mg/kg 和 METH 2.0 mg/kg 组速度均明显高于生理盐水组(表 4),而 METH 0.5 mg/kg 组与生理盐水组无统计学差异。

为了排除速度对小鼠空间学习记忆的影响,进一步以小鼠游泳速度作为协变量,分别分析了爬台潜伏期及目标象限停留时间百分比,结果提示 METH 对于空间学习及记忆仍然具有明显效应(表 5)。这表明 METH 提高小鼠 Morris 水迷宫表现主要是通过增强学习记忆水平,而不是由于游泳速度的增加而引起的。

表3 不同剂量 METH 对小鼠空间探索实验的影响

Tab. 3 Effects of different doses of METH on spatial exploration experiments in mice ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	生理盐水	METH 0.5	METH 1.0	METH 2.0	F	P
目标象限停留时间百分比(%)	40.83±9.70 <sup>#</sup>	44.83±14.22 <sup>#</sup>	49.81±10.04 <sup>*#</sup>	35.72±8.37 <sup>#</sup>	3.707	<0.05
穿台次数(次)	4.45±1.04	5.88±2.85	6.27±2.34 <sup>*</sup>	4.00±1.23	3.293	<0.05
平台区域停留时间(s)	2.20±0.98	2.49±1.18	2.58±1.02	1.17±0.82	1.549	0.217

与生理盐水组比较, \* P<0.05;与相对值 25% 比较, <sup>#</sup> P<0.05。METH 0.5、1.0、2.0 分别为 METH 0.5、1.0、2.0 mg/kg 组。

表4 不同剂量 METH 诱导的小鼠游泳速度的变化

Tab. 4 Changes of swimming speed of mice induced by different doses of METH ( $\bar{x} \pm s$ , cm/s)

组别	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6
生理盐水	26.97±4.57	24.52±5.60	16.75±4.46	19.97±3.99	19.02±3.99	21.49±2.87
METH 0.5	23.79±4.00	27.10±5.39	19.66±3.46	21.34±3.20	20.25±3.38	22.19±1.99
METH 1.0	30.58±3.83	32.82±3.54 <sup>*</sup>	21.85±3.06 <sup>*</sup>	23.74±3.84 <sup>*</sup>	23.31±2.49 <sup>*</sup>	24.10±1.07 <sup>*</sup>
METH 2.0	30.84±3.00	35.52±4.70 <sup>*</sup>	24.03±3.20 <sup>*</sup>	24.20±1.94 <sup>*</sup>	24.91±2.93 <sup>*</sup>	25.45±1.67 <sup>*</sup>

与同一天生理盐水组比较, \* P<0.05。METH 0.5、1.0、2.0 分别为 METH 0.5、1.0、2.0 mg/kg 组。

表5 以游泳速度作为协变量分析小鼠空间学习记忆的变化

Tab. 5 Analysis of changes in spatial learning and memory in mice by swimming speed as a cofactor

行为学	因素	F	P
定位航行实验	时间(A)	F(4,194)=48.994	<0.05
	药物(B)	F(3,194)=5.837	<0.05
空间探索实验	A×B 交互作用	F(12,194)=0.699	0.75
	药物	F(3,38)=3.996	<0.05

### 3 讨论

本研究采用 0.5、1.0、2.0 mg/kg METH 3 个剂量,研究了 METH 对小鼠空间记忆形成过程的影响,以期探讨 METH 在空间记忆形成中的量-效曲线。研究发现 1.0 mg/kg METH 组小鼠相对生理盐水组小鼠,爬台潜伏期明显缩短(表 1),目标象限停留时间、穿台次数(表 3)明显增加,提示 1.0 mg/kg METH 提高了小鼠空间学习能力,增强了空间记忆水平。0.5 mg/kg METH 对小鼠空间学习记忆作用不明显,但 0.5 mg/kg METH 呈现促进趋势,推测可能是该剂量相对较小,效应较 1.0 mg/kg METH 弱。2.0 mg/kg METH 对小鼠空间学习记忆无显著影响,但其效应呈下降趋势(表 3)。此外,在我们先前的研究中,更大剂量如 10.0 mg/kg METH,则会明显破坏小鼠空间学习记忆<sup>[7]</sup>。综合本次实验结果,可推测 METH 对小鼠空间学习记忆的作用呈剂量依赖性,而且呈倒 U 型。

记忆形成包括记忆的获得、巩固、提取、再巩固等过程<sup>[14-16]</sup>。在学习训练后进行干预,主要影响记忆巩固<sup>[14]</sup>;在记忆检测前进行干预,主要影响记忆提取<sup>[15]</sup>;而在记忆检测后进行干预,则影响记忆的再巩固<sup>[16]</sup>。本研究采用每天行为学前给药的方式,METH 参与了小鼠空间记忆形成的整个过程。研究表明,1.0 mg/kg METH 明显提高记忆巩固,而对记忆提取、再巩固过程无明显影响<sup>[6]</sup>。因此我们推测,本研究中 1.0 mg/kg METH 也可能是通过提高空间记忆巩固过程而引起的,具体记忆过程有待于深入研究。

METH 通过 cAMP/PKA 等通路诱导 ERK1/2/CREB 磷酸化水平增高<sup>[1,17]</sup>,磷酸化的 CREB 可激

### 2.4 METH 诱导的小鼠海马中 ERK1/2、CREB 的变化

本研究进一步采用 Western blot 检测了 1.0 mg/kg METH 组小鼠海马中 ERK1/2、CREB 磷酸化水平的变化。统计发现,1.0 mg/kg METH 明显诱导小鼠海马中 p-ERK1/2(与生理盐水组比较, P<0.05,图 1A)、p-CREB(与生理盐水组比较, P<0.05,图 1B)水平的增高。这表明海马中 ERK1/2、CREB 可能参与着 1.0 mg/kg METH 诱导的小鼠空间学习记忆的提高。

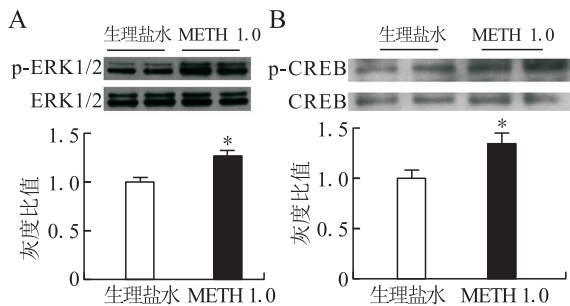


图1 METH 诱导的小鼠海马中 ERK1/2、CREB 的变化

Fig.1 Changes of ERK1/2 and CREB in the hippocampus of mice induced by METH

A:ERK1/2 磷酸化水平变化;B:CREB 磷酸化水平变化。与生理盐水组比较, \* P<0.05。METH 1.0 为 METH 1.0 mg/kg 组。

活下游即刻早期基因 *c-fos*、*Jun* 等的表达而增强记忆<sup>[18-19]</sup>;同时,CREB 的持续高表达可诱发突触可塑性改变,诱导海马中长时间增强<sup>[20]</sup>,提高学习记忆,提示 ERK1/2/CREB 的激活可能是学习记忆改变的重要机制。研究表明,METH 可通过海马等脑区中 ERK1/2/CREB 信号通路而提高空间记忆巩固<sup>[6]</sup>。本研究发现,1.0 mg/kg METH 组小鼠海马中 ERK1/2、CREB 磷酸化水平明显增高(图 1),这进一步补充了先前的研究结论:海马中 ERK1/2、CREB 可能参与着 METH 诱导的小鼠空间学习记忆的提高。

研究表明,1.0 mg/kg 及 2.0 mg/kg METH 会明显提高小鼠自主活动量、提高活动速度。本研究中,1.0、2.0 mg/kg METH 组小鼠游泳速度明显提高(表 4)。为了排除游泳速度对 Morris 水迷宫行为学的影响,本研究进一步采用混合线性模型,将游泳速度作为协变量,结果仍显示明显的药物效应(表 5),提示 1.0 mg/kg METH 可以明显提高小鼠空间学习记忆。同时,本研究发现,1.0、2.0 mg/kg METH 组小鼠游泳速度均明显高于生理盐水组(表 4),但我们仅检测到 METH 1.0 mg/kg 组小鼠学习记忆的提高,而 METH 2.0 mg/kg 组与生理盐水组无明显差异,这进一步证明了 1.0 mg/kg METH 提高小鼠 Morris 水迷宫表现主要是通过增强学习记忆,而不是由于其对速度的影响。

综上所述,1.0 mg/kg METH 明显提高小鼠空间学习能力及记忆水平;在 0.5、1.0、2.0 mg/kg 的 METH 3 个剂量之间,METH 的效应呈倒 U 曲线型;海马中 ERK1/2、CREB 可能参与 METH 诱导的小鼠空间学习记忆的提高。本研究为深入探讨 METH 诱导空间学习记忆的改变及相关分子生物学机制奠定了一定的理论基础。

#### 参考文献:

- CADET JL, BRANNOCK C, JAYANTHI S, et al. Transcriptional and epigenetic substrates of methamphetamine addiction and withdrawal: Evidence from a long-access self-administration model in the rat[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(2):696-717.
- PRAKASH MD, TANGALAKIS K, ANTONIPILLAI J, et al. Methamphetamine: Effects on the brain, gut and immune system[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 120:60-67.
- MORAIS APD, PITA IR, FONTES-RIBEIRO CA, et al. The neurobiological mechanisms of physical exercise in methamphetamine addiction[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 24(2):85-97.
- HART CL, MARVIN CB, SILVER R, et al. Is cognitive functioning impaired in methamphetamine users? A critical review[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(3):586-608.
- BERNHEIM A, SEE RE, REICHEL CM. Chronic methamphetamine self-administration disrupts cortical control of cognition[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 69:36-48.
- 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(3):144-154.
- 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.
- Gutierrez A, Jablonski SA, Amoskroohs RM, et al. Effects of housing on methamphetamine-induced neurotoxicity and spatial learning and memory[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(7):1479-1489.
- SU HL, ZHU J, CHEN YJ, et al. Roles of levo-tetrahydropalmatine in modulating methamphetamine reward behavior[J]. *Physiol Behav*, 2013, 118(7):195-200.
- GONZALEZ B, RAINERI M, CADET JL, et al. Modafinil improves methamphetamine-induced object recognition deficits and restores prefrontal cortex ERK signaling in mice[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 87:188-197.
- ZHAO N, CHEN Y, ZHU J, et al. Levo-tetrahydropalmatine attenuates the development and expression of methamphetamine-induced locomotor sensitization and the accompanying activation of ERK in the nucleus accumbens and caudate putamen in mice[J]. *Neuroscience*, 2014, 258(1):101-110.
- 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.
- TIMOTHY S, MATTIA R, AHMARI SE, et al. Hippocampal-prefrontal input supports spatial encoding in working memory[J]. *Nature*, 2015, 522(7556):309-314.
- YAMADA K, ARAI M, SUENAGA T, et al. Involvement of hippocampal NMDA receptors in encoding and consolidation, but not retrieval, processes of spontaneous object location memory in rats[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 331:14-19.
- TONEGAWA S, PIGNATELLI M, ROY DS, et al. Memory engram storage and retrieval[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2015, 35:101-109.
- SMITH NB, DORAN JM, SIPPEL LM, et al. Fear extinction and memory reconsolidation as critical components in behavioral treatment for posttraumatic stress disorder and potential augmentation of these processes[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 649:170-175.
- KRASNOVA IN, JUSTINOVA Z, CADET JL. Methamphetamine addiction: involvement of CREB and neuroinflammatory signaling pathways[J]. *Psychopharmacology*, 2016, 233(10):1-18.
- LIU W, PENG QX, LIN XL, et al. Effect of rhynchophylline on the expression of p-CREB and sc-Fos in triatum and hippocampal CA1 area of methamphetamine-induced conditioned place preference rats[J]. *Fitoterapia*, 2014, 92(1):16-22.
- LAKHINA V, AREY RN, KALETSKY R, et al. Genome-wide functional analysis of CREB/long-term memory-dependent transcription reveals distinct basal and memory gene expression programs[J]. *Neuron*, 2015, 85(2):330-345.
- HYUN YJ, PARK HJ, JI BS, et al. Danggui-Jakyak-San enhances hippocampal long-term potentiation through the ERK/CREB/BDNF cascade[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 175:481-489.

(编辑 卓选鹏)