

长期注射吗啡对戒断后小鼠 Y-迷宫空间识别记忆的影响

刘小粉^{1,2,3,4}, 颜子力^{1,2}, 王建红^{2,3}, 胡新天^{2,3,*}, 马原野^{1,3,*}

(1. 中国科学院昆明动物研究所 灵长类认知实验室, 动物模型和人类疾病重点实验室, 云南 昆明 650223;
2. 中国科学院昆明动物研究所 灵长类感觉、运动及整合实验室, 动物模型和人类疾病重点实验室, 云南 昆明 650223;
3. 中国科学院昆明灵长类研究中心, 云南 昆明, 650223; 4. 中国科学院研究生院, 北京 100049)

摘要: 使用急性成瘾性药物会影响大脑功能, 随着药物使用时间的延长, 这种影响更加广泛、持久, 并且在药物戒断后的很长时间内依然存在。实验表明, 急性及短期吗啡给予小鼠和戒断均损伤了其 Y 迷宫空间识别记忆能力, 但这种损伤短暂且可逆。本实验小鼠被连续注射吗啡 (40mg/kg · day, i p) 或生理盐水 21 天, 利用 Y 迷宫来检测长期吗啡给予后在戒断第 2、9 和 19 天, 吗啡对小鼠空间识别记忆的影响。结果表明, 连续吗啡给予 21 天后, 在戒断第 2、9 和 19 天, 小鼠 Y 迷宫空间识别记忆能力均受到损伤, 提示长期给予小鼠吗啡会导致其空间识别记忆能力的长期损伤。

关键词: Y 迷宫; 空间识别记忆; 吗啡; 戒断; 戒断症状

中图分类号: Q42; R971.7; R388.64 文献标识码: A 文章编号: 0254-5853-(2009)02-0199-05

Effects of Withdrawal on Y-maze Spatial Recognition Memory in Mice after Long-term Morphine Injection

LIU Xiao-fen^{1,2,3,4}, YAN Zi-li^{1,2}, WANG Jian-hong^{2,3}, HU Xin-tian^{2,3,*}, MA Yuan-ye^{1,3,*}

(1. Laboratory of Primate Neuroscience Research and Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms, Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China; 2. Laboratory of Sensory-motor Integration Research and Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms, Kunming Institute of Zoology, the Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China;
3. Kunming Primate Research Center, the Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China;
4. Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049)

Abstract: Acute drug use modifies brain function in critical ways, and prolonged drug use causes pervasive changes in brain function that persist long after withdrawal. Our previous studies proved that acute or four-day morphine injection impaired mice spatial recognition memory in the Y-maze, but the impairment was short and reversible. In the present study, morphine or saline (40mg/kg · day, ip) was injected into mice for 21 days. Spatial recognition memory was tested in the Y-maze on the 2nd, 9th and 19th withdrawal day. Our results showed that spatial recognition memory of morphine-injected mice was impaired on each of the three test days. Our study clearly suggests that long-term morphine use leads to more persistent impairments of spatial recognition memory.

Key words: Y-maze; Spatial recognition memory; Morphine; Withdrawal; Withdrawal symptoms

大量研究表明, 阿片及阿片受体激动剂 (如吗啡) 对学习记忆有非常重要的作用。比如, 在 Y 迷宫选择性回避试验中, 长期给予大鼠吗啡, 损伤了大鼠回避行为 (Spain & Newsom, 1991); 吗啡也能引起动物在其他被动回避试验中的记忆损伤 (Zarrindast & Rezaof, 2004)。此外, 海洛因或吗

啡等阿片类药物长期给予动物, 能够损伤海马的长时程增强效应 (long-term potentiation, LTP), 而 LTP 被认为是学习记忆的一种可能的机制。

Y 迷宫实验模型用来研究啮齿类动物的空间识别记忆能力, 这相对于被动回避等实验的优点在于: 这种迷宫利用了啮齿类动物对新异环境天然探

收稿日期: 2008-10-07; 接受日期: 2009-02-18

基金项目: 国家自然科学基金 (30770700; 30470553); 云南省计划项目 2006PT08-2 资助

*通讯作者 (Corresponding authors), Tel: 0086-871-5193083, E-mail: yuanma0716@vip.sina.com; xthu@mail.kiz.ac.cn

第一作者 (First author), E-mail: xfenr@163.com

研究的自然习性,不需要动物学习任何规则来趋利避害,能够有效地反映出动物对新异环境的识别记忆能力(Dellu et al, 2000; Dellu et al, 1992; Martin et al, 2003)。

Ma et al (2007) 实验表明,急性吗啡给予小鼠,损伤了其对 Y 迷宫空间识别记忆获得和提取,且连续 4 天的短期吗啡给予后,在戒断第 3 天时,小鼠对 Y 迷宫记忆的提取也受到损伤。然而,这种损伤在戒断第 5 天恢复(Ma et al, 2007),即说明短期吗啡给予小鼠,其 Y 迷宫记忆的影响短暂且可逆。Zarrindast & Rezayof (2004) 的实验也表明,训练前连续 3 天吗啡给予引起的记忆缺陷也是可逆的(Zarrindast & Rezayof, 2004)。此外, Wang et al (2006b) 的研究发现短期吗啡给予大鼠,对其水迷宫空间学习记忆能力没有显著影响(Wang et al, 2006b)。

随着急性成瘾性药物使用时间的延长,这种药物影响大脑的功能会更加广泛、持久,并且在药物戒断后的很长时间内依然存在,体现在分子、细胞、结构和功能等各个方面(Leshner, 2003)。药物滥用者的一个显著特征就是长期反复药物使用、强迫性药物寻求及复吸行为,长期药物滥用会导致诸如注意、记忆、执行能力等认知功能的更明显损伤(Rapeli et al, 2006)。以往的研究多采用急性或短期药物给予的方法来研究药物滥用对脑功能的影响,而采用长期药物给予的研究方法比较少。因此,本实验采用长期吗啡给予的方法,即连续给小鼠注射吗啡(40 mg/kg · day, i p) 或生理盐水 21 天,利用 Y 迷宫来检测在戒断第 2、第 9 和第 19 天小鼠空间识别记忆能力,以检测长期吗啡给予后在戒断不同时期吗啡对小鼠 Y 迷宫空间识别记忆的影响。

1 材料和方法

1.1 实验动物

ICR 雄性小鼠, 22 只, 体重(34±2) g, 9 周龄, 购买于昆明医学院[SCXK(滇 2005—0008)]。在标准环境下饲养 12 h (从 07:00—19:00 黑暗交替)。随机分两笼饲养, 每笼 11 只, 小鼠可以自由取食和饮水。小鼠在实验室适应环境两周后开始实验。

1.2 药品

盐酸吗啡(每瓶 10mg/mL, 沈阳制药厂, 产品

批号 070802)

1.3 装置和实验方法

1.3.1 Y 迷宫装置 共有 4 个 Y 型的迷宫装置, 每个迷宫用 PVC 板制作, 内外壁贴黑色胶纸。共 3 个臂, 各个臂夹角 120 度, 每一臂尺寸 30cm×8cm×15 cm (长×宽×高), 在中央处各有一个可移动的隔板, 在迷宫各个臂内贴上不同几何图形, 作为视觉标记。每个 Y 迷宫的 3 个臂被随机设为: 新异臂(novel arm)、起始臂(start arm)和其他臂(other arm)。新异臂: 在实验的第 1 个阶段即训练期时用隔板挡住, 在第 2 个阶段即测试期时打开; 起始臂: 小鼠进入迷宫时所在的臂。整个实验过程中起始臂和其他臂都是一直打开, 动物可以自由出入。迷宫内铺垫木屑, 每次训练或测试结束后, 混匀各个臂里的锯末, 以防动物残留气味干扰。迷宫上方 1.5 m 处安置摄像镜头, 全过程录像。

1.3.2 实验方法 小鼠被随机分成两组: 吗啡组($n=11$)和生理盐水组($n=11$)。吗啡组小鼠每天早上 9:00 腹腔注射吗啡 1 次, 剂量为 40 mg/kg, 连续注射 21 天, 之后停止给药, 处于自然戒断状态。生理盐水组除注射同体积的盐水之外, 所有处理相同。

戒断行为观察: 在戒断 48h 后, 把动物放在一个新异环境中观察其 10min 内的行为, 这些戒断行为包括: 直立(rearing)、洗脸(head washing)、抓挠(scratching, 包括扭转、理毛等行为)、粪便粒数(faecal boli)等。

Y 迷宫测试: 分别在戒断第 2 天、第 9 天和第 19 天的早上 9:00—12:00 进行 Y 迷宫实验。Y 迷宫实验包含两个阶段, 间隔 1h (1h ITI)。第一个阶段为训练期, 新异臂被隔板挡住, 小鼠由起始臂放入, 在起始臂和其他臂中自由活动 10 min, 训练结束后, 小鼠被放回饲养笼。1h 后进行第 2 个阶段实验。第 2 个阶段为检测期, 抽开新异臂隔板, 小鼠由起始臂放入, 在 3 个臂中自由活动 5min。录像记录 5 min 内每只小鼠在各个臂停留的时间和穿梭次数。

实验中, 随机安排不同动物对应的 Y 迷宫的起始臂、新异臂和其他臂, 但对于同一只小鼠, 在迷宫实验的两个阶段, 三个臂是固定的。由于小鼠对该迷宫测试的记忆时间最长不超过数小时, 所以该迷宫测试可以在同一只小鼠上反复进行, 但两次实验需间隔至少 1 周, 并改变三个臂的搭配(Dellu et

al, 2000)。评价空间识别记忆能力可以用小鼠在各个臂停留的时间作为检测指标, 同时以动物在各个臂的穿梭次数作为检测其活动能力的一个指标 (Dellu et al, 1992, 2000)。

1.4 数据统计

数据包括: (1) 10min 内小鼠的戒断行为; (2) Y 迷宫实验中, 5min 内小鼠在各个臂之间停留的时间; (3) Y 迷宫实验中, 5min 内小鼠在各个臂的穿梭次数。

数据以平均值 (秒) \pm 标准误差 (SEM) 表示, 采用双因素重复测量方差分析和 One-way ANOVA 分析, 用 SPSS 13.0 进行数据统计分析。 $P < 0.05$ 为显著性差异, $P < 0.01$ 为极显著性差异。

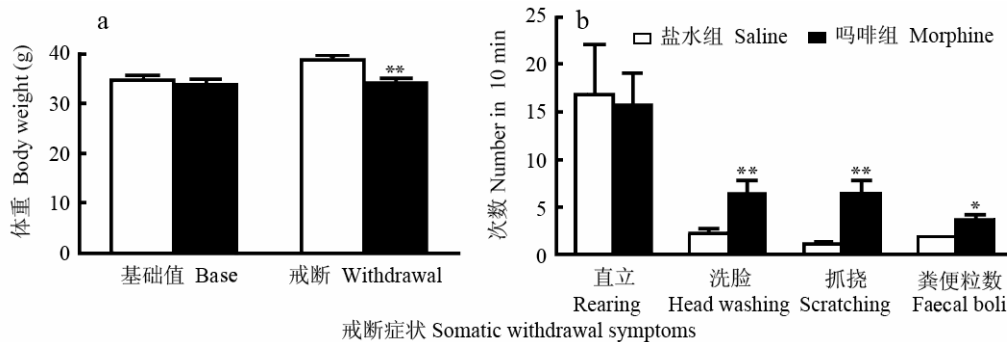


图 1 小鼠吗啡戒断 48h 后的生理戒断症状

Fig. 1 Analysis of somatic withdrawal symptoms 48 hours after the last morphine injection in mice

a: 吗啡戒断对小鼠体重的影响; b: 吗啡戒断 48 小时后, 10min 内小鼠出现直立、洗脸、抓挠和粪便粒数等生理戒断症状的次数。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 盐水组 vs. 吗啡组。

a: Body weights of mice before morphine or saline injection (Base) and during withdrawal (Withdrawal); b: Incidence of somatic withdrawal symptoms including rearing, head washing, scratching and faecal boli during 10-min observation. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, saline vs. morphine.

2.2 在戒断第 2、9 和 19 天, 吗啡对小鼠 Y 迷宫空间识别记忆的影响

在戒断第 2 天, 盐水组和吗啡组小鼠在新异臂中停留的总时间明显多于其他两个臂 (双因素重复测量方差分析) 臂主效应: $F_{(2,40)} = 4.02, P = 0.026$, 交互效应 (臂 \times 药物处理): $F_{(2,40)} = 4.67, P = 0.015$ 。其次, 盐水组小鼠在新异臂停留的时间明显多于起始臂 ($P = 0.009$) 和其他臂 ($P = 0.002$), 而吗啡组小鼠在 3 个臂中停留的时间均无明显差异。此外, 吗啡组小鼠在新异臂停留的时间明显低于盐水组 ($P = 0.006$) (图 2 a)。

在戒断第 9 天, 两组小鼠在新异臂中停留的总时间明显多于其他两个臂 [臂主效应: $F_{(2,38)} = 5.20, P = 0.010$, 交互效应: $F_{(2,38)} = 4.67, P = 0.018$]。其中盐水组小鼠在新异臂停留的时间明显多于起始臂

2 结果

2.1 戒断 48h 后小鼠的戒断症状

连续给小鼠注射 21 天吗啡/生理盐水后停止给药, 开始自然戒断。自然戒断 48h 后, 观察小鼠的戒断症状。给予药物 (吗啡/盐水) 前, 两组小鼠的体重无明显差异 [$F_{(1,20)} = 0.72, P = 0.407$]; 戒断后, 吗啡组小鼠的体重明显低于盐水组 [$F_{(1,20)} = 11.49, P = 0.003$] (图 1a)。吗啡组小鼠戒断后的洗脸、抓挠、排便粒数等行为明显多于盐水组 [洗脸: $F_{(1,20)} = 12.01, P = 0.002$, 抓挠: $F_{(1,20)} = 13.33, P < 0.002$, 粪便粒数 $F_{(1,20)} = 5.71, P = 0.027$, One-way ANOVA], 而两组动物的直立行为无明显差异 [直立: $F_{(1,20)} = 0.03, P = 0.862$, One-way ANOVA] (图 1 b)。

($P = 0.011$) 和其他臂 ($P = 0.002$), 吗啡组小鼠在 3 个臂中停留的时间无明显差异, 并且吗啡组小鼠在新异臂停留的时间明显低于盐水组 ($P = 0.034$) (图 2 a)。

同样, 在戒断第 19 天, 盐水组和吗啡组小鼠在新异臂中停留的总时间明显多于其他两个臂 [臂主效应: $F_{(2,40)} = 11.09, P < 0.001$, 交互效应: $F_{(2,40)} = 5.09, P = 0.011$]。盐水组小鼠在新异臂停留的时间也明显多于起始臂 ($P < 0.001$) 和其他臂 ($P = 0.001$), 吗啡组小鼠在 3 个臂中停留的时间也无明显差异, 并且吗啡组小鼠在新异臂停留的时间明显低于盐水组 ($P = 0.006$) (图 2 a)。

此外, 两组动物在新异臂中停留的时间在不同的戒断时间 (戒断第 2、9 和第 19 天) 无显著差异 [天主效应: $F_{(2,38)} = 1.932, P = 0.159$; 交互效应 (天

×药物处理): $F_{(2,38)} = 0.559, P=0.576$], 说明随着戒断时间的延长吗啡组小鼠被损伤的空间识别记忆能力没有恢复。因此, 连续 21 天吗啡给予后, 在不同的戒断时间, 吗啡组小鼠在新异臂停留的时间均明显少于对照组, 即说明长期吗啡给予损伤了小鼠 Y 迷宫空间识别记忆, 而且这种损伤持续存在。

2.3 在戒断第 2、9 和 19 天, 吗啡对小鼠活动量的影响

在 Y 迷宫实验中, 小鼠在各个臂的穿梭次数可以作为评价小鼠活动能力的指标。在戒断第 2 天[臂主效应: $F_{(2,40)} = 0.89, P=0.416$, 交互效应(臂×药物处理): $F_{(2,40)} = 1.10, P=0.341$]、戒断第 9 天[臂主

效应: $F_{(2,38)} = 2.37, P=0.106$, 交互效应: $F_{(2,38)} = 0.537, P=0.588$]、戒断第 19 天[臂主效应: $F_{(2,40)} = 3.12, P=0.06$, 交互效应: $F_{(2,40)} = 2.04, P=0.143$] (图 2 b) 两组小鼠在各个臂中的穿梭次数均无显著差异。因此, 此实验结果表明吗啡对小鼠的活动能力没有明显影响。

3 讨论

我们的实验表明, 长期给予小鼠吗啡, 会损伤 Y 迷宫的空间识别记忆能力, 且这种损伤持续存在, 至少到戒断第 19 天时依然存在。

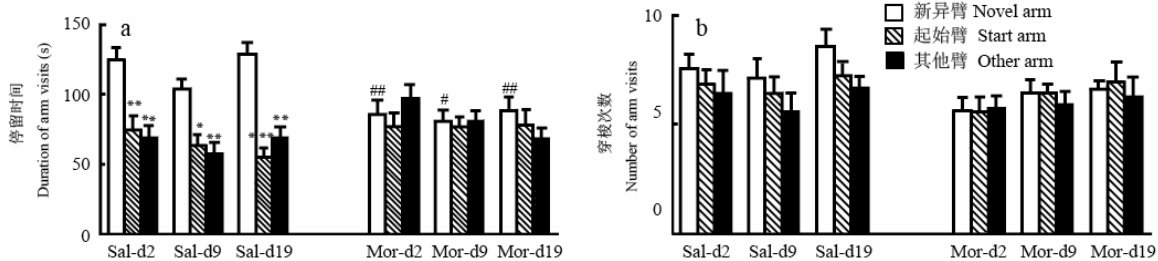


图 2 戒断后第 2、9 和 19 天, 吗啡对小鼠 Y 迷宫空间识别能力的影响

Fig. 2 Impairments of spatial recognition memory on the 2nd, 9th and 19th withdrawal day in morphine-treated mice a: 吗啡组和盐水组小鼠在 Y 迷宫新异臂、起始臂和其他臂中停留的时间; b: 吗啡组和盐水组小鼠在 Y 迷宫新异臂、起始臂和其他臂中的穿梭次数。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 表示同一天同一组小鼠在新异臂停留的时间与起始臂和其他臂的比较。

$P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 表示同一天吗啡组和盐水组小鼠在新异臂停留时间的比较。其中 Sal-d2、Sal-d9 和 Sal-d19 指盐水组不给药的 2、9 和 19 天; Mor-d2、Mor-d9 和 Mor-d19 指吗啡组小鼠吗啡戒断后的 2、9 和 19 天。

a: Duration of arm visits in the novel, start and other arm. b: Number of arm entries in the novel, start and other arm. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ for difference in performance of mice in the novel arm vs. the start and other arm within the same group. # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ for difference in performance only in the novel arm between morphine- and saline-treated mice. Sal-d2, Sal-d9 and Sal-d19 refer to the 2nd, 9th and 19th day after the last injection of saline, respectively. Mor-d2, Mor-d9 and Mor-d19 refer to the 2nd, 9th and 19th day after the last injection of morphine, respectively.

重复性阿片类药物给予小鼠会导致一系列的不良影响, 如药物依赖、耐受、敏感化以及停药后的戒断反应 (Nestler & Aghajanian, 1997; Rasmussen et al, 1990)。持续吗啡给予后, 停止给药或者给动物注射纳洛酮 (阿片类受体的拮抗剂), 动物会出现明显的戒断综合症 (Rahim et al, 2002)。如, 啮齿类动物会表现出体重减少、流泪 (lacrimation)、前掌震颤 (paw tremor)、跳跃 (jumping)、扭转 (writhing)、伸展 (abdominal stretching)、湿狗抖 (wet-dog shakes)、腹泻 (diarrhea)、磨牙 (teeth chattering)、咀嚼 (mastication)、洗脸 (head washing)、抓挠 (scratching)、理毛 (grooming) 等等戒断行为, 这些症状反映了动物对药物的生理依赖。本实验中, 连续 21 天给予吗啡, 戒断 48 小时

后观察小鼠的自然戒断行为, 发现吗啡组小鼠的体重明显低于对照组。吗啡组小鼠出现抓挠 (包括扭转, 理毛等行为)、粪便粒数、洗脸等行为频率明显增多, 同时也出现少数几次湿狗抖、咀嚼、前掌震颤等行为, 而磨牙、伸展、眨眼等行为几乎没有出现, 这些结果表明本实验中长期吗啡给予使小鼠对吗啡产生了生理依赖。

Dellu et al (1992, 2000) 认为 Y 迷宫任务能敏锐且有效的检测啮齿类动物的空间识别记忆能力。我们以前的实验 (Wang et al, 2006a; Ma et al, 2007) 和此实验的数据均支持此观点, 在训练期和检测期为 1 h 时间间隔, 盐水组小鼠能明显区分新异臂、起始臂和其他臂, 表现为在新异臂停留的时间明显多于其他两个臂。本实验中连续给予小鼠吗啡 21

天后,在戒断第 2、9 和 19 天,吗啡组小鼠在 Y 迷宫新异臂停留的时间明显低于对照组,并且在戒断各天吗啡组小鼠在新异臂停留的时间与其在起始臂及其他臂停留的时间均无明显差异,说明长期吗啡给予损伤了小鼠 Y 迷宫空间识别能力,且这种损伤在戒断第 19 天时仍没有恢复。这不同于急性或短期吗啡给予对空间识别记忆的短暂损伤 (Zarrindast & Rezaïof, 2004; Ma et al, 2007)。然而,在戒断 48h 吗啡组小鼠的直立行为没有受到显著影响,在戒断第 2、9、19 天吗啡组小鼠的活动能力均没有受到显著影响,表明本实验中吗啡对小鼠空间识别记忆的损伤并非由于吗啡改变了小鼠的活动能力和探究行为。

研究发现,长期吗啡给予大鼠,导致水迷宫空间学习能力降低 (Pu et al., 2002)。我们以前的实验

也表明,海洛因成瘾者在戒断期间以自身为坐标系的空间记忆和非空间记忆均受到损伤 (Wang et al, 2007)。吗啡或海洛因等阿片类药物长期给予抑制了成年大鼠脑内的海马神经元再生 (Eisch et al, 2000),导致海马 LTP 显著降低 (Bao et al, 2007; Pu et al, 2002),而增加海马 LTP 能够增强动物在水迷宫任务中的学习能力 (Bliss & Collingridge, 1993; Tang et al, 1999)。因此,我们推测长期吗啡给予对小鼠 Y 迷宫空间记忆的持续损伤,可能由于长期给予吗啡改变了小鼠海马的功能,当然,造成这种损伤的具体机制还需要实验进一步探讨。此实验表明,长期药物滥用对大脑功能产生了长期影响,因此,药物滥用者应尽早进行戒断和治疗以降低药物对脑功能的损伤。

参考文献:

- Bao G, Kang L, Li H, Li Y, Pu L, Xia P, Ma L, Pei G. 2007. Morphine and heroin differentially modulate *in vivo* hippocampal LTP in opiate-dependent rat [J]. *Neuropsychopharmacology*, **32**(8): 1738-1749.
- Bliss TVP, Collingridge GL. 1993. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus [J]. *Nature*, **361**(6407): 31-39.
- Dellu F, Contarino A, Simon H, Koob GF, Gold LH. 2000. Genetic differences in response to novelty and spatial memory using a two-trial recognition task in mice[J]. *Neurobiol Learn Mem*, **73**(1): 31-48.
- Dellu F, Mayo W, Cherkaoui J, Le Moal M, Simon H. 1992. A two-trial memory task with automated recording: Study in young and aged rats [J]. *Brain Res*, **588**(1): 132-139.
- Eisch AJ, Barrot M, Schad CA, Self DW, Nestler EJ. 2000. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, **97**(13): 7599-7584.
- Leshner AI. 1997. Addiction is a brain disease, and it matters [J]. *Science*, **278**(5335): 45-47.
- Ma MX, Chen YM, He J, Zeng T, Wang JH. 2007. Effects of morphine and its withdrawal on Y-maze spatial recognition memory in mice[J]. *Neuroscience*, **147**(4): 1059-1065.
- Martin S, Jones M, Simpson E, van den Buuse M. 2003. Impaired spatial reference memory in aromatase-deficient (ArKO) mice [J]. *Neuro Rep*, **14**(15): 1979-1982.
- Nestler EJ, Aghajanian GK. 1997. Molecular and cellular basis of addiction [J]. *Science*, **278**(5335): 58-63.
- Pu L, Bao GB, Xu NJ, Ma L, Pei G. 2002. Hippocampal long-term potentiation is reduced by chronic opiate treatment and can be restored by re-exposure to opiates[J]. *J Neurosci*, **22**(5): 1914-1921.
- Rahim RT, Adler MW, Meissler Jr JJ, Cowan A, Rogers TJ, Geller EB, Eisenstein TK. 2002. Abrupt or precipitated withdrawal from morphine induces immunosuppression [J]. *J Neuroimmunol*, **127**(1-2): 88-95.
- Rapeli P, Kivisaari R, Autti T, Kahkonen S, Puuskari V, Jokela O, Kalska H, Scher-Svanum H, Zhu B, Faries D. 2006. Cognitive function during early abstinence from opioid dependence: A comparison to age, gender, and verbal intelligence matched controls[J]. *BMC Psychiatry*, **6**(1): 6-9.
- Rasmussen K, Beitner-Johnson DB, Krystal JH, Aghajanian GK, Nestler EJ. 1990. Opiate withdrawal and the rat locus coeruleus: Behavioral, electrophysiological, and biochemical correlates [J]. *J Neurosci*, **10**(7): 2308-2307.
- Spain JW, Newsom GC. 1991. Chronic opioids impair acquisition of both radial maze and Y-maze choice escape[J]. *Psychopharmacology*, **105**(1): 101-106.
- Tang YP, Shimizu E, Dube GR, Rampon C, Kerchner GA, Zhuo M, Liu GS, Tsien JZ. 1999. Genetic enhancement of learning and memory in mice[J]. *Nature*, **401**(6748): 63-69.
- Wang JH, Liu XF, Chen YM, Sun HY, Fu Y, Ma MX, He J, Wang HY, Wilson FAW, Carlson S. 2007. Heroin impairs map-picture-following and memory tasks dependent on gender and orientation of the tasks [J]. *Behav Neurosci*, **121**(4): 653-654.
- Wang JH, Ma YY, van den Buuse M. 2006. Improved spatial recognition memory in mice lacking adenosine A2A receptors[J]. *Exp Neurol*, **199**(2): 438-445.
- Wang MN, Dong ZF, Cao J, Xu L. 2006. Repeated morphine treatment influences operant and spatial learning differentially [J]. *Neurosci Bull*, **22**(3): 137-143.
- Zarrindast MR, Rezaïof A. 2004. Morphine state-dependent learning: sensitization and interactions with dopamine receptors [J]. *Eur J Pharmacol*, **497**(2): 197-204.