

文章编号:1000-5641(2011)02-0163-08

母爱剥夺损害大鼠的情绪记忆

金晶, 张旭亮, 杨李果, 徐浩, 曾庆文, 曹晓华

(华东师范大学 脑功能基因组学教育部及上海市重点实验室, 上海 200062)

摘要: 为了探究母爱剥夺对大鼠认知和记忆能力的影响,将新生SD大鼠分为对照组和母爱剥夺组,成年后进行记忆能力测试.结果表明,母爱剥夺组大鼠在开场实验中的活动量和探索行为正常;新异物体识别实验中,母爱剥夺组大鼠在新物体上探究的时间也与对照组相当;而在明暗箱被动回避实验中,母爱剥夺组大鼠的逃避潜伏期显著短于对照组,表现出恐惧记忆能力明显减弱.由于被动回避的恐惧记忆和新异物体识别依赖于不同的脑区,以上的数据表明,母爱剥夺可能损害了大鼠杏仁核脑区相关的情绪记忆.

关键词: 母爱剥夺; 被动回避; 新异物体识别

中图分类号: Q427 **文献标识码:** A **DOI:**10.3969/j.issn.1000-5641.2011.02.020

Early maternal deprivation impairs emotional memory in rats

JIN Jing, ZHANG Xu-liang, YANG Li-guo, XU Hao,

ZENG Qing-wen, CAO Xiao-hua

(Key Laboratories of MOE and STCSM Shanghai Institute of Brain Functional Genomics,
East China Normal University, Shanghai 200062, China)

Abstract: The experiment was designed to investigate the effect of early maternal deprivation on cognition and memory in rats. The neonatal SD rats were divided into two groups randomly, the control group and the early maternal deprivation group. All rats were tested in the different behavioral paradigms in adult period. No significant difference was measured in locomotor activity and exploration between two groups in the open field test. In the novel object recognition test, there was also no significant difference in exploratory preference to the novel object. However, compared with the controls, rats in the early maternal deprivation group exhibited short escape latency in the passive avoidance test, suggesting early maternal deprivation impairs fear memory of rats. These results indicate that early maternal deprivation may impair amygdala-dependent emotional memory in rats.

Key words: early maternal deprivation; passive avoidance; novel object recognition

收稿日期:2010-02

基金项目:上海市脑功能基因组学重点实验室自主项目(44501645)

第一作者:金晶,女,硕士研究生,研究方向为学习与记忆. E-mail: lalajane1985@hotmail.com.

通讯作者:曹晓华,女,教授,研究方向为学习与记忆. E-mail: xhcao@brain.ecnu.edu.cn.

0 引言

人和动物早期的生活经历对其生长发育、认知、情绪以及行为方面起着至关重要的作用。众多研究表明,幼年时期经历过丧母、家庭暴力或者父母患抑郁症的儿童长大后患精神疾病和认知障碍的可能性更大^[1-5]。因此,实验动物的母婴关系研究显得尤其重要。母爱剥夺是研究母婴关系的一种实验方法,其方式多种多样,从剥夺时间长短上可分为两类:第一类是短期剥夺(Early Handling, EH),即剥夺时间为 1~15 min。第二类是长期剥夺(Early Maternal Deprivation, ED),剥夺时间为 1~6 h^[6, 7]。

有研究表明,短期剥夺的大鼠在恐惧条件反射和被动回避实验中的学习记忆能力下降^[8-10],而在潜在抑制、主动回避、水迷宫和新异物体识别实验中却表现出了增强的学习记忆能力^[11-16]。相对于短期的母爱剥夺,长期剥夺对动物成年后行为和认知的影响则更为复杂。研究结果不仅受实验鼠种类、性别的影响,而且还因剥夺时间长短和次数各异,甚至在剥夺期间环境温度不同都可能导致不同的结论^[17]。Kosten 等人对大鼠进行每天 1 h 的剥夺后发现,进行条件性情景恐惧测试时,剥夺组大鼠对电击的敏感性增加,且雌鼠的情景恐惧记忆增强,而雄鼠却衰退^[8]。在经历了每天 3 h 剥夺后,剥夺组大鼠新异物体识别能力明显减弱^[18]。而 6 h 剥夺后的大鼠在条件性味觉厌恶测试(Conditioned taste aversion, CTA)中的记忆能力则增强^[19]。

虽然母爱剥夺相关的行为学研究较多,但针对长期母爱剥夺(3h 以上)是否影响情绪记忆的研究却未见报道,而且关于母爱剥夺对不同脑区依赖的学习记忆是否具有一致的影响还存在争议。为此,我们选用被动回避和新异物体识别等行为学实验,在整体水平上研究母爱剥夺对 SD 大鼠认知能力的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物

3~4 月龄 SD 大鼠由华东师范大学脑功能基因组学研究所转基因模式动物中心提供,在自动光控(12L/12D 昼夜交替),室温(22 ± 2) °C,相对湿度 50%~60%的条件下饲养(每笼 1 只雄鼠和 2 只雌鼠,自由摄食和饮水),待雌鼠怀孕后单笼饲养。生产后,每笼饲养 8~12 只新生大鼠和 1 只哺乳期母鼠。母爱剥夺以及行为学实验均在 9:00~18:00 内进行。

1.2 仪器设备

大鼠自发活动开场实验观察箱、明暗箱被动回避实验装置及其追踪分析系统均购买自美国的 CoulBourn Instrument 公司。

1.3 方法

1.3.1 母爱剥夺

将每笼的幼鼠(雄性)随机分为 4 组,分别是对照组(Control)、剥夺 1 h 组(ED1)、剥夺 3 h 组(ED3)、剥夺 6 h 组(ED6)。母爱剥夺组(即 ED1, ED3 和 ED6)的幼鼠从出生后的第 1 天到第 21 天每天分别接受 1, 3 和 6 h 的母爱剥夺,即每天上午 10:00 将幼鼠从母鼠笼中拿出,称完体重后单独放入标准聚碳酸酯盒(26 cm×20 cm×14 cm)中,盒子底部的垫料与母鼠笼中的相同;实验完成后再把幼鼠移回母鼠笼中。对照组除每天接受同样的体重称量外,不做任何处理。第 21 天断奶,4 组幼鼠均正常饲养(每笼 4 只),直至 2 月龄后进行行为学实

验. 只选用了 Control 和 ED3 两组大鼠进行行为学实验.

1.3.2 开场实验(Open field)

将单只大鼠放入自发活动观察箱(50 cm×50 cm×45 cm)的中心,采用 Truscan 视频追踪分析系统记录大鼠在 5min 内的活动时间. 每只大鼠完成实验后,将其取出,清理干净箱底和四壁,并用 75% 的酒精擦拭以除去前一只大鼠的气味.

1.3.3 被动回避实验(Passive avoidance test)

实验装置分明、暗两个测试箱(24.5 cm×19.5 cm×23.5 cm),两箱底座由不锈钢管组成. 两箱间有小门相通,鼠可以自由进出,系统自动控制其开闭. 明箱顶部有一盏灯,实验时,灯打开. 暗箱始终保持黑暗.

如图 1 所示,实验分为习惯阶段、训练阶段和测试阶段. 实验前 3 d 为习惯阶段. 每天抚摸鼠 5 min,以消除实验鼠的紧张状态. 第 3 天每只鼠抚摸 5 min 后,将大鼠背对门口放入明箱,让其自由探索 30 s 后,两箱之间的门打开. 当大鼠四肢完全进入暗箱时,门关闭,将大鼠放回窝中,同时实验记录系统自动记下从门打开,到大鼠完全进入暗箱的潜伏期(latency). 训练时操作和习惯时操作相似,当大鼠完全进入暗箱时,两箱间的通道被关上,同时记录潜伏期. 3 s 后,大鼠将受到一个 0.65 mA,2 s 的电刺激. 待大鼠在暗箱中待 30 s 后将其放回窝中. 每只大鼠实验结束后,用 75% 的酒精将箱底及四壁清理干净,以避免气味的干扰. 24 h 后进行检测,测试阶段和习惯阶段的最后一天操作相似. 记录从通道打开,到大鼠完全进入暗箱的潜伏期为测试成绩.

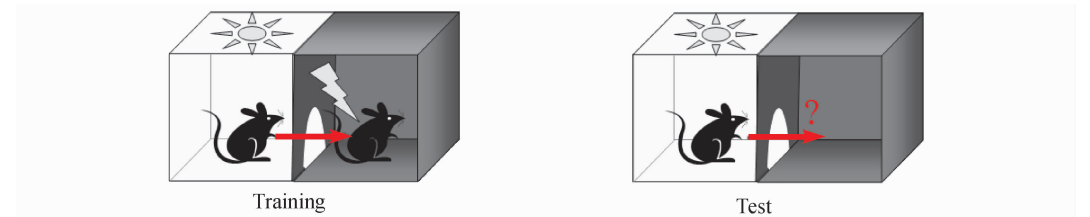


图 1 被动回避实验方法
Fig. 1 The method of passive avoidance

1.3.4 痛觉阈值检测(Foot shock sensitivity threshold)

将大鼠放入被动回避的测试箱中,每 10 s 给予一次 1 s 的电击,电击强度从 0.1 mA 开始,每次增加 0.05 mA,最大强度为 0.75 mA. 分别观察并记录引起大鼠畏缩(flinching)、尖叫(vocalization)和惊跳(jumping)行为反应的最小电击电流强度.

1.3.5 新异物体识别任务(Novel object recognition task)

实验装置包括一个灰板质地的测试盒(50 cm×50 cm×25 cm)和 3 个大小相似,但形状、颜色及质地均有差异的玩具.

习惯阶段持续 3 d,每天抚摸大鼠 5 min,然后将其放入测试盒中自由探索 5 min,以适应新的环境. 在训练阶段,随机挑选 2 个玩具放在测试盒中,再将大鼠放入,记录 5 min 内其探究玩具的时间,即大鼠在玩具周围约 5 cm 范围内,注视、嗅或碰触物体(除尾巴)的时间. 24 h 后进入测试阶段,选择一个新玩具替换训练阶段所用的一个旧玩具,记录 5 min 内大鼠在每个玩具上的探究时间. 每次实验结束后用 75% 的酒精擦拭测试盒和玩具. 最后以大鼠在新玩具上探究时间与总探究时间的比值作为测量其认知能力的参数.

1.4 统计分析

组间比较采用 Student *t* test 进行检验, $P<0.05$ 为显著性差异(*), $P<0.01$ 为非常显著的差异(**), 数据均采用 $\text{mean} \pm \text{S. E. M}$ 表示.

2 结 果

2.1 体重

如图 2 所示, 与同窝对照组相比, 母爱剥夺 1 h 和 3 h 组大鼠的生长曲线(growth curve)均没有显著性的差异, 而剥夺 6 h 组的大鼠则差异显著.

尽管幼鼠 1 日龄体重的个体差异不大 (7.48 ± 0.16) g, 为了进一步消除差异, 以每只鼠 1, 2 和 3 周龄时的体重减去 1 日龄的体重并进行比较. 结果如表 1 所示, 在 1, 2 和 3 周龄时, 母爱剥夺 1 h 和 3 h 组大鼠和同窝对照组大鼠的体重相当, 而母爱剥夺 6 h 组大鼠的体重与对照组的差异非常显著. 鉴于剥夺 6 h 严重影响幼年大鼠的生长发育, 选用剥夺 3 h 组大鼠进行后续的行为学实验.

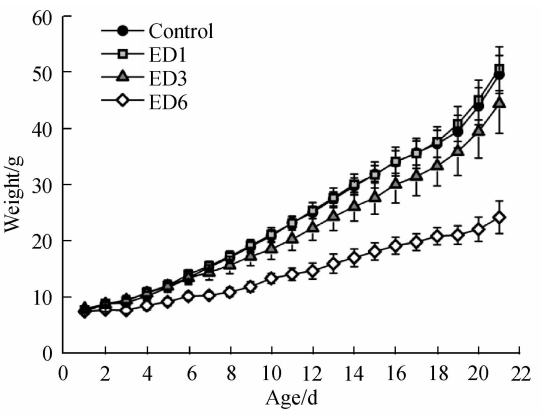


图 2 对照组和母爱剥夺组的生长曲线比较
Fig. 2 Growth curve of Control, ED1, ED3 and ED6

表 1 周龄体重变化表

Tab. 1 Body weights on postnatal days 7, 14 and 21 g

ΔWeight	Control	ED1	ED3	ED6
ΔW_7	7.91 ± 0.62	7.87 ± 0.63	6.43 ± 0.92	$2.92 \pm 0.39^{**}$
ΔW_{14}	22.36 ± 1.23	22.41 ± 1.67	18.19 ± 2.15	$9.62 \pm 1.37^{**}$
ΔW_{21}	42.29 ± 3.11	43.07 ± 3.68	36.56 ± 4.89	$16.83 \pm 2.69^{**}$

注: ** ΔWeight significantly different from the Control group ($P<0.01$)

2.2 开场实验

如图 3 所示, 两组鼠在开场实验中的活动时间没有显著性差异(Control, (126.25 ± 12.75) s, $n=8$; ED3, (149.64 ± 12.06) s, $n=8$; $P=0.20, P>0.05$). 结果显示, 母爱剥夺 3 小时对大鼠的基本活动量和探究行为没有产生影响.

2.3 明暗箱被动回避实验

根据鼠的嗜暗天性, 采用明暗箱被动回避实验检测鼠恐惧记忆能力的变化. 如图 4 所示, 在训练阶段, 两组鼠均迅速进入暗箱, 潜伏期无显著性差异(Control, (15.68 ± 2.78) s, $n=8$; ED3, (10.18 ± 2.71) s, $n=8$; $P=0.18, P>0.05$), 提示两组大鼠在自然状态下, 对黑暗的偏好程度相当. 24 h 后进行检测发现, 与同窝对照组相比, 母爱剥夺组大鼠在明箱的时间显著降低, 进入暗箱的潜伏期显著缩短(Control, (93.73 ± 14.97) s, $n=8$; ED3, (43.65 ± 13.10) s, $n=8$; $P=0.02, P<0.05$), 表明母爱剥夺损害了大鼠的恐惧记忆能力.

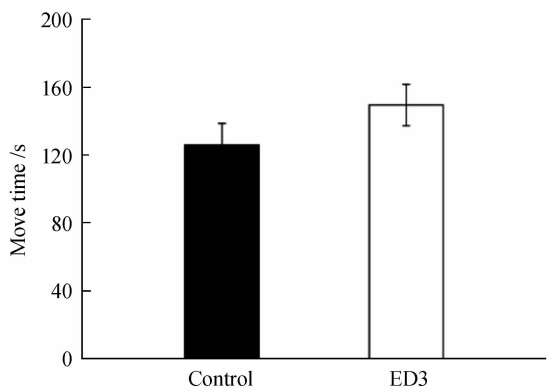


图 3 开场实验中,母爱剥夺不影响 SD 大鼠的活动量和探究行为

Fig. 3 No significant difference was found in locomotor activity and exploration between two groups in the open field test

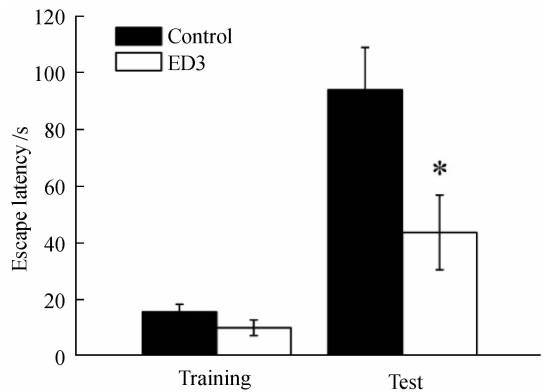


图 4 被动回避实验中,母爱剥夺 3 h 组的大鼠表现出较弱的恐惧记忆

Fig. 4 ED3 rats exhibited memory deficit in passive avoidance test

2.4 痛觉阈值检测

如图 5 所示,与同窝对照组相比,引起母爱剥夺组大鼠畏缩(Control, (0. 23 ± 0. 02) mA, $n = 8$; ED3, (0. 23 ± 0. 02) mA, $n = 8$; $P = 0. 82, P > 0. 05$)、尖叫(Control, (0. 36 ± 0. 03) mA, $n = 8$; ED3, (0. 33 ± 0. 02) mA, $n = 8$; $P = 0. 50, P > 0. 05$)和惊跳(Control, (0. 64 ± 0. 04) mA, $n = 8$; ED3, (0. 63 ± 0. 04) mA, $n = 8$; $P = 0. 81, P > 0. 05$)的最小电流强度无显著性差异,表明两组鼠在相同电刺激下的痛觉阈值相似.

2.5 新异物体识别任务

如图 6 所示,在训练阶段,两组鼠在两个玩具上的探索时间无显著性差异(Control, (47. 92 ± 3. 45) %, $n = 8$; ED3, (51. 51 ± 1. 49) %, $n = 8$; $P = 0. 38, P > 0. 05$). 结果表明,两组鼠对物体有着相似的好奇心和探索动机. 24 h 后测试的结果显示,尽管两组鼠探究新玩具的时间明显长于探究旧玩具的时间,但两组鼠探究新玩具的时间没有差异(Control, (55. 96 ± 4. 54) %, $n = 8$; ED3, (53. 92 ± 4. 02) %, $n = 8$; $P = 0. 74, P > 0. 05$). 表明 3 h 的母爱剥夺不影响大鼠的新异物体识别记忆能力.

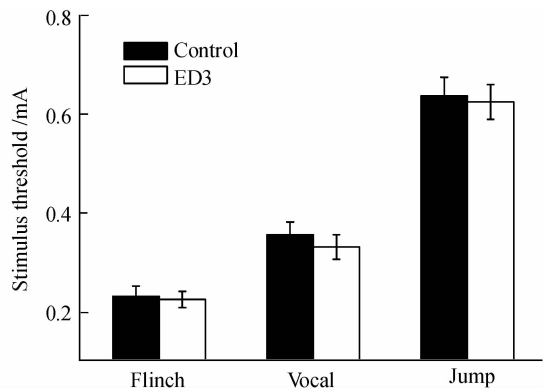


图 5 3 h 的母爱剥夺不影响大鼠的痛觉阈值

Fig. 5 Normal pain sensitivity to foot shock in ED3 rats

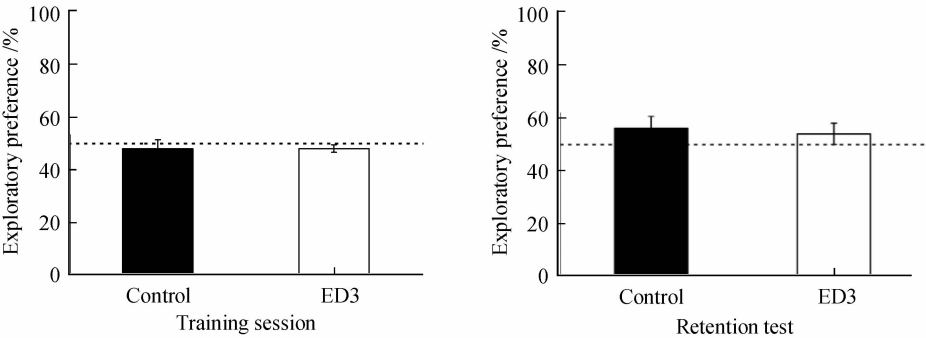


图 6 3 h 的母爱剥夺不影响大鼠的识别记忆能力
Fig. 6 Normal recognition memory in ED3 rats

3 讨 论

生命早期应激会影响人类成年后的性格特征、情绪和学习记忆能力,对个体能否形成正确的人生观、世界观和价值观也有着重大的影响,甚至有可能导致心理或者精神疾病的发生.近几年对这方面的心理学研究较多,但由于临床研究的局限性,仍然无法开展大量的实验去验证.作为生命早期应激的经典模型,母爱剥夺虽然已被广泛认可,但在不同研究中,研究人员所用鼠的种类和性别、母婴分离阶段的起止时间和持续时间、分离时幼鼠所处环境的温度不完全一致,所以结论很难进行比较.进一步研究发现,不仅针对不同的操作方式所产生的结果不完全相同,而且针对同一操作方式不同的研究人员也有可能得出完全相反的结论.可见此模型仍然存在着一定的不稳定性,其建模期间的操作仍有待于进一步规范和完善.

通过绘制 4 组大鼠的生长曲线,发现剥夺 1 h 和 3 h 均不会影响大鼠的生长发育,而剥夺 6 h 组的大鼠发育缓慢,其生长曲线从 3 日龄时开始已偏离其余 3 组.并且,统计每周龄和 1 日龄的差值后可见,不论是 1 周龄还是 2、3 周龄,只有剥夺 6 h 组大鼠的体重和同窝对照组有着非常显著的差异.这与 Avishai-Eliner^[19] 以及 Matti Mintz^[20] 的结果一致.造成剥夺 6 h 组大鼠体重减轻可能与它们每天的哺乳时间减少有关,也有可能是因为大鼠缺少 6 h 的母爱呵护而造成其体内生长激素和即刻早期基因的变化^[21].由于 6 h 严重影响了大鼠的生长发育,因此我们研究了母爱剥夺 3 h 对大鼠情绪记忆的影响.

明暗箱被动回避是一种以测定动物恐惧记忆能力为目的的厌恶性条件反射实验^[22].训练时,大鼠进入暗箱(条件刺激)后受到电刺激(非条件刺激),这样大鼠便建立了恐惧条件反射.实验结果显示,不仅两组鼠在训练阶段进入暗箱的潜伏期无显著性差异,而且对电刺激产生痛觉的敏感度也相似,表明母爱剥夺不影响大鼠的嗜暗习性和痛觉阈值.从而进一步证实,母爱剥夺组在被动回避测试时逃避潜伏期显著地短于对照组鼠,是由于其恐惧记忆受到损害的缘故.研究结果与 Kosten 等人^[8] 的报道相一致.

已有大量研究证实被动回避与杏仁核脑区有关^[23-25].为了探究母爱剥夺是否也影响杏仁核脑区非依赖的学习记忆,我们又选用新异物体识别实验进一步进行研究.新异物体识别实验中,训练阶段两组鼠在两个玩具上的探索时间相当,说明母爱剥夺 3 h 不影响大鼠的活

动量和探索能力.在延迟 24 h 后的测试阶段,两组大鼠在新玩具上的探究时间没有差异,说明母爱剥夺不影响大鼠的新异物体识别能力.由此认为母爱剥夺可能主要损害了杏仁核脑区相关的情绪记忆,而对杏仁核非依赖的学习记忆没有影响.

关于母爱剥夺对情绪记忆影响的机制研究有很多,但仍然存在争议.有研究认为,母爱剥夺造成了下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic-pituitary-adrenal,HPA)轴系统的变化,当大鼠处于应激状态(比如受到电击)时,母爱剥夺组大鼠的 HPA 轴亢进,从而损害了其在被动回避中恐惧记忆的形成^[26].同时,De Kloet 等人研究发现,母爱剥夺组大鼠海马区的糖皮质激素受体减少,抑制了海马对 HPA 轴的负反馈作用,使 HPA 轴分泌更多的糖皮质激素,造成海马神经元凋亡^[27].Roceri 等人研究表明,母爱剥夺会造成大鼠海马区脑源性神经营养因子(Brain derived neurotrophic factor,BDNF)、N-甲基-D-门冬氨酸受体亚单位 2A(N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2A,NR2A)和亚单位 2B(NR2B)表达量显著减少^[28],而这 3 种蛋白又在突触可塑性和学习记忆中起着重要的作用^[29-31],因此,BDNF,NR2A 和 NR2B 等蛋白的表达量减少可能是母爱剥夺造成学习记忆受损的分子机制.

本文研究了母爱剥夺对大鼠认知和行为的影响,发现母爱剥夺使大鼠的恐惧记忆能力受损,但对杏仁核非依赖的新异物体识别能力却没有产生影响,可能母爱剥夺对不同脑区依赖的学习记忆影响不同,相关的分子和神经突触机制有待于进一步研究.

[参 考 文 献]

- [1] HEIM C, NEMEROFF C B. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: Pre-clinical and clinical studies[J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 49(12): 1023-1039.
- [2] HEIM C, NEWPORT D J, BONSALL R, et al. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse[J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(4): 575-581.
- [3] HEIM C, NEWPORT D J, HEIT S, et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood[J]. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2000, 284(5): 592-597.
- [4] HEIM C, NEWPORT D J, MILLER A H, et al. Long-term neuroendocrine effects of childhood maltreatment-Reply[J]. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2000, 284(18): 2321.
- [5] KAUFMAN J, PLOTSKY P M, NEMEROFF C B, et al. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: Clinical implications[J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 48(8): 778-790.
- [6] PRYCE C R, FELDON J. Long-term neurobehavioural impact of the postnatal environment in rats: Manipulations, effects and mediating mechanisms[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2003, 27(1-2): 57-71.
- [7] PRYCE C R, RÜEDI-BETTSCHEN D, DETTLING A C, et al. Long-term effects of early-life environmental manipulations in rodents and primates: Potential animal models in depression research[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(4-5): 649-674.
- [8] KOSTEN T A, MISERENDINO M J, BOMBACE J C, et al. Sex-selective effects of neonatal isolation on fear conditioning and foot shock sensitivity[J]. *Behav Brain Res*, 2005, 157(2): 235-244.
- [9] KOSTEN T A, LEE H J, KIM J J. Early life stress impairs fear conditioning in adult male and female rats[J]. *Brain Res*, 2006, 1087(1): 142-150.
- [10] KOSTEN T A, LEE H J, KIM J J. Neonatal handling alters learning in adult male and female rats in a task-specific manner[J]. *Brain Res*, 2007, 1154: 144-153.
- [11] MEANEY M J, AITKEN D H, VAN BERKEL C, et al. Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus[J]. *Science*, 1988, 239(4841 Pt 1): 766-768.
- [12] NÚÑEZ J F, FERRÉ P, GARCÍA E, et al. Postnatal handling reduces emotionality ratings and accelerates two-

- way active avoidance in female rats[J]. *Physiol Behav*, 1995, 57(5): 831-835.
- [13] PETERS S L, GRAY J A, JOSEPH M H. Pre-weaning non-handling of rats disrupts latent inhibition in males, and results in persisting sex- and area-dependent increases in dopamine and serotonin turnover[J]. *Behav Pharmacol*, 1991, 2(3): 215-223.
- [14] PHAM T M, SÖDERSTRÖM S, HENRIKSSON B G, et al. Effects of neonatal stimulation on later cognitive function and hippocampal nerve growth factor[J]. *Behav Brain Res*, 1997, 86(1): 113-120.
- [15] PRYCE C R, BETTSCHEN D, NANZ-BAHR N I, et al. Comparison of the effects of early handling and early deprivation on conditioned stimulus, context, and spatial learning and memory in adult rats[J]. *Behav Neurosci*, 2003, 117(5): 883-893.
- [16] WEISS I C, DOMENEY A M, MOREAU J L, et al. Dissociation between the effects of pre-weaning and/or post-weaning social isolation on prepulse inhibition and latent inhibition in adult Sprague-Dawley rats[J]. *Behav Brain Res*, 2001, 121(1-2): 207-218.
- [17] ZAHARIA M D, KULCZYCKI J, SHANKS N, et al. The effects of early postnatal stimulation on Morris water-maze acquisition in adult mice: genetic and maternal factors[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1996, 128(3): 227-239.
- [18] LEHMANN J, STÖHR T, SCHULLER J, et al. Long-term effects of repeated maternal separation on three different latent inhibition paradigms[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1998, 59(4): 873-882.
- [19] AVISHAI-ELINER S, GILLES E E, EQHBAL-AHMADI M, et al. Altered regulation of gene and protein expression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis components in an immature rat model of chronic stress[J]. *J Neuroendocrinol*, 2001, 13(9): 799-807.
- [20] MINTZ M, RÜEDI-BETTSCHEN D, FELDON J, et al. Early social and physical deprivation leads to reduced social motivation in adulthood in Wistar rats[J]. *Behav Brain Res*, 2005, 156(2): 311-320.
- [21] KUHN C M, SCHANBERG S M. Responses to maternal separation: Mechanisms and mediators[J]. *Int J Dev Neurosci*, 1998, 16(3-4): 261-270.
- [22] GOLD P E. The use of avoidance training in studies of modulation of memory storage[J]. *Behav Neural Biol*, 1986, 46(1): 87-98.
- [23] SEPEHRIZADEH Z, SAHEBQHARANI M, AHMADI S, et al. Morphine-induced behavioral sensitization increased the mRNA expression of NMDA receptor subunits in the rat amygdala[J]. *Pharmacology*, 2008, 81(4): 333-343.
- [24] QUEVEDO J, VIANNA M R, ROESLER R, et al. Two time windows of anisomycin-induced amnesia for inhibitory avoidance training in rats: Protection from amnesia by pretraining but not pre-exposure to the task apparatus[J]. *Learn Mem*, 1999, 6(6): 600-607.
- [25] WILENSKY A E, SCHAFE G E, LEDOUX J E. The amygdala modulates memory consolidation of fear-motivated inhibitory avoidance learning but not classical fear conditioning[J]. *Journal of Neuroscience*, 2000, 20(18): 7059-7066.
- [26] LEHMANN J, FELDON J. Long-term biobehavioral effects of maternal separation in the rat: Consistent or confusing[J]. *Rev Neurosci*, 2000, 11(4): 383-408.
- [27] DE KLOET E R, VREUQDENHIL E, OITZL M S, et al. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease[J]. *Endocr Rev*, 1998, 19(3): 269-301.
- [28] ROCERI M, HENDRIKS W, RACAQNI G, et al. Early maternal deprivation reduces the expression of BDNF and NMDA receptor subunits in rat hippocampus[J]. *Mol Psychiatry*, 2002, 7(6): 609-616.
- [29] POO M M. Neurotrophins as synaptic modulators[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2001, 2(1): 24-32.
- [30] THOENEN H. Neurotrophins and neuronal plasticity[J]. *Science*, 1995, 270(5236): 593-598.
- [31] BLISS T V, COLLINGRIDGE G L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus[J]. *Nature*, 1993, 361(6407): 31-39.