

## 噻诺啡灌胃对小鼠吗啡行为敏化的影响

赵文丽<sup>1</sup>, 梁建辉<sup>1\*</sup>, 宫泽辉<sup>2</sup>

(1. 北京大学 中国药物依赖性研究所, 北京 100083; 2. 北京毒物药物研究所, 北京 100850)

**摘要:** 目的 研究 ig 噻诺啡对小鼠吗啡行为敏化的影响。方法 测定小鼠的自主活动, 观察 ig 噻诺啡对小鼠自主活动及急性给予吗啡所诱导小鼠活动增强效应的影响, 建立小鼠吗啡行为敏化模型, 观察 ig 噻诺啡对行为敏化形成、转化及表达的影响。结果 单次 ig 噻诺啡 (1.25 - 5.0 mg·kg<sup>-1</sup>) 可剂量依赖性地降低小鼠的自主活动 ( $P < 0.01$ ), 但多次给药可产生耐受。噻诺啡可有效地抑制急性给予吗啡所诱导的小鼠高活动性 ( $P < 0.05$ ) 及小鼠吗啡行为敏化的形成、转化和表达 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论 噻诺啡可抑制小鼠中枢神经系统, 对阿片类药物的滥用和成瘾可能具有干预作用。

**关键词:** 噻诺啡; 吗啡; 行为敏化; 自主活动

中图分类号: R971; R964 文献标识码: A 文章编号: 0513 - 4870(2004)12 - 0961 - 05

## Effects of intragastric administration of thenorphine on morphine-induced behavioral sensitization in mice

ZHAO Wen-li<sup>1</sup>, LIANG Jian-hui<sup>1\*</sup>, GONG Ze-hui<sup>2</sup>

(1. National Institute on Drug Dependence, Peking University, Beijing 100083, China;  
2. Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology, Beijing 100850, China)

**Abstract:** **Aim** To investigate the effects of intragastric administration of thenorphine (Then) on behavioral sensitization to morphine (Mor) in mice. **Methods** Locomotor activity was detected after intragastric administration of thenorphine or co-administration of thenorphine with Mor in mice. Mice were induced to be behaviorally sensitive to Mor, and were given the combination of Mor and thenorphine to observe the effects of thenorphine on the development, transfer and expression of Mor-induced behavioral sensitization. **Results** A single intragastric administration of thenorphine (1.25 - 5.0 mg·kg<sup>-1</sup>) dose-dependently inhibited the locomotor activity in mice ( $P < 0.01$ ) and the effects of thenorphine on locomotor activity developed tolerance after repeated administration. Co-administration of thenorphine effectively inhibited Mor-induced hyperactivity ( $P < 0.05$ ) and the development, transfer, expression of Mor-induced behavioral sensitization in mice ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Thenorphine was shown to suppress the central nervous system and may be effective against the abuse and addiction to opioids.

**Key words:** thenorphine; morphine; behavioral sensitization; locomotor activity

反复给予动物阿片类药物, 可形成行为敏化 (behavioral sensitization), 又称反向耐受 (reverse tolerance), 表现为随着用药次数的增加, 自主活动和刻板行为的进行性增强<sup>[1,2]</sup>。行为敏化是动物药

物成瘾的主要行为特征之一, 根据其建立过程, 可分为: 形成期 (initiation/development)、转化期 (transfer) 和表达期 (expression)<sup>[3]</sup>。行为敏化建立过程的各个时期是由不同机制调节的<sup>[3,4]</sup>。因此, 研究药物对行为敏化各个时期的干预作用将有助于探讨药物成瘾的机制和寻找有效的干预手段。

噻诺啡 (thenorphine) 是一种新型  $\mu$  阿片受体部分激动剂, 其化学结构与丁丙诺啡 (buprenorphine,

收稿日期: 2004-01-12.

基金项目: 国家重大基础研究计划 (2003CB515400).

\* 通讯作者 Tel: 86 - 10 - 82802452, Fax: 86 - 10 - 62032624,  
E-mail: liangjh@hotmail.com

一种阿片受体部分激动剂)相似(图1)<sup>[5]</sup>。丁丙诺啡现已广泛地应用于阿片类药物成瘾的治疗<sup>[6]</sup>。因此,本文旨在研究噻诺啡对小鼠吗啡行为敏化的影响,进一步探讨噻诺啡对阿片类药物的滥用和成瘾是否具有干预作用。

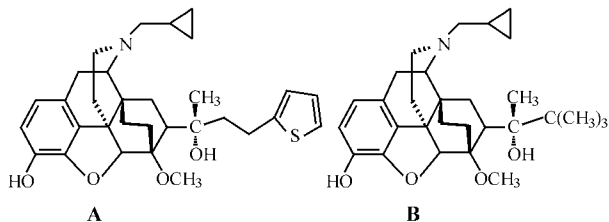


Figure 1 Chemical structures of thenorphine (Then, A) and buprenorphine (B)

### 材料和方法

**动物** 昆明种小鼠, ♀ ♂各半, 体重 18 - 22 g, 由北京大学医学部动物中心提供。将小鼠随机分组, 每组 10 只。

**药品** 盐酸噻诺啡 (thenorphine hydrochloride, Then), 由北京毒物药物研究所宫泽辉教授提供, 溶于 5% Tween 80, ig; 盐酸吗啡 (morphine hydrochloride, Mor), 购自青海制药厂, 用生理盐水溶解, ip。两种药物均在给药前配制, 给药剂量均为 10 mL · kg<sup>-1</sup>, 对照组给予相应的溶剂 (vehicle, Veh)。

**仪器** 小动物自主活动检测仪 (JZZ98-CM), 中国医学科学院制造。

**噻诺啡单次给药对小鼠自主活动的影响** 小鼠 ig Veh或 Then(1.25, 2.5 和 5.0 mg · kg<sup>-1</sup>), 立即放入小动物自主活动检测仪中测定小鼠的自主活动。10 min 记录 1 次, 总计测定 160 min。

**噻诺啡多次给药对小鼠自主活动的影响** 小鼠随机分为 4 组, 分别 ig Veh 或 Then(1.25, 2.5 和 5.0 mg · kg<sup>-1</sup>), 每日 1 次, 连续 7 d。然后停药 7 d (无任何处理)。d 15, 每组小鼠给予相应剂量的药物进行激发实验, 观察噻诺啡自身是否产生行为敏化。d 1, d 7 和 d 15, 在给药 20 min 后立即测定 40 min 内小鼠的自主活动。

**噻诺啡对急性给予吗啡所致小鼠活动增强效应的影响** 小鼠随机分为 5 组, 分别 ig Veh 或 Then (剂量同上), 30 min 后 ip Veh 或 Mor 10 mg · kg<sup>-1</sup>, 20 min 后测定 40 min 内小鼠的自主活动。

**噻诺啡对小鼠吗啡行为敏化形成的影响** 小鼠随机分为 5 组, 连续 7 d ig Veh 或 Then (剂量同上), 30 min 后 ip Veh 或 Mor (20 mg · kg<sup>-1</sup>)。然后停药

7 d (无任何处理)。d 15, 所有小鼠 ip Mor (10 mg · kg<sup>-1</sup>) 激发, 20 min 后测定 40 min 内小鼠的自主活动。

**噻诺啡对小鼠吗啡行为敏化转化的影响** 小鼠随机分为 5 组, 分别 ip Veh 或 Mor (20 mg · kg<sup>-1</sup>), 每日 1 次, 连续 7 d。d 8 - d 14, 停用 Mor 并分别 ig Veh 或 Then (剂量同上), 每日 1 次, 连续 7 d。d 15, 所有小鼠 ip Mor (10 mg · kg<sup>-1</sup>), 20 min 后测定 40 min 内小鼠的自主活动。

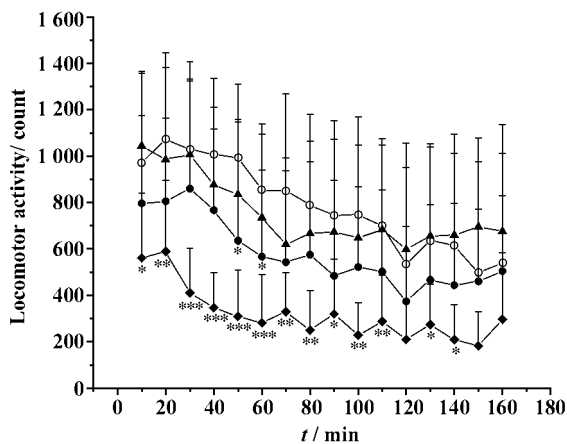
**噻诺啡对小鼠吗啡行为敏化表达的影响** 小鼠随机分为 5 组, 分别 ip Veh 或 Mor (20 mg · kg<sup>-1</sup>), 每日 1 次, 连续 7 d。然后, 停药 7 d (无任何处理)。d 15, 分别 ig Veh 或 Then (剂量同上), 30 min 后所有小鼠 ip Mor (10 mg · kg<sup>-1</sup>), 20 min 后测定 40 min 内小鼠的自主活动。

**统计学处理** 实验结果用  $\bar{x} \pm s$  表示, 用 SPSS 10.0 软件包进行统计分析。采用双因素方差分析 (Two-way Anova) 或单因素方差分析 (One-way Anova), 随后采用 LSD 检验进行两两组间比较。

### 结果

#### 1 噻诺啡单次给药对小鼠自主活动的影响

图 2 结果显示, 给小鼠 ig 不同剂量的 Then 后, 立即测定其活动性, 小鼠的自主活动计数与 Veh 组相比明显降低, 呈剂量依赖性 ( $P < 0.01$ )。给药后 50 min 达到最大效应。给药 150 min 后, 各 Then 组小鼠的自主活动计数与 Veh 组相比差异已无显著性。

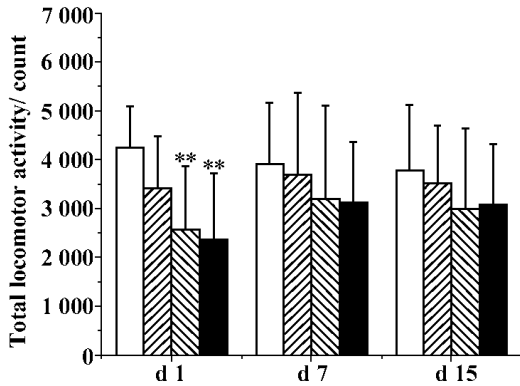


○—○ Vehicle (Veh); ▲—▲ Thenorphine 1.25 mg · kg<sup>-1</sup>; ●—● Thenorphine 2.5 mg · kg<sup>-1</sup>; ◆—◆ Thenorphine 5.0 mg · kg<sup>-1</sup>

Figure 2 The locomotor activity in mice after thenorphine was once injected ig.  $n=10$ ,  $\bar{x} \pm s$ . \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$  vs Veh group by LSD test

## 2 噻诺啡多次给药对小鼠自主活动的影响

噻诺啡给药 d1, 可引起小鼠自主活动的显著性降低 ( $P < 0.01$ ), 这与图 2 的结果一致。连续给药 7 d, 各 Then 组小鼠的自主活动计数与 Veh 组比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。停药 7 d, d15 给予相应药物激发后, 各组小鼠之间的自主活动计数仍无显著差别 ( $P > 0.05$ )。见图 3。



□ Veh; ▨ Thenorphine 1.25 mg·kg<sup>-1</sup>; ▩ Thenorphine 2.5 mg·kg<sup>-1</sup>; ■ Thenorphine 5.0 mg·kg<sup>-1</sup>

Figure 3 Effects of repeated administration of thenorphine on locomotor activity in mice. Thenorphine (1.25, 2.5 and 5.0 mg·kg<sup>-1</sup>) or Veh was administered ig once daily for 7 days. After 7 drug-free days (on day 15), the mice were challenged with corresponding doses of Then or Veh.  $n=10$ ,  $\bar{x} \pm s$ . \*\*  $P < 0.01$  vs Veh group of the same day by LSD test

## 3 噻诺啡对急性给予吗啡所致小鼠活动增强效应的影响

如表 1 所示, 单独 ip Mor(10 mg·kg<sup>-1</sup>), 可使小鼠自主活动明显增加。在 ip Mor(10 mg·kg<sup>-1</sup>) 前 30 min ig Then, Then 可剂量依赖性地抑制单次给予 Mor 诱发的小鼠高活动性 ( $P < 0.05$ ), Then 2.5 和 5.0 mg·kg<sup>-1</sup> 可完全抑制 Mor 所致的小鼠活动增强效应。

## 4 噻诺啡对小鼠吗啡行为敏化形成的影响

结果表明, Veh + Mor 组小鼠的自主活动计数明显高于 Veh + Veh 组, 表明实验动物已稳定地建立了对吗啡的行为敏化。Mor ip 前 30 min ig Then 可有效地抑制小鼠吗啡行为敏化的形成 ( $P < 0.01$ ), Then 5.0 mg·kg<sup>-1</sup> 可完全阻断敏化的形成过程。见表 2。

## 5 噻诺啡对小鼠吗啡行为敏化转化的影响

表 3 结果显示, Mor + Veh 组小鼠的自主活动计数明显高于 Veh + Veh 组, 表明实验动物对吗啡的行为敏化已建立。Then(ig) 可剂量依赖性地抑制

**Table 1 Effects of thenorphine on the hyperactivity induced by acute administration of morphine (Mor) in mice**

Dose / mg·kg <sup>-1</sup>		Total locomotor activity /count
Thenorphine	Mor	
0	0	3 552 ± 802
0	10	4 862 ± 1 204*
1.25	10	4 218 ± 1 330
2.5	10	3 657 ± 1 280 <sup>#</sup>
5.0	10	3 041 ± 1 588 <sup>##</sup>

Five groups of mice were given Veh or thenorphine (1.25, 2.5 and 5.0 mg·kg<sup>-1</sup>) by ig, 30 min later, the mice were injected ip Veh or Mor 10 mg·kg<sup>-1</sup> and were put into the test cages for 20 min. Then, the locomotor counts were recorded for 40 min.  $n=10$ ,  $\bar{x} \pm s$ . \*  $P < 0.05$  vs Veh + Veh group; <sup>#</sup>  $P < 0.05$ , <sup>##</sup>  $P < 0.01$  vs Veh + Mor (10 mg·kg<sup>-1</sup>) group by LSD test

**Table 2 Effects of thenorphine on the development of morphine sensitization in mice**

Dose / mg·kg <sup>-1</sup>			Total locomotor activity /count
Thenorphine	Mor	Mor	
0	0	10	3 602 ± 1 048
0	20	10	5 543 ± 1 028* <sup>*</sup>
1.25	20	10	4 957 ± 1 679*
2.5	20	10	4 492 ± 1 251
5.0	20	10	3 813 ± 756 <sup>##</sup>

From day 1 to day 7, the mice were given one of the drug pairs as follows by ig and ip: Veh + Veh, Veh + Mor (20 mg·kg<sup>-1</sup>), thenorphine (1.25, 2.5 and 5.0 mg·kg<sup>-1</sup>) + Mor (20 mg·kg<sup>-1</sup>). After 7 drug-free days (on day 15), all animals were challenged by ip Mor 10 mg·kg<sup>-1</sup> and were put into the test cages for 20 min, then the locomotor counts were recorded for 40 min.  $n=10$ ,  $\bar{x} \pm s$ . \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs Veh + Veh; <sup>##</sup>  $P < 0.01$  vs Veh + Mor group by LSD test

**Table 3 Effects of thenorphine on the transfer of morphine sensitization in mice**

Dose / mg·kg <sup>-1</sup>			Total locomotor activity /count
Mor	Thenorphine	Mor	
0	0	10	3 967 ± 847
20	0	10	6 231 ± 1 782* <sup>*</sup>
20	1.25	10	4 956 ± 1 837 <sup>#</sup>
20	2.5	10	4 299 ± 1 241 <sup>##</sup>
20	5.0	10	3 517 ± 890 <sup>###</sup>

Mice in the control group were given Veh and the other mice received Mor 20 mg·kg<sup>-1</sup> ip for 7 days. From day 8 to day 14, the mice were given Veh or thenorphine (1.25, 2.5 and 5.0 mg·kg<sup>-1</sup>) by ig. On day 15, all animals were challenged by ip Mor 10 mg·kg<sup>-1</sup> and were put into the test cages for 20 min. Then the locomotor counts were recorded for 40 min.  $n=10$ ,  $\bar{x} \pm s$ . \*\*  $P < 0.01$  vs Veh + Veh; <sup>#</sup>  $P < 0.05$ , <sup>##</sup>  $P < 0.01$ , <sup>###</sup>  $P < 0.001$  vs Mor + Veh group by LSD test

小鼠吗啡行为敏化的转化 ( $P < 0.01$ ), 表现为各 Then 组小鼠的自主活动计数与 Mor + Veh 组相比明显降低。

### 6 噻诺啡对小鼠吗啡行为敏化表达的影响

结果显示, 与 Veh + Veh 组相比, Mor + Veh 组小鼠 40 min 内的自主活动计数显著增加, 表明实验动物已稳定建立了对吗啡的行为敏化。Then 可有效地抑制小鼠吗啡行为敏化的表达 ( $P < 0.05$ ), Then 5.0 mg·kg<sup>-1</sup> 可完全抑制敏化的表达。如表 4 所示。

**Table 4 Effects of thenorphine on the expression of morphine sensitization in mice**

Dose / mg·kg <sup>-1</sup>			Total locomotor activity /count
Mor	Thenorphine	Mor	
0	0	10	3 632 ±1 356
20	0	10	5 948 ±2 358*
20	1.25	10	5 432 ±1 824*
20	2.5	10	4 525 ±907
20	5.0	10	4 166 ±1 163#

Mice in the control group were given Veh and the other mice received Mor 20 mg·kg<sup>-1</sup> by ip for 7 days. After 7 drug-free days (on day 15), the mice were given Veh or thenorphine (1.25, 2.5 and 5.0 mg·kg<sup>-1</sup>) by ig. 30 min later, all animals were challenged by ip Mor 10 mg·kg<sup>-1</sup> and were put into the test cages for 20 min. Then the locomotor counts were recorded for 40 min.  $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm s$ . \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs Veh + Veh; #  $P < 0.05$  vs Mor + Veh group by LSD test

### 讨论

本实验中 ig 噻诺啡, 可剂量依赖性地降低小鼠的自主活动, 表明噻诺啡对小鼠中枢神经系统有抑制作用。阿片受体非选择性激动剂吗啡, 可引起小鼠高活动性<sup>[1]</sup>。丁丙诺啡作为  $\mu$  阿片受体部分激动剂, 也可使小鼠的活动性增高<sup>[7]</sup>。可见, 虽然噻诺啡与吗啡、丁丙诺啡同属于阿片类药物, 但其对小鼠自主活动的影响却与后两者明显不同, 这可能与它们的化学结构不同有关。动物的自主活动状况与脑内的多巴胺 (dopamine, DA) 水平有关<sup>[8]</sup>, 阿片系统可通过  $\mu$  和  $\kappa$  受体调节中枢内 DA 的功能状况<sup>[9]</sup>。23-叔丁基被 23-噻吩乙基取代 (图 1), 可能会改变药物对阿片受体作用的性质及亲和力, 这可能是噻诺啡呈现与丁丙诺啡相反的作用, 即降低小鼠自主活动性的主要原因之一。吗啡和丁丙诺啡反复间断给药均可形成行为敏化<sup>[1,10]</sup>。而本实验中噻诺啡连续给药后其对小鼠自主活动的作用不但未形成敏化, 反而产生耐受 (图 3, d 7, d 15, 各组之间无

显著差异)。这也是噻诺啡与其他阿片类药物的不同之处。

单次给予小鼠吗啡主要是通过激动  $\mu$  受体, 促进中脑边缘系统 (mesolimbic system) 内 DA 神经递质的释放, 提高中枢 DA 水平, 引起小鼠高活动性<sup>[9,11]</sup>。本实验中, 吗啡 ip 前 30 min ig 噻诺啡可剂量依赖性地抑制单次给予吗啡所引起的小鼠高活动性。这可能与两方面的因素有关。一方面, 噻诺啡作为  $\mu$  受体的部分激动剂, 对  $\mu$  受体具有激动和拮抗的双重特性。本实验的结果可能与噻诺啡的拮抗特性 (即阻断  $\mu$  受体, 进而阻断了吗啡对  $\mu$  受体的激动作用) 有关。另一方面, 图 2 结果已显示, 噻诺啡可非特异性降低小鼠的自主活动, 这也可能是噻诺啡对单次给予吗啡所引起的小鼠高活动性具有抑制作用的原因之一。

行为敏化与多次给予成瘾性药物所产生的中脑边缘系统内的神经可塑性变化有关<sup>[12]</sup>。中脑边缘系统起源于腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA), 投射到伏隔核 (nucleus accumbens, NAC), 受阿片系统的调节<sup>[9]</sup>。行为敏化的形成过程与 VTA 内对药物精神激动作用的反应性进行性增强有关<sup>[13]</sup>。本实验中, 噻诺啡先于吗啡给药可剂量依赖性地阻断小鼠吗啡行为敏化的形成, 表明噻诺啡对慢性吗啡诱导 VTA 内反应性增强的过程具有阻断作用。敏化的转化过程涉及从 VTA 到 NAC 内的神经生物学改变, 是行为敏化巩固所必需<sup>[13]</sup>。因噻诺啡在连续给药 7 d 后, 其降低小鼠自主活动的作用产生耐受, 故 d 8 - d 14 给予噻诺啡对行为敏化转化过程的抑制, 并不是噻诺啡在小鼠体内积留的结果, 而是阻断了敏化的巩固过程所致。单次给药所诱导的小鼠活动性增高与 NAC 内 DA 的释放有关<sup>[14]</sup>, 而行为敏化的表达则与 NAC 内 DA 释放的反应性增强有关<sup>[15]</sup>, 故两者是由不同的机制介导的。吗啡激发前给予噻诺啡可有效地抑制行为敏化的表达, 但本实验中, 并不能完全排除噻诺啡单次给药对小鼠自主活动的抑制作用。

总之, 噻诺啡对小鼠行为的影响与其他阿片类药物明显不同, 它可降低小鼠的自主活动, 对小鼠中枢神经系统具有抑制作用, 连续使用后该作用产生耐受, 而不产生行为敏化; 噻诺啡可有效拮抗单次给予吗啡所诱导的小鼠高活动性并对小鼠吗啡行为敏化的形成、转化和表达具有明显的抑制作用, 提示噻诺啡可能对阿片类药物滥用和成瘾具有一定的干预作用。

## References:

- [ 1 ] Zhang Q, Li JX, Zheng JW, *et al.* L-type  $Ca^{2+}$  channel blockers inhibit the development but not the expression of sensitization to morphine in mice [ J ]. *Eur J Pharmacol*, 2003, **467**( 1 - 3 ): 145 - 150.
- [ 2 ] Pollock J, Kometsky C. Reexpression of morphine-induced oral stereotypy six months after last morphine sensitizing dose [ J ]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1996, **53**( 1 ): 67 - 71.
- [ 3 ] King GR, Xiong ZP, Douglass S, *et al.* Long-term blockade of the expression of cocaine sensitization by ondansetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist [ J ]. *Eur J Pharmacol*, 2000, **394**( 1 ): 97 - 101.
- [ 4 ] Cador M, Bjijou Y, Stinus L. Evidence of a complete independence of the neurobiological substrates for the induction and expression of behavioral sensitization to amphetamine [ J ]. *Neuroscience*, 1995, **65**( 2 ): 385 - 395.
- [ 5 ] Gong ZH, Su RB, Yan LZ, *et al.* The reports of preventing relapse in 2000 [ J ]. *Chin J Drug Depend* ( 中国药物依赖性杂志 ), 2001, **10**( 1 ): 4 - 6.
- [ 6 ] Henrion R. Effectiveness of measures taken in France to reduce the risks of heroin addiction *via* intravenous route [ J ]. *Bull Acad Natl Med*, 1997, **181**( 6 ): 1177 - 1185.
- [ 7 ] Jackson HC, Griffin IJ, Nutt DJ. Buprenorphine-cocaine interactions in mice: effect on locomotor activity and hole-dipping behaviour [ J ]. *J Pharm Pharmacol*, 1993, **45**( 7 ): 636 - 640.
- [ 8 ] Spanagel R. Modulation of drug-induced sensitization processes by endogenous opioid system [ J ]. *Behav Brain Res*, 1995, **70**( 1 ): 37 - 49.
- [ 9 ] Spanagel R, Herz A, Shippenberg TS. Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway [ J ]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, **89**( 6 ): 2046 - 2050.
- [ 10 ] Rowlett JK, Gibson TR, Bardo MT. Dissociation of buprenorphine-induced locomotor sensitization and conditioned place preference in rats [ J ]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1994, **49**( 1 ): 241 - 245.
- [ 11 ] Yoo JH, Yang EM, Lee SY, *et al.* Differential effects of morphine and cocaine on locomotor activity and sensitization in  $\mu$ -opioid receptor knockout mice [ J ]. *Neurosci Lett*, 2003, **344**( 1 ): 37 - 40.
- [ 12 ] Ikemoto M, Takita M, Imamura T, *et al.* Increased sensitivity to the stimulants effects of morphine conferred by anti-adhesive glycoprotein in SPARC in amygdala [ J ]. *Nat Med*, 2000, **6**( 8 ): 910 - 915.
- [ 13 ] Kalivas PW, Stewart J. Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity [ J ]. *Brain Res Brain Res Rev*, 1991, **16**( 3 ): 223 - 244.
- [ 14 ] Nicolaysen LC, Pan HT, Justice JB Jr. Extracellular cocaine and dopamine concentrations are linearly related in rat striatum [ J ]. *Brain Res*, 1988, **456**( 2 ): 317 - 323.
- [ 15 ] Kalivas PW, Duffy P. Effect of acute and daily cocaine treatment on extracellular dopamine in the nucleus accumbens [ J ]. *Synapse*, 1990, **5**( 1 ): 48 - 58.