

研究论文

蔗糖奖赏增强大鼠对可卡因的觅药动机

李彦庆, 乐秋旻, 于向沉, 马 兰, 王菲菲*

复旦大学基础医学院医学神经生物学国家重点实验室, 药理研究中心, 上海 200032

摘 要: 高糖、高脂食物的摄取会产生奖赏效应。研究表明, 高糖食物, 如蔗糖或糖水的摄食经历, 会影响动物对成瘾性药物的应答, 但是动物对高糖食物的摄取是否影响其对成瘾性药物的觅药动机并不清楚。本研究通过自给食踏板训练使大鼠进行蔗糖摄食, 并观察蔗糖自给食经历是否影响大鼠对可卡因的觅药动机。在可卡因自给药实验中, 与食物对照组相比, 经历蔗糖自给食的大鼠表现出较高的踏板数和摄药量、递增比率的踏板破发点以及上移的剂量反应踏板曲线, 提示对可卡因觅药动机的升高; 在可卡因诱导的活动敏感性实验中, 经历蔗糖自给食的大鼠表现出较高的活动敏感性; 在可卡因条件性位置偏爱实验和旷场实验中, 经历蔗糖自给食的大鼠对可卡因配对侧的偏爱和自主活动性与食物对照组相比无显著差异; 在高架十字迷宫以及条件性恐惧记忆实验中, 经历蔗糖自给食的大鼠的焦虑水平以及对声音线索引起的僵直反应与食物对照组相比没有显著变化。这些结果提示, 蔗糖奖赏能够增强大鼠对可卡因的觅药动机。

关键词: 蔗糖; 可卡因; 自给药; 觅药动机

中图分类号: R964

Sucrose reward promotes rats' motivation for cocaine

LI Yan-Qing, LE Qiu-Min, YU Xiang-Chen, MA Lan, WANG Fei-Fei*

The State Key Laboratory of Medical Neurobiology and Pharmacology Research Center, School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China

Abstract: Caloric diet, such as fat and sugar intake, has rewarding effects, and has been indicated to affect the responses to addictive substances in animal experiments. However, the possible association between sucrose reward and the motivation for addictive drugs remains to be elucidated. Thus, we carried out behavioral tests after sucrose self-administration training to determine the effects of sucrose experience on rats' motivation for cocaine, locomotor sensitivity to cocaine, basal locomotor activity, anxiety level, and associative learning ability. The sucrose-experienced (sucrose) group exhibited higher lever press, cocaine infusion and break point, as well as upshift of cocaine dose-response curve in cocaine self-administration test, as compared with the control (chow) group. Additionally, despite similar locomotor activity in open field test and comparable score in cocaine-induced conditioned place preference, the sucrose group showed higher cocaine-induced locomotor sensitivity as compared with the chow group. The anxiety level and the performance in vocal-cue induced fear memory were similar between these two groups in elevated plus maze and fear conditioning tests, respectively. Taken together, our work indicates that sucrose experience promotes the rats' motivation for cocaine.

Key words: sucrose; cocaine; self-administration; motivation

奖赏系统在人和动物的进化过程中发挥着至关重要的作用。奖赏可以分为自然奖赏和药物奖赏, 前者指的是与生俱来的对某些物质的渴望或者依

赖, 比如母爱、美食和性的奖赏^[1]; 而药物奖赏, 即指会使人 and 动物形成精神和躯体依赖的精神活性物质产生的奖赏效应^[2]。接触或长期服用此类精神

Received 2016-02-04 Accepted 2016-04-28

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 91232307).

*Corresponding author. Tel: +86-21-54237680; Fax: +86-21-54237621; E-mail: ffwang@fudan.edu.cn

活性物质会导致药物成瘾,即一种难以根治、反复发作、以强迫性摄药和不计后果地觅药为特征的精神疾病^[3]。以往的研究显示,机体对高糖等自然奖赏物和成瘾性药物所产生的奖赏效应在行为表现、神经环路水平都存在一定的相似性:持续失控地摄入高糖食物或成瘾性药物会导致暴饮暴食症^[4]或药物成瘾^[5,6];正电子成像及核磁共振技术均提示中脑边缘系统参与药物成瘾和高糖食物奖赏^[7,8];高糖食物和成瘾药物的强迫性摄取具有相似的细胞和分子生物学基础^[9–11]。此外,临床研究证明人体对成瘾性药物与高糖食物的摄取行为之间相互影响^[12],同样在动物实验中高糖食物摄食经历会提高动物对成瘾性药物的摄药量^[13]。

强烈的觅药动机是药物成瘾的表现^[3],会促使机体持续大量用药并导致药物戒断后的高复吸率。以往研究自然奖赏对药物成瘾行为的影响均从被动给予成瘾性药物引起的行为敏化、条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)或成瘾性药物自给药的摄药量方面进行衡量,很少从觅药动机方面研究蔗糖摄取对成瘾性药物觅药行为的影响。自给药模型通过让大鼠自主踏板获得成瘾性药物的静脉注射,是模拟人自主给药的一种模型,并能够很好地量化药物成瘾行为^[14]:固定比率(fixed ratio, FR)给药方案反映动物对成瘾性药物的摄药量,递进比率(progressive ratio, PR)给药的破发点反映大鼠觅药动机,剂量反应可卡因自给药操作曲线反映大鼠对药物的敏感性或觅药动机^[15]。本研究采用大鼠自给药模型研究蔗糖摄取经历对可卡因觅药动机的影响。对大鼠进行蔗糖或普通食物自给食训练,之后对大鼠进行可卡因自给药实验,通过采取不同的踏板操作策略检测大鼠对可卡因的摄药量及觅药动机。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠购自上海斯莱克实验动物有限责任公司(SLAC-CAS),每笼3–4只同龄同性大鼠,饲养于恒温(23–25℃)、恒湿(45%–65%)的清洁级环境中。光照时间模拟颠倒的自然昼夜节律(7:00–19:00 夜, 19:00–次日 7:00 昼),于黑暗周期进行行为学测试。8周龄(300–350 g)开始行为学测试。实验开始前3天大鼠进行限食(每天15–20 g/只),以维持体重是自由进食情况下体重的85%。动物饲养及动物实验方案

遵循国家《实验动物管理条例》和复旦大学伦理委员会动物实验规范。

1.1.2 主要试剂 盐酸可卡因粉剂(青海制药厂), 45 mg 蔗糖丸(美国 Bio-Serv 公司)。

1.1.3 实验设备 大鼠条件操作箱(美国 Med Associates 公司), 大鼠 CPP 检测箱(美国 Med Associates 公司), 大鼠自主活动性检测箱(美国 Med Associates 公司), 大鼠高架十字迷宫(美国 Med Associates 公司), 大鼠条件性恐惧检测箱(美国 Coulbourn 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 自给食实验 实验在大鼠条件操作箱中进行,条件操作箱中设置有效和无效踏板,踏有效板时给予奖赏,蔗糖(sucrose)组奖赏为蔗糖丸,食物对照(chow)组奖赏为食物丸(45 mg),同时伴有声光刺激,踏无效板时无任何奖赏和刺激。实验采用 FR 踏板策略,FR1(即踏板1次给予奖赏)进行5天,每天1 h。同时设定程序,在蔗糖组和食物对照组踏板数(lever press)到达100时即刻停止训练。第5天训练仍未能学会踏板获得奖赏的(踏板数<100次)的个体予以剔除。

1.2.2 颈静脉插管手术及可卡因自给药实验 学会踏板获得奖赏的大鼠经水合氯醛(0.4 g/kg 体重,上海生工)腹腔注射全身麻醉,将无菌硅胶管一侧插入右侧颈静脉约3 cm,另一侧连于不锈钢底座,用玻璃离子体水门汀固定于头顶。术后休养6–7天,每天用溶有肝素钠(30 IU/mL)和硫酸庆大霉素(0.5 mg/mL)的生理盐水对静脉插管进行通管维护。

可卡因自给药实验在大鼠条件操作箱中进行。大鼠踏有效板时给予可卡因静脉注射(i.v., 0.75 mg/kg),同时伴有声光刺激,踏无效板时无任何奖赏和刺激。实验采用每天4 h的FR和每天6 h的PR策略。FR1进行5天,FR3(即踏板3次给予奖赏)进行2天,FR5(即踏板5次给予奖赏)进行5天;PR策略中,踏板数为 $[5e^{0.2i} - 5]$ 时给予奖赏(i为奖赏次数),获得最后一次奖赏所需的踏板数为破发点(break point)。

采用每天4 h的FR5策略对大鼠进行剂量反应可卡因自给药实验,进行6天,每天每次给药剂量分别为0、0.03、0.1、0.3、0.5、1 mg/kg。

1.2.3 旷场实验及可卡因诱导的活动敏感性实验

实验均在自主活动性检测箱(长40 cm,宽40 cm,高35 cm)中进行。进行旷场实验时,使大鼠

在实验环境中适应 30 min 后, 将大鼠放入检测箱中, 使其自主活动 30 min, 记录大鼠的活动距离。

检测大鼠对可卡因的活动敏感性时, 使大鼠适应实验环境 30 min 后, 将大鼠置于自主活动性检测箱中适应 1 h, 之后每小时依次腹腔注射 (i.p.) 0、2.5、7.5、15 mg/kg 递增剂量的可卡因, 记录不同剂量可卡因注射后大鼠的活动情况。

1.2.4 高架十字迷宫实验 将大鼠置于实验环境中适应 30 min 后, 面对开臂放入高架十字迷宫的中间区域, 使大鼠自由穿梭 5 min, 记录大鼠在中间区 (center), 开臂 (open arm) 和闭臂 (closed arm) 中所处的时间。

1.2.5 条件性恐惧实验 实验在大鼠条件性恐惧箱中进行。大鼠在实验环境中适应 30 min 后, 置于条件性恐惧箱中适应 2 min, 之后连续 5 次给予单音线索刺激联合的足底电击, 96 dB 单音 20 s, 在单音的最后 1 s 给予 0.5 mA 电击, 每次单音之间间隔 90 s。24 h 后对声音线索 (cue) 诱导的恐惧反应进行检测。改变恐惧箱环境, 将大鼠放入箱中, 适应 90 s, 给予 1 次 30 s 单音刺激, 记录大鼠在适应期和声音线索期的僵直 (freezing) 情况。

1.2.6 CPP 实验 实验在 CPP 检测箱中进行。CPP 检测箱是两箱系统, 两箱地板和四壁环境线索不同。第一天, 大鼠在箱中自由穿梭适应 30 min, 将在其中一侧所处时间是另一侧时间的两倍以上的大鼠予以剔除, 随后分配生理盐水配对侧和可卡因配对侧, 使两组大鼠在两侧箱所处的时间均值和标准差一致 (the unbiased design)。第 2~4 天, 两侧隔离, 将大鼠注射生理盐水 (i.p.) 并置于生理盐水配对侧 30 min, 放回原笼内。4 h 后给予大鼠可卡因注射 (15 mg/kg, i.p.) 并将其置于可卡因配对侧 30 min。第 5 天, 进行大鼠 CPP 检测, 撤去两侧隔离, 将大鼠放于箱中自由穿梭 30 min, 记录大鼠在两侧所处时间。大鼠对可卡因配对侧的偏爱性由 CPP 评分 (CPP score) 衡量, CPP 评分 = 可卡因配对侧时间 - 生理盐水配对侧时间。

1.2.7 统计分析方法 数据以 mean $\pm$ SEM 表示, 用 SigmaPlot 12.3 软件对实验数据进行统计、分析、作图。统计学显著性检验采用独立样本 *t* 检验 (Student's *t* test) 和重复测量的双因素方差分析 (two-way RM ANOVA), 食物对照组和蔗糖组在每个不同时间或剂量上的行为学差异采用 Bonferroni *post-hoc* 检验。 $P < 0.05$ 时认为具有统计学差异。

2 结果

2.1 蔗糖自给食经历增加大鼠对可卡因的觅药动机

在自给食训练前, 我们将大鼠放入自主活动性检测箱中, 检测大鼠的自主活动性。随后对无自主运动障碍的大鼠进行随机分组, 分别进行蔗糖和食物的自给食训练。自给食训练后的大鼠进行颈静脉插管手术, 恢复 6~7 天后进行可卡因自给药实验, 大鼠踏板给予可卡因注射 (每次 0.75 mg/kg, i.v.)。可卡因自给药实验首先采用 FR 踏板策略, 5 天 FR1, 之后进行 2 天 FR3 和 5 天 FR5。结果显示, 蔗糖组大鼠 FR 踏板数明显高于食物对照组 ($F_{1,418} = 5.6$, $P = 0.024$, two-way RM ANOVA, 图 1A), 蔗糖组大鼠对可卡因的摄药次数也显著高于食物对照组 ($F_{1,406} = 6.302$, $P = 0.017$, two-way RM ANOVA, 图 1B), 这一结果与前人的研究结果一致^[16]。由实验结果可知, 在可卡因自给药前期, 两组大鼠的踏板数和摄药量并无差别: 在踏板数方面, 两组大鼠在前 7 天没有显著差别 (day 1: $P = 0.791$; day 2: $P = 0.81$; day 3: $P = 0.796$, day 4: $P = 0.797$, day 5: $P = 0.592$, day 6: $P = 0.07$, day 7: $P = 0.056$, Bonferroni *post-hoc* test), 踏板数的差别从第 8 天开始出现 (day 8: $P = 0.018$, day 9: $P = 0.007$, day 10: $P = 0.003$, day 11: $P = 0.001$, day 12: $P < 0.001$, Bonferroni *post-hoc* test); 在给药次数方面, 两组大鼠在前 4 天没有显著差别 (day 1: $P = 0.172$; day 2: $P = 0.285$; day 3: $P = 0.312$, day 4: $P = 0.136$, Bonferroni *post-hoc* test), 给药次数的差别从第 5 天开始 (day 5: $P = 0.037$, day 6: $P = 0.017$, day 7: $P = 0.023$, day 8: $P = 0.087$, day 9: $P = 0.012$, day 10: $P = 0.003$, day 11: $P = 0.003$, day 12: $P = 0.001$, Bonferroni *post-hoc* test)。因此, 蔗糖组大鼠在可卡因自给药中表现的高踏板数和摄药量并非是压杆获取奖赏这一行为的强化引起。在 PR 阶段, 蔗糖组大鼠的破发点水平明显高于食物对照组 (106.7 ± 12.0 vs 178.4 ± 81.5 , $P = 0.032$, Student's *t* test, 图 1C), 说明蔗糖组大鼠对可卡因的觅药动机更强。

使用 FR5 策略对大鼠进行可卡因剂量反应自给药检测, 每天每次注射可卡因剂量分别为 0、0.03、0.1、0.3、0.5、1 mg/kg。结果显示, 蔗糖组大鼠有效踏板数及摄药次数的剂量反应曲线较食物对照组均发生显著上移 ($F_{1,196} = 4.455$, $P = 0.043$, two-way RM ANOVA, 图 1D 和 E), 其中在可卡因低剂量 0.03 ($P = 0.007$, Bonferroni *post-hoc* test) 和 0.1 mg/kg

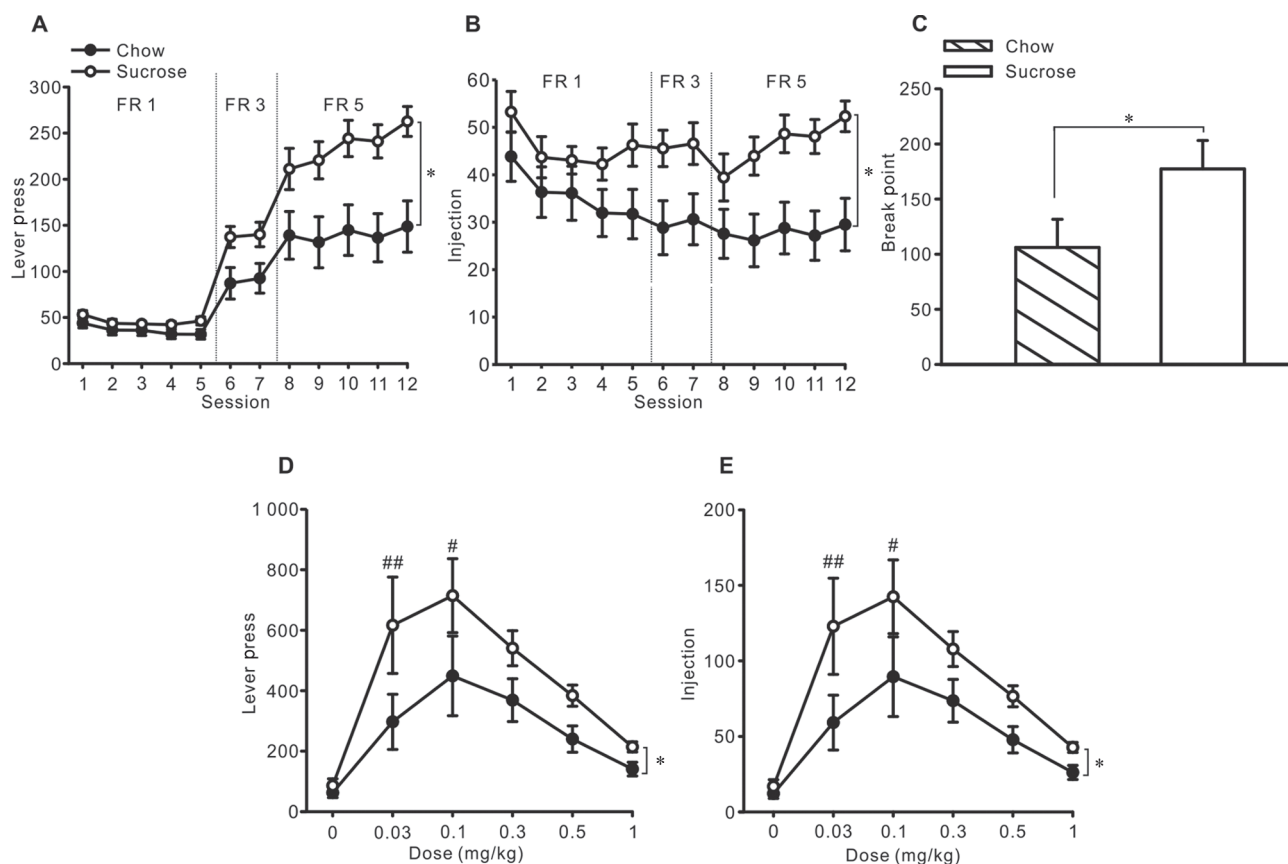


图 1. 蔗糖自给食经历对可卡因自给药行为的影响

Fig. 1. The effect of sucrose self-administration on rats' performance in cocaine self-administration test. *A*: Lever pressing during cocaine self-administration of the sucrose and the chow groups. Sucrose group exhibited higher lever press ($^*P = 0.024$ vs Chow, two-way RM ANOVA). *B*: Drug infusions during cocaine self-administration of the sucrose and the chow groups. Sucrose group received more cocaine injection ($^*P = 0.017$ vs Chow, two-way RM ANOVA). *C*: The break point in cocaine self-administration of the sucrose and the chow groups. Sucrose group had higher break point ($^*P = 0.032$ vs Chow, Student's *t* test). *D*: Lever pressing during dose-response cocaine self-administration of the sucrose and the chow groups. *E*: Drug injection during dose-response cocaine self-administration of the sucrose and the chow groups. Sucrose group exhibited higher lever pressing and drug injection curves ($^*P = 0.043$ vs Chow, two-way RM ANOVA; $^{\#}P < 0.05$, $^{\#\#}P < 0.01$ vs Chow, Bonferroni *post-hoc* test). Values represent mean $\pm$ SEM. $n = 17-18$.

($P = 0.024$, Bonferroni *post-hoc* test) 时踏板数和摄药次数均显著高于食物对照组。剂量反应曲线的上移是对成瘾性药物动机增强的表现^[17], 说明蔗糖组大鼠对可卡因的觅药动机高于食物对照组。以上两种可卡因自给药策略均证明蔗糖摄取经历增强大鼠对可卡因的觅药动机。

2.2 蔗糖自给食经历对大鼠的可卡因CPP和自主活动性的影响

上述实验提示, 蔗糖奖赏会提高大鼠对可卡因自给药的觅药动机, 那么蔗糖摄取是否会影响大鼠对可卡因的 CPP 呢? 结束自给食训练的大鼠休息 5~6 天后, 进行可卡因 CPP 实验 (图 2A)。第 1 天, 将大鼠放入 CPP 箱使其自由探索 30 min (Pre-test);

第 2~4 天, 给予大鼠生理盐水和可卡因 (15 mg/kg, i.p.) 注射后将大鼠分别放入对应箱中 30 min, 生理盐水与可卡因注射时间相隔 4 h (Conditioning); 第 5 天, 再次使大鼠自由探索 CPP 箱, 检测大鼠对 CPP 两侧箱的偏爱程度 (Test)。结果显示, 蔗糖组大鼠的 CPP 评分与食物对照组相比无显著差异 (图 2B), 说明蔗糖自给食经历对大鼠可卡因诱导的 CPP 影响不显著。

为排除大鼠自主活动能力对可卡因 CPP 及自给药实验的影响, 我们比较了大鼠自给食训练前 (Pre-SA) 和自给食训练后 (Post-SA) 5~6 天的旷场实验结果。结果显示, 自给食训练前后, 蔗糖组或食物对照组大鼠在 30 min 内的活动距离没有差异 (图

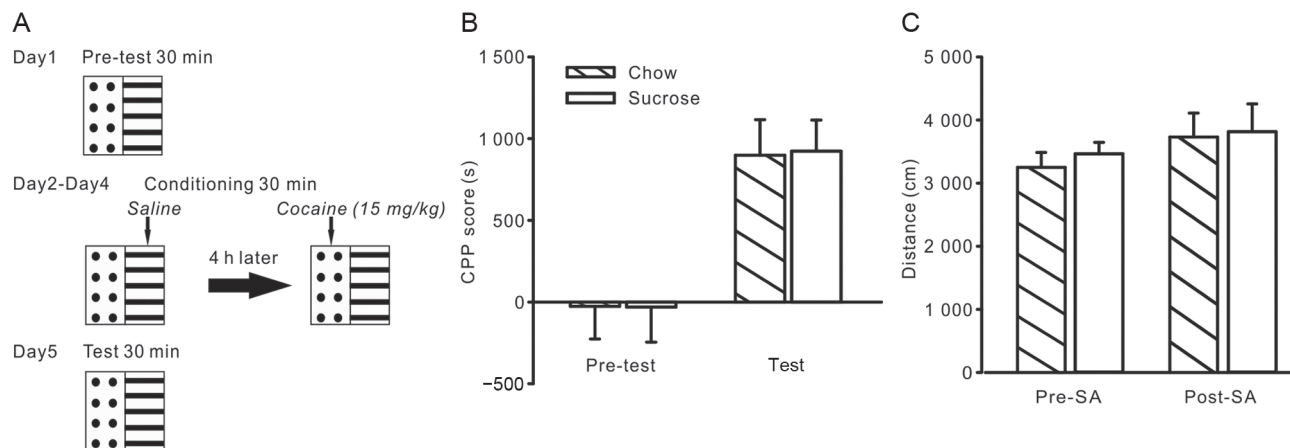


图 2. 蔗糖自给食经历对可卡因条件位置偏爱和自主活动行为的影响

Fig. 2. The effect of sucrose self-administration on rats' cocaine-induced conditioned place preference (CPP) and basal locomotor activity. *A*: The experiment schedule of CPP. *B*: Cocaine (15 mg/kg)-induced CPP score of the sucrose and the chow groups within 30 min ($n = 9-10$). CPP score was calculated by subtracting the time spent in the saline-paired compartment from the time spent in the cocaine-paired compartment. *C*: The distance traveled in the open field test of the sucrose and the chow groups before (pre) and after (post) sucrose/chow food self-administration training ($n = 9-10$). Sucrose group performed similarly with chow group in cocaine CPP and locomotor activity. Pre-SA: pre-self-administration. Post-SA: post-self-administration. Values represent mean $\pm$ SEM.

2C), 说明自给食训练不影响大鼠自主活动能力。

2.3 蔗糖自给食经历对大鼠的可卡因活动敏感性的影响

我们对蔗糖自给食后的大鼠进行可卡因诱导的活动敏感性实验, 使大鼠在旷场中接受递增剂量的可卡因注射 (i.p., 0, 2.5, 7.5, 15 mg/kg), 以检测大鼠在不同可卡因剂量下活动敏感性的变化 (图 3A)。实验结果显示, 蔗糖组大鼠对递增剂量可卡因产生的活动敏感性较食物对照组大鼠高 ($F_{1,87} = 4.896$, $P = 0.042$, two-way RM ANOVA, 图 3B), 这一结果与前人的研究结果相一致^[18], 其中在可卡因剂量为 15 mg/kg 时, 蔗糖组大鼠的活动敏感性显著高于食物对照组 ($P < 0.001$, Bonferroni *post-hoc* test, 图 3B)。

2.4 蔗糖自给食经历对大鼠的焦虑水平及条件性恐惧记忆的影响

我们对蔗糖自给食后的大鼠进行高架十字迷宫实验。蔗糖组大鼠在中间区、开臂及闭臂中所处时间与食物对照组大鼠相比均没有差异 (图 4A), 说明蔗糖自给食经历不会显著影响大鼠的焦虑水平。

我们也对大鼠进行声音诱导的条件性恐惧记忆训练, 以检验蔗糖奖赏是否影响大鼠的条件性恐惧记忆。将大鼠放入条件恐惧箱中, 适应环境后给予足底电击并伴随声音线索 (fear conditioning), 第二天, 改变检测箱环境进行声音诱导的恐惧记忆检测

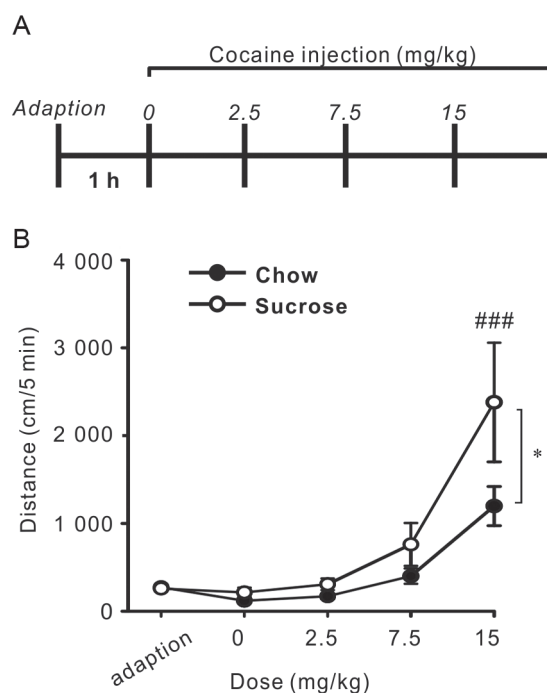


图 3. 蔗糖自给食经历对大鼠可卡因的活动敏感性的影响

Fig. 3. The effect of sucrose self-administration on cocaine-induced locomotor sensitivity of rats. *A*: The experiment schedule of cocaine-induced locomotor sensitivity. *B*: Dose cocaine-induced locomotor sensitivity of the sucrose and the chow groups ($n = 8-10$). Sucrose group showed significantly higher cocaine-induced locomotor sensitivity than chow group (* $P = 0.042$ vs Chow, two-way RM ANOVA; ### $P < 0.001$ vs Chow, Bonferroni *post-hoc* test). Values represent mean $\pm$ SEM.

前人的研究结果一致^[16];与此同时,通过PR踏板的破发点水平和剂量反应可卡因自给药的踏板曲线衡量大鼠对可卡因的觅药动机,发现蔗糖组大鼠在PR中的破发点较食物对照组高,在剂量反应自给药中的操作曲线较食物对照组上移。高的破发点和上移的操作曲线意味着觅药动机的增强^[15,17],本研究结果提示蔗糖奖赏提高大鼠对可卡因的觅药动机,这是以往未见报道的。

本研究进一步对大鼠进行可卡因CPP实验,用15 mg/kg的可卡因剂量进行诱导,实验结果为蔗糖组大鼠对可卡因配对侧的偏爱与食物对照组大鼠表现无显著差别。有研究报道大鼠摄食蔗糖水后进行可卡因CPP检测(15 mg/kg),表现的CPP评分与普通水组大鼠无差别^[27],与本实验结果相似;我们也进行了可卡因活动敏感性实验,结果为蔗糖组大鼠的活动敏感性较食物对照组高,这一结果与前人的研究^[18]相一致。在15 mg/kg可卡因剂量下,蔗糖组大鼠的活动敏感性显著高于食物对照组,提示两组大鼠在15 mg/kg可卡因诱导的CPP评分无差别并非因为可卡因剂量达到“天花板效应”。CPP模型的原理是将可卡因奖赏的非条件性刺激(unconditioned stimulus, US)与环境线索的条件性刺激(conditioned stimulus, CS)进行关联记忆,故而也有研究认为CPP模型也是一种衡量关联学习记忆能力的行为模型,并不能很好地衡量动物的觅药动机^[33]。因此蔗糖组大鼠的CPP评分与食物对照组大鼠一致这一结果提示两组大鼠有同样的奖赏相关的学习记忆能力,与蔗糖组大鼠在可卡因自给药中显示出的觅药动机增加并不矛盾。此外条件恐惧性记忆实验的结果也表明,蔗糖经历不影响大鼠的关联性学习记忆能力。

本研究通过踏板使大鼠进行蔗糖和普通食物的自主摄食,进行FR1踏板训练。为了避免蔗糖等奖赏刺激对压杆行为的强化,我们设定程序,在蔗糖组和食物对照组踏板数到达100时即刻停止训练,使两组大鼠在可卡因自给药实验前的踏板水平基本保持一致。经过食物和蔗糖自给食训练的大鼠经颈静脉插管手术后进行可卡因自给药实验,实验结果显示(图1A, B),在可卡因自给药的前期两组大鼠的踏板数和摄药量并无差别。因此,蔗糖组大鼠在可卡因自给药中表现的高踏板数和摄药量可以归结为对可卡因的觅药动机增强,而并非是压杆获取奖赏这一行为的强化引起的。

本研究通过可卡因自给药实验的PR踏板和剂量反应策略,检测出蔗糖组大鼠较食物对照组大鼠对可卡因有更强的觅药动机,提示蔗糖奖赏增强大鼠对可卡因的动机。本研究从觅药动机方面研究了蔗糖自给食经历对可卡因成瘾行为的影响,为研究自然奖赏影响药物成瘾提供了新的线索和依据。

参考文献

- 1 Ifland JR, Preuss HG, Marcus MT, Rourke KM, Taylor WC, Burau K, Jacobs WS, Kadish W, Manso G. Refined food addiction: a classic substance use disorder. *Med Hypotheses* 2009; 72(5): 518–526.
- 2 Sanchis-Segura C, Spanagel R. Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview. *Addict Biol* 2006; 11(1): 2–38.
- 3 Wise RA, Koob GF. The development and maintenance of drug addiction. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39(2): 254–262.
- 4 Pivarunas B, Conner BT. Impulsivity and emotion dysregulation as predictors of food addiction. *Eat Behav* 2015; 19: 9–14.
- 5 Avena NM, Long KA, Hoebel BG. Sugar-dependent rats show enhanced responding for sugar after abstinence: evidence of a sugar deprivation effect. *Physiol Behav* 2005; 84(3): 359–362.
- 6 Corwin RL, Grigson PS. Symposium overview--Food addiction: fact or fiction? *J Nutr* 2009; 139(3): 617–619.
- 7 Kilts CD, Schweitzer JB, Quinn CK, Gross RE, Faber TL, Muhammad F, Ely TD, Hoffman JM, Drexler KP. Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(4): 334–341.
- 8 Filbey FM, Schacht JP, Myers US, Chavez RS, Hutchison KE. Marijuana craving in the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(31): 13016–13021.
- 9 Nutt DJ, Lingford-Hughes A, Erritzoe D, Stokes PR. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16(5): 305–312.
- 10 Hadad NA, Knackstedt LA. Addicted to palatable foods: comparing the neurobiology of Bulimia Nervosa to that of drug addiction. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; 231(9): 1897–1912.
- 11 Bassareo V, Cucca F, Frau R, Di Chiara G. Monitoring dopamine transmission in the rat nucleus accumbens shell and core during acquisition of nose-poking for sucrose. *Behav Brain Res* 2015; 287: 200–206.
- 12 Carroll ME, Morgan AD, Anker JJ, Perry JL, Dess NK. Selective breeding for differential saccharin intake as an animal model of drug abuse. *Behav Pharmacol* 2008; 19(5–6): 435–

- 460.
- 13 Gosnell BA. Sucrose intake predicts rate of acquisition of cocaine self-administration. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 149(3): 286–292.
- 14 Stoops WW. Reinforcing effects of stimulants in humans: sensitivity of progressive-ratio schedules. *Exp Clin Psychopharmacol* 2008; 16(6): 503–512.
- 15 Edwards S, Koob GF. Escalation of drug self-administration as a hallmark of persistent addiction liability. *Behav Pharmacol* 2013; 24(5–6): 356–362.
- 16 Carroll ME, Morgan AD, Lynch WJ, Campbell UC, Dess NK. Intravenous cocaine and heroin self-administration in rats selectively bred for differential saccharin intake: phenotype and sex differences. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 161(3): 304–313.
- 17 Piazza PV, Deroche-Gamonet V, Rouge-Pont F, Le Moal M. Vertical shifts in self-administration dose-response functions predict a drug-vulnerable phenotype predisposed to addiction. *J Neurosci* 2000; 20(11): 4226–4232.
- 18 Collins GT, Chen Y, Tschumi C, Rush EL, Mensah A, Koek W, France CP. Effects of consuming a diet high in fat and/or sugar on the locomotor effects of acute and repeated cocaine in male and female C57BL/6J mice. *Exp Clin Psychopharmacol* 2015; 23(4): 228–237.
- 19 Bardo MT, Klebaur JE, Valone JM, Deaton C. Environmental enrichment decreases intravenous self-administration of amphetamine in female and male rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 155(3): 278–284.
- 20 Puhl MD, Cason AM, Wojnicki FH, Corwin RL, Grigson PS. A history of bingeing on fat enhances cocaine seeking and taking. *Behav Neurosci* 2011; 125(6): 930–942.
- 21 Davis JF, Tracy AL, Schurdak JD, Tschop MH, Lipton JW, Clegg DJ, Benoit SC. Exposure to elevated levels of dietary fat attenuates psychostimulant reward and mesolimbic dopamine turnover in the rat. *Behav Neurosci* 2008; 122(6): 1257–1263.
- 22 Xu Z, Hou B, Gao Y, He F, Zhang C. Effects of enriched environment on morphine-induced reward in mice. *Exp Neurol* 2007; 204(2): 714–719.
- 23 Nader J, Claudia C, El Rawas R, Favot L, Jaber M, Thiriet N, Solinas M. Loss of environmental enrichment increases vulnerability to cocaine addiction. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39(3): 780.
- 24 Eisenstein SA, Holmes PV. Chronic and voluntary exercise enhances learning of conditioned place preference to morphine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2007; 86(4): 607–615.
- 25 Vitale MA, Chen D, Kanarek RB. Chronic access to a sucrose solution enhances the development of conditioned place preferences for fentanyl and amphetamine in male Long-Evans rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 74(3): 529–539.
- 26 Zhai H, Wu P, Xu C, Liu Y, Lu L. Blockade of cue- and drug-induced reinstatement of morphine-induced conditioned place preference with intermittent sucrose intake. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 90(3): 404–408.
- 27 Rorabaugh JM, Stratford JM, Zahniser NR. Differences in bingeing behavior and cocaine reward following intermittent access to sucrose, glucose or fructose solutions. *Neuroscience* 2015; 301: 213–220.
- 28 Smith MA, Pitts EG. Wheel running decreases the positive reinforcing effects of heroin. *Pharmacol Rep* 2012; 64(4): 960–964.
- 29 Baladi MG, Horton RE, Owens WA, Daws LC, France CP. Eating high fat chow decreases dopamine clearance in adolescent and adult male rats but selectively enhances the locomotor stimulating effects of cocaine in adolescents. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 18(7): pyv024.
- 30 Xu J, Sun J, Xue Z, Li X. An enriched environment reduces the stress level and locomotor activity induced by acute morphine treatment and by saline after chronic morphine treatment in mice. *Neuroreport* 2014; 25(9): 701–709.
- 31 Avena NM, Hoebel BG. A diet promoting sugar dependency causes behavioral cross-sensitization to a low dose of amphetamine. *Neuroscience* 2003; 122(1): 17–20.
- 32 Gosnell BA. Sucrose intake enhances behavioral sensitization produced by cocaine. *Brain Res* 2005; 1031(2): 194–201.
- 33 Tzschentke TM. Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: update of the last decade. *Addict Biol* 2007; 12(3–4): 227–462.