

## ·基础研究·

游泳训练对大鼠空间学习记忆能力与海马、  
前额叶皮质环磷酸腺苷、环磷酸鸟苷水平的影响谢 敏<sup>1</sup> 徐 波<sup>2</sup> 王泽军<sup>1,2,3</sup>

**摘要** 目的:探讨8周游泳训练对大鼠空间学习记忆能力的影响与环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)信号传导途径的关系。方法:以大鼠为实验对象,采用Morris水迷宫法,研究8周游泳训练对大鼠空间学习记忆能力的作用;采用放射免疫法测定研究8周游泳训练对大鼠海马、前额叶皮质中cGMP、cAMP含量的影响。结果:①Morris水迷宫的测试表明,8周游泳训练后,大鼠的空间记忆能力有一定提高。②与安静组相比,8周游泳训练使大鼠海马cAMP水平非常显著性增加( $P<0.01$ ),cAMP/cGMP比值显著性增高( $P<0.05$ ),同时,前额叶皮质cAMP与cAMP/cGMP比值显著性增高( $P<0.05$ )。结论:8周的游泳训练在提高大鼠空间学习记忆能力的同时伴有海马、前额叶皮质cAMP含量与cAMP/cGMP比值的变化,从而部分揭示了运动促进学习记忆能力提高的可能机制。

**关键词** 运动;大鼠;学习;记忆;海马;前额叶皮质;环磷酸鸟苷;环磷酸腺苷

中图分类号:R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2009)-11-1002-04

Effect of swimming training on spatial learning-memory function of rats and its relationship with cAMP and cGMP in hippocampus and prefrontal cortex/XIE Min, XU Bo, WANG Zejun//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine,2009,24(11):1002—1005

**Abstract Objective:** To analyze the influence of long-term swimming training on spatial learning-memory in rats and its relationship with cyclic adenosine monophosphate(cAMP) and cyclic guanosine monophosphate(cGMP) signal transduction pathway. **Method:** After 3 times adaptable swimming exercises (30min each time), 40 male SD rats were divided into 2 groups: control group (CR, n=20) and exercises, group (TR, n=20). CR group didn't swim, and TR group swam without burden (6 times/week,60 min each time). After 8 weeks training, 10 rats were selected from both groups respectively for examing of Morris water maze test. Radioimmunoassay was used to measure the levels of cAMP and cGMP in hippocampus and prefrontal cortex of rats. **Result:** ①Compared with CR group, in TR group learning-memory improved in a certain extent; ②Compared with CR group, in TR group, the level of cAMP in hippocampus enhanced very obviously ( $P<0.01$ ), the cAMP/cGMP ratio enhanced obviously ( $P<0.05$ ); in prefrontal cortex the levels of cAMP and cAMP/cGMP ratio enhanced obviously ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Swimming training for 8 weeks improved the spatial learning-memory of rats in a certain extent, and elevated the level of cAMP and cAMP/cGMP ratio in hippocampus and prefrontal cortex of rats obviously. It is suggested that exercises might affect learning-memory by cAMP and cGMP signal transduction pathway.

**Author's address** Dept. of Physical Education, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai,201620

**Key words** exercises; rats; learning; memory; hippocampus; prefrontal cortex; cyclic guanosine monophosphate; cyclic adenosine monophosphate

长期适宜的运动能够提高人或动物学习记忆能力<sup>[1-2]</sup>,功能训练对脑梗死、脑缺血大鼠学习记忆能力的改善作用近年来也有报道<sup>[3-4]</sup>,但运动训练影响学习记忆能力的确切生物机制目前还未明确,推测可能与中枢神经系统内信号分子对运动刺激的反应与适应有关<sup>[1-6]</sup>。环磷酸腺苷(cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate, cAMP)与环磷酸鸟苷(cyclic 3', 5'-guanosine monophosphate, cGMP)作为细胞信息传递与调控的“第二信使”小分子,在学习和记忆过程中发挥着十分重要的作用,认为cGMP与cAMP分别参与了记忆的早期形成以及记

忆的后期巩固过程<sup>[14]</sup>。在长期适宜运动影响学习与记忆的过程中,cAMP与cGMP是否也发挥了重要作用?本实验从cAMP与cGMP的作用出发,探讨长期适宜的运动影响学习与记忆能力的可能机制。

## 1 材料与方法

1 上海工程技术大学体育部,上海,201620

2 华东师范大学体育与健康学院

3 通讯作者

作者简介:谢敏,女,硕士,副教授

收稿日期:2008-12-28

### 1.1 动物及分组

2 月龄的雄性 SD 大鼠 40 只, 购自上海市药品检验所动物中心。国家标准啮齿类动物干燥饲料喂养, 自由饮食, 常规分笼饲养(5 只/笼), 自然光照。

### 1.2 运动模型与样本采集

所有大鼠在训练前 1 周进行 3 次适应性游泳训练, 每次 30min。随后将其随机分为安静对照组(CR,  $n=20$ )与游泳训练组(TR,  $n=20$ )。大鼠运动模型的制作由徐波等<sup>[2]</sup>的方法进行了改进: CR 大鼠不运动; TR 每周一至周五周六(约 18:00—20:00)进行 60min/次的无负重游泳训练, 共 8 周。游泳水温  $29\pm 1^{\circ}\text{C}$ , 游泳槽  $180\text{cm}\times 60\text{cm}\times 80\text{cm}$ , 水深约 60cm。第 8 周最后一次训练结束后, 将 TR 组大鼠随机分为运动迷宫组( $n=10$ )和运动生化组( $n=10$ )。同时, CR 组也随机分为安静迷宫组( $n=10$ )和安静生化组( $n=10$ )。运动迷宫组和安静迷宫组专门进行迷宫的行为学测试, 同时运动生化组和安静生化组专门进行基因指标检测, 以避免迷宫学习过程对生化指标的影响。运动生化组在最后一次运动后即刻, 与安静生化组一同断头处死, 迅速取脑组织(海马、前额叶皮质)并称重<sup>[7]</sup>, 冷冻保存待测。

### 1.3 Morris 水迷宫实验程序

在本实验中, 定位航行实验共历时 5d: 在正式实验前 1 天上午让每只大鼠自由游泳 2min, 使其适应环境和人的抓握等相关操作。下午记录动物游泳 3min 的轨迹, 作为对照数据(未经任何训练), 这时水中不放平台。正式实验第 1 天起, 固定选一个象限的放置平台, 每天分上、下午各一个训练程序, 每只鼠每个程序训练 3 次。大鼠入池位置在其他三个象限边缘头朝池壁入水, 每次入水时位置是假性随机的。如果大鼠 2min 内未找到平台, 须将其牵引到平台, 并停留 30—60s, 这时潜伏期为 3min。每次训练间隔 60s, 共训练 6 个程序。

### 1.4 脑组织中 cAMP、cGMP 的测定方法

cAMP 与 cGMP 放射免疫(RIA)试剂盒由上海中医药大学同位素室提供, 其他试剂均为分析纯, 试剂用双蒸水配制。分别取海马、前额叶组织 30mg 左右放入盛有 2ml 冷的 50mM 醋酸缓冲液的 pH4.75 试管内(放入冰浴), 用匀浆器将组织粉碎匀浆后的悬浮液移入 10ml 试管内, 用 2ml 无水乙醇洗匀浆器后将乙醇倒入悬浮液内混匀静置 5min, 3500 转离心 15min, 将上清液收集在青霉素小瓶内, 再用 75%乙醇 1ml 洗匀浆器 1 次, 用该 2ml 75%乙醇洗沉淀混匀 3500 转离心 15min。合并上清液  $60^{\circ}\text{C}$  烘箱烘干。然后按照试剂盒说明依次加入各试剂进行 RIA 法

测定(SN-682 放射免疫  $\gamma$  计数器由中科院上海原子核研究所提供)。

### 1.5 统计学分析

数据采用 SPSS 11.5 进行双侧  $t$  检验, 结果以均数 $\pm$ 标准差表示。

## 2 结果

### 2.1 8 周游泳训练对大鼠身体形态与体重变化的影响

随着游泳训练的进行, CR 大鼠体重增加较快, 显得臃肿; TR 大鼠体重增加相对缓慢, 皮毛整洁光亮, 体形匀称。经过 8 周的游泳训练后 TR 大鼠与 CR 相比, 从训练第 4 周开始就出现体重极显著性下降, 说明在本实验中, 游泳训练具有一定运动强度, 有利于大鼠体脂消耗, 属于有氧运动。见表 1。

表 1 8 周游泳训练前后大鼠的体重变化 ( $\bar{x}\pm s, g$ )

| 组别  | 鼠数 | 训练前体重             | 训练后体重                 | 体重变化              | 体重变化率(%) |
|-----|----|-------------------|-----------------------|-------------------|----------|
| 对照组 | 20 | $285.00\pm 16.60$ | $481.73\pm 52.06^{①}$ | $196.73\pm 35.46$ | 69.03    |
| 运动组 | 20 | $283.04\pm 8.94$  | $419.83\pm 32.68^{①}$ | $136.79\pm 23.74$ | 48.33    |

①与训练前相比  $P<0.01$

### 2.2 8 周游泳训练对大鼠 Morris 水迷宫实验结果的影响

在 8 周游泳训练结束后, 从两组大鼠中各挑选 10 只进行 Morris 水迷宫实验, 结果见表 2。大鼠在经过 8 周时间的游泳训练后, 潜伏期缩短, 即大鼠从水中找到平台的时间减少。与 CR 大鼠相比, 在第 3 天与第 5 天迷宫训练中, TR 大鼠潜伏期出现显著性缩短; 同时, 在第 2 天与第 4 天迷宫实验中, TR 大鼠潜伏期虽未出现显著性缩短, 但也出现较明显的缩短趋势(分别为  $P=0.076$ ,  $P=0.095$ ), 因此认为从第 2 天开始, TR 大鼠的潜伏期呈现缩短的趋势。这表明在迷宫实验中, TR 比 CR 大鼠在水中活动的时间减少, 寻找平台所用时间短, 能更快找到平台。

大鼠在经过 8 周时间的游泳训练后, 运动的总路程缩短。与 CR 比较, 在第 2 天 TR 大鼠运动的总路程出现极显著性缩短; 同时, 第 3 天与第 5 天迷宫实验中 TR 均出现显著性差异, 因此 TR 大鼠在迷宫实验中运动的总路程表现出减少的整体趋势。TR 大鼠在经过 8 周的游泳训练后, 两次上台活动路程缩短。与 CR 大鼠比较, 在第 2 天、第 3 天与第 5 天迷宫实验中, TR 大鼠均出现显著性差异。以上实验指标的差异, 说明大鼠经过游泳训练后上台前运动的总路程缩短, 两次上台活动路程缩短, 运动能力增强, 可以在较短的运动里程内找到平台。这表明 8 周的游泳训练能在一定程度上提高大鼠的空间学习记

忆能力。

### 2.3 8周游泳训练对大鼠脑内 cAMP、cGMP 含量的影响

由表 3 可见,8 周游泳训练后,TR 与 CR 大鼠相比,海马 cAMP 与 cAMP/cGMP 比值出现显著性增高。其中,TR 海马 cAMP 极显著性增高;而 TR 海马 cAMP/cGMP 也出现显著性增加。同样,8 周运动训

练后,TR 与 CR 大鼠相比,前额叶皮质 cAMP 与 cAMP/cGMP 出现显著性增加。其中,TR 前额叶皮质 cAMP、cAMP/cGMP 均出现显著性增加。以上实验指标的差异或许表明,8 周游泳训练使大鼠海马、前额叶皮质内 cGMP、cAMP 与 cAMP/cGMP 比值降低,是由于 cGMP、cAMP 与 cAMP/cGMP 对长期训练产生了适应性变化。

表 2 8 周游泳训练对大鼠 Morris 水迷宫成绩的影响

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

|       | 潜伏期(ms)     |                          | 总路程(mm)          |                              | 两次上台活动路程(mm)    |                              |
|-------|-------------|--------------------------|------------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|
|       | 非训练鼠        | 训练鼠                      | 非训练鼠             | 训练鼠                          | 非训练鼠            | 训练鼠                          |
| 第 1 天 | 39.34±34.34 | 47.46±36.44              | 10001.23±8767.01 | 7987.05±5460.80              | 6628.12±7042.02 | 5784.85±4665.72              |
| 第 2 天 | 32.87±36.95 | 22.36±26.41              | 6709.45±6837.40  | 4141.47±3478.02 <sup>②</sup> | 4275.41±5060.72 | 2469.88±1956.89 <sup>①</sup> |
| 第 3 天 | 20.83±19.30 | 11.93±10.95 <sup>②</sup> | 4259.33±3046.61  | 3083.92±2166.93 <sup>①</sup> | 2954.32±3231.56 | 1724.99±1630.10 <sup>②</sup> |
| 第 4 天 | 18.23±26.69 | 10.85±17.49              | 3855.83±3756.62  | 3017.56±2232.15              | 2271.09±3420.13 | 1415.05±1397.52              |
| 第 5 天 | 13.36±16.91 | 7.03±12.16 <sup>①</sup>  | 3592.92±2777.89  | 2538.19±1488.37 <sup>①</sup> | 1916.04±2809.79 | 1088.66±1410.52 <sup>①</sup> |

与安静对照组相比:① $P<0.05$ ; ② $P<0.01$

表 3 8 周游泳训练对大鼠脑内 cAMP、cGMP 含量的影响

( $\bar{x} \pm s$ , pmol/g)

| 组别   | 鼠数 | 海马                         |            |                          | 前额叶皮质                      |           |                          |
|------|----|----------------------------|------------|--------------------------|----------------------------|-----------|--------------------------|
|      |    | cAMP                       | cGMP       | cAMP/cGMP                | cAMP                       | cGMP      | cAMP/cGMP                |
| 训练鼠  | 10 | 651.11±169.64              | 11.03±1.50 | 60.22±19.19              | 634.32±180.72              | 9.09±2.10 | 70.06±17.83              |
| 非训练鼠 | 10 | 260.17±155.34 <sup>②</sup> | 8.87±2.26  | 32.01±24.90 <sup>①</sup> | 321.51±273.37 <sup>①</sup> | 8.11±1.69 | 37.89±29.91 <sup>①</sup> |

与安静对照组相比:① $P<0.05$ ; ② $P<0.01$

### 3 讨论

学习记忆过程涉及脑内的许多结构,特别是大脑皮质的许多神经元。其中,记忆活动是在前额叶皮质进行的;而海马则是将短期记忆转换成为长期记忆的“通道”,对建立环境的空间位置记忆有特殊作用。本实验表明,8 周游泳训练后,运动组大鼠与对照组比较,在定位航行实验中所测得的指标,包括潜伏期、总路程与两次上台路程等均有显著性改善,这也与先前的研究结果相一致,表明经过 8 周游泳训练后,大鼠的空间学习与记忆能力得到一定提高。

cAMP 与 cGMP 是重要的“第二信使”,是机体细胞功能调节机制中的重要组成部分,共同被称为环磷酸核苷类信号传导系统。其中,通过各种激动剂或细胞因子以  $Ca^{2+}$  依赖或非依赖方式激活 NOS,生成 NO 与胞浆可溶型鸟苷酸环化酶(soluble guanylyl cyclase, sGC)结合,在  $Mg^{2+}$  和 ATP 的参与下,由 GTP 合成 cGMP。国外研究发现,cGMP 在长时记忆早期的形成阶段可能有重要意义<sup>[8-12]</sup>。在被动回避实验中发现,迷宫训练后即刻注射 cGMP 类似物 8-Br-cGMP 后可以提高大鼠的记忆力,但训练后 3h 再注射 8-Br-cGMP 并无显著变化<sup>[9-12]</sup>。目标认知实验训练后即刻注射 8-Br-cGMP 同样能提高大鼠的实验成绩<sup>[8]</sup>。被动回避实验中,对照组大鼠海马 cGMP 水平在训练后即刻达峰值,相反 cAMP 水平在 3h 后才达到峰值<sup>[9]</sup>。张世仪<sup>[13]</sup>研究发现,大鼠进行空间变换作业或主动回避反应训练后,额叶皮质和海马内 cGMP 阳性反应明显增加;注射 NOS 抑制剂 N-ω-

硝基-L-精氨酸甲酯 ( $N^G$ -nitro-arginine methyl ester, L-NAME)后,主动回避反应成绩下降,同时额叶皮质和海马内 cGMP 表达也显著减弱。cGMP 主要通过激活 cGMP 依赖性蛋白激酶 (cGMP-dependent protein kinase, PKG),使底物蛋白磷酸化来发挥其生理功能。被动回避实验后即刻海马 PKG 表达增加,表明 PKG 可能参与了长时记忆的早期形成<sup>[11]</sup>。

一般的情况下,可以将长时程增强(long-term potentiation, LTP)分为早期 LTP (E-LTP) 和晚期 LTP (L-LTP), E-LTP 持续时间为 1—2h,没有基因的表达与蛋白质的合成;而 L-LTP 持续时间超过 8h,并且有基因的表达与蛋白质的合成<sup>[14-16]</sup>。有研究表明,海马 CA1 区 cGMP/PKG 通路参与了 E-LTP<sup>[17-19]</sup>。但 cGMP 不参与迷宫训练后 3h 内的记忆巩固过程<sup>[9-10]</sup>,同样只有在训练后即刻,海马 PA 区的 PKG 活动才会增强<sup>[10]</sup>。因此,可以认为 E-LTP 是 cGMP 依赖性的,而 L-LTP 却是 cGMP 非依赖性的<sup>[20-21]</sup>。cGMP 除在信号传导作用中发生变化外,还能够通过调节血流影响脑血管舒张<sup>[22]</sup>。使用 cGMP 和 cAMP 类似物均可导致大鼠大脑皮质小动脉扩张,其中 cAMP 似乎更为有效<sup>[23]</sup>。本实验中发现,长期的游泳训练对脑内 cGMP 的影响无显著性,但海马内 cGMP 含量也发生一定变化 ( $P=0.052$ ),同时 cAMP/cGMP 比值发生显著性变化。考虑到细胞信号传导的复杂性以及 cGMP 与 NO、PKG 间的复杂作用,认为 cGMP 在运动影响学习记忆过程中可能发挥了一定作用。



当外界刺激(如学习记忆过程、运动应激等)引起细胞外信息分子与膜表面受体结合后,引起受体构象改变,受体与 G 蛋白结合介导 AC 的活化与抑制过程,促使 ATP 脱去 1 个 PPi 而生成 cAMP。先前的研究认为,cAMP 可能在记忆巩固的后期阶段有着重要作用<sup>[24]</sup>。cAMP 一方面能够直接激活 cAMP 依赖性蛋白激酶 (cAMP-dependent protein kinase, PKA)(少数情况下能激活 PKG),另一方面能够通过小分子量 GTP 结合蛋白或经环核苷酸门控的离子通道介导  $\text{Ca}^{2+}$  的流动,发挥重要的信号传递功能。cAMP 对学习记忆在内的绝大多数生理功能的作用是通过激活 PKA 实现的。在促进短时程记忆形成期间,PKA 通过共价修饰突触前末梢各种蛋白的结构并提高其活性,从而促进经典递质的释放;在长时程记忆形成期间,PKA 的亚基位移到细胞核内,使 CREB 等多种蛋白质发生磷酸化,从而增强靶基因的表达,形成新的突触联系,使获得的信息能长期储存。本实验中发现,长期的游泳训练对脑内 cAMP 的影响具有显著性,特别是运动组大鼠海马 cAMP 含量与对照组比较存在极显著性差异,认为这可能提示 cAMP 在运动提高学习记忆能力过程中有重要作用。此外,cAMP/cGMP 比值在机体调节过程中可能比它们各自的浓度更为重要。8 周游泳训练后大鼠脑 cAMP 比 cGMP 增高更显著,或许表明 cAMP 对运动适应更为敏感。

#### 4 结论

8 周的游泳训练在一定程度上提高大鼠的空间学习记忆能力的同时使大鼠海马、前额叶皮质中 cAMP 分别发生了极显著与显著性变化,提示运动可能通过 cAMP 的作用对记忆的后期巩固阶段产生重要的作用;而长期的游泳训练对大鼠脑内 cGMP 的影响并不显著,但 cAMP/cGMP 比值发生了显著性变化,认为 cGMP 在运动影响学习记忆的过程中可能有着一定作用;8 周的游泳训练使大鼠海马、前额叶皮质中的 cGMP、cAMP 以及 cAMP/cGMP 不同水平的增高,或许与这些信号分子对长期运动训练的适应反应存在敏感性差异有关,其原因及机制还有待进一步的研究。

#### 参考文献

- [1] Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation[J]. Trends in Neurosciences, 2007, 30: 464—472.
- [2] 徐波,季浏,林龙年,等.游泳训练对大鼠学习记忆和脑内神经递质的影响[J].中国运动医学杂志, 2004, 23(3):261—265.
- [3] 张辉,张昊昕,张朝东.运动训练对血管性痴呆大鼠认知障碍及长时程增强的影响[J].中国康复医学杂志, 2007, 22 (1):21—23.
- [4] 杨敏,李涛,余茜.运动训练对脑梗死大鼠行为学及突触形态结构参数的影响[J].中国康复医学杂志, 2007, 22 (1):24—27.
- [5] 余茜,李晓红,吴士明,等.运动康复对脑梗死大鼠学习记忆能力和 LTP 的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2002, 24 (3):140—143.
- [6] 余茜,李晓红,吴士明.运动训练后脑缺血大鼠学习记忆与健侧脑内突触结构变化的关系[J].中华物理医学与康复杂志, 2002, 24 (7):399—402.
- [7] 包新民,舒斯云,著.大鼠脑立体定位图谱[M].北京:人民卫生出版社,1991: 35—81.
- [8] Jos Prickaerts, Jan de Vente, Wiel Honig. cGMP, but not cAMP, in rat hippocampus is involved in early stages of object memory consolidation[J]. Eur J Pharmacol, 2002, 436: 83—87.
- [9] Bernabeu R, Schmitz P, Faillace MP, et al. Hippocampal cGMP and cAMP are differentially involved in memory processing of inhibitory avoidance learning [J]. Neuro Report, 1996, 7, 585—588.
- [10] Bernabeu R, Bevilacqua L, Ardenghi P, et al. Involvement of hippocampal cAMP/cAMP-dependent protein kinase signaling pathways in a late memory consolidation phase of aversively motivated learning in rats [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94: 7041—7046.
- [11] Bernabeu R, Schroder N, Quevedo J, et al. Further evidence for the involvement of a hippocampal cGMP/cAMP-dependent protein kinase cascade in memory consolidation [J]. Neuro Report, 1997, 8: 2221—2224.
- [12] Prickaerts J, Steinbusch HWM, Smits JFM, et al. Possible role of nitric oxide-cyclic GMP pathway in object recognition memory: effects of 7-nitroindazole and zaprinast [J]. Eur J Pharmacol, 1997, 337: 125—136.
- [13] 张世仪,陈纪君,王松岩,等.与学习记忆相关的脑内 cGMP 的表达及其与一氧化氮的关系 [J]. 基础医学与临床, 2000, 20(1): 60—62.
- [14] Huang YY, Kandel ER. Recruitment of long-lasting and protein kinase A-dependent long-term potentiation in the CA1 region of hippocampus requires repeated tetanization [J]. Learn Mem, 1994, 1: 74—82.
- [15] Frey U, Huang YY, Kandel ER. Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons [J]. Science, 1993, 260: 1661—1664.
- [16] Nguyen PV, Abel T, Kandel ER. Requirement of a critical period of transcription for induction of a late phase of LTP[J]. Science, 1994, 265: 1104—1107.
- [17] Zhuo M, Hu Y, Schultz C, et al. Role of guanylyl cyclase and cGMP-dependent protein kinase in long-term potentiation [J]. Nature, 1994, 368: 635—639.
- [18] Arancio O, Kandel ER, Hawkins RD. Activity-dependent long-term enhancement of transmitter release by presynaptic 3', 5'-cyclic GMP in cultured hippocampal neurons [J]. Nature, 1995, 376 (6535): 74—80.
- [19] Arancio O, Antonova I, Gambaryan S, et al. Presynaptic role of cGMP dependent protein kinase during long-lasting potentiation[J]. J Neurosci, 2001, 21: 143—149.
- [20] Selig DK, Segal MR, Liao D, et al. Examination of the role of cGMP in long-term potentiation in the CA1 region of the hippocampus[J]. Learn Mem, 1996, 3: 42—48.
- [21] Son H, Lu YF, Zhuo M, et al. The specific role of cGMP in hippocampal LTP[J]. Learn Mem, 1998, 5: 231—245.
- [22] Dundore RL, Clas DM, Wheeler LT, et al. Zaprinast increases cyclic GMP levels in plasma and in aortic tissue of rats[J]. Eur J Pharmacol, 1993, 249: 293—297.
- [23] Paterno R, Faraci FM, Heistad DD. Role of  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent  $\text{K}^{+}$  channels in cerebral vasodilatation induced by increases in cyclic GMP and cyclic AMP in the rat [J]. Stroke, 1996, 27: 1603—1607, discussion 1607—1608.
- [24] Bernabeu R, Schmitz P, Faillace MP, et al. Hippocampal cGMP and cAMP are differentially involved in memory processing of inhibitory avoidance learning [J]. Neuro Report, 1996, 7, 585—588.