

·基础研究·

## 低频电针对海洛因依赖小鼠海马N-甲基-D-天冬氨酸受体NR1、NR2A、NR2B亚型蛋白表达的影响\*

蔡琛<sup>1,2</sup> 洪营东<sup>2</sup> 吴俊梅<sup>2,3</sup>

### 摘要

**目的:**通过观察低频电针对海洛因心理依赖小鼠海马N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)的亚型NMDAR1(NR1)、NMDAR-2A(NR2A)、NMDAR-2B(NR2B)表达的影响,探讨低频电针对海洛因成瘾记忆干预作用的可能中枢机制。

**方法:**筛选无天然位置偏爱的雄性小鼠45只,随机分为对照组、海洛因心理依赖模型组(模型组)、模型电针组(模针组),每组15只。海洛因剂量递增注射结合条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)训练制作海洛因心理依赖模型,2Hz低频电针“内关”、“三阴交”,点刺“四神聪”穴。采用白箱CPP值变化评价低频电针治疗效应,免疫组化方法检测海马NMDA受体亚型(NR1、NR2A、NR2B)的表达。

**结果:**①模针组白箱CPP值较模型组明显降低( $P < 0.05$ )。②模针组小鼠NR1、NR2B阳性表达较模型组增强( $P < 0.05$ )。③模针组小鼠NR2A阳性表达较模型组降低( $P < 0.05$ )。

**结论:**低频电针疗法能增强海洛因心理依赖小鼠海马NR1、NR2B,降低NR2A的阳性表达。这种改变可能与低频电针调节海洛因依赖的机制有关。

**关键词** 海洛因依赖;海马;低频电针;N-甲基-D-天冬氨酸

**中图分类号:**R245, R749.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2012)-04-324-06

**The effect of electro-acupuncture with low frequency current on expressions of N-methyl-D-aspartate receptor subtypes NR1, NR2A, NR2B in hippocampus of heroin psychological dependent mice/CAI Chen, HONG Yingdong, WU Junmei//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2012, 27(4): 324—329**

### Abstract

**Objective:** To study the effects of electro-acupuncture with low frequency current on expressions of N-methyl-D-aspartate(NMDA) receptor subtypes (NR1, NR2A, NR2B) in hippocampus of heroin psychological dependent mice, and to investigate the possible neuromechanism of heroin addictive memory intervention in experimental mice.

**Method:** Forty-five mice without natural place preference were equally and randomly divided into: control group, model group, model with electro-acupuncture (EA) therapy group (15mice/group). The experimental heroin psychological dependent models were established by heroin injection with progressively increasing dose and conditioned place preference(CPP) in mice. Electro-acupuncture with low frequency current of 2Hz needling on “Neiguan (PC6)”, “Shanyinjiao(SP6)”, “Sishenchong(EX-HN1)” points. The behaviour index was measured by CPP, and the expression of NMDA receptor subtype - in hippocampus were detected by immunohistochemistry.

**Result:** ①The mice of EA group stayed longer in heroin-paired chamber than that of model group ( $P < 0.05$ ). ②Comparing with model group, the expressions of NR1 and NR2B in hippocampus increased ( $P < 0.05$ ). ③The expression of NR2A in hippocampus reduced ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** EA could increase the expressions of NR1, NR2B and reduce the expression of NR2A. The possible

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.04.006

\*基金项目:青年科学基金项目(30300460)

1 郑州人民医院康复科,郑州,郑州黄河路33号,450003; 2 成都中医药大学; 3 通讯作者

作者简介:蔡琛,女,住院医师,硕士; 收稿日期:2011-10-19

neuromechanism of these changes might be related to heroin addictive memory of experimental mice treated by electro-acupuncture with low frequency current.

**Author's address** Dept. of Rehabilitation Medicine, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou, 450003

**Key word** heroin dependence; hippocampus; electro-acupuncture with low frequency current; N-Methyl-D-aspartate; receptor subtype

海洛因依赖是一种慢性反复发作的脑部疾病,有极其复杂的成瘾机制。突触的可塑性与记忆密切相关,长时程增强(long-term potentiation, LTP)被认为是成瘾记忆形成和巩固的神经元机制<sup>[1-2]</sup>。本课题组前期研究显示<sup>[3-5]</sup>,低频电针通过调整多巴胺(dopamine, DA)受体及乙酰胆碱酯酶等中枢神经递质和调节海马  $\text{Ca}^{2+}$  和蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 相关信息传导通路,从而诱导长时程抑制(long term depression, LTD)而抑制了 LTP,进而淡化了海洛因依赖小鼠成瘾记忆。LTP 的形成和维持都需要 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体的参与。分布在海马的 NMDA 受体亚型主要是 NR1、NR2A、NR2B,它们以多种方式构成完整的 NMDA 受体复合体,对其活性进行调节<sup>[6]</sup>。目前尚无有关低频电针对 NMDA 受体的研究。本实验以海洛因依赖小鼠为研究对象,运用免疫组化技术对小鼠海马组织 NMDA 受体亚基(NR1、NR2A、NR2B)蛋白的表达进行检测,从受体角度探讨低频电针对海洛因成瘾记忆的干预作用可能性中枢机制,深入揭示针刺防复吸的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

**1.1.1 动物:**清洁级健康昆明种雄鼠 80 只,体重  $(20 \pm 2)\text{g}$ ,由四川省医学科学院实验动物研究所提供,合格证号:No.0006328。

**1.1.2 药品与试剂:**海洛因,含二乙酰吗啡 80%,四川省公安厅提供,皮下注射时以 0.9% 的生理盐水稀释所需浓度。盐酸纳洛酮注射液,湖南益侨制药有限公司,批号:20051103。NR1、NR2A、NR2B 多克隆兔抗体、兔 IgG 即用型 SABC 免疫组化试剂盒和 DAB 显色试剂盒均购自武汉博士德公司。

**1.1.3 器材:**轮转式石蜡切片机(德国 Leitz 公司),红外线恒温干燥箱(日本 SANYO 电器),BX50 光学显微镜(日本 OLYMPUS 公司),图像分析系统(德国

Leica 公司)。条件性位置偏爱装置:中国医学科学院药物研究所生产,由一台计算机及 5 个长方形的 CPP 箱组成,每个 CPP 箱由白色的 A 盒、黑色的 B 盒、中间盒 3 个大小相同的有机玻璃盒  $(15\text{cm} \times 15\text{cm} \times 14\text{cm})$  构成。试验箱具有视觉和触觉线索。各盒与箱体长轴相平行的侧壁上(距离盒底 1.5cm)分布有相对应的红外发光二极管,能将小鼠在各盒中的活动情况通过小鼠阻断光束的时间和次数由计算机相应软件自动记录。

### 1.2 方法

**1.2.1 动物模型的建立及处理:**适应性饲养 1 周,进行位置偏爱测定。筛选出无位置偏爱的小鼠 45 只,按照体重分层随机分为三组(对照组、模型组、模针组)。按剂量逐日递增原则<sup>[7]</sup>,模型组、模针组小鼠以编号顺序皮下注射海洛因造模:海洛因注射量/只 = 海洛因固体量  $(10\text{mg/kg} \times \text{体重/只})/\text{浓度}(50\%)$ ,对照组皮下注射 0.9% NS 0.5ml/只,9 次操作,每日 2 次,时间为早晚 8:00。同时进行条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)训练,每次 15min,连续 9 次。末次注射 2h 后腹腔注射纳洛酮  $5\text{mg/kg}$  催瘾,记录小鼠 0.5h 内舔阴、跳跃、脱尾情况,按戒断症状评分标准进行行为学评估<sup>[8]</sup>。对依赖小鼠自然戒断 10d。最后将小鼠置于位置偏爱实验箱中央,观察小鼠在 900s 内在 A、B 两侧各停留的时间。造模后小鼠数量:为对照组 11 只,模型组 12 只,电针组 11 只。

模型制作成功后,模针组固定小鼠,暴露四肢,消毒施术部位。用无菌针灸针( $\Phi 0.20\text{mm} \times 7\text{mm}$ )直刺一侧“内关”和“三阴交”<sup>[9]</sup>约 2mm,两侧交替取穴,在同侧内关和三阴交连接电针(Hans-200 型韩氏穴位神经刺激仪)治疗,刺激参数选用频率 2Hz、电压 2—4V,电流 1—3mA 递增;刺激强度以小鼠下肢轻微抖动为度。四神聪用毫针( $\Phi 0.25\text{mm} \times 25\text{mm}$ )轻度点刺不留针,以不出血为度。每日下午治疗 1 次,持续时间 10min,连续治疗 10d。模型组和

对照组:只固定小鼠,不进行针刺治疗。治疗后小鼠数量为:对照组10只,模型组9只,电针组9只。

**1.2.2 海马NR1、NR2A、NR2B蛋白表达的检测:**以断头的方式处死各组小鼠,在冰上快速取脑,4%多聚甲醛固定,常规石蜡包埋后切片。经烤片后的切片按下列步骤进行免疫组化染色:石蜡切片经常规脱蜡至水后用蒸馏水洗;滴加30%  $H_2O_2$  1份+纯甲醇50份的混合液,置37℃恒温箱10min以灭活内源酶后蒸馏水洗;热修复抗原,室温冷却后用0.02 mol/L磷酸缓冲液(PBS)(pH7.2—7.6)洗;滴加正常山羊血清封闭液,室温20min,甩去多余液体,不洗;分别滴加NR1、NR2A、NR2B一抗(1:100)4℃冰箱过夜,用PBS洗去未结合的一抗;滴加生物素化山羊抗兔IgG(二抗),置室温20min后用PBS洗;滴加SABC,置室温20min后用PBS洗;用DAB显色试剂盒进行显色(约1min),镜下控制显色时间,待阳性细胞充分显色而背景不太深时用蒸馏水洗以终止显色;充分蒸馏水洗;苏木素复染1min,蒸馏水洗;梯度浓度酒精脱水,二甲苯透明,中性树脂封片。用PBS分别取代一抗和二抗作为阴性对照,其他步骤相同。

**1.2.3 阳性细胞计数:**免疫组化阳性细胞胞膜/胞浆呈棕色或棕黄色。光镜下观察,在海马组织随机选取5个视野,运用Leica图像分析系统,对海马NMDA(NR1、NR2A、NR2B)进行平均光密度分析。

### 1.3 统计学分析

应用SPSS 13.0统计软件进行完全随机设计资料的单因素方差分析和 $t$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 行为学观察

CPP造模期,造模小鼠均出现竖尾、似觅食状走动增加,饮食、粪便排泄较对照组明显减少。催瘾期造模小鼠均出现跳跃现象,不同程度上出现舔阴、拖尾、湿狗样抖动、直立、高度激惹等行为表现及腹泻等植物神经系统症状,而对照组无明显上述表现。戒断期,各造模组动物被毛稀疏而少光泽、懒动嗜睡、反应迟钝。治疗期,模针组上述症状减轻,模型组变化不明显。

### 2.2 条件位置偏爱值

造模前各组小鼠白箱CPP值差异均无显著性意义,说明各组在造模前具有可比性,实验设计合理。催瘾后,各造模组与对照组比较白箱CPP值明显增高,具有显著性意义( $P < 0.05$ );模针组与模型组比较,白箱CPP值差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。提示,实验性海洛因心理依赖小鼠造模成功。戒断后:与对照组比较,各造模组白箱CPP值仍较高,具有显著性意义( $P < 0.05$ );造模组间白箱CPP值差异无显著性意义( $P > 0.05$ ),提示,戒断后,各模型小鼠的海洛因心理依赖仍存在。治疗后,与对照组比较,模型组白箱CPP值仍高于对照组( $P < 0.05$ ),模针组与对照组比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ );与模型组比较模针组CPP值降低,具有显著性意义( $P < 0.05$ );提示,电针具有降低实验性海洛因心理依赖小鼠心理渴求的作用。见表1。

### 2.3 海马NMDA受体亚基蛋白表达

表1 各时间段条件位置偏爱值

( $\bar{x} \pm s, n=15$ )

| 组别  | 造模前             | 催瘾后                          | 戒断后                           | 治疗后                           |
|-----|-----------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 对照组 | 179.40 ± 54.141 | 148.50 ± 53.857              | 220.42 ± 111.269              | 188.91 ± 130.734              |
| 模型组 | 180.27 ± 87.178 | 234.14 ± 85.118 <sup>①</sup> | 397.08 ± 130.421 <sup>①</sup> | 372.33 ± 207.821 <sup>①</sup> |
| 模针组 | 179.73 ± 85.360 | 208.54 ± 91.800 <sup>①</sup> | 377.82 ± 234.602 <sup>①</sup> | 165.22 ± 115.125 <sup>②</sup> |

与对照组比较:① $P < 0.05$ ;与模型组比较:② $P < 0.05$

与对照组相比:模型组小鼠NR1、NR2B在海马总的蛋白表达均降低,NR2A在海马总的蛋白表达升高,均具有显著性意义( $P < 0.05$ )。与模型组相比:模针组小鼠NR1、NR2B蛋白表达均升高、NR2A蛋白表达降低,具有显著性意义( $P < 0.05$ )。提示:低频电针治疗能够升高NR1、NR2B而降低NR2A受

体亚型在海马蛋白的表达。见表2,图1—3。

## 3 讨论

现代研究认为<sup>[10]</sup>,海洛因依赖是属于脑病的范畴,特别是断瘾后的心理渴求,中医称之为“心瘾”。本实验小鼠的“心瘾”是通过条件性位置偏爱实验直



图1 NR1在海马蛋白表达结果 (×400)

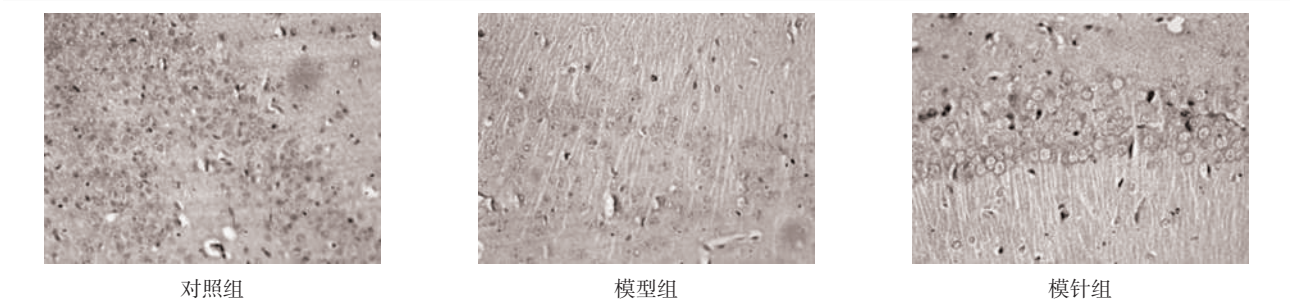


图2 NR2A在海马蛋白表达结果 (×400)

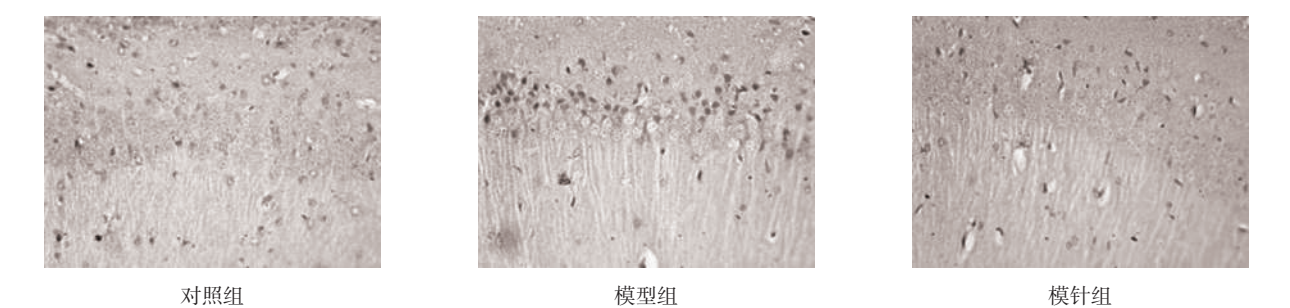


图3 NR2B在海马蛋白表达结果 (×400)

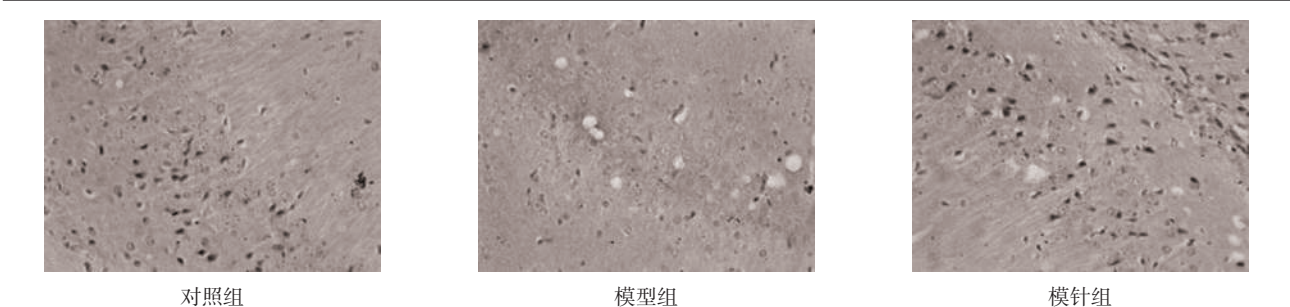


表2 海马NR1、NR2A、NR2B蛋白表达平均光密度比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | NMDAR1                     | NMDAR2A                    | NMDAR2B                    |
|-----|----|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 对照组 | 10 | 0.675 ± 0.084              | 0.284 ± 0.029              | 0.766 ± 0.046              |
| 模型组 | 9  | 0.490 ± 0.121 <sup>①</sup> | 0.327 ± 0.057 <sup>①</sup> | 0.626 ± 0.097 <sup>①</sup> |
| 模针组 | 9  | 0.744 ± 0.211 <sup>②</sup> | 0.279 ± 0.032 <sup>②</sup> | 0.782 ± 0.058 <sup>②</sup> |

与对照组比较:① $P < 0.05$ ;与模型组比较:② $P < 0.05$

观反映的<sup>[11]</sup>,而反应偏爱程度的CPP值,实际上是记忆形成指导下的动物行为的反映<sup>[12]</sup>。CPP实验在反映药物精神依赖性的同时,也是动物关于条件性环境线索的成瘾记忆的再现过程。小鼠在拌药盒(白盒)停留时间的长短在一定程度上反映了成瘾记忆在脑内的牢固性。所以, CPP值是心理渴求的客观量化指标。

针灸可调整人体中枢神经系统产生内源性阿片肽,而且停针后,中枢在一定时间内仍可持续产生一定量的内源性阿片肽,从而抑制戒断症状<sup>[13]</sup>。动物实验<sup>[14]</sup>和临床观察<sup>[15]</sup>显示,低频(2Hz)刺激使脑内释放脑啡肽和内啡肽<sup>[16]</sup>,可完全取消吗啡造成的条件性位置偏爱的奖赏效应,而内啡肽、脑啡肽对治疗心瘾特别有效。且以往实验提示<sup>[17-18]</sup>:针刺和韩氏戒毒仪(2Hz)在第8天以后改善心理渴求较针加药具有明显的优势。故本实验选用电针刺刺激频率为2Hz。

内关、三阴交、四神聪三穴古代文献记载为治疗神志病的要穴,且现代研究证实是治疗海洛因依赖的效穴<sup>[19]</sup>。三穴相配,一则通调阴阳上下,健脾补益

肝肾,兼祛除余毒,以纠正脏腑阴阳气血的偏盛偏衰,而较好控制戒断症状;二则可健脑、调神,以通达心气,醒脑开窍,镇静安神,达到淡化依赖者成瘾记忆以减轻心理渴求的作用,属于一种标本兼治的疗法。

海洛因成瘾有着极其复杂的机制,从精神活性药物的偶尔使用到成瘾再到复吸这一过程中,受体水平、膜转运蛋白及耦联的信号传导通路发生适应性变化,最终导致基因的表达改变,突触重塑,从而使得成瘾行为异常稳定和持久。突触的可塑性及记忆密切相关,LTP是学习记忆的细胞及分子机制<sup>[1,20]</sup>,是记忆巩固过程中神经元生理活动的客观指标。而海马兴奋性突触后电位(excitatory post synaptic potentials, EPSP)的病理性长时程增强或长时程抑制的变化,是药物成瘾精神依赖和戒断后复吸的关键。海马LTP的产生依赖于突触前膜递质的释放和突触后膜NMDA受体通道的开放,是两者在突触水平协同作用的结果<sup>[21-22]</sup>。

NMDA受体通道是由一个基本亚基(NR1)和一个或多个调节亚基(NR2)组成的异四聚体或异五聚体<sup>[23]</sup>。NR1是必需功能亚基<sup>[24]</sup>,而NR2是修饰蛋白<sup>[25]</sup>。NR2亚基又可分为NR2A, NR2B, NR2C和NR2D 4种,不同亚型的NR2与NR1组成四聚体复合物后,才能有效地实现NMDAR的功能,表现出不同的生理、药理学特征。研究者<sup>[26]</sup>利用基因技术,选择性基因剔除鼠海马CA1区锥体细胞的NR1基因所形成的突变鼠,海马CA1区突变处NMDA受体通道电流及LTP明显减弱。说明NR1介导的突触可塑性在长时记忆的记忆巩固阶段发挥重要作用。NR2A、NR2B在突触可塑性中发挥着作用<sup>[27]</sup>。NR2A基因敲除的小鼠表现出海马突触可塑性的减退<sup>[28]</sup>;利用海马CA1区NR2B过表达的小鼠研究<sup>[29]</sup>发现,NR2B表达增强可以延长突触前、后同时兴奋的时间,从而加强NMDA的激活,增强学习和记忆的能力。如果敲除NR2基因后,小鼠记忆能力下降,而移植转染NR2B基因细胞可使大鼠记忆力明显提高。因此NMDAR数量和结构组成的改变会严重损害包括学习记忆在内的中枢神经系统功能。

NR2A和NR2B通道能够调节NMDA受体介导的兴奋性突触后电位,影响突触可塑性改变。根据

Chen等<sup>[30]</sup>应用膜片钳技术描记转染的HEK-293细胞的结果显示,NR1/NR2A的峰电流是NR1/NR2B的4倍,推测低频刺激不足以激活NR1/NR2A,影响大量Ca<sup>2+</sup>的内流,从而抑制突触长时程增强的产生。我们结合前期实验结果低频电针通过降低细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度,调节海马Ca<sup>2+</sup>相关Ca<sup>2+</sup>-CaM-CaMK II信息传导通路,从而诱导突触长时程抑制的产生,进而减轻海洛因依赖小鼠欣快记忆。结合本实验研究结果显示:根据免疫组化的结果发现,在海洛因心理依赖形成时,NR1、NR2B蛋白表达水平下降,NR2A受体表达上升,低频电针干预后,NR1、NR2B蛋白表达水平上升,NR2A蛋白表达水平下降。我们推测低频电针干预NMDA蛋白表达亚基淡化成瘾记忆的可能机制为:低频的刺激引起突触后神经元弱的极化反应,可能首先激活了含NR1/NR2B亚基的受体亚型,产生一种幅度较小而衰减较慢的钙信号,调节海马相关Ca<sup>2+</sup>信息传导通路,从而诱导突触长时程抑制的产生。

本实验的局限性:①本研究采用低频电针疗法作为造模后干预手段,其操作流程遵循电针治疗模式,但电针治疗模式还可以在上述流程的基础上存在选穴不同、操作手法(如留针时间长短、顺逆补泻等)差异,从而有可能存在同一治疗模式下的不同治疗方案的差异。本实验正在此基础上研究不同方案的差异。②海马还有不同的分区,本研究针对于NMDA受体对整个海马的影响,本实验将进一步研究海马不同区域的NMDA受体亚型的蛋白表达。

总之,从实验结果可以推论,低频电针治疗后能导致NMDA受体亚型的变化,并进而可能会引起其亚型组合方式的变化,形成新的NMDA受体,从而导致NMDA受体生理和药理特征的改变。为进一步探索NMDA受体亚型在海洛因成瘾记忆中的作用,提供了理论依据。

## 参考文献

- [1] Torras M, Portell I, Morgado I. The amygdaloid body: functional implications[J]. Revista Neurologia, 2001, 33(5):471-476.
- [2] 白俊伟,徐波,曹桂霞.记忆储存大分子机制[J].中国临床康复, 2005,12(28):100-102.
- [3] 陈洪沛,黄迪君.电针淡化小鼠海洛因心理依赖的成瘾记忆机制研究[D].成都:成都中医药大学,2006.
- [4] 廖军,黄迪君.2/100Hz电针对海洛因心理依赖小鼠记忆痕迹淡化机制的研究[D].成都:成都中医药大学,2007.
- [5] 刘娟,罗永芬.电针对海洛因依赖小鼠成瘾记忆海马信号转导通

- 路的影响[D].成都:成都中医药大学,2008.
- [6] Monyer H, Sprengel R, Schoepfer R, et al. Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes[J]. *Science*, 1992, 256(5060):1217—1221.
  - [7] Bach ME, Hawkins RD, Osman M, et al. Impairment of spatial but not contextual memory in CaMK II mutant mice with a selective loss of hippocampal LTP in the range of the theta frequency[J]. *Cell*, 1995, 81(6):905—915.
  - [8] 吴鉴桢,崔彩莲,韩济生.多次电针刺激抑制大鼠吗啡戒断症状的累加效应及长时程后效应[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2001, 7(2): 105—108.
  - [9] 胡元亮.实用动物针灸手册.北京:中国农业出版社,2003.
  - [10] Robbins TW, Ersche KD, Everitt BJ. Drug addiction and the memory systems of the brain[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1141(10):1—21.
  - [11] 刘屏,马志鹏,郭小冰,等.计算机控制的条件性位置偏爱实验系统[J]. *中国药理学通报*, 2000, 16(3):344—346.
  - [12] Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain: insights from imaging studies[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2003, 111(10):1444—1451.
  - [13] 杨桦,高玉杰,杨丽美.针刺治疗海洛因依赖者稽延性戒断症状的临床观察[J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(4):947—948.
  - [14] 崔彩莲,吴鉴桢,韩济生.100Hz电针促进吗啡依赖和戒断大鼠脊髓强啡肽的释放[J]. *中国疼痛医学杂志*, 1998, 4(2):88—93.
  - [15] 吴鉴桢,崔彩莲,韩济生.韩氏穴位神经刺激仪(HANS)治疗阿片戒断症状综合征的临床研究[J]. *中国疼痛医学杂志*, 1995, 1: 30—38.
  - [16] Han JS, Wang Q. Mobilization of specific neuropeptides by peripheral stimulation of identified frequencies[J]. *News Physiol Sci*, 1992, 7:176—180.
  - [17] 吴俊梅.针刺治疗海洛因依赖戒断症状的优势[J]. *中国现代医药科技*, 2002, (2):34—35.
  - [18] 吴俊梅,林建华,罗永芬,等.针刺改善海洛因依赖者脱毒后心理渴求的研究[J]. *成都中医药大学学报*, 2002, (3):5—6.
  - [19] 蔡琛,吴俊梅,薛红,等.针灸治疗海洛因依赖选穴规律探究[J]. 2008, 3(3):170—177.
  - [20] Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus[J]. *Nature*, 1993, 361(6407):31—39.
  - [21] Huang CC, Hsu KS. Progress in understanding the factors regulating reversibility of long-term potentiation[J]. *Rev Neurosci*, 2001, 12(1):51—68.
  - [22] Nai Q, Li S, Wang SH, et al. Uncoupling the D1-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex promotes NMDA-dependent long-term potentiation and working memory[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(3):246—254.
  - [23] Papadakis M, Hawkins LM, Stephenson FA. Appropriate NR1-NR1 disulfide-linked homodimer formation is requisite for efficient expression of functional, cell surface N-methyl-D-aspartate NR1/NR2 receptors[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(15):14703—14712.
  - [24] Groc L, Bard L, Choquet D. Surface trafficking of N-methyl-D-aspartate receptors: physiological and pathological perspectives[J]. *Neuroscience*, 2009, 158(1):4—18.
  - [25] Nakazawa T, Ebina Y, Miki T, et al. Characterization of Fyn-mediated tyrosine phosphorylation sites on GluR(epsilon) 2 (NR2B) subunit of the N-methyl-D-aspartate receptor[J]. *Biol Chem*, 2000, 611:586—592.
  - [26] Zhong WX, Dong ZF, Tian M, et al. N-methyl-D-aspartate receptor-dependent long-term potentiation in CA1 region affects synaptic expression of glutamate receptor subunits and associated proteins in the whole hippocampus[J]. *Neuroscience*, 2006, 141(3):1399—1413.
  - [27] Gao M, Jin Y, Yang K, et al. Mechanisms involved in systemic nicotine-induced glutamatergic synaptic plasticity on dopamine neurons in the ventral tegmental area[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(41):13814—13825.
  - [28] Monfort P, Felipe V. Hippocampal long-term potentiation is reduced in mature compared to young male rats but not in female rats[J]. *Neuroscience*, 2007, 146(2):504—508.
  - [29] Kochlamazashvili G, Senkov O, Grebenyuk S, et al. Neural cell adhesion molecule-associated polysialic acid regulates synaptic plasticity and learning by restraining the signaling through GluN2B-containing NMDA receptors[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(11):4171—4183.
  - [30] Chen N, Luo T, Wellington C, et al. Subtype-specific enhancement of NMDA receptor currents by mutant huntingtin[J]. *J Neurochem*, 1999, 72(5):1890—1898.

(上接第323页)

- cal Biomechanics, 2003, 18(8): 745—750.
- [8] Arborelius UP, Wretenberg P, Lindberg F. The effects of arm-rests and high seat heights on lower-limb joint load and muscular activity during sitting and rising[J]. *Ergonomics*, 1992, 35 (11):1377—1391.
  - [9] Shepherd RB, Koh HP. Some biomechanical consequences of varying foot placement in sit-to-stand in young women[J]. *Scand J Rehabil Med*, 1996, 28(2):79—88.
  - [10] Dall PM, Kerr A. Frequency of the sit to stand task: An observational study of free-living adults[J]. *Applied Ergonomics*, 2010, 41(1):58—61.
  - [11] Lindemann U, Muche R, Stuber M, et al. Coordination of strength exertion during the chair-rise movement in very old people[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2007, 62(6): 636—640.
  - [12] Roy G, Nadeau S, Gravel D, et al. The effect of foot position and chair height on the asymmetry of vertical forces during sit-to-stand and stand-to-sit tasks in individuals with hemiparesis[J]. *Clinical Biomechanics*, 2006, 21(6):585—593.
  - [13] Farquhar SJ, Kaufman KR, Snyder-Mackler L. Sit-to-Stand 3 months after unilateral total knee arthroplasty: Comparison of self-selected and constrained conditions[J]. *Gait & Posture*, 2009, 30(2):187—191.
  - [14] Ganea R, Paraschiv-Ionescu A, Büla C, et al. Multi-parametric evaluation of sit-to-stand and stand-to-sit transitions in elderly people[J]. *Med Eng Phys*, 2011, 33(9):1086—1093.
  - [15] Gilleard W, Crosbie J, Smith R. Rising to stand from a chair: symmetry, and frontal and transverse plane kinematics and kinetics[J]. *Gait & Posture*, 2008, 27(1):8—15.