

·基础研究·

高压氧联合复方海蛇胶囊对血管性痴呆大鼠学习记忆能力行为学的影响*

朱燕平¹ 寇雪莲¹ 何松彬¹ 唐维国^{1,2}

摘要

目的:研究高压氧联合复方海蛇胶囊对血管性痴呆大鼠学习记忆能力行为学的影响。

方法:成年 Sprague-Dawley 雄性大鼠 40 只, 体重 250—300g, 采用线栓法再灌注大鼠中动脉梗死建立血管性痴呆大鼠模型, 随机分为假手术组、梗死模型组、高压氧组、药物组、高压氧+药物组, 每组 8 只, 用高压氧或(和)复方海蛇胶囊干预各模型组 4 周后, 行 Morris 水迷宫检测大鼠学习记忆能力。

结果:①水迷宫平均逃避潜伏期比较, 高压氧组($41.15 \pm 6.75s$)、药物组($44.11 \pm 6.05s$)和高压氧+药物组($29.32 \pm 3.72s$)均明显短于梗死模型组($67.05 \pm 9.00s$)($P < 0.05$); 高压氧+药物组均明显短于高压氧组、药物组($P < 0.05$); 高压氧组与药物组相比较, 其差异无显著性意义($P > 0.05$)。②平均游泳路程比较, 高压氧组($7631.89 \pm 1277.73mm$)、药物组($8114.48 \pm 1091.82mm$)和高压氧+药物组($5699.27 \pm 1339.82mm$)均明显短于梗死模型组($12492.46 \pm 2161.74mm$)($P < 0.05$); 高压氧+药物组均明显短于高压氧组、药物组($P < 0.05$); 高压氧组与药物组相比较, 其差异无显著性意义($P > 0.05$)。③跨越原平台位置的次数比较, 高压氧组(2.74 ± 0.65 次)、药物组(2.25 ± 0.87 次)、高压氧+药物组(3.82 ± 0.96 次)跨越平台次数较梗死模型组(1.06 ± 0.55 次)明显增加($P < 0.05$); 高压氧+药物组明显多于高压氧组、药物组($P < 0.05$); 高压氧组与药物组相比较, 其差异无显著性意义($P > 0.05$)。④平台滞留时间的比较, 高压氧组($30.05 \pm 3.58s$)、药物组($30.24 \pm 5.13s$)、高压氧+药物组($35.29 \pm 3.51s$)平台滞留时间较梗死模型组($24.52 \pm 4.05s$)明显增加($P < 0.05$); 高压氧+药物组明显长于高压氧组、药物组($P < 0.05$); 高压氧组与药物组相比较, 其差异无显著性意义。

结论:高压氧或复方海蛇胶囊治疗均可改善血管性痴呆大鼠的学习记忆能力, 如果二者联合使用治疗, 大鼠学习记忆能力改善更为显著。

关键词 复方海蛇胶囊; 高压氧; 血管性痴呆; 学习记忆

中图分类号: R459.6 文献标识码: A 文章编号: 1001-1242(2013)-01-0018-05

Effects of hyperbaric oxygen combined with reinhardt and sea cucumber capsule therapy on abilities of learning and memory in vascular dementia rats/ZHU Yanping, KOU Xuelian, HE Songbin, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2013, 28(1): 18—22

Abstract

Objective: To investigate the effect's of hyperbaric oxygen(HBO) combined with reinhardt and sea cucumber capsule (RSC) therapy on abilities of learning and memory in vascular dementia rats.

Method: In forty Sprague-Dawley rats weighted 250—300g, the reperfusion middle cerebral artery occlusion (rMCAO) models were established with thread embolism method. These model rats were divided into five groups: sham-operated(SHAM) group, MCAO mode(MCAO), HBO treatment(HBO) group, reinhardt and sea cucumber capsule treatment(RSC) group and HBO combined with RSC treatment(HBO+RSC) group, 8 rats in each group. At the end of 4 week treatment with HBO and/or RSC, the abilities of learning and memory of rats were assessed with Morris water maze.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.01.005

*基金项目: 浙江省中医药局课题资助项目(2008CA112)

1 温州医学院附属舟山医院神经内科, 浙江舟山, 316000; 2 通讯作者

作者简介: 朱燕平, 女, 住院医师; 收稿日期: 2012-03-06

Result: ①In Morris water maze test, the average escape latencies in HBO group($41.15 \pm 6.75s$),RSC group($44.11 \pm 6.05s$) and HBO+RSC group($29.32 \pm 3.72s$) were significantly shorter than that in MCAO group($67.05 \pm 9.00s$) ($P < 0.05$); the average escape latency in HBO+RSC group was significantly shorter than that in HBO group or RSC group($P < 0.05$); no significant difference was found between RSC group and HBO group($P > 0.05$). ②The average swimming path lengths in HBO group($7631.89 \pm 1277.73mm$),RSC group($8114.48 \pm 1091.82mm$)and HBO+RSC group($5699.27 \pm 1339.82mm$) were significantly shorter than that in MCAO group($12492.46 \pm 2161.74mm$) ($P < 0.05$); the average swimming path length in HBO+RSC group was significantly shorter than that in HBO group or RSC group ($P < 0.05$); no significant difference was found between RSC group and HBO group ($P > 0.05$). ③The striding platform times in HBO group(2.74 ± 0.65 times),RSC group(2.25 ± 0.87 times) and HBO+RSC(3.82 ± 0.96 times) were significantly longer than that in MCAO group(1.06 ± 0.55 times) ($P < 0.05$); the striding platform times in HBO+RSC group was significantly more than that in HBO group or RSC group ($P < 0.05$); no significant difference was found between RSC group and HBO group($P > 0.05$). ④The platform detention time in HBO group($30.05 \pm 3.58s$),RSC group($30.24 \pm 5.13s$) and HBO+RSC group($35.29 \pm 3.51s$) increased significantly than that in MCAO group($24.52 \pm 4.05s$)($P < 0.05$); the platform detention time in HBO+RSC group increased significantly than that in HBO group or RSC group($P < 0.05$); no significant difference was found between RSC group and HBO group.

Conclusion: HBO and/or RSC therapy could improve learning and memory abilities in vascular dementia rats effectively. The effect of HBO combined with RSC therapy in vascular dementia rats was much better than either of them alone.

Author's address Department of Neurology,Zhoushan Hospital Zhejiang Province, 316000

Key word reinhardt and sea cucumber capsule;hyperbaric oxygen;vascular dementia; learning-memory

随着社会人口老龄化,老年人的脑血管疾病逐渐增加,血管性痴呆(vascular dementia, VD)是由脑血管病所致的智能及认知功能障碍的临床综合征,是仅次于 Alzheimer 病的老年期痴呆第二位重要疾病,已成为妨碍患者生存质量的重要事件,但其作用机制的研究较少,而且目前还没有任何特效药物,也是医学研究的热点和难点。复方海蛇胶囊作为治疗血管性痴呆有一定疗效的药物已有临床使用^[1],另外,也有研究报道,高压氧治疗对血管性痴呆有一定疗效^[2];但是两者联合使用疗效如何,目前国内和国外尚未有综合报道。本研究通过观察高压氧联合复方海蛇胶囊对血管性痴呆大鼠学习记忆能力行为学的影响,对临床上应用高压氧联合复方海蛇胶囊治疗血管性痴呆的作用机制和使用价值提供评价,并可进一步指导临床用药,具有现实意义。

1 材料与方法

1.1 动物及其分组

选用清洁级健康雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠 40 只,体重 250—300g[由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,许可证号 SCXK(沪),2007-0005],随

机分成 5 组,其中包括假手术组、梗死模型组、高压氧组、药物组、高压氧+药物组,每组 8 只。

1.2 干预药物和仪器

复方海蛇胶囊作为我国唯一用于治疗脑病的海洋生物药,主要由海蛇、海参、远志、石菖蒲,辅料为倍他环糊精组成,由浙江杭康生物药业有限公司提供(国药准字 Z20000130),浙江杭康药业组织专家对现代生物技术、分离技术与提取技术进行综合研究,开发出利用生物酶解法提取“海蛇活肽”的工艺方法,剂量为 $0.3g \times 30$,供每天灌胃使用。高压氧舱(烟台宏远氧业有限公司,GY2600)。

1.3 主要仪器

Morris 水迷宫(上海吉量软件科技有限公司);水迷宫实验视频分析系统(上海吉量软件科技有限公司)。

1.4 MCAO 模型制备

参照 Long^[3]等法用线栓法进行制备 MCAO 缺血模型。术前 12h 禁食,4h 禁水。实验动物均以左侧为栓塞侧,10% 水合氯醛($3.5ml/kg$)腹腔注射进行麻醉,保证手术期间自主呼吸。大鼠仰卧固定,颈部去毛,酒精消毒后沿颈正中中线切开,分离出左侧颈

总动脉(common carotid artery,CCA)、颈内动脉(internal carotid artery,ICA)及颈外动脉(external carotid artery,ECA),仔细分离避免损伤迷走神经,结扎ECA及其分支,用眼科剪在ECA近分叉处作一细小切口(恰好栓线头通过),剪断已结扎的ECA及其分支,轻巧牵拉ECA使其与ICA几成一直线,将渔线从ECA插入,绕过CCA分叉,进入ICA往颅内方向推进约 $18 \pm 0.5\text{mm}$ (自CCA分叉处开始),微遇阻力时停止,使栓线阻断大脑中动脉(middle cerebral artery,MCA)起始处,此时即完成一侧MCA的栓塞,加固结扎颈外动脉以防栓线滑脱,关闭并缝合皮肤切口。阻断血流2h。再灌注时在麻醉状态下缓慢地轻轻拉出栓线,即可实现MCA再灌注,结扎颈外动脉断端。假手术组操作步骤同上,但栓线只插到颈外动脉和颈内动脉的分叉处。观察行为变化,5组大鼠术后送至清洁级饲养房饲养,自由饮食。

1.5 治疗方法

将高压氧组和高压氧+药物组置于 $40\text{cm} \times 40\text{cm} \times 20\text{cm}$ 的自制木箱内,木箱置于高压氧舱内,给养5min后测排气孔浓度为99.0%,接 $6\text{L}/\text{min}$ 速率通入医用纯氧,(氧浓度为99.5%),以微机程序自动操舱,纯氧加压10min,于2.5ATA稳压1h,减压15min,1次/d。同时RSC组和HBO+RSC组灌胃复方海蛇胶囊, $30\text{mg}/\text{kg}/\text{d}$,3次/d,治疗4周。

1.6 Morris水迷宫检测学习记忆能力

大鼠的空间学习记忆能力通过Morris水迷宫实验测定。Morris水迷宫为圆形水池,直径100cm,深50cm,水深30cm,水温(24 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,池壁上4个等距离点分水池为4个象限,在第二象限距离池壁33cm处放置一直径14cm、高29cm的圆形黑色平台,平台没于水面下2cm,水池周围参照物保持不变,实验室保持安静,窗户遮以不透光窗帘。

1.6.1 定位航行试验(place navigation test):实验历时4d,将大鼠的入水点面向池壁置入水槽中,记录60s内大鼠从入水到爬上平台所需的时间,即逃避潜伏期。每只大鼠每天从4个不同象限入水点入水进行训练各1次,取其平均值为其每天的逃避潜伏期。并记录下游泳轨迹和自动计算出动物在水池中所游过的路程。训练中若大鼠在120s内找到平台,让其在平台上站立10s;若未找到,用棒将其引上平

台,并让其站立10s,逃避潜伏期记为120s,将大鼠从平台上拿下休息30s内,再按顺序由下一入水点进行下一次实验。

1.6.2 空间探索实验(spatial probe test):第5天撤去平台,其余方法同上,将大鼠从第二象限入水点放入水槽,记录120s内其在原平台象限的次数和平台滞留时间。

1.7 统计学分析

用SPSS 15.0统计软件进行完全随机设计资料单因素方差分析,两两比较使用LSD-*t*检验,实验数据以均值 $\pm$ 标准差表示, $P < 0.05$ 有显著性意义。

2 结果

2.1 定位航行试验

2.1.1 各组大鼠水迷宫平均逃避潜伏期比较:经单因素方差分析,假手术组明显短于高压氧组、药物组、高压氧+药物组和梗死模型组($P < 0.05$);高压氧组、药物组和高压氧+药物组均明显短于梗死模型组($P < 0.05$);高压氧+药物组均明显短于高压氧组、药物组($P < 0.05$);高压氧组与药物组相比较,其差异无显著性意义($P > 0.05$)。见表1。

2.1.2 各组大鼠平均游泳路程比较:经单因素方差分析,假手术组明显短于高压氧组、药物组、高压氧+药物组和梗死模型组($P < 0.05$);高压氧组、药物组和高压氧+药物组均明显短于梗死模型组($P < 0.05$);高压氧+药物组均明显短于高压氧组、药物组($P < 0.05$);高压氧组与药物组相比较,其差异无显著性意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 空间探索实验

2.2.1 各组大鼠跨越原平台位置的次数比较:经单因素方差分析,假手术组跨越平台次数明显多于高压氧组、药物组、高压氧+药物和梗死模型组($P < 0.05$);高压氧组、药物组、高压氧+药物组跨越平台次数较梗死模型组明显增加($P < 0.05$);高压氧+药物组明显多于高压氧组、药物组($P < 0.05$);高压氧组与药物组相比较,其差异无显著性意义。见表2。

2.2.2 各组大鼠平台滞留时间的比较:经单因素方差分析,假手术组平台滞留时间明显长于高压氧组、药物组、高压氧+药物和梗死模型组($P < 0.05$);高压氧组、药物组、高压氧+药物组平台滞留时间较梗死

模型组明显增加($P<0.05$);高压氧+药物组明显长于高压氧组、药物组($P<0.05$);高压氧组+药物组相比较,其差异无显著性意义($P>0.05$)。见表2。

表1 各组大鼠 Morris 水迷宫定位航行试验结果 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	平均逃避潜伏期(s)	平均游泳路程(mm)
假手术组	8	20.90 ± 4.96	3385.15 ± 630.82
梗死模型组	8	67.05 ± 9.00 ^①	12492.46 ± 2161.74 ^①
药物组	8	44.11 ± 6.05 ^{①②③}	8114.48 ± 1091.82 ^{①②③}
高压氧组	8	41.15 ± 6.75 ^{①②③}	7631.89 ± 1277.73 ^{①②③}
高压氧+药物组	8	29.32 ± 3.72 ^{①②}	5699.27 ± 1339.82 ^{①②}

与假手术组比较:① $P<0.05$;与梗死模型组比较:② $P<0.05$;与高压氧+药物组比较:③ $P<0.05$

表2 各组大鼠 Morris 水迷宫空间探索试验结果 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	跨越原平台位置的次数(次)	平台滞留时间(s)
假手术组	8	4.84 ± 0.87	41.02 ± 4.38
梗死模型组	8	1.06 ± 0.55 ^①	24.52 ± 4.05 ^①
药物组	8	2.25 ± 0.87 ^{①②③}	30.24 ± 5.13 ^{①②③}
高压氧组	8	2.74 ± 0.65 ^{①②③}	30.05 ± 3.58 ^{①②③}
高压氧+药物组	8	3.82 ± 0.96 ^{①②}	35.29 ± 3.51 ^{①②}

①与假手术组比较 $P<0.05$;②与梗死模型组比较 $P<0.05$;③与高压氧+药物组比较 $P<0.05$

3 讨论

血管性痴呆多来源于大脑特定部位,如额叶、颞叶及边缘系统的血管源性损害,特别是动脉粥样硬化、动脉狭窄、脑梗死等缺血性病变。血管性痴呆的可能发生机制之一是:脑多发性梗死时脑动脉狭窄或闭塞,致使脑组织灌注量减少,神经细胞兴奋性降低,导致脑代谢率下降而引起思维过程缓慢,认知功能下降,最终导致血管性痴呆的发生^[4]。海马被认为是学习记忆的结构基础,海马功能障碍主要表现为丢失特征性的学习和记忆功能,这与血管性痴呆患者的主要临床症状和特征相吻合^[5]。本研究中,梗死模型组在平均逃避潜伏期、平均游泳路程、跨越原平台位置的次数及平台滞留时间各项指标中与假手术组比较差异有显著性,提示造模成功。

复方海蛇胶囊是以海蛇和海参为原料经生物工程手段制成的纯天然海洋生物制品。其主要成分海蛇味咸、性平,为祛风通络、活血止痛、滋补强壮之佳品。海蛇含有19种氨基酸,以精氨酸、谷氨酸、缬氨酸和赖氨酸含量较高,还含有 δ -氧化赖氨酸以及Zn、Cu、Fe等微量元素和Ca、Mg、K、Na等宏量元素,具有改善微循环、促进免疫功能、增强记忆等效果。海参甘、咸、平,补肾益精,养血润燥,用于精血亏损,

虚弱劳怯等。现代药理研究表明:海参含有生物活性物质,具有抗凝血、抗血栓、降血脂、降低血糖度、抗肿瘤、免疫调节、抗菌、抗病毒及促细胞生长等作用。有研究认为其治疗血管性痴呆的可能机制为其具有改善自由基代谢、降低血黏度、改善微循环、改善神经元功能,增加脑组织乙酰胆碱含量,降低脑组织谷氨酸含量的作用^[6]。以上结果均支持复方海蛇胶囊具有治疗血管性痴呆的作用,但具体机制尚不明确,需要进一步研究。复方海蛇胶囊治疗血管性痴呆的可能机制为其具有改善自由基代谢、降低血黏度、改善微循环的作用^[7]。同时动物实验还表明复方海蛇胶囊可能有改善神经元功能、增加脑组织乙酰胆碱含量、降低脑组织谷氨酸含量的作用^[8]。本研究表明复方海蛇胶囊药物治疗组在平均逃避潜伏期、平均游泳路程、跨越原平台位置的次数及平台滞留时间各项指标中与梗死模型组比较有显著性差异,提示复方海蛇胶囊药物治疗,可以改善血管性痴呆大鼠的学习记忆能力,这可能是复方海蛇胶囊发挥抗痴呆作用的机制之一。

高压氧对血管性痴呆的治疗作用^[9],目前认为可能与以下机制有关:①高压氧可以减少脑梗死的体积和抑制神高压氧可减轻海马神经细胞凋亡^[10];②高压氧可以提高局部脑损伤部位的氧分压,迅速改善缺氧状态,促进脑代谢;③高压氧可以提高血脑屏障的通透性,可提高药物的有效利用率,达到疗效相加或协同等作用;④高压氧可以促进毛细血管的增生,不仅促进侧支循环形成保护“缺血半暗区”内的神经细胞,并能增加神经细胞间的突触间的传递,有助于神经功能的恢复^[11];⑤高压氧可使脑血管通透性降低,渗出减少,微循环改善^[12]。本项研究中,高压氧治疗后可使血管性痴呆急性期大鼠的平均逃避潜伏期和游泳总距离降低,使跨越原平台次数和平台滞留时间增多,提示高压氧治疗可以改善血管性痴呆大鼠的学习记忆能力,这可能是高压氧治疗发挥抗痴呆作用的机制之一。

本实验提示高压氧联合复方海蛇胶囊可明显提高血管性痴呆大鼠学习记忆能力。学习记忆的产生、巩固、保持等阶段不但涉及神经生物学基础,且各个相关脑区在不同类型和不同阶段的学习记忆过程中扮演着不同的角色^[43]。目前,较肯定的与记忆

有关的脑区是:海马、纹状体和前额叶皮质。海马在人类和动物的学习记忆过程中发挥着重要作用。在解剖学上,可分为不同的3个主要区域:CA1区、CA3区和齿状回(DG)。发现了许多与学习记忆相关的神经递质,其中的谷氨酸(Glu)受体在学习记忆中的重要作用已逐渐被人们所认识。亦有学者发现,海马CA1区6%—7%的NR1基因敲除后动物即可出现明显记忆障碍,说明海马在信息的获得和巩固并转化为长时记忆的过程中具有重要作用^[14]。海马突触可塑性表现为长时程增强(long term potentiation, LTP)形式,与学习记忆相关^[15]。而LTP的形成和维持涉及突触前和突触后机制,以突触后机制为主,诱导LTP的主要因素除NMDA受体外,还有细胞内钙、钙结合蛋白和逆行性信使(NO,CO)等因素。此外,还涉及蛋白质的合成、蛋白磷酸化和突触结构的改变等。目前,关于NMDAR1^[16]、NMDAR2A^[17]、NMDAR2B^[18]在LTP长时程抑制诱导中的具体作用议论较多、尚无定论。研究显示,VD样大鼠海马学习记忆功能障碍中,是NMDAR1/NMDAR2B型NMDAR,而非NMDAR1/NMDAR2A型NMDAR发挥了重要作用^[16—18]。以上均可提示高压氧联合复方海蛇胶囊治疗血管性痴呆大鼠的机制可能是大脑中海马突触形成长时程增强相关,或者与NMDAR各亚单位的表达有关,或者与细胞内盖或者钙结合蛋白相关等可能有关,尚需研究具体机制。

本研究将高压氧联合复方海蛇胶囊治疗血管性痴呆,从改善脑部氧分压和改善氧自由基代谢两个层面干预脑组织的损伤,经大鼠行为学分析发现该方法是安全有效的。实验结果提示高压氧联合复方海蛇胶囊的综合治疗方案具有协同作用,疗效明显优于单一治疗方案。本研究为大样本动物实验以明确高压氧联合复方海蛇胶囊治疗血管性痴呆大鼠的机制提供基础,并可进一步指导临床对血管性痴呆患者用药治疗方案。对两者联合使用治疗血管性痴呆机制上尚不明确,并且设计上样本量少,尚需进行更大样本的实验和临床研究。

参考文献

- [1] 严永兴,梁丽贞,周智林.复方海蛇胶囊及盐酸多奈哌齐联合治疗血管性痴呆的临床研究[J].中西医结合杂志,2007,127(10):887—890.
- [2] Zhang T, Yang QW, Wang SN, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurogenesis and brain blood supply in piriform cortex in rats with vascular dementia[J]. Brain Inj, 2010, 24(11):1350—1357.
- [3] Longs EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84—91.
- [4] Levine DA, Langa KM. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications[J]. Neurotherapeutics, 2011, 8(3):361—373.
- [5] Bliss TV, Cooke SF. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective[J]. Clinics (Sao Paulo), 2011, 66(Suppl 1):3—17.
- [6] 吴莹,温优良,杜丽.生脉散对VD大鼠行为学及海马组织NOS和神经元细胞凋亡的影响[J].南方医科大学学报,2010,30(6):1327—1332.
- [7] 沈悦娣,张力三,姚航平,等.复方海蛇胶囊抗PC-12细胞凋亡研究[J].中国中药杂志,2008,33(10):1171—1174.
- [8] 彭争荣,肖平田,郭华,等.早期高压氧对脑缺血再灌注损伤大鼠神经细胞凋亡及学习记忆的影响[J].中南大学学报,2009,34(6):468—475.
- [9] 陈晶,陈燕惠.高压氧对缺氧缺血性脑损伤大鼠海马突触超微结构及突触素表达的影响[J].中华儿科杂志,2010,48(3):199—203.
- [10] Chaves JC, Fagundes DJ, Simões Mde J, et al. Hyperbaric oxygen therapy protects the liver from apoptosis caused by ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Microsurgery, 2009, 29(7):578—583.
- [11] Garcia AJ 3rd, Putnam RW, Dean JB. Hyperbaric hyperoxia and normobaric reoxygenation increase excitability and activate oxygen-induced potentiation in CA1 hippocampal neurons[J]. J Appl Physiol, 2010, 109(3):804—819.
- [12] Gao-Yu C, Cong-Yina D, Li-Jun Z, et al. Effects of hyperbaric oxygen preconditioning on energy metabolism and glutamate level in the peri-infarct area following permanent MCAO[J]. Undersea Hyperb Med, 2011, 38(2):91—99.
- [13] Arshavskii IuI. Neural mechanisms of memory: synaptic and genomic hypotheses[J]. Zh Vyssh Nerv Dejat Im I P Pavlova, 2011, 61(6):660—674.
- [14] Luo J, Min S, Wei K, et al. Propofol protects against impairment of learning-memory and imbalance of hippocampal Glu/GABA induced by electroconvulsive shock in depressed rats[J]. J Anesth, 2011, 25(5):657—665.
- [15] Han D, Tian Y, Zhang T, et al. Nano-zinc oxide damages spatial cognition capability via over-enhanced long-term potentiation in hippocampus of Wistar rats[J]. Int J Nanomedicine, 2011, 6:1453—1461.
- [16] Lin YW, Hsieh CL. Electroacupuncture at Baihui acupoint (GV20) reverses behavior deficit and long-term potentiation through N-methyl-D-aspartate and transient receptor potential vanilloid subtype 1 receptors in middle cerebral artery occlusion rats[J]. J Integr Neurosci, 2010, 9(3):269—282.
- [17] Chen AC, McDonald B, Moss SJ. Gene expression studies of mRNAs encoding the NMDA receptor subunits NMDAR1, NMDAR2A, NMDAR2B, NMDAR2C, and NMDAR2D following long-term treatment with cis- and trans-flupenthixol as a model for understanding the mode of action of schizophrenia drug treatment[J]. Brain Res Mol Brain Res, 1998, 54(1):92—100.
- [18] Landwehrmeyer GB, Standaert DG, Testa CM, et al. NMDA receptor subunit mRNA expression by projection neurons and interneurons in rat striatum[J]. J Neurosci, 1995, 15(7 Pt 2):5297—5307.