

## · 基础研究 ·

# 康复训练对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及海马区神经细胞黏附因子表达的影响

樊振勇 陈丽娜 徐琳峰 纵亚 胡坚勇 于向华

**【摘要】目的** 探讨康复训练对血管性痴呆(VD)大鼠学习记忆的功能恢复及海马区神经细胞黏附因子(NCAM)表达的影响。**方法** 选择 SD 雌性大鼠 45 只,随机分为康复组 20 只、制动组 20 只和假手术组 5 只,采用双侧颈总动脉反复缺血再灌注加降血压法制作 VD 大鼠模型。3 组分别于术后第 27、28 天以水迷宫试验评价大鼠学习记忆能力,采用核糖核酸逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)法检测不同时间点海马区 NCAM 的表达。**结果** 水迷宫试验结果显示,康复组学习记忆能力优于制动组,康复组 NCAM 在海马区的表达在术后第 1 天达到高峰,在第 7、14 天时间点康复组较制动组和假手术组均有明显增加。**结论** 康复训练可改善 VD 大鼠空间学习记忆能力,其分子机制可能与其海马上 NCAM 的表达水平的增高有关。

**【关键词】** 血管性痴呆; 康复训练; 学习记忆; 神经细胞黏附因子

## The effects of rehabilitation on learning, memory and expression of NCAM in rats with vascular dementia

FAN Zhen-yong, CHEN Li-na, XU Lin-feng, ZONG Ya, HU Jian-yong, YU Xiang-hua. Department of Rehabilitation, First People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310006, China

**【Abstract】Objective** To investigate the effect of rehabilitation training on learning and memory ability and the expression of neural cell adhesion molecule (NCAM) in rats modeling vascular dementia. **Methods** Forty-five female Sprague-Dawley rats were randomly assigned to a rehabilitation group (20 rats), an immobilization group (20 rats), or a sham-operation group (5 rats). The experimental vascular dementia model was established by repeatedly clipping the common carotid artery to induce repetitive ischemia-reperfusion, and by reducing blood pressure with intra-abdominal injection of sodium nitroprusside. The rats' learning and memory were tested on the 27th and 28th days after the operation using a water-maze step-down avoidance test. A RT-PCR technique was used to detect NCAM expression around the hippocampal area at different times after the operation. **Results** The rehabilitation group rats showed significantly better learning and memory ability than those in the immobilization group. NCAM was also more strongly expressed in their hippocampi than in those of the immobilization group and sham-operation group. **Conclusion** Rehabilitation can accelerate recovery of learning and memory ability in rats, and the mechanism possibly is related to the increase of NCAM expression in the hippocampus.

**【Key words】** Vascular dementia; Rehabilitation training; Learning and memory; Neural cell adhesion molecule

血管性痴呆(vascular dementia, VD)是因脑血管疾病所致智能及认知功能障碍的临床综合征,患者表现为记忆、认知等功能障碍。随着社会人口老龄化,VD 的绝对及相对发病率明显增加,给社会及家庭带来沉重的负担,严重影响患者的工作和生活。神经细胞黏附因子(neural cell adhesion molecule, NCAM)是免疫球蛋白超家族成员,NCAM 正常表达是海马形态和功能发育的必需条件,它能刺激神经生长,与学习和记忆密切相关,在神经系统发育、损伤后修复及可塑性变化中具有重要作用<sup>[1]</sup>。关于康复训练对 VD 大鼠学习记忆能力恢复及 NCAM 表达的影响目前

尚缺少相关报道。本实验采用双侧颈总动脉反复缺血再灌注加降血压法制作 VD 大鼠模型,通过康复训练来观察其学习记忆能力的改变以及 NCAM 在海马不同时间点的表达。

## 材料与方法

### 一、实验动物与分组

成年雌性 SD 大鼠 45 只,由浙江大学医学院附属第一医院动物实验中心提供,体重 218 ~ 270 g,周龄 12 周,清洁型。随机分为康复组 20 只、制动组 20 只和假手术组 5 只,康复组和制动组又分为术后第 1、7、14、21、28 天 5 个时间点,每个时间点 4 只。3 组分别于各时间点分批处死,进行组织染色、核糖核酸逆转录聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain

reaction, RT-PCR)法定量分析 NCAM。

## 二、材料与试剂

石蜡切片机(德国 MICROW HM340E);显微镜摄像机(日本 Olympus BX20 型);BMJ-III 型包埋机及冷冻台(中国江苏);GNP-9080 型隔水式恒温培养箱(中国上海);HPIAS-1000 病理图文分析系统(中国武汉同济千屏影像工程公司);APES (Sigma 公司产品);VITEK 比色计(美国 Hach 公司);PCR-200 型合成仪(MJ Research);Syngene 成像分析系统(英国);加引物和 RT-PCR 试剂(英骏公司和 Takara 公司)。

## 三、动物模型建立

采用双侧颈总动脉反复缺血再灌注加降血压法制作动物模型<sup>[2]</sup>。用 5% 氯氨酮(0.75 mg/kg 体重)和安定(1 mg/kg 体重)腹腔注射麻醉。将大鼠仰卧固定,行颈正中切口,钝性分离双侧颈总动脉,穿线备用。硝普钠(2.5 mg/kg 体重)腹腔注射造成低血压后,立即用无创血管夹夹闭双侧颈总动脉 10 min,再通 10 min,如此反复 3 次,拆线缝合切口,放回笼中饲养。大鼠苏醒后出现 Horner 征、提尾时前肢内收屈曲、爬行时划圈为手术成功的标志<sup>[2]</sup>。康复组在术后第 1 天开始康复训练;制动组术后置于 60 cm × 40 cm × 20 cm 的网状笼内固定,在头端有一容器给予食物和水,四肢和身体处于固定状态,限制其自由活动;假手术组只剥离双侧颈总动脉,既不夹闭血管,也不降血压。

## 四、康复训练

自制滚筒式网状训练器,长为 50 cm、直径为 30 cm,底座有固定架,一端有一手摇柄,可按 8 转/min 手摇进行训练。将大鼠放入该训练器内可训练其抓握、旋转、行走等运动;转棒训练取长 150 cm、直径 4.5 cm 的木棒一根,于中点固定,以 3 转/min 转动,分别向左右交替转动,训练大鼠从该棒的一端走到另一端,以训练其动态平衡功能。康复组进行以上 2 个项目训练,每项训练 10 min,中间休息 10 min,每天 1 次,1 周 5 次,共 4 周。

## 五、学习记忆的行为学评估

Morris 水迷宫为直径 120 cm、高 50 cm 的圆形水池,内盛有乳白色液体,水深 30 cm,水温控制在 20 ~ 24℃,分为东、南、西、北 4 个象限,任选一个象限,正中放置高度为 28 cm、直径 8 cm 的平台,没入水下 2 cm,迷宫外参照物保持固定。手术后第 4 周,各组大鼠分别进行水迷宫检测。训练时依次从 4 个不同的象限入水,将大鼠面向池壁放入池中,每次训练顺序固定,记录在 180 s 内找到平台的时间(寻台潜伏期),如 180 s 仍未找到平台,则将老鼠放置到平台上停留 30 s,这次潜伏期记为 180 s。每天训练 1 次,共训练 3 d。术后第 27 天,选距离站台最远的象限为入水点,记录大鼠寻找并爬上

平台的潜伏期。第 28 天撤走平台,记录大鼠 180 s 内穿越原平台位置的次数,即空间探索试验。

## 六、组织石蜡切片

大鼠大脑组织标本在 pH 值 7.4 的中性缓冲福尔马林中固定 12 h 后进行脱水:自来水洗 30 min,70% 乙醇洗 30 min,95% 乙醇洗 1 h × 2 次,100% 乙醇洗 1 h × 2 次,二甲苯透明 20 min × 2 次,浸蜡 58 ~ 60℃ 3 h,包埋组织切片,取海马、皮质区连续冠状切片,厚 4 μm,粘附于载玻片上,60 ~ 62℃ 烘箱烤片 4 h 后完成。

## 七、苏木素-伊红染色(HE 染色)

二甲苯脱蜡,依次以无水乙醇、95% 乙醇、80% 乙醇、70% 乙醇脱水至自然水水化,Gill 苏木素染色液处理 10 min,自然水洗,显微镜下控制 0.5% 盐酸乙醇分化数秒,流水冲洗、温水蓝化,95% 乙醇处理 1 min,0.5% 伊红乙醇染色液处理 1 ~ 2 min,80% 乙醇适当分化,95% 乙醇、100% 乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。

## 八、RT-PCR 分析

1. 总 RNA 抽提及鉴定:采用 Trizol 一步法,取大鼠的海马组织 100 mg,加 1 ml Trizol,匀浆彻底后转至 EP 管,组织匀浆量 > 100 mg 时分装于容积为 1 ml 的 EP 管中,颠倒混匀 10 下,室温 5 min 加氯仿 1/5 体积(0.2 ml),颠倒混匀 10 下,室温 5 min,4℃ 下离心 12000 × g,15 min 转上层水相约 400 ~ 500 μl 于另一 1.5 ml 离心管中,加等体积异丙醇约 400 μl,混匀室温 10 min,4℃,离心 12000 × g,10 min 弃上清,加冰预冷的 75% 乙醇(用焦碳酸二己酯水配制)1 ml,4℃,离心 7500 × g,5 min 弃上清,空气干燥 5 ~ 10 min,溶于 DEPC 水中至 20 μl。RNA 纯度及浓度检测:抽提总 RNA 经琼脂糖凝胶电泳以鉴定,可见 5 s、18 s 和 28 s 三条带,说明 RNA 完整没有降解,可作为逆转录反应的模板。取 RNA 抽提液 2 μl 加 98 μl 无 RNA 酶去离子水混匀,Du-640 紫外分光光度计测 OD260/OD280,比值在 1.9,检测核酸浓度,计算核酸量。

2. PCR 反应产物的相对定量分析:每一样本以基因 β-actin 作为内参照,加入 0.125 μg/ml 溴化乙锭,制成琼脂糖凝胶板,放入电泳槽,仔细将 RT-PCR 产物样本加入加样孔后接通电源,电压条件为 5 V/cm,电泳 1 h 后紫外灯下目的条带和内参处可见两条荧光带,紫外光下拍照,电泳结果用 Syngene 成像分析系统(英国)进行扫描及灰度分析,每一样本以目的条带 β-actin 的吸光度比值作为样本的表达。

## 九、统计学分析

采用 SPSS 12.0 版软件进行整理及统计分析。结果用( $\bar{x} \pm s$ )表示,按完全随机成组设计资料进行方差分析,组间及组内比较采用单因素方差分析,多个样本

均数两两比较采用  $q$  检验。

结 果

一、学习记忆行为能力的评估

水迷宫试验结果显示,学习成绩平台潜伏期康复组较制动组大鼠明显缩短,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),制动组大鼠较假手术组明显延长,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),康复组与假手术组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。记忆成绩平台潜伏期康复组比制动组大鼠明显缩短,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),制动组较假手术组大鼠明显延长,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),康复组与假手术组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。穿越平台次数康复组较制动组大鼠明显增多,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),制动组大鼠较假手术组明显减少,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),康复组与假手术组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表 1。

表 1 3 组大鼠水迷宫试验的学习和记忆成绩( $\bar{x} \pm s$ )

| 组 别  | 只数 | 学习成绩                        | 记忆成绩                      |                          |
|------|----|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|
|      |    | 平台潜伏期(s)                    | 平台潜伏期(s)                  | 穿越平台次数(次)                |
| 康复组  | 20 | 63.25 ± 17.46 <sup>a</sup>  | 31.00 ± 2.16 <sup>b</sup> | 5.00 ± 0.82 <sup>a</sup> |
| 制动组  | 20 | 149.00 ± 36.13 <sup>c</sup> | 65.00 ± 9.13 <sup>c</sup> | 1.50 ± 0.58 <sup>c</sup> |
| 假手术组 | 5  | 37.00 ± 11.23               | 17.00 ± 5.77              | 6.00 ± 0.82              |

注:与制动组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与假手术组比较,<sup>c</sup> $P < 0.01$

二、HE 染色

光镜下主要观察脑组织的缺血性损伤的情况。HE 染色:细胞核呈蓝色,胞浆为淡红色。康复组和制动组:海马和皮质区的神经细胞部分结构不清,细胞嗜酸性增加,部分有水肿,主要为缺血性改变,在术后第 1 天特别明显,另外未见特征性改变。假手术组:脑组织结构清楚,神经细胞排列整齐。见图 1~3。

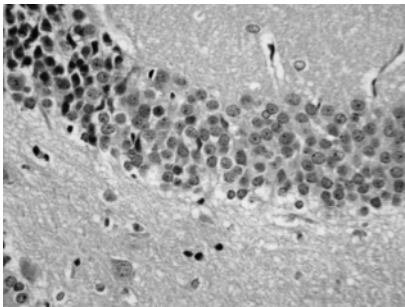


图 1 康复组术后第 1 天海马(HE 染色, ×200)

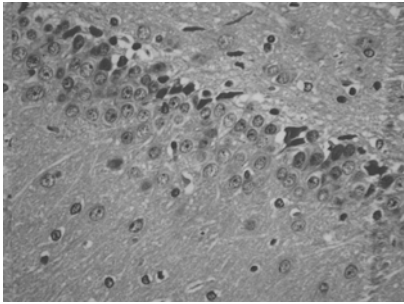


图 2 制动组术后第 1 天海马(HE 染色, ×200)

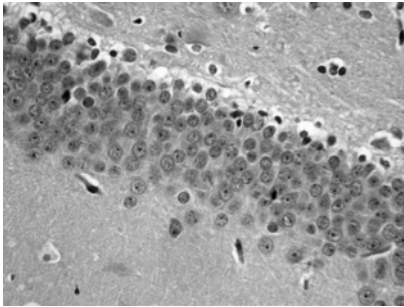


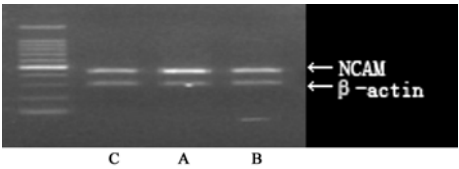
图 3 假手术组术后第 1 天海马(HE 染色, ×200)

三、荧光定量 RT-PCR 检测海马区 NCAM 表达

海马区 NCAM 灰度值/内参 actin 值,康复组在术后第 1 天达到高峰,康复组较制动组、假手术组明显增多,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。制动组与假手术组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 4。第 7,14 天时康复组较制动组增多,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),较假手术组明显增多,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),制动组与假手术组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 5 和 6。第 21,28 天时康复、制动组的表达都较前减少,康复组较假手术组增多,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),康复组与制动组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),制动组与假手术组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图 7 和 8,数据详见表 2。

四、图像分析结果

图像分析结果与电泳结果相一致。



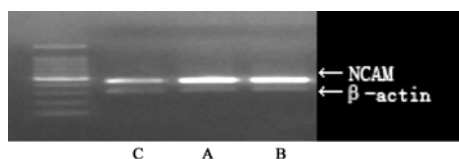
注:A 为康复组,B 为制动组,C 为假手术组

图 4 术后第 1 天海马 NCAM 凝胶电泳图像

表 2 各组大鼠术后不同时间段海马区 NCAM 灰度值/内参值表达的比较( $\bar{x} \pm s$ )

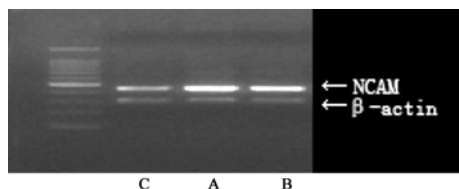
| 组 别  | 只数 | 术后第 1 天                     | 术后第 7 天                     | 术后第 14 天                    | 术后第 21 天                   | 术后第 28 天                   |
|------|----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 康复组  | 20 | 3.277 ± 0.925 <sup>ac</sup> | 1.433 ± 0.396 <sup>bc</sup> | 1.560 ± 0.463 <sup>bc</sup> | 1.523 ± 0.714 <sup>d</sup> | 1.359 ± 0.820 <sup>d</sup> |
| 制动组  | 20 | 0.982 ± 0.465               | 0.870 ± 0.263               | 0.981 ± 0.150 <sup>d</sup>  | 0.968 ± 0.270              | 0.749 ± 0.104              |
| 假手术组 | 5  | 0.423 ± 0.218               | 0.423 ± 0.218               | 0.423 ± 0.218               | 0.423 ± 0.218              | 0.423 ± 0.218              |

注:与制动组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ,与假手术组比较,<sup>c</sup> $P < 0.01$ ,<sup>d</sup> $P < 0.05$



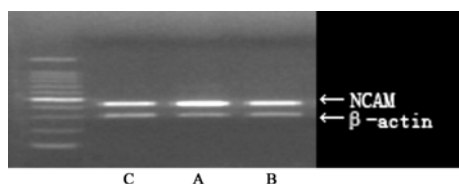
注:A 为康复组,B 为制动组,C 为假手术组

图 5 术后第 7 天海马 NCAM 凝胶电泳图像



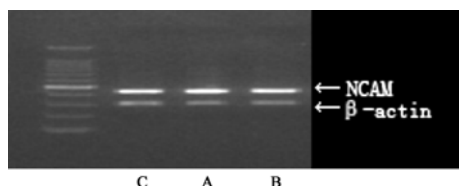
注:A 为康复组,B 为制动组,C 为假手术组

图 6 术后第 14 天海马 NCAM 凝胶电泳图像



注:A 为康复组,B 为制动组,C 为假手术组

图 7 术后第 21 天海马 NCAM 凝胶电泳图像



注:A 为康复组,B 为制动组,C 为假手术组

图 8 术后第 28 天海马 NCAM 凝胶电泳图像

## 讨 论

VD 能引起学习记忆能力下降,目前临床治疗尚缺乏理想的药物。学习记忆是一个复杂的过程,大鼠实验中观察到海马与空间位置的学习有关,它参与了近期记忆中的情节记忆过程,海马损伤或切除海马将造成顺行性健忘症。研究表明,海马与学习记忆密切相关,海马作为脑内参与记忆贮存功能的重要部位也是缺血选择性易损部位<sup>[3]</sup>。Morris<sup>[4]</sup>对大鼠脑区定位毁损水迷宫试验的研究显示,海马处理空间信息,大鼠嗅觉性和空间性的记忆主要依赖海马。Becker 等<sup>[5]</sup>发现,在海马中注射 N 烷基酰亚胺后,大鼠在水迷宫试验中空间学习记忆的获得和保持明显受到损害,而视觉和运动能力不受影响。观察不同脑区在空间学习记忆中的作用,发现只要海马系统完好,大鼠就可以精确地完成空间迷宫任务。细胞黏附因子属免疫球蛋白超家族的一员,为单链跨膜糖蛋白。目前对 NCAM 在学习记忆中的作用进行了大量研究,认为 NCAM 在学习记忆形成和巩固中具有重要的作

用。海马是学习记忆的关键部位,突触可塑性是学习记忆的神经基础,长时程增强(long-term potentiation, LTP)是突触可塑性的典型表现。LTP 是指在某一神经通路上给予短暂重复刺激引起的突触传递持续性增强,它被认为是学习记忆形成最关键的神经机制,NCAM 可作为突触可塑性的一个标志<sup>[3,6]</sup>。

本实验中我们采用康复训练 VD 大鼠后观察海马区 NCAM 灰度值/内参 actin 值的表达,康复组在术后第 1 天达到高峰,术后第 7,14 天时仍有大量表达,术后第 21,28 天表达虽有所下降,但仍较假手术组升高。而制动组 NCAM 表达术后虽有所升高,但一直处于较低水平,术后第 21,28 天与假手术组差异无统计学意义。提示康复训练能促进 VD 大鼠海马区 NCAM 的表达。高晓玉等<sup>[7]</sup>的研究表明,在皮质区 NCAM 达到峰值的时间比纹状体稍早,大约 12 h 表达最多,而纹状体 NCAM 的表达在 24 h 表达最为明显,NCAM 可以作为神经干细胞的迁移阶段的标志,因此可能随着缺血时间延长,神经干细胞向缺血中央区域迁移,以便向缺血中央区提供新生细胞。提示在神经生长发育过程中起重要作用的 NCAM 可能对缺血性脑损伤后的神经元再塑也有着重要作用。VD 大鼠脑缺血缺氧作为一种刺激,促进海马区 NCAM 表达升高。Briones 等<sup>[8]</sup>研究发现,复杂环境可作为一种独立影响因素,促进缺血损伤区神经附近的海马神经元突触及树突生长,提示脑缺血缺氧期间,予以康复训练,可促进大脑损伤区周围神经环境的恢复,有助于其神经功能的恢复及重建。在术后第 21,28 天康复组 NCAM 表达逐渐降低,考虑是在脑缺血缺氧后期,随着氧自由基含量下降,神经干细胞可能已经完成迁移过程,正处于分化区,已失去了迁移能力,故 NCAM 表达也逐渐降低。江山等<sup>[9]</sup>认为,行为学训练能显著增强脑梗死大鼠海马齿状回区多聚唾液酸神经细胞黏附分子(polysialic acid-neural cell adhesion molecule, PSA-NCAM)表达以及增强神经干细胞的迁移能力,促进神经功能恢复。郑绪鹏等<sup>[10]</sup>的实验表明,脑缺血再灌注后 NCAM 基因表达持续增加,提示其在神经损伤修复过程中可能起重要作用。其机制可能是 NCAM 表达增加可降低细胞间的黏附力,增加 NCAM 之间的排斥性,有利于神经向外生长,因而 NCAM 可以作为神经干细胞的迁移阶段的标志。随着缺血时间延长,神经干细胞可能从皮质区向缺血中心区域迁移,以便向缺血中心区提供新生细胞,这对神经系统的发育和再生具有重要作用。

本次实验发现,VD 大鼠进行康复训练后,水迷宫试验评定学习记忆能力较制动组明显改善,康复组与假手术组差异无统计学意义,学习记忆能力改善与海

马 NCAM 表达增加相一致,提示康复训练能促进 VD 大鼠学习、记忆的改善,可能与海马上 NCAM 表达增加有关。杨华等<sup>[11]</sup>通过光化学法建立双侧海马梗死模型,观察行为训练对双侧海马梗死大鼠学习记忆功能的影响及脑组织内的 NCAM 的情况。结果表明,行为训练组在各项功能评估中成绩均优于制动组,证实行为训练对双侧海马梗死大鼠神经功能恢复及学习记忆能力起着重要的作用,其作用机制与海马 NCAM 含量有关。目前对 NCAM 在记忆形成中的作用进行了大量的研究,在大鼠 48 h 回忆实验中,训练后 6~8 h 内注射抗体,抑制了被动回避反应的 LTP。给训练 5~8 h 后的鸡注射 NCAM 抗体,24 h 后可以观察到被动回避反射的健忘。另外,NCAM 是在学习过程后 68 h、LTP 建立的阶段和其他糖蛋白一起合成的,说明 NCAM 可能是学习过程早期起作用的因子<sup>[12]</sup>。高杨等<sup>[13]</sup>对小鸡脑内上纹体腹核中神经细胞黏附分子的表达进行了观察,结果表明,在胚胎时期 NCAM 表达的变化影响神经系统的发育,参与小鸡后天学习记忆行为改变的过程。Luthi 等<sup>[14]</sup>认为,NCAM 抗体可干扰海马 CA1 区 LIP 的形成。LIP 诱导后维持时间的长短是记忆能否得到巩固的关键,NCAM 在 LTP 的维持中起着非常重要的作用。Sakurai 等<sup>[15]</sup>用 NCAM 抗体或者用合成或重组的蛋白片段阻断哺乳动物的海马 NCAM 时,原先已形成的 LTP 可以迅速下降至基线电位水平;小鸡或大鼠进行被动逃避训练后 0~3 h,向其脑室内注射 NCAM 抗体可损害已形成的逃避效应的保留<sup>[16]</sup>。Mileusnic 等<sup>[17]</sup>用反义核苷酸技术封闭 NCAM 第 1 个外显子的 Ig I,抑制所有形式的 NCAM 的表达,结果发现记忆保留受到了损伤而导致受试动物遗忘症的出现,说明 NCAM 的缺乏除可抑制 LTP 依赖性的学习记忆外,还影响了非 LTP 依赖性的学习记忆。因此,NCAM 缺乏不仅仅影响了学习记忆的形成而且损害了学习记忆的维持和巩固等过程。

对 VD 大鼠康复训练后海马 NCAM 表达变化的研究将有助于从分子水平阐明神经可塑性机制,为寻找有效的治疗方法提供新的思路。运动训练如何介导 NCAM 表达,仍待深入研究。进一步研究 NCAM 在突触可塑性中的作用及机制,提高对 NCAM 在参与递质传递和信号转导等方面的认识,有助于为临床解决 VD 患者的学习记忆这一难题开辟新路。

## 参 考 文 献

- [1] 郑青立,李翔,张增美,等. 脑缺血后神经细胞黏附分子和生长相关蛋白-43 的表达与神经功能恢复的关系. 中华物理医学与物理杂志,2005,27:464-467.
- [2] 王蕊,杨秦飞,唐一鹏,等. 大鼠拟“血管性痴呆”模型的改进. 中国病理生理杂志,2000,16:914-916.
- [3] 许绍芬,主编. 神经生物学. 2 版. 上海:上海医科大学出版社,1999:398-399.
- [4] Morris R. Development of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. J Neurosci Methods,1984,11:47-60.
- [5] Becker JT, Walker JA, Olton DS. Neuroanatomical base of special memory. Brain Res,1980,200:307-320.
- [6] Benson DL, Schnapp LM, Shapino L, et al. Making memories stick: cell-adhesion molecules in synaptic plasticity. Trends Cell Biol,2000,10:473-482.
- [7] 高晓玉,杨宏伟. 脑缺血再灌注后神经细胞黏附分子的表达及意义. 中国老年学杂志,2005,6:651-652.
- [8] Briones TL, Suh E, Jozsa L, et al. Behaviorally induced synaptogenesis and dendritic in the hippocampal region following transient global cerebral ischemia are accompanied by improvement in spatial learning. Exp Neurol,2006,198:530-538.
- [9] 江山,李玲,袁华,等. 行为学训练对大鼠海马梗死后齿状回区神经干细胞迁移能力的影响. 中华物理医学与物理杂志,2006,28:510-514.
- [10] 郑绪鹏,刘班,骆平. 大鼠脑缺血再灌注后 NCAM 基因表达的变化. 青岛大学医学院学报,2006,42:140-141.
- [11] 杨华,李玲,潘惠娟. 行为训练对双侧海马梗死大鼠学习记忆与 NCAM 的影响. 中华神经外科研究杂志,2006,5:135-138.
- [12] 邓朝晖,余争平,王登高. 神经细胞黏附分子结构特征和生理功能. 生命科学,2004,16:285-287.
- [13] 高杨,管兴志. 光照对小鸡脑内神经细胞黏附分子表达的影响. 心理学报,2001,33:255-258.
- [14] Luthi A, Laurent JP, Figurov A, et al. Hippocampal long-term potentiation and neural cell adhesion molecules Ll and NCAM. Nature,1994,372:777-779.
- [15] Sakurai E, Hashikawa T, Yashihara Y, et al. Involvement of dendritic adhesion molecule telencephalin in hippocampal long-term potentiation. Neuroreport,1998,9:881-886.
- [16] Scholey AB, Rose SP, Zamani MR, et al. A role for the neural cell adhesion molecule in a late, consolidating phase of glycoprotein synthesis six hours following passive avoidance training of the young chick. Neuroscience,1993,55:499-509.
- [17] Mileusnic R, Lancashire C, Rose SPR. Sequence specific impairment of memory formation by NCAM antisense oligonucleotides. Learn Mem,1999,6:120-127.

(修回日期:2008-07-21)

(本文编辑:松 明)