

FEV₁ 相关性见表 2。

表 2 肺部呼吸成像诊断系统有关指标与 FEV₁ 的相关性

	最大振动能量值	曲线异常评分	图像异常评分	MEF 异常评分
FEV ₁ %	0.334	-0.349	-0.42	-0.483

注: FEV₁: 1 秒用力呼气量; FEV₁%: 1 秒率; MEF: 最大能量图像。

3 讨论

煤工尘肺患者病情进展缓慢,可长期无任何症状,常在接尘后 10~12 年才发展成煤工尘肺壹期。但在试验中,多数煤工尘肺患者无论是否存在咳嗽、咳痰、呼吸困难等临床症状,其 VRIxp 均有异常表现,即振动能量曲线不光滑,最高振动能量值有下降趋势,振动曲线低平,甚至在要求患者深呼吸时仍无升高;最大能量图边缘不光滑,有突出或凹陷,左右两肺显像的次序紊乱,有明显的跳跃现象,并出现能量中心下移情况;左右两肺面积、密度明显不对称,有较多的干湿啰音出现;提示煤工尘肺患者的 VRIxp 异常早于其临床表现。这与侯乐志等^[2]发现纤支镜下 0 期和煤工尘肺患者均有不同程度和数量的管口狭窄及管腔变形,以叁期最为明显,0 期及尘肺患者的管口狭窄多为不规则性,煤工尘肺越重、发黑区越多,狭窄越明显,严重时管口可完全闭塞成不规则缝隙状,并与支气管扭曲变形的结果相一致。同时煤工尘肺患者多数存在动态能量图像有能量中心下移或消失、双肺中野能量缺失的现象,提示煤工尘肺病变在早期出现于双上肺,并逐渐向双下肺进展,进行性加重,最终波及全肺。这与 Vallyathan 等^[3]病理所见,尘肺结节多位于上、中叶,以中外带多见,为直径 5 mm 以上的色斑,邻近可见轻度扩张的肺泡腔,肺实质内见多数煤斑,不规则,有时沿终末呼吸道作串珠样排列的研究结果相符。李毅等^[4]通过病理诊断体视学研究发现煤斑分布于全肺,以肺上叶数量最多,大量煤斑时构成煤尘灶。煤尘灶是煤工尘肺中最常见的原发性特征性病变,他们所测煤尘灶体积分数值右肺参数均高于左肺,左肺上叶、右肺上叶、中叶煤尘灶分布明显多于两肺下叶,随着病程进

展,煤尘灶分布密度增加,下叶煤尘灶量也随之逐渐增多。但是在临床实践中,在影像学上,圆形小阴影多首先出现在两肺中下区,尤以右侧为甚(但是有 10%~15% 小阴影可首先出现在两上肺),李德鸿等^[5]认为出现病理检查结果与 X 射线表现相反的原因可能是中下肺叶体积较大,各肺叶病变相互重叠更多,致使病变相对较多,因此在胸片上显示更容易。随着尘肺病变的进展,纤维化程度的加重,小阴影的数量逐渐增多,直径也增大,分布范围越来越广,并弥漫分布至全肺。小阴影逐渐在两上肺区中外带聚集、融合,此时由于肺气肿的加重,两下肺区小阴影反而逐渐减少。

综上所述,在煤工尘肺的检查中,VRIxp 在早期即有特异性改变,动态能量图像呈梨形改变,随着病情的加重,动态能量图像改变越明显,最大振动能量值与 FEV₁ 呈正相关,曲线异常评分、图像异常评分及 MEF 异常评分与 FEV₁ 呈负相关。因此 VRIxp 能够较早提供相关信息,为临床诊断治疗提供线索,且 VRIxp 为无创性检查,不需要患者的特殊配合,易于被患者、特别是呼吸困难明显不能耐受常规肺功能检查的患者所接受,有广泛的临床使用前景。

参考文献:

[1] Dellinger R P, Parrillo J E, Kushnir A, et al. Dynamic visualization of lung sounds with a vibration response device: A case series [J]. Respiration, 2008, 75: 60-72.
 [2] 侯乐志,李修阳,彭俊华,等.煤工尘肺患者大气道粘膜的病理改变 [J].中华结核和呼吸杂志,1996,19(4):232-235.
 [3] Vallyathan V, Brower P S, Green F H, et al. Radiographic and pathologic correlation of coal workers' pneumoconiosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 154: 741-748.
 [4] 李毅,兰滨.煤工尘肺病理诊断体视学研究 [J].中国工业医学杂志,1993,6(2):78-80.
 [5] 李德鸿.职业病医师培训教材 [M].北京:人民日报出版社,2004:108-115.

十溴联苯醚对小鼠学习记忆能力及海马 NOS 和 NO 的影响

邹立巍,翟金霞,樊雯婧,王汉永,刘婷,王兴华

(安徽医科大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系,安徽 合肥 230032)

摘要:目的 探讨十溴联苯醚(PBDE-209)暴露对小鼠学习记忆能力的影响和可能机制。方法 将 18 只 4 周龄雄性 ICR 小鼠随机分成 3 组,每组 6 只。分为溶剂对照组(DMSO 组),低剂量染毒组(300 mg/kg),高剂量染毒组(500 mg/kg),每周染毒 6 次,连续染毒 6 周。染毒第 6 周利用 Morris 水迷宫测定小鼠学习记忆能力(期间继续给药),染毒 6 周结束后处死老鼠,取一侧海马进行 HE 染色观察海马组织形态学改变,另一侧海马测定组织 NOS 活性和 NO 含量。结果 小鼠海马组织的病理切片结果显示:染毒组海马组织 CA1 区细胞排列紊乱,高剂量染毒组的细胞紊乱更明显。Morris 水迷宫实验结果显示,高剂量染毒组和低剂量染毒组小鼠找到平台的平均潜伏期分别为(64.322±4.419) s 和(50.912±4.419) s,长于对照组的(23.183±4.419) s (P<0.05)。探索实验结果显示,高剂量染毒组穿越平台次数为(1.83±0.753) 次,明显少于对照组的(3.67±0.516) 次 (P<0.05)。高剂量染毒组和低剂

收稿日期:2012-01-11; 修回日期:2012-03-22

作者简介:邹立巍(1988—),男,硕士研究生,主要从事环境与健康研究。

通信作者:翟金霞,E-mail:zhaijinxia@sina.com。

量染毒组小鼠海马 NOS 活性分别是 (1.209 ± 0.241) U/mg prot 和 (2.198 ± 0.192) U/mg prot, 低于对照组的 (3.551 ± 0.347) U/mg prot; NO 含量分别为 (0.099 ± 0.012) μmol/mg prot 和 (0.325 ± 0.027) μmol/mg prot, 低于对照组的 (0.544 ± 0.020) μmol/mg prot ($P < 0.05$)。结论 PBDE-209 暴露可能抑制海马中 NOS 活性及 NO 含量, 并影响小鼠学习记忆能力, 其间关系值得进一步探讨。

关键词: 十溴联苯醚; 学习记忆; 海马; 一氧化氮合酶; 一氧化氮

中图分类号: R992; O625.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2012)05-0354-04

Effect of decabromodiphenyl ether on learning/memory ability and hippocampus NOS/NO in mice

ZOU Li-wei, ZHAI Jin-xia, FAN Wen-jing, WANG Han-yong, LIU Ting, WANG Xing-hua

(Department of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of decabromodiphenyl ether (PBDE-209) exposure on learning and memory abilities and its mechanism in mice. **Methods** All of 18 four-week old male ICR mice were randomly divided into three groups: solvent control group (DMSO group), high-dose group (500 mg/kg) and low-dose group (300 mg/kg), $n = 6$, exposed to PBDE-209 6 times per week for 6 weeks. The Morris water maze test was used to estimate the learning and memory abilities of mice at the 6th week after exposure. After 6 weeks exposure, the mice were sacrificed, taking the hippocampuses for measuring of NOS activity, NO content and histopathological examination. **Results** It was showed that the arrangement of neurons were confused in hippocampal CA1 area in mice of exposure group, especially the high-dose group. The Morris water maze test showed that the average latency time (seconds) were (64.322 ± 4.419) and (50.912 ± 4.419) respectively in high-dose group and low-dose group, all were longer than that of DMSO group (23.183 ± 4.419) ($P < 0.05$). Exploration test showed that the crossing platform frequency of high-dose group was (1.83 ± 0.753) times, significantly less than that of DMSO group (3.67 ± 0.516) times ($P < 0.05$). The hippocampal NOS activity were (1.209 ± 0.241) U/mg pro and (2.198 ± 0.192) U/mg pro respectively in high-dose group and low-dose group, obviously lower than that of DMSO group (3.551 ± 0.347) U/mg pro; the NO levels were (0.099 ± 0.012) μmol/mg pro and (0.325 ± 0.027) μmol/mg pro, respectively, also lower than that of DMSO group (0.544 ± 0.020) μmol/mg pro ($P < 0.05$). **Conclusion** The results suggested that the exposure of PBDE-209 may inhibit hippocampal NOS activity and NO content, and affect learning and memory abilities in mice, the relationship between them is worth of further exploration.

Key words: decabromodiphenyl ether (DecaBDE); learning and memory abilities; hippocampus; nitric oxide synthase (NOS); nitric oxide (NO)

多溴联苯醚 (polybrominated diphenyl ethers, PBDEs) 用于塑料、电子产品等生活用品中的溴化阻燃剂 (brominated flame retardants, BFRs), PBDEs 化学通式为 $C_{12}H_{(0-9)}Br_{(10-4)}O$, 共有 209 种同系物, 主要包括五溴联苯醚 (PeBDE)、八溴联苯醚 (OBDE) 和十溴联苯醚 (deca-brominated diphenyl ether, DeBDE, PBDE-209), 三种主要的 BFRs 产品中五溴联苯醚毒性最强, 八溴联苯醚其次, 十溴联苯醚的毒性最小^[1]。五溴联苯醚和八溴联苯醚在欧盟和美国已被禁用, 而十溴联苯醚作为商用阻燃剂仍在大量使用。已有报道 PBDEs 能造成多种器官损害, 尤其是中枢神经系统的损伤, 但其机制还不清楚。海马是学习记忆的重要部位, 对海马的损伤可能是引起神经毒性的重要途径之一。本研究探讨 PBDE-209 对小鼠学习记忆能力的影响以及对海马中 NOS 活性和 NO 含量的作用, 为研究 PBDE-209 的神经毒性机制提供依据。

1 材料与方法

1.1 主要仪器与试剂

Morris 水迷宫测试仪 (安徽医科大学神经生物研究所提供), PBDE-209 (美国 Alfa Aesar 公司), DMSO (美国 Sigma 公司), NOS、NO 试剂盒 (南京建成生物工程研究所)。

1.2 实验动物及分组

18 只 4 周龄 ICR 雄性小鼠 (北京动物实验中心提供, 小鼠体重为 14 ~ 18 g), 随机分为 3 组, 每组 6 只。分组: 溶剂对照组 (DMSO, 每 10 g 灌胃 0.1 ml DMSO), 高剂量染毒组 (PBDE-209, 500 mg/kg), 低剂量染毒组 (PBDE-209, 300 mg/kg)。每天定时染毒, 连续染毒 6 周。染毒到第 6 周 (期间继续给药) 做 Morris 水迷宫实验。期间全营养饲料及自来水喂养, 动物房自然采光, 室温 18 ~ 23 °C, 湿度 45% ~ 55%, 光照时间 12 h。所有动物在染毒 6 周后处死, 取右侧海马置于质量分数为 10% 的甲醛溶液固定、制作石蜡切片, 取 3 μm 切片进行 HE 染色, 左侧测 NOS 活性和 NO 含量。

1.3 神经行为学测定 (Morris 水迷宫系统测试)

1.3.1 定位航行实验 用于测试小鼠学习和记忆能力。染毒到第 6 周时开始做水迷宫实验。实验历时 7 d, 在正式开始的前一天 (第 5 周的最后一天) 为适应和训练。小鼠在水迷宫中自由游泳 2 min, 若找到平台并停留 10 s 即结束实验, 未找到则引其至平台并持续 10 s。第 1 ~ 7 天分别从 4 个不同象限头朝壁入水, 记录找到平台并爬上平台的时间 (即为潜伏期) 和总路程。设置每次实验时间为 90 s, 若在 90 s 内未找到平

台则计潜伏期为 90 s。

1.3.2 空间探索实验 在第 7 天末次实验结束后, 撤去平台任选同一入水点, 让其自由游 90 s, 记录穿越平台的次数, 测定对水迷宫的学习记忆能力。

1.4 指标检测

NOS 活性测定用 NOS 催化 L-精氨酸和分子氧反应生成 NO, NO 与亲核性物质生成有色化合物, 在 530 nm 波长下测定吸光度, 再根据公式算出 NOS 活性, 公式中的 a^* 为样本体积, NO 含量是利用硝酸还原酶特异性将 NO_3^- 还原为 NO_2^- , 通过显色深浅测定其浓度。

$$\begin{aligned} \text{总 NOS 活力 (U/mg prot)} &= \frac{\text{总 NOS 测定管 OD 值} - \text{空白管 OD 值}}{\text{呈色物纳摩尔消光系数}} \times \\ &\frac{\text{反应液总体积}}{\text{取样量}} \times \frac{1}{\text{比色光径} \times \text{反应时间}} \div \text{蛋白含量 (mg prot/L)} \\ &= \frac{\text{总 NOS 测定管 OD 值} - \text{空白管 OD 值}}{38.3 \times 10^{-6}} \times \frac{2.41 + a^*}{a^*} \times \frac{1}{1 \times 15} \div \text{蛋白含量} \end{aligned}$$

1.5 统计分析

数据应用 SPSS 软件分析, 均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据采用重复测量资料检验、单因素方差分析、LSD 法进行两两比较, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 小鼠一般情况及海马质量分数结果

染毒结束后, 脱颈处死, 冰浴下迅速剖离出海马, 称重, 分析海马质量分数, 见表 1。经统计学分析, 与对照组相比, 高剂量染毒组小鼠质量分数明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中染毒组的海马质量分数呈上升趋势, 但无统计学意义。

表 1 PBDE-209 染毒小鼠海马质量分数结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	小鼠体重(g)	海马质量(g)	海马质量分数(%)
对照组	6	29.97 ± 2.53	0.037 1 ± 0.005 8	0.12 ± 0.02
低剂量染毒组	6	26.47 ± 2.93	0.032 7 ± 0.006 0	0.13 ± 0.02
高剂量染毒组	6	26.47 ± 3.23*	0.035 2 ± 0.008 3	0.14 ± 0.03

注: 与对照组相比, * $P < 0.05$ 。

2.2 PBDE-209 染毒海马 CA1 区细胞形态学结果

对照组小鼠海马 CA1 区细胞排列整齐, 细胞轮廓清楚, 组织结构层次清晰; 低剂量染毒组海马 CA1 区细胞排列紊乱, 部分细胞变性坏死, 组织结构不清晰; 高剂量染毒组海马 CA1 区细胞排列紊乱, 变性坏死细胞明显增多, 组织结构层次不清晰。见图 1。

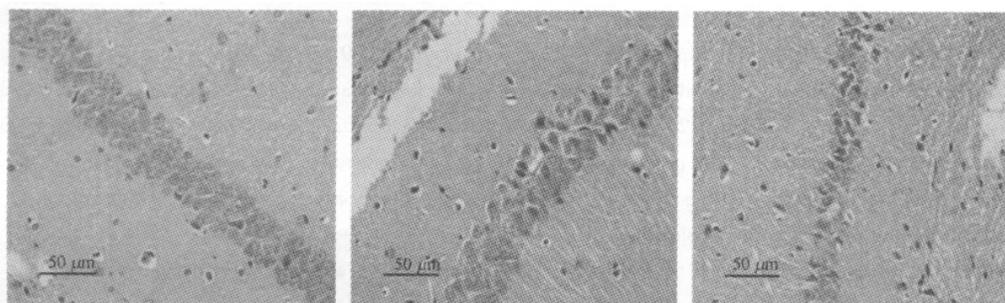


图 1 PBDE-209 染毒致小鼠海马形态学改变 (HE, ×400)

2.3 PBDE-209 染毒水迷宫实验结果

水迷宫实验中小鼠找到平台的逃避潜伏期能良好地反映空间学习和记忆能力。经过球形检验 ($P < 0.05$), 用重复测量方法检验 3 组资料的逃避潜伏期和总路程随着时间变化的趋势大致相同 (见表 2、表 3)。各组小鼠的潜伏期随检测时间的延长而缩短, 说明小鼠获得记忆的能力提高。LSD 法发

现, 染毒组找到平台潜伏期明显长于对照组; 高剂量染毒组的穿越平台次数明显少于对照组; 高剂量染毒组的目标象限游泳时间百分比低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。低剂量染毒组的穿越平台次数和目标象限游泳时间百分比低于对照组, 差异无统计学意义, 见表 4。

表 2 PBDE-209 染毒小鼠 Morris 水迷宫实验逃避潜伏期 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天
对照组	6	37.03 ± 8.15	31.70 ± 8.43	21.50 ± 9.37	18.72 ± 6.24	19.41 ± 10.96	17.80 ± 9.33	16.13 ± 3.90
低剂量组	6	67.15 ± 16.60*	65.25 ± 10.70*	57.49 ± 16.45*	50.63 ± 15.82*	42.44 ± 28.18	37.11 ± 20.92*	36.30 ± 23.98*
高剂量组	6	81.17 ± 9.46*	74.68 ± 6.59*	71.84 ± 10.21*	71.00 ± 18.09*	58.50 ± 18.48*	46.62 ± 14.48*	46.43 ± 20.90*

注: 与对照组相比, * $P < 0.05$ 。

表 3 PBDE-209 染毒组小鼠 Morris 水迷宫总路程 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 7 天
对照组	6	563.81 ± 180.59	418.78 ± 128.63	338.36 ± 149.53	309.11 ± 125.55	280.60 ± 168.31	239.63 ± 117.40	230.26 ± 74.37
低剂量组	6	1 018.29 ± 295.93*	911.41 ± 271.74*	793.72 ± 333.64*	768.21 ± 238.06*	672.59 ± 482.68*	566.48 ± 365.33*	534.44 ± 390.91*
高剂量组	6	1 174.61 ± 178.15*	1 109.21 ± 133.07*	1 037.79 ± 285.19*	971.33 ± 144.50*	856.09 ± 295.72*	718.91 ± 222.87*	641.41 ± 253.54*

注: 与对照组相比, * $P < 0.05$ 。

表 4 PBDE-209 染毒小鼠空间探索能力测定 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	穿越平台次数	目标象限游泳时间占总时间的百分比
对照组	6	3.67 ± 0.52	37.23 ± 7.15
低剂量组	6	2.83 ± 0.75	34.12 ± 5.85
高剂量组	6	1.83 ± 1.17*	22.23 ± 10.94*

注: 与对照组相比, * $P < 0.05$ 。

2.4 PBDE-209 染毒小鼠海马组织 NOS 和 NO 指标测定

PBDE-209 暴露组小鼠海马组织中 NOS 活性和 NO 含量均低于对照组 ($P < 0.01$), 并且高剂量染毒组小鼠海马中的 NOS 活性和 NO 含量低于低剂量染毒组小鼠, 可见 PBDE-209 暴露降低了海马组织中 NOS 活性和 NO 含量。见表 5。

表 5 PBDE-209 染毒小鼠海马组织中 NOS 和 NO 的测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	NOS 活性(U/mg prot)	NO 含量($\mu\text{mol/mg prot}$)
对照组	6	3.55 ± 0.35	0.54 ± 0.02
低剂量组	6	2.20 ± 0.19**	0.32 ± 0.03**
高剂量组	6	1.21 ± 0.24**	0.10 ± 0.01**

注: 与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3 讨论

PBDE-209 具有神经毒性, 可以引起小鼠自发行为的改变和学习记忆能力的变化^[2-5], 而且对其生长发育期间的海马损害特别敏感^[6]。染毒组小鼠海马 CA1 区细胞结构不清, 体积变小、变形, 细胞核固缩、深染。而 DMSO 组海马 CA1 区细胞形态、结构正常, 核为淡蓝色。病理结果显示 PBDE-209 使小鼠海马组织的形态学发生改变。Morris 水迷宫实验主要反映空间学习记忆^[7]。本次研究结果表明, PBDE-209 暴露组小鼠逃避潜伏期明显长于对照组, 高剂量染毒组的穿越平台次数和目标象限游泳时间百分比均低于对照组 ($P < 0.05$)。表明 PBDE-209 暴露能引起小鼠的学习记忆能力下降。

研究认为海马的长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 可能是学习记忆的主要机制^[8]。NO 通过促进神经递质释放对 LTP 的维持和记忆形成发挥作用^[9,10], 主要包括以下途径: (1) 环磷酸鸟苷-依赖性蛋白激酶 (guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-dependent protein kinase, NO-cGMP-PKG) 途径, 促进突触前递质的释放, 触发阳离子通道开放后 Ca^{2+} 流入细胞, 进而促进 NOS 与钙调蛋白结合, 激活 NOS 催化 L-Arg 氧化生成 NO, 后者再刺激突触前 cGMP 生成。其中 NO-cGMP 活动是一过性的, 但 PKG 可维持激活状态, 产生活性依赖性长时程递质释放增加^[11], 从而影响小鼠的学习记忆能力。(2) 神经递质作用途径: NO 具有神经递质功能, 与突触可塑性及学习记忆关系密切。NO 可能通过调节某些神经递质的释放而影响学习记忆能力。NO 在中枢神经系统中以超氧亚硝酸盐的形式促进乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh)、多巴胺 (dopamine, DA)、 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 等神经递质释放, 对学习记忆具有促进作用^[12]。已发现 NOS 与 ACh 等经典递质共存, 抑制 NOS 可影响 ACh、

DA、GABA 等递质的释放。另外调节兴奋性或抑制性神经递质的代谢, 也是 NOS/NO 参与调节学习记忆能力的因素之一^[13]。

综上所述, PBDE-209 连续暴露 6 周可在一定程度损伤小鼠空间学习记忆能力, 抑制 NOS 的活性, 降低 NO 含量, 后者可影响 LTP 的诱导和维持, 降低突触敏感性, 推测可能是 PBDE-209 降低小鼠空间学习记忆能力的机制之一, 值得进一步探讨。

参考文献:

[1] 翟金霞, 张照祥, 冯丫娟, 等. 十溴联苯醚 (PBDE-209) 暴露对 BALB/c 小鼠学习记忆能力的影响 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2010, 28 (1): 25-29.

[2] Viberg H, Fredriksson A, Eriksson P. Changes in spontaneous behaviour and altered response to nicotine in the adult rat, after neonatal exposure to the brominated flame retardant, decabrominated diphenyl ether (PBDE-209) [J]. Neurotoxicology, 2007, 28 (1): 136-142.

[3] Rice D C, Thompson W D, Reeve E A, et al. Behavioural changes in aging but not young mice after neonatal exposure to the polybrominated flame retardant decaBDE [J]. Environ Health Perspect, 2009, 117 (2): 1903-1911.

[4] Viberg H, Johansson N, Fredriksson A, et al. Neonatal exposure to higher brominated diphenyl ethers, hepta-, octa-, or nonbromodiphenyl ether, impairs spontaneous behavior and learning and memory functions of adult mice [J]. Toxicol Sci, 2006, 92 (1): 218.

[5] 张照祥, 王兴华, 邹立巍, 等. 十溴联苯醚对小鼠脑组织的氧化应激作用 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2010, 28 (12): 900-903.

[6] Poucent B, Save E, Lenck-Santini P P. Sensory and memory properties of hippocampal place cells [J]. Rev Neurosci, 2000, 11 (2-3): 95-111.

[7] D'Hooge R, De Deyn P P. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory [J]. Brain Research Reviews, 2001, 36 (1): 60-90.

[8] 陈玲, 吕佩源. 学习记忆的突触模型-长时程增强效应的研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2006, 5 (3): 313-314.

[9] Ben C L, Garthwalte J. On the role of nitric oxide hippocampal long-term potentiation [J]. Neurosci, 2003, 23 (5): 1941-1948.

[10] Praat H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function [J]. Prog Neurobiol, 2001, 64 (1): 51-68.

[11] 刘鹏, 伟忠民, 佟宇. NO、NOS 对学习记忆和神经毒性作用的研究进展 [J]. 辽宁医学院学报, 2009, 30 (4): 369-372.

[12] Hoslseher C. Nitric oxide, the enigmatic neuronal messenger: its role in synaptic plasticity [J]. Trends Neurosci, 1997, 20 (7): 290-303.

[13] Yamada K, Noda Y, Nakayma S, et al. Role of nitric oxide in learning and memory and in monoamine metabolism in the rat brain [J]. Br J Pharmacol, 1995, 115 (5): 852-858.