

· 药理 ·

刺五加总苷对 REM 睡眠剥夺所致大鼠记忆获得障碍的改善作用及其 LTP 机制

郭冷秋^{1*}, 郭壮丽², 康施瑶³, 叶晓楠³, 李廷利³

(1. 苏州卫生职业技术学院药学院, 江苏 苏州 215009;

2. 青岛大学医学院附属医院急诊神经科, 山东 青岛 266003;

3. 黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨 150040)

[摘要] **目的:**研究刺五加总苷对快动眼睡眠剥夺(REMSD)所致记忆获得障碍的改善作用及对突触电位长时程增强(LTP)的影响,探讨刺五加总苷改善学习记忆能力的可能机制。**方法:**成年雄性SD大鼠,随机分为大平台对照组、睡眠剥夺组和刺五加总苷3个剂量组(200,100,50 mg·kg⁻¹)。各组大鼠灌胃给药/蒸馏水3d后,利用改良多平台水环境法(MMPM)剥夺REM睡眠,制备学习记忆获得障碍动物模型;造模期间利用六角迷宫进行训练并测试,观察刺五加总苷对记忆获得障碍的改善作用;最后利用电生理学方法,高频刺激大鼠海马内嗅皮层穿通纤维诱导LTP,记录海马齿状回颗粒细胞层群峰电位(PS)幅值。**结果:**与对照组相比,模型组大鼠的记忆能力降低($P < 0.01$),同时伴有海马脑区强直刺激后PS幅值明显下降($P < 0.01$);与模型组大鼠相比,刺五加总苷中、高剂量均能明显增强模型大鼠的记忆能力($P < 0.05, P < 0.01$)。升高PS幅值($P < 0.01, P < 0.05$),且具有剂量依赖性。**结论:**REM睡眠剥夺能够造成大鼠记忆获得障碍,刺五加总苷能够改善这种障碍,此作用可能与增强大鼠海马区突触可塑性有关。

[关键词] 刺五加总苷;快动眼睡眠剥夺;学习记忆;长时程增强

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)13-0125-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014130125

Effect of Total Glucosides of *Acanthopanax senticosus* on Memory Acquisition Deficit Rats Induced by REM Sleep Deprivation and It's LTP Mechanism

GUO Leng-qiu^{1*}, GUO Zhuang-li², KANG Shi-yao³, YE Xiao-nan³, LI Ting-li³

(1. College of Pharmacy, Suzhou Health College, Suzhou 215009, China;

2. Department of Emergency Neurology, Affiliated Hospital of Medical College Qingdao

University, Qingdao 266003, China;

College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of total glucosides of *Acanthopanax senticosus* on memory acquisition deficit induced by rapid eye movement sleep deprivation (REMSD) and illustrate the underlying mechanism of long-term potentiation (LTP) and synaptic plasticity. **Method:** Male SD rats were used in this study. Rats were deprived of REM sleep by modified multiple platform method (MMPM). The REM sleep loss before learning could result in memory acquisition deficit in rats. Then we investigated the effect of total glucosides of *A. senticosus* on memory acquisition deficit rats with hexagonal maze paradigm. At last, the population spike

[收稿日期] 20140114(002)

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81001657);教育部博士点基金(新教师类)(20102327120009);教育部“春晖计划”(Z2009-1-15039);苏州卫生职业技术学院科技创新团队建设计划资助

[通讯作者] *郭冷秋,博士,副教授,从事睡眠及学习记忆障碍等方面的研究工作, Tel:0512-62690192, E-mail: glq3@sina.com

(PS) amplitude in the hippocampus (CA1) region of the rats was recorded with electrophysiological technic *in vivo*. **Result:** Compared with control group, the ability of learning and memory as well as PS amplitude obviously descended in model group ($P < 0.01$). Those in two doses of total glycoside of *A. senticosus* ($200, 100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) were enhanced significantly compared with model group ($P < 0.01$ or $P < 0.05$) in a dose-dependent manner. **Conclusion:** REMSD before learning could cause memory acquisition deficit. Total glycosides of *A. senticosus* could protect the memory deficit caused by REMSD. The protective effect may be related to the enhanced synaptic plasticity in the hippocampus CA1 region of rats.

[Key words] total glucosides of *Acanthopanax senticosus*; rapid eye movement sleep deprivation; learning and memory; long-term potentiation

研究表明,睡眠与记忆关系密切^[1-2]。睡眠参与了“记忆痕迹”的转化,即在睡眠时短时记忆碎片被再次激活、分析,并逐渐组合,融为长时记忆^[3]。睡眠剥夺(sleep deprivation, SD)对机体多种生理功能均可造成不良影响^[4-5]。SD对学习记忆和认知功能的影响越来越受到关注。刺五加有效成分刺五加总苷对中枢神经系统有兴奋和抑制双向调节作用,并且能改善记忆力、注意力,提高脑力劳动效能^[6]。关于刺五加总苷对记忆障碍的影响及可能的机制尚未见报道。本课题组前期研究发现,刺五加水煎液对戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠时间具有显著延长作用($P < 0.001$)^[7];通过对大鼠脑电图分析后发现,其主要影响总睡眠时间(TST),慢波睡眠2期(SWS2)和快动眼睡眠(REMS)^[8]。进一步研究证实,刺五加水煎液能够对抗睡眠剥夺引起动物学习记忆能力的降低,其机制可能与改善神经突触可塑性有关^[9]。为深入探讨刺五加改善睡眠剥夺所致学习记忆障碍的物质基础及其可能作用机制,作者利用改良多平台水环境法(MMPM)特异性剥夺大鼠REM睡眠,造成记忆获得障碍动物模型;结合行为学和神经电生理学方法,初步探讨高纯度的刺五加总苷对记忆获得障碍的保护作用及其突触电位长时程增强(LTP)机制。

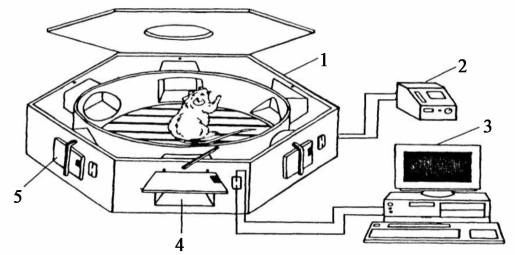
1 材料

1.1 动物 雄性SD大鼠,体重(200 ± 20)g,由黑龙江中医药大学实验动物中心提供,许可证号SCXK(黑)2013-004。

1.2 药品及试剂 纯度为92.39%的刺五加总苷冻干粉(实验室自提),HPLC检测总苷B+总苷E不低于42.50%。实验时以蒸馏水稀释,分别配制成5,10,20 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的药液备用。

1.3 仪器 睡眠剥夺箱(自制),BL-420F型生物机能实验系统、DW-2000D型双臂数显脑立体定位仪(成都泰盟),六角迷宫箱(图1),RU25H5型大鼠独

立通气笼IVC(苏州市苏杭科技器材有限公司)。



1. 迷宫箱;2. 电刺激器装置;3. IBM电脑;
4. 敞开的小门;5. 关闭的小门

图1 迷宫箱及实验装置

1.4 实验环境 动物饲养环境为通风、避光、电磁屏蔽室内,每天12h/12h明暗交替,温度(22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度45%~50%。行为学实验于每日上午8:00进行。

2 方法

2.1 睡眠剥夺 睡眠剥夺箱($90 \text{ cm} \times 70 \text{ cm} \times 50 \text{ cm}$),箱内有12个小平台,直径6.3 cm。箱内注水,水温保持在(20 ± 1) $^{\circ}\text{C}$,水面低于平台1.0 cm。将大鼠放入小平台,大鼠进入REM睡眠期时因肌张力降低坠入水中迫使其终止REM睡眠,进而达到剥夺REM睡眠的作用。每天更换睡眠剥夺箱中的水。对照组采用大平台,直径为12.0 cm,大鼠能够正常睡眠。

2.2 分组、给药及处理 实验大鼠随机分为大平台对照组(CON)、模型组(SD)及刺五加总苷高、中、低($200, 100, 50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)3个剂量组,每组8只。给药组按 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的体积ig给予不同浓度的刺五加总苷水溶液,CON和SD组以同样途径给予等量蒸馏水,每天给药(或蒸馏水)1次,连续7d。从给药第3天起进行睡眠剥夺,连续剥夺4d(大平台对照组的大鼠放入大平台);从给药第4天起按照学习记忆训练的方法进行训练,连续训练3d(每天训

练后放回睡眠剥夺箱);于给药第 7 天进行测试。实验流程见图 2。

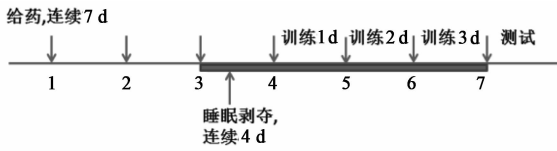


图 2 实验流程

2.3 学习记忆训练及测试^[9]

2.3.1 训练过程 训练周期为 3 d。第 1 天:将大鼠放入六角迷宫箱,不施加电击,大鼠有一次找到出口并逃出即可。第 2 天:把大鼠放入六角迷宫箱,适应 3 min 后,给予 3 s 铃声提示(非条件刺激),如果大鼠不主动寻找出口,则给予强度为 50 V、持续 1 s 的电击(条件刺激),每隔 2 s 电击 1 次,直至大鼠找到其中一个出口并逃出即可。第 3 天:A. 把大鼠放入六角迷宫箱,3 min 后,响铃 3 s,如果大鼠不主动寻找出口则给予电击(方法同前),大鼠从其中一个出口逃出后,关闭此出口;B. 重复 A 过程,大鼠可能会逃向已经选择过的出口,但此出口已被关闭。因此大鼠需要重新寻找出口,找到新出口并逃出后,此门也被关闭。同样方法,直到大鼠找到所有 6 个出口,完成训练过程。训练过程中,极少数大鼠不主动及被动的寻找出口,淘汰不用。

2.3.2 测试过程 与训练过程中第 3 天的方法相同。记录大鼠找到 6 个出口的寻找时间、寻找频率和认知率。计算方法:①寻找时间(min)为大鼠从找到第一个出口到最后一个出口所用的总时间。②寻找频率为每分钟大鼠寻找的次数。寻找频率 = 寻找总次数/寻找时间(min)。寻找总次数 = 正确次数 + 错误次数(错误次数以大鼠用头撞已关闭的门为 1 次错误)。③认知率:

$$\text{认知率} = \text{正确逃出次数} / \text{寻找总次数}$$

2.4 电生理实验 行为学测试之后,大鼠以 ip 乌拉坦($1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)麻醉,固定于脑立体定位仪上,暴

露颅骨。参照第 5 版的 Paxinos and Watson(2004)大鼠脑图谱,将刺激电极埋植于内嗅皮层穿通纤维(AP 7.5 mm;L/R 4.2 mm;H 3.0 ~ 3.5 mm),记录电极垂直固定于海马齿状回颗粒细胞层(AP 3.5 mm;L/R 2.5 mm;H 2.8 ~ 3.5 mm)。埋入电极后,再上下微移刺激电极和记录电极,以波宽为 0.1 ms 的单个方波刺激 PP,频率为 0.5 Hz。刺激强度由小电流开始逐渐加大,记录群峰电位(population spike, PS)幅度变化情况,直到增加刺激强度而 PS 幅值不再继续增大为止。取此刺激强度的 1/2 ~ 1/3 作为测试刺激引导群峰电位 20 min,每隔 5 min 记算 1 次 PS 幅值的平均值,以最后 1 次记录的 PS 幅值平均值作为基础值(100%)。然后施加高频强直刺激(HFS)(脉冲串间隔 30 s,每串 20 个电脉冲,每个脉冲宽 50 μs ,频率 200 Hz)诱导 LTP。HFS 后再用测试刺激施加刺激,每隔 10 min 记录 1 次测试刺激引起的 PS 幅值,计算高频刺激后不同时间点 PS 幅值相对于基础值的百分数。以 PS 幅度超过基础值的 20% 以上,且维持超过 30 min 判定为 LTP 形成,观察 90 min 以上。

2.5 统计学处理 实验结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,图形绘制及统计分析采用 GraphPad Prism 5.0 软件完成。行为学数据采用单因素方差分析,组间比较采用 Newman-Keuls Multiple Comparison Test;LTP 的动态变化采用双因素方差分析,不同时间点各处理组间比较采用 Bonferroni post-test 完成。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对 REM 睡眠剥夺大鼠记忆获得障碍的改善作用 在寻找时间,寻找频率,错误次数及认知率 4 个指标上,分别进行单因素方差分析。结果表明,各组间在寻找时间,错误次数及认知率 3 个指标上差异具有显著性($P = 0.005$ 或 $P < 0.001$);在寻找频率上,各组间差异不显著。与 CON 组比较,SD 组大鼠

表 1 刺五加总苷对实验大鼠六角迷宫学习成绩的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	寻找时间 /min	寻找频率 /次/min	错误数 /次	认知率 /%
对照	-	3.26 ± 0.92	3.10 ± 0.59	6.00 ± 1.31	46.96 ± 6.80
模型	-	5.36 ± 1.43 ¹⁾	3.32 ± 0.84	9.50 ± 2.78 ¹⁾	30.41 ± 5.28 ¹⁾
刺五加总苷	50	4.51 ± 1.67	3.51 ± 0.66	9.63 ± 2.50	39.15 ± 11.12
	100	3.58 ± 0.85 ³⁾	3.26 ± 0.71	6.88 ± 1.88 ²⁾	46.26 ± 5.64 ³⁾
	200	3.26 ± 0.44 ³⁾	3.25 ± 0.69	4.50 ± 1.93 ⁴⁾	53.50 ± 14.18 ⁴⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$,⁴⁾ $P < 0.001$ 。

在寻找时间方面明显延长,犯错误次数增多,总体认知率下降,差异具有显著性意义($P < 0.01$);给予中、高剂量的刺五加总苷后,以上指标均有改善,且随着剂量的增加,作用增强($P < 0.05$,或 $P < 0.01$);低剂量作用不显著。见表 1。

3.2 对 REM 睡眠剥夺大鼠 LTP 的影响 同一实验组不同时间点测得的 PS 幅值差异具有显著性($P < 0.0001$),同一时间点不同实验组的 PS 幅值差异也具有显著性($P < 0.0001$),存在时间 \times 实验组的交互作用($P < 0.05$)。HFS 后,SD 组 PS 幅值

的增加一直低于 20%,而 3 个给药组和 CON 组 PS 幅值的增加都超过 20%,LTP 形成;HFS 后,SD 组各时间点 PS 幅值增加的程度远低于 CON 组,差异具有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$ 及 $P < 0.001$);HFS 后,中、高剂量给药组 PS 幅值增加均程度明显高于 SD 组,差异具有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$ 及 $P < 0.001$),其中高剂量组作用最为明显;低剂量组 PS 幅值升高的程度与 SD 组比较,差异不显著。从持续时间上看,3 个剂量组和 CON 组 PS 幅值增加超过 20%的维持时间至少在 90 min 以上。见表 2。

表 2 HFS 前后各组大鼠 PS 幅值的变化($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	PS 幅值/%			
		10 min	30 min	60 min	90 min
对照	-	178.45 ± 22.62	178.77 ± 22.97	199.89 ± 37.45	202.41 ± 25.78
模型	-	111.07 ± 7.86 ¹⁾	111.22 ± 8.15 ²⁾	107.90 ± 5.06 ³⁾	109.76 ± 2.41 ³⁾
刺五加总苷	50	127.68 ± 12.55	134.03 ± 19.06	136.69 ± 20.21	140.29 ± 22.25
	100	188.72 ± 38.45	193.97 ± 31.14	188.29 ± 27.17	187.74 ± 46.78 ⁴⁾
	200	227.76 ± 20.18 ⁵⁾	209.88 ± 23.42 ⁴⁾	208.37 ± 21.80 ⁵⁾	203.69 ± 24.16 ⁵⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$,³⁾ $P < 0.001$;与模型组比较⁴⁾ $P < 0.01$,⁵⁾ $P < 0.001$ 。

4 讨论

长时间睡眠剥夺会影响学习记忆能力,特别是空间记忆^[10]。越来越多的研究表明,REM 睡眠与学习记忆关系尤为密切,尤其在新获得的记忆存储过程中是非常重要的。如果在动物学习后给予 REM 睡眠剥夺,将对其造成空间参考记忆的形成和巩固障碍^[11]。但训练前进行 REM 睡眠剥夺对随后的以六角迷宫为范式的学习记忆研究尚无报道。本课题研究表明,大鼠在训练前进行 REM 睡眠剥夺,将会造成记忆获得障碍,导致随后的学习受阻,错误次数增加,认知率下降;给予不同剂量的刺五加总苷,记忆获得障碍能够得到明显改善。其中,中、高剂量组与 SD 组比较,寻找时间缩短,错误次数降低,认知率增加($P < 0.05$ 及 $P < 0.01$);各组大鼠寻找频率未见明显差异。这一研究结果表明,刺五加总苷组大鼠寻找时间的缩短,不是由于其活动度增加、寻找次数增多所致,而是犯错误次数减少及认知率提高的结果。电生理学进一步验证了这一结果:SD 大鼠 LTP 的诱发和维持能力下降;刺五加总苷提高大鼠学习记忆能力的同时,易化了 LTP 的养成和维持,且具有剂量依赖性。提示刺五加总苷可能通过提高大鼠海马脑区突触传递效能,增强突触可塑性实现其改善学习记忆能力的作用。

MPPM 法剥夺大鼠 REM 睡眠的原理为:大鼠因恐水而站立于小平台上,若其进入 REM 睡眠,则

由于肌肉张力丧失而导致其跌落水中,结束 REM 睡眠。本法能够特异性剥夺大鼠的 REM 睡眠,应用广泛^[12-13]。REM 睡眠剥夺影响空间记忆和环境恐惧记忆过程的机制可能与改变记忆过程中的信号分子和突触可塑性有关^[14],与本研究结果一致。顾晓苏等^[6]用刺五加皂苷对大鼠海马离体脑片进行了 LTP 研究,发现其对 LTP 的形成有易化作,也与本课题研究结果一致。但与顾采用的离体描记相比,本课题采用的在体海马场电位记录,可以完整保留海马内部以及海马与周围组织的神经联系,可以更全面地反映海马的突触活动以及药物体内作用的真实效能。

为了全面评价刺五加总苷对学习记忆的影响及可能机制,为刺五加的促智作用提供更为科学、准确、客观的数据,今后还应该结合多种行为学研究方法,从细胞、分子及基因等多个层面开展全面的研究,为刺五加的临床应用提供科学依据。

[参考文献]

[1] Bueno O F A, Lobo L L, Olivedra M G M, et al. Dissociated paradoxical sleep deprivation effects on inhibiting avoidance and conditioned fear [J]. *Physiol Behav*, 1994, 56 (4): 775.

[2] Hennevin E, Hars B, Maho C, et al. Processing of learned information in paradoxical sleep: Relevance for memory [J]. *Behav Brain Res*, 1995, 69 (1/2): 125.

加味四妙方抗高尿酸血症及痛风性关节炎药效学分析

曾宛平, 尹莲, 时乐, 潘红英, 宋恒文, 梁玉琼, 徐立*
(南京中医药大学药学院, 南京 210046)

[摘要] **目的:**考察加味四妙方抗高尿酸血症及痛风性关节炎的作用。**方法:**SD 大鼠 60 只随机分为空白组、模型组、别嘌醇组($60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、加味四妙方高、中、低剂量组($24, 12, 6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)6 组($n=10$)。除空白组外,其他组喂食次黄嘌呤饲料,喂饲后第 1, 3, 5 天 sc 氧嗪酸钾复制高尿酸血症模型,于喂饲后第 1 天 ig 给药,连续 5 d。检测血尿酸(UA),尿 UA 水平及血液、肝脏黄嘌呤氧化酶(XO)活性。新西兰兔 40 只随机分为模型组、秋水仙碱组($0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、加味四妙方高、中、低剂量组($12, 6, 3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)5 组($n=8$)。连续 ig 给药 5 d 后,各组家兔膝关节注射尿酸钠结晶(MSU)诱导痛风性关节炎模型。检测关节肿胀度,关节液白细胞计数(WBC),白细胞介素- 1β (IL- 1β),白细胞介素-6(IL-6)水平及关节囊、滑膜组织病变程度。**结果:**高尿酸血症模型大鼠与空白组比较,血 UA,尿 UA 及血液 XO,肝脏 XO 均明显上升($P < 0.01$);加味四妙方高、中、低剂量组能降低高尿酸血症模型大鼠血 UA,尿 UA($P < 0.01, P < 0.05$),且能显著降低血液 XO($P < 0.01$)。对由 MSU 引起的家兔膝关节肿胀,在致炎后 1, 3, 5 h,痛风模型家兔与空白组比较,关节液 WBC 及 IL- 1β , IL-6 含量均明显上升($P < 0.01$);加味四妙方高、中剂量组能抑制其肿胀度($P < 0.01, P < 0.05$),显著降低关节液 WBC 及 IL- 1β , IL-6 含量($P < 0.01, P < 0.05$),且高剂量组能减轻关节组织病变程度($P < 0.05$)。**结论:**加味四妙方对高尿酸血症模型大鼠有降 UA 作用,并对痛风模型家兔有良好的抗炎作用,其作用机制可能与降低 XO 活性,抑制关节 IL- 1β , IL-6 合成与释放有关。

[关键词] 加味四妙方; 高尿酸血症; 痛风性关节炎; 黄嘌呤氧化酶; 白细胞介素

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)13-0129-05

[收稿日期] 20131104(011)

[基金项目] 江苏省教育厅高校产业化推进项目(JH09-32)

[第一作者] 曾宛平,在读硕士,从事中药药理研究, Tel:13814087604, E-mail:keikal26@gmail.com

[通讯作者] *徐立,教授,硕士生导师,从事心血管及代谢性疾病研究, Tel:025-85811247, E-mail:xuliglp@126.com

- [3] Sutherland G R, McNaughton B. Memory trace reactivation in hippocampal and neocortical neuronal ensembles [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2000, 10 (2):180.
- [4] Chee M W, Chuah Y M. Functional neuroimaging and behavioral correlates of capacity decline in visual short-term memory after sleep deprivation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(22):9487.
- [5] Kahn-Greene E T, Killgore D B, Kamimori G H, et al. The effects of sleep deprivation on symptoms of psychopathology in healthy adults [J]. *Sleep Med*, 2007, 8(3):215.
- [6] 顾晓苏, 顾永健, 施建生, 等. 刺五加皂苷对大鼠海马脑片长时程增强效应的影响 [J]. *江苏医药*, 2005, 31 (5):373.
- [7] 韩春霞, 李廷利, 郭冷秋. 刺五加水煎剂改善睡眠作用研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2007, 25(10):2084.
- [8] 韩春霞, 李廷利, 郭冷秋. 刺五加根水提液对大鼠睡眠时相的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2007, 23 (5):148.
- [9] 张茹, 李廷利, 刘晓岩, 等. 刺五加对睡眠剥夺大鼠学习记忆及海马 LTP 的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2011, 27(1):63.
- [10] Walker M P. The role of sleep in cognition and emotion [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1156(3):168.
- [11] Lisa Marshall, Jan Born. The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation [J]. *Trends Cogn Sci*, 2007, 11(10):442.
- [12] Guan Z, Peng X, Fang J. Sleep deprivation impairs spatial memory and decreases extracellular signal regulated kinase phosphorylation in the hippocampus [J]. *Brain Res*, 2004, 1018 (1):38.
- [13] Palchykova S, Winsky-Sommerer R, Meerlo P, et al. Sleep deprivation impairs object recognition in mice [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2006, 85 (3):263.
- [14] Eun Young Kim, Ghada S Mahmoud, Lawrence M Grover. REM sleep deprivation inhibits LTP *in vivo* in area CA1 of rat hippocampus [J]. *Neurosci Lett*, 2005, 388 (3):163.

[责任编辑 聂淑琴]