

专家述评

## 突触可塑性与长时程增强现象的研究进展

韩太真

(西安交通大学医学院生理学教研室,陕西西安 710061)

**摘要:**长时程增强(LTP)是突触传递功能可塑性的重要表现形式,是研究学习与记忆的细胞模型。长持续LTP(LL-LTP)是进行长时记忆研究的细胞模型。近年来的研究资料表明,静寂突触转化为功能性突触可能是LTP维持的重要机制。LTP形成后,可以因生理性刺激或外源性刺激而出现反转。由于LTP具有可反转性和反转输入通路的特异性,采用特异电刺激干预成瘾记忆,以创建不损伤正常脑功能的特异的“成瘾记忆丧失疗法”是我们追寻的目标。

**关键词:**突触可塑性;长时程增强;静寂突触;LTP反转;成瘾记忆

中图分类号:Q426 文献标识码:A 文章编号:1671-8259(2005)04-0305-04

### Progress in research of synaptic plasticity and long-term potentiation

Han Taizhen

(Department of Physiology, Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

**ABSTRACT:** Long-term potentiation is an important form of synaptic plasticity and a cellular model for study of learning and memory. Long-lasting long-term potentiation is also a cellular model used in the research of long-term memory. The transformation from silent synapses to the functional ones is probably the important mechanism for the LTP maintenance. After induction, the LTP could be reversed by the physiological or artificial stimulations. Owing to the reversibility of LTP and its input-specific characteristics, it is reasonable to interfere specifically the addiction memory with particular deep brain electrical stimulation without damaging the brain functions.

**KEY WORDS:** synaptic plasticity; long-term potentiation; silent synapse; reversal of LTP; addiction memory

突触是神经系统内进行信息传递的结构基础。突触在其结构以及功能方面的可变性被称为突触可塑性。突触可塑性与神经系统的发育、损伤后的修复以及学习记忆等重要脑功能的完成密切相关;而在条件刺激下诱发的突触传递功能的长时程改变,即长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程压抑(long-term depression, LTD)是突触传递功能可塑性的重要表现形式,也是研究学习与记忆的重要的细胞模型。

#### 1 神经系统的突触与突触可塑性

人类大脑由大约  $10^{11}$  个神经细胞(神经元)和 10 倍于此的神经胶质细胞组成。数量庞大的神经元相互接触进行信息传递,是神经系统完成各种功能的基础。一个神经元与另一个神经元接触并进行信息传递的特殊部位称为突触。一个神经元的分支平均与其他神经元形成 1 000 个突触连接;而一个神经元也

可接收大约 10 000 个来自其他部位神经元的传入。所以一般认为,脑内大约有  $10^{14} \sim 10^{15}$  个突触。由于神经系统内的信息传送过程,在同一神经元内是在轴突(由此形成神经纤维)上进行的,在神经元之间则必须通过突触;又由于突触结构与功能的复杂性,以及影响信息在突触处整合的因素很多,因而信息经过突触后会产生不同的效应。同时,在传送信息的过程中突触本身的结构和功能又可发生变化,此即活动依赖性的突触可塑性。突触可塑性包括结构和功能两方面,突触形态结构的可塑性表现为突触活性区数量与面积的改变、突触间隙的变化以及各种亚细胞结构的改变等;突触功能的可塑性主要表现为突触传递功能的增强或减弱。而对机体活动造成直接影响的是突触(信息传递)功能的可塑性。突触可塑性是神经系统可塑性的主要的和关键的内容。

神经系统的可塑性对于完成其功能十分必要,神经系统许多重要功能的完成(如学习与记忆)大多以突触可塑性为基础。因此,近几十年来,突触可塑性的研究一直受到国际神经科学界的高度重视。

收稿日期:2005-04-05 修回日期:2005-05-12  
基金项目:国家自然科学基金项目资助(30170310)  
作者简介:韩太真(1944-),女(汉族),教授,博士生导师,研究方向:学习与记忆的神经机制。

## 2 LTP现象及其形成机制

**2.1 LTP** LTP一般是指在条件刺激(多为较高频率的强直刺激)后,相同的测试刺激所引起的诱发突触反应长时间(一般长于半小时)明显增大的现象。这种突触反应在不同的实验条件下可以有不同的表现形式,如可以是场电位、群体兴奋性突触后电位、群体锋电位、兴奋性突触后电位(EPSP)或电流(EPSC)等。

LTP的全过程包括诱导和维持两个阶段,一般称其为诱导期和维持期(或表达期)。诱导期是指强直刺激后诱发反应逐渐增大直至达最大值的发展过程,而维持期是指诱发反应达最大值之后的持续过程。由于不同脑区的LTP或同一部位不同刺激参数引起的LTP,它们的诱导期与维持期的时间长短并不相同,所以一般又将LTP形成早期(半小时左右)称为早时相LTP(early-phase LTP, E-LTP),将其后的阶段称为晚时相LTP(late-phase LTP, L-LTP)。关于E-LTP和L-LTP在时间的划分上并不十分严格,这与不同研究单位使用的标准不完全相同或在不同脑区获得的研究结果并非完全一致有关。研究发现,LTP的诱导期与维持期有着不同的形成机制<sup>[1]</sup>。

**2.2 LTP的机制研究** 由于LTP是发生在突触部位的功能改变,所以它的形成机制研究主要指探讨参与其形成或调节的各种分子,包括参与形成的神经递质和受体,细胞内的信号转导机制,参与调节的神经递质、激素以及神经营养(细胞)因子等。使用分子生物学的研究技术探讨不同基因在LTP形成各阶段中的变化或作用,也是机制研究的重要内容。当探讨LTP的形成机制时,往往首先是从突触前机制或突触后机制进行分析。突触前机制是指引起突触传递功能增强的原因是由于突触前的变化,即在传入冲动相同的条件下,突触前释放更多的神经递质使突触传递功能增强。它的直接原因可以是由于每个囊泡的释放几率(probability of transmitter release, Pr)增加,或每个囊泡所含递质量的增加,或释放递质的位点(活性区)增加。突触后机制是指突触传递功能增强的原因是由于突触后的变化,即当突触前释放相同的神经递质时可引起突触后反应增强。其直接的原因主要是离子通道的效能改变。而离子通道功能改变的原因可以是相应受体的数量、亲和力的变化,也可以是突触后神经元内信号转导的变化改变了离子通道或受体的数量与功能等。因此,关于LTP形成的突触后机制,研究的范围十分广泛,涉及到从膜受

体的转移到基因表达的各个过程与多种分子<sup>[2]</sup>。LTP形成机制的研究经常使用脑片膜片钳技术,这是因为脑片标本可提供与在体相似的突触结构与神经环路,膜片钳技术是研究突触电流和电位变化的理想技术。

**2.3 静寂突触(silent synapses)及其转化在LTP维持中的作用** 近年来关于静寂突触转化在LTP维持中具有重要作用的研究报道引起广泛关注。

**2.3.1 静寂突触** 研究发现,在神经系统发育早期,有些突触对于突触前的传入不能产生可测量的反应,这些被称为“聋的、哑的以及悄悄声的”(deaf, mute and whispering)突触即为静寂突触<sup>[3,4]</sup>。有研究报道,刚出生的大鼠海马CA1区静寂突触的比例可高达80%,在发育过程中静寂突触的数量逐渐减少。在生后10~18d时,这种突触的比率大约为61%<sup>[5]</sup>。而到两月龄时其比例降低到30%左右。一般认为,静寂突触转化为功能突触不仅是神经系统发育中的重要现象,也是LTP维持的重要机制。突触前、后静寂突触的转化分别在LTP维持早期和晚期发挥重要作用<sup>[6]</sup>。而研究最先关注的是突触后静寂突触。

**2.3.2 突触后静寂突触** 中枢神经系统内的快速突触传递,主要是由谷氨酸介导的兴奋性突触完成的。即突触前释放的谷氨酸作用于突触后的离子型谷氨酸受体,产生快的与慢的兴奋性突触后电位。离子型谷氨酸受体主要是N-甲基-D-天门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体和 $\gamma$ -氨基-3-羧基-5-甲基恶唑-4-丙酸( $\gamma$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid, AMPA)受体,二者的功能型均分布在兴奋性突触的突触后致密区。AMPA受体的主要功能是介导快速的突触传递,是神经系统进行正常信息传递所必须的;而NMDA受体的激活主要是触发不同形式的突触可塑性,其中包括LTP的诱导。但是在中枢神经系统的发育过程中,以上两型谷氨酸受体的表达有着不同的时间特征,而神经系统的正常发育取决于突触后膜两型受体的合理适时表达。

近年来电生理学与形态学的研究表明,在神经系统发育早期,大部分的兴奋性突触在突触后膜上实际只分布有NMDA受体,而没有AMPA受体。这种发育不成熟的突触不具有正常的信息传递功能,属于突触后静寂突触。因为在静息膜电位时,NMDA受体耦联的离子通道被 $Mg^{2+}$ 所阻塞,突触前释放的谷氨酸与突触后的NMDA受体结合,并不能引起钙离子和钠离子的内流,不能产生EPSC或EPSP。而只有当突触后膜去极化, $Mg^{2+}$ 被移开时,NMDA受体才具有突触传递的功能。随着发育过程,这些未成熟

的静寂突触获得了功能性的 AMPA 受体后,便具有了正常突触传递的功能。静寂突触转化为成熟的功能性突触,是脑内神经元回路在生后发育过程中的共同特征<sup>[7]</sup>。此外,在研究 LTP 形成机制时发现,LTP 的维持往往伴随有突触后膜 AMPA 受体的增多,即也有突触后静寂突触转化为功能性突触的机制的参与。

LTP 形成过程中 AMPA 受体快速插入到突触后位点的假设,近年来已被大量实验所证实。在研究 LTP 维持与表达机制时发现,随着 LTP 的形成,非突触部位的 AMPA 受体可移动到突触部位并插入到突触后膜上。将海马脑片的 AMPA 受体亚单位用绿色荧光蛋白进行标记,并用光学方法观察后发现,绿色荧光蛋白标记的亚单位在静息时主要集中在树突柄,较少存在于树突棘(形成突触后成分),且在未接受刺激时很少移动;而给予高频刺激诱发 LTP 后,绿色荧光蛋白就会出现于树突棘上<sup>[8]</sup>。因此,AMPA 受体在静寂突触上的重新分布被认为是 LTP 维持或表达的突触后机制之一。

**2.3.3 突触前静寂突触** 突触前静寂突触是指突触后对传入冲动无反应的原因在于突触前释放的神经递质不足。在功能正常的突触,当使用膜片钳技术实行电压钳制而记录诱发突触电流时,可以在不同的膜电位水平记录到 EPSC。EPSC 的大小取决于突触释放的量子数,以及释放每个量子的效能。其中,量子数又取决于突触的功能性释放位点数与囊泡的释放几率;量子效能取决于突触前每个量子的大小,以及突触后受体的数量与功能。如果突触后受体的功能正常,而单一量子所含的递质过少,不能引起突触后产生可测量的 EPSC。这种突触前静寂突触又称为“低囊泡含量型突触前静寂突触”;如果囊泡释放几率等于零或几乎等于零,那么这种突触前静寂突触又称为“低释放几率型突触前静寂突触”<sup>[6]</sup>。无论哪种突触前静寂突触,均可在 LTP 形成后转化为功能性突触。

### 3 长持续 LTP (long-lasting long-term potentiation, LL-LTP) 的研究及其应用

**3.1 LL-LTP 的提出及其诱发条件** 如上所述,在探讨 LTP 的形成机制时,研究者一般根据 LTP 的持续时间将各种条件下形成的 LTP 分为 E-LTP 和 L-LTP。这种分类方法主要是考虑不同时相的 LTP 有着不同的维持机制,但没有考虑诱导条件在其中发挥的作用。1991 年 Nikolaev 等人观察了不同刺激参数对整体动物 LTP 维持时程的影响。研究发现,高

频强直刺激诱导的 LTP 维持时间长,而低频刺激诱导的 LTP 维持时间短;他们将持续时间长于 3 h 的 LTP 称为 LL-LTP<sup>[9]</sup>。

自 LTP 被发现以来,在 30 多年的时间里,大量的研究证实 LTP 与记忆形成的分子机制有高度的一致性,LTP 已被广泛地认为是研究记忆的最佳细胞模型<sup>[10]</sup>。另外,对于 LTP 饱和特性的研究发现,当海马的 LTP 饱和时,可明显损害大鼠的空间学习<sup>[11,12]</sup>。这一发现进一步肯定了 LTP 作为学习记忆替代模型的重要研究价值。近年来又有研究报道,特定的高频刺激作用于大鼠的齿状回可以引起非常稳定的 LL-LTP,在整体动物诱导的 LL-LTP 可以持续几个月,甚至可长达一年<sup>[10]</sup>。基于研究发现的 LL-LTP 特征,犹如 LTP 作为研究学习记忆的细胞模型一样,LL-LTP 也被作为研究长时记忆的细胞模型<sup>[10,13]</sup>,被用于探讨长时记忆的巩固和维持。但是由于 LL-LTP 研究所需的实验时间长,维持研究标本在长时间内具有良好状态和稳定的兴奋性比较困难,所以关于 LL-LTP 的研究资料较少。

近年来,本实验室在国家自然科学基金项目和西安交通大学重点培植项目的支持下,对成年大鼠海马和发育大鼠视皮层脑片标本的 LL-LTP 形成规律与特征进行了观察。研究发现,在发育大鼠的视皮层脑片标本上,所使用的高频和低频强直刺激均可一次性引起 LL-LTP。其中使用低频强直刺激参数诱导的 LL-LTP 为 NMDA 受体依赖性的。双脉冲比率测定的方法表明,所用低频强直刺激参数诱导的 LL-LTP 的维持机制主要是突触前递质释放概率的增加。由此提示该参数诱导的 LL-LTP 维持机制可能主要是突触前的。所使用的高频刺激也是视皮层 LL-LTP 诱导的适宜参数,但该参数诱导产生的 LL-LTP 伴随有平均突触活性区面积增大等超微结构的改变,表明它所诱导的 LL-LTP 的维持机制主要是突触后的<sup>[14-16]</sup>。

本实验室在成年海马 CA1 区的研究表明,当刺激频率与总脉冲数均相同而脉冲的组合形式不同时,其诱导海马 LL-LTP 的效能完全不同<sup>[17]</sup>。虽同为高频强直刺激,单串与多串刺激诱导效果不同。多串刺激可一次性诱导出持续时间长于 3h 的 LL-LTP。这些研究结果提示,刺激脉冲的不同组合形式可能具有不同的生理效应。此外研究还发现成年大鼠海马 CA1 区 LTP 的诱导参数具有性别二态性,雄性大鼠能够对较为广泛的强直刺激发生有效反应<sup>[18]</sup>。

在神经系统内,神经纤维上传导的动作电位(尤其是其主要成分锋电位)是传递信息的重要载体。由

于动作电位的“全或无”特性,同一神经纤维上传输的不同信息实际上编码在动作电位的不同排列组合形式中。因此,研究不同刺激形式对于特定神经生理过程的影响,是神经科学研究中的基本问题<sup>[19]</sup>。近年来,一个新的观点越来越引起神经科学界的关注,即神经系统内输送的信息是编码在锋电位的精细时程排列中,而并非编码在锋电位的平均频率上<sup>[20]</sup>。这一神经科学的新进展是对本实验室研究结果和结论的有力支持。鉴于使用同样的低频强直刺激参数在海马诱导出LTD,而在视皮层却能诱导产生LL-LTP,由此表明了不同脑区对诱导产生LL-LTP的强直刺激参数的敏感性不同。

**3.2 LL-LTP 的反转** 以往有研究发现,在LTP形成后,可以被后续的外来刺激所反转(reversal)<sup>[21]</sup>,这一现象也称为去强化作用。而引起LTP反转的外源性刺激具有输入的通路特异性<sup>[22]</sup>。研究还发现,LTP形成后或突触修饰后的反转不仅可由外源性刺激引起,也可以是生理性活动所触发的脑内的自然过程。如成年大鼠海马部位形成的活动依赖性LTP,可因为动物进入一个新环境而被反转<sup>[23]</sup>。但是,较多的研究资料显示,LTP的反转只出现于LTP的早时相。即一般在LTP诱导后很短时间内(10 min~30 min),在同一输入通路上施加低频刺激时才能引起其反转。普遍认为,L-LTP或LL-LTP形成后,很难被外源性的刺激所反转。但近年来有研究报道,当高频刺激在整体大鼠上引起稳定的LTP后,如果从第14天开始让动物反复暴露在一个内容丰富的环境中,已形成的、稳定的LL-LTP仍可以被反转<sup>[24]</sup>。本实验室近来的研究发现,在成年大鼠的海马脑片标本上,当外源性电刺激诱导出LTP 1 h后,在同一刺激通路施加特定的强直刺激,可使已形成的LTP发生反转;并且,当使用代谢性谷氨酸受体的拮抗剂后,这种反转的时程可以被延长。

### 3.3 利用LL-LTP反转特征干预成瘾记忆的设想

近年来的研究表明,药物成瘾和学习记忆都依赖于某些共同的神经生物学机制,由相同的神经营养因子调节,并通过某些共同的细胞内信号转导过程<sup>[25,26]</sup>。从而使药物成瘾被纳入了学习与记忆的研究范畴,称其为成瘾记忆<sup>[27]</sup>。因此,利用学习记忆研究领域的重要成果,对药物成瘾进行形成机制的探讨并寻找干预措施,可能会找到解决药物成瘾这一世界难题的捷径。另一方面,由于成瘾记忆与正常的记忆有着几近相同的分子机制,如果采用一般性干扰成瘾记忆的常规措施(如使用对抗记忆形成的受体拮抗剂或相关基因的敲除或敲入),不能避免同时对正常记忆功能的

干扰和损害。某些试行的“特殊性”干预措施,如穴位电针戒毒,颅脑手术戒毒等,也有诸如特异性不强或破坏正常脑功能等明显弊端。所以,寻找一种实用、有效、无创伤的治疗和干预措施,特异性地干扰或消除成瘾记忆而不影响其他正常脑功能,成为神经科学工作者追求的一个理想目标。

王浩然等<sup>[28]</sup>曾经在综述了“药物成瘾及成瘾记忆的研究现状”后指出:“对成瘾记忆机制的阐明,将为成瘾研究打开重要的突破口,并为其治疗开辟新的途径,如成瘾的‘记忆丧失疗法’”。我们认为,是否能对成瘾记忆进行特异性干预应该是判定“记忆丧失疗法”功效的关键所在。

根据“成瘾记忆属于长时记忆”,“LL-LTP可作为研究长时记忆的细胞模型”,“不同脑区的LL-LTP诱导具有不同的适宜刺激参数”,以及“LL-LTP具有可反转性和反转输入通路的特异性”等一系列神经科学的重要成果,采用特异电刺激干预成瘾记忆,以创建不损伤正常脑功能的特异的“成瘾记忆丧失疗法”是我们追寻的目标。

#### 参考文献:

- [1] Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long term potentiation in the hippocampus [J]. Nature, 1993, 361(6407): 31-39.
- [2] Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science [M]. Forth Edition. New York: McGraw-Hill Companies in USA, 2000. 1260-1265.
- [3] Voronin LL, Cherubini E. “Deaf, mute and whispering” silent synapses: their role in synaptic plasticity [J]. J Physiol, 2004, 557(part1): 3-12.
- [4] Xiao MY, Wasling P, Hanse E, et al. Creation of AMPA-silent synapses in the neonatal hippocampus [J]. Nat Neurosci, 2004, 7(3): 236-243.
- [5] Liao D, Hessler NA, Mallnow R. Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice [J]. Nature, 1995, 375(6530): 400-404.
- [6] Voronin LL, Cherubini E. “Presynaptic silence” may be golden [J]. Neuropharmacology, 2003, 45(4): 439-449.
- [7] Shi SH, Cheng T, Jan LY, et al. The immunoglobulin family member dendrite arborization and synapse maturation 1 (Dasm1) controls excitatory synapse maturation [J]. Proc Natl Sci USA, 2004, 101(36): 13346-13351.
- [8] Shi SH, Hayashi Y, Petralia RS, et al. Rapid spine delivery and redistribution of AMPA receptors after synaptic NMDA receptor activation [J]. Science, 1999, 284(5421): 1811-1816.
- [9] Nikolaev E, Tischmeyer W, Krug M, et al. C-fos protooncogene expression in rat hippocampus and entorhinal cortex following tetanic stimulation of the perforant path [J]. Brain Res, 1991, 560(1-2): 346-349.

间的基因序列为模板人工合成寡核苷酸链 Oligo a、Oligo b、Oligo c、Oligo d 和 Oligo e 作 EMSA,放射显影后发现 Oligo e 组有明显的特异性阻滞带出现。因为寡核苷酸链结合上核蛋白,所以整个结合物分子就要比原寡核苷酸链分子量要大的多。在同一电场中结合有核蛋白的寡核苷酸探针的泳动速度就要比原寡核苷酸探针慢。这样加入核蛋白后,在有核蛋白结合位点的寡核苷酸探针显影片中我们就看到一条明显滞后的显影带出现。因此可以断定在寡核苷酸探针 Oligo e 上有核蛋白的结合位点(即潜在调控因子结合位点)。基于这点,先针对这段区域中有可能有调控活性的因子(ATF、SP 及 AP1)的结合位点作相应的突变,再以突变后质粒做转染。因为当调控因子特异性的结合位点突变以后,核内的调控因子不能与这段调控序列结合从而失去调节下游基因表达的作用。我们发现 AP1 结合位点突变后质粒转染活性为 0.034 75,与未做突变的质粒转染活性相比降低很明显,由此可以初步断定 AP1 因子是 PPAR 的一个增强子。因为在本实验中 PPAR 调控序列其他调控因子特异性的结合位点的突变并没有引起下游基因表达的变化,只有 AP1 结合位点序列突变后引起下游基因表达的明显降低。这说明 AP1 因子可以与 PPAR

调控序列结合并能增强下游基因的表达。

本实验结果首次显示 AP1 因子对 PPAR 的表达有增强作用。但 AP1 因子对 PPAR 调节作用的机理、还存在有哪些辅助因子以及有何调节作用则有待进一步的研究。

#### 参考文献:

- [1] Michalik L, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: three isotypes for a multitude of functions [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 1999, 10(6): 564 - 570.
  - [2] Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators [J]. *Nature*, 1990, 347(6294): 645 - 650.
  - [3] Tan NS, Michalik L, Di-Poi N, et al. Essential role of Smad3 in the inhibition of inflammation-induced PPARbeta/delta expression [J]. *EMBO J*, 2004, 23(21): 4211 - 4221.
  - [4] Oliver WR, Shenk JL, Snaith MR, et al. A selective peroxisome proliferator-activated receptor delta agonist promotes reverse cholesterol transport [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(9): 5306 - 5311.
  - [5] Oberfield JL, Collins JL, Hohnes CP, et al. A peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand inhibits adipocyte differentiation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(11): 6102 - 6126.
- (编辑 卓选鹏)
- 
- (上接第 308 页)
- [10] Abraham WC, Williams JM. Properties and mechanisms of LTP maintenance [J]. *Neuroscientist*, 2003, 9(6): 463 - 474.
  - [11] Moser EI, Krobot KA, Moser MB, et al. Impaired spatial learning after saturation of long-term potentiation [J]. *Science*, 1998, 281(5385): 2038 - 2042.
  - [12] Moser EI, Moser MB. Is learning blocked by saturation of synaptic weights in the hippocampus? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1999, 23(5): 661 - 672.
  - [13] Woo NH, Nguyen PV. "Silent" metaplasticity of the late phase of long-term potentiation requires protein phosphatases [J]. *Learn Mem*, 2002, 9(4): 202 - 213.
  - [14] Pan B, Yang DW, Han TZ. Different effects of 2 and 100 Hz tetanus on the expression of long-lasting long-term potentiation in rat visual cortical slices [J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2004, 56(4): 451 - 454.
  - [15] Pan B, Han TZ. Changes of synaptic structure after long-lasting LTP induced by 2Hz and 100 Hz tetanus in the developing rat visual cortical slices [J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2005, 57(1): 77 - 82.
  - [16] Pan B, Yang DW, Han TZ. Changes in the paired-pulse ratio after long-term potentiation induced by 2- and 100-Hz tetanus in rat visual cortical slices [J]. *Brain Res*, 2004, 1021(1): 146 - 150.
  - [17] 杨东伟,潘斌,韩太真. 强直刺激的脉冲串间隔在 LTP 的诱导中的重要作用 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2005, 26(1): 8 - 11.
  - [18] Yang DW, Pan B, Han TZ, et al. Sexual dimorphism in the induction of LTP: Critical role of tetanizing stimulation [J]. *Life Sci*, 2004, 75: 119 - 127.
  - [19] Wu LG. Kinetic regulation of vesicle endocytosis at synapses [J]. *TINS*, 2004, 27(9): 548 - 554.
  - [20] VanRullen R, Guyonneau R, Thorpe SJ. Spike times make sense [J]. *TINS*, 2005, 28(1): 1 - 4.
  - [21] Hesse GW, Teyler TJ. Reversible loss of hippocampal long term potentiation following electroconvulsive seizures [J]. *Nature*, 1976, 264(5586): 562 - 564.
  - [22] Staubli U, Chun D. Proactive and retrograde effects on LTP produced by theta pulse stimulation: mechanisms and characteristics of LTP reversal in vitro [J]. *Learn Mem*, 1996, 3(2-3): 96 - 105.
  - [23] Zhou Q, Poo MM. Reversal and consolidation of activity-induced synaptic modifications [J]. *TINS*, 2004, 27(7): 378 - 383.
  - [24] Abraham WC, Logan B, Greenwood JM, et al. Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(21): 9626 - 9634.
  - [25] Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction [J]. *Neuropharmacology* 2004, 47(suppl. 1): 24 - 32.
  - [26] Nestler EJ. Neurobiology: Total recall- the memory of addiction [J]. *Science*, 2001, 292(5525): 2266 - 2267.
  - [27] Nestler EJ. Common molecular and cellular substrates of addiction and memory [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2002, 78(3): 637 - 647.
  - [28] 王浩然,高祥荣,韩济生,等. 药物成瘾及成瘾记忆的研究现状 [J]. *生理科学进展*, 2003, 34(3): 202 - 206.
- (编辑 韩维栋)