

## 脑内 $\gamma$ -氨基丁酸水平对学习记忆的影响<sup>1</sup>

张士善、朱桐君、张丹参、陈醒言 (温州医学院药理教研室, 温州 325003)

**提要** 采用小鼠跳台法,于训练前3 min先 icv GABA 0.1  $\mu$ g, 或1.5 h前 ip AOAA 20 mg/kg, 对记忆获得均有明显损害作用。GABA和AOAA合用有明显协同。然而,于训练前3.5 h先 ip 盐酸氨基脲(SCZ) 110 mg/kg, 对樟柳碱造成的记忆获得不良则有明显改善作用。当SCZ与GABA合用时表现轻度拮抗。以上结果表明脑内GABA水平提高对于学习记忆有负性调节作用。

**关键词**  $\gamma$ -氨基丁酸; 氨基氧乙酸; 氨基脲; 记忆; 学习

脑内重要神经递质 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)在中枢神经系统的调节作用日益受到重视。对于学习记忆的影响,虽然早在10年前有过报道<sup>(1,2)</sup>,但意见不一致,近几年才见报告GABA受体拮抗剂荷包牡丹碱(bicuculline)有改善记忆巩固作用<sup>(3)</sup>。GABA释放剂巴氯芬(baclofen)

1987年9月17日收稿 1988年10月21日接受

<sup>1</sup> 国家自然科学基金资助项目 No 3861216

有损害记忆作用<sup>(4)</sup>。本文采用直接和间接地改变脑内 GABA 水平,以观察对记忆获得过程的影响。

### Materials and methods

昆明种小鼠 258 只,体重  $20.7 \pm SD 1.4$  g, ♀♂兼用。

实验采用跳台法。装置为  $12 \times 12 \times 30$  cm 深色有机玻璃板制长方盒,分成 5 格,盒底铺有粗铜丝,间距 0.5 cm,每格放一直径 4.5 cm 高 4.5 cm 橡皮垫作为跳台。此盒可同时试验 5 只小鼠。铜丝通电,电压 38 V。

d1 训练前给药,然后将小鼠放在跳台上,观察 5 min 内跳下次数,如果训练时 5 min 内跳下次数为 0 者则予剔除。24 h 后,测试记忆成绩,即 5 min 内跳下次数,称为错误次数,然后求各组平均值及 SD,并作 *t* 值显著性检验。

icv 注射部位是两耳根前缘联线中点右侧 2 mm 处,深 2 mm,注射液容量 5  $\mu$ l。

以训练前 10 min 先 ip 樟柳碱 5 mg/kg 作为造成记忆获得不良的模型。

GABA (上海试剂三厂);氨基氧乙酸 (AOAA, 上海药物研究所合成);盐酸氨基脒 (semicarbazide, SCZ, AR, 少云中学校办厂出品);溴氢酸樟柳碱(成都第一制药厂)。以上均用生理盐水配制。

### Results

**GABA icv 对小鼠记忆获得的影响** 在训练前 3 min 给正常和樟柳碱处理的小鼠 icv GABA 0.1  $\mu$ g, 在 24 h 后测验记忆成绩,结果与生理盐水组相比,均有非常显著差异,表明 GABA 对记忆获得有损害作用,并与樟柳碱的记忆损害有明显协同。

**AOAA 对小鼠记忆获得的影响** 于训练前 1.5 h 先 ip AOAA 20 mg/kg, 24 h 后记忆成绩与生理盐水组相比,有明显损害作用。并能明显加强樟柳碱的损害作用。证明提高脑内

GABA 水平对记忆产生不良后果。

**SCZ 对小鼠记忆获得的影响** 对樟柳碱处理的小鼠,于训练前 3.5 h 先 ip SCZ 110 mg/kg, 24 h 后测验记忆成绩,显示 SCZ 对樟柳碱造成的记忆获得不良有明显改善作用。

**AOAA 及 SCZ 分别与 GABA 合用的关系** 为进一步证明脑内 GABA 水平对记忆的影响,分别以 AOAA 及 SCZ 与 GABA 合用,各药剂量、给药途径和时间均与以上实验相同,结果单用 GABA icv 注射有一定损害记忆获得作用, AOAA 则可明显加强 GABA 的作用; SCZ 有轻度拮抗作用。

Tab 1. Effects of  $\gamma$ -aminobutylic acid (GABA 0.1  $\mu$ g icv), aminooxyacetic acid (AOAA 20 mg/kg ip) and semicarbazide (SCZ 110 mg/kg ip) on memory of mice in step-down test.  $\bar{x} \pm SD$ . \* $P > 0.05$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$  vs NS+NS, † $P < 0.05$ , †† $P < 0.01$  vs NS+A. Saline (NS); Anisidine (A) 5 mg/kg ip.

Drugs	n	Memory errors	
		Learning	Testing
NS+NS	12	2.3 $\pm$ 1.4	1.1 $\pm$ 0.8
A+NS	12	2.9 $\pm$ 1.6*	2.5 $\pm$ 1.2***
NS+GABA	12	2.3 $\pm$ 0.8*	2.4 $\pm$ 1.2***
A+GABA	12	2.8 $\pm$ 1.2*	3.4 $\pm$ 1.6***
NS+NS	18	2.6 $\pm$ 1.4	0.7 $\pm$ 1.0
NS+A	20	2.5 $\pm$ 1.1*	2.1 $\pm$ 1.4***
AOAA+NS	18	2.9 $\pm$ 1.3*	2.0 $\pm$ 1.4***
AOAA+A	22	2.4 $\pm$ 2.4*	2.9 $\pm$ 2.4***
NS+NS	21	2.6 $\pm$ 1.5	1.0 $\pm$ 1.3
NS+A	17	4.2 $\pm$ 2.1***	3.1 $\pm$ 1.4***
SCZ+NS	19	2.1 $\pm$ 0.9*	1.1 $\pm$ 1.2*
SCZ+A	20	2.2 $\pm$ 1.5††	2.1 $\pm$ 1.4***††
NS+NS	15	1.9 $\pm$ 1.3	1.5 $\pm$ 1.0
NS+GABA	15	1.6 $\pm$ 2.6*	2.5 $\pm$ 1.7*
AOAA+GABA	11	1.0 $\pm$ 0**	3.9 $\pm$ 1.8***
SCZ+GABA	14	2.6 $\pm$ 1.6*	2.1 $\pm$ 1.4*

### Discussion

AOAA 是一种 GABA 转氨酶抑制剂,可使 GABA 代谢受阻,给小鼠 ip 18 mg/kg, 1.5 h

后使脑内 GABA 含量增加 2.18 倍<sup>(5)</sup>。ip AOAA 25 mg/kg, 1 h 后脑内 GABA 水平增加 1.77 倍<sup>(6)</sup>。SCZ 为谷氨酸脱羧酶抑制剂, 可使 GABA 合成减少。文献报道<sup>(6)</sup> ip SCZ 125 mg/kg, 5 h 后脑内 GABA 含量减少为对照组的 67.8%, 此剂量已使部分动物发生惊厥, 一般其惊厥均发生于给药后 3 h 20 min 左右。为避免惊厥对学习记忆的影响, 本文将 SCZ 剂量减为 110 mg/kg, 于给药后 3.5 h 进行训练。此种剂量偶有个别动物出现惊厥者予以剔除。

樟柳碱已被公认作为一种记忆获得障碍的工具药<sup>(7)</sup>。因此本文首先在该种药物造成的病理模型上进行实验, 上述两种处理分别足以保证脑内 GABA 含量的明显升高或降低, 通过实验表明对学习记忆恰好有相反的影响, 这与直接 icv GABA 的结果又相吻合。其次, 在正常动物也观察到 AOAA 及 SCZ 分别与外源性 GABA 有协同和拮抗, 由此可以说明脑内抑制性递质 GABA 对学习记忆是一种不良因素, 与 Katz 报告<sup>(2)</sup> AOAA 处理的大鼠缺乏巩固记忆作用是一致的。

另外, 考虑到与增强 GABA 能神经功能有关的苯二氮䓬类药物安定, 可引起暂时性记忆缺失的事实<sup>(8)</sup>, 可能与 GABA 的上述效应存在着某些微妙的密切联系。

*Acta Pharmacologica Sinica* 1989 Jan; 10 (1) : 10-12

## Effects of cerebral GABA level on learning and memory<sup>1</sup>

ZHANG Shi-Shan, ZHU Tong-Jun, ZHANG Dan-Shen, CHEN Xing-Yan

(Department of Pharmacology, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325003)

**ABSTRACT** In step-down tests, icv GABA 0.1  $\mu$ g (3 min before training) or ip aminooxyacetic acid 20 mg/kg (1.5 h before training) both significantly impaired memory acquisition in mice. But semicarbazide (ip 110 mg/kg 3.5 h before training), an inhibitor of GABA synthesis, improved the anisodine-induced impairments of learning. The effects of GABA was also enhanced by

## References

- 1 Ishikawa K, Saito S. Effect of intraventricular  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) on discrimination learning in rats. *Psychopharmacology* 1978; 56 : 127
- 2 Katz RJ, Liebler L. GABA involvement in memory consolidation: evidence from posttrial amino-oxyacetic acid. *Ibid* 1978; 56 : 191
- 3 Ionkov D, Georgiev V. Memory effects of GABAergic antagonists in rats trained with two-way active avoidance tasks. *Acta Physiologica Pharmacologica Bulgarica* 1985; 11(2) : 44
- 4 Swartzwelder HS, Tilson HA, McLamb RL, Wilson WA. Baclofen disrupts passive avoidance retention in rats. *Psychopharmacology* 1987; 92 : 398
- 5 Yue W, Zhang SS. Mechanism of the anticonvulsant effect of propranolol. *Acta Pharm Sinica* 1984; 19 : 16
- 6 Yoneda Y, Takashima S, Kuriyama K. Possible involvement of GABA in morphine analgesia. *Biochem Pharmacology* 1976; 25 : 2669
- 7 Zhang JT, Saito H. Studies on susceptibilities to the amnesic effects of 12 chemicals on passive avoidance responses in mice: comparison between step down and step through tests. *Acta Pharm Sinica* 1986; 21 : 12
- 8 Haefely W, Polc P, Piere L, Schaffner R, Laurent JP. Neuropharmacology of benzodiazepines: synaptic mechanisms and neural basis of action. In: Costa E, ed. *The benzodiazepines from molecular biology to clinical practice*. NY : Raven, 1983 : 21-66

aminooxyacetic acid. The results suggest that the increase of cerebral GABA contents is unfavourable to learning and memory.

**KEY WORDS** GABA; aminooxyacetic acid; semicarbazide; memory; learning

<sup>1</sup>This work was supported by National Natural Science Foundation of China, No 3861216