

一些类似物作了构效测定也看到类似结果, 所以我们认为 DAVP₄₋₆ 没有表现出明显的促学习记忆效应, 可能提示了受体对这类肽的空间构象也有选择作用。进一步实验正在进行中。

REFERENCES

- 1 De Wied D. The influence of the posterior and intermediate lobe of the pituitary and pituitary peptides on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats. *Int J Neuropharmacol* 1965; 4 : 157
- 2 De Wied D. Long term effect of vasopressin on the maintenance of a conditioned avoidance responses in rats. *Nature* 1971; 232 : 58
- 3 Bohus B, Ader R, de Wied D. Effects of vasopressin on active and passive avoidance behavior. *Horm Behav* 1972; 3 : 191
- 4 Du YC, Liu RY, Chen ZF, Chen XF. Synthesis of DD-arginine vasopressin and its action on learning and memory. *Chin J Physiol Sci* 1986; 2 : 287
- 5 Walter R, Hoffman PL, Flexner JB, Flexner LB. Neurohypophysial hormones, analogs and fragments: Their effect on puromycin-induced amnesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72 : 4180
- 6 Burbach JPH, Kovacs GL, de Wied D, van Nispin JW, Greven HM. A major metabolite of arginine vasopressin in the brain is a highly potent neuropeptide. *Science* 1983; 221 : 1310
- 7 Gaffori OJW, de Wied D. Time-related memory effects of vasopressin analogues in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 25 : 1125
- 8 De Wied D, Gaffori O, Burbach JPH, Kovacs GL, van Ree JM. Structure activity relationship studies with C-terminal fragments of vasopressin and oxytocin on avoidance behaviors of rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 241 : 268
- 9 Liu RY, Hsu PH. Effects on learning and memory of electrolytic lesions of hippocampus in rats. *Zool Res* 1982; 3 : 385
- 10 Chen XF, Chen ZF, Liu RY, Du YC. Neonatal administrations of a vasopressin analog (DDAVP) and hypertonic saline enhance learning behavior in rats. *Peptides* 1988; 9 : 717
- 11 Swaab DF, Boer GJ. Neuropeptides and brain development Current perils and future potential. *J Dev Physiol* 1983; 5 : 67

中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1990 Mar; 11 (2) : 100-102

锌离子对吡拉西坦促小鼠记忆作用的拮抗¹

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

Antagonism of Zn²⁺ on nootropic action of piracetam in mice¹

ZHU Tong-Jun, CHEN Xing-Yan, PAN Jian-Chun, ZHANG Shi-Shan
(Department of Pharmacology, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325003, China)

ABSTRACT In mouse step-down test, the memory impairments of acquisition, consolidation and recognition were induced by anisodine,

chloramphenicol and ethanol, respectively. Piracetam 100 mg/(kg·d) ip for 5 d improved the anisodine-induced impairment of learning. ZnSO₄ 5 mg/(kg·d) po for 5 d did not improve the 3 impairments. Memory impairments were enhanced by a combined administration of ZnSO₄ and piracetam in these 3 models. These results were confirmed by Y-maze method in normal mice.

KEY WORDS piracetam; zinc; glutamates; learning; memory

Received 1989 Feb 24 Accepted 1989 Sep 26
¹Project supported by the National Natural Science Foundation of China, No 3861216

摘要 用小鼠跳台法, 分别以樟柳碱、氯霉素及乙醇造成记忆障碍。吡拉西坦 100 mg/(kg·d), ip, 5 d, 仅对樟柳碱所造成的记忆障碍有明显改善, 而硫酸锌

5 mg/(kg·d), po, 5 d, 对不缺 Zn^{2+} 小鼠的 3 种记忆缺损均无改善作用。当 Zn^{2+} 与吡拉西坦合用不论在那种实验均显著加强记忆损害, 此结果在正常小鼠“Y”电迷宫法也予证实。

关键词 吡拉西坦; 锌; 谷氨酸盐; 学习; 记忆

吡拉西坦(piracetam, 脑复康)是目前临床上肯定的促智药, 用放射配体结合试验证明与谷氨酸受体有较强的亲和力⁽¹⁾。缺 Zn^{2+} 严重影响学习和记忆⁽²⁾。但 Zn^{2+} 能抑制谷氨酸与大鼠海马膜受体的结合⁽³⁾。因此, $ZnSO_4$ 与吡拉西坦合用是否具有协同作用, 值得怀疑。本文利用跳台法及“Y”电迷宫分别对 3 种记忆损害实验模型及正常小鼠观察其合用的效果。

MATERIALS AND METHODS

昆明种小鼠 287 只, 体重 $22.4 \pm SD 1.5$ g, ♀♂兼用。实验采用跳台法⁽⁴⁾测定记忆能力。于训练前 10 min 给 ip 氢溴酸樟柳碱(anisodine hydrobromide 5 mg/kg)作为造成记忆获得(acquisition)不良的模型; 于训练后立即 ip 氯霉素 200 mg/kg 作为造成记忆巩固(consolidation)障碍的模型; 于测试前 20 min 给 ip 30% 乙醇 10 ml/kg 作为记忆再现(recognition)缺失的模型。

另用♂昆明种成年小鼠(1.5-2月龄), 以 DS-2 型“Y”电迷宫仪(浙江宁海白石药检仪器厂生产)进行学习试验⁽⁵⁾。小鼠每次受电击(30-40 V)后直接逃至安全区为正确反应, 反之为错误反应。先将小鼠放入“Y”电迷宫活动 2 min, 然后赶到 I 臂(起步区)停留 1 min 后, 分下列两项进行学习试验: A) 小鼠在 I 臂受电击到达安全区后停留 0.5 min, 然后取出放回原臂, 1 min 后给予再次电击, 达到连续 2 次直接逃至安全区。再以安全区作为起步区进行电击训练。当小鼠在 3 臂均达到连续 2 次直接逃至安全区(安全区方向确定为 I—II—III—I)再按下程序; B) 小鼠在 I 臂起步区停留 1 min 后给予电击, 逃至安全区 II 臂停留 1 min 后再以此区作为起步区给予电击, 依次连续循

环电击训练, 当达到 10 次中有 9 次正确反应, 在此以前所需试验的 A) 及 B) 项学习总次数为该鼠的学习成绩。

吡拉西坦(杭州民生制药厂); 硫酸锌(AR, 北京化工二厂); 氢溴酸樟柳碱(昆明制药厂); 氯霉素(河南安阳第一制药厂)。以上各药应用时均用生理盐水配制。

RESULTS

吡拉西坦和 Zn^{2+} 对小鼠记忆获得的影响
小鼠分 5 组, 第 1 组 ip 吡拉西坦 100 mg/kg, 第 2 组 po $ZnSO_4$ 5 mg/kg, 第 3 组同时 ip 吡拉西坦和 po $ZnSO_4$, 剂量同前; 第 4, 5 组 ip NS 每天 1 次, 连续给药 5 d, 于 d 5 给药后 1 h 进行训练, 并于训练前 10 min 第 1-4 组分别 ip 樟柳碱; 第 5 组 ip NS, 24 h 后测试记忆成

Tab 1. Effects of combined administration of piracetam (Pir, 100 mg/(kg·d) ip, 5 d) and $ZnSO_4$ 5 mg/(kg·d) po, 5 d on anisodine (Ani, 5 mg/kg ip)-, chloramphenical (Chl, 200 mg/kg ip)-, and ethanol (Eth, 30% 0.1 ml/10 g ip)-induced amnesia of mice in step-down test. $\bar{x} \pm SD$. * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs NS+Ani, NS+Chl, or NS+Eth. † $P < 0.05$, †† $P < 0.01$ vs Pir+Ani, Pir+Chl, or Pir+Eth. Saline (NS).

Drug	n	Memory errors	
		Learning	Testing
NS+NS	22	2.2±1.2	0.5±0.8
NS+Ani	15	4.9±3.2	1.8±1.3
Pir+Ani	24	4.8±2.4	0.7±0.8***
$ZnSO_4$ +Ani	18	5.4±2.5	1.1±0.9*
Pir+ $ZnSO_4$ +Ani	19	5.1±2.8	1.9±1.4††
NS+NS	20	2.3±1.2	0.3±0.6
NS+Chl	18	2.8±1.7	0.5±0.9
Pir+Chl	16	2.7±1.7	0.1±0.3*
$ZnSO_4$ +Chl	15	2.3±1.1	0.4±0.7*
Pir+ $ZnSO_4$ +Chl	18	2.7±1.9	0.4±0.6††
NS+NS	20	2.6±2.1	0.6±0.9
NS+Eth	20	2.4±1.7	1.8±1.3
Pir+Eth	22	2.7±1.6	1.1±1.1*
$ZnSO_4$ +Eth	20	2.6±2.1	1.2±1.0*
Pir+ $ZnSO_4$ +Eth	20	2.7±1.9	2.1±1.2†††

绩, 结果见 Tab 1。吡拉西坦组与樟柳碱对照组, 以及吡拉西坦组与吡拉西坦加 $ZnSO_4$ 组相比, 均有非常显著差异, $ZnSO_4$ 组与樟柳碱对照组相比差异不显著。以上结果说明: 吡拉西坦可以非常明显地改善樟柳碱对记忆获得的损害作用; $ZnSO_4$ 对此无明显改善作用; 而 $ZnSO_4$ 与吡拉西坦合用不仅没有协同作用, 反而明显减弱吡拉西坦对记忆获得的改善作用。

吡拉西坦和 Zn^{2+} 对小鼠记忆巩固的影响 分组和给药方法及剂量均同上, 连续给药 5 d, 于 d5 给药后 1 h 进行训练, 训练后第 1-4 组小鼠均立即 ip 氯霉素, 第 5 组 ip NS, 24 h 后测试记忆成绩, 结果见 Tab 1, 吡拉西坦组和 $ZnSO_4$ 组与氯霉素对照组比较均无显著差异, 但吡拉西坦与 $ZnSO_4$ 合用时, 与单用吡拉西坦组比较, 却有显著损害记忆巩固的作用。

吡拉西坦和 Zn^{2+} 对小鼠记忆再现的影响 分组和给药方法及剂量均同上。连续给药 5 d, 于 d5 给药后 1 h 训练, 24 h 后, 在测试前 20 min, 第 1-4 组小鼠分别 ip 乙醇, 第 5 组 ip NS, 测试记忆成绩的结果见 Tab 1。吡拉西坦组和 $ZnSO_4$ 组分别与乙醇对照组相比, 均无显著差异, 但两药合用组与单用时比较, 有非常显著地加重记忆再现缺失的作用。

上述三项实验均由跳台法试验完成。

吡拉西坦和 Zn^{2+} 合用对正常小鼠学习的影响 采用“Y”电迷宫法。预选合格小鼠 34 只, 体重 26.6 ± 1.6 g, 随机分为两组, 第 1 组 ip 吡拉西坦 100 mg/kg 和 po $ZnSO_4$ 5 mg/kg, 第 2 组 ip 等容量 NS, 每天一次, 连续给药 5 d, d5 给药后 1 h 进行“Y”电迷宫学习试验。结果吡拉西坦加 $ZnSO_4$ 组当达到 10 次中有 9 次正确反应, 在此之前学习总次数为 32 ± 10 次 ($\bar{x} \pm SD$, $n = 17$); 而生理盐水对照组仅需 17 ± 6 次 ($n = 17$)。再次证明 $ZnSO_4$ 和吡拉西坦合用反而对学习记忆有损害作用 ($P < 0.01$)。

DISCUSSION

吡拉西坦的动物实验剂量一般为 ip 100-

400 mg/kg, 本文考虑到存在协同作用的可能, 采用了最小剂量。由实验结果可以看出, 吡拉西坦促智效应首先表现在改善记忆获得的过程。

缺 Zn^{2+} 虽能影响记忆, 但在不缺 Zn^{2+} 的小鼠, 连续给予 $ZnSO_4$ 5 d, 却未能改善记忆效果, 也就是说, Zn^{2+} 不能直接改善药物造成的记忆损害, 此与吡拉西坦的促智作用有所不同。进而当 $ZnSO_4$ 与吡拉西坦合用时, 在所试的 3 种实验模型, 以及在正常小鼠使用的“Y”电迷宫法, 均一致地表现了明显的加重记忆损害过程。因此, 结合文献^(1,2)报道两者合用可能由于 Zn^{2+} 抑制了吡拉西坦与谷氨酸受体的结合所致。我们目前正在使用放射配体结合试验探讨这种可能性。此外, Zn^{2+} 还能明显影响谷氨酸脱羧酶和 GABA 转氨酶的活性⁽⁶⁾, 因此也不排除可能存在间接作用的机理。上述结果同时提示临床合并用药时应予引起特别注意。

REFERENCES

- 1 Bering B, Müller WE. Interaction of piracetam with several neurotransmitter receptor in the central nervous system. *Arzneimittelforschung* 1985; 35 : 1350
- 2 Halas ES, Ebarharde MJ, Diers MA, Standstead HH. Learning and memory impairment in adult rats due to severe Zn-deficiency. *Physiol Behav* 1983; 30 : 371
- 3 Slevin JT, Kasarskis EJ. Effects of zinc on markers of glutamate and aspartate neurotransmission in rat hippocampus. *Brain Res* 1985; 334 : 281
- 4 Zhang SS, Zhu TJ, Zhang DS, Chen XY. Effects of cerebral GABA level on learning and memory. *Acta Pharmacol Sin* 1989; 10 : 10
- 5 Zhu XD, Tang XC. Facilitatory effects of huperzine A and B on learning and memory of spatial discrimination in mice. *Acta Pharm Sin* 1987; 22 : 812
- 6 Кадыров ГК, Абдуллаева ЭА. Обмен ГАМК и формирование вызванного потенциала сенсорной коры на фоне избытка ионов цинка. *Бюлл эксперим биол мед* 1987; 103 (1) : 52