中国药理学报 *Acta Pharmacologica Sinica* 1991 Mar; 12 (2): 145-147

吡拉西坦促记忆作用与谷氨酸受体的关系[1]

张丽慧、张士善 (温州医学院药理教研室，温州 325003，中国)

Relationship between facilitatory effect of piracetam on memory and glutamate receptors[1]

ZHANG Li-Hui, ZHANG Shi-Shan (*Department of Pharmacology, Wenzhou Medical College, Wenzhou 325003, China*)

ABSTRACT By Y-maze method, repeated administrations of sodium glutamate 400 mg · kg^{-1} · d^{-1} ip for 5 d before training remarkably reduced the number of trials from 45.3 ± 15.5 of the control to 20.0 ± 6.9 in mouse of anisodine-induced memory impairment. Ketamine (10 mg · kg^{-1}, ip), a selective NMDA receptor antagonist, inhibited the anti-amnesic activity of piracetam. The number of memory errors was raised from 1.9 ± 1.5 to 2.6 ± 2.1 in mouse step-down test. Piracetam 500 mg · kg^{-1} · d^{-1} ip for 3 d caused a decrease in mouse brain glutamate content and glutamate / GABA rate from 7.07 ± 0.83 μmol · g^{-1} to 5.69 ± 0.60 μmol · g^{-1} and 4.98 ± 0.63 to 4.52 ± 0.81, respectively. These results suggest that facilitatory effect of piracetam on memory may be mediated by glutamate receptor.

KEY WORDS piracetam; ketamine; glutamates; GABA; learning; memory

提要 用 Y 迷宫法，于训练前 ip 谷氨酸钠 400 mg · kg^{-1} · d^{-1} × 5 d，能显著提高小鼠的空间学习成绩. NMDA 受体选择性拮抗剂氯胺酮(10 mg · kg^{-1}, ip)可明显对抗小鼠跳台法试验中吡拉西坦的促记忆作用. ip 吡拉西坦 500 mg · kg^{-1} · d^{-1} × 3 d，使小鼠脑内 Glu 含量和 Glu / GABA 比值下降，显示一种负反馈效应. 以上结果提示，吡拉西坦的促记忆作用可能通过 Glu 受体.

关键词 吡拉西坦；氯胺酮；谷氨酸；r-氨基丁酸；学习；记忆

吡拉西坦(piracetam, 脑复康)是一新型的促智药，对动物和人有多方面的药理作用[1]. 但是，至今吡拉西坦的促记忆作用原理却研究甚少. 放射配体结合试验证明，吡拉西坦对 7 种受体的结合力以谷氨酸(Glu)受体为最强[2]. 因此本文首先探讨吡拉西坦的促记忆功能与 Glu 受体的关系，进而了解 Glu 受体的重要生理意义.

MATERIALS

昆明种小鼠 172 只，体重 23.0 ± SD 2.1 g，♀♂兼用. 本文以 DS-2 型 Y 电迷宫仪进行学习试验[3]，另采用小鼠跳台法[4]测定记忆能力. 以上两项试验均以训练前 10 min 先 ip 樟柳碱(anisodine) 5 mg · kg^{-1} 作为造成记忆获得不良的模型. 氨基酸含量测定按文献[5]提取脑内游离氨基酸，在 Beckman System 6300 型氨基酸自动分析仪进行测定.

吡拉西坦(杭州民生药厂)；谷氨酸钠注射液(上海海普制药厂)；盐酸氯胺酮注射液(北京制药厂)；氢溴酸樟柳碱(昆明制药厂). 以上药物均用生理盐水溶解，谷氨酸钠和氯胺酮临用前配制.

METHODS AND RESULTS

谷氨酸钠对小鼠空间辨别学习能力的影响 采用 Y 电迷宫法，小鼠 62 只，随机分 4 组，第 2, 4 组 ip 谷氨酸钠 400 mg · kg^{-1}，第 1, 3 组 ip 等容量 NS，每天一次，连续给药 5 d，于 d 5 给药后 30 min 进行学习试验，并于试验前 10 min 第 3, 4 组分别 ip 樟柳碱，第 1, 2 组 ip NS. 结果见 Tab 1. 和对照组比较，给药组有显著差异，表明谷氨酸钠对小鼠的空间辨别学习能力有明显的促进作用，并能完全对抗樟柳碱造成的记忆损害.

Received 1990 May 07 Accepted 1990 Dec 31
[1] Project supported by the National Natural Science Foundation of China, № 3861216

Tab 1. Effects of ip sodium glutamate (Na-Glu, 400 mg · kg^{-1} · d^{-1} × 5 d) on acquisition of a spatial discrimination in mice of normal and anisodine (Ani, 5 mg · kg^{-1} ip)-induced impairments of learning for Y-maze task. The criterion of acquisition was met when mice had chosen the safe area 9/10 trials in succession. $\bar{x}$ ± SD. $^{**}P<0.05$, $^{***}P<0.01$ *vs* NS + NS. $^{+++}P<0.01$ *vs* NS + Ani.

Drug			*n*	Number of trials
NS	+	NS	17	22.4 ± 14.3
Na-Glu	+	NS	15	12.3 ± 5.1**
NS	+	Ani	15	45.3 ± 15.5***
Na-Glu	+	Ani	15	20.0 ± 6.9^{+++}

氯胺酮对吡拉西坦促记忆作用的影响 小鼠分 5 组，第 4，5 组 ip 吡拉西坦 300 mg · kg^{-1}，第 1，2，3 组 ip 等容量 NS. 给药后 1h 进行跳台训练，并于训练前 10 min 第 2，4，5 组分别 ip 樟柳碱，第 1 组 ip NS，于训练前 2 min 第 3，5 组再 ip 氯胺酮 10 mg · kg^{-1}，24 h 后测试记忆成绩，结果见 Tab 2. 氯胺酮对记忆获得有明显损害作用；吡拉西坦对樟柳碱造成的记忆获得不良有明显改善作用；氯胺酮可对抗吡拉西坦的促记忆作用.

Tab 2. Effects of a single or combined administration of piracetam (Pir, 300 mg · kg^{-1}, ip) and ketamine (Ket, 10 mg · kg^{-1}, ip) on anisodine (Ani, 5 mg · kg^{-1} ip)-induced amnesion of mice in step-down test. $\bar{x}$ ± SD. $^{***}P<0.01$ *vs* NS + NS. $^{+++}P<0.01$ *vs* Pir + Ani. Saline (NS).

Drug	*n*	Memory errors	
		Learning	Testing
NS + NS	18	2.7 ± 1.5	1.1 ± 1.1
NS + Ani	20	3.0 ± 1.7	2.9 ± 1.8^{***+++}
NS + Ket	19	2.8 ± 1.5	2.6 ± 1.4***
Pir + Ani	18	2.9 ± 1.6	1.9 ± 1.5
Pir + Ani + Ket	20	3.0 ± 1.4	2.6 ± 2.1^{+++}

吡拉西坦对小鼠脑内 Glu 和 GABA 含量的影响 成年♂小鼠 15 只，随机分 2 组，吡拉西坦组 500 mg · kg^{-1}，ip，对照组 ip 等容量 NS，每天 1 次，连续给药 3 d. d 3 给药后 1 h 将小鼠断头液氮冷冻，提取并测定脑内游离氨基酸，结果见 Tab 3. 吡拉西坦给药后小鼠脑内 Glu 含量和 Glu / GABA 比值均下降，和对照组比较有显著差异.

Tab 3. Influence of ip piracetam (Pir, 500 mg · kg^{-1} · d^{-1} × 3 d) on amino acids levels in mouse brain. $\bar{x}$ ± SD. $^{**}P<0.05$, $^{***}P<0.01$.

	Content (μmol / g brain)	
	NS (8 mice)	Pir (7 mice)
Glutamate	7.1 ± 0.8	5.7 ± 0.6***
GABA	1.4 ± 1.2	1.3 ± 0.2**
Glutamate / GABA	5.0 ± 0.6	4.5 ± 0.8**

DISCUSSION

Y 迷宫试验从药理学角度证实了 Glu 的促记忆作用，结果与文献[6-8]相符，同时表明吡拉西坦和 Glu 在促记忆方面的一致性.

氯胺酮已被证明是 *N*-甲基-*D*-门冬氨酸(NMDA)受体的选择性拮抗剂[9]. 本文实验证明氯胺酮能对抗吡拉西坦的促记忆作用. 为避免氯胺酮麻醉镇痛作用对学习记忆的影响，实验 ip 氯胺酮后观察 20 min，小鼠外观正常，开始训练时无明显兴奋或抑制现象，对环境刺激及痛反应也无明显改变. 目前研究认为，Glu 受体可分为三种亚型[10]：NMDA 受体，使君子氨酸(QA)受体和红藻氨酸(KA)受体. 已有资料表明，KA 具有极强的神经毒性，能破坏学习记忆，已成为神经生物学的工具药物[11]. 而许多 NMDA 受体的研究表明了该受体对学习记忆的正性调节作用[12-15].

小鼠跳台法结果提示吡拉西坦的促记忆作用可能是通过作用于脑内 Glu 受体亚型而实现的.

鉴于上述结果，本文还测定了吡拉西坦对小鼠脑内 Glu 和 GABA 递质含量的影响，结果说明吡拉西坦的促记忆作用并非通过促进神经元释放 Glu 实现，而 ip 吡拉西坦后所引起的 Glu 含量下降可能是吡拉西坦作用于 Glu 受体引起的内源性递质负反馈调节的结果.

以上结果，可以认为吡拉西坦促进学习，改善记忆作用可能是直接激动 Glu 受体，特别是 NMDA 受体亚型而起作用. 这在药效学上支持了 Bering 的配体结合试验的结果，即吡拉西坦与 Glu 受体有最大的结合力的观点. 为进一步证实上述观点，我们将利用放射配体结合试验对吡拉西坦与 Glu 受体亲和力，受体密度等关系作进一步探讨.

REFERENCES

1 Giurgea C. A drug for the mind. *Chem Technol* 1980; 10 : 360

2 Bering B, Müller WE. Interaction of piracetam with several neurotransmitter receptors in the central nervous system. *Arzneimittelforschung* 1985; 35 : 1350

3 Han YF, Chen XY. Effects of anisodine and other cholinergic drugs on learning and memory in spatial discrimination of mice. *Acta Pharmacol Sin* 1983; 4 : 220

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 朱剑琴、李春宝、王新昌. 脑内游离氨基酸的微量测定. *生物化学与生物物理进展* 1981; 4 : 61

6 Fonnum F. Glutamate: A neurotransmitter in the mammalian brain. *J Neurochem* 1984; 42 : 1

7 Baudry M, Lynch G. Hippocampal LTP. *Neurosci Res Prog Bull* 1982; 20 : 663

8 Baudry M, Lynch G. Regulation of hippocampal glutamate receptors: Evidence for the involvement of acalciumactivated protease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77 : 2298

9 Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol* 1983; 79 : 565

10 Watkins JC. Pharmacology of excitatory amino acid receptors. In: Roberts PJ. Storm-Marthisen J, Johnston GAR, eds. *Glutamate: Transmitter in the central nervous system.* Chichester: Wiley, 1981 : 1–24

11 Watkins JC. Kainic acid as a tool in neurobiology. In: McGeer EG, Olney JW, McGeer PL, eds. *Excitatory amino acids.* NY: Raven Press, 1978 : 37–69

12 McCabe BJ, Horn G. Learning and memory : Regional changes in *N*-methyl-*D*-aspartate receptors in the chick brain after imprinting. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85 : 2849

13 Collingridge GL, Kehl SJ, McLennan H. Excitatory amino acids in synaptic transmission in the schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J Physiol* (Lond) 1983; 334 : 33

14 Morris RGM, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an *N*-methyl-*D*-aspartate receptor antagonists AP5. *Nature* 1986; 319 : 774

15 Danysz W, Wroblewski JT, Costa E. Learning impairment in rats by *N*-methyl-*D*-aspartate receptor antagonists. *Neuropharmacology* 1988; 27 : 653