

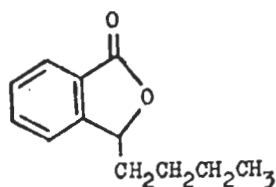
芹菜甲素增强学习记忆的作用

于澍仁、高南南、李玲玲 (中国医学科学院药用植物资源开发研究所, 北京 100094)
王致瑜、陈 晔、王文宁 (北京神经外科研究所, 北京 100050)

提要 各组大鼠每周2次 im 马桑内酯(Cor) 0.9-1.5 mg/kg 致病, 芹菜甲素(Ag-1)组同时 ig 700 mg/kg, 安定组 ip 1.5-5 mg/kg, 3个月以后以跳台试验观察各组学习记忆过程和海马皮层结构变化。马桑内酯损害大鼠学习记忆的获得, Ag-1 则能阻止这种作用的发生, Ag-1 还能增强大鼠学习记忆过程。海马形态学的观察支持这一论点。

关键词 芹菜甲素; 安定; 马桑内酯; 学习; 记忆; 逃避反应; 海马

芹菜甲素(3-*n*-butyl phthalide, Ag-1, 3-正丁基苯酞)是一种母核不含N原子的新抗惊化合物, 对5种癫痫动物模型有效⁽¹⁻³⁾, 且有保护脑细胞的作用⁽³⁾。长期癫痫发作所造成患者智力低下, 是受人们重视的问题⁽⁴⁾。但未见有关癫痫长期发作, 学习记忆等高级神经活动与组织形态变化之间相互关系的报道。本文以 im 马桑内酯(coriaria lactone, Cor)慢性癫痫模型大鼠, 观察 ig Ag-1 对其学习记忆和海马细胞形态学之间的联系。



3-*n*-Butyl phthalide, Ag-1

材料与方 法

♀ Wistar 大鼠由中国医学科学院动物中心供给, 体重 $161 \pm SD 10$ g, 分为4组, 每组10只。1) im Cor(四川医学院制药厂生产) 1.5 mg/kg; 2) ig Ag-1(中国医学科学院药物研究所合成) 700 mg/kg, 30 min 后 im Cor;

3) ip 安定 5 mg/kg, 30 min 后 im Cor, 4) 不给药对照组。各给药组一律每周一、四上午定时致病两次, 连续3月, 2, 3组同时给药2次, 癫痫发作观察指标同文献(3)。癫痫发作程度以各鼠每次注射 Cor 诱发3-6次全身阵挛性发作3级大发作为限, 超强或减弱时应将 Cor 剂量 ± 0.2 mg/kg 以求达到上述要求, 即保证较强的+++级大发作, 又不出现实验中途死亡。安定剂量的调整以不出现共济失调为准。

学习记忆试验 在 $24 \pm 3^\circ\text{C}$ 进行被动回避性行为跳台试验。4组大鼠同时在末次给药后24 h 进行。实验用木制 $84 \times 40 \times 60$ cm 反射箱1只, 先将大鼠单独放入箱内1 min, 以消除探究反射。单独铃声刺激5 s, 继之铃声与电击(50 Hz, 60 V)结合10 s, 间隔休息15 s 后依次重复实验共10次, 每只大鼠每日电击总次数为10次, 连续实验5 d。大鼠的正确反应以条件反射的建立为学习成绩评定标准。

海马细胞形态变化 各组大鼠于末次跳台试验后48 h 断头处死, 迅速取材后固定包埋。切片厚度 $6 \mu\text{m}$, 标本制备方法同文献(3), 取背海马区的冠状切片2张, 观察形态结构。根据海马齿状回细胞固缩的程度划级, 计算损伤严重(2-4级)的%。

结 果

芹菜甲素对学习记忆功能的影响

1. 正确反应率 以跳台试验测得4组大鼠条件反射正确反应率, Cor 组学习记忆能力最差, 而 Ag-1 组则较正常组的反应率高($p < 0.05$), 安定组与正常组间无差异(表1)。

2. 学习速度 以每组10只大鼠每天形成条件反射速度的%平均值为指标。Cor 组5 d

Tab 1. Effects of 3-n-butyl phthalide (Ag-1), diazepam (DZ) and coriaria lactone (Cor) on learning and memory in step-down tests in rats. *p>0.05, **p<0.05, ***p<0.01 vs control, †††p<0.01 vs Cor, ††††p<0.01 vs Ag-1

Group	Rats	Right/Total responses	%
Control	10	241/500	48.2
Cor	9	106/450	23.6***
Ag-1	9	250/450	55.6**†††
DZ	10	213/500	42.6*†††††

内与正常组比较有差异(图 1)。安定组获得记忆的速度落后于正常组和 Ag-1 组,但在 d 5 时条件反射建立的%大大增加,与正常组、Ag-1 组接近。初步结果表明,Ag-1 组学习速度最快,安定组其次,Cor 组最差,说明 Cor 组学习记忆功能明显下降。

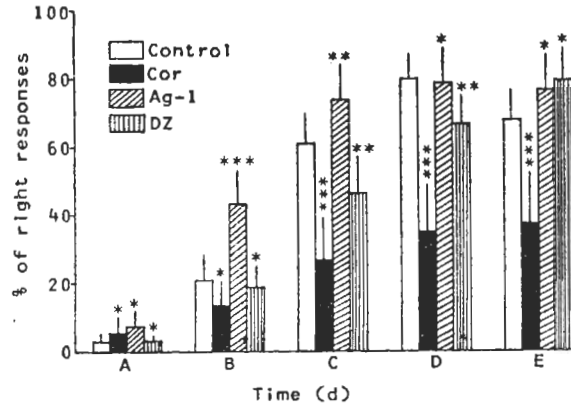


Fig 1. Effects of Ag-1, DZ and Cor on the formation rate of acquisition in rats. n=10, $\bar{x} \pm SD$. *p>0.05, **p<0.05, ***p<0.01

芹菜甲素对海马形态结构的影响 大鼠海马的形态变化表现为海马皮层散在的细胞固缩深染,镜下尤以大的锥体细胞固缩易见,少数锥体细胞异位。海马皮层以背外侧区细胞变化多。海马细胞固缩现象在各组变化较大。双侧海马无损伤者 Ag-1 组最多(89%),其次是正常组,而海马双侧损伤者在 Cor 组表现最多,安定组其次(图 2)。

讨 论

继 Cor 治疗精神病⁽⁵⁾后,有报道用 Cor 制

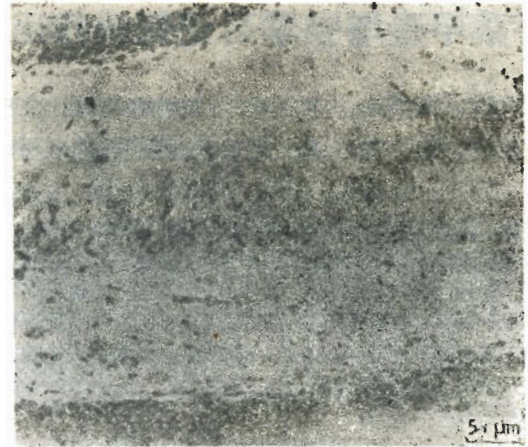


Fig 2. Condensation(↓) and transposition(↑) of cells in hippocampus of rats by im Cor 0.9-1.5 mg/kg twice a week for 3 months. ×400.

Tab 2. Effects of Ag-1, DZ and Cor on morphology of rat hippocampus cells.

Group	Section	Impairment (%)		
		Unilateral	Bilateral	No
Control	20	60	0	40
Cor	18	22	77	0
DZ	20	60	40	0
Ag-1	18	11	0	89

造兔、大鼠等癫痫动物模型^(6,7)。我们发现,大鼠 im Cor 3 个月可形成学习记忆获得的缺损障碍。大鼠不但对铃声刺激(CR)冷漠,甚至对电击(UCR)无反应,表现痴呆。海马切片出现两侧损伤者约占 77%。可见 Cor 尚可做为一种新的病理损伤型的学习记忆障碍模型。如果同时 ig Ag-1 可以阻抑这种学习记忆的障碍。

癫痫引起的智力低下发病率极高,可能与癫痫发作、遗传及抗痫药等因素密切相关,但看法不一^(4,8,9)。动物实验有助于分析和观察影响智能的种种因素。本文提示,长期注射 Cor 后,显示出学习记忆短时程⁽¹⁰⁾障碍与病变,这一现象支持癫痫发作是影响智能的主要因素的观点;大鼠在出现频繁和持续性的惊厥发作,致使脑组织的耗氧和需氧量都急剧上升⁽¹¹⁾。

用跳台法实验还可以看到 Ag-1 组与安定组阻抑 Cor 大鼠学习记忆障碍的能力有区别

($p < 0.01$), Ag-1 远优于安定, 说明给药期间安定对“智力低下”产生一定作用。这点与 Ghoneim 等的结果^(12,13)一致。

张均田和斋藤 洋认为跳台试验较敏感⁽¹⁴⁾, 本文使用跳台法, 其中值得重视的是无论从学习的正确反应率或速度结果表明, 口服 Ag-1 后大鼠比正常大鼠尤高($p < 0.05$), 海马形态观察有力地支持这一论点。双侧损伤时对大鼠学习记忆造成严重影响。

致谢 金荫昌教授提供宝贵意见。

参 考 文 献

- 1 于澍仁、尤胜权。芹菜甲素和乙素的抗惊厥作用。药学报 1984; 19 : 566
- 2 于澍仁、尤胜权、陈红英。芹菜甲素的药理作用。同上 1984; 19 : 486
- 3 于澍仁、高南南、李玲玲、王致瑜、陈 晔、王文宁。芹菜甲素保护脑细胞的作用。同上 1988; 23 : 656
- 4 Loiseau P, Strube E, Broustet D, Battelloch S, Gomeni C, Morselli PL. Learning impairment in epileptic patients. *Epilepsia* 1983; 24 : 183
- 5 袁德基。马桑内酯及羟基马桑毒素治疗精神分裂症 140 例临床观察。中华神经精神科杂志 1979; 12 : 196
- 6 谢扬高、柴慧霞、曾怀德、徐建国、陈启贤。用马桑内酯造成的家兔癫痫模型。四川医学院学报 1981; 12 : 289
- 7 柴慧霞、谢扬高、陈启贤、曾怀德、徐建国。马桑内酯制造大鼠癫痫模型的报告。同上 1983; 14 : 283
- 8 袁光固、周树舜、朱昌明、杨昌芬。30 例全身性癫痫患者的智能的对照研究。中国神经精神疾病杂志 1984; 10 : 278
- 9 de Feo MR, Mecarelli O, Palladini G, Ricci GF. Long-term effects of early status epilepticus on the acquisition of conditioned avoidance behavior in rats. *Epilepsia* 1986; 27 : 476
- 10 刘善循、匡培梓。损毁海马对大鼠跳台回避反应的影响。心理学报 1985; 17 : 187
- 11 Wasterlain CG, Morin AM, Dwyer BE. The epilepsies. In: Lajtha A, ed. *Pathological neurochemistry*. 2nd ed. NY: Plenum Press, 1985 : 339-411. (*Handbook of neurochemistry*; vol 10)
- 12 Ghoneim MM, Hinrichs JV, Mewaldt SP. Dose-response analysis of the behavioral effects of diazepam: I. Learning and memory. *Psychopharmacology* 1984; 82 : 291
- 13 Ghoneim MM, Mewaldt SP, Hinrichs JV. Dose-response analysis of the behavioral effects of diazepam: II. Psychomotor performance, cognition and mood. *Ibid* 1984; 82 : 296
- 14 张均田、斋藤 洋。十二种化学药品破坏小鼠被动回避性行为——跳台试验和避暗试验的作用的比较观察。药学报 1986; 21 : 12

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Sep; 9 (5) : 385-388

Facilitated performance of learning and memory in rats by 3-*n*-butyl phthalide

YU Shu-Ren, GAO Nan-Nan, LI Ling-Ling

(Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100094)

WANG Zhi-Yu, CHEN Ye, WANG Wen-Ning

(Beijing Institute of Neurosurgery, Beijing 100050)

ABSTRACT A rat model of chronic epilepsy was produced by im coriaria lactone twice a week for 3 months. 3-*n*-Butyl phthalide (ig, 700 mg/kg) or diazepam (ip, 1.5-5 mg/kg) was used to prevent the epileptic

seizures. In the present experiment, the effects of coriaria lactone, Ag-1 and diazepam on learning and memory were studied by step-down test and parallel experiments were performed to study the behavior and

morphological changes of the hippocampus. It was found that coriaria lactone elicited amnesia and disrupted the acquisition process in the step-down test. Both Ag-1 and diazepam antagonized the learning and memory deficits with Ag-1 being much stronger than diazepam ($p < 0.05$). Examination of the hippocampus of the Ag-1 group revealed

no sign of abnormality as compared with the control group ($p < 0.05$) or the Cor group ($p < 0.01$). The results indicate that Ag-1 may facilitate learning and memory in rats.

KEY WORDS 3-*n*-butyl phthalide; diazepam; coriaria lactone; learning; memory; escape reaction; hippocampus