

左旋奥拉西坦对小鼠学习记忆功能障碍的影响

樊文香¹, 李晓敏¹, 徐 驰^{2*}

(¹东南大学附属中大医院药学部, 南京 210009; ²浙江中医药大学第三临床医学院针灸神经生物学实验室, 杭州 310053)

摘 要 研究左旋奥拉西坦对动物记忆障碍模型的影响, 并探讨其可能机制。实验分为空白组、模型对照组、左旋奥拉西坦高剂量(0.96 g/kg)、左旋奥拉西坦中剂量(0.48 g/kg)和左旋奥拉西坦低剂量(0.24 g/kg)组。采用跳台实验和Y-电迷宫实验研究左旋奥拉西坦对东莨菪碱所致小鼠记忆获得障碍、亚硝酸钠所致小鼠记忆巩固障碍和乙醇所致小鼠记忆再现障碍的影响, 并用试剂盒检测东莨菪碱所致记忆获得障碍小鼠脑组织中乙酰胆碱(ACh)含量和乙酰胆碱酯酶(AChE)活性。跳台实验结果显示, 左旋奥拉西坦高、中剂量组较模型对照组小鼠的反应时间、错误次数均显著性降低, 逃避潜伏期显著性延长。Y-电迷宫实验结果显示, 与模型对照组相比, 左旋奥拉西坦高、中剂量均显著性缩短小鼠的潜伏期, 提高正确次数, 显著提高小鼠学习记忆保持能力。与东莨菪碱所致小鼠记忆获得障碍模型组相比, 左旋奥拉西坦高、中剂量组可显著性升高小鼠脑组织中ACh的含量, 降低脑组织中AChE活性。提示左旋奥拉西坦可以改善记忆损伤模型动物的学习记忆能力, 其机制可能与升高脑内ACh的含量和降低脑内AChE活性, 改善中枢胆碱能神经系统有关。

关键词 左旋奥拉西坦; 学习记忆; 跳台法; Y-电迷宫

中图分类号 R965 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2021)01-0077-07

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20210111

引用本文 樊文香, 李晓敏, 徐驰. 左旋奥拉西坦对小鼠学习记忆功能障碍的影响[J]. 中国药科大学学报, 2021, 52(1): 77-83.

Cite this article as: FAN Wenxiang, LI Xiaomin, XU Chi. Effects of S-oxiracetam on learning and memory impairment in mice[J]. *J China Pharm Univ*, 2021, 52(1): 77-83.

Effects of S-oxiracetam on learning and memory impairment in mice

FAN Wenxiang¹, LI Xiaomin¹, XU Chi^{2*}

¹Department of Pharmacy, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009; ²Department of Neurobiology and Acupuncture Research, The 3rd Clinical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Abstract To investigate the effects and possible molecular mechanism of S-oxiracetam(S-ORC) on learning and memory impairment in mice, mice were divided into 5 groups, control group, model group, high-dose of S-ORC (0.96 g/kg), medium-dose of S-ORC (0.48 g/kg) and low-dose of S-ORC (0.24 g/kg) treatment groups. Step-down test and Y-maze test were used to investigate the effects of S-ORC on the brain. The results of step-down test revealed that the mice in high and medium-dose groups could significantly decrease the reaction time, fault times and prolong the incubation periods of memory compared with the model group. Compared with the model group, the fault times of mice in high and medium-dose groups decreased significantly and the right times to find the safety increased significantly in Y-maze test. Furthermore, through treatment with S-ORC (high and medium-dose groups), the content of ACh in mice brain was significantly higher than that in model group, and the level of AChE decreased significantly. The above results suggest that the underlying mechanism of S-ORC on learning and memory impairment in mice may include the amelioration of the central cholinergic nervous system.

Key words S-oxiracetam; learning and memory; step-down test; Y-maze test

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81701313) and the Fundamental Research

收稿日期 2020-07-29 *** 通信作者** Tel: 025-83262638 E-mail: xu.ch@outlook.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81701313); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(No. 2242020K40175)

Funds for the Central Universities (No. 2242020K40175)

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)又称老年痴呆,是一种常见的退行性的神经系统疾病,临床上主要表现为认知功能和记忆力的严重减退,并伴随年龄的增长而加重。同时,AD是一个日益增长的全球健康问题,对个人和社会有着巨大的影响^[1-2]。然而,目前尚无有效治疗AD的药物,因此,开发有效治疗AD的药物已成为当前药物研究的热点与重点。奥拉西坦(4-羟基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺)是一种用于促进学习,增强记忆力的益智药,同时对缺血性脑卒中具有神经保护作用,可透过血-脑脊液屏障且高浓度的聚集在大脑皮层和海马区,促进神经元的功能恢复^[3-5]。近年来,左旋奥拉西坦已经被拆分,并且前期药物代谢动力学证明左旋奥拉西坦是奥拉西坦的主要活性成分^[6],且与奥拉西坦相比,左旋奥拉西坦在体内具有较高的吸收和较慢的消除使得左旋奥拉西坦可以有更好的临床疗效^[7]。前期试验证实其不仅可以抑制缺血性脑卒中后的神经元细胞凋亡^[8],也可以通过抑制中性粒细胞和炎症因子释放等减轻缺血性脑卒中所致大鼠血-脑脊液屏障损伤^[9],然而左旋奥拉西坦对痴呆小鼠的学习记忆是否有影响,尚未见报道。本研究主要研究了左旋奥拉西坦对动物记忆障碍模型的影响,并探讨其可能机制,为进一步开发其为临床用药提供理论支持。

1 材料

1.1 药品与试剂

左旋奥拉西坦(S-oxiracetam, S-ORC, 山东罗欣药业集团股份有限公司);东莨菪碱(Across Organics公司);乙酰胆碱(ACh)试剂盒、乙酰胆碱酯酶(AChE)试剂盒(南京建成生物工程研究所)。其余试剂均为市售分析纯。

1.2 仪器

WX-2型小鼠电光刺激条件反射跳台(中国医学科学药物研究所);MG-3迷宫刺激器(张家港市教学实验器械厂);BS 224s型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);FSH-2A可调高速匀浆器(金坛市大盛实验仪器有限公司);离心机(上海医疗器械集团有限公司手术器械厂);酶标仪(美国Bio-Rad公司产品);紫外分光光度计(北京普析通

用仪器公司)。

1.3 动物

ICR小鼠,清洁级,雄性,体重22~26 g,由扬州大学比较医学中心提供,合格证号:SCXK(苏)2012-0004。所有动物实验均符合动物伦理委员会标准。

2 方法

2.1 跳台实验

学习训练时先将小鼠置跳台测试箱内适应环境3 min,然后立即通以36 V电流,小鼠受电击后,其正常反应是跳到安全平台以便躲避电击。记录每只小鼠第一次跳上跳台的反应时间和5 min内受到的电击次数,即错误次数,这两项作为学习成绩。24 h后记忆测试,将小鼠放于跳台上,记录小鼠第一次跳下跳台的时间,即逃避潜伏期和5 min内错误次数,此两项作为记忆成绩^[10]。

2.2 Y型电迷宫实验

学习训练时先将小鼠放入Y型三等分辐射式迷宫中适应5 min,再将小鼠放入I支臂起步区,另外两支臂中任意一支以灯光信号表示安全区。灯光照射同时接通40 V电流,直到小鼠逃至安全区为止,让其停留30 s,巩固记忆。训练10次。24 h后记忆测试,小鼠直接逃至安全区为正确反应,记录小鼠第一次逃至安全区的潜伏期和连续10次训练中的正确次数^[11]。

2.3 小鼠给药剂量换算

小鼠的等效剂量相当于人类的9.1倍。临床上奥拉西坦给药剂量约为100 mg/kg,则左旋奥拉西坦给药剂量约为50 mg/kg,换算成小鼠剂量约为455 mg/kg(0.455 g/kg),所以本研究设定受试药左旋奥拉西坦高、中、低剂量组分别为0.96、0.48、0.24 g/kg。

2.4 东莨菪碱致小鼠记忆形成障碍模型建立^[12]

选取雄性ICR小鼠50只,按体重随机分为5组,分别为空白组、模型对照组、左旋奥拉西坦高(0.96 g/kg)、中(0.48 g/kg)、低(0.24 g/kg)剂量组,每组10只。除空白组、模型对照组给予等量生理盐水外,其他各组小鼠连续预防给药5 d,每天1次,给药剂量按小鼠体重0.02 mL/g尾静脉注射。

第 5 天给药 15 min 后,除空白组,其余各组均以 0.02 mL/g 腹腔注射东莨菪碱(3 mg/kg),30 min 后跳台及迷宫学习训练,训练结束 24 h 后记忆测试。

2.5 亚硝酸钠致小鼠记忆巩固障碍模型建立^[13]

选取雄性小鼠 50 只,按体重随机分为 5 组,分组及给药剂量同“2.4”项,每组 10 只。除空白组、模型对照组给予等量生理盐水外,其他各组小鼠连续预防给药 5 d,每天 1 次,给药剂量按小鼠体重 0.02 mL/g 尾静脉注射。第 5 天给药后 15 min 跳台及迷宫学习训练。训练后除空白组,其余各组均立即 0.02 mL/g 皮下注射现配的亚硝酸钠(120 mg/kg),24 h 后记忆测试。

2.6 乙醇致小鼠记忆再现障碍模型建立^[13]

选取雄性小鼠 50 只,按体重随机分为 5 组,分组及给药剂量同“2.4”项,每组 10 只。除空白组、模型对照组给予等量生理盐水外,其他各组小鼠连续预防给药 5 d,每天 1 次,给药剂量按小鼠体重 0.02 mL/g 尾静脉注射。第 5 天给药 15 min 后跳台及迷宫学习训练,训练结束 24 h 后记忆测试。记忆测试前 60 min 除空白组外,其余各组均以 0.01 mL/g 灌胃 30% 乙醇。

2.7 脑组织生化指标测定

东莨菪碱致记忆获得障碍小鼠行为学实验测试完毕,小鼠断头取脑,将脑组织用生理盐水制成

10% 匀浆,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,置 4 ℃ 冰箱中备用,按各试剂盒说明进行相关指标检测。

2.8 统计学方法

采用 SPSS 21.0 对实验数据进行统计学分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据比较采用单因素方差分析方法(One-Way ANOVA)进行检验分析。统计数据资料以 GraphPad Prism 5 进行图表分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结 果

3.1 对东莨菪碱致小鼠记忆获得障碍的影响

3.1.1 对东莨菪碱小鼠跳台实验的影响 由表 1 可见,与空白组比较,模型对照组小鼠的反应时间和错误次数均明显增加,逃避潜伏期显著缩短,造成小鼠记忆获得性障碍,表明东莨菪碱所致的小鼠记忆获得障碍模型复制成功。给药后,与模型对照组比较,在学习阶段,左旋奥拉西坦高剂量组可以显著性降低小鼠反应时间和错误次数($P < 0.01$),左旋奥拉西坦中剂量组也可显著性降低小鼠反应时间和错误次数($P < 0.01, P < 0.05$),提示左旋奥拉西坦可显著性提高小鼠的学习成绩;在记忆阶段,左旋奥拉西坦 3 个剂量组均可以显著性延长小鼠逃避潜伏期,降低小鼠错误次数($P < 0.01$),表明左旋奥拉西坦可显著性提高小鼠记忆评分。

Table 1 Effects of S-oxiracetam (S-ORC) on step-down test in scopolamine mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Group	Dose/(g/kg)	Learning score		Memory score	
		Reaction time/s	Fault times	Escape latency/s	Fault times
Control	—	7.00 ± 2.26	2.50 ± 1.35	170.60 ± 83.30	0.90 ± 0.88
Model	—	18.10 ± 6.77 ^{##}	6.40 ± 2.76 ^{##}	56.60 ± 20.32 ^{##}	3.30 ± 1.06 ^{##}
S-ORC	0.96	9.30 ± 1.70 ^{**}	3.10 ± 1.66 ^{**}	118.80 ± 40.65 ^{**}	1.20 ± 0.92 ^{**}
	0.48	10.10 ± 2.51 ^{**}	3.70 ± 1.16 [*]	102.80 ± 31.39 ^{**}	1.40 ± 0.84 ^{**}
	0.24	11.80 ± 4.13 [*]	4.40 ± 2.07	80.80 ± 12.43 ^{**}	1.90 ± 0.88 ^{**}

^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{**} $P < 0.01$ vs model group

3.1.2 对东莨菪碱小鼠 Y-电迷宫实验的影响 由图 1 可见,与空白组比较,模型对照组小鼠第一次逃至安全区的潜伏期显著性延长,逃到安全区域的正确次数明显减少($P < 0.01$),表明东莨菪碱所致的小鼠记忆形成障碍模型造模成功。与模型对照组比较,左旋奥拉西坦高、中剂量组小鼠的逃避潜伏期显著性缩短,逃到安全区域的正确次数显著性增加($P < 0.01$),左旋奥拉西坦低剂量也可

以显著性缩短小鼠的逃避潜伏期,增加逃到安全区域的正确次数($P < 0.05$)。

3.2 对亚硝酸钠致小鼠记忆巩固障碍的影响

3.2.1 对亚硝酸钠小鼠跳台实验的影响 由表 2 可见,与空白组比较,模型对照组小鼠的反应时间和错误次数均明显增加,逃避潜伏期显著缩短,造成小鼠记忆巩固障碍,表明亚硝酸钠所致的小鼠记忆巩固障碍模型复制成功。给药后,与模型对

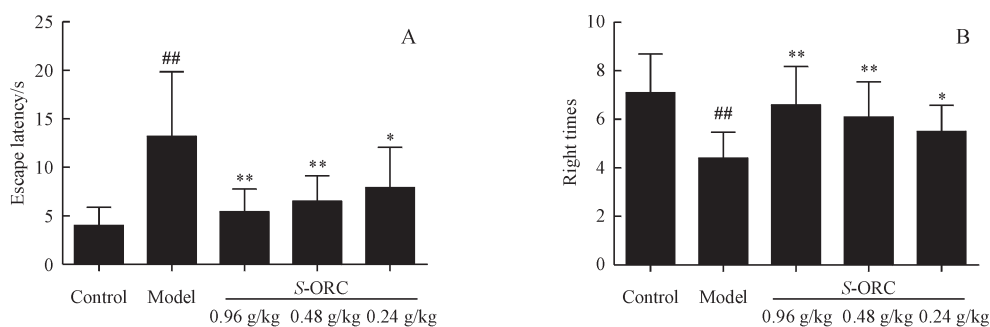


Figure 1 Effects of S-ORC on escape latency (A) and right times (B) in Y-maze test of mice induced by scopolamine ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

$P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs model group

照组比较,在学习阶段,左旋奥拉西坦高剂量组可以显著性降低小鼠反应时间和错误次数($P < 0.01$),左旋奥拉西坦中、低剂量组也可显著性降低小鼠反应时间和错误次数($P < 0.01, P < 0.05$),提示左旋奥拉西坦可显著性提高小鼠的学习成

绩;在记忆巩固阶段,左旋奥拉西坦三个剂量组均可以显著性延长小鼠逃避潜伏期,降低小鼠错误次数($P < 0.01, P < 0.05$),表明左旋奥拉西坦可显著性提高小鼠记忆巩固能力。

Table 2 Effects of S-ORC on step-down test in sodium nitrite mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Group	Dose/(g/kg)	Learning score		Memory score	
		Reaction time/s	Fault times	Escape latency/s	Fault times
Control	—	6.20 \pm 3.55	2.00 \pm 1.05	150.90 \pm 61.68	1.10 \pm 0.88
Model	—	12.40 \pm 4.09##	4.20 \pm 1.23##	67.40 \pm 17.73##	3.20 \pm 0.92##
S-ORC	0.96	6.90 \pm 3.81**	2.40 \pm 0.97**	120.90 \pm 35.39**	1.80 \pm 0.92**
	0.48	7.50 \pm 3.06**	2.80 \pm 1.14*	109.70 \pm 34.15**	2.10 \pm 0.99*
	0.24	8.40 \pm 3.63*	3.00 \pm 1.25*	95.60 \pm 28.46*	2.30 \pm 0.95*

$P < 0.01$ vs control group; ** $P < 0.01$ vs model group

3.2.2 对亚硝酸钠小鼠Y-电迷宫实验的影响
由图2可见,与空白组比较,模型对照组小鼠第一次逃至安全区的潜伏期显著性延长,逃到安全区域的正确次数明显减少($P < 0.01$),表明亚硝酸钠所致的小鼠记忆巩固障碍模型造模成功。与模型

对照组比较,左旋奥拉西坦高、中剂量组小鼠的逃避潜伏期显著性缩短,逃到安全区域的正确次数显著性增加($P < 0.01$),左旋奥拉西坦低剂量也可以显著性缩短小鼠的逃避潜伏期,增加逃到安全区域的正确次数($P < 0.05$)。

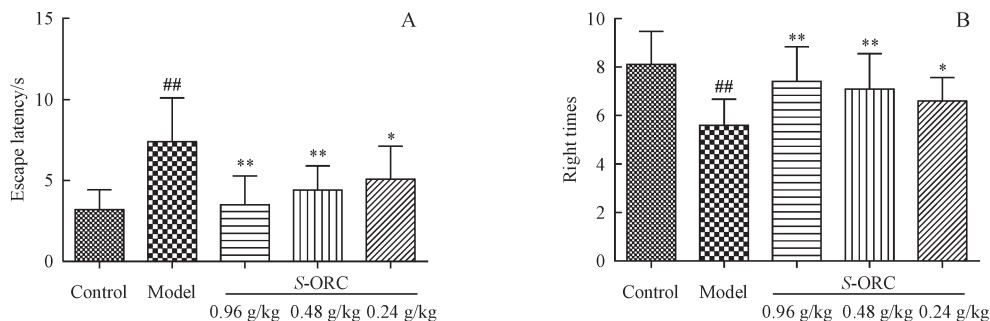


Figure 2 Effects of S-ORC on escape latency (A) and right times (B) in Y-maze test of mice induced by sodium nitrite ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

$P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs model group

3.3 对乙醇致小鼠记忆再现障碍的影响

3.3.1 对乙醇小鼠跳台实验的影响 由表3可

见,与空白组比较,模型对照组小鼠的反应时间和错误次数均明显增加,逃避潜伏期显著缩短,造成

小鼠记忆再现障碍,表明乙醇所致的小鼠记忆再现障碍模型复制成功。给药后,与模型对照组比较,在学习阶段,左旋奥拉西坦高剂量组可以显著性降低小鼠反应时间和错误次数($P < 0.01$),左旋奥拉西坦中、低剂量组也可显著性降低小鼠反应时间和错误次数($P < 0.01$, $P < 0.05$),提示左旋奥拉

西坦可显著性提高小鼠的学习成绩;在记忆再现阶段,左旋奥拉西坦高、中剂量组均可以显著性延长小鼠逃避潜伏期,降低小鼠错误次数($P < 0.01$),左旋奥拉西坦低剂量组也可以显著性延长小鼠逃避潜伏期,降低小鼠错误次数($P < 0.05$),表明左旋奥拉西坦可显著性提高小鼠记忆再现能力。

Table 3 Effects of S-ORC on step-down test in ethanol mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Group	Dose/(g/kg)	Learning score		Memory score	
		Reaction time/s	Fault times	Escape latency/s	Fault times
Control	—	6.60 ± 3.81	2.80 ± 1.03	196.30 ± 79.95	1.60 ± 0.84
Model	—	14.90 ± 3.54 ^{##}	5.70 ± 2.06 ^{##}	71.90 ± 16.26 ^{##}	4.10 ± 1.37 ^{##}
S-ORC	0.96	7.60 ± 3.72 ^{**}	3.20 ± 1.03 ^{**}	147.20 ± 57.76 ^{**}	2.30 ± 0.95 ^{**}
	0.48	9.20 ± 3.82 ^{**}	3.90 ± 0.99 [*]	117.20 ± 43.37 ^{**}	2.60 ± 0.70 ^{**}
	0.24	10.70 ± 2.79 ^{**}	4.20 ± 0.92 [*]	94.90 ± 24.47 [*]	2.90 ± 0.74 [*]

^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{**} $P < 0.01$ vs model group

3.3.2 对乙醇小鼠Y-电迷宫实验的影响 由图3可见,与空白组比较,模型对照组小鼠第1次逃至安全区的潜伏期显著性延长,逃到安全区域的正确次数明显减少($P < 0.01$),表明乙醇所致的小鼠记忆再现障碍模型造模成功。与模型组比较,左

旋奥拉西坦高、中剂量组小鼠的逃避潜伏期显著性缩短,逃到安全区域的正确次数显著性增加($P < 0.01$, $P < 0.05$),左旋奥拉西坦低剂量也可以显著性缩短小鼠的逃避潜伏期,增加逃到安全区域的正确次数($P < 0.05$)。

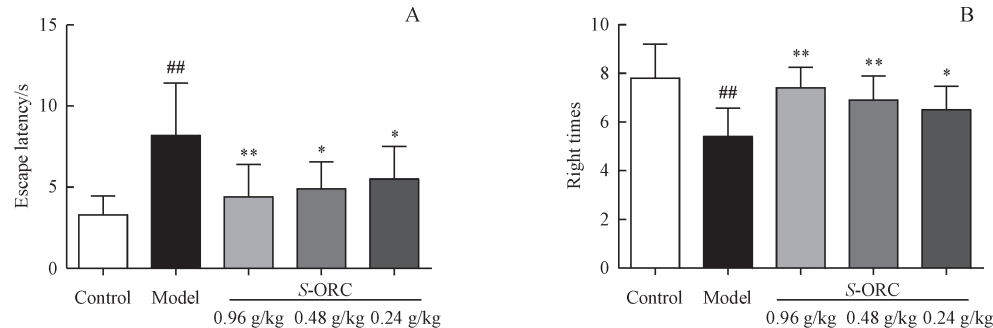


Figure 3 Effects of S-ORC on escape latency (A) and right times (B) in Y-maze test of mice induced by ethanol ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ vs model group

3.4 对东莨菪碱致记忆获得障碍小鼠脑组织中ACh和AChE含量的影响

由图4可见,与空白组比较,模型对照组小鼠脑组织中ACh的含量显著性降低,AChE活力显著性升高($P < 0.01$)。与模型对照组比较,左旋奥拉西坦高、中剂量组可显著性升高小鼠脑组织中ACh的含量($P < 0.01$, $P < 0.05$),显著性降低AChE活力;左旋奥拉西坦低剂量组可显著性降低AChE活力($P < 0.05$),也可升高小鼠脑组织中ACh的含量,但无显著性($P > 0.05$)。

4 讨论

学习和记忆是一个极其复杂的生理过程,其基本过程大致可分为记忆获得、记忆巩固和记忆再现3个阶段。化学物质导致的记忆障碍大多是某单一神经系统功能障碍所致,比较有利于初步探讨药物的作用机制^[12]。本实验中,分别采用了东莨菪碱、亚硝酸钠和乙醇建立了小鼠记忆获得障碍、记忆巩固障碍和记忆再现障碍模型,造成小鼠不同阶段、不同层面的记忆障碍。并采用跳台法和Y-迷宫法评价了造模后对各组小鼠学习记忆

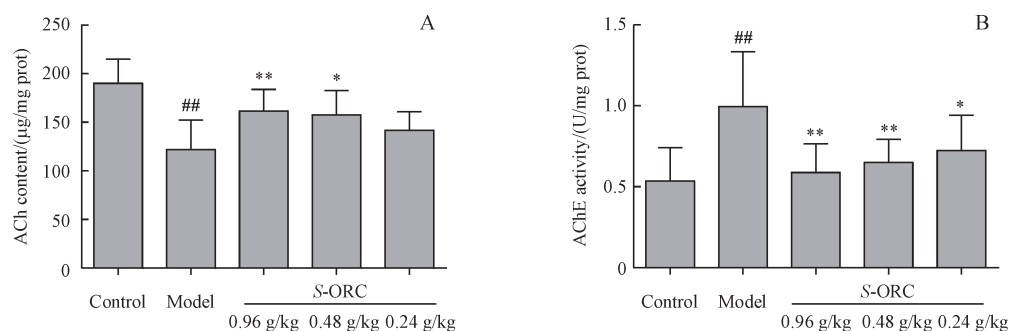


Figure 4 Effects of S-ORC on ACh content(A) and AChE activity (B) in brain of mice induced by scopolamine ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

$P < 0.01$ vs control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs model group

能力的影响。行为学实验结果显示,模型对照组小鼠在跳台实验中的反应时间、错误次数均显著增加,逃避潜伏期显著缩短,同时在Y-迷宫实验中的潜伏期显著延长,正确次数显著降低,造成小鼠学习记忆障碍,表明造模成功。而给予受试药左旋奥拉西坦后,各剂量组小鼠的学习记忆能力明显提高,提示左旋奥拉西坦可以改善记忆损伤模型动物的学习记忆能力。

东莨菪碱是一种非选择性胆碱能M胆碱受体阻断剂,有对抗中枢神经乙酰胆碱,导致记忆力下降的作用,通常用于开发动物AD记忆障碍模型,诱导所谓的“东莨菪碱痴呆”^[14]。胆碱功能障碍是AD患者记忆功能损伤的主要原因之一,ACh为脑内与认知功能最直接相关的神经递质,东莨菪碱对胆碱受体具有较强的亲和力,可竞争性地与ACh受体结合,从而阻断拟胆碱药物对胆碱受体的激动作用,使得体内的ACh含量降低^[15],这与本研究结果相一致。在给予受试药左旋奥拉西坦以后,各给药组小鼠的学习记忆能力明显提升,且各受试药组小鼠脑组织中ACh的含量显著性上升,AChE活力显著性下降。AChE是降解ACh的关键酶,是反应脑内胆碱系统功能的重要指标^[14]。因此,实验结果提示,左旋奥拉西坦通过抑制小鼠脑内AChE活性来提高ACh的含量,从而提高AD小鼠学习记忆能力。因此,调节胆碱功能系统是左旋奥拉西坦改善AD小鼠学习记忆功能的可能机制。

氧的供用对维持大脑基本功能至关重要,当脑部出现缺血缺氧时极易引起认知和记忆障碍。亚硝酸钠可使血红蛋白变性,使脑组织缺血缺氧,损害学习和记忆过程,造成顽固性记忆障碍^[16]。

实验结果发现,给予左旋奥拉西坦后,各组小鼠在跳台实验中的反应时间、错误次数均显著减少,逃避潜伏期显著延长,同时在Y-迷宫实验中的潜伏期显著缩短,正确次数显著提高,以上结果表明,左旋奥拉西坦可改善亚硝酸钠致记忆巩固障碍模型小鼠的学习记忆能力。

乙醇具有中枢抑制作用,低剂量的乙醇可明显破坏记忆过程,造成记忆再现障碍。其作用机制复杂,可能涉及脑内蛋白质和RNA生物合成受阻,脑内胆碱能神经递质、肾上腺素能神经递质和5-羟色胺水平的改变等^[17]。本实验中,采用30%乙醇灌胃给药,造成小鼠记忆再现障碍。实验结果显示,给予左旋奥拉西坦后,各组小鼠在跳台实验中的反应时间、错误次数均显著减少,逃避潜伏期显著延长,同时在Y-迷宫实验中的潜伏期显著缩短,正确次数显著提高,以上结果表明,左旋奥拉西坦可改善乙醇致记忆再现障碍模型小鼠的学习记忆能力。

AD的发病机制复杂,胆碱能学说是其中一种比较公认的学说,乙酰胆碱是学习记忆过程中的重要神经递质,其在脑内含量的多少与老年痴呆的严重程度有关^[16]。由于东莨菪碱属于M胆碱受体阻断剂,可以阻断乙酰胆碱与其受体结合,所以本实验中选择以东莨菪碱致AD模型为代表,并对东莨菪碱小鼠脑组织进行相关指标分析,初步探索左旋奥拉西坦改善AD小鼠学习记忆能力的机制。

综上所述,实验结果提示,左旋奥拉西坦可以改善记忆损伤模型动物的学习记忆能力,其机制可能与降低脑内ACh的含量和提高脑内AChE活性,改善中枢胆碱能神经系统有关。

References

- [1] Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2018, **25**(1): 59-70.
- [2] Rabiei Z, Setorki M. Effect of hydroalcoholic *Echium amoenum* extract on scopolamine-induced learning and memory impairment in rats[J]. *Pharm Biol*, 2018, **56**(1): 672-677.
- [3] Hlinák Z, Krejčí I. Oxiracetam pre- but not post-treatment prevented social recognition deficits produced with trimethyltin in rats[J]. *Behav Brain Res*, 2005, **161**(2): 213-219.
- [4] Wang CY, Li FQ, Guan Y, et al. Bone marrow stromal cells combined with oxiracetam influences the expression of B-cell lymphoma 2 in rats with ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, **23**(10): 2591-2597.
- [5] Gouliaev AH, Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 1994, **19**(2): 180-222.
- [6] Zhang QY, Yang W, Yang Y, et al. Comparative pharmacokinetic studies of racemic oxiracetam and its pure enantiomers after oral administration in rats by a stereoselective HPLC method[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, **111**: 153-158.
- [7] Zhang QY, Yang W, Zhang Q, et al. Enantioselective HPLC determination of oxiracetam enantiomers and application to a pharmacokinetic study in beagle dogs [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2015, **993/994**: 9-13.
- [8] Fan WX, Li X, Huang LL, et al. S-oxiracetam ameliorates ischemic stroke induced neuronal apoptosis through up-regulating $\alpha 7$ nAChR and PI3K/Akt/GSK3 β signal pathway in rats [J]. *Neurochem Int*, 2018, **115**: 50-60.
- [9] Huang LL, Shang EX, Fan WX, et al. S-oxiracetam protect against ischemic stroke via alleviating blood brain barrier dysfunction in rats[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **109**: 40-47.
- [10] Gong XJ, Rong ZT, Zhang LD, et al. Antagonism effect of ginkgolides on vascular dementia[J]. *Chin J Nat Med* (中国天然药物), 2008, **6**(3): 227-231.
- [11] Chen F, Dong RR, Zhong KL, et al. Antidiabetic drugs restore abnormal transport of amyloid- β across the blood-brain barrier and memory impairment in db/db mice[J]. *Neuropharmacology*, 2016, **101**: 123-136.
- [12] Yao WB, Wang H, Shi J, et al. Improving effect of CoQ₁₀ on learning and memory ability in animals [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2004, **35**(1): 73-76.
- [13] Lin CZ, Chen DJ, Ning Y, et al. Research on effects of phenyl-ethanoid glycosides of *Callicarpa kochiana* on learning and memory function in multiple models [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2013, **29**(1): 72-74.
- [14] Sohn E, Lim HS, Kim YJ, et al. *Elaeagnus glabra* f. oxyphylla attenuates scopolamine-induced learning and memory impairments in mice by improving cholinergic transmission via activation of CREB/NGF signaling [J]. *Nutrients*, 2019, **11** (6) : 1205-1219.
- [15] Han YF, Yang HY, Li LB, et al. Schisanhenol improves learning and memory in scopolamine-treated mice by reducing acetylcholinesterase activity and attenuating oxidative damage through SIRT1-PGC-1 α -Tau signaling pathway[J]. *Int J Neurosci*, 2019, **129**(2): 110-118.
- [16] Zhi DG, Pang JP, Jin ZX, et al. Improvement of *Haima Bushen* Pills on learning and memory impairment in mice [J]. *Drugs Clinic* (现代药物与临床), 2019, **34**(5): 1290-1293.
- [17] Yuan R, Zhang YH, Wang Y, et al. Effect of *Qingong Shoutao* pill on learning and memory dysmnesia mice [J]. *Chin J Integr Med* (中国中西医结合杂志), 2019, **39**(1): 88-91.