

脑内 Glu/GABA 学习记忆调节系统

张士善 张 力* 张丹参*

(温州医学院药理教研室, 温州 325003; * 张家口医学院药理教研室, 张家口 075029)

1 智能促进与损害的药理学研究

学习是指新行为的获得和发展; 记忆则指学得行为的保持和再现, 这是智能提高的重要手段。因此通常将其分为 3 个阶段: 获得、巩固和再现。

中枢胆碱能神经与学习记忆的关系是已知事实。曾报道误食曼陀罗引起意识混乱和记忆力丧失, 健康青年人试服东莨菪碱引起的记忆障碍与胆碱能神经功能减退的老年人健忘症十分相似, 及槟榔碱、毒扁豆碱、胆碱可增强动物和人的记忆功能等。

能提高脑内儿茶酚胺活性的拟交感药(如苯异丙胺)有改善学习记忆作用; 反之, 脑内儿茶酚胺低水平的抑郁症患者, 记忆能力最差。

后来也发现神经多肽(例如黑色细胞激素和促肾上腺皮质激素)能改善动物各种学习行为; 加压素也有此作用, 例如加压素受体激动剂酰胺咪嗪(carbamazepine)曾用于临床治疗遗忘症和老年性痴呆; 而缩宫素则恰好与此相反。

近年, 随着钙自体平衡失调与老年痴呆关系的了解, 引用钙通道拮抗剂尼莫地平治疗上述疾病收到了良好效果。

1976 年第一个被临床认可的促记忆新药吡拉西坦(piracetam, 脑复康)的问世, 促智药(nootropics)一词才开始引入药理学, 成为一个众所瞩目的新领域。与此同时, 引发了研究中枢抑制性递质 γ -氨基丁酸(GABA)和兴奋性递质谷氨酸(Glu)对学习记忆的影响。成为继胆碱能神经之后, 神经递质调控学习记忆功能的

又一重要课题。

2 GABA 对学习记忆的损害

对脑内重要的抑制性神经递质 GABA 与学习记忆关系的研究, 虽然早在 1978 年有过不同结果的报道, 但在近 10 年已趋一致。

GABA 转氨酶抑制剂氨氧乙酸(AOAA)可使 GABA 代谢受阻, 给小鼠 ip AOAA 180 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 15 h 后, 可使脑内 GABA 水平增加 2.18 倍^[1]; ip AOAA 25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 1 h 后脑内 GABA 水平增加 1.77 倍^[2]。当于训练前 1.5 h ip AOAA 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 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损害记忆的作用, 说明提高脑内 GABA 对记忆获得产生不良后果^[3], 于训练后给予大鼠 AOAA 亦表现损害记忆巩固作用^[4]。

训练前 3 min 脑室内直接注射 GABA 0.1 μg , 24 h 后测验记忆成绩, 表明 GABA 对记忆获得有损害作用, 并与 AOAA 的损害有加强作用^[3]。

GABA_A 受体激动剂蝇蕈醇(muscimol)^[5]和 GABA_B 受体激动剂巴氯芬(baclofen)^[6,7]均表现破坏记忆巩固作用。与此相反, 应用 GABA 受体拮抗剂荷包牡丹碱(bicuculline)^[8]和氯离子通道阻滞剂印防己毒素(picotoxin)^[9,10]则均能易化记忆。

氨基脲(semicarbazide, SCZ)为 Glu 脱羧酶抑制剂, 可使 GABA 合成减少。文献报道^[2] ip SCZ 125 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 5 h 后可使脑内 GABA 水平减少为对照组的 67.8%, 此时部分动物已发生惊厥。为避免惊厥对学习记忆的影响, 将剂量减为 110 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 于给药后 3.5 h 进行训练, 显示对樟柳碱造成的记忆获得不良有明显

改善作用,并能轻度拮抗 GABA 的损害记忆作用^[3]。

另一 Glu 脱羧酶抑制剂 L-苹果酸对小鼠 po 600 mg·kg⁻¹, 连续 5 d, 可使脑内 GABA 降低为对照组的 56.5%, 亦可使樟柳碱造成的记忆获得不良、氯霉素造成的记忆巩固障碍和乙醇造成的记忆再现障碍均有明显改善作用^[11]。

综合上述结果,可以充分说明脑内 GABA 对学习记忆是一种负性调节作用。

3 Glu 对学习记忆的改善

脑内兴奋性递质 Glu 的促记忆作用在 1944 年已见报道^[12]。近年多方面深入研究给予充分肯定,不论是对正常动物或不同模型造成的记忆障碍,均有显著改善作用^[13~15]。但 Glu 受体现已证明有 3 种以上亚型: N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)受体、红藻氨酸(kainic acid, KA)受体和使君子氨酸(quisqualic acid, QA 或 AMPA)受体,以及 AP4 受体、ACPD 受体等^[16]。比较了 3 种主要亚型受体激动剂 NMDA, KA 和 QA 对学习记忆的影响,结果证明^[14] icv QA 0.1 μg 可损害记忆; icv KA 0.1 ng 对记忆无明显影响。Flood 等^[15]报道 icv KA 1 ng 无效, 2.5 ng 有改善作用; QA 25 ng 才有效。而 NMDA 对正常小鼠,在跳台法 icv 10 ng 能明显增强记忆巩固过程;在避暗法 icv NMDA 1 ng 能显著增强记忆再现过程;在这两种方法 NMDA 1 ng 均能显著改善乙醇和亚硝酸钠所致记忆障碍;而 NMDA 对记忆获得过程无影响;进一步研究表明, NMDA 改善记忆作用可被其特异性受体拮抗剂 2-氨基-5-磷戊酸(AP5)所拮抗^[17], 而 AP5 本身就具有损害记忆作用^[18,19], 由此可以看出以上 3 种亚型中, NMDA 受体对记忆过程相对地负有更为重要的作用。

文献报道^[20,21]长时程突触增强(long-term potentiation, LTP)反映了突触水平上的信息贮存过程,是记忆巩固过程神经元生理活动的客观指标,其产生需要 NMDA 受体参与,而正常兴奋性突触传递是 Glu 通过非 NMDA 受体(即 KA 受体、QA 受体)发挥的。以上实验直接

证明了这点。

由此可以肯定, Glu 在脑内对学习记忆起着极为重要的正性调节作用,主要是通过其 NMDA 亚型受体而实现的。

4 吡拉西坦促记忆原理对其支持

吡拉西坦虽然具有抗大脑皮质缺氧,增加脑血流量,促进能量转换和脑蛋白质合成,以及促进大脑半球经由胼胝体的信息传递等多方面改善脑功能的作用,但是与 Glu 系统的关系使其促记忆作用原理有进一步了解^[22]。

Bering 等^[23]首先报道吡拉西坦与脑内 7 种受体的特异性配体结合试验,发现 20 mmol·L⁻¹ 吡拉西坦对多巴胺受体、M 胆碱受体和外周型苯二氮草受体与其特异性配体的结合几乎无抑制效应;对中枢型苯二氮草受体、阿片受体和 5-羟色胺受体,其半数抑制浓度(IC₅₀)为 20~50 mmol·L⁻¹;而对 Glu 受体的配体结合试验,吡拉西坦的 IC₅₀ 仅为 1 mmol·L⁻¹, 可见在这 7 种受体中,吡拉西坦与 Glu 受体的亲和力最强。

吡拉西坦的促记忆作用能被特异性 NMDA 受体拮抗剂氯胺酮(ketamine)所拮抗^[13];给老年大鼠 po 吡拉西坦 500 mg·kg⁻¹, 连续 14 d 后,脑内 NMDA 受体密度增加 20%, 并使受体与 Glu 亲和力恢复正常^[24]。因此 NMDA 受体可能是吡拉西坦促进学习记忆的一个作用环节。

缺 Zn²⁺ 会严重影响记忆,但在不缺 Zn²⁺ 小鼠连续给 ZnSO₄ 5 d, 却未能改善药物造成的记忆损害。当 ZnSO₄ 与吡拉西坦合用时,在所试 3 种实验模型,以及正常小鼠,采用 Y 电迷宫法,均一致地表现了对吡拉西坦促记忆作用的损害^[25]。这原因用 Zn²⁺ 能抑制 Glu 与大鼠海马膜受体结合^[26]可得到较好的解释,换句话说,吡拉西坦与 Glu 受体结合受到 Zn²⁺ 的阻抑。

相反,苯二氮草受体激动剂地西洋(diazepam, 安定)是临床上常用的催眠抗焦虑药,但可造成病人短暂的记忆缺损。已知地西洋与苯二氮草受体结合后,可改变 GABA 调控因子(modulin)构象,解除对 GABA 受体高亲和

力部位的掩盖,促使 GABA 受体充分地 GABA 结合,而激活 GABA 受体。地西洋致健忘作用完全可以由此得到解释。

根据这种关系,在小鼠跳台法和避暗法试验,均证实了吡拉西坦可以对抗地西洋的致健忘作用。并用 Y 迷宫法,证明了 Glu 也能拮抗 GABA 记忆损害作用与其类似性^[27]。

5 Glu/GABA 学习记忆调节系统的提出

在脑内 Glu 由 Glu 脱羧酶催化合成 GABA,两者关系密切。突触前神经元内 Glu 含量较高,处于饱和状态,改变前体物质浓度一般不影响 GABA 合成,而 Glu 脱羧酶的活性则可决定 GABA 合成速率。体外实验证明, 10 mmol·L⁻¹苹果酸可 100% 抑制 Glu 脱羧酶,而对 GABA 转氨酶在 5 mmol·L⁻¹ 时仅抑制 14%,作用很弱^[28]。给成年小鼠 po L-苹果酸 600 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连续 5 d 采用 HPLC 荧光法测定脑内 Glu 和 GABA 含量,结果显示 Glu 含量无明显改变,GABA 水平显著下降,Glu/GABA 比值升高。此时在记忆功能上均表现明显的改善作用^[11]。

根据以上大量资料可以充分肯定 Glu/GABA 的制约调节功能,我们首次提出脑内 Glu/GABA 学习记忆调节系统的新理论观点,同时提出合成易于通过血脑屏障的 Glu 脱羧酶抑制剂作为一条开发新型促智药的思路。

参 考 文 献

- 1 岳旺,张士善. 药理学报, 1984, **19**:16
- 2 Yoneda Y, Takashima S, Kuriyama K. *Biochem Pharmacol*, 1976, **25**:2669
- 3 张士善,朱桐君,张丹参,等. 中国药理学报, 1989, **10**:10
- 4 Katz RJ, Liebler L. *Psychopharmacology*, 1978, **56**:191
- 5 Chrobak JJ, Stackman RW, Walsh TJ. *Behav Neural Biol*, 1989, **52**:357
- 6 Swartzwelder HS, Tilson HA, McLamb RL,

- et al. Psychopharmacology*, 1987, **92**:398
- 7 Stackman RW, Walsh TJ. *Behav Neural Biol*, 1994, **61**:181
- 8 Ionkov D, Georgiev V. *Acta Physiol Pharmacol Bulg*, 1985, **11**:44
- 9 Izquierdo I, Cunha C, Medina JH. *Neurosci Biobehav Rev*, 1990, **14**:419
- 10 Izquierdo I, Da-Cunha C, Huang CH, *et al. Behav Neural Biol*, 1990, **54**:105
- 11 周红宇,郑国统,张士善. 药理学报, 1996, **31**:897
- 12 Zimmerman FT, Ross S. *Arch Neurol Psych*, 1944, **51**:446
- 13 张丽慧,张士善. 中国药理学报, 1991, **12**:145
- 14 孙成春,张士善. 中国药理学报, 1991, **12**:239
- 15 Flood JF, Baker ML, Davis JL. *Brain Res*, 1990, **521**:197
- 16 Mouaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1989, **29**:365
- 17 张丹参,薛贵平,张力,等. 药理学报, 1993, **28**:321
- 18 Morris RGM, Anderson E, Lynch GS, *et al. Nature*, 1989, **319**:774
- 19 Danysz W, Wroblewski JT, Costa E. *Neuropharmacology*, 1988, **27**:653
- 20 韩太真. 生理科学进展, 1990, **21**:76
- 21 于德昌,陈维昌. 生理科学进展, 1990, **21**:375
- 22 周红宇,郑国统,张士善. 中国药理学通报, 1996, **12**:123
- 23 Bering B, Muller WE. *Arzneimittel forsch*, 1985, **35**:1350
- 24 Cohen SA, Muller WE. *Pharmacology*, 1993, **47**:217
- 25 朱桐君,陈醒言,潘建春,等. 中国药理学报, 1990, **11**:100
- 26 Slevin JT, Kasarskis EJ. *Brain Res*, 1985, **334**:281
- 27 潘建春,张士善. 药理学报, 1996, **31**:91
- 28 Taberner PV, Pearce MJ, Watkins JC. *Biochem Pharmacol*, 1977, **26**:345