

# 脑血管扩张剂—尼莫地平、硝苯吡啶和长春胺 对大鼠及小鼠记忆障碍的改善作用

程秀娟\* 张均田

(中国医学科学院药物研究所, 北京)

**提要** 采用多次性训练的主动和被动回避反应和水迷宫法, 观察了尼莫地平、硝苯吡啶和长春胺对樟柳碱和戊巴比妥钠引起的大鼠和小鼠记忆障碍的改善作用。三种药物皆有不同程度的改善作用, 其中尼莫地平的作用强度比硝苯吡啶和长春胺各大大 200 和 2,000 倍。尼莫地平还可拮抗环己酰亚胺引起的记忆巩固不良, 而其它两种药物则无此作用。长春胺对 40% 乙醇引起的小鼠记忆再现缺失有明显改善作用, 其它两药则否。

**关键词** 尼莫地平; 硝苯吡啶; 长春胺; 记忆障碍; 获得; 巩固; 再现

在学习、记忆研究中, 脑血管扩张剂能否影响学习记忆功能, 这一问题引起越来越多学者的关注<sup>(1)</sup>, 但目前报导尚少。在脑血管扩张剂中, 尼莫地平(nimodipine)为选择性扩张血管的强效钙拮抗剂, 对离体或在体脑动脉, 正常或缺血的脑动脉均有明显的扩张作用。硝苯吡啶(nifedipine)也是同一类钙拮抗剂, 但对脑血管的作用选择性不强, 主要是作用于心脏血管。长春胺(vincamine)是一种通过影响脑代谢, 进而使脑血管扩张的药物<sup>(2)</sup>。在我们以前的研究中, 着重观察了这三种药物对小鼠一次性训练的被动回避反应的影响<sup>(3)</sup>, 本研究进一步观察和比较了这三种药物对多次性训练的主动和被动回避反应的影响, 同时也观察了对记忆再现缺失和记忆巩固不良的改善作用。

## 材 料 和 方 法

实验动物均由中国医学科学院动物中心提供。昆明种雄性小鼠, 体重为  $24 \pm 3$  g; Wistar 雄性大鼠, 体重为  $180 \pm 20$  g。

尼莫地平由西德拜耳公司惠赠。于暗室钠光灯下用 3:1:1 聚乙二醇-400、甘油和蒸馏水配制。硝苯吡啶系陕西第二制药厂产品, 长春胺由本所天然化学研究室提制, 二者皆做成吐温-80 盐水悬液备用。樟柳碱氢溴酸盐为本所药物化学研究室提供, 环己酰亚胺(cycloheximide, 简称 cyc)为 Milwaukee, Wis 产品, 戊巴比妥钠为市售, 用时均以生理盐水配制。

### 记忆实验方法

**水迷宫法** 采用 Y 型水迷宫。其装置的一端为长臂, 另一端为两短臂, 左侧短臂有一平台和灯光照明, 水深 10 cm, 水温  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , 上面加盖。小鼠自长臂端入水, 以游至灯光侧短臂, 并爬上台休息为正确, 游至另一侧短臂为错误。记录每次训练的正确和错误次数, 每鼠每日训练 15 次, 连续 5 日。

**大鼠跳台法**<sup>(4)</sup> 反射箱底铺设铜制电栅, 箱内有一高 10 cm 的平台。条件刺激为铃声,

本文于 1986 年 3 月 1 日收到。

\* 吉林省中医中药研究院中药研究所

非条件刺激为足底电击。铃响 5 s 后, 立即电击 10 s, 间隔 20 s。大鼠受到电击后跳上平台为被动回避反应, 听到铃声而未受到电击即跳上平台为主动回避反应。每鼠每日训练 10 次, 连续 7 日。

小鼠跳台法<sup>(5)</sup>(step down test) 实验装置为 12×12×30 cm 的反射箱, 内用黑色塑料板分隔成 5 格, 每格左后方置一 4.5×4.5 cm 橡皮垫, 箱底铺有铜制电栅。同时将 5 只小鼠放入箱内, 适应 3 min, 然后立即通电, 以双足接触电栅为错误, 记录 3 min 内错误次数。24 h 后重测验一次。

小鼠避暗法<sup>(5)</sup>(step through test) 采用日本产 PA-M5 型被动逃避反应控制装置进行实验。训练时记录小鼠进入暗室的潜伏期。24 h 后进行重测验, 观察每鼠进入暗室的潜伏期和 5 min 内错误次数。

## 结 果

### 一. 三种脑血管扩张剂对戊巴比妥钠引起的小鼠方向辨别性记忆障碍的影响

采用水迷宫法实验。将小鼠随机分为 5 组, 每组 10 只。分别于训练前 60 min 给药, 训练前 30 min ip 戊巴比妥钠 15 mg/kg。结果见图 1。图 1 表明戊巴比妥钠可使小鼠记忆获得遭到破坏, 表现在单用戊巴比妥钠组小鼠平均正确反应次数减少, 与对照组比较差异显著 ( $P < 0.01$ )。尼莫地平组平均正确反应数明显高于单用戊巴比妥钠组, 两组第 2 天平均正确数之间有显著差异 ( $P < 0.01$ )。硝苯吡啶似也有一定作用, 但长春胺的作用不明显。

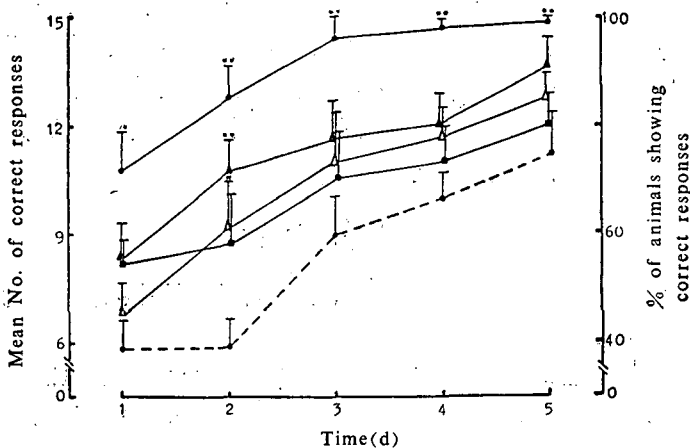


Fig 1. Influence of nimodipine, nifedipine and vincamine on pentobarbital-induced impairment of discrimination learning in mice using water maze. ----- pentobarbital 15 mg/kg (ip) —•— control; ▲— nimodipine 0.1 mg/kg (po) + pentobarbital; ▲— nifedipine 10 mg/kg (po) + pentobarbital; —◆— vincamine 100 mg/kg (po) + pentobarbital. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  (significant difference from pentobarbital group)

### 二. 三种脑血管扩张剂对大鼠多次性训练主动和被动回避反应的影响

实验分为 5 组, 每组大鼠 8 只。分别于训练前 60 min 给药。训练前 30 min ip 樟柳碱 5 mg/kg。大鼠跳台法实验结果表明, 樟柳碱组大鼠主动和被动回避反应正确百分率很低或几无反应。对照组大鼠正确反应率随时间增加而逐渐增加, 第 7 日可达 72% 和 78%。尼莫地平组于第 1, 6 天和从第 2, 5 天的被动和主动回避反应正确百分率与樟柳碱组比较均有显著

差异。硝苯吡啶和长春胺仅对被动回避反应有加强作用，且其作用强度较尼莫地平弱或持续时间短(见图 2)。可见尼莫地平对樟柳碱引起的记忆障碍的改善作用明显优于硝苯吡啶和长春胺。

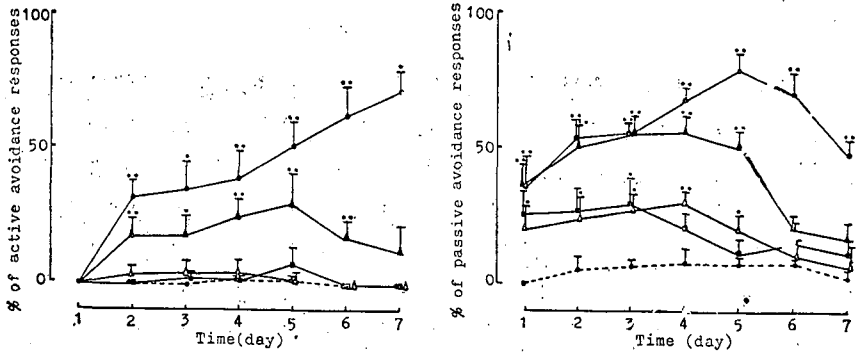


Fig 2. Influence of nimodipine, nifedipine and vincamine on multiple train active and passive avoidance response in rats. .....○ anisidine 5 mg/kg (ip); ●—● control; ▲—▲ nimodipine 0.05 mg/kg (po) + anisidine; ▽—▽ nifedipine 10 mg/kg (po) + anisidine; ■—■ vincamine 100 mg/kg (po) + anisidine.  
\* P<0.05, \*\* P<0.01. (significant difference from anisidine group)

### 三. 三种脑血管扩张剂对环己酰亚胺引起的小鼠记忆巩固不良的影响

实验分为 5 组，实验前 60 min 按表 1 所示剂量给药，实验前 10 min ip. 环己酰亚胺 120 mg/kg。从表 1 结果可见，环己酰亚胺组小鼠在跳台法中的错误次数明显增加，与对照组比较差异非常显著(P<0.01)，说明环己酰亚胺可严重破坏小鼠记忆巩固。尼莫地平对环己酰亚胺引起的记忆巩固不良有明显改善作用，表现在尼莫地平使小鼠跳台错误反应次数显著减少(P<0.01)。硝苯吡啶和长春胺对大鼠记忆巩固不良无显著改善作用。

Tab 1. Effects of nimodipine, nifedipine and vincamine on cycloheximide-induced impairment of consolidation of memory in step down test in mice

Drug	Dose (mg/kg)	No. of mice	No. of errors in retesting period (X ± SE)
Cycloheximide	120	13	2.00 ± 0.25
Nimodipine + Cyc	0.1 / 120	13	1.08 ± 0.18**
Nifedipine + Cyc	10 / 120	12	1.42 ± 0.34*
Vincamine + Cyc	100 / 120	13	1.69 ± 0.29*
Normal control	—	10	0**

\* P>0.05; \*\* P<0.01

### 四. 三种脑血管扩张剂对 40%乙醇引起的小鼠记忆再现缺失的影响

实验分为 5 组，每组小鼠 10 只。经训练后间隔 24 h 进行跳台法和避暗法的记忆力测验。于测验前 60 min 灌胃给药，测验前 30 min 灌胃 40%乙醇 10 ml/kg。结果表明，40%乙醇可使小鼠跳台法和避暗法错误次数增加，与对照组比较差异显著。当长春胺剂量为 100 mg/kg 灌胃时，小鼠跳台错误次数为 0 次，与乙醇组 1.10 ± 0.48 次比较差异显著(P<0.05)。两组跳台错误反应百分率分别为 0 和 60%，经统计学处理两组间差异非常显著(P<

0.01)。长春胺组在避暗法中的错误反应次数为  $1.50 \pm 0.27$  次,与乙醇组  $9.30 \pm 1.23$  次比较差异十分显著( $P < 0.01$ )。将长春胺剂量降至  $50 \text{ mg/kg}$  时也得到相似的结果。尼莫地平 and 硝苯吡啶对小鼠记忆再现缺失无明显改善作用。

## 讨 论

本实验采用大鼠、小鼠多次性训练主动和被动回避反应观察了尼莫地平、硝苯吡啶和长春胺对樟柳碱和戊巴比妥钠引起的记忆障碍的影响,结果表明这三种脑血管扩张剂具有不同程度的改善作用,其中尼莫地平的有效剂量为  $0.05$  至  $0.1 \text{ mg/kg}$ ,而硝苯吡啶和长春胺的有效剂量各为  $10$  和  $100 \text{ mg/kg}$ ,故尼莫地平的作用分别比硝苯吡啶和长春胺强  $100 \sim 200$  和  $1000 \sim 2000$  倍。根据文献资料,尼莫地平的急性毒性和副作用也比两药小。综合我们前文报导的研究结果,尼莫地平对多种化学药物造成的一次性、多次性训练的主动和被动回避反应以及记忆的获得和巩固的抑制均有拮抗作用,重复性也很好。Hoffmeister 等<sup>(2)</sup>曾报导尼莫地平对缺氧和电休克引起的小鼠记忆障碍有改善作用。虽所用方法和模型不同,但结果是相同的。

本文作者以前的工作指出,硝苯吡啶和长春胺对学习、记忆的促进作用可能与其扩张脑血管作用有关,而尼莫地平则否<sup>(3)</sup>。Ittl 等证明,在人体通过脑电观察到尼莫地平不仅具有扩血管作用,而且有向精神性特性(psychotropic property),认为本品可能是一种向智性药物<sup>(6)</sup>。一般认为乙酰胆碱与记忆有密切关系,即胆碱能通路本身构成记忆通路;蛋白质合成是长期记忆的内在基础,在学习过程中形成新的蛋白质是记忆的贮存分子<sup>(7)</sup>。我们采用 M-胆碱阻滞剂樟柳碱和蛋白质合成抑制剂环己酰亚胺引起大鼠小鼠记忆获得和巩固不良,尼莫地平对这两种记忆障碍模型均具有显著改善作用,提示尼莫地平改善记忆作用可能与其影响胆碱能系统或蛋白质合成有关。我们也曾观察到尼莫地平对戊巴比妥钠引起的学习和记忆障碍的改善作用,但尼莫地平在影响记忆的剂量下,不增加小鼠自主活动,说明它对记忆的促进作用并非由于中枢兴奋的结果。尼莫地平是否还影响其它环节及其确切的作用机制,显然有待于进一步研究。此外,我们在连续三批的试验中未能观察到尼莫地平 and 硝苯吡啶对记忆再现有何影响,但长春胺对  $40\%$  乙醇引起的记忆再现缺失却有显著的改善作用。这一作用的机理如何?是又一个值得探讨的问题。

## 参 考 文 献

1. Hoffmeister F, et al. Behavioral effects of nimodipine in animals. *Arzeim-Forsch* 1982; 32: 347.
2. 尹宗信. 钙拮抗剂对脑微循环损伤的保护作用—实验与临床研究进展. 国外医学—合成药、生化药制剂分册 1985; 4: 206.
3. 覃文才、张均田. 尼莫地平、硝苯吡啶和长春胺对樟柳碱和亚硝酸钠在小鼠、大鼠造成的记忆障碍的改善作用. 中国医学科学院学报. 待发表.
4. 钮心懿等. 东莨菪碱及其与几种中枢药物的合并应用对大鼠回避性条件反射的影响. 生理学报 1965; 26: 42.
5. 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. 药理学报 1986; 21: 12.
6. Ittl TM, et al. Nimodipine, a calcium antagonist vasodilator with psychotropic properties (A controlled quantitative pharmac-EEG study). *Curr Ther Res* 1984; 35: 405.
7. Leavitt F, ed. *Drugs and behavior*. 2 ed. New York: John Wiley and Sons, 1982: 353~369.

## EFFECTS OF THREE CEREBRAL VASODILATORS—NIMODIPINE, NIFEDIPINE AND VINCAMINE ON CHEMICAL-INDUCED AMNESIA IN RODENTS

\*CHENG Xiu-Juan and ZHANG Jun-Tian

(*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing*)

**ABSTRACT** Nimodipine was shown to improve anisodine-induced impairments of active and passive avoidance responses, while nifedipine and vincamine increased passive avoidance response only in rats. The potency of nimodipine on amnesia was 100~200 and 1,000~2,000 times as large as nifedipine and vincamine respectively. Nimodipine was capable of antagonizing pentobarbital-induced impairment of learning in water maze and cycloheximide-elicited deficit of consolidation of memory in step down and step through tests in mice. However, nifedipine and vincamine did not show significant effect on the parameters mentioned above. Effects of the three cerebral vasodilators on alcohol-induced deficit of retrieval of mice were also studied in step down test. Good result was obtained with vincamine, but not with nimodipine and nifedipine.

**Key words** Nimodipine; Nifedipine; Vincamine; Deficit of memory; Acquisition; Consolidation; Retrieval

\* Department of Pharmacology, Institute of Traditional Materia Medica, Academy of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica of Jilin, Changchun