

# 褪黑素对侧脑室注射氯化铝致小鼠学习记忆障碍的改善作用及其机制

张 章, 俞昌喜\*

(福建医科大学药理学教研室, 福建 福州 350004)

**摘要:** 目的 探讨褪黑素(MLT)对氯化铝( $AlCl_3$ )致小鼠拟阿尔茨海默病学习记忆功能障碍的改善作用及其机制。方法 避暗法测试各组小鼠被动回避能力,水迷宫法测空间学习记忆能力及测定大脑皮层及海马组织超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性及丙二醛(MDA)含量。结果 MLT可明显改善 $AlCl_3$ 致小鼠被动回避记忆能力、空间学习记忆能力的下降;对 $AlCl_3$ 诱发的小鼠大脑皮层及海马组织总SOD、CuZn-SOD和GSH-Px活性下降及MDA含量增加均有显著的对抗作用。结论 MLT对 $AlCl_3$ 致小鼠学习记忆功能障碍有显著改善作用,其抗氧化作用可能是其发挥效应的重要机制之一。

**关键词:** 褪黑素; 铝; 学习记忆障碍; 阿尔茨海默病; 抗氧化作用

中图分类号: R749.16; R977.1 文献标识码: A 文章编号: 0513 - 4870(2002)09 - 0682 - 05

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的神经退行性疾病,临床尚无有效防治药物。褪黑素(melatonin, MLT)是由松果体分泌的一种神经内分泌激素,有抗衰老、脑细胞损伤保护等作用,为体内抗自由基、抗氧化作用很强的活性物质<sup>[1,2]</sup>。临床研究显示,AD病人脑脊液中MLT水平低下<sup>[3]</sup>。 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid protein,  $\beta$ -AP)沉积诱发脂质过氧化物、自由基等物质产生神经毒性作用可能是AD发病的重要途径之一<sup>[4]</sup>;Pappolla等<sup>[5]</sup>通过神经母细胞瘤细胞、嗜铬细胞瘤细胞培养,发现MLT可对抗 $\beta$ -AP诱导的细胞凋亡,提示MLT可能具有抗AD作用。本文在铝毒性拟AD小鼠模型上,观察MLT对小鼠学习记忆功能障碍的改善作用,并探讨MLT抗AD作用与其抗氧化作用的关系。

## 材 料 和 方 法

**药品和试剂** MLT, Sigma公司产品,临用前用无水乙醇溶解,再加生理盐水配制,乙醇终浓度为5%。氯化铝( $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ , 分析纯),上海金山化工厂生产;SOD, CuZn-SOD, GSH-Px及MDA测定试剂盒,南京建成生物工程研究所产品;其他试剂均为国产分析纯。

**动物**  $\delta$ 昆明种小鼠, 18~22 g, 福建医科大学实验动物中心提供, 光暗周期 12/12 h 的实验室饲养, 自由饮食。

**仪器** ST-7型脑立体定向仪, 日本Narishige科学仪器实验室产品; SBA-2小鼠避暗程序自动控制仪及DMS-2 Morris水迷宫系统, 中国医学科学院药物研究所研制; 722型光栅分光光度计, 上海第三分析仪器厂生产。

**侧脑室注射及 MLT 给药** 参照文献<sup>[6]</sup>, 进行小鼠侧脑室注射套管(PE-10 聚乙烯塑料管, 内径 0.28 mm, 外径 0.61 mm)埋置手术。术后 d 3 小鼠随机分为对照组、模型组及高、中、低剂量给药组, 模型组及给药组小鼠经 PE-10 管侧脑室注射(icv) 0.5%  $AlCl_3$  2  $\mu$ L, 1 min 注射完毕, 留针 10 min, 每天 1 次, 连续 5 d; 对照组注入等容积的人工脑脊液。同时, 术后 d 3 给药组小鼠分别 ip 给予 MLT 0.6, 3 和 15  $mg \cdot kg^{-1}$ , 每天 1 次, 连续 14 d; 对照组、模型组小鼠 ip 等量 5% 乙醇生理盐水。侧脑室末次注射 15 d 后, 进行下列行为实验。

**小鼠被动回避能力测试** 采用避暗法<sup>[7]</sup>测试小鼠被动回避能力。

**小鼠空间学习记忆能力测试** 采用 Morris 法<sup>[7]</sup>测定小鼠空间学习记忆能力。

**小鼠皮层及海马组织总(T) SOD, CuZn SOD, GSH-Px 活性及 MDA 含量测定** 将小鼠断头取脑, 在冰浴上剥离皮层和海马组织, 称重后加入适量预冷的生理盐水制成 10% 脑组织匀浆, 离心取上清

收稿日期: 2001-10-19.

基金项目: 福建省自然科学基金资助项目(C0010013).

\* 通讯作者 Tel: (0591) 3569311, Fax: (0591) 3351345,

E-mail: zjyucx@pub5.fz.fj.cn

液, -20℃保存备用, 蛋白定量以双缩脲法<sup>[8]</sup>进行。

取脑组织匀浆上清液 40 μL, 按 SOD 测定试剂盒操作步骤依次加入底物、缓冲液, 混匀后置 37℃ 恒温水浴 40 min, 加入显色剂, 混匀后放置 10 min, 测读  $A_{550}$  并计算总 SOD 活力。另取样品 0.4 mL, 按 SOD 测定试剂盒操作要求, 用十二烷基硫酸钠(SDS)和 KCl 处理, 继之 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 取上清液 40 μL 按上述步骤进行操作, 测读  $A_{550}$  并计算 CuZn-SOD 活力。

取脑组织匀浆上清液 0.2 mL, 按 GSH-Px 测定试剂盒要求, 加入 1 nmol·L<sup>-1</sup> 还原型谷胱甘肽(GSH) 0.2 mL, 置于 37℃ 水浴 5 min, 加入预温储备液于 37℃ 水浴准确反应 3 min, 再加入反应抑制剂, 混匀, 4 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 取上清液 2 mL, 依次加入缓冲液、显色液, 混匀后放置 15 min, 测读  $A_{412}$  并计算 GSH-Px 活力。

测定 MDA 含量时, 取脑组织匀浆上清液 0.15 mL, 按 MDA 测定试剂盒要求依次加入硫代巴比妥酸底物缓冲液及显色剂, 混匀, 将试管口用薄膜扎紧并刺一小孔, 95℃ 水浴置 40 min, 流水冷却, 4 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 取上清液测读  $A_{532}$  并计算 MDA 含量。

统计学处理 实验结果用  $\bar{x} \pm s$  表示, 用方差分析进行组间、组内显著性比较, 当差别有显著性意义时再用 Student-Newman-Keuls 检验进行两两比较。

## 结 果

### 1 MLT 对 icv AlCl<sub>3</sub> 致小鼠被动回避记忆能力下降的影响

小鼠侧脑室末次微量注射 AlCl<sub>3</sub> 后 d 15, 检测小鼠的被动回避记忆能力, 结果见表 1。表中显示, 模型组小鼠进入暗室的潜伏期较对照组显著缩短, 错

误次数显著增多, 表明 AlCl<sub>3</sub> 对小鼠被动回避记忆能力造成损伤; 与模型组相比, MLT 各处理组小鼠的潜伏期显著延长 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 错误次数显著减少 ( $P < 0.05$ ), 提示 MLT 可明显改善 AlCl<sub>3</sub> 所致的小鼠被动回避记忆能力的下降。

**Table 1 Effect of melatonin (MLT) on passive avoidance memory in mice treated with AlCl<sub>3</sub> measured by step-through test**

Group/mg·kg <sup>-1</sup>	n	Latency/s	No. of error
Control	12	282 ± 43	0.3 ± 0.6
Model	12	185 ± 98 <sup>#</sup>	1.3 ± 1.2 <sup>#</sup>
MLT 0.6	11	268 ± 62 <sup>*</sup>	0.5 ± 0.8
MLT 3.0	10	274 ± 57 <sup>*</sup>	0.3 ± 0.7 <sup>*</sup>
MLT 15.0	11	284 ± 38 <sup>**</sup>	0.3 ± 0.6 <sup>*</sup>

Mouse was treated with intracerebroventricular (icv) injection 2 μL of artificial cerebrospinal fluid or 5% aluminum chloride, once a day for 5 d. At the same time, the mouse was given intraperitoneally with melatonin or vehicle, once a day for 14 d. The passive avoidance was assessed by step-through test on d 15 after the last icv injection.  $\bar{x} \pm s$ . <sup>\*</sup>  $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$  vs model group; <sup>#</sup>  $P < 0.05$ , <sup>##</sup>  $P < 0.01$  vs control group

### 2 MLT 对 icv AlCl<sub>3</sub> 致小鼠空间学习记忆能力下降的影响

侧脑室末次注射 AlCl<sub>3</sub> 后 d 17, 用 Morris 水迷宫系统检测各组小鼠定向航行及空间探索能力。定向航行实验结果见表 2。每组内潜伏期单因素方差分析显示, 对照组与治疗组均随训练次数的增加, 潜伏期越来越短, 而模型组小鼠无明显变化。组间两因素析因分析显示, 模型组小鼠平均潜伏期较对照组显著延长 ( $P < 0.01$ ), 给药组小鼠平均潜伏期均显著短于模型组 ( $P < 0.01$ ), MLT 15.0 组与对照组之间无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。上述结果提示, 模型组小鼠学习获取能力较差; MLT 可显著改善模型鼠学习的巩固和再现能力。

**Table 2 Effect of melatonin (MLT) on place navigation ability in mice treated with AlCl<sub>3</sub> measured by Morris water maze**

Group (mg·kg <sup>-1</sup> )	n	Latency / s					
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6
Control	12	45 ± 20	41 ± 22	26 ± 22	27 ± 21	23 ± 20	22 ± 16
Model	12	52 ± 15 <sup>#</sup>	53 ± 17 <sup>##</sup>	49 ± 17 <sup>##</sup>	45 ± 20 <sup>##</sup>	47 ± 18 <sup>##</sup>	45 ± 19 <sup>##</sup>
MLT (0.6)	9	49 ± 19	46 ± 20	42 ± 21	33 ± 19 <sup>**</sup>	29 ± 21 <sup>**</sup>	27 ± 20 <sup>**</sup>
MLT (3.0)	10	49 ± 17	41 ± 22 <sup>**</sup>	39 ± 21 <sup>*</sup>	28 ± 20 <sup>**</sup>	28 ± 22 <sup>**</sup>	24 ± 20 <sup>**</sup>
MLT (15.0)	11	50 ± 19	40 ± 22 <sup>**</sup>	30 ± 23 <sup>**</sup>	28 ± 21 <sup>**</sup>	26 ± 20 <sup>**</sup>	22 ± 17 <sup>**</sup>

Mouse was treated with intracerebroventricular (icv) injection of 2 μL artificial cerebrospinal fluid or 5% aluminum chloride, once a day for 5 d. At the same time, the mouse was administered intraperitoneally with melatonin or vehicle, once a day for 14 d. The place navigation ability was assessed by Morris water maze on d 17 after the last icv injection.  $\bar{x} \pm s$ . <sup>\*</sup>  $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$  vs model group; <sup>#</sup>  $P < 0.05$ , <sup>##</sup>  $P < 0.01$  vs control group

空间探索实验结果,如表 3 所示。与对照组比较,模型组小鼠平台象限滞留时间显著缩短( $P < 0.01$ ),表明铝毒性痴呆小鼠空间记忆能力衰退;与模型组比较,MLT 处理组小鼠平台象限滞留时间均显著延长( $P < 0.01$ ),提示 MLT 有改善铝毒性痴呆小鼠空间记忆能力的作用。

**Table 3 Effect of MLT on spatial probe ability in mice treated with  $AlCl_3$  measured by Morris water maze**

Group( $mg \cdot kg^{-1}$ )	n	Lingering time / s
Control	12	27 ± 7
Model	12	14 ± 4 <sup>#</sup>
MLT (0.6)	9	20 ± 5 <sup>**</sup>
MLT (3.0)	10	23 ± 4 <sup>**</sup>
MLT (15.0)	11	24 ± 5 <sup>**</sup>

Mouse was treated with intracerebroventricular (icv) injection 2  $\mu$ L of artificial cerebrospinal fluid or 5% aluminum chloride, once a day for 5 d. At the same time, the mouse was administered intraperitoneally with melatonin or vehicle, once a day for 14 d. The spatial probe ability was assessed by Morris water maze on d 22 after the last icv injection.  $\bar{x} \pm s$ . <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$  vs model group; <sup>#</sup>  $P < 0.01$  vs control group

**3 MLT 对小鼠大脑皮层及海马组织 T-SOD, CuZn SOD, GSH Px 活性及 MDA 含量的影响**

在行为检测结束后,立即断头取脑,测定大脑皮层及海马组织 T-SOD, CuZn SOD, GSH Px 活性及 MDA 含量,结果见表 4。与对照组比较,模型组小鼠脑组织 T-SOD, CuZn SOD 和 GSH-Px 活性均显著下

**Table 4 Effect of MLT on the activities of T-SOD, CuZn SOD and GSH Px and the content of MDA in the cerebral cortex and hippocampus of mice treated with  $AlCl_3$**

Group ( $mg \cdot kg^{-1}$ )	n	SOD activity/ $U \cdot mg^{-1}$ (protein)		MDA/ $nmol \cdot mg^{-1}$ (protein)	GSH Px activity/ $U \cdot mg^{-1}$ (protein)
		T-SOD	CuZn SOD		
Control	12	74 ± 25	63 ± 24	3.7 ± 0.8	14 ± 4
Model	12	45 ± 12 <sup>#</sup>	40 ± 12 <sup>#</sup>	5.1 ± 1.4 <sup>#</sup>	8.1 ± 2.7 <sup>#</sup>
MLT (0.6)	11	62 ± 28	55 ± 26	4.6 ± 1.4	11 ± 6
MLT (3.0)	10	73 ± 21 <sup>**</sup>	68 ± 19 <sup>**</sup>	3.9 ± 0.7 <sup>*</sup>	12 ± 6 <sup>*</sup>
MLT (15.0)	11	73 ± 20 <sup>**</sup>	66 ± 20 <sup>**</sup>	3.9 ± 0.6 <sup>**</sup>	14 ± 6 <sup>**</sup>

Mouse was treated with intracerebroventricular (icv) injection 2  $\mu$ L of artificial cerebrospinal fluid or 5% aluminum chloride, once a day for 5 d. At the same time, the mouse was administered intraperitoneally with melatonin or vehicle, once a day for 14 d. After the spatial probe test, the enzyme activities and the MDA content in the cerebral cortex and hippocampus of mouse brain were determined.  $\bar{x} \pm s$ . <sup>\*</sup>  $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$  vs model group; <sup>#</sup>  $P < 0.01$  vs control group

降( $P < 0.01$ ),MDA 含量显著上升( $P < 0.01$ ),表明  $AlCl_3$  可诱发大脑皮层及海马组织脂质过氧化物含量增加,并可抑制抗氧化酶活性;与模型组比较,MLT 中、高剂量处理组小鼠脑组织 T-SOD, CuZn SOD 和 GSH Px 活性均显著升高( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),MDA 含量显著下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),提示 MLT 对  $AlCl_3$  诱发的大脑皮层及海马组织脂质过氧化物含量增加及抗氧化酶活性下降有显著的对抗作用。

**讨 论**

目前用于 AD 研究的动物模型较多,但均有一定的缺陷。如自然衰老模型、损毁模型及自身免疫模型虽可反映学习记忆功能衰退,但缺乏 AD 脑内特征性病理变化<sup>[9]</sup>。近年来,有学者用转基因动物制作 AD 模型<sup>[10]</sup>,但也不能全面反映 AD 特征,且数量少、成本高,无法用于药物筛选等广泛研究。有研究提示,AD 的发生可能与铝代谢紊乱有关。给猫、兔及鼠注射或服用铝盐后,可致显著的学习记忆障碍,并出现神经纤维变性及 NFT 等特征性病理变化<sup>[6,11,12]</sup>。Perl 等<sup>[13]</sup>用 X 射线衍射法观察到 NFT 中心有铝的沉积。因此,铝毒性小鼠模型既能模拟 AD 样学习记忆障碍,又可模拟出 NFT,可能是观察药物抗 AD 作用较好的动物模型<sup>[6]</sup>。本研究选用 icv  $AlCl_3$  诱发铝毒性痴呆小鼠模型,观察到小鼠被动回避能力及空间学习记忆能力下降,同时本实验亦观察到小鼠海马脑区出现 NFT(待发表),这与文献报道<sup>[6]</sup>一致。

本结果表明,MLT 可显著改善铝毒性痴呆小鼠的被动回避记忆能力及空间学习记忆能力。Bachurin 等<sup>[14]</sup>报道,大鼠侧脑室一次性注射 AF64A (ethylcholine mustard aziridinium ion) 3 nmol 建立大鼠拟 AD 动物模型,发现大鼠被动回避能力及空间学习记忆能力下降,MLT 及其同系物对此具有逆转效应,这与本文结果是相吻合的。

此外,MLT 发挥抗 AD 作用的有效剂量较大。Bachurin 等<sup>[14]</sup>发现,连续 14 d 给予 MLT,每天 1 次,每次剂量 3  $mg \cdot kg^{-1}$ ,方可显著改善拟 AD 大鼠学习记忆障碍。本研究用同样的给药方案,在 MLT 3  $mg \cdot kg^{-1}$  剂量下方可显著改善小鼠学习记忆障碍,提高 MLT 剂量至 15  $mg \cdot kg^{-1}$ ,未见作用随剂量增大而显著增强,提示 MLT 抗 AD 作用强度有限。MLT 化学结构为 N-乙酰-5-甲氧基色胺,现可合成一系列同

系物<sup>[15]</sup>,其抗 AD作用是否强于 MLT,值得探讨。

大量研究提示, $\beta$ -AP的产生、沉淀在AD发病过程中起着重要作用<sup>[16,17]</sup>。 $\beta$ -AP具有神经毒性作用,其作用可能通过自由基介导<sup>[18,19]</sup>。MLT是体内最强的自由基清除剂,体外实验表明MLT及其同系物具有对抗 $\beta$ -AP神经毒性作用<sup>[20]</sup>。抗氧化酶SOD和GSH-Px分别作用于自由基链反应的不同环节,单纯一种氧化酶活性的提高并不能明显改善机体总的抗氧化能力;MDA为体内脂质过氧化的产物,其含量的高低间接反映自由基对生物大分子的损伤程度。本研究以SOD、GSH-Px及MDA为观察指标,探讨MLT抗AD作用与其抗氧化效应的关系。结果表明,MLT在显著改善铝毒性痴呆小鼠被动回避记忆能力及空间学习记忆能力的同时,可显著提高小鼠大脑皮层及海马组织总SOD、CuZn-SOD与GSH-Px活性,并抑制其MDA含量的增加,提示MLT抗氧化效应可能是其发挥抗AD作用的重要机制之一。鉴于AD发病机制极为复杂,MLT除了增强机体抗氧化功能外,还通过哪些途径发挥抗AD作用,尚有待于进一步研究。

## REFERENCES:

- [1] Pierpaoli W, Regelson W. Pineal control of aging: effect of melatonin and pineal grafting on aging mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**(2):787 - 791.
- [2] Russel JR, Lei T, Joaquin JG. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology [J]. *Life Sci*, 1997, **60**(25):2255 - 2271.
- [3] Maurizi CP. Loss of intraventricular fluid melatonin can explain the neuropathology of Alzheimer's disease [J]. *Med Hypotheses*, 1997, **49**(2):153 - 158.
- [4] Harris ME, Hensley K, Butterfield DA, et al. Direct evidence of oxidative injury produced by the Alzheimer's beta-amyloid peptide (1 ~ 40) in cultured hippocampal neurons [J]. *Exp Neurol*, 1995, **131**(2):193 - 202.
- [5] Pappolla MA, Sos M, Omar RA, et al. Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide [J]. *J Neurosci*, 1997, **17**(5):1683 - 1690.
- [6] Li L, Chen RZ. Effect of intracerebroventricular injections of AlCl<sub>3</sub> on the passive avoidance condition response in mice [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol* (中国药理学与毒理学杂志), 1999, **13**(4):260 - 263.
- [7] Zhang JT, Guan LC. The learning and memory methods and animal models of impaired learning and memory [A]. Zhang JT. *Modern Experimental Methods in Pharmacology* (现代药理实验方法) [M]. Beijing: Peking Union Medical College and Beijing Medical University Press, 1998. 1021 - 1024.
- [8] Beyer RE. A rapid biuret assay for protein of whole fatty tissues [J]. *Anal Biochem*, 1983, **129**(2):483 - 485.
- [9] Wei XL, Zhang YX. Progress in studies on animal of Alzheimer's disease [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2000, **16**(4):372 - 376.
- [10] Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, et al. Correlative memory deficits, A $\beta$  elevation, and amyloid plaques in transgenic mice [J]. *Science*, 1996, **274**(5284):99 - 102.
- [11] Crapper DR, Krishnan SS, Dalton AJ. Brain aluminum distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration [J]. *Science*, 1973, **180**(85):511 - 513.
- [12] Florence AL, Gauthier A, Ponsar C, et al. An experimental animal model of aluminum overload [J]. *Neurodegeneration*, 1994, **3**(4):315 - 323.
- [13] Perl DP, Brody AR. Alzheimer's disease: X-ray spectrometric evidence of aluminum accumulation in neurofibrillary tangle-bearing neurons [J]. *Science*, 1980, **208**(4441):297 - 299.
- [14] Bachurin S, Oxenkrug G, Lermontova N, et al. N-acetylserotonin, melatonin and their derivatives improve cognition and protect against beta-amyloid-induced neurotoxicity [J]. *Ann NY Acad Sci*, 1999, **890**:155 - 166.
- [15] Ting RN, Dunn WR, Davies DJ, et al. Studies on the vasoconstrictor action of melatonin and putative melatonin receptor ligands in the tail artery of juvenile Wistar rats [J]. *Br J Pharmacol*, 1997, **122**(7):1299 - 1306.
- [16] Isobe I, Yanagisawa K, Michikawa M. A possible model of senile plaques using synthetic amyloid beta-protein and rat glial culture [J]. *Exp Neurol*, 2000, **162**(1):51 - 60.
- [17] Johnson Wood K, Lee M, Motter R, et al. Amyloid precursor protein processing and A $\beta$  42 deposition in a transgenic mouse model of Alzheimer disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**(4):1550 - 1555.
- [18] Arlene MM, Pamela SP.  $\beta$ -Amyloid-induced toxicity in rat hippocampal cells: *in vitro* evidence for the involvement of free radicals [J]. *Brain Res Bull*, 1995, **38**(6):569 - 576.
- [19] Miranda S, Opazo C, Larrondo LF, et al. The role of oxidative stress in the toxicity induced by beta-peptide in Alzheimer's disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2000, **62**(6):633 - 648.
- [20] Chyan YJ, Poeggeler B, Omar RA, et al. Potent neuroprotective properties against the Alzheimer beta-amyloid by an endogenous melatonin-related indole structure, indole-3-propionic acid [J]. *J Biol Chem*, 1999, **274**(31):21937 - 21942.

## EFFECT OF MELATONIN ON LEARNING AND MEMORY IMPAIRMENT INDUCED BY ALUMINUM CHLORIDE AND ITS MECHANISM

ZHANG Zhang, YU Chang-xi

(*Department of Pharmacology, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China*)

**ABSTRACT:** **AIM** To investigate the effect of melatonin on learning and memory impairment in mice induced by aluminum chloride and its possible mechanism. **METHODS** Mice were treated with intracerebroventricular (icv) injection of 2  $\mu\text{L}$  5% aluminum chloride solution, once a day for 5 d. At the same time, the mice were given intraperitoneally melatonin 0.6, 3 and 15  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , once a day for 14 d. The passive avoidance of the mice was assessed by step-through test on day 15 after the last icv injection, and then the place navigation and spatial probe ability by Morris water maze were tested. After the spatial probe test, the activities of total superoxide dismutase (T-SOD), CuZn superoxide dismutase (CuZn-SOD), glutathione peroxidase (GSH Px) and the content of malondialdehyde (MDA) in the cerebral cortex and hippocampus of mice brain were determined. **RESULTS** Melatonin ameliorated significantly the impairment of passive avoidance memory, the place navigation and spatial probe ability of mice induced by aluminum chloride. Melatonin was found to prevent significantly the decline of T-SOD, CuZn-SOD and GSH Px activities, the increase of MDA content in the cortex and hippocampus of mouse brain induced by aluminum chloride. **CONCLUSION** The results suggest that melatonin improves significantly the learning and memory impairment in mice induced by aluminum chloride, and this effect may be attributed to its antioxidation.

**KEY WORDS:** melatonin; aluminum; learning and memory impairment; Alzheimer's disease; antioxidation