

东莨菪碱在小鼠模型上的抗抑郁活性

冀呈雪, 张建军*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 中草药物质基础与资源利用教育部重点实验室, 北京 100050)

摘要: 在胆碱能受体拮抗剂东莨菪碱具有抗抑郁活性的临床报道启发下, 本研究评价了东莨菪碱在小鼠模型上的抗抑郁活性及其有效剂量, 并观察其在抗抑郁有效剂量下对中枢神经系统和学习记忆功能的影响。与溶剂对照组相比, 东莨菪碱在 0.1~0.4 mg·kg⁻¹ 剂量范围内能够显著缩短小鼠悬尾实验中的不动时间 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$), 并显著缩短小鼠强迫游泳实验中的不动时间 ($P < 0.001$), 但在跳台实验中对小鼠跳台潜伏期和错误次数无明显影响; 0.1 和 0.2 mg·kg⁻¹ 剂量下在开阔场实验中对小鼠自主活动无明显影响, 0.4 mg·kg⁻¹ 剂量下显著增加小鼠自主活动。结果提示, 东莨菪碱对小鼠具有良好的抗抑郁活性, 0.1 和 0.2 mg·kg⁻¹ 是其抗抑郁作用的最佳有效剂量, 在此剂量下对小鼠的学习记忆能力无明显影响, 对中枢神经系统亦无明显兴奋或抑制作用。

关键词: 东莨菪碱; 抗抑郁作用; 学习记忆; 自主活动

中图分类号: R964

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 04-0400-06

Effect of scopolamine on depression in mice

Ji Cheng-xue, ZHANG Jian-jun*

(Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Key Laboratory of Bioactive Substances and Resources Utilization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education of PRC, Beijing 100050, China)

Abstract: Based on the report of previous clinical study which showed cholinergic receptor antagonist scopolamine had antidepressant activity, this study was to investigate the antidepressant activity of scopolamine and explore its effective dose in mice, and to evaluate the effect of scopolamine on the central nervous system and learning/memory ability at its antidepressant effective dose. Tail suspension test, forced swimming test, step-down passive avoidance test and open field test were used to evaluate its effects on mice. Compared with the vehicle control group, single-dose administration of scopolamine (0.1-0.4 mg·kg⁻¹, ip) significantly decreased the immobility time ($P < 0.01$ or $P < 0.001$) in tail suspension test, and significantly decreased the immobility time ($P < 0.001$) in forced swimming test, but had no effect on the step-down latency and errors in step-down passive avoidance test. Scopolamine (0.1 and 0.2 mg·kg⁻¹, ip) had no influence on the locomotor activity in open field test, while at dose of 0.4 mg·kg⁻¹ significantly increase the locomotor activity. These results showed that scopolamine produced reliable antidepressant effect at doses of 0.1 and 0.2 mg·kg⁻¹, without impairment on learning and memory, as well as excitatory or inhibitory effect on central nervous system in mice.

Key words: scopolamine; antidepressant effect; learning and memory; locomotor activity

收稿日期: 2010-11-12.

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2009ZX09301-003 和 2008ZX09401-004); 国家自然科学基金资助项目 (30760032).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-63182392, E-mail: jjzhang@imm.ac.cn

在临床研究中, Furey 等^[1]在评价胆碱能系统在抑郁症患者认知功能中的作用时意外发现静脉注射东莨菪碱 ($4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) 可以迅速减轻抑郁症患者的抑郁程度。杨国栋等^[2]在使用东莨菪碱治疗网瘾患者时发现, 东莨菪碱能够有效改善网瘾患者伴发的抑郁症状。东莨菪碱是一种毒蕈碱样胆碱能受体 (mAChR) 拮抗剂, 目前在临床上主要用于全身麻醉前给药, 也可用于晕动症、帕金森病、妊娠呕吐及放射性呕吐等的治疗^[3]。现有研究表明, 抑郁症的发生与脑内乙酰胆碱的增加相关, 抑郁的胆碱能假说认为抑郁症的发病过程中, 胆碱能与单胺能系统的平衡被破坏, 胆碱能活动占据了主导作用^[4]。在上述研究的启发下, 推测减弱过度增强的胆碱能活动可能起到抗抑郁的效果。本研究采用经典的小鼠“行为绝望”抑郁模型, 探索了东莨菪碱的抗抑郁活性及其有效剂量范围。鉴于东莨菪碱是致小鼠痴呆的常用工具药, 本研究又观察比较了东莨菪碱发挥抗抑郁作用与诱导学习记忆障碍的剂量范围, 希望能为进一步研发新型抗抑郁药物提供实验依据。

材料与方法

实验动物、试剂及仪器设备 雄性 ICR 小鼠, 体重 $22\sim 24 \text{ g}$ (SPF/VAF 级), 动物合格证号: SCXK (京)-2007-0001, 维通利华实验动物技术有限公司提供。

东莨菪碱 (Fluka 公司); 度洛西汀 (Eli Lilly 公司)。实验前以生理盐水溶解配药。

鼠博士 RD1413 自发活动实验系统 (上海移数信息科技有限公司); 小鼠跳台实验仪 (中国医学科学院药物研究所研制)。

实验分组及给药剂量 雄性 ICR 小鼠按体重分层随机分组, 每组 8 或 10 只。小鼠悬尾实验、小鼠强迫游泳实验和小鼠开阔场实验中设生理盐水对照组、度洛西汀 ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 组、东莨菪碱 (0.1 、 0.2 和 $0.4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 组; 小鼠跳台实验除设前述 5 组外, 加设东莨菪碱 ($1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 组。所有的实验均于 $13:30\sim 16:30$ 在安静的环境中进行。

小鼠悬尾实验 参照 Steru 等建立的方法并改进。小鼠腹腔注射给药 1 次, 给药 30 min 后, 将小鼠尾部距末端约 2 cm 处用胶条固定悬挂, 录像 6 min。小鼠表现为被动悬挂, 肢体运动消失时被认定为不动状态。计算后 4 min 内小鼠悬尾的累计不动时间。

小鼠强迫游泳实验 采用 Porsolt 等建立的方法并改进。正式强迫游泳实验前 24 h 进行预游泳实验,

将小鼠放入水深 10 cm 、水温 $25 \text{ }^\circ\text{C}$ 的 $2\ 000 \text{ mL}$ 容器内, 游泳 15 min, 预实验结束后腹腔注射给药 1 次。次日进行正式实验, 小鼠腹腔注射给药 1 次, 给药 30 min 后, 放入与预游泳相同的环境中, 录像 6 min。小鼠表现为被动漂浮, 挣扎行为消失持续 3 s 被认定为不动状态。计算后 4 min 内小鼠强迫游泳的累计不动时间。

小鼠开阔场实验 选用自发活动实验系统进行测试, 小鼠腹腔注射给药 1 次, 给药 30 min 后, 依次放入自主活动箱; 每箱 1 只, 由计算机记录 5 min 内小鼠的自主活动, 选取小鼠自主活动总路程、中央活动路程、中央活动时间等 19 个评价指标, 分析各组小鼠自主活动的变化。

小鼠跳台实验 参照张均田等建立的方法, 第 1 天小鼠腹腔注射给药 1 次, 给药 30 min 后, 将小鼠置于跳台仪中, 适应环境 3 min, 然后底部铜栅通以 36 V 交流电, 小鼠学习跳上跳台躲避电击。24 h 后检测小鼠的记忆情况, 底部铜栅通以 36 V 交流电, 将小鼠直接置于跳台上, 以小鼠四肢全部落到铜栅上为标志, 记录其第 1 次跳下平台的时间 (潜伏期), 以及 5 min 内跳下平台的次数 (错误次数), 计算各组小鼠跳台潜伏期以及错误次数。

统计学分析 所有实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 GraphPad Prism 5 软件进行统计学分析, 用单因素方差分析 (ANOVA) 和 Dunnett's *t*-检验进行多组统计学分析。

结果

1 东莨菪碱对小鼠悬尾不动时间的影响

在小鼠悬尾实验中, 单次腹腔注射给药条件下, 与溶剂对照组相比, 阳性药度洛西汀 ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 可以显著缩短小鼠悬尾不动时间, 缩短率为 79.3% ($P < 0.001$); 东莨菪碱 ($0.1\sim 0.4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 可以显著缩短小鼠悬尾不动时间, 缩短率分别为 43.7% 、 64.0% 和 57.2% (图 1), 各剂量组间无统计学差异。

2 东莨菪碱对小鼠强迫游泳不动时间的影响

在小鼠强迫游泳实验中, 单次腹腔注射给药条件下, 与溶剂对照组相比, 阳性药度洛西汀 ($10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 可以显著缩短小鼠强迫游泳不动时间, 缩短率为 69.5% ($P < 0.001$); 东莨菪碱 ($0.1\sim 0.4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) 可以显著缩短小鼠强迫游泳不动时间, 缩短率分别为 59.5% 、 45.4% 和 53.3% (图 2), 各剂量组间无统计学差异。

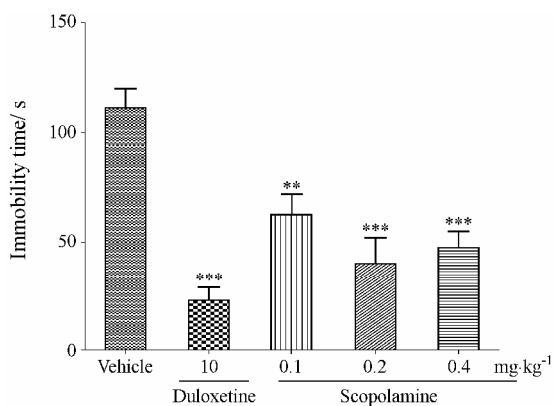


Figure 1 Effect of scopolamine on immobility time in tail suspension test in mice. Scopolamine (0.1, 0.2, or 0.4 mg·kg⁻¹, ip), duloxetine (10 mg·kg⁻¹, ip) or saline was administered 30 min before the test. *n* = 8, $\bar{x} \pm s$. ***P* < 0.01, ****P* < 0.001 vs vehicle control group

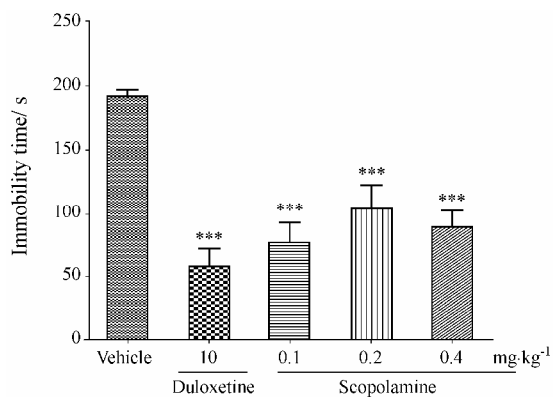


Figure 2 Effect of scopolamine on immobility time in forced swimming test in mice. Scopolamine (0.1, 0.2, or 0.4 mg·kg⁻¹, ip), duloxetine (10 mg·kg⁻¹, ip) or saline was administered 30 min before the test. *n* = 8, $\bar{x} \pm s$. ****P* < 0.001 vs vehicle control group

3 东莨菪碱对小鼠自主活动的影响

小鼠开阔场实验中, 自主活动区域划分如图3所示。单次腹腔注射给药条件下, 与溶剂对照组相比, 度洛西汀 (10 mg·kg⁻¹) 减少了小鼠自主活动总路程

(减少率 18.6%, *P* < 0.05), 东莨菪碱 (0.4 mg·kg⁻¹) 增加了小鼠自主活动总路程 (增加率 36.4%, *P* < 0.001), 东莨菪碱 (0.1 和 0.2 mg·kg⁻¹) 对自主活动总路程无明显影响。度洛西汀 (10 mg·kg⁻¹) 和东莨菪碱 (0.1 和 0.2 mg·kg⁻¹) 对左上角活动路程等 18 个指标均无明显影响, 东莨菪碱 (0.4 mg·kg⁻¹) 对小鼠的左上角活动时间、上边活动时间、左边活动路程、左边活动时间、右边活动路程、右边活动时间、左下角活动时间、下边活动时间、右下角活动时间等 9 个指标无影响 (实验结果未列出); 东莨菪碱 (0.4 mg·kg⁻¹) 使小鼠左上角活动路程、上边活动路程、右上角活动路程、右上角活动时间、左下角活动路程、下边活动路程、右下角活动路程等 7 个指标显著增加, 使小鼠中央活动路程和中央活动时间 2 个指标显著减少 (表 1)。

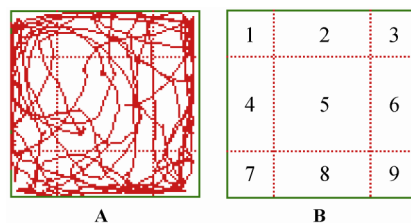


Figure 3 The loci diagram (A) and block diagram (B) of open field test box (50 cm × 50 cm). Zone 1: Upper left corner; zone 2: Upper; zone 3: Upper right corner; zone 4: Left; zone 5: Central; zone 6: Right; zone 7: Lower left corner; zone 8: Lower; zone 9: Lower right corner

4 东莨菪碱对小鼠学习记忆的影响

小鼠跳台实验中, 单次腹腔注射给药条件下, 与溶剂对照组相比, 东莨菪碱 (1.0 mg·kg⁻¹) 组小鼠跳台潜伏期显著缩短, 错误次数显著增加, 提示学习记忆能力明显下降; 而东莨菪碱 (0.1~0.4 mg·kg⁻¹) 对小鼠的跳台潜伏期和错误次数则无明显影响; 度洛西汀 (10 mg·kg⁻¹) 对小鼠的跳台潜伏期和错误次数亦无明显影响 (图 4)。

Table 1 Effect of scopolamine on locomotor activity in open field test in mice. TD: Total distance; ULCD: Upper left corner distance; UD: Upper distance; URC: Upper right corner distance; URCT: Upper right corner time; CD: Central distance; CT: Central time; LLC: Lower left corner distance; LD: Lower distance; LRC: Lower right corner distance. *n* = 10, $\bar{x} \pm s$. **P* < 0.05, ***P* < 0.01, ****P* < 0.001 vs vehicle control group

Group	Dose /mg·kg ⁻¹ (ip)	TD/cm	ULCD/cm	UD/cm	URCD/cm	URCT/s	CD/cm	CT/s	LLCD/cm	LD/cm	LRC/cm
Vehicle control	-	3 320 ± 161	267 ± 22	328 ± 18	324 ± 24	40.5 ± 3.8	270 ± 29	15.1 ± 1.5	260 ± 30	337 ± 27	283 ± 22
Duloxetine	10	2 702 ± 173*	212 ± 26	292 ± 39	256 ± 24	41.8 ± 3.4	218 ± 40	11.8 ± 2.3	196 ± 13	253 ± 31	224 ± 24
Scopolamine	0.1	3 721 ± 117	232 ± 40	299 ± 22	323 ± 24	47.7 ± 5.0	285 ± 46	13.9 ± 2.3	299 ± 21	359 ± 11	299 ± 27
	0.2	3 780 ± 189	245 ± 28	339 ± 40	330 ± 39	45.1 ± 1.6	239 ± 26	12.2 ± 1.8	297 ± 23	378 ± 40	355 ± 41
	0.4	4 527 ± 143***	398 ± 28*	449 ± 20*	455 ± 25*	53.1 ± 2.9*	144 ± 13*	7.7 ± 0.9*	409 ± 33***	479 ± 32**	416 ± 26**

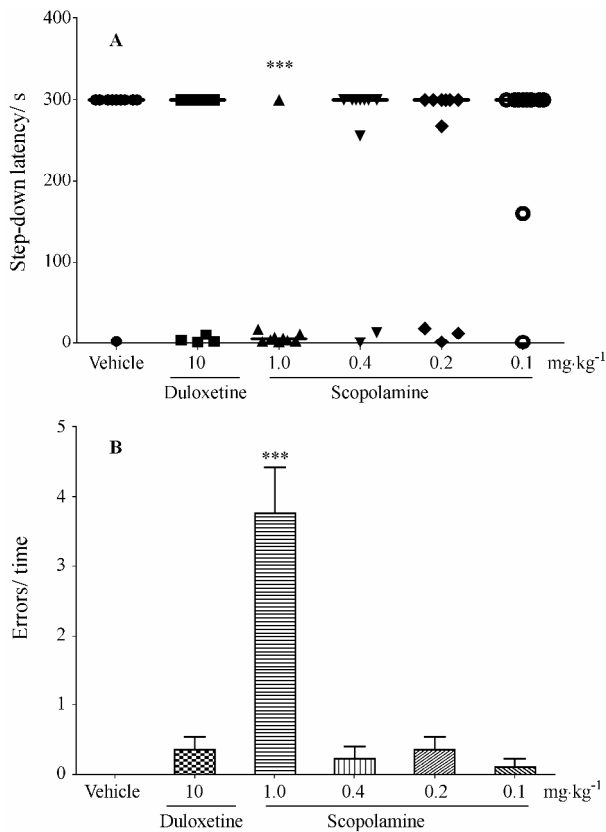


Figure 4 Effect of scopolamine on memory deficits in step-down passive avoidance test in mice. Scopolamine (0.1, 0.2, 0.4, or 1.0 mg·kg⁻¹, ip), duloxetine (10 mg·kg⁻¹, ip) or saline was administered 30 min before the training. The retention test was carried out 24 h after training. A: Step-down latency; B: Errors. *n* = 10. ****P* < 0.001 vs vehicle control group

讨论

抑郁症发病机制的复杂性,为抑郁症动物模型的建立带来很多困难,小鼠悬尾和小鼠强迫游泳实验是最为常用的急性行为绝望模型,能够检测出大量抗抑郁药物减少不动时间的作用^[5]。本研究中东莨菪碱 (0.1、0.2 和 0.4 mg·kg⁻¹) 在小鼠悬尾实验和强迫游泳实验中的最佳有效剂量不同,在小鼠悬尾实验中 0.2 mg·kg⁻¹ 剂量组抗抑郁的效果优于其他剂量组,呈倒 U 型量效关系曲线;在小鼠强迫游泳实验中 0.2 mg·kg⁻¹ 剂量组抗抑郁的效果弱于其他剂量组,呈正 U 型量效关系曲线,提示东莨菪碱的抗抑郁作用并非剂量越大效应越强,为其药理学深入研究提供参考剂量。

为排除东莨菪碱在小鼠悬尾实验和强迫游泳实验中的假阳性实验结果,本研究进一步采用小鼠开阔场实验观察了东莨菪碱对小鼠中枢神经系统的影响。以总路程作为主要评价指标,以中央活动路程、中央活动时间等 18 个指标作为辅助评价依据,客观、

有效地反映动物自主活动的改变。结果提示,抗抑郁药度洛西汀 (10 mg·kg⁻¹) 具有一定程度的中枢镇静作用,与其临床表现一致;东莨菪碱在 0.4 mg·kg⁻¹ 剂量下具有一定程度的中枢兴奋作用;而在 0.1 和 0.2 mg·kg⁻¹ 剂量下无明显中枢兴奋或抑制作用,提示东莨菪碱 (0.1 和 0.2 mg·kg⁻¹) 在悬尾实验和强迫游泳实验中使小鼠不动时间缩短是由抗抑郁效应产生的。

为观察东莨菪碱在抗抑郁有效剂量下对小鼠学习记忆能力是否有影响,本研究进行了小鼠跳台实验。本课题组前期研究以及本次实验结果与文献^[6]报道一致,东莨菪碱大于 1 mg·kg⁻¹ 剂量明显导致小鼠学习记忆功能障碍,而东莨菪碱在 0.1 和 0.2 mg·kg⁻¹ 剂量下未影响小鼠学习记忆能力,提示东莨菪碱在抗抑郁有效剂量下对学习记忆能力无明显影响。

抑郁症的发生与额叶皮层和海马的变化密切相关^[7]。皮层和海马内 5-HT、NE 和 DA 等的单胺类神经递质参与情感、睡眠、警觉、记忆、食欲和性功能的调节,其含量的变化可能会导致抑郁的发生^[8]。以往的抗抑郁药物大多集中于以儿茶酚胺能神经递质系统为研究靶点,现有研究表明,在抑郁症患者和抑郁模型动物中胆碱能传递的增加与抑郁密切相关^[9]。基底前脑和脑中胆碱能神经元发出投射纤维形成隔内侧核、斜角带-海马通路和 Meynert 基底核-大脑皮质通路。mAChR 有 5 种亚型,均为 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体, M1、M3 和 M4 型 AchR 分布于皮层,含量关系为 M1 > M3 ≈ M4, 5 种 mAChR 分布在海马,含量关系为 M1 > M2 ≈ M3 ≈ M4 ≈ M5^[10], 体外实验证明东莨菪碱对 5 种 mAChR 均有较强亲和力,亲和力强弱关系为 M3 > M1 ≈ M4 > M2 ≈ M5^[11, 12]。本研究结果显示,腹腔注射东莨菪碱大于 1 mg·kg⁻¹ 剂量可导致小鼠学习记忆功能障碍,文献报道拮抗 M1 型 AchR 导致大鼠学习记忆功能损害^[13],因此 M1 型 AchR 与学习记忆功能密切相关。临床实验报道静脉注射 4 μg·kg⁻¹ 具有很强的抗抑郁活性^[1, 14, 15],本研究显示东莨菪碱腹腔注射 0.1 和 0.2 mg·kg⁻¹ 具有良好的抗抑郁活性且无认知损害作用。根据东莨菪碱对 M1 和 M3 型 AchR 体外亲和力强弱关系以及 M1 型 AchR 与学习记忆功能损伤的关系进行分析,本研究推测 M3 型 AchR 与抑郁症的关系更为密切,小剂量东莨菪碱可能通过拮抗 M3 型 AchR 发挥抗抑郁活性,稍大剂量东莨菪碱可能通过拮抗 M1 型 AchR 导致学习记忆功能损害。

另有研究发现,东莨菪碱能够使皮层和海马中乙酰胆碱的含量显著降低^[16, 17],其机制可能是通过激活毒蕈碱能自身受体,从而抑制了乙酰胆碱释放的负反馈,使乙酰胆碱合成的速率慢于释放速率^[16],也可能通过增强乙酰胆碱酯酶(AchE)活性^[17],使乙酰胆碱分解增加,从而导致乙酰胆碱含量下降。因此本研究推测东莨菪碱拮抗M3型AchR,以及减少大脑皮层和海马乙酰胆碱含量,相对增强单胺类神经递质的作用可能是其发挥抗抑郁效应的机制之一。此外,在抑郁症的病理生理过程中谷氨酸传递增加,长期服用抗抑郁药物能够减弱皮层NMDA受体的功能,而东莨菪碱能够减少大鼠脑内NMDAR_{1A}和NMDAR_{2A}的mRNA表达^[1],因此NMDA受体功能减弱也可能是其发挥抗抑郁效应的机制之一。

目前临床上大多数抗抑郁药效果较好,但起效时间较长,约为2~4周,药物起效慢可能会导致抑郁患者对药物失去信心,从而放弃用药,使抑郁症得不到有效治疗,最终可能导致病情迁延不愈。现有药物多以单胺能神经系统为研究靶点,临床疗效相对较好的5-HT再摄取抑制剂类抗抑郁药物(SSRIs)也存在一定程度的副作用,在其抗抑郁有效剂量范围内具有一定程度的镇静作用。因而研究作用于新靶点、副作用相对小的新型抗抑郁药物,对现有药物治疗效果不理想的抑郁症患者具有重要意义。临床研究和作者的实验证实东莨菪碱具有抗抑郁活性,起效快(临床研究静脉注射 $4\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,3~4天起效^[1]),抗抑郁剂量下无明显镇静作用,适用于必须保持高度清醒状态进行日常工作的抑郁症患者。

东莨菪碱目前在防治疾病(肺性脑病、血管迷走性晕厥等)、解救药物食物中毒、减轻药品不良反应、镇痛、解除毒瘾等方面有多种用途,在妇科、呼吸科、儿科、心内科、神经内科等均有广泛应用^[3]。东莨菪碱在神经内科中用于治疗乙型脑炎、破伤风、癫痫等,发现其具有解除脑血管痉挛、增加脑血流量、改善脑缺氧、消除脑水肿的作用^[18]。相信随着对东莨菪碱药理作用及应用研究的不断深入,其用途将更加广泛,本研究显示腹腔注射东莨菪碱具有明确的抗抑郁活性,抗抑郁的有效剂量是0.1和 $0.2\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,该剂量下对小鼠的中枢神经系统和学习记忆能力无影响,这些结果为以东莨菪碱为基础研发新型抗抑郁药物提供了实验依据。

致谢:感谢中国医学科学院药物研究所谢晶曦研究员与宁波市戒毒中心杨国栋教授提供的研究信息。

References

- [1] Furey ML, Drevets WC. Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63: 1121-1129.
- [2] Liu Y, Yang GD, Yao XM. The effect of pharmacotherapy and psychotherapy with 40 IAD cases [J]. *Chin Mag Drug Abuse Prev Treat* (中国药物滥用防治杂志), 2007, 13: 88-91.
- [3] Gu FG, Wu CZ, Yue W. Progress in the research of scopolamine [J]. *Chin Pharm* (中国药房), 2008, 19: 870-873.
- [4] Janowsky DS, el-Yousef MK, Davis JM, et al. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression [J]. *Lancet*, 1972, 2: 632-635.
- [5] Bhattamisra SK, Khanna VK, Agrawal AK, et al. Antidepressant activity of standardised extract of *Marsilea minuta* Linn [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117: 51-57.
- [6] Kim DH, Jung HA, Park SJ, et al. The effects of daidzin and its aglycon, daidzein, on the scopolamine-induced memory impairment in male mice [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33: 1685-1690.
- [7] Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, et al. Interaction of childhood stress with hippocampus and prefrontal cortex volume reduction in major depression [J]. *J Psychiatr Res*, 2010, 44: 799-807.
- [8] Wang T, Qin F. Effects of Chinese herbal medicine Xiaoyao Powder on monoamine neurotransmitters in hippocampus of rats with postpartum depression [J]. *J Chin Integ Med* (中西医结合学报), 2010, 8: 1075-1079.
- [9] Rabenstein RL, Caldarone BJ, Picciotto MR. The nicotinic antagonist mecamylamine has antidepressant-like effects in wild-type but not beta2- or alpha7-nicotinic acetylcholine receptor subunit knockout mice [J]. *Psychopharmacology* (Berl), 2006, 189: 395-401.
- [10] Klinkenberg I, Blokland A. The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: a review of animal behavioral studies [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 34: 1307-1350.
- [11] Billard W, Binch H 3rd, Crosby G, et al. Identification of the primary muscarinic autoreceptor subtype in rat striatum as m2 through a correlation of *in vivo* microdialysis and *in vitro* receptor binding data [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 273: 273-279.
- [12] Bolden C, Cusack B, Richelson E. Antagonism by antimuscarinic and neuroleptic compounds at the five cloned human muscarinic cholinergic receptors expressed in Chinese hamster ovary cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 260: 576-580.

- [13] Roldan G, Bolanos-Badillo E, Gonzalez-Sanchez H, et al. Selective M1 muscarinic receptor antagonists disrupt memory consolidation of inhibitory avoidance in rats [J]. *Neurosci Lett*, 1997, 230: 93-96.
- [14] Howland RH. The antidepressant effects of anticholinergic drugs [J]. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 2009, 47: 17-20.
- [15] Furey ML, Khanna A, Hoffman EM, et al. Scopolamine produces larger antidepressant and antianxiety effects in women than in men [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35: 2479-2488.
- [16] Hirokawa S, Nose M, Ishige A, et al. Effect of Hachimi-jio-gan on scopolamine-induced memory impairment and on acetylcholine content in rat brain [J]. *J Ethnopharmacol*, 1996, 50: 77-84.
- [17] Wang Q, Sun LH, Jia W, et al. Comparison of ginsenosides Rg1 and Rb1 for their effects on improving scopolamine-induced learning and memory impairment in mice [J]. *Phytother Res*, 2010, 24: 1748-1754.
- [18] Zhang HL, Yang XJ, Liu WG, et al. Status and perspectives on the researchers of chemical constituents and bioactivity of *Datura stramonium* [J]. *J Northwest Forest Univ (西北林学院学报)*, 2004, 19: 98-102.

全国医院药学 (药物安全性) 学术会议 (第一轮通知)

兹定于 2011 年第三季度在宁夏回族自治区银川市召开“全国医院药学 (药物安全性) 学术会议”。会议由中国药学会医院药学专业委员会主办,《中国医院药学杂志》编辑部承办,宁夏医科大学附属医院协办。

征文内容:

1. 药物的安全性和毒性研究,个体化给药方案,药物的相互作用,药物的体内外监测,药学咨询和药学服务的经验和体会;
2. 药物在临床的应用,合理用药,新药的临床评价和临床观察,药物的配伍,药物的不良反应与分析,药物流行病学;
3. 中西药制剂的制备,药物的质量控制与评价,制剂的改进及改革,药物的配伍稳定性,药物的鉴别;
4. 国外医院药学发展动态,临床药师的培养和继续教育,如何开展适合我国的临床药学,医院药学的学科建设和管理经验。

征文要求:

1. 所有征文均应字迹清楚,数据准确;均应未公开发表。论文书写格式按《中国医院药学杂志》2010 年稿约。
2. 请通过发送电子邮件方式进行投稿 (E-mail: drgaak@163.com 邮件主题请注明“2011 年会议征文”字样),采用 word 格式,并附作者详细通讯地址、手机等联系方式。
3. 收到您提交的论文后,会议筹备组将回复电子邮件或以其他形式确认。
联系人: 许杰编辑,电话: 027-82809190,手机: 15972955696
4. 论文截止日期: 2011 年 5 月 31 日