

·实验研究报告·

尼莫通对缺氧缺血大鼠学习记忆的影响

常燕群¹, 谢集建², 徐宁¹, 杨涛³

(1. 广东省妇女儿童医院神经康复科, 广东 广州 510010; 2. 武汉大学医学院儿科, 湖北 武汉 430000; 3. 广东省妇女儿童医院儿科, 广东 广州 510010)

[摘要] 目的 研究钙离子拮抗剂——尼莫通对缺氧缺血后大鼠学习记忆的影响。方法 将49只7 d大鼠随机分成对照组、缺氧缺血组(HI)、治疗组。HI组和治疗组按新生大鼠缺氧缺血模型处理, 治疗组在完成模型制备后即刻腹腔注射尼莫通160 μg/kg, 以后每日1次共5 d。年龄80 d左右3组均进行Y迷宫实验。结果 缺氧缺血组大鼠在Y迷宫中分辨学习和记忆能力均低于对照组($P < 0.01$)。治疗组学习能力较缺氧缺血组显著提高($P < 0.01$), 而记忆保持率与HI组差异无显著($P > 0.05$)。结论 尼莫通对学习能力有显著提高, 而对记忆保持无明显作用。

[关键词] 缺氧缺血; 记忆; 学习; 尼莫通; 大鼠

[中图分类号] R-332 [文献标识码] B [文章编号] 1008-8830(2003)03-0281-02

学习记忆是脑的高级功能, 受脑内多个部位管理。任何先天或后天的损伤都可以引起脑结构的破坏, 进而影响学习记忆, 因此及早对高危因素和已经发生的损伤进行干预十分重要。钙离子通道拮抗剂是缺血性脑血管病常用的药物, 有一定疗效, 在新生儿脑损伤时则较少使用, 对其疗效也有疑问, 我们就此进行以下探讨, 以认识该类制剂对缺氧缺血大鼠远期学习记忆的影响。

1 材料与方法

1.1 动物模型及分组

49只7 d健康Wistar大鼠, 体重15~20 g。随机分为: 正常对照组($n=15$)、HI组($n=21$)、治疗组($n=13$)。HI组和治疗组在结扎左侧颈总动脉2 h后, 吸入含8%氧, 92%氮的混合气体2 h。治疗组于HI后立即腹腔注射尼莫通160 μg/kg, 每天1次, 共5 d。

1.2 行为学实验

动物模型建立后, 至80 d左右进行Y迷宫实验^[1]。实验时先将动物放入迷宫中任一臂适应2~3 min, 然后将其它臂的信号灯打开作为条件信号, 示安全区, 指示动物应跑向该臂, 经5 s延时后, 不亮灯两臂及连接区通电(50 ± 5) V, 作为非条件刺激。当动物逃避电击至安全区后切断电流, 此时灯光仍持续约30 s, 使动物产生记忆, 然后熄灯, 即完

成一次测试。凡通电时动物直接跑向安全区为正确反应, 反之为错误。学会标准为连续10次训练中有9次正确, 记录每一动物达标前所需测试数, 以次数作为学习快慢的客观指标。24 h后检测记忆保持情况, 即在连续10次测试中正确反应尚保持多少, 以记忆保持的百分数表示。实验中保持适宜温、湿度, 避免噪音, 保持迷宫清洁。

1.3 统计方法

实验所得数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

HI组大鼠在Y迷宫中分辨学习和记忆能力均低于对照组($P < 0.05$), 尼莫通治疗组学习能力较HI组显著提高($P < 0.01$), 而记忆保持率与HI组无显著差异($P > 0.05$)。见表1。

表1 Y迷宫中大鼠分辨学习和记忆保持率 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	学习能力(训练次数)	记忆保持率(%)
对照组	15	20.67±7.0	80.0±18.9
HI组	21	32.82±8.2 ^a	59.0±21.3 ^b
治疗组	13	20.69±7.9 ^c	69.1±22.4 ^d

注: a 与对照组比较 $P < 0.01$; b 与对照组比较 $P < 0.05$;
c 与HI组比较 $P < 0.01$; d 与HI组比较 $P > 0.05$

[收稿日期] 2002-08-14; [修回日期] 2003-01-04
[作者简介] 常燕群(1965-), 男, 博士, 副主任医师。主攻方向: 缺血性脑损伤。

3 讨论

学习记忆障碍是脑缺氧缺血损伤所致的神经系统后遗症之一。研究表明,学习记忆与中枢神经系统的突触结构和功能的可塑性密切相关。许多伤害性刺激,如脑缺氧、脑缺血和中毒等均可破坏神经系统的可塑性,造成学习记忆功能受损。新生儿 HIBD 主要由围产期窒息所致,脑缺氧缺血后的能量衰竭、离子稳态失衡、释放兴奋性神经介质及氧自由基大量产生等一系列病理生理改变导致脑组织损伤。海马 CA1 区对缺氧缺血具有选择性易损性,因而脑缺氧缺血后海马结构将首先遭受破坏,进而引起脑发育过程中功能和行为的异常。

Ikeda^[2]对 7 日龄 HIBD 大鼠分别检测了 4 种不同的学习和记忆能力,实验从脑损伤后 4 周一直持续到 18 周,结果 HI 组大鼠在与注意力相关的选择性任务中学习能力及在多迷宫和水迷宫中的长期参考记忆显著受损,在 8 臂辐射状迷宫中短期工作记忆和长期参考记忆暂时下降。本实验采用 7 日龄 Wistar 大鼠缺氧缺血脑损伤模型,通过三等臂辐射状 Y 迷宫检测远期学习记忆能力的改变,结果发现 HI 组大鼠在 80~90 d 时仍表现出迷路分辨学习和记忆能力显著下降($P < 0.05$)。

Ca^{2+} 是神经细胞信息传递的重要信使,维持着神经细胞代谢与功能。缺氧时神经元释放兴奋性氨基酸递质增多,作用于突触后膜上的 N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)受体,促使胞外钙内流,导致胞内钙增加,胞内钙增加越来越多地认为是缺氧引起神经元损伤和突触传递功能丧失的主要原因^[3]。尼莫通主要成份为尼莫地平,为 1,4-二氢吡啶类电压敏感性 L 型钙通道阻滞剂,对神经细胞和脑血管内皮

细胞膜上的 Ca^{2+} 通道有高度选择性阻断作用,能抑制 Ca^{2+} 进入细胞内,还能促进细胞胞浆钙的排除;该药脂溶性大,容易通过血脑屏障,另一方面增强线粒体内质网对 Ca^{2+} 摄取和储存,从而大大减轻细胞 Ca^{2+} 超载及继发性脑损伤。崔尧元等^[4]研究表明尼莫地平可减轻大鼠中动脉闭塞(MACO)模型大鼠神经细胞钙超载和脑水肿,缩小梗塞范围,并显著改善大鼠在 Morris 水迷宫中学习和记忆能力。本实验对 HI 组新生大鼠给予尼莫通干预治疗,发现尼莫通对学习能力的提高,而对记忆保持无明显作用,这在以前的实验中未见报道,其原因是与尼莫通的作用途径和部位有关还是与动物模型、药物剂量、用药方式以及选择的动物模型不同有关,目前尚不清楚。

总之,有效的药物、合理地应用方式是一个需要深入探讨的课题。选择行为学实验,尤其是在动物模型上观察远期疗效并进一步引入人体实验有较大的价值。

[参 考 文 献]

- [1] 赵崇侃,程光,陈启盛. 一种智能化的 Y 迷宫[J]. 中国应用生理学杂志,1997, 13(4): 363 - 365.
- [2] Ikeda T, Mishima K, Yoshikawa K, et al. Selective and long-term learning impairment following neonatal hypoxic - ischemic brain insult in rats [J]. Behav Brain Res, 2001, 118(1): 17 - 25.
- [3] Siejo BK, Bengtsson F, Caleium F, et al. Related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1989, 9(2): 127 - 140.
- [4] 崔尧元,史玉泉. 尼莫地平对大鼠脑梗塞后学习记忆的影响[J]. 中国行为医学科学,1995, 4(3): 120 - 122.

(本文编辑:吉耕中)