

石杉碱甲对樟柳碱所致动物记忆障碍的改善作用*

管林初 崔秋耕

(中国科学院心理研究所)

[摘要]采用步下法和步入法观察石杉碱甲对樟柳碱所致记忆障碍的改善作用。结果表明,樟柳碱可使动物步下平台和步入暗箱的潜伏期明显缩短,错误次数增加以及错误反应动物的百分数增加。石杉碱甲对樟柳碱所致的记忆障碍有一定的改善作用;石杉碱甲可使动物步下平台的潜伏期明显延长;使动物步入暗箱的潜伏期延长、错误次数减少以及错误动物的百分数减少。

认知活动是大脑高级的机能活动。人类的认知功能缺陷是一个重要的医学和心理学问题。这种疾患在各个年龄阶段均能出现。儿童有轻微的脑功能障碍(minimal brain dysfunction, MBD)以及由于先天的或后天的因素而造成的各种类型的智力落后。轻微脑功能障碍在美国和我国也称儿童多动症(hyperkinesis)。据统计,这种疾患在美国约占儿童总数的3—10%。并且,其中约有15—30%的人在整个人生中仍然有认知障碍。青年人的认知障碍问题主要是阅读、书写和记忆方面的障碍。老年人的认知障碍主要是老年性痴呆症(senile dementia)。据有人统计,美国在65岁以上的老年人中,约有12%的人都有某些形式的学习和记忆问题。(1)

因此,如何增强智力落后儿童或弱智儿童的机能灵活性和智力水平,如何提高青年人的学习成绩,以及如何改善老年人的学习和记忆障碍,延缓老年人的衰老过程并使老年人健康长寿,这是当前令人极为关注的研究课题。现在,西方的心理药物学家和神经药理学家们正在大规模地研究认知药物(cognitive drug)。他们企图利用认知药物来提高人们的学习效率、改善记忆并增强思维活动的的能力。目前,各国的心理药物学家和神经药理学家正企图利用认知药物来提高人们的学习效率、改善记忆并增强思维活动的的能力。他们所面临的问题是应该寻找什么样的药物?以及如何去筛选这些药物?众所周知,我国有丰富的药物资源和植物资源,而且,千百年来我国的中医中药对健脑和益智药物的研究和应用有着极为丰富的经验。为此,本文选用两个受到国际上十分注意的国产药物——樟柳碱和石杉碱甲,来观察它们对动物行为的影响。

心理药物学的许多研究证据已表明胆碱能药物参与调节动物和人的学习和记忆过程;也一致认为胆碱能抑制剂,如东莨菪碱,阿托品不但破坏学习,并且能导致记忆障碍,而胆碱能激动剂,如毒扁豆碱和脑复智可以促进学习、记忆和其它认知过程。(2)

樟柳碱(anisodine)是从我国中草药中提取出来的一种生物碱。它是一种抗胆碱药。

*1. 中国科学院择优基金资助项目。

2. 本文曾在第一届中国科学院神经科学学术会议上宣读(1990.12.北京)。

它的化学结构和药理作用和东莨菪碱很相似,但毒性作用比东莨菪碱小。不过,过量服用会引起幻听和幻视等心理机能障碍。樟柳碱可使动物引起学习和记忆障碍。(3-4)

石杉碱甲(huperzine A)是近年来从我国中草药中分离出来的另一种新生物碱。它是一种高效的胆碱酯酶抑制剂,它的抑制作用强于毒扁豆碱,而毒性比毒扁豆碱低。据报导,石杉碱甲对动物的学习和记忆有明显的促进作用。(5-7)最近,我们曾观察了石杉碱甲对动物的行为、脑皮层电图和海马单个神经细胞电活动的影响,并对石杉碱甲促进学习和记忆可能的神经生物学机制进行了分析和探讨。(8-10)本文采用步下法和步入法来进一步观察石杉碱甲对樟柳碱所致动物记忆障碍的改善作用。

实 验 方 法

选用昆明种小鼠,雄性,体重为 20.0 ± 2.0 克;Wistar大鼠,雄性,体重为 200.0 ± 20.0 克,实验动物均由中国科学院生物物理研究所动物房提供,实验前随机将动物分为樟柳碱组、石杉碱甲+樟柳碱组和对照组。本实验的给药方案如下:

1. 樟柳碱组:训练前半小时腹腔注射等容积生理盐水。训练前10分钟腹腔注射樟柳碱(5.0—10.0毫克/公斤);
2. 石杉碱甲+樟柳碱组:训练前半小时腹腔注射石杉碱甲(0.2—0.4毫克/公斤)。训练前10分钟腹腔注射樟柳碱(5.0—10.0毫克/公斤);
3. 对照组:训练前半小时和训练前10分钟分别腹腔注射等容积生理盐水。

实验按如下两种方法和步骤进行。

1. 步下法(step down test):步下法通常又称跳台法。实验箱为 $20 \times 20 \times 30$ 厘米³。它是由白色透明的塑料板组成的。箱底铺以铜栅,可以通电。在实验箱的左后方位置 $7.5 \times 7.5 \times 4.0$ 厘米³的白色不透明的塑料板平台。由南京无线电厂生产的SMI-1型动物试验仪提供电刺激。

实验前将动物放入实验箱内先适应3分钟。实验时将动物放置于平台后立即通以电流,电流强度为0.3—0.4毫安。在通常的情况下,当动物步下平台受到电击后,其正常反应是跳回平台以逃避电击。有些动物可能再次或多次步下平台到铜栅上再次受到电击,电击后又迅速跳回平台。如此连续训练,直至动物在平台上站立满5分钟,即作为达到学会标准。记录每只动物下平台的潜伏期和受电击的次数,即错误次数。以此作为训练时动物的学习成绩。训练后24小时,将动物再次放置于平台上,以同样的方式进行测查。测验时,记录每只动物第一次步下平台的潜伏期以及5分钟以内的错误次数。将潜伏期的长短、错误次数的多少以及错误动物所占的百分数作为评价动物记忆好坏的指标。

2. 步入法(step through test):步入法又称避暗法。本实验装置是由深灰色有机玻璃板组成,它分明箱和暗箱两部分。暗箱区的长宽高小鼠为 $20 \times 20 \times 30$ 厘米³,大鼠为 $30 \times 30 \times 30$ 厘米³。在暗箱的底部铺以可通电的铜栅。刺激电流同样由SMI-1型动物试验仪供给并调节。在暗箱体底部的正前方,有一个门洞(小鼠的直径为4厘米,大鼠的直径为6厘米)。在此洞的下方有一块向箱体外延伸的小板(小鼠为 8.5×3.5 厘米²,大鼠为 20.0×6.0 厘米²)。实验时,在这小板上方设置一白炽灯(60瓦)形成明区,而箱体内部则为暗区。

实验时,将动物背向门洞放置于箱体外的小板上,记录每只动物步入暗箱的潜伏期。当

动物一进入暗箱，立即将门洞关闭并给予电击(0.3—0.4毫安)，电击的时间为3秒钟。待电击结束后，将动物放回饲养笼。24小时后，再将动物背向门洞放置于小板上，此时，门洞不再关闭，动物可以自由出入，暗箱内持续通电。观察并记录动物步入暗箱的潜伏期以及在5分钟之内步入暗箱的错误次数。将潜伏期的长短和错误次数的多少以及错误动物所占的百分数作为评价动物记忆好坏的指标。

本实验所应用的樟柳碱由中国医学科学院药物研究所陈先瑜教授惠赠，石杉碱甲由军事医学科学院毒物药物研究所供给。

实 验 结 果

1. 石杉碱甲对樟柳碱所致记忆障碍(跳台行为)的改善作用:

樟柳碱(10毫克/公斤)可使动物步下平台的潜伏期明显缩短($P < 0.01$),使动物的错误反应次数增加,并且,使错误反应动物所占的百分数增加($P < 0.01$)。但是,较小剂量的樟柳碱(5毫克/公斤)对动物的跳台行为未见有明显的影响(表1)。

表1 石杉碱甲对樟柳碱所致小鼠记忆障碍(跳台行为)的改善作用

组别	剂量 (毫克/公斤)	动物数 (只)	训练后24小时动物的行为反应		
			潜伏期(秒) ($M \pm SD$)	错误次数 ($M \pm SD$)	错误动物的百分数 (%)
对 照	...	13	300.0 \pm 0	0	0
樟柳碱 I	5.0	12	275.3 \pm 85.7	0.1 \pm 0.3	8.3
樟柳碱 II	10.0	13	Δ 82.5 \pm 131.4*	0.9 \pm 0.7	Δ 69.2*
樟柳碱 I + 石杉碱甲	10.0 0.2	12	$\Delta\Delta$ 240.9 \pm 88.2**	0.7 \pm 0.7	58.3
樟柳碱 II + 石杉碱甲	10.0 0.4	12	$\Delta\Delta$ 220.2 \pm 90.2*	0.8 \pm 0.8	66.7

Δ : 和对照组比较, * $P < 0.001$

$\Delta\Delta$: 和樟柳碱(10毫克/公斤)组比较, * $P < 0.01$, ** $P < 0.005$

石杉碱甲(0.2—0.4毫克公斤)对樟柳碱(10毫克/公斤)所引起的记忆障碍有改善作用。其主要表现为动物步下平台的潜伏期明显延长(表1)。

2. 石杉碱甲对樟柳碱所致记忆障碍(避暗行为)的改善作用:

樟柳碱(5毫克/公斤)可使小鼠进入暗箱的潜伏期明显缩短($P < 0.02$),同时,可使它们的错误反应明显增加($P < 0.02$),并且,樟柳碱可使错误反应动物所占的百分数增加($P < 0.05$,表2)。

表2 石杉碱甲对樟柳碱所致小鼠记忆障碍(避暗行为)的改善作用

组别	剂量 (毫克/公斤)	动物数 (只)	训练后24小时动物的行为反应		
			潜伏期(秒) ($M \pm SD$)	错误次数 ($M \pm SD$)	错误动物的百分数 (%)
对 照	...	12	174.3 \pm 114.6	0.8 \pm 0.6	66.7
樟柳碱	5.0	12	78.2 \pm 60.6**	1.4 \pm 0.7**	100.0*
樟柳碱 + 石杉碱甲	5.0 0.2	11	150.9 \pm 124.8	1.1 \pm 1.0	72.0

和对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.02$

石杉碱甲(0.2毫克/公斤)对樟柳碱所造成的记忆障碍有一定的改善作用。实验结果表明,在石杉碱甲的作用下,小鼠步入暗箱区的潜伏期延长,错误次数减少以及错误反应动物所占的百分数减少。但是,上述结果只能看到石杉碱甲对樟柳碱所致记忆障碍有改善的趋势,而这些改善作用,没有明显的统计学意义(表2)。

同样,樟柳碱(5毫克/公斤)可使大鼠进入暗箱的潜伏期缩短,使错误反应有较明显的增加($P < 0.05$),并使错误反应动物所占的百分数增加。石杉碱甲(0.2毫克/公斤)对樟柳碱所致的大鼠的记忆障碍也有一定的改善作用(表3)。

表3 石杉碱甲对樟柳碱所致大鼠记忆障碍(避暗行为)的改善作用

组别	剂量 (毫克/公斤)	动物数 (只)	训练后24小时动物的行为反应		
			潜伏期(秒) ($M \pm SD$)	错误次数 ($M \pm SD$)	错误动物的百分数 (%)
对照	...	12	204.4 ± 141.2	0.4 ± 0.7	33.3
樟柳碱	5.0	12	104.7 ± 144.3	1.4 ± 1.4*	66.7
樟柳碱 + 石杉碱甲	0.2	13	166.9 ± 149.8	0.7 ± 0.9	46.2

和对照组比较: * $P < 0.05$

讨 论

樟柳碱和石杉碱甲是近几年以来我国从中草药中提取出的胆碱能药物。它们一问世就受到国际上神经科学家们的青睐。现在,关于它们的药理作用和对人们认知功能的影响已得到国际上有关学术界的承认。我们以往的研究表明,石杉碱甲不但可颞颥东莨菪碱所致动物的记忆障碍,而且可颞颥由东莨菪碱所引起的脑皮层电活动的变化。本次实验是在我们多年研究樟柳碱对动物(小鼠、大鼠和家兔)的行为和电生理活动影响的基础上,首次观察石杉碱甲对樟柳碱所致记忆障碍的改善作用。结果表明,在适宜的剂量条件下,石杉碱甲对樟柳碱所致的记忆障碍有一定的改善作用。

心理药物对学习和记忆以及认知功能的影响依赖于许多变量,如动物的种族、年龄、学习任务的难易和训练水平的高低等因素。此外,在心理药物学研究中一些特有的变量可能会影响特定的实验结果。这些变量主要包括量效关系,给药途径、给药方式以及机体对药物的摄取率、对药物的敏感性和对药物的耐受性等。(11)因此,不同的实验室由于实验条件不同,往往会得到不同的实验结果,甚至得出相反的结论。其关键就是要把把握好各种影响因素。

关于学习和记忆的神经生物学机制有许多假说,其中胆碱能突触说是被多数学者所承认的。支持这种观点的学者认为,中枢胆碱能递质系统与学习和记忆的关系极为密切,胆碱能系统在人类的记忆和其它认知功能中起着关键的作用。在这个过程中乙酰胆碱是促进学习和记忆最重要的神经递质。

已有实验证明,当给动物体内注射东莨菪碱以后,就阻断了大脑皮层和海马等处的胆碱能传递,从而抑制条件反射的形成并且破坏学习和记忆等机能活动。我们以往的实验结果也有类似的发现,注射樟柳碱后已形成的动物的条件反射全部消失;动物的学习和记忆等机能活动受到严重的影响。(3-4)Kuang Peigen(12)等曾报导,樟柳碱可降低大脑皮层和海马的乙酰胆碱的含量。他们认为樟柳碱所引起的动物的记忆障碍和脑内海马乙酰胆碱的下降有平行关

系。Overstreet⁽¹³⁾认为石杉碱甲对记忆的促进作用主要是通过对脑内乙酰胆碱酯酶的抑制,使脑内乙酰胆碱的含量升高,从而激活脑内胆碱能递质系统的功能。最近,Nicholson(1990)⁽¹⁴⁾对促智药(nootropics)作了较全面的介绍和评述。他认为,促智药是能促进学习和信息的提取,并能保护机体免受各种物理性和化学性损害。他还认为,促智药可能是由于通过增强乙酰胆碱的释放而引起上述效应的。我们同意石杉碱甲等促智药物对学习和记忆的促进作用和乙酰胆碱在体内释放或蓄积增加有关。但这些药物对学习和记忆促进作用的确切的神经生物学机制还有待于进一步研究。

参 考 文 献

- (1) Gamzu, E., Animal Behavioral Models in the Discovery of Compounds to Treat Memory Dysfunction, in "Memory Dysfunction", Olton, D.S., Gamzu, E., et al., Eds., Annals of the New York Academy of Sciences, 1985, (444), 370-393.
- (2) Verloes, R., et al., Effects of Nootropic Drugs in a Scopolamine-induced Amnesia Model in Mice, Psychopharmacology, 1988, (95)226-230.
- (3) 管林初等, 樟柳碱对动物分辨学习、记忆行为和电活动的影响, 心理学报, 1982, (2)239-245.
- (4) 管林初, 崔秋耕, 樟柳碱所致学习和记忆障碍动物模型的探讨, 心理学报, 1992, 第1期.
- (5) 唐希灿等, 石杉碱甲对大鼠分辨学习和再现过程的影响, 中国药理学报, 1986, (7)507-511.
- (6) 陆维华等, 石杉碱甲改善老龄大鼠及实验性识别损害大鼠的明暗分辨行为, 中国药理学报, 1988, (9) 11-15.
- (7) 朱晓东等, 石杉碱甲和乙对小鼠的空间辨别学习和记忆的促进效应, 中国药理学报, 1987, (22) 812-817.
- (8) 管林初, 陈双双等, 石杉碱甲对兔脑电图及其功率谱的影响, 中国药理学报, 1989(10)496-500.
- (9) 管林初, 陈双双, 崔秋耕, 石杉碱甲对动物行为和脑皮层电的影响, 心理学报, 1991, 第4期.
- (10) 翁旭初, 管林初等, 石杉碱甲对清醒家兔背侧海马神经元放电及慢波活动的影响, 生理心理学第六届学术讨论会论文集1991.
- (11) 管林初, 胆碱能制剂对学习和记忆的影响, 海军医学学报, 1989, (3)183-185.
- (12) Kuang Peigen, et al., Effects of Anisodine on Memory, J. Traditional Chinese Medicine, 1982, (2)277-284.
- (13) Overstreet, D.H., Memory Enhancement in Animals and Human Following Administration of Cholinergic Agents, in "Psychobiology, Issues and Applications", Bond, N. W., et al., Eds., 1989, 23-33, Elsevier Science Publisher, B.V..
- (14) Nicholson, C.D., Pharmacology of Nootropics and Metabolically Active Compounds in Relation to their Use in Dementia, Psychopharmacology, 1990, (101)147-159.

(Psychology Department, Hangzhou University)

Base-rate fallacy in stochastic thinking has been an essential and controversial issue. The research aims to study whether Chinese subjects (of different ages and with different ages and with different education) have base-rate fallacy, and to find out what factor affect the subjects' activities in solving base-rate problems. Additionally, the research attempt to explore the information processing in the course of solving these stochastic problems. Our findings, 1) the research indicates that there is obvious base-rate fallacy in the Chinese subjects when they solve the stochastic thinking problems, 2) base-rate types affect the subjects' reaction, and fallacy and bias are less under the condition of extreme base-rate, 3) ages and education levels affect the subjects' reaction, and the fallacy of the younger group, comprising 1st-year students of senior high school, is less, 4) the strategies used in solving base-rate problems are, alternative strategy, comprehensive strategy, compromise strategy, and intuitive thinking.

THE IMPROVING EFFECTS OF HUPERZINE A ON ANISODINE-INDUCED AMNESIA IN MICE AND RATS

Guan Linchu, Cui Qiugeng

(Institute of Psychology, Academia Sinica)

Step-down tests and step-through tests were used to observe the improving effects of huperzine A on anisodine-induced amnesia in mice and rats. The results showed that anisodine could obviously shorten the latencies of the step-down test and the step-through test, and increase the error responses in animals and the percentage of animals showing errors. But some improving effects of huperzine A on anisodine-induced amnesia in mice and

rats were observed, huperzine A could significantly prolong the latencies with step-down tests and reduce the error responses and percentage of animals showing errors.

EVENT-RELATED POTENTIALS DURING FAMILIAR VOICE RECOGNITION

Liu Zhiying, Shen Zheng

(Department of Psychology, National Laboratory for Machine Perception, Beijing University)

The authors investigated the event-related potentials (ERPs) of 8 subjects during familiar voice recognition and unfamiliar voice discrimination. Voiced and unvoiced consonants of familiar and unfamiliar voices were used to form two syllables, Ba, Pa with presenting ratios separately 1:2, 1:1, 2:1. Results indicated that N100 and by P200 induced familiar voices had longer latencies and smaller amplitudes, Ba was able to evoke ERPs more effectively than Pa, and ERPs were more sensitive to familiar voices.

THE CATEGORIZATION AND MEASUREMENT OF FEELING OBJECTS

Dai Zhongheng

(Psychology Department, East China Normal University)

The author thinks that in past Chinese moral education too much emphasis was laid on the content analysis of what feeling referred to. It is since the mid-1980's that some attention has been paid to the feeling process per se, and Bloom and his colleagues' category system of feeling objects has been applied to some areas. This paper offers a careful comment on Bloom's system. Because most instruments used to measure feeling belong to criterion referenced tests, the author points out what should be noticed when we use the theories and methods of personality tests on hand to measure feeling objects.