

奥拉西坦的临床前药理学研究

金磊¹, 李博², 叶雷³, 蔡云红³, 荣祖元¹

¹ 四川抗菌素工业研究所药理部, 成都 610052, 四川; ² 第三军医大学西南医院神经外科, 重庆 400038; ³ 重庆东泽医药科技发展有限公司, 重庆 400030

摘要 促智药奥拉西坦的问世已有二十余年, 国内外对其药理学特征进行了广泛而深入的研究。作为一个在一般药理学上无活性、无毒的认知增强剂, 它具备良好的药代动力学特性, 其药理作用包括对学习记忆的改善作用以及一定的神经保护作用, 其作用机制可能涉及: 对中枢胆碱能系统的作用以及其它与认知相关的递质系统(如谷氨酸系统、单胺递质系统)与胆碱能系统的相互作用; 对长时程增强的诱导和维持作用; 对蛋白激酶 C 的激活作用; 对脑代谢的改善作用; 以及外周类固醇激素的影响等。

关键词 奥拉西坦; 促智药; 认知增强剂; 学习记忆; 神经保护

中图分类号: R961

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2011)03-0354-07

1 促智药的概念

促智药(nootropic drug)的概念最早由罗马尼亚化学和心理学家 Giurgea C 于 1972 年提出, 它是指一类能够改善学习记忆功能的中枢神经系统药物。“nootropic”这个词是从希腊语“noos”(= mind)和“tropein”(= turn)衍生而来, 意为“acting upon the mind”。Giurgea C 定义的促智药具有如下特性^[1]: (1)增强学习记忆; (2)在损害学习行为或记忆的条件(如电休克、缺氧)存在的情

况下, 能够对抗其损害作用; (3)能够保护大脑对各种物理或化学损害(如巴比妥类、东莨菪碱); (4)能够增强皮层或皮层下控制机制的效能; (5)没有镇静、运动刺激等其他精神治疗药物的药理作用, 副作用小且毒性较低。然而, 从目前来看, 上述特性的第五条并未得到大多数研究者完全认同。

由于各药理学家以及药理学家与精神科医生之间对促智药概念未能达成一致, Skondia 建议运用统一的代谢和作用方式的分子途径作为各学科以及病理学的共同标准来定义促智药。其标准如下^[2]: (1)无直接血管活性, 即无血管扩张和(或)收缩作用; (2)脑电图: 基本节律无改变, β_2 和 α 波功率谱增加(定量脑电图), 减少 δ 波和脑损伤(定性脑电图); (3)在正常和(或)病理情况下均能透过血脑屏障进入中枢; (4)必须具备下列代谢活性: 动物的脑代谢: 从分子水平和病理生理角度上, 改善动物的脑代谢; 人脑代谢(临床评价): 在血管系统, 提高 O_2 的摄取商数, 提高葡萄糖的摄取商数, 降低乳酸盐-丙酮酸盐比率; 局部大脑代谢速率(rCMR)改变, O_2 的 rCMR 增加, 葡萄糖的 rCMR 增加, 局部大脑血流正常化; (5)副作用极小; (6)进行临床试验时, 能通过运用不同的评价量表使其对脑代谢的改善作用趋于客观。

促智药属于认知增强剂的范畴, 它是具有神经保护或无毒性的认知增强剂。促智药与认知增强剂之间既存在联系, 又有区别。认知增强作用是指通过改善内在或外在的信息处理系统, 使智能的核心能力得以放大或延伸^[3]。认知增强剂是指能够增强注意力和获得、储存以及提取信息的能力, 并能减轻与脑外伤、中风及年龄相关的认知功能损害和病理改变的药物^[4]。因此, 促智药是认知增强剂, 但认知增强剂未必就是促智药。

2011-01-14 收稿 2011-02-12 修回

金磊, 男, 硕士, 研究方向: 心脑血管分子药理学。

Tel: 028-84216029 E-mail: kingreg66@163.com

荣祖元, 通信作者, 男, 硕士生导师, 研究方向: 药理毒理学。

Tel: 028-84216029 E-mail: rongzuyuan@126.com

2 “拉西坦”类促智药概况

“拉西坦”类是促智药的主要代表,第一个“拉西坦”类促智药吡拉西坦的开发是由 Giurgea C 于 1964 年完成。正是由于吡拉西坦的出现,才促使促智药概念的提出。“拉西坦”类化合物属于吡咯烷酮类,它们的分子结构中都含有 α -吡咯烷酮,可视为 γ -氨基丁酸(GABA)的环状衍生物。此外,“拉西坦”类促智药具有较显著的立体异构特异性,结构上的细微差别即会导致药理活性的显著改变。例如,乙拉西坦的S-对映体具有抗癫痫活性,而R-对映体则无;奥拉西坦S-对映体的药理活性明显强于R-对映体。

自从第一个“拉西坦”类促智药吡拉西坦诞生以来,人们大约合成了 1600 个吡咯烷酮类化合物,有超过 300 个被不少于十家制药企业用于临床前或进一步的研究,其中不乏已经通过临床试验并成功上市者,较好的例子包括吡拉西坦、奥拉西坦、茴拉西坦、左乙拉西坦等。国内外对此类化合物的研究已经超过三十年,早期研究重点多集中于其所谓的促智作用,后来转向中风后神经保护和抗惊厥抗癫痫作用。研究人员运用了不同的动物模型,评价了此类药物对学习记忆的改善作用,许多实验取得了令人满意的效果。此外,还评价了它们对缺血缺氧以及其他损伤引起的脑损害的神经保护作用。“拉西坦”类药具有抗癫痫作用的主要是左乙拉西坦,它是通过抑制海马 CA1 区锥体神经元高电压激活的 N 型钙通道发挥作用。左乙拉西坦虽然不直接作用于 GABA 受体,但能通过解除负性变构抑制剂对 GABA 能和甘氨酸能神经元的抑制,从而间接发挥增强中枢抑制的作用。

尽管人们对“拉西坦”类促智药的作用机制进行了广泛而深入的研究,但仍未找到被普遍接受的占主导地位的作用机制,不同的“拉西坦”类促智药有着不尽相同的作用方式。然而,绝大多数对胆碱能功能存在影响,但这种胆碱能作用较复杂。吡咯烷酮和 GABA 结构上的相似性,曾经引起人们对其 GABA 能作用的研究兴趣。然而,此类化合物鲜有对 GABA 受体产生实质性作用(奈非西坦除外),对 1 型腺苷受体和 μ -阿片受体也无亲和力。此类药物中的某几个(如左乙拉西坦、奈非西坦、奈拉西坦)能够影响细胞内钙以及 N 型

或 L 型钙通道的电导,某些(如茴拉西坦、奥拉西坦)则为 α -氨基羟甲基恶唑丙酸(AMPA)受体的激动剂。

3 奥拉西坦

奥拉西坦(oxiracetam)原料药于 1974 年由意大利史克比切姆公司(ISF)首先合成,口服制剂于 1987 年首次在意大利上市,注射剂于 1990 年首次在韩国、意大利注册上市。胶囊剂于 2003 年在国内首次上市,商品名为健郎星;注射剂于 2005 年在国内首次上市,商品名为倍清星。该药化学名 4-羟基-2-氧-1-吡咯烷乙酰胺,它与吡拉西坦在化学结构上的区别在于,其是在吡拉西坦的羰基 β 位引入一个羟基,形成一个手性中心(见图1)。

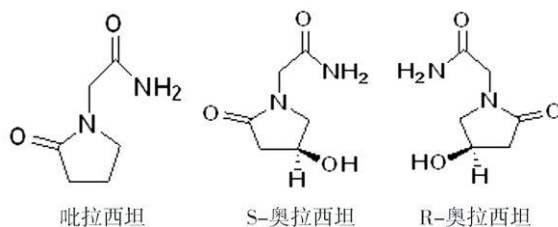


图 1 吡拉西坦和奥拉西坦化学结构式

3.1 药效学

3.1.1 药理作用 实验研究表明,对于正常动物、老年动物以及多种物理化学因素诱导的学习记忆障碍动物,奥拉西坦均能改善或提高它们的学习记忆能力;对于雌性 CD-1 小鼠,在孕期直至分娩前给予奥拉西坦,其子代在学习记忆实验(放射性迷宫实验、主动回避实验)中的表现明显强于对照组^[5-6]。此外,奥拉西坦还能够对抗缺血缺氧引起的脑功能障碍,改善由于脑血管损害引起的脑代谢障碍,具有一定的神经保护作用。

3.1.2 作用机制

3.1.2.1 对中枢胆碱能系统的影响 皮层和海马的胆碱能通路在学习记忆等认知功能中发挥着重要作用,有研究显示,皮层乙酰胆碱(Ach)含量是去甲肾上腺素(NA)和 5-羟色胺(5-HT)的十倍以上。因此,有学者认为,Ach 可能是神经认知的主要调节因子。基础和临床研究均表明,胆碱能功能障碍与认知功能减退存在着必然联系。例如,阿尔茨海默病患者前脑存在着广泛的胆碱能神经元丢失,抗胆碱能药物(如东莨菪碱)能够引起动物和人的学习记忆障碍。此外,老年啮齿类动物在许多学习记忆任务中存在障碍,同时伴有

胆碱能损害。

奥拉西坦能够减轻或逆转东莨菪碱或电休克诱导的学习记忆障碍以及皮层和海马 Ach 水平降低,提高皮层和海马 Ach 的利用率,增强海马高亲和力胆碱摄取(HACU)^[7-8]。老年大鼠、注射东莨菪碱后的大鼠以及基底核损毁大鼠存在明显的物体识别障碍,奥拉西坦(50 mg/kg 口服)能够显著改善上述大鼠的物体识别学习,而物体识别任务的完成依赖于胆碱能系统的完整性^[9]。这些都表明奥拉西坦通过胆碱能系统发挥作用。在大鼠海马切片,奥拉西坦(0.01~1 μmol/L)增加 K⁺ 以及去极化激发的^[3H] ACh 释放,然而在海马突触体却未观察到这种促进作用,可见,奥拉西坦对 ACh 释放的促进作用具有选择性^[10]。在额叶皮层去传入大鼠,纹状体胆碱能神经元数量减少引起^[3H] 密胆碱-3(^[3H] HC-3)结合位点数目降低,奥拉西坦能够逆转这种趋势,但对结合位点的分布以及^[3H] HC-3 与结合位点的亲和力无影响^[11];此外,奥拉西坦尚能对抗 HC-3 对小鼠的致死效应^[12],逆转 HC-3 对 Ach 合成的抑制作用^[8]。去皮层术引起大鼠 Ach 基础释放量以及纹状体钠依赖性高亲和力胆碱摄取(SDHACU)降低,同时也抑制了氧代震颤素和阿扑吗啡诱导的纹状体 Ach 含量升高。急性给予奥拉西坦(100 mg/kg,腹腔注射)或者氯化胆碱时间依赖地恢复去皮层大鼠纹状体 Ach 的释放,同时使 SDHACU 正常化。在使用氧代震颤素和阿扑吗啡前给予奥拉西坦或氯化胆碱,能够恢复它们对 Ach 含量的正性作用。这表明,氯化胆碱作为 Ach 的前体直接发挥作用,而奥拉西坦可能是通过增加用于合成 Ach 的氯化胆碱的利用而间接发挥作用^[13]。

研究发现,奥拉西坦对 M 胆碱能受体无亲和力(IC₅₀>10.0 nmol/L)。但奥拉西坦能显著增强突触前 M 胆碱受体阻滞剂(司考维林,Secoverine)的药理作用,提高小鼠在被动回避任务中的表现,甚至以两药单独使用无效的剂量联合给药也能起到良好的效果,说明奥拉西坦的药理作用机制涉及到胆碱能功能,两药联合应用的结果可能是由于同时激活了不同的胆碱能机制^[14]。奥拉西坦(50、100 mg/kg 腹腔注射)能够减轻 N 胆碱能受体拮抗剂(美卡拉明, Mecamylamine)对小鼠主动回避的学习的损害;联合应用奥拉西坦和 N 胆碱能受体激动剂(尼古丁, Nicotine)的效果

强于两药单独应用,证明两药之间存在协同作用,且奥拉西坦可拮抗较高剂量的尼古丁对学习记忆的轻度抑制作用。可见,奥拉西坦改善学习记忆的主要机制并不涉及对 N 胆碱能受体的直接激动作用^[15]。奥拉西坦不能抑制二苯乙醇酸奎宁环酯(3H-QNB)与大脑皮质和海马的结合;在 3H-QNB 结合实验中,奥拉西坦不能改变 M 胆碱受体激动剂卡巴胆碱引起的抑制-浓度曲线,对氧化震颤素结合的 G_{ppN}Hp 介导的抑制作用无影响;在大鼠海马切片,奥拉西坦(10~100 μmol/L)能增加的钾离子介导的乙酰胆碱释放;在体外灌注实验中,奥拉西坦(10~100 μmol/L)可增加海马和皮质胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性;对于老年大鼠,多次给药(100、500 mg/kg,口服,一日一次)显著增加皮层、海马以及纹状体胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性;但不能影响小鼠脑内 AchE 的活性。以上研究结果表明,奥拉西坦是在胆碱能突触前发挥作用^[16]。联合应用奥拉西坦与胆碱酯酶抑制剂(AchEI)毒扁豆碱(Physostigmine),并不比单独应用两药对小鼠主动和被动回避学习的改善作用强,说明它们之间无协同作用,奥拉西坦也不拮抗毒扁豆碱(Physostigmine)的药效,也间接证明奥拉西坦对 AchE 活性无影响^[17]。

3.1.2.2 对中枢谷氨酸系统的影响 中枢谷氨酸受体可以分为离子型谷氨酸受体(Ionotropic glutamate receptor, iGluR)和代谢性谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptor, mGluR)。iGluR 根据对不同激动剂的选择性,分为三类: N-甲基-D-天冬氨酸能选择性激活的受体称为 NMDA 受体;对 AMPA 有较高敏感性的受体称为 AMPA 受体;对海人藻酸(kainic acid, KA)敏感的受体称为 KA 受体。NMDA 受体在海马及大脑皮层分布最密集,受体激动时,其偶联的阳离子通道开放,除钠钾离子通过外,还允许钙离子通过。高钙电导是 NMDA 受体的特点之一,也是 NMDA 受体与谷氨酸兴奋性毒性、长时程增强、学习记忆行为密切相关的原因。AMPA 受体和 KA 受体兴奋时,离子通道开启只允许钠钾单价阳离子进出,胞外钠离子内流引起突触后膜去极化,诱发 f-EPSP,参与兴奋性突触传递。AMPA 受体和 KA 受体属于非 NMDA 受体,它们与 NMDA 受体在突触传递及谷氨酸兴奋性毒性作

用中存在协同效应。AMPA 受体在脑内分布与 NMDA 受体一致,提示这两种受体在突触传递中的协同关系。mGluR 为 G 蛋白偶联受体,现已克隆出的 8 种亚型可分为 3 组。它们通过改变胞内离子浓度而对突触传递和神经元可塑性起着重要的调节作用,并且与长时程增强(long term potentiation, LTP)和长时程抑制(long term depression, LTD)有关。

许多研究认为,LTP 可能是学习记忆的神经生理学基础。大量资料表明,兴奋性谷氨酸受体在 LTP 的产生中起着极其关键的作用,如在学习记忆功能的重要脑区-海马 CA1 区诱导的 LTP,就是通过突触后神经元上的 NMDA 受体和 mGluR 介导的。LTP 由两个时相构成即诱导时相和维持时相。对 CA1 锥体细胞突触 LTP 诱导和维持的机制研究表明,诱导时相突触后膜 AMPA 受体的强烈激活,产生 EPSP 的叠加,解除了镁离子对 NMDA 受体的阻塞,引起钙通道开放,最终导致 LTP 的产生。而 LTP 的维持时相主要是通过增强突触电流的 AMPA 成分介导的。

NMDA 受体拮抗剂(AP-5、AP-7 以及 MK-801)能够影响大、小鼠在被动回避以及迷宫实验中的表现,而奥拉西坦可以减轻或逆转它们对动物学习记忆功能的损害作用^[18-20]。在大鼠海马切片,奥拉西坦能够增加去极化海马切片内源性谷氨酸的释放^[21]。DBA 小鼠通常在许多复杂的学习记忆任务中表现很差,慢性给予奥拉西坦显著提高其在水迷宫(morris water maze)及场景性恐惧条件化实验(contextual fear condition test)中的成绩,急性给药(10~1000 mg/kg)能够逆转 DBA 小鼠的情绪性记忆障碍,而 AMPA 受体拮抗剂(NBQX, GYKI-52466)抑制奥拉西坦的这种作用^[22]。在大鼠皮层切片,NMDA 受体拮抗剂(AP-5)可拮抗奥拉西坦对蛋白激酶 C(PKC)的激活作用,而代谢型谷氨酸受体拮抗剂(L-AP3)却无抑制作用。以上这些表明,奥拉西坦是通过离子型谷氨酸受体发挥作用,对代谢型谷氨酸受体无作用。

研究表明,“拉西坦”类促智药(吡拉西坦、奥拉西坦、茴拉西坦)为神经元 AMPA 敏感的谷氨酸受体的正性调节剂。在原代培养的小脑颗粒细胞,奥拉西坦对 AMPA 刺激的 Ca^{2+} 内流有促进作用,提高 AMPA 的效能,增加大鼠脑皮层突触

膜^[3H] AMPA 特异性结合位点的最大密度,在电压依赖性钙通道阻滞剂硝苯地平存在的情况下,奥拉西坦仍能增加 AMPA 反应,其对谷氨酸释放的促进作用也是继发于选择性地增加 AMPA 反应。奥拉西坦对 AMPA 受体介导的信号转导的增强作用具有特异性,它既不改变海人藻酸或 N-甲基-D-天冬氨酸刺激的 Ca^{2+} 内流,也不通过肌醇磷脂水解而发挥作用^[23]。奥拉西坦能够持续增加海马 CA1 区域神经传递,电生理研究发现,(0.1~100 $\mu\text{mol/L}$)奥拉西坦增加兴奋性突触后电位曲线的坡度和波幅(浓度为 1 $\mu\text{mol/L}$ 时达到最大),且对 LTP 具有诱导和维持作用;而 NMDA 受体拮抗剂(AP-5)抑制奥拉西坦对 LTP 的作用^[24]。

3.1.2.3 单胺系统的影响 在大鼠海马切片,奥拉西坦能够阻止 NMDA 受体拮抗剂(犬尿烯酸, kynurenic acid)引起的^[3H] 去甲肾上腺素释放减少^[21]。奥拉西坦(10 mg/kg 口服)单次给药对 NA、多巴胺(DA)、5-HT 以及它们的代谢产物 3-甲氧基-4-羟基苯乙二醇(MHPG)、3,4-二羟苯酚乙酸(DOPAC)、高香草酸(HVA)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)水平无影响,多次给药(10 mg/kg 口服,一日一次)后,能够升高额叶皮层、海马以及纹状体 3-甲氧基-4-羟基苯乙二醇(MHPG)、3,4-二羟苯酚乙酸(DOPAC)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)水平,证明奥拉西坦延缓单胺类递质的代谢^[25]。

在多巴胺能以及去甲肾上腺素能神经通路退化的大鼠,奥拉西坦(50、100 mg/kg 皮下注射)无法抑制东莨菪碱诱导的记忆障碍以及脑内 Ach 水平降低,且 DA 受体拮抗剂(氟哌啶醇, Haloperidol)可对抗奥拉西坦的记忆增强作用。这证明,促智药的认知增强功能涉及单胺能系统和胆碱能系统之间的相互作用^[26]。

3.1.2.4 类固醇的影响 肾上腺切除术、抑制类固醇的合成、阻断醛固酮受体以及类固醇水平升高均可完全抑制奥拉西坦的记忆增强作用,表明其作用机制涉及类固醇的调节作用^[27-29]。

3.1.2.5 钙通道的影响 奥拉西坦能够拮抗钙通道阻滞剂(地尔硫卓, Diltiazem)引起的记忆障碍以及皮层 1,4-二氢吡啶(DHP)受体密度下降,提示 L 型钙通道参与其作用的调节^[30]。

3.1.2.6 对 PKC 的作用 蛋白激酶(protein kinase C, PKC)是一种依赖于磷脂和 Ca^{2+} 的蛋白

激酶,作为 G 蛋白偶联受体系统中的效应物,广泛分布于人和动物组织中。其在非活性状态下是水溶性的,游离存在于胞质中,激活后成为膜结合的酶。大量研究表明,PKC 广泛参与细胞信息传递(如神经递质传导、激素分泌、细胞分泌、细胞增殖等)。在神经元,PKC 在不同水平调节其功能,包括神经递质释放、神经递质受体功能以及基因表达。

越来越多的证据表明,PKC 在学习记忆的各个阶段均发挥着至关重要的作用,它的激活与突触可塑性改变以及信息的储存密切相关。对于阿尔茨海默病(AD),PKC 信号传递在淀粉样前体蛋白(APP)的降解以及抑制 GSK3 β (与 Tau 蛋白的磷酸化相关)中起着重要作用,PKC 信号异常被认为是 AD 的病因之一,而 PKC 的有效调节剂能够减轻与 AD 相关的神经退行性病变以及近记忆丧失。PKC 信号级联功能异常代表 AD 患者和其他类型的记忆障碍(包括与脑缺血/中风事件相关的记忆障碍)的早期改变之一。

研究发现,学习记忆能力差的小鼠,其海马 PKC 活性也较低。在放射性迷宫实验中,给予 PKC 激活剂的小鼠的参考记忆能力显著强于给予 PKC 抑制剂的小鼠。同样,给予 PKC 激活剂,可提高大鼠的空间记忆能力。此外,小鼠空间辨别任务的学习,伴随着海马膜结合 PKC 水平的升高。体内及体外实验均表明,奥拉西坦可增强 PKC 活性^[31]。DBA 小鼠通常表现出较差的情绪性记忆和空间记忆能力,且海马处于激活状态的 PKC 水平较低,奥拉西坦(50 mg/kg 腹腔注射)能够逆转其记忆障碍并增加膜结合态 PKC。这些表明,对 PKC 的激活作用可能是奥拉西坦促智作用的机制之一^[32]。

3.1.2.7 对脑代谢的影响 奥拉西坦能够促进脑的生物能量代谢(葡萄糖、ATP、蛋白质、脂类、RNA),通过加速 ADP 向 ATP 转化增加脑能量储存,促进大脑半球经由胼胝体发生的生理性信息传递^[33]。

磷脂是细胞膜的重要成分,对于维持细胞膜的兴奋性以及细胞内外的物质交换方面具有重要作用;伴脑血管损害的自发性高血压大鼠通常表现出较严重的磷脂代谢障碍,奥拉西坦能够有效地提高磷脂类代谢率,促进磷脂类更新及合成^[34]。在培养的星形胶质细胞,奥拉西坦能够增

加细胞内 ATP 含量^[35]。对于大脑中动脉阻塞大鼠,奥拉西坦能够增加皮层缺血中心区的局部葡萄糖利用,并能改善对侧皮层由于神经机能联系不能引起的局部葡萄糖利用障碍^[36]。

3.2 药动学

3.2.1 吸收 口服吸收良好,生物利用度为 68%~82%,达峰时间 1~2 h(单次 800 mg 或 2000 mg 口服)^[37]。

3.2.2 分布 能够穿过血脑屏障,且在中枢神经系统停留时间较长。给予大鼠和狗(10 mg/kg 静脉注射或 10、50、3000 mg/kg 口服)奥拉西坦,药物广泛分布于脑、肾、肝、肺及皮肤等全身组织,且能可逆地透过胎盘屏障,但胎鼠组织药物含量甚微^[38]。多种给药方式(侧脑室、动脉内、口服及皮下给药)给予奥拉西坦,其在脑内分布量以脑中线结构最高,其次为海马和皮层,纹状体和小脑最低,提示上述结构为奥拉西坦在脑内的主要作用部位^[39]。

3.2.3 代谢及排泄 奥拉西坦绝大多数以未经代谢的原型形式经肾排泄(大鼠、狗 10 mg/kg 静脉注射或 10、50、3000 mg/kg 口服),血浆半衰期 1~3 h^[37]。

3.3 一般药理学及毒理学 一些经典的药理学实验及毒理实验表明,奥拉西坦是一种在一般药理学上无活性、实际无毒的化合物,大鼠、小鼠及狗口服 LD₅₀均大于 10 g/kg,狗静脉注射 LD₅₀大于 5 g/kg,无致突变作用和生殖毒性^[33]。

参考文献

- [1] Giurgea C. Pharmacology of integrative activity of the brain. Attempt at nootropic concept in psychopharmacology[J]. Actual Pharmacol (Paris), 1972, 25: 115-156.
- [2] Skondia V. Criteria for clinical development and classification of nootropic drugs[J]. Clin Ther, 1979, 2: 316-332.
- [3] Bostrom N, Sandberg A. Cognitive enhancement: methods, ethics, regulatory challenges[J]. Sci Eng Ethics, 2009, 15: 311-341.
- [4] Parnetti L, Senin U, Mecocci P. Cognitive enhancement therapy for Alzheimer's disease. The way forward[J]. Drugs, 1997, 53(5): 752-768.
- [5] Ammassari-Teule M, D'Amato FR, Sansone M, et al. Enhancement of radial maze performances in CD1 mice after prenatal exposure to oxiracetam:

- possible role of sustained investigative responses developed during ontogeny [J] . *Physiol Behav*, 1988, 42(3): 281—285.
- [6] Ammassari-Teule M, D'Amato FR, Sansone M, et al. Avoidance facilitation in adult mice by prenatal administration of the nootropic drug oxiracetam [J] . *Pharmacol Res Commun*, 1986, 18 (12): 1169—1176.
- [7] Giovannini MG, Spignoli G, Magnani M, et al. Interaction between cognition enhancing agents and brain acetylcholine [J] . *Pharmacol Res Commun*, 1988, 20(suppl 2): 181.
- [8] Spignoli G, Pedata F, Giovannelli L, et al. Effect of oxiracetam and piracetam on central cholinergic mechanisms and active-avoidance acquisition [J] . *Clin Neuropharmacol*, 1986, 9(Suppl 3) : 39—47.
- [9] Bartolini L, Casamenti F, Pepeu G. Aniracetam restores object recognition impaired by age, scopolamine, and nucleus basalis lesions [J] . *Pharmacol Biochem Behav*, 1996, 53(2): 277—283.
- [10] Raiteri M, Costa R, Marchi M. Effects of oxiracetam on neurotransmitter release from rat hippocampus slices and synaptosomes [J] . *Neurosci Lett*, 1992, 145(1): 109—113.
- [11] Forloni G, Angeretti N, Amoroso D, et al. Decrease in [3H] hemicholinium binding to high-affinity choline uptake sites in deafferented striatum: restoration by oxiracetam [J] . *Brain Res* 1990, 530(1): 156—160.
- [12] Hall ED, Von Voigtlander PF. Facilitatory effects of piracetam on excitability of motor nerve terminals and neuromuscular transmission [J] . *Neuropharmacology*, 1987, 26: 1573—1579.
- [13] Consolo S, Salmoiraghi P, Amoroso D, et al. Treatment with oxiracetam or choline restores cholinergic biochemical and pharmacological activities in striata of decorticated rats [J] . *J Neurochem*, 1990, 54(2): 571—577.
- [14] Ammassari-Teule M, Castellano C, Sansone M. Enhancement by oxiracetam of passive avoidance improvement induced by the presynaptic muscarinic antagonist secoverine in mice [J] . *Behav Brain Res*, 1992, 47: 93—95.
- [15] Sansone M, Castellano C, Battaglia M, et al. Effects of oxiracetam-nicotine combinations on active and passive avoidance learning in mice [J] . *Pharmacol Biochem Behav*, 1991, 39: 197—200.
- [16] Mochizuki D, Sugiyama S, Shinoda Y. Biochemical studies of oxiracetam (CT-848) on cholinergic neurons [J] . *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 1992, 99(1): 27—35.
- [17] Sansone M, Castellano C, Palazzezi S, et al. Effects of oxiracetam, physostigmine and their combination on active and passive avoidance learning in mice [J] . *Pharmacol Biochem Behav*, 1993, 44(2): 451—455.
- [18] Hlinák Z, Krejčí I. Oxiracetam prevents the MK-801 induced amnesia for the elevated plus-maze in mice [J] . *Behav Brain Res*, 2000, 117(1/2): 147—151.
- [19] Paoli F, Spignoli G, Pepeu G. Oxiracetam and D-pyro-glutamic acid antagonize a disruption of passive avoidance behaviour induced by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist 2-amino-5-phosphonovalerate [J] . *Psychopharmacology*, 1990, 100: 130—131.
- [20] Belfiore P, Ponzio F, Biagetti R, et al. Oxiracetam prevents the hippocampal cholinergic hypofunction induced by receptor NMDA blocker AP7 [J] . *Neurosci Lett*, 1992, 143: 127—130.
- [21] Marchi M, Besana E, Raiteri M. Oxiracetam increases the release of endogenous glutamate from depolarized rat hippocampal slices [J] . *Eur J Pharmacol*, 1990, 185: 247—249.
- [22] Lu Y, Wehner JM. Enhancement of contextual fear-conditioning by putative (+/-)-alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) receptor modulators and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists in DBA/2J mice [J] . *Brain Res* 1997, 768(1/2): 197—207.
- [23] Nicoletti F, Casabona G, Genazzani AA, et al. Excitatory amino acids and neuronal plasticity: modulation of AMPA receptors as a novel substrate for the action of nootropic drugs [J] . *Funct Neurol*, 1992, 7(5): 413—422.
- [24] Pugliese AM, Corradetti R, Ballerini L, et al. Effect of the nootropic drug oxiracetam on field potentials of rat hippocampal slices [J] . *Br J Pharmacol*, 1990, 99(1): 189—193.
- [25] Abe E, Murai S, Saito H, et al. Effects of nefiracetam, a novel pyrrolidone derivative, on brain monoamine metabolisms in mice [J] . *J Neural Transm Gen Sect*, 1992, 90(2): 125—136.
- [26] Giovannini MG, Spignoli G, Carla V, et al. A decrease in brain catecholamines prevents oxiracetam antagonism of the effects of scopolamine on memory and brain acetylcholine [J] . *Pharmacol Res*, 1991, 24: 395—405.

- [27] Mondadori C, Ducret T, Petschke F. Blockade of the nootropic action of piracetam-like nootropics by adrenalectomy: an effect of dosage[J] ? Behav Brain Res, 1989, 34(1/2): 155—158.
- [28] Mondadori C, Bhatnagar A, Borkowski J, et al. Involvement of a steroidal component in the mechanism of action of piracetam-like nootropics [J] . Brain Res, 1990, 506(1): 101—108.
- [29] Mondadori C, Ducret T, Häusler A. Elevated corticosteroid levels block the memory-improving effects of nootropics and cholinomimetics[J] . Psychopharmacology (Berl), 1992, 108(1/2): 11—15.
- [30] Dudkin SM, Polev PV, Soldatov NM. Calcium entry blockers and oxiracetam have opposite effects on the density of dihydropyridine receptors in rat cerebral cortex[J] . Bruin Res, 1990, 525: 319—321.
- [31] Govoni S, Lucchi L, Battaini F, et al. Protein kinase C increase in rat brain cortical membranes may be promoted by cognition enhancing drugs[J] . Life Sci, 1992, 50(16): 125—128.
- [32] Fordyce DE, Clark VJ, Paylor R, et al. Enhancement of hippocampally-mediated learning and protein kinase C activity by oxiracetam in learning-impaired DBA/2 mice[J] . Brain Res, 1995, 672(1/2): 170—176.
- [33] Nicolaus BJR. Chemistry and Pharmacology of Nootropics[J] . Drug Dev Res, 1982, 2: 463—474.
- [34] Nardella C, Terracina L, Brunetti M, et al. Choline incorporation into phospholipids in brain areas from spontaneously hypertensive rats; effect of oxiracetam treatment[J] . Farmaco, 1991, 46(9): 1051—1059.
- [35] Gabryel B, Trzeciak HI, Puddko A, et al. Influence of piracetam and oxiracetam on the content of high-energy phosphates and morphometry of astrocytes in vitro[J] . Pol J Pharmacol, 1999, 51(6): 485—495.
- [36] Hokonohara T, Sako K, Shinoda Y, et al. The effects of oxiracetam (CT-848) on local cerebral glucose utilization after focal cerebral ischemia in rats[J] . Jpn J Pharmacol, 1992, 58(2): 127—135.
- [37] Gschwind HP, Schiitz H, Wigger N, et al. Absorption and disposition of 14C-labelled oxiracetam in rat, dog and man[J] . Eur J Drug Metab Pharmacokin, 1992, 17: 67—82.
- [38] Parnetti L. Clinical pharmacokinetics of drugs for Alzheimer's disease[J] . Clin Pharmacokin, 1995, 29(2): 110—129.
- [39] Ponzio F, Pozzi O, Banfi S, et al. Brain entry and direct central pharmacological effects of the nootropic drug oxiracetam. Oxiracetam: brain entry and pharmacological effects[J] . Pharmacopsychiatry, 1989, 22(Suppl 2): 111—115.

Preclinical pharmacology research of oxiracetam

JIN Lei¹, LI Bo², YE Lei³, CAI Yun-Hong³, RONG Zu-Yuan¹

¹Department of Pharmacology, Sichuan Industrial Institute of Antibiotic, Chengdu 610052, Sichuan, China; ²Neurosurgery Department of Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China; ³Dong Ze Pharmaceutical Science and Technology Co. Ltd, Chongqing 400030, China

ABSTRACT It has been more than 20 years since the birth of nootropic drug oxiracetam, extensive and deep research has been focused on its pharmacological features in china and abroad. As a general pharmacologically inactive and non-toxic cognition enhancer, it possesses good pharmacokinetics characteristics. The pharmacological effects of oxiracetam include the improvement of learning and memory and neuroprotective function. The mechanism of its action may involve: the effect on central acetylcholine system and the interaction between other neurotransmit-

ter systems associated with cognition (such as glutamate system, monoamine neurotransmitter system) and the cholinergic system, induction and maintenance of LTP, activation of protein kinase C, promotion of brain metabolism, the impact of peripheral steroid hormones, etc.

KEY WORDS Oxiracetam; Nootropic; Cognition enhancer; Learning and Memory; Neuroprotective

本文编辑:李娟