

# 榄钱含片对东莨菪碱致小鼠学习记忆障碍的改善作用研究<sup>△</sup>

姜舒\*, 易湘茜#, 沈关媛, 李琼, 杜正彩, 高程海(广西中医药大学药学院/海洋药物研究院, 南宁 530200)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)01-0036-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.01.08

**摘要** 目的:研究榄钱含片对东莨菪碱致小鼠学习记忆障碍的改善作用。方法:将小鼠随机分为空白组(生理盐水)、模型组(生理盐水)、阳性组(盐酸多奈哌齐片, 1.52 mg/kg)和榄钱含片高、中、低剂量组(800、400、200 mg/kg), 每组14只。每天1次, 连续灌胃给药30 d后, 除空白组外, 其余各组小鼠腹腔注射氢溴酸东莨菪碱3 mg/kg制备记忆障碍模型。造模后, 采用避暗实验(观察指标为潜伏期、进入暗室错误次数)和Morris水迷宫实验(观察指标为登台时间、穿台次数、目标象限游泳时间)评价各组小鼠学习记忆能力的变化, 然后检测各组小鼠脑组织中乙酰胆碱(Ach)、乙酰胆碱转移酶(ChAT)、乙酰胆碱酯酶(AchE)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)的水平。结果:与空白组比较, 模型组小鼠潜伏期、穿台次数、目标象限游泳时间及ChAT、Ach、SOD水平显著缩短或降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ), 进入暗室错误次数、登台时间及AchE、MDA水平显著延长或升高( $P<0.01$ );与模型组比较, 阳性组和榄钱含片各剂量组小鼠潜伏期(除榄钱含片低剂量组)、穿台次数、目标象限游泳时间及ChAT、Ach、SOD水平显著延长或升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ), 进入暗室错误次数(除榄钱含片低剂量组)、登台时间(除榄钱含片低剂量组)及AchE、MDA(除榄钱含片中、低剂量组)水平显著缩短或降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。结论:榄钱含片可能通过增加ChAT、Ach、SOD水平及降低AchE、MDA水平改善东莨菪碱致小鼠学习记忆障碍。

**关键词** 榄钱含片; 东莨菪碱; 学习记忆障碍; 小鼠; 改善作用

## Study on the Improvement Effects of Lanqian Buccal Tablet on Scopolamine-induced Learning and Memory Impairment of Mice

JIANG Shu, YI Xiangxi, SHEN Guanyuan, LI Qiong, DU Zhengcai, GAO Chenghai (School of Pharmacy/Institute of Marine Drugs, Guangxi University of TCM, Nanning 530200, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the improvement effects of Lanqian buccal tablets on scopolamine-induced learning and memory impairment of mice. METHODS: The mice were randomly divided into blank group (normal saline), model group (normal saline), positive group (Donepezil hydrochloride tablets, 1.52 mg/kg) and Lanqian buccal tablets high-dose, medium-dose and low-dose groups (800, 400, 200 mg/kg), with 14 mice in each group. Once a day, 30 days after continuous intragastric administration, except for blank group, other groups were intraperitoneal injected scopolamine hydrobromide 3 mg/kg to induce learning and memory impairment model. After modeling, the learning and memory ability of mice were evaluated with step through test (latency, mistake times of entering darkroom as indexes) and Morris water maze (the time of going up on the platform, the times of crossing the platform, swimming time in target quadrant as indexes). The levels of Ach, ChAT, AchE, SOD and MDA in cerebral tissue of mice were determined. RESULTS: Compared with blank group, latency, the times of crossing the platform, swimming time in target quadrant, the levels of ChAT, Ach and SOD were shortened or decreased significantly in model group ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), while mistake times of entering darkroom, the time of going up on the platform, the levels of AchE and MDA were extended or rised significantly ( $P<0.01$ ). Compared with model group, latency (except for Lanqian buccal tablet low-dose group), the times of crossing the platform, swimming time in target quadrant, the levels of ChAT, Ach and SOD were extended or rised significantly in positive group and Lanqian buccal tablet groups ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). The mistake times of entering darkroom (except for Lanqian buccal tablet low-dose group), the time of going up on the platform (except for Lanqian buccal tablet low-dose group) and the levels of AchE and MDA (except for Lanqian buccal tablet medium-dose and low-dose group) were shortened or decreased significantly ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). CONCLUSIONS: Lanqian buccal tablet can improve

<sup>△</sup> 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.21662006);广西科技计划重点研发项目(No.桂科AB16380009);中国博士后科学基金面上资助项目(No.2016M602920XB);广西中药药效研究重点实验室建设项目(No.17-259-20);广西中医药大学“岐黄工程”高层次人才团队培育项目(No.2018006)

\* 硕士研究生。研究方向:海洋生物资源开发与利用。电话:0771-3946492。E-mail:2450246320@qq.com

# 通信作者:副教授,博士。研究方向:海洋生物资源开发与利用。电话:0771-3946492。E-mail:42672960@qq.com

scopolamine-induced learning and memory impairment of mice by increasing the levels of ChAT, Ach and SOD and decreasing the levels of AchE and MDA.

**KEYWORDS** Lanqian buccal tablets; Scopolamine; Learning and memory impairment; Mice; Improvement effect

白骨壤(*Avicennia marina*)是马鞭草科海榄雌属植物,是世界上分布最广的一种红树林植物<sup>[1]</sup>,其果实俗称

榄钱。榄钱味甘、微苦,性凉,具有清热、利尿、凉血败火的功效,是药食两用的佳品<sup>[2]</sup>。本课题组前期研究发现,榄钱不仅含有芳香酯和酚苷类化合物,还富含苯乙醇苷类化合物<sup>[2-7]</sup>。相关研究表明,苯乙醇苷具有显著的神经保护作用,能改善氧化应激后的记忆障碍<sup>[8-10]</sup>。阿尔茨海默病(AD)是老年人群中发病率和病死率较高的疾病之一<sup>[11]</sup>。目前,常采用东莨菪碱诱导失忆动物模型进行AD认知损伤的潜在作用机制研究<sup>[12]</sup>。乙酰胆碱(Ach)是脑内促进学习记忆的重要神经递质之一,在脑内由乙酰胆碱转移酶(ChAT)催化合成,通过乙酰胆碱酯酶(AchE)分解,形成Ach的代谢循环,当ChAT活性下降或AchE活性增强时均会影响脑内Ach的水平<sup>[13]</sup>。超氧化物歧化酶(SOD)是机体内源性抗氧化酶,其活性降低可提示脑部氧化应激损伤,丙二醛(MDA)是一种重要的脂质过氧化产物,其水平异常增加也与记忆损伤有关<sup>[14]</sup>。现阶段治疗AD的主要用药为盐酸多奈哌齐,其作用机制是可逆性地抑制AchE引起的Ach水解,从而增加Ach含量<sup>[15]</sup>。目前,市面上还没有以榄钱为主要原料的辅助改善记忆的产品,因此,笔者以榄钱60%乙醇洗脱后浓缩成的浸膏制成的AD含片,通过避暗实验和Morris水迷宫实验观察其对东莨菪碱致小鼠学习记忆障碍的改善作用及对小鼠脑组织中胆碱能系统指标Ach、ChAT、AchE和抗氧化系统指标SOD、MDA活性的影响,为榄钱改善小鼠学习记忆障碍的机制研究提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

BP211D 万分之一电子天平(德国赛多利斯公司);YKKYFM40 制冰机(北京长流科学仪器公司);PGL-16 冷冻离心机(湖南赛特湘仪离心机仪器有限公司);Bio-Tek 全波长酶标仪(美国伯腾仪器有限公司);BW-MWM101 大小鼠通用Morris水迷宫、BW-MPA105 避暗仪均购自上海软隆科技发展有限公司。

### 1.2 药品与试剂

榄钱药材于2015年8月采自广西北海合浦白沙镇,由广西科学院广西北部湾海洋研究中心许铭本工程师鉴定为真品;氢溴酸东莨菪碱注射剂(阿达玛斯试剂有限公司,批号:P1175427,纯度:>99%,规格:1 mL:0.3 mg);盐酸多奈哌齐片(陕西方舟制药有限公司,批号:170701,规格:5 mg/片);SOD、MDA、ChAT、AchE、Ach试剂盒(武汉贝茵莱生物科技有限公司,批号:MU30590、MU30447、MU3091、MU30435、MU30372)。

### 1.3 动物

SPF级小鼠84只,♂,体质量(25±2)g,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物生产许可证号:SCXK-(湘)2016-0002。小鼠饲养温度为25~26℃,期间自由

进食进水。

## 2 方法

### 2.1 榄钱含片的制备

参考文献<sup>[6]</sup>方法,以60%乙醇洗脱部位为有效成分,得到榄钱浸膏(苯乙醇苷的含量为38.22%);然后以浸膏作为主药,与预胶化淀粉等辅料混合制软材,再经干燥、整粒、压片等工艺得规格为0.5 g/片的榄钱含片(每片中苯乙醇苷的含量为25%)。

### 2.2 分组、给药与造模

将84只小鼠随机分为空白组、模型组、阳性组(盐酸多奈哌齐片,1.52 mg/kg,根据成人临床用量换算而得)和榄钱含片高、中、低剂量组(800、400、200 mg/kg,参考文献<sup>[17]</sup>确定给药剂量),每组14只。空白组和模型组给予等量的生理盐水。每天1次,连续灌胃给药30 d后,参考文献<sup>[12]</sup>方法,除空白组外,其余各组小鼠分别腹腔注射氢溴酸东莨菪碱3 mg/kg制备学习记忆障碍模型,空白组腹腔注射同体积生理盐水。

### 2.3 避暗实验

先将各组小鼠放入避暗箱的明室中,不通电,自由活动3 min;再将小鼠赶入暗室,通电(50 V,0.6 mA,下同)刺激小鼠进入明室,每只小鼠训练5 min;间隔24 h后将小鼠放入明室并通电,同时启动计时器,小鼠首次到达暗室的时间即为潜伏期;进入暗室的次数即错误次数。记录每只小鼠潜伏期和2 min内小鼠进入暗室的错误次数。

### 2.5 Morris水迷宫实验

参考文献<sup>[18]</sup>方法,将水池分为4个虚拟象限,并在目标象限(第4象限)的中心放置圆形黑色平台,实验期间其位置保持不变,水迷宫上方安装摄像机,记录小鼠运动轨迹。实验前5 d进行定位航行训练,将小鼠放至平台适应环境20 s后放入水中,小鼠找到平台的时间即为登台时间。第6 d去掉平台,记录各小鼠90 s内经过平台的穿台次数和目标象限游泳时间。

### 2.6 脑组织中相关指标检测

行为学实验结束后,各组小鼠禁水禁食,然后腹腔注射10%水合氯醛(3 mL/kg)进行麻醉,取脑并称质量,放置于匀浆器中,加入9倍量生理盐水,匀浆;4℃下3 000 r/min离心15 min,然后取上清液按照相关试剂盒说明书的方法步骤检测胆碱能系统指标Ach、ChAT、AchE和抗氧化系统指标SOD、MDA的水平。

### 2.7 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件进行分析,计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,组间差异比较采用LSD法。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 避暗实验结果

与空白组比较,模型组小鼠进入暗室错误次数显著增加( $P<0.05$ ),潜伏期显著缩短( $P<0.01$ );与模型组比较,阳性组和榄钱含片高、中剂量组小鼠进入暗室错误次数显著减少( $P<0.05$ ),潜伏期显著延长( $P<0.01$ ),榄钱含片低剂量组小鼠进入暗室错误次数、潜伏期无显著性差异( $P>0.05$ )。各组小鼠避暗实验结果见表1。

表1 各组小鼠避暗实验结果( $\bar{x} \pm s, n=14$ )

Tab 1 Results of step through test of mice in each group( $\bar{x} \pm s, n=14$ )

组别	剂量,mg/kg	进入暗室错误次数	潜伏期,s
空白组		7.50±3.88	21.55±8.80
模型组		15.36±3.00 <sup>#</sup>	4.47±2.60 <sup>##</sup>
阳性组	1.52	11.62±2.14 <sup>*</sup>	21.07±11.41 <sup>**</sup>
榄钱含片高剂量组	800	12.00±4.26 <sup>*</sup>	18.82±9.64 <sup>**</sup>
榄钱含片中剂量组	400	10.79±5.31 <sup>*</sup>	18.66±7.01 <sup>**</sup>
榄钱含片低剂量组	200	15.07±5.72	12.32±3.22

注:与空白组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

Note: vs. blank group,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ; vs. model group,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

### 3.2 Morris水迷宫实验结果

与空白组比较,模型组小鼠登台时间显著延长( $P<0.01$ ),穿台次数和目标象限游泳时间显著降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。与模型组比较,阳性组和榄钱含片高、中剂量组小鼠登台时间显著缩短( $P<0.01$ ),阳性组和榄钱含片高、中、低剂量组小鼠穿台次数、目标象限游泳时间显著增加( $P<0.01$ 或 $P<0.05$ )。各组小鼠Morris水迷宫实验结果见表2。

表2 各组小鼠Morris水迷宫实验结果( $\bar{x} \pm s, n=14$ )

Tab 2 Results of Morris water maze test of mice in each group( $\bar{x} \pm s, n=14$ )

组别	剂量,mg/kg	登台时间,s	穿台次数	目标象限游泳时间,s
空白组		33.54±9.61	3.54±1.91	35.1±0.10
模型组		49.36±15.75 <sup>##</sup>	2.11±1.55 <sup>#</sup>	21.6±0.10 <sup>##</sup>
阳性组	1.52	34.94±10.03 <sup>**</sup>	3.96±1.22 <sup>**</sup>	39.6±0.15 <sup>**</sup>
榄钱含片高剂量组	800	36.75±8.89 <sup>**</sup>	3.65±1.89 <sup>*</sup>	43.2±0.16 <sup>**</sup>
榄钱含片中剂量组	400	37.20±10.60 <sup>**</sup>	4.25±1.77 <sup>**</sup>	30.6±0.06 <sup>**</sup>
榄钱含片低剂量组	200	48.15±9.50	4.08±2.15 <sup>**</sup>	31.5±0.11 <sup>**</sup>

注:与空白组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

Note: vs. blank group,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ; vs. model group,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

### 3.3 脑组织中Ach、ChAT、AChE水平检测结果

与空白组比较,模型组小鼠脑组织中Ach、ChAT水平显著降低( $P<0.01$ ),AChE水平显著升高( $P<0.05$ )。与模型组比较,阳性组和榄钱含片高、中、低剂量组小鼠脑组织中Ach、ChAT水平显著升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),AChE水平显著降低( $P<0.05$ )。各组小鼠脑组织中Ach、ChAT、AChE水平检测结果见表3。

表3 各组小鼠脑组织中Ach、ChAT、AChE水平检测结果( $\bar{x} \pm s, n=14$ )

Tab 3 Levels of Ach, ChAT and AChE in cerebral tissue of mice in each group( $\bar{x} \pm s, n=14$ )

组别	剂量,mg/kg	Ach,pmol/L	ChAT,ng/mL	AChE,ng/mL
空白组		230.25±67.06	16.32±3.74	5.02±1.15
模型组		137.13±47.09 <sup>##</sup>	11.42±2.59 <sup>##</sup>	6.43±1.225 <sup>#</sup>
阳性组	1.52	199.18±45.49 <sup>**</sup>	15.16±3.75 <sup>**</sup>	5.13±1.11 <sup>*</sup>
榄钱含片高剂量组	800	186.41±29.68 <sup>**</sup>	14.97±8.89 <sup>**</sup>	5.26±1.64 <sup>*</sup>
榄钱含片中剂量组	400	178.90±0.16 <sup>*</sup>	14.60±3.29 <sup>*</sup>	5.23±1.857 <sup>*</sup>
榄钱含片低剂量组	200	177.12±33.54 <sup>*</sup>	14.14±2.54 <sup>*</sup>	5.23±1.685 <sup>*</sup>

注:与空白组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

Note: vs. blank group,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ; vs. model group,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

### 3.4 脑组织中SOD、MDA水平检测结果

与空白组比较,模型组小鼠脑组织中SOD水平显著降低( $P<0.01$ ),MDA水平显著升高( $P<0.05$ )。与模型组比较,阳性组和榄钱含片高、中、低剂量组小鼠脑组织中SOD水平显著升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),阳性组和榄钱含片高剂量组小鼠脑组织中MDA水平显著降低( $P<0.05$ )。各组小鼠脑组织中SOD、MDA水平检测结果见表4。

表4 各组小鼠脑组织中SOD、MDA水平检测结果( $\bar{x} \pm s, n=14$ )

Tab 4 Levels of SOD and MDA in cerebral tissue of mice in each group( $\bar{x} \pm s, n=14$ )

组别	剂量,mg/kg	SOD,ng/mL	MDA,nmol/L
空白组		244.55±62.50	250.24±61.57
模型组		142.62±30.21 <sup>##</sup>	326.40±88.75 <sup>#</sup>
阳性组	1.52	320.33±56.35 <sup>**</sup>	276.13±27.09 <sup>*</sup>
榄钱含片高剂量组	800	198.08±45.77 <sup>**</sup>	284.66±27.58 <sup>*</sup>
榄钱含片中剂量组	400	190.89±46.46 <sup>*</sup>	303.94±38.20
榄钱含片低剂量组	200	188.56±57.31 <sup>*</sup>	311.02±38.94

注:与空白组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

Note: vs. blank group,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ; vs. model group,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

## 4 讨论

Morris水迷宫实验和避暗实验为经典的行为学检测方法,Morris水迷宫实验是一种对啮齿类动物进行空间学习能力的测试方法,经常被用于神经认知障碍的啮齿动物模型的验证和神经认知治疗的评估;避暗实验是利用小鼠具有趋暗避明的习性而设计的一种实验方法<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,避暗实验中模型组小鼠进入暗室错误次数明显增加且潜伏期明显缩短;Morris水迷宫实验中模型组登台时间明显延长,穿台次数和目标象限游泳时间明显降低;灌胃榄钱含片后能显著增加小鼠的穿台次数和目标象限游泳时间,并缩短潜伏期,进一步提示榄钱含片可以改善东莨菪碱致小鼠的学习记忆障碍。

胆碱能系统破坏被认为是痴呆发生的重要因素,胆碱能神经元的退化会损害记忆<sup>[19]</sup>,ACh可以促进脑部结构损伤后情景记忆功能的恢复,且ACh受体是影响神经免疫系统功能的关键物质<sup>[20]</sup>。本实验结果表明,榄钱含片可能通过增加ACh、ChAT水平和降低AChE水平来改善东莨菪碱所致小鼠学习记忆障碍。

氧化应激是AD发展的一个重要因素,由生物系统中活性氧(ROS)产生和消除之间的不平衡引起;过量生产ROS会加速生物大分子的分解,从而使机体受到氧化损伤;因此,为了保护细胞抗ROS引起的氧化损伤,机体内的内源性抗氧化酶(例如SOD)被激活<sup>[21]</sup>。据有关文献报道,由于氧化应激和认知功能障碍之间存在很强的相关性,调节ROS的药物在提高学习能力和改善记忆缺陷方面具有显著的作用<sup>[22]</sup>。本研究的结果表明,榄钱含片可降低模型小鼠脑组织中SOD的水平,提示榄钱含片能从氧化应激的角度改善AD。

综上所述,榄钱含片可以改善东莨菪碱致小鼠的学习记忆障碍,其作用机制可能与增加ChAT、ACh、SOD水平及降低AChE、MDA水平有关。

#### 参考文献

[1] 邱广龙.红树植物白骨壤繁殖生态研究与果实品质分析[D].南宁:广西大学,2005.

[2] YI XX, CHEN Y, XIE WP, et al. Four new jacaranone analogs from the fruits of a beibu gulf mangrove *avicennia marina*[J]. *Marine Drugs*, 2014, 12(5): 2515-2525.

[3] GAO CH, YI XX, XIE WP, et al. Two new secondary metabolites from the fruits of mangrove *avicennia marina*[J]. *Z Naturforsch C*, 2015, 70(9): 691-695.

[4] GAO CH, YI XX, XIE WP, et al. New antioxidative secondary metabolites from the fruits of a beibu gulf mangrove *avicennia marina*[J]. *Marine Drugs*, 2014, 12(8): 4353-4360.

[5] 王何建,易湘茜,谢文佩.红树白骨壤果实中芳香脂类化学成分研究[J].广西科学,2014,21(3):260-263.

[6] 谢文佩,高程海,易湘茜.红树白骨壤果实中酚苷类化学成分研究[J].广西植物,2014,34(3):398-401.

[7] 易湘茜,谢文佩,颜栋美.白骨壤果实中抗氧化活性成分研究[J].广西科学院学报,2014,30(4):253-256.

[8] RONG K, SUN YG, WEI Y, et al. Protective effects of echinacoside, one of the phenylethanoid glycosides on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cytotoxicity in PC12 cells[J]. *Planta Medica*, 2009, 75(14): 1-6.

[9] ZHOU B, LI M, CAO X, et al. Phenylethanoid glycosides of *pedicularis muscicola maxim* ameliorate high altitude-induced memory impairment[J]. *Physiol Behav*, 2016, 157(1): 39-46.

[10] 栾飞,李茂星,马蓉,等.藏药螃蟹甲中苯乙醇苷对模型大鼠急性高原脑水肿的改善作用[J].中国药房,2015,26

(22):3075-3079.

[11] ROJASGUTIERREZ E, MURIZARENS G, TREVIRO S, et al. Alzheimer's disease and metabolic syndrome: a link from oxidative stress and inflammation to neurodegeneration[J]. *Synapse*, 2017, 71(4): 1-21.

[12] CHEN BH, PARK JH, LEE TK, et al. Melatonin attenuates scopolamine-induced cognitive impairment via protecting against demyelination through BDNF-TrkB signaling in the mouse dentate gyrus[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 285(7): 8-13.

[13] 李亚巍,金瑛,梁承武,等.蓝莓花色苷对东莨菪碱诱导小鼠学习记忆障碍的影响[J].食品研究与开发,2017,38(2):196-199.

[14] 杨久山,孙秀萍,王忆杭,等.连翘酯苷对东莨菪碱模型小鼠学习记忆的影响及其机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(8):177-181.

[15] DONG RQ, WANG BJ, GUO RC. Study on the bioequivalence of donepezil hydrochloride tablet in human[J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2004, 21(4): 293-295.

[16] 周文红,李家怡,高程海,等.大孔吸附树脂分离纯化白骨壤果实中苯乙醇苷的工艺研究[J].食品科技,2018,43(1):231-235.

[17] ZHOU B, LI M, CAO X, et al. Phenylethanoid glycosides of *pedicularis muscicola maxim* ameliorate high altitude-induced memory impairment[J]. *Physiology & Behavior*, 2016, 157(16): 39-46.

[18] VORHEES CV, WILLIAMS MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory[J]. *Nat Protoc*, 2006, 1(2): 848-858.

[19] MURAMATSU I, UWADA J, MASUOKA T, et al. Regulation of synaptic acetylcholine concentrations by acetylcholine transport in rat striatal cholinergic transmission[J]. *J Neurochem*, 2017, 143(1): 76-86.

[20] MAURER SV, WILLIAMS CL. The cholinergic system modulates memory and hippocampal plasticity via its interactions with non-neuronal cells[J]. *Front Immunol*, 2017.DOI:10.3389/fimmu.2017.01489.

[21] ZHANG J, WANG X, VIKASH V, et al. ROS and ROS-mediated cellular signaling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016.DOI:10.1155/2016/4350965.

[22] YANG WN, HAN H, HU XD, et al. The effects of perindopril on cognitive impairment induced by d-galactose and aluminum trichloride via inhibition of acetylcholinesterase activity and oxidative stress[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 31(12): 114-115.

(收稿日期:2018-08-13 修回日期:2018-10-24)

(编辑:唐晓莲)