

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

## 葛根素增強學習記憶作用與中樞

### septo-hippocampus 路徑之關係

#### The facilitating effect of puerarin on learning and memory: role of the septo-hippocampal pathway

計畫編號：NSC 88-2314-B-039-008

執行期限：87年8月1日至88年7月31日

主持人：謝明村 執行機構及單位名稱：中國醫藥學院中國藥學研究所

#### 一、中文摘要

本研究擬腹腔注射葛根素後，觀察葛根素對藥物（scopolamine、*p*-chloroamphetamine、MK-801及cycloheximide）誘發學習記憶障礙作用之影響及改善cycloheximide誘發記憶鞏固障礙之作用機轉；其次擬於腦室給予葛根素後，觀察給予neurotoxin：5,7-DHT（dorsal raphe）損壞serotonin神經元或6-OHDA（locus coeruleus）損壞noradrenaline神經元後之大鼠學習記憶能力，以評估septo-hippocampal路徑對於葛根素改善學習記憶作用所扮演之角色；最後，再探討locus coeruleus給予葛根素對cycloheximide誘發學習記憶障礙作用之影響。

葛根素腹腔注射可顯著改善學習獲得障礙誘發劑*p*-chloroamphetamine及MK-801、記憶鞏固障礙誘發劑cycloheximide之作用；但對scopolamine誘發學習獲得障礙不具改善作用。其次，葛根素對記憶鞏固障礙誘發劑cycloheximide之改善作用，可部分被膽鹼接受器scopolamine或煙鹼接受器拮抗劑mecamylamine所阻斷，亦可被serotonin釋放促進劑*p*-chloroamphetamine所阻斷；進一步，可被5-HT<sub>2</sub>接受器致效劑DOI所阻斷，但突觸後5-HT<sub>1A</sub>接受器致效劑8-OH-DPAT。

葛根素腦室給藥可改善cycloheximide

誘發記憶鞏固障礙，並可改善AF64-A誘發之學習記憶能力障礙。當雙側dorsal raphe區投與神經毒素5,7-DHT（4 μg/ 2 μl）無法阻斷腦室投與葛根素對cycloheximide誘發記憶鞏固障礙之改善作用。另當雙側locus coeruleus區投與神經毒素6-OHDA（4 μg/ 2 μl）則可阻斷腦室投與葛根素對cycloheximide誘發記憶鞏固障礙之改善作用。最後，以ibotenic acid投與medial septum亦可阻斷腦室投與葛根素對cycloheximide誘發記憶鞏固障礙之改善作用。

葛根素在被動迴避學習之作用，應與septo-hippocampal路徑有關，依賴septo-hippocampal路徑及其支配神經細胞體（locus coeruleus noradrenergic neurons）之完整性。而其作用機轉，主要作用於locus coeruleus區noradrenergic neurons，經α-及β-adrenergic receptors，以調節hippocampus區神經元之活性；其次並經由medial septum區之cholinergic receptors，以調節hippocampus區神經元之活性。

另對自中藥分離出之一些活性成分（*n*-butyldienephthalide、ferulic acid）進行被動迴避學習測定，以評估其在學習記憶能力方面之作用。獲致成果如下：*n*-butyldienephthalide、ferulic acid均可改善cycloheximide誘發之記憶鞏固障礙，其中*n*-butyldienephthalide之作用較ferulic acid為佳。

關鍵詞：葛根素、學習記憶、septum、hippocampus、Locus coeruleus

## Abstract

On this account, the purpose of the present study was intended to investigate the attenuating effect of puerarin on drug-induced memory impairment and the role of the septo-hippocampal pathway in the attenuating effect of puerarin. Therefore, we investigate whether puerarin (i.p. or i.c.v.) attenuate the drugs-induced memory processes impairment. Secondly, we investigate whether the attenuating effect of puerarin is antagonized by cholinergic antagonists or serotonergic agonists. Finally, we investigate whether the attenuating effect of puerarin is antagonized by intra-raphé injection of 5,7-DHT, intra-coeruleus injection of 6-OHDA, or intra-septal injection of ibotenic acid.

Puerarin can attenuate the impairments of learning acquisition induced by *p*-chloroamphetamine (PCA) and MK-801, the impairments of memory consolidation induced by cycloheximide (CXM) in rats. In the mechanism for the counteractive effects of puerarin on CXM-induced memory consolidation impairment, the counteractive effect of HBA was depressed by either SCOP or mecamylamine. The serotonin (5-HT) releaser, PCA significantly antagonized the counteractive effect of puerarin on the CXM-induced shortening of retention latencies. Furthermore, the counteractive effect was also inhibited by the 5-HT<sub>2</sub> receptor agonist DOI but not by the 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist 8-OHDPAT.

Puerarin (i.c.v.) could attenuate the CXM-induced memory consolidation

impairment and AF64A-induced memory processes impairment. The attenuating effects of puerarin (i.c.v.) on the CXM-induced memory consolidation impairment was blocked by locus coeruleus lesion induced by 6-OHDA, and by medial septal lesion induced by ibotenic acid. But dorsal raphe lesion induced by 5,7-DHT did not block the attenuating effect of puerarin.

The action mechanism on the attenuating effect of puerarin might be related to septo-hippocampal pathway, dependent on the intact septo-hippocampal pathway and locus coeruleus noradrenergic neurons. The attenuating effect of puerarin was due to activating the hippocampal neurons via  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic receptors projecting from the locus coeruleus noradrenergic neuron, and via the cholinergic receptors projecting from the medial septum.

Furthermore, we also investigated some active constituents from Chinese herb (such as *n*-butyldienephthalide and ferulic acid) on the memory functions by the passive avoidance task in rats. We found the above active constituents ameliorated the cycloheximide-induced memory consolidation impairment, and the effect of *n*-butyldienephthalide was better than that of ferulic acid.

**Keywords:** Puerarin, Learning and memory, Septum, Hippocampus, Locus coeruleus

## 二、緣由與目的

葛根首載於神農本草經，歷代本草多用於解表退熱、生津止渴及透疹<sup>(1)</sup>；現臨床則用於治療高血壓、冠心病、心絞痛、視網膜病變、偏頭痛，藥理研究亦證實其具有降溫、降血壓、擴

張冠狀動脈及降低心肌耗氧量，並可降低腦血管阻力及增加腦血流量<sup>(2)</sup>。葛根素為中藥葛根主要活性成分之一，在現代藥理學研究中已證實具清除自由基作用<sup>(3)</sup>、可保護再冠流對心肌所造成之損壞<sup>(4-5)</sup>，並可經擴張腦內小動脈以增加腦血流量<sup>(6)</sup>及保護腦缺血造成大鼠腦部之損壞與運動之障礙<sup>(7)</sup>。按 Harman 等之研究指出衰老與自由基有關，且常伴隨記憶能力之減退<sup>(8)</sup>；且腦缺血常造成腦部之損傷及記憶能力之障礙，此亦廣為動物模式中誘發學習記憶障礙所採用<sup>(9)</sup>，另如改善腦血流量及代謝藥物 dihydroergotoxine (Hydergine) 亦已製成製劑於世界各地廣泛運用。因此，葛根素之改善學習記憶作用及其中樞作用機轉應待開發與進一步之探討。

記憶係經過學習而獲得的經驗或行為的保持，就生理學觀點大致分成三類<sup>(10)</sup>：短期記憶 (short-term memory)、中期記憶 (intermediate-term memory)、長期記憶 (long-term memory)。而在被動迴避學習之動物實驗模式中，記憶形成過程大致分成三階段<sup>(11)</sup>：學習獲得 (acquisition)、記憶鞏固 (consolidation)、記憶再現 (retrieval)。而在學習記憶之過程中，一旦接受外界訊息刺激，人體第一步反應便是神經活性改變，促使腦內神經突觸神經傳遞物質之釋出，經作用於突觸後接受器以致細胞內酵素之變化及其聯結基因訊息的轉變；因此在早期之研究即發現在學習記憶過程中，腦內神經傳遞物質參與並扮演重要之角色<sup>(12)</sup>。而在腦部區域於學習記憶所扮演的角色上，Mishkin 研究曾指出 amygdala 與 hippocampus 兩者在學習記憶過程所扮演之角色密不可分<sup>(13)</sup>，但 Olton 等於 1987 年之研究則認為 memory 主要係因 hippocampus 之參與而完成，而非 amygdala<sup>(14)</sup>；故 amygdala 與 hippocampus 兩者參與不同之學習記憶形態。事實上，早期研究中

認為 hippocampus 區主要負責貯存空間性記憶<sup>(15)</sup>，而在 1986 年 Teyler 及 Discenna 更明確指出 hippocampus 區負責一切學習型態之刺激與反應間的連結<sup>(16)</sup>；因此，hippocampus 區負責了學習記憶之統合，其地位益發顯得重要。

在被動迴避學習反應後，發現 hippocampus 區 NE 之 turnover 有增加現象<sup>(17)</sup>。近期之研究，發現 hippocampus 區給予 8-OH-DPAT 可造成 working memory 及壓力性記憶之障礙<sup>(18-19)</sup>；另發現當腦室給予 AF64A 不僅可使 hippocampus 區 acetylcholine 明顯減少且可造成學習記憶之障礙<sup>(20)</sup>。而在神經解剖研究上，已知 hippocampus 區接受來自 locus coeruleus 之 noradrenergic neurons、dorsal raphe 之 serotonergic neurons 或 medial septum 之 cholinergic neurons 的支配，而 medial septum 之 cholinergic neurons 另又接受 medial raphe 之 serotonergic neurons 的支配<sup>(21)</sup>。當 raphe 區給予 5,7-DHT 或 septum 給予 8-OH-DPAT，均可誘發學習記憶障礙；更指出其所造成之障礙可能係經由影響 hippocampus 區所致<sup>(22-23)</sup>。進一步 Nabeshima 等人之研究即曾指出 cycloheximide 誘導記憶鞏固障礙及智能增進劑之增強智能作用均可能經由間接作用於 5-HT<sub>2</sub> 接受器以影響 acetylcholine 之活性<sup>(24-25)</sup>；本研究室亦曾發現增強智能作用均可能經由間接作用於 5-HT<sub>1</sub> 及 5-HT<sub>2</sub> 接受器以影響 acetylcholine 之活性<sup>(26)</sup>。因此，Decker 及 McGaugh 即指出大鼠之學習記憶過程可能係由腦內神經迴路—raphe-septo-hippocampal 神經路徑所操縱<sup>(27)</sup>。由此，本研究擬探討 septo-hippocampal 路徑在腦室給予葛根素後對大鼠學習記憶作用所扮演之角色。

因此，本研究首先擬經由腹腔注

射葛根素後，觀察葛根素對藥物 (scopolamine、*p*-chloroamphetamine 及 cycloheximide) 誘發學習記憶障礙作用之影響及改善 cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙之作用機轉；其次擬於腦室給予葛根素後，觀察給予 neurotoxin: 5,7-DHT (medial raphe 或 medial septum) 損壞 serotonin 神經元或 DSP-4 (locus coeruleus) 損壞 noradrenaline 神經元後之大鼠學習記憶能力，以評估 septo-hippocampal 路徑對於葛根素改善學習記憶作用所扮演之角色；最後，再探討 locus coeruleus 給予葛根素對 cycloheximide 誘發學習記憶障礙作用之影響。

### 三、結果與討論

葛根首載於神農本草經，歷代本草多用於解表退熱、生津止渴及透疹<sup>(1)</sup>；現臨床則用於治療高血壓、冠心病、心絞痛、視網膜病變、偏頭痛，藥理研究亦證實其具有降溫、降血壓、擴張冠狀動脈及降低心肌耗氧量，並可降低腦血管阻力及增加腦血流量<sup>(2)</sup>。現代藥理學研究，進一步發現葛根可改善藥物誘發之學習記憶過程障礙。葛根素為中藥葛根主要活性成分之一，在現代藥理學研究中已證實具清除自由基作用<sup>(3)</sup>、可保護再冠流對心肌所造成之損壞<sup>(4-5)</sup>，並可經擴張腦內小動脈以增加腦血流量<sup>(6)</sup>及保護腦缺血造成大鼠腦部之損壞與運動之障礙<sup>(7)</sup>。然葛根素在學習記憶過程之作用，則尚未見有報告。

在記憶形成過程，人體首要反應便是神經活性之改變，而這則包含 acetylcholine、dopamine、glutamate 及 serotonin 等神經系統之改變；並更進一步則牽涉蛋白質之合成及基因轉錄之過程。首先，本研究於訓練前投與 scopolamine，可縮短大白鼠在明室之滯留時間，造成學

習獲得障礙，證實學習獲得過程需乙醯膽鹼神經系統之參與。葛根素腹腔注射給藥後，不論於何劑量下 (10-50 mg/kg) 對 scopolamine 誘發之大白鼠學習獲得障礙均

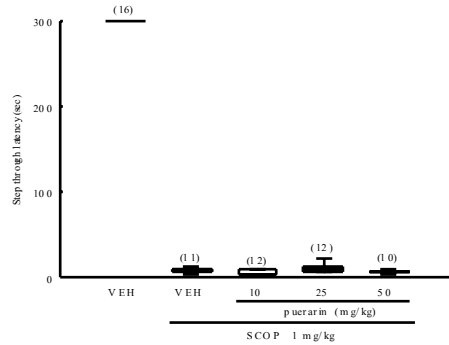


Fig. 1. Effects of puerarin (10, 25 and 50 mg/kg, i.p.) on scopolamine (SCOP, 1 mg/kg) induced acquisition impairment in the passive avoidance task in mice.

無改善作用；且當 scopolamine 以較低劑量 (0.5 mg/kg) 誘發大白鼠學習獲得障礙時，葛根素亦無改善作用 (Fig. 1)。

其次，本研究於訓練前投與 *p*-chloroamphetamine，亦可縮短大白鼠在明室之滯留時間，造成學習獲得障礙，證實學習獲得過程需 serotonin 神經系統之參與。葛根素腹腔注射在 25-50 mg/kg 下，對 *p*-chloroamphetamine 誘發大白鼠學習獲得障礙有明顯之改善作用 (Fig. 2)。最後，本研究於訓練前投與 MK-801，亦可造成學習獲得障礙，證實學習獲得過程需 glutaminergic 神經系統之參與。葛根素腹腔注射在 25-50 mg/kg 下，對 MK-801 誘發大白鼠學習獲得障礙有明顯之改善作用 (Fig. 3)。

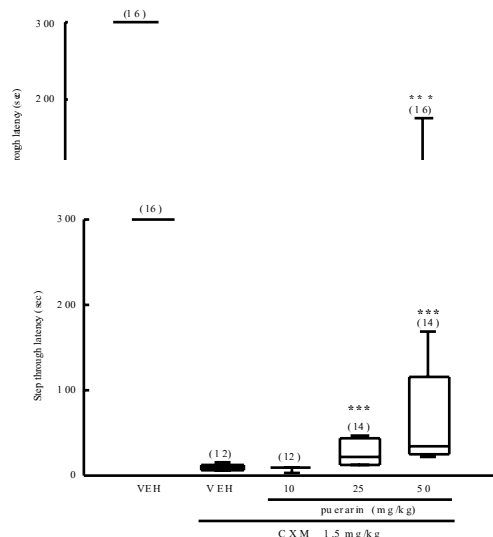


Fig. 5. Effects of puerarin (10, 25 and 50 mg/kg, i.p.) on cycloheximide (CXM, 1.5 mg/kg) induced consolidation impairment in the passive avoidance task in mice. \*\*\* P<0.001, compared with CXM/VEH group (Mann-Whitney U test).

亦可造成記憶鞏固障礙，證實記憶鞏固過程需蛋白質合成之參與。葛根素腹腔注射在 25-50 mg/kg 下，對 cycloheximide 誘發大白鼠記憶鞏固障礙有明顯之改善作用 (Fig. 5)。

Nabeshima 等之研究指出，cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙之作用，可能係經由 5-HT<sub>2</sub> 接受器增加 serotonergic system 之活性，並因而降低 cholinergic system 活性所致；在神經生化之研究，曾指出腦部 septum 區之 serotonergic neurons 支配 hippocampus 區 cholinergic neurons 之作用；當 serotonergic neurons 活化時，hippocampus 區 cholinergic neurons 之 acetylcholine 釋出明顯減少。而在大白鼠學習行為之研究，亦指出 cholinergic 拮抗劑可阻斷 serotonergic 拮抗劑之作用及增強 serotonergic 致效劑之作用。50 mg/kg 葛根素腹腔注射於訓練前給予對 cycloheximide 誘發大白鼠記憶鞏固障礙之改善作用，可部分被低於誘發障礙劑量之膽鹼接受器 scopolamine 或煙鹼接受器 mecamylamine 所阻斷 (Fig. 6、Fig. 7)；此作用亦可部分被低於誘發障礙劑量之 serotonin 釋放促進劑 p-chloroamphetamine 所阻斷 (Fig. 8)。

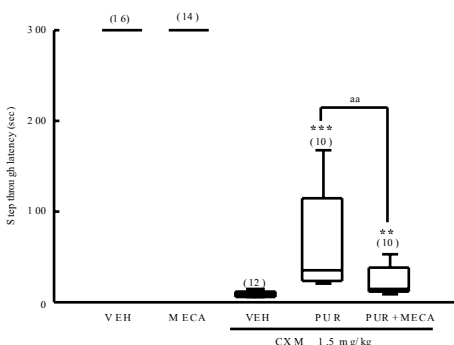
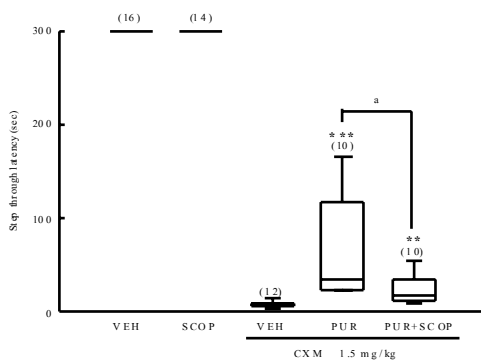


Fig. 7. Effects of puerarin (50 mg/kg, i.p.) plus mecamylamine (MECA, 3 mg/kg) on cycloheximide (CXM, 1.5 mg/kg)-induced consolidation impairment in the passive avoidance task in rats. \*\* P<0.001, compared with CXM/VEH group (Mann-Whitney U test).

更進一步，此作用可被低於誘發障礙劑量之突觸後 5-HT<sub>2</sub> 接受器致效劑 DOI 所阻斷 (Fig. 10)，雖然 Nabeshima 等之研究亦指出 cycloheximide 誘發之記憶鞏固障礙與 5-HT<sub>1A</sub> 接受器無關，但在近期之研究

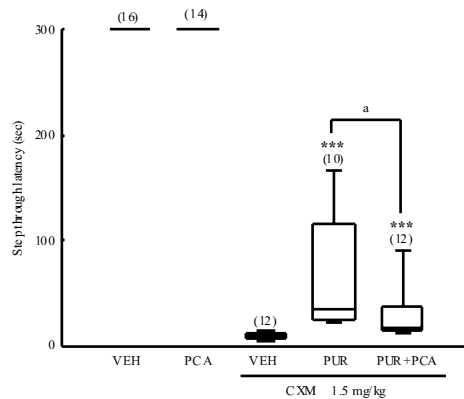


Fig. 8. Effects of puerarin (50 mg/kg, i.p.) plus p-chloroamphetamine (PCA, 1 mg/kg) on cycloheximide (CXM, 1.5 mg/kg)-induced consolidation impairment in the passive avoidance task in rats. \*\*\* P<0.001, compared with CXM/VEH group (Mann-Whitney U test).

中，亦明確指出 5-HT<sub>1A</sub> 接受器在記憶鞏固過程上，亦扮演重要之角色；5-HT<sub>1A</sub> 接受器之致效劑 8-OH-DPAT 可誘發學習記憶障礙。葛根素腹腔注射之改善作用不被低於誘發障礙劑量之突觸後 5-HT<sub>1A</sub> 接受器致效劑 8-OH-DPAT 所阻斷 (Fig. 9)。由以上之結果，顯示葛根素腹腔注射改善 cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙之作用機轉，可能係經由 5-HT<sub>2</sub> 接受器而降低中樞 serotonergic system 活性及增加 cholinergic system 活性所致。

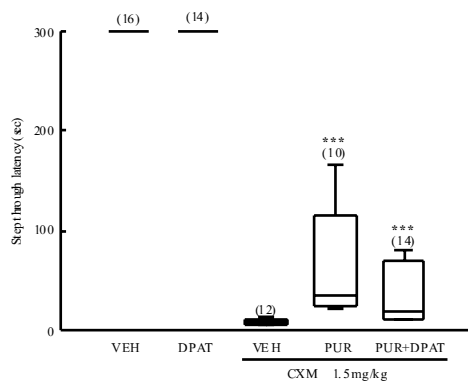


Fig 9. Effects of puerarin (50 mg/kg, i.p.) plus 8-OHDPAT (DPAT, 0.025 mg/kg) on cycloheximide (CXM, 1.5 mg/kg)-induced consolidation impairment in the passive avoidance task in rats. \*\*\* P<0.001, compared with CXM/VEH group (Mann-Whitney U test).

進一步，進行葛根素腦室給藥在學習記憶能力上之研究。葛根素腦室給藥可改善 cycloheximide 誘發之記憶鞏固障礙 (Fig. 11)，顯示葛根素之改善學習記憶能力與中樞神經系統活性有關。

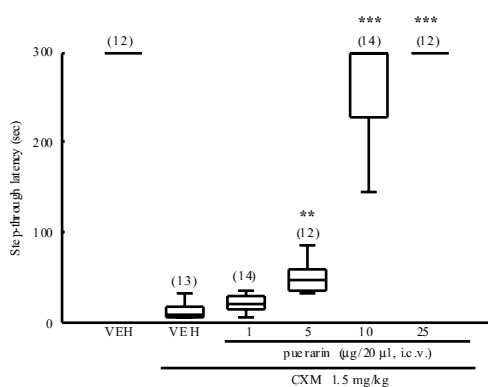


Fig 11. Effects of puerarin (1, 5, 10 and 25 µg/20 µl, i.c.v.) on cycloheximide (CXM, 1.5 mg/kg)-induced consolidation impairment in the passive avoidance task in rats. \*\*\* P<0.001, compared with CXM/VEH group (Mann-Whitney U test).

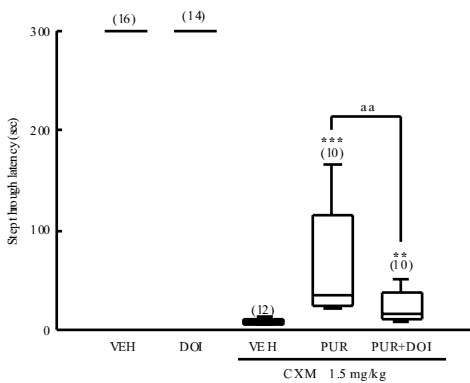


Fig 10. Effects of puerarin (50 mg/kg, i.p.) plus DOI (0.02 mg/kg) on cycloheximide (CXM, 1.5 mg/kg)-induced consolidation impairment in the passive avoidance task in rats. \*\*\* P<0.001, compared with CXM/VEH group (Mann-Whitney U test).

在被動迴避學習反應後，發現 hippocampus 區 NE 之 turnover 有增加現象。近期之研究，發現 hippocampus 區給予 8-OH-DPAT 可造成 working memory 及壓力性記憶之障礙；另發現當腦室給予 AF64A 不僅可使 hippocampus 區 acetylcholine 明顯減少且可造成學習記憶之障礙<sup>(20)</sup>。本研究在以腦室給予 AF64A，發現可造成學習記憶能力之障礙；而葛根素腦室給藥亦可改善 AF64A 誘發之學習記憶能力障礙 (Fig. 12)。

另在神經解剖研究上，已知 hippocampus 區接受來自 locus coeruleus 之 noradrenergic neurons、dorsal raphe 之

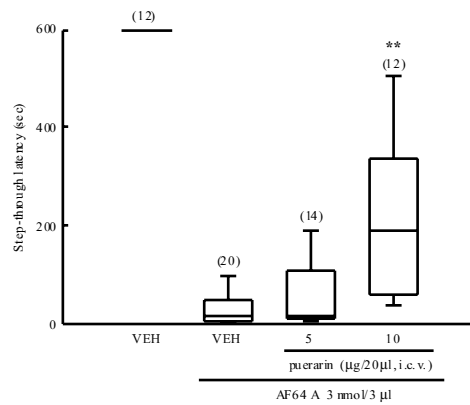


Fig 12. Effects of puerarin (5 and 10 µg/20 µl, i.c.v.) on AF64A (5 nmol/3 µl)-induced consolidation impairment in the passive avoidance task in rats. \*\* P<0.001, compared with CXM/VEH group (Mann-Whitney U test).

serotonergic neurons 或 medial septum 之 cholinergic neurons 的支配<sup>(21)</sup>。當單獨於雙側 dorsal raphe 區投與神經毒素 5,7-DHT (4 µg/ 2 µl) 並不會造成學習記憶障礙，可減弱 cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙，顯示 cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙與中樞 serotonergic system 有關；但無法阻斷腦室投與葛根素對 cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙之改善作用 (Fig. 13)。另當單獨於雙側 locus coeruleus 區投與神經毒素 6-OHDA (4 µg/ 2 µl) 並不會造成學習記憶障礙，但可阻斷腦室投與葛根素對 cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙之改善作用 (Fig. 14)。最後，以 ibotenic acid 投與 medial septum 對中

樞 cholinergic system 進行破壞，並不會造成學習記憶障礙，可減弱 cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙，顯示 cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙與中樞 cholinergic system 有關；但可阻斷腦室投與葛根素對 cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙之改善作用 (Fig. 15)。因此，腦室投與葛根素對 cycloheximide 誘發記憶鞏固障礙之改善作用，應與 septo-hippocampal cholinergic neuronal 路徑有關，依賴 septo-hippocampal cholinergic neuronal 路徑及其支配神經細胞體 (locus coeruleus noradrenergic neurons) 之完整性。

綜合結果，葛根素在被动迴避學習之作用，應與 septo-hippocampal 路徑有關，依賴 septo-hippocampal 路徑及其支配神經細胞體 (locus coeruleus noradrenergic

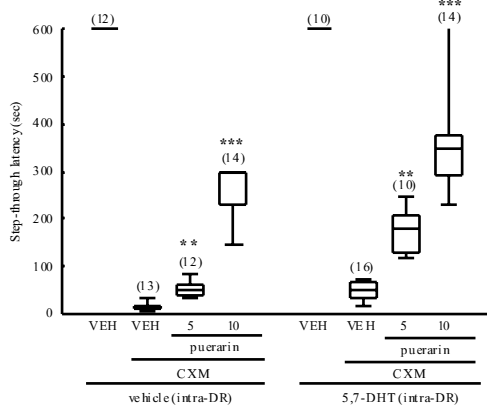


Fig 13. Effects of puerarin (5 and 10 µg/20 µl, i.c.v.) on cycloheximide (CXM, 1.5 mg/kg)-induced consolidation impairment in the passive avoidance task in sham operated or dorsal raphe lesioned rats induced by 5,7-DHT. \*\*\* P<0.001, compared with CXM/VEH group (Mann-Whitney U test).

neurons) 之完整性。而其作用機轉，主要作用於 locus coeruleus 區 noradrenergic neurons，經 $\alpha$ -及 $\beta$ -adrenergic receptors，以調節 hippocampus 區神經元之活性；其次並經由 medial septum 區之 cholinergic receptors，以調節 hippocampus 區神經元之活性。

本研究另對自中藥分離出之一些活性成分 (*n*-butyldienephthalide、ferulic acid) 進行被动迴避學習測定，以評估其在學習記憶能力方面之作用。獲致成果如下：

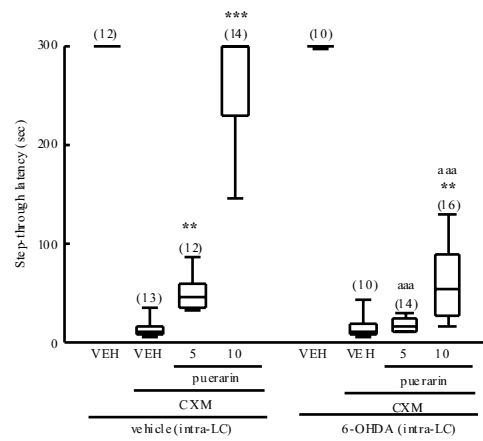


Fig 14. Effects of puerarin (5 and 10 µg/20 µl, i.c.v.) on cycloheximide (CXM, 1.5 mg/kg)-induced consolidation impairment in the passive avoidance task in sham operated or locus coeruleus (LC) lesioned rats induced by 6-OHDA. \*\*\* P<0.001, compared with CXM/VEH group (Mann-Whitney U test).

*n*-butyldienephthalide、ferulic acid 均可改善 cycloheximide 誘發之記憶鞏固障礙，其中 *n*-butyldienephthalide 之作用較 ferulic acid 為佳。

#### 四、計畫成果自評

本成果大致與原計畫內容及預期目標相符。葛根素在被动迴避學習之作用，應

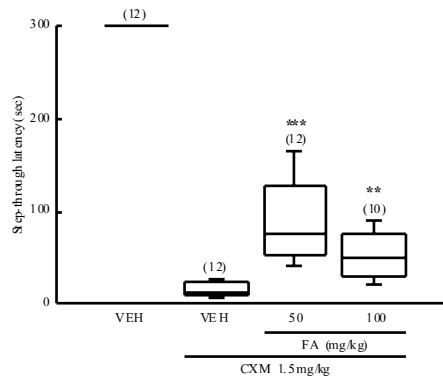
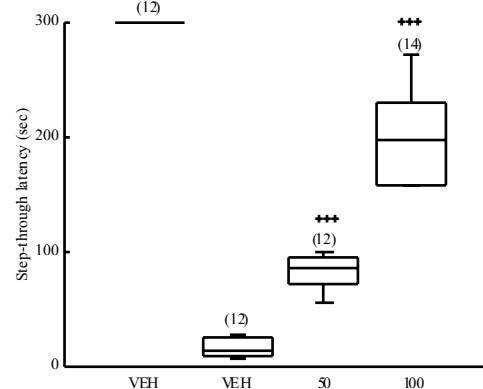


Fig. Effects of ferulic acid (FA) on the cycloheximide (CXM)-induced memory storage impairment of passive avoidance response in rats.

與 septo-hippocampal 路徑有關，依賴 septo-hippocampal 路徑及其支配神經細胞體 (locus coeruleus noradrenergic neurons) 之完整性。而其作用機轉，主要作用於 locus coeruleus 區 noradrenergic neurons，經 $\alpha$ -及 $\beta$ -adrenergic receptors，以調節 hippocampus 區神經元之活性；其次並經由 medial septum 區之 cholinergic receptors，以調節 hippocampus 區神經元之活性。

另對自中藥分離出之一些活性成分 (*n*-butyldienephthalide、ferulic acid) 進行被動迴避學習測定，以評估其在學習記憶能力方面之作用。獲致成果如下：*n*-butyldienephthalide、ferulic acid 均可改善 cycloheximide 誘發之記憶鞏固障礙，其中 *n*-butyldienephthalide 之作用較 ferulic acid 為佳。

## 五、參考文獻

- [1] 孫馮翼、孫星衍(1985)神農本草經，卷(二)之葛根。五洲出版社，台北台灣，p 7。
- [2] 中國醫學科學院藥物研究所(1995)中草藥現代研究(一)，第十二章，葛根。北京醫科大學暨中國協和醫科大學聯合出版社，北京，p 285-290。
- [3] 辛洪波(1991)葛根素對氧自由基的消除作用。中國病理生理雜誌，7(2)：199。
- [4] Fan, L.L., Sun, L.H., Li, J., Yue, X.H., Wang, S.Y. and Dong, S.Q. (1992) Protective effect of puerarin against myocardial reperfusion injury: myocardial metabolism and ultrastructure. Chinese Medical J. 105(6):451-456.
- [5] Fan, L.L., Sun, L.H., Li, J., Yue, X.H. and Wang, S.Y. (1992) Protective effect of puerarin against myocardial reperfusion injury: study on cardiac function. Chinese Medical J. 105(1):11-17.
- [6] 陳連璧、柴強、趙愛平、柴象樞(1995)葛根素對犬腦血量的影響。中國中藥雜誌，20(9)：560-562。
- [7] 王磊一、趙愛平、王福文、柴強、柴象樞(1997)葛根素對大鼠急性腦缺血的保護作用。中國中藥雜誌，22(12)：752-754。
- [8] Harman, D., Hendricks, S., Eddy, D.E. and Seibol, J. (1976) Free radical theory of aging: effect of dietary fat on central nervous system function. J. Ame. Geriat. Soci. 24(7):301-307.
- [9] Squire, L.R. and Zola, S.M. (1996) Ischemia brain damage and memory impairment: a commentary. Hippocampus 6(5):546-552.
- [10] Rosenzweig, M.R. and Bennett, E.L. (1984) Basic processes and modulatory influences in the stages of Memory formation. In : Neurobiology of learning and memory. Lynch G., McGaugh, J.L. and Weinberger, N.M. (eds.). The Guilford publication, New York. p 263-288.
- [11] Changeux, J.P. (1993) A critical view of neuronal models of learning and memory. In : Memory concepts. Andersen, P., Hvalby, Ø. Paulsen, O. and Hokfelt, B. (eds.). Elsevier Science Publisher B.V., Netherlands. p 413-433.
- [12] Jodar, L. and Kaneto, H. (1995) Synaptic plasticity: stairway to memory. Jpn. J. Pharmacol. 68:359-387.
- [13] Mishikin, M. (1978) Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. Science 273:297-298.
- [14] Olton, D.S., Meck, W.H. and Church,



- R.M. (1987) Separation of hippocampal and amygdaloid involvement in temporal memory dysfunctions. *Brain Res.* 404:180-188.
- [15] O'Keefe, J. and Conway, D.H. (1978) Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire. *Exp. Brain Res.* 31:573-590.
- [16] Teyler, T.J. and Discenna, P. (1986) The hippocampal memory indexing theory. *Behav. Neurosci.* 100:147-154.
- [17] Kov'as, G.L., Dirk, H.G., Versteeg, E., Ronald, de K. and Be'la B. (1981) Passive avoidance performance correlates with catecholamine turnover in discrete limbic brain regions. *Life Science.* 28:1109-1116.
- [18] Guimaraes, F.S., del Bel, E.A., Padovan, C.M., Netto, S.M. and de Almeida, R.T. (1993) Hippocampal 5-HT receptors and consolidation of stressful memories. *Behav. Brain Res.* 58:133-139.
- [19] Ohno, M., Yamamoto, T. and Watanabe, S. (1993) Working memory deficits induced by intrahippocampal administration of 8-OH-DPAT, a 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist, in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 234:29-34.
- [20] Abe, E., Murai, S., Masuda, Y., Saito, H. and Itoh, T. (1993)  $\alpha$ -Sialyl cholesterol reverses AF64A-induced deficit in passive avoidance response and depletion of hippocampal acetylcholine in mice. *Br. J. Pharmacol.* 108:387-392.
- [21] Graham, R.B. (1990) The hippocampus in learning and memory. In: Grajam, R.B. (eds.). Wadsworth Publishing Co., A Division of Wadsworth, California, p 587-609.
- [22] Lorens, S.A., Guldberg, H.C., Hole, K., Kohler, C. and Srebro, B. (1976) Activity, avoidance learning and regional 5-hydroxytryptamine following intra-brain stem 5,7-dihydroxytryptamine and electrolytic midbrain raphe lesions in the rat. *Brain Res.* 108:97-113.
- [23] Lee, E.H.Y., Lin, W.R., Chen, H.Y., Shiu, W.H. and Liang, K.C. (1992) Fluoxetine and 8-OH-DPAT in the lateral septum enhances and impairs retention of an inhibitory avoidance response in rats. *Physiol. Behav.* 51:681-688.
- [24] Nabeshima, T., Itoh, K., Kawashima, K. and Kameyama, T. (1989) Effects of 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist on cycloheximide-induced amnesia in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 32:787-790.
- [25] Nabeshima, T., Kawashima, K. and Kameyama, T. (1989) Effect of minaprine on cycloheximide-induced amnesia in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 169:249-257.
- [26] Hsieh, M.T., Wu, C.R. and Hsieh, C.C. (1998) Ameliorating effect of *p*-hydroxybenzyl alcohol on cycloheximide-induced impairment of passive avoidance response in rats: Interactions with compounds acting at 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (accepted)
- [27] Decker, M.W. and McGaugh, J.L. (1991) The role of interactions between the cholinergic and other neuromodulatory systems in learning and memory. *Synapse.* 7:151-168.