

481-484

1998/P4362x/014/006  
焦谷氨酸药理学研究进展

481-576  
R977.4

丁启龙 刘国卿 周俊<sup>1</sup> ✓

(中国药科大学药学院药理学教研室, 南京 210009)

R971.6

中国图书分类号 R 971; R 977.4

焦谷氨酸 (2-pyrrolidone-5-carboxylic acid, PCA; pyroglutamic acid; 5-oxo-2-proline), 分子式为 C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, 相对分子质量 115, 结构与谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 相似:

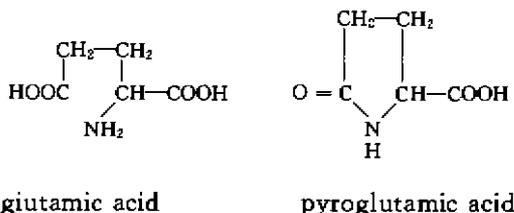


图1 谷氨酸与焦谷氨酸结构式

在体内, L-PCA 以游离形式存在于多种组织和体液(包括脑和脑脊液)中, 参与组成许多神经肽如促甲状腺素释放激素、促性腺激素释放激素和神经紧张素(neurotensin)的氨基末端。在蔬菜、水果、米醋、咖啡豆、禽蛋及某些草药中也检测到了 PCA。继日本研究者从高丽红参中提取出 PCA 并发现有胰岛素样作用后, 国内学者从不同品类国产人参中也提取出了 PCA, 红参的芦头和须根中 PCA 含量达到 0.1%<sup>[1,2]</sup>, 并发现 L-PCA 有保护神经细胞免于缺血缺氧损伤的作用(本室待发表资料)。Huntingtons 病(HD)及其他一些遗传性疾病常伴有脑组织、血浆和尿中 L-PCA 含量及分布的异常<sup>[3,4]</sup>。因此, L-PCA 在体内生理和病理状态下的功能和作用正逐渐受到人们的重视, 药理学方面的研究也日趋增多。本文就 PCA 的研究近况特别是药理学方面的进展进行综述。

1 分布、吸收与转化

在正常生物体内, 作为游离氨基酸, L-PCA 可存在于多种组织; 气相色谱法测得的正常小鼠肾、脑、肝组织中 L-PCA 浓度分别为 52.2、58.7、56.4 nmol · g<sup>-1</sup><sup>[5]</sup>。

正常大鼠血和脑组织中 L-PCA 含量分别为

1.6 mg · L<sup>-1</sup>、33.4 μg · g<sup>-1</sup>。口服 [<sup>3</sup>H]-L-PCA 500 mg · kg<sup>-1</sup> 2 h 后, 大鼠血浆 L-PCA 浓度提高 30 倍 (49 mg · L<sup>-1</sup>), 脑组织中增加 1 倍 (66.2 μg · g<sup>-1</sup>)。脑中放射活性的 60% 来源于 [<sup>3</sup>H]-L-PCA 原形, 且可持续 2~4 h。这表明 L-PCA 不仅能大量被胃肠道粘膜所吸收, 而且能迅速通过血脑屏障进入脑内<sup>[6]</sup>。标记的 L-PCA 在脑内的分布与标记的 Glu 相似, 主要在 Glu 能神经纤维的末梢<sup>[11]</sup>。

L-PCA 在 5-羟脯氨酸酶的作用下水解为 L-Glu。兔和小鼠口服 [<sup>14</sup>C]-L-PCA 后, 可在血浆中发现标记的 Glu 和 γ-氨基丁酸(GABA), 说明在体内 PCA 可以转化为 Glu 和 GABA<sup>[7]</sup>。离体神经细胞和胶质细胞培养研究表明: 培养的胶质细胞比神经细胞更容易把 L-PCA 代谢为 L-Glu。延长与 L-PCA 的孵育时间, 神经细胞可使部分 L-PCA 进一步转化为 GABA。这些结果提示胶质细胞在 L-PCA 的摄取和代谢过程中起着重要作用, 同时 L-PCA 可对 Glu 能神经系统的递质转运产生影响<sup>[8]</sup>。

2 抗惊厥、抗焦虑及对谷氨酸等受体的阻断作用

PCA 可剂量依赖性地拮抗由谷氨酸引起的小鼠惊厥, 5.4 mmol · kg<sup>-1</sup> 可使引起 50% 小鼠惊厥的谷氨酸剂量增加 1 倍(从 0.48 mmol · L<sup>-1</sup> 增加到 0.96 mmol · L<sup>-1</sup>), 其作用强度与谷氨酸二乙酯 (glutamic acid diethylester) 和丙戊酸 (valproic acid) 相似; 但即使剂量增加到 1 g · kg<sup>-1</sup>, 也不影响由 NMDA 引起的小鼠惊厥。地西泮和 2-氨基-5-膦酸基戊酸 (2-amino-5-phosphono valeric acid, AP5) 对 NMDA 引起的惊厥有拮抗作用。据此推测, PCA 是通过作用于兴奋性氨基酸受体中的非 NMDA 受体而显示抗 Glu 引起的惊厥效应<sup>[9]</sup>。

腹腔和脑室内分别注射 7.7 mmol · kg<sup>-1</sup>、25~50 μmol · L<sup>-1</sup> L-PCA, 可减少豚鼠的自发活动, 引起轻度的共济失调和体温降低(-2℃), 并伴随脑电波的频率和电压增加。腹腔注射 L-PCA (7.7 mmol · kg<sup>-1</sup>) 30 min 后脑皮质的 GABA 释放可增加 80%, 90 min 时仍然高于基础水平; 注入相同剂量的精氨酸焦谷氨酸盐可引起相似的结果, 而 7.7 mmol · kg<sup>-1</sup> L-谷氨酸对动物的整体行为和 GABA 释放都无影响, 增加脑内 GABA 释放的药物一般都

1997-10-05 收稿, 1997-12-17 修回

<sup>1</sup> 中国科学院昆明植物研究所, 昆明 650204

作者简介: 丁启龙, 34 岁, 博士研究生;

刘国卿, 62 岁, 教授, 博士生导师, 中国药学会制药专业委员会主任委员

具有抗惊厥作用,显然 *L*-PCA 也属于这类药物<sup>[10]</sup>。

文献报道 *L*-PCA 对谷氨酸受体有拮抗作用。*L*-PCA 可浓度依赖性的抑制 [<sup>3</sup>H]-*L*-Glu 与大鼠纹状体突触体膜的结合,  $1 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  *L*-PCA 的抑制率分别为 24% 和 32%, 说明 *L*-PCA 可降低大鼠纹状体突触体对 Glu 的亲合力。*L*-PCA 和 Glu 都不影响 GABA 与突触体膜的结合。100 nmol · L *L*-PCA 以非钠依赖性方式抑制 [<sup>3</sup>H]-*L*-Glu 与纹状体膜的特异性结合,  $1 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时抑制率达到 90%,  $\text{IC}_{50}$  约为  $5.4 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 显示 *L*-PCA 与大鼠纹状体膜有一定的亲合力。大鼠脑皮层损伤 3 wk 后,  $1 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  [<sup>3</sup>H]-*L*-PCA 与纹状体突触体膜的结合减少 34%,  $1 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  [<sup>3</sup>H]-*L*-Glu 的结合减少 51.6%, 说明两种标记化合物都与皮层-纹状体神经元的神经末梢相结合, *L*-PCA 通过竞争性抑制作用而和谷氨酸能神经末梢上 Glu 受体结合<sup>[11]</sup>。

进一步研究发现, *L*-PCA 对 [<sup>3</sup>H]-PCA 与大鼠前脑兴奋性氨基酸受体的结合有抑制作用, 其  $\text{IC}_{50}$  为  $28.11 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 而 *L*-Glu 和 *L*-门冬氨酸抑制 [<sup>3</sup>H]-PCA 与大鼠前脑兴奋性氨基酸受体结合的  $\text{IC}_{50}$  分别为 1.68 和 16.96  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。高浓度的 *L*-PCA ( $1 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 仅轻度抑制 [<sup>3</sup>H]-可乐定与  $\alpha_2$ -[<sup>3</sup>H]-二氢心得舒与心肌和肺上的  $\beta_1$  和  $\beta_2$  受体的特异性结合。*D*-PCA 对这些受体的作用与 *L*-PCA 相近<sup>[12]</sup>。

*L*-PCA 还有抗焦虑作用, *D* 构型无效。*L*-PCA 的抗焦虑作用不受苯二氮草类受体拮抗剂 RO 15-1788 的影响, 且在抗焦虑剂量下不影响大鼠海马和皮层的 5-HT、5-HIAA 含量<sup>[13]</sup>。 $1 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  *L*-PCA 仅轻度拮抗 [<sup>3</sup>H]-地西洋和苯二氮草类受体的特异性结合<sup>[12]</sup>, 因此, *L*-PCA 与苯二氮草类受体以及 5-HT<sub>1</sub> 受体激动剂有着不同的抗焦虑作用机制。

### 3 对学习和记忆的影响和对胆碱能系统的作用

连续腹腔注射 *DL*-PCA 精氨酸盐 0.1 和  $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 15 \text{ d}$  后, PCA 可增加大鼠主动回避反应获得的比例, 抑制主动回避反应的消退; 改善被动回避反应的保持。每天  $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  的作用都强于  $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。因此认为 PCA 可以改善老年鼠的学习与记忆能力<sup>[14]</sup>。但也有研究文献认为, 长期服用 *dl*-PCA, 能抑制主动回避反应消退, 加强被动回避反应的保持, 而不影响大鼠获得主动回避反应的能力, 即 PCA 可改善老年和成年鼠的记忆能力和改善学习能力较差的老年鼠的学习能力, 而不影响正常成年

鼠的学习能力<sup>[15]</sup>。

*dl*-PCA 精氨酸盐 500 和  $1000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  能预防电休克和东莨菪碱引起的记忆缺失。*D*-构型更有效, *D*-构型在 250 和  $500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  时就可预防由东莨菪碱引起的记忆缺失<sup>[16]</sup>。PCA 还可改善健康人、抑郁症患者、慢性脑血管病患者和乙醇中毒者的记忆能力。对脑老化病人的记忆、定位、社会交际、生活自理能力和情绪也有一定的改善作用<sup>[17]</sup>。在意大利, *dl*-PCA 精氨酸盐 (Smart Basics, Inc. 产品) 作为保健食品已广泛应用于老年性和精神性反应迟钝及酒精中毒。

已知大多数使动物镇静和使脑电图同步化的药物都减少乙酰胆碱 (ACh) 的释放, 而 *L*-PCA (腹腔给药  $7.7 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$  或脑室内给药  $25 \mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 在使动物镇静的同时, 增加脑皮质表面 ACh 的释放; 注入相同剂量的精氨酸焦谷氨酸盐可引起相似的结果。 $7.7 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$  *L*-Glu 仅在脑室内注射时引起惊厥。GABA 受体拮抗剂 bicuculline 也可引起脑皮质 ACh 释放增加, 但脑室内注射  $2 \mu\text{g}$  bicuculline 后再腹腔注入  $7.7 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$  *L*-PCA, 却显著减少 ACh 释放<sup>[10]</sup>。PCA 还抑制由东莨菪碱引起的脑皮层和海马 ACh 浓度降低。<sup>[16]</sup> 此外,  $50 \sim 500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  *L*-PCA 皮下注射可剂量依赖性地减少 NMDA 受体特异性阻滞剂 AP5 ( $6 \mu\text{g}$ , icv) 对大鼠被动回避反应记忆能力的破坏<sup>[18]</sup>。

这些结果表明 PCA 是一个与行为有关的活性化合物。由于胆碱能神经系统在学习记忆过程中起着重要作用, 因此 PCA 对 ACh 的影响可能与其对学习和记忆能力的作用有关, 是否涉及到其它途径, 有待于进一步探明。

### 4 神经毒性与代谢异常

大鼠纹状体内缓慢注射 *L*-PCA (剂量分别为 69、115 和  $299 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 可引起注射局部剂量依赖性地损伤。损伤部位坏死区外周除有空泡状 neuropil、神经细胞和胶质细胞变性外, 还出现大量的多峰中间神经元。这种多峰中间神经元也大量出现于 HD 病人和由神经毒素引起纹状体损伤的 HD 疾病模型大鼠<sup>[19]</sup>。

局部注入 PCA 可引起小鼠 CA3 区神经元放电的增加; 小鼠纹状体内注射可引起动物旋转和随意运动功能障碍, 但不引起癫痫样发作<sup>[20]</sup>; 虽然 PCA 的效能要比海人藻酸 (kainic acid, KA) 弱数千倍, 但局部注入高浓度 PCA 可引起类似于 KA 引起的神经毒性。与 Glu 不同的是, PCA 同时破坏注射部位的神经元胞体和突触<sup>[14]</sup>。

也有相反的报道。给 Wistar 大鼠单侧纹状体内注射  $10 \sim 300 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  L-PCA, 另一侧注入缓冲液对照, 7 d 后未发现两侧大脑半球的重量及组织学检查有差异。作者认为这可能是使用的动物品系及给药时间长短不同造成的<sup>[4]</sup>。  $250 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  L-PCA 注入 Wistar 大鼠一侧纹状体, 7 d 后两侧纹状体内的胆碱乙酰化转移酶和谷氨酸脱羧酶活性无显著性差异, 而  $100 \sim 200 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$  使君子氨酸(QA)可使注射侧两种酶的活性显著降低<sup>[21]</sup>。

正常人血浆 L-PCA 浓度为  $20.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , HD 病人血浆的 L-PCA 浓度为  $37.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 浓度高低与病程长短有关, 与年龄无关。正常人与 HD 病人脑脊液中的 L-PCA 浓度相近, 分别为  $17.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $19.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 并随年龄增加而增加。正常人尾核、壳核和黑质的 L-PCA 分别为  $0.53$ 、 $1.10$  和  $1.07 \mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ , HD 病人这 3 个部位的 L-PCA 分别为  $0.38$ 、 $0.82$  和  $1.09 \mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ , 可见 HD 病人尾核和壳核中的 L-PCA 显著低于正常, 而黑质中的 L-PCA 与正常相当。HD 病人纹状体中 L-PCA 降低可能是神经元损伤的结果, 黑质中浓度不变表明 L-PCA 可能并不存在于纹状体黑质通路中的神经元, 外周血中 L-PCA 增高可能与保护细胞膜免于过氧化物损伤的需要有关<sup>[14]</sup>。

谷胱甘肽生物合成酶缺乏是一种遗传性代谢失调疾病, 特征是血浆和脑脊液中 L-PCA 增高、严重酸中毒、溶血倾向、中枢神经系统功能缺陷和 L-PCA 尿。病理组织学检查发现小脑颗粒细胞萎缩、前脑与视区皮层和下丘脑局灶性损伤, 损伤形式与部位和汞中毒相似<sup>[11]</sup>。血浆和脑脊液中 L-PCA 增高和 PCA 尿的形成与 L-PCA 在体内的代谢有关。作为  $\gamma$ -谷氨酰基循环中的一个中间化合物, L-PCA 在酶(包括  $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸合成酶、5-羟脯氨酸酶和谷胱甘肽生物合成酶等)的作用下, 最终可转化为谷胱甘肽。谷胱甘肽可以清除自由基, 起到细胞膜保护作用。谷胱甘肽消耗增加, 即作为  $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸合成酶的反馈抑制剂减少, 可导致 L-PCA 代偿性增加以补充消耗的谷胱甘肽。HD 病人及正常人的谷胱甘肽随年龄增大而减少, 脑脊液 L-PCA 含量随年龄增加证实了这一点。代偿性增加的 L-PCA 如超过 5-羟脯氨酸酶的代谢能力或 5-羟脯氨酸酶缺乏, 就可以引起 L-PCA 在组织中积聚和尿中排泄量增加<sup>[22]</sup>。

## 5 激素样作用及其它

用脂肪细胞进行的研究表明, 从高丽红参中提取的 PCA 抑制由肾上腺素引起的脂质分解, 轻度增

加利用糖合成脂质, 表明 PCA 具有胰岛素样作用, 为高丽红参用于治疗糖尿病提供了药理学依据。谷氨酸没有这个作用, 说明 PCA 的环化结构在显示胰岛素样活性中起着重要作用<sup>[2]</sup>。另有报道, 从下丘脑提取的 PCA 在微克量即可抑制催乳素的释放<sup>[23]</sup>。

PCA 可增加脑血流, 舒张离体脑动脉血管。可显著增加脑代谢: 促进脑组织对葡萄糖的摄取和利用, 降低脑内乳酸脱氢酶的活性<sup>[24]</sup>。L-PCA 可抑制小肠微绒毛膜  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP 酶活性<sup>[25]</sup>。PCA 还可阻断 Glu 对视网膜和 locust 肌的微终板电位的影响。

## 6 结束语

L-PCA 在生物和植物体内分布广泛, 因在体内可与 Glu 互相转化、拮抗 Glu 受体, 并与一些以代谢异常为特点的遗传性疾病有关而引起人们的高度重视。因此, 明确 L-PCA 在体内的生物活性及在某些疾病发生发展中的地位, 从分子水平研究某些含 PCA 中药方剂的作用机制及 L-和 D-PCA 体内活性差异有着重要意义。

## 参考文献

- 1 秦波, 李向高, 郑毅男. 用高效液相色谱法测定不同品类人参及红参不同部位焦谷氨酸的含量. 中草药, 1994; 25(2): 75~6
- 2 Takeshi T, Kenji K, Yukinaga M *et al.* Studies on insulin-like substances in Korean red ginseng. *Planta Med.* 1990; 56: 27~30
- 3 Carlos F, Diego D, Leandro T *et al.* Neurochemical effects of L-pyroglytamic acid. *Neurochem Res.* 1995; 20(12): 1437~41
- 4 Siegrid U, Herwig L. Striatal deficiency of L-pyroglytamic acid in Huntington's disease is accompanied by increased plasma levels. *Brain Research.* 1998; 457: 196~9
- 5 Wilk S, Orłowski M. Determination of pyrrolidone carboxylate acid  $\gamma$ -glutamyl amino acids by gas chromatography. *Anal Biochem.* 1975; 69: 100~13
- 6 Chanal JL, Audran M, Sicard M, *et al.* Brain penetration of orally administered sodium pyroglytamic acid. *J Pharm Pharmacol.* 1988; 40: 584~5
- 7 Lange WE, Carey EF. Metabolism of [ $^{14}\text{C}$ ]-labeled glutamic acid and pyroglytamic acid in animals. *J Pharm Sci.* 1966; 55: 1147~9
- 8 Borg J, Stenger A, Toazara L. Uptake and metabolism of L-[ $^3\text{H}$ ]pyroglytamic acid in neuronal and glial cells in culture. *Neurochem Int.* 1986; 8(3): 397~402
- 9 Beani L, Bianchi C, Baraldi PG, *et al.* Protection by pyroglytamic acid and some of its newly synthesized derivatives against glutamate-induced seizures in mice. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1990; 10(11): 1187~91
- 10 Antonelli T, Carla V, Lambertini L *et al.* Pyroglytamic acid administration modifies the electrocorticogram and increases the release of acetylcholine and GABA from the guinea-pig cerebral cortex. *Pharmacol Res Comm.* 1984; 16: 189~97
- 11 Dusticier N, Kerkerian L, Errami M *et al.* Effects of pyroglytamic acid on corticostriatal glutamatergic transmission. *Neuropharmacology.* 1985; 24(9): 903~8

484-487

L型钙离子通道  $\alpha_1$  亚单位的分子生物学研究进展\*

曹立珍 谭焕然

(北京医科大学基础医学院药理学系,北京 100083)

R972

中国图书分类号 R 329.25; R 329.26; R 972

钙离子被人们称作生物信使,与其密切相关的钙离子通道的重要性则不言而喻,因此众多的生命科学工作者投入了大量的精力研究钙离子通道,并且已经从细胞水平的研究深入到分子水平。遗憾的是,到目前为止仍没有完全搞清楚它的功能和作用机制,甚至没有形成统一的理论观点。值得让人欣慰的是钙离子通道的研究正在向前发展着,面纱逐步被揭开。为了更好地进行这方面的工作,我们综合了一些生命科学工作者的研究报告。由于它涉及面广,功能复杂,所以本文只能着重介绍 L 型钙离子通道的  $\alpha_1$  亚单位。

自从 1958 年 Fatt 等<sup>[1]</sup>发现钙离子通道(即 L 型钙离子通道)以来,大量的研究表明它对钙离子具有选择性作用,其对钙离子的通透性与钠离子之比

为 1 000 : 1,是目前已知选择性最强的离子通道。它不仅与骨骼肌、心肌、平滑肌的兴奋-收缩耦联密切相关,而且参与调控内分泌细胞和神经细胞释放激素及神经递质,并与基因表达有关。L 型钙离子通道由  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  等 5 个亚单位组成。其中,最重要的功能亚单位当属  $\alpha_1$  亚单位,它既是电压感受器,又具有离子选择性,同时也是钙拮抗剂等大多数药物的结合位点。而  $\alpha_2$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  等则为辅助亚单位,起调节作用<sup>[2~5]</sup>。由于  $\alpha_1$  亚单位特殊的重要性,所以二氢吡啶类(dihydropyridines, DHPs)、苯烷胺类(phenylalkylamines, PAAs)、地尔硫革类(benzothiazepines, BTZs)等钙拮抗剂才被广泛地在临床上用于治疗心、脑血管疾病,同时形成了一套理论,并认为在治疗高血压、心绞痛等疾病时,与  $\beta$  受体阻滞剂相比,长效钙拮抗剂的应用具有积极的治疗作用。而持不同意见的人则认为速效钙拮抗剂的应用不仅治疗效果可疑,且与因心脏病发作、癌症而死亡的人数增加有关<sup>[6]</sup>。但双方的观点均缺乏基础研究的支持。

1998-03-10 收稿,1998-05-26 修回

\* 国家教委回国人员启动基金资助

作者简介:曹立珍,女,26岁,硕士;

谭焕然,女,38岁,副教授,硕士生导师

- 12 Barone D, Spigoli G. Investigations on the binding properties of the nootropic agent pyroglutamic acid. *Drugs Exp Clin Res*, 1990;16(2):85~99
- 13 Beni M, Pellegrini-Giampietro DE, Moroni F *et al.* A new endogenous anxiolytic agent; L-pyroglutamic acid. *Fundam Clin pharmacol*, 1988;2(2):78~82
- 14 Drago F, Valerio C, D'Agata V *et al.* Pyroglutamic acid improves learning and memory capacities in old rats. *Funct Neurol*, 1988;3(2):137~43
- 15 Drago F, Continella G, Valerio C *et al.* Effects of pyroglutamic acid on leaning and memory processes of the rat. *Acta Ther*, 1987;13:587~94
- 16 Spignoli G, Magnani M, Giovannini MG *et al.* Effect of pyroglutamic acid stereoisomers on ECS and scopolamine induced memory disruption and brain acetylcholine level in the rat. *Pharmacol Res Commun*, 1987;19(12):901~12
- 17 Frezza V, Zantoni G. I piroglutamto di arginina: sperimentazione clinica. *Rassegna di Studi Psichiatrici*, 1977;66~1
- 18 Paoli F, Spignoli G, Pepeu G. Oxiracetam and D-pyroglutamic acid antagonize a disruption of passive avoidance behavior induced by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist 2-amino-5-phosphonovalerate. *Psychopharmacol-Berl*, 1990;100(1):130~1
- 19 Rieke GK, Smith J, Idusuyi OB *et al.* Chronic imtrastriatal L-proglutamate neuropathology and neuron sparing like Huntington's disease. *Exp Neurol*, 1989;104(2):147~54
- 20 Rieke GK, Scarfe AD, Hunter JF. L-pyroglutamate an alternate neurotoxin for a rodent model of Huntington's disease. *Brain Res Bull*, 1984;13:443~56
- 21 Edith M, Edith S. Neurotoxic effects of endogenous materials, quinolinic acid, L-pyroglutamic acid and thyroid releasing hormone (TRH). *Exp Neurol*, 1984;86:410~13
- 22 Wevers RA, Engelke V, Heerschap A. High-resolution <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy of blood plasma for metabolic studies. *Clin Chem*, 1993;40(7 part 1):1245~50
- 23 Lan YK, Knudsen R, Folker S. Isolation of pyroglutamic acid from hypothalamic tissue and significant of its inhibition prolactin release. *Biochem Biophys Res Commun*, 1978;81(2):680~3
- 24 Mitzoyan SA, Zalinyan MG, Balasanyan MG *et al.* Central vascular and metabolic effects of pyroglutamic acid. *Eksp Klin Farmakol*, 1994;57(1):22~4
- 25 Escobedo M, Cravioto J. Studies on the malabsorption syndromes, inhibition of the (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)ATPase of small intestine microvilli by pyrrolidine carboxylic acid. *Clin Chem Acta*, 1973;49:147~51