

# 奥拉西坦对原代胎鼠皮层神经元的保护作用及机制研究

曹旭华<sup>1</sup>, 王黎一<sup>2\*</sup>

(1.河北医科大学第二医院神经外科,河北 石家庄 050000;2.河北医科大学第二医院感染控制处,河北 石家庄 050000)

**[摘要]** 目的 探究奥拉西坦对原代胎鼠皮层神经元的保护作用及相关机制,分析奥拉西坦在 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor,NMDA 受体)上作用的关键位点。方法 通过原代胎鼠皮层神经元钙离子成像技术以及分子对接技术相结合,从细胞培养及分子水平两个方面阐述奥拉西坦对神经元的保护作用,分析其主要分子机制。结果 原代胎鼠皮层神经元的细胞培养结果显示:奥拉西坦能够改善谷氨酸导致的神经毒性。不同浓度梯度的奥拉西坦孵育 1 min 可下调谷氨酸诱导的细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 升高,并呈现剂量-效应反应现象。随着奥拉西坦浓度增至 30  $\mu\text{mol/L}$ ,谷氨酸引起的钙浓度峰值显著下调至 $(78.45 \pm 3.12)\%$ ,AUC 降至 $(77.06 \pm 1.39)\%$ ,再提高奥拉西坦浓度对于钙浓度峰值变化不十分明显。最终计算得到奥拉西坦对谷氨酸引发的细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 浓度峰值升高的半抑制浓度(half maximal inhibitory concentration,IC<sub>50</sub>)为 15.34  $\mu\text{mol/L}$ 、曲线下面积(area under curve,AUC)的 IC<sub>50</sub>为 14.26  $\mu\text{mol/L}$ 。分析奥拉西坦与 NMDA 受体主要结合位点为 ASN-599、LEU-601、PRO-602 和 GLN-604,结合能为-3.34 kcal/mol。结论 奥拉西坦可以与谷氨酸受体有效结合,改善谷氨酸诱导的细胞内钙超载发挥神经保护作用。

**[关键词]** 奥拉西坦;神经元;钙离子 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.05.003

**[中图分类号]** Q291 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)05-0507-07

## The protective effect and mechanism of oxiracetam on primary fetal rat cortical neurons

CAO Xu-hua<sup>1</sup>, WANG Li-yi<sup>2\*</sup>

(1.Department of Neurosurgery, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 2.Department of Hospital Infection Control, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the protective effect and mechanism of oxiracetam on primary fetal rat cortical neurons and to analyze the key sites of oxiracetam acting on N-methyl-D-aspartic acid receptor (NMDA). **Methods** By using calcium ion imaging technology and molecular docking techniques on primary fetal rat cortical neurons, the protective effect of oxacetam on neurons were described at the cellular and molecular level and the molecular mechanism was analyzed. **Results** The results of cell culture of primary fetal rat cortical neurons showed that oxiracetam could ameliorate glutamate-induced neurotoxicity. Incubation with oxiracetam at varying concentration gradients for 1 min down-regulated glutamate-induced intracellular calcium ion ( $[Ca^{2+}]_i$ ) elevation in a dose-response effect. As the concentration of oxiracetam increased to 30  $\mu\text{mol/L}$ , the peak calcium concentration caused by glutamate was

[收稿日期]2025-02-13

[基金项目]河北省自然科学基金生物医药联合基金培育项目  
(H2020206640)

[作者简介]曹旭华(1985-),男,河北深泽人,河北医科大学第二医院副主任医师,医学硕士,从事神经外科学疾病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail:wangliyi66@163.com

significantly reduced to  $(78.45 \pm 3.12)\%$ , and the area under the curve (AUC) decreased to  $(77.06 \pm 1.39)\%$ . Increasing the concentration of oxiracetam further did not result in significant changes in the peak calcium concentration. The final calculation showed that half maximal inhibitory concentration ( $IC_{50}$ ) of oxiracetam on peak increase in glutamate-induced  $[Ca^{2+}]_i$  concentration was  $15.34 \mu\text{mol/L}$  and that of AUC was  $14.26 \mu\text{mol/L}$ , respectively. Oxiracetam binded to NMDA receptors at ASN-599, LEU-601, PRO-602, and GLN-604, with a binding energy of  $-3.34 \text{ kcal/mol}$ . **Conclusion** Oxiracetam can effectively bind to glutamate receptors and play a neuroprotective role in improving glutamate-induced intracellular calcium overload.

[Key words] oxiracetam; neurons; calciumion

奥拉西坦作为常用促智药,是一种用于改善脑功能的药物,在神经元损伤患者的治疗中发挥着重要作用,也是治疗创伤性颅脑损伤(trumatic brain injuries, TBI)患者认知功能障碍的常用药。据估计,每年有 5 400 万~6 000 万人因脑外伤住院治疗或死亡。仅 2019 年全球就有约 2 716 万 TBI 新病例(95%可信区间为 2 336 万~3 142 万),708 万人因 TBI 而残疾(500 万~959 万)<sup>[1~4]</sup>。TBI 患者因神经元细胞受损导致认知功能障碍,给患者和家庭带来了极大的生活负担<sup>[5~9]</sup>。因此研究奥拉西坦调节神经元的潜在通路显得尤为重要。从治疗效果层面来看,神经元损伤患者需要合适剂量的奥拉西坦来促进神经功能恢复。不同个体对药物的吸收、分布、代谢和排泄存在差异<sup>[10~15]</sup>。本研究通过钙离子成像技术和分子对接技术,从细胞培养和分子水平两个方面阐述奥拉西坦对原代胎鼠皮层神经元作用机制,发现奥拉西坦作用神经元的潜在通路。

## 1 材料与方 法

1.1 材料 整个实验操作过程遵守无菌原则。所有手术器械需经过高压灭菌处理,并保证其彻底干燥和冷却后方可使用。取材为孕期第 18~20 天的 SD 大鼠胎鼠皮层细胞。解剖孕鼠取出胎鼠后,冰板上剥取皮层组织,去除表面血管和薄膜后,使用眼科剪将皮层组织切割成小块。冷的 Hank's 平衡盐溶液洗涤 3 次以清除残留物,随后转移到含有 Accutase 和 0.1% DNase 的酶消化液中,于 37 °C 恒温条件下消化,每隔 5 min 轻轻振动以促进酶的均匀作用。15 min 后再次使用冷 Hank's 平衡盐溶液洗涤 3 次,终止消化反应。消化后的组织碎块在含有 0.1% DNase、Neurobasal 和 B-27 添加剂的混合培养基中轻柔吹打,制备成单细胞悬液。通过 200 目筛过滤悬液并进行细胞计数,以  $2.5 \times 10^4/\text{cm}^2$  的细胞密度接种于 6 孔板,随后转移到含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中,培养基底部覆盖了经

PDL 处理的玻片。细胞置于恒温孵箱内 4 h 后,更换为 CDM 培养基,后续半量换液 1 次/3 d。7~10 d 后,培养的胎鼠原代皮层细胞可用于实验。

本项目已通过河北医科大学第二医院伦理委员会批准(伦理审查决议编号:2020-R522)。

## 1.2 方 法

1.2.1 钙离子成像记录<sup>[16]</sup> ①染色:选择 7~10 d 培养的原代皮层神经元细胞。使用  $2 \mu\text{mol/L}$  浓度的 Fura-2 AM 染料对神经元进行染色,37 °C 避光孵育 15 min。实验条件应用与记录:孵育后,将染色的神经元转移到显微镜下的记录浴槽中,控制细胞外液的灌流速度和实验室环境温度,给予 1 mmol/L 谷氨酸。应用不同的实验条件(如 YZG-331 孵育、重复给予谷氨酸等),监测钙信号。②信号采集与分析:采用双波长(340 nm 和 380 nm)激发 Fura-2,记录得到的信号,并以特定频率(1 次/s)进行采集。通过比较 2 个波长下的信号比值  $[R(340/380 \text{ nm})]$ ,记录实验中的钙信号峰值和曲线下面积,计算钙离子信号的峰值参数和曲线下面积参数。

1.2.2 分子对接情况分析 分子对接可以通过分析主要成分与核心基因之间的结合潜力,预测药物成分的潜在治疗效果。具体方法如下:从 RCSB PDB (<http://www.rcsb.org/>) 和 TCMSB 数据库获取核心靶点的三维结构和主要成分的 2D 结构。使用 AutoDock Tools 1.5.6 软件为蛋白质和主要成分进行分子对接。通过与原始配体和分子间相互作用的比较,对每种活性化合物在对接构象中结合能最低的配体进行半柔性对接并评估相互作用。然后,采用 Openbabel 软件将中心基因蛋白质和主要成分转换成 PDB 格式。最后,用 PyMOL 软件将对接结果可视化。

1.2.3 有效率分析 指标绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),得出曲线下面积(area under curve, AUC),即 ROC

曲线下与坐标轴围成的面积,面积范围变化趋势能够表明药物浓度的有效率。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 21.0 统计软件分析数据。计量资料采用单因素方差分析、LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 奥拉西坦改善谷氨酸导致的神经毒性 正常状态下原代胎鼠皮层神经元的细胞培养,细胞状态

最好,最密,即空白对照组(图 1A、B)。经过谷氨酸处理 24 h 后,即谷氨酸组(图 1C、D),细胞受到损伤,有大量的死亡,数量减少显微镜下呈现细胞比较稀疏,说明了谷氨酸的神经毒性。再通过奥拉西坦复合处理谷氨酸组,即奥拉西坦组(图 1E、F)可发现神经元细胞体较谷氨酸组明显更加圆润,细胞间突出连接也恢复建立,类似恢复到空白对照组,但没有超过空白对照组,表明奥拉西坦能够改善谷氨酸导致的神经毒性。

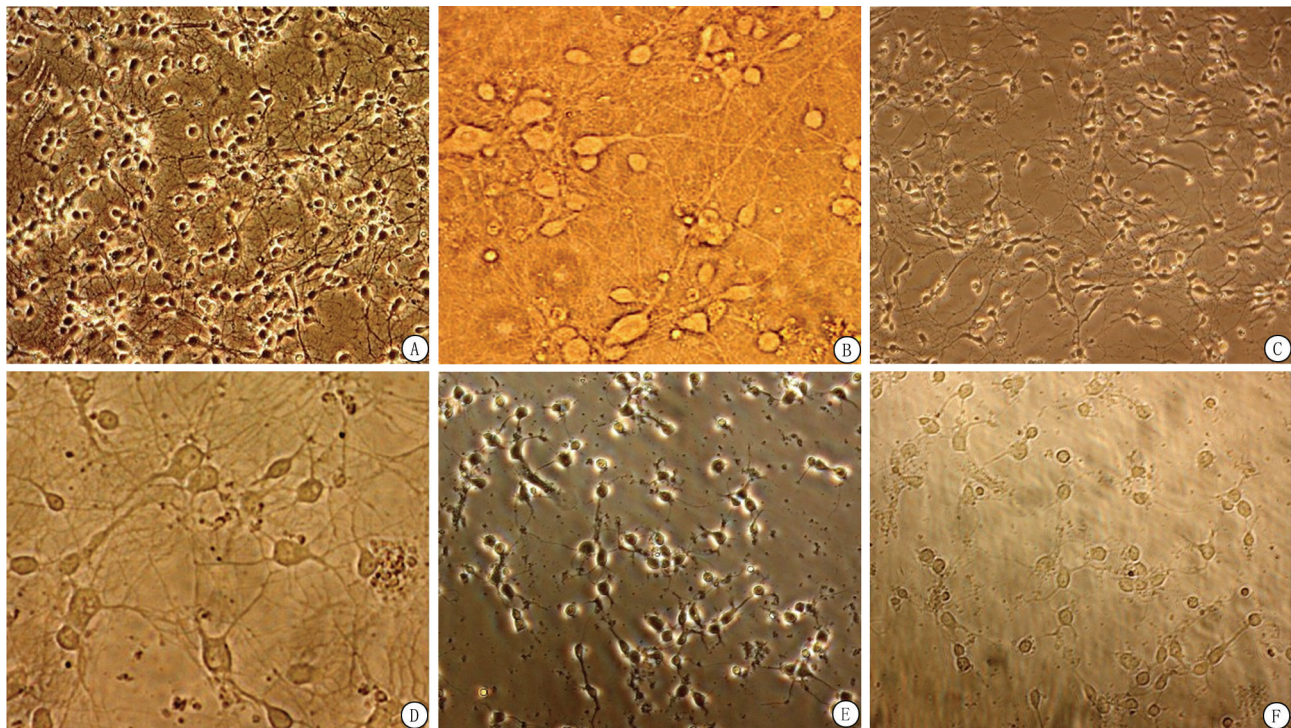


图 1 奥拉西坦改善谷氨酸导致的神经毒性

A.谷氨酸+奥拉西坦( $\times 100$ );B.谷氨酸+奥拉西坦( $\times 400$ );C.谷氨酸( $\times 100$ );D.谷氨酸( $\times 400$ );E.正常细胞( $\times 100$ );F.正常细胞( $\times 400$ )

Figure 1 Oxiracetam in the amelioration of neurotoxicity induced by glutamate

2.2 奥拉西坦剂量依赖性的抑制原代皮层神经元细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 升高 本部分实验验证在原代培养的胎鼠皮层神经元中,不同浓度梯度的奥拉西坦孵育 1 min 可下调谷氨酸诱导的细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 升高。 $1 \mu\text{mol/L}$  奥拉西坦处理能使谷氨酸诱导的钙浓度峰值( $I_{\text{peak}}$ )降至初始水平的( $94.88 \pm 0.91$ )%, AUC 减少至( $95.26 \pm 0.74$ )%( $n = 23$ )(图 2A)。在  $10 \mu\text{mol/L}$  奥拉西坦处理下,谷氨酸诱导的钙浓度峰值( $I_{\text{peak}}$ )进一步降低至( $88.10 \pm 0.68$ )%, AUC 减至( $88.01 \pm 0.61$ )%( $n = 20$ )(图 2B)。随着奥拉西坦浓度增至  $30 \mu\text{mol/L}$ ,谷氨酸引起的钙浓度峰值( $I_{\text{peak}}$ )显著下调至( $78.45 \pm 3.12$ )%, AUC 降至( $77.06 \pm 1.39$ )%( $n = 28$ )(图 2C)。在  $100 \mu\text{mol/L}$  奥拉西坦处理条件下,谷氨酸诱导的钙浓度峰值( $I_{\text{peak}}$ )降至基线水平的( $76.85 \pm 1.07$ )%, AUC 进

一步减少至( $73.65 \pm 0.93$ )%( $n = 14$ )(图 2D)。在  $300 \mu\text{mol/L}$  奥拉西坦作用下,谷氨酸诱导的钙浓度峰值( $I_{\text{peak}}$ )降至基线水平的( $72.39 \pm 1.19$ )%, AUC 进一步减少至( $72.82 \pm 2.51$ )%( $n = 23$ )(图 2E)。

随后,通过 Hill 方程拟合奥拉西坦浓度与谷氨酸诱发的细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 增加的抑制作用关系,计算得到奥拉西坦对谷氨酸引发的细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 浓度峰值升高的  $IC_{50}$  为  $15.34 \mu\text{mol/L}$ (图 2F), AUC 的  $IC_{50}$  为  $14.26 \mu\text{mol/L}$ (图 2G)。这些结果表明,奥拉西坦抑制了神经元中谷氨酸诱导的钙过载,且这种抑制效应呈现浓度依赖性。

2.3 奥拉西坦与谷氨酸受体结合位点 奥拉西坦可明显改善谷氨酸诱导的细胞内钙升高,由于谷氨酸主要通过两种离子通道型受体 NMDA 和 AMPA

受体,介导快速的细胞内钙升高,因此在使用谷氨酸之前先用 AMPA 受体阻断剂 CNQX(10  $\mu\text{mol/L}$ ) 孵育细胞,再观察奥拉西坦对细胞内钙浓度的影响,

结果提示奥拉西坦 30  $\mu\text{mol/L}$  仍可明显抑制谷氨酸的升钙作用,见表 1。

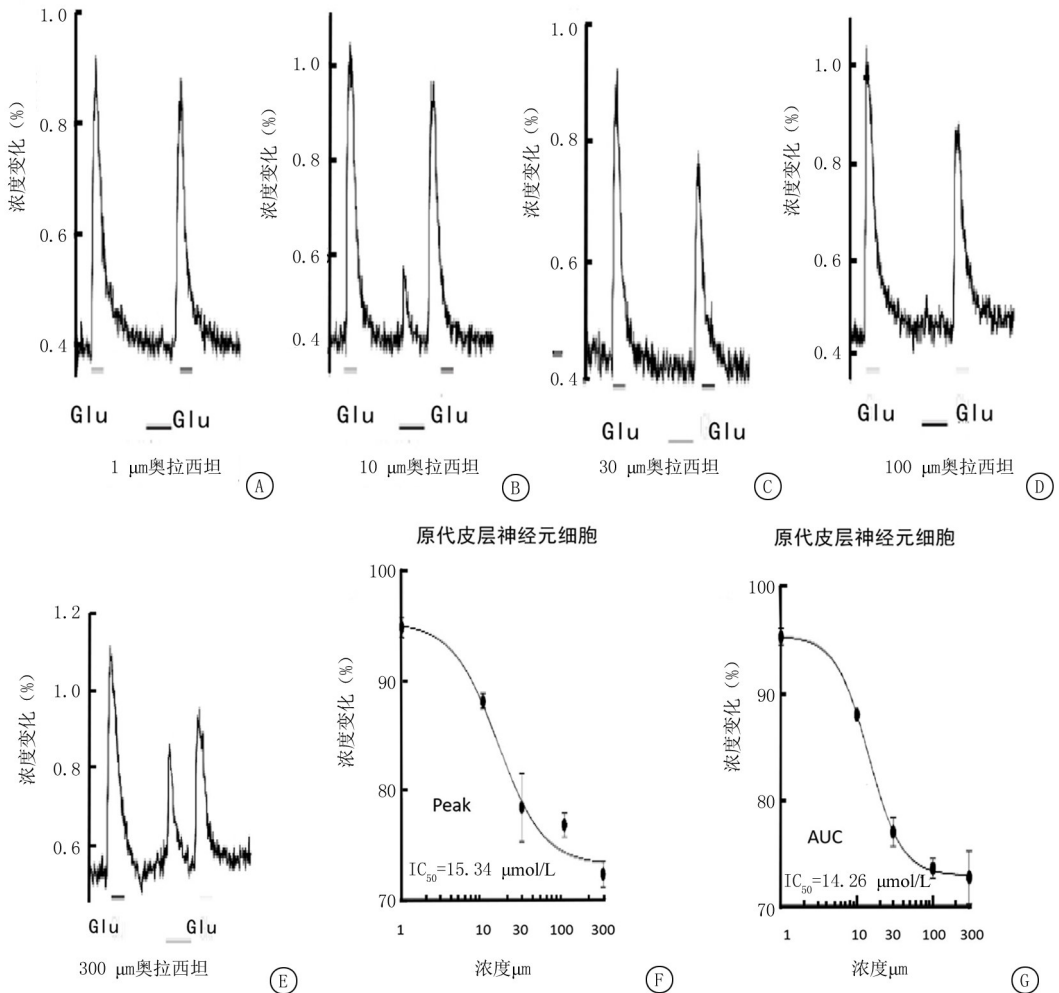


图 2 奥拉西坦剂量依赖性的原代皮层神经元细胞内钙升高

A.1 mmol/L 谷氨酸、1 mmol/L 谷氨酸+1  $\mu\text{mol/L}$  奥拉西坦孵育原代皮层神经元的钙离子成像记录;B.1 mmol/L 谷氨酸、1 mmol/L 谷氨酸+10  $\mu\text{mol/L}$  奥拉西坦孵育原代皮层神经元的钙离子成像记录;C.1 mmol/L 谷氨酸、1 mmol/L 谷氨酸+30  $\mu\text{mol/L}$  奥拉西坦孵育原代皮层神经元的钙离子成像记录;D.1 mmol/L 谷氨酸、1 mmol/L 谷氨酸+100  $\mu\text{mol/L}$  奥拉西坦孵育原代皮层神经元的钙离子成像记录;E.1 mmol/L 谷氨酸、1 mmol/L 谷氨酸+300  $\mu\text{mol/L}$  奥拉西坦孵育原代皮层神经元的钙离子成像记录;F.AUC 统计图;G.Ipeak 统计图

Figure 2 Increase in intracellular calcium in primary cortical neurons treated with oxiracetamin a dose-dependent manner

上述结果提示奥拉西坦主要通过谷氨酸的 NMDA 受体发挥作用,为了进一步分析奥拉西坦能否与 NMDA 受体有效结合,因此借助分子对接软件对奥拉西坦与 NMDA 受体的结合位点进行分析。对接结合能越小,则代表单体成分与靶标基因结合越稳定,两者间相互作用越大。分子对接结果显示奥拉西坦与 NMDA 受体的结合位点为 ASN-599、LEU-601、PRO-602 和 GLN-604,结合能为 -3.34 kcal/mol,即奥拉西坦可能通过作用于 NMDA 受体从而改善学习认知功能。见图 3。

表 1 奥拉西坦 (30  $\mu\text{mol/L}$ ) 与受体阻断剂共同作用下钙离子改善情况

Table 1 Calcium ion improvement under the combined action of olacetam (30  $\mu\text{mol/L}$ ) and receptor blockers

组别	钙离子改善
谷氨酸组	80.00 $\pm$ 10.00
谷氨酸+受体阻断剂组	75.00 $\pm$ 8.00
谷氨酸+受体阻断剂+奥拉西坦组	45.00 $\pm$ 7.00* $\#$
F 值	10.328
P 值	<0.001

\* P 值<0.05 与谷氨酸组比较 # P 值<0.05 与谷氨酸+受体阻断剂组比较(LSD-t 检验)

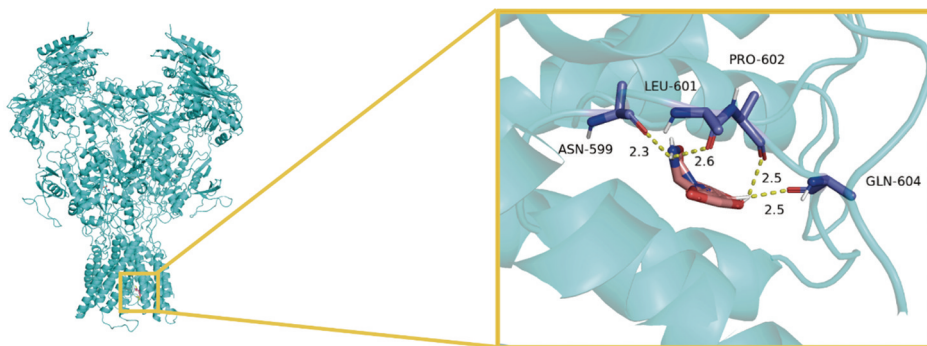


图3 奥拉西坦与NMDA对接结果

Figure 3 Docking results of oxiracetam and NMDA

### 3 讨论

在TBI发生的急性期,机械外力直接导致神经元的物理损伤。神经元细胞膜破裂、细胞体肿胀、细胞膜的完整性受到破坏使得细胞内外的渗透压平衡被打破。而且,神经元周围的血管破裂出血,会形成血肿,进一步压迫周围的神经元组织。神经元细胞内钙离子浓度变化对于神经元的生存、生长以及创伤后修复过程至关重要,其过表达/浓度过高会使神经元难以维持正常的生理功能和修复受损部分,从而导致认知功能障碍。奥拉西坦作为一种改善认知功能的药物,在神经元细胞生理活动调节中扮演着重要角色,可诱导神经元细胞内钙离子浓度峰值下降,其背后的原理涉及多个层面的细胞生物学机制。

综合近年来研究以及本研究结果<sup>[17-19]</sup>,奥拉西坦可诱导神经元细胞内钙离子浓度峰值下降。本研究结果表明:不同浓度梯度的奥拉西坦孵育1 min可下调谷氨酸诱导的细胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 升高,并呈现剂量一效应反应现象。最终计算得到奥拉西坦对谷氨酸引发的细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 浓度峰值升高的 $IC_{50}$ 为 $15.34 \mu\text{mol/L}$ ,AUC的 $IC_{50}$ 为 $14.26 \mu\text{mol/L}$ 。从细胞膜离子通道角度来看,电压门控钙离子通道(voltage-gated calcium channels, VGCCs)是钙离子进入神经元细胞的重要途径。VGCCs有多种亚型,如L型、N型、P/Q型和R型等。奥拉西坦可能通过影响这些通道的功能来降低钙离子内流。有研究表明,奥拉西坦能够作用于通道蛋白的特定结构域,改变其构象,从而降低通道的开放概率和开放时间。例如,对于L型VGCCs,奥拉西坦可能干扰其激活过程中的电压依赖性构象变化,使通道在神经元去极化时不能充分开放,减少了钙离子通过该通道进入细胞的数量,进而导致细胞内钙离子浓度峰值下降<sup>[20-21]</sup>。

在神经递质受体方面,谷氨酸作为中枢神经系

统中主要的兴奋性神经递质,其受体与钙离子内流密切相关。N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)是一种对钙离子高度通透的离子型谷氨酸受体,在大脑中广泛分布,在大脑皮质、海马中含量最丰富<sup>[22-24]</sup>。奥拉西坦可能通过调节谷氨酸能神经传递间接影响NMDAR的功能。正常情况下,谷氨酸释放后与NMDAR结合,促使受体通道开放,钙离子大量内流。然而,奥拉西坦可能降低了NMDAR对谷氨酸的敏感性,使得在相同的谷氨酸释放水平下,NMDAR通道开放程度减小,钙离子内流减少。此外,奥拉西坦还可能影响NMDAR在细胞膜上的转运和表达。它或许抑制了NMDAR从细胞内运输到细胞膜表面的过程,减少了细胞膜上功能性NMDAR的数量,从而降低了钙离子通过NMDAR通道进入细胞的量,最终导致细胞内钙离子浓度峰值降低。奥拉西坦通过亚基选择性拮抗、钙信号调控及多靶点协同作用,实现对NMDA受体功能的精细调节。这种机制使其在治疗血管性痴呆、脑损伤后认知障碍等疾病中具有独特优势。未来研究需进一步明确其对不同GluN2亚型的亲和力差异,并探索与代谢调节剂或抗氧化剂的联合应用潜力,从而避免神经元因钙超载导致的兴奋性毒性损伤。

奥拉西坦的化学结构使其能够很好地契合NMDA受体的结合位点。这种紧密结合使得奥拉西坦在受体周围能保持相对稳定的状态,而不是轻易地被其他物质替代或被生理环境因素干扰。通过分子对接进一步验证奥拉西坦与NMDA受体的结合位点与对接得分。对接结合能越小,则代表单体成分与靶标基因结合越稳定,两者间相互作用越大。其中,奥拉西坦与NMDA受体的结合位点为ASN-599、LEU-601、PRO-602和GLN-604,结合能为 $-3.34 \text{ kcal/mol}$ 。在生理功能方面,NMDA受体是一种离子型谷氨酸受体,对钙离子有较高的通透

性。奥拉西坦与 NMDA 受体的强结合力有助于调节神经元的兴奋性。当它结合到受体上后,能够对谷氨酸等神经递质与该受体的结合过程产生影响,可能是调节结合的速率或者改变结合后的信号转导效率。例如,在学习和记忆相关的神经活动中,通过这种强结合力来微调 NMDA 受体的功能,从而优化神经元之间的信号传递,帮助大脑更好地处理信息,促进认知功能的提升。此外,这种强结合力在神经保护方面也发挥了作用。在一些神经系统受到损伤的情况下,如脑缺血或者神经退行性疾病,奥拉西坦与 NMDA 受体的紧密结合可以防止因谷氨酸过度释放等因素导致的兴奋性毒性,为神经元的正常活动提供保障。分子对接为奥拉西坦的作用机制提供了理论框架,但其预测结果需通过突变型受体实验、功能药理学研究及临床数据多维度验证。这种“计算预测—实验验证—临床转化”的闭环研究模式,不仅可提升奥拉西坦疗效的机制可信度,也为开发靶向性更强的神经保护药物奠定了基础。

奥拉西坦诱导神经元细胞内钙离子浓度峰值下降是通过对细胞膜离子通道、神经递质受体等多方面的综合作用实现的。这种调节机制有助于维持神经元细胞内钙离子稳态,对神经元的正常生理功能和神经保护起到重要作用,为进一步理解奥拉西坦在神经系统疾病治疗中的作用机制提供了关键线索。本实验同时验证在原代培养的胎鼠皮层神经元中,不同浓度梯度的奥拉西坦孵育 1 min 可下调谷氨酸诱导的细胞内  $[Ca^{2+}]_i$  升高。并且通过 Hill 方程拟合奥拉西坦浓度与谷氨酸诱发的细胞  $[Ca^{2+}]_i$  增加的抑制作用关系,计算得到奥拉西坦对谷氨酸引发的细胞  $[Ca^{2+}]_i$  浓度峰值升高的  $IC_{50}$  为  $15.34 \mu\text{mol/L}$ , AUC 的  $IC_{50}$  为  $14.26 \mu\text{mol/L}$ 。这些结果表明,奥拉西坦抑制了神经元中谷氨酸诱导的钙过载,且这种抑制效应呈现浓度依赖性。奥拉西坦作为 NMDA 受体拮抗剂,通过选择性结合谷氨酸受体(尤其是含 GluN2D 亚基的 NMDA 受体),抑制谷氨酸过度激活引发的细胞内钙超载,从而减轻神经元兴奋性毒性损伤,提示奥拉西坦可能通过亚基选择性作用降低传统 NMDA 拮抗剂(如氯胺酮)的副作用风险。结合认知训练、经颅磁刺激等非药物干预,形成“药物—康复—代谢调节”三位一体管理模式,提升血管性认知障碍患者的长期预后,为今后开展奥拉西坦的常规监测血药浓度有重大提示作用。通过监测血药浓度,可以确定药物在体内的实际水平。如果血药浓度处于有效范围内,说明药物正在发挥作用,有助于改善患者的认知功能、记忆

力和学习能力等神经功能指标。例如,在脑外伤后的神经元恢复过程中,合适的奥拉西坦血药浓度能更好地促进受损神经元的修复,增强神经元之间的信息传递<sup>[25]</sup>。本研究团队发明并已授权了一种检测奥拉西坦药物治疗认知功能障碍效果的检测系统的发明专利(专利号:ZL 2023 1 0938921.1)<sup>[26]</sup>,可以从图像认知能力、声音认知能力和记忆能力等多个方向测试使用者的认知能力,从而帮助临床医生可以更加精准、方便地监测奥拉西坦对患者认知功能障碍的改善情况。

综上所述,奥拉西坦诱导神经元细胞内钙离子浓度峰值下降是通过对细胞膜离子通道、神经递质受体等多方面的综合作用实现的。这种调节机制有助于维持神经元细胞内钙离子稳态,对神经元的正常生理功能和神经保护起到重要作用,为进一步理解奥拉西坦在神经系统疾病治疗中的作用机制提供了关键线索。为将来常规监测奥拉西坦血药浓度在临床治疗中进一步优化现有方案提供数据基础。

#### [参考文献]

- [1] Guan B, Anderson DB, Chen L, et al. Global, regional and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990 – 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(10): e075049.
- [2] Silvestro S, Raffaele I, Quartarone A, et al. Innovative insights into traumatic brain injuries: biomarkers and new pharmacological targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2372.
- [3] Maas AIR, Menon DK, Manley GT, et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(11): 1004-1060.
- [4] Liu T, Yu S, Liu M, et al. Cognitive impairment in Chinese traumatic brain injury patients: from challenge to future perspectives[J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1361832.
- [5] Lai JQ, Shi YC, Lin S, et al. Metabolic disorders on cognitive dysfunction after traumatic brain injury [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(7): 451-462.
- [6] Nürnberg F, Leisegang S, Ott D, et al. Sensitization of primary cultures from rat dorsal root ganglia with lipopolysaccharide (LPS) requires a robust inflammatory response[J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(2): 187-190.
- [7] Bergquist TF, Kew CL, Wisinger AM. Traumatic brain injury [J]. *Neurol Clin*, 2024, 42(4): 863-874.
- [8] Petersen CCH. Whole-cell recording of neuronal membrane potential during behavior [J]. *Neuron*, 2017, 95(6): 1266-1281.
- [9] Hao A, Eapen BC. Traumatic brain injury rehabilitation [J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2024, 35(3): xv-xvi.
- [10] Liu T, Liu M, Nie M, et al. Effect of l-oxiracetam and oxiracetam on memory and cognitive impairment in mild-to-

- moderate traumatic brain injury patients; Study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Aging Med(Milton)*, 2024, 7(3):341-349.
- [11] Jiang WX, Yu XD, Deng YQ. Effect of Butylphthalide combined with Oxiracetam on cognitive function, Intellectual recovery and serum inflammatory factors in patients with cognitive impairment after cerebral infarction[J]. *Pak J Med Sci*, 2023, 39(2):485-490.
- [12] Muehlschlegel S, Rajajee V, Wartenberg KE, et al. Guidelines for neuroprognostication in critically ill adults with moderate-severe traumatic brain injury[J]. *Neurocrit Care*, 2024, 40(2):448-476.
- [13] Jahan AB, Tanev K. Neurobiological mechanisms of depression following traumatic brain injury[J]. *Brain Inj*, 2023, 37(1):24-33.
- [14] Malik M, Tlustos P. Nootropics as cognitive enhancers: types, dosage and side effects of smart drugs[J]. *Nutrients*, 2022, 14(16):3367.
- [15] 朱雅文, 潘虹, 席从林, 等. 脑血管病患者血管因素与认知功能障碍的相关性[J]. *河北医药*, 2023, 45(13):1991-1994.
- [16] Nürnberg F, Leisegang S, Ott D, et al. Sensitization of primary cultures from rat dorsal root ganglia with lipopolysaccharide (LPS) requires a robust inflammatory response[J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(2):187-190.
- [17] Liu T, Liu M, Nie M, et al. Effect of l-oxiracetam and oxiracetam on memory and cognitive impairment in mild-to-moderate traumatic brain injury patients; Study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Aging Med(Milton)*, 2024, 7(3):341-349.
- [18] Lim JS, Lee J, Kang Y, et al. Efficacy and safety of oxiracetam in patients with vascular cognitive impairment; A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase IV clinical trial[J]. *Contemp Clin Trials*, 2023, 126:107108.
- [19] Cui XP, Ye JX, Lin H, et al. Effects of edaravone combined with Oxiracetam on neuronal apoptosis in rats with cerebral infarction through targeting SIRT1/NF- $\kappa$ B inflammatory pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(1):218-224.
- [20] 左燕. 电针激活 Glu<sup>ACC</sup> 能神经元改善 PTSD 小鼠焦虑样行为的机制研究[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2024.
- [21] 潘俊森. 谷氨酸能神经元在微波辐射致小鼠物体一位置关联识别记忆障碍中的作用研究[D]. 保定: 河北大学, 2024.
- [22] 何若冰. 头抱曲松钠调控 NMDA 受体-STEP<sub>61</sub> 信号发挥改善 APP/PS1AD 模型小鼠突触可塑性损害和认知障碍的作用及机制[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023.
- [23] 甄浩田. 头抱曲松钠抑制 AD 模型小鼠突触外 NMDA 受体电流及其机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023.
- [24] 祝玮. 甲状腺功能亢进通过抑制 AMPA 受体和 NMDA 受体的功能介导小鼠学习记忆障碍[D]. 广州: 暨南大学, 2022.
- [25] Zhang T, Tao Y, Pu J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of oral (S)-oxiracetam in Chinese healthy volunteers; A randomized, double-blind, controlled phase I study[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2024, 192:106621.
- [26] 河北医科大学第二医院. 一种检测奥拉西坦药物治疗认知功能障碍效果的检测系统: 202310938921.1[P]. 2024-04-16.

(本文编辑: 刘斯静)