

网络出版时间: 2020-4-7 16:47 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20200403.1821.002.html>

孕晚期炎症暴露对中老年子鼠海马谷氨酸受体 1 含量 及与认知损害相关性研究

孙似玉¹, 葛荷花¹, 庄战强¹, 李学伟², 陈贵海¹

摘要 目的 探讨孕晚期炎症暴露对中老年子鼠海马谷氨酸受体 1 (GluR1) 含量改变及其与空间学习记忆能力改变的相关性。方法 母鼠孕第 15~17 天每天经腹腔注射脂多糖 (LPS, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 生理盐水组注射等容积生理盐水。子鼠分别视为 LPS 组和生理盐水组, 均于 3 月龄和 15 月龄时完成 Morris 水迷宫任务。蛋白质印迹实验检测海马 GluR1 含量。结果 15 月龄生理盐水组比 3 月龄生理盐水组和 15 月龄 LPS 组比同龄生理盐水组在 Morris 水迷宫中学习期游泳路程延长, 记忆期靶象限的游泳路程百分比下降, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 海马 GluR1 水平下降, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。相关分析表明仅 15 月龄小鼠的海马 GluR1 水平与小鼠游泳路程呈负相关, 与靶象限的游泳路程百分比呈正相关。结论 中老年 CD-1 小鼠海马 GluR1 含量下降, 且与空间学习记忆损害相关, 及其母亲孕晚期炎症暴露会加速这种下降。

关键词 衰老; 脂多糖; 学习记忆; 谷氨酸受体 1

中图分类号 S 865.13

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2020)04-0492-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.04.002

衰老相关性认知功能减退是老年期痴呆症最一致的危险因素, 但确切发病机制尚不清楚。中枢神经系统突触可塑性改变可能参与其中^[1]。 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异反应丙酸受体 (AMPA) 是一种离子型谷氨酸受体, 构成亚基为谷氨酸受体 (GluR) 1~4, 在突触可塑性中起重要作用。研究表明海马区 GluR1 表达增加可改善大鼠海马依赖的空间学习记忆^[2-3]。细菌脂多糖 (LPS) 是革兰阴性细菌细胞壁的主要成分, 会引起机体产生炎症反应。研究^[4]发现孕晚期母体暴露 LPS, 可加速子代衰老相关性学习记忆损害。然而, 目前对衰老过程中海马

GluR1 含量改变与空间学习记忆损害的相关性尚不了解, 孕晚期炎症暴露是否会加速改变也未见报道。该研究采用正常衰老及母孕期炎症暴露加速衰老小鼠模型, 探讨衰老是否伴随海马 GluR1 含量改变及其是否与空间学习记忆能力改变相关, 孕晚期炎症暴露是否会加重这种改变。

1 材料与方法

1.1 实验动物与试剂 清洁级 2 月龄 CD-1 小鼠 (合格证号: NO. 43 004 700 010 146), 购自湖南省斯莱克景达实验动物公司。兔多克隆 Anti-Glutamate Receptor1 一抗 (1:1 000, 美国 Abcam 公司); 辣根酶标记山羊抗兔 IgG 二抗 (1:20 000, 北京 Zs-BIO 公司)。

1.2 实验动物模型建立 清洁级 2 月龄 CD-1 小鼠 (雌鼠 25~27 g, 雄鼠 28~30 g) 饲养于本实验室动物房, 实验动物正常进食饮水, 适应环境 1 周, 维持温度 (22 ± 1) $^{\circ}\text{C}$, 湿度 (50 ± 5) %。明暗周期 12 h 交替进行。CD-1 小鼠按 1:2 (雄:雌) 于 21:00 合笼, 次日 7:00 查阴栓。查到阴栓者定为受孕第 0 天 (G0)。受孕鼠单笼饲养并随机分为 LPS 组和生理盐水组, LPS 组在孕第 15~17 天每天经腹腔注射 LPS 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 生理盐水组同期经腹腔注射等容积生理盐水。将两组产下的子代小鼠各取 12 只雄鼠, 再随机分为 3 月龄和 15 月龄, 即 3 月龄生理盐水组、3 月龄 LPS 组、15 月龄生理盐水组和 15 月龄 LPS 组。所有实验操作均符合安徽医科大学动物实验伦理委员会的要求。

1.3 行为学检测 采用 Morris 水迷宫任务对动物的空间学习记忆能力进行检测。实验装置为直径 150 cm, 高 30 cm 的圆形黑色水池, 池内充入适量自来水, 水温保持在 (22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$, 水池内放入一个直径 10 cm, 高 24 cm 的黑色圆柱状平台。迷宫周围用白色布帘围起, 距水池底 1.5 m 高处, 等距离悬挂三个黑色线索, 上方安装摄像系统, 采集小鼠在水迷宫中的运动轨迹, 运用 Any-maze 软件对图像进行分析。实验过程分为定位航行 (学习) 期和空间探索 (记

2019-12-24 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81370444)

作者单位: ¹安徽医科大学附属巢湖医院神经内科 (睡眠障碍科), 巢湖 238000

²南华大学附属第一医院神经内科, 衡阳 421001

作者简介: 孙似玉, 女, 硕士研究生;

陈贵海, 男, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: doc-toregh@163.com

忆)期。定位航行期:平台固定于靶象限(定义第四象限为靶象限),低于水面1 cm,首次测试前,将小鼠放到平台休息30 s。然后将小鼠从不同象限面向池壁放入水中,游泳60 s以便寻找平台,60 s内无论是否成功游上平台都将小鼠放到平台休息30 s。每次测试间隔约15 min,每天完成4次测试,重复7 d。空间探索期:在定位航行阶段的最后1 d,小鼠完成4次测试后,休息30 min,撤去平台,将小鼠从靶象限相对的象限放入,自由探索60 s。本实验选取小鼠在定位航行期的平均游泳路程作为学习能力指标和在空间探索期的靶象限游泳路程占总路程的百分比作为记忆能力的指标。

1.4 标本制备 行为学结束15 d,小鼠氟烷吸入麻醉,颈脱臼处死,冰上取脑快速分离出海马,置于 -80°C 超低温冰箱冻存。

1.5 Western blot 分析 蛋白质中性裂解缓冲液(RIPA)提取蛋白组织,SDS-PAGE蛋白上样缓冲液,沸水浴加热10 min,以充分变性蛋白,待样品冷却到室温后,把蛋白样品直接上样 SDS-PAGE 胶加样孔内,电泳仪先用80 V、30 min;然后改为120 V、1 h。恒流转膜110 min,漂洗5 min后,5%脱脂奶粉室温封闭2 h,加入一抗[Anti-Glutamate Receptor1抗体属性为兔抗1:1 000稀释(10%分离胶)], 4°C 过夜。第2天PBST洗涤3次10 min。加入二抗(1:20 000),室温孵育2 h,PBST洗涤后,用ECL发光试剂盒来检测蛋白。Image J软件进行胶片条带的结果分析,计算GluR1的相对表达量。

1.6 统计学处理 使用SPSS 16.0统计软件进行分析,实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,GluR1含量和Morris水迷宫记忆期的成绩采用单因素方差分析,学习期成绩采用重复测量方差分析检验,组间两两比较采用LSD方法。海马区GluR1含量与行为学数据的相关性采用Pearson相关分析法检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Morris 水迷宫实验

2.1.1 学习期 重复测量方差分析表明(图1A)所有小鼠合并的游泳路程随天数增加而下降 $[F_{(6,120)} = 71.367, P < 0.01]$,且四组间游泳路程差异有统计学意义 $[F_{(3,20)} = 14.996, P < 0.01]$ 。两两比较分析显示,15月龄生理盐水组的游泳路程比3月龄生理盐水组延长,差异有统计学意义($P = 0.014$);15月龄LPS组也比同龄生理盐水组延长,

差异有统计学意义($P = 0.011$);在3月龄时,LPS组与生理盐水组间游泳路程差异无统计学意义($P = 0.645$)。

2.1.2 记忆期 四组间小鼠游泳路程百分比差异有统计学意义 $[F_{(3,20)} = 13.175, P < 0.01]$,组间比较显示,与3月龄生理盐水组相比,15月龄生理盐水组在靶象限的游泳路程百分比下降,差异有统计学意义($P = 0.012$;图1B);与同龄生理盐水组相比,15月龄LPS组在靶象限的游泳路程百分比下降,差异有统计学意义($P = 0.043$),而3月龄时的LPS组与生理盐水组间差异无统计学意义($P = 0.167$)。

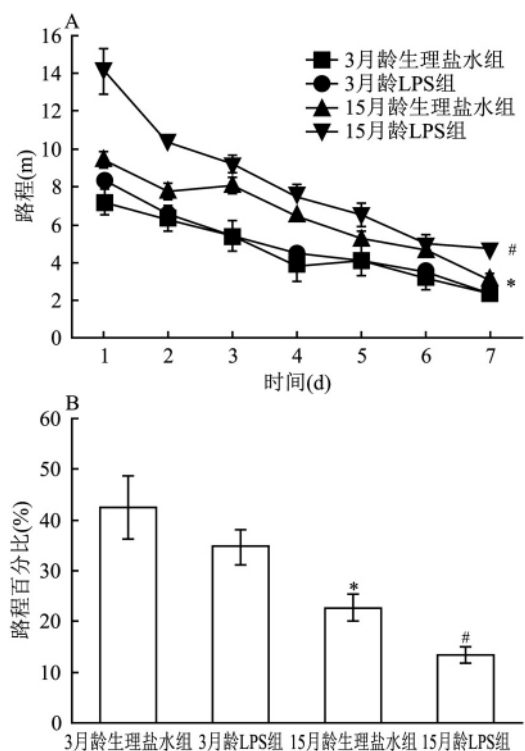


图1 各组小鼠学习期游泳路程和记忆期靶象限游泳路程百分比比较

A: 游泳路程; B: 游泳路程百分比; 与3月龄生理盐水组比较:

* $P < 0.05$; 与15月龄生理盐水组比较: # $P < 0.05$

2.2 海马 GluR1 水平 免疫印迹结果表明四组间的海马 GluR1 水平差异有统计学意义($F = 334.583, P < 0.01$),组间比较显示,15月龄生理盐水组海马 GluR1 水平低于3月龄生理盐水组,差异有统计学意义($P < 0.01$);15月龄LPS组海马 GluR1 水平低于同龄生理盐水组,差异有统计学意义($P < 0.01$);而3月龄的LPS组和生理盐水组间差异无统计学意义($P = 0.964$)。见图2。

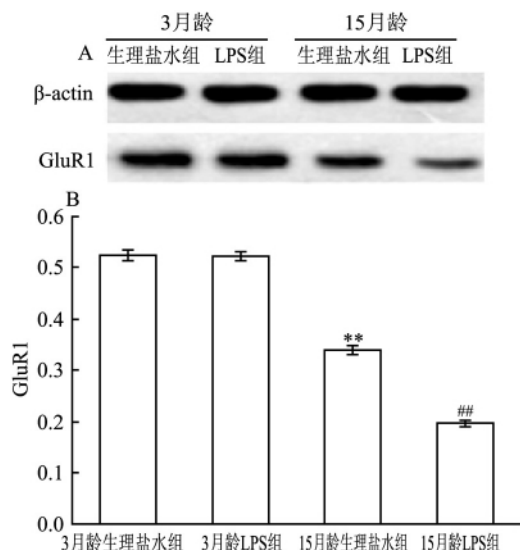


图2 Western Blot 检测小鼠海马 GluR1 的表达

与3月龄生理盐水组比较: ** $P < 0.01$; 与15月龄生理盐水组比较: ## $P < 0.01$

2.3 海马 GluR1 水平与空间学习记忆能力的相关性 Pearson 相关分析表明,15月龄生理盐水组和LPS组海马 GluR1 水平均与游泳路程负相关($r = -0.853, P = 0.03$; $r = -0.919, P = 0.01$),与靶象限游泳路程百分比正相关($r = 0.968, P = 0.002$; $r = 0.906, P = 0.013$),而3月龄生理盐水组和LPS组 GluR1 水平均与游泳路程和靶象限的游泳路程百分比无相关性($P > 0.05$),见表1。

表1 海马 GluR1 水平与 Morris 水迷宫成绩的相关性

组别	水迷宫成绩	GluR1 $r(P$ 值)
3月龄生理盐水组	学习游泳路程	-0.439(0.384)
	记忆靶象限路程百分比	0.300(0.564)
3月龄 LPS 组	学习游泳路程	-0.081(0.878)
	记忆靶象限路程百分比	0.150(0.777)
15月龄生理盐水组	学习游泳路程	-0.853(0.030)
	记忆靶象限路程百分比	0.968(0.002)
15月龄 LPS 组	学习游泳路程	-0.919(0.010)
	记忆靶象限路程百分比	0.906(0.013)

3 讨论

众所周知,随着年龄的不断增长,人类和啮齿动物的各项生理机能都发生着退化性变化,而大脑区域的海马在衰老过程中尤其脆弱。海马的结构和功能完整性对正常的学习、记忆巩固和突触可塑性至关重要^[3]。研究^[4]表明衰老会导致海马相关性空间学习记忆减退,且母孕晚期炎症暴露会导致小鼠海马相关性空间记忆在中年早期出现减退^[5],如在

Morris 水迷宫定位航行期和空间探索期,13月龄的CD-1小鼠,LPS组的学习成绩和记忆成绩均显著低于生理盐水组。本实验表明,15月龄生理盐水组比3月龄生理盐水组的游泳路程延长($P = 0.014$),在靶象限的游泳路程百分比下降($P = 0.012$);15月龄LPS组比同龄生理盐水组的游泳路程延长($P = 0.011$),在靶象限的游泳路程百分比下降($P = 0.043$)。这表明CD-1小鼠发生了空间学习记忆损害且母孕晚期炎症刺激会加速其损害,与既往的研究相一致^[6]。

成人疾病胎源学说认为生命早期暴露不良因素,尤其是胚胎期会造成胎儿组织器官发生永久性“程序化改变”,使得个体成年后对外界不良因素(如应激、炎症、衰老等)抵抗力降低,增加了个体对许多慢性疾病的易感性如老年痴呆症、糖尿病、高血压等^[7]。炎症感染是母体孕期遭受不良因素最常见的现象之一。LPS是实验动物模型中经典的炎症刺激剂,孕晚期母鼠暴露LPS可模拟小鼠生命早期遭受炎症刺激^[8]。前期实验室研究证明低剂量LPS的母体暴露不会导致子鼠死亡或发育异常,但会导致小鼠提前出现学习和记忆能力减退^[9]。突触后膜上AMPA受体是离子型门控通道受体,其数量和亚单位组成决定了中枢神经系统中谷氨酸能信号传递的快慢,同时也调控突触可塑性的表达。在海马区,90%的AMPA受体复合物由GluR1/R2或GluR2/R3异构体组成,其中CA1锥体神经元突触AMPA受体近80%由GluR1/R2异构体组成^[11-12]。目前有研究^[13]结果表明,母代睡眠剥夺(MSD)诱导的突触后AMPA内吞作用,导致LTP受损和LTD增加,海马突触可塑性受损,从而破坏后代的情绪和认知功能。而AMPA内吞抑制剂可以拮抗MSD诱导的AMPA内吞作用,从而恢复正常突触可塑性,减少后代行为障碍和改善其认知功能^[13]。含GluR1的AMPA受体在海马突触可塑性、学习和记忆中起着重要的作用^[14]。研究^[14]结果表明,IL-1 β 减少AMPA受体亚基GluR1磷酸化和GluR1的表面表达,影响记忆再巩固过程。本研究表明15月龄生理盐水组较3月龄生理盐水组海马GluR1水平下降($P < 0.01$),15月龄LPS组较同龄生理盐水组海马GluR1水平下降($P < 0.01$),表明衰老会导致海马GluR1水平下降,炎症刺激会加速其下降水平。

Pearson 相关分析表明,15月龄生理盐水组和LPS组海马GluR1水平与学习期游泳路程呈负相关,记忆期靶象限的游泳路程百分比呈正相关。而

3 月龄生理盐水组和 LPS 组学习期游泳路程和记忆靶象限的游泳路程百分比与小鼠海马 GluR1 水平无相关性。这些结果提示海马 GluR1 水平的降低可能与海马依赖性的空间学习记忆能力损害有关,其机制可能是与海马突触传递和突触可塑性的形成损害有关^[13]。

综上,孕晚期母体炎症暴露会加速子代海马 GluR1 含量下降及空间学习记忆损害。但该实验仅采用蛋白质免疫印迹实验,方法单一,其具体机制还有待进一步探究。

参考文献

- [1] Zeng Y, Zhang J, Zhu Y, et al. Triphenylolide improves cognitive deficits by reducing amyloid β and upregulating synapse-related proteins in a transgenic model of Alzheimer's Disease [J]. *J Neurochem*, 2015, 133(1): 38–52.
- [2] Binti Mohd Yusuf Yeo N A, Muthuraju S, Wong J H, et al. Hippocampal amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid GluA1 (AMPA GluA1) receptors subunit involves in learning and memory improvement following treatment with *Centella asiatica* extract in adolescent rats [J]. *Brain Behav*, 2018, 8(9): e01093.
- [3] Wong J H, Muthuraju S, Reza F, et al. Differential expression of entorhinal cortex and hippocampal subfields α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors enhanced learning and memory of rats following administration of *Centella asiatica* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 168–80.
- [4] Li X W, Cao L, Wang F, et al. Maternal inflammation linearly exacerbates offspring age-related changes of spatial learning and memory, and neurobiology until senescence [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 306: 178–96.
- [5] Geinisman Y, Detoledo-Morrell L, Morrell F, et al. Hippocampal

- markers of age-related memory dysfunction: Behavioral, electrophysiological and morphological perspectives [J]. *Prog Neurobiol*, 1995, 45(3): 223–52.
- [6] 吴永芳,徐 劲,张折折,等.中老年 CD-1 小鼠海马 Staufen 蛋白含量改变及其与认知功能减退的相关性研究 [J]. *安徽农业大学学报*, 2019, 46(2): 219–223.
- [7] 陶 飞,冯 寅,田冬梅,等.胚胎晚期暴露 LPS 对中年 CD-1 小鼠空间学习记忆能力的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2010, 45(4): 451–4.
- [8] Yang Q G, Chen G H, Wang F, et al. Hippocampal synaptotagmin-4 is correlated with impaired spatial Learning and memory in SAMP8 mice [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 607: 7–12.
- [9] Ross M G, Desai M. Fetal origins of adult disease [J]. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2011, 41(6): 158–76.
- [10] Golan H, Stilman M, Lev V, et al. Normal aging of offspring mice of mothers with induced inflammation during pregnancy [J]. *Neuroscience*, 2006, 141(4): 1909–18.
- [11] Shepherd J D. Memory, plasticity and sleep – a role for calcium permeable AMPA receptors? [J]. *Front Mol Neurosci*, 2012, 5: 49.
- [12] Lin D T, Makino Y, Sharma K, et al. Regulation of AMPA receptor extrasynaptic insertion by 4.1N, phosphorylation and palmitoylation [J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(7): 879–87.
- [13] Yu Y, Huang Z, Dai C, et al. Facilitated AMPAR endocytosis causally contributes to the maternal sleep deprivation-induced impairments of synaptic plasticity and cognition in the offspring rats [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 133: 155–62.
- [14] Machado I, Schiöth H B, Lasaga M, et al. Interleukin-1 β reduces GluA1 phosphorylation and its surface expression during memory reconsolidation and α -melanocyte-stimulating hormone can modulate these effects [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 128: 314–23.
- [15] Park M. AMPA receptor trafficking for postsynaptic potentiation [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 361.

Effect of prenatal inflammation on hippocampal glutamate receptor 1 level in the middle-aged mice and the correlation with cognitive function impairment

Sun Shiyu, Ge Hehua, Zhuang Zhanqiang, et al

(*Dept of Neurology, Sleep Disorders, The First Affiliated Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu 238000*)

Abstract Objective To investigate the changes of age-related hippocampal glutamate receptor 1 level and its correlation with spatial learning and memory ability in CD-1 mice exposed to inflammation during late pregnancy. **Methods** Maternal mice were intraperitoneally injected with lipopolysaccharide (LPS, 50 μ g/kg) or normal saline at days 15–17 of pregnancy. Their offspring were treated as LPS group and normal saline group, and completed Morris water maze at the age of 3 months and 15 months respectively. The level of GluR1 was detected by Western blotting. **Results** The 15-month normal saline group (compared to the 3-month normal saline group) and the 15-month LPS group (compared to 15-month normal saline group) had longer swimming distance and lower swimming distance percentage in the target quadrant (all $P < 0.05$) in the Morris water maze, with statistical significance and

网络出版时间: 2020-4-7 16:47 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20200403.1821.003.html>

雷公藤甲素通过抑制细胞色素 P450 3A4 酶增强肝损伤研究

杨新华^{1,2}, 夏宏光¹, 金涌¹

摘要 目的 研究雷公藤甲素诱导细胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 表达下调在其引发肝损伤中的作用。方法 将 L-02 细胞和 C57BL/6 雄性小鼠随机分为 4 组,分别为正常组(C)、雷公藤甲素(TP)组、雷公藤甲素(TP)+卡马西平(CBZ)组、雷公藤甲素(TP)+氨氯地平(AML)组,24 h 后收集培养基,C57BL/6 雄性小鼠 2 周后安乐死,取血和肝脏。流式细胞仪观察用药后各组细胞的凋亡率,小鼠肝脏进行组织染色观察肝细胞损伤情况。试剂盒检测细胞上清液和小鼠血清的丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase,ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase,AST)。通过 Western blot 法和 RT-PCR 法检测细胞和小鼠肝脏 CYP3A4 的 mRNA 和蛋白表达水平,应用高效液相色谱法检测细胞培养基中和小鼠血清中雷公藤甲素的含量。结果 流式细胞仪检测的细胞凋亡结果和小鼠肝脏病理照片结果显示,TP 组明显比 C 组严重,加入 P450 3A4 诱导剂的 TP+CBZ 组则明显减轻,而加入 P450 3A4 抑制剂的 TP+AML 组的细胞进一步加剧。体内 ALT 和 AST 检测结果显示,TP 组明显高于 C 组,TP+CBZ 组则明显降低,TP+AML 组进一步增加。Western blot 法和 RT-PCR 结果显示,TP 组 CYP3A4 表达量明显低于 C 组,TP+CBZ 组的 CYP3A4 表达量则明显升高,TP+AML 组的 CYP3A4 表达量更低。高效液相色谱法检测结果显示,TP+CBZ 组中 TP 的含量低于 TP 组,而 TP+AML 组中 TP 的含量则相反。结论 TP 通过抑制其主要代谢酶 CYP3A4 来减慢自身代谢,可能是其产生肝损伤的机制之一。

关键词 L-02 细胞; 雷公藤甲素; 细胞色素 P450 3A4; 卡马

西平; 氨氯地平; 肝脏

中图分类号 R 657.3; R 977.3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2020)04-0496-07

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.04.003

雷公藤(tripterygium wilfordii hook f, TWHF) 是一种藤本植物, TWHF 的粗提物已被广泛用作治疗自身免疫性疾病和炎症性疾病的处方^[1], 如类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、IgA 肾病、狼疮性肾炎、肾小管间质性肾炎、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE) 并对组织和器官移植有益^[2]。雷公藤甲素(triptolide, TP) 又称雷公藤内酯醇, 是从 TWHF 的粗提取物中分离的复合三环氧化物二萜。作为 TWHF 的主要生物活性成分之一, 它在体外和体内均具有独特的生物活性。然而在 TP 达到其临床潜力之前, 仍然需要克服众多问题, 如水溶性差、治疗窗口狭窄和多器官毒性(包括损害消化系统、泌尿生殖系统、血液循环系统以及骨髓)。长期使用可导致严重的不良事件, 如肝肿大、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST) 升高等^[3]。目前 TP 诱发肝脏损伤的确切作用机制尚不明确。细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450) 是一组结构和功能相关的超家族基因编码的同工酶, 主要存在于生物体的内质网内, 是混合功能氧化酶中最重要的一种酶系^[4]。CYP3A 酶有 3A4、3A5、3A7 和 3A43 4 个亚型^[5], 成人 CYP3A 酶分别占肝脏和小肠总 P450 酶的 40% 和 80%, 以 3A4 为主^[6]。CYP3A 酶参与机体内源性物质和外源性物质的生物转化, 在调节机体与外环境的相互作用以及保持机体内环境稳态中发挥重要作用^[7]。CYP3A 酶活

2019-12-20 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金(编号: 1808085MH284)

作者单位: ¹安徽医科大学药学院, 合肥 230032

²合肥市第八人民医院药剂科, 合肥 238000

作者简介: 杨新华, 男, 硕士研究生;

金涌, 男, 教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: jinyong@ahmuina.edu.cn

lower hippocampal GluR1 levels (all $P < 0.01$). The difference had statistical significance. Correlation analysis showed that only the hippocampal level of GluR1 in the 15-month mice negatively correlated with swimming distance and positively correlated with the percentage of swimming distance in target quadrant. **Conclusion** The results suggest that the middle-aged CD-1 mice decrease GluR1 content of hippocampus which correlates with impaired ability of spatial learning and memory, and maternal exposure to inflammation in the late pregnancy accelerate this change.

Key words aging; lipopolysaccharide; learning and memory; glutamate receptor 1