

# 开心散对四种动物模型记忆功能的影响\*

卞慧敏,郭海英,黄玉芳,刘 涛,刘学风

(南京中医药大学,南京 210029)

中图分类号:R285.5 文献标识码:D 文章编号:1005-9903(1999)05-0051-03

开心散乃古代医籍《备急千金要方》所记载的益智类方剂之一,我们通过整理大量的古方发现,许多益智类方剂都是在此基础上加减而成。因此我们就以开心散为基本方,通过动物实验,观察其对不同模型动物记忆功能的影响。

## 1 材料与方

**1.1 动物** SD大鼠,体重180~230g,雌雄不拘;18月龄大鼠,体重480~620g,全雄性,均购自南京医科大学实验动物中心;ICR小鼠,体重18~22g,雌性30只,雄性130只,由本院实验动物中心提供。

**1.2 药物** 开心散由人参10g 远志10g 菖蒲10g 茯苓20g组成,经水提醇提、浓缩、低温减压干燥等,最后制成粉剂。脑复康研碎过80目筛,临用时配成适当的浓度。小剂量0.1g/kg、大剂量0.3g/kg、脑复康0.32g/kg、正常对照组和模型对照组均给以等容积蒸馏水灌胃。

**1.3 实验方法** 利用Y型电迷宫(MG—2迷宫刺激器,江苏省张家港市生物医学仪器厂)和Y型水迷宫,参照文献[1]方法进行训练。

**1.3.1 东莨菪碱记忆障碍模型复制<sup>[1]</sup>** 雄性小鼠,腹腔注射东莨菪碱(E. Merck, Darmstadt 612-K2102201)5mg/kg,复制记忆获得障碍模型,15min后测定记忆功能(Y型电迷宫测试15次)。

**1.3.2 乙醇记忆障碍模型<sup>[1]</sup>** 小鼠雌雄各半,灌胃给以40%的乙醇0.1ml/10g,0.5h后测试记忆功能(Y型电迷宫测试10次)。

以上两项均在给药1周后进行,模型组灌胃给以蒸馏水,正常对照组仅给以蒸馏水,不施以造模因素。

**1.3.3 老年大鼠记忆力的测定** 18月龄大鼠先喂养2月,第3个月开始灌胃给药,1个月后进行训练和测试(Y型电迷宫测试15次)。老年组和6月龄组大鼠灌胃给以蒸馏水。

**1.3.4 AlCl<sub>3</sub>拟痴呆模型<sup>[2]</sup>** 每日每只小鼠灌胃AlCl<sub>3</sub>4mg,给药组同时灌胃给药,正常对照组只灌给蒸馏水,不灌AlCl<sub>3</sub>,3个月后进行记忆训练和测试(Y型电迷宫测试15次,Y型水迷宫每天测试10次)。

本文实验数据均采用F检验和SNK法进行两两比较。

## 2 实验结果

**2.1 对东莨菪碱所致记忆获得障碍大鼠记忆力的影响** 实验结果表明造模后大鼠记忆力明显下降,与正常对照组比较差异非常显著;各给药组均能提高模型大鼠的记忆能力,使之接近造模前水平,与模型组比较差异均有高度显著性,但两个剂量组之间没有明显差异(见表1)。

**2.2 对乙醇所致记忆再现障碍小鼠记忆力的影响** 造模后小鼠记忆力明显下降,表现为电迷宫正确次数减少,自身前后以及与对照组比较,差异均有高度显著性。给药组能够提高模型动物的记忆力,正确次数明显增加,

\* 基金项目:江苏省教育委员会自然科学基金资助项目(94062)

接近正常对照组水平,与模型组比较差异有高度显著性(见表2)。

表1 对东莨菪碱所致记忆获得障碍大鼠(电迷宫)记忆力的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (g/kg)	动物 数	正确次数		正确率(%)	
			造模前	造模后	造模前	造模后
正常组	等容积	6	9.8±1.9	12.5±1.2**	65.6±12.9	83.3±8.2**
模型组	等容积	8	10.0±1.9	6.3±2.5 <sup>#</sup>	66.7±12.3	41.7±16.6 <sup>#</sup>
开心散	0.10	9	11.4±2.6	10.1±2.9*	76.3±17.0	67.4±19.3*
	0.30	9	10.4±1.9	11.0±2.0**	69.6±12.5	73.3±13.3**
脑复康	0.32	9	9.3±2.1	9.3±2.6*	62.2±14.1	62.2±17.3*

与模型组组比较 \*P<0.05, \*\*P<0.01;自身前后比较 <sup>#</sup>P<0.05, <sup>#</sup>#P<0.01(下同)

表2 开心散对乙醇所致记忆再现障碍小鼠(电迷宫)记忆力的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (g/kg)	动物 数	正确次数	
			造模前	造模后
正常组	等容积	6	6.0±1.3	7.4±1.7**
模型组	等容积	8	6.1±1.4	4.9±1.9 <sup>#</sup>
开心散	0.10	9	6.2±1.3	6.9±1.8**
	0.30	9	6.5±1.7	7.4±0.9**
脑复康	0.32	9	7.0±1.3	7.2±1.7**

2.3 开心散对老年大鼠记忆力的影响 实验结果表明老年大鼠记忆力明显下降,正确次数最少,正确率最低,跑至安全区所用时间最长,与6月龄组比较差异有显著性;各给药组均能提高老年大鼠的记忆能力,缩短跑至安全区所用时间,与老年组比较均有显著性差异,与6月龄组比较无显著性差异(见表3)。

表3 开心散对老年大鼠(电迷宫)记忆能力的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (g/kg)	动物 数	正确次数	正确率 (%)	跑至安全区 所用时间(s)
6月龄组	等容积	9	10.4±1.1*	69.6±7.5*	8.4±1.4**
老年组	等容积	10	9.0±1.6	60.0±10.9	11.4±2.6
开心散	0.10	10	11.0±2.1*	73.3±14.1*	9.5±1.6
	0.30	10	11.5±1.6**	76.7±10.5**	8.4±1.6**
脑复康	0.32	10	10.8±1.7*	72.0±11.3*	9.2±1.5*

2.4 开心散对 AlCl<sub>3</sub> 模型小鼠电迷宫及水

迷宫记忆能力的影响 小鼠应用 AlCl<sub>3</sub> 后记忆能力明显减低,表现在电迷宫内正确次数减少,准确率降低,与对照组比较有非常显著性差异;各给药组则能明显增加正确次数,提高准确率,与模型组比较存在非常显著性差异。用水迷宫连续5d对小鼠记忆能力进行测定,结果模型组正确次数最少,特别在第4、5d,其正确次数最低,与正常对照组及大剂量组比较存在显著性差异,但各用药组之间无显著性差异(见表4、5)。

表4 开心散对 AlCl<sub>3</sub> 模型小鼠(电迷宫)记忆能力的影响( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

组别	剂量 (g/kg)	正确次数	正确率 (%)
正常对照组	等容积	12.9±2.4**	64.6±11.9**
AlCl <sub>3</sub>	等容积	8.9±2.1	44.6±10.3
开心散	0.13	12.4±2.5**	62.1±12.3**
	0.39	12.5±1.5**	62.5±7.2**
脑复康	0.47	12.4±1.7**	62.1±8.4**

### 3 讨论

乙酰胆碱是进行及维持高级神经功能的一种重要介质,与记忆、思维和智能状况密切相关。抗胆碱药对学习、记忆过程有阻抑作用;拟胆碱药、胆碱酯酶抑制剂则有促进作用<sup>[3]</sup>。实验表明M胆碱受体阻断剂东莨菪碱在5mg/kg剂量下可导致大鼠记忆力明显下降,开心散则能够对抗这种作用,明显改善模型大鼠的记忆能力;因此我们认为开心散改

善记忆力的作用机理可能与调节胆碱能神经的活动有关。

表5 开心散对  $AlCl_3$  模型小鼠(水迷宫)记忆能力的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (g/kg)	正确次数				
		1d	2d	3d	4d	5d
正常对照组	等容积	5.9±0.9	7.3±1.2	7.3±1.3	8.2±1.4*	8.6±1.2*
$AlCl_3$	等容积	4.7±1.6	6.1±1.3	6.1±1.3	6.6±1.5	7.1±1.6
开心散	0.13	5.6±0.8	6.9±1.0	6.7±0.9	7.7±1.1	8.3±0.8
	0.39	4.9±0.9	6.9±1.0	7.5±1.3	8.3±1.1*	8.8±1.0*
脑复康	0.47	5.3±0.9	6.6±0.9	6.4±0.7	7.0±0.9	8.3±0.9

海马的长时程增强(LTP)效应被认为是神经突触传递的一种可塑形式,从而构成了学习记忆生理过程的细胞学基础<sup>[4]</sup>。记忆的再现可能与激活某种突触后临界兴奋状态有关,乙醇所致的记忆再现障碍与LTP的诱生抑制相关,开心散改善乙醇所致记忆再现障碍模型小鼠记忆能力的作用,可能与其诱发LTP,作用于海马的突触传递过程有关。

一般认为老年人的认知功能随年龄的增长而下降,严重者呈痴呆状态。有人用D-半乳糖血症造成拟痴呆模型,发现这种模型动物的学习记忆能力均明显下降;另有人研究发现大鼠的长时记忆随年龄增长有不同的变化,10月龄大鼠能很快回忆起先前学习过的所有操作行为程序,而19月龄老年鼠只能回忆起相对简单的操作行为程序,对较为复杂的程序则容易遗忘<sup>[5]</sup>。另有实验证明自然衰老大鼠的大脑皮层、海马、纹状体中的  $M_1$  受体平均密度显著低于青年对照组<sup>[6]</sup>,多数学者认为这种变化与衰老时脑功能障碍有密切关系。我们的实验表明21月龄老年鼠的记忆能力明显下降,而开心散则能够提高老年大鼠的记忆能力,使之恢复到青年鼠的水平。开心散增强老年大鼠记忆力的作用是否与脑M受体有关,有待进一步研究。

文献报导铝对神经组织有毒性作用<sup>[7]</sup>,在脑组织内,铝主要沉积在细胞核内、神经缠结内、老年斑内及溶酶体内。铝可以破坏血脑屏障及改变脑细胞内溶酶体活性。所以铝是

一种神经毒素,可能是导致AD的病因之一<sup>[8]</sup>。我们利用  $AlCl_3$  复制的小鼠模型显示记忆能力明显下降,开心散则能够防止这种记忆力的降低,使之恢复到正常水平。

参考文献:

- [1] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991. 171
- [2] 吴子明, 彭建龙. 益智灵对实验性老年痴呆病理模型的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(10): 622
- [3] 韩怡凡, 陈先瑜. 中枢胆碱能递质系统与学习记忆的关系[J]. 生理科学进展, 1983, 14: 216
- [4] Bliss TVP, Collingridge GL. A synaptic model of memory: longterm potentiation in the hippocampus[J]. Nature, 1993, 316: 31
- [5] 刘莘, M. Bornhansen, H. Greim. 年龄增长对大鼠操作行为的影响[J]. 中华老年医学杂志, 1997, 16(1): 12
- [6] 胡雅儿, 石瑞如, 易宁育. 用放射自显影技术研究黄芪对老年大鼠脑  $M_1$  胆碱受体的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 1997, 3(6): 13
- [7] Gonda Z, Lehotzky K, Mikl si A; Neurotoxicity induced by prenatal aluminum exposure in rats[J]. Neurotoxicology, 1996, 7(2): 459
- [8] Melachlan DR, Lukiw WJ, Kruck TP, et al. New evidence for an active role of aluminum in Alzheimer's disease[J]. Can J Neurd Sci, 1989, 16: 490

(收稿日期: 1998-08-21)