

小儿黄龙颗粒对记忆障碍模型小鼠学习记忆功能的影响

吕珊珊, 唐桂英, 杨超, 周年华, 陈成, 陈晓雪, 陈犁, 谯志文*
(重庆希尔安药业有限公司, 重庆 401121)

[摘要] **目的:**观察小儿黄龙颗粒对记忆获得障碍模型、记忆巩固不良模型及记忆再现缺失模型小鼠学习记忆功能的影响。**方法:**采用跳台法和避暗法观察小儿黄龙颗粒对东莨菪碱、利血平、氯霉素和乙醇分别造成记忆障碍模型小鼠学习记忆能力的影响。**结果:**小儿黄龙颗粒高、中剂量能延长东莨菪碱造模小鼠、利血平造模小鼠、氯霉素造模小鼠、乙醇造模小鼠的潜伏期,减少错误次数,降低错误率,具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**小儿黄龙颗粒对记忆获得障碍模型、记忆巩固不良模型及记忆再现缺失模型小鼠的学习记忆功能有改善作用,能促进和巩固学习记忆,为临床用于改善 ADHD 患者的学习记忆功能提供了药理学依据。

[关键词] 小儿黄龙颗粒; 记忆获得障碍; 记忆巩固不良; 记忆再现缺失

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)14-0172-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014140172

The Improving Effect of Pediatric Huanglong Granule on Mouse Models with Memory Dysfunction

LV Shan-shan, TANG Gui-ying, YANG Chao, ZHOU Nian-hua, CHEN Cheng,
CHEN Xiao-xue, CHEN Li, QIAO Zhi-wen*
(Chongqing Healn Pharmaceutical Co., Ltd, Chongqing 401121, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Pediatric Huanglong granule on the mouse models of

[收稿日期] 20131217(008)

[第一作者] 吕珊珊,本科,从事药学研究,Tel:13908327566,E-mail:33657849@qq.com

[通讯作者] * 谯志文,本科,从事中药学研究,Tel:023-67893740

- [7] 王雯,陈森洲,王险峰,等. HIF-1 α 、VEGF 在 CIA 大鼠模型中的表达与意义[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(6):563.
- [8] Clavel G, Bessis N, Lemeiter D, et al. Angiogenesis markers (VEGF, soluble receptor of VEGF and angiopoietin-1) in very early arthritis and their association with inflammation and joint destruction[J]. Clin Immunol, 2007, 124(2):158.
- [9] Fukae J, Isobe M, Kitano A, et al. Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis; time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in each finger joint [J]. Rheumatology (Oxford), 2013, 52(3):523.
- [10] Thairu N, Kiriakidis S, Dawson P, et al. Angiogenesis as a therapeutic target in arthritis in 2011; learning the lessons of the colorectal cancer experience [J]. Angiogenesis, 2011, 14(3):223.
- [11] Schroeder M, Viezens L, Fuhrhop I, et al. Angiogenic growth factors in rheumatoid arthritis [J]. Rheumatol Int, 2013, 33(2):523.
- [12] Raatz Y, Ibrahim S, Feldmann M, et al. Gene expression profiling and functional analysis of angiogenic markers in murine collagen induced arthritis [J]. Arthritis Research Therapy, 2012, 14:R169.
- [13] Hashiramoto A, Sakai C, Yoshida K, et al. Angiopoietin 1 directly induces destruction of the rheumatoid joint by cooperative, but independent, signaling via ERK/MAPK and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt [J]. Arthritis Rheumatology, 2007, 56:2170.

[责任编辑 聂淑琴]

memory acquisition impairment, memory consolidation impairment and memory recurrence impairment. **Method:** Using scopolamine and reserpine to induce mouse model of memory acquisition impairment respectively, chloramphenicol to induce mouse model of memory consolidation impairment, ethanol to induce mouse model of memory recurrence impairment; the learning and memory ability of model mice is measured by step-down test and dark avoidance test. **Result:** Pediatric Huanglong granule can improve the memory acquisition impairment of model mice induced by scopolamine and reserpine respectively, the memory consolidation impairment of model mice induced by chloramphenicol and the memory recurrence impairment of model mice induced by ethanol. **Conclusion:** Pediatric Huanglong granule can improve the the learning and memory ability of model mice with memory acquisition impairment, memory consolidation impairment, memory recurrence impairment. It provides pharmacological basis for improving the learning and memory ability of people with ADHD by Pediatric Huanglong granule in clinical.

[**Key words**] Pediatric Huanglong granule; memory acquisition impairment; memory consolidation impairment; memory recurrence impairment

注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 是常见的一种儿童心理和行为障碍,其临床表现为与年龄不相称的注意力不集中和不分场合的过度活动、情绪冲动,并可伴有认知障碍和学习困难^[1],近年来研究显示 ADHD 如果在儿童阶段治疗不及时可发展至成人阶段,从而导致成人 ADHD 患者在工作记忆方面存在缺陷^[2],Frazier 等的分析结果表明,与正常儿童相比,ADHD 儿童的 IQ 相对低 9 分^[3]。因此,在治疗 ADHD 的同时,改善 ADHD 患者的学习记忆功能显得非常重要。

小儿黄龙颗粒是国家食品药品监督管理局批准的治疗 ADHD 的六类中药新药,由熟地黄、白芍、麦冬、知母、五味子、煅龙骨、煅牡蛎、党参、石菖蒲、远志、桔梗 11 味中药组成,熟地黄、白芍、麦冬、知母、五味子、煅龙骨、煅牡蛎滋阴补肾,平肝潜阳,安神定志;石菖蒲、远志、党参化湿开胃,开窍豁痰,醒神益智;桔梗起调理全身气机之作用,全方共奏滋阴潜阳、安神定志、开窍启闭、醒神益智之功。本方主治 ADHD 中医辨证属阴虚阳亢证者,症见多动不宁、神思涣散、多言多语、性急易怒、盗汗、口干咽燥、手足心热、失眠多梦等。ADHD 患者常伴学习记忆障碍,影响患者学习、工作、生活和身心健康^[5]。

本实验观察了小儿黄龙颗粒对记忆获得障碍模型、记忆巩固不良模型及记忆再现缺失模型小鼠学习记忆功能的影响。为临床用于改善 ADHD 患者的学习记忆功能提供了药理学依据。

1 材料

1.1 动物 昆明种小白鼠,体重 18~22 g,雌雄各半,由湖北省医学科学院动物中心提供,合格证号:

鄂医动管证字 012 号。

1.2 试药 小儿黄龙颗粒由重庆希尔安药业提供(批号 950222)。脑复康片(湖北宜昌制药厂生产,批号 941203),利血平注射液(上海医科大学红旗制药厂生产,批号 940101),氢溴酸东莨菪碱注射液(广东侨光制药厂生产,批号 941019-6),氯霉素注射液(武汉滨湖制药厂生产,批号 950226),无水乙醇(湖北宜昌制药厂生产,批号 910426-1)。

1.3 仪器 WX-2 型小鼠跳台仪(中国医学科学院药物研究所生产),WX-5 型小鼠条件反射电刺激明暗仪(中国医学科学院药物研究所生产)。

2 方法

2.1 学习记忆实验采用跳台法和避暗法 跳台法^[4]:将小鼠放入 WX-2 型小鼠跳台仪内,先适应 3 min,然后立即通电,动物从平台上跳至铜栅上受到电击为错误。记录第一次从平台上跳下受电击的潜伏期、5 min 内错误次数和受电击的错误动物数,并计算后者的错误百分数。

避暗法^[4]:将小鼠背向洞口放入 WX-5 型小鼠条件反射明暗仪的明室,小鼠一进入暗室受到电击为错误。观察记录动物第一次进入暗室的潜伏期,5 min 内进入暗室的错误次数和受电击的错误动物数,并计算后者的错误百分率。

2.2 对东莨菪碱造成小鼠记忆获得障碍的影响 跳台法和避暗法分别各取小鼠 60 只,随机分成 6 组,每组 10 只,两个方法下分组均为:①正常对照组,②东莨菪碱造模组,③,④,⑤分别为小儿黄龙颗粒低(3.75 g·kg⁻¹)、中(7.5 g·kg⁻¹)、高(15 g·kg⁻¹)剂量组,⑥脑复康片阳性对照组。①,②组小鼠 ig 生理盐水 20 mL·kg⁻¹,③~⑤组小鼠分别 ig

小儿黄龙颗粒 3.75, 7.5, 15 g·kg⁻¹, ⑥组小鼠 ig 脑复康片 0.2 g·kg⁻¹ (跳台法)、0.8 g·kg⁻¹ (避暗法), 各组 ig 均为每天 1 次, 连续 ig 7 d; 于末次给药后 1 h, ②~⑥组小鼠 ip 东莨菪碱 1 mg·kg⁻¹ (跳台法)、3 mg·kg⁻¹ (避暗法), ①组小鼠 ip 等容量生理盐水, 15 min 后对跳台法实验小鼠进行跳台训练, 对避暗法实验小鼠进行避暗训练, 均于 24 h 后测验记忆成绩。

2.3 对利血平造成小鼠记忆获得障碍的影响 跳台法和避暗法分别各取小鼠 60 只, 随机分成 6 组, 每组 10 只, 两个方法下分组均为: ①正常对照组, ②利血平造模组, ③, ④, ⑤分别为小儿黄龙颗粒低 3.75 g·kg⁻¹、中 7.5 g·kg⁻¹、高 15 g·kg⁻¹ 剂量组, ⑥脑复康片阳性对照组。①, ②组小鼠 ig 生理盐水 20 mL·kg⁻¹, ③~⑤组小鼠分别 ig 小儿黄龙颗粒 3.75, 7.5, 15 g·kg⁻¹, ⑥组小鼠 ig 脑复康片 0.2 g·kg⁻¹ (跳台法)、0.8 g·kg⁻¹ (避暗法), 各组 ig 均为每天 1 次, 连续 ig 7 d; 于末次给药后 1 h, ②~⑥组小鼠 ih 利血平 0.5 mg·kg⁻¹ (跳台法)、0.125 mg·kg⁻¹ (避暗法), ①组小鼠 ih 等容量生理盐水, 60 min 后对跳台法实验小鼠进行跳台训练, 对避暗法实验小鼠进行避暗训练, 均于 24 h 后测验记忆成绩。

2.4 对氯霉素造成记忆巩固不良的影响 跳台法和避暗法分别各取小鼠 60 只, 随机分成 6 组, 每组 10 只, 两个方法下分组均为: ①正常对照组, ②氯霉素造模组, ③, ④, ⑤分别为小儿黄龙颗粒低 3.75 g·kg⁻¹、中 7.5 g·kg⁻¹、高 15 g·kg⁻¹ 剂量组, ⑥脑复康片阳性对照组。①, ②组小鼠 ig 生理盐水 20 mL·kg⁻¹, ③~⑤组小鼠分别 ig 小儿黄龙颗粒 3.75, 7.5, 15 g·kg⁻¹, ⑥组小鼠 ig 脑复康片 0.2 g·kg⁻¹ (跳台法)、0.8 g·kg⁻¹ (避暗法), 各组 ig 均为每天 1 次, 连续 ig 7 d; 于末次给药后 1 h, 分别对跳台法实验小鼠进行跳台训练, 对避暗法实验小鼠进行避暗

训练, 两种测试方法下②~⑥组小鼠立即 ip 氯霉素 0.2 g·kg⁻¹, (1)组小鼠 ip 等量生理盐水, 均于 24 h 后测验记忆成绩。

2.5 对乙醇引起记忆再现缺失的影响 跳台法和避暗法分别各取昆明种小鼠 60 只, 随机分成 6 组, 每组 10 只, 两个方法下分组均为: ①正常对照组, ②40% 乙醇造模组, ③, ④, ⑤分别为小儿黄龙颗粒低 3.75 g·kg⁻¹、中 7.5 g·kg⁻¹、高 15 g·kg⁻¹ 剂量组, ⑥脑复康片阳性对照组。①, ②组小鼠 ig 生理盐水 20 mL·kg⁻¹, ③~⑤组小鼠分别 ig 小儿黄龙颗粒 3.75, 7.5, 15 g·kg⁻¹, (6)组小鼠 ig 脑复康片 0.2 g·kg⁻¹ (跳台法)、0.8 g·kg⁻¹ (避暗法), 各组 ig 均为每天 1 次, 连续 ig 7 d; 于末次给药后 1 h, 分别对跳台法实验小鼠进行跳台训练, 对避暗法实验小鼠进行避暗训练, 训练结束后 24 h, 在测验前 30 min, 两种测试方法下②~⑥组小鼠 ig 40% 乙醇 10 mL·kg⁻¹, ①组小鼠 ig 等容量生理盐水, 然后测验记忆成绩。

2.6 统计学方法 应用 SPSS 16.0 软件建立数据库, 计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析及两两比较, $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对东莨菪碱造成小鼠记忆获得障碍的影响 东莨菪碱造模组小鼠与正常对照组比较, 错误次数明显增多, 潜伏期显著缩短, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 表明东莨菪碱可引起小鼠记忆获得障碍。跳台法、避暗法均显示: 小儿黄龙颗粒高、中剂量组和脑复康片阳性对照组小鼠与东莨菪碱造模组比较, 小鼠潜伏期延长, 错误次数减少, 错误率降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明小儿黄龙颗粒高、中剂量能延长小鼠潜伏期, 减少错误次数, 降低错误率, 显示本品对东莨菪碱所致的记忆获得障碍有明显改善作用。见表 1, 2。

表 1 小儿黄龙颗粒对东莨菪碱造成小鼠记忆获得障碍的影响 (跳台法) ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	东莨菪碱/mg·kg ⁻¹	潜伏期/s	错误数/次/5 min	错误率/%
正常对照	-	-	284 ± 39 ²⁾	0.67 ± 0.30 ²⁾	21.50 ²⁾
模型	-	1	93 ± 68	4.40 ± 3.22	100.00
小儿黄龙颗粒	3.75	1	107 ± 86	3.20 ± 2.14	87.32
	7.5	1	190 ± 124 ¹⁾	1.10 ± 0.78 ¹⁾	50.15 ¹⁾
	15.0	1	233 ± 98 ²⁾	0.94 ± 0.62 ²⁾	38.60 ²⁾
脑复康片阳性对照	0.2	1	270 ± 74 ²⁾	0.72 ± 0.30 ²⁾	26.00 ²⁾

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 2~8 同)。

表2 小儿黄龙颗粒对东莨菪碱造成小鼠记忆获得障碍的影响(避暗法)($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	东莨菪碱/ $mg \cdot kg^{-1}$	潜伏期/s	错误数/次/5 min	错误率/%
正常对照	-	-	291 ± 34 ²⁾	0.07 ± 0.05 ²⁾	3.67 ²⁾
模型	-	3	206 ± 128	0.93 ± 0.60	53.00
小儿黄龙颗粒	3.75	3	211 ± 134	0.62 ± 0.45	32.15
	7.5	3	237 ± 67 ¹⁾	0.35 ± 0.13 ¹⁾	13.33 ¹⁾
	15.0	3	299 ± 51 ²⁾	0.26 ± 0.07 ²⁾	7.95 ²⁾
脑复康片阳性对照	0.8	3	300 ± 67 ²⁾	0.21 ± 0.13 ²⁾	5.92 ²⁾

3.2 对利血平造成小鼠记忆获得障碍的影响 利血平造模组小鼠与正常对照组比较,错误次数明显增多,潜伏期显著缩短,差异具有统计学意义($P < 0.01$),表明利血平可引起小鼠记忆获得障碍;跳台法、避暗法均显示:小儿黄龙颗粒高、中剂量组和脑复康片阳性对照组小鼠与利血平造模组小鼠比较,

错误次数和错误百分率减少,潜伏期明显延长,差异具有统计学意义($P < 0.05$),表明小儿黄龙颗粒高、中剂量组能延长小鼠潜伏期,减少错误次数,从而显示本品对利血平所致的小鼠记忆获得障碍有明显改善作用。见表3,4。

表3 小儿黄龙颗粒对利血平造成小鼠记忆获得障碍的影响(跳台法)($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	给药剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	利血平/ $mg \cdot kg^{-1}$	潜伏期/s	错误数/次/5 min	错误率/%
正常对照	-	-	263 ± 73 ²⁾	0.30 ± 0.18 ²⁾	17.30 ²⁾
模型	-	0.5	151 ± 65	2.73 ± 1.60	100.00
小儿黄龙颗粒	3.75	0.5	187 ± 81	2.20 ± 1.32	81.15
	7.5	0.5	253 ± 73 ²⁾	1.07 ± 0.58 ¹⁾	39.06 ¹⁾
	15.0	0.5	265 ± 86 ²⁾	0.79 ± 0.46 ²⁾	23.80 ²⁾
脑复康片阳性对照	0.2	0.5	279 ± 50 ²⁾	0.67 ± 0.21 ²⁾	20.47 ²⁾

表4 小儿黄龙颗粒对利血平造成小鼠记忆获得障碍的影响(避暗法)($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	给药剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	利血平/ $mg \cdot kg^{-1}$	潜伏期/s	错误数/次/5 min	错误率/%
正常对照	-	-	299 ± 48 ²⁾	0.07 ± 0.04 ²⁾	6.67 ²⁾
利血平造模	-	0.125	184 ± 120	0.63 ± 0.40	63.42
小儿黄龙颗粒	3.75	0.125	219 ± 163	0.47 ± 0.25	46.67
	7.5	0.125	297 ± 71 ²⁾	0.31 ± 0.08 ¹⁾	29.67 ¹⁾
	15.0	0.125	306 ± 57 ²⁾	0.18 ± 0.11 ²⁾	15.20 ²⁾
脑复康片阳性对照	0.8	0.125	291 ± 24 ²⁾	0.13 ± 0.09 ²⁾	13.53 ²⁾

造模组小鼠与正常对照组小鼠比较,错误次数和错误百分率均明显增高,潜伏期明显缩短,差异具有统计学意义($P < 0.05$),表明氯霉素可引起小鼠记忆巩固不良。跳台法和避暗法均显示:小儿黄龙颗粒高、中剂量组和脑复康片阳性对照组与氯霉素造模组比较,错误次数和错误百分率明显减少,潜伏期明显延长,差异具有统计学意义($P < 0.05$),表明小儿黄龙颗粒高、中剂量组能延长小鼠潜伏期,减少错误次数,降低错误率。实验结果表明:小儿黄龙颗粒对氯霉素造成小鼠记忆巩固不良有一定改善作用,但以跳台法更为敏感。见表5,6。

3.4 对乙醇引起记忆再现缺失的影响 乙醇造模组小鼠与正常对照组比较,错误次数和错误率均显著增高,潜伏期显著缩短,差异具有统计学意义($P < 0.01$),表明乙醇可引起小鼠记忆再现缺失。跳台法和避暗法均显示:小儿黄龙颗粒高、中剂量组和脑复康片阳性对照组与乙醇造模组比较,小鼠潜伏期明显延长,错误次数明显减少,错误率明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),表明小儿黄龙颗粒高、中剂量组能延长小鼠潜伏期,减少错误次数,降低错误率,显示本品对乙醇造成的记忆再现缺失有一定改善作用。见表7,8。

表 5 小儿黄龙颗粒对氯霉素造成小鼠记忆巩固不良的影响(跳台法)($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	给药剂量/g·kg ⁻¹	氯霉素/g·kg ⁻¹	潜伏期/s	错误数/次/5 min	错误率/%
正常对照	-	-	271 ± 73 ²⁾	0.40 ± 0.17 ²⁾	7.58 ²⁾
氯霉素造模	-	0.2	34 ± 9	4.80 ± 0.39	100.00
小儿黄龙颗粒	3.75	0.2	41 ± 17	4.20 ± 1.13	86.20
	7.5	0.2	109 ± 87 ¹⁾	2.25 ± 1.58 ¹⁾	49.88 ¹⁾
	15.0	0.2	172 ± 105 ²⁾	1.53 ± 1.14 ²⁾	31.68 ¹⁾
脑复康片阳性对照	0.2	0.2	221 ± 118 ²⁾	1.37 ± 1.06 ²⁾	27.34 ²⁾

表 6 小儿黄龙颗粒对氯霉素造成小鼠记忆巩固不良的影响(避暗法)($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	给药剂量/g·kg ⁻¹	氯霉素/g·kg ⁻¹	潜伏期/s	错误数/次/5 min	错误率/%
正常对照	-	-	296 ± 14 ²⁾	0.16 ± 0.07 ²⁾	8.47 ²⁾
氯霉素造模	-	0.2	228 ± 97	0.71 ± 0.40	42.60
小儿黄龙颗粒	3.75	0.2	235 ± 109	0.57 ± 0.35	33.18
	7.5	0.2	277 ± 51	0.46 ± 0.27 ¹⁾	26.67 ¹⁾
	15.0	0.2	295 ± 12 ¹⁾	0.25 ± 0.13 ²⁾	13.52 ¹⁾
脑复康片阳性对照	0.8	0.2	302 ± 47 ¹⁾	0.21 ± 0.07 ²⁾	12.60 ¹⁾

表 7 小儿黄龙颗粒对乙醇造成小鼠记忆再现缺失的影响(跳台法)($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	40%乙醇/mL·kg ⁻¹	潜伏期/s	错误数/次/5 min	错误率/%
正常对照	-	-	283 ± 30 ²⁾	0.67 ± 0.30 ²⁾	9.36 ²⁾
40%乙醇造模	-	10	14 ± 12	6.40 ± 3.03	100.00
小儿黄龙颗粒	3.75	10	25 ± 17	5.60 ± 3.25	85.20
	7.5	10	58 ± 31 ²⁾	2.56 ± 1.51 ¹⁾	43.00 ¹⁾
	15.0	10	164 ± 114 ²⁾	1.80 ± 1.57 ²⁾	27.13 ²⁾
脑复康片阳性对照	0.2	10	178 ± 115 ²⁾	1.77 ± 1.35 ²⁾	26.76 ²⁾

表 8 小儿黄龙颗粒对乙醇造成小鼠记忆再现缺失的影响(避暗法)($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	40%乙醇/mL·kg ⁻¹	潜伏期/s	错误数/次/5 min	错误率/%
正常对照	-	-	293 ± 24 ²⁾	0.26 ± 0.07 ²⁾	12.67 ²⁾
40%乙醇造模	-	10	196 ± 113	0.93 ± 0.68	64.25
小儿黄龙颗粒	3.75	10	227 ± 95	0.79 ± 0.50	52.26
	7.5	10	279 ± 41 ¹⁾	0.43 ± 0.25 ¹⁾	30.61 ¹⁾
	15.0	10	284 ± 39 ¹⁾	0.37 ± 0.21 ²⁾	23.58 ²⁾
脑复康片阳性对照	0.8	10	267 ± 62 ¹⁾	0.42 ± 0.29 ¹⁾	27.62 ¹⁾

4 讨论

小儿黄龙颗粒组方中熟地黄补血滋阴、益精填髓。现代药理研究表明,熟地黄对于 AlCl₃ 所致记忆障碍模型小鼠具有增强其学习记忆和空间记忆能力的作用,能减少模型动物跳台训练期、减少测验期错误次数并能延长测验期触电潜伏期,其作用机制可能与改善中枢胆碱能神经系统功能,降低脑内 Al³⁺ 含量,保护脑组织及维持脑内 Glu/GABA 的正常水平有关^[6]。崔瑛等^[7]采用谷氨酸单钠(MSG)毁损下丘脑弓状核模型作为肾阴虚学习记忆障碍模

型,通过跳台法, Mirrio 水迷宫法,放免法观察,结果表明熟地黄能明显改善 MSG 大鼠被动回避和空间记忆能力,抑制血浆皮质醇(CORT)含量和海马糖皮质激素受体(GRmRNA)表达,抑制基础体温升高,其机理与抑制血浆 CORT 含量和海马 GRmRNA 表达有关。研究表明^[8],给予熟地黄的 MSG 大鼠,神经生长因子(NGF)、c-fos 基因表达显著升高,学习记忆功能明显改善,其认为改善学习记忆作用机理可能与提高 c-fos、NGF 基因在海马的表达有关。

远志安神益智、祛痰、消肿。现代药理研究表

明,远志对于脑部有三大作用:一是具有促进体力和智力的作用,能使大鼠脑部条件反应及非条件反应次数均增多,间脑中辅酶 I 浓度显著增高,海马、尾纹核和脑干内的辅酶 I 和还原型辅酶 I 浓度均增高,从而增加脑区域性代谢率^[9];二是对脑的保护作用;三是能作用于神经细胞营养因子;此外,远志的水提液还对基底前脑核损伤造成的大鼠记忆和行为失调具有一定的修复作用^[10]。

党参健脾益肺、养血生津。现代药理研究表明其能增进“Y”水迷路引起记忆获得障碍小鼠的学习记忆过程,能改善樟柳碱引起小鼠的记忆获得障碍^[11];拮抗东莨菪碱造成的小鼠记忆获得不良,改善东莨菪碱对小鼠的记忆损伤,改善亚硝酸钠造成的小鼠记忆巩固障碍及 40% 乙醇造成的小鼠记忆再现缺损,提示党参对学习记忆确有改善作用,胆碱能通路可能是其发生作用的一个重要方面^[12]。党参对正常脑内乙酰胆碱含量没有明显影响,但能对抗东莨菪碱引起乙酰胆碱浓度下降的作用;对胆碱乙酰转移酶 (ChAT) 和东莨菪碱引起的 ChAT 活性下降均没有作用,但体外却能增加 ChAT 的活性,可能与其所含的胆碱有关^[13]。

石菖蒲开窍豁痰、醒神益智、化湿开胃。现代药理研究表明其可明显缩短食饵性迷宫法中小鼠取食所需时间,减少错误次数,表明石菖蒲能促进正常小鼠的学习和记忆;石菖蒲可使东莨菪碱造成的小鼠记忆获得障碍明显改善,使亚硝酸钠乙醇造成的记忆巩固不良小鼠错误次数显著减少^[14];石菖蒲对小鼠结扎双侧颈总动脉生存时间表明,石菖蒲具有明显改善脑缺血、缺氧状态,提示石菖蒲可能是通过保护大脑因缺氧引起的脑功能减退而促进学习记忆的^[15]。对其脑进行脑区域性代谢率测定表明石菖蒲能使大鼠脑部条件反应及非条件反应次数均增多,间脑中辅酶 I 浓度显著增高,海马、尾纹核和脑干内的辅酶 I 和还原型辅酶 I 浓度均增高,提示菖蒲促进学习记忆的作用与其增加脑区域性代谢率有关^[16]。

综上所述,本品处方中熟地黄、远志、党参、石菖蒲等多味中药现代药理学研究提示对动物智力具有改善作用,为本次实验提供药理学理论基础,而本实验结果也确证本品对记忆获得障碍模型、记忆巩固不良模型及记忆再现缺失模型小鼠的学习记忆功能有改善作用,能促进和巩固学习记忆,为临床用于改善 ADHD 患者的学习记忆功能提供了药理实验

依据。

[参考文献]

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. 4th ed (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association,1994.
- [2] 王玉凤,钱英,张小梅,等. 成人注意缺陷多动障碍患者的执行功能 [J]. 中国心理卫生杂志,2011,25 (4):265.
- [3] Frazier T W, Demaree H A, Youngstrom E. Meta-analysis of intellectual and neuropsychological test performance in attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. Neuropsychology,2004,8(3):543.
- [4] 张均田,斋藤洋. 十二种化学药品破坏小鼠被动回避性行为——跳台试验和避暗试验的作用的比较观察 [J]. 药学报,1986,21(1):12.
- [5] 苏林雁. 儿童多动症 [M]. 北京:人民军医出版社,2005:1.
- [6] 曹玉净,沈云辉. 记忆障碍动物模型的制备及熟地黄对其的影响 [J]. 时珍国医国药,2008,19(1):139.
- [7] 崔瑛,颜正华,侯士良,等. 熟地黄对毁损下丘脑弓状核大鼠学习记忆及下丘脑-垂体-肾上腺-海马轴的影响 [J]. 中药材,2004,27(8):589.
- [8] 崔瑛,侯士良,颜正华,等. 熟地黄对毁损下丘脑弓状核大鼠学习记忆及海马 c-fos, NGF 表达的影响 [J]. 中国中药杂志,2003,28(4):363.
- [9] 郑虎占,董泽宏,余靖. 中药现代研究与应用. 第 3 卷 [M]. 北京:学苑出版社,1998:2127.
- [10] 饭冢进. 远志的脑保护活性成分 [J]. 国外医学·中医中药分册,1995,17(2):29.
- [11] 潘思源,徐秋萍. 党参提取物对小鼠中枢神经系统的药理作用 [J]. 中草药,1987,18(7):19.
- [12] 张磊,刘干中. 党参益智作用研究 [J]. 中药药理与临床,1990,6(6):9.
- [13] 潘思源,张禹昉,刘源,等. 党参总碱对东莨菪碱引起小鼠记忆障碍和脑内乙酰胆碱及胆碱乙酰化酶的作用 [J]. 中药药理与临床,1992,8(5):22.
- [14] 周大兴,李昌煜. 石菖蒲对小鼠学习记忆的促进作用 [J]. 中草药,1992,23(8):417.
- [15] 周大兴,李昌煜. 石菖蒲的促进小鼠学习记忆和提高耐缺氧力作用 [J]. 现代应用药学,1993,10(4):4.
- [16] 郑秀华,沈政. 远志、石菖蒲对大鼠穿梭行为及脑区域性代谢率的影响 [J]. 锦州医学院学报,1991,12 (5):288.

[责任编辑 顾雪竹]