

# 益智汤对三种化学药品所致小鼠记忆损伤的影响

陈玉兴\*, 周瑞玲, 崔景朝, 孙冬梅  
(广东省中医研究所, 广东 广州 510095)

[摘要] 目的: 观察益智汤(YZS)对多种记忆损伤模型的影响。方法: 采用水迷宫试验测定动物记忆功能, 观察益智汤对亚硝酸钠、环己酰亚胺造成的记忆巩固障碍和对乙醇造成的记忆再现障碍的影响。结果: YZS 可明显缩短乙醇、亚硝酸钠造型小鼠潜伏期。结论: YZS 可明显改善不同因素所致多种记忆损伤。

[关键词] 益智汤; 乙醇; 亚硝酸钠; 环己酰亚胺; 学习记忆

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2006)01-0042-03

随着世界人口老龄化, 老年期痴呆已成为严重威胁老年人身心健康的主要疾病之一。由于其病因病机非常复杂, 至今尚未完全阐明, 所以在治疗方面还缺乏理想的药物和方法<sup>[1]</sup>, 中医认为老年期痴呆是一组慢性进行性精神衰退性疾病, 属本虚标实之证, 治宜补脾益肾, 益气活血, 化痰开窍。本实验采用多种动物模型进行“益智汤”抗老年期痴呆的试验研究, 以寻求安全有效的治疗老年期痴呆的纯中药制剂。

## 1 材料

**1.1 药物** 益智汤由人参 (*Panax ginseng* C. A. Mey.) 附子 (*Aconitum carmichaeli* Debx.) 甘草 (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) 组成, 药材均购自广州市药材公司, 人参: 附子: 甘草为 4: 3: 2, 由我所工艺室按常规方法提取浓缩制备提供; 脑复康片 (广东华南制药厂, 批号: 021001)。

**1.2 动物及剂量** NIH 小鼠, 由广东省医学实验动物中心提供; 动物实验剂量参考陈奇主编的《中药药理研究方法学》第 1103 页, 按“体表面积比”进行换算。

**1.3 试剂** NaNO<sub>2</sub> (广州化学试剂厂, 批号: 20021002); 乙醇 (广州化学试剂厂, 批号: 20021018); 环己酰亚胺 (Sigma C7698, 上海源聚生物科技有限公司, 批号: 030407)。

**1.4 仪器** SMG-2 型小鼠水迷宫 (中国医学科学院药物研究所研制); ZIL-2 型小鼠自主活动箱 (中国医

学科学院药物研究所研制)。

## 2 方法

**2.1 益智汤对正常动物自主活动的影响** 取 NIH 小鼠 60 只, 雌雄各半, 体重 18~ 22g, 随机分为 5 组, 分别为对照组, 脑复康组 (1.25g/kg), 益智汤高、中、低剂量组 (分别为 14.04、7.02、3.51g 生药/kg), 各给药组按剂量灌胃给药, 对照组给予等体积蒸馏水, 每天 1 次, 连续 7d, 末次给药后 1h, 将小鼠置于 ZIL-2 型小鼠自主活动箱中, 适应 1min 后测定小鼠 5min 的活动次数, 由电脑自动监控记录, 结果进行组间 *t* 检验。

**2.2 益智汤对亚硝酸钠所致小鼠记忆巩固障碍的影响**<sup>[2]</sup> 取 NIH 小鼠 72 只, 雌雄各半, 体重 18~ 22g, 随机分为 6 组, 分别为对照组、模型组、脑复康组 (1.25g/kg)、益智汤高、中、低剂量组 (分别为 14.04、7.02、3.51g 生药/kg), 各给药组按剂量灌胃给药, 对照组和模型组给予等体积蒸馏水, 每天 1 次, 连续 15d, 第 11d 开始进行水迷宫训练, 第一次训练 (第一天) 取一个盲端, 第二次训练 (第二天) 取两个盲端, 第三次训练 (第三天) 取三个盲端, 第四次训练 (第四天) 使动物游完全程, 设定总时间为 5min, 超过 5min 不能游出者按 5min 计, 记录动物进入盲端次数 (错误次数) 和游出所用时间 (L.TIME), 单位为 s。除对照组外, 其余各组小鼠每次训练后立即 sc 亚硝酸钠 120mg/kg, 第 15d, 末次给药后 1h 进行测试。训练和测定采用 SMG-2 型水迷宫, 由电脑自动监控和记录数据, 结果进行组间 *t* 检验。

**2.3 益智汤对环己酰亚胺所致小鼠记忆巩固障碍的影响** 分组、给药及训练方法同试验 2.2 项, 除对

[收稿日期] 2004-04-21

[通讯作者] 陈玉兴, Tel: (020) 83576735; E-mail: 98333@3126.com

照组外, 其余各组小鼠每次训练后立即 ip 环己酰亚胺 120mg/kg, 第 15d, 末次给药后 1h 同上进行测试。

### 2.4 益智汤对乙醇所致小鼠记忆再现障碍的影响

分组 给药及训练方法同试验 2.2 项, 第 15d, 末次给药后 1h, 除对照组外, 各组小鼠均 ig 40% 乙醇 10mL/kg, 30min 后同上进行测试。

## 3 结果

**3.1 益智汤对正常动物自主活动的影响** 从表 1 可以看出, 益智汤高、中、低剂量组的小鼠自主活动次数较对照组明显缩短 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 益智汤能减少小鼠自主活动次数, 但没有明显量效关系。

表 1 益智汤对正常小鼠自主活动的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量 (g 生药/kg)	自主活动次数 (次)
对照组	—	190.83 ± 92.09
脑复康组	1.25	199.33 ± 41.68
益智汤组	14.04	105.92 ± 52.79 <sup>2)</sup>
益智汤组	7.02	109.50 ± 61.41 <sup>1)</sup>
益智汤组	3.51	108.17 ± 37.65 <sup>2)</sup>

注: 与对照组比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

**3.2 益智汤对亚硝酸钠所致小鼠记忆巩固障碍的影响** 表 2 表明, 模型组的 L.TIME 与对照组比显著延长 ( $P < 0.01$ ), 益智汤中剂量组与模型组比 L.TIME 显著缩短 ( $P < 0.05$ ), 错误次数益智汤高、中、低剂量组都比模型组显著减少 ( $P < 0.01$ )。

表 2 益智汤对亚硝酸钠所致小鼠记忆巩固障碍的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (g 生药/kg)	n	错误次数 (次)	L.TIME (s)
对照组	—	12	10.17 ± 12.81	40.25 ± 23.79
模型组	—	9	45.33 ± 11.14 <sup>2)</sup>	181.33 ± 97.16 <sup>2)</sup>
脑复康组	1.25	11	13.73 ± 13.45 <sup>4)</sup>	118.09 ± 90.74 <sup>1)</sup>
益智汤组	14.04	12	4.17 ± 3.13 <sup>4)</sup>	101.50 ± 85.94 <sup>1)</sup>
益智汤组	7.02	12	7.00 ± 5.97 <sup>4)</sup>	86.75 ± 62.97 <sup>3)1)</sup>
益智汤组	3.51	12	7.67 ± 6.36 <sup>4)</sup>	122.83 ± 87.37 <sup>2)</sup>

注: 与对照组比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与模型组比较, <sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ (下同)。

**3.3 益智汤对环己酰亚胺所致小鼠记忆巩固障碍的影响** 对照组 L.TIME 为 74.58 ± 49.95 ( $n = 12$ ), 模型组的 L.TIME 为 174.37 ± 116.26\* ( $n = 8$ ), 脑复康组 L.TIME 为 122.43 ± 118.26 ( $n = 8$ ), 益智汤高、中、低剂量组数值分别为 184.71 ± 143.87、96.71 ±

103.92、153.12 ± 110.84 ( $n = 8$ ), 结果显示模型组的 L.TIME 和对照组比显著延长 ( $P < 0.05$ ), 益智汤各剂量组与模型组比数值虽减少但均无显著性差异。

**3.4 益智汤对乙醇所致小鼠记忆再现障碍的影响** 表 3 显示, 模型组的 L.TIME 和对照组比显著延长 ( $P < 0.05$ ), 益智汤高剂量组的 L.TIME 和模型组比显著缩短 ( $P < 0.01$ )。

表 3 益智汤对乙醇所致小鼠记忆再现障碍的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (g 生药/kg)	n	错误次数 (次)	L.TIME (s)
对照组	—	12	27.17 ± 20.63	133.58 ± 96.16
模型组	—	9	19.67 ± 14.44	235.42 ± 88.84 <sup>1)</sup>
脑复康组	1.25	11	17.58 ± 19.12	259.00 ± 84.76 <sup>1)</sup>
益智汤组	14.04	12	14.08 ± 8.95	86.50 ± 51.88 <sup>4)</sup>
益智汤组	7.02	12	28.50 ± 11.19	205.83 ± 87.81
益智汤组	3.51	12	29.92 ± 15.70	243.83 ± 85.18 <sup>2)</sup>

## 4 讨论

正常动物自主活动试验表明, 益智汤高、中、低剂量组动物活动次数明显减少, 表明益智汤具有镇静、养心安神之功效。《灵枢·天论》“六十岁, 心气始衰, 苦忧悲, 血气懈怠, 故好卧……八十岁, 肺气衰, 魄离, 故言善误”。人的衰老是从气血亏虚开始, 益智汤的养心安神、补气养血之功, 也许是其益智健脑的机制之一。

脑缺氧会使脑功能减退, 致缺氧剂亚硝酸钠可使血红蛋白变性, 使脑组织缺血缺氧, 损害学习和记忆过程<sup>[3]</sup>。本次试验在训练完动物后立即 SC 亚硝酸钠 120mg/kg, 测试时, 模型组的潜伏期明显长于对照组, 错误次数也显著增加, 说明亚硝酸钠造成的记忆巩固障碍模型是成功的, 益智汤各剂量组与模型组比潜伏期明显缩短, 错误次数也显著减少, 说明益智汤能减轻脑缺氧所致的脑损害和记忆力、智力下降。

蛋白质合成是长期记忆的内在基础, 在学习过程中形成的新蛋白质是记忆的存贮分子, 反之, 抑制蛋白质合成 40% 即能引起遗忘<sup>[4]</sup>。本实验使用蛋白质合成抑制剂环己酰亚胺 120mg/kg 造模, 结果表明, 模型组的潜伏期比对照组显著延长, 错误次数也明显增加, 说明环己酰亚胺能破坏记忆的巩固, 但所用的剂量已使动物严重中毒乃至死亡, 各造型组均只有 8 只动物存活, 脑复康和益智汤均不能明显改善此模型剂量下的记忆巩固障碍。

在中枢抑制剂中,乙醇在较低浓度下(40%)即可明显破坏记忆过程,而对中枢和一般运动功能无明显影响<sup>[5]</sup>。本实验用40%乙醇造模,测试表明,模型组的潜伏期明显高于对照组,40%乙醇造成了动物记忆再现障碍,益智汤高剂量组能明显缩短造模动物的潜伏期,减少错误次数,说明益智汤高剂量能对抗乙醇引起的中枢抑制作用。

本试验仅对益智汤抗老年期痴呆进行了初步探讨,益智汤抗痴呆作用机理还有待进一步研究。

### [参考文献]

[1] 王晓英,陈霁,张均田,等. 人参皂苷 Rg1 对  $\beta$ -淀粉样

肽(25~35)侧脑室注射所致小鼠学习记忆障碍的改善作用及其机制[J]. 药理学报,2001,36(1):1-4.

[2] 刘永琦,何建成,刘雄,等. 扶元补脑冲剂对试验小鼠记忆的影响[J]. 中成药,2001,23(2):115-118.

[3] 寇俊平,金卫峰,华敏,等. 当归芍药散对多种记忆损伤动物模型的影响[J]. 中成药,2002,24(3):191-193.

[4] 寇俊平,禹志领,刘中,等. 当归芍药散对小鼠学习记忆及脑内 SOD MDA 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,1997,3(4):24-27.

[5] 张均田,斋藤洋. 十二种化学药品破坏小鼠被动回避性行为一跳台试验和避暗试验的作用的比较观察[J]. 药学学报,1986,21(1):12-19.