

当归芍药散对小鼠学习记忆及脑内 SOD、MDA 的影响

寇俊萍 禹志领 刘 中 马世平 严永清

(中国药科大学中药研究所 南京 210038)

摘 要 在被动回避条件反射实验中,当归芍药散促进正常小鼠的记忆行为;改善东莨菪碱、亚硝酸钠及乙醇造成的多种记忆障碍;对抗 D-gal 诱导的亚急性衰老小鼠出现的记忆损害,并明显升高其脑内 SOD 活性、降低 MDA 含量。

关键词 当归芍药散 记忆 亚急性衰老 SOD MDA

Effects of Danggui Shaoyao Powder on Memory and SOD and MDA of Brain in Mice

Kou Junping, Yu Zhiling, Liu Zhong, Ma Shiping, Yan Yongqing

(Institute of Chinese Materia Medica, China Pharmaceutical University, Nanjing, 210038)

Abstract: In passive avoidance tests, Danggui Shaoyao powder (DSS) markedly promoted the memory of normal mice, and significantly reversed the Scop, NaNO_2 or EtOH-induced disruptions of memory retention in mice. In aged mice induced by D-gal, DSS also significantly improved impaired memory, increased the activity of SOD, and decreased the content of MDA in brain.

Key Words: Danggui Shaoyao powder, memory, subacute senility, superoxide dismutase, malondialdehyde

当归芍药散源于《金匱要略》,为治疗虚证的活血化瘀剂,主要功效是补血活血、健脾利水。近年来国内外一些药理研究表明:当归芍药散能促进大鼠脑内海马区烟碱乙酰胆碱受体合成,提高胆碱乙酰化酶活性^[1],影响胆碱能神经系统活动^[2];还可改善东莨菪碱诱发的认知障碍^[3];改善阿耳茨海默型动物模型症状^[4];改善老年性痴呆鼠空间学习记忆力等^[5]。本文采用跳台和避暗法,研究了当归芍药散对正常及多种记忆障碍小鼠被动回避反射能力的影响,并对亚急性衰老小鼠脑内 SOD、MDA 进行测定,以期研制防治老年性痴呆新药提供依据。

1 实验材料

1.1 药品与试剂 当归芍药散(以下简称 DSS)方中各味中药(当归、芍药、茯苓、白术、川芎、泽泻)均购自南京市药材公司,经本校生药教研室鉴定,其原植物分别为(*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels, *Paeonia lactiflora* Pall, *Poria cocos* (Schw) Wolt, *Atractylodes macrocephala* Koidz, *Ligusticum chuanxiong* Holt, *Alisma orientale* (Sam) Juzep.)按金匱方比例,常规水煎煮,浓缩干燥成粉,收率 20%。实验所用剂量均以该粉末计。尼莫地平(NMP;山东新华制药厂);东莨菪碱(Scop;上海禾丰制药厂);亚硝酸钠及乙醇

(AR;南京化学试剂厂);D-半乳糖(D-gal;上海试剂二厂);维生素 E 胶丸(VE;浙江新昌制药厂);SOD、MDA 试剂盒(南京建成生物工程研究所)。

1.2 仪器 被动回避反射仪(中国中医研究院中药研究所);7550 型可见紫外分光光度计(上海分析仪器厂)。

1.3 动物 昆明种小鼠,25~30g,雌雄兼用,由医科院皮肤病研究所动物室提供;雄性 ICR 小鼠,16~20g,由中国药科大学动物室提供。

2 方法与结果

被动回避反射实验(跳台和避暗法)及 D-gal 诱导的亚急性衰老模型实验均参照文献^[6],SOD、MDA 测定依试剂盒说明书进行,被动回避反射实验结果采用参比差值法 U 值检验,其余用 t 检验进行统计。

2.1 对正常小鼠学习记忆的影响 小鼠随机分组,分别 ig 给予 DSS500、250、125mg/kg、NMP30mg/kg 及等量蒸馏水连续 15d。于 d 14 利用被动回避反射仪进行跳台或避暗训练,仪器刺激参数为刺激电压:方波{宽度 125ms,幅度 36VPP(跳台),40VPP(避暗)},24h 后分别测定小鼠自平台跳下或从明室进入暗室的潜伏期。以测定时的潜伏期衡量小鼠的记忆再现能力(下同)。由表 1 可见:DSS 各剂量组小鼠跳台或避暗潜伏期均有一定延长趋势,而 NMP 未见明显影响。

表 1 DSS 对正常小鼠记忆能力的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	测定潜伏期(s)	
		跳 台	避 暗
蒸馏水		145.8±100.6	161.4±97.7
NMP	30	177.3±94.3	157.8±87.6
DSS	500	236.6±81.6*	235.7±83.8
	250	224.0±82.8	231.8±74.6
	125	221.3±84.4	233.0±72.7

注:与蒸馏水组比 * $P < 0.05$ $n=10$

2.2 对化学药品所致记忆障碍小鼠的影响

2.2.1 对东莨菪碱诱发的记忆障碍小鼠的影响 小鼠随机分成 6 组,(1)正常对照组

(2)东莨菪碱造型组 (3)NMP 30mg/kg (4)(5)(6)分别为 DSS500、250、125mg/kg,连续 ig 给药 5d,给药 d4,(2)~(6)ip 东莨菪碱 0.5mg/kg,(1)ip 等容量 NS,30min 后进行跳台或避暗训练,24h 后测定。由表 2 可见:东莨菪碱造型组被动回避潜伏期与对照组比显著缩短,而各给药组与东莨菪碱造型组比潜伏期显著延长。

表 2 DSSig5d 对东莨菪碱诱发的记忆障碍小鼠的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	潜伏期(s)	
		跳 台	避 暗
正常对照组		165.1±125.6**	140.3±108.0**
东莨菪碱组	0.5	61.5±80.1	22.4±18.0
东+NMP	0.5+30	149.0±121.1**	153.2±77.6***
东+DSS	0.5+500	144.0±120.1**	122.4±112.0**
	0.5+250	195.1±37.6**	71.8±44.8**
	0.5+125	183.4±121.2**	48.7±43.2

注:与东莨菪碱组比 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ $n=16$

2.2.2 对亚硝酸钠诱发的记忆再现障碍小鼠的影响 小鼠分组给药同前,d4 训练结束后立即 sc 亚硝酸钠 120mg/kg,24h 后测定。由表 3 可见:亚硝酸钠造型组被动回避潜伏期与对照组比显著缩短,而各给药组与亚硝酸钠造型组比潜伏期显著延长。

表 3 DSS 对亚硝酸钠诱发的记忆障碍小鼠的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	潜伏期(s)	
		跳 台	避 暗
正常对照组		126.1±115.4*	247.4±238.2**
亚硝酸钠组	120	53.6±75.5	19.9±20.9
亚+NMP	120+30	190.7±127.0**	194.2±130.9***
亚+DSS	120+500	141.8±130.1*	154.7±191.7*
	120+250	147.1±130.1*	175.9±214.9*
	120+125	139.9±113.1*	51.7±39.1*

注:与亚硝酸钠组比 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ $n=15$

2.2.3 对乙醇诱发的记忆障碍小鼠的影响 小鼠分组给药同前,d5 测定前 30min ig 30%乙醇 0.1ml/10g。由表 4 可见:乙醇造型组被动回避潜伏期与对照组比显著缩短,而各给药组与乙醇造型组比潜伏期极显著延长。

表 4 DSS 对乙醇诱发的记忆
障碍小鼠的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	潜伏期(s)	
		跳 台	避 暗
正常对照组		158.3±140.7**	168.7±94.7**
30%乙醇组		16.6±22.4	42.4±33.8
乙+NMP	30	175.3±140.0**	131.5±111.6*
乙+DSS	500	151.3±141.8**	220.7±105.1***
	250	180.6±109.5**	204.5±112.2***
	125	149.6±109.5**	123.8±104.7*

注:与 30%乙醇组比 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ $n=10$

2.3 对 D-gal 诱导的亚急性衰老小鼠的影响

2.3.1 对 D-gal 诱导的亚急性衰老小鼠跳台实验的影响 ICR 小鼠随机分成 5 组, (1) 正常对照组; (2) D-gal 造型组; (3) VE100mg/kg; (4) (5) 分别为 DSS500、250mg/kg, 同时, (2)~(5)sc5% D-gal 每只每天 0.4ml, (1)sc 同容量无菌 NS, 连续 41d. d41 进行跳台实验训练, 24h 后测定。由表 5 可见: D-gal 造型组跳台潜伏期与对照组比显著缩短, 而各给药组与 D-gal 造型组比潜伏期显著延长, 并且 DSS 作用明显优于 VE。

表 5 DSS 对 D-gal 诱导的亚急性
衰老小鼠跳台实验的影响($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂量 (mg/kg)	跳台潜伏期(s)
正常对照组		151.9±121.6**
5%D-gal 组		18.7±17.2
5%D-gal+VE	100	60.2±104.8
5%D-gal+DSS	500	191.2±162.8***
	250	120.8±132.1

注:与 5%D-gal 组比 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ $n=15$
(下表同)

表 6 DSS 对 D-gal 诱导的亚急性
衰老小鼠脑内 SOD、MDA 的影响($\bar{x} \pm s$)

组 别	剂量 (mg/kg)	SOD (NU/ml)	MDA (nmol/ml)
正常对照组		233.1±112.6*11.0±6.4*	
5%D-gal 组		202.3±106.3	12.6±6.4
5%D-gal+VE	100	234.1±129.1*10.3±5.6*	
5%D-gal+DSS	500	239.1±121.6*	9.2±6.4**
	250	220.2±73.7	8.5±5.6**

2.3.2 对 D-gal 诱导的亚急性衰老小鼠脑内 SOD、MDA 的影响 上述小鼠跳台实验测定结束后第二天断头取脑、用无菌 NS 制备 10%匀浆, 分别进入 SOD、MDA 测定。由表 6 可见: D-gal 造型组脑内 SOD 活性显著降低, MDA 含量显著升高。DSS500mg/kg 及 VE100mg/kg 均明显升高小鼠脑内 SOD 活性、降低 MDA 含量, 与 D-gal 造型组比差异显著。

3 讨论

有关当归芍药散的研究, 日本文献报道较多, 但其组成方药及用量与《金匱要略》所载不同, 本文依《金匱要略》组方进行研究, 结果表明, 当归芍药散对正常小鼠学习记忆能力有一定促进作用, 对东莨菪碱、亚硝酸钠及乙醇造成的多种记忆障碍均有明显改善; 并能翻转 D-gal 所致亚急性衰老小鼠出现的记忆损害, 同时升高该模型小鼠脑内 SOD 活性、降低 MDA 含量。

学习记忆与中枢胆碱能神经系统密切相关^[7,8], 抗胆碱药东莨菪碱可引起类似老年健忘症的记忆障碍^[9], 当归芍药散能明显对抗东莨菪碱造成的记忆障碍, 推测该药可能具有胆碱能样效应, 这与文献报道相符^[1,2]。当归芍药散对亚硝酸钠引起的记忆不良也有明显改善作用, 提示其能保护大脑因缺氧所致的脑功能减退, 改善缺氧造成的记忆障碍。乙醇作为一种中枢抑制剂, 引起记忆障碍的作用机制比较复杂, 可能与大脑皮质及海马的去甲肾上腺素能神经、胆碱能神经和脑内 5-HT 水平有关^[10], 当归芍药散能改善乙醇引起的记忆障碍, 推测其可能有调节上述因素作用。

动物长期注射 D-gal 后体内糖代谢紊乱, 出现一系列衰老症状, 当归芍药散能改善该衰老模型小鼠出现的记忆损害, 并升高其脑内 SOD 活性、降低 MDA 含量。从而有利于自由基清除, 抑制过氧化脂质的生成, 提示当归芍药散可能通过改善自由基代谢发挥一

定抗衰老作用。

总之,当归芍药散可能通过多种环节促进小鼠学习记忆,并有一定抗衰老作用,提示其在防治老年性痴呆方面前景广阔。

参考文献

- 1 小山嵩夫. 现代医疗学,1989,10(1):89
- 2 秋野信义. 和汉医药学会志,1989,6(3):561
- 3 藤原道弘. 神经精神药理,1990,12(4):217
- 4 藤原道弘. 代谢,1992,29,suppl.:130
- 5 罗焕敏,姚志彬,陈乃慈,等. 中国老年学杂志,1995,5(5):283

- 6 陈奇. 中药药理研究方法学. 第 1 版. 北京:人民卫生出版社,1993:892,894,937
- 7 Raymond T, Reginald L, Arnold S, et al. Science,1982, 217(4558):408
- 8 Joseph T, Donald L, Mahlon R, et al. Science, 1983,219(4589):1184
- 9 韩怡凡,陈生瑜. 生理科学进展,1983,14(3):216
- 10 Thomas Arendt Yvonne Allen, John Sinden, et al. Nature,1988,332(6163):448

(收稿:1996-08-28)