

## • 基础研究 •

## 复脑灵口服液对小鼠记忆功能的改善作用及其机制

王恰如 陆晖 谢金鲜 张永全

[摘要] 目的 观察复脑灵口服液对小鼠获得性记忆、肠系膜循环障碍及超氧化物歧化酶(SOD)的作用。方法 昆明种小白鼠 40 只,随机分为复脑灵组、脑复康组、模型组、对照组,给药 10 天后,腹腔注射东莨菪碱 1 mg/kg 造成小鼠记忆障碍模型,跳台实验测定其记忆功能;光镜下观察去甲肾上腺素缩血管后,复脑灵、百年乐的对抗作用,并与对照组进行比较;随机分组后给复脑灵口服液 75、37.5、18.75 g 生药/kg 3 个剂量,脑复康后测小鼠血清 SOD 活性。3 种实验均设空白对照。结果 复脑灵口服液可改善小鼠记忆障碍及小鼠肠系膜微循环,提高血清 SOD 活性,与对照组比较有显著性差异( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结论 复脑灵口服液对小鼠获得性记忆障碍及肠系膜循环障碍有改善作用,可提高小鼠血清 SOD 活性。

[关键词] 复脑灵口服液;记忆;循环;超氧化物歧化酶(SOD);小鼠

Improvement of memory function of mice by Funaoling Oral Liquid WANG Qia-ru, LU Hui, XIE Jin-xian, et al. The Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530011, Guangxi, China

[Abstract] Objective To explore the effect of Funaoling Oral Liquid on improving memory function of mice. Methods 30 mice were injected with scopolamine 1 mg/kg to make model of memory obstacle after treated by Funaoling Oral Liquid, piracetam or saline for 10 days. The escape test was used to measure the memory function. The blood circulation obstacle of the mice in mesentery was made by norepinephrine, and then, Funaoling Oral Liquid, Happy-hundred-year Oral Liquid and saline were given to observe the recovery time. The serum superoxide dismutase(SOD) activity in mice was measured after using different dosage of Funaoling Oral Liquid(75 g/kg, 37.5 g/kg and 18.75 g/kg), piracetam or saline for 10 days. Results Funaoling Oral Liquid improved the memory function and blood circulation of mesentery significantly compared with that of the model( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The serum SOD activity in mice which was treated by Funaoling Oral Liquid 18.75 g/kg were higher than that of model( $P < 0.05$ ). Conclusions The Funaoling Oral Liquid can improve the memory and blood circulation of mice after injured, as well as to enhance the activity of SOD.

[Key words] Funaoling Oral Liquid; memory; circulation; superoxide dismutase(SOD); mice

中图分类号: R277.7 文献标识码: A 文章编号: 1006-9771(2003)09-543-02

中国 65 岁以上老年人中痴呆的患病率为 39%,血管性痴呆(vascular dementia, VD)占 68.59%<sup>[1]</sup>。目前对 VD 单纯采用西药治疗仅取得有限的疗效<sup>[2]</sup>。我科对我院自制中药复方制剂复脑灵口服液进行实验研究,为临床应用提供理论基础。

## 1 材料和方法

1.1 材料 昆明种小白鼠,体重(20±2)g,普通级(CV),合格证号:桂医动第 1140 号,由广西中医学院实验动物中心提供。复脑灵口服液含石菖蒲、茯苓、远志、枸杞子、丹参、川芎等,10 ml/支(25g 生药/10 ml)由广西中医学院瑞康医院提供;脑复康片,0.4g/片,广东昌益制药有限公司生产(批号:990302),百年乐由广西中医学院药厂提供(15 ml/支,合生药 15g;批号:20001216)。AEU-ZW 电子天平,日本岛津;可调变压器,重庆电器元件厂;721 分光光度计,上海第三分析仪器厂。

基金项目:广西教育厅科研资助课题(No.19982-15)。

作者单位:1. 530011 广西南宁市,广西中医学院瑞康医院神经内科(王恰如、陆晖、张永全);2. 530011 广西南宁市,广西中医学院药理教研室(谢金鲜)。作者简介:王恰如(1958-),女,湖南醴陵市人,副主任医师,获厅级科技进步奖一项,主要研究方向脑血管病、痴呆。

## 1.2 方法

1.2.1 跳台实验 取昆明种小白鼠 40 只,体重(20±2)g,随机分为 4 组,每组 10 只。1 组灌胃给予复脑灵口服液 20 ml;2 组将脑复康按 12 片/kg 磨碎,配成品 20 ml,灌胃给药;3 组为模型组;4 组为正常对照组,给予等体积生理盐水。每天 1 次,连续给药 10 天。最后 1 次给药后 30 min,1-3 组动物分别腹腔注射东莨菪碱 1 mg/kg,造成小鼠记忆障碍模型。30 min 后测定各动物 5 min 内跳台的错误次数和跳台的潜伏期。

小鼠训练装置:跳台仪由 1 个导电金属栅和 1 个绝缘的跑步台组成,用可调变压器控制电流强度。训练时将小鼠置入金属栅,适应 2 min,通以 45 V 电流。小鼠双足同时接触金属栅为触电,视为错误反应。以小鼠从金属栅跳下跑步台的次数和跳下潜伏期作为记忆指标。

1.2.2 肠系膜微循环观察 取昆明种小白鼠,禁食不禁水 48 小时后,室温调至 25℃,戊巴比妥钠麻醉,剖开腹腔,选取回盲部小肠,将肠系膜平铺在盛有 37℃任一台氏液的灌流小池上,在显微镜下观察肠系膜微血管内的流态,以线粒流为指标。然后在视野下滴加去甲肾上腺素(4μg/0.1 ml),造成局部微循环障碍,分别

滴加复脑灵醇沉液(25 mg/0.1 ml)、百年乐每次 0.1 ml,生理盐水(空白对照)每次 0.1 ml,每只小鼠加 1 种药,每组做 10 只动物。观察血流恢复至用去甲肾上腺素前的流态所需时间。

**1.2.3 血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)测定** 取昆明小鼠 50 只,雌雄兼用,随机分为 5 组,复脑灵口服液取 3 个剂量(75、37.5、18.75g 生药/kg);脑复康 12 片/kg;空白对照组。给药容量 20 ml/kg,灌胃给药,每天 1 次,连续给药 10 天,空白对照组给予等量生理盐水。末次药后摘取眼球取血,血液置冰箱贮存,取血清用南京建成生物研究所生产的 SOD 试剂盒测定 SOD 含量。

**1.3 统计学方法:**资料用方差分析、 $q$  检验,方差不齐用秩合检验。

## 2 结果

复脑灵中剂量组 37.5g 生药/kg,小鼠 5 min 内跳台错误次数明显少于模型组,两组间经秩合检验,有显著性差异( $P < 0.05$ )。提示对小鼠记忆获得性障碍有改善作用,小鼠跳台错误次数比脑复康组也有减少的趋势,但差异不显著。跳台潜伏期各用药组与模型组有减少的趋势,但差异不显著。见表 1

表 1 复脑灵口服液对东莨菪碱诱发小鼠记忆障碍的改善作用

组别	5 min 内错误次数	跳台潜伏期(s)
1 组	0.25 ± 0.46 <sup>a</sup>	29.12 ± 54.07
2 组	0.38 ± 0.51	65.37 ± 77.61
3 组	2.00 ± 2.13	78.12 ± 77.08
4 组	0.125 ± 0.35	13.75 ± 38.89

注:a:与模型组比较, $P < 0.05$ 。

去甲肾上腺素所致的小鼠回盲部肠系膜微循环障碍恢复所需的时间经方差分析, $q$  检验复脑灵组与空白对照组比较有高度显著性差异( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 复脑灵口服液对小鼠回盲部肠系膜微循环的影响(s)

组别	血流恢复时间
复脑灵	132.80 ± 4.18 <sup>a</sup>
百年乐	55.40 ± 34.46 <sup>a</sup>
对照	463.50 ± 169.63

注:a:与对照组比较, $P < 0.01$ 。

复脑灵口服液 18.75g 生药/kg,连续 10 天,可提高小鼠血清 SOD 活性,与空白对照组比较,差异显著( $P < 0.05$ ),脑复康组与对照组比较无显著性差异( $P$

$> 0.05$ )。见表 3。

## 3 讨论

我们针对目前临床上治疗血管性痴呆疗效不佳的现状,根据中医对该证认识与治则,以《千金要方》中的“令人不忘方”为基础,进行加减化裁。其中石菖蒲、茯苓健脾渗湿、祛痰开窍,丹参、川芎活血祛瘀,远志安神定惊,枸杞子补益肾阴,全方共奏祛痰开窍、益气活血、滋补肝肾、安神益智之综合效能。根据现代药理研究:石菖蒲有促进小鼠学习与增强记忆功能的作用,川芎有抑制血小板聚集抗血栓形成的功能,丹参可降血脂及抗动脉粥样硬化形成。

本组研究显示,复脑灵口服液可改善小鼠记忆障碍,其疗效与脑复康类似。一般认为,痴呆的发生与体内代谢所产生的自由基密切相关,而 SOD 则是防御自由基损伤组织的抗氧化酶,在防治痴呆上有重要意义。本研究发现复脑灵口服液可以提高小鼠的 SOD 活性,为复脑灵口服液在临床上的应用提供了一定的理论基础。VD 患者存在脑部血循环障碍<sup>[3,4]</sup>,本研究结果还显示,复脑灵口服液可纠正小鼠肠系膜微循环痉挛,也可能是其改善记忆功能的机制之一。

表 3 复脑灵口服液对小鼠血清 SOD 含量的影响(nU/ml)

组别	血清 SOD 活性
复脑灵(75.0g 生药/kg)	249.13 ± 35.28
复脑灵(37.5g 生药/kg)	258.41 ± 28.58
复脑灵(18.75g 生药/kg)	289.88 ± 23.40a
脑复康	259.40 ± 44.65
对照	257.19 ± 32.80

注:a:与对照组比较, $P < 0.05$ 。

## [参考文献]

- [1] 田全洲,王永炎.血管性痴呆研究评述[J].北京中医药大学学报,1997,20(4):2—4.
- [2] Kurz A. Non-cognitive benefits of galantamine treatment in vascular dementia[J]. Acta Neurol Scand Suppl, 2002,178:19—24.
- [3] 张伯礼,王永炎,陈汝兴,等.健脑益智颗粒治疗血管性痴呆的随机双盲临床研究[J].中国中西医结合杂志,2002,22(8):577—580.
- [4] Okamoto K, Tanaka M, Kondo S. Treatment of vascular dementia[J]. Ann N Y Acad Sci, 2002,977:507—512.