

郁金对低张性缺氧小鼠脑功能的影响

李宗花^{1a,2}, 李峰^{1a}, 何静春^{1a}, 郭鑫^{1b}, 赵丽娟^{1a}

[摘要] 目的 观察郁金对低张性缺氧小鼠脑功能的影响。方法 利用常压密闭耐缺氧实验和断头实验复制小鼠急性缺氧模型,用郁金低、中、高剂量(10 g/kg、20 g/kg、40 g/kg)连续灌胃 6 d。采用低张性缺氧模型观察各组小鼠存活时间;通过断头实验观察各组小鼠张口次数和喘息时间;检测脑组织超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)含量;镜下观察脑组织形态变化。结果 郁金高、中剂量组小鼠急性缺氧条件下的存活时间显著延长($P < 0.001$),各郁金剂量组小鼠断头喘息时间、断头后张口次数均增加($P < 0.05 \sim 0.001$),脑组织 SOD 活性显著提高($P < 0.001$),MDA 含量明显下降($P < 0.01 \sim 0.001$);镜下可见模型组小鼠脑组织有明显的嗜神经现象、血管周围炎性水肿和脑膜下出血,而郁金治疗组小鼠脑组织除偶见脑膜血管扩张外未见其他异常。结论 郁金对低张性缺氧小鼠脑组织有一定的保护作用。

[关键词] 郁金;低张性缺氧;脑

Effect of Yujin on Cerebral Functions of Acute Hypoxia Mice LI Zong-hua, LI Feng, HE Jing-chun, et al. The Department of Pathology and Physiology, the School of Basic Medicine of Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of Yujin on cerebral function of acute hypoxia mice. **Methods** The acute hypoxia mice model was reproduced by cutting heads and establishing normal-pressure and closed hypoxic experimental settings. In yujin groups, the mice were treated with Yujin at the doses of 10 g/kg, 20 g/kg, 40 g/kg respectively through the intragastric tubes everyday. 6 days later, the mice survival time, the open mouth times after cutting heads and the breathing time were observed. The activity of superoxide dismutase (SOD) and content of maleic dialdehyde (MDA) in cerebral tissues were measured. The morphological changes of the cerebral tissues under the microscope were examined. **Results** Yujin could significantly prolong the survival time ($P < 0.001$) and the breathing time and increase the open mouth times ($P < 0.05 \sim 0.001$), increase the activity of SOD ($P < 0.001$) and decrease the content of MDA ($P < 0.01 \sim 0.001$) in cerebral tissues. Compared with control group, the Yujin group mice had no obvious pathological alteration except some cerebral vascular dilatation. **Conclusion** Yujin has an obvious protective effect on cerebral tissues of acute hypoxia mice.

Key words: Yujin; hypoxia; brain

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2007)08-0710-02

[本文著录格式] 李宗花,李峰,何静春,等. 郁金对低张性缺氧小鼠脑功能的影响[J]. 中国康复理论与实践,2007,13(8): 710-711.

郁金为姜科姜黄属多种植物的干燥块根,主要含有挥发油、淀粉及姜黄素^[1]。郁金的临床应用医籍记载较为广泛,具有清心解郁、行气、活血、化痰、利胆退黄等功效,中医用其治疗闭经、胸腹胀痛、热病神昏、癫痫发狂、黄疸尿赤等症^[2,3]。现代研究表明,郁金有免疫抑制、降血脂、保肝、抗真菌、抗氧化、抗肿瘤、中枢抑制等多种药理活性,还可治疗心绞痛、肝炎、老年性痴呆、恶性肿瘤等病症^[4,5]。本实验拟观察郁金对低张性缺氧小鼠脑功能的影响,并初步探讨其作用机理。

1 材料与方

1.1 实验动物与主要药品试剂 ICR 小鼠 132 只,体重 18~22 g,雌雄各半,由吉林大学实验动物中心提

供。郁金购于吉林大药房;氯丙嗪由天津药业集团新郑股份有限公司生产;超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(maleic dialdehyde, MDA)试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.2 方法

1.2.1 小鼠断头后张口次数及喘息时间测定 取小鼠 72 只,随机分为 6 组,即正常对照组、模型组、阳性药组、郁金高、中、低剂量组,每组 12 只,雌雄各半。郁金 3 个剂量组分别以 10 g/kg、20 g/kg、40 g/kg 灌胃;阳性药组及模型组给予等体积生理盐水灌胃;1 次/d,连续 6 d;第 7 天给药 30 min 后造模。阳性药组同时给予 0.1%氯丙嗪 0.1 ml/10 g 腹腔注射,各组小鼠均同时置于放有钠石灰的 250 ml 密闭广口瓶中,1 h 后取出小鼠,用剪刀在贴耳根处快速断头,立即观察并记录小鼠张口呼吸次数和喘息时间^[6]。

1.2.2 小鼠存活时间测定 取小鼠 60 只,随机分为 5 组,即模型组、阳性药组、郁金高、中、低剂量组,每组 12 只,雌雄各半。给药剂量与方法同上,各组小鼠均

基金项目:吉林大学 21 世纪教学改革与发展基金课题

作者单位:1. 吉林大学 a. 基础医学院病理生理教研室;b. 成教学院,吉林长春市 130021;2. 长春医学高等专科学校,吉林长春市 130031。作者简介:李宗花(1971-),女,吉林长春市人,硕士研究生,主要从事病理生理研究。通讯作者:赵丽娟。

同时置于放有钠石灰的 250 ml 密闭广口瓶中,观察并记录小鼠存活时间,以最后一次呼吸停止为准^[7]。

1.2.3 脑组织 SOD、MDA 测定 小鼠断头后,于冰盘上迅速分离其大脑,称重后以生理盐水 1:9 在冰水浴中制成 10 % 脑匀浆,分装并-80 ℃冻存储用。各项指标测定均按试剂盒说明书所示方法。

1.2.4 脑组织病理观察 小鼠断头后,于冰盘上迅速分离其大脑,称重后放入 10 % 甲醛固定液,常规切片,经 HE 染色后镜下观察。

1.3 统计学处理 数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 10.0 统计软件进行 *t* 检验。

2 结果

2.1 郁金对急性缺氧小鼠存活时间、断头张口次数及喘息时间的影响 与对照组相比,郁金高、中剂量组小鼠常压密闭缺氧存活时间均显著延长($P < 0.001$),并呈明显的剂量依赖性;而且各剂量组小鼠的断头后张口次数、断头后喘息时间均增加($P < 0.05 \sim 0.001$),见表 1。

表 1 郁金对急性缺氧小鼠存活时间、张口次数及喘息时间的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量(g/kg)	存活时间(min)	喘息时间(s)	张口次数(n)
正常组	-	-	19.2 ± 5.56	9.0 ± 2.65
模型组	-	38.8 ± 4.01	18.2 ± 2.92	10.6 ± 1.69
阳性药组	-	74.8 ± 13.33 ^c	24.5 ± 1.69 ^c	7.5 ± 2.21 ^b
郁金高剂量组	40	74.2 ± 6.20 ^c	31.5 ± 2.66 ^c	14.5 ± 1.75 ^c
郁金中剂量组	20	56.5 ± 8.60 ^c	23.5 ± 3.86 ^b	13.2 ± 2.1 ^b
郁金低剂量组	10	44.3 ± 7.97	22.0 ± 3.35 ^b	11.8 ± 2.04 ^a

注:a.与模型组比较, $P < 0.05$;b.与模型组比较, $P < 0.01$;c.与模型组比较, $P < 0.001$ 。

2.2 郁金对急性缺氧小鼠脑组织 SOD、MDA 的影响 与模型组相比,郁金各剂量组小鼠脑组织 SOD 活力均显著提高($P < 0.001$),并呈明显的剂量依赖性;MDA 含量明显下降($P < 0.01 \sim 0.001$),见表 2。

表 2 郁金对急性缺氧小鼠脑组织 SOD、MDA 的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量(g/kg)	SOD(μg/mg)	MDA(nmol/mg)
正常组	-	59.1 ± 7.80	1.095 ± 0.14
模型组	-	37.4 ± 4.01	1.440 ± 0.33
阳性药组	-	70.9 ± 8.54 ^b	0.99 ± 0.25 ^a
郁金高剂量组	40	99.5 ± 9.31 ^b	0.43 ± 0.07 ^b
郁金中剂量组	20	76.2 ± 7.96 ^b	0.73 ± 0.11 ^a
郁金低剂量组	10	64.8 ± 7.55 ^b	0.86 ± 0.07 ^a

注:a.与模型组比较, $P < 0.01$;b.与模型组比较, $P < 0.001$ 。

2.3 病理学检查 脑组织 HE 染色、镜下观察模型组小鼠脑组织有明显的嗜神经现象、血管周围炎性水肿和脑膜下出血,而郁金治疗组小鼠脑组织除偶见脑膜血管扩张外未见其他异常。

3 讨论

当小鼠被置于密闭容器时,随其不断呼吸,密闭容器内的氧气会越来越少,而 CO₂ 则因钠石灰的吸收而

不会明显增加,故小鼠发生乏氧性缺氧;另因小鼠断头使脑组织血液供应中断,又加重了脑缺氧。大脑是一个高耗氧器官,对缺氧极其敏感,一旦缺氧脑细胞能量供应不足,可发生脑细胞代谢障碍,导致脑细胞受损^[8]。脑缺氧必导致脑组织氧化障碍,ATP 生成减少,离子转运功能障碍,细胞内 Ca²⁺ 增多而激活 Ca²⁺ 依赖性蛋白酶,促进黄嘌呤氧化酶形成,后者作用于因缺血缺氧而堆积的次黄嘌呤时即产生大量氧自由基,通过脂质过氧化反应导致细胞膜、亚细胞膜结构破坏、功能降低^[9]。现代医学研究已证明,郁金具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗病毒等广泛的药理作用,并有学者证实郁金的主要成分姜黄素具有抑制成年小鼠和老年大鼠体内脂质过氧化反应,该作用除与其本身的抗自由基效应有关外,还与其提高机体的 SOD 活性作用有一定关系^[10]。

本实验利用不同剂量的郁金汤剂连续灌胃给药 6 d 后,与模型组小鼠相比,郁金各剂量组小鼠密闭缺氧情况下的存活时间显著延长($P < 0.01 \sim 0.001$),并呈明显的剂量依赖性;同时,断头张口次数和断头喘息时间增加,表明郁金可以不同程度地提高小鼠对低张性缺氧的耐受能力,且呈一定的剂量依赖关系。小鼠对缺氧耐受能力的提高与郁金提高其脑内 SOD 活力、降低 MDA 含量有关外,还与哪些机制有关尚需进一步研究。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2000 年版)[M]. 北京:化学工业出版社,2000:166—167.
[2] 李艳萍. 中药郁金的化学成分研究[J]. 西北大学学报(自然科学版),2000,30(5):411—414.
[3] 曾令禄,王广仪,王德信,等. 郁金有效成分和作用的综合研究[J]. 药学学报,1982,17(12):946.
[4] 郑丽端,童强松,吴翠环. 姜黄素诱导人卵巢癌细胞株 A2780 凋亡及其分子机制的研究[J]. 癌症,2002,21:1296—1300.
[5] 贺玉琢. 郁金提取组分的抗病态反应活性(Ⅱ)[J]. 国外医学:中医中药分册,1996,18:39.
[6] Xu SY. Pharmacology Research Methodology[M]. 2nd ed. Beijing: The People's Health Publishing House, 1994:948.
[7] Li YK. Chinese Medicine Pharmacology Research Methodology[M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publishing House, 1991:110.
[8] 赖炳森. 生物化学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2004:135.
[9] 丁新. 脑损伤后脑水肿的氧自由基作用和超氧化物歧化酶的治疗作用[J]. 国外医学:神经病学神经外科学分册,1994,21(3):128.
[10] 高允生,陈伟,陈美华,等. 盐酸甜菜碱对缺氧小鼠的保护作用[J]. 中国药理学通报,2005,21(12):1525—1527.

(收稿日期:2007-02-08)