



复原再造胶囊对全脑缺血小鼠学习记忆及 脑内氧化应激的影响

李雅莉, 赵玲, 张丽, 张兰, 李林

(1. 首都医科大学宣武医院药物研究室; 2. 北京市老年病医疗研究中心; 3. 北京市神经药物工程研究中心, 北京 100053)

【摘要】 **目的** 研究中药新复方制剂复原再造胶囊对全脑缺血小鼠学习记忆功能的影响及其与氧化应激相关的作用机制。**方法** 采用双侧颈总动脉夹闭/再灌注致全脑缺血小鼠模型, 以 Morris 水迷宫和跳台试验检测小鼠学习记忆能力, 尼氏染色法观察海马神经元的病理变化, 黄嘌呤氧化酶法、硫代巴比妥酸法分别测定脑组织中超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)含量。**结果** 全脑缺血/再灌注引起小鼠学习记忆能力受损, 海马 CA1 区神经元数量减少, 大脑皮层 SOD 活性降低, MDA 含量增加。复原再造胶囊于造模后灌胃给药 14 d, 能明显改善全脑缺血小鼠的学习记忆能力, 减少海马区神经元的损伤和丢失, 提高大脑皮层 SOD 活性, 降低 MDA 含量。**结论** 复原再造胶囊可通过抑制全脑缺血再灌注引起的氧化应激而改善学习记忆功能, 提示该药具有治疗缺血性脑血管病的应用前景。

【关键词】 复原再造胶囊; 中药; 全脑缺血; 学习记忆功能; 神经元; 氧化应激; 小鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 08-0001-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2015.008.001

Fu-Yuan-Zai-Zao capsule improves learning and memory ability through inhibiting oxidative stress in global brain ischemic mice

LI Ya-li, ZHAO Ling, ZHANG Li, ZHANG Lang, LI Lin

(1. Department of Pharmacology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University; 2. Beijing Geriatric Medical Research Center; 3. Beijing Engineering Research Center for Nervous System Drugs, Beijing 100053, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of Fu-Yuan-Zai-Zao capsule, a novel compound drug of traditional Chinese medicine, on learning and memory ability and its mechanism related to oxidative stress induced by global brain ischemia. **Methods** The mouse model of global brain ischemia was established by bilateral common carotid arteries occlusion and reperfusion. The learning and memory ability was measured by Morris water maze and step down tests. Nissl staining was used to detect the pathological changes in the hippocampal neurons. The activity of superoxide dismutase (SOD) and the content of malondialdehyde (MDA) were evaluated by xanthinoxidase assay and thiobarbituric acid method, respectively. **Results** The global brain ischemia and reperfusion induced an impairment of learning and memory function, a decrease in the number of neurons in the hippocampal CA1 region, a decline in SOD activity and an increase in MDA content in the cerebral cortex of mice. Intragastrical administration of Fu-Yuan-Zai-Zao capsule for 14 d after brain ischemic surgery significantly improved the learning and memory impairment, increased the number of neurons in

[基金项目]北京市科技专项(Z131102002813066),北京市高层次卫生人才计划项目(2011-1-7,2014-2-014)。

[作者简介]李雅莉(1972-),女,研究方向:神经药理学。E-mail: yll200014@126.com。

[通讯作者]李林(1953-),女,研究方向:神经药理学、中药药理学。E-mail: linlixw@126.com。

the hippocampal CA1 region, elevated SOD activity and reduced MDA content in the cerebral cortex. **Conclusions** Fu-Yuan-Zai-Zao capsule ameliorates the learning and memory impairment through inhibiting oxidative stress induced by global brain ischemia in mice. The results suggest that Fu-Yuan-Zai-Zao capsule may have future application in the treatment of ischemic cerebrovascular diseases.

【Key words】 Fu-Yuan-Zai-Zao capsule, Chinese traditional medicine; Global cerebral ischemia; Learning and memory ability; Neuron; Oxidative stress; Mouse

脑血管病具有高发病率、高致残率、高致死率等显著特点,已经成为继心血管病、肿瘤之后严重威胁人类生命的第三大类疾病,给患者及社会带来沉重的精神和经济负担^[1,2]。目前临床普遍采用血管内介入及静脉溶栓法治疗缺血性脑血管病,这一过程中不可避免出现血管再通后的缺血再灌注损伤问题。缺血后的再灌注损伤对人类健康的危害极大,快速恢复脑组织的血液灌注是救治脑缺血的前提^[3,4],因此开发有效的神经保护剂成为基础与临床学者共同关注的热点。

复原再造胶囊是由黄芪、赤芍、葛根、蒺藜、秦艽等组成的中药复方制剂,具有补气活血、祛风通络、除烦解肌、平肝解郁的功效。本文研究了复原再造胶囊对全脑缺血小鼠学习记忆功能的影响及其与抗氧化应激相关的作用机制,为临床治疗缺血性脑血管病提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物及实验环境

ICR 小鼠,雌雄兼用,无特殊病原体 (specific-pathogen free, SPF) 级,体重 (30 ± 3) g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证编号:SCXK (京)2002-0003。饲养于首都医科大学宣武医院实验动物室 SPF 级动物房,许可证号:SYXK (京)2000-0043。手术前夜禁食、不禁水。

1.2 药物与仪器

复原再造胶囊:天力正元医药技术开发有限公司提供。中药阳性对照药:人参再造丸,北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂生产 (国药准字 Z11020060)。西药阳性对照药:尼莫地平,正大青春宝药业有限公司生产 (国药准字 H33022285)。超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 试剂盒、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 试剂盒购自南京建成生物工程研究所;Folin 酚试剂由北京鼎国生物试剂公司提供;其他药品与试剂,均为市售分析纯。

Morris 水迷宫及其分析软件、跳台反应箱,均由

中国医学科学院药物研究所提供;ASE-620 型恒温冷冻切片仪,美国山盾公司产品;日本 Olympus BH-2 型光学显微镜;美国 Image Plus 4.0 图像分析软件;HP8453 型紫外可见分光光度计,美国惠普公司产品。

1.3 分组与给药

小鼠适应性饲养 1 周后进行全脑缺血造模手术,术后随机分为 7 组:假手术组,模型组,复原再造胶囊小剂量组 (2 g 生药/kg)、中剂量组 (4 g 生药/kg)、大剂量组 (8 g 生药/kg),尼莫地平组 (0.02 g/kg),人参再造丸组 (1 g/kg)。造模后 1 h 开始灌胃给药,每日 1 次,连续给药 14 d,假手术组、模型组给予等容积生理盐水。

1.4 小鼠全脑缺血/再灌注模型制备^[5]

全部模型制作在屏障环境下进行,室温保持在 (23 ~ 25) °C,相对湿度 60%,以电热毯保持体温在 (37.5 ± 0.5) °C。小鼠以 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉,分离双侧颈总动脉,距尾尖部 1 cm 断尾放血约 0.4 mL。即刻用动脉夹夹闭双侧颈总动脉,断血 2 次,每次 15 min,中间再灌 10 min。最后消毒,缝合肌肉皮肤,腹腔注射硫酸庆大霉素。假手术组不夹闭,不放血,其余同模型组。

1.5 行为学检测

1.5.1 Morris 水迷宫试验^[6]:定向航行实验:用于测定小鼠的空间学习记忆能力。各组小鼠每天训练 2 次,共训练 4 d。第 1 天训练时,所选入池位置为平台所对及相邻象限,将小鼠于象限边缘 1/2 弧度处头朝池壁入水,经 120 s 未找到平台者,将其引领至平台,放置 30 s,引导其学习记忆。第 2 ~ 4 天重复如上操作,记录小鼠找到平台的时间 (逃避潜伏期) 和游泳距离,将各组小鼠 Morris 水迷宫作业中第 2 ~ 4 天的平均逃避潜伏期和平均游泳距离作为衡量其学习记忆能力的指标,并计算小鼠的游泳速度判断其有无肢体运动障碍。

空间探索实验:用于测定小鼠的空间位置记忆能力。第 5 天撤除平台,将小鼠从任意的非平台象限,面向池壁放入水中,记录 1 min 内小鼠在池中各

象限的游泳时间和游泳距离,然后分析小鼠在平台象限游泳时间占总时间的百分比(时间%)、在平台象限游泳距离占总游泳距离的百分比(游泳距离%)。

1.5.2 跳台试验^[7]:检测小鼠的被动回避记忆能力。第 1 天进行训练,将各组小鼠分别放入跳台反应箱中适应 3 min,通以 36 V 交流电,训练 5 min。24 h 后将小鼠放于铜栅上通电,记录第一次跳上跳台的时间(反应期)、第一次跳下的时间(潜伏期)。

1.6 尼氏染色

用于观察神经元形态。小鼠灌杀后将脑组织取出,储存于后固定液中,之后制作成 10 μm 厚的冰冻切片,焦油固紫工作液中染色(15~30) min,蒸馏水洗去浮色后,依次置入 70%、80%、95% 的酒精中分色,至显微镜下观察尼氏颗粒清晰。切片入特殊分色液退背景。酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。

1.7 脑组织 SOD 活性和 MDA 含量测定

小鼠大脑皮层称重后,按 1:10 加入 0.2 mol/L 磷酸盐缓冲液(pH 7.4),匀浆。按照试剂盒说明书,分别采用黄嘌呤氧化酶法测定 SOD 活性,硫代

巴比妥酸法测定 MDA 含量。

1.8 统计学方法

使用 SPSS 软件进行分析,数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;组间比较,应用 one-way ANOVA 检验分析,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 复原再造胶囊对全脑缺血小鼠空间学习记忆能力的影响

采用 Morris 水迷宫法测定小鼠空间学习记忆能力。定向航行试验的结果显示,与假手术组相比,脑缺血模型小鼠第 2~4 天的逃避潜伏期、3 d 平均逃避潜伏期均明显延长($P < 0.01$);复原再造胶囊中、大剂量灌胃给药能明显缩短脑缺血小鼠的 3 d 平均逃避潜伏期($P < 0.05, P < 0.01$)(表 1)。模型小鼠第 2~4 天的游泳距离、3 d 平均游泳距离均明显延长($P < 0.05, P < 0.01$);复原再造胶囊中、大剂量组 3 d 平均游泳距离显著缩短($P < 0.01$)(表 2)。对各组游泳速度进行比较,发现各组之间游泳速度无明显差异,说明各组小鼠逃避潜伏期的差异与游泳速度无关,主要与学习记忆能力的变化有关。

表 1 复原再造胶囊对全脑缺血小鼠 Morris 水迷宫逃避潜伏期的影响(s)

Tab.1 Effect of Fu-Yuan-Zai-Zao capsule on escape latency of the mice with global brain ischemia tested by Morris water maze (s)

组别 Groups	剂量 Doses(g/kg)	N	第 2 天 Day 2	第 3 天 Day 3	第 4 天 Day 4	3 天平均 Average
假手术组 Sham		12	40.32 ± 24.42	26.20 ± 21.27	28.74 ± 20.01	31.75 ± 22.23
模型组 Model		12	80.12 ± 36.08 ^{##}	62.27 ± 41.64 ^{##}	69.78 ± 37.15 ^{##}	70.72 ± 37.99 ^{##}
尼莫地平组 Nimodipine	0.02	12	64.81 ± 22.25	37.57 ± 25.65 [*]	39.90 ± 20.10 [*]	47.43 ± 25.41 ^{**}
人参再造丸组 RSZZ	1	12	53.93 ± 22.42 [*]	47.92 ± 22.41	56.17 ± 31.74	52.67 ± 25.40 [*]
复原再造胶囊(低)FYZZ(L)	2	12	50.39 ± 33.57 [*]	64.08 ± 32.65	69.87 ± 34.07	61.45 ± 33.50
复原再造胶囊(中)FYZZ(M)	4	12	50.48 ± 26.91 [*]	45.95 ± 30.71	60.15 ± 30.42	52.19 ± 29.17 [*]
复原再造胶囊(高)FYZZ(H)	8	12	57.60 ± 26.10	40.28 ± 26.82	40.94 ± 20.93 [*]	46.27 ± 25.38 ^{**}

FYZZ:复原再造胶囊;RSZZ:人参再造丸。M ± SD;^{##} $P < 0.01$,与假手术组相比;^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 与模型组相比。
Note. FYZZ: Fu-Yuan-Zai-Zao capsule; RSZZ: Ren-Shen-Zai-Zao Wan. M ± SD;^{##} $P < 0.01$, vs. sham group; ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$, vs. model group.

表 2 复原再造胶囊对全脑缺血小鼠 Morris 水迷宫游泳距离的影响(cm)

Tab.2 Effect of Fu-Yuan-Zai-Zao capsule on swimming distance of the global brain ischemia mice in Morris water maze (cm)

组别 Groups	剂量 Doses(g/kg)	N	第 2 天 Day 2	第 3 天 Day 3	第 4 天 Day 4	3d 平均 Average
假手术组 Sham		12	917.7 ± 602.2	700.1 ± 534.5	658.7 ± 494.7	758.8 ± 542.2
模型组 Model		12	1627.3 ± 747.1 ^{##}	1345.8 ± 927.4 [#]	1488.1 ± 957.0 ^{##}	1487.1 ± 864.4 ^{##}
尼莫地平组 Nimodipine	0.02	12	1430.2 ± 636.2	883.8 ± 644.9	986.3 ± 542.3	1100.1 ± 638.2 [*]
人参再造丸组 RSZZ	1	12	1032.8 ± 343.6 [*]	967.1 ± 405.7	1205.2 ± 779.6	1068.4 ± 538.7 [*]
复原再造胶囊(低)FYZZ(L)	2	12	1046.1 ± 757.4 [*]	1309.0 ± 609.7	1496.7 ± 829.2	1284.0 ± 740.5
复原再造胶囊(中)FYZZ(M)	4	12	850.9 ± 357.9 [*]	833.3 ± 568.4 [*]	1273.2 ± 700.3	985.8 ± 581.8 ^{**}
复原再造胶囊(高)FYZZ(H)	8	12	1268.4 ± 662.2	850.8 ± 525.0	834.7 ± 534.0 [*]	984.6 ± 596.2 ^{**}

FYZZ:复原再造胶囊;RSZZ:人参再造丸。M ± SD;[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$,与假手术组相比;^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$,与模型组相比。
Note. FYZZ: Fu-Yuan-Zai-Zao capsule; RSZZ: Ren-shen-zai-zao wan. M ± SD;[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$, vs. sham group; ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$, vs. model group.

在撤除平台后的空间探索试验中,与假手术组相比较,脑缺血模型小鼠在平台象限的游泳时间和游泳距离均明显缩短($P < 0.05$, $P < 0.01$);复原再造胶囊大剂量组在平台象限的游泳时间和游泳距离较脑缺血模型组显著延长($P < 0.05$) (表 3)。

2.2 复原再造胶囊对全脑缺血小鼠被动回避记忆能力的影响

应用跳台试验观察小鼠被动回避记忆能力。结果显示,与假手术对照组相比,脑缺血模型小鼠的反应期明显延长($P < 0.01$),潜伏期缩短($P < 0.05$);复原再造胶囊各剂量能明显缩短脑缺血小鼠的反应期($P < 0.01$),延长潜伏期($P < 0.01$) (表

4),表明被动回避记忆能力增强。

2.3 复原再造胶囊对全脑缺血小鼠海马神经元存活的影响

应用尼氏染色方法观察海马神经元的变化。与假手术组相比,脑缺血模型组小鼠海马 CA1 区尼氏体数量减少、染色变浅,阳性细胞数量、面积和灰度均显著减低($P < 0.05$),表明有明显的神经元损伤和丢失;复原再造胶囊各组均可减少脑缺血小鼠海马 CA1 区尼氏体的丢失,增加阳性细胞数量、面积和灰度($P < 0.05$),表明海马神经元的损伤和丢失明显减轻(表 5、图 1 见封二)。

表 3 复原再造胶囊对全脑缺血小鼠 Morris 水迷宫空间探索试验的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Effect of Fu-Yuan-Zai-Zao capsule on spacial exploration test of the global brain ischemia mice in Morris water maze

组别 Groups	剂量 Doses (g/kg)	动物数 n	平台象限游泳时间% Swimming time %	平台象限游泳距离% Swimming distance %
假手术组 Sham		12	36.39 ± 6.28	36.08 ± 5.94
模型组 Model		12	29.25 ± 6.18 [#]	28.71 ± 6.16 ^{##}
尼莫地平组 Nimodipine	0.02	12	34.94 ± 6.99	35.08 ± 6.29 [*]
人参再造丸组 RSZZ	1	12	37.00 ± 8.05 [*]	35.46 ± 6.75 [*]
复原再造胶囊(低)FYZZ (L)	2	12	27.00 ± 8.57	25.58 ± 7.92
复原再造胶囊(中)FYZZ (M)	4	12	29.82 ± 6.51	30.08 ± 5.54
复原再造胶囊(高)FYZZ (H)	8	12	37.24 ± 8.53 [*]	35.39 ± 6.85 [*]

FYZZ;复原再造胶囊;RSZZ;人参再造丸。[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$,与假手术组相比;^{*} $P < 0.05$,与模型组相比。

Note. FYZZ: Fu-Yuan-Zai-Zao capsule; RSZZ: Ren-Shen-Zai-Zao Wan. [#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$, vs. sham group; ^{*} $P < 0.05$, vs. model group.

表 4 复原再造胶囊对全脑缺血小鼠跳台试验的影响(s) ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Effect of Fu-Yuan-Zai-Zao capsule on step-down test in the global brain ischemia mice (s)

组别 Groups	剂量 Doses (g/kg)	动物数 n	反应期 Reaction period	潜伏期 Latency
假手术组 Sham		12	11.00 ± 21.07	254.75 ± 63.41
模型组 Model		12	113.58 ± 138.85 ^{##}	160.17 ± 140.02 [#]
尼莫地平组 Nimodipine	0.02	12	12.67 ± 7.08 ^{**}	241.25 ± 81.43 [*]
人参再造丸组 RSZZ	1	12	22.42 ± 20.94 ^{**}	224.17 ± 96.18
复原再造胶囊(低)FYZZ (L)	2	12	23.67 ± 32.56 ^{**}	222.92 ± 110.88
复原再造胶囊(中)FYZZ (M)	4	12	13.75 ± 8.94 ^{**}	264.75 ± 65.71 ^{**}
复原再造胶囊(高)FYZZ (H)	8	12	16.83 ± 16.45 ^{**}	272.08 ± 38.82 ^{**}

FYZZ;复原再造胶囊;RSZZ;人参再造丸。[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$,与假手术组相比;^{**} $P < 0.01$,与模型组相比。

Note. FYZZ: Fu-Yuan-Zai-Zao capsule; RSZZ: Ren-Shen-Zai-Zao Wan. [#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$, vs. sham group; ^{**} $P < 0.01$, vs. model group.

表 5 复原再造胶囊对全脑缺血小鼠海马 CA1 区神经元的影响(尼氏染色) ($\bar{x} \pm s$)

Tab.5 Effect of Fu-Yuan-Zai-Zao capsule on neurons in hippocampal CA1 region of the global brain ischemia mice (Nissl's staining)

组别 Groups	剂量 Doses (g/kg)	动物数 n	阳性细胞总面积 Staining area ($\times 10^3$)	阳性细胞密度 Staining density ($\times 10^3$)	阳性细胞计数 Positive cells
假手术组 Sham		3	45.99 ± 16.14	81.51 ± 77.89	473.5 ± 413.1
模型组 Model		4	6.42 ± 5.16 [#]	18.42 ± 10.72 [#]	150.0 ± 86.2 [#]
尼莫地平组 Nimodipine	0.02	4	16.12 ± 6.22 [*]	32.30 ± 4.64	209.2 ± 32.1
人参再造丸组 RSZZ	1	4	19.57 ± 6.77 [*]	28.79 ± 11.44	184.8 ± 72.9
复原再造胶囊(低)FYZZ (L)	2	3	29.40 ± 12.88 [*]	30.49 ± 12.73	221.5 ± 86.4
复原再造胶囊(中)FYZZ (M)	4	3	37.32 ± 19.85 [*]	126.11 ± 33.78 [*]	808.5 ± 211.4 [*]
复原再造胶囊(高)FYZZ (H)	8	4	39.88 ± 12.13 [*]	38.88 ± 13.74	269.8 ± 90.8 [*]

FYZZ;复原再造胶囊;RSZZ;人参再造丸。[#] $P < 0.05$,与假手术组相比;^{*} $P < 0.05$,与模型组相比。

Note. FYZZ: Fu-Yuan-Zai-Zao capsule; RSZZ: Ren-Shen-Zai-Zao Wan. [#] $P < 0.05$, vs. sham group; ^{*} $P < 0.05$, vs. model group.

表 6 复原再造胶囊对全脑缺血小鼠大脑皮层 SOD 活性和 MDA 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Effect of Fu-Yuan-Zai-Zao capsule on SOD activity and MDA content in cerebral cortex of the global brain ischemia mice

组别 Groups	剂量 Doses (g/kg)	动物数 n	MDA nmol/mg (pro)	SOD NU/mg (pro)
假手术组 Sham		12	11.81 ± 2.09	83.20 ± 6.13
模型组 Model		12	16.24 ± 5.05 [#]	64.96 ± 15.48 ^{##}
尼莫地平组 Nimodipine	0.02	12	12.62 ± 2.40 [*]	76.01 ± 5.84 [*]
人参再造丸组 RSZZ	1	12	12.42 ± 3.17 [*]	77.30 ± 12.73 [*]
复原再造胶囊(低) FYZZ (L)	2	12	14.53 ± 2.44	79.73 ± 6.22 ^{**}
复原再造胶囊(中) FYZZ (M)	4	12	12.08 ± 4.00 [*]	80.00 ± 9.67 [*]
复原再造胶囊(高) FYZZ (H)	8	12	11.46 ± 2.66 [*]	78.16 ± 7.00 [*]

FYZZ: 复原再造胶囊; RSZZ: 人参再造丸。[#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$, 与假手术组相比; ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$, 与模型组相比。

Note. FYZZ: Fu-Yuan-Zai-Zao capsule; RSZZ: Ren-Shen-Zai-Zao Wan. [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$, vs. sham group; ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$, vs. model group.

2.4 复原再造胶囊对全脑缺血小鼠脑组织氧化应激的影响

与假手术组相比,脑缺血模型小鼠大脑皮层 SOD 活性明显降低($P < 0.01$),脂质过氧化代谢产物 MDA 含量升高($P < 0.05$);复原再造胶囊各剂量能明显升高脑缺血小鼠大脑皮层 SOD 活性($P < 0.05$, $P < 0.01$),降低 MDA 含量($P < 0.05$)(表 6)。

3 讨论

良好的血液供应对于维持机体正常的组织代谢具有重要意义。双侧颈总动脉反复缺血再灌结合尾部放血降压制备的小鼠脑缺血模型,能够较好地模拟临床上脑血管严重狭窄或阻塞合并血液低灌注引起的脑循环障碍,造成脑组织缺血性损伤,可用于探讨人类缺血性中风的发病规律,评价抗缺血性中风药物的疗效。本研究结果显示,全脑缺血再灌注导致小鼠出现空间学习记忆功能和被动回避记忆能力减低;脑缺血术后灌胃给予复原再造胶囊,能够明显改善模型小鼠的学习记忆能力,提示该药可能有利于临床治疗脑缺血致认知功能障碍。

全脑缺血损伤最主要的表现是迟发性神经元死亡,海马对缺血的反应最为明显,海马中又以 CA1 区为缺血易损区^[8]。尼氏小体是分布于神经元轴突和轴丘以外胞浆中的一种嗜碱性颗粒,其化学成分为核糖核酸及蛋白质,是一种含铁质的核酸蛋白。正常情况下,神经元的尼氏小体有其特定的数量和特征性的形态分布。在脑缺血等病理状态下,神经元变性时,尼氏小体的变化十分敏感,逐渐由块状或颗粒状变为粉末状,甚至消失。本实验中复原再造胶囊能够明显减轻小鼠全脑缺血所致海马 CA1 区神经元的尼氏小体减少,表明能够使存活神经元数量增多,这可能是该药改善脑缺血动物学习记忆功能的作用机制之一。

脑缺血再灌注后导致机体氧自由基增高与清

除系统失去平衡,脂质过氧化作用增强,可导致大量的自由基无法清除,造成细胞膜结构受损,继而导致神经元损伤和死亡。体内存在的自由基消除系统如 SOD 能够清除超氧阴离子,是生物体内重要的抗氧化酶。SOD 活性降低可导致体内氧自由基含量增高,引起脂质过氧化,造成细胞损伤^[9]。本研究发现小鼠脑缺血后大脑皮层 SOD 活性降低,脂质过氧化代谢产物 MDA 含量增高;复原再造胶囊能够增高脑内 SOD 活性,减低 MDA 含量,表明该药具有抗氧化应激的作用,这可能是其减少神经元损伤和丢失的作用机制之一。

参考文献:

- [1] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2012, 125: e2 - e220.
- [2] Paul SL, Srikanth VK, Thrift AG. The large and growing burden of stroke [J]. Curr Drug Targets, 2007, 8(7): 786 - 793.
- [3] 邓永超,刘煜敏.银杏叶提取物后处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤保护作用的研究[J].卒中与神经疾病,2014,21(4): 219 - 221.
- [4] 胡长鹏,唐勤,邢茂.川芎嗪抗脑缺血再灌注损伤作用机制的研究进展[J].中国中医急症,2014,23(9): 1680 - 1682.
- [5] 赵玲,徐秋萍,司银楚,等.聪圣胶囊对早老龄小鼠脑缺血再灌注后学习记忆障碍的影响[J].北京中医药大学学报,2001,24(1): 36 - 38.
- [6] Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, et al. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions [J]. Nature, 1982, 297: 681 - 683.
- [7] 徐叔云,卞如濂,陈修,主编.药理实验方法学(第3版)[M].北京:人民卫生出版社.2002: 826 - 829.
- [8] 何建成.脑缺血后迟发性神经元损伤与细胞凋亡[J].陕西医学杂志,2003,32(10): 912 - 913.
- [9] Holladay CA, Duffy AM, Chen X, et al. Recovery of cardiac function mediated by MSC and interleukin-10 plasmid functionalized scaffold [J]. Biomaterials, 2012, 33(5): 1303 - 1314.

[修回日期]2015-07-01