

Results of spontaneous and Squirrel Wheel activity tests in mice showed that Polysaccharopeptide of *Coriolus versicolor* could inhibit their spontaneous and squirrel wheel activities. Mice given intraperitoneal injections of PSP (100mg/kg or 200mg/kg) showed significant decrease of numbers of horizontal and vertical as well as squirrel wheel activities ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), in a dose-dependent manner. The inhibitory effect of diazepam (2.5mg/kg) was much stronger than that of 100mg/kg PSP ($P < 0.01$), but did not differ significantly with 200mg/kg PSP ($P < 0.05$).

引流熊胆药理作用的研究

延边医学院药理教研室(延吉 133000)

张红英*

延边医学院附属医院

陈亚东 庄桂兰 秦孝智 张铁源

延边肿瘤医院药局

吕金钟

摘 要 熊胆(Bear bile)灌胃给药可明显延长小鼠的常压耐缺氧存活时间,能明显对抗四氯化碳(CCl_4 , sc)引起的小鼠血清谷丙转氨酶(GPT)升高,对四氯化碳所致的肝病理组织改变有一定保护作用,并对小鼠学习记忆有促进作用,同时能降低脂质过氧化产物丙二醛(MDA)的含量。

关键词 熊胆 耐缺氧 CCl_4 GPT 学习记忆 MDA

熊胆是熊科动物黑熊和棕熊的干燥胆。由于天然熊胆贵重和来源有限,所以常用人工引流熊胆。引流熊胆与天然熊胆化学成分相似^[1]。熊胆的主要成分是胆汁酸^[2]。主要为熊胆特有的熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸、胆酸及去氧胆酸等。最近又有文献报道引流熊胆有改变血液流变学参数及抑制血栓形成的作用^[3]。熊为我国重点保护动物,药源缺乏。本文用黑熊引流熊胆进行了耐缺氧,保护肝脏,促进小鼠学习记忆等药理作用的研究。

1 实验材料

动物: Balb/c 小鼠,昆明种小鼠,体重 22 ± 2g,雌雄兼用。由延边医学院实验动物科供给。

药物: 引流熊胆由延吉市珍贵动物饲养场提供,为当地黑熊的一次人工引流胆汁的

干燥粉末,引流熊胆粉末与天然胆汁制成的粉末二者的含水量无区别。实验前用蒸馏水配成所需浓度。四乙氧基丙烷(TEP)为 Fluka 产品,硫代巴比妥酸(TBA),北京化工厂产品,其它药物均为市售。

仪器: 721 分光光度计(四川分析仪器厂)。

2 方法与结果

2.1 对小鼠耐缺氧能力的影响: 取健康小鼠 30 只,雌雄各半,按随机法分为 3 组,每组 10 只。实验组连续灌胃给药引流熊胆(200, 400mg/kg) 4~5d,对照给以等容量的常水。末次给药 1h 后分别置于经容量标定的 300ml 广口瓶中,瓶内置 20g 钠石灰以吸收 CO_2 和水份,瓶盖涂以凡士林密封。记录小鼠的死亡时间,即存活时间,并与对照组比较,

* Address: Zhang Hongying, Department of Pharmacology, Yanbian Medical College, Yanji

结果见表 1。在常压条件下,引流熊胆可明显延长小鼠的存活时间。

表 1 引流熊胆对小鼠常压耐缺氧能力的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	剂量(mg/kg)	存活时间(min)
对照	10		30.66±3.38
熊胆	10	200	41.45±5.57*
熊胆	10	400	46.64±6.78*

与对照组比较 * $P<0.01$

2.2 对 CCl₄ 所致小鼠血清 GPT 的影响:取小鼠 40 只,随机分为 4 组。生理盐水对照组,引流熊胆(200,400mg/kg)组,并设 CCl₄ 模型组。每天灌胃给药 1 次,连续 6d。生理盐水组及给药组在第 5 次给生理盐水或给药后 1h 皮下注射 CCl₄ 0.03ml/10g,24h 后眼眶取血,按赖氏法^[4]测血清 GPT 活性。结果表明:引流熊胆(200,400mg/kg)对小鼠 CCl₄ 所致肝损伤引起的血清 GPT 活性升高有显著性抑制作用。见表 2。

表 2 引流熊胆对 CCl₄ 引起小鼠血清 GPT 升高的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	剂量(mg/kg)	GPT(OD)
对照	10	—	0.13±0.15
CCl ₄	10	---	0.74±0.05
熊胆	10	200	0.66±0.04*
熊胆	10	400	0.64±0.04**

与 CCl₄ 模型组比较 * $P<0.01$ ** $P<0.001$

2.3 对 CCl₄ 所致小鼠肝组织损伤形态学改变的影响:小鼠 30 只,随机分为对照组和给药组(200,400mg/kg),每组 10 只,给药方法同前,末次给药 1h 后,皮下注射 CCl₄ 原液 0.03ml/10g,24h 后处死,取其肝脏采用双盲法进行病理检查,肝脏用 10%福尔马林固定,石蜡包埋,切片,HE 染色进行观察。结果,CCl₄ 组肝组织大片嗜酸性变性,坏死,伴中性白细胞和淋巴细胞浸润以及血窦内皮增生。引流熊胆(400mg/kg)组肝细胞和疏松化及个别细胞的嗜酸性坏死。表明引流熊胆对 CCl₄ 所致小鼠肝脏组织损伤形态有一定的

保护作用。

2.4 引流熊胆对小鼠学习记忆的促进作用:实验采用一次性被动回避反应——跳台法和避暗法^[5]。

2.4.1 引流熊胆对小鼠记忆获得的影响:小鼠 50 只随机分为 5 组,灌胃给药引流熊胆 7~8d,可对抗训练前 10min ip 东莨菪碱(3mg/kg)引起的小鼠学习记忆获得障碍,表现为跳台法的错误次数比东莨菪碱组明显减少,并有一定的量效关系。结果见表 3。

表 3 引流熊胆对东莨菪碱致小鼠记忆获得障碍的影响

组别	动物数(只)	剂量(mg/kg)	跳台法错误次数($\bar{x}\pm s$)
对照	10	—	0.25±0.46**
东莨菪碱	10	3	2.13±1.35
熊胆	10	100	0.75±0.46*
熊胆	10	200	0.62±0.52*
熊胆	10	400	0.38±0.52**

与东莨菪碱组比较 * $P<0.05$ ** $P<0.01$

2.4.2 引流熊胆对小鼠记忆巩固的影响:训练前 10min ip 氯霉素 200mg/kg 使小鼠在避暗法中错误次数增加,引流熊胆连续灌胃 7~8d(100,200,400mg/kg)可对抗氯霉素所致的记忆巩固障碍,并有明显的量效关系。见表 4。

表 4 引流熊胆对氯霉素致小鼠记忆巩固不良的改善作用($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	剂量(mg/kg)	避 暗 法	
			错误次数	潜伏期(s)
对照	10	—	1.20±0.71**	87.30±100.42
氯霉素	10	200	2.70±0.95	38.80±43.63
熊胆	10	100	1.60±0.97*	67.70±88.10
熊胆	10	200	1.40±0.52**	77.50±91.70
熊胆	10	400	1.20±0.42***	79.00±49.68

与氯霉素组比较 * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

2.4.3 引流熊胆对小鼠记忆再现的影响:经训练的小鼠,于测验前 30min 灌胃 40%乙醇(0.1ml/10g)。结果表明,40%乙醇可使小鼠

跳台法错误次数增加。引流熊胆连续灌胃 7~8d(100,200,400mg/kg)的记忆再现成绩明显优于乙醇对照组($P<0.01$),结果见表 5。

表 5 引流熊胆对 40%乙醇致小鼠记忆再现困难的改善作用($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	剂量(mg/kg)	跳台法错误次数
对照	10	—	0.20±0.42***
乙醇	10	—	1.60±0.84
熊胆	10	100	0.90±1.50
熊胆	10	200	0.70±0.82*
熊胆	10	400	0.40±0.52**

与乙醇组比较 * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

2.5 引流熊胆对正常小鼠 MDA 含量的影响:取小鼠 20 只均分 2 组,对照组灌胃等量的常水,给药组灌胃(100mg/kg),2 次/d,连续给药 15d,末次给药 1h 后,将小鼠脱颈椎处死。取小鼠脑用 TBA 法^[6]测定 MDA,结果见表 6。引流熊胆能够减少 MDA 的含量,表明具有抗脂质过氧化作用。

表 6 引流熊胆对小鼠心脏、大脑 MDA 含量的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	剂量(mg/kg)	MDA 含量(nmol/g)	
			心脏	大脑
对照	10	—	38.00±12.09	60.00±18.54
熊胆	10	100	21.69±6.25**	36.56±21.32*

与对照组比较 * $P<0.05$ ** $P<0.01$

3 讨论

本实验表明,引流熊胆灌胃给药,在常压条件下能明显延长小鼠的存活时间,缺氧是一种紧张性刺激,生命活动的重要器官——脑和心脏缺氧是小鼠常压缺氧死亡的主要原因。但是中枢神经抑制剂,中枢性迷走神经兴奋剂和脑血管扩张剂均能明显延长小鼠耐缺氧时间。

引流熊胆可抑制小鼠血清 GPT 活性升高,并对 CCl₄ 所致小鼠肝脏组织损伤形态学有一定保护作用。目前认为,CCl₄ 所引起的

肝损伤机制为脂质过氧化作用,CCl₄ 可使细胞膜性结构发生过氧化作用而破坏,从而导致血清 GPT 等酶活性上升及形态学改变。引流熊胆可抑制 CCl₄ 所致小鼠血清 GPT 的活性上升,并对肝脏组织嗜酸性变性,坏死有一定对抗作用,表明引流熊胆可能对肝细胞损伤有保护作用,从而具有降酶作用。

引流熊胆在行为实验中使用不影响小鼠自主活动的剂量,可对抗 3 种化学药物所致记忆各阶段障碍。提示该药可能有易化记忆的作用。东莨菪碱作为中枢胆碱能受体的拮抗剂,可降低大脑皮质和海马的胆碱能系统活性,对记忆获得产生阻抑效应。东莨菪碱已被公认为一种记忆获得障碍的工具药^[5]。引流熊胆 3 个剂量组训练前给药均可对抗东莨菪碱引起的记忆获得障碍,这可能是通过增加乙酰胆碱来提高中枢胆碱能系统功能改善记忆障碍。已知蛋白质是长期记忆形成的内在基础,记忆的巩固与脑内新蛋白质合成密切相关^[7]。我们发现引流熊胆对蛋白质合成抑制剂氯霉素所造成的记忆巩固缺陷有改善作用,说明引流熊胆可能具有促进蛋白质合成的作用。乙醇为中枢神经系统抑制剂,在较低浓度下即可明显破坏记忆过程,导致记忆再现障碍^[5]。引流熊胆可明显对抗乙醇所引起的记忆再现障碍。同时可减少小鼠心脑组织中 MDA 含量,表明具有抗脂质过氧化作用。

引流熊胆的药理作用是多方面,有待进一步研究。

参 考 文 献

1 戚宝婵.中成药,1989,11(6):12
2 木村正康,等.药学杂志(日),1967,87(7):801
3 张红英,等.中草药,1992,23(8):420
4 福州部队总医院编.临床医学检验.上海:上海科技出版社,1978.326
5 张均田,等.药学报,1986,21(1):12
6 陈顺志,等.临床检验杂志,1984,2(4):8
7 杨方中.心理学动态,1983(1):32

(1995-07-04 收稿)