

- FASEB J, 1991, 5(11): 2538-2546.
- [3] Rutten M J, Ito S. Morphology and electrophysiology of guinea pig gastric mucosal repair *in vitro* [J]. Am J Physiol, 1983, 244(2): G171-182.
- [4] Silen W, Ito S. Mechanisms for rapid re-epithelialization of the gastric mucosal surface [J]. Annu Rev Physiol, 1985, 47: 217-229.
- [5] Wang J Y, Johnson L R, Tsai Y H, *et al.* Mucosal ornithine decarboxylase, polyamine, and hyperplasia in infected intestine [J]. Am J Physiol, 1991, 260 (Gastrointest. Liver. Physiol. 23): G45-51.
- [6] Goke M, Zuk A, Podolsky D K. Regulation and function of extracellular matrix intestinal epithelial restitution *in vitro* [J]. Am J Physiol, 1996, 271 (5 Pt 1): G729-740.
- [7] 李育浩. 白术对胃肠功能的影响 [J]. 中药材, 1991, 14(9): 38-39.
- [8] 彭成, 雷载权. 四君子汤抗脾虚动物胃肠粘膜损伤的研究 [J]. 中药药理与临床, 1995, 11(6): 7-10.
- [9] 殷静先. 黄芪药理研究与临床应用 [J]. 时珍国药研究, 1998, 9(3): 230.
- [10] 贾淑琴. 黄芪的化学成分、药理和临床研究 [J]. 天津药学, 1994, 6(4): 24-27.
- [11] Kaur P, Potten C S. Cell migration velocities in the crypt of the small intestine after cytotoxic insult are not dependent on mitotic activity [J]. Cell Tissue Kinet, 1986, 19: 601-610.
- [12] Wang J Y, Viar M J, Li J, *et al.* Polyamine are necessary for normal expression of the transforming growth factor β gene during cell migration [J]. Am J Physiol, 1997, 272 (Gastrointest. Liver. Physiol. 35): G713-720.
- [13] Hiroshi Mashimo, Wu D C, Daniel K, *et al.* Impaired defense of intestinal mucosa in mice lacking intestinal trefoil factor [J]. Science, 1996, 274: 262-265.
- [14] 危北海, 张占海, 杨丽彩, 等. 胃安素治疗慢性萎缩性胃炎的临床与实验研究 [J]. 华人消化杂志, 1998, 6(2): 114-117.
- [15] 胡定政, 荣进刚. 除幽汤治疗幽门螺旋杆菌感染的临床研究 [J]. 时珍国药研究, 1998, 9(1): 15.
- [16] 徐毅, 王守富, 张英, 等. 黄芪注射液对体液免疫功能的影响 [J]. 临床医学, 1998, 18(1): 17-18.
- [17] 徐峻, 戴慧芬, 叶武, 等. 黄芪注射液对 COPD 患者 IL-8 的影响 [J]. 浙江中医学院学报, 1999, 23(4): 61.
- [18] 郑天珍, 李伟, 瞿颂义, 等. 黄芪对大鼠离体胃平滑肌条运动的影响 [J]. 中药药理与临床, 1999, 15(2): 22-24.

地黄对缺氧大鼠心脑血管肾线粒体呼吸功能的保护作用

汤依群¹, 戴德哉¹, 黄宝^{2*}

(1. 中国药科大学 药理研究室, 江苏 南京 210009; 2 杭州娃哈哈集团, 浙江 杭州 310009)

摘要:目的 研究地黄抗缺氧的机制。方法 大鼠处死放置 15 min, 造缺氧模型, 用电极法测定大鼠心室肌、大脑和肾线粒体呼吸功能参数, 观察地黄浸膏预防给药 2 h 对线粒体的保护作用。并以苄普地尔 5 mg/kg ip 给药作阳性对照。结果 地黄浸膏 2, 4 g/kg 给药, 对大鼠缺氧心、脑、肾线粒体有明显的保护作用, 用药后 ST₃, RCI 值较模型组提高并呈剂量依从关系, 地黄对肾脏的保护作用相对心、脑强。结论 地黄预防性给药, 可有效保护心、脑、肾组织线粒体的呼吸产能功能, 对肾脏的保护作用最显著。

关键词: 线粒体; 缺氧; 苄普地尔; 地黄; 呼吸功能

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)10-0915-03

Protective effects of plant of rehmannia root extract on mitochondrial respiratory function of heart, brain and kidney in hypoxia rat

TANG Yi-qun¹, DAI De-zai¹, HUANG Bao²

(1. Research Division of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;

2 Hangzhou W A H A H A Group, Hangzhou 310009, China)

Abstract Object To observe the protective effects of rehmannia root extract (Reh) on mitochondrial respiratory function in hypoxia rat. **Methods** Rat was killed rapidly and the body was put at room temperature for global ischemia of 15 min. Treatment of *po* Reh 2 and 4 g/kg was started 2 h before hypoxia. The mitochondrial respiratory parameter of myocardium, brain and kidney was measured by oxygen electrode method. The protective effect of Reh on mitochondrion was observed in 2h *po*. Bepridil (Bep), an Ca²⁺ channel blocker, ip 5 mg/kg 30 min prior to hypoxia served as positive control. **Results** In myocardium and kidney, hypoxia injury was showed similar, ST₃ and RCI value was increased as compared with the control group in a dose dependent manner, showing a selective stronger protection on renal mitochondrial than that on heart and brain. **Conclusion** Reh is effective in protecting mitochondrial respiratory-

* 收稿日期: 2002-03-15

作者简介: 汤依群 (1966-), 女, 广西南宁人, 讲师, 硕士毕业, 博士在读, 研究方向为心血管药理学, 主要从事药理学、病理生理学的教学及科研工作。Tel 025-3271453 E-mail Tangyiqu0130@sina.com

ry function in heart, brain and kidney from hypoxia and with the most potent effect on kidney.

Key words mitochondrion; hypoxia; Bepridil (Bep); rehmannia; respiratory function

地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的干燥块根,根据炮制方法的不同,分为鲜地黄、生地黄和熟地黄。中医传统理论认为,生地黄性寒,味甘甜,能清热,生津,凉血止血。现代研究发现生地黄有升白及降血糖的作用。本室的研究结果表明,地黄浸膏对缺氧造成的心肌损害有明显抵抗作用。为进一步研究地黄的抗缺氧作用机制,本实验采用大鼠缺氧模型,观察地黄对心、脑、肾线粒体呼吸功能的影响。苜蓿地尔 (Bepridil,以下称 Bep) 为较新的钙通道阻断剂,本室实验结果显示, Bep 有明显的细胞保护作用,对缺氧所致的钙超载有显著的阻断作用,本试验用 Bep 为阳性对照药,比较地黄浸膏的作用。

1 实验材料

1.1 药品:地黄浸膏:生地黄购自江苏省药材公司,山西太原产,经中药学院生药室鉴定,由中药制剂室加工成水浸膏,每毫升相当于生药 2 g

1.2 动物:SD大鼠,体重 180~ 220 g,雌雄不拘,由中国药科大学提供,饲料饮水不限。

1.3 试剂:ADP钠盐, Sigma 产品;小牛血清白蛋白,上海生化试剂厂,其余试剂均为市售分析纯 Bep纯品,常州第四制药厂。

2 实验方法

2.1 分组:大鼠按性别随机分为 5组,地黄 (以下称 Reh) 分别 po 2,4 g/kg 给药 2 h, Bep 5 mg/kg ip 给药 30 min,模型对照组 po 3 mL/kg 生理盐水。大鼠断头处死,模型组和给药组室温放置 15 min,速取心脏、大脑、肾脏,用冰冻生理盐水洗净,冰台上剪去心脏的心耳及结缔组织,大脑取除脑干及间脑部分,肾脏取除肾的表面膜及肾盂处的脂肪组织,正常组动物处死后,速取脏器。所有标本用铝铂包裹,置液氮中封存。

2.2 线粒体呼吸功能测定:由液氮中取出标本,按文献^[1]的方法分离线粒体,用 clark 氧电极法测定线粒体呼吸功能。测定系统总体积 6.05 mL,琥珀酸浓度 3.3 mmol/L, ADP 0.3 mmol/L,温度控制在 28℃。实验中以线粒体 3阶段摄氧速度 (ST₃), 4阶段摄氧速度 (ST₄) 和呼吸控制指数 (RCI) 为指标观察线粒体呼吸活力,线粒体蛋白质含量用考马斯亮蓝 G-250染色法测定,小牛血清白蛋白做标准品。

2.3 数据处理:所有数据依 $\bar{x} \pm s$ 表示, *t*-检验比较

组间差异。

3 结果

3.1 Reh 对缺氧心脏线粒体呼吸功能的保护作用:结果见表 1。心肌缺氧 15 min,线粒体呼吸活动严重受损,表现为 ST₃、RCI 值的显著下降, ST₃降低轻微,预先给与 Reh 4 g/kg,可有效保护心肌线粒体呼吸活力,用药后, ST₃提高 45.1%, RCI 提高 31%,显著高于模型组,但低于正常组数值, 2 g/kg Reh 的作用弱于 4 g/kg

表 1 地黄对缺氧心脏线粒体呼吸功能的保护作用 (*n*= 6, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	ST ₃ (nmol/min. mg)	ST ₄	RCI
正常对照	-	512± 70	128± 40	4.1± 0.5
模型对照	-	243± 20 *	108± 27	2.5± 0.7 *
Bep	5× 10 ⁻³	47± 9 #	145± 31	3.4± 0.9 #
Reh	2	249± 42 *	80± 16	3.2± 0.5 #
	4	353± 66 * # #	116± 20	3.2± 0.3 #

与正常对照组相比: * *P* < 0.05 ** *P* < 0.01;

与模型对照组相比: # *P* < 0.05 ## *P* < 0.01

ST₃底物和 ADP 存在时线粒体摄氧速率,又称最大呼吸速率; ST₄加入的 ADP 耗竭后线粒体耗氧速率,又称静息呼吸速率; RCI 为 ST₃与 ST₄的比值。

3.2 Reh 对缺氧大脑线粒体呼吸功能的保护作用:结果见表 2。大脑缺氧 15 min,线粒体呼吸活动严重受损,表现为 ST₃、ST₄和 RCI 值的显著下降, 4 g/kg Reh 组 ST₃较模型组提高 55.4%,仍低于正常数值, ST₄、RCI 恢复至正常水平。

表 2 地黄对缺氧大脑线粒体呼吸功能的保护作用 (*n*= 6, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	ST ₃ (nmol/min. mg)	ST ₄	RCI
正常对照	-	207± 47	69± 11	3.42± 0.8
模型对照	-	93± 16 *	39± 5 *	2.33± 0.2
Bep	5× 10 ⁻³	226± 38 #	58± 8 #	3.69± 1.0 #
Reh	2	118± 24 *	45± 6	2.36± 0.3
	4	143± 30 # #	50± 12	3.2± 0.3

与正常对照组相比: * *P* < 0.05 ** *P* < 0.01

与模型对照组相比: # *P* < 0.05 ## *P* < 0.01

3.3 Reh 对缺氧肾线粒体呼吸功能的保护作用:结果见表 3。缺氧后,线粒体 ST₃活力下降, ST₄下降不明显。Reh 可有效保护缺氧对线粒体功能的损害,用药后 ST₃、ST₄、RCI 各值均有提高,其中 2 g/kg Reh 即有明显作用。

4 讨论

表 3 地黄对缺氧肾线粒体呼吸功能的保护作用 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	ST ₃ (nmol/min·mg)	ST ₄ (mg)	RCI
正常对照	-	233±20	6±11	3.9±0.7
模型对照	-	117±26*	5±9	2.2±0.3*
Bep	5×10 ⁻³	280±96#	7±24#	3.1±0.8
Reh	2	197±4#	6±8	3.3±0.9
	4	231±6#	6±14	3.5±0.6

与正常对照组相比: ** $P < 0.01$

与模型对照组相比: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$

线粒体是细胞产能和储存能量的细胞器,是细胞进行生物氧化反应的主要场所,因其结构及功能特点,线粒体对缺氧及其敏感。缺血缺氧时,线粒体内氧自由基活力异常增高,致使内膜通透性改变,酶活力下降,电子传递系统受损^[2,3]。有氧代谢功能障碍,高能化合物生成减少,细胞因能量缺乏而不能维持正常功能及周围环境的稳定,进而诱发细胞损害。最新研究显示,线粒体在细胞损伤及凋亡、坏死的发生机制中有着非常重要的意义^[4,5]。因此,保护线粒体结构及活力,已成为研究药物抗缺血、缺氧作用的重要指标。

本实验采用器官断流 15 min 造缺氧模型,操作简单,条件易控,动物的饮食状态及体内神经、血流等系统的影响均可减到最小。在此模型上,心、脑、肾组织的线粒体最大呼吸速率 (ST₃) 受到损害,预先给予地黄浸膏,可有效保护缺氧而致的线粒体功能下降,能量供应系统受损较小。中医传统理论认为,地黄性味甘苦,凉,归心、肝、肾经,滋阴退热,养血,为滋补肝肾要药。本实验结果显示,地黄浸膏有明显的肾缺血保护作用,与中医的传统用法相符。

- 参考文献:
- [1] 汤依群,戴德哉,赵健,等. 氯苯四氢小檗碱对小鼠大脑线粒体的保护作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1996, 10(1): 31-33.
 - [2] Jeniugs R B, Moore C B, Shen A C, *et al*. Electrolytes of damaged myocardial mitochondria [J]. Proc Soc Exp Bio Med, 1970, 135(2): 515-522.
 - [3] 张桦,焦选茂,刘树森,等. 缺血/再灌注对大鼠心肌线粒体电子传递与质子泵出偶联的影响 [J]. 中国病理生理学杂志, 1993, 9(5): 561-564.
 - [4] Koremer G, Zamzami N, Susin S A. Mitochondria control of apoptosis [J]. Immunol Today, 1997, 18(1): 44-51.
 - [5] 钱令嘉,弓景波,程素琦. 热应激心肌细胞损伤的线粒体机制探讨 [J]. 中国应用生理学杂志, 2001, 16(2): 133-135.

补肾益智方对老年性痴呆模型动物定位航行学习记忆功能的改善作用

张魁华¹, 赖世隆², 王奇², 程淑意², 陈云波^{2*}

(1. 广州军区军事医学研究所, 广东 广州 510507; 2. 广州中医药大学 DME 中心, 广东 广州 510507)

摘要:目的 观察补肾益智方改善老年性痴呆 (AD) 模型大鼠定位航行学习记忆功能的作用强度。方法 用 15 月龄老年 Wistar 大鼠 80 只, ip D 半乳糖 4 周加上鹅膏蕈氨酸 (ibotenic acid, IBO) 脑内 Meynert 核注射制造 AD 模型, 随机分成 AD 模型组、双益平治疗对照组、补肾益智方高、低剂量治疗组、正常老年组和正常青年组。动物经治疗处理 4 周后, 应用 Morris 水迷宫检测大鼠学习记忆的改善情况。结果 模型组 5 d 的平均定位航行试验逃避潜伏期比正常 (青年、老年) 组明显延长 ($P < 0.05$), 与模型组比较, 正常青年组、正常老年组、补肾益智方高剂量组明显缩短 ($P < 0.05$), 而补肾益智方低剂量组、双益平对照组缩短差异不显著 ($P > 0.05$); 随着行为训练的进行, 各组逃避潜伏期都有一定程度的下降, 但模型组的逃避潜伏期下降速率要慢于其它组, 表明模型组学习记忆能力较差, 而正常青年组、正常老年组、补肾益智方高剂量组逃避潜伏期下降的速率较快, 其次是补肾益智方低剂量组和双益平组。经每日两两比较发现: 正常青年组、正常老年组、补肾益智方高剂量组与模型组在第 2、3、4 天有显著性差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 而补肾益智方低剂量组和双益平组虽然有差异, 但无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 补肾益智方能明显改善 AD 大鼠定位航行学习记忆功能。

关键词: 补肾益智方; 老年性痴呆; 学习记忆功能; 定位航行

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)10-0917-04

Improving effects of BUSHEN YIZHI RECIPE* on orientation sail learning and memory in model rat with Alzheimer's disease

ZHANG Kui-hua¹, LAI Shi-long², WANG Qi², CHENG Shu-yi², CHEN Yun-bo²

* 收稿日期: 2002-03-15

基金项目: “九五”国家攻关课题 (No. 96-906-09-02); 科技部博士创新课题 (No. 98-B-13)

作者简介: 张魁华 (1966-), 男, 副研究员, 医学博士 (后); 主要从事 (中药) 抗衰老和老年性痴呆的药理学与毒理学研究及其新药开发。