

白介素 (IL) 和肿瘤坏死因子 (TNF) 与病毒感染密切相关, 在抗病毒免疫中发挥重要作用, TNF- $\alpha$  具有广泛的生物活性, 可以上调受感染细胞表面黏附分子的表达, 进一步刺激自身及 IL-6 的分泌, IL-6 可以促进 B 细胞增殖、分化, 诱导 IgG、IgM 的产生。本实验将复方与拆方中 4 味中草药分别做了对体外 HCMV 感染 HEL 细胞模型不同时间点的细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6 影响的研究, 结果表明, 金叶败毒组与模型组比较细胞因子水平明显升高, 拆方中 4 味中草药组的细胞因子水平在感染后 24 和 48 h 也有显著升高 ( $P < 0.05$ ), GCV 无此作用, 表明金叶败毒能够抗炎, 调节受感染细胞的免疫状态。由此推测, 金叶败毒可能通过抑制 HCMV 并调节机体的免疫反应来达到其良好的抗 HCMV 作用。而拆方后单味中药效果明显逊色于金叶败毒, 方内无任何一味中药能代替复方的抗炎、调节免疫效果。

HCMV 广泛存在于人体, 不仅是人类先天感染的主要病原之一, 严重影响人口出生质量, 同时也是机体免疫功能低下人群如器官移植及 AIDS 病人并发感染死亡的常见原因之一。由于该病毒结构的复

杂性至今尚无特异的治疗药物, 目前国外常用 GCV 做为一线抗 HCMV 药物<sup>[3]</sup>, 但 GCV 具有致畸作用, 且易产生耐药, 不宜孕期使用, 中医药治疗是一条行之有效的治疗孕期 HCMV 感染的方法。金叶败毒是本院中西医研究所研制的纯中药制剂, 经过多年临床应用。前期动物实验表明金叶败毒在致畸敏感期用药对子代的生长发育无不良影响<sup>[4]</sup>。本实验从复方和拆方的角度进一步证明复方配伍的合理性, 任何一种单味药都不能取代复方的独特抗 HCMV 作用, 因此金叶败毒有望成为临床抗 HCMV, 防治其宫内感染的理想药物。

#### References:

- [1] Jiang H, Wen L Z, Ling X Z, *et al.* Chinese Herb Reducing inhibit human cytomegalovirus infection [J]. *Chin J Infect Dis* (中华传染病杂志), 1997, 4: 267-268.
- [2] Zhang J T. *Modern Methodology in Pharmacological Experiments* (现代药理实验方法) [M]. Beijing: Beijing Medical University and Peking Union Medical College United Press, 2001.
- [3] Drew W L. Clinical use of ganciclovir for cytomegalovirus infection and the development of drug resistance [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1991, 4(suppl 1): S42.
- [4] Chen S H, Xiong J W, Xing W, *et al.* The animal study on treating the intrauterine infection in cytomegalovirus by Chinese herb Jinyebaidu [J]. *Chin J Lab Med* (中华检验医学杂志), 2003, 4: 248.

## 人参根和茎叶皂苷对大鼠学习记忆功能的影响

邵碧霞, 白洁, 孙文虹, 邹雪飞, 倪小虎

(哈尔滨商业大学, 黑龙江 哈尔滨 150076)

世界范围的老齡化趋势, 使痴呆的患病率大大增加。10%~15% 65 岁以上的老年人患有痴呆, 且年龄越大, 患痴呆的危险性越高<sup>[1]</sup>。病人意识清楚, 但记忆损害和一种或一种以上的认知障碍 (失语、失用、失认和行为功能障碍)。人参皂苷促进学习记忆的作用已明确, 研究人参根或茎叶皂苷对作业记忆损害的影响对研究早老性痴呆症具有重要意义。三门走行迷路实验和 T-迷路延迟非样板走行实验在国外都是很好的用来研究作业记忆的方法<sup>[2,3]</sup>, 而在国内的应用却未见报道。本实验采用这两种方法来测试人参根及人参茎叶皂苷对老齡大鼠学习记忆的影响, 为开发有效的抗痴呆药物提供依据。

### 1 材料

1.1 动物: 雄性 Wistar 大鼠, 24 月龄, 体重 (250±

20) g, 由中国农业科学院哈尔滨兽医研究所提供, 合格证号: SCXK (黑) 20020001 号。实验中为促使动物对诱饵的迫切性, 限制食饵, 体重控制在正常体重 85% 左右, 自由饮水, 室温 (23±2) °C。

1.2 药品: 人参根和茎叶皂苷 (哈尔滨商业大学药学院植化教研室提供), 人参根总皂苷质量分数为 75.3%, 人参茎叶总皂苷质量分数为 83.1%。氢溴酸东莨菪碱 (美国 E. merck 公司产)。安定 (山东平原制药厂)。荷包牡丹碱 (美国 E. merck 公司产)。毒扁豆碱 (美国 E. merck 公司产)。

1.3 实验装置: 木制三门迷路如图 1 所示, 由 1 个出发箱 (20 cm×12 cm×25 cm)、1 个目标箱和 4 个选择点组成 (155 cm×36 cm×25 cm), 每个选择点由 3 个挡板门 (a~c) 组成。在每个选择点上用一

个前栓来防止大鼠从 3 个门中的两个通过。而且用一个尾栓来防止大鼠回到出发箱来。在目标箱的末端放一个直径 3.5 cm 的食皿(目标盒),放置诱饵(粒质量 45 mg 小糖丸)。

木制 T-迷路如图 2 所示,由出发箱 (20 cm × 12 cm × 15 cm)、选择箱 (52 cm × 12 cm × 15 cm) 和左右目标箱 (60 cm × 12 cm × 15 cm) 组成。出发箱与选择箱及选择箱与目标箱之间分别装有插门,目标箱两端设有直径约 3.5 cm 的食物盒,放置诱饵(粒质量 45 mg 的小糖丸)。

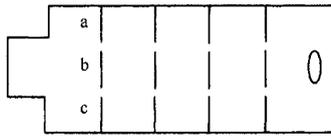


图 1 木制三门行走迷路示意图

Fig. 1 Three-panel runway apparatus made of wood

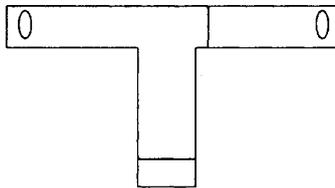


图 2 木制三门 T-迷路示意图

Fig. 2 Three panel T-maze apparatus made of wood

## 2 方法与结果

2.1 统计处理:实验中所得数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,经 SPSS8.0 (Window 98) 进行组间 *t* 检验。

2.2 人参根及茎叶皂苷对安定所致老龄大鼠学习记忆障碍的改善作用

2.2.1 三门迷路实验中大鼠获得性学习记忆训练:首先对大鼠进行适应性训练,连续 3 d 以上每天抚摸大鼠 3 min,以消除大鼠对人的恐惧感,训练大鼠在 20 s 内从出发箱跑到目标盒,5 d 后进行获得性学习记忆训练,将每道门的 3 个挡板门关闭两个,开

放一个,形成一种路线,如 a-b-c-a 或 c-a-b-c。每天选用不同路线,在本实验里使用 12 条不同的路线。在每次实验中,大鼠从出发箱到达目标盒获得食物所需的时间(潜伏期)及大鼠推开不正确门的错误次数都被记录下来,选择那些在连续 3 期训练中错误平均总数少于 12 的大鼠。每天每只大鼠连续训练 6 次(一期),共训练 6 d。实验结果如图 3 所示:随着训练次数和期数的增加,错误次数呈明显下降趋势,这表明大鼠通过 6 期的获得性学习记忆训练,已经具有了一定的学习记忆能力。

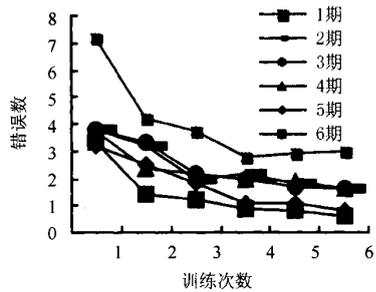


图 3 训练次数、期数与错误数的关系

Fig. 3 Relation between trials, sessions, and number of errors

2.2.2 人参根及茎叶皂苷对安定所致老龄大鼠学习记忆障碍的改善作用:三门迷路实验中大鼠完成 6 期训练以后,把动物随机分成 6 组,每组 10 只。以生理盐水为空白对照,在测试前 60 min,第 1、2 组大鼠 ig 给予生理盐水 1 mL/kg;第 3、4、5 组大鼠 ig 给予人参根或茎叶皂苷,剂量分别为 12.5、25、50 mg/kg。经过 40 min 后,第 2~6 组大鼠 ip 安定 2 mg/kg,第 6 组大鼠在 ip 安定后立即 ip 荷包牡丹碱 10 mg/kg。在给予安定 20 min 后,测各组大鼠在三门迷路实验中的学习记忆成绩,实验结果见表 1 和 2。人参根及茎叶皂苷对安定所致老龄大鼠学习记忆障碍有显著的改善作用。

表 1 人参根皂苷对安定所致老龄大鼠学习记忆障碍的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 1 Effect of crude saponin extracted from *P. ginseng* root on diazepam-induced memory damage in aging rats ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| 组别       | 剂量/<br>(mg · kg <sup>-1</sup> ) | 各次走行中的错误数  |              |              |              |              |              |
|----------|---------------------------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|          |                                 | 1          | 2            | 3            | 4            | 5            | 6            |
| 生理盐水     | —                               | 3.2 ± 1.14 | 1.6 ± 1.05   | 1.4 ± 0.70   | 1.0 ± 0.82   | 0.8 ± 0.79   | 0.7 ± 0.64   |
| 安定       | 2                               | 3.9 ± 1.10 | 3.8 ± 0.94** | 3.8 ± 1.62** | 3.8 ± 1.93** | 3.3 ± 1.13** | 2.7 ± 1.47** |
| 人参根皂苷+安定 | 12.5+2                          | 3.8 ± 1.23 | 3.5 ± 1.46   | 3.0 ± 1.63   | 2.3 ± 0.95   | 2.0 ± 0.82   | 2.0 ± 1.32   |
|          | 25+2                            | 4.0 ± 1.15 | 3.1 ± 1.22   | 2.5 ± 0.97#  | 2.0 ± 0.05#  | 1.7 ± 0.98#  | 1.5 ± 0.88   |
|          | 50+2                            | 4.0 ± 1.56 | 3.0 ± 0.93   | 1.9 ± 1.10## | 1.3 ± 0.06## | 1.1 ± 0.89## | 1.2 ± 0.97#  |
| 安定+荷包牡丹碱 | 2+10                            | 3.3 ± 0.67 | 3.0 ± 1.03   | 2.3 ± 1.16#  | 1.4 ± 1.35## | 1.6 ± 1.43#  | 1.2 ± 1.23#  |

与生理盐水组比较: \*\**P*<0.01; 与安定组比较: #*P*<0.05 ##*P*<0.01

\*\**P*<0.01 vs NS group; #*P*<0.05 ##*P*<0.01 vs diazepam-treated group

表 2 人参茎叶皂苷对安定所致老龄大鼠学习记忆障碍的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 2 Effect of crude saponin extracted from *P. ginseng* stem and leaf on diazepam-induced memory damage in aging rats ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| 组别       | 剂量/<br>(mg · kg <sup>-1</sup> ) | 各次走行中的错误数 |            |            |            |            |            |
|----------|---------------------------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
|          |                                 | 1         | 2          | 3          | 4          | 5          | 6          |
| 生理盐水     | —                               | 3.2±1.03  | 1.6±0.92   | 1.4±1.07   | 1.0±0.76   | 0.8±0.72   | 0.7±0.89   |
| 安定       | 2                               | 3.9±1.46  | 3.8±1.32** | 3.8±1.26** | 3.8±1.23** | 3.3±0.93** | 2.7±1.03** |
| 人参根皂苷+安定 | 12.5+2                          | 4.1±0.83  | 3.7±1.68   | 3.1±1.20   | 3.0±1.15   | 2.7±1.11   | 2.7±1.05   |
|          | 25+2                            | 4.0±1.55  | 3.1±1.73   | 2.5±1.35   | 2.0±1.05#  | 1.7±1.33#  | 1.5±1.55   |
|          | 50+2                            | 4.0±0.93  | 3.0±1.39   | 2.4±2.01   | 1.7±1.34## | 1.7±1.78#  | 1.4±0.94   |
| 安定+荷包牡丹碱 | 2+10                            | 3.3±1.18  | 3.0±0.94   | 2.3±2.21   | 1.4±1.51## | 1.6±0.91#  | 1.2±0.88#  |

与生理盐水组比较: \*\*P<0.01; 与安定组比较: #P<0.05 ##P<0.01

\*\*P<0.01 vs NS group; #P<0.05 ##P<0.01 vs diazepam-treated group

2.3 人参根及茎叶皂苷对东莨菪碱所致老龄大鼠学习记忆障碍的改善作用

2.3.1 T-迷路非样板走行获得性学习记忆训练: 连续 3 d 以上每天抚摸大鼠 3 min, 以消除大鼠对人的恐惧感, 并给大鼠 3 d 的时间来适应迷路装置。每一次实验包括一个强迫走行和一个选择走行, 强迫走行为两侧臂的一个门被关闭, 大鼠只能到另一侧臂去获取食物; 选择走行为两侧臂都开启, 大鼠可以自由选择进入哪一侧门。如果在选择走行中大鼠进入强迫走行的同一侧为样板走行, 而进入强迫走行的对侧, 则为非样板走行。本实验采用的是非样板走行。如果大鼠进入强迫走行的对侧获取食物被记为正确, 大鼠可得一份食物作为奖赏。如果大鼠进入强迫走行的同侧时, 大鼠得不到食物, 而且关上侧臂的门 10 s 作为惩罚。每天训练大鼠 6 次, 随机安排左右各 3 次。大鼠正确选择率达到 95% 以上符合实验要求。

2.3.2 T-迷路非样板走行中延迟时间与大鼠学习记忆的影响: 在 T-迷路非样板走行中, 常在强迫走行和选择走行之间加入延迟时间, 观察延迟时间对大鼠学习记忆的影响, 本实验选用的时间是 0、40、100、300 s, 方法是在强迫走行之后, 间隔一定的时间后, 再进行选择走行。实验结果如图 4 所示: 随着延迟时间的增加, 平均正确率显著地降低。

2.3.3 人参根及茎叶皂苷对东莨菪碱所致老龄大鼠学习记忆障碍的改善作用: 在 T-迷路非样板走行获得性学习记忆训练中达标的大鼠, 按相同成绩水平把大鼠分为平行的 6 组, 每组 10 只。在测试前 60 min 第 1、2 组大鼠 ig 生理盐水 1 mL/kg; 第 3、4、5 组大鼠 ig 人参根或茎叶皂苷, 剂量分别为 12.5、25、50 mg/kg。过 40 min 后, 第 2~6 组大鼠 ip 东莨菪碱 0.2 mg/kg, 第 6 组大鼠在 ip 东莨菪碱后立即 ip 毒扁豆碱 0.2 mg/kg。在 ip 东莨菪碱 20 min 后

进行 T-迷路延迟非样板走行实验, 选择 40 s 作为延迟时间, 记录大鼠平均正确选择率的变化, 结果见表 3。人参根及茎叶皂苷对东莨菪碱所致老龄大鼠学习记忆障碍有显著的改善作用。

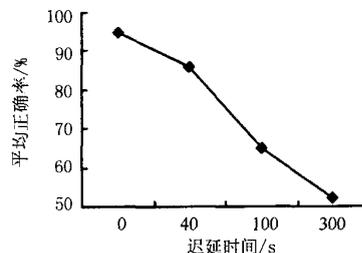


图 4 延迟时间与老龄大鼠学习成绩平均正确率的关系

Fig. 4 Relation between delayed times and correct rate of learning score on aging rats

表 3 人参根皂苷和人参茎叶皂苷对东莨菪碱致老龄大鼠学习记忆障碍的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 3 Effect of crude saponin extracted from root, stem, and leaf of *P. ginseng* on learning and memory damage in aging rats induced by scopolamine ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| 组别         | 剂量/<br>(mg · kg <sup>-1</sup> ) | 平均正确选择率/%     |               |
|------------|---------------------------------|---------------|---------------|
|            |                                 | 人参根皂苷         | 人参茎叶皂苷        |
| 生理盐水       | —                               | 86.32±10.25   | 86.10±13.89   |
| 东莨菪碱       | 0.2                             | 62.33±17.21** | 62.21±11.73** |
| 人参根皂苷+东莨菪碱 | 2.5+0.2                         | 73.42±18.33#  | 80.99±19.71## |
|            | 25+0.2                          | 79.81±13.52## | 80.21±12.06## |
|            | 50+0.2                          | 82.47±9.61##  | 85.44±13.89## |
| 东莨菪碱+毒扁豆碱  | 0.2+0.2                         | 83.28±14.57## | 83.33±16.42## |

与生理盐水组比较: \*\*P<0.01

与东莨菪碱组比较: #P<0.05 ##P<0.01

\*\*P<0.01 vs NS group

#P<0.05 ##P<0.01 vs scopolamine-treated group

3 讨论

人参作为补益药在亚洲许多国家已得到广泛应用, 然而研究人参对作业记忆过程的报道却不多见。

作业记忆类似于人的近期记忆,在老年痴呆症中这种类型的记忆损害要比远期记忆损害严重得多<sup>[4]</sup>。大量证据表明学习记忆与中枢神经递质有关,中枢胆碱能神经递质系统是最重要的<sup>[5]</sup>。安定是中枢神经抑制药;东莨菪碱是最常用的抗胆碱药物,与乙酰胆碱竞争胆碱受体(M-受体),从而对抗乙酰胆碱的功能,二者均能干扰近期记忆能力的获得。

人参通常以根入药,但人参茎叶中同样存在有效成分人参皂苷<sup>[6]</sup>。本实验结果表明,在三门行走迷路测试中,安定能使大鼠在各次走行中的错误数显著增加,人参根或茎叶皂苷 25、50 mg/kg 给药量均能使安定所致记忆障碍大鼠在各次走行中的错误数下降,提示人参根或茎叶皂苷对记忆获得障碍具有明显改善作用。T-迷路延迟非样板行走测试结果表明,东莨菪碱可非常显著降低大鼠学习成绩的正确率,而人参根和茎叶皂苷各剂量组对东莨菪碱所致大鼠记忆损伤均有明显改善作用,可见动物或人的记忆活动和中枢神经系统中乙酰胆碱神经递质有明显关系。文献报道人参根皂苷能改善大鼠作业记忆障碍<sup>[7]</sup>,本研究结果与其一致,提示人参根和茎叶皂苷的作用可能与增强脑内中枢胆碱能系统的功能有

关,这可能是人参根和茎叶皂苷抗老年性痴呆的物质基础。尽管人参茎叶没有被当作药用,但是它们含有的皂苷却改善了大鼠作业记忆的损伤,其对改善老年性痴呆将是一种很有研究价值的药物。

**References:**

[1] Rockwood K E. Lessons from mixed dementia [J]. *Int Psychogeriatrics*, 1997, 9: 245-249.  
 [2] Imamura L, Ohta H, Ni X H, et al. Effect of transient cerebral ischemia in gerbils on working memory performance in the delayed nonmatching to position task using a T-Maze [J]. *Pharmacology*, 1991, (57): 601-608.  
 [3] Yoshiaki F, Tsuneyuki Y, Shin-ichi Y, et al. A New method for studying working memory by using the three-panel runway apparatus in rats [J]. *Pharmacology*, 1988 (46): 183-188.  
 [4] Squire L R, Zola-Morgan S. Memory, brain system and behavior [J]. *Trends in Neurosci*, 1988, 11: 170-175.  
 [5] Duan W Z, Zhang J T. Effects of (-), (+) clausenamide on anisodine-induced acetylcholine decrease and associated memory deficits in the mouse brain [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1998, 33(4): 259-263.  
 [6] Sodati F. HPLC separation and quantitative determination of ginsenosides from *Panax ginseng*, *Panax quinquefolium* and from ginseng drug preparations [J]. *Planta Med*, 1980, 38: 348-350.  
 [7] Ni X H, Ohta H, Watanabe H, et al. Ginseng extract improves scopolamine-induced deficits in working memory performance in the T-maze delayed alternation task in rats [J]. *Phytother Res*, 1993, 7: 49-52.

## 益肾养肝合剂治疗肝肾不足型绝经后骨质疏松症临床疗效观察

许 旺,陈玉辰,张景凤

(天津中医学院第一附属医院,天津 300193)

骨质疏松是常见的骨代谢疾病,也是严重危害老年人健康、影响老年人生活质量的常见老年病之一。笔者自 2001—2004 年,采用益肾养肝合剂治疗绝经后骨质疏松症患者 60 例,取得较好疗效。

### 1 临床资料

1.1 一般资料:肝肾不足型绝经后骨质疏松症患者 110 例均为本院门诊患者,随机分为治疗组 60 例,对照组 50 例。治疗组年龄 49~74 岁,平均年龄 61.5 岁,平均绝经 11 年。对照组年龄 49~70 岁,平均年龄 59.5 岁,平均绝经 10.5 年。两组患者均以腰酸背痛、酸软乏力为主要症状,骨密度测量骨量丢失均大于 25% 以上。其中,治疗组:胸椎楔形变 14 例、脊柱后突畸形 16 例、胸椎压缩性骨折 7 例、单

纯骨质疏松椎间隙增宽 23 例;对照组:胸椎楔形变 11 例、脊柱后突畸形 19 例、胸椎压缩性骨折 5 例、单纯骨质疏松椎间隙增宽 15 例。以上病例均无严重心血管病史,无肝、肾、乳腺及生殖器肿瘤等器质性病变,受试前至少 6 个月未使用过性激素及影响骨代谢的药物。两组间差异不显著 ( $P>0.05$ )。

1.2 诊断标准:所有患者均符合国家食品药品监督管理局制定的《中药新药临床研究指导原则》中的有关骨质疏松症的诊断标准及中医辨证属肝肾不足证型的诊断标准。

### 2 方法

2.1 方法:治疗组服用益肾养肝合剂(为院内制剂,批号:津药制字 2001Z 第 0251 号)。由黄芪、山