

表 4 四物汤、单双糖混合液和部位 C2-1、C2 对辐射小鼠骨髓造血祖细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 4 Effects of Si-Wu-Tang, monosaccharide and disaccharide mixture, fractions C2-1 and C2 on bone marrow progenitor cell proliferation in irradiated mice ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	造血祖细胞集落数/(个·10 ⁻⁵ 骨髓造血祖细胞)			
	CFU-GM	CFU-E	BFU-E	CFU-MIX
正常	73.5±5.5*	53.0±7.3*	40.3±5.2*	28.5±5.0*
模型	21.3±3.8	13.0±3.7	13.3±3.8	10.5±3.7
四物汤	56.0±5.6*	40.8±3.5*	34.8±4.6*	18.8±4.0*
单双糖混合液	33.5±6.2*	32.3±4.7*	18.0±3.2	17.5±2.4*
部位 C2	30.8±5.1*	34.5±6.0*	22.0±3.4*	17.8±3.4*
部位 C2-1	28.5±4.8*	32.8±3.4*	20.5±4.7	17.5±2.1*

与模型组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs model group

作用,而部位 C1 作用不显著;部位 C2 和 C3 均以单、双糖为主要成分,部位 C1 含有种类丰富的成分而糖类极少,部位 C1 和 C2 均含有芍药苷;芍药苷单体具有促进骨髓造血祖细胞增殖的作用,为四物汤促进造血功能的活性成分之一。本研究用大孔吸附树脂将部位 C2 分离为水洗脱部分(部位 C2-1,以糖类为主)和 80% 乙醇洗脱部分(部位 C2-2,以脂溶性相对较高的苷类等为主),结果表明,两个部位均有一定促进辐射小鼠造血功能的作用,提示糖类可能具有活性。为了进一步确证,按照部位 C2 中主要糖类物质的组成和质量分数,将 D-果糖、D-葡萄糖和蔗糖混合,结果显示仍具有一定的促进辐射

小鼠骨髓造血祖细胞增殖的作用,表明单、双糖类对四物汤促进造血功能的作用确有一定的贡献。虽然单、双糖类是植物中常见的成分,其改善小鼠造血功能的机制不排除可能与提供营养有关,但此结果在一定意义上提示了中药作用机制的特殊性和复杂性,有待进一步研究。

3.2 从活性考察结果还可看出,部位 C2-1 提高辐射小鼠外周血白细胞和促进骨髓造血祖细胞增殖的作用均显著,而混合糖仅促进骨髓造血祖细胞增殖的作用显著。这可能与大孔吸附树脂仅能实现粗分离,部位 C2-1 中还含有微量的单、双糖以外的其他活性物质,因而作用更强有关。

References:

[1] Liang Q D, Wang S Q, Gao Y. Development in basal research of Si-Wu-Tang [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med* (天津中医药), 2003, 20(5): 83-86.
 [2] Liang Q D, Lu X Q, Ma Z C, et al. Preliminary study on hematopoietic constituents of Si-Wu-Tang [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(6): 546-549.
 [3] Liang Q D, Ma B P, Li W H, et al. Investigation of constituents in Si-Wu-Tang fractions by chromatographic and ESI-MS methods [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(4): 334-339.
 [4] Liu X Z. *A Laboratory Manual on Technology of Hematopoietic Progenitor Cell Culture* (造血祖细胞培养技术实验手册) [M]. Beijing: Beijing's Publishing House, 1993.
 [5] Liang Q D, Li W H, Wang H X, et al. Saccharide analysis of Si-Wu-Tang by automated multiple development and off-line coupling thin layer chromatography electrospray ionization mass spectrometry techniques [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2003, 28(7): 632-635.

三七皂苷 Rg₁对大鼠脑缺血-再灌注损伤的保护作用及机制探讨

吴兰鸥, 詹合琴, 闫俊岭, 蔡文锋, 吴进平, 杨克红

(昆明医学院 药理学教研室, 云南 昆明 650031)

摘要:目的 探讨三七皂苷 Rg₁对局灶性脑缺血-再灌注损伤大鼠大脑皮质中脑源性神经营养因子(BDNF)阳性蛋白的水平和阳性神经元数目是否具有上调作用。方法 选取成年雄性 SD 大鼠 60 只,随机分为脑缺血-再灌注模型组、三七皂苷 Rg₁高、中、低剂量(200、100、50 mg/kg)组和阳性对照(尼莫地平,1 mg/kg)组,采用线栓法制作大鼠局灶性脑缺血-再灌注模型,各组 ig 给药并分别于给药后 1、3、7 d 随机取 4 只大鼠,以灌注法取脑组织,冰冻切片,免疫组织化学 ABC 法染色,用高清晰度彩色病理图文报告分析系统测量、分析各组大鼠大脑皮质中 BDNF 阳性蛋白的水平和阳性神经元数目的变化,并观察大鼠脑缺血-再灌注后的神经功能缺失症状。结果 与模型组相比,三七皂苷 Rg₁高、中、低剂量均能明显改善脑缺血-再灌注的神经功能缺失症状,并能上调大鼠脑缺血-再灌注损伤的大脑皮质中 BDNF 阳性蛋白的水平和阳性神经元数量(P<0.05);各剂量的作用强于或相当于阳性对照。结论 三七皂苷 Rg₁能上调 BDNF 阳性蛋白的表达,通过 BDNF 对脑缺血-再灌注神经元损伤所起的保护作

收稿日期:2005-05-09

基金项目:云南省自然科学基金项目(2002C0051m)

作者简介:吴兰鸥(1959-),女,浙江湖州人,药理学硕士,教授,硕士生导师,现为昆明医学院基础医学院药理学教研室主任,主要从事心脑血管药物药理及毒理学研究。Tel: (0871) 5338954 E-mail: lanouwu@126.com

用,从而发挥其对脑缺血的治疗作用。

关键词:三七皂苷 Rg_1 ; 脑缺血-再灌注; 脑源性神经营养因子 (BDNF)

中图分类号:R286.1 文献标识码:A 文章编号:0253-2670(2006)02-0229-05

Protection and mechanism of notoginsenoside- Rg_1 on focal cerebral ischemia-reperfusion rats

WU Lan-ou, ZHAN He-qin, YAN Jun-ling, CAI Wen-feng, WU Jin-ping, YANG Ke-hong

(Department of Pharmacology, Kunming Medical College, Kunming 650031, China)

Abstract: Objective To explore the effects of notoginsenoside- Rg_1 on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein in cerebrum cortex of MCAO/R injury, as well as to investigate whether notoginsenoside- Rg_1 can up-regulate the protein content of BDNF of the positive neurons or the amount of the positive neurons. **Methods** Adult male SD rats (60) were randomly divided into model group, notoginsenoside- Rg_1 high, middle, and low dose (200, 100, 50 mg/kg) groups, and the positive control (Nimodipine, 1 mg/kg) group. All drugs were given once a day by ip till the mouse was killed. The focal cerebral ischemia-reperfusion model was made with thread-occluded method. Their frozen brain tissue were sliced into section of 12 μ m thickness. The four rats were randomly taken from each groups to be treated as specimens after surgical handle in 1, 3, and 7 d. The slices were according to the immunohistochemical ABC techniques. The protein content of BDNF of the positive neurons and the amount of the positive neurons in cerebrum cortex of rat were observed and counted by HPIAS-1000 analytic system, and the nervous deficit symptoms after the cerebral ischemia were observed. **Results** Comparing with the model group, all notoginsenoside- Rg_1 treated groups obviously improved some nervous deficit symptoms of cerebral ischemia-reperfusion rats, and increased the protein content of BDNF and the amount of the positive neurons in the cerebrum cortex of model rats ($P < 0.05$). In different groups, the effect of notoginsenoside- Rg_1 was superior to that of Nimodipine or equated to it. **Conclusion** Notoginsenoside- Rg_1 could up-regulate the expression of BDNF and increase the amount of positive neurons in cerebrum cortex. It treated cerebral ischemia by the protection of BDNF on neurons injury in the focal cerebral ischemia-reperfusion, which can be one of the mechanism of the protection of notoginsenoside- Rg_1 on focal cerebral ischemia reperfusion injury.

Key words: notoginsenoside- Rg_1 ; cerebral ischemia-reperfusion; brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

随着人口老龄化程度的加剧,脑血管疾病已成为一个备受社会关注的问题。据世界卫生组织调查表明,脑血管意外引起的死亡率占所调查的 57 个国家死亡总人数的 11.3%,仅次于癌症和心肌梗死。脑缺血是脑血管疾病最主要的病种,在我国,其死亡率仅次于恶性肿瘤,严重危害人类的健康^[1]。现代药理研究证实,三七总皂苷对多种动物脑缺血及再灌注损伤有良好的保护作用,其作用机制与钙离子拮抗及抗自由基等作用有关,同时三七总皂苷还具有降低血黏度、抑制血小板聚集、扩张血管、降低血脂、改善学习和记忆功能以及改善微循环和抗炎等作用^[2,3]。此外,研究还发现,三七皂苷 Rg_1 能增加脑内蛋白质的合成^[4],但有关三七皂苷 Rg_1 对脑缺血保护的机制研究,特别是在细胞及分子水平上探讨三七皂苷 Rg_1 对脑缺血的保护机制尚未见相关文献报道。本实验从三七皂苷 Rg_1 对脑缺血-再灌注损伤大

鼠大脑皮质中脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 阳性蛋白的量及其阳性神经元数目的影响方面,研究三七皂苷 Rg_1 对脑缺血保护的作用机制,旨在为三七系列产品治疗中枢神经系统疾患,特别是脑缺血疾病提供科学的实验依据。

1 材料与方 法

1.1 药品及主要试剂:三七皂苷 Rg_1 由昆明制药厂提供,为白色粉末状 (质量分数 $> 95\%$)。尼莫地平注射液为山东新华制药股份有限公司生产,批号 0204019,规格 2 mg/10 mL。BDNF 多克隆抗体 (效价 1:500);ABC 试剂盒;浓缩型 DAB 试剂盒均购自 ZLI-9033 北京中山试剂公司。

1.2 仪器:血管栓塞线为日本 1.5 号鱼线;America AO 连续恒冷切片机;Sanyo ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) 冰箱;HPIAS-1000 高清晰度彩色病理图文分析报告

系统。

1.3 实验动物与分组:成年雄性 SD 大鼠 60 只,体重 280~320 g,由昆明医学院动物科提供(合格证:滇实动证字 2001035 号)。缺血 2 h,造模成功动物随机分为缺血-再灌注模型组(生理盐水,5 mL/kg)、缺血-再灌注三七皂苷 R_{G1}高、中、低剂量(200、100、50 mg/kg)组和缺血-再灌注阳性对照组(尼莫地平,1 mg/kg)。

1.4 大脑中动脉脑缺血(MCAO)模型的制作和术后处理:参考 Zea Longa 等^[5]报道的方法,加以改进,大鼠以 10% 水合氯醛(300 mg/kg) ip 麻醉,制成右侧 MCAO 模型。大鼠在手术后约 0.5 h 清醒,观察其神经功能缺失症状,并进行评分。以动物清醒后爬行时向左转圈(追尾现象),严重时向左跌倒,提尾时左前肢内收屈曲为造模成功标准。缺血 2 h 后再灌注,各组经 ip 给药,每天 1 次,分别于给药 1、3、7 d 后每组随机取 4 只大鼠进行下列实验。

1.5 神经功能缺失症状评分方法:采用徐淑云等^[6]的评分标准,双盲法进行评分。

1.6 脑组织处理及切片:将选取的大鼠用 10% 水合氯醛(300 mg/kg) ip 麻醉后,仰卧固定,经心内插管至主动脉处,先用 500 mL 生理盐水冲洗 15 min,再用 4% 多聚甲醛饱和苦味酸心内灌注固定 0.5 h,开颅取出脑组织,然后放入 4 ℃ 冰箱固定 8~12 h,入 20% 蔗糖 PBS 过夜,使组织块下沉。在脑组织的前凶及前凶后 4 mm 处依冠状方向切成 3 部分,取中间一部分制备冰冻切片。组织块经液氮处理 1 min,用恒冷切片机进行连续冠状切片,片厚 12 μm,每组每例间隔取 4 张切片,贴片后保存于 -20 ℃ 冰箱内备用。

1.7 BDNF 免疫组织化学染色:采用 ABC 法^[7]进行 BDNF 的免疫组织化学染色,并设立 3 种对照实验。阳性对照实验:以已知阳性组织切片做阳性对照;空白对照实验:用 0.05 mol/L PBS 代替一抗,其余步骤不变;置换实验:用正常羊血清代替一抗同样进行免疫组织化学染色。

1.8 图像分析与统计学处理:用 HPIAS-1000 高清晰度彩色病理图文报告分析系统进行摄像、分析,测量各组阳性神经元中 BDNF 蛋白的灰度值并对阳性神经元进行计数统计。在每一张脑片的右侧缺血区皮质部位随机取 5 个点。实验结果均用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS 软件包,进行组间多个样本均数比较的方差分析和 *q* 检验进行统计学处理。

2.1 BDNF 阳性蛋白在光镜下的定位:BDNF 阳性蛋白主要定位于细胞浆和细胞膜附近区域,BDNF 免疫阳性细胞主要分布在大脑皮层 III~V 层,胞体形似棱锥。在光镜下观察到的阳性神经元的胞浆和突起被染成棕黄色,主干树突和近细胞膜的胞浆处染色较深,而细胞核周围染色较浅。BDNF 阳性蛋白的量用灰度值表示,即在一个视野内,BDNF 阳性蛋白的灰度与整个视野灰度的比值。灰度值越低,表明 BDNF 阳性蛋白水平越高。BDNF 阳性神经元数目越多,BDNF 阳性蛋白的量越高。

2.2 三七皂苷 R_{G1}对脑缺血-再灌注大鼠神经功能缺失症状的影响:结果见表 1。用药 3 和 7 d 时,三七皂苷 R_{G1}高、中、低剂量组与模型组比较差异均有显著性 ($P < 0.05$),阳性对照组与模型组比较差异显著 ($P < 0.05$),R_{G1}中、低剂量组与阳性对照组比较差异显著 ($P < 0.05$);用药 7 d 时,R_{G1}中、低剂量组与高剂量组相比差异显著 ($P < 0.05$)。R_{G1}各剂量组给药 3、7 d 与给药 1 d 时比较差异显著 ($P < 0.05$),R_{G1}中、低剂量组给药 7 d 与 3 d 比较差异显著 ($P < 0.05$)。结果提示:随着用药时间的延长,三七皂苷 R_{G1}(高、中、低剂量)和尼莫地平平均能改善大鼠脑缺血-再灌注损伤所致的神经功能缺失症状,且三七皂苷 R_{G1}(中、低剂量)的作用优于尼莫地平的作用。三七皂苷 R_{G1}的用药时间越长,对大鼠脑缺血-再灌注损伤所致的神经功能缺失症状的改善越明显,并且三七皂苷 R_{G1}中、低剂量的改善效果较佳。

表 1 三七皂苷 R_{G1}对脑缺血-再灌注大鼠神经功能缺失症状的影响 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

Table 1 Effect of notoginsenoside-R_{G1} on nervous function deficit symptoms in cerebral ischemia-reperfusion rats ($\bar{x} \pm s, n=4$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	神经功能缺失症状评分		
		1 d	3 d	7 d
模型	-	3.00±0.00	2.78±0.48	1.63±0.29 [●]
尼莫地平	1	3.00±0.00	2.13±0.25 ^{*#}	0.88±0.25 ^{*#●}
三七皂苷 R _{G1}	200	3.00±0.00	2.00±1.35 ^{*#}	0.75±0.00 ^{*#●}
	100	2.88±0.25	1.25±0.5 ^{*△▲#}	0.00±0.00 ^{*△▲#●}
	50	2.88±0.25	1.26±0.58 ^{*△▲#}	0.10±0.29 ^{*△▲#●}

与模型组比较: * $P < 0.05$; 与尼莫地平组比较: $\Delta P < 0.05$; R_{G1}各組间比较: $\Delta P < 0.05$; 各組给药 7、3 d 与 1 d 比较: $\# P < 0.05$; 各組给药 7 d 与 3 d 比较: $\bullet P < 0.05$; 下表同

* $P < 0.05$ vs model group; $\Delta P < 0.05$ vs Nimodipine group; $\Delta P < 0.05$ one R_{G1} group vs another R_{G1} group; $\# P < 0.05$ treated for 3 and 7 d of each group vs treated for 1 d of each group; $\bullet P < 0.05$ treated for 7 d of each group vs treated for 3 d of each group; following tables are same

2 结果

2.3 三七皂苷 R_{G1}对脑缺血-再灌注大鼠大脑皮质中 BDNF 蛋白水平的影响:结果见表 2。用药 1、3、7 d 时,R_{G1}高、中、低剂量组与模型组和阳性对照组比较差异均显著 ($P < 0.05$);用药 3 d 时,R_{G1}低剂量组与中剂量组比较差异显著 ($P < 0.05$);用药 7 d 时,R_{G1}中、低剂量组与高剂量组比较差异显著 ($P < 0.05$)。结果提示:三七皂苷 R_{G1}高、中、低剂量均能上调模型大鼠大脑皮质中 BDNF 蛋白水平,以三七皂苷 R_{G1}低剂量的效果较佳,随着用药时间的延长,三七皂苷 R_{G1}中剂量的上调作用也逐渐强于三七皂苷 R_{G1}高剂量,而同一剂量的三七皂苷 R_{G1}的上调作用在用药时间上没有明显差异。但尼莫地平不能上调大鼠大脑皮质中 BDNF 蛋白水平。

表 2 三七皂苷 R_{G1}对脑缺血-再灌注大鼠大脑皮质中 BDNF 蛋白水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

Table 2 Effect of notoginsenoside-R_{G1} on protein content of BDNF in cerebrum cortex of cerebral ischemia-reperfusion rats ($\bar{x} \pm s, n=4$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	BDNF 蛋白的灰度值 (比值)		
		1 d	3 d	7 d
模型	—	181 ± 19	156 ± 23 [#]	167 ± 17 [#]
尼莫地平	1	177 ± 24	157 ± 20 [#]	162 ± 14
三七皂苷 R _{G1}	200	135 ± 13* Δ	123 ± 17* Δ	132 ± 22* Δ
	100	128 ± 19* Δ	128 ± 16* Δ	118 ± 24* Δ
	50	128 ± 15* Δ	114 ± 19* Δ	119 ± 20* Δ

2.4 三七皂苷 R_{G1}对脑缺血-再灌注大鼠大脑皮质 BDNF 阳性神经元数目的影响:结果见表 3。用药 1 d 时,R_{G1}中剂量组与模型组比较差异显著 ($P < 0.05$);用药 3、7 d 时,R_{G1}高、中、低剂量组与模型组比较差异均显著 ($P < 0.05$),用药 3 d 时,R_{G1}中剂量组与高、低剂量组比较差异均显著 ($P < 0.05$);用药 7 d 时,R_{G1}中、低剂量组与高剂量组比较差异均显著 ($P < 0.05$)。三七皂苷 R_{G1}低剂量组给药 7 d 与给药 1、3 d 比较差异显著 ($P < 0.05$)。用药 1、3、7 d 时,阳性对照组与模型组比较差异显著 ($P <$

表 3 三七皂苷 R_{G1}对脑缺血-再灌注大鼠大脑皮质中 BDNF 阳性神经元数目的影响 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

Table 3 Effect of notoginsenoside-R_{G1} on positive neurons amount of BDNF in cerebrum cortex of cerebral ischemia-reperfusion rats ($\bar{x} \pm s, n=4$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	BDNF 阳性神经元数目/(个 · 视野 ⁻¹)		
		1 d	3 d	7 d
模型	—	10 ± 4	9 ± 4	9 ± 3
尼莫地平	1	12 ± 6*	12 ± 5*	12 ± 5*
三七皂苷 R _{G1}	200	11 ± 5	11 ± 5*	11 ± 5*
	100	12 ± 4*	13 ± 4* Δ	13 ± 5* Δ
	50	11 ± 5	11 ± 6*	13 ± 4* Δ # Δ

0.05)。结果提示:三七皂苷 R_{G1}高、中、低剂量和尼莫地平平均能上调脑缺血-再灌注大鼠大脑皮质中 BDNF 阳性神经元数目,且三七皂苷 R_{G1}和尼莫地平的上调作用没有差异。从上调结果来看,以三七皂苷 R_{G1}中剂量的效果较佳,随着用药时间的延长,三七皂苷 R_{G1}低剂量的上调作用逐渐增强。

3 讨论

BDNF 主要由脑组织合成,广泛存在于脑内各组织,以大脑皮质、海马、纹状体分布最为丰富。众多研究表明,BDNF 参与了脑缺血损伤的保护过程^[8-10]。脑缺血损伤后,BDNF 及其受体 TrkB 的表达水平明显上升,而且 BDNF 的释放可上调 TrkB 受体^[11]。BDNF 表达水平高且反应强的区域病理改变轻,有利于损伤神经元的修复。脑缺血损伤时,BDNF 与其特异性受体 TrkB 相结合,产生相应的效应分子而对缺血神经元起保护作用,主要通过以下机制:①拮抗兴奋性氨基酸毒性,稳定细胞内 Ca²⁺浓度。BDNF 可防止细胞外钙离子的入胞和细胞内钙的释放,并且可能通过诱导钙结合蛋白的表达而稳定细胞 Ca²⁺的浓度,减少兴奋性氨基酸及钙超载引起的损伤^[12];②拮抗 NO 介导的细胞毒性,增强抗氧化酶活性,减轻自由基损伤^[13],从而使神经元免受损伤;③抑制细胞凋亡、坏死的发生。BDNF 能通过阻止 caspase-3 的活性而抑制细胞凋亡^[14],并通过调节 Bcl、Bax 蛋白的表达而抑制细胞凋亡;④阻断 NMDA 所致的蛋白激酶 C (PKC) 失活;⑤修复受损神经元,并促进受损神经元再生。

BDNF 是一种作用广泛而有效的神经生长因子,对多种中枢神经系统损伤及退行性疾病具有较为理想的治疗潜能,脑缺血后 BDNF 蛋白表达增加的脑缺血保护机制,为脑缺血的治疗提供了新途径。由于血脑屏障的阻碍作用使中枢神经系统疾病的治疗有别于其他系统疾病的治疗。对于脑神经保护剂来说,它们能否通过血脑屏障而发挥作用是基础和临床应用的关键问题。因此,BDNF 在过渡到临床应用之前,要求解决好给药途径和安全给药的问题。BDNF 为蛋白质类物质,不能通过消化道给药。其次,BDNF 为大分子亲水物质,难以透过血脑屏障,即使鞘内给药,许多营养因子向脑实质内弥散也有限。这也就是说给予外源性神经营养因子存在着转运困难的问题。实验中发现,BDNF 脑室给药会带来体重减轻、饮水减少、活动过度等不良反应^[15]。

三七是传统名贵中药之一,它除了治疗跌打损伤的特殊功效外,还有滋补强壮的作用,从而被人们

称为“南方的人参”。研究发现,三七总皂苷及其主要成分 R_{g_1} 、 R_{b_1} 等对脑缺血有一定的保护作用^[16]。李麟仙等^[16]采用树鼯局部脑缺血模型,研究发现脑缺血时,大脑皮层顶颞部位钙离子水平明显增加,分别给予三七皂苷 R_{b_1} 和 R_{g_1} 后钙离子水平均减少,其作用与钙离子拮抗剂尼莫地平相似;三七皂苷 R_{g_1} 能巩固长记忆,并且有明显的促进记忆作用,张均田等^[16]研究发现三七皂苷 R_{g_1} 对 M-胆碱受体缺乏亲和力,但给动物 ip 三七皂苷 R_{g_1} 连续 5 d,发现三七皂苷 R_{g_1} 能促进中枢 M-胆碱受体密度显著增高,还能明显增加脑内蛋白质合成。这说明了三七的药理作用是通过机体功能、代谢乃至分子水平上的调节而发挥作用的。此外,三七皂苷 R_{g_1} 能使脑内蛋白质合成显著增加,这有助于解释它在易化记忆过程的作用,并为脑缺血的治疗提供了新思路。三七皂苷 R_{g_1} iv 给药后,能广泛分布于大鼠各组织,并能透过血脑屏障,也能进入眼球内。使这些小分子抗脑细胞凋亡药物具有广阔的应用前景。

本实验结果显示:与模型组比较,三七皂苷 R_{g_1} 高、中、低剂量均能明显改善脑缺血所致的神经功能缺失症状,并能上调大鼠脑缺血-再灌注脑损伤时大脑皮质的 BDNF 蛋白水平和阳性神经元数目,以中、低剂量效果较佳;随着用药时间的延长,其对脑缺血的保护作用逐渐增强。与阳性对照组比较,在改善脑缺血的神经功能缺失症状方面,三七皂苷 R_{g_1} 中、低剂量的作用优于尼莫地平;在上调大脑皮质的 BDNF 蛋白水平方面,作用亦强于尼莫地平,在上调大脑皮质的 BDNF 阳性神经元数目方面,作用与尼莫地平相当。

本研究发现三七皂苷 R_{g_1} 高、中、低剂量均能显著增加脑缺血-再灌注后 BDNF 阳性蛋白的表达和阳性神经元数目,并通过 BDNF 对脑缺血-再灌注神经元损伤所起的保护作用,从而发挥其对脑缺血的治疗作用,这可能是三七皂苷 R_{g_1} 对脑缺血保护作用的机制之一。

References:

[1] Zhang J T. *The Progress of Study on Neuropharmacology* (神经药理学研究进展) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002.

[2] Hou A H. Clinical application and experimental study of pseudoginseng [J]. *Inf Tradit Chin Med* (中医药信息), 1999, 16(6): 21-24.

[3] Liu J H, Ji F Y, Wang T, et al. Study on protective effects of *Panax notoginseng* saponins on brain ischemic reperfusion damage [J]. *Chin J Clin Neurosci* (中国临床神经科学), 2002, 10(1): 90.

[4] Zhang J T, Liu Y, Qu Z W, et al. Influence of ginsenoside R_{b_1} and R_{g_1} on some central neurotransmitter receptors and protein biosynthesis in mouse brain [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学学报), 1988, 23(1): 12-16.

[5] Longa E Z, Weinstein P R, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rat [J]. *Stroke*, 1989, 20(1): 84-91.

[6] Xu S Y, Bian R L, Chen X, et al. *Methodology in Pharmacol Experiment* (药理实验方法学) [M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002.

[7] Zeng J, Wang T H, Zhang X, et al. The change of nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor in neurons of cerebral cortex of adult rat following local ischemia [J]. *Acta Univ Med West China* (华西医科大学学报), 2001, 32(2): 216-217.

[8] Endres M, Fan G, Hirt L, et al. Ischemic brain damage in mice after selectively modifying BDNF or NT4 gene expression [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2000, 20(1): 139-144.

[9] Larsson E, Nanobashvili A, Kokaia Z, et al. Evidence for neuroprotective effects of endogenous brain-derived neurotrophic factor after global forebrain ischemia in rats [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999, 19(11): 1220-1228.

[10] Kiprionova I, Sandkuhler J, Schwab S, et al. Brain-derived neurotrophic factor improves long-term potentiation and cognitive functions after transient forebrain ischemia in the rat [J]. *Exp Neurol*, 1999, 159(2): 511-519.

[11] Ferrer I, Ballabriga J, Mart E, et al. BDNF up-regulates TrkB protein and prevents the death of CA1 neurons following transient forebrain ischemia [J]. *Brain Pathol*, 1998, 8(2): 253-261.

[12] Cheng B, Mattson M P. NT-3 and BDNF protect CNS neurons against metabolic/excitotoxic insults [J]. *Brain Res*, 1994, 640(1-2): 56-67.

[13] Lindvall O, Kokaia Z, Bengtzen J, et al. Neurotrophins and brain insults [J]. *Trends Neurosci*, 1994, 17: 490-496.

[14] Hee Han B, D'Coast A, Back S A, et al. BDNF blocks caspase-3 activation in neuronal hypoxia-ischemia [J]. *Neurobiol Dis*, 2000, 7(1): 38-53.

[15] Sauer H, Fischer W, Nikkhah G, et al. Brain-derived neurotrophic factor enhances function rather than survival of in striatal dopamine cell-rich grafts [J]. *Brain Res*, 1993, 626(12): 37.

[16] Zheng G Z, Yang C R. *Biology and Application of Panax notoginseng* (三七生物学及其应用) [M]. Beijing: Science Press, 1994.

保 护 植 被 造 福 人 类