

人参和三七对小鼠记忆的易化作用

中国医学科学院药物研究所 张 磊* 张均田

摘要 本文采用一次性训练被动回避性条件反应和水迷宫法,观察了人参及三七根20%乙醇提取物对小鼠学习记忆的改善作用。结果表明:人参可拮抗樟柳碱和戊巴比妥钠造成的记忆获得不良,改善环己酰亚胺和亚硝酸钠造成的记忆巩固障碍以及40%乙醇造成的记忆再现缺损;三七亦可拮抗樟柳碱造成的记忆获得不良和改善亚硝酸钠造成的记忆巩固障碍,但对戊巴比妥钠造成的记忆获得不良和酒精引起的记忆再现困难则无作用。可见,人参与三七均可改善小鼠学习和记忆,但人参明显优于三七。

在保护人民身心健康和延缓衰老的研究工作中,如何充分发掘和利用大脑的潜力,找出增进学习与记忆的方法与药物,是一项十分重要的任务。

《神农本草经》曾记述人参:“主补五脏,安精神,定魂魄,止惊悸,除邪气,明目,开心益智,久服轻身延年”。国外也有报道表明人参皂甙及人参可增强动物的记忆能力⁽¹⁾及提高人的思维和增强体力活动⁽²⁾。本研究采用多种方法和模型观察了人参对学习记忆的影响。因三七含有许多与人参相同或相似的成分,也一并加以研究比较,现报告如下。

材料和方法

昆明种小鼠(中国医学科学院动物中心提供),雄性,体重 25 ± 3 g,在实验室适应环境至少3天。人参(白参, *Panax ginseng* C A Mey)吉林产,三七(*Panax pseudoginseng* Wall var *notoginseng* (Burkill) Hoo & Tseng)云南产,经本所生物合成室制成20%乙醇提物,含量分别为22.5%和26.1%。实验时,将人参和三七的醇提物各配成终浓度为0.1g生药/ml、0.2g生药/ml和0.3g生药/ml(以下所称药量均以生药计)。

亚硝酸钠(NaNO_2)、乙醇和戊巴比妥钠均为市售试剂。氢溴酸樟柳碱由本所提供。环己酰亚胺(Cycloheximide, Cyc)为Milwaukee Wis产品。

测试药物对学习记忆的影响,采用一次性被动逃避反应:跳台法、避暗法和空间辨别反应——水迷宫法。

一、跳台法:装置大小为 $10 \times 10 \times 60$ cm,分成五间,底面为可通36V连续电刺激的铜栅,反应箱内右后角置一高和直径均为4.5cm的橡皮垫。将动物放入反

应箱内适应3分钟,然后立即通电,动物跳到铜栅上受到电击,其正常反应是跳回安全区。如此训练5分钟,并记录错误次数,24小时后重作测验,记录3分钟内的错误次数。

二、避暗法:装置大小为 $36 \times 12 \times 12$ cm,分明暗两室,明室上方悬一个40W日光灯,明、暗室之间有一直径3cm的孔洞,小鼠可经此洞由明室进入暗室,暗室的后半部通以40V电压,当小鼠进入暗室接触此部分超过1秒时,可自动记录小鼠从放入明室至触电的潜伏期。实验时,将小鼠面部背向洞口放入明室,直至小鼠进入暗室受到电击。小鼠大部可自行逃出暗室,少数不自行跳出的,可将其赶出。记录每组动物进入暗室的平均潜伏期,24小时后重作测验,记录5分钟内进入暗室的动物数、潜伏期及错误次数。

三、水迷宫法:水迷宫为Y型结构,槽口内放10cm深的水,水温 30 ± 2 °C。水槽大部分用木板盖上,只留三个臂端,左臂设一平台,作为小鼠栖身的地方,上方有一个40W灯泡照明。小鼠从主槽放入水中,以其在10秒内直接抵达平台为正确反应,小鼠到达平台后,休息15秒再重复进行训练。若小鼠在30秒内仍未到达平台,则作为错误反应。每天训练15次,以平均正确反应百分率和游到平台所需时间作为评价药物效果的指标。

结 果

一、对小鼠记忆获得的影响

1. 对樟柳碱造成记忆获得障碍的作用:小鼠随机分成4组,第1组为正常对照组,第2组为樟柳碱对照组,第3组为人参组,第4组为三七组。第1、2组每天腹腔注射生理盐水0.1ml/10g,第3、4组分别每天腹腔注射人参或三七1~3g/kg,连续3天,末

* 现在中日友好医院临床医学研究所

次给药后 20 分钟, 第 1 组从另侧腹腔注射生理盐水 0.1ml/10g, 第 2~4 组从另侧腹腔注射樟柳碱 10mg/kg, 再经 10 分钟, 对动物进行跳台法训练, 24 小时后测验记忆成绩。结果: 腹腔注射人参与三七各 1~3 g/kg 均可使小鼠训练时的错误次数显著减少。人参 2 g/kg 及 1 g/kg 可使测验时错误次数显著减少, 3 g/kg 和 1 g/kg 可使测验时的错误反应率降为 40%, 与樟柳碱组(90%)比较 $P < 0.05$, 与对照组(20%)比较 $P > 0.05$ 。三七的剂量为 3 g/kg 时, 才使测验时错误次数显著减少(见图 1、2)。

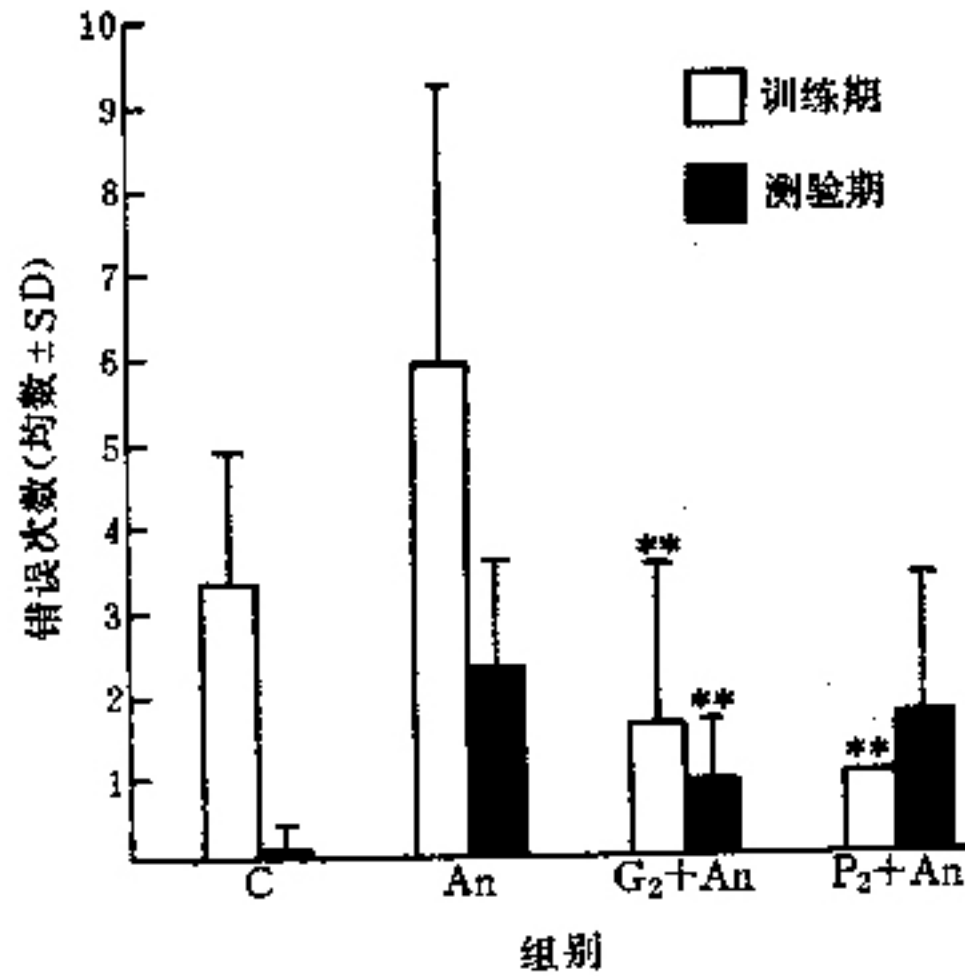


图 1 人参(2 g/kg)和三七(2 g/kg)对樟柳碱引起的小鼠记忆获得障碍的改善作用: C, 对照; An, 樟柳碱 10mg/kg ip; G₂, 人参 2 g/kg ip; P₂, 三七 2 g/kg ip; 各组 n=10; **, 与樟柳碱组比较 $P < 0.01$

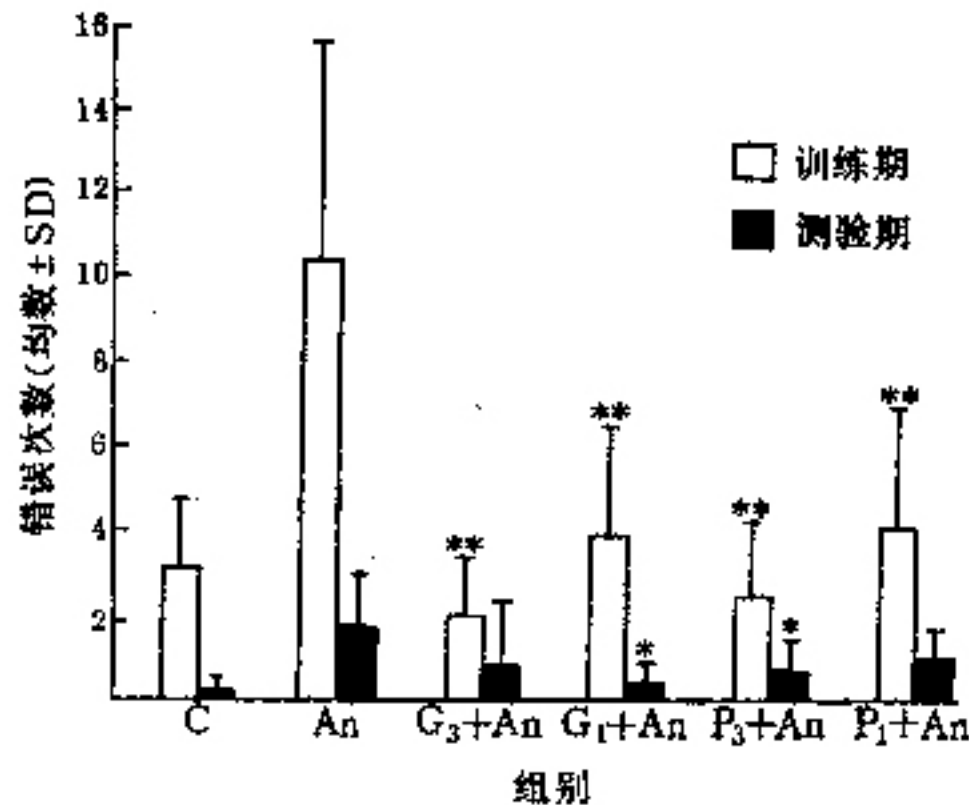


图 2 人参(3 g/kg, 1 g/kg)和三七(3 g/kg, 1 g/kg)对樟柳碱引起的小鼠记忆获得障碍的改善作用: C, 对照组; An, 樟柳碱 10mg/kg ip; G₃, 人参 3 g/kg ip; G₁, 人参 1 g/kg ip; P₃, 三七 3 g/kg ip; P₁, 三七 1 g/kg; 各组 n=10; **, 与樟柳碱组比较 $P < 0.01$; *, 与樟柳碱组比较 $P < 0.05$

2. 对戊巴比妥钠造成记忆获得不良的作用: 小鼠 40 只, 随机分为 4 组, 每组 10 只。第 1 组为正常对照组, 第 2 组为戊巴比妥钠对照组, 第 3 组为人参组, 第 4 组为三七组。第 1、2 组小鼠每天灌服生理盐水 0.1ml/10g, 第 3、4 组分别灌服人参或三七 3 g/kg, 连续 4 天, 末次给药后 30 分, 第 1 组小鼠腹腔注射生理盐水 0.1ml/10g, 第 2~4 组腹腔注射戊巴比妥钠 15mg/kg。再过 30 分, 开始水迷宫训练。每天训练 15 次, 共训练 4 天, 每天训练前均如上述给药。从训练第 1 天开始, 人参就可以显著提高正确反应百分率达 42.7%, 而戊巴比妥钠组为 22.0%, 对照组为 26.7%。以后正确反应率逐渐提高, 到第 4 天, 人参组正确反应率已达 91.3%, 而戊巴比妥钠组仅为 56.7%, 两组比较 $P < 0.01$ 。三七组的正确反应率与戊巴比妥钠组相似(见图 3)。

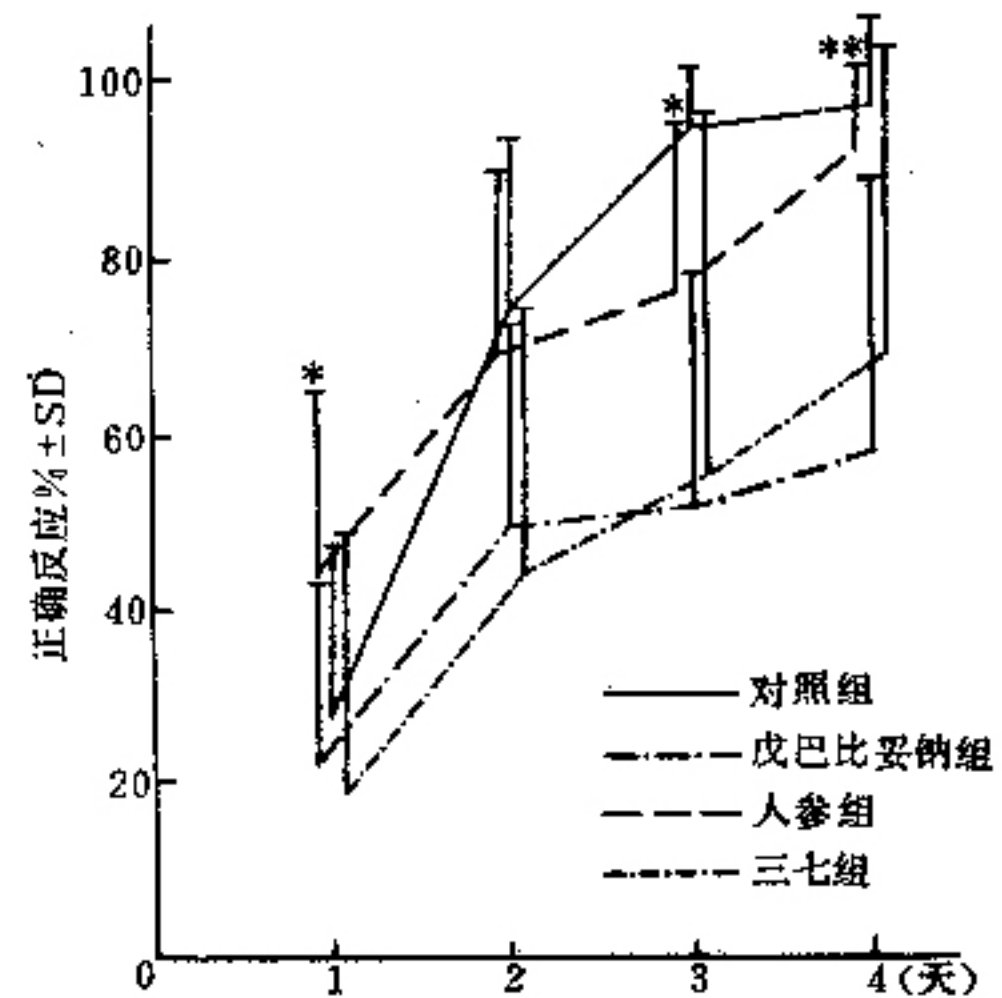


图 3 人参和三七对戊巴比妥钠引起的学习和记忆障碍(小鼠水迷宫法)的影响: 各组 n=10; *, 与戊巴比妥钠组比较 $P < 0.05$; **, 与戊巴比妥钠组比较 $P < 0.01$

二、对小鼠记忆巩固的作用

1. 对 Cye 造成小鼠记忆巩固缺损的作用: 小鼠 40 只, 随机分为 4 组, 每组 10 只。第 1 组为正常对照组, 第 2 组为 Cye 对照组, 第 3 组为人参组, 第 4 组为三七组。第 1、2 组小鼠每天腹腔注射生理盐水 0.1ml/10g, 第 3、4 组小鼠分别每天腹腔注射人参或三七 2 g/kg, 连续 3 天, 末次注射后 20 分, 第 1 组从另侧腹腔注射生理盐水 0.1ml/10g, 第 2~4 组从另侧腹腔注射 Cye 120mg/kg, 再隔 10 分钟进行跳台法和避暗法训练, 24 小时后测验记忆力。结果表明, 人参 2 g/kg 可使小鼠在跳台法测验期错误次数由 Cye 组的 2.00 ± 0.58 次减少至 1.00 ± 0.71 次, 二者比较 $P <$

0.05; 还可使避暗法测验期反应潜伏期延长为 148.2 ± 139.8 秒, 与Cyc组 17.1 ± 19.8 秒比较 $P < 0.05$, 与正常对照组 168.7 ± 122.4 秒比较 $P > 0.05$ 。三七可使避暗法测验中小鼠的反应潜伏期延长为 93.2 ± 129.1 秒, 但无统计学意义。

2. 对 NaNO_2 造成记忆巩固障碍的作用: 取小鼠55只, 随机分为4组, 第1组10只为正常对照组, 第2组15只为 NaNO_2 对照组, 第3组15只为人参组, 第4组15只为三七组。第1、2组小鼠每天腹腔注射生理盐水 $0.1\text{ml}/10\text{g}$, 第3、4组分别注射人参或三七 $2\text{g}/\text{kg}$, 连续3天, 第4天先进行跳台法及避暗法训练, 训练完后, 第1组立即皮下注射生理盐水 $0.1\text{ml}/10\text{g}$, 第2~4组立即皮下注射 NaNO_2 $120\text{mg}/\text{kg}$, 同时, 第1、2组腹腔注射生理盐水 $0.1\text{ml}/10\text{g}$, 第3、4组分别注射人参或三七 $2\text{g}/\text{kg}$, 24小时后进行测验。结果表明: 人参可使小鼠在跳台法测验中的错误次数由 NaNO_2 的 0.80 ± 0.77 次减少到 0.08 ± 0.28 次, 而对照组为 0.20 ± 0.42 次; 使错误反应率由 NaNO_2 组的60%降至7.7%, 而对照组为20%; 人参组与 NaNO_2 组、对照组比较 $P < 0.01$ 和 $P > 0.05$ 。三七也可使小鼠在跳台法测验中的错误次数显著减少至 0.27 ± 0.46 次(与 NaNO_2 组比较 $P < 0.05$), 并使避暗法测验期反应潜伏期延长为 213.1 ± 107.5 秒与 NaNO_2 组 103.3 ± 121.6 秒比较 $P < 0.05$, 与正常对照组 220.3 ± 83.1 秒比较 $P > 0.05$ 。

三、对小鼠记忆再现的影响

小鼠40只, 随机分为4组, 每组10只。先经跳台法训练, 24小时后, 在测验前30分, 给第1组小鼠灌服生理盐水 $0.1\text{ml}/10\text{g}$, 并腹腔注射生理盐水 $0.1\text{ml}/10\text{g}$ (正常对照组), 第2~4组小鼠灌服40%乙醇 $0.1\text{ml}/\text{g}$, 第2组再腹腔注射生理盐水 $0.1\text{ml}/10\text{g}$ (乙醇对照组), 第3组腹腔注射人参 $1\text{g}/\text{kg}$, 第4组腹腔注射三七 $0.5\text{g}/\text{kg}$ 。结果表明: 乙醇组错误反应率达80%, 人参组为20%, 正常对照组为10%, 经统计学处理, 人参组与乙醇组、正常对照组比较 $P < 0.01$ 和 $P > 0.05$ 。三七组为70%, 与乙醇组无明显差别。

讨 论

药物影响记忆可能有两种方式: (1) 药物改变机体一般机能状况而影响记忆; (2) 药物作用于与记忆有关的神经结构, 易化记忆过程⁽⁸⁾。本文研究发现人参对多种化学药品造成的记忆获得、巩固及再现障碍, 均有改善作用。

Deutsch认为, 胆碱能通路是记忆的内在基础, 蛋

白质合成是长期记忆的内在基础, 在学习过程中形成的新蛋白质是记忆的贮存分子, 反之, 抑制蛋白质合成40%即能引起遗忘⁽³⁾。人参对M-胆碱阻滞剂等造成的记忆获得不良有明显保护作用, 同时又对蛋白质合成抑制剂及脑缺氧造成的记忆巩固障碍有改善作用, 使我们考虑到, 人参对记忆过程的作用可能是多方面的。

人参中含有胆碱, 但其含量很少, 胆碱作用又比Ach小10万倍, 所以, 人参阻抑M-胆碱阻滞剂造成的记忆障碍, 不能解释为胆碱样作用。有许多文献报道人参小剂量有兴奋中枢作用, 大剂量转为抑制作用。本实验中证明, 人参剂量达 $2\text{g}/\text{kg}$ 或以上, 使小鼠自由活动减少, 剂量降至 $1\text{g}/\text{kg}$, 此作用消失, 本研究所用剂量, 均无中枢兴奋作用, 故人参似非由于通过网状结构提高觉醒而影响记忆。有文献报道, 人参可使肝RNA、蛋白质和血清及骨髓中蛋白质合成增加⁽⁴⁾, 也有文献报道人参有抗缺氧作用⁽⁵⁾。本研究证明人参可显著拮抗蛋白质合成抑制剂和 NaNO_2 造成缺氧所致的记忆巩固不良, 由此推测, 人参除能改善机体的神经机能状态, 也许还通过影响脑内蛋白质的合成、促进需氧代谢和影响神经递质等多种方式而发挥它对记忆的良好作用。

人参和三七对记忆再现的作用, 我们选择了不影响小鼠自由活动的剂量, 避免了剂量过大造成小鼠镇静所致的假阳性。在此情况下所得结果, 可以相信人参对记忆再现确有促进作用。

三七对学习记忆的影响, 明显弱于人参。它在较大的剂量下, 才表现出对樟柳碱造成的记忆获得不良和对 NaNO_2 缺氧造成的记忆巩固不良有明显改善作用, 而对戊巴比妥钠造成记忆获得不良没有作用, 对蛋白合成抑制剂的拮抗作用不明显, 对记忆再现也无作用。人参与三七, 是否由于其所含的化学成分在质和量上存在的差异, 导致其作用及作用机制的差异。对此, 我们正在作进一步探讨中。

参 考 文 献

1. 高木敬次郎。ニンジン”(人参)の薬理作用。现代東洋医学 1982; 3(3):47.
2. Brekhman I I. New substance of plant origin which increase nonspecific resistance. Ann Rev Pharmacol 1969; 9:419.
3. Leavitt F (ed). Drugs and behavior. 2 ed. New York: John Wiley & Sons, 1982.
4. H Wagner, et al. New natural products and plant drugs with pharmacological, biological or therapeutical activity. New York 1977:187.
5. 罗顺德。人参芦与人参根有效成分和药理作用的比较。药学通报 1983; 18(8):468.

**Effects of Qixue(气血) Injection on Heart Oxygen Consumption
and 2,3-DPG in RBC**

Zhang Xiaorong (张晓榕), Liu Chunmei (刘春梅), Chen Wenwei (陈文为)

Dept. of Biochemistry, Central Laboratory, Beijing College of TCM, Beijing

Qixue injection (QXI), consisting of *Panax Ginseng*, *Astragalus membranaceus* and *Angelica sinensis*, is a preparation for the treatment of coronary heart disease (CHD) according to the principle of "replenish the Qi(气) and promote the blood circulation". The experimental results showed: (1) The QXI could lower the oxygen consumption of guinea pig heart homogenate, (2) it was an uncoupling agent which could transform the ATP which was converted to "Heat" for warming the peripheral tissues and (3) it could also increase the formation of 2, 3-DPG in healthy human RBC (in vitro) and there by improve their oxygen supply. The above-mentioned three pathways might account for the remission of the anoxia-induced symptoms of CHD patients.

(Original article on page 606)

**Dihydroxyacetophenone and Dihydroxyphenyllactic Acid
Increased Blood Flow in Rat Liver Microcirculation**

Zhang Qingbo (张清波), A. Koo (顾克仁)*, et al

Dept. of Infectious Disease, Huashan Hospital, Shanghai Medical University, Shanghai

* The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong

3, 4-Dihydroxyacetophenone (DHAP) and 3, 4-Dihydroxyphenyllactic acid (DHPLA), the natural compound from the Chinese medicinal herbs *Ilex pubescens* and *Salvia miltiorrhiza*, were synthesized for the study of their vascular and choleretic effects. Blood flow on the liver surface was monitored by a Laser-Doppler flowmeter, control flow value was taken as 100%. Bile secretion rate was measured with a drop counter from a cannula in the common bile duct. Results showed that both drugs significantly increased hepatic blood flow and bile secretion rate in dose-dependent manner, the DHPLA was more potent than DHAP in enhancing hepatic blood flow, while the DHAP was more potent than DHPLA in enhancing choleretic action.

(Original article on page 608)

Memory Facilitation Induced by *Panax Ginseng* and *Pseudoginseng* in Mice

Zhang Lei (张磊), Zhang Juntian* (张均田)

Institute of Clinical Medicine, The China-Japan Friendship Hospital, Beijing

* Dept. of Pharmacology, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing

Panax ginseng has been used as a tonic in TCM for several thousand years. Recent pharmacological studies suggested that *ginseng* has various effects, e. g., the stimulation or inhibition of the central nervous system, the regulation of endocrine function and the carbohydrate, fat and protein metabolism, the anti-fatigue as well as memory-enhancing effects, etc. On the basis of these researches, studies of *ginseng* on learning and memory were carried out. Because *Panax pseudoginseng* is similar to *ginseng* in many chemical components, a comparison of the pharmacological effects between these two drugs was also made. 20% alcohol extracts of *ginseng* and *pseudoginseng* roots were used in mice for facilitation of memory using one trial passive avoidance responses and water maze methods. The results indicated that *ginseng* improved impairment of acquisition of memory produced by anisodine and pentobarbital, and disruption of consolidation of memory caused by cycloheximide and sodium nitrite, and it was also capable of antagonizing alcohol-induced deficit of retrieval. Similar effects were observed with *pseudoginseng* in the case of impairments of acquisition of memory caused by sodium nitrite and anisodine. It is obvious that *ginseng* is more effective than *pseudoginseng* on learning and memory in mice. The study on the mechanism of action of *ginseng* and *pseudoginseng* in promoting learning and memory is being carried on.

(Original article on page 610)