

· 基础研究 ·

人参皂甙对精神分裂症 动物模型大鼠记忆保持的影响

高永利^① 韩文强^② 戴捷^① 原亚文^① 杨来启^① 邓自和^①

【摘要】目的：探讨人参皂甙（Ginsenosides, GS）对精神分裂症动物模型大鼠记忆保持的影响。**方法：**入组大鼠随机分为实验组和对照组，实验组给予人参皂甙灌胃，对照组给予生理盐水灌胃，治疗第 5 天后，两组大鼠同时注射药物 MK801（5-甲基二氢二苯并环庚稀亚氨马来酸或地卓西平马来酸盐）建立精神分裂症的动物模型；在用 MK801 前、第 1、3、5 天，采用主动回避反应（AAR）和一次性被动回避反应（OPAR）观察各组大鼠的行为变化。**结果：**给予 MK801 后，实验组大鼠 ARR 第 1、3、5 习得率明显高于对照组（ $231.79 \pm 18.90/158.28 \pm 6.78$, $134.86 \pm 15.49/92.29 \pm 9.22$, $81.64 \pm 17.29/36.08 \pm 17.12$, $t = 10.35$, 6.68 , 5.29 , $P < 0.01$ ），且消退也慢于对照组（ $199.09 \pm 15.78/169.44 \pm 13.72$, $128.94 \pm 10.80/108.15 \pm 13.45$, $98.06 \pm 11.50/42.33 \pm 20.08$, $t = 4.01$, 3.41 , 6.81 , $P < 0.01$ ）。给 MK801 后，OPAR 训练到第 5 天，大鼠的步入潜伏期实验组显著大于对照组（ $79.25 \pm 13.49/51.33 \pm 11.09$, $t = 4.53$, $P < 0.01$ ），触电次数和触电时间显著低于对照组（ $4.25 \pm 1.49/8.33 \pm 2.09$, $7.25 \pm 3.49/27.33 \pm 6.09$, $t = 4.49$, 8.10 , $P < 0.01$ ）。**结论：**连续口服 GS 对精神分裂症动物模型大鼠记忆保持能力受损有明显保护作用。在一定的时间内，这种保护作用随动物模型时间的延长而增强。

【关键词】 人参皂甙；记忆保持；动物研究；精神分裂症动物模型；大鼠；MK801

中图分类号：R749.3 文献标识码：A 文章编号：1000-6729 (2006) 07-0437-03

Effect of Ginsenosides on Memory Retention of Rats in Animal Models of Schizophrenia

GAO Yong-Li, HAN Wen-Qiang, DAI Jie, et al

Department of Psychiatry, Third Hospital of PLA, Baoji, Shaanxi 721004

【Abstract】Objective: To explore the effect of ginsenosides on the memory retention of rats of animal models of schizophrenia. **Methods:** The rats in experiment were divided into experimental group and control group, the rats in the experimental group were orally given Ginsenosides, and rats in control group were given normal saline. Both groups were treated for 5 days, then given injection of MK801 to establish animal models of schizophrenia. Before (d0), during (d1, d3) and after (d5) MK801. Several behavior models such as active avoidance reaction (AAR) and once passive avoidance reaction (OPAR) were used to research the process of learning and memory before and after experimental. **Results:** In the active avoidance reaction, the rats of experimental group were used to increase, and the fade away slowed to the rats of controls groups significantly ($231.79 \pm 18.90/158.28 \pm 6.78$, $134.86 \pm 15.49/92.29 \pm 9.22$, $81.64 \pm 17.29/36.08 \pm 17.12$, $t = 10.35$, 6.68 , 5.29 , $P < 0.01$). In the once passive avoidance reaction, after establishing the animal models of schizophrenia, through the training of 5 days, the step through latent of the experiment group was longer ($199.09 \pm 15.78/169.44 \pm 13.72$, $128.94 \pm 10.80/108.15 \pm 13.45$, $98.06 \pm 11.50/42.33 \pm 20.08$, $t = 4.01$, 3.41 , 6.81 , $P < 0.01$), the number and time of electrified were less than the control group ($4.25 \pm 1.49/8.33 \pm 2.09$, $7.25 \pm 3.49/27.33 \pm 6.09$, $t = 4.49$, 8.10 , $P < 0.01$). **Conclusion:** Ginsenosides have memory retention facilitating effect on rats in animal models of schizophrenia, the effect may be enhanced by the increase of duration of animal models of schizophrenia.

【Key words】 schizophrenia; animal models; MK801; memory retention; Ginsenosides

精神分裂症患者治疗终结后的认知功能损害是他们难以回归社会的主要原因。通过 MK801（5-甲基二氢二苯并环庚稀亚氨马来酸或地卓西平马来酸盐）建立精神分裂症动物模型，是目前公认的研究方法之

一。MK801 对动物的短时记忆、记忆的保持和巩固、长时记忆的形成均有影响^[1]。人参皂甙是人参的主要药理成分，已有大量的报道^[2-4]，它对电休克、药物和脑缺血等造成的动物学习记忆受损，有明显的保

① 陕西宝鸡解放军第三医院，宝鸡 721004 ② 第四军医大学航空航天医学系，710032

护作用,但对精神分裂症动物模型大鼠状态下的动物学习记忆的影响,未见报道。本研究用动物行为学的方法,初步探讨人参皂甙(ginsenosides, GS)对精神分裂症动物模型大鼠记忆保持的影响。

对象和方法

1.1 试剂和溶液的配制:地卓西平马来酸盐(MK801,美国 TOCRI 公司生产)溶解于生理盐水中,用稀释法配成 0.6mg/kg 剂量的溶液。人参皂甙由上海生物化学研究所提供,为人参茎叶皂甙(GSLs)粉剂,GS 含量 90% 以上。

1.2 实验动物及分组:成年雄性上海产 Sprague-Dawley 大鼠 32 只,体重 250 ± 50g (由第四军医大学动物研究所提供)。将大鼠随机分为 2 组(分别入主动回避反应组和一次性被动回避反应组),每组 16 只。各组动物又随机分为实验组和对照组,每组 8 只。

把人参皂甙用生理盐水稀释成适当浓度,以 50mg/kg 给实验组灌胃药,每日一次,连续 5 日;对照组以同样的方式给予等量生理盐水,每日一次,连续 5 日。然后两组动物进入实验,d0 为实验组和对照组分别以人参皂甙和生理盐水灌胃 5 天后(未给 MK801)、d1 为给 MK801 第 1 天(给 MK801 即建立动物模型),d3 为给 MK801 第 3 天,d5 为给 MK801 第 5 天。

1.3 动物模型的建立:对所有实验动物,参照吴金华方法^[5],用浓度为 0.6mg/kg 的 MK801 溶液,分别以 100ul/20g 大鼠体重的注射量行腹腔注射。

1.4 实验方法:主动回避反应(AAR):采用爬杆反应箱^[6]习得:开始前 3 次训练时,信号灯亮 5S 后,再通以 0.7mA 交流电刺激大鼠,如果电击后 5-10S 内大鼠不爬到木杆上,则轻轻将大鼠放在木杆上。在以后的训练中,如果电击 5-10S 内大鼠不爬到木杆上,则持续电击 30S,30S 内仍不爬木杆则由实验者将大鼠放在木杆上。以后灯亮 5S 后大鼠自动爬木杆为 AAR。如果大鼠爬到木杆上 30S 仍不下来,实验者轻轻将大鼠拿下来,每次训练间隔 30-60S,每天训练 20 次。以正确反应率连续 3 天都在 80% 以上为习得标准。消退:只给予灯光信号 5S 不给电击,观察习得以后不同时间 AAR 正确率的变化。

一次性被动回避反应(OPAR):将多功能条件反射箱^[7]平放在桌边使跳板悬空,大鼠背对着门洞放在跳板上,大鼠找到门洞并进入反应箱后关闭门洞,并用适宜电压(电流强度为 0.7mA,工作电压

为 36 伏)电击大鼠前爪,重复训练 3 次。24 小时后再将大鼠背对门洞置于跳板上,同时开启计时器,大鼠在跳板上停留的时间记为步入潜伏期(Step through latent, STL),凡达到 300S 仍不进入反应箱均视为记忆保持良好。以此测试大鼠一次性被动回避反应的记忆保持能力。实验指标:步入潜伏期、5min 内的触电次数(number of electrification)及触电时间(time of electrification)。

行为实验程序:训练 各组大鼠均适应环境后开始进行主动回避反应和一次性被动回避反应。以 10 次训练为一训练单元,中间休息 15 分钟,每日每鼠训练至学会(即信号灯亮 5-10S 内大鼠爬到木杆或在跳板上停留的时间超过 5min),共训练 3 天。行为测试:各组动物均于腹腔注射 MK801 前和后不同时间测试其记忆成绩。

1.5 统计学分析:进行 t 检验。

结 果

2.1 实验组大鼠和对照组大鼠 AAR 差异比较

在主动回避反应中,实验组大鼠习得率明显高于对照组,而且消退也慢于对照组大鼠(见表 1、2)。由此表明,对照组大鼠在 AAR 中的学习记忆能力弱于实验组。

表 1 两组大鼠不同时间主动回避反应习得率比较(̄x ± s)(%)

组别	实验组(N=8)	对照组(N=8)	t 值
给 MK801 前	268.4 ± 18.6	271.0 ± 15.7	0.295
给 MK801 1 天	231.8 ± 18.9	158.3 ± 6.8	10.353 **
给 MK101 3 天	134.9 ± 15.5	92.3 ± 9.2	6.683 **
给 MK801 5 天	81.6 ± 17.3	36.1 ± 17.1	5.29 **

** P < 0.01, MK801: 地卓西平马素酸盐

表 2 两组大鼠不同时间主动回避反应消退情况比较(̄x ± s)(s)

组别	实验组(N=8)	对照组(N=8)	t 值	P 值
消退前	255.95 ± 12.91	249.15 ± 11.47	1.11	0.099
1 天	199.09 ± 15.78	169.44 ± 13.72	4.01	0.001
3 天	128.94 ± 10.80	108.15 ± 13.45	3.41	0.004
5 天	98.06 ± 11.50	42.33 ± 20.08	6.81	< 0.001

实验组大鼠在经过训练与对照组无显著性差异时进行消退比较

2.2 两组大鼠一次性被动回避反应差异比较

在给予 MK801 后,各组大鼠步入潜伏期均较给 MK101 前下降,触电次数和触电时间均较给 MK801 前增加。表 3、4、5 显示给予 MK801 前实验组和对照组的步入潜伏期、触电次数和触电时间差别无显著性(P > 0.05);给 MK801,通过训练到第 5 天,大

鼠的步入潜伏期实验组显著大于对照组，触电次数和触电时间实验组显著低于对照组；给 MK801 后第 1 天和第 3 天，动物步入潜伏期、触电次数和触电时间实验组和对照组无显著差异（见表 3~5）。

表 3 两组大鼠一次性被动回避反应步入潜伏期（s）比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

时间	实验组（N=8）	对照组（N=8）	t 值
给 MK801 前	263.5 ±13.9	258.6 ±14.0	0.70
给 MK801 后 1 天	227.7 ±47.2	208.5 ±21.5	1.04
给 MK801 后 3 天	116.67 ± 9.21	108.57 ±10.02	1.68
给 MK801 后 5 天	79.25 ±13.49	51.33 ±11.09	4.53**

* * P<0.01，MK801：地卓西平马来酸盐

表 4 两组大鼠一次性被动回避反应中（5min）的触电次数比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

时间	实验组（N=8）	对照组（N=8）	t 值
给 MK801 前	0.48 ±0.53	0.61 ±0.47	0.46
给 MK801 后 1 天	1.68 ±0.19	1.54 ±0.54	0.70
给 MK801 后 3 天	2.67 ±1.21	3.57 ±2.02	1.08
给 MK801 后 5 天	4.25 ±1.49	8.33 ±2.09	4.50**

* * P<0.01，MK801：地卓西平马来酸盐

表 5 两组大鼠一次性被动回避反应中（5min）的触电时间比较（ $\bar{x} \pm s$ ）（s）

时间	实验组（N=8）	对照组（N=8）	t 值
给 MK801 前	0.68 ±0.93	0.81 ±0.97	0.27
给 MK801 后 1 天	1.98 ±1.19	2.24 ±1.54	0.29
给 MK801 后 3 天	6.67 ±2.21	8.57 ±3.02	1.44
给 MK801 后 5 天	7.25 ±3.49	27.33 ±6.09	8.10

* * P<0.01，MK801：地卓西平马来酸盐

讨 论

本实验采用 MK801 建立精神分裂症的动物模型。MK801 是 N-甲基-D-天门冬氨酸（NMDA）非竞争性受体拮抗剂，后者是谷氨酸的主要受体，MK801 实际上是谷氨酸的非竞争性拮抗剂。谷氨酸可以选择性地与其受体结合，激活 N-甲基-D-天门冬氨酸受体（NMDA-R），使钙通道开放，钙离子内流增加，调节着兴奋性突触的传递，参与学习和记忆的形成^[8]。通过 MK801 阻断非竞争性 NMDA 型谷氨酸受体，也就是通过影响谷氨酸的含量来观察学习记忆能力的变化。

本研究表明实验组和对照组大鼠经过建立动物模型后，其记忆保持能力受影响，表现为在主动回避反应中，大鼠习得率下降，而且消退升高；在一次性被动回避反应中，大鼠步入潜伏期均下降，触电次数和触电时间均增加。且其影响程度随动物模型建立后时

间的延长而加大。实验组经人参皂甙治疗后，与对照组相比，在主动回避反应中，大鼠习得率增加，而且消退率减少；在一次性被动回避反应中，大鼠步入潜伏期均增加，触电次数和触电时间均减少，这种对抗作用随动物模型时间的延长而增强，以第 5 天最为明显。但人参皂甙对正常大鼠（建立动物模型前）的学习记忆促进作用不明显。显示动物模型建立后给大鼠连续口服人参皂甙可有效地改善动物模型造成的记忆保持能力下降，人参皂甙对其记忆保持能力损害有明显保护作用。

参考文献

1 Ban TA, Guy W, Wilson WH. Description and distribution of the subtypes of chronic schizophrenia based on Leonhard's classification. Psychiatr Dev 1984, 2 (3): 179-199, 12.

2 曹颖林, Petcov VD, Todorov I, 等. 中国人参茎叶皂甙对大鼠行为的影响. 沈阳药科大学学报, 1996, 13 (3): 185-188.

3 MA Tiancai, YU Qinghai, Chen Minghua. Effect of ginseng stem-leaves saponins on one-way avoidance behavior in rats. Acta Pharmacologica Sinica, 1991, 12 (5): 403-406.

4 马天才, 于庆海. 人参茎叶皂甙和人参根皂甙及塞庚啉对大鼠主动回避反应的影响. 沈阳药科大学学报, 1995, 12 (2): 86-90.

2 吴金华, 邹洪, 于军, 等. 用不同实验小鼠品系建立精神分裂症的动物模型. 生理学报, 2003, 55 (4): 381-385.

3 Sagas A. Behavioural Neuroscience: A practical approach. Vol. 1. Oxford University Press, 1993. 107-186.

4 Sui JF, Xiong Y, Zhang CC. A multi-function box for conditioned reflex training of passive avoidance behavior of rats. Acta Acad Med Mili Ter, 1994, 16 (5): 363-365.

5 裴印权, 苏丹. NMDA 受体和其拮抗剂的药理. 中国药理学通报, 1996, 12: 303.

6 Oniani TN. Role of sleep in the regulation of learning and memory. Fiziologiya Cheloveka, 1982, 69 (2): 211-217.

7 MA Tian-Cai, YU Qing-Hai, CHEN Ming-Hua. Effect of ginseng stem-leaves saponins on one-way avoidance behavior in rats. Acta Pharmacologica, 1991, 12 (5): 403-406.

8 曹颖林, Petcov VD, Todorov I, 等. 中国 GSLS 对大鼠行为的影响. 沈阳药科大学学报, 1996, 13 (3): 185-188.

责任编辑：张卫华
05-07-26 收稿，06-01-12 修回