DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.05.037
第23卷第5期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 5
2001年5月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE May. 2001

文章编号:1000-5404(2001)05-0567-04

论著

灵芝及其与丹参、五味子、柴胡配伍对小鼠实验性肝损伤的影响

陈晓莉,王胜春,田 卫斌,胡咏武 (第四军医大学西京医院药剂科,西安 710032)

提 要:目的 探讨灵芝醇提物分别与柴胡、丹参、五味子醇提物配伍后对小鼠实验性肝损伤的保护作用。方法 分别采用四氯化碳(CCl_4)或D-氨基半乳糖(D-GlaN)诱导的小鼠肝损伤模型,给予同一剂量的药物,测定血清及肝组织ChE和ALT活性,肝组织MDA、ALP、GSH含量,VG染色观察肝组织形态学变化。结果 CCl_4所致小鼠血清ALT急剧升高,ChE显著下降,灵芝及灵芝+五味子、灵芝+柴胡组有显著降低和升高作用;灵芝各配伍组可显著抑制GSH的升高,对MDA的升高只有灵芝+五味子可显著抑制,使其降至正常水平。对D-GlaN所致模型组的ChE活性影响不明显;灵芝组可使显著升高的ALT活性明显降低;对GSH的升高,灵芝+丹参有影响,但差异无显著性。灵芝及灵芝各配伍组对升高的MDA有显著降低作用($P<0.01$),病理切片观察表明,灵芝及灵芝+五味子组对肝细胞的损伤有较好的修复作用。结论 灵芝对实验性肝损伤有一定的保护作用,与五味子配伍作用更明显。这一作用机制可能与抗肝细胞氧化损伤有关。

关键词:灵芝;四氯化碳;D-氨基半乳糖;肝损伤
中图法分类号:R975.5 文献标识码:A

Effects of *Ganoderma lucidum* and it combined with Radix Salviae Miltiorrhizae, Radix Bupleuri, and Fructus Schisandrae Chinensis respectively on experimental hepatic injuries in mouse

CHEN Xiao-Li, WANG Sheng-Chun, TIAN Wei-Bin, HU Yong-Wu (Department of Pharmacy, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: **Objective** To investigate the protective effects of alcoholic extracts of *Ganoderma lucidum* (GL) and its combination with Radix Salviae Miltiorrhizae (RSM), Radix Bupleuri (RB), and Fructus Schisandrae Chinensis (FSC) respectively on experimental hepatic injuries. **Methods** Hepatic injury models were established with the injections of carbon tetrachloride (CCl_4) or D-galactosamine(D-GlaN) into mouse, and then the therapeutic agents at same dose were given respectively. The activity of cholinesterase(ChE) and alaline aminotransferase(ALT) in the serum and hepatic homogenate, the contents of malonyl dialdehyde (MDA), alkaline phosphatase (ALP) and reduced glutathione (GSH) in hepatic homogenate from all mouse were determined. The morphologic changes of the livers were also observed with VG staining. **Results** In CCl_4 treated mice, serum ALT activity was increased markedly while ChE activity decreased significantly. GL and GL+RB, GL+FSC could relieve these changes; GL combined with all other agents could inhibit the GSH accumulation, but only GL+FSC had a suppressive effect on MDA increase and made it return to normal. For D-GlaN treated mice, all agent groups had little effect on the activity of ChE; Only GL dramatically reduced the increased activity of ALT; GL+RSM could eliminate the GSH, but not significant; GL and all GL combinations could decrease the increased MDA ($P<0.01$). Pathological observation showed that hepatocyte damage in GL group and GL+FSC group inclined to recover. **Conclusion** The results indicate that *Ganoderma lucidum* is an effective agent against hepatic injuries, especially combined with Fructus Schisandrae Chinensis, which may be associated with its anti-hepatocyte oxidation.

Key words: Ganoderma Lucidum; carbon tetrachloride; D-galactosamine; hepatic injury

灵芝[*Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst]为多孔菌科植物,研究表明,乙醇提取物有保肝作用,水提取物无效[1],可降低血脂,减少肝指数[2],对抗由CCl_4引起的肝损伤,可防止其脂肪变性及炎细胞浸润[3]。然而中药配伍对临床疗效起着一定的作用,用现代药物学解释中药配伍与临床的关系是十分有意义的。灵芝在与它种药物配伍后能否产生较好的保肝作用,少见报道,为此我们对灵芝分别与柴胡、丹参、五味子配伍后的保肝作用进行了实验探讨,为临床用药提供有效的依据。

作者简介:陈晓莉(1959-),女,山西省太原市人,主管药师,发表论文6篇。
电话:(029)3375530
收稿日期:2001-01-04;修回日期:2001-04-11

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 药材来源 灵芝,栽培品种,河南芦氏;柴胡(*Bupleurum chinerse DC*),陕西白水产;北五味子[*Schisandra chinensis* (*Turcz*) Baill],河北承德产;丹参(*Salvia miltiorrhiza Bge*),陕西商洛产。取灵芝粗粉,加10倍于药材的乙醇回流提取2次,每次1 h,滤过,合并2次滤液,回收乙醇,减压浓缩至稠膏供实验用,每克稠膏含生药10.24 g(批号981221)。灵芝+五味子、灵芝+柴胡、灵芝+丹参,按上述方法分别制备每克含生药3.07 g(批号990201)、5.14 g(批号990114)、3.47 g(批号990114)的稠膏供试品。

1.1.2 试剂及试剂盒 谷丙转氨酶(ALT,批号980611)、碱性磷酸酶(ALP,批号981022),胆碱酯酶(ChE,批号981114)试剂盒由北京中生公司提供,丙二醛(MDA,批号980923)、谷胱甘肽

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

(GSH, 批号981123)由南京建成生物工程研究所提供。D-氨基半乳糖(D-GlaN)重庆医科大学化学教研室提供。

1.1.3 动物 昆明小鼠,由第四军医大学动物中心提供,动物合格证号(陕医动证字08－013号)。

1.2 方法

1.2.1 对CCl_4所致小鼠慢性肝损伤的影响 昆明小鼠60只,体质量(20.58±2.60)g,雄性,随机分成6组:正常组,肝损伤模型组,灵芝组,灵芝＋五味子组,灵芝＋丹参组,灵芝＋柴胡组,置温度(22±3)℃,湿度60%～70%的实验室适应环境3 d后试验。试验之日正常组小鼠皮下注射生理盐水2 $ml\cdot kg^{-1}$,余组各皮下注射200 $ml\cdot L^{-1}$ CCl_4香油溶液2 $ml\cdot kg^{-1}$,每隔3 d注射1次,第3次注射后,次日正常组、模型组灌胃蒸馏水10 $ml\cdot kg^{-1}$,灵芝组灌胃灵芝提取物2.12 $g\cdot kg^{-1}$。灵芝＋五味子组灌胃灵芝与五味子混合提取物3.37 $g\cdot kg^{-1}$,灵芝＋丹参组灌胃灵芝与丹参混合提取物2.5 $g\cdot kg^{-1}$,灵芝＋柴胡组灌胃灵芝与柴胡混合提取物1.94 $g\cdot kg^{-1}$,各组给药量相当于生药10 g。连续给药10 d,同时各试验小鼠依旧隔3 d皮下注射200 $ml\cdot L^{-1}$ CCl_4溶液2 $ml\cdot kg^{-1}$,正常组皮下注射生理盐水,末次给药后,小鼠禁食给水,12 h后摘除眼球取血,离心,取血清测定ALT、ChE;取肝组织用冰冷生理盐水冲洗,置冰浴中制得100 $ml\cdot L^{-1}$的匀浆,4 ℃ 10 000 r/min离心20 min,用SD-100自动生化分析仪测上清液的ALT、ALP、ChE、MDA、GSH值。

1.2.2 对D-GlaN所致小鼠慢性肝损伤的影响 昆明小鼠60只,质量(20±2)g,雄性,随机分为6组,实验室条件同上,给高脂饲料,饮用50 $ml\cdot L^{-1}$乙醇溶液,实验之日正常组腹腔静脉注射生理盐水,余组小鼠腹腔静脉注射D-GlaN 400 $mg\cdot kg^{-1}$,3 d注射1次,第3次注射后次日开始给药,方法与剂量同前。连续给药2周,同时各实验组小鼠依旧3 d腹腔静脉注射D-GlaN 400 $mg\cdot kg^{-1}$,正常组腹腔静脉注射生理盐水。2周末次给药后小鼠禁食给水,12 h后摘除眼球取血,样品制备与测定方法同上。

1.2.3 统计学处理 所测数据经SPLM软件系统方差分析处理。

2 结果

2.1 对CCl4所致小鼠慢性肝损伤酶活性的影响

正常情况下小鼠肝内ALT活性是血清的25.8倍。经CCl_4造模后,使血清ALT活性急剧升高,而肝内明显减少,比值下降为6.67倍,表明肝细胞严重受损。灵芝及灵芝＋五味子、灵芝＋柴胡组可使血清升高的ALT降低,肝内的ALT升高,比值又恢复到一定到水平,差异有显著性($P<0.01$)。灵芝＋丹参组与模型组相比,从数据来看显著降低($P<0.01$),但从肝内与血清的活性比值变化分析差异无显著性。对ChE的影响,灵芝＋五味子和灵芝＋柴胡两组作用明显,使升高的ChE比值降至近正常水平,见表1。

表1 灵芝与各配伍醇提物对CCl_4所致小鼠慢性肝损伤酶活性的影响($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Effect of alcoholic extracts of Lingzhi and Lingzhi combined with others on enzyme activity in chronic CCl_4 liver in juries in mice ($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

Group	Dosage	Serum		Homogenate	
		ALT($U\cdot L^{-1}$)	ChE($U\cdot L^{-1}$)	ALT($U\cdot L^{-1}$)	ChE($U\cdot L^{-1}$)
Normal	10 $ml\cdot kg^{-1}$	7.15±2.11[b]	659.4±49.72[b]	184.9±38.97[b]	89.76±11.33[b]
Model	10 $ml\cdot kg^{-1}$	39.39±10.62	274.5±76.77	262.6±26.21	29.46±9.65
Lingzhi	2.12 $g\cdot kg^{-1}$	17.13±6.03[b]	728.5±32.97[b]	231.2±46.75	176.2 ±38.08[b]
Lingzhi＋Wuweizi	3.37 $g\cdot kg^{-1}$	17.49±3.32[b]	626.4±111.8[b]	268.8±60.07	98.65±10.42[b]
Lingzhi＋Danshen	2.50 $g\cdot kg^{-1}$	22.05±9.79[b]	751.8±128.5[b]	163.2±69.76[b]	202.8 ±45.38[b]
Lingzhi＋Chaihu	1.94 $g\cdot kg^{-1}$	9.38±1.99[b]	373.1±74.86[b]	139.4±32.9[b]	51.28±10.43[a]

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$ *vs* model group

2.2 对CCl_4所致小鼠慢性肝损伤ALP与自由基的影响

CCl_4所致小鼠慢性肝损伤ALP、GSH和MDA显著升高,灵芝与灵芝各配伍组对升高的ALP无降低作用,说明这种配伍对胆道阻瘀性肝病治疗作用不明显。对GSH的升高灵芝组无效,而各配伍组可显著降低。灵芝＋五味子使升高的MDA显著降低($P<0.05$),其它各组降低作用不明显,表明灵芝与五味子配伍清除自由基作用较强,见表2。

表2 灵芝与各配伍醇提物对CCl_4所致小鼠慢性肝损伤ALP与自由基的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Tab 2 Effect of alcoholic extracts of Lingzhi and Lingzhi combined with others on ALP and free radical in chronic CCl_4 liver injuries by in mice ($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

Group	Dosage	Homogenate		
		ALP($U\cdot L^{-1}$)	GSH($mg\cdot L^{-1}$)	MDA($nmol\cdot L^{-1}$)
Normal	10 $ml\cdot kg^{-1}$	21.98±3.33[b]	64.25±19.91[b]	95.48±9.88[a]
Model	10 $ml\cdot kg^{-1}$	51.16±26.27	170.9 ±38.07	128.6 ±21.07
Lingzhi	2.12 $g\cdot kg^{-1}$	67.90±25.41	176.8 ±16.67	130.1 ±26.09
Lingzhi＋Wuweizi	3.37 $g\cdot kg^{-1}$	69.59±24.82	132.1 ±20.19[b]	92.38±37.99[a]
Lingzhi＋Danshen	2.50 $g\cdot kg^{-1}$	51.16±11.08	98.43±15.21[b]	120.1 ±17.09
Lingzhi＋Chaihu	1.94 $g\cdot kg^{-1}$	57.20±22.72	124.6 ±21.20[b]	116.8 ±37.21

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$ *vs* model group

2.3 对CCl_4所致小鼠肝损伤组织形态学的影响

模型组肝细胞呈片状坏死,伴有肝细胞再生,坏死区纤维组织增生,亦见胆汁瘀积,汇管区与中央静脉区肝细胞坏死相连呈桥接坏死,伴有大量炎细胞浸润,小叶内肝细胞嗜酸性变过渡至嗜酸性小体。灵芝组肝组织损伤轻于模型组,中央静脉区周围可有嗜酸性变及嗜酸性小体,碎屑性坏死呈点状,片状分布亦有少量的炎细胞浸润,从灵芝＋五味子与灵芝＋柴胡、灵芝＋丹参三者比较,灵芝＋丹参与灵芝＋柴胡的病理特征与模型组大致相同,但灵芝＋五味子的病理特征未见嗜酸性变及嗜酸性小体,炎细胞浸润减轻,其肝细胞病变是可逆的。表明灵芝、灵芝＋五味子对肝细胞的损伤有较好修复作用。

2.4 对D-GlaN所致小鼠慢性肝损伤酶活性的影响

正常组小鼠肝内ALT活性是血清的41.05倍,经D-GlaN造模,使肝内与血清的比值下降为18.59倍。给药物治疗后,只有灵芝组可使降低的ALT比值恢复到32.99倍。正常情况下,血清的ChE活性比肝内的活性高,但D-GlaN对ChE活性的比值影响不明显,正常组与模型组相比无差异,见表3。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 3　灵芝与各配伍醇提物对 D-GlaN 所致小鼠慢性肝损伤酶活性的影响(n= 10, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Effect of alcoholic extraction of Lingzhi and Lingzhi combined with others on enzyme activity in chronic D-Glan liver injuries in mice (n= 10, $\bar{x}\pm s$)

Group	Dosage	Serum		Homogenate	
		ALT(U·L^{-1})	ChE(U·L^{-1})	ALT(U·L^{-1})	ChE(U·L^{-1})
Normal	10 ml·kg^{-1}	5.41±1.79^{b}	651.8±80.48^{b}	222.1±52.16	193.9±33.28^{b}
Model	10 ml·kg^{-1}	13.29±2.18	443.5±62.35	247.1±59.40	146.4±38.94
Lingzhi	2.12 g·kg^{-1}	8.52±3.63^{b}	605.0±31.35^{b}	281.1±71.66	124.2±20.07
Lingzhi+Wuweizi	3.37 g·kg^{-1}	6.00±1.35^{b}	629.9±67.09^{b}	108.1±19.04^{b}	130.0±19.89
Lingzhi+Danshen	2.50 g·kg^{-1}	19.89±6.49	573.7±60.77^{b}	236.6±73.63	81.34±11.49^{b}
Lingzhi+Chaihu	1.94 g·kg^{-1}	21.88±9.04	504.8±62.09^{b}	292.6±55.20	115.8±16.88^{a}

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$ *vs* model group

2.5　对D-GlaN 所致小鼠慢性肝损伤 AIP 与自由基影响

D-GlaN 不导致小鼠肝组织 ALP 升高, 但可导致 GSH 与 MDA 显著升高($P<0.01$), 灵芝及灵芝+丹参可使升高的GSH 降低, 但无显著性差异。灵芝及灵芝各配伍组对升高的 MDA 有显著降低作用($P<0.01$), 见表 4。

表 4　灵芝与各配伍醇提物对 D-GlaN 所致小鼠慢性肝损伤 ALP 与自由基的影响(n= 10, $\bar{x}\pm s$)

Tab 4　Effect of alcoholic extracts of Lingzhi and Lingzhi combined with others on ALP and free radical in chronic D-GlaN liver injuries in mice (n= 10, $\bar{x}\pm s$)

Group	dosage	Homogenate		
		ALP(U·L^{-1})	GSH(mg·L^{-1})	MDA(nmol·L^{-1})
Normal	10 ml·kg^{-1}	26.91±8.84	52.32±7.99^{b}	15.79±3.67^{b}
Model	10 ml·kg^{-1}	26.45±5.16	81.28±14.45	22.53±4.92
Lingzhi	2.12 g·kg^{-1}	29.77±10.09	64.80±12.16	11.21±0.95b
Lingzhi+Wuweizi	3.37 g·kg^{-1}	16.11±3.63^{b}	81.85±15.04	9.43±1.07^{b}
Lingzhi+Danshen	2.50 g·kg^{-1}	32.23±6.07	61.81±15.25	8.57±0.68^{b}
Lingzhi+Chaihu	1.94 g·kg^{-1}	20.19±4.39	89.39±25.57	9.95±2.21^{b}

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$ *vs* model group

2.6　对D-GlaN 所致小鼠慢性肝损伤组织形态学影响

镜观模型组小鼠肝细胞混浊, 肝窦变窄并淤血, 伴有炎细胞浸润, 汇管区肝小叶结构紊乱, 增生的胆管及纤维细胞向四周呈星芒状伸展, 肝小叶及汇管区周围存有大量疏松网状纤维。灵芝组小鼠胞浆损伤较模型组轻且空泡样变程度低于模型组, VG 显示纤维细胞及网状纤维减少。灵芝+五味子和灵芝+丹参两组肝组织损伤的形态学近似, 可见有肝细胞混浊肿胀, 肝细胞间界限不清, 汇管区与中央静脉区淤血, 肝细胞被挤压而萎缩、坏死、消失, 水样变和气球变多发生在中央静脉区和汇管区并伴有炎细胞浸润。灵芝+柴胡组小鼠肝小叶存在, 可见水样变性和气球样变, 呈灶性分布, 伴有少量的炎细胞浸润, 间质细胞增生, 肝小叶内有大小不等的清除期小结节。

3　讨论

近几年研究发现灵芝、五味子、丹参、柴胡单味药均有明显的抗肝损伤与抗纤维化的作用, 而且联合用药后, 对肝组织损伤的修复, 阻止肝脂肪变性, 防止慢性肝炎向肝硬化转变有较好的作用[4]。我们研究结果显示, 灵芝组小鼠胞质损伤较模型组轻且空泡样变程度低于模型组, 而且从细胞内外 ALT 活性比值的变化分析, 灵芝组能使两种模型肝损伤所造成的比值恢复接近正常组。表明灵芝的保肝作用可能与其提高免疫力, 解毒有关。

CCl_4 主要与脂质过氧化的损伤机制有关[5]。对 CCl_4 造成小鼠肝损伤, 灵芝+五味子组的胞质损伤轻于模型组, 纤维细胞及网状纤维减少, 并使升高的血清 ALT 活性显著下降, ChE 活性升高, 拮抗 MDA 的升高, 提示灵芝与五味子配伍有抗肝损伤作用, 这种作用可能与其抗脂质过氧化作用有关[6]。灵芝+柴胡的病理组织学结果与生化测定结果不一致, 生化结果反映有良好的治疗作用, 而组织形态学显示受损的肝组织无明显修复, 灵芝+柴胡的治疗作用可疑。灵芝与丹参配伍, 从组织形态学及生化指标分析都未观察到有影响作用, 但可使升高的GSH 显著降低。GSH 为肝组织一种解毒物质, 其作为 GSH-PX 或 GSH-ST 的底物, 受γ-GT 调节[7], 其含量的多少是衡量机体过氧化能力的主要因素[8,9]。肝脏受损时组织中GSH 升高, 这种升高提示组织受损其代谢酶合成受阻, 并不是解毒功能加强。灵芝分别与五味子、丹参、柴胡配伍对 GSH 也有显著降低作用, 这说明灵芝与其配伍对促进肝细胞代谢酶的合成有协同作用。本实验结果显示模型组可使GSH 含量升高, 这种升高可能是组织受损其代谢酶合成受阻所致, 灵芝及各伍配组对 CCl_4 所致的升高有显著降低作用, 但对D-GlaN 升高无降低作用。说明灵芝分别与五味子、丹参、柴胡配伍对肝细胞膜的损伤有一定修复作用, 对细胞核内的损伤作用不明显。

D-GlaN 主要损伤胞质内细胞器, 耗竭体内磷酸尿苷, 使依赖其生物合成的核糖蛋白、脂糖等物质减少, 限制细胞器及酶的补充[9]。实验结果表明 D-GlaN 不导致 ALP 升高, 这可能是 D-GlaN 干扰了 ALP 合成。对 D-GlaN 所致的肝损伤, 从测定的生化数据来看, 灵芝、灵芝+五味子、灵芝+丹参有一定影响, 灵芝组的病理学显示一致性, 但配伍组织的组织形态学不支持这一结果。灵芝及各配伍组可显著降低 MDA 的含量, 表明其清除自由基的作用较强。全面分析表明灵芝+五味子、丹参、柴胡配伍对肝细胞膜的损伤有一定修复作用, 但对肝组织严重损伤, 只有灵芝+五味子组抗损伤作用好些, 对细胞器的损伤这种配伍都没有明显作用。

参考文献:

[1]　宋振玉 主编. 中草药现代研究[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1996. 330.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

[2] 张士杰, 王淑青. 降实验性动物高血脂与肝脂的药物研究近况[J]. 中草药, 1990, 21(8): 39—40.
[3] 蒋永培, 王胜春, 杨春娥, 等. 五灵丸对实验性肝硬变大鼠的作用[J]. 第四军医大学学报, 1993, 14(3): 189—191.
[4] 赵克然, 扬毅军, 曹道俊 主编. 氧自由基与临床[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1999. 569—572.
[5] 刘 成, 胡义扬, 汪润平, 等. 丹酚酸A抗过氧化鼠肝损伤的作用[J]. 世界华人消化杂志, 1999, 7(7): 570—572.
[6] 叶维法, 钟振义. 临床肝胆病学[M]. 第2版. 天津: 科学技术出版社, 1998. 190—191.
[7] Gasso M, Rubiom, varela G, Cabre M, *et al*. Effects of Sadenosy lmethionme on lipid peroxidation and liver filrogesisin carbon tetrachloride-induced cirrhosis[J]. Hepatolgy, 1996, 25(2): 200—205.
[8] Lieber Cs. Role of oxidative stress and antioxidant therapy in alcoholic and nonalcoholic liver disease[J]. Adv Pharmacol, 1997, 38(6): 601—628.
[9] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991. 460—461.

(编辑 张大春)

个案与短篇

文章编号: 1000-5404(2001)05-0570-01

模拟4 000 m高原梭曼中毒大鼠脑游离脂肪酸的变化

Changes of free fatty acids in brains of rats with soman intoxication at a simulated 4 000 m high altitude

王仕丽, 魏相德, 董兆君 (第三军医大学预防医学系毒理学教研室, 重庆 400038)

正常脑组织游离脂肪酸(Free fatty acids, FAA)含量很少, 当脑循环障碍时FFA蓄积[1]。脑组织游离脂肪酸蓄积被认为是引起病理改变的重要因素之一。本实验探讨模拟4 000 m高原梭曼中毒脑组织FFA和含水量之间的关系, 为临床治疗提供实验依据。

1 器材和动物

Wistar大鼠96只, 雌雄不拘, 体重(160±31.6) g。梭曼纯度96.4%, 给药途径: 皮下注射。动物随机分为: ①正常对照组(12只); ②低剂量梭曼中毒(A组, 0.8 LD_{50}= 72 g/kg)(42只); ③高剂量梭曼中毒(B组, 1.09 LD_{50}= 98 g/kg)(42只)共3组。3组动物分别在减压舱内减压至模拟4 000 m高度, 维持6 h后取12只动物为正常对照组, 活杀断头取脑, 弃血污, 沿正中切线分为两半, 一侧脑组织称其湿重和烘干称其干重, 求得脑组织含水量。另一侧脑组织用双蒸水制成10%匀浆, 以一次提取法在4010型光度计波长440 nm处测D_{440}值, 计算μmol/g组织, 同时以DTNB法测乙酰胆碱脂酶(Acetyl cholinesterase, AChE)活性。中毒A、B两组动物在减压6 h后中毒, 于中毒后15、30、60、120 min取脑, 其余步骤同上。

统计学处理: 采用t检验。

2 结果

2.1 AChE活性改变

模拟4 000 m高原梭曼中毒大鼠脑AChE活性抑制明显。A组中毒15 min, 酶活性下降至正常50%以下, 30 min酶活性仅为正常值的40%, 尔后一直维持在低水平。120 min时仍未见酶活性明显恢复。B组AChE活性与A组相似, 在中毒后15 min下降至30%, 较A组抑制明显($P<0.05$)。30 min仍持续在最低水平。以后逐渐缓慢回升, 120 min时为正常酶活性的43%。

2.2 脑含水量变化

梭曼中毒动物15 min后脑组织含水量逐渐增加, 60 min达峰值, 明显高于正常值($P<0.01$), 但直至120 min仍显著高于对照水平($P<0.05$)。B组, 起初脑含水量增加并不显著, 至60 min和120 min时维持在明显高于正常水平($P<0.01$)未见恢复, 见表1。

2.3 FFA变化

A、B两组大鼠脑组织FFA浓度15 min明显高于正常值($P<0.05$), 特别是B组更为明显($P<0.01$)。60 min时, A组呈现FFA浓度再次升高($P<0.05$), B组FFA浓度虽有增加但与正常值比较差异不明显($P>0.05$), 见表2。

表1 模拟4000 m高原梭曼中毒大鼠脑含水量的改变(ω_B/g·g^{-1}, $\bar{x}\pm s$)

	0	15 min	30 min	60 min	120 min
对照组	0.75±0.04				
中毒A组		0.79±0.03	0.79±0.02*	0.82±0.04**	0.81±0.05**
中毒B组		0.77±0.03	0.77±0.05	0.81±0.03**	0.82±0.04**

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ 与对照组比较

表2 模拟4 000 m高原梭曼中毒大鼠FFA浓度变化(ω_B/μg·g^{-1}, $\bar{x}\pm s$)

	0	15 min	30 min	60 min	120 min
对照组	0.037±015				
中毒A组		0.098±0.046*	0.057±0.009	0.105±0.042*	0.075±0.012
中毒B组		0.274±0.068**	0.058±0.013	0.065±0.006	0.075±0.007

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ 与对照组比较

3 讨论

梭曼不仅对AChE抑制作用很强, 而且中毒酶极易老化[2]。

(下转572页)

作者简介: 王仕丽(1962—), 女, 四川省绵阳市人, 实验师, 主要从事神经性毒剂的急性毒性方面的研究。电话: (023)68752356

收稿日期: 2000-11-08; 修回日期: 2001-02-17

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net