

人参根皂甙对减压低氧环境下动物的保护作用¹

鲁戈、程秀娟、袁文学² (沈阳药学院药理教研室, 沈阳 110015)

提要 GRS(300 mg/kg ip)可减慢减压低氧环境31.25 kPa(235 mm Hg)引起大鼠心脏功能及体温的下降,降低减压低氧引起的小鼠心、脑组织及细胞线粒体损伤程度,延长存活时间。但对去肾上腺小鼠无作用。表明GRS对减压低氧动物的保护作用可能与其对肾上腺皮质系统作用有关。

关键词 人参皂甙; 减压; 缺氧症; 电子显微镜检查; 体温

人参提取物可延长减压低氧小鼠⁽¹⁾、人参皂甙可延长常压低氧小鼠⁽²⁾的存活时间。但人参根皂甙(ginseng root saponins, GRS)对减压低氧环境中动物的影响,目前尚未见报道。本文利用减压装置模拟高空减压低氧环境,研究了GRS抗减压低氧作用。目的是为GRS作为抗减压低氧药物应用提供科学依据。

材 料

GRS为黄白色粉末,用溶剂提取法⁽³⁾从

1987年7月14日收稿 1988年4月8日接受

¹ 国家自然科学基金资助课题 № 3860737

² 辽宁省药物研究所, 沈阳 110015

6年生鲜人参(*Panax ginseng* CA Meyer)中提取。剂量以纯皂甙含量计算,用生理盐水配成所需浓度。氢可的松注射液(沈阳市第一制药厂),减压低氧装置(自制)由压力计、控制阀、干燥器(内放 NaOH 和 CaCl₂ 各 50 g, φ 22 cm)和真空泵组成。

方法和结果

减压操作 将动物置减压低氧装置中,开动真空泵,用控制阀调节压力变化速度,使压力变化在 5 min 内匀速下降至所需压力。

所有实验除另有说明外,均在上午 8:00-10:00 完成。

GRS 对减压低氧小鼠存活时间的影响 小鼠♂ 120 只,体重 20.8±SD 1.3 g,分为 5 组,分别 ip GRS 70, 100, 150, 200 mg/kg 或等容量生理盐水,20 min 后将每个剂量组小鼠分为 4 批,每批 6 只,分别置 31.25, 29.93, 28.59, 27.27 kPa (235, 225, 215, 205 mm Hg)减压低氧环境中,记录 30 min 内小鼠存活时间,结果见表 1。

采用二因素多水平方差分析⁽⁴⁾对在不同剂量和不同压力下小鼠存活时间进行分析。结果表明,剂量及压力改变对小鼠存活时间均有明显影响($p < 0.01$)。两者相比,剂量改变对小鼠存活时间影响更大。采用多水平两两间多重比较方差分析法⁽⁵⁾对不同剂量间及不同压力间小鼠存活时间进行分析。结果表明,在压力为 27.27 kPa 减压环境中,盐水组、GRS 70 mg/kg 组与 GRS 100, 150, 200 mg/kg 组存活时间

比较有明显差异($p < 0.01$),其余剂量组间均无明显差异。说明在压力相同条件下,GRS 抗减压低氧作用与所用药物剂量大小有关。在 27.27 kPa 减压低氧环境下 GRS 70 mg/kg 组与在 31.25 kPa 下相同剂量组存活时间相比差异显著($p < 0.01$),说明 GRS 抗减压低氧作用不仅与所用药物剂量大小有关,还与动物所处环境的减压低氧程度有关。

GRS 对减压低氧下去肾上腺小鼠存活时间的影响 小鼠♂ 26 只,体重 21.7±1.1 g,去肾上腺 5 d 后分为 3 组,依次 ip GRS 100 mg/kg, sc 氢可的松 10 mg/kg 或等容量生理盐水。20 min 后将小鼠置 31.25 kPa 减压低氧环境中,记录存活时间。3 组依次为 8.4±5.8, 10.4±9.0, 5.8±2.9 min。另将未去肾上腺正常小鼠 26 只,体重 19.3±1.8 g,按上述同样方法分组、给药,记录小鼠在减压低氧环境中的存活时间,3 组依次为 20.1±9.9, 17.7±12.1, 4.6±2.9 min。上述实验结果表明,在减压低氧环境中,未去肾上腺小鼠的 GRS 组与盐水组相比存活时间明显延长($p < 0.01$),而去肾上腺小鼠的 GRS 组与盐水组比较差异不显著($p > 0.05$)。氢可的松的作用与 GRS 的作用类似。这说明 GRS 抗减压低氧作用有赖于肾上腺的存在。

GRS 对减压低氧大鼠体温的影响 大鼠♂ 13 只,体重 247±26 g,分两组,用 ST-1 型数字温度计(上海医用仪表厂)测大鼠体温。然后分别 ip GRS 100 mg/kg 或等容量生理盐水,45 min 后置 31.25 kPa 减压低氧环境中,

Tab 1. Effect of ginseng root saponins (GRS) on survival time in hypobaric hypoxic mice. $n = 6$, $\bar{x} \pm SD$. *** $p < 0.01$ vs NS group, ††† $p < 0.01$ vs GRS 70 mg/kg group

GRS (mg/kg)	Survival time (min)			
	27.27 kPa (205 mm Hg)	28.59 kPa (215 mm Hg)	29.93 kPa (225 mm Hg)	31.25 kPa (235 mm Hg)
NS	2.5±1.2	4.6±1.7	9±10	11±10
70	5.5±5.0	18.0±13.2	18±12	23±11***†††
100	17.5±13.8***†††	19.8±11.8***	23±11	30±0***
150	23.9±9.4***†††	28.5±3.6***	26±13***	30±0***
200	24.0±9.3***†††	26.7±8.1***	30±0***	30±0***

分别测减压低氧 10, 20, 30 min 时大鼠体温, 结果见表 2。在减压低氧环境中大鼠体温均明显下降。在减压低氧 10 min 时 GRS 组体温明显低于盐水组 ($p < 0.05$), 这可能是由于 GRS 引起局部刺激产生的结果。而在 30 min 时 GRS 组体温明显高于盐水组 ($p < 0.01$)。说明 GRS 可延缓减压低氧引起的体温下降。

Tab 2. Effects of GRS (ip 100 mg/kg) on the rectal temperature and the heart rate in hypobaric hypoxic rats. $\bar{x} \pm SD$. * $p < 0.01$ vs control, [†] $p > 0.05$, ^{††} $p < 0.05$, ^{†††} $p < 0.01$ vs NS**

Time of hypoxia (min)	NS (n = 7)	GRS (n = 6)
Rectal temperature (°C)		
Control	38.7 ± 0.2	38.3 ± 0.4
10	36.6 ± 0.2***	35.5 ± 0.3***††
20	34.6 ± 0.2***	34.8 ± 0.6***†
30	33.2 ± 0.5***	34.2 ± 0.5***†††
Heart rate (bpm)		
Control	473 ± 9	447 ± 23
10	378 ± 57**	398 ± 17***†
20	325 ± 71***	385 ± 20***†
30	286 ± 69***	374 ± 11***†††

GRS 对减压低氧大鼠心电图的影响 大鼠 ♂ 13 只, 体重 254 ± 23 g, 分两组, 实验前用乙醚麻醉, 背位固定于大鼠固定台上, 连接心电图仪(上海医用电子仪器厂)Ⅱ导, 待清醒后, 记录减压低氧前大鼠心电活动。然后 ip GRS 100 mg/kg 或等容量生理盐水, 45 min 后将大鼠与经密封后输入减压装置中的电极相连, 测定在 31.25 kPa 环境中心电活动。结果见表 2。减压低氧前后自身相比, 减压低氧 30 min 时盐水组心率减慢, R-R, P-R, Q-T 间期均明显延长 ($p < 0.05, 0.01$), T 波明显升高 ($p < 0.01$)。GRS 组 R-R, Q-T 间期延长 ($p < 0.05$), T 波无明显变化 ($p > 0.05$)。GRS 组 R-R, Q-T 间期明显比盐水组短 ($p < 0.01, 0.05$) 心率明显比盐水组快 ($p < 0.01$)。说明 GRS 能维持减压低氧环境中大鼠心脏功能。

GRS 对减压低氧引起小鼠心、脑、肺组织损伤的影响 小鼠 ♂ 18 只, 体重 20.0 ±

0.8 g, 分 3 组。一组小鼠处死, 取脑、心、肺组织; 另两组分别 ip GRS 100 mg/kg 或等容量生理盐水。20 min 后将小鼠置 31.25 kPa 减压低氧环境中, 5 min 后取出, 处死, 取脑、心、肺组织, 用显微镜(OLYMPUS)进行病理学检查。减压低氧盐水组 4 只小鼠脑组织重度变性, 2 只中度变性; 2 只小鼠心组织重度变性, 4 只中度变性。GRS 组 2 只小鼠脑组织中度变性, 4 只轻度变性; 6 只小鼠心组织轻度变性。肺组织均无变化。说明 GRS 对减压低氧引起的脑、心组织损伤有明显的保护作用。

GRS 对减压低氧引起小鼠心、脑细胞线粒体损伤的影响 小鼠 ♂ 6 只, 体重 21.1 ± 0.7 g, 分 3 组。一组小鼠处死, 立即取左心尖、脑皮质。另两组分别 ip GRS 100 mg/kg 或等容量生理盐水, 20 min 后将小鼠置 31.25 kPa 减压低氧环境中, 5 min 后取出, 立即处死。取左心尖及脑皮质制成切片, 用电镜(JEM-100 CX)观察。结果见图 1(见铜版图 1)。常压对照组小鼠脑、心细胞线粒体边缘完整, 内部丰满, 嵴排列整齐(图 1 A, B)。减压低氧盐水组小鼠脑细胞线粒体大部分肿胀, 外膜断裂, 嵴溶解, 内腔中含有絮状物, 细胞核内异染色质增多, 沿核膜内侧集聚, 为细胞缺氧标志; 心肌细胞线粒体肌原纤维溶解、断裂, 线粒体肿胀、空化, 外膜及嵴均有断裂, 内腔可见絮状物存在, 为心肌缺氧的表现(图 1 C, D)。减压低氧 GRS 组脑、心肌细胞线粒体也有改变, 但程度及数量均比减压低氧盐水组轻。(图 1 E, F), 说明 GRS 对减压低氧引起心、脑细胞线粒体损伤有保护作用。

讨 论

为了能够观察到 GRS 明显的抗减压低氧作用, 我们对减压条件进行多次实验后, 采用了比较剧烈的减压过程。在此条件下, 由于迅速减压可能诱发减压病的发生, 但从理论上

讲, 高空减压病的发病率低, 死亡率则更低。而急性暴发性高空缺氧则可在很短时间内导致脑组织损伤、心力衰竭, 以至死亡⁽⁶⁾。在本实验减压低氧环境中动物心、脑出现的损伤与暴发性高空缺氧造成的损伤相似。说明在本实验条件下损伤机体及造成死亡的主要原因是急性缺氧。GRS 延长减压低氧动物的存活时间、延缓减压低氧时动物体温下降的主要原因是由于 GRS 维持心、脑细胞线粒体的功能, 降低减压低氧造成的心、脑组织损伤及心功能衰竭, 进而延长动物的存活时间。GRS 的这一作用依赖于肾上腺的存在, 可能与其对垂体-肾上腺系统作用有关。本实验的结果不仅为 GRS 作为抗减压低氧药物应用提供依据, 而且提示 GRS 可能对减压病有一定防治作用。

参 考 文 献

- 1 宗瑞义、陈正、唐虽。人参镇静、抗疲劳及抗高温低温的作用。生理学报 1964; 27 : 324
- 2 陈修、邓汉武、刘立英、方云祥。人参总皂甙对心血管系统的作用。中华心血管病杂志 1982; 10 : 147
- 3 李向高、滕芬婷。人参有效成分的研究。中草药通讯 1979; 10 : 49
- 4 曾秋成。多因素方差分析。见: 曾秋成, 主编。技术数理统计方法。第2版。合肥: 安徽科学技术出版社, 1983 : 125-7
- 5 于立芬。多重比较法。见: 于立芬、郑世光, 编。数理统计方法。第1版。上海: 上海科学技术出版社, 1985 : 108-9
- 6 赵民。高空减压病。见: 张立藩、陈信, 主编。中国医学百科全书, 航空航天医学。第1版。上海: 上海科学技术出版社, 1985 : 20-1

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Sep; 9 (5) : 391-394

Protective action of ginseng root saponins on hypobaric hypoxic animals

LU Ge, CHENG Xiu-Juan, YUAN Wen-Xue

(Department of Pharmacology, Shenyang College of Pharmacy, Shenyang 110015)

ABSTRACT When rats were exposed to a hypobaric hypoxic environment (31.25 kPa, 235 mm Hg), the rectal temperature and electrocardiogram activity of the rats decreased. These results were diminished by ginseng root saponins (GRS, ip 100 mg/kg). GRS protected tissues and mitochondrials of brain and heart of mice from hypobaric hypoxic damage and prolonged the survival

time of hypoxic mice, but had no effect on adrenalectomized mice. These results indicate that the protective action of GRS on hypobaric hypoxic mice may be related to an effect of GRS on the adrenal gland axis.

KEY WORDS ginseng; ginsenosides; depression; anoxia; electron microscopy; body temperature

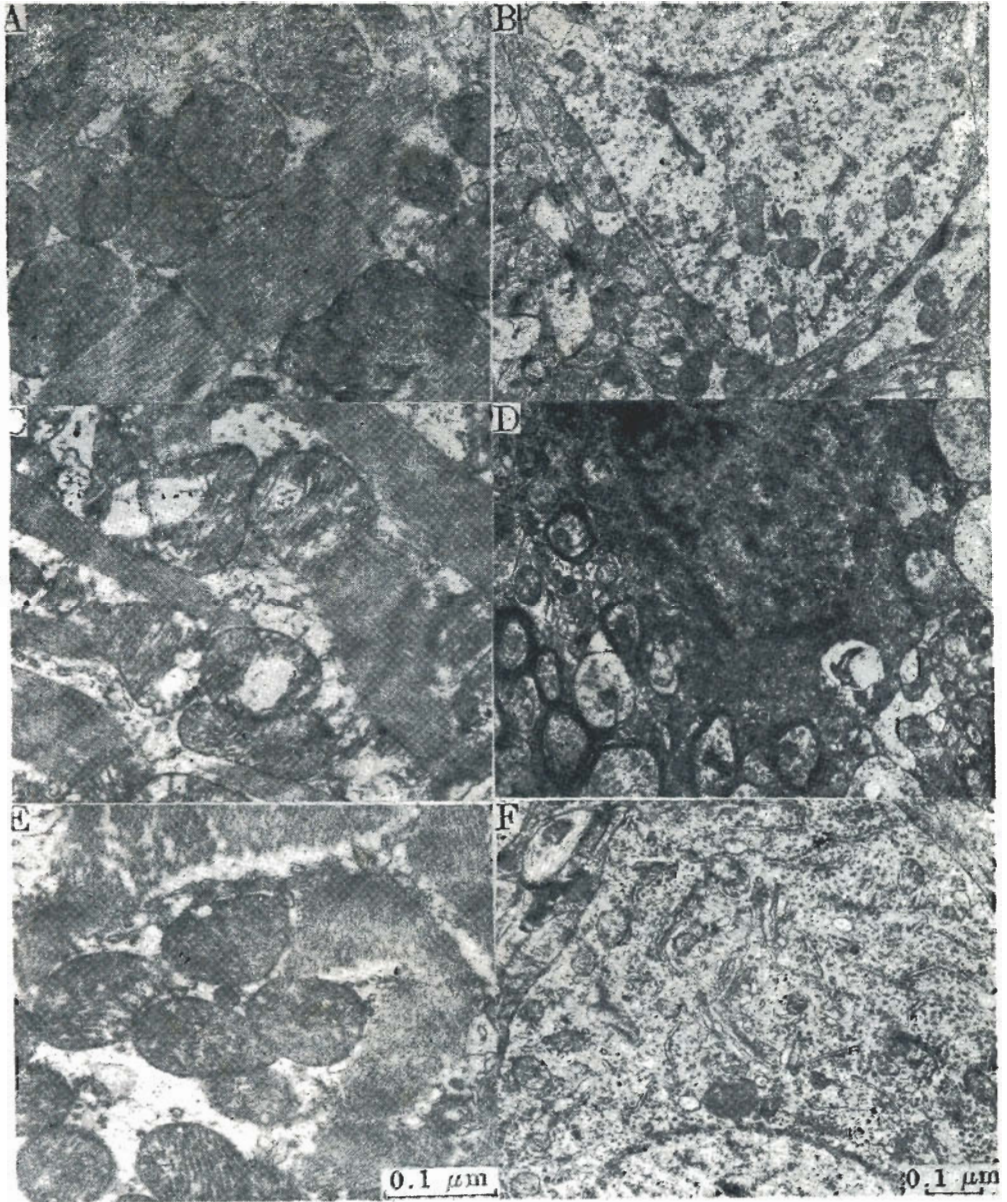


Fig 1. Transmission electron microscopy of brain and heart cells of hypobaric hypoxic mice after ip GRS 100 mg/kg. A) Heart cells of normal mouse, $\times 25\ 000$. B) Brain cells of normal mouse, $\times 12\ 000$. C) and D) Heart cells ($\times 25\ 000$) and brain cells ($\times 12\ 000$) of hypoxic saline mouse, showing that mitochondria were seriously swollen and transformed into vacuoles, heterochromatin clumped against the nuclear membrane. E) and F) Heart cells ($\times 25\ 000$) and brain cells ($\times 12\ 000$) of hypoxic GRS mice, showing that mitochondria were lightly damaged. (See p 393)