

本文引文格式:覃丽娜,程厚之,陈惠,等.灵芝酸 A 对戊四氮致癫痫大鼠海马树突棘密度及学习记忆的影响[J].右江民族医学院学报,2023,45(1):33-38.

【论著与临床报道】

## 灵芝酸 A 对戊四氮致癫痫大鼠海马树突棘密度及学习记忆的影响

覃丽娜<sup>1</sup>,程厚之<sup>1</sup>,陈惠<sup>1</sup>,农雪娟<sup>2</sup>,黄雪桓<sup>3</sup>,黄茵<sup>3</sup>,黄梓源<sup>3</sup>,黄安多<sup>3</sup>,赵爽<sup>4</sup>

1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院检验科,广西 百色 533000;
3. 右江民族医学院医学检验学院,广西 百色 533000;
4. 右江民族医学院基础医学院,广西 百色 533000

**摘要:**目的 探讨灵芝酸 A 对戊四氮致癫痫大鼠海马树突棘密度及学习记忆的影响。方法 雄性 Sprague-Dawley 成年大鼠,一共 24 只,随机分成 4 组:癫痫模型组、灵芝酸 A 组、DMSO 组、空白对照组,每组 6 只。造模阶段(持续 28 d):除空白对照组外,其余各组给予腹腔注射戊四氮,剂量 35 mg/kg,空白组注射与戊四氮同体积生理盐水,每天 1 次。造模成功后,用药阶段(持续 28 d),灵芝酸 A 组给予灌胃灵芝酸 A,剂量 10 mg/kg,空白组以及模型组灌胃与灵芝酸 A 同体积生理盐水,DMSO 组灌胃与灵芝酸 A 同体积 5% DMSO,灌胃前禁饮禁食 6 h。大鼠的学习与记忆能力,用 Morris 水迷宫检测;海马 CA1 区神经元树突分支复杂程度以及树突棘密度的改变,用高尔基染色观察检测。结果 4 d 的水迷宫定位航行测试,各组大鼠潜伏期差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与空白组相比,各组潜伏期延长,其中癫痫模型组以及 DMSO 组差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与模型组相比,灵芝酸 A 组潜伏期减短,其中第 1 天、第 3 天、第 4 天差异有统计学意义( $P < 0.05$ );模型组与 DMSO 组对比,第 2 天潜伏期有差异( $P < 0.05$ ),其余天数潜伏期无差异( $P > 0.05$ )。空间探索实验结果显示,不同组别的目标象限停留时间与穿越平台次数均存在差异( $P < 0.05$ );与空白对照组比较,各用药组在水池目标象限停留时间缩短、穿越平台次数减少,其中癫痫模型组和 DMSO 组有差异( $P < 0.05$ );与模型组比较,灵芝酸 A 组目标象限停留时间延长、穿越平台次数增加,具有差异( $P < 0.05$ )。模型组与 DMSO 组相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。高尔基染色结果,与空白组相比,其他各组的树突棘总密度、成熟型树突棘密度、同心圆交点数都减少,其中模型组以及 DMSO 组差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );与模型组相比,灵芝酸 A 组的树突棘总密度和成熟型树突棘密度、同心圆交点数都有所增加,其中树突棘密度差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 灵芝酸 A 对于癫痫大鼠海马树突棘具有保护作用,从而改善癫痫大鼠的学习记忆功能。

**关键词:**灵芝酸 A;癫痫;树突棘;学习记忆

中图分类号:R742.1 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2023)01-0033-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.01.006

### Effects of ganoderic acid A on hippocampal dendritic spine density and learning and memory of rats with pentylenetetrazol-induced epilepsy

Qin Lina<sup>1</sup>, Cheng Houzhi<sup>1</sup>, Chen Hui<sup>1</sup>, Nong Xuejuan<sup>2</sup>, Huang Xuehuan<sup>3</sup>,  
Huang Yin<sup>3</sup>, Huang Ziyuan<sup>3</sup>, Huang Anduo<sup>3</sup>, Zhao Shuang<sup>4</sup>

1. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
2. Department of Laboratory Medicine, The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
3. School of Laboratory Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
4. School of Basic Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China

基金项目:国家自然科学基金项目(81760249);广西研究生教育创新计划项目(JGY2022281);广西自然科学基金项目(2016GXNSFAA380278)

第一作者简介:覃丽娜(1988-),女,在读硕士研究生,研究方向:神经内分泌病理生理学,E-mail:182836567@qq.com

通讯作者简介:赵爽(1980-),女,硕士,教授,硕士研究生导师,研究方向:神经内分泌病理生理学,E-mail:zhsh8000@163.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of ganoderic acid A on hippocampal dendrite spine density and learning and memory of rats with pentylenetetrazol-induced epilepsy. **Methods** A total of 24 adult male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 4 groups: epilepsy model group, ganoderic acid A group, DMSO group, and blank control group, with 6 rats in each group. The modeling stage (lasting 28 days); except the blank control group, all groups were given intraperitoneal injection of pentylenetetrazol at a dose of 35 mg/kg. The blank group was injected with normal saline of the same volume as that of pentylenetetrazol, once a day. After successful modeling, in the medication stage (lasting 28 days), the ganoderic acid A group was given ganoderic acid A by intragastric administration with a dose of 10 mg/kg. The blank group and model group were intragastrically given normal saline of the same volume as that of ganoderic acid A; the DMSO group was intragastrically given 5% DMSO of the same volume as that of ganoderic acid A. Before gavage, the rats were not allowed to drink and eat for 6 hours. Morris water maze was used to test the learning and memory ability of rats. Golgi staining was used to observe the complexity of dendritic branches and density of dendritic spines in hippocampal CA1. **Results** Four days of water maze navigation test showed that there were significant differences in the latencies of all groups ( $P < 0.05$ ). Compared with the blank group, each group had prolonged latency, and the difference between epilepsy model group and DMSO group was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, ganoderic acid group A had shortened latency, and the difference was statistically significant on day 1, day 3 and day 4 ( $P < 0.05$ ). There was a difference between the model group and DMSO group in the latency of the second day ( $P < 0.05$ ), but no difference in the latency of other days ( $P > 0.05$ ). The results of space exploration experiment showed that there were differences in the target quadrant residence time and times of crossing the platform in different groups ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, each medication group had shortened duration of stay in the target quadrant of the pool and reduced times of crossing the platform, and there were differences between the epilepsy model group and the DMSO group ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, ganoderic acid A group had prolonged target quadrant residence time and increased times of crossing the platform, with significant differences ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in these indexes between the model group and the DMSO group ( $P > 0.05$ ). Golgi staining results: compared with the blank group, the other groups had decrease in the total density of dendritic spines, the density of mature dendritic spines and the number of intersection points of concentric circles, and the difference between the model group and DMSO group was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, ganoderic acid A group had increase in the total density of dendritic spines, the density of mature dendritic spines and the number of intersection points of concentric circle, and their difference in dendritic spines density was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ganoderic acid A has a protective effect on hippocampal dendritic spines of epileptic rats, thus improving the learning and memory function of epileptic rats.

**Key words:** ganoderic acid A; epilepsy; dendritic spines; learning and memory

癫痫作为神经系统常见疾病之一,以脑部异常放电为主要特点,具有反复发作性。根据流行病学调查显示,癫痫的发病率为每年每 10 万人有 50.4~81.7 人,并且由于严重的头部创伤、中风和颅内感染等脑部疾病经治疗后幸存下来的患者增多,癫痫的患病率可能会增加。世界卫生组织评估,只要经过正确诊断和治疗,约 70% 的癫痫患者可以避免癫痫发作<sup>[1]</sup>。然而数据显示,癫痫患者经苯妥英钠、卡马西平、苯巴比妥、乙琥胺等西药的抗癫痫治疗后,部分患者癫痫病情得到缓解,但由于癫痫发病机制复杂,许多患者在使用药的安全剂量治疗内,病情仍得不到有效控制,并逐渐耐药发展成难治性癫痫<sup>[2]</sup>。其发病机制复杂,目前尚未研

究明确,可能与离子通道、神经递质失衡、免疫异常等相关。癫痫反复发作可导致患者大脑神经元损伤,树突棘的异常解聚、神经变性,从而引起机体认知、学习、记忆功能障碍<sup>[3]</sup>。

中药灵芝是国内常见的一种可食用真菌,其孢子灵芝孢子对癫痫大鼠的神经细胞损伤具有明显的保护作用<sup>[4]</sup>。目前已能从灵芝孢子中提取多种三萜类化合物,其中灵芝酸 A 是灵芝孢子三萜类化合物中的主要有效成分,具有极高的药用价值,有抗肿瘤、增强免疫力、镇静、抗癫痫等作用<sup>[5-6]</sup>。它对于治疗癫痫不仅有确切的疗效,而且不良反应少,不易产生耐药性,具有很大的发展前景<sup>[7]</sup>。本研究通过腹腔注射戊四氮复制

大鼠慢性癫痫模型,并灌胃灵芝酸 A,研究灵芝酸 A 对癫痫大鼠海马树突棘形态、密度以及对学习记忆的影响,进一步探讨灵芝酸 A 对癫痫大鼠发病的干预机制。

## 1 材料与方 法

1.1 实验动物 雄性 Sprague-Dawley 成年大鼠,一共 24 只,重量(200±20) g,购买于长沙市天勤生物技术有限公司[SCXK(湘)2019-0014]。动物在右江民族医学院实验动物中心饲养[SYXK(桂)2017-0004],对实验动物的操作处理符合医学伦理学标准和动物 3R 原则,均已经过右江民族医学院伦理委员会批准。所有动物按自然昼夜,普通环境饲养,室温(25±1)℃,自由饮食。

1.2 主要试剂与仪器 戊四氮:美国 SIGMA 公司;灵芝酸 A:成都埃法生物科技有限公司,纯度:97.02%;DMSO:阿拉丁(上海晶纯生化科技股份有限公司);高尔基染色液套装:Servicebio 型号 G1069;明胶硫酸铬钾混合液:Servicebio;Morris 水迷宫分析系统,成都泰盟公司;冰冻切片 机:Thermo,型号 CRYO-STAR NX50;正置光学显微镜:日本尼康,型号 NIKON ECLIPSE E100。

## 1.3 实验方法

1.3.1 动物分组及处理 SD 大鼠一共 24 只,随机分成 4 组:癫痫模型组、灵芝酸 A 组、DMSO 组、空白对照组,每组 6 只。造模阶段(持续 28 d):除空白对照组外,其余各组给予腹腔注射戊四氮,剂量 35 mg/kg(溶于 0.9%NaCl 溶液),空白组注射等体积 0.9%NaCl 溶液,每天 1 次。评分标准根据 Racine 法评判大鼠癫痫发作级别<sup>[8]</sup>:0 级:行为上无任何抽搐发作;I 级:出现头面部抽动阵挛,如摆动鼠须、眨眼等;II 级:I 级加点头甩尾;III 级:II 级加双上肢阵挛性抽搐;IV 级:III 级基础上加双下肢呈袋鼠姿势直立或多肢抽动;V 级:身体失去控制,倾倒。注射后每天观察大鼠 60 min,记录各组大鼠癫痫发作的级别,连续 5 次出现 II 级及以上程度发作即为造模成功。造模成功后,用药阶段(持续 28 d),灵芝酸 A 组灌胃灵芝酸 A,剂量 10 mg/kg(溶于 5%DMSO 溶液配置)<sup>[9]</sup>,空白组以及模型组灌胃与灵芝酸 A 同体积生理盐水,DMSO 组灌胃与灵芝酸 A 同体积 5%DMSO,灌胃前禁饮禁食 6 h。

### 1.3.2 检测方法

1.3.2.1 Morris 水迷宫测试定位航行实验 造模成功后,首先进水迷宫的定位航行实验,4 个组大鼠各随机抽取 6 只进行测试,共 5 d。第 1 天不做测试,仅给大鼠自由游泳,时间 60 s。第 2 天起开始行定位航行测试,每天同一时间段同一象限开始,面向水迷宫池壁把大鼠放入水中,观察和记录逃避潜伏期(s)即大鼠自

放入水池里,直到找见救生平台并爬上平台所需的时间。休息 1 min 后再换另外一个象限测试,直到水池 4 个象限测试结束。连续无间隔测试 4 d,以检测大鼠的学习能力。如果大鼠在 1 min 内未能找到平台,则引导大鼠游至平台爬上去,记录潜伏期为 60 s。空间探索实验:第 6 天,撤掉水池里的平台,统一选择救生平台对面象限作为放入大鼠进水池的位置,观察和记录大鼠 1 min 内在平台所处目的象限停留的时间,和游泳穿过救生平台的次数,以检测大鼠的记忆能力。

1.3.2.2 大鼠海马高尔基染色 提前按照说明书配置好高尔基染色液,保存备用。大鼠完成水迷宫行为学测试后,全身麻醉后立即断头处死,取完整大脑置于 50 mL 离心管,用 4%多聚甲醛固定 48 h,用 0.9%NaCl 溶液将取出的脑组织清洗几遍,置于 50 mL 离心管中加满高尔基染液。放置阴凉通风处避光处理 14 d(第 1 次新染液在高尔基染液浸泡 48 h 后,之后每隔 3 d 换 1 次新染液,共计 14 d)。取出脑组织,蒸馏水浸洗 3 次,倒入 80%的冰醋酸浸没组织过夜,待组织变软后蒸馏水洗,置于 30%的蔗糖中。切片并避光过夜晾干。用定影液处理晾干后的组织玻片,染色,晾干封片。使用拍照显微镜选取脑组织海马 CA1 区进行 200 倍和 1 000 倍成像。每只大鼠选取 6 个神经元拍摄,测量 1 000 倍图片中心完整神经元上的第 2 或第 3 树突分支 30~90 μm 长度范围内树突棘的总个数,测量长度及计数该长度内成熟型树突棘(包括蘑菇型、粗短型)的数量,以每 10 μm 树突棘个数作为其密度,即树突棘总数量/树突长度×10。使用 Image J 1.51K 分析软件中 Neuron J 插件绘制 200 倍图片中心神经元胞体结构图,使用 Sholl analy 插件,以胞体为中心做间距为 10 μm 的 10 个同心圆,计数树突与同心圆的交点数,并计算出 10 个同心圆交点数之和,以分析树突棘的复杂程度<sup>[10]</sup>。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计软件进行分析,所有计量资料均经过正态性检验和方差齐性检验,符合正态分布的数据,以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用单因素方差分析(One-way ANOVA),方差齐两两比较采用 LSD 检验。不符合正态分布的数据,用秩和检验分析(Kruskal-Wallis H), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 Morris 水迷宫测试灵芝酸 A 对癫痫大鼠学习记忆的影响 定位航行测试逃避潜伏期 4 d 中,各组潜伏期差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。与空白组相比,各组潜伏期增加,其中模型组和 DMSO 组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与模型组相比,灵芝酸 A 组潜伏期缩短,其中第 1 天、第 3 天、第 4 天差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。与灵芝酸 A 组相比,DMSO

组潜伏期均增加,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。模型组与 DMSO 组相比,第 2 天潜伏期差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其余天数潜伏期差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果见图 1、表 1。空间探索实验结果显示,不同组别在救生平台象限停留的时间与穿过救生平台次数均存在差异( $P < 0.05$ )。与空白对照组比较,各组在救生平台象限停留的时间缩短、穿过救生平台次数减少,其中癫痫模型组和 DMSO 组有差异( $P < 0.05$ )。与模型组比较,灵芝酸 A 组目标象限停留时间延长、穿越平台次数增加,有差异( $P < 0.05$ )。与灵芝酸 A 组相比,DMSO 组目标象限停留时间缩短,穿越平台次数减少,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。模型组与 DMSO 组相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果见表 2。

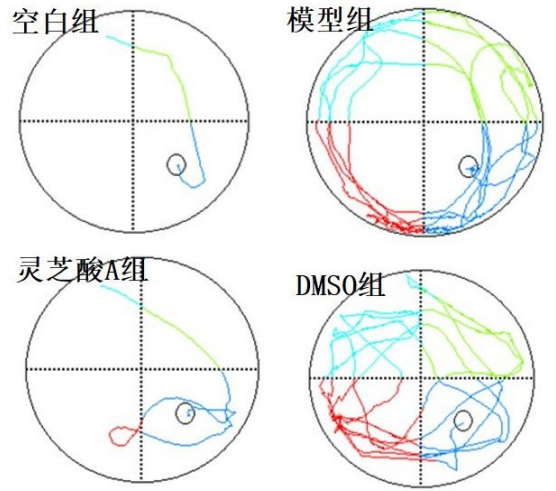


图 1 水迷宫定位航行实验

表 1 大鼠定位航行实验平均逃避潜伏期

单位:s

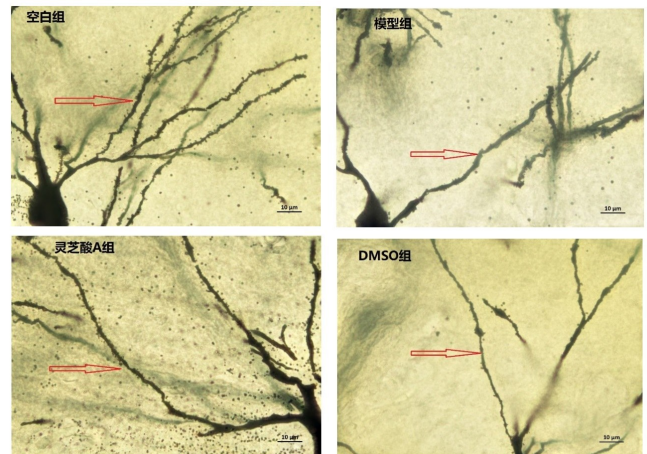
| 组别      | n | 第 1 天                    | 第 2 天                     | 第 3 天                    | 第 4 天                    |
|---------|---|--------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 空白组     | 3 | 19.00±4.13               | 15.25±3.54                | 10.58±2.25               | 9.08±2.13                |
| 模型组     | 3 | 41.67±9.61 <sup>a</sup>  | 25.83±3.79 <sup>a</sup>   | 22.58±6.99 <sup>a</sup>  | 20.25±4.79 <sup>a</sup>  |
| 灵芝酸 A 组 | 3 | 23.75±1.95 <sup>b</sup>  | 20.00±1.50                | 12.00±3.54 <sup>b</sup>  | 9.67±2.81 <sup>b</sup>   |
| DMSO 组  | 3 | 39.25±4.25 <sup>ac</sup> | 32.92±5.05 <sup>abc</sup> | 27.92±2.36 <sup>ac</sup> | 21.50±3.38 <sup>ac</sup> |
| F       |   | 11.535                   | 12.749                    | 11.650                   | 11.387                   |
| P       |   | 0.003                    | 0.002                     | 0.003                    | 0.003                    |

注:①表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示;②与空白组相比,a: $P < 0.05$ ;与模型组相比,b: $P < 0.05$ ;与灵芝酸 A 组相比,c: $P < 0.05$ 。

表 2 大鼠目标象限停留时间及穿越平台次数

| 组别      | n | 目标象限停留时间/s               | 穿越平台次数                  |
|---------|---|--------------------------|-------------------------|
| 空白组     | 3 | 32.33±3.10               | 4.67±2.08               |
| 模型组     | 3 | 15.48±7.85 <sup>a</sup>  | 1.00±1.00 <sup>a</sup>  |
| 灵芝酸 A 组 | 3 | 28.35±1.72 <sup>b</sup>  | 4.00±1.00 <sup>b</sup>  |
| DMSO 组  | 3 | 15.71±2.30 <sup>ac</sup> | 1.00±1.00 <sup>ac</sup> |
| F       |   | 11.349                   | 6.182                   |
| P       |   | 0.003                    | 0.018                   |

注:①表内计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示;②与空白组相比,a: $P < 0.05$ ;与模型组相比,b: $P < 0.05$ ;与灵芝酸 A 组相比,c: $P < 0.05$ 。



注:箭头所示为分析的树突棘。

图 2 大鼠海马 CA1 区神经元高尔基染色结果(1000×)

## 2.2 高尔基染色检测灵芝酸 A 对癫痫大鼠海马 CA1 区神经元树突棘的影响

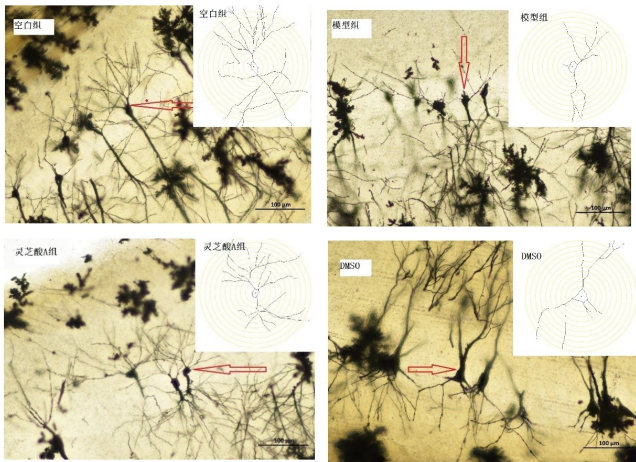
2.2.1 各组大鼠神经元树突棘密度的比较结果 与空白组相比,其余各组的树突棘总密度、成熟型树突棘密度都减少,其中模型组和 DMSO 组具有差异( $P < 0.05$ )。与模型组相比,灵芝酸 A 组的树突棘总密度、成熟型树突棘密度都有所增加,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。模型组、DMSO 组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果见图 2、表 3。

2.2.2 神经元树突棘同心圆交点测复杂程度比较结果 与空白组相比,各用药组的树突棘同心圆交点数减少,复杂程度降低,其中模型组、DMSO 组差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。与模型组相比,灵芝酸 A 组的树突棘同心圆交点数增加,复杂程度有所增加,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。模型组与 DMSO 组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结果见图 3、表 4。

表3 各组大鼠海马CA1区神经细胞树突棘密度  
单位:个/10微米

| 组别    | n | 总密度                    | 成熟型                    |
|-------|---|------------------------|------------------------|
| 空白组   | 3 | 5.42±2.31              | 4.52±1.38              |
| 模型组   | 3 | 2.23±0.88 <sup>a</sup> | 2.11±0.79 <sup>a</sup> |
| 灵芝酸A组 | 3 | 5.14±0.87 <sup>b</sup> | 4.48±0.85 <sup>b</sup> |
| DMSO组 | 3 | 3.41±1.54 <sup>a</sup> | 3.15±1.42 <sup>a</sup> |
| F     |   | 5.901                  | 6.162                  |
| P     |   | 0.005                  | 0.004                  |

注:①表内计量资料数据以( $\bar{x}\pm s$ )表示;②与空白组相比,a: $P<0.05$ ,与模型组相比,b: $P<0.05$ 。



注:箭头所示为分析的神经元。

图3 大鼠海马CA1区神经元高尔基染色结果(200×)

表4 各组大鼠海马CA1区神经细胞树突棘同心圆交点数  
单位:个

| 组别    | n | 同心圆交点数                          |
|-------|---|---------------------------------|
| 空白组   | 3 | 89.50(75.00~115.75)             |
| 模型组   | 3 | 36.50(28.50~39.25) <sup>a</sup> |
| 灵芝酸A组 | 3 | 63.50(58.00~84.25)              |
| DMSO组 | 3 | 36.50(29.25~39.75) <sup>a</sup> |
| H     |   | 18.371                          |
| P     |   | <0.001                          |

注:①表内计量资料数据以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示;②与空白组相比,a: $P<0.05$ 。

### 3 讨论

大脑是人体重要的中枢神经系统组成部分,含有大量的神经元,接受外部信息刺激,通过整合后传给效应细胞,参与机体的学习、记忆等功能。树突棘是神经元胞体树突上的棘状突起,根据生长形态分为成熟型树突棘(包括粗短型、蘑菇型)和非成熟型树突棘(包括瘦长型、丝状型)。成熟型树突棘形态稳定,是机体学习记忆功能的重要基础,非成熟型树突棘是新生的树突棘,被认为是成熟型树突棘的前体,在生长发育过程

中,会逐渐缩短发育为成熟型的树突棘,但因形态不稳定,大脑受到外界伤害或刺激下,会导致非成熟树突棘转变成成熟过程受阻,甚至树突棘变性脱落、神经细胞死亡,致树突棘密度降低或成熟型树突棘密度比例降低。另外,大脑受到损伤后,大量树突棘变性死亡,会刺激新生树突棘增多,但新生的不成熟树突棘可在脑内形成异常环路导致痫样放电。因此成熟型树突棘与非成熟型树突棘之间的动态变化,以及棘的生长发育、数量、形态等对突触可塑性有着关键的作用<sup>[11-12]</sup>。宋兆莹等<sup>[13]</sup>用海人酸致癫痫大鼠实验发现大鼠海马CA1区树突棘密度降低,其密度变化参与突触可塑性变化,而齿状回分子层树突棘密度与CA1区树突棘变化相反,呈增高趋势,推断其新生的树突棘可能与癫痫兴奋性增强有关。而树突棘的生长过程受到许多信号通路的调控,例如eEF2/eEF2K、Rho/ROCK/cofilin等信号通路,可通过改变突触可塑性变化,对机体的记忆形成产生重要的影响<sup>[14-17]</sup>。

本研究用戊四氮对大鼠进行癫痫模型复制,模型组大鼠海马CA1区树突棘总密度和成熟型树突棘密度均减少,树突棘复杂程度降低,水迷宫定位航行实验中表现为逃避潜伏期延长,空间探索实验中表现为救生平台所处现象停留时间缩短、穿越平台次数减少,说明癫痫大鼠的海马树突棘受到损伤,并导致学习和记忆功能受到损害。灵芝酸A是灵芝三萜类物质中含量最为丰富的成分,经过灵芝酸A治疗,海马树突棘总密度和成熟型树突棘密度均增加,树突棘复杂程度提高,说明灵芝酸A能稳定癫痫大鼠海马神经元树突棘细胞骨架,减少树突棘骨架回缩,对树突棘的损伤具有保护作用。水迷宫定位航行实验中灵芝酸A组大鼠逃避潜伏期缩短,空间探索实验中目标象限停留时间延长、穿越平台次数增多,用药后大鼠树突棘密度增加,可明显改善该组大鼠的学习和记忆功能。综上所述,灵芝酸A可对癫痫大鼠海马树突棘起到一定保护作用,从而改善癫痫大鼠的学习记忆功能,为临床治疗和药物研究提供了实验依据,具体调控的分子机制与药用机理仍需进一步研究。

### 参考文献:

- [1] FALCO-WALTER J. Epilepsy-definition, classification, pathophysiology, and epidemiology[J]. Semin Neurol, 2020,40(6):617-623.
- [2] 张青,丁成赞,王潇慧,等. 癫痫耐药机制的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2015,9(4):646-650.
- [3] 邵丽. 癫痫患者认知功能障碍及生活质量流行病学调查分析[J]. 中国农村卫生事业管理,2016,36(6):765-767.
- [4] 胡宇,王淑湘,吴可佳,等. 灵芝孢子粉对戊四氮致痫大鼠海马区IL-1 $\beta$ 及自噬水平变化的影响[J]. 广东化工,

2021,48(1):113-114.

- [5] 曹方瑞. 灵芝酸 A 药代动力学及灵芝潜在药物相互作用研究[D]. 北京:北京协和医学院,2017.
- [6] 邢康康,刘艳,贺宗毅,等. 灵芝酸研究进展[J]. 食用菌学报,2017,24(3):96-103.
- [7] 袁旭,李政,王晓天,等. 中药及其有效成分在抗癫痫中的作用与机制[J]. 中国中药杂志,2019,44(1):9-18.
- [8] YUE W,LIU Y X,ZANG D L,et al. Inhibitory effects of succinic acid on chemical kindling and amygdala electrical kindling in rats[J]. Acta Pharmacol Sin,2002,23(9):847-850.
- [9] 卢淑卿. 钙感受器在灵芝酸 A 干预癫痫大鼠模型脑组织中的表达研究[D]. 佳木斯:佳木斯大学,2020.
- [10] 赵蓓莹. 单一延长刺激引起大鼠海马髓鞘及突触囊泡相关蛋白表达变化的研究[D]. 沈阳:中国医科大学,2021.
- [11] BUCHER M,FANUTZA T,MIKHAYLOVA M. Cytoskeletal makeup of the synapse:shaft versus spine[J]. Cytoskeleton (Hoboken),2020,77(3-4):55-64.
- [12] AVILA J,SOUSA M M,SAYAS C L. Editorial:shaping

the brain by neuronal cytoskeleton:from development to disease and degeneration[J]. Front Cell Neurosci,2020,14:12.

- [13] 宋兆莹,宫瑾,王颖,等. 海人酸致痫 SD 大鼠海马神经元树突棘的可塑性变化[J]. 大连医科大学学报,2019,41(5):389-395.
- [14] 农雪娟,覃丽娜,黄瑜,等. 灵芝三萜联合外源性 GM1 对癫痫大鼠认知功能和海马突触结构的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2022,31(10):918-925.
- [15] LI Y,ZHAO L,GU B Y,et al. Aerobic exercise regulates Rho/cofilin pathways to rescue synaptic loss in aged rats [J]. PLoS One,2017,12(2):e0171491.
- [16] 岑丽兰,杨茜. eEF2K 在癫痫突触可塑性的研究进展[J]. 右江民族医学院学报,2022,44(1):99-103.
- [17] 农雪娟,金佳熹,周冰玉,等. 灵芝三萜对癫痫大鼠学习记忆损伤的效果[J]. 中国康复理论与实践,2020,26(4):440-446.

收稿日期:2022-10-19;修回日期:2022-11-16

(上接第 27 页)

- [15] YANG B,HUANG S Q,CHEN H M,et al. DNMT3B regulates proliferation of A549 cells through the miRNA-152-3p/NCAM1 pathway [J]. Oncol Lett,2022,23(1):11.
- [16] LOU J,HUANG J H,LIU X N,et al. LncRNA PCG-sEM1 contributes to the proliferation,migration and invasion of non-small cell lung cancer cells via acting as a sponge for miR-152-3p[J]. CURR PHARM DESIGN,2021,27(46):4663-4670.
- [17] ZHANG H X,ZHANG H,LI X Y,et al. LINC01089 functions as a ceRNA for miR-152-3p to inhibit non-small lung cancer progression through regulating PTEN [J]. Cancer Cell Int,2021,21(1):143.
- [18] YANG Y,GONG P F,YAO D W,et al. LncRNA HCG18 promotes clear cell renal cell carcinoma pro-

gression by targeting miR-152-3p to upregulate RAB14 [J]. Cancer Manag Res,2021,13(null):2287-2294.

- [19] MA P,LI L H,LIU F,et al. HNF1A-induced lncRNA HCG18 facilitates gastric cancer progression by upregulating DNAJB12 via miR-152-3p[J]. Onco Targets Ther,2020,13:7641-7652.
- [20] SUN L B,ZHAO S F,ZHU J J,et al. Long noncoding RNA UCID sponges miR-152-3p to promote colorectal cancer cell migration and invasion via the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. Oncol Rep,2020,44(3):1194-1205.
- [21] ZHANG C,WANG W,LIN J,et al. lncRNA CCAT1 promotes bladder cancer cell proliferation,migration and invasion[J]. Int Braz J Urol,2019,45(3):549-559.

收稿日期:2022-10-14;修回日期:2022-10-24