

复方地黄对老年痴呆动物模型学习记忆能力的影响

杨斌

(贵州省贵阳市第一人民医院药剂科, 贵阳 550002)

[摘要] 目的: 探讨复方地黄对 *D*-半乳糖致老年痴呆小鼠模型的学习记忆能力的影响及其机制。方法: sc10% *D*-半乳糖 6 周建立小鼠老年痴呆模型, 然后用复方地黄 3.37, 1.75 g·kg⁻¹ ig4 周, 对照组和模型组给予等量生理盐水。用 Y 型迷宫检测小鼠的学习记忆能力, 同时检测小鼠脑组织一氧化氮(NO) 含量以及超氧化物歧化酶(SOD) 的活性。结果: 与空白组相比, 模型组小鼠学习能力降低($p < 0.01$)。给予小鼠高剂量复方地黄后, 小鼠上述变化明显改善, 与模型组相比差异具有统计学意义($p < 0.01$)。结论: 复方地黄可改善 *D*-半乳糖致痴呆小鼠模型的学习记忆能力, 其机制可能与复方地黄能使小鼠脑组织中 NO 含量降低和 SOD 活性升高有关。

[关键词] 复方地黄; 衰老小鼠; 学习记忆

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)03-0195-03

Effects of Compound Rehmannia on Learning and Memory Abilities in Senile Dementia Mice Induced by *D*-galactose

YANG Bin

(The First People's Hospital of Guiyang, Guizhou 550002, China)

[Abstract] Objective: To study the effects of compound rehmannia on learning and memory abilities in senile dementia mice induced by *D*-galactose. **Method:** The senile dementia model mice were established by *D*-galactose hypodermic injection for 6 weeks and then given compound rehmannia in therapeutic group and the same volume of normal saline in the control. The learning and memory ability of all mice were test with Y-type maze, Nitric oxide (NO) and Superoxide dismutase(SOD) in brain were determined afterward. **Result:** Compared with control group, the learning and memory abilities in model group were lowered ($P < 0.01$). After given compound rehmannia all the abilities were significantly improved ($P < 0.01$). **Conclusion:** compound rehmannia can improve the leaning and memory abilities.

[Key words] *D*-galactose; senile mice; learning and memory

老年痴呆症(AD)是一种严重危害老年人群身心健康的慢性神经退行性疾病,其首要症状是智力、记忆力、感官定向能力、判断力、语言思维能力不可逆的进行性退化,并伴有性格改变。有资料表明 5%~15% 的老年人有不同程度的痴呆症状,AD 已成为继心脏病、肿瘤和中风之后的第 4 位死亡原因,给家庭和社会带来很大负担^[1]。本研究以 *D*-半乳

糖致老年痴呆模型为研究对象,探讨复方地黄对 *D*-半乳糖致衰小鼠模型的学习记忆能力的影响及其机制,为临床应用提供依据。

1 材料

1.1 试剂与仪器 复方地黄:熟地黄、茯苓、何首乌、泽泻、龟板等中药饮片加 8 倍量水,浸泡后煎煮,合并 2 次滤液,浓缩至含生药 1 g·mL⁻¹,由本院药房提供;*D*-半乳糖为上海博奥生物科技有限公司提供,用生理盐水配成 10% 的溶液;超氧化物歧化酶(SOD),一氧化氮(NO)测定试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,批号分别为 20100312, 20100409;

[收稿日期] 2010-12-06

[第一作者] 杨斌,副主任医师,研究方向:医院药学等, Tel: 0851-5833196

Y 型迷宫, MG-3 型, 江苏张家港生物医学仪器厂。

1.2 动物 昆明种 7~8 周龄小鼠 40 只, 雌雄各半, 体质量(20 ±3) g, 由贵州省实验动物中心提供, 合格证号 X0904321。

2 方法

2.1 分组 40 只小鼠随机选取 30 只建立小鼠痴呆模型, 余 10 只为空白对照组。模型小鼠随机分为 3 组, 即模型组、复方地黄高剂量组、低剂量组, 每组 10 只。

2.2 造模与给药 小鼠老年痴呆模型的建立^[2] 小鼠 sc10% 的 D-半乳糖 12.5 ml·kg⁻¹^[2], 1 次/d, 连续 6 周, 以造成小鼠痴呆模型, 然后复方地黄高、低剂量组开始给药, 剂量分别为 3.37, 1.35 g·kg⁻¹·d⁻¹ (相当于临床剂量的 15, 6 倍), 连续 ig 4 周, 模型组及空白组用等量的生理盐水 ig。

2.3 Y 型迷宫试验 Y 迷宫由等长的 , , 臂和三者的交界区组成。箱底铺设电栅。臂的内壁均贴有可导电的薄层铜片。顶端各装 1 盏的刺激信号灯。Y 型迷宫的控制面板有电压控制按钮、延时控制按钮和 , , , 0 4 个键, 当分别按下 , , 键时, 相应臂的信号灯亮, 此时该臂不通电为安全区(红灯区), 另外无灯光的两臂及交界区均通电而成为非安全区(电击区)。实验开始时先训练小鼠, 让小鼠在起步区(小鼠开始所在的臂)适应, 然后按一定规律或随机转换键开关以变换安全区与电击区的位置, 观察动物学会逃离电击区而进入安全区的反应能力。开始训练时, 小鼠受电击逃离起步区后可能跑向非安全区, 并在电击作用下最终才跑至安全区, 故会出现错误反应, 多次训练后, 安全区灯亮, 小鼠立即逃往安全区。每训练 10 次让小鼠休息。直到 10 次中有 9 次及以上的正确反应, 代表训练完成。分组后对所有小鼠进行 Y 型迷宫试验观察各组小鼠的学习能力, 治疗完成后, 再次检测。

2.4 小鼠脑组织 SOD 活性与 NO 含量的检测 实验结束后取全脑组织, 吸干水渍后放入液氮中保存备用。SOD, NO 的检测严格按试剂盒说明书进行操作。

2.5 统计分析 用 SPSS 11.5 统计软件, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行单因素方差分析, 用 SNK 法进行两两比较。

3 结果

3.1 给药前后小鼠 Y 型迷宫试验 见表 1。给药

前, 造模动物在训练时间 \训练次数方面均明显多于空白组 ($p < 0.01$); 给药后, 复方地黄高剂量组的训练时间比模型组的训练时间明显缩短, 差异具有统计学意义 ($p < 0.01$)。

表 1 复方地黄对模型小鼠迷宫实验的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / g·kg ⁻¹	给药前		给药后	
		训练次数	训练时间 / min	训练时间 / min	训练时间 / min
空白	-	36.26 ±12.24 ¹⁾	12.63 ±5.471 ¹⁾	6.35 ±2.85 ¹⁾	
模型	-	78.70 ±15.47	46.57 ±10.38	39.36 ±9.37	
复方地黄	3.87	71.38 ±16.35	40.37 ±9.96	27.74 ±7.85 ¹⁾	
	1.75	75.87 ±15.21	42.31 ±11.45	33.95 ±8.53	

注: 与模型组比较¹⁾ $p < 0.01$ (表 2 同)。

3.2 复方地黄对小鼠脑组织中 SOD 活性、NO 含量的影响 见表 2。模型组小鼠脑组织中 SOD 活性明显下降, NO 含量明显升高, 与空白组相比 $p < 0.01$; 复方地黄高剂量组 SOD 活性明显升高, NO 含量明显下降, 与模型组相比有显著差异 ($p < 0.01$)。

表 2 复方地黄对小鼠脑组织中 SOD 活性、NO 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / mg·kg ⁻¹	SOD / U·mg ⁻¹	NO / μmol·L ⁻¹
空白	-	223.21 ±18.35 ¹⁾	41.64 ±5.53 ¹⁾
模型	-	135.64 ±11.32	53.68 ±7.48
复方地黄	3.37	194.43 ±13.85 ¹⁾	42.96 ±5.36 ¹⁾
	1.75	142.63 ±10.42	47.18 ±6.95

4 讨论

AD 的发生与发展与氧化应激有密切的关系, 自由基与抗自由基之间的不平衡是衰老的重要原因之一, 也是诱发老年痴呆的主要原因, 其中 SOD 与其有密切的联系^[3]。另外 NO 是一个有高度化学活性的分子, 过量的 NO 具有较强的神经毒性, 若 NO 大量释放则可导致缺血性脑损害^[4], 在老年痴呆中可能发挥重要作用^[5]。而中医学认为 AD 的发病机制为肾精亏虚、痰浊阻窍、瘀血阻滞, 是一个由多因素相互作用的疾病, 用单一因素治疗老年痴呆的可能性不大^[1, 5]。

目前对 AD 的治疗方法多样, 但中药尤其是复方在延缓脑老化方面有丰富的理论和实践经验, 具有针对疾病的多个病理环节治疗的特点, 比用单一因素治疗具有优势。复方地黄有益肾健脾、祛痰清瘀、滋阴养血的作用^[6-7], 有研究报道用此药防治 AD, 已经取得较好的效果。本实验采用痴呆动物模型, 通过检测痴呆模型小鼠脑组织中 SOD 活性、NO 含量及进行 Y 型迷宫试验来反映复方地黄对 AD 的

大黄蛰虫丸、当归补血汤对 *D*-半乳糖致衰小鼠 肝组织中的 SOD 活性和 MDA 含量的影响

郭晓峰^{*}, 冯玉华, 赵延龙, 张晓薇, 周志强, 李艳彦, 李俊莲^{*}
(山西中医学院, 太原 030024)

[摘要] 目的: 通过当归补血汤与大黄蛰虫丸对 *D*-半乳糖致衰小鼠肝组织超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)的影响, 初步探讨其延缓衰老的作用机制。方法: 昆明种 6 月龄小鼠 50 只, 随机分成模型组、正常组、VitE 胶丸组、当归补血汤(4.68 g·kg⁻¹)及大黄蛰虫丸(1.17 g·kg⁻¹)组。以 *D*-半乳糖致衰小鼠模型, 检测各组小鼠肝组织中 SOD 活性和 MDA 含量。结果: 与模型组比较, 大黄蛰虫丸组及当归补血汤组小鼠肝组织中 SOD 活性显著升高($P < 0.05$), 肝组织中 MDA 含量显著降低($P < 0.05$)。结论: 大黄蛰虫丸及当归补血汤可能通过清除衰老机体产生的过多自由基, 提高抗脂质过氧化过程从而达到延缓衰老的作用。

[关键词] 当归补血汤; 大黄蛰虫丸; 延缓衰老; 超氧化物歧化酶; 丙二醛

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2011)03-0197-02

衰老自由基学说认为, 机体代谢产生的自由基氧化能力极强, 可使生物膜中不饱和脂类发生过氧化, 形成过氧化脂质, 其终产物丙二醛(MDA)是强交联剂, 与蛋白质、核酸或脂类结成难溶性物质, 使

生物膜硬化导致通透性降低, 影响细胞物质交换, 继而使之破裂、死亡, 但健康机体同时还存在着强大的防护机制对抗自由基的损害: 一方面是对已损伤大分子的修复机制, 如 GSH-Px(谷胱甘肽过氧化物酶)可随时使氧化变性的大分子还原, 恢复其功能; 另一方面是清除机制, 如体内维生素 E, CAT(过氧化氢酶)是过氧化物的清除剂, 超氧化物歧化酶(SOD)是最有效的抗氧化剂和自由基清除剂。当归补血汤具有益气养血作用, 大黄蛰虫丸具有活血养阴作用, 本研究通过测定 *D*-半乳糖所致衰老小鼠肝组织中 SOD 活性、MDA 含量, 从自由基代谢方面研究当归

[收稿日期] 2010-09-20

[基金项目] 山西省卫生厅课题[200837]

[第一作者] 郭晓峰, 副教授(硕士), 研究方向: 方剂理论与机理研究, Tel: 0351-2272294, E-mail: guoxfl73@126.com

[通讯作者] * 李俊莲, 教授(博士), 研究方向: 中药抗衰老, Tel: 0351-2272294, E-mail: shanxidali@126.com

治疗作用。结果显示, *D*-半乳糖小鼠老年痴呆模型的学习记忆能力明显降低, 高剂量的复方地黄对小鼠 AD 模型的记忆能力有明显的改善作用, 表现为训练时间的明显偏短, 脑组织中 SOD 活性的明显升高及 NO 含量的显著下降。研究结果提示复方地黄改善 AD 学习记忆能力的机制可能与提高机体对自由基的清除及减少神经毒性物质的释放有关。

[参考文献]

- [1] 闫敬来, 陈燕清. 老年痴呆病机的中医学认识概述[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(7): 640.
- [2] 余资江, 应大军, 董世武. 半乳糖急性致衰老动物模型剂量的探讨[J]. 解剖学杂志, 2005, 28(4): 422.
- [3] 王岩, 陈晓光, 金淑莉, 等. 鹿茸胶囊对青年及老年小

鼠 SOD 活性的影响[J]. 中医药学报, 2003, 31(4): 22.

- [4] 耿佃盛. 神经生长因子与老年性痴呆[M]. 国外医学·神经病学神经外科分册, 2000, 27(3): 153.
- [5] 何健成, 王振华, 袁灿兴, 等. 复方地黄对帕金森病大鼠神经行为学及氧化应激的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2009, 24(7): 590.
- [6] 刘丹阳, 张萌, 侯魁元, 等. 复方地黄对早老性痴呆模型小鼠学习记忆功能及脑组织 Ca²⁺-ATP 酶的活性的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(8): 1181.
- [7] 孙丽慧, 费洪新, 纪慧. 复方地黄对老年痴呆小鼠形态影响和相关增殖因素变化的研究[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(12): 2605.

[责任编辑 何伟]