

· 科研动态 ·

痴复康对痴呆大鼠学习、记忆能力影响的研究

黄水清 刘茂才* 刘泽银 张壮战* 黄培新* 黄燕*

(广州中医药大学 广州 510405)

提要 目的: 探讨痴复康对痴呆大鼠学习、记忆能力影响。方法: 选购体重与灵活性基本一致的纯种 SD 雄性大鼠 80 只, 随机分为 4 组, 即痴复康组、脑复康组、模型组和空白组, 每组又分为观察学习获得和记忆巩固能力两组, 每组 10 只。前 3 组复制血管性痴呆动物模型, 空白组经颈内动脉注射生理盐水。4 组动物分别灌服痴复康、脑复康、自来水, 观察药物对痴呆大鼠学习、记忆能力的影响。结果: 经痴复康治疗后的大鼠, 其学习、记忆能力明显改善, 与模型组相比具有显著性差异 ($P < 0.01$)。结论: 与目前认识比较一致的治疗痴呆的有效药物脑复康相比, 痴复康则优于脑复康 ($P < 0.05$)。

关键词 痴复康 脑复康 血管性痴呆

本实验采用被动回避性条件反射-跳台试验, 通过用大鼠自体血造成的多发性脑梗塞痴呆模型, 观察痴复康对痴呆大鼠的学习、记忆能力的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选购体重和灵活性一致的 SD 雄性大鼠 80 只, 体重 300g 左右, 鼠龄 5~6 个月。用普通大鼠饲料(谷蛋白 23%、脂肪 4.7%、钠盐 0.24%)以及自来水喂养。动物由第一军医大学动物饲养场提供。

1.2 药物的来源与配制 痴复康是以黄芪、紫河车、首乌等为主的复方制剂, 由广东省中医院制成复方口服液。每毫升含生药 0.83g, 加适量蒸馏水稀释至每毫升含生药 0.22g, 作为治疗组用药。脑复康系东北制药厂产品, 批号 9410100, 配成 0.033mg/ml, 作为对照组用药。

1.3 动物模型的制备^[1] 取同种大鼠无菌自然干燥的血凝块, 研碎后经 200 μ m 筛孔过筛备用, 使用时用生理盐水 1ml 加血凝块 100mg 制成混悬液。实验动物用 3% 戊巴比妥钠 (40mg/kg) 腹腔注射麻醉, 动物取仰卧位, 颈部正中切口, 分别分离左右两侧颈总动脉及颈外动脉, 夹闭颈总动脉, 用 5 号针头逆行穿刺颈外动脉, 缓慢注射栓子悬液 0.5ml 后, 立即结扎颈外动脉, 同时开放颈总动脉夹, 使栓子通过颈内动脉进入颅内大脑各动脉, 造成多发性脑梗塞。空白组大鼠颈内动脉注射生理盐水 0.5ml。两组术后缝合伤口, 分笼饲养。

1.4 分组及给药途径 将实验动物随机分成 4 组: ①痴复康组(灌服痴复康)、②脑复康组(灌服脑复康)、③模型组(灌服自来水)、④空白组(灌服自来水)。4 组动物均在制作模型的前 3 天开始, 通过灌胃给药, 每天早晨 1 次, 1ml/100g 体重。

1.5 观察指标与方法

1.5.1 临床征象

1.5.2 4 组大鼠学习、记忆能力的测定 被动回避条件反射: 采用跳台实验测试药物对痴呆大鼠第 1 次触电跳上台的潜伏期和从台上跳下双足触电的错误次数, 作为大鼠学习获得和记忆巩固能力的观察指标。

跳台反射箱均参照李仪奎主编的《中药药理实验方法学》一书所设计的方案制成。跳台反射箱为 30cm×30cm×30cm, 箱内放一 10cm×10cm×10cm 的绝缘台。跳台反射术前和术后训练均为 3min。将 80 只大鼠随机分为 4 组, 每组又分为观察学习获得能力和记忆巩固能力两组, 每组均为 10 只。观察学习获得能力的动物, 于手术后 15d 开始进行跳台试验。然后手术造成多发性脑梗塞痴呆, 于手术后半个月开始进行跳台试验。

1.5.3 病理形态学检查 另用 4 只大鼠, 术后 1w 取脑标本, 固定于 10% 福尔马林液内, 24h 后, 作 3 个冠状切面, 肉眼观察脑组织, 同时取大脑、中脑、脑桥、延髓等组织, 系列脱水, 石蜡包埋, 切片, HE 染色后光镜观察。

2 结果

2.1 临床征象 栓塞后痴复康组、脑复康组和模型组分别有 2、2、1 只动物呼吸立即停止或变慢, 在 1h 左右死亡。另外痴复康组、脑复康组、模型组分别有 1、2、2 只动物呼吸平稳, 清醒后不能站立, 这些动物均在 2d 内死亡。其余动物麻醉清醒后能站起, 大多数动物有不同程度的跛行, 尤以后肢明显。1 周后活动均恢复正常。

2.2 药物对痴呆大鼠学习、记忆能力的影响(见表 1~表 4)。

2.3 病理形态学观察

2.3.1 脑组织形态学观察 肉眼见脑组织表面血管充血湿润呈暗红色, 硬膜下未见积血, 各脑切面无点状或片状出血灶。

△广东省中医药管理局科研项目

*广东省中医院

表1 两组动物在跳台试验中的潜伏期和错误次数的比较(学习能力)($\bar{x}\pm s$)

组别		训练 3 min	测验 3 min
空白组	潜伏期(s)	63.33±21.56*	140.45±32.18*
	错误次数	1.14±0.98	0
模型组	潜伏期(s)	31.71±19.03	89.57±56.95
	错误次数	2.18±1.12 [△]	2.10±1.34 [△]

注: 组间比较, * $P<0.05$, $\Delta P<0.05$ 表2 模型组造模前后在跳台试验中的潜伏期和错误次数(记忆巩固能力)($\bar{x}\pm s$)

时间	术前训练 3 min	术前测验 3 min	术后测验 3 min
模型组 潜伏期(s)	56.42±23.87	134.36±57.24	71.56±31.39 ^f
错误次数	1.21±0.85	0.12±0.34	1.0±1.22 [△]

注: 与造模前比较, * $P<0.05$, $\Delta P<0.05$ 表3 药物对痴呆大鼠学习获得能力的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	n		训练 3 min	测验 3 min
模型组	7	跳台试验潜伏期(s)	31.71±19.03	89.57±56.95
		跳台试验错误次数	4.18±1.12	2.10±1.34
脑复康组	8	跳台试验潜伏期(s)	43.44±10.18*	132±50.95*
		跳台试验错误次数	2.44±1.68*	1.11±0.68*
痴复康组	8	跳台试验潜伏期(s)	64.25±15.42** [△]	1.59±22.53** [△]
		跳台试验错误次数	1.50±1.87** [△]	0.33±0.47** [△]

注: 与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与脑复康组比较, $\Delta P<0.05$

表4 药物对痴呆大鼠在跳台试验中的潜伏期及错误次数的影响

组别	n		术前训练 3 min	测验 3 min	术后测验 3 min
模型组	9	跳台试验潜伏期(s)	56.42±23.87	134.36±57.24	71.89±31.39
		跳台试验错误次数	1.21±0.85	0.12±0.34	1.00±1.22
脑复康组	9	跳台试验潜伏期(s)	55.33±17.251	37.2±68.06	107.34±48.32*
		跳台试验错误次数	1.12±1.24	0.20±0.40	0.58±0.56*
痴复康组	9	跳台试验潜伏期(s)	57.48±23.58	134.50±79.94	152.98±64.56** [△]
		跳台试验错误次数	1.33±1.90	0.11±0.33	0.13±0.34** [△]

注: 与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与脑复康组相比, $\Delta P<0.05$

2.3.2 镜下观察 血管周围间隙宽, 神经细胞局部缺血性改变。胞体不同程度缩小, 核固缩呈三角形或条形。梗塞灶中常见有巨噬细胞、胶质细胞增生和细胞被破坏后形成的碎屑。梗死灶主要在大脑中动脉分布区。

3 讨论

血管性痴呆属于中医学老年呆病的范畴, 但本病主要发生于老年人中风之后。而中风的发生主要因素在于患者平素气血亏虚与心肝肾三脏阴阳失调, 加之忧思恼怒, 或饮酒饱食, 或房室劳累, 或外邪侵袭等诱因, 以致气血运行受阻, 肌肤筋脉失于濡养; 或阴亏于下, 肝阳暴张, 阳化风动, 血随气逆, 挟痰挟火, 横窜经络, 蒙蔽清窍而成。因此, 中风后期, 患者在年老体弱, 气血亏虚, 肝肾不足的基础上, 由于气、血、痰、瘀、郁等病邪造成老人精血亏损, 脑髓空虚, 元气不足, 阴阳失调所致^[2]。在治疗上主张补肾益气、健脑益智、化痰醒脑、活血补血, 使病邪去, 气血畅, 化源充足, 脑髓得养, 智能得以恢复。痴复康是根据上述理论, 选用紫河车、巴戟天、黄芪等补肾益气, 半夏、菖蒲等化痰醒脑, 首乌、当归等补血活血, 组成治疗痴呆病的复方制剂。临床证明痴复康治疗血管性痴呆有较为满意的效果。

动物实验显示: 经痴复康治疗的痴呆大鼠, 其学习、记

忆能力明显改善, 与模型组、脑复康组相比具有显著性差异。这从实验的角度说明痴复康具有改善血管性痴呆大鼠的学习、记忆能力, 为临床痴复康治疗血管性痴呆的有效性提供了实验依据。

长期以来, 国内外专家一直在探索制造合适的血管性痴呆的动物模型, 比较成功的是贾氏等创造的大鼠四血管结扎法再灌注造成大鼠痴呆, 但这种模型也还处在摸索阶段^[3]。从研究的结果来看, 痴呆大鼠的学习、记忆能力均发生了明显的障碍, 在跳台试验中的潜伏期及错误次数与空白组相比, 有显著性差异($P<0.05$ 或 0.01)。因此说明, 大鼠经造模后, 发生了显著的行为学改变, 同时也说明我们制作的痴呆模型是成功的。

参考文献

- 1 陈劲抛. 多发性脑梗塞痴呆的现状. 临床神经病学杂志, 1992, 5(4): 241
- 2 远志. 老年性痴呆的中医防治. 长寿, 1986, (6): 165
- 3 贾健民. WistarRat 全脑反复缺血再灌注动物模型及行为学研究. 中风与神经疾病杂志, 1992, 9(2): 71

(收稿日期: 2000-08-03)