

## · 综述 ·

## 中药抗老年期痴呆的实验药理研究简况

马怡 徐秋萍 (北京中医药大学 北京 100029)

随着人口的老龄化,老年痴呆证已成为本世纪威胁人类健康的主要疾病之一。据国外资料,在65岁以上的老人中,明显痴呆率约占2~5%,80岁以上者增加到15~20%。如以轻中度痴呆合并估计,则要超过上述数字2~3倍之多。1987年~1988年在上海市静安区对5055名55岁以上老年和亚老年人群进行调查,按照美国DSM-III-R及NINCDS-ADRDA的诊断标准,发现65岁以上老人痴呆的患病率为3.86%,Alzheimer病患率为2.43%<sup>[1]</sup>。阿耳茨海默型痴呆(Senile Dementia of Alzheimer Type, SDAT)和脑血管性痴呆(Vascular dementia, VD)是老年期痴呆的最常见病因。两者可以单独存在,亦可并存或先后发生。关于SDAT的病理机制,目前有老年斑(淀粉样蛋白)学说、神经纤维缠结学说、神经递质异常学说等。血管性痴呆主要由多发性脑梗塞,腔隙梗塞,重要部位的单发梗塞,脑出血,脑缺氧及脑缺血再灌注等病理过程引发。近年来神经生物学的研究认为,脑缺血后学习和记忆障碍与兴奋性氨基酸、神经递质或肽类等改变及钙离子超负载有关,它们通过c-fos基因影响细胞信息传递,从而引起学习和记忆障碍。

对于老年期痴呆的治疗,西医主要采用脑血管扩张药,脑代谢改善药及促智能药,但疗效并不满意,因副作用明显或价格昂贵,患者难以坚持用药。中药具有多效性特点,既可改善精神症状,又可提高抗病能力,且副作用少、药源丰富、成本低廉、适于长期服用,正日益受到重视。近年来中医界的许多学者在多年的临床实践中,研制了多种行之有效的防治方药,如补肾益气活血汤,清开灵注射液,益脑冲剂等,以及日本最先用于老年期痴呆治疗的黄连解毒汤,当归芍药散,钩藤散等均在临床取得了可喜的疗效。中医学认为,老年期痴呆多由肾精不足,髓海空虚,脾虚湿滞痰蕴,气虚血瘀情忧等因素所致。多属本虚标实证。辨证分型为“髓海不足”、“气虚血瘀”、“痰湿阻窍”、“脾肾不足”、“肝肾阴虚”五型。治疗以

补肾益精、健脾益气、活血祛痰、豁痰开窍为主要原则,临床辨证施治。对于治疗老年期痴呆的方药,国内外学者从现代药理学角度做了大量研究。最初,主要采用行为药理学的方法:回避性条件反射,辨别性条件反射、操作式条件反射,其中以回避性条件反射法运用较多。近年来的研究已不仅仅停留于行为学方面对学习记忆的改善作用,而从中药复方、单味药及其有效成分的作用机理方面作了许多探索,主要集中于以下几方面:

### 1 提高胆碱能神经功能

现代研究认为,中枢胆碱能系统与学习记忆关系密切。ACh为促进学习记忆的递质,M-胆碱能突触为记忆突触。SDAT主要表现为中枢胆碱能功能不足,脑组织中胆碱乙酰化酶(CHAT)活性降低,M-受体密度减少,特别以海马、皮层明显。血管性痴呆也往往伴有CHAT活性的降低。近年来的研究发现有些中药能通过提高低下的胆碱能神经功能而改善记忆。日本江头亨等<sup>[2]</sup>对SD老年性雄性大鼠连续4周口服加味归脾汤200mg/kg,测定前脑和大脑皮质部枕、顶叶及间脑部各种受体及酶的活性,发现大脑皮质部M受体结合量和CHAT活性较对照组明显增加;而任何部位的乙酰胆碱酯酶活性及胆碱摄入量与对照组无明显差异。邹莉波等<sup>[3]</sup>报道葛根醇提物及总黄酮能对抗东莨菪碱所致的小鼠大脑皮层和海马ACh及CHAT活性的降低。于庆海等<sup>[4]</sup>发现归脾汤能降低脑内胆碱酯酶活性,使脑内ACh的水解速度减慢,从而改善学习记忆功能。我室的研究<sup>[5,6]</sup>也发现党参总碱能对抗东莨菪碱所致的小鼠脑内ACh降低和CHAT活性的降低,改善东莨菪碱引起的记忆障碍。益智方可使老年小鼠皮层和海马中的M受体数量明显增加,并使ACh含量显著减少。推测益智方改善学习记忆机理可能与增加皮层和海马M-受体数量及促进ACh释放有关。另据报道人参、黄芪、美洲商陆、生地知母合剂等都能提高胆碱能功能,改善学习记忆障碍。

## 2 对其它神经递质及其受体功能的影响

据文献报导,老年脑功能衰退的原因除胆碱能神经低下外,还与其它神经递质如 NE、DA、5-HT、GABA、神经肽等的作用失衡有关。学习记忆增强常伴有 NE、DA 的增加;但对 5-HT 与学习记忆的关系,报道不一致,多数为当 5-HT 增加,学习记忆能力下降,也有相反的报道。脑组织中所含 MAO-B(B 型单胺氧化物)活性的增加,是脑功能衰退的指标之一,其能促进 CA 的分解代谢,可能是 NE、DA 递质含量下降的原因之一。赵伟康等<sup>[7]</sup>采用单侧电解损毁前脑基底核造成的大鼠痴呆模型,测定其脑组织中单胺类神经递质 NE、DA 和间脑部位的神经肽( $\beta$ -EP),发现较对照组明显降低,而给予调心方能显著提高它们的水平。并且,调心方对模型降低的大脑皮层、海马和小脑  $\alpha_1$  受体密度和小脑 GABA 受体的密度有不同程度的提高作用。程秀娟等<sup>[8]</sup>按匡氏法测得人参茎叶皂甙在 50mg/kg 能明显增加小鼠脑组织中 NE 和 DA 的含量,降低 5-HT 的含量,5-HT/NE 和 5-HT/DA 的比值有较大幅度的下降,同时发现 MAO-B 活性明显降低。提示这可能是人参茎叶皂甙改善老年人学习记忆等生理功能的机理之一。陈晓光、王本祥等<sup>[9]</sup>报道鹿茸提取物对老年小鼠脑组织 MAO-B 活性具有明显抑制作用(呈竞争性抑制),并明显提高老年小鼠脑 5-HT、NE 和 DA 含量,而对 MAO-A 的作用不明显。此外,能调节脑内单胺类神经递质水平,改善学习记忆的中药还有:紫苏子油、复方党参、当归芍药散、抑肝散、钩藤散等。

## 3 促进蛋白质和核酸的合成

脑内的核酸和蛋白质是大脑记忆功能的物质基础,在学习过程中形成的新蛋白质是记忆储存的分子。研究表明,某些中药增强学习和记忆的作用是通过促进脑组织蛋白质和核酸的合成所致。张均田等<sup>[10]</sup>采用<sup>3</sup>H-亮氨酸掺入实验研究结果表明:当<sup>3</sup>H-亮氨酸在低浓度时(10 $\mu$ ci/100 $\mu$ ml/mouse)人参皂甙 Rg<sub>1</sub>,可使脑内蛋白质含量增加(P<0.05)。当<sup>3</sup>H-亮氨酸浓度增加到 60 $\mu$ ci/100 $\mu$ ml/mouse 时,Rg<sub>1</sub>使蛋白质含量增加非常显著(P<0.01),并且,Rb<sub>1</sub>组也使蛋白质含量显著增加(P<0.05)。周丹等<sup>[11]</sup>以不同剂量的紫苏子油给小鼠灌胃,连续 15 天,发现可减少痴呆模型鼠跳台错误次数,明显提高小鼠水迷路测验的正确率,缩短到达时间,同时,检测小鼠脑内 RNA、DNA、蛋白质含量有不同程度的增加(P<0.05)。徐惠波、王本祥<sup>[12]</sup>报道鹿茸神经节甙酯能使

脑内蛋白质含量明显增加,对 RNA、DNA 无明显的影响。在行为学实验中,一般以蛋白质合成抑制剂:环己酰亚胺、氯霉素等造成记忆巩固障碍模型,观察药物对动物行为的改善作用,上述诸药物在行为学实验中均表现出对记忆巩固障碍有改善作用。

## 4 抗缺血缺氧作用

脑组织对氧及能量的需要量很大,且无贮备功能,因此当各种因素导致脑缺血缺氧时,很快出现代谢障碍,糖酵解增加,乳酸增多,ATP 减少,导致酸中毒,引起细胞损害、神经元变性、死亡。当影响涉及皮质、海马、基底节等与智能相关结构时,可出现痴呆。李巍<sup>[13]</sup>等的实验表明反复脑缺血再灌注可明显降低小鼠的学习记忆能力,764-3(丹参有效成分)、醒脑灵均能明显改善脑缺血再灌模型鼠的学习记忆障碍程度。本室<sup>[14]</sup>以大鼠颈内 A 注射凝血酶等复合血栓诱导剂造成多发性脑梗塞痴呆模型,观察到益脑冲剂能明显提高拟痴呆模型大鼠在三等分辐式电迷路中的分辨学习正确率与条件性回避反应出现率。陈其奎等<sup>[15]</sup>以改良常压缺氧装置造成家兔急性缺氧,发现三七总皂甙能抑制缺氧家兔血氧分压和 PH 的下降,并能减轻此时软脑膜微静脉的扩张,延长血流加速期和脑血流停止时间,抑制缺氧后血清中  $\beta$ -葡萄糖醛酸苷酶、过氧化脂质(LPO)及血乳酸的增高。对缺氧时脑皮质的损伤有保护作用。此外,石菖蒲能明显延长小鼠结扎两侧颈总动脉后的生存时间<sup>[16]</sup>。益智灵能延长常压小鼠耐缺氧试验中小鼠的存活时间<sup>[17]</sup>。均提示这些中药改善学习记忆的作用与增强脑组织耐缺血缺氧能力、减轻缺血缺氧损伤有关。

## 5 抗自由基损伤作用

老龄脑功能衰退与整个机体衰老一样,与脑组织自由基损伤密切相关。自由基具有很强的氧化能力,可氧化细胞膜膜磷脂和脂肪酸,产生过氧化脂质(LPO),促使脂褐质在组织上的沉积,损伤脑细胞的结构和功能。同时,体内存在抗氧化系统,包括抗氧化酶和抗氧化剂,如超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶等。正常生理状态下,体内氧自由基的产生和消除,处于平衡状态。随着年龄的增长体内的某些抗氧化酶(如 SOD)活性会逐渐降低。此外,在缺血、缺氧等有害因素刺激下也能产生活性氧自由基。目前认为,自由基造成的脂质过氧化是缺血性脑损伤的重要机理。自由基损伤发生于脑组织中智能相关结构时,便会导致记忆障碍。所以,老年期痴呆与此关系

密切。对治疗老年期痴呆中药的抗自由基损伤作用做过许多研究。如我室<sup>[18,19]</sup>采用小鼠吸臭氧造成的脑功能衰退模型和 D-半乳糖引起的小鼠亚急性衰老模型,观察到中药复方“益智灵”可明显改善脑功能衰退小鼠的学习和记忆,同时使脑组织由于吸 O<sub>3</sub> 或皮下注射 D-半乳糖而增高的过氧化脂质、脂褐质含量降低。姜开余等<sup>[20]</sup>发现蒙古沙土鼠脑缺血再灌可致脑组织中 SOD 含量明显下降,丙二醛(MDA)明显升高。而三七总皂甙能升高 SOD,降低 MDA,保护乳酸脱氢酶活性。刘永镇等<sup>[21]</sup>报道草苈蓉醇提液对鹅膏胺破坏胆碱能中枢神经所致的老化模型鼠学习记忆低下有一定的改善,并在体外有明显清除游离基 1,1-二苯基-乙苦基胍基(DPPH)的作用。其它的具有抗自由基损伤作用的益智药还有:绞股蓝总皂甙、人参总皂甙、补阳还五汤、通脉健脑冲剂、醒脑康制剂、肾气丸等。

## 6 钙拮抗作用

近年来,脑细胞和脑血管钙代谢失衡与老年痴呆的关系引起了广泛的关注。随着年龄的增长,人体逐渐出现钙自体平衡失调,细胞内钙浓度过高或钙超载,当脑缺血缺氧时,也能导致钙超载。钙超载使钙依赖性生理生化反应超常运转,引起神经可塑性和认知功能降低,出现痴呆。目前认为,钙超载与缺血再灌注所致血管性痴呆关系密切。以西药的钙离子拮抗剂尼莫地平治疗老年痴呆,已取得了一定的疗效。中药中从钙离子拮抗方面探讨其抗痴呆作用机理的研究现在还比较初浅。张英鸽等<sup>[22]</sup>采用大鼠脑缺血再灌模型研究发现大鼠脑缺血再灌注五分钟后,在皮层、海马出现明显钙积累,随着再灌时间延长到 60 分钟钙积累加重。在缺血前连续四天给予人参皂甙 100mg/kg·d 能明显减轻钙积累。李麟仙等<sup>[23]</sup>的实验表明,三七皂甙 Rb<sub>1</sub> 对树鼯局部脑缺血有保护作用,并降低缺血脑组织钙含量、缩小梗塞范围。我室的实验也显示<sup>[24]</sup>,在大脑中动脉结扎大鼠突触体,使 Ca<sup>2+</sup> 增加,Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>-ATPase,活性明显下降。而给益脑冲剂后突触体 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase 及 Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>-ATPase 活性增加,能减轻 Ca<sup>2+</sup> 超载。

## 7 对兴奋性氨基酸-NMDA 受体-LTP 系统的影响

谷氨酸(Glu)是锥体神经元主要的兴奋性递质。日益增多的实验证据表明,Glu 与学习记忆形成密切相关。海马神经元以 Glu 作为神经递质,激动海马 CA1 区的 N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)受体,从而

产生长时程增强电位(LTP)——学习记忆产生的神经元基础。但过量的 Glu 对受体的过度激动又可引起 Na<sup>+</sup>,Ca<sup>2+</sup> 的大量内流,产生神经毒性损害,并参与脑缺血引起的继发性神经细胞坏死、AD 等神经退变病的发病机制。目前,关于抗痴呆中药对兴奋性氨基酸-NMDA 受体-LTP 系统的影响的报道较少。宋前流等<sup>[25]</sup>基于 Maragos 提出的 AD-Glu 能假说,在大鼠双侧海马 CA1 区注入喹啉酸,通过其神经选择性破坏 Glu 能神经元,拟制成 Glu 能损毁的 AD 动物模型,并采用纸电泳法对给予参归煎剂 15 天后断头处死的痴呆大鼠脑内 Glu 含量进行检测。结果表明,注入喹啉酸后,大鼠空间分辨能力和被动回避反应能力障碍,海马和颞叶皮质的 Glu 含量明显增高。而术前 2 天开始给予参归煎剂对模型鼠学习记忆有明显改善作用,并显著降低模型鼠脑内 Glu 的含量。推测参归煎剂抗痴呆作用可能与调节脑内 Glu 神经功能有关。

此外,米增慧等<sup>[26]</sup>的研究发现老龄小鼠大脑皮质 NMDA 受体的数量及海马 CA1 区突触传递的长时程增强电位(LTP)明显低于正常小鼠。给予成药生物健(25ml/kg·d×15d)后,老龄小鼠 NMDA 受体的数量较喂药前增加 39%,海马 CA1 区 LTP 趋于正常。结果提示,生物健能增加老龄小鼠中枢 EAA-NMDA 受体-LTP 系统的功能,可能是其增加学习记忆和抗衰老的机理之一。

## 8 对脑组织形态的改善作用

物质是功能的基础,老年期痴呆正是多种原因所致的神经元变性死亡而引起的学习记忆功能障碍。实验研究表明,有些中药能直接改善拟痴呆动物的脑组织形态,从而改善脑功能。罗焕敏等<sup>[27]</sup>选用 Morris 水迷宫筛选出的老年痴呆鼠为动物模型,测得老年痴呆组背侧海马 CA<sub>1</sub> 区和背侧齿状回 AchE 阳性纤维数量较老年正常组显著下降,而以当归芍药散改良方治疗一月后,治疗组背侧海马 CA<sub>1</sub> 区及齿状回 AchE 阳性纤维与对照组比较均有显著增加。证实该方具有促进老年性痴呆鼠海马结构胆碱能侧支抽芽的作用。杨迎等<sup>[28]</sup>用突触定量技术,首次发现长期给予人参皂甙 Rb<sub>1</sub> 和 Rg<sub>1</sub> 可明显增加小鼠海马 CA<sub>3</sub> 区锥体细胞上层的突触数目。赵伟康等<sup>[7]</sup>报道调心方对拟痴呆大鼠大脑基底核大细胞性神经团面积变小,细胞数量减少,突起数量减少等不同程度的改善作用。

## 9 神经生长因子样作用

新近的研究认为,老年期痴呆与缺乏神经生长因子(NGF)的营养支持有关。NGF可有效地防止哺乳动物基底前脑损伤所致的胆碱能神经元变性、死亡,并能改善老年动物认知障碍。NGF通过激活受体发挥神经元的营养及促生长作用。有研究表明传统延缓衰老的中药淫羊藿、首乌、益智仁、白术、菟丝子、黄芪、茯苓等对I-NGF受体有明显的激活作用,其中以锁阳的粗提物作用最强。这提示上述中药可能含有NGF受体的激动剂<sup>[29]</sup>。

综上所述,近年来从探讨中药治疗老年痴呆的作用机理方面作了一些工作,取得了一定进展。但由于老年痴呆的病理机制尚未彻底阐明,中药成分复杂、作用广泛,本文综述的大部分工作还比较初浅。特别是血管性痴呆,目前还缺乏既精确可靠,又简便易行的模型。对血管性痴呆机理,认为与自由基损伤、钙超载,兴奋性氨基酸毒性及脑组织中NO增多有关。但对抗血管性痴呆中药目前仍以行为药理学研究较多,机理方面除抗自由基损伤的研究报道较多外,钙离子拮抗及调节兴奋性氨基酸神经功能的报道不多,关于对抗NO异常增多的研究极少报道,可见中药抗老年期痴呆的药理研究还处于初期阶段。我们相信,随着对老年期痴呆从免疫学、分子生物学、神经病理学等多方面研究的深入,实验手段的更新,中医药治疗老年期痴呆会取得更大的进展,显示更大的优势。

#### 参考文献

[1]戴自英主编.实用内科学.下册.九版.北京:人民出版社,1993:1  
 [2]江头亨等.国外医学.中医中药分册 1992;14(6):5  
 [3]邹莉波,刘干中等.中药药理与临床 1990;6(6):18  
 [4]于庆海,等.中药药理与临床 1990;6(5):2  
 [5]潘思源,张禹舫,刘源.中药药理与临床 1992;8(5):22  
 [6]单少杰,徐秋萍.中药药理与临床 1994;(1):13  
 [7]赵伟康,戴向东,须佑军等.中国中西医结合大论论文集 北京,1993:5

[8]程秀娟,邸琳,宋丽晶等.老年学杂志 1989;9(6):369  
 [9]陈晓光,贾越光,王本祥.等.中国中药杂志 1992;17(2):107  
 [10]张均田,刘云,屈志炜.药学学报 1988;(1):12  
 [11]周丹,韩大庆,王永奇等.中草药 1994;25(5):251  
 [12]徐惠波,王本祥,张洁等.中国药理学通报 1991;7(5):385  
 [13]李巍,严徽瑾,赵惠敏.中国康复医学杂志 1995;10(2):67  
 [14]徐秋萍,郭欣欣,蒋爱华.第五届抗衰老药物学术研究会论文摘要集.北京,1995:11  
 [15]陈其奎,李立.中国病理生理杂志 1990;6(6):472  
 [16]周大兴,李昌煜,张文龙.现代应用药学 1993;10(4):4  
 [17]王昌俊,吕继端,刘庆芳.中成药 1993;(6):28  
 [18]徐秋萍,王素文,尹运红等.北京中医学院学报 1991;14(增刊):36  
 [19]吴金英,王敏,席时燕等.中药药理与临床 1992;(6):18  
 [20]姜开余,钱曾年.中成药 1995;17(7):32  
 [21]刘永镇,津田整,保田和美等.中草药 1993;24(2):81  
 [22]Zhang Ying-Ge,Liu Tian-Pei.中国药理学与毒理学杂志 1994;8(1):7  
 [23]李麟仙,王子灿,黄志宏等.中国药理学通报 1991;7(1):56  
 [24]唐民科,徐秋萍.中药药理与临床 1996;12(2):29  
 [25]宋前流,宗瑞义.中成药 1995;17(6):28  
 [26]米增慧,刘军,王鲁明等.中药材 1993;16(18):38  
 [27]罗焕敏,姚志彬,陈心慈等.中国中药杂志 1995;20(9):56  
 [28]杨迎,张均田.药学学报 1994;29(4):241  
 [29]张黎明,李志明,韩宝铭.中草药 1994;(2):79