

· 数据挖掘 ·

基于文献分析的“中药复方干预痴呆动物模型” 研究规律及其发展现状

侯雪芹, 魏仁荣, 张玉, 高文斌, 闫蓉, 王奇*
(广州中医药大学, 广州 510405)

[摘要] 目的:系统分析“中药复方干预痴呆动物模型”相关文献,为进一步提高中药复方治疗老年性痴呆的研究提供实验基础。方法:系统整理近 10 年 CNKI, VIP, 万方和 PubMed 数据库中关于中药复方干预用于老年性痴呆的动物实验研究。按纳入与排除标准筛选文献、提取资料后,分析中药复方的组方大小对其疗效结局、作用机制和资源消耗等的影响。结果:中药大复方与中药小复方在 AD 动物模型上具有相似的疗效结局,而大复方未表现出其在作用机制、资源消耗等方面的优势。结论:有必要优化抗老年性痴呆中药复方的配伍,提高其整体优势和研究价值。

[关键词] 老年性痴呆; 中药复方; 动物实验; 研究现状

[中图分类号] R287; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)03-0201-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015030201

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20141211.1524.011.html>

[网络出版时间] 2014-12-11 15:24

Chinese Herbal Formula Intervention on Alzheimer Animal Model Systematic Review Based on Documental Analysis HOU Xue-qin, WEI Ren-rong, ZHANG Yu, GAO Wen-bin, YAN Rong, WANG Qi* (Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To provide evidence for further researches through systematically reviewing and analyzing the literatures about Chinese herbal formula intervention on Alzheimer animal models. **Method:** Animal experiments on Alzheimer's disease using Chinese herbal formula were collected from China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP, Wanfang and the Pubmed database in recent 10 years. Literature searching and screening, were conducted according to inclusion and exclusion criteria. Then the influence on outcome, pharmacologic mechanisms and resource consumption with different number herbs formulas was analysed. **Result:** Formulas with more kinds of herbs showed no advantage on efficacy, pharmacologic mechanisms and resource consumption than formulas with few kinds. **Conclusion:** It's necessary to optimize the compatibility of Chinese herbal formula in treating Alzheimer's disease, which would exhibit the overall advantages and increase the research values of Chinese herbs.

[Key words] Alzheimer's disease; Chinese herbal compound; animal experiments; research status

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)又称老年性痴呆,是老年期常见的一种以认知功能障碍为主要表现的神经退行性疾病,但其发病机制至今尚不明确,同时缺乏有效的治疗方法,对患者和社会都造成了严重影响。在中国,中药

复方在治疗 AD 上发挥着重要的作用。随着中医药现代化研究的不断深入,动物实验成为药物临床前研究的重要环节,为初步验证药物的有效性和安全性及制定临床试验方案提供了直接证据。目前已经开展了许多中药复方治疗 AD

[收稿日期] 20140515(014)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81273817);高等学校博士学科点专项科研基金项目(20134425110003);广东省重大科技专项(2012A080202017);广东省自然科学基金项目(S2012040006514);广东省高等学校科技创新项目(2012KJCX0032);广州中医药大学中医内科学特色重点学科建设项目

[第一作者] 侯雪芹,博士,从事脑病的临床与实验研究, Tel:020-36585404, E-mail:houxueqin09@163.com

[通讯作者] *王奇,硕士,教授,从事脑病的临床与实验研究, Tel:020-36585404, E-mail:wangqi@gzhtcm.edu.cn

的动物实验研究并取得了一定成果,但是也遇到了许多问题,中药复方的优化逐渐受到重视。本文运用文献分析的方法,从中药复方组方的大小对疗效结局、病理机制和资源消耗等方面的影响,对近 10 年中中药复方治疗 AD 的动物实验研究现状进行分析,探讨优化抗 AD 中药复方的必要性和可能性,为进一步开展中药新药研究提供思路。

1 资料与方法

1.1 资料来源 计算机检索 2002 年 1 月—2013 年 10 月发表于中国知网全文数据库 (CNKI),维普中国科技期刊全文数据库 (VIP),万方数据库以及 Pubmed 数据库的中药复方治疗老年性痴呆的随机对照动物实验研究文献。中文检索词:阿尔茨海默病 or 阿尔兹海默病 or 老年性痴呆 and 中药 or 中医药 (主题词与自由词组合)。主要英文检索词:Alzheimer's disease and TCM or Chinese Herbs and Chinese。

1.2 纳入标准 ①随机对照动物实验;②动物模型为常用痴呆模型;③治疗组干预措施为单纯中药复方治疗;④对照组干预措施为空白组 (或安慰剂对照),西药 (盐酸多奈哌齐或吡拉西坦)西药组;⑤给药方式均为灌胃给药;⑥主要疗效评价指标为 Morris 水迷宫测试。

1.3 排除标准 ①文献综述;②临床研究;③理论探讨;④针灸治疗;⑤细胞实验。

1.4 文献筛选 ①使用 NoteExpress2 软件管理文献,阅读每篇文献的题目和摘要进行初次筛选,剔除重复文献,并根据纳入及排除标准剔除不合格文献。②逐篇阅读初步筛选后得到的全文,进行 2 次筛选。③对相同文献进行比较,仅取具有详细信息的报告。

表 1 纳入文献的基本研究情况

Table 1 Characteristics of included studies

模型	文献	药味	可能的作用机制和靶点	水迷宫定位航行参数			水迷宫空间探索/s
				时间/s/次	次数/次/d	天数/d	
1	[1]	15	增加海马 ChAT 和 Ach	60	4	5	60
	[2]	5	调节细胞凋亡相关基因	70	2	5	70
	[3]	5	调节海马 MARCKS mRNA	120	4	4	120
	[4]	2	调节 ACHE	60	4	5	60
	[5]	7	调节血清及海马 $A\beta$, IL-2, TNF- α 和海马 $A\beta(1-40)$, β -APP 蛋白	60	2	5	60
2	[6]	7	海马生长抑素 (SS) 蛋白	60	4	5	60
	[7]	2	抑制脑皮质 MDA 产生	90	4	5	60
	[8]	2	减少脑内 $A\beta$ 的聚集,升高 SOD 的活性和抑制羟自由基的生成	120	3	4	-
	[9]	8	调节海马 BDNF 及 TrkB mRNA	120	2	3	60
	[10]	>2	调节突触后致密区 PSD-95 和 Shank-1 蛋白	120	4	5	120
	[11]	8	降低海马 APP 蛋白表达	60	2	3	60
3	[12]	5	提高 ChAT 活性及 M 受体结合容量,减轻 $A\beta_{1-40}$ 沉积和 tau 蛋白异常磷酸化	70	2	6	-
	[13]	>4	降低海马 AChE 活性	120	4	5	120
	[14]	>9	降低海马 GFAP, β APP	60	2	5	60

2 结果与讨论

2.1 纳入文献的基本情况 共纳入 26 篇文献,其中文献 [2] 和 [12] 同一首方, [4] 和 [7] 同一首方, [9] 和 [11] 同一首方, [17], [18] 和 [19] 同一首方, [25] 包含 4 首方,共纳入 24 首复方。纳入研究的复方组方大小各异,药味最少的 2 味,最多的可达 20 味以上,其中 2 味药 2 首,4 味药 1 首,5 味药 2 首,6 味药 3 首,7 味药 3 首,8 味药 2 首,10 味药 2 首,12 味药 1 首,15 味药 1 首,其余 7 首方未给出具体药味数量。其中 $A\beta$ (β -amyloid, β -淀粉样蛋白), ChAT (choline acetyltransferase, 乙酰胆碱转移酶), Ach (acetylcholine, 乙酰胆碱), MARCKS (myristoylated alanine-rich C-kinase substrate, 富含丙氨酸的豆蔻酰化蛋白激酶 C 的作用底物), ACHE (acetylcholinesterase, 乙酰胆碱酯酶), IL-2 (interleukin-2, 白细胞介素-2), TNF- α (tumor necrosis factor- α , 肿瘤坏死因子 α), MDA (malondialdehyde, 丙二醛), SOD (superoxide dismutase, 超氧化物歧化酶), BDNF (brain-derived neurotrophic factor, 脑源性神经营养因子), TrkB (tyrosine receptor B, 受体酪氨酸激酶 B), GFAP (glial fibrillary acidic protein, 胶质纤维酸性蛋白), APP (β APP, beta amyloid precursor protein, β -淀粉样前体蛋白), BACE1 (beta-site APP cleaving enzyme, β -分泌酶), PS-1 (presenilin-1, 早老素-1), NF- κ B (nuclear transcription factor- κ B, 组织核因子 κ B), PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ), tau (microtubule-associated protein, 微管相关蛋白), IBO (ibotenic acid, 鹅膏蕈氨酸), 见表 1。

续表 1

模型	文献	药味	可能的作用机制和靶点	水迷宫定位航行参数			水迷宫 空间 探索/s
				时间 /s/次	次数 /次/d	天数 /d	
	[15]	10	调节 BDNF, TrkB	120	4	5	120
	[16]	>3	调节海马 Bcl-2, Bax 及 caspase-3	120	8	5	120
4	[17]	6	海马 CA1 区 APP, BACE1, PS-1 和 A β	180	1	5	180
	[18]	6	脑胆碱能系统	180	1	5	180
	[19]	6	调节 NF- κ B, PPAR γ , IL-6, C 反应蛋白, SOD 和 MDA	180	1	5	180
	[20]	7	未提及	60	4	6	60
5	[21]	>20	减少斑块聚集和 A β 水平, 促进突触可塑性	60	2	5	60
	[22]	8	抑制 A β 生成和斑块沉积, 调节 p-CREB 和 AKT 磷酸化	120	2	4	-
6	[23]	>5	调节海马区 nNOS 神经元损伤	120	8	5	120
	[24]	>6	未提及	120	8	5	120
7	[25]	6	未提及	120	6	5	120
		4					
		10					
		6	否				
	[26]	12	未提及	120	1	5	60

注: 模型 1~7 分别表示 A β ₁₋₄₀ 脑内注射大鼠, A β ₁₋₄₂ 脑内注射大鼠, A β ₂₅₋₃₅ 脑内注射大鼠, 转基因 APP^{V717I} 小鼠, 转基因 APP/PS1 小鼠, IBO 脑内注射大鼠和快速老化小鼠 7 种痴呆动物模型; 水迷宫测试中干预措施改善 AD 模型动物的学习记忆均有统计学意义。

2.2 中药复方的组方大小对疗效结局的影响 Morris 水迷宫实验是一项经典的行为学测试方法, 常被用于评价老年性痴呆模型动物的学习记忆能力。经过文献的整理, 结果如表 1 所示, 24 首方对 AD 模型动物学习记忆能力的影响几乎都表现为阳性结局; 对于同一种动物模型 (IBO 模型除外), 不同研究的水迷宫测试参数存在不同程度的差异。

动物实验是临床前研究的一个重要环节, 对初步验证干预措施的有效性和安全性, 决定一种新的干预措施是否能够进入临床试验阶段发挥了重要的作用, 同时也为进一步制定临床试验方案提供了直接证据。动物实验的系统评价已成为临床前研究的新趋势^[27]。与临床试验类似, 高质量的动物实验以随机对照为原则。临床研究常常以各种量表评估老年性痴呆患者学习记忆, 具有统一的量化标准, 有利于后续的合并分析; 动物实验则以行为学测试作为主要的评价方法, 其系统评价方法并未成熟, 适用性也受到许多限制。但仍可从较高质量的动物实验研究文献中获取对临床具有指导意义的证据。

2.3 中药复方的组方大小对作用机制的影响 不同中药可能具有相同或不同的药理作用, 中药复方的作用机制更加复杂。表 1 提示, 不同中药复方可能通过多个作用靶点改善 AD 模型动物的学习记忆能力; 而对于同一种病理模型, 不同组方大小的中药复方可能具有相同的作用靶点。中药的中医作用机制是调节机体阴阳、五脏六腑、气血津液、脏腑经络等。随着现代医学的发展, 中医理论中的整体观逐渐由宏观向微观扩展, 不仅将中药微观化, 也将其作用微观化。一种中药的不同有效部位和有效成分在机体的整体、器官、细胞、分子或基因等层面上可能发挥相同或不同的作用。

2.4 中药复方的组方大小对资源消耗的影响 在纳入的 24 首方中, 排在前 6 位的中药依使用频率的高低依次是石

菖蒲 (12 首), 人参 (10 首), 茯苓 (9 首), 远志 (8 首), 何首乌 (7 首), 熟地黄 (6 首)。随着人们对生活质量水平要求的提高, 对天然植物药的需求量剧增。中药材尽管来源比较广泛, 但是长时期过多过快的消耗必然引起资源的逐渐减少。资源的天然生物量与理论可采量的差异也增加了资源短缺的风险。相关报道^[28]提示, 我国现有何首乌野生资源蕴藏量不足 20 000 吨, 然而年需求量却在 10 000 吨以上, 供需矛盾十分突出。大复方虽然中药成分多, 也并未完全放弃高频使用的中药, 不仅增加了高频使用中药材的需求量, 也增加了其他中药材的消耗量。

2.5 中药复方的组方大小对不良反应的影响 纳入的 26 篇文献均未报道药物对实验动物的不良反应。近年来, 中药复方制剂不良反应报道逐渐增多, 为了更全面的评价药物, 动物实验研究不良反应的报道有待加强。

3 总结与展望

现代医学研究提示, 痴呆的发病机制复杂且尚不完全明确, 目前用于治疗痴呆的药物均只能部分缓解症状。多年来研究者在研发抗痴呆药物的过程中, 逐渐认识到多靶点治疗的重要性, 而传统中医药由于具有多靶点、多途径的作用特点而日益引起研究人员的关注。通过对近 10 年抗 AD 中药复方的动物实验研究文献数据的整理, 发现中药大复方与中药小复方在 AD 动物模型上具有相似的疗效结局, 而大复方未表现出其在作用机制、资源消耗等方面的优势。将中医与现代医学的理论有机结合, 优化配伍不同作用靶点的药物或活性物质, 提高整体优势使其更加具有临床应用价值将成为一项具有挑战性的长期任务。

[参考文献]

[1] 牛英才, 兴桂华, 林春荣, 等. A β 海马注射对大鼠学

- 习记忆影响及加减地黄饮子的干预作用[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(7):883-885.
- [2] 郁志华,王东建,林水森. 调心方有效部位 TX0201 对类 AD 模型大鼠学习记忆和细胞凋亡相关基因的影响[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(9):839-842.
- [3] 苏芮,韩振蕴,范吉平. 复方苡蓉益智胶囊对痴呆老龄大鼠海马 MARCKS mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(4):620-622.
- [4] 张晓杰,牛英才,兴桂华,等. 通络救脑口服液对 AD 大鼠学习记忆能力及 AChE 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(6):410-413.
- [5] 苗兵. 补阳还五汤对 AD 大鼠 β -淀粉样前体蛋白及细胞因子影响的实验研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2008.
- [6] 兴桂华,林春荣,胡南,等. 七福饮对 $A\beta_{(1-42)}$ 诱导的老年性痴呆模型大鼠学习记忆能力及海马区生长抑素表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, (3):34-36.
- [7] 刘洋,李澎涛,刘希伟,等. 通络救脑注射液对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆及氧化应激反应的影响[J]. 中医学报, 2012, 27(12):1614-1616.
- [8] 段灿灿,许建阳,陈牛艳,等. 益智饮对阿尔茨海默病大鼠学习记忆能力的影响及抗氧化作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5):135-138.
- [9] 肖智. 脑灵汤对阿尔茨海默病大鼠海马 BDNF 及其受体 $Trk\beta$ mRNA 表达的影响[D]. 长沙:中南大学, 2010.
- [10] 徐意,田金洲,盛树力,等. 金思维对老年性痴呆模型大鼠突触后致密区蛋白的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(1):54-57.
- [11] 钟炳武,王哲,何明大. 脑灵汤对阿尔茨海默病模型大鼠行为学及海马 CA3 区域淀粉样前体蛋白表达的影响[J]. 中南大学学报:医学版, 2010, 35(5):431-437.
- [12] 刘学源,赵伟康,徐品初,等. 调心方对杏仁核注射 $A\beta_{(25-35)}$ 诱导的阿尔茨海默病模型大鼠的影响[J]. 中草药, 2004, 35(1):50-53.
- [13] 杜正彩,邓家刚,兰太进,等. 复方田七益智颗粒对老年痴呆模型大鼠学习记忆及海马 AChE 活性的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(17):3318-3320.
- [14] 胡海燕,谭展望,陈翔,等. 清心开窍方多糖对 AD 大鼠海马区 GFAP 及 β APP 表达的影响[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(7):492-493.
- [15] 周玉涛. 寿尔智胶囊对阿尔茨海默病模型大鼠海马组织 BDNF, TrkB 基因及蛋白表达影响的研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2012.
- [16] 刘剑,秦大莲,黄新武,等. 脑舒胶囊对阿尔茨海默病大鼠学习记忆力的改善及海马神经元的保护[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(4):54-57.
- [17] 李浩,刘明芳,刘剑刚,等. 还脑益聪方提取物对 APP 转基因小鼠脑组织 $A\beta$ 生成相关因子和学习记忆行为的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(1):90-94.
- [18] 蔡琳琳. 中药复方有效组分早期干预对 APP 转基因小鼠胆碱能系统及脑细胞凋亡的影响[D]. 北京:中国中医科学院, 2010.
- [19] 官杰,李浩,刘剑刚,等. 还脑益聪方组分对 APP 转基因小鼠脑组织炎症因子和氧化应激的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(4):732-738.
- [20] 胡愉,张建民,王红,等. 一种中药方剂对 PDAPP 转基因小鼠行为能力的影响[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2004, 11(1):17-21.
- [21] Yao Z G, Zhang L, Liang L, et al. The effect of PN-1, a traditional Chinese prescription, on the learning and memory in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 20(13):518-521.
- [22] Jeon S, Bose S, Hur J, et al., A modified formulation of Chinese traditional medicine improves memory impairment and reduces abeta level in the Tg-APPsw/PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(1):783-789.
- [23] 袁德培,李军,王平. 补肾活血化痰方对 AD 大鼠学习记忆功能及脑神经元型一氧化氮合酶的影响[J]. 湖北民族学院学报:医学版, 2004, 21(4):25-27.
- [24] 孔明望,王平. 温胆汤改良方对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆功能的影响[J]. 湖北中医杂志, 2011, 33(4):3-4.
- [25] 王奇,陈云波,冯炯,等. 不同治法方药对快速老化小鼠学习记忆功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(5):5-7.
- [26] 侯魁元. 复方地黄汤防治转基因早老性痴呆小鼠 (SAM-P/8) 的实验研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2010.
- [27] 罗杰,冷卫东. 系统评价/ Meta 分析理论与实践[M]. 北京:军事医学科学出版社, 2013:41.
- [28] 黄和平,王键,黄璐琦,等. 何首乌资源现状及保护对策[J]. 海峡药学, 2013, 25(1):40-42.

[责任编辑 邹晓翠]