

脑尔康及其拆方组对阿尔茨海默病 小鼠模型脑内 BDNF 表达的影响

马新欣¹, 李玺^{1*}, 侯吉星², 袁海峰¹, 王娟³

(1. 西安交通大学医学院第二附属医院, 西安 710004;

2. 西安市精神卫生中心, 西安 710061; 3. 第四军医大学西京医院检验中心, 西安 710032)

[摘要] **目的:**观察复方中药脑尔康及其拆方组对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)模型小鼠不同脑区脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达的影响。**方法:**随机将 70 只昆明小鼠分为 7 组, 每组 10 只, 采用 ip 氯化铝(AlCl_3)溶液 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip, 隔日 1 次共 40 d, 建立 AD 模型小鼠, 于学习记忆成绩测试后, 空白组和模型组每天给予生理盐水 ig($0.5 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$); 全方组及各拆方组每天分别给予相应药物 ig($14.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 连续 30 d。测定 BDNF 在各组小鼠右侧皮层、海马、齿状回的阳性表达。**结果:**①各用药组与模型组比较, 全方组及拆方 1 号组 BDNF 阳性反应物质表达明显增多($P < 0.01$); 拆方 2, 3, 4 号组 BDNF 表达仅不同程度增多($P < 0.05$); ②各拆方组分别与全方组比较, 拆方 1 号组与全方组 BDNF 阳性反应物质表达无明显差异; ③拆方 2, 3, 4 号组与拆方 1 号组间比较, 拆方 2 号组仅在 DG, Cortex 区域表达的平均灰度值与拆方 1 号无明显差异; 拆方 3, 4 号组仅在 DG 区域表达的平均灰度值与拆方 1 号无明显差异。**结论:**拆方 1 号组及脑尔康全方组促进 AD 模型小鼠脑内 BDNF 表达作用明显优于其他拆方组, 两者疗效相当, 但前者药味精简。

[关键词] 脑尔康; 拆方实验研究; 阿尔茨海默病; 脑源性神经营养因子

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)22-0227-06

Influences of Naoerkang and its Splited Recipes on Expression of BDNF in the Brains of AD Mice Model

MA Xin-xin¹, LI Xi^{1*}, HOU Ji-xing², YUAN Hai-feng¹, WANG Juan³

(1. The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China;

2. The Psychiatry Center of Xi'an, Xi'an 710061, China; 3. Center for Clinical Laboratory of Xijing Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the amelioration of Naoerkang and its splited prescription on the expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in cortex and hippocampus of senile dementia mice model. **Method:** Seventy male Kunming mice were randomly divided into 7 groups with 10 for each group, then ip AlCl_3 solution $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, ip, q. o. d for 40 days to induce the model. After the examination of their ability in learning and memory, each mouse of the control group and model group had been forced to drink saline solution ($0.5 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$), the other groups had been forced to drink the response medicine ($14.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) every day for 30 days. The positive expression of BDNF in right cortex, hippocampus, and the dentate gyrus of the mice in each group were examined. **Result:** ① Compared with the model group, the expression of BDNF was increased evidently ($P < 0.01$) in the mice of Naoerkang group and splited prescription 1 group, while the expression of different levels increased only in other groups ($P < 0.05$). ② All of its decomposed recipes compared with the

[收稿日期] 20120325(006)

[基金项目] 陕西省科技攻关计划项目[2005K10-G12]

[第一作者] 马新欣, 硕士, 医师, 从事中医药防治老年性痴呆的临床与基础研究, Tel: 15353653160, E-mail: xxma3040@sina.com

[通讯作者] * 李玺, 教授, 硕士生导师, 从事中医药防治老年性痴呆的临床与基础研究, Tel: 13809194655, E-mail: lixi2100@sohu.com

Naoerkang group, there were no significant differences existed in splited prescription 1 and Naoerkang group. ③ Compared with the splited prescription 1, there were no significant differences existed neither in dentate gyrus and cortex of splited prescription 2, nor in dentate gyrus of splited prescription 3 and 4. **Conclusion:** Decomposed recipe 1 and Naoerkang groups have a better effect of promoting the expression of BDNF in brains of AD mice model than any other splited prescription.

[**Key words**] Naoerkang; splited prescription study; Alzheimer's disease; BDNF

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种中枢神经系统的神经元退行性疾病,其具体发病机制目前仍不十分明确,复方中药脑尔康胶囊(院内制剂,陕卫药制剂准字 920138 号)临床用于治疗 AD 已多年,其前期研究结果显示该药对 AD 模型小鼠具有清除自由基作用;抑制大脑皮层和海马胆碱酯酶活性^[1];改善 AD 模型小鼠学习记忆障碍、保护一氧化氮合酶活性^[2];可能通过抑制淀粉样前体蛋白 (APP), β 淀粉样蛋白 (A β) 的表达^[3] 发挥抗痴呆作用等。

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是神经营养因子家族中的一员,对外周和中枢神经元有广泛的生物学作用,且可能涉及一些中枢神经系统疾病的发病和病理生理,特别是神经退行性疾病 AD。目前关于 BDNF 与 AD 的关系和对 AD 的作用的研究已成为热点,本实验拟探讨脑尔康及其拆方组对阿尔茨海默病小鼠模型脑内 BDNF 表达的影响,以旨凝练处方、明确作用机制,为新药开发提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠 70 只,雄性,体重 (30 ± 2.8)g,清洁级,由西安交通大学医学院实验动物中心提供,动物许可证号 SCXK(陕)08-004。实验期间均喂以固体平衡饲料,自由饮水,在室温 (22 ± 2) °C、湿度 (50 ± 5)% 的条件下饲养。

1.2 药物与试剂 脑尔康及其拆方组人参、黄芪、川芎、丹参、益智仁、熟地黄、何首乌、石菖蒲、冰片等生药饮片由西安交通大学第二医院药房提供;结晶氯化铝(分析纯, AlCl₃ · 6H₂O, 相对分子质量 241.43,天津市津北精细化工有限公司产品,批号 071223);BDNF 一抗即用型 SABC 试剂盒(北京博奥森生物工程有限公司产品,批号 081015);多聚赖氨酸(武汉博士德生物工程有限公司产品,批号 080213);DAB 显色剂(中杉生物工程有限公司产品,批号 080502)。

1.3 仪器 跳台仪(西安交通大学医学院动物试验中心提供),HCTP1113.10 型分析天平,北京医用

天平厂),数显恒温水浴锅,HH-2 及 85-2 恒温磁力搅拌器(国华电器有限公司产品),超薄切片机(德国,Leica 公司),WP850A 型台式离心机(上海夏普电器有限公司产品),低温冰箱(日本 SANYO 公司),DH5000A 型电热恒温培养箱(中国天津市泰斯特仪器公司产品),202-2AB 型电热恒温干燥箱(中国天津市泰斯特仪器公司产品),Pipetman 微量移液器(Gilson 公司),光学显微镜(BOHEMI A, N. Y, 11716, USA),Qwin550CW 型图像信号采集与分析系统(德国,Leica 公司)。

2 方法

2.1 药品、工作液制备 脑尔康浓缩液全方组:人参 23 g,黄芪 70 g,川芎 23 g,丹参 23 g,益智仁 23 g,熟地黄 35 g,何首乌 35 g,石菖蒲 23 g,冰片 2.3 g。按传统方法水煎,水浴浓缩至 257 mL,使成含生药 1 g · mL⁻¹,各拆方组生药量同原方,拆方 1 号组:人参 23 g,川芎 23 g,熟地黄 35 g,冰片 2.3 g;拆方 2 号组:黄芪 70 g,丹参 23 g,何首乌 35 g,石菖蒲 23 g;拆方 3 号组:人参 23 g,丹参 23 g,何首乌 35 g,冰片 2.3 g;拆方 4 号组:人参 23 g,丹参 23 g,益智仁 23 g,冰片 2.3 g。煎法相同。煎后均浓缩至 257 mL^[4],使各拆方组合中各生药浓度与全方中各相应生药浓度相同,115 °C 高压灭菌 20 min;4 °C 保存备用。结晶氯化铝固体物粉末溶于双蒸水,配制质量浓度为 10 g · L⁻¹。0.25 μm 双层超滤膜过滤,待用。

2.2 分组及模型制备 小鼠随机分为 7 组,即空白,模型,全方及拆方 1,2,3,4 组,每组 10 只。

按文献[5],全方组、各拆方组及模型组小鼠均以 AlCl₃ 溶液 100 mg · kg⁻¹, ip, 隔日 1 次,共 40 d,造成慢性铝中毒老年痴呆模型;空白组用生理盐水 0.2 mL, ip, 隔日 1 次,共 40 d。造模结束后脑尔康全方组及各拆方组剂量均为生药 14.3 g · kg⁻¹,连续 ig 给药 30 d。

2.3 造模后学习记忆成绩测试 最后 1 次 AlCl₃ ip 30 min 后,行学习记忆成绩测试。首先将小鼠放置于跳台仪中,适应环境 5 min 后,轻放于平台上,当

小鼠从跳台上跳下,四肢接触铜栅时,即给予 25 V 电压刺激,记录小鼠逃避至平台上的潜伏期,并记录 5 min 内的触电次数(错误次数),以此作为学习成绩。24 h 后进行测试,将小鼠置于平台上,记录其第一次跳下受电击的时间(潜伏期)及 3 min 内受电击的次数(错误次数),以此作为记忆功能的评价指标。测试时若小鼠停留在平台上超过了 3 min,其潜伏期以 180 s 计。

2.4 动物给药 于学习记忆成绩测试后第 2 天即给药。空白组和模型组每天给予生理盐水 ig(0.5 mL·d⁻¹);依据剂量估换计算公式^[6],全方组及各拆方组每天分别给予相应药物 ig(14.3 g·kg⁻¹·d⁻¹),共 30 d。

2.5 给药后学习记忆成绩测试 最后 1 次 ig 相应药物 30 min 后,再次行学习记忆成绩测试,方法同 2.3。

2.6 BDNF 检测 测试结束后,取右侧大脑,入 4% 多聚甲醛固定 24 h,常规石蜡包埋,切片 4 μm 厚,每张切片含皮层、海马、齿状回,每只小鼠取 5 张切片,其中 1 张做 HE 染色,其余 4 张进行免疫组化染色。采用 SABC 免疫组化法检测 BDNF,分别检测各组小鼠右侧皮层、海马、齿状回的 BDNF 阳性表达。

2.7 图像分析 采用 Qwin550CW 图像信号采集与分析系统,检测阳性反应物质的平均灰度值。每张切片同一区域中,随机选取 5 个视野,检测面积相同,采集 5 组数据,取其平均值作为该切片目标区域的平均灰度值,每组切片依次完成检测,计算该组切片被检区域灰度值的平均值及标准差。

2.8 数据统计 使用 SPSS 11.5 统计软件,各组资料的均衡性检验采用 *t* 检验,各组数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数的显著性检验用单因素方差分析法,满足方差齐性要求时采用 LSD 法(Least-significant

difference,最小显著差异法)进行两两比较,如不满足方差齐性要求时,则采用 Dunnett' T3 法。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 慢性铝中毒对 AD 模型小鼠学习记忆障碍的影响 ①模型组与空白组比较,模型组学习与记忆的错误次数明显增多($P < 0.01$);学习潜伏期明显延长($P < 0.01$);记忆潜伏期明显缩短($P < 0.01$),表明用氯化铝所造成的 AD 小鼠模型是成功的。②其余各组分别与空白组比较,学习与记忆错误次数均明显增多($P < 0.01$);学习潜伏期明显延长($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);记忆潜伏期均明显缩短($P < 0.01$),表明用氯化铝所造成的其余各组 AD 小鼠模型也是成功的。③除空白组外,其余各组间比较,学习记忆潜伏期及学习记忆错误次数均无明显差异。见表 1。

3.2 脑尔康及其拆方组对 AD 模型小鼠学习记忆障碍的影响 见表 2。①模型组与空白组比较,模型组学习与记忆错误次数明显增多($P < 0.05$);学习潜伏期明显延长($P < 0.01$);记忆潜伏期明显缩短($P < 0.01$),表明用生理盐水 ig,对模型组小鼠学习记忆障碍无改善作用。②用药各组分别与模型组比较,全方组及拆方 1 号组学习与记忆错误次数明显减少($P < 0.01$);拆方 2,3,4 号组学习与记忆错误次数无明显差异;全方组,拆方 1,2,3,4 号组学习潜伏期均明显缩短($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);记忆潜伏期均明显延长($P < 0.01$)。表明各用药组对 AD 模型小鼠学习记忆障碍均有一定的改善作用,且以全方组及拆方 1 号组为优。③各拆方组分别与全方组比较,拆方 1 号组学习记忆错误次数及学习记忆潜伏期与全方组无明显差异;拆方 2,3,4 号组学习记忆错误次数、学习潜伏期与全方组有明显差异

表 1 脑尔康全方及拆方对慢性铝中毒致 AD 模型小鼠学习记忆障碍的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	n	错误数/次		潜伏期/s	
			学习	记忆	学习	记忆
空白	-	10	1.20 ± 0.92	0.60 ± 0.70	37.0 ± 9.6	171.9 ± 10.9
模型	-	9	5.78 ± 1.79 ²⁾	2.44 ± 0.53 ²⁾	51.9 ± 8.6 ²⁾	93.0 ± 14.5 ²⁾
脑尔康全方	14.3	9	4.11 ± 1.27 ²⁾	1.89 ± 1.05 ²⁾	48.2 ± 9.8 ¹⁾	93.7 ± 6.5 ²⁾
拆方 1 号	14.3	9	5.33 ± 1.32 ²⁾	2.11 ± 1.05 ²⁾	49.4 ± 12.6 ²⁾	75.9 ± 22.7 ²⁾
拆方 2 号	14.3	8	5.75 ± 1.16 ²⁾	2.75 ± 0.71 ²⁾	55.6 ± 9.6 ²⁾	82.5 ± 13.8 ²⁾
拆方 3 号	14.3	9	5.67 ± 0.71 ²⁾	2.56 ± 0.88 ²⁾	60.8 ± 8.1 ²⁾	87.7 ± 15.8 ²⁾
拆方 4 号	14.3	9	6.22 ± 1.56 ²⁾	2.33 ± 1.22 ²⁾	66.0 ± 9.0 ²⁾	85.2 ± 16.5 ²⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

($P < 0.01$); 拆方 3, 4 号组记忆潜伏期与全方组有明显差异 ($P < 0.01$); 拆方 2 号组记忆潜伏期与全方组无明显差异。表明拆方 1 号组与全方组对 AD 模型小鼠学习记忆障碍改善作用无明显差异, 疗效相当。④拆方 2, 3, 4 号组分别与拆方 1 号组间比较, 拆方 2, 3, 4 号组学习错误次数明显增多 ($P < 0.01$); 拆方 3, 4 号组记忆潜伏期明显缩短 ($P < 0.01$); 拆方 2 号组记忆潜伏期缩短不明显。表明拆方 2, 3, 4 号组对 AD 模型小鼠学习记忆障碍改善作用与拆方 1 号组存在差异。⑤拆方 2, 3, 4 号各个组间比较, 学习记忆错误次数及学习记忆潜伏期均无明显差异。表明拆方 2, 3, 4 号组对 AD 模型小鼠学习记忆障碍改善作用无明显差异。

3.3 脑尔康及其拆方组对 AD 模型小鼠脑内 BDNF 表达的影响 见表 3 及图 1, 2 (A ~ G)。①模型组与空白组比较, 模型组各区域 BDNF 阳性反应物质表达明显减少, 平均灰度值明显增高 ($P < 0.01$), 说明慢性铝中毒作用于小鼠抑制了其脑内 BDNF 的表达。②各用药组与模型组比较, 全方组, 拆方 1 号组各区域 BDNF 阳性反应物质表达明显增多, 平均灰度值明显降低 ($P < 0.01$); 拆方 2 号组仅在 CA1, DG 区域 BDNF 表达明显增多, 平均灰度值明显降低

($P < 0.05$); 拆方 3, 4 号组仅在 DG 区域 BDNF 表达明显增多, 平均灰度值明显降低 ($P < 0.05$), 说明药物干预均能在不同程度上促进 BDNF 的生成, 且以全方组及拆方 1 号组效果最为明显。③拆方 1, 2, 3, 4 号组分别与全方组比较, 拆方 1 号组与全方组 BDNF 阳性反应物质表达的平均灰度值无明显差异; 拆方 2 号组在 CA1, CA3, Cortex 区域 BDNF 表达明显减少, 平均灰度值明显增高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 拆方 3, 4 号组在 CA1, CA3, Cortex 区域 BDNF 表达明显减少, 平均灰度值明显增高 ($P < 0.01$), 说明拆方 1 号组与全方组提高 BDNF 表达的效果无明显差异, 且优于拆方 2, 3, 4 号组。④拆方 2, 3, 4 号组与拆方 1 号组比较, 拆方 2 号组仅在 DG, Cortex 区域表达的平均灰度值与拆方 1 号无明显差异; 拆方 3, 4 号组仅在 DG 区域表达的平均灰度值与拆方 1 号无明显差异, 说明拆方 2, 3, 4 号组提高 BDNF 表达的效果均较拆方 1 号组为差。⑤拆方 2, 3, 4 号各个组间比较, 除拆方 4 号组在 CA1 区域表达的平均灰度值较拆方 2 号增高 ($P < 0.05$) 外, 其余区域 BDNF 表达的平均灰度值均无明显差异, 说明拆方 2, 3, 4 号组提高 BDNF 表达的效果无明显差异。

表 2 脑尔康及其拆方组对 AD 模型小鼠学习记忆障碍的影响

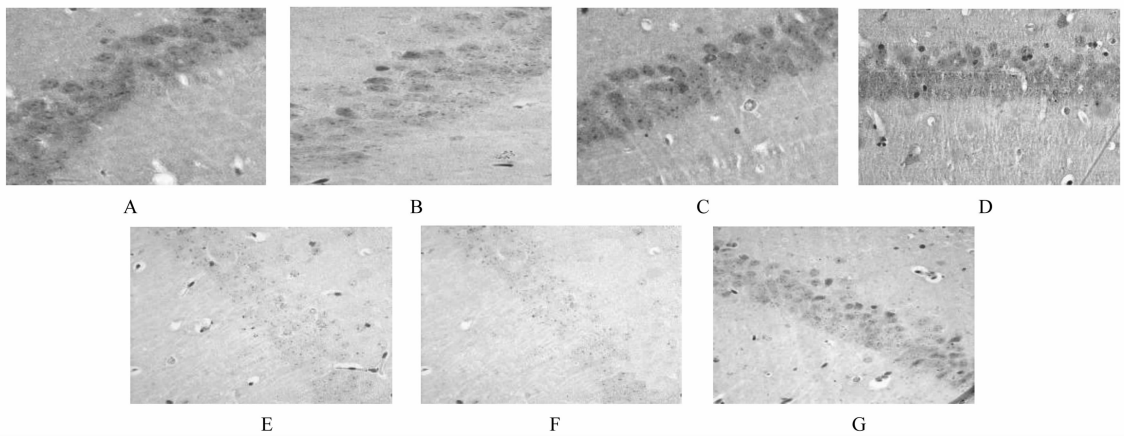
组别	剂量 /g·kg ⁻¹	n	错误数/次		潜伏期/s	
			学习	记忆	学习	记忆
空白	-	10	1.30 ± 0.95	0.40 ± 0.52	33.3 ± 12.5	170.3 ± 8.7
模型	-	9	6.22 ± 1.79 ²⁾	2.22 ± 0.44 ²⁾	45.0 ± 7.9 ¹⁾	94.2 ± 14.9 ²⁾
脑尔康全方	14.3	9	2.22 ± 1.48 ⁴⁾	1.11 ± 0.60 ⁴⁾	35.1 ± 11.2 ³⁾	165.3 ± 6.2 ⁴⁾
拆方 1 号	14.3	9	2.78 ± 1.86 ⁴⁾	0.89 ± 0.78 ⁴⁾	35.9 ± 8.4 ³⁾	160.0 ± 14.4 ⁴⁾
拆方 2 号	14.3	8	4.88 ± 1.46 ^{5,6)}	2.25 ± 0.89 ^{5,6)}	59.6 ± 7.0 ^{4,5,6)}	155.0 ± 10.2 ⁴⁾
拆方 3 号	14.3	9	6.11 ± 1.05 ^{5,6)}	2.33 ± 1.00 ^{5,6)}	59.4 ± 7.9 ^{4,5,6)}	150.7 ± 11.1 ^{4,5)}
拆方 4 号	14.3	9	5.78 ± 1.92 ^{5,6)}	2.22 ± 1.20 ^{5,6)}	64.0 ± 9.2 ^{4,5,6)}	150.9 ± 12.0 ^{4,5)}

注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$; 与全方组比较⁵⁾ $P < 0.01$; 与拆方 1 号组比较⁶⁾ $P < 0.01$ 。

表 3 脑尔康及其拆方组对 AD 模型小鼠脑内 BDNF 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	灰度值			
			海马 CA1 区	海马 CA3 区	齿状回区	大脑皮层
空白	-	10	161.20 ± 5.27	160.10 ± 3.32	160.29 ± 6.24	157.59 ± 4.38
模型	-	9	173.39 ± 3.60	169.71 ± 3.02	170.50 ± 6.55	172.55 ± 6.19
脑尔康全方	14.3	9	161.31 ± 4.17 ²⁾	161.57 ± 4.48 ²⁾	161.39 ± 6.95 ²⁾	157.18 ± 4.90 ²⁾
拆方 1 号	14.3	9	164.04 ± 6.63 ²⁾	162.94 ± 2.92 ²⁾	160.89 ± 6.60 ²⁾	156.83 ± 5.19 ²⁾
拆方 2 号	14.3	8	167.22 ± 2.84 ^{1,3)}	168.36 ± 3.30 ^{4,5)}	164.02 ± 4.19 ¹⁾	173.57 ± 4.49 ^{4,5)}
拆方 3 号	14.3	9	171.23 ± 5.76 ^{4,5)}	170.21 ± 2.75 ^{4,5)}	165.03 ± 3.91 ¹⁾	169.88 ± 8.23 ^{4,5)}
拆方 4 号	14.3	9	173.37 ± 5.95 ^{4,5,6)}	169.67 ± 4.98 ^{4,5)}	165.06 ± 5.46 ¹⁾	173.87 ± 4.95 ^{4,5)}

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与全方组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$; 与拆方 1 号组比较⁵⁾ $P < 0.01$; 拆方 2, 3, 4 号各组间比较⁶⁾ $P < 0.05$ 。



A. 空白组;B. 模型组;C. 脑尔康全方 $14.3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组;D. 拆方 1 号 $14.3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组;
E. 拆方 2 号 $14.3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组 ; F. 拆方 3 号 $14.3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组;G. 拆方 4 号 $14.3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组(图 2 同)
图 1 脑尔康及其拆方组对 AD 模型小鼠大脑 CA3 区 BDNF 表达的影响(SABC 免疫组化, $\times 400$)

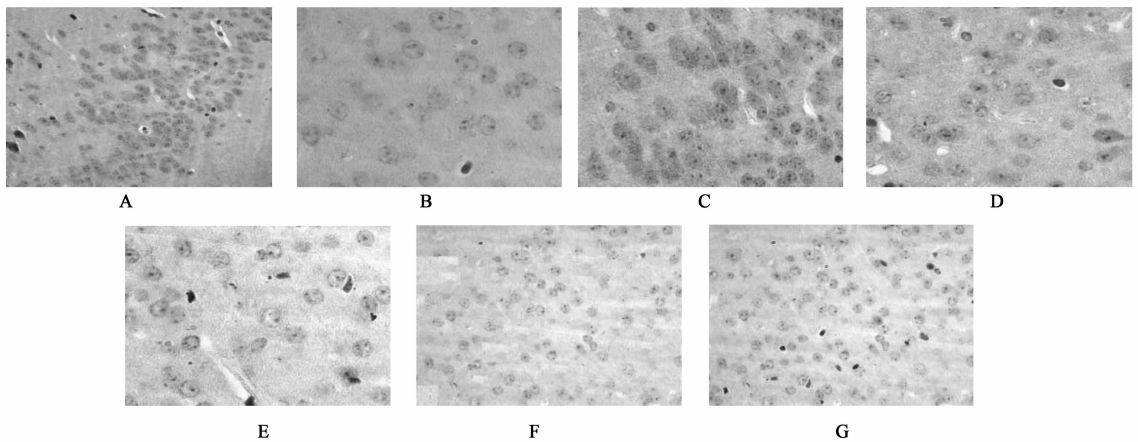


图 2 脑尔康及其拆方组对 AD 模型小鼠大脑皮层区 BDNF 表达的影响(SABC 免疫组化, $\times 400$)

4 讨论

脑尔康胶囊由人参、黄芪、丹参、川芎、益智仁、熟地黄、何首乌、石菖蒲、冰片等组成,具有益智健脑,活血化瘀,补肾生髓之功效。方中人参、黄芪大补元气,安神益智,强精通脉、延缓衰老为君药;益智仁、何首乌、熟地黄,健脾益气,补肾生髓共为臣药;丹参、川芎,活血化瘀共为佐药;石菖蒲、冰片,开窍醒神共为使药。且前期研究发现,该药具有一定的抗痴呆作用。本实验中,为保证小鼠药物给药途径的合理性,采用脑尔康胶囊组方中各药味煎煮的浓缩液给予小鼠药物 ig。拆方研究采用君臣佐使化裁法^[7],即在君、臣、佐、使各组药物中均选取文献中出现率最高、药效较为明确的一味,在不破坏君臣佐使配伍理论原则下进行拆方研究。此法弥补了以往单纯利用数学模式进行分析的拆方方法与拆方分析法的不足之处,能更好地反映出各药之间的协同拮

抗等配伍关系,中药复方拆方研究如何能更加全方位地阐明其配伍规律及科学内涵有待进一步研究改进。

BDNF 是神经元产生的神经营养因子,广泛分布于中枢神经系统中,尤其是大脑皮层和海马^[8],对神经元的存活、分化、生长和突触形成、突触连接及维持神经元正常的生理功能起着关键作用^[9]。在 CNS 的发育过程中,参与神经的可塑性,并参与调节学习和记忆过程。海马是与学习记忆密切相关的脑区,长时程增强(LTP)与学习记忆的关系众所周知。LTP 首先在海马发现,这种突触传递的可塑性,已成为研究学习记忆过程重要的突触模式。有文献报道在 AD 中,海马的 BDNF, BDNF mRNA 表达均减少^[10]。BDNF 的主要作用部位是突触, BDNF 参与并调节了海马突触传递和 LTP 的形成机制。在大鼠海马诱导 LTP 可以快速选择性的诱导

BDNF 的表达,同时 BDNF 能快速增强海马神经元突触传递和神经递质的释放^[11]。记忆的获得与特殊脑区 BDNF mRNA 及其受体 TrkB 的活化作用有关,而在 BDNF 基因敲除小鼠则观察到空间记忆的缺损。BDNF 具有促进学习记忆的能力,其含量减少必然导致 AD 认知功能障碍^[12]。

以往的研究表明,BDNF 可以使皮层、海马区域酶活性恢复^[13]。在本实验中,我们也观察到 AD 小鼠各脑区的 BDNF 阳性细胞减少。这些都提示 BDNF 的减少可能参与了 AD 中神经功能的退化。各用组均能不同程度地提高模型小鼠 CA1, CA3, DG, Cortex 区域 BDNF 的表达 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且以全方组及拆方 1 号组效果最为明显。拆方 1 号组与全方组提高 BDNF 表达的效果无明显差异,且优于拆方 2,3,4 号组。说明脑尔康及其拆方可以不同程度地保护 BDNF 免受慢性铝中毒的损害,其中拆方 1 号和全方组组保护效果最优,且前者药味精简。本实验通过拆方研究对复方中药脑尔康胶囊处方进行精简,使组方更加简练,为进一步对拆方后的新方进行毒理学和药效学的研究打下良好实验基础,以期研制出处方更加精练、效果更加显著、符合现代中药特色的新的抗痴呆中药新药。

[参考文献]

[1] 李玺,张雪飞,乔成林. 脑尔康对老年痴呆小鼠脑内胆碱酯酶活性及神经元的影响[J]. 西安医科大学学报,2001,22(2):17.
[2] 李玺,张英泽,乔成林,等. 脑尔康对 AD 模型小鼠脑内一氧化氮合酶活性的影响[J]. 中国老年学杂志,2003,23(4):247.
[3] 袁海峰,李玺,张智燕. 脑尔康对 AD 模型小鼠脑内

APP, A β 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(24):140.
[4] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,1996:739.
[5] 杨开艳. 阿尔茨海默病模型建立及干预实验研究进展[J]. 南通大学学报:医学版,2007,27(2):151.
[6] 孙瑞元. 定量药理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1987:243.
[7] 刘晴,施建蓉. 中药复方拆方研究[J]. 中西医结合学报,2003,9(1):173.
[8] Bartheld C S, Johnson J E. Target-derived BDNF (brain-derived neurotrophic factor) is essential for the survival of developing neurons in the isthmo-optic nucleus[J]. J Comp Neurol, 2001,433:550.
[9] Huang E J, Reichardt L F. Neurotrophins roles in neuronal development and function [J]. Annu Rev Neurosci, 2001, 24:677.
[10] Connor B, Yang D, Yan Q, et al. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease [J]. Brain Res Mol,1997,49(1/2):71.
[11] Hall J, Thomas K L, Everitt B J. Rapid and selection induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning [J]. Nat Neurosci, 2000, 3(6):533.
[12] Williams C L, Meck W H, Heyer A, et al. Hypertrophy of basal forebrain neurons and enhanced visuospatial memory in perinatally choline supplemented rats [J]. Brain Res, 1998, 794(1):225.
[13] 王丽萍,王海霞,姜长斌,等. 脑源性神经生长因子对老龄鼠智能影响的探讨[J]. 中国比较医学杂志, 2007,8:481.

[责任编辑 聂淑琴]