

益智汤对东莨菪碱致小鼠痴呆模型的影响

陈玉兴, 周瑞玲, 崔景朝

(广东省中医研究所, 广东 广州 510095)

摘要:目的: 观察益智汤(YZS)对东莨菪碱致小鼠记忆损伤模型的影响。方法: 采用水迷宫试验测定动物记忆功能, 并测小鼠全脑乙酰胆碱酯酶活性。结果: YZS 可明显缩短东莨菪碱造型小鼠潜伏期, 降低脑内乙酰胆碱酯酶活性。结论: YZS 可能具有胆碱能样作用, 明显改善小鼠记忆损伤。

关键词: 益智汤; 东莨菪碱; 乙酰胆碱酯酶

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2004)03-0041-02

老年期痴呆是一组慢性进行性精神衰退性疾病, 属本虚标实之证, 临床多表现为虚实夹杂、数型并见。本病以老年体衰、气血亏虚、脑髓失养、肾虚髓空为本, 痰瘀留滞脑髓、迷蒙清窍为标。治宜补脾益肾, 益气活血, 化痰开窍。本实验采用东莨菪碱致小鼠痴呆模型进行“益智汤”抗老年期痴呆的试验研究, 并进行了相关机理探讨, 为益智汤的应用提供试验依据。

1 材料

1.1 药物 益智汤由人参(*Panax ginseng* C. A. Mey)、附子(*Aconitum carmichaeli* Debx.)、甘草(*Glycyrrhizauralensis* Fisch.)组成, 药材购自广州市药材公司, 由我所工艺室制备提供; 脑复康片(广东华南制药厂, 批号: 021001)。

1.2 动物及剂量 NIH 小鼠, 由广东省医学实验动物中心提供。

1.3 试剂 氢溴酸东莨菪碱(中国药品生物制品检定所, 批号: 0049-9507); 乙酰胆碱酯酶(TCHE)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所, 批号: 20030311)

1.4 仪器 SMG-2 型小鼠水迷宫(中国医学科学院药物研究所研制); SIGMA 3K30 冷冻高速离心机(SIGMA 产品); 岛津 UV-2501 PC 紫外可见分光光度计(日本岛津产品); Sartorius BA61 型万分之一电子天平(瑞士产品)

2 方法

2.1 益智汤对东莨菪碱所致小鼠记忆获得障碍的影响^[1] 取 NIH 小鼠 72 只, 雌雄各半, 体重 18~22g, 随机分为 6 组, 分别为对照组, 模型组, 脑复康

组(1.25g/kg), 益智汤高、中、低剂量组(分别为 14.04、7.02、3.51g 生药/kg), 各给药组按剂量灌胃给药, 对照组和模型组给予等体积蒸馏水, 每天 1 次, 连续 15d, 第 11d, 除对照组外, 其余各组小鼠均 ip 东莨菪碱 1mg/kg, 对照组 id 等体积 NS, 30min 后进行水迷宫训练, 第一次训练(第一天)取一个盲端, 第二次训练(第二天)取两个盲端, 第三次训练(第三天)取三个盲端, 第四次训练(第四天)使动物游完全程, 设定总时间为 5min, 超过 5min 不能游出者按 5min 计, 记录动物进入盲端次数(错误次数)和游出所用时间(L.TIME), 单位为 s, 第 15d, 末次给药后 1h 进行测定。训练和测定采用中国医学科学院药物研究所研制的 SMG-2 型水迷宫, 由电脑自动监控和记录数据, 结果进行组间 t 检验。

2.2 益智汤对东莨菪碱性小鼠痴呆模型脑内乙酰胆碱酯酶含量的影响^[2] 试验 2.1 测定结束后立即处死小鼠, 取全脑置于冰冷 NS 中洗去血迹, 称重, 以脑重: NS(1:9)比例加入冷 NS 匀浆, 匀浆液以 3000rpm 离心 10min, 取上清液按试剂盒说明书进行乙酰胆碱酯酶活性测定。

3 结果

3.1 益智汤对东莨菪碱所致小鼠记忆获得障碍的影响 表 1 显示, 模型组的 L.TIME 与对照组比显著延长($P < 0.05$), 而益智汤高、中、低剂量组与模型组比 L.TIME 显著缩短($P < 0.01$), 错误次数也显著减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.2 益智汤对东莨菪碱性小鼠痴呆模型脑内乙酰胆碱酯酶含量的影响 从表 2 可以看出, 模型组的乙酰胆碱酯酶含量与对照组比显著增高($P < 0.01$), 益智汤高、中、低剂量组与模型组比乙酰胆碱酯酶含

量都显著下降($P < 0.01$)。

表 1 益智汤对东莨菪碱所致小鼠记忆获得障碍的影响($\bar{x} \pm s; n = 12$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	错误次数 (次)	L. TIME (s)
对照组	—	38.7 ± 29.3	111.8 ± 106.5
模型组	—	48.9 ± 20.5	224.1 ± 90.8*
脑复康组	1.25	41.2 ± 30.6	163.5 ± 124.5
益智汤组	14.04	23.8 ± 18.2 ^{△△}	108.6 ± 108.7 ^{△△}
益智汤组	7.02	25.5 ± 23.5 [△]	93.4 ± 92.1 ^{△△}
益智汤组	3.51	28.3 ± 14.4 ^{△△}	109.5 ± 73.0 ^{△△}

注:与对照组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较[△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$ (下同)。

表 2 益智汤对东莨菪碱性小鼠痴呆模型脑内
乙酰胆碱酯酶含量的影响($\bar{x} \pm s; n = 12$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	乙酰胆碱酯酶含量 ($\mu\text{mol/ml}$)
对照组	—	3.25 ± 0.46
模型组	—	4.10 ± 0.78* *
脑复康组	1.25	3.92 ± 0.29* *
益智汤组	14.04	3.19 ± 0.55 ^{△△}
益智汤组	7.02	3.09 ± 0.45 ^{△△}
益智汤组	3.51	3.19 ± 0.36 ^{△△}

4 讨论

学习与记忆是大脑的最高级功能之一,是智能的重要构成要素。学习与记忆是两个不同而又密切联系的神经生物学过程,学习是指经验的获得或发展,而记忆则是指经验的保持和再现。记忆根据心理学特点和神经生理生化机制可分为四个阶段:识记或获得,是指通过学习在大脑留下记忆痕迹的过程;贮存和巩固;保持,这两个过程均为学习训练后发生的记忆痕迹由短时不稳定状态逐渐转化为长时牢固态并贮存下来的过程;再现,是指存贮在脑内的

记忆痕迹通过回忆或再识方式加以重现的过程^[3]。我们根据学习记忆的生理生化基础,选用了 M-胆碱能受体抑制剂(东莨菪碱)造成记忆获得障碍模型来观察益智汤对学习记忆的作用。

学习记忆与中枢胆碱能神经系统密切相关,胆碱能神经的退变导致 Ash 浓度的降低。乙酰胆碱(Ach)是中枢胆碱能系统重要的神经递质,它由胆碱、乙酰辅酶 A 在胆碱乙酰转移酶(ChAT)的催化下合成,并由 AshE 分解。ChAT 和 AchE 共同维持 Ash 的动态平衡。AD 患者脑中, Ach 的含量明显减少,而其合成酶-胆碱乙酰转移酶的活性也有所降低,乙酰胆碱酯酶活性显著增高, Ash 的分解加快^[4]。本试验以 AchE 为指标,考察益智汤对(M-胆碱能受体阻滞剂)东莨菪碱性小鼠记忆获得障碍的影响,在水迷宫测试中,益智汤高、中、低剂量组均能减少错误次数和缩短潜伏期,并且脑内 AchE 含量显著下降,行为学测试与指标测试基本相符,益智汤能明显对抗东莨菪碱造成的记忆障碍,推测该药可能具有胆碱能样效应。

本试验仅对益智汤抗老年期痴呆进行了初步研究,益智汤是否真正具有抗老年期痴呆作用和其抗痴呆作用机理,还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 寇俊平,禹志领,刘中,等. 当归芍药散对小鼠学习记忆及脑内 SOD MDA 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 1997, 3(4): 24-27.
- [2] 寇俊平,金卫峰,华敏,等. 当归芍药散对多种记忆损伤动物模型的影响[J]. 中成药, 2002, 24(3): 191-193.
- [3] 刘永琦,何建成,刘雄,等. 扶元补脑冲剂对试验小鼠记忆的影响. 中成药, 2001, 23(2): 115-118.
- [4] 郭成成,陈浩凡. 老年性痴呆病因及治疗[J]. 广东药学, 2002, 12(1): 14-16.