

异常黑胆质型痴呆证病结合模型建立及方药干预实验

帕丽丹·吾术尔¹, 哈木拉提·吾甫尔², 热娜古丽·艾则孜², 努尔买买提·艾买提²

1. 新疆医科大学附属中医医院心身科, 乌鲁木齐 830000

2. 新疆医科大学维吾尔医学院, 乌鲁木齐 830011

摘要 为了建立阿尔茨海默病(AD)异常黑胆质证病结合大鼠模型,并观察维药异常黑胆质成熟剂对其影响,采用经典方法建立异常黑胆质证模型,随后将凝集素 β -淀粉样蛋白1-40(β -Amyloid 1-40, $A\beta_{1-40}$)定位注射到双侧海马,建立病证结合模型;应用异常黑胆质成熟剂方药干预,观察各组体征变化,通过Morris水迷宫和跳台仪进行行为学测试,比较各组学习记忆能力的改变。结果表明,异常黑胆质证组和AD异常黑胆质证病结合组表现出饮水量增加($P<0.01$),饮食量增加($P<0.01$),体重减轻($P<0.01$)等;AD组、异常黑胆质证组、AD异常黑胆质证病结合组学习记忆力降低($P<0.05$);AD异常黑胆质证病结合组+异常黑胆质成熟剂干预组异常黑胆质证生物表征和学习记忆力均有所改善($P<0.05$)。研究表明,异常黑胆质成熟剂对AD异常黑胆质证病结合组大鼠的生物表征及学习记忆能力均有一定改善作用。

关键词 阿尔茨海默病;异常黑胆质证;异常黑胆质成熟剂;学习记忆

中图分类号 R29

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2012.33.009

Rate Model of Alzheimer's Disease with Abnormal Savda Syndrome and the Effectness of the Related Medical Formulas

WUSHOUER Palidan¹, UPUR Halmurat², AIZEZI Renaguli², AIMAITI Nuermaimaiti²

1. Department of Psychosomatics, Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

2. Faculty of Traditional Uighur Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Abstract This paper establishes a rat model of the Alzheimer's disease with abnormal savda syndrome and evaluates the effectiveness of abnormal savda munziq on the disease. A rat model of the abnormal savda syndrome is first established by using the classical method, then β -Amyloid 1-40 is injected into hippocampus to establish the rat model of the Alzheimer's disease with abnormal savda syndrome. A model group is given the abnormal savda munziq, the biological characterizations and the behavioral changes are observed with the Morris water maze test and the step down test, and the learning and memorizing abilities of different model groups are compared. It is found that compared with the normal group, the daily food and water intakes are increased in the abnormal savda syndrome group and the group of the Alzheimer's disease with abnormal savda syndrome ($P<0.01$), the body weight is decreased in these two groups ($P<0.01$); the learning and memorizing abilities are weakened in the AD group, the abnormal savda syndrome group and the group of the Alzheimer's disease with abnormal savda syndrome ($P<0.05$); the biological characterizations, and the learning and memorizing abilities are improved in the group of the Alzheimer's disease with abnormal savda syndrome plus the abnormal savda munziq ($P<0.05$). Therefore, it is established that the abnormal savda munziq can improve the biological characterization and the learning and memorizing abilities of rats of the Alzheimer's disease with abnormal savda syndrome.

Keywords Alzheimer's disease; abnormal savda syndrome; abnormal savda munziq; abilities of learning and memorizing

收稿日期: 2012-05-30; 修回日期: 2012-09-19

基金项目: 国家自然科学基金项目(81060311)

作者简介: 帕丽丹·吾术尔, 副主任医师, 研究方向为老年性痴呆的中维西医干预, 电子邮箱: pld425@sina.com; 努尔买买提·艾买提(通信作者), 研究员, 研究方向为新疆重大疾病的维吾尔医干预, 电子邮箱: oglan1972@126.com

0 引言

阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 是老年人最常见的神经退行性疾病, 以记忆、认知功能障碍及神经功能受损为主要特征, 其神经病理改变主要为神经元变性、突触丧失引起的脑萎缩。目前 AD 在老年人致死病因中已上升到第四位, 成为严重危害人类健康的神经系统疾病。因此弄清其发病机制, 寻找有效的防治方法已成为医学界亟待解决的课题。

维吾尔医学 (简称维医) 虽无阿尔茨海默病的名称, 但纵观维医古籍可以看出, 痴呆属于维医中异常体液导致的“善忘”、“遗忘”等范畴。在维医学古代文献中对“善忘”、“遗忘”等疾病的病因病机、症状体征及防治等均有大量的描述和记载。维医认为, 年迈者易被“异常黑胆质”困扰, 异常黑胆质与 AD 的发生、发展关系最为密切, 是 AD 等老年病的病生基础和重要特征, 能准确全面地反映 AD 的本质。异常黑胆质成熟剂是防治痴呆等复杂性疾病的首选药物, 临床应用多年, 疗效显著, 是维医体液论、辨证论治的集中体现^[1]。为有效模拟临床, 客观评价异常黑胆质成熟剂方药的治疗效果, 本文建立病证结合的异常黑胆质型 AD 模型, 予以异常黑胆质成熟剂方药干预, 观察其对模型的干预效果。

1 材料与方法

1.1 动物

雄性 Wistar 大鼠, 体重 300—350g, 鼠龄 8—10 周, 购自新疆医科大学医学实验动物中心, 许可证号为 SCXK (新) 20032001。

1.2 试剂和药物

RQH-350 型人工气候箱, JXDT-1 型小鼠跳台仪器, 上海精宏实验设备有限公司; BS-1105 型电子天平, 北京赛多科斯特平有限公司; 脑立体定位仪, DDT-2 跳台仪, DMS-2 Morris 水迷宫系统, 人工气候箱, 微量注射器。β-淀粉样蛋白 1-40 (β-Amyloid₁₋₄₀, Aβ₁₋₄₀) 购自美国 Sigma 公司。干寒属性饲料的制备: 在普通鼠饲料中加芫荽子和大麦 (1:1), 按 7:3 的比例制成颗粒状干饲料, 委托自治区医学实验动物中心加工。

1.3 动物分组

大鼠完全随机分为 A、B 两组。A 组 (44 只) 在室温 (25±3)℃, 相对湿度 60%—80% 下, 用普通饲料 (100g/d)、200mL 水饲养, 2:00PM—次日 10:00AM 随机饮食水 (选取 36 只), 共计 14d。B 组 (76 只) 为异常黑胆质证动物模型组, 采用干寒饲养环境 (用人工气候箱, (5±3)℃, 相对湿度 20%—30%), 以干寒属性的特殊饲料、间断足底电刺激等多因素复合作用 14d, 建立维医异常黑胆质证动物模型。以异常黑胆质证模型的评估标准进行评估, 将符合标准的大鼠纳入异常黑胆质证组。A 组和 B 组随机再次分组。A 组分为正常对照组 (或假手术组) (12 只)、单纯痴呆组 (12 只), 共计 24 只; B 组将异常黑胆质证模型大鼠再次随机分为 3 组, 即异常黑胆质证模型组 (12 只), 异常黑胆质证 AD 组 (12 只) 和异常黑胆质证 AD+异常

黑胆质成熟剂高、中、低剂量干预组 (各组 12 只), 共计 60 只。

1.4 模型的建立

动物造模分为两个阶段: 第一阶段为异常黑胆质证大鼠模型的建立阶段; 第二阶段, 在异常黑胆质证动物模型基础上进行 AD 异常黑胆质证病结合大鼠模型的塑造及异常黑胆质成熟剂干预反证。

Aβ₁₋₄₀ 孵育用 MilliQ 水稀释成 5μg/μL, 37℃ 恒温孵育 1 周, 使其变为聚集状态备用。实验第 15 天, 将假手术组、单纯痴呆组、单纯 AD 异常成熟剂干预组、异常黑胆质证组、异常黑胆质证 AD 组和异常黑胆质证 AD+异常黑胆质成熟剂干预组大鼠分别经腹腔注射 10% 的水合氯醛 (3mL/kg) 麻醉后, 固定到脑立体定位仪上, 常规备皮消毒, 切开皮肤。选择双侧海马为注射靶区, 定位坐标参照 Paxinos 和 Watson 大鼠脑立体定位图谱。取脑后 3.5mm, 中线旁 2.0mm, 门齿钩平面低十耳间线平面 3.3mm 处钻开颅骨, 暴露硬脑膜, 微量注射器自脑表面缓慢垂直进针至硬脑膜下 2.7mm。假手术组、异常黑胆质证组每侧缓慢注射生理盐水 2μL; 单纯 AD 组、单纯 AD+异常成熟剂干预组、异常黑胆质证 AD 组和异常黑胆质证 AD+异常黑胆质成熟剂干预组大鼠每侧缓慢 (5min 内) 注入 2μL (10μg) Aβ₁₋₄₀ 聚集态溶液, 留针 5min 以保证溶液充分弥散, 缓慢撤针, 缝合切口, 皮下注射抗生素防止感染。术后异常黑胆质证组、异常黑胆质证 AD 组和异常黑胆质证 AD+异常黑胆质成熟剂干预组大鼠继续给予干寒饲养环境、干寒属性的特殊饲料、间断足底电刺激等多因素复合作用。自海马微量注射术后至行为学检测完毕共 21d。

1.5 异常黑胆质证的评估标准 (生物表征)

(1) 体重下降, 消瘦; (2) 易激怒, 咬斗; (3) 背毛枯槁无光泽; (4) 粪便干燥; (5) 肛温下降; (6) 进食量饮水量增多。

1.6 药物干预

病证结合造模后第 3 天异常黑胆质证 AD+异常黑胆质成熟剂组给予异常黑胆质成熟剂颗粒, 小剂量组 2g/kg, 中剂量组 4g/kg, 高剂量组 8g/kg, 按大鼠体重 1mL/100g 每日灌胃, 连续 14d。其他各组每日予生理盐水灌胃。在实验过程中全程观察上述异常黑胆质证的生物表征。

1.7 行为学测试

1.7.1 Morris 水迷宫测试

造模第 17 天进行水迷宫测试。实验器材由圆形水池和自动录像分析系统两部分组成。圆形水池由不锈钢制成, 直径 120cm, 高 50cm。水池被等分为 4 个象限: SW、NW、SE、NE。水深 30cm, 平台位于一个象限的中间。平台高 29cm, 直径 9cm, 低于水面 1cm。水温保持在 (26±10)℃。池上方的摄像机同步记录大鼠的运动轨迹。经软件的分析处理得到实验数据。实验程序参照 Morris 等方法进行。实验开始前在水池中加入食用白色素使水呈不透明的白色, 利于摄像机捕捉影像及防止平台暴露。大鼠头部用苦味酸染成黄色, 使其与池水形成鲜明对比, 以利于数据的收集。保持房间安静, 温度适宜, 光线柔和, 周围参照物不变。测试包括两项内容。(1) 定位航行试

验。历时 5d,第 1 天为适应性训练,将池中平台撤去,使大鼠在池中自由游泳 120s,以后 4d 每天训练 4 次,每次训练间隔 60s。训练时随机选择 1 个入水点入水(4 次分别从 4 个象限入水),将大鼠面向池壁放入水中,迫使大鼠学习寻找设于水面以下的平台。记录 120s 内寻找平台所需时间(潜伏期)。如果大鼠入水 120s 内未能找到平台,则将其引导至平台,并在平台停留 60s,潜伏期记录为 120s。系统自动记录 120s 内寻找平台所需时间(潜伏期)、外环时间、外环距离、中环时间、中环距离、内环时间、内环距离、第一象限时间、第一象限距离、第二象限时间、第二象限近距离、第三象限时间、第三象限距离、第四象限时间、第四象限距离、平台停留时间、平台停留距离、有效停留时间、有效停留距离、总路程、平均速度、朝向角、经过平台次数、经过有效区域次数、从 1 到 6 不同时段有效率等参数。(2) 空间探索试验。定位航行试验结束后撤除平台,任选 1 个入水点将大鼠面向池壁放入水中,记录 120s 内跨越原平台位置的次数。

1.7.2 跳台测试

Morris 水迷宫测试结束后将大鼠放入箱中自由活动 5min 熟悉环境,然后将箱底的金属杆通以电流,其正常反应是跳上橡胶制的平台以躲避伤害性刺激。记录大鼠首次跳到平台的时间(反应期)和 5min 内大鼠跳到金属杆上的次数(错误次数),作为学习成绩。24h 后重复试验,将大鼠放到平台上并同时通电,记录其第一次跳下平台的时间(潜伏期)和 5min 内的错误次数,从而反映大鼠的记忆保持能力。

2 结果

2.1 各组大鼠体重、进食量、饮水量的变化

2.1.1 异常黑胆质证模型阶段

与正常组相比,异常黑胆质证各组从第 7 天开始即出现体形逐渐消瘦,体重明显下降。第 14 天时出现舌干暗紫(图 1),有淤斑,少苔;皮毛黯淡无光泽;蜷缩少动,对刺激敏感度降低,反应迟缓,后期进食量增加,饮水量增加;粪便干燥,垫料潮湿。正常对照组体重逐日增长,活动正常,食欲好,大便正常,被毛光泽,反应灵活。各组大鼠体重、进食量、饮水量统计结果见表 1。进食量和饮水量的计算方法为检测当日笼养群鼠的总食量和总饮水量,再算出相当于 100g 大鼠体重的平均消耗量。

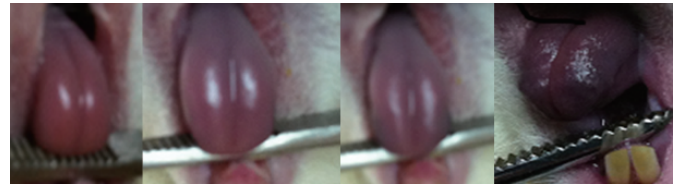
表 1 异常黑胆质造模阶段各组大鼠体重、进食量和饮水量的变化 (x±SD)

Table 1 Changes of rats' weight, food intake and water intake in abnormal savda modeling stage

分组	体重/g	进食量 /(mL·10 ⁻² g ⁻¹)	饮水量 /(mL·10 ⁻² g ⁻¹)
正常对照组	397.81±1.63	5.01±0.05	9.88±0.26
异常黑胆质证组	378.66±1.19**	6.01±0.12**	12.84±0.26**

注:**表示与正常对照组相比 P<0.01。

Note:**Compared with the normal control group P<0.01.



(a) 入组时 (b) 造模第 7 天 (c) 造模第 14 天 (d) 造模第 21 天
(a) Enrollment (b) Modeling 7th day (c) Modeling 14th day (d) Modeling 21st day

图 1 异常黑胆质造模阶段各组大鼠舌象的变化

Fig. 1 Changes of rat's tongue colors in abnormal savda modeling stage

2.1.2 病证结合模型阶段以及异常黑胆质成熟剂的干预作用

海马 Aβ₁₋₄₀ 注射术后,异常黑胆质证 AD+异常黑胆质成熟剂干预组后背毛较前光泽,特别是中剂量和大剂量特别明显。与异常黑胆质证 AD 组相比,体重上升,饮水量下降,饮水量也下降,反应灵活,舌苔舌质趋于正常。提示异常黑胆质成熟剂方药改善了异常黑胆质证生物表征。空白对照组与其他组大鼠相比,体重有统计学意义(P<0.01);痴呆组和异常黑胆质组与空白对照组相比,饮水量增加(P<0.01),虽然其余饮水量增加但是无统计学意义;与正常组比较痴呆组饮水量下降,异常黑胆质组、异常黑胆质成熟剂小剂量组和中剂量组饮水量增加,有显著差异。见表 2。

表 2 病证结合模型阶段各组大鼠体重、进食量和饮水量的变化 (x±SD)

Table 2 Changes of rats' weight, food intake and water intake for Alzheimer's disease with abnormal savda syndrome

分组	体重/g	进食量 /(mL·10 ⁻² g ⁻¹)	饮水量 /(mL·10 ⁻² g ⁻¹)
正常对照组	406.19±3.23	4.94±0.14	9.52±0.37
痴呆组	380.32±3.27**	4.44±0.09*	5.33±0.39**△△
异常黑胆质组	358.41±2.61**	6.35±0.33**	13.24±0.56**△
异常黑胆质型痴呆组	353.10±1.31**	4.98±0.18	10.55±0.31#
异常黑胆质痴呆+成熟剂组(2g/kg)	365.27±2.69**△	5.69±0.16#	13.37±0.39**△
异常黑胆质痴呆+成熟剂组(4g/kg)	368.68±2.68**△	5.76±0.25#	12.38±0.55**
异常黑胆质痴呆+成熟剂组(8g/kg)	380.98±4.09**△△	5.13±0.13#	9.92±0.41#

注:与正常对照组相比 *P<0.05, **P<0.01;与痴呆组相比 #P<0.01;与异常黑胆质型痴呆组相比 △P<0.05, △△P<0.01。

Notes: Compared with the normal control group *P<0.05, **P<0.01; Compared with the Alzheimer's disease group #P<0.01; Compared with the Alzheimer's disease with abnormal savda group △P<0.05, △△P<0.01.

2.2 各组大鼠学习记忆能力的检测

2.2.1 跳台测试

各组大鼠于术后 1 周进行跳台测试。结果显示,痴呆组和异常黑胆质证 AD 组反应期延长,潜伏期缩短,错误次数增多,学习记忆成绩明显低于空白对照组 ($P<0.01$);异常黑

胆质证组与空白对照组相比较也有明显的差异 ($P<0.01$);异常黑胆质证 AD 组与痴呆组相比略低,但无统计学差异;不同剂量异常黑胆质成熟剂干预治疗异常黑胆质证 AD 组的成绩均优于模型组,与空白对照组间相比无统计学意义。见表 3。

表 3 各组大鼠跳台测试学习和记忆成绩 ($\bar{x}\pm SD$)
Table 3 Step down test score of learning and memory

分组	学习成绩		记忆成绩	
	反应期/s	错误次数	潜伏期/s	错误次数
正常对照组	11.16±2.24	1.61±1.13	236.21±76.47	0.82±0.51
痴呆组	21.43±1.99**	5.72±2.32**	135.14±32.89**	3.41±0.79**
异常黑胆质组	18.87±2.34**	3.21±1.91**	156.14±24.16*	2.12±0.67**
异常黑胆质型痴呆组	25.1±3.24**#	6.78±2.91**#	121.34±91.54**#	4.13±0.95**#
异常黑胆质型痴呆+成熟剂组(2g/kg)	19.14±2.89 Δ	4.17±2.18 $\Delta\Delta$	161.61±63.71 Δ	1.54±0.24 $\Delta\Delta$
异常黑胆质型痴呆+成熟剂组(4g/kg)	16.16±2.65 $\Delta\Delta$	3.7±2.25 $\Delta\Delta$	170.16±73.56 Δ	1.69±0.64 $\Delta\Delta$
异常黑胆质型痴呆+成熟剂组(8g/kg)	15.14±2.73 $\Delta\Delta$	3.11±2.10 $\Delta\Delta$	211.86±81.42 $\Delta\Delta$	1.09±0.70 $\Delta\Delta$

注:与正常对照组相比 ** $P<0.01$;与痴呆组相比 # $P<0.01$;与异常黑胆质型痴呆组相比 $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

Notes: Compared with the normal control group, ** $P<0.01$; Compared with the Alzheimer's disease group # $P<0.01$; Compared with the Alzheimer's disease with abnormal savda group, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$.

2.2.2 各组大鼠 Morris 水迷宫定位航行试验逃避潜伏期结果比较

模型不同时间点之间均有显著性差异,潜伏期呈下降趋势。痴呆组和异常黑胆质证 AD 组找到平台的时间均明显长于空白对照组,痴呆组第 4 天最明显 ($P<0.01$);与正常对照组比较,异常黑胆质证 AD 组的潜伏期长,每个时间点都有差异

($P<0.01$)。第 1 天和第 2 天异常黑胆质证 AD 组的潜伏期较痴呆组长;异常黑胆质证 AD 组较异常黑胆质组明显延长。第 1、2 天异常黑胆质组与空白对照组寻找平台的时间差异不明显,但第 3、4 天异常黑胆质组与空白对照组寻找平台的时间差异明显。不同剂量异常黑胆质成熟剂干预治疗异常黑胆质证 AD 组潜伏期较异常黑胆质证 AD 组降低明显,随着时间的推移潜伏期缩短,并与空白对照组相比无明显差异。见表 4。

表 4 各组大鼠 Morris 水迷宫定位航行试验不同时间水迷宫潜伏期比较 ($\bar{x}\pm SD$)
Table 4 Water maze incubation period of all group's Morris water maze test

分组	潜伏期/s			
	1d	2d	3d	4d
正常对照组	56.97±6.36	42.11±5.98	30.66±5.01	14.70±1.66
痴呆组	74.67±7.51*	47.55±6.29	51.92±5.87*	75.3±6.54**
异常黑胆质组	47.25±6.23	36.18±5.69	49.09±5.96*	49.60±6.15**
异常黑胆质型痴呆组	86.56±8.32**	84.21±9.47**	77.13±8.24**	78.30±6.54**
异常黑胆质型痴呆+成熟剂组(2g/kg)	50.20±7.20 $\Delta\Delta$ #	36.84±6.51 Δ #	30.04±5.60 $\Delta\Delta$	18.96±3.53 $\Delta\Delta$
异常黑胆质型痴呆+成熟剂组(4g/kg)	57.59±6.58 $\Delta\Delta$ #	20.96±3.68 $\Delta\Delta$ #	31.38±4.88 $\Delta\Delta$	14.98±1.51 $\Delta\Delta$
异常黑胆质型痴呆+成熟剂组(8g/kg)	50.72±7.13 $\Delta\Delta$ #	15.38±2.48 $\Delta\Delta$ #	11.79±2.25 $\Delta\Delta$ #	9.669±1.44 $\Delta\Delta$

注:与正常对照组相比 * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与痴呆组相比 # $P<0.01$;与异常黑胆质型痴呆组相比 $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

Notes: Compared with the normal control group * $P<0.05$, ** $P<0.01$; Compared with the Alzheimer's disease group # $P<0.01$; Compared with the Alzheimer's disease with abnormal savda group $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$.

2.2.3 各组大鼠 Morris 水迷宫空间探索试验经过有效区域次数结果比较

每组大鼠不同时间点之间均有显著性差异,经过有效区

域次数呈下降趋势。痴呆组和异常黑胆质证 AD 组经过有效区域次数明显少于空白对照组 ($P<0.01$)。异常黑胆质证 AD 组经过有效区域次数较痴呆组明显减少 ($P<0.01$);异常黑胆

质证 AD 组较异常黑胆质组次数减少 ($P < 0.01$)。不同剂量异常黑胆质成熟剂干预治疗异常黑胆质证 AD 组经过有效区域次数较异常黑胆质证 AD 组明显增加 ($P < 0.01$), 与空白对照组相比无明显差异。见表 5。

表 5 空间探索试验经过有效区域次数结果比较 ($\bar{x} \pm SD$)
 Table 5 Number of times of passing effective area on space exploration test

分组	经过有效区域次数
正常对照组	6.08±1.22
痴呆组	2.50±0.85**
异常黑胆质组	3.56±0.47**
异常黑胆质型痴呆组	1.92±0.64***
异常黑胆质型痴呆+成熟剂组(2g/kg)	7.14±1.78 $\Delta\Delta\#$
异常黑胆质型痴呆+成熟剂组(4g/kg)	9.38±1.71 $\Delta\Delta\#$
异常黑胆质型痴呆+成熟剂组(8g/kg)	7.80±1.69 $\Delta\Delta\#$

注:与正常对照组相比 ** $P < 0.01$;与痴呆组相比 # $P < 0.01$;与异常黑胆质型痴呆组相比 $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

Notes: Compared with the normal control group, ** $P < 0.01$; Compared with the Alzheimer's disease group # $P < 0.01$; Compared with the Alzheimer's disease with abnormal savda group, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

3 讨论

维医认为体液是人体生命活动过程中的基本物质,整个人体及其各组织器官都具有血液质、黏液质、胆液质、黑胆质 4 种体液。4 种体液在质和量上的动态平衡是人体进行正常生命活动和保持健康的先决条件。维吾尔医学认为黑胆质体液参与人体感觉、思维和记忆等活动。当机体受到较长时间的内外不良因素(如饮食、环境、精神因素等)的影响时,体液将失去自然状态和功能,在质或/和量上发生改变,从而产生对人体有害的异常体液。异常体液根据属性的不同可分为异常血液质、异常黏液质、异常胆液质和异常黑胆质。异常黑胆质体液属性干寒,份量重,质地稠,作为病理产物或/和致病因素在大脑(支配器官)沉淀,易在神经中形成阻塞,从不同途径和/或不同程度上影响破坏神经组织,影响细胞的正常生理功能,继而引起相应的神经功能不良及 AD 等神经退行性疾病,如智能减退、健忘、语言颠倒、失语、神情呆滞等严重症状。

维医认为,年迈者易被“异常黑胆质”困扰,异常黑胆质与 AD 的发生、发展关系最为密切,是 AD 等老年病的病生基础和重要特征,能准确全面地反映 AD 的本质。异常黑胆质作为 AD 发病的重要病理基础推动了 AD 的发生发展。本文认为 β -淀粉样蛋白毒性作用所导致的老年性痴呆发病机制的研究方法和维医异常黑胆质论具有趋同性;另外,老年性痴呆的 β -淀粉样蛋白沉积、神经纤维缠结等主要病理改变与维

医致病物质异常黑胆质在大脑“沉淀”→“影响脑组织气质”→“神经阻滞”→导致老年痴呆的病机有类似之处^[2]。维医防治痴呆症等复杂性疾病的主要治疗则多为异常黑胆质成熟剂疗法。此疗法以异常黑胆质成熟剂为主,疗效显著,在维医防治 AD 中起重要作用,是维医体液论辨证论治思想的集中体现。AD 是发生于老年期的神经系统变性疾病,老年斑(SP)是 AD 患者脑中的重要病理改变之一, $A\beta$ 又是 SP 的核心成分^[3-4]。目前研究认为,AD 发病原因是大脑皮层及脑区细胞间隙的 $A\beta$ 通过多种途径引发促进神经元细胞凋亡和细胞内多聚 tau 蛋白沉积^[5]。因此,本文痴呆模型的建立方法是通过在大鼠的海马内立体定向注射聚合态的 $A\beta$ 实现。

证病结合模型的建立是继承、发展维医以及实现维医现代化的基础,是维西医结合研究的重要环节,对深层次探讨维西医理论的内在联系具有重要意义。目前在方剂疗效的实验研究中,动物模型多数为模拟现代医学发病原理进行复制的模型^[6-8]。此类模型证候所属难以确定,而维医诊治的基本思想是辨证论治,因此维药复方的特色及优势在动物实验中很难得到体现和发挥,因此建立病证结合动物模型是中、维药复方研究的必要途径。病证结合模型既辨病又辨证,取维、西医之所长,使维医辨证论治思想与现代医学疾病诊断标准相结合,更符合临床实际,保留了维医传统理论体系的精髓。因此在维、西医结合研究中涉及病证结合动物模型,将对临床更具有指导意义,同时对揭示维医学证的本质及加深对西医学特定疾病的认识也有一定价值。

学习是神经系统接受环境的变化获得新行为习惯的过程,记忆是学习后经验的储存和保持^[9]。大量资料显示,AD 患者在病理改变基础上出现学习记忆障碍。本文痴呆组与异常黑胆质证 AD 组均表现为学习记忆能力低于空白对照组,恰恰验证了这一机制^[9-11]。异常黑胆质证痴呆病证结合组在水迷宫测试中学习记忆成绩表现比痴呆组略低,有统计学差异,推测可能与异常黑胆质证组整体状态差,体力下降有关。异常黑胆质证 AD 组+异常黑胆质成熟剂(ASMz)组的行为学测试结果明显高于异常黑胆质型痴呆病证结合组,与空白对照组相比有明显差异,提示 ASMz 方药对实验性异常黑胆质痴呆大鼠的学习记忆障碍起到改善作用。本文研究结果还显示,异常黑胆质型痴呆病证结合大鼠出现饮水量增加、饮水量增加和体重减轻等生物表征,ASMz 方药治疗后阴虚表现明显好转,更加肯定了 ASMz 方药对异常黑胆质型痴呆的治疗效果。

本文的异常黑胆质证 AD 大鼠模型为维医体液论和痴呆的基础研究提供了既辨病又辨证的动物模型。异常黑胆质证 AD 组大鼠和单纯痴呆组大鼠在学习行为上均下降,与正常组相比,异常黑胆质证组大鼠学习行为下降更为明显 ($P < 0.05$)。而异常黑胆质证 AD 大鼠还有异常黑胆质证的生物表征。用异常黑胆质成熟剂方药治疗后可见,异常黑胆质证 AD 大鼠不仅学习记忆能力得到明显改善,异常黑胆质证的生物

表征也得到改善,进一步肯定了异常黑胆质证方药异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质型痴呆大鼠模型的治疗效果,并呈现剂量依赖性。

4 结论

本文建立了异常黑胆质证痴呆大鼠的证病结合模型,观察了证、病、证病结合模型在体征和行为学方面的变化。发现异常黑胆质成熟剂对异常黑胆质型痴呆大鼠的异常黑胆质生物表征及学习记忆有一定的改善作用。

参考文献 (References)

- [1] 哈木拉提·吾甫尔. 维吾尔医气质、体液论及其现代研究 [M]. 乌鲁木齐: 新疆科学技术出版社, 2003: 34-38.
Upur Halmurat. Theory of mizaj and hilit in Uighur medicine and modern study[M]. Urumqi: Xinjiang Science and Technology Press, 2003: 34-38.
- [2] 冯荣芳, 冯亚青, 吕佩源. 阿尔茨海默病动物模型研究进展[J]. 脑与神经疾病杂志, 2008, 16(6): 724-726.
Feng Rongfang, Feng Yaqing, Lü Peiyuan. *Brain and Nervous Diseases*, 2008, 16(6): 724-726.
- [3] Alkam T, Nitta A, Mizoguchi H, et al. A natural scavenger of peroxynitrites, rosmarinic acid, protects against impairment of memory induced by Ap25-35[J]. *Behavioural Brain Research*, 2007, 31(18): 139-145.
- [4] Yamada K, Uchida S, Takahashi S, et al. Effects of trans-2, 4-dimethoxystibene against the neurotoxicity induced by Ap25-35 both in

- vitro and in Vivo[J]. *Brain Research*, 2010, 21(13): 176-186.
- [5] 王世卿, 邹丽波. 复方益脑丸对侧脑室注射 A β 25-35 所致学习记忆障碍的影响[J]. 辽东学院学报: 自然科学版, 2008, 15(1): 13-16.
Wang Shiqing, Zou Libo. *Journal of Liaodong College: Natural Science Edition*, 2008, 15(1): 13-16.
 - [6] Kang S Y, Lee K Y, Koo K A, et al. ESP-102, a standardized combined extract of *Angelica gigas*, *Saururus chinensis* and *Schizandra chinensis*, significantly improved scopolamine-induced memory impairment in mice [J]. *Life Sciences*, 2005, 14(6): 1691-1705.
 - [7] Li L, Xu B Z, Zhu Y, et al. DHEA prevents Ap25-35-impaired survival of newborn neurons in the dentate gyrus through a modulation of PI3K-Akt-mTOR signaling[J]. *Neuropharmacology*, 2010, 29(5): 323-333.
 - [8] Kumar A, Naidu P S, Seghal N, et al. Neuroprotective effects of resveratrol against intracerebroventricular colchicine-induced cognitive impairment and oxidative stress in rats [J]. *Pharmacology*, 2007, 79(1): 17-26.
 - [9] Zafrilla P, M ulero J, Xandri J M, et al. Oxidative stress in Alzheimer patients in different stages of the disease [J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2006, 13(9): 1075.
 - [10] Uabundita N, Wattanathomb J, Mucimapura S, et al. Cognitive enhancement and neuroprotective effects of *Bacopa monnieri* in Alzheimer's disease model [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2010, 26(7): 26-31.
 - [11] Kim M J, Lee J, Seong A R, et al. Neuroprotective effects of *Eriobotrya japonica* against b-amyloid-induced oxidative stress and memory impairment[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2011, 14(9): 780-784.

(责任编辑 安莹, 吴晓丽)

·学术动态·

“第六届全国水力学及水利信息学大会”征文

第六届全国水力学及水利信息学大会恰逢第三十五届国际水利与环境工程学会世界大会于2013年9月在成都市召开,大会由IAHR中国分会、水力学专委会和水工水力学专委会主办。

摘要截稿日期:2012年12月15日。

征稿范围:工程水力学;环境与生态水力学;水利信息学的新进展;河口、海岸及海洋工程与极端事件应对。

联系电话:13811722697, 010-68781126。

电子邮箱:qssd2012@vip.163.com。

大会网站:<http://www.difut.cn/clientys1/clientys1.asp?conference=C10010>。