

针刺对快速老化痴呆模型小白鼠行为学影响的实验研究

韩景献* 李平* 刘庆忠* 王舒* 赵俊宏*

赵立荣* 来丽萍* 杨增瑞* 指导:石学敏*

摘要 本研究采用老化度评分、十字高架迷路实验、穿梭箱实验等行为学实验方法,在对快速老化痴呆模型小白鼠(SAM-P/8)行为学特征进行系统观察的基础上,重点研究了醒脑开窍针法对其行为学异常改变的影响。结果表明: SAM-P/8 具有明显的脑老化行为学特征,处于智能低下状态,是研究老年痴呆比较理想的自然发病模型。醒脑开窍针法的作用主要表现为:延缓衰老,改善低恐怖不安状态,提高学习及记忆能力。

主题词 痴呆,老年性/针灸疗法 行为,动物

行为学实验是专门研究动物行为学变化的科学实验方法,通常是研究神经、精神及心理变化的基础,在基础研究中具有十分重要的意义。老年痴呆是伴随老化而出现的老年常见病,目前仍缺乏有效的防治措施。SAM-P/8 小白鼠具有与老年痴呆十分相似的外在表现和诸多病理改变,是研究老年痴呆比较理想的自然发病模型^[1]。本研究以从日本引进、我院繁殖饲养的快速老化痴呆模型小白鼠 SAM-P/8 为实验动物,以醒脑开窍针法为处理因素,观察针刺对 SAM-P/8 行为学改变的影响。

1 材料与方法

1.1 动物及分组:选择本院繁殖饲养的 8 月龄 SAM-P/8 小白鼠 60 只,体重 19~23g,随机分为醒脑开窍针刺组、非穴位针刺组和空白对照组,分别简称为 P/8 醒脑组、P/8 非穴组及 P/8 对照组,每组 20 只,雌雄各半。另外选择 8 月龄正常老化小白鼠 SAM-R/1 20 只,体重 19~24g,雌雄各半,作为正常老化对照组。

1.2 穴位选择及针刺方法:根据中国针灸学会实验针灸研究会制定的“动物针灸穴位图谱”,醒脑组选取人中穴及双侧内关穴,人中穴行雀啄手法 10 次以醒元神,内关穴用捻转泻法 20 秒以安心神,两穴合用以醒脑开窍。非穴组取双侧肋下两个固定非穴位点,作为对照刺激点,每穴用平补平泻捻转手法各 20 秒。

1.3 实验内容及方法:

1.3.1 老化度评分:采用日本京都大学细川昌则教授制定的老化度评分标准^[2],将外在形体及行为的老化改变从反应性、被动性逃避反应、皮毛光泽、皮毛粗糙程度、脱毛程度、皮肤溃疡、眼周损害、角膜混浊、角膜溃疡、白内障、脊柱后凸等 11 项进行观察,再根据程度不同,将每项指标划分为 3~5 级不等,标定分值。根据这个统一的评分标准,客观地给动物评分,积分越高则老化程度越高。

1.3.2 十字高架迷路实验:采用宫本政臣的方法^[3]。高架为一高 60cm 具有四臂的十字架,其中两臂有屏壁,另两臂无屏壁。动物在屏壁处产生安全感,无屏壁处产生恐惧不安感。实验时,先将动物单笼置于安静的暗箱中 1 小时,然后将动物置于十字架的中心处,测定 5 分钟内进入无屏壁臂(危险区)的次数、时间及距离,以反映其产生恐惧不安状态的程度,检查其对危险与安全的识别能力。

1.3.3 穿梭箱实验:采用国产 CTCI 型穿梭式条件反射测试仪,在暗室中进行。测试前,先将动物置于测试箱中自由活动 5 分钟以熟悉环境。然后每只动物连续观察 30 次“亮灯—间隔 3 秒—电击—逃避至对侧箱”的过程,电脑自动记录条件反射次数(即主动回避电击次数)、非条件反射潜伏期等参数,以评价动物的学习记忆能力。

1.4 实验步骤:实验前对各组动物统一进行老化度评分,然后将动物单笼置于暗箱中,1 小时后取出,在 24±2℃ 恒温、150 勒克斯照度下,依次做活动度实验、十字高架迷路实验,在暗室中进行穿梭箱实验。所得结果为实验前数据。

P/8 醒脑组、P/8 非穴组连续每日针刺 1 次,共持续 4 周。同时, P/8 对照组和 R/1 对照组连续每天进行与针刺组相同程度的捉抓。4 周后,再次进行上述老化度评定及行为学实验,所得结果为实验后数据。全部实验数据均应用方差分析方法进行统计学处理。

2 结果

2.1 老化度评分:见表 1。实验前, P/8 三组比较差异无显著性,说明处于同一老化水平,而 P/8 三组合计与

* 天津医学院第一附属医院老年病研究室,天津南开区鞍山西道 314 号(300193)

收稿日期:1997-04-17;修回日期:1997-08-07

表1 各组动物老化度评分结果比较(分, $\bar{X} \pm S$)

组 别	实验前	实验后
R/1 对照组	2.11±0.81(20)	2.74±1.15(19)
P/8 醒脑组	4.85±0.88(20)	4.75±0.92(20)
P/8 非穴组	4.65±0.61(20)	5.18±0.64(17) Δ^*
P/8 对照组	4.87±0.74(20)	5.40±0.51(15) Δ^*
三组 P/8 实验前	4.77±0.73(60) *	

注:括号内为动物只数,下同,与 R/1 比较, $^* P < 0.01$,自身前后比较, $\Delta P < 0.05$

表2 各组动物进入危险区次数比较(次, $\bar{X} \pm S$)

组 别	实验前	实验后
R/1 对照组	1.11±0.46(20)	1.05±0.62(19)
P/8 醒脑组	2.30±1.03(20)	1.40±0.75(20) Δ
P/8 非穴组	2.18±1.01(20)	2.70±0.99(17) *
P/8 对照组	2.33±0.98(20)	2.47±0.83(15) *
三组 P/8 实验前	2.27±0.99(60) *	

* 与 R/1 对照组比较 $P < 0.01$; Δ 自身前后比较 $P < 0.01$

R/1 正常对照组比较老化度明显升高,差异有显著性($P < 0.01$),说明 8 月龄 SAM-P/8 较同月龄 R/1 明显处于老化状态。P/8 对照组、P/8 非穴组实验前后自身比较差异有显著性($P < 0.05$),而 P/8 醒脑组、R/1

正常对照组实验前后自身比较差异无显著性($P > 0.05$),说明 SAM-R/1 在 1 个月时间内老化不明显,而 SAM-P/8 则进一步老化,醒脑开窍可延缓 SAM-P/8 的衰老速度。

2.2 十字高架迷路实验:见表 2~3。三组 P/8 实验前与 R/1 比较,其进入危险区的次数、时间及距离均明显增加,差异有显著性($P < 0.01$),说明 SAM-P/8 处于痴呆所表现的低恐怖不安状态。实验后 P/8 醒脑组与 P/8 对照组比较,醒脑组动物进入危险区的次数、时间及距离均明显缩减($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);P/8 醒脑组较 P/8 非穴组动物进入危险区的次数、时间及距离亦明显缩减($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);P/8 醒脑组实验前后自身对照结果表明,针刺后动物进入危险区的次数、时间及距离并未随 1 个月的增龄而延长,而是较实验前明显缩短($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);实验后 P/8 醒脑组与 R/1 对照组比较,除总时间一项指标仍长于 R/1($P < 0.01$)外,在次数及距离上,两者未见有统计学意义的差异。以上结果说明:醒脑开窍针刺法明显改善了 SAM-P/8 的低恐怖不安状态。P/8 非穴组与 P/8 对照组实验后比较无差异,且实验后动物进入危险区的次数、时间、距离仍在继续延长,其中时间及距离的差异有极显著性($P < 0.01$)。说明非穴位针刺没有改善 SAM-P/8 低恐怖不安状态的作用。

2.3 穿梭箱实验结果:见表 4。实验前, SAM-P/8 条

表3 各组动物进入危险区的时间、距离比较($\bar{X} \pm S$)

组 别	时间(S)		距离(cm)	
	实验前	实验后	实验前	实验后
R/1 对照组	9.58±3.32(20)	9.63±5.19(19)	7.95±2.66(20)	8.16±4.83(19)
P/8 醒脑组	27.90±6.95(20)	19.75±10.82(20) $^*\Delta$	20.70±9.23(20)	13.20±3.65(20) Δ
P/8 非穴组	26.06±5.51(20)	40.82±18.34(17) $^*\Delta\Delta$	21.24±7.75(20)	32.06±16.13(17) $^*\Delta\Delta$
P/8 对照组	29.27±10.65(20)	34.67±13.54(15) *	22.67±9.72(20)	32.40±12.71(15) $^*\Delta$
三组 P/8 实验前	27.69±7.77(60)		21.40±8.73(60)	

* 与 R/1 对照组比较 $P < 0.01$;自身前后比较 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表4 各组动物条件反射次数及非条件反射潜伏期结果比较($\bar{X} \pm S$)

组 别	条件反射次数(次)		非条件反射潜伏期(S)	
	实验前	实验后	实验前	实验后
R/1 对照组	2.05±0.99(20)	2.53±1.43(19)	5.6±1.1(20)	4.0±1.2(19) $\Delta\Delta$
P/8 醒脑组	0.90±0.83(20)	2.85±1.39(20) $\Delta\Delta$	7.8±1.9(20)	3.4±0.9(20) $\Delta\Delta$
P/8 非穴组	0.84±0.69(20)	0.88±0.78(17) *	7.8±1.3(20)	5.7±1.7(17) $^*\Delta\Delta$
P/8 对照组	0.94±0.94(20)	0.93±0.88(15) *	7.4±1.9(20)	6.1±1.7(15) $^*\Delta$
三组 P/8 实验前	0.90±0.81(60) *		7.7±1.8(60) *	

* 与 R/1 对照组比较 $P < 0.01$;自身前后比较 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

件反射次数、非条件反射潜伏期时期与 R/1 比较,差异均有显著性($P < 0.01$),说明 SAM-P/8 学习、记忆及反应能力下降。

实验后,R/1 对照组非条件反射潜伏期较实验前明显缩短($P < 0.01$),P/8 对照组亦较实验前缩短($P < 0.05$),说明 SAM-P/8 可能仍具有一定的保持记忆的能力,但较正常鼠减弱。实验后,P/8 醒脑组两项指标与实验前自身比较均有明显差异($P < 0.01$),与同品系对照组及非穴组比较也有明显差异($P < 0.01$),而与 R/1 正常对照组比较已无统计学意义上的差异,说明醒脑开窍针刺法增强了 SAM-P/8 保持记忆的能力,也即具有记忆保持功能。

3 讨论

本次实验结果显示,SAM-P/8 具有明显的老化特征,处于智能低下状态,是快速老化的以学习、记忆障碍为特征的自然发病模型。醒脑开窍针刺法对 SAM-P/8 的行为异常改变具有多方面、综合的改善作用,主要表现在以下几个方面。

3.1 延缓衰老:老化度实验结果表明,P/8 醒脑组及 R/1 正常对照组实验前后自身对照比较差异均无显著性,即没有伴随 1 个月的加龄继续老化;P/8 对照组及 P/8 非穴组实验后均较实验前进一步老化,老化度评分差异显著。说明在两个品系中,SAM-P/8 较 SAM-R/1 老化速度快,即所谓快速老化,醒脑开窍针刺法可延缓衰老,而非穴位针刺无此作用。

3.2 改善低恐怖不安状态:十字高架迷路实验结果表明,P/8 醒脑组无论是与该品系对照组比较,还是实验

前后自身比较,均有明显改善,而且较非穴组动物进入危险区的次数及距离亦显著缩减。表明醒脑开窍针刺法可明显改善 SAM-P/8 的低恐怖不安状态,且显著优于非穴位针刺方法。P/8 非穴组与同品系对照组比较无明显变化,实验后动物进入危险区的次数、时间、距离仍在继续延长。说明非穴位针刺对 SAM-P/8 的低恐怖状态无明显作用。

3.3 提高学习、记忆能力:穿梭箱实验结果显示,P/8 醒脑组实验后条件反射次数、非条件反射潜伏期,无论是与同品系对照组比较,还是与实验前自身比较都有明显改善,与非穴组比较也有显著差异,而非穴组与同品系对照组比较无明显变化。表明醒脑开窍针刺法能明显提高 SAM-P/8 的学习和记忆能力,并具有保持记忆的作用,且显著优于非穴位针刺方法。

关于该针法的作用机理,我们其他相关的研究提示,自由基引发的脂质过氧化损伤和兴奋性氨基酸(EAAS)代谢亢进所产生的神经毒性作用在 SAM-P/8 出现快速老化及认知功能障碍的病理过程中起着重要作用,而醒脑开窍针刺法可提高 SAM-P/8 脑组织及血液自由基清除能力,并对脑 EAAS 递质代谢具有明显的调节作用。

4 参考文献

- 1 韩景献.快速老化模型小白鼠(SAM)的老化诸特征.实验动物科学与管理 1995,12(4):21.
- 2 细川昌则.“老化度评分标准”作为生物学指标的意义.临床病理 1989,38(5):539.
- 3 宫本政臣.SAM-P/8 学习记忆障碍机理探讨.第九回老化促进モデルマウス(SAM)研究协议会论文抄录集.

上海清华科技函授学院 高等中西医函授面向全国招生

1. 中医和中西医结合专业:本专业选用全国高等院校教材,与自学考试紧密配合。各科均由专业教授辅导教学。参加中医专业高等中医自学考试及格者,国家承认其大专学历。2. 针灸推拿骨伤专业:教材博采众家手法技巧,医理精深,价值极高;五百幅精彩插图,静中有动,将各种手法描绘得一目了然,使您易懂易学便于使用。3. 性医学与不孕症和皮肤病专科:学习国内外性医学与皮肤病新知识精华,皮肤、性病的诊断与防治。并以我国第一部彩色性病图谱指导临床和教学。详见简章,邮汇 5 元即寄。地址:200085 上海 085-314 信箱上海市清华科技函授学院,联系人:张敬,电话:021-58554512。(广告编号:9804-17)

石家庄市针灸推拿气功医师学校招生

石家庄市针灸推拿气功医师学校是石家庄市郊区工农教育委员会办公室、石家庄市卫生局批准培训针灸、推拿、气功医师的机构,面向全国招生,性别、年龄、学历、人数不限,随报随学,设全国统编大专教材中的综合课及专业课,专家教授执教,全学、专修任选,学期 1~6 个月,学习期满,经考核成绩及格,颁发石家庄市教育委员会结业证书和石家庄市卫生局职称证书。1 个月班学、宿费 300 元,6 个月班学、宿、实习费 1000 元。食、住、学习、实习、卫生等条件好,收费低。联系人:杨德义,电话:0311-7027107,联系地址:河北省石家庄市自强路 58 号中院,邮编:050051。欢迎咨询、学习。(广告编号:9804-18)

基层中医防治常见病疑难病提高班常年招生

中国中医研究院基础理论研究所中医学校拟在江西省九江市培训基地举办“基层中医防治常见病疑难病提高班”讲座。由中国中医研究院教授主讲,以《基层中医必读大系》为教材,凡在基层从事临床、医疗工作的人员均可报名。优秀学员论文将选登在《中国中医基础医学杂志》上。每期 2 周,每班学员 40 名,额满开班,学费 288 元(不含书本费、论文审稿费),交通食宿自理,结业颁发带钢印证书。

报名地址:(1)北京东直门内北新仓 18 号中国中医研究院基础理论研究所中医学校,邮编:100700,电话:(010)64014308,64076068,联系人:杨医生、李医生;(2)江西九江市安居工程滨河小区 39 幢中研九中医脑病门诊部,邮政编码:332000,电话:(0792)8121616,联系人:郭政权、刘世杰。(广告编号:9804-19)

• 征 稿 •

《中医杂志》自 1998 年起,开辟“病例讨论”新栏目,特征稿如下:

(1)近年在病房里曾经讨论过的有西医明确诊断的病例;(2)病历记录完整;(3)在会诊时突出中医辨证施治的讨论(可以有不同看法),对提高读者临床辨证水平有一定启迪;(4)讨论中决定所用的治疗方法结果如何。最好前后都有检验等检查指标对比;(5)附有单位证明。

来稿请寄北京市东直门内北新仓 18 号中医杂志社 9 号编辑收,邮政编码:100700。

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

An Assessment on Cerebral Hemorrhage Treated by Injection of Radix Acanthopanax Senticosi

Wu Yuezhou, Cai Hong, Yu Na, et al.

Thirty cases of cerebral hemorrhage were treated by regular therapy plus hemotherapy with ultraviolet radiation as control, with another 30 such cases treated by the same method plus injection of Radix A. Senticosi. Results showed that the marked effect of treatment group was 96.7% and total effective rate 100%, while that of the control group were 60.0% and 83.3% respectively, ($P < 0.01$), the former being obviously superior to the latter. This demonstrated that the herbal injection can be applied not only for cerebral infarction, but also for cerebral hemorrhage with a bleeding amount below 30 ml.

Authors' address: Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi Guizhou Province 563003

Key words: Cerebral hemorrhage/TCM therapy Radix A. Senticosi/therapeutic application

(Original article on page 213)

Influence of Treatment of Nephropathy by Integrated Medicine on Growth and Sex Development

Jiang Shu'ai, Yu Jianer

Fifty cases of nephrosis in children were treated by combined use of the methods of nourishing — yin — decreasing — fire, invigorating — Qi — benefiting — kidney, and activating — circulation — removing — stasis and hormone — immune depressor. The patients' body height, exams of scdondary sex characters were examined at the OPD and follow — up at home, and the age of their first appearance of seminal emission or menstruation, the bone — age measurement of left wrist bone by X — ray film and were compared with another 31 cases of children treated by the same remedy but without TCM therapies. The retardation of sexual development in the treatment group was greatly decreased.

Authors' address: District People's Hospital, Shangyao, Jiangxi Province 334000

Key words: nephrosis/therapy by integrated Chinese and Western medicine

(Original article on page 215)

Effect of Buzhongyiqi Decoction on Temperature in Animal with Fever due to Deficiency of Qi

Zhang Liping

When exploring the theory of removal of heat by herbs of sweet — warm nature, by applying the way of thinking that the "heat" removed by this way is caused by "deficient Qi complicated with evil pathogens", a rabbit model of fever caused by "evil pathogens with deficient Qi was established. The dynamic changes of the temperature, manifestations were used as indices to observe the antipyretic effects of Buzhongyiqi decoction, a representative recipe of such treating principle, and its individual ingredients. Result revealed that the whole recipe yielded the best antipyretic effect in this study.

Authors' address: Beijing University of TCM, Beijing 100029

Key words: fever/TCM therapy Buzhongyiqi Decoction/therapeutic application

(Original article on page 236)

Experimental Study of Effect of Acupuncture on Behaviors of Mice Model of Rapid Senilized Dementia

Han Jingxian, Li Ping, Liu Qingzhong, et al.

By adopting scoring method on the degree of senilization and methods of high cross frame labyrinthine experiment and shuttle box on the basis of systematic observation on behavior characteristics of rapid senilized dementia in SAM — P/8 model, the effect of acupuncture method for wakening the consciousness and opening of orifices was observed. Results showed SAM — P/8 revealed apparent senilized characteristics of brain, being in a low intelligent condition, which is a rather ideal model for the study of natural dementia in the elderly. The acupuncture methods revealed an action of delaying senility process, improving the condition of frightening and increasing the ability of learning and memory.

Authors' address: First Hospital Affiliated to Tianjin College of TCM, Tianjin 300193

Key words: Dementia, senile/acupuncture therapy behavior, animal

(Original article on page 239)