

电针对血管性痴呆大鼠学习记忆行为及 脑乙酰胆碱酯酶的影响

莫飞智¹ 李建强² 雷立屏³ 陈朝晖⁴ 赖新生⁴

摘要 为了探讨电针对血管性痴呆(VD)大鼠的疗效及乙酰胆碱酯酶(Acetylcholinesterase, AChE)的影响,将大鼠制成肾性高血压(RHR)后再造脑反复缺血拟 VD 的大鼠 30 只,随机分为模型组、电针组和药物组(用氢化麦角碱, DHET)各 10 只,共治疗 28 天。治疗后均以水迷宫检测学习记忆行为情况,并检测脑 AChE 的含量。结果模型组水迷宫潜伏期明显长于电针组、药物组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),药物组长于电针组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。在海马、纹状体,电针组和药物组的 AChE 含量显著高于模型组,而电针组又高于药物组($P < 0.05$),说明电针能改善 VD 大鼠学习记忆能力,提高脑 AChE 的含量并使之重新分布,其作用优于 DHET。

主题词 阿尔茨海默病/针灸疗法 乙酰胆碱酯酶/针灸效应 记忆/针灸效应

血管性痴呆(Vascular dementia, VD)患者常伴有高血压、动脉硬化、心脏病等,其中高血压已证实为 VD 的独立高危因素,控制高血压已成为 VD 防治的重要环节。痴呆多由脑反复缺血引起海马、皮层等结构的不可逆损伤所致。我们将大鼠制成肾血管性高血压(RHR)后再造成脑反复缺血拟 VD 的动物模型,并探讨电针对 VD 大鼠的疗效及脑匀浆乙酰胆碱酯酶(AChE)的作用,为临床上探索 VD 髓海不足的病机、治法^[1]及疗效提供学习记忆行为学和 AChE 变化依据,为深入研究 VD 的病机提供基础参考数据。

1 材料与方法

1.1 实验动物:选用 2~3 月 80~120g 的雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠 88 只,由本校实验动物中心提供。

1.2 环形银夹:由中山医科大学神经科提供,银丝直径为 0.5mm,环部内径 0.3mm。血压仪:用湖南医科大学生产的 HX-Ⅱ型小动物血压测量器。

1.3 Morris 水迷宫:为一圆形水池,直径为 130cm,深 50cm,水深 30cm,水温 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 。随意将水池等分为 4 个象限,任意在某一象限中央放置一平台,平台为

无色透明的玻璃组成,直径 12cm,高 29cm,水面高于平台 1cm。水池周围的参照物保持不变。

1.4 造 RHR 模型:(1)每只大鼠于造模前均检测尾动脉血压,连续 3 次,取平均值作为收缩压,术前血压为 $14.07 \pm 1.16\text{kPa}$ 。(2)在 88 只大鼠中随机取出 12 只作假手术组(后死伤各 1 只剔除),其余 76 只按文献[2]方法造成 RHR 模型。假手术组仅开腹暴露双肾后即关腹。两组术后腹腔注射青霉素以防感染。(3)分别于造模后第 7、14、28、42 天测血压。(4)于造模后第 36~42 天进行定位航行试验(Place navigation test)^[3,4],每天测 4 次,取其平均值,连续测 7 天。

1.5 造 VD 模型:各 RHR 鼠于术后 28 天血压达 $20.98 \pm 1.66\text{kPa}$,42 天达 $22.29 \pm 1.30\text{kPa}$ 。在存活的 62 只 RHR 鼠中随机取 12 只作 RHR 假缺血组(后死 2 只),余 50 只于第 43 天造脑缺血再灌注拟 VD 模型。方法:以 10%乌拉坦(1g/kg)腹腔注射麻醉后,将大鼠仰卧固定,沿颈正中剪开皮肤约 8mm,分离两侧颈总动脉及迷走神经,于其下各置 1 条 0 号黑丝线,牵拉丝线两端,提起动脉及神经,以微动脉夹(苏州产)夹持阻断双颈总动脉及迷走神经 10 分钟,取下夹恢复供血 3 分钟,再夹持阻断 10 分钟,最后取下微动脉夹,抽出丝线,缝合切口。假手术组、RHR 假缺血组仅暴露双侧颈总动脉 20 分钟后即关闭缝合。各鼠术后均腹腔注射青霉素以防感染。

1.6 分组:所有 SD 大鼠于 RHR 造模后第 56 天进行定位航行试验,以假手术组游到平台平均时间的 95%上限值为标准,将超出上限值的缺血再灌注 SD 大鼠确定为痴呆大鼠。将入选的 VD 鼠随机分为模型组、电针组和药物组各 10 只,剔除不符合 VD 标准及死亡的大鼠 20 只。

1.7 治疗:于第 57~82 天进行,电针组以 28 号 1 寸毫针于大鼠“百会”、“大椎”穴捻入 0.5 寸,连接 G-6805 电针仪,施以连续波,频率 150Hz,20 分钟后出针。于每天上午 9:00~10:00 电针 1 次,每次 20 分钟,治疗 5 天,停 2 天,4 周共治疗 20 次。药物组将氢化麦角碱(Dihydroergotoxine, DHET, 迈特发公司生产)配成 7.5%浓度,每只灌服 2ml,疗程同电针组。模型组、假手术组、RHR 假缺血组不施任何干预。

基金项目:广东省自然科学基金资助课题实验研究部分(960548)

1 华南师范大学量子电子学研究所,广州市石牌(510631)

2 广东省中医院

3 广州中医药大学

4 广州中医药大学第一附属医院实验中心

收稿日期:2000-03-15

表 1 各组大鼠水迷宫测试结果比较(秒, $\bar{x} \pm s$)

时间	假手术组 (10 只)	RHR 假缺血组 (10 只)	模型组 (10 只)	电针组 (10 只)	药物组 (10 只)
第 36 天	72.63±13.22	59.41±21.02	60.18±25.17	62.77±23.04	56.49±25.27
第 37 天	39.42±22.21	31.77±19.74	46.01±26.48	31.57±17.98	41.64±24.10
第 38 天	35.10±26.31	27.77±28.42	28.10±14.87	35.64±26.00	34.84±17.69
第 39 天	28.01±10.40	21.94±6.61	25.17±16.33	28.68±24.67	25.33±13.81
第 40 天	24.63±20.92	18.43±3.39	25.24±16.95	22.30±15.45	20.43±13.54
第 41 天	21.39±10.29	13.93±3.78	15.46±13.67	14.78±4.50	23.28±22.02
第 42 天	14.20±3.22	12.29±3.42	12.06±5.07	14.00±10.21	13.69±4.72
第 56 天	11.27±3.86	9.04±3.62	39.68±15.10 $\Delta\Delta\Delta$	40.11±16.62 $\Delta\Delta\Delta$	37.01±9.16 $\Delta\Delta\Delta$
第 78 天	15.37±3.04	9.44±3.09*	27.45±12.33 $\Delta\Delta\Delta$	22.21±12.55 Δ	20.60±5.66 Δ
第 79 天	12.07±4.74	7.08±4.71*	25.75±15.12 $\Delta\Delta$	10.93±4.62 $\Delta\Delta\Delta$	17.49±2.87 $\Delta\Delta$
第 80 天	11.10±2.93	8.43±2.59*	27.65±12.21 $\Delta\Delta\Delta$	11.11±3.28 $\Delta\Delta\Delta$	15.47±3.70 $\Delta\Delta\Delta$
第 81 天	7.61±2.76	9.13±5.34	25.54±15.99 $\Delta\Delta$ *	9.47±3.39 $\Delta\Delta\Delta$	14.17±4.44 $\Delta\Delta$ *
第 82 天	7.62±2.31	10.67±4.77	26.00±12.18 $\Delta\Delta$ *	9.57±5.07 $\Delta\Delta\Delta$	14.64±4.42 $\Delta\Delta$ *
第 83 天	80.81±7.07	79.73±5.89	51.55±11.20 $\Delta\Delta\Delta$	77.88±7.36 $\Delta\Delta\Delta$	69.09±11.32 $\Delta\Delta$
第 84 天	4.98±1.50	5.81±1.90	6.11±1.84	5.66±1.42	5.47±1.35

与假手术组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.005$; 与 RHR 假缺血组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$, $\Delta\Delta\Delta P<0.005$; 与模型组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$, $\Delta\Delta\Delta P<0.005$; 与药物组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$, ### $P<0.005$ 。下同

表 2 各组不同脑区 AChE 含量比较(U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	海马	额叶	额叶	纹状体
假手术组	10	697.27±298.07	339.71±135.89	203.83±44.75	257.65±89.02
RHR 假缺血组	10	488.83±275.49	200.44±188.65*	230.14±73.66	221.62±93.27
模型组	10	187.06±56.65*** $\Delta\Delta\Delta$	114.56±41.83**	177.79±56.82	183.38±91.58
电针组	10	482.80±114.43 $\Delta\Delta\Delta$ #	220.88±112.69 $\Delta\Delta$	189.71±53.30	383.97±124.26* $\Delta\Delta\Delta$ #
药物组	10	345.44±71.05* $\Delta\Delta$	208.24±117.60 Δ	181.47±62.85	246.17±108.64

1.8 检测:所有存活的 SD 大鼠于 RHR 造模后 78~82 天进行定位航行试验。第 83 天进行空间探索试验(Spatial probe test)^[3,4],记录在原平台象限游泳时间。第 84 天将平台露出水面 3cm 进行游泳能力测试,记录到达平台的时间。以断髓法处死大鼠,迅速将脑取出,在冰床上操作。分离出右脑,将右脑皮层分离,从额极向后 3mm 分出额叶,枕极向前 3mm、脑正中裂旁开 3mm 分出额叶,分出海马、纹状体,各脑区称湿重,加液(1:20 生理盐水),于冰浴缸中匀浆,离心(3000r/min,10 分钟),恒温浴(37℃,30 分钟),取上清,备检 AChE(按同济医科大学生化室提供试剂及方法)。

1.9 统计学处理:组间比较用 t 检验,以 Excel8.0 进行统计学处理。

2 结果

2.1 各组水迷宫测试结果比较:表 1 示,治疗后电针组、药物组潜伏期较模型组缩短,且越来越明显($P<0.05$ 或 $P<0.005$),电针组较药物组明显缩短($P<0.05$ 或 $P<0.005$)。与 RHR 假缺血组相比,电针组于 78 天明显延长($P<0.05$),而 79~82 天差异不明显($P>0.05$),药物组除 82 天外,都明显长于 RHR 假缺血组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。空间探索试验比较(第 83 天):模型组滞留原平台时间比其它组显著缩短($P<0.01$ 或 $P<0.005$);电针组与假手术组、RHR 假缺血组差异无显著性($P>0.05$);药物组较假手术组和电针

组缩短(P 均 <0.05),但与 RHR 假缺血组差异不明显($P>0.05$)。游泳能力比较(第 84 天):各组差异无显著性($P>0.05$)。

2.2 各组脑匀浆 AChE 含量比较:表 2 示,与假手术组比,RHR 假缺血组在额叶,模型组在海马、额叶,药物组在海马均显著降低;电针组在纹状体高于假术组($P<0.05$)。与 RHR 假缺血组比,模型组在海马、额叶显著低下;除电针组在纹状体显著高于 RHR 假缺血组外,电针组和药物组在其它脑区与 RHR 假缺血组差异无显著性($P>0.05$)。与模型组比,电针组在海马、额叶、纹状体显著高于模型组;药物组在海马、纹状体显著高于模型组。电针组在海马和纹状体又显著高于药物组($P<0.05$)。

3 讨论

中枢胆碱能系统与学习、记忆有极密切的关系,其在痴呆发病机理中的作用逐渐被人们认识。乙酰胆碱(ACh)是由乙酰辅酶 A 和胆碱在胆碱乙酰转移酶(Cholineacetyltransferase,ChAT)作用下进行酶促反应合成的,并由 AChE 所分解变为胆碱和醋酸。AChE 活性在胆碱能神经元内较高,因此其活性可以反映胆碱能神经元的活性^[5]。在早老性痴呆(Alzheimer's disease,AD)患者大脑皮层的 AChE 活性显著下降,主要由神经元变性 AChE 合成减少所致,其脑脊液 AChE 活性随病情发展而下降,AChE 可作为脑萎缩过

程中中枢胆碱能神经异常的指征。

20 世纪 70 年代初期,Deutsch 等发现胆碱能系统与记忆的形成和储存有关,提出了中枢胆碱能突触就是记忆突触的胆碱能假说,强调胆碱能突触是记忆的结构和生理基础。80 年代 Bartus 等提出了老年记忆障碍的胆碱能假说。研究又发现 AD 患者的基底前脑胆碱能系统变性及功能衰退的证据。因对可能增强 ACh 作用的 AChE 抑制剂和胆碱能激动剂用于增强记忆能力或改善老年记忆障碍的研究已广泛开展^[6]。脑反复缺血后,海马、纹状体、丘脑和颞叶皮质等 ACh、ChAT 含量下降^[7],VD 患者脑脊液中 AChE 活性亦明显下降^[8]。根据 ACh 合成反应的质量作用规律,缺血可减少胆碱及乙酰辅酶 A 的供应,缺血使血氧供应下降,进而抑制三羧酸循环,就此而言,脑缺血时 ACh 含量减少主要是原料供应不足,合成减少的结果^[9]。

中医学认为,脑为髓海,其输上在于盖(百会穴),下在风府。大椎为督脉经穴,为手足诸阳之会。痴呆的病机为气血两亏、肝肾不足或气滞血瘀、痰阻脉络而导致气血不能濡养脑髓清窍进而髓海失充所致。针刺百会、大椎可以疏通经络,活血祛瘀化痰,使脑髓得气血之营养而复聪。本实验表明,电针可显著改善复合 VD 大鼠的学习记忆行为,其疗效优于 DHET。模型组学习记忆能力显著低于其它各组,而游泳能力测试与各组无差异,表明其水迷宫潜伏期延长并非由于肌力不足所致。RHR 术后 AChE 在海马、颞叶下降较明显;复合 VD 模型大鼠各脑区均有显著下降,而以海马、颞叶显著;电针和药物均可使低下的 AChE 上升,电针的作用强于药物。其机理可能是,在高血压 VD 模型大鼠中

AChE 极显著下降,其原因可能为脑反复缺血再灌注引起中枢胆碱能神经元受损,脑内学习记忆生化基础海马环路损害所致^[10],进而引起 VD 学习记忆障碍。电针可使脑内 AChE 上升,可能是由于刺激头部穴位,通过调节神经内分泌网络系统,激发了“经气”^[11],促进了脑内 AChE 的合成,使之重新分布相对协调的水平,从而达到填精益髓、提高学习记忆能力的效应。

参考文献

- 1 赖新生,张家维,莫飞智,等.电针治疗血管性痴呆近期疗效分析.中医杂志,1997,38(6):340-343.
- 2 黄如训,曾进胜,苏镇培,等.易卒中型肾血管性高血压大鼠模型.中国神经精神疾病杂志,1991,17(5):257-260.
- 3 杨伯宁,张德兴,檀进发,等.孕期锰染毒对子鼠神经行为的影响.广西医科大学学报,1998,15(2):5-7.
- 4 Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. J Neurosci Methods, 1984, 11(1): 17-60.
- 5 中村重信.神经递质和记忆.日本医学介绍,1987,8(9):395-397.
- 6 韩太真,吴馥梅主编.学习与记忆的神经生物学.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1998:366-405.
- 7 Wiard RP, Dickerson MC, Beek O, et al. Neuroprotective properties of the novel antiepileptic lamotrigine in a gerbil model of global cerebral ischemia. Stroke, 1995, 26(3): 466-472.
- 8 Fredrikson K, Brun A, Gustafson L. Pure Subcortical arteriosclerotic encephalopathy: a clinicopathologic study. Cerebro-vasc Dis, 1992, 2: 82-86.
- 9 邢宏义,王才源,关新民.脑缺血时大鼠大脑皮层乙酰胆碱含量变化的动态观察.中国神经科学杂志,1996,3(3):120-124.
- 10 苗建亭,游国雄,王者晋.血管性痴呆大鼠记忆障碍与海马胆碱能神经元关系的研究.中华老年医学杂志,1997,16(6):327-330.
- 11 林真.试析乙酰胆碱酯酶活性转变与针灸作用及经络现象的关系.中国针灸,1996,16(1):43-45.

持优邮购 全免邮资 量大赠书

《实用专病方临床大全》由卫生部原副部长胡熙明教授亲任总编,68 位专家教授执笔编著的实用工具书。150 万字,90.00 元。《实用专病方临床大全续集》和上集保持着紧密的连续性。88.00 元整。本集只邮购不通过书店发行。《当代专病研究精要》80.00 元。本书只邮购不通过书店发行。《常用药物新用途临床大全》88.00 元 《全科医生处方手册》

32.00 元。《穴位注射疗法》75.00 元。《中西医肿瘤诊疗大全》93.00 元 《当代中药外治临床大全》76.00 元。《临床输液学》定价 39.50 元 《千家名医妙方秘典》66.00 元。《常用方新用途》55.00 元。《中西医结合糖尿病学》(林兰主编)96.00 元。《最新专病专治高效方药丛书》8 本 180.00 元。为答谢读者,以上图书长期免邮资供应 以下均含邮资。

特别推荐 《中国中西医专科专病临床大系》中西医临床各科必备良书 独家邮购

《大系》由吴阶平教授亲任总编,八位中国科学院院士亲任总审,是迄今为止权威性中西医临床系列跨世纪珍本巨著。已出 8 个分册,每分册均分四篇:上篇评述该专科国外研究现状,存在的问题,发展前景,提高该专科临床疗效思路与方法;中篇以病为纲,详述每病中西医病因、诊断、治疗、研究进展、最新疗法、名医特色,尤其是对提高每病临床疗效的要素分析均用专家宝贵的亲身体验予以评述,指迷导津,献计良策是本书的一大特色;下篇,专篇阐述该专科或专病科室所必须了解的六大要素,为读者兴办自己理想的特色专科指明了方向,是本书又一大特色。附篇重点介绍了每分册中所涉及常见病症的国内外最新诊断与疗效评定标准,卫生部颁发的新药研究指导原则,文献索引等。是读者从事医疗、教学、科研及解决目前医疗纠纷难以查找到最新资料的好途径。陈可冀院士说“它是一部中西医临床医生很实用的巨型医著。”尹清博士说:“花钱买了值,看了用得上,真是难得的好书”。

《中风脑病诊疗全书》(王永炎院士) 132.00 《肝胆病诊疗全书》(关幼波教授) 116.60 《结石病诊疗全书》(刘学勤教授) 82.50
《女病诊疗全书》(蔡莲香教授) 114.50 《胃肠病诊疗全书》(董建华院士) 112.20 《肿瘤病诊疗全书》(余桂清教授) 115.50
《呼吸病诊疗全书》(晁恩祥教授) 92.30 《肾脏病诊疗全书》(张大宁教授) 101.20

赠书办法

一次购书超过 200 元赠“长寿点穴按摩绝招”;超过 300 元赠《药物新用途手册》,超过 400 元赠价值 36 元的《实用临床老年医学》;超过 500 元赠价值 80 元的《中国特色疗法及临床经验荟萃》。备有书目及参加中医药科技图书编写委员会须知。欢迎来电来函联系。款到发书,务请在汇款附言中注明书名册数 地址:河南省开封市委南侧振业花园医药科技图书服务部。联系人:秦丽娟 电话:(0378)3856608 邮编:475004

ABSTRACTS FROM ORIGINAL ARTICLES

Effects of Electroacupuncture on Cortical Somatosensory Evoked Potential and Cellular Ultrastructure in Rats of Local Cerebral Ischemia

Xu Nenggui, Shen Dekai, Zhou Yiping, et al.

Effects of electroacupuncture (EA) at Dazhui (GV14) and Rezhong (GV26) points on cortical somatosensory evoked potential (SEP) and cellular ultrastructure were investigated in the rat of local cerebral ischemia. Results indicated that amplitudes of the various components of SEP lowered significantly, the latent period of the peak prolonged obviously and the most cellular ultrastructure disintegrated in the ischemic group, and amplitudes of the various components of SEP decreased slightly and the latent period of the peak did not obviously prolongate and most of cellular ultrastructures were not destroyed. It is suggested that EA can block secondary necrosis, which provides a theoretical basis of theory for treatment of ischemic apoplexy with acupuncture and moxibustion.

Authors' address: Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405

Key words: Cerebral ischemia/acup — mox therapy; evoked potential, somatic sensation/acup effect, neurons/ultrastructure

(Original article on page 342)

Effects of Electroacupuncture on Learning and Memory Behaviour and Acetylcholinesterase of Brain in the rat of Vascular Dementia

Mo Feizhi, Li Jianqiang, Lei Liping, et al.

Effects of electroacupuncture (EA) on learning and memory and acetylcholinesterase (AChE) activity were investigated in the rat of vascular dementia. Thirty rats were randomly divided into model group, EA group and medicine (Dihydroergotoxine, DHET) group, 10 rats in each group. After treatment for 28 days, learning and memory behaviour were detected with water maze, and the AChE activity in brain was determined. Results showed that the latent period of water maze in the EA group and the medicine group was shorter than that of the model group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), respectively, and in the EA group was shorter than in the medicine group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The AChE activities of hippocampus and striatum in the EA group and the medicine group were higher than those in the model group, and the EA group was higher than the medicine group ($P < 0.05$). It indicates that electroacupuncture can promote the ability of learning and memory and enhance AChE activity of brain in rats of vascular dementia, and the therapeutic effect of electroacupuncture is better than that of DHET.

Authors' address: Institute of Quantum Electronics, South China Normal University, Guangzhou 510631

Key words: Alzheimer's disease/acup — mox therapy;

acetylcholinesterase (AChE)/acup — mox effect, memory/acup — mox effect

(Original article on page 344)

Clinical Study on Treatment of 85 Cases of Gouty Arthritis with Tong Feng Lotion

Zhang Shizhao, Ma Hongzhen, Li Xueming

One hundred and fifty cases of gouty arthritis were divided into two groups. Treatment group (85 cases) were treated with Tong Feng lotion and control group (65 cases) with external application of Voltaren. Results indicated that Tong Feng lotion could improve clinical symptoms and function of joints, and decrease blood sedimentation, reaction protein C, blood uric acid and blood viscosity; the total effective rate was 89.42% in the treatment group and 75.38% in the control group, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$); there was no obvious relation between therapeutic effects and TCM syndrome types.

Authors' address: Section of Immuno—Nephropathy, Zhejiang Provincial Hospital of TCM, Hangzhou 310006

Key words: Arthritis, gouty/Chinese medicinal therapy: @Tong Feng Lotion

(Original article on page 347)

Effects of Lu Jiao Fang on Myocardial Fibrosis and Plasma Aldosterone Content in the Rat with Increase of Pressure — Loading

Cai Hui, Hu Wanying, Dong Yaorong, et al.

Effects of Lu Jiao Fang on myocardial fibrosis and plasma aldosterone (ALD) content in the rat with increase of pressure — loading were investigated for approach to the mechanism of anti — myocardial fibrosis. Left ventricular mass index (LVMI), myocardial collagen I, II, III and plasma ALD content were observed. Results showed that LVMI in the model group was significantly higher than that in the sham operation group ($P < 0.001$), in the Lu Jiao Fang group was lower than that in the model group ($P < 0.01$); Collagen I in the model group increased significantly ($P < 0.01$) as compared with that in the sham operation group, and in the Lu Jiao Fang group was lower than that in the model group ($P < 0.01$); Plasma ALD content in the model group was higher than that in the sham operation group ($P < 0.001$), and it was decreased in the Lu Jiao Fang group ($P < 0.001$). It is proved that plasma ALD level in the rat with increase of pressure — loading enhances; Lu Jiao Fang has against myocardial fibrosis of the rat, which may be related with the decrease of plasma ALD level.

Authors' address: Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017

Key words: Heart/drug effect, aldosterone/blood, @Lu Jiao Fang

(Original article on page 363)