· 基础研究 ·

复方黄芪合剂对脾切除的家兔术后血清 β -淀粉样蛋白的影响

尉继伟 计学理 吉喆 周正忠 李立新 王力军 卢敏利 耿建 宫文字

【摘要】 目的 探讨中药对脾切除术后 β -淀粉样蛋白(A β)的影响。方法 选择 45 只 3 岁老龄健康雄性兔,分为假手术组、模型组和用药组,各 15 只。模型组和用药组各 15 只,行开腹脾切除术,其中用药组 15 只,术后第 1 日开始服自拟复方黄芪合剂浓缩液(黄芪、何首乌、枸杞子、淫羊藿),2/d,持续半年;假手术组 15 只行假手术;分时间段对上述 3 组取外周静脉血,用放射免疫方法监测 A β 的变化。结果 术前水平(23.7 $\pm$ 2.4) μ g/L。模型组和用药组术后 A β 明显上升,术后 5 周达最高峰(68.2 $\pm$ 3.1) μ g/L,以后逐渐下降;其中用药组 A β 下降明显,术后 6 个月较术前稍高(33.5 $\pm$ 2.2) μ g/L;模型组 A β 下降缓慢,术后半年仍较术前明显为高(49.8 $\pm$ 2.0) μ g/L;假手术组对 A β 无影响。结论 脾切除术后对血清 A β 有明显影响,可能与免疫功能低下,免疫细胞对 A β 清除能力下降有关;复方黄芪合剂对血清 A β 降低有作用。

【关键词】 淀粉样 β 蛋白;脾切除术;医学,中国传统

Effect of compound *Astragalus* prescription on rabbit's β -amyloid in serum after splenectomy

WEI Jiwei, JI Xueli, JI Zhe, ZHOU Zhengzhong, LI Lixin, WANG Lijun

LU Minli, GENG Jian, GONG Wenyu

Datong Railway Central Hospital, Datong 037005, China

【Abstract】 Objective To study the effect of medicinal herb on rabbit's β -amyloid(A β) in serum after splenectomy. Methods Forty-five healthy male rabbits of 3 year old were selected. Thirty rabbits underwent splenectomy. Fifteen of them on the first day after operation were given the concentrated solution of compound *Astragalus* prescription (Radix Astragali, Radix Polygoni Multiflori, Fructus Lycii, Herba Epimedii) bid po for half a year as the drug-treated group. In sham-operation group, 15 rabbits just received a sham-operation. The peripheral venous blood was taken from the three groups in different periods. The A β level changes were measured with radio-immunoassay. Results The preoperative level of A β was (23.7 $\pm$ 2.4) μ g/L. In sham-operation group and drug-treated one, A β was obviously increased after operation and reached the peak (68.2 $\pm$ 3.1) μ g/L at 5th week, then gradually decreased. In drug-treated group, the A β value reduced obviously and after half a year, it was a little higher than before operation(33.5 $\pm$ 2.2) μ g/L. In untreated splenectomized group, the A β reduced slowly and the value after half a year was still obviously higher than before operation (49.8 $\pm$ 2.0) μ g/L. The sham-operation had no any effect on the level of A β . Conclusions Splenectomy had evident effect on the serum level of A β . This may be related to the hyp immunity and decreased ability of immunocytes to eliminate A β . The compound *Astragalus* prescription was effective to reduce serum A β .

【Key words】 amyloid beta-protein; splenectomy; traditional Chinese medicine

老年性痴呆是老年人的一种常见病,随着我国人口的老龄化,这种疾病的发生率明显增高。目前世界上还没有一种能治愈老年性痴呆的特效药,而

祖国医学在这方面有得天独厚的优势。为此,作者进行动物实验,通过监测 A β 的变化,发现自拟复方黄芪合剂疗效良好,现报告分析如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物模型制作 45 只 3 岁老龄健康雄性大白兔,体重(5.0 $\pm$ 0.1)kg,随机分为模型组和用药组各 15 只(其中手术后服药的 15 只,手术后未服药的

基金项目:铁道部北京局科技基金资助(2001W04)

作者单位:037005 大同,北京铁路局大同中心医院

作者简介:尉继伟,男,医学学士,主治医师

通讯作者:尉继伟,电话:0352-7125767, E-mail: Li1237038@si-

na.com

15 只),对照组 15 只。实验前禁食 12h,3%戊巴比妥钠 30mg/kg 自耳缘静脉注入。动物麻醉后,实验组行开腹脾脏切除术,对照组仅行开腹、关腹术,动物苏醒后 1h 自由进食。

1.2 服药 对手术切除脾脏的 15 只兔服中药自拟复方黄芪合剂,方中用黄芪、何首乌、枸杞子、淫羊藿,剂量各为 1g/kg(用量稍高于人,考虑灌服时的丢失量),水煎浓缩后按 1ml/kg 灌服,术后第 1 日开始服,分 2 次服,持续 6 个月时间。

1.3 检测项目及方法

1.3.1 取样 分别与术前 24h、术后 1 周、2 周、3 周、4 周、5 周、2 个月、3 个月、4 个月、5 个月、6 个月空腹状态下取外周静脉血,离心(3 500r/min, 15min)分离血清,测定 Aβ 浓度水平。

1.3.2 放射免疫测定 老年痴呆 β-淀粉样蛋白(β-amyloid, Aβ)试剂盒由天津九鼎医学生物有限公司提供;使用上海原子核研究所日环仪器一厂 SN-695B 型智能放免 γ-测量仪,测定均严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计方法 本组资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计方法采用 F 和 q 检验。

2 结果

2.1 手术前后不同时间的 β-淀粉样蛋白浓度比较

表 1 结果表明,手术前后不同时间 Aβ 浓度的差别有高度显著性(处理组间 $F = 18, 36, P < 0.01$)。进一步比较兔手术后不同时间 Aβ 浓度与手术前的差别(q 检验),结果除术后 1 周及术后 6 个月比术前稍高外($P < 0.05$),其余时间均明显高于术前($P < 0.01$)。具体情况如下:① 服药组血清 Aβ 的

变化:Aβ 术后 1 周开始上升,2~5 周升高明显,以后逐渐下降,术后 5,6 个月较术前稍高;② 模型组血清 Aβ 的变化:Aβ 术后 1 周开始上升,术后 2 周升高明显,至 5 周达最高峰,以后逐渐下降,但下降缓慢,术后 6 个月数值仍显著高于术前。③ 假手术组血清 Aβ 的变化:假手术对 Aβ 几乎无影响,但血清 Aβ 随时间而缓慢上升,术后 5,6 个月较术前稍高。

2.2 用药组、模型组、假手术组间的 β-淀粉样蛋白浓度比较 用药组、模型组、假手术组的 Aβ 浓度有显著性差异($F = 12, 81, P < 0.01$)两两比较(q 检验)结果如下。

2.2.1 模型组与假手术组比较 模型组 Aβ 除术前接近假手术组外,术后各时间均明显高于假手术组。

2.2.2 用药组与假手术组比较 用药组术后 1 周至 4 个月明显高于假手术组,但术前以及术后 5,6 个月后,几乎接近假手术组。

2.2.3 用药组与模型组比较 经统计学分析,用药组 Aβ 术前及术后 1~5 周接近模型组,但术后 2,3,4,5,6 个月的 Aβ 则明显低于模型组($P < 0.05, P < 0.01$)。

以上结果提示,复方黄芪合剂似对降低切脾兔血清 Aβ 浓度有一定作用。在本实验中,生效时间为服药后 2 个月,显效时间为服药后 5~6 个月。

3 讨论

Aβ 是 Aβ 前体的一个肽段,由 Aβ 前体水解产生。正常情况下,Aβ 产生和降解保持平衡^[1]。大量研究支持 Aβ 与阿耳茨海默病(Alzheimer's disease, AD)发病有关,Aβ 在发病过程中起核心作用,它既能直接引发细胞凋亡,又能协同其他致病因素导致

表 1 各组兔切除脾手术前后 Aβ 浓度比较(n=15)

组 别	术前浓度 Aβ(μg/L)	术后 Aβ 浓度(μg/L)			
		1 周	2 周	3 周	4 周
假手术组	22.9±2.3	20.8±2.0	22.1±2.7	23.0±1.7	24.6±1.3
模型组	23.7±2.3	35.9±2.4*	55.8±2.3**	56.3±2.2**	66.3±2.2**
用药组	23.7±2.4	37.5±2.3**	56.1±2.7**	56.6±2.4**	65.8±3.3**

组 别	术后 Aβ 浓度(μg/L)					
	5 周	2 个月	3 个月	4 个月	5 个月	6 个月
假手术组	24.8±1.6	24.8±2.9	26.0±2.2	28.8±3.1	30.4±2.8	33.4±2.4
模型组	68.6±2.7**	58.1±2.6**	56.1±2.4**	55.6±2.4**	53.2±2.5**	49.8±2.0*
用药组	68.2±3.1**	47.5±2.2**#	37.1±2.1**#	34.8±1.9**#	31.2±2.4**#	33.5±2.2**#

注:例数 n=15, * P<0.05, ** P<0.01, 用药组、模型组分别与假手术组比较; # P<0.05, ## P<0.01, 用药组与模型组比较

凋亡发生^[2]。现阶段关于 AD 的病因病理机制未完全阐明,AD 的发病假说多样,其中之一的炎症免疫机制越来越受到人们重视。在机体的衰老过程中,免疫功能发生了重要变化,AD 等老年性疾病都伴有不同程度的免疫功能异常。脾脏参与免疫涉及特异和非特异性细胞、体液防御反应,也是淋巴细胞居留和增殖的场所,含有 T 细胞、B 细胞、K 细胞和 NK 细胞,并产生免疫球蛋白(特别是 IgM)、补体、调理素等免疫成分。在 AD 的实验研究中,现在还没有一个能够准确反映 AD 特征的理想动物模型,大多只是模拟 AD 的某些病变和症状。在研究脾脏与 AD 的实验中,作者选择 3 岁老龄雄性兔,切除脾脏,造成一老龄的、免疫功能低下的自然衰老模型,分时间段对血清 A β 的变化进行监测。本实验结果提示,脾脏及免疫功能异常对 AD 的发生发展有一定的影响;脾切除后血清 A β 的含量增加可能与细胞、体液免疫及补体功能不同程度受损后清除 A β 能力下降有关;神经-内分泌-免疫网络间动态平衡的失调可能也起一定作用。文献报道^[3,4],白细胞介素-1 和白细胞介素-6 作为炎性细胞因子,在老年性痴呆的病理机制中起重要作用,认为白细胞介素-6 引起异常的 A β 碎片在 AD 斑中沉积。

目前世界上还没有一种能治愈 AD 的特效药,从祖国医药学宝库中发掘抗痴呆中药,具有十分重要的作用。20 世纪 80 年代末,国内外开始进行中医药治疗老年性痴呆的研究,取得一定进展。中医药治疗老年性痴呆的优势有:手段多样,有一定疗效,中药资源丰富,毒副作用小,安全可靠,便于长期服用。但中医药治疗痴呆也存在着不足,如证型多样,标准不一;临床报道较多,理论与实验研究少^[5]。中西结合,实验有据,采用国际公认的诊断标准,辨证与辨病相结合,开展大样本的研究,是近年来中医药治疗痴呆研究的趋势。而作者采用实验与临床相结合,选用自然衰老模型,因该模型适合于中药治疗 AD 的筛选和疗效评价^[6],自拟复方黄芪合剂(黄芪、何首乌、枸杞子、淫羊藿),服用 6 个月后有明显降低 A β 的作用。方中何首乌通过对脑中 B 型单胺

氧化酶活力的影响来调节动物的中枢递质含量,从而调节其中枢活动;何首乌能提高老年大鼠纹状体神经细胞多巴胺 2 受体水平,能减少多巴胺神经元因衰老而引起的丢失。黄芪可以加强人胎肾细胞、人胎肺细胞及脑细胞的生理代谢作用;黄芪皂苷甲有镇静作用,加强小鼠学习、记忆和巩固作用^[7]。枸杞子、淫羊藿现代药理研究也证实,有不同程度的改善实验性记忆障碍或增加老年人记忆能力作用^[8]。何首乌多糖、枸杞子多糖、黄芪多糖、淫羊藿多糖等能增强 T 细胞免疫功能,具有类似胸腺素的免疫调节作用,也有提高 T 细胞增殖作用,同时也有提高 B 细胞产生抗体作用,促进补体恢复和促进中性粒细胞吞噬率提高和恢复的作用^[9]。

参考文献

- 1 Price DL, Sisodia SS. Mutant genes in familial Alzheimer's disease and transgenic models. *Annu Rev Neurosci*, 1998, 21:479-505.
- 2 杨萍. β -淀粉样蛋白与阿尔兹海默病研究. 医学综述, 2001, 7:604.
- 3 Sheng JG, Ito K, Skinner RD, et al. *In vivo* and *in vitro* evidence supporting a role for the inflammatory cytokine interleukin-1 as a driving force in Alzheimer pathogenesis. *Neurobiol Aging*, 1996, 17:761-766.
- 4 王德生, 张守信, 主编. 老年性痴呆. 北京:人民卫生出版社, 2001. 242-245.
- 5 张六通. 中医药防治老年痴呆的研究现状与思路. *湖北中医杂志*, 1999, 21:3-5.
- 6 盛树力, 主编. 老年性痴呆:从分子生物学到临床诊治. 北京:科学技术文献出版社, 1999. 348-355.
- 7 邵玉英, 杨学峰, 邵梦杨. 通络补脑汤治疗老年期痴呆 58 例. *中医杂志*, 2001, 12:58.
- 8 江黎明, 李明志, 韩宝铭. 神经生长因子受体活性中草药及其成分的筛选. *中草药*, 1994, 25:79-81.
- 9 郑有顺, 主编. 中药研究与应用. 北京:军事医学科学出版社, 1999. 218-220.

(收稿日期:2002-08-16)

(本文编辑 周宇红)