

中西药合用对帕金森病大鼠旋转行为的影响

何建成¹, 袁灿兴², 卫洪昌¹, 陈汝兴²

(1 上海中医药大学中医诊断学教研室, 上海 200032; 2 上海中医药大学附属龙华医院神经内科, 上海 200032)

[摘要] 目的 观察中西药合用对帕金森病(Parkinson disease, PD)大鼠旋转行为的影响。方法 采用 6-羟多巴胺注射于脑右侧黑质造成偏侧帕金森病模型,并用滋补肝肾、通络解毒的中药以及西药美多巴进行治疗,同时设立美多巴对照组,观察中西药合用对 PD 大鼠旋转行为的影响。结果 中西药合用可使模型大鼠的旋转圈数明显减少。结论 中西药合用能明显改善 PD 模型大鼠的旋转行为。

[关键词] 中草药; 美多巴; 帕金森病; 神经行为表现; 药物疗法

[中图分类号] R741 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2003)04-0293-03

Effect of Chinese and western medicine integration on spinning behavior of rats with Parkinson disease

HE Jian-Cheng¹, YUAN Can-Xing², WEI Hong-Chang¹, CHEN Ru-Xing²

(1 . Department of Traditional Chinese Medicine Diagnosis, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2 . Department of Neurology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

[ABSTRACT] **Objective** To observe the effect of Chinese and western medicine integration on the spinning behavior of rats with Parkinson disease. **Methods** Model of the lateral Parkinson disease was made with injection of 6-hydroxydopamine (6-OHDA) into the black substance of the right side of the brain, and the model rats were treated with madopar and Chinese herbs for nourishing the liver and kidney, clearing collaterals and detoxification. The rat's spinning behavior was observed, and was compared with the normal control group, madopar group and sham-operation group at the same time. **Results** Chinese and western medicine integration could obviously reduce the spinning circles of the rats. **Conclusion** Chinese and western medicine integration can significantly improve the spinning behavior of the model rats.

[KEY WORDS] drugs, Chinese herbal; madopar; Parkinson disease; neurobehavioral manifestations; drug therapy

[J Chin Integr Med, 2003, 1(4): 293-295]

左旋多巴至今仍是治疗帕金森病(Parkinson disease, PD)的金标准药物,但其用药 5 年后可出现不同程度的副作用,严重影响了临床应用。已有的临床研究证明,滋补肝肾、通络解毒中药与左旋多巴合用,对于治疗帕金森病具有增效减毒的作用^[1,2]。研究造模大鼠的旋转行为是迄今最常用的非侵袭性衡量单侧 6-羟多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)损伤后果的方法。本研究观察了中西药合用对帕金森病大鼠旋转行为的影响。

1 材料与方

1.1 材料

1.1.1 药物 滋补肝肾、通络解毒中药包括汤药和胶囊两种剂型。其中汤药含熟地、桑寄生、枸杞子、天麻、钩藤、僵蚕、丹参、莪术、白芍、生南星,按既定工艺煎煮成汤药,每 1 ml 含原药材 2.961 g,由上海中医药大学附属龙华医院制剂室制备;蝎蜈胶囊内含全蝎、蜈蚣,每粒 0.3 g,由上海中医药大学附属龙

华医院提供,批号:010813。按比例将胶囊混匀于汤药中,使终浓度为 3.006 g/ml,备用。美多巴(左旋多巴的复方制剂)为上海罗氏制药公司产品,批号:052000。

1.1.2 试剂 6-OHDA、阿扑吗啡(apomorphine, APO)、抗坏血酸(均为美国 Sigma 公司产品)。

1.1.3 仪器 TOW-3A 型大鼠脑立体定位仪(广东汕头市教育医学仪器厂);5 μl 微量进样器(上海第三分析仪器厂)。

1.1.4 动物 Wistar 大鼠,雄性,体重 180~220 g,由上海中医药大学实验动物中心提供。

1.2 方法

1.2.1 大鼠模型制备^[3] Wistar 大鼠,术前按常规进行行为测试,确认无异常旋转行为后,用氯胺酮 80 mg/kg 腹腔注射麻醉。然后将大鼠固定于脑立

[基金项目] 上海市教委科研基金资助项目(No. 98C08)

[作者简介] 何建成(1966-),男,博士,教授。

E-mail: hejc8@yahoo.com.cn

体定位仪上,头部去毛,新洁尔灭常规消毒。无菌条件下,沿正中线切开大鼠颅顶皮肤,剥离骨膜,暴露前囟。以前囟为准,根据包新民等^[4]著大鼠脑立体定位图谱,确定右侧黑质两处坐标:(1)前囟后 5.2 mm,正中右侧 1.0 mm,硬膜下 9.0 mm;(2)前囟后 5.2 mm,正中右侧 2.5 mm,硬膜下 8.5 mm。用颅骨钻于手术部位小心钻开颅骨,用 5 μl 微量进样器将 6-OHDA(溶于含 0.02% 抗坏血酸的生理盐水中,浓度为 2 μg/ μl)注入右侧黑质部(以 1.0 mm/min 速度进针),每孔 3 μl,注射速度为 1 μl/min,注射完毕后留针 5 min,然后以 1.0 mm/min 速度缓慢退针。手术完成后,用医用明胶海绵填塞颅骨孔,缝合切口皮肤,肌肉注射庆大霉素,待动物清醒后放回饲养笼中饲养。10 d 后,腹腔注射 APO 0.5 mg/kg 诱发大鼠向一侧旋转,记录开始旋转至 30 min 内的旋转圈数,以旋转圈数平均 > 7 次/min 为合格的 PD 模型^[5]。

1.2.2 动物分组及给药 将造模成功的实验动物随机分为模型组 19 只、西药组 20 只、中西药组 21 只。模型组每只大鼠用等量生理盐水灌胃;西药组每只大鼠用 135 mg/kg 美多巴混悬液灌胃;中西药组每只大鼠用等体积中西药混悬液(含美多巴 135 mg/kg 及浓度为 3.006 g/ml 的中药汤液)灌胃。1 次/d,共 45 d。

1.2.3 测试方法 实验结束后,用 APO 再次诱导,观察大鼠旋转行为并记录结果。

1.3 统计学方法 所有资料均用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 10.0 进行齐性检验后行方差分析。

2 结果

治疗前各组间的旋转圈数差异无显著性意义($P > 0.05$)。治疗后,各组间的旋转圈数差异有显著性意义($P < 0.01$)。其中,与模型组比较,西药组、中西药组的旋转圈数差异均有极显著性意义($P < 0.01$);西药组与中西药组比较,差异有极显著性意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 各组旋转行为比较
($\bar{x} \pm s$, 旋转圈数)

组别	n	治疗前	治疗后
模型组	19	269.26 ± 98.94	263.05 ± 86.98
西药组	20	260.20 ± 59.24	190.90 ± 49.07**
中西药组	21	254.14 ± 52.79	128.62 ± 32.13**

注:与模型组比较,** $P < 0.01$;与西药组比较, $P < 0.01$;与治疗前比较, $P < 0.01$

3 讨论

检测造模大鼠的旋转行为是迄今衡量单侧 6-

OHDA 损伤后果的最常用手段^[6]。一般认为,旋转行为的发生是由于 6-OHDA 选择性损毁注射区内的多巴胺能神经元,使注射同侧的多巴胺能神经元末梢溃变,多巴胺含量下降,多巴胺受体超敏所致。多巴胺是控制运动和旋转行为的关键性神经递质,由于大脑两侧纹状体之间多巴胺活动的不对称性,致使右侧残存的黑质多巴胺能神经元处于超敏状态,由于暂时的代偿,可以使受损侧多巴胺含量的减少得到弥补。当黑质纹状体多巴胺能神经元损伤超过 80%,纹状体多巴胺含量下降 50% 以上时,多巴胺 D2 受体就会代偿性大量增加,且敏感性增高,出现超敏现象^[7,8]。此时若应用多巴胺受体直接增效剂 APO 与黑质纹状体多巴胺能神经元释放的神经递质多巴胺相结合,可使实验动物向健侧产生旋转行为。

本研究显示,应用 6-OHDA 损毁黑质所造成的 PD 模型,在饲养 45 d 后进行第 2 次行为检测,其旋转行为与第 1 次检测结果相近,差异无显著性意义($P > 0.05$),提示该模型稳定、可靠。西药组和中西药合用组的旋转行为均较治疗前有所好转,治疗前后比较差异均有极显著性意义($P < 0.01$)。说明西药、中西药合用能够改善 PD 大鼠药物诱发的旋转行为异常。

在 PD 模型大鼠中,左旋多巴的长期效应甚为复杂^[9],其中旋转行为的改变可以用来作为运动合并症及其治疗效果的综合反映,具有重要的代表意义^[10]。当长期反复应用左旋多巴后,造模动物常表现出对同等剂量药物的敏感性增高,旋转行为增强,类似临床的随意运动障碍及不自主运动^[11]。本研究实验周期较短,故推测美多巴改善 PD 大鼠旋转行为异常的机制,是使更多左旋多巴进入脑内代谢成多巴胺,以使损毁侧减少的多巴胺含量得到补充,从而逆转了多巴胺失支配的一侧旋转行为。

本研究结果还表明,经过治疗后,中西药合用组与西药组比较,差异有显著性意义($P < 0.01$),提示中西药合用可增强疗效。现代药理研究证实,滋补肝肾、通络解毒的中药如天麻、钩藤、白芍、丹参、天南星、僵蚕等,具有镇静、催眠、抗惊厥等作用,能明显抑制小鼠自主活动,减少大脑皮层自发电活动;枸杞子含阿托品、莨菪碱等抗胆碱成分,可对抗胆碱能系统的过度兴奋。中西药合用后疗效的增加是否与其有关,以及详细的机制尚待进一步研究。

[参考文献]

1 袁灿兴 滋补肝肾通络解毒法治疗 PD 的临床观察[J].

- 中医杂志,2000,42(增):158-160 .
- 2 袁灿兴 . 滋补肝肾通络解毒法治疗 PD 的增效减毒作用 [J] . 中医杂志,2000,42(增):160-162 .
 - 3 Ungerstedt U . 6-hydroxydopamine induced degeneration of central monoamine neurons [J] . Eur J Pharmacol, 1968,5(1):107-110 .
 - 4 包新民,舒思云 . 大鼠脑立体定位图谱 [M] . 北京:人民卫生出版社,1991 53 .
 - 5 Carman LS, Gage FH, Shults CW . Partial lesion of the substantia nigra: relation between extent of lesion and rotational behavior[J] . Brain Res,1991,553(2):275-283 .
 - 6 Schwarting RK, Huston JP . The unilateral 6-hydroxydopamine lesion model in behavioral brain research . Analysis of functional deficits, recovery and treatments [J] . Prog Neurobiol, 1996,50(2-3):275-331 .
 - 7 田新良,管兴志,刘 斌 . 神经节苷脂对帕金森病鼠旋转行为、纹状体多巴胺浓度及黑质病理的影响 [J] . 中华神经科杂志,1997,30(4):208-210 .
 - 8 陈先文,陈生弟,陈红专 . 胶质细胞源性神经营养因子对中脑多巴胺能神经元生物活性观察 [J] . 中华神经科杂志,2001,34(1):62-62 .
 - 9 Fisher A, Bigges CS, Eradiri O, *et al* . Dual effects of L-3,4-dihydroxyphenylalanine on aromatic L-amino acid decarboxylase, dopamine release and motor stimulation in the reserpine-treated rat: evidence that behavior is dopamine independent [J] . Neuroscience, 2000,95(1):97-111 .
 - 10 Chase TN, Oh JD . Striatal mechanisms and pathogenesis of Parkinsonian signs and motor complications [J] . Ann Neurol,2000,47(4 Suppl 1):S122-S130 .
 - 11 Henry B, Crossman AR, Brotchie JM . Characterization of enhanced behavioral responses to L-DOPA following repeated administration in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson 's disease [J] . Exp Neurol, 1998,151(2):334-342 .
- [收稿日期] 2003-03-20 [本文编辑] 黄锦堂

· 医案医话 ·

名老中医李国衡教授治疗退行性膝骨关节炎的用药特色

李飞跃,奚小冰,罗仕华,刘 涛

(上海第二医科大学附属瑞金医院伤科,上海市伤骨科研究所,上海 200025)

[关键词] 膝关节;关节炎;医学,中国传统;中草药

[中图分类号] R684.3 [文献标识码] B [文章编号] 1672-1977(2003)04-0295-01

李国衡教授为魏氏伤科主要传人,全国著名老中医,其从业 50 余年来,积累了丰富的中医骨伤病临床经验,在治疗退行性膝骨关节炎方面,临证善用中药内服及外用,配合手法和导引进行治疗。本文介绍李老内外用药的特色。

1 内治重在益气活血利湿

退行性膝关节炎属于中医“痿证”、“痹证”范畴。李老认为本病病机以肝肾渐衰、气血不足而致风寒湿邪侵淫留滞、瘀血阻滞最为常见。临床多见虚实夹杂之证,故其内治用药重在益气活血、化瘀利湿,同时结合临床辨证灵活选择方药。

1.1 常用方的药物组成 常用方主要由生黄芪、生白术、白芍、川芎、当归、川牛膝、王不留行、炙地鳖虫、徐长卿、延胡索、平地木、茯苓、生甘草等组成。全方有益气活血、化瘀止痛之功,主要用于膝关节退变病程较长,劳累或外伤后致肿痛加重、行走不利,临床辨证为气虚瘀血阻滞、兼有湿邪者。若膝关节变形肿胀,伸屈困难,小腿浮肿,苔腻,临床辨证为瘀血凝滞、湿浊蕴阻者,则应加强活血化瘀、通络消肿之功,在上方基础上加用积雪草、木瓜、虎杖根、汉防己、苏木等。

1.2 加减用药 李老对膝关节骨关节炎的内治法虽重在益气活血利湿,但临证又多依据辨证加减用药。如气虚、肾

阳不足者,加用黄芪、党参、肉苁蓉、鹿角片、巴戟天等,以益气温肾、坚强筋骨;血虚、肝肾阴虚者,需养血育阴,酌选生地、熟地、枸杞子、山萸肉、阿胶珠、女贞子、首乌等;风寒侵淫者,加用独活、桂枝、防风、鹿衔草、寻骨风、络石藤等,以祛风散寒、温经通络;若膝关节肿胀灼热,苔黄腻者,则重用清热利水消肿之药,加用黄柏、薏苡仁、苍术、土茯苓、赤芍、银翘、牡丹皮等。

2 外治善用洗剂温通化瘀

李老临证尤善应用中药煎汤局部熏洗给药。魏氏伤科最常用于治疗膝关节退行性骨关节病的洗方类验方为四肢洗方及下肢洗方。四肢洗方由桑枝、桂枝、当归、红花、积雪草、川牛膝、木瓜、萆薢、补骨脂、独活、羌活组成,具有滑利关节、温经通络、活血祛风之功,主治膝关节筋络损伤、活动不利、肿胀疼痛。若关节活动受限明显,步履无力,则需疏通经络、滑润筋膜、祛风散寒、活血通络止痛,李老临证常选用下肢洗方,全方由川牛膝、伸筋草、五加皮、老鹤草、海桐皮、桑

(下转第 318 页)

[作者简介] 李飞跃(1958-),男,副主任医师。