

# 还脑益聪方对 D-半乳糖结合半高脂饲料致认知障碍模型大鼠学习记忆和抗氧化作用的影响

梁琳, 田芳, 刘剑刚\*, 李浩, 朴智洙(中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

**摘要:**目的 应用 D-半乳糖结合-高脂饲料制作大鼠认知功能障碍的动物模型, 观察大鼠学习记忆能力和体内氧化应激的变化及还脑益聪方对复合因素所致认知功能障碍模型的影响。方法 清洁级 SD 大鼠, 应用 D-半乳糖(50 mg · kg<sup>-1</sup>) 颈背部皮下连续注射并结合半高脂饲料喂食制备认知障碍模型。采用 Morris 水迷宫实验检测大鼠的学习和记忆能力, 用 HE 染色方法检测海马神经元细胞, 比色法测定血清和脑组织中超氧化物歧化酶、丙二醛、总抗氧化力和谷胱甘肽氧化酶的活性。结果 认知功能障碍模型组大鼠的学习记忆功能较假手术组显著降低, 海马区细胞明显减少, 血清及组织超氧化物歧化酶水平显著降低, 丙二醛水平显著增高( $P < 0.05$ ), 血清和组织中总抗氧化力、谷胱甘肽氧化酶含量显著降低( $P < 0.05$ )。还脑益聪方灌胃给药可显著改善动物的空间学习记忆能力, 提高超氧化物歧化酶水平, 降低丙二醛活性, 增强血清和海马组织中总抗氧化力、谷胱甘肽氧化酶活性。结论 D-半乳糖结合半高脂饲料可造成大鼠氧化应激异常, 导致认知功能障碍。还脑益聪方可显著提高大鼠抗氧化应激能力, 改善大鼠的学习记忆和空间认知能力, 提高抗衰老能力。

**关键词:** 还脑益聪方; 认知功能障碍; 阿尔茨海默病; 氧化应激; 水迷宫

doi: 10. 11669/cpj. 2013. 11. 008 中图分类号: R285. 5 文献标志码: A 文章编号: 1001 - 2494(2013)11 - 0867 - 05

## Effects of Huannao Yicong Formula on Learning, Memory and Anti-Oxidative Function of D-Galactose Combined with High Fat Diet Induced Cognitive Impairment Model Rats

LIANG Lin, TIAN Fang, LIU Jian-gang\*, LI Hao, PIAO Zhi-zhu (*Xiyuan Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To produce a rat model of cognitive impairment by D-galactose combined with a high fat diet method, and observe the learning and memory function and the change of oxidative stress indexes of the model rats. Discuss the effects of Huannao Yicong Formula (HNYCF) on learning, memory and oxidative stress of the model. **METHODS** The cognitive impairment rat model was induced by hypodermic injection of D-galactose and combined with half fat diet. Morris water maze test was used to detect the learning and memory ability. The level of SOD, MDA, T-AOC, GSH-PX was tested. **RESULTS** in model group, the learning and memory ability was severely impaired, hippocampal neurons were reduced, SOD, T-AOC, GSH-PX level significantly decreased, MDA level increased. The administration of HNYCF improved memory ability, improved SOD, T-AOC, GSH-PX levels, reduced MDA activity in serum and hippocampus tissues. **CONCLUSION** D-Galactose combined with high fat diet can cause disorders of oxidative stress in rats, leading to cognitive impairment. HNYCF can significantly improve the antioxidant stress ability, improve learning, memory and spatial cognitive ability of rats.

**KEY WORDS:** Huannao Yicong Formula; cognitive impairment; Alzheimer's disease; oxidative stress; Morris water maze

老年性痴呆, 又称阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD), 是发生在老年期及老年前期的一种进行性、退行性神经系统变性疾病。以记忆力、定向力进行性丧失等认知功能障碍为主要临床特点。衰老是引起 AD 的主要因素, 而人体衰老是一个多因素、复杂的综合生理变化过程, 在衰老机制的众多学说中, 较为主要并得到广泛研究的是衰老的程序性理论和

衰老的自由基理论。过多的自由基是引起人类老化的主要原因, 研究表明, 氧化损伤发生在 AD 早期, 在老年斑 (SP) 和神经元纤维缠结 (NFT) 出现之前就已经发生<sup>[1]</sup>。有研究发现, AD 患者脑内, 有过氧化亚硝酸盐和糖化终末产物的沉积, 尤其是在脑组织 NFT 中, 发现了大量氧化应激的标记物如丙二醛 (MDA)<sup>[2]</sup>, 氧化应激在 AD 发生、发展中起关键作

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项课题 (2009ZX09103-391)

作者简介: 梁琳, 女, 硕士研究生 研究方向: 老年疾病临床和基础研究 \* 通讯作者: 刘剑刚, 男, 副研究员 研究方向: 中西医结合心血管病基础医学和临床研究 Tel: (010)62835630 E-mail: liujiangang2002@sina.com

用。本实验利用 *D*-半乳糖予大鼠皮下连续注射,并同时予半高脂饲料喂养,诱发以糖脂代谢紊乱为主要病变特点并伴有脑老化和记忆减退的大鼠 AD 模型<sup>[3]</sup>。近年来中药在抗衰老方面积累了十分丰富的经验,前期研究证实,中药复方还脑益聪方针对老年痴呆“虚-瘀-浊-毒”的病机<sup>[4]</sup>,是临床上治疗认知障碍和抗衰老的有效方药,本实验观察还脑益聪方对模型大鼠学习记忆能力的影响及探讨其对大鼠血清及海马组织中氧化应激指标的干预作用。

## 1 实验材料

### 1.1 动物

清洁级 SD 大鼠 60 只,雌雄各半,180 ~ 200 g [中国医学科学院动物研究所,合格证号:SCXK(京)2009-0009]。清洁级实验动物房喂养适应一周后进行实验。

### 1.2 药物

还脑益聪方(由制首乌、人参、石菖蒲、黄连、川芎组成)流浸膏,临床用药比例为 4:2:3:1.8:2,生药含量为  $3.20 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$ (北京中医药大学中药学院制剂室)。盐酸多奈哌齐[安理申,5 mg,卫材(中国)药业有限公司,批号:100609A]。半高脂饲料(5%猪油,1%胆固醇,5%蛋黄粉,89%基础饲料配方而成,北京科澳协力饲料有限公司)。

### 1.3 试剂

*D*-半乳糖(批号:0637,美国 Amresco 公司)。超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(批号:100412)、丙二醛(MDA)试剂盒(批号:100410)、过氧化氢酶(CAT)试剂盒(批号:20110918)、总抗氧化力(T-AOC)试剂盒(批号:20110920)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)试剂盒(批号:20110922)、总蛋白(Tp)试剂盒(批号:20110913)(南京建成生物技术研究所)。

### 1.4 仪器

DMS-2 型 Morris 水迷宫系统(中国医学科学院药物研究所);7160 型全自动生化分析仪(日本日立公司);DpxView pro 型显微-彩色图像处理系统(丹麦 Deltapix 公司);Multiskan MK3 型酶标仪(芬兰 Labsystem 集团公司)。

## 2 方法

### 2.1 动物模型的复制

*D*-半乳糖结合半高脂饲料饮食致大鼠认知障碍模型的制备参考本课题组前期的工作<sup>[3]</sup>,大鼠按体

重进行颈背部皮下注射 *D*-半乳糖( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,使用蒸馏水配制为  $5 \text{ mg} \times 100 \text{ mL}^{-1}$  的溶液),同时喂食半高脂饲料(5%猪油,1%胆固醇,5%蛋黄粉,89%基础饲料),连续 4 周。第 5 周,按照随机表的方法(应用 SPSS 软件)将造模后的大鼠分成 5 组,即模型对照组、阳性药物对照组(盐酸多奈哌齐,  $0.45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  大鼠体重)、还脑益聪方小剂量组( $3.78 \text{ g 生药} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、还脑益聪方中剂量组( $7.56 \text{ g 生药} \cdot \text{kg}^{-1}$ )及还脑益聪方大剂量组( $18.9 \text{ g 生药} \cdot \text{kg}^{-1}$ )。另设假手术对照组(颈背部皮下注射等体积蒸馏水,喂食普通饲料)大鼠 10 只。

### 2.2 给药方法

实验第 5 周开始灌胃给药,假手术组、模型组灌胃等体积蒸馏水,其余各组分别相应给予所试药物,每日 1 次,连续给药 8 周。期间继续颈背部皮下注射 *D*-半乳糖联合半高脂饲料喂食。实验过程中,因灌胃不当等致西药组和中药中组大鼠各死亡 1 只。

### 2.3 还脑益聪方药物的制备

将还脑益聪方 5 种药材分别过筛后,按比例混合,经正交实验取得最佳提取条件,采用高效液相色谱对提取液中的二苯乙烯苷、阿魏酸、盐酸小檗碱 3 种成分含量进行测定,按最佳正交条件提取的药液中,以上有效成分转移率均超过 50%,采用紫外可见分光光度法(比色法)测定浸膏中组分的含量,分别为总黄酮 14.19%,总皂苷 25.98%,总酚酸 2.27%,总生物碱 5.20%,多糖(沉淀部分) 51.36%<sup>[5]</sup>。

### 2.4 观察指标及方法

#### 2.4.1 行为学指标

实验结束后以 Morris 水迷宫实验检测大鼠认知功能。Morris 水迷宫定位实验时,水深 30 cm,水面高出站台表面约 1 cm,水温( $25 \pm 1$ ) $^{\circ}\text{C}$ ,池中加入适量墨汁,混匀,使水呈不透明黑色,调试计算机,从池壁第二象限 1/2 弧度处选择并标记一个入水点,将大鼠从第二象限标记处逐一放入水池中,放入时将大鼠面向池壁,自动录像系统记录大鼠从入水至找到平台并爬上平台所需的时间(以四肢爬上平台为准)。如大鼠在 3 min 内未找到平台,则由实验者将其引导至平台,潜伏期最长时间为 180 s。待大鼠爬上平台休息 30 s 后,再进行实验。1 次 $\cdot$ d<sup>-1</sup>,连续训练 4 d,记录每天的潜伏期;第 5 天正式实验,上午进行定位航行实验,记录潜伏期和游泳路程;下午撤除平台继续实验,以大鼠第一次穿台所用时间和 180 s 内穿越原来平台位置次数作为评价大鼠学习成绩的指标。

**2.4.2 病理组织及血样处理** 水迷宫实验后,以10%水合氯醛( $0.6 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ )腹腔注射麻醉,腹主动脉采血,以  $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 15 min,血清  $-80^\circ\text{C}$  冰箱保存待测。大鼠取血后,断头处死,迅速取脑组织,置于冰砖上,每组随机选 6 只大鼠。

**2.4.3 脑组织匀浆** 在冰砖上分离出所选大鼠同一侧的脑组织,分离海马和皮层。海马组织称重,以 1 mL 生理盐水冰浴匀浆,  $4^\circ\text{C}$ ,  $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,离心 30 min,取上清放入  $-80^\circ\text{C}$  冰箱待测。以比色法测定血清和海马组织中的 SOD、MDA、CAT、T-AOC、GSH-pX、GSH,双缩脲法(酶标仪)测定海马组织中 TP 含量。

### 2.5 统计学方法

所得数据以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,数据进行正态分布和方差齐性检验,组间数据比较用单因素方差分析,  $q$  检验。方差不齐时采用 LSD、Dunnett's C 检验。采用统计软件 SPSS17.0 进行统计分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 还脑益聪方大鼠脑组织形态学的影响

假手术组大鼠海马 CA1 区相对细胞密集,排列整齐,锥体细胞无空泡变性及坏死,胞体正常,细胞核及细胞质清晰;模型组大鼠海马 CA1 区细

胞较稀疏,排列有一定的紊乱,偶见细胞变性及坏死,可见胞核浓染和固缩。经还脑益聪方不同剂量治疗后,与模型组大鼠相比,中药各组海马 CA1 区细胞排列较为致密整齐,胞核及胞质清晰,较少有空泡变性及坏死,尤其以中药中剂量组形态较好,结果见图 1。

### 3.2 还脑益聪方对大鼠空间学习记忆能力的影响

动物造模后,与假手术组相比,模型组大鼠第一次穿台时间(platform location time, PLT)显著延长 ( $P < 0.01$ ),穿台次数(passing platform times, PP)减少。与模型组相比,给药后,中药大、中、小剂量组与盐酸多奈哌齐组第一次穿台时间显著缩短 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ),中药大、中剂量组的穿台次数显著增加 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。结果见表 1。

### 3.3 还脑益聪方对大鼠血清和海马组织中 SOD 和 MDA 的影响

动物造模后,与假手术组相比,大鼠血清 MDA 水平显著增高 ( $P < 0.05$ );与模型组相比,还脑益聪方大、中、小各剂量组以及盐酸多奈哌齐组血清 SOD 水平明显升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),MDA 水平中药各组均有一定的降低,但差异无统计学意义,各给药组之间无显著区别。与假手术组比较,造模后海马组织 MDA 含量有一定的升高,但尚无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。与模型组相比,给药后,中药

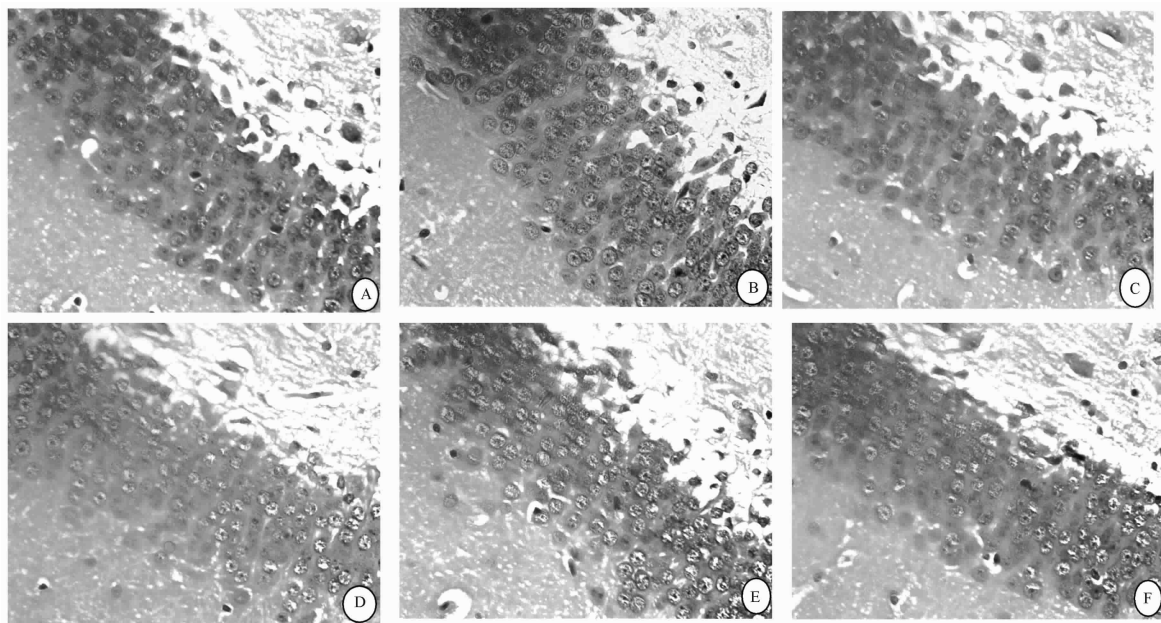


图 1 各组海马 CA1 区病理形态(HE,  $\times 600$ )

A - 假手术组; B - 模型组; C - 西药组; D - 中药小剂量组; E - 中药中剂量组; F - 中药大剂量组

Fig. 1 Pathological morphology of hippocampus CA1 region in each group(HE,  $\times 600$ )

A - sham operation; B - model; C - donepezil; D - HNYCF low-dose; E - HNYCF middle-dose; F - HNYCF high-dose

大、中、小各剂量组的海马组织 SOD 和 MDA 含量有不同程度的增加和降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。结果见表 2。

### 3.4 还脑益聪方对大鼠海马组织中 T-AOC 和 GSH-PX 的影响

造模后,与假手术组相比,模型组大鼠海马组织中 T-AOC 及 GSH-PX 含量均降低,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ );服用还脑益聪方后,与模型组相比,中药大、中、小各组 T-AOC 及 GSH-PX 含量均明显增加( $P < 0.01$ ),盐酸多奈哌齐组 T-AOC 含量也有所增加( $P < 0.05$ )。结果见表 3。

## 4 讨论

自由基是机体代谢正常的中间产物,低浓度自由基是机体执行正常生理功能所必需的,但自由基含有未配对电子,具有高度反应活性,过量的自由基会损伤机体。氧自由基对于细胞成分的脂质过氧化,导致生物膜结构和功能破坏、蛋白质降解与断裂、酶活性变化。人体的自然衰老导致体内自由基清除能力逐渐减弱,其发生早于老年痴呆的标志性病变——老年斑和神经纤维缠结形成。因此氧化应激在 AD 发病、进展及病理变化中具有重要作用<sup>[6]</sup>。

D-半乳糖是由乳糖水解制得的一种右旋六碳醛糖。有文献报道<sup>[7]</sup>低剂量注射 D-半乳糖可引起动物机体糖代谢紊乱,产生的高级糖基化终末产物(AGE)能直接损伤细胞,而且 AGE 还可以引起微循环障碍和缺血改变。本实验在皮下注射 D-半乳糖诱导脑老化的基础上加喂半高脂饲料,形成高脂血症这一心脑血管病危险因素,使模型更加符合临床病理变化。

实验结果显示,与假手术组比较,模型组大鼠第一次穿台时间显著延长( $P < 0.01$ ),穿台次数减少。表明动物出现了记忆力和定向力的显著障碍,而病

理形态学显示模型组大鼠海马 CA1 区细胞较稀疏,排列较紊乱,可偶见细胞变性及坏死,可见胞核浓染和固缩,与假手术组有显著区别。说明 D-半乳糖结合半高脂饮食致大鼠认知功能障碍模型造模后大鼠脑组织病理有显著变化。

本实验在前期研究的基础上,使用了新工艺提取中药复方还脑益聪方提取物,方中何首乌的主要有效成分为二苯乙烯苷、人参中含有的活性物质人参皂苷和黄连提取出来的黄连生物碱,目前均已被认为是治疗 AD 的有效药物之一<sup>[8-10]</sup>,对 AD 模型小鼠的胆碱能具有提高作用,并抑制动物脑内的炎症反应,本实验观察其对 D-半乳糖结合高脂饮食复合因素所致认知功能障碍模型大鼠氧化应激的影响。

MDA 是脂质过氧化的产物,反应了体内氧自由基对机体的损害程度。SOD 是机体清除超氧阴离子的关键酶,是体内抗过氧化损伤的第一道防线,能够通过特异性清除组织新陈代谢过程中产生的超氧阴离子自由基  $O_2^-$ ,其活性间接体现清除氧自由基的能力,其含量的降低则会导致机体抗氧化系统清除自由基能力的下降。大量的自由基损害会导致神经

表 1 还脑益聪方对大鼠穿台时间(PLT)及穿台次数(PPT)的影响.  $\bar{x} \pm s$

Tab 1 Effect of HNYCF on platform location time(PLT) and platform passing times(PPT).  $\bar{x} \pm s$

Group	n	PLT/s	PPT/times
Sham	10	6.95 ± 2.23	6.60 ± 1.26
Model	10	11.02 ± 5.36 <sup>1)</sup>	6.44 ± 1.74
Donepezil	9	7.12 ± 3.94 <sup>2)</sup>	7.89 ± 1.53
HNYCF low-dose	10	6.64 ± 3.06 <sup>2)</sup>	7.40 ± 1.57
HNYCF middle-dose	9	6.45 ± 2.04 <sup>3)</sup>	7.11 ± 0.78 <sup>2)</sup>
HNYCF high-dose	10	6.19 ± 1.31 <sup>3)</sup>	8.80 ± 1.75 <sup>1)3)</sup>

注:与假手术组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup>  $P < 0.01$   
 Note: vs sham operation group,<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; vs model group,<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup>  $P < 0.01$

表 2 还脑益聪方对模型大鼠血清、海马组织中超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)的影响.  $\bar{x} \pm s$

Tab. 2 Effects of HNYCF on SOD and MDA in serum and hippocampus tissues.  $\bar{x} \pm s$

Group	n	Serum SOD activity	Serum MDA activity	Tissue SOD activity	Tissue MDA activity
		/U · mL <sup>-1</sup>	/nmol · mL <sup>-1</sup>	/ × 10 <sup>3</sup> U · g <sup>-1</sup>	/ × 10 <sup>3</sup> nmol · g <sup>-1</sup>
Sham	10	56.65 ± 7.11	4.30 ± 0.42 <sup>3)</sup>	17.45 ± 2.69	1.03 ± 0.16
Model	10	56.07 ± 7.97	4.61 ± 0.42 <sup>1)</sup>	18.34 ± 2.65	1.15 ± 0.24
Donepezil	9	68.78 ± 14.07 <sup>1)3)</sup>	3.64 ± 0.28 <sup>1)4)</sup>	17.14 ± 2.28	1.02 ± 0.16
HNYCF low-dose	10	72.81 ± 12.20 <sup>2)4)</sup>	4.52 ± 0.44	22.41 ± 3.78 <sup>2)4)</sup>	0.93 ± 0.14 <sup>4)</sup>
HNYCF middle-dose	9	65.30 ± 11.72 <sup>1)3)</sup>	4.28 ± 0.49	20.28 ± 2.26 <sup>1)</sup>	0.92 ± 0.10 <sup>4)</sup>
HNYCF high-dose	10	66.16 ± 12.26 <sup>1)3)</sup>	4.54 ± 0.42	22.85 ± 3.70 <sup>2)4)</sup>	0.94 ± 0.04 <sup>4)</sup>

注:与假手术组比较,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup>  $P < 0.01$   
 Note: vs sham group,<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; vs model group,<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup>  $P < 0.01$

**表 3** 还脑益聪方对模型大鼠海马组织中总抗氧化物(T-AOC)和益胱甘肽过氧化物酶 C(GSH-PX)的影响.  $\bar{x} \pm s$

**Tab. 3** Effects of HNYCF on T-AOC and GSH-PX in serum and hippocampus tissues.  $\bar{x} \pm s$

Group	n	T-AOC activity / $10^3U \cdot g^{-1}$	GSH-PX activity / $10^3U \cdot g^{-1}$
Sham	10	3.86 ± 0.68	165.36 ± 19.81
Model	10	3.26 ± 0.53 <sup>1)</sup>	144.06 ± 18.01 <sup>1)</sup>
Donepezil	9	3.90 ± 0.53 <sup>2)</sup>	160.72 ± 18.43
HNYCF low-dose	10	4.08 ± 0.71 <sup>3)</sup>	169.63 ± 22.60 <sup>3)</sup>
HNYCF middle-dose	9	4.03 ± 0.23 <sup>3)</sup>	184.75 ± 9.90 <sup>1)3)</sup>
HNYCF high-dose	10	4.38 ± 0.75 <sup>3)</sup>	184.01 ± 22.47 <sup>1)3)</sup>

注:与假手术组比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup> $P < 0.01$

Note: vs sham operation group,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ; vs model group,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup> $P < 0.01$

细胞代谢紊乱、变性坏死而形成认知功能障碍。造模后,大鼠血清和海马组织中 SOD 含量降低、血清及海马中 MDA 含量增加,还脑益聪方各组治疗后,血清及海马组织的 SOD 水平显著升高( $P < 0.05$ ),血清及海马中 MDA 水平显著降低( $P < 0.05$ ),可见还脑益聪方具有抗痴呆模型大鼠氧化损伤的作用。

T-AOC 代表机体的总抗氧化能力,对体内氧水平衡起重要作用。机体通过 CAT、SOD 等来清除氧自由基的连锁反应产物,并分解代谢过程中生成的  $H_2O_2$ ,以彻底清除自由基。GSH-Px 也是体内清除  $H_2O_2$  和许多过氧化物的的重要酶类。在还原型谷胱甘肽(CGS)作为供氢体的条件下,GSH-Px 可催化  $H_2O_2$  生成  $H_2O$ ,也可催化众多有机氢过氧化物(ROOH)还原生成 ROH。本实验结果显示,造模后大鼠血清和海马组织中 GSH-PX 含量显著降低,血清及海马组织中 T-AOC 水平已显著降低,与假手术组比较有显著差异( $P < 0.01$ 、 $P < 0.05$ )。还脑益聪方能显著提高血清和海马组织中的 T-AOC 及 GSH 水平,与模型组比较具有显著差异( $P < 0.01$ )。因所试药物的剂量都是在临床等效剂量下换算出来的,所以无论学习记忆行为的改善,还是血清抗氧化能力的检测结果都没有明显的量效差异,表明临床等效起始剂量即有治疗作用。还脑益聪方具有提高海马组织中 GSH-Px

含量及总抗氧化能力,从而达到减少氧化损伤,保护脑组织防止脑老化的目的。

利用 D-半乳糖予大鼠皮下注射,并同时予半高脂饲料喂养,可以诱发脂质代谢紊乱为主要病变特点、衰老和脑老化为主要病理特征的大鼠 AD 模型。本实验结果表明,还脑益聪方能明显改善大鼠的学习记忆能力和认知功能,对大鼠海马和皮层的脑组织形态具有良好的保护作用,其机制涉及改善大鼠的氧化应激指标,提高机体的抗氧化能力。

## REFERENCES

- [1] LIU J G, LI H, YAO M J, et al. Effects of Huannao Yicong prescription on learning and memory, level of brain  $\beta$ -amyloid protein and substance P in aging rats[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2010, 16(2):52-55.
- [2] SHEN X H, MA L. Antioxidative nutrients and senile dementia[J]. *Foreign Med Sci*, 2002, 29(3):129.
- [3] YAO M J, LI H, ZHAO W M, et al. Establishment and evaluation on rat model of cognitive impairment achieved by D-galactose and semi-high-fat diet[J]. *Chin J Gerontol*(中国老年学杂志), 2009, 29(6):647-650.
- [4] LI H, YAO M J. The relationship between deficiency, blood stasis, phlegm, poison and the onset of mild cognitive impairment[J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*(中国中医药信息杂志), 2006, 13(11):4-5.
- [5] GUAN J, LI H, LIU J G, et al. Effects of Chinese herbal compound Huannaoyicongfang on inflammatory cytokines and oxidative stress in brain of APP transgenic mice[J]. *Chin J Pathophysiol*(中国病理生理杂志), 2011, 27(4):732-738.
- [6] ZHU X, SU B, WANG X, et al. Causes of oxidative stress in Alzheimer disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64(17):2202-2210.
- [7] SONG X, BAO M, LI D, et al. Advanced glycation in D-galactose induced mouse aging model[J]. *Mech Ageing Dev*, 1999, 108(3):239-251.
- [8] WANG D, CHEN X Y, LIU X L, et al. Effect of tetrahydroxystilbene glucoside on gerbils with cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Acta Univ Med Anhui*(安徽医科大学学报), 2012, 47(4):379-382.
- [9] QIU X, CHEN G H, FENG P, et al. Effects of Huanglian Jiedu decoction on  $\beta$ -amyloid precursor protein mRNA and on the pathological changes in hippocampus of APP/PS1 transgenic mouse model[J]. *Neur Inj Funct Reconstr*(神经损伤与功能重建), 2010, 5(6):404-408.
- [10] LIU L, ZHAO L. Protective effect of 2,3,5,4'-trahydroxystilbene-2-O-D-ducosi on hippocampal neurons in dementia rats induced by chronic cerebral ischemia[J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志), 2006, 41(5):354-357.

(收稿日期:2012-11-19)