

健忆口服液改善老年人学习记忆功能的临床与实验研究

苏州市中医药研究所(江苏 215003)

蔡景高 任光荣 江国荣 李勇健 华润龄 蒋金元 孙宏文 郭卫华 俞大祥

内容提要 通过临床与实验研究观察到, 在服用健忆口服液一定时间后, 学习与记忆功能均有明显改善, 同时老年人血浆与老年鼠脑内去甲肾上腺素(NA)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、环磷酸腺苷(cAMP)及红细胞内超氧化物歧化酶(SOD)均增高, 与服药前或与对照组相比有显著性差异。推测中药健忆口服液有提高衰老机体单胺类神经递质与环核苷酸的作用, 并能提高红细胞 SOD 水平, 改善脑功能, 提高清除自由基的能力, 增强机体的适应性, 直接或间接地提高了学习记忆能力。

关键词 健忆口服液 老年人 学习记忆 单胺类递质 环核苷酸 超氧化物歧化酶

为了发掘能有效地改善老年人脑功能, 并增强其学习记忆功能的有效方药, 我所用健忆口服液对 49 名老年人(另设 23 名为对照组)进行临床观察, 并作了动物实验, 现报告如下。

临 床 研 究

一、临床资料 选择无严重心脑血管病的老年人 72 名, 分为两组。用药组 49 名, 男性 25 名, 女性 24 名; 对照组 23 名, 男 9 名, 女 14 名。年龄 60~71 岁, 用药组平均年龄 62.8 ± 6.2 岁; 对照组 64.3 ± 8.8 岁。

二、治疗方法 选用明·王肯堂《证治准绳》方读书丸加味。处方: 生地黄 15 g 五味子 10 g 菟丝子 15 g 地骨皮 10 g 菖蒲 5 g 远志 5 g 川芎 6 g 葛根 10 g 丹参 10 g。

原生药按传统方法炮制, 制成口服液, 每支 10 ml, 含生药 28 g, 每日 3 次, 每次 1 支, 连续服用 3 个月。

三、测定方法及结果

1. 记忆功能测定 采用许氏⁽¹⁾近记忆测验方法。服药前后各测定 1 次, 资料完整的共 68 名(其中对照组 23 例)服药时间平均为 3.9 个月, 结果采用配对资料的 t 检验及多元回归分析, 见表 1。服药组 45 名中, 记忆分在治疗后增加者 37 例(82.2%)。服药前后总分及分测验除无意义图象再认外, 均有显著性差异。从多元回归分析, 把年龄、文化、职业、健康状况、观察时间作为因变量, 把记忆增加值作为自变量, 其相关系数为 0.485, $P < 0.005$, 有高度显著差异。

表 1 健忆口服液对 45 名老年人记忆的影响 (分, $\bar{x} \pm S$)

	指向记忆	联想学习	图象自由回忆	无意义图象再认	人象特点回忆	总分(量表分)	记忆商
服药前	12.24 ± 6.67	14.63 ± 6.77	11.58 ± 4.84	14.5 ± 7.66	14.63 ± 6.18	69.53 ± 27.52	85.63 ± 27.26
	***	*	**		***	***	***
服药后	17.47 ± 6.28	17.53 ± 8.54	15.53 ± 8.54	18.36 ± 10.82	17.26 ± 6.45	88.74 ± 28.74	104.82 ± 25.96

注: 与服药前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

2. 血浆去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、血浆环核苷酸(cAMP、cGMP)、红细胞超氧化物歧化酶

(SOD)测定 实验前后各测定 1 次, NE、DA、5-HT 用荧光光度法⁽²⁾; 血浆环核苷酸用放免法测, ^{125}I cAMP、 ^{125}I cGMP 药盒由

上海中医学院同位素室提供; SOD 用放免法测定, 药盒(^{125}I -hSOD-1)由上海第二军医大学放射医学研究室提供。

(1)健忆口服液对血浆单胺类水平的影响见表2。服药组44例血浆NA、DA、5-HT均有明显增高($P<0.001$), 对照组22例改变均不明显。

表2 健忆口服液对老年人血浆单胺类含量的影响
(ng/ml, $\bar{x}\pm S$)

组别	例数	NA	DA	5-HT
服药	服药前	44.25 $\pm$ 2.01	39.41 $\pm$ 2.12	143.33 $\pm$ 6.49
	服药后	55.56 $\pm$ 2.49*	55.53 $\pm$ 2.73*	213.43 $\pm$ 11.11*
对照	对照前	42.43 $\pm$ 2.27	38.07 $\pm$ 1.65	119.32 $\pm$ 6.44
	对照后	41.81 $\pm$ 1.95	37.3 $\pm$ 1.89	122.05 $\pm$ 5.04

注: 与服药前比较, * $P<0.001$

(2)健忆口服液对血浆环核苷酸和红细胞SOD水平的影响 见表3。服药组20例cAMP和cGMP都有增加, 但cAMP/cGMP比值未见增高, 对照组15例均无明显改变; 红细胞SOD服药组45例有明显提高($P<0.001$), 对照组23例改变不显著。

表3 健忆口服液对老年人血浆cAMP、cGMP和红细胞SOD的影响 ($\bar{x}\pm S$)

组别		cAMP (pmol/ml)	cGMP (pmol/ml)	SOD (ng/g Hb)
服药	服药前	30.35	2.62	1122.34
		±9.67(20)	±0.59(20)	±29.88(45)
	服药后	44.29	3.98	1714.172
		±15(20)*	±1.48(20)**	±6.61(45)**
对照	对照前	35.67	2.25	1205.93
		±8.53(15)	±0.46(15)	±7.97(23)
	对照后	31.05	2.81	1246.0
		±12.4(15)	±1.28(15)	±43.96(23)

注: 与服药前比较, * $P<0.01$, ** $P<0.001$; 括号内为例数

实验研究

一、材料 选用昆明种小白鼠, 6~10周龄, 雄性, 体重18~20g。昆明种老年鼠12~14周龄, 雄性, 体重26~28g, 由苏州医学院动物房提供。

二、方法 将实验小鼠随机分为实验组与对照组。实验组每天胃饲健忆口服液煎剂0.4ml(相当于生药0.8g); 对照组胃饲生理盐水0.4ml, 连续胃饲1~2周后分别进行测验。

(1)Y迷宫条件反射记忆功能测定⁽³⁾ 条件反射学习记忆功能测定 实验小鼠每天做一轮Y迷宫测验, 刺激电压为45mV, 连续10次, 2、3安全区轮流交替, 以红色小瓶为安全区讯号, 记录正确次数。

老年鼠记忆保持测验 取30只老年鼠, 连续进行15次Y迷宫刺激, 记录错误次数, 然后分为两组, 使组间的平均错误次数相近, 随后进行迷宫训练, 达到15次刺激中有12次以上准确, 给药1周, 再次测定各鼠的迷宫刺激的正确次数。

(2)拮抗东莨菪碱损伤记忆的测定⁽⁴⁾ 采用跳台法, 设有东莨菪碱组和正常生理盐水组。服药组给药2周后, 实验鼠腹腔注射东莨菪碱2mg/kg; 对照组注射生理盐水0.2ml, 给药20min后, 用跳台法训练10min, 第二天测定记忆保持情况。

(3)脑内单胺类神经递质含量和环核苷酸含量的测定⁽²⁾ Y迷宫条件反射实验结束后, 处死动物, 取全脑, 按照文献的方法测定全脑组织的NA、DA、5-HT及cAMP、cGMP的含量, 用放免法定量测定。

三、结果

1. 对小鼠学习记忆作用 结果显示, 健忆口服液能明显提高实验小鼠在Y迷宫条件反射学习中的记忆功能, 在用药1周后, 实验组的小鼠迷宫学习记忆明显优于对照组。见表4。

表4 健忆口服液对小鼠迷宫条件反射学习记忆作用 ($\bar{x} \pm S$)

组别	鼠数	正确次数									
		第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天	第7天	第8天	第9天	第10天
服药	10	7.1±2.2	7.7±2.0	9.4±1.3*	9.5±1.3*	9.2±1.9	9.3±2.3	10.6±1.7*	10.8±1.5*	11.5±1.9**	13.1±1.6
对照	10	7.9±1.5	6.9±1.8	6.9±1.6	7.7±1.8	8.8±2.2	7.2±2.5	8.9±1.4	8.3±1.7	8.2±1.0	9.1±1.7

注: 与对照组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2. 对老年鼠的记忆保持作用 结果显示实验组和对照组在迷宫连续训练3天后(实验训练开始时给药), 实验组($n=15$)的正确次数为 13.26 ± 0.89 次, 对照组($n=15$)为 13.86 ± 0.56 次, 两组相比无明显差异($P > 0.05$)。停止训练4天(给药后1周), 再次进行迷宫测验, 实验组的正确次数为 12.67 ± 0.94 , 与训练后相比无明显差异($P > 0.05$), 而对照组的正确数为 1.52 ± 0.54 , 明显低于训练结束时($P < 0.01$), 提示健忆口服液具有一定的记忆保持功能。

3. 对东莨菪碱损害记忆作用的影响 结果显示, 健忆口服液加东莨菪碱组的跳台法错误数(0.90 ± 1.10)明显低于东莨菪碱组(2.10 ± 1.20), $P < 0.05$; 与正常生理盐水组(0.60 ± 0.70)比较无明显差异($P > 0.05$)。提示该药能拮抗和减轻东莨菪碱的损伤记忆作用。

4. 对脑内单胺类神经递质与环核苷酸含量的影响 结果表明, 实验组小鼠脑组织 NA、DA、5-HT 含量明显高于对照组; cAMP 的含量升高, cGMP 的含量降低。见表5。

表5 健忆口服液对小鼠脑内单胺类递质和环核苷酸含量的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	鼠数	NA (ng/g)	DA (ng/g)	5-HT (ng/g)	cAMP (pmol/mg)	cGMP (pmol/mg)
服药	10	528.89±131.06*	1166.87±231.19**	763.9±197.2*	2.85±0.26**	0.08±0.11*
对照	10	431.28±68.33	926.07±95.37	581.83±78.27	2.06±0.66	0.21±0.15

注: 与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

讨 论

中医学认为, 老年人心肾亏损、髓海空虚, 导致记忆功能衰退。若补肾养心、交泰心肾, 使心主神明下通于肾、肾之精华上升于脑, 则志意常治, 学习记忆功能必能改善。健忆口服液以菟丝子、生地黄填精髓、滋肾元; 远志强志益智、通肾气上达于心; 菖蒲入心经、宣窍豁痰以开其闭; 川芎血中气药, 主升清健脑。全方温肾不燥, 补中寓升; 养血益心, 利窍通络。服用健忆口服液后, 智商记忆分增加者为82.2%; 从配对资料看, 服药后总分及各分测验除个别项目外均有高度显著差异; 疗效与观察疗程密切相关, 提示延长服药期有可能获得更佳效果。动物实验亦证实了健忆口服液在促进小鼠学习记忆、对老年鼠的记忆保持、及在拮抗东莨菪碱对记忆的损害等方

面, 都有很显著的作用。

一般认为儿茶酚胺类可能不包括记忆的径路, 但对记忆具有外在的调节作用^⑤。对啮齿类动物研究表明, NA 与记忆有关; 人类由于衰老而引起的记忆缺陷, 可能伴有 β -肾上腺素能受体的减少^⑥。因此, 单胺类递质含量的变化可在一定程度上反映人类衰老程度以及因衰老而引起的神经系统改变、包括记忆力的减退。本研究结果表明, 服用健忆口服液后, 老年人血浆和老年鼠脑内的 NA、DA、5-HT 含量明显增高, 提示该药有提高单胺类神经递质水平的作用, 这种调节作用与临床症状的改善及记忆力的提高相一致。

血浆和组织中 cAMP 和 cGMP 含量受多种神经递质、激素和其它生物活性物质的影响。cAMP 和 cGMP 的变化可以看作是多种神经、内分泌、代谢影响的总和。据报道,

NA、DA、5-HT等单胺类递质都能引起cAMP增加, cAMP还可调节神经递质合成酶系, 影响神经递质的生成率。由此推测, 服用健忆口服液后cAMP含量的提高, 可能是由于通过提高单胺类递质的结果, 而cAMP含量的提高又促进了单胺类递质的合成, 这种相互促进的关系, 对提高神经系统的兴奋性具有重要意义⁽⁷⁾。

参 考 文 献

1. 中国科学院心理研究所“临床记忆量表”编制协作组. 临床记忆量表手册. 北京: 中国科学院心理研究所编印, 1984:

28-55.

2. 中医研究院. 针刺镇痛与脑内单胺类神经介质的关系. 中医药研究参考 1975; (7): 32.
3. 许士凯. 抗衰老药的药理与应用. 第1版. 上海: 上海中医学院出版社, 1987: 48.
4. 张均田. 十二种化学药品破坏小鼠被动回避性行为——跳台试验和避暗试验的作用比较观察. 药理学报 1986; (1): 12.
5. 张均田. 学习记忆的神经生理生化机制和药物研究现状. 药理学进展 1986: 224.
6. Severson J.A. 神经递质受体和衰老. 国外医学·老年医学分册 1984; 5(4): 145.
7. 章 连, 等. 益气聪明汤中枢药理作用的实验研究. 中西医结合杂志 1987; 7(8): 477.

穴位注射法解除阑尾切除术中牵拉反应临床观察

江苏省海门县人民医院(江苏 226100) 范 龙

我院对急、慢性阑尾炎患者术中施行双侧合谷穴注射封闭, 有效地制止了牵拉反应, 现报告如下。

资料与方法

一、一般资料 共126例急、慢性阑尾炎患者, 男83例, 女43例, 年龄19~66岁, 随机分成4组, 1、2组为治疗组, 3、4组作为对照组。1组40例, 分别于双侧合谷穴注射含50mg哌替啶的5%葡萄糖液; 2组30例, 双侧合谷穴注射5%葡萄糖液; 3组30例, 作对照1组, 肌肉注射50mg哌替啶; 4组26例, 作对照2组, 术中酌情加用辅助药(如氟哌啶0.05mg/kg, 安定0.1mg/kg)。术前30min均肌肉注射鲁米那0.1g, 阿托品0.5mg。硬膜外麻醉, 常用利多卡因作局麻药, 首次剂量为6~8mg/kg, 术前不用其他镇静、镇痛药。

二、观察方法 1、2组于切皮前20min, 取双侧合谷穴, 常规消毒后, 用5号针直刺进针, 患者“得气”(感觉酸、胀、重、麻)后, 分别注入预先配制的药液4ml, 随即拔针。对照1组于切皮前20min肌肉注射50mg哌替啶。术中密切观察患者的呼吸、血压、脉搏, 详细记录术中牵拉反应情况。

结 果

一、牵拉反应评定标准 (1)优: 牵拉阑尾时无任何不适。(2)良: 牵拉阑尾时有轻度上腹部不适或恶心, 但无呕吐、鼓肠及牵拉痛。(3)差: 有牵拉痛,

恶心呕吐严重, 鼓肠明显, 影响手术进行, 需加用辅助药。

二、结果 穴位注射法能有效地防治术中牵拉阑尾时所引起的不良反应。以1组效果最佳, 1组优、良例数分别为28例和11例, 有效率为97.5%; 2组优、良例数为14例和12例, 有效率为86.7%; 对照1组的优、良例数为13例和11例, 有效率为80%; 对照2组优、良例数只有4例和10例, 有效率为53.8%。治疗组和对照组相比有显著性差异($P < 0.05, 0.01$)。治疗组穴位注射的防治效果明显优于肌肉注射50mg哌替啶的效应。治疗组对呼吸、血压、脉搏无明显影响, 注射穴位局部也无不良反应。

讨 论

阑尾位于大肠的起始部, 根据中医“五脏六腑之有疾者, 皆取其原也”的取穴原则, 合谷穴属手阳明大肠经, 大肠之原穴, 而“原穴是脏腑的原气输注经过留止的部位”。针刺该穴, 一则可激发原气, 使肠胃经气疏通, 气血平衡, 具有安神镇吐之功效。二则可激发脊髓以上中枢的镇痛作用, 产生远节段针刺镇痛效应, 具有抑制深部痛和牵拉痛的显著作用, 能有效地防治阑尾的牵拉痛。加上哌替啶的辅助作用, 产生针刺和药物的相加效应。本文结果说明穴位注射与麻醉性镇痛药相比效果明显优于50mg哌替啶肌肉注射的效应。

Abstract of Articles

Action of *Astragalus Membranaceus* on Left Ventricular Function of Angina Pectoris

Lei Zheng-yi (雷正一), Qin Hong (秦红), Liao Jia-zhen (廖家祯), et al
Dongzhimen Hospital, Beijing College of TCM, Beijing (100700)

The action on left ventricular function of *Astragalus Membranaceus* (AM), a Qi-tonic, in 20 patients with angina pectoris was studied by means of Doppler Echocardiogram (DEC). It showed that cardiac output increased from 5.09 ± 0.21 to 5.95 ± 0.18 L/min 2 weeks after AM was administered ($P < 0.01$), and no improvement of left ventricular diastolic function appeared. Adenosine triphosphatase activity was not inhibited by using AM, which was different from that of digitalis.

Key words *Astragalus membranaceus*, angina pectoris, left ventricular function

(Original article on page 199)

Clinical and Experimental Studies of Jianyi Oral Liquid (健忆口服液) In Improving Learning and Memory of Aged

Cai Jing-gao (蔡景高), Ren Guang-rong (任光荣), Jiang Guo-rong (江国荣), et al
Suzhou Institute of TCM, Suzhou (215003)

The effect of Jianyi oral liquid (JYOL) in improving learning and memory of the aged was investigated in this study. The results showed that the learning and memory of the aged subjects and mice was improved after taking JYOL, the level of noradrenaline (NA), dopamine (DA), 5-hydroxytryptamine (5-HT), cyclic adenosine monophosphate (cAMP) in plasma of aged subjects and brain of aged mice and the content of superoxide dismutase (SOD) in red blood cells of both aged person and mice were significantly higher than those of premedication or control respectively. It was considered that the mechanism of the effect of JYOL in improving learning and memory might related to enhance the brain activity and the capability of clearing free radicals by increasing monoamines, cAMP and SOD of the aged body.

Key words Jianyi oral liquid, the aged, learning and memory, monoamines, adenosine monophosphate, superoxide dismutase

(Original article on page 203)

Comparison of Pre- and Post-Treatmental Hepatohistology with Heavy Dosage of *Paeonia Rubra* on Chronic Active Hepatitis Caused Liver Fibrosis

Yang Da-guo (杨大国), et al
302 Hospital of PLA, Beijing (100039)

No report has been found on comparison of pre- and post-treatmental liver biopsies for chronic active hepatitis (CAH) caused liver fibrosis. The aim of this paper was to study the effects of a heavy dosage of *Radix Paeoniae rubra* to the reabsorptive action of liver collagen fibres. The patients were suffering from CAH or CAH with liver cirrhosis confirmed by liver biopsies. By the end of 3 months, the second liver biopsy was carried out. The results showed that among 4 patients with liver cirrhosis, the false lobules disappeared; and that 6 patients with CAH only, the interlobular collagen fibres of 4 patients were completely reabsorbed. The effective rate reached 77.8%. It was concluded that a heavy dosage of *Paeonia rubra* was effective in arresting the development of liver fibrosis, and in promoting the reabsorption of collagen fibres.

Key words liver fibrosis, *Radix Paeoniae rubra*, hepatohistology

(Original article on page 207)