

醒智颗粒改善血管性痴呆大鼠学习记忆能力的作用机制

付毅敏¹ 王绪芸¹ 邹 勇²

(1 青岛大学附属烟台毓璜顶医院保健科,烟台,264000; 2 青岛大学附属烟台毓璜顶医院中西医结合科,烟台,264000)

摘要 目的:观察醒智颗粒对血管性痴呆大鼠学习记忆能力的改善机制。方法:参考文献先制备血管性痴呆大鼠模型,采用双侧颈总动脉夹闭的方法,将120只SD大鼠随机分为假手术组、模型组、对照组及中药大、中、小剂量组,每组20只,各组给予灌服相应药物,2次/d,连续14 d。到第8-14天对各组大鼠进行空间学习记忆测试,然后检测大鼠脑组织的海马区乙酰胆碱酯酶(ACh)活性及生长抑素(SS)水平,同时取血浆测血栓素 B_2 (TXB₂)、6-酮-前列腺素(6-Keto-PGF_{1 α})水平。结果:与假手术组比较,模型组大鼠脑组织海马ACh及SS明显降低,血浆TXB₂明显增高、6-Keto-PGF_{1 α} 明显降低;与模型组比较,对照组与中药各剂量组对ACh活性未见显著影响;中药中、大剂量组能明显增加海马SS含量;各组均降低TXB₂及升高6-Keto-PGF_{1 α} ,第14天,与假手术组比较,模型组大鼠逃避潜伏期延长;与模型组比较,对照组、中药中剂量及大剂量组能显著缩短血管性痴呆大鼠逃避潜伏期。结论:醒智颗粒对血管性痴呆大鼠学习记忆能力有改善作用,其机制可能与提高海马中SS含量,平衡TXB₂、6-Keto-PGF_{1 α} 二者之间的失调,改善脑功能有关。

关键词 血管性痴呆;醒智颗粒;SS;TXB₂;6-Keto-PGF₁

Mechanism of Xingzhi Granule for Improving Learning Ability and Memory of Rats with Vascular Dementia

Fu Yimin¹, Wang Xuyun¹, Zou Yong²

(1 Health Department, Yantai Yuhuangding Hospital affiliated to Qingdao University, Qingdao 264000, China; 2 Integrated TCM and Western Medicine Department, Yuhuangding Hospital affiliated to Qingdao University, Qingdao 264000, China)

Abstract Objective: To observe the mechanism of Xingzhi granule for improving learning ability and memory of rats with vascular dementia. **Methods:** A total of 120 SD rats were randomly divided into sham operation group, model group, control group and high-dose group, middle dose group and small dose group; 20 rats in each group. The mice were given orally with corresponding drugs 2 times a day for 14 days. By the 8-14 days, the rats were tested for spatial learning and memory, and their ACh in hippocampus and somatostatin(SS) levels were measured. At the same time, we conducted plasma test to measure thromboxane B2 (TXB₂), 6-keto prostaglandin (6-Keto-PGF_{1 α}) level. **Results:** Compared with the sham operation group, model group rats' hippocampal ACh and SS decreased significantly, significantly increased plasma TXB₂ and 6-Keto-PGF_{1 α} significantly reduced. Compared with the model group, control group and other groups given different does of Chinese Medicine not showed significant influence on the activity of ACh. Chinese Medicine high dose group, middle dose group could significantly increase the content of SS in hippocampus. In each group, TXB₂ was decreased and 6-Keto-PGF₁ was increased. By 14th day, compared with the sham operation group, escape latency of model group was prolonged; compared with the model group, control group, Chinese Medicine high dose group, middle dose group could significantly shorten the escape latency. **Conclusion:** Xingzhi granule has good effect on improving learning ability and memory of rats with vascular dementia. The mechanism may be related to the increase of SS content in the hippocampus and returning balance of TXB₂ and 6-Keto-PGF_{1 α} so that improve brain function.

Key Words Vascular Dementia; Xingzhi Granule; SS; TXB₂; 6-Keto-PGF₁

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.10.031

血管性痴呆(Vascular Dementia, VD)是由一系列脑血管疾病导致的智能及认知功能障碍的综合征。包括学习、记忆等方面的高级神经活动的智能

障碍。在中医学属于“呆病”范畴,多发生于中风病之后,其病位在脑,痰瘀阻络为标,脑窍失养为本,本人在《证治准绳》“不忘散”的基础上加减药物,创制

基金项目:山东省中医药科技发展项目(编号:2013-301)

作者简介:付毅敏(1971.4—),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:老年病方向,E-mail:fymyt@126.com;王绪芸(1964.4—),女,大学本科,副主任医师,保健科副主任,研究方向:神经内科方向,E-mail:wxy02189@sina.com

通信作者:邹勇(1965.9—),男,硕士研究生,主任中医师,山东省烟台毓璜顶医院中西医结合科主任,研究方向:中医内科方向,E-mail:yt-mpzy@sina.com

了醒智颗粒,对血管性痴呆患者的学习、记忆能力有一定治疗作用。本研究通过对实验性 VD 大鼠脑组织海马乙酰胆碱酯酶(Ach)活性及生长抑素(SS)含量、血浆血栓素 B₂ (TXB₂)、6-酮-前列腺素(6-Keto-PGF_{1α})水平进行分析,为醒智颗粒在改善血管性痴呆大鼠的学习、记忆能力方面提供一些实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物及分组 选取普通级雄性 SD 大鼠共 120 只,要求体重在 230 ~ 240 g,鼠龄为 10 月左右。并将 120 只 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、对照组、中药小剂量、中药中剂量、中药大剂量组,一共 6 组,每组 20 只。

1.2 模型制备 按照文献^[1]描述通过夹闭双侧颈总动脉并再通以模拟脑血管病,制备血管性痴呆大鼠模型。手术分离大鼠双侧颈总动脉(CCA),模型组及药物治疗组先腹腔注射硝普钠(2.5 mg/kg),随即用动脉夹反复夹闭双侧颈总动脉,夹闭 10 min,再通 10 min,共 3 次。假手术组只单纯分离双侧颈总动脉。术后给予青霉素预防感染 3 d。

1.3 给药方式 制作大鼠血管性痴呆模型后,各组动物于 0.5 h 后分别给予相应的药物。对照组给予尼莫地平 1.5 mg/kg,中药小剂量组给予醒智颗粒 3 g/kg,中药中剂量给予醒智颗粒 6 g/kg、中药大剂量给予醒智颗粒 9 g/kg,2 次/d,一共 14 d。第 8 ~ 14 天对各组大鼠进行空间学习记忆的测试,以及大鼠脑组织海马区乙酰胆碱酯酶(Ach)活性及生长抑素(SS)水平的检测,同时取血浆测血栓素 B₂ (TXB₂)、6-酮-前列腺素(6-Keto-PGF_{1α})水平。

1.4 大鼠空间学习记忆能力的测试 采用 Morris 水迷宫实验方法对各组大鼠进行空间学习记忆的检测。正式实验历时 5 d,1 次/d,每次 120 s,实验时以水池壁上的 4 个象限中标记的 A、B、C、D 作为入水处,将各组大鼠轻轻放入水中,记录其逃避潜伏期。如果动物在 2 min 内未找到平台,则将其引导至平台,逃避潜伏期记为 120 s。比较各组逃避潜伏期的

长短。

1.5 海马区乙酰胆碱酯酶(Ach)活性检测 各组大鼠空间学习记忆能力检测结束后,将大鼠麻醉处死,取出全脑,分离海马组织称重,加入生理盐水,质量比为 1:9,离心 10 min,取上清待测。ACHE 活性用 U/g 蛋白表示。

1.6 海马区生长抑素(SS)水平检测 方法同上,取上清按照生长抑素试剂盒说明书严格操作,测定大鼠脑组织海马区 SS 含量。

1.7 血浆测血栓素 B₂ (TXB₂)、6-酮-前列腺素(6-Keto-PGF_{1α}) 其余各组大鼠分别断头取血 2 ~ 3 mL,摇匀后,3500 r/min 离心 15 min(4 ℃),分离血浆用放免法测定各组大鼠血浆中 TXB₂ 及 6-Keto-PGF_{1α}。

1.8 统计学处理 数据采用均数加减标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析,采用 SPSS 10.0 医学统计软件处理。

2 结果

2.1 各组大鼠空间学习记忆能力的测试结果 模型组大鼠的逃避潜伏期与假手术组比较明显延长($P < 0.01$);第 3、4 天,对照组、中药大剂量组较模型组逃避潜伏期明显缩短($P < 0.01$);到第 5 天时,中药小剂量、中药中剂量、对照组较模型组逃避潜伏期均显著缩短($P < 0.01$)。(见表 1)

2.2 各组大鼠海马区 AchE 活性及 SS 水平的检测结果 与模型组比较,对照组与中药大、中、小各剂量组对 AchE 活性均未见显著影响。与假手术组比较,模型组大鼠海马 SS 含量明显降低($P < 0.01$);对照组、中药中剂量组、中药大剂量组与模型组比较海马 SS 含量均明显升高($P < 0.01$)。(见表 2)

2.3 各组大鼠血浆血栓素 B₂ (TXB₂)、6-酮-前列腺素(6-Keto-PGF_{1α})的检测结果 与假手术组比较,模型组大鼠血浆血栓素 B₂ (TXB₂) 含量明显升高,6-酮-前列腺素(6-Keto-PGF_{1α}) 明显降低($P < 0.05$, $P < 0.05$)。与模型组比较,各治疗组大鼠 TXB₂ 含量明显降低,而 6-Keto-PGF_{1α} 含量明显升高($P < 0.05$,

表 1 各组大鼠空间学习记忆能力的测试($\bar{x} \pm s$, n = 20)

组别	day 1	day 2	day 3	day 4	day 5
假手术组	81.2 ± 16.5	70.6 ± 17.1	50.9 ± 16.4	47.7 ± 16.3	43.6 ± 15.1
模型组	95.5 ± 14.6	89.3 ± 14.6	87.1 ± 15.6▲▲	78.7 ± 15.7▲▲	75.6 ± 16.4▲▲
对照组	80.7 ± 18.3	66.5 ± 15.7	62.4 ± 18.1*	56.4 ± 17.8*	47.4 ± 16.2**
中药(小)	88.3 ± 21.7	84.7 ± 16.9	75.1 ± 16.2	72.9 ± 18.1	61.3 ± 16.4
中药(中)	84.6 ± 18.4	71.4 ± 15.1	67.3 ± 16.7	66.4 ± 16.3	50.6 ± 13.6**
中药(大)	78.7 ± 20.3	73.1 ± 18.2	57.6 ± 17.6*	53.6 ± 19.4*	48.0 ± 17.0**

注:与模型组比较,* $P < 0.01$,** $P < 0.01$;与假手术组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$ 。

$P < 0.01$)。(见表3)

表2 各组大鼠海马 AchE、SS 的检测结果($\bar{x} \pm s, n = 7$)				
组别	剂量	AchE 活性 (U/g 蛋白)	SS 含量 (pg/mg 脑组织湿重)	
假手术组	—	4.3 ± 1.2	57.42 ± 1.31	
模型组	—	3.5 ± 0.5	31.24 ± 0.58	
对照组	1.5 mg/kg	2.9 ± 0.6 *	42.52 ± 0.64 *	
中药(小)	3 g/kg	3.1 ± 0.7	33.04 ± 0.79	
中药(中)	6 g/kg	3.2 ± 0.6	41.28 ± 0.85 *	
中药(大)	9 g/kg	3.3 ± 1.1	43.81 ± 1.21 *	

注: AchE 活性与模型组比较, * $P > 0.05$, SS 水平与模型组比较, * $P < 0.01$ 。

表3 各组大鼠血浆 TXB ₂ 、6-Keto-PGF _{1α} 的含量 检测结果($\bar{x} \pm s, n = 10$)				
组别	剂量	TXB ₂ (pg/ml)	6-Keto-PGF _{1α} (pg/ml)	
假手术组	—	1152.56 ± 96.14	1012.68 ± 90.31	
模型组	—	1508.44 ± 107.18 ▲	813.4 ± 80.39 ▲▲	
对照组	1.5 mg/kg	1262.49 ± 96.19 *	968.27 ± 87.05 *	
中药(小)	3 g/kg	1253.36 ± 101.24	973.91 ± 96.23	
中药(中)	6 g/kg	1162.27 ± 97.08 *	1043.1 ± 100.47	
中药(大)	9 g/kg	1066.46 ± 107.72 **	1102.84 ± 102.48 *	

注: 与假手术组比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.05$; 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3 结论

血管性痴呆 (Vascular Dementia, VD) 是由一系列脑血管疾病导致的智能及认知功能障碍的慢性进行性疾病。在我国所占比例仅次于阿尔茨海默病, 严重影响患者的日常生活质量。对血管性痴呆的病因探讨提示, 脑血管疾病引起了脑组织缺血, 进而导致脑功能的衰退, 包括了学习、记忆等方面的高级神经活动障碍, 其中以皮质和海马是脑缺血最敏感的区域, 因而与痴呆发生的严重程度也是明显相关。当今广大学者对与脑缺血缺氧有关的神经递质、神经生化机制的变化也倍加关注。

脑组织内各种单胺类递质是记忆形成和保持的重要因素, 其中去甲肾上腺素 (NE) 由肾上腺髓质合成和分泌, 既是一种神经递质, 也是一种激素。多巴胺 (DA) 由脑内分泌, 是 NA 的前体物质, 可影响人的情绪, 是下丘脑和脑垂体腺中的一种神经传导物质, 有助于提高记忆力。5-羟色胺 (5-HT) 又名血清素, 在大脑皮层及神经突触内含量很高, 也是一种抑制性神经递质。脑缺血损伤后这些递质减少, 改善大脑缺血, 提高脑组织的单胺类递质, 可使其学习记忆能力提高。任莹等研究了醒脑再造胶囊对血管性痴呆模型大鼠的保护作用, 结果显示其能够提高脑组织内单胺类递质含量和脑血流量。单胺氧化酶 (MAO) 是催化单胺氧化脱氨反应的酶, MAO 抑制

剂可提高脑中去甲肾上腺素和 5-羟色胺等的浓度, 表现出抗抑郁作用, 产生中枢兴奋。胡玉英^[2]等在交泰丸对单胺氧化酶的影响研究中发现其能够抑制血管性痴呆大鼠脑组织单胺氧化酶活性, 减少单胺类神经递质的氧化分解, 促进血管性痴呆大鼠空间辨别学习记忆能力的恢复, 从心肾角度论证了其对血管性痴呆的作用。脑源性神经营养因子 (BDNF) 是一种体内含量最多的具有神经营养作用的蛋白质, 在神经系统广泛表达, 其中海马和皮质的含量最高。具有抗伤害性刺激, 促进神经元损伤后的存活与修复^[3]。神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 存在于神经组织和神经内分泌组织中, 在脑组织细胞的活性最高。王昌铭^[4]的实验结果显示颈内动脉灌注 BMSCs 后血管性痴呆大鼠 2 周时显著低于模型组, 说明 BMSCs 对促进受损神经元的再生和修复, 对突触传递和认知功能的发挥有保护作用。胆碱酯酶 (Ach) 主要存在于胆碱能神经末梢突触间隙, 它的作用是水解乙酰胆碱。乙酰胆碱是胆碱能神经末梢释放的一种神经介质, 主要功能就是维持意识的清醒, 促进激活脑神经传导功能, 提高信息传递速度, 增强大脑记忆能力, 中枢胆碱能系统与学习、记忆、探究行为等认知过程关系密切。PAF 是一种生物活性物质, 血小板、神经细胞、血管内皮细胞在缺血、缺氧及钙离子刺激下可生成、释放大量的 PAF。一氧化氮 (NO) 是自由基的一种, 它与氧气反应后形成有腐蚀性的气体, 一氧化氮也能在神经系统的细胞中发挥作用, 超氧化物歧化酶 (SOD) 是一种重要的抗氧化剂, 是氧自由基的自然天敌, 是生物体内清除氧自由基的首要物质, 可对抗与阻断因氧自由基对细胞造成的损害。MDA 是脂质过氧化物的分解产物, 其含量反应组织细胞的损伤程度^[5]。蔺心敬^[6]对血管性痴呆大鼠海马的胆碱酯酶 (Ach)、PAF 含量进行了动态观察, 结果模型组大鼠海马 Ach 含量较对照组持续明显减低, 而 PAF 在脑缺血时含量变化非常短暂, 各组检测结果间无明显差异。魏少阳^[7]等研究观察到益脑活血胶囊 (银杏叶、葛根、石菖蒲、丹参) 明显降低血管性痴呆大鼠脑组织 NO、MDA 含量, 明显升高 Ach、SOD 活力。李辉^[8]等观察了双根清脑颗粒对血管性痴呆模型大鼠行为能力的影响, 表明其提高血清 SOD 活力, 降低血清 MDA、NO 含量。生长抑素 (SS) 是一种广泛存在于神经系统的环状 14 肽, 具有激素和神经递质的多种作用。大脑组织中生长抑素能神经元非常容易因缺氧而受到损伤^[9], 可影响学习行为能力。有资料显示, 脑组织

中 SS 含量下降是脑认知功能障碍的主要原因之一^[10],且以海马区最为明显,参与高级智能活动的调节。血栓素 B_2 (TXB_2)、6-酮-前列腺素 ($6\text{-Keto-PGF}_{1\alpha}$) 是一对作用相反的花生四烯酸衍生物, TXA_2 是血管的强烈收缩因子和血小板聚集剂,有活化的血小板释放作用,通过受体刺激血小板变形和集聚,半衰期短,迅速代谢为稳定无活性的 TXB_2 ,间接判断体内血小板活化程度。前列腺素 (PGI_2) 是一种强烈的血管扩张因子。 TXB_2 和 $6\text{-Keto-PGF}_{1\alpha}$ 为 TXA_2 和 PGI_2 的代谢产物,二者能调节血管的内环境稳定^[11]。王霞^[12]等观察了通络中药对血管性痴呆大鼠血浆血栓素 B_2 (TXB_2)、6-酮-前列腺素 ($6\text{-Keto-PGF}_{1\alpha}$) 的影响,2 周后放射免疫法检测大鼠血浆中 TXB_2 、 $6\text{-Keto-PGF}_{1\alpha}$ 含量,通络中药可使血管性痴呆大鼠血浆中 TXB_2 表达显著下降, $6\text{-Keto-PGF}_{1\alpha}$ 含量明显升高,改善脑部供血,起到脑保护作用。田燕^[13]采用放射免疫法检测血浆 TXB_2 水平,结果显示,血管性痴呆组患者血浆 TXB_2 水平显著增高。于文涛^[14]等观察了补肾活血系列方对血管性痴呆小鼠血浆 TXB_2 和 $6\text{-Keto-PGF}_{1\alpha}$ 含量的影响,结果显示补肾活血方、活血方、补肾方均能调节 VD 小鼠血浆 TXB_2 和 $6\text{-Keto-PGF}_{1\alpha}$ 水平。通过以上研究,使我们了解了现代医学对血管性痴呆的认识机制,为我们中医药应用于临床及探究其对认知功能的改善机制提供了空间。

中医学认为血管性痴呆属于“呆病”范畴,轻者可见近事遗忘,反应迟钝,寡言少语,重者常见远事也忘,时空混淆,不识亲友,言语重复或错乱,或中日不语。其发生多在中风病之后,其病位虽然在脑,但与肝、肾、脾等多个脏器有关,病机探讨发现,病本为精气亏虚,病标在风火痰瘀。近年来中医学者在研究、整理文献基础上,努力挖掘传统中医药治疗血管性痴呆的有效方法,目前中医药研究现状大多从补肾健脾、豁痰开窍、益气活血化痰等方面入手,在古方基础上的能够广泛应用于临床的颗粒剂有不足。本文作者在中医学理论和临床实践的基础上,经过长期临床实践,结合本病的虚、痰、瘀的病机特点,以古方“不忘散”为基础方剂,加减后制作了醒智颗粒,临床上已经用于血管性痴呆患者的治疗,经过临床观察及 MMSE、日常生活能力等量表的评分,能够改善血管性痴呆患者的日常生活能力。方中君药人参,适宜身体虚弱、气血不足者,具有健脾益肺,宁心安神增智的功效,主治体虚气衰之惊悸健忘。《神农本草经》记载其能“补五脏,安精神,定魂魄,止惊

悸。”现代药理显示其对中枢神经系统有调节作用,人参皂苷能够提高学习记忆能力;臣药葛根,发表升阳,对微循环障碍有明显改善作用,能降低血管阻力,增加脑的血流量;丹参归心、脾经,具有活血化瘀,凉血、清心除烦及安神的功效,对血管有扩张作用,可抗血栓形成,增加脑血流量,尤其对缺血后脑损伤有明显的保护作用;石菖蒲化痰开窍,化湿行气,能开心窍,宁神志,石菖蒲提取物可能通过降低单胺类神经递质气道减少皮质神经细胞凋亡,保护神经细胞作用;天竺黄能清热豁痰,凉心定惊安神,可用于热病神昏,中风痰迷,对血管有直接扩张作用;茯苓味淡,性平,能渗湿利水、健脾和胃、宁心安神;佐使药远志安神益智、祛痰开窍,用于心肾不交引起的健忘惊悸,神志恍惚,为交通心神之佳品。

本实验利用腹腔注射硝普钠并夹闭双侧颈总动脉、再通的方法制备了大鼠血管性痴呆的模型,通过夹闭颈总动脉使得大鼠脑缺血、缺氧,血管再通供血,这样一系列过程,模拟了人类脑血管病后的血管性痴呆发病过程,前期已经检测了大鼠脑组织海马病理及脑内 SOD、MDA 以及凋亡抑制因子 Bcl-2 活性,并得到了醒智颗粒系列方药能显著降低海马神经元损伤,增加存活神经数目,降低海马区 MDA 含量,增加 SOD 含量,显著提高海马区 Bcl-2 表达的结论,本研究通过随机分组及观察血管性痴呆大鼠脑组织海马区胆碱酯酶 (Ach)、生长抑素 (SS)、血浆血栓素 B_2 (TXB_2)、6-酮-前列腺素 ($6\text{-Keto-PGF}_{1\alpha}$) 的水平实验研究,结果显示,醒智颗粒能够改善血管性痴呆大鼠的学习记忆能力,通过提高海马 SS 含量,纠正脑缺血再灌注后 TXB_2 和 $6\text{-Keto-PGF}_{1\alpha}$ 失调可能是其作用机制之一,通过此实验研究,为醒智颗粒改善血管性痴呆的学习记忆能力提供了更为有效的实验依据,也为日后广泛推广应用提供了研究基础。

参考文献

- [1] 刘斌,毛文静,李爱春,等. 参芎化瘀胶囊对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区 P38 丝裂原活化蛋白激酶表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(8):161-165.
- [2] 胡玉英,胡跃强,张青萍,等. 交泰丸对血管性痴呆模型大鼠单胺氧化酶及单胺类神经递质的影响[J]. 中国老年学杂志,2013,20(33):5028-5029.
- [3] 欧阳青,陈成受,陈前波,等. 脑源性神经营养因子在急性脊髓损伤后神经修复中作用的研究进展[J]. 脊柱外科杂志,2010,8(4):250-252.
- [4] 王昌铭,滕军放,王景周,等. 颈内动脉输注骨髓间充质干细胞对血管性痴呆大鼠血清 NSE 和 S-100 蛋白含量的影响及意义[J]. 中华神经医学杂志,2014,2(13):125-127.

(下接第 1577 页)

17 的含量,来判断补肾利湿处方中药对急性痛风性关节炎的治疗作用很有意义。

参考文献

- [1] Franchi, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, et al. The Inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(3): 241-247.
- [2] 汪少琼. 痛风合剂对动物高尿酸血症及急性痛风性关节炎的实验研究[DB/OL]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 2011.
- [3] 姜德友, 刘爽, 韩洁茹, 等. 补肾利湿法对急性痛风性关节炎大鼠 VEGF 表达水平的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(24): 236-237.
- [4] Robert Terkeltaub. Novel therapies for treatment of gout and hyperuricemia[J]. *Arthritis Research&Therapy*, 2009, 11(4): 236.
- [5] 韩洁茹, 谢颖, 高恩宇, 等. 补肾利湿法防治痛风性关节炎的实验研究[J]. *四川中医*, 2011, 29(4): 26.
- [6] GB14925-2010. 实验动物环境及设施[S]. 北京: 中国标准出版社, 2002.
- [7] Cua DJ, Tato M. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system[J]. *Nat. Rev. Immunol*, 2010, 10(7): 479-489.
- [8] Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. [J]. *Immunol*, 2011, 187(1): 490-500.
- [9] 韩学峰. IL-17 和 YKL-40 在慢性鼻-鼻窦炎患者血浆中表达及其临床意义[D]. 济南: 山东大学, 2011.
- [10] Lubberts E, van den Berg WB. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and collagen-induced arthritis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2003(520): 194-202.
- [11] Sharma S, Kulk N, Nold MF, et al. The IL-1 family member 7b

translocates to the nucleus and down-regulates proinflammatory cytokines[J]. *Immunol*, 2008, 180(8): 5477-5482.

- [12] 王月俭, 常晓天. 脂联素在类风湿关节炎中的研究进展[J]. *中国医药*, 2013, 8(2): 280-282.
- [13] Moran EM, Mullan R, McCormick J, et al. Human rheumatoid arthritis tissue production of IL-17A drives matrix and cartilage degradation: synergy with tumour necrosis factor-alpha, Oncostatin M and response to biologic therapies[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(4): R113.
- [14] Kramer JM, Gaffen SL. Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity, and therapy[J]. *Periodontol*, 2007, 78(6): 1083-1093.
- [15] Laan M, Palmberg L, Larsson K, et al. Free, soluble interleukin-17 protein during severe inflammation in human airways[J]. *Eur Respir*, 2002, 19(3): 534-537.
- [16] 王振刚. 近 10 年类风湿关节炎治疗及预后的变化趋势[J]. *中国医刊*, 2013, 48(7): 10.
- [17] 陆妍, 孟凤仙, 刘慧. 中医痛风相关病名的演变与发展[J]. *世界中医药*, 2015, 10(4): 609.
- [18] 杨保林, 丁岗. 芪桂痛风舒颗粒治疗痛风性关节炎 16 例疗效观察[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(2): 276.
- [19] 赵樑. 中药治疗痛风性关节炎的实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2002.
- [20] 李昕雪. 中药治疗痛风性关节炎的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [21] 姜德友, 安伟涛, 解颖, 等. 补肾利湿法治疗痛风性关节炎疗效观察[J]. *新中医*, 2012, 44(10): 35-36.

(2015-04-14 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 1573 页)

- [5] Li RP, Wang ZZ, Sun MX, et al. Polydatin protects learning and memory impairments in a rat model of vascular dementia[J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(8-9): 677-81.
- [6] 蔺心敬, 胡常林, 李正国, 等. 血管性痴呆大鼠模型海马乙酰胆碱和血小板激活因子含量变化的动态观察[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2002, 19(4): 220-221.
- [7] 魏少阳, 黄颖, 赵岗, 等. 益脑活血胶囊对血管性痴呆大鼠学习记忆及脑组织 NO、Ach、SOD、MDA 含量的影响[J]. *西北药学杂志*, 2004, 19(3): 111-113.
- [8] 包宁, 何愉胜. 盐酸多奈哌齐联合银杏叶片治疗血管性痴呆的临床疗效[J]. *中国医药*, 2012, 7(8): 965-969.
- [9] LU Y W, LI ZH X, RONG B B, Neuropeptides and vascular dementia [J]. *Medical Recapitulate*, 2006, 112(6): 348-450.

- [10] 王伯平, 于涛, 冯增文, 等. 反复脑缺血后痴呆大鼠皮质钙分布及生长抑素含量变化[J]. *卒中与神经疾病*, 2000, 7(2): 65-67.
- [11] 张吉仲, 彭成, 谢晓芳. 益智五海胶囊对大鼠血管性痴呆模型中 ET、CGRP、TXB₂、6-Keto-PGF_{1α} 的影响[J]. *华西药理学杂志*, 2010, 25(2): 242-244.
- [12] 王霞, 马建红, 刘素梅, 等. 通络中药对血管性痴呆大鼠血浆 TXB₂、6-Keto-PGF_{1α} 含量的影响[J]. *中国现代药理应用*, 2009, 3(18): 85-86.
- [13] 田燕, 谭兰, 郁金泰, 等. 血浆血栓素 B₂ 水平与血管性痴呆的相关性研究[J]. *青岛大学医学院学报*, 2010, 46(1): 65-66.
- [14] 于文涛, 吴中秋, 张一听, 等. 补肾活血系列方对血管性痴呆小鼠血浆 TXB₂ 和 6-Keto-PGF_{1α} 含量的影响[J]. *中药药理与临床*, 2011, 27(6): 91-92.

(2015-05-30 收稿 责任编辑: 张文婷)