

Effect of Chinese and Western Medicine Combined Treatment on Serum Beta-Amyloid in Elderly Rabbits with Hypothyroidism

Jian Geng*, Haixia Yang, Yan Xie, Lei Ji

Affiliated Hospital of Shanxi Datong University, Datong Shanxi
Email: *gengjian1963@163.com

Received: Feb. 14th, 2019; accepted: Feb. 28th, 2019; published: Mar. 11th, 2019

Abstract

Objective: To study the effect of thyroid hormone levels on serum amyloid beta protein concentration. **Methods:** The model group rabbits were given medicine to cause damage to the normal thyroid tissue of healthy rabbits. After that, they were given western medicine treatment or integrated traditional Chinese and Western medicine treatment, and the effects of various treatments on serum amyloid beta protein concentration were measured. **Results:** The changes of serum A beta concentration in the simple western medicine treatment group: serum A beta concentration began to rise 1 week after modeling, increased significantly at 2~5 weeks, and then gradually decreased, and to six months after treatment was still higher than the pre-modeling level. The changes of serum A beta concentration in the integrative medicine treatment group: serum A beta concentration began to rise 1 week after modeling, increased significantly at 2~5 weeks, and then decreased gradually, which was still higher than that before modeling six months after treatment. **Conclusion:** Simply adding levothyroxine sodium and combination of traditional Chinese and Western medicine therapy could reduce hypothyroidism in aged rabbits' serum amyloid beta protein concentrations; in this experiment, the effective time was three weeks after the treatment, and the time of obvious therapeutic effect was 4~6 months after treatment. But the combination of traditional Chinese and Western medicine therapy on serum amyloid beta protein concentration decreased from the model after the second month compared with simple western medicine treatment group.

Keywords

Hypothyroidism, Beta Amyloid Protein, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Treatment

*通讯作者。

中西医结合治疗对甲状腺功能低下老龄家兔的血清 β -淀粉样蛋白的影响

耿建*, 杨海霞, 解妍, 季磊

大同大学附属医院, 山西 大同

Email: gengjian1963@163.com

收稿日期: 2019年2月14日; 录用日期: 2019年2月28日; 发布日期: 2019年3月11日

摘要

目的: 研究甲状腺激素水平改变对血清 β -淀粉样蛋白浓度的影响。方法: 模型组家兔给予药物造成对健康家兔正常甲状腺组织的损害, 此后给予单纯西医治疗或中西医结合治疗, 测量各种治疗对血清 β -淀粉样蛋白浓度的影响。结果: 单纯西医治疗组血清 $A\beta$ 浓度变化: 血清 $A\beta$ 浓度于造模后1周开始上升, 2~5周升高明显, 此后逐渐下降, 至治疗后第6个月仍高于造模前水平。中西医结合治疗组血清 $A\beta$ 浓度变化: 血清 $A\beta$ 浓度于造模后1周开始上升, 2~5周升高明显, 此后逐渐下降, 至治疗后第6个月仍高于造模前水平。结论: 单纯补充左甲状腺素钠与中西医结合治疗对甲状腺功能低下老龄家兔血清 β -淀粉样蛋白浓度均有降低作用, 本次实验中, 生效时间为治疗后第3周, 显效时间为治疗后4~6个月。但中西医结合治疗对血清 β -淀粉样蛋白浓度的降低作用自造模后第2个月起较单纯西医治疗组明显。

关键词

甲状腺功能低下, β -淀粉样蛋白, 中西医结合治疗

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着我国进入老龄化社会, 中国的老龄人口目前正以稳定而较快的速度增加, 对老年病的研究已经越来越得到医务人员的重视。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, 简称 AD)是严重危害老年人智商与记忆力及定向感觉的神经系统退行性变疾病。近期有许多研究均指向该病的发病与体内免疫环境与内分泌水平改变有关。目前医学界越来越多的研究证明 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, $A\beta$)在脑内沉积于老年斑(senile plaque, SP)为本病早期的病理变化[1] [2]。故我们对甲状腺激素水平改变对血清 β -淀粉样蛋白浓度的影响进行了相关的动物实验, 同时在中西医结合治疗对血清 β -淀粉样蛋白浓度的影响方面取得了一定的发现, 现一并报告如下。

2. 材料与方法

2.1. 造模

60 只健康 3 年龄雄性家兔, 体重 5.0 ± 0.1 kg, 动物标准为清洁级, 批号: 11804800013889, 由北京

金牧阳实验动物养殖有限责任公司提供。按照国际实验动物科学理事会的指导方针进行,并获得大同大学动物实验伦理委员会的批准。随机分为模型组 45 只,空白对照组 15 只。模型组 45 只实验家兔给予甲巯咪唑 20 mg/d,连续口服 20 天,造成对健康家兔正常甲状腺组织的损害,制成甲状腺功能低下老龄家兔模型。空白对照组服用蒸馏水 10 ml。服药后空白组与模型组动物均正常自由进食。

2.2. 给药

自拟中药方剂,方中用黄芪 2.0 g、益智仁 1.0 g、菟丝子 1.5 g、枸杞子 1.5 g、巴戟天 1.0 g、炙甘草 0.6 g,加水 500 ml 煎制,得中药浓缩液 150 ml 冷却备用。模型组家兔随机分为中西医结合治疗组 15 只,予中药浓缩液 150 ml 内溶化左甲状腺素钠片 50 μ g。单纯西医治疗组 15 只,予蒸馏水 150 ml 内溶化左甲状腺素钠片 50 μ g。两组服药动物均按 2 ml/kg 体重灌服(考虑灌喂时损失剂量大于成人用量)。于模型组家兔造模后第 1 日开始服用治疗药物,连续给药 6 个月。其余 15 只模型组家兔灌服蒸馏水 2 ml/kg,成为造模后未治疗组家兔。

2.3. 检测项目及方法

2.3.1. 取样

分别于造模前 24 h,造模后 1、2、3、4、5 周,造模后 2、3、4、5、6 月取家兔清晨空腹状态下外周静脉血,置于 20 $^{\circ}$ C 保存,实验前以 3500 r/min 转速、温度 4 $^{\circ}$ C、离心 15 分得血清,测定血清 β -淀粉样蛋白浓度。

2.3.2. 放射免疫测定

采用天津九鼎医学生物工程有限公司提供老年痴呆 β -淀粉样蛋白试剂盒;使用上海原子核研究年日环仪器一厂 SN-695B 型智能放免 γ -测量仪。测定严格按试剂盒说明书操作。

2.4. 统计学方法

文内计量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,四组样本均数比较采用 t 检验。

3. 结果(附表 1)

Table 1. Comparison of serum A β concentration in rabbits treated with integrative Chinese and western medicine and simple western medicine

表 1. 中西医结合治疗、单纯西医治疗与对照组家兔的血清 A β 浓度比较

组别 A β 浓度	造模前	1 周	2 周	3 周	2 月	3 月	4 月	5 月	6 月
空白组	22.92 \pm 2.33	20.81 \pm 1.99	22.13 \pm 2.74	22.94 \pm 1.73	24.77 \pm 2.86	25.03 \pm 2.34	26.08 \pm 1.09	26.91 \pm 2.81	27.44 \pm 2.36
造模后 未治疗 组	22.53 \pm 1.22	34.29 \pm 2.21 [▲]	56.79 \pm 1.86 [▲]	87.14 \pm 2.38 [▲]	67.01 \pm 2.85 [▲]	63.02 \pm 2.79 [▲]	58.67 \pm 2.53 [▲]	56.99 \pm 3.28 [▲]	50.26 \pm 2.71 [▲]
单纯西 医治疗 组	23.52 \pm 2.13	35.51 \pm 2.89	56.66 \pm 2.47	66.54 \pm 2.01 [*]	53.81 \pm 2.71 [*]	42.61 \pm 2.29 [*]	33.82 \pm 2.52 [*]	28.31 \pm 1.75 [*]	26.47 \pm 2.51 [*]
中西医 结合治 疗组	23.22 \pm 2.15	34.51 \pm 2.87	55.71 \pm 2.45	65.54 \pm 1.99	52.12 \pm 2.69 [◇]	41.02 \pm 2.31 [◇]	31.24 \pm 2.57 [◆]	26.13 \pm 1.81 [◆]	24.76 \pm 2.49 [◇]

注:例数 n = 15, [▲]表示造模组与空白组比较 P < 0.01, ^{*}表示单纯西医治疗组与造模后未治疗组比较 P < 0.01, [◆]表示中西医结合治疗组与单纯西医治疗组比较 P < 0.01, [◇]表示中西医结合治疗组与单纯西医治疗组比较 P < 0.05。

3.1. 造模前后不同时间家兔血清 A β 浓度比较

① 空白组血清 A β 浓度变化: 整个实验期间内, 家兔血清 A β 浓度随家兔兔龄增长, 呈缓慢上升趋势, 最高值出现在整个实验后期。② 造模后未治疗组血清 A β 浓度变化: 血清 A β 浓度于造模后 1 周开始上升, 造模后 2~3 周升幅最大, 此后至仍缓慢上升, 至造模后 5~6 个月, 仍明显高于空白组。③ 单纯西医治疗组血清 A β 浓度变化: 血清 A β 浓度于造模后 1 周开始上升, 2~5 周升高明显, 此后逐渐下降, 至治疗后第 6 个月仍高于造模前水平。④ 中西医结合治疗组血清 A β 浓度变化: 血清 A β 浓度于造模后 1 周开始上升, 2~5 周升高明显, 此后逐渐下降, 至治疗后第 6 个月仍高于造模前水平。

3.2. 各组实验家兔间血清 A β 浓度比较

1) 空白组与未治疗组比较造模后未治疗组甲状腺功能低下的老年家兔的血清 A β 浓度明显高于空白组 3 年龄健康老龄家兔的血清 A β 浓度($P < 0.01$)。

2) 单纯西医治疗组与造模后未治疗组造模后未治疗组家兔的血浆 A β 含量自造模后第 3 周起明显高于服用左甲状腺素钠后模型组家兔血浆 A β 含量($P < 0.01$)。

3) 单纯西医治疗组与中西医结合治疗组同时给予中药与左甲状腺素后模型组家兔血浆 A β 含量自造模后第 2 月起明显低于仅服用左甲状腺素钠的模型组家兔血清 A β 浓度($P < 0.05$)。

以上结果提示, ① 随家兔兔龄增长, 其血清 β -淀粉样蛋白浓度有随之增长的趋势; 当家兔甲状腺功能低下时, 这种增长趋势更加明显。② 单纯补充左甲状腺素钠与中西医结合治疗对甲状腺功能低下老龄家兔血清 β -淀粉样蛋白浓度均有降低作用, 本次实验中, 生效时间为治疗后第 3 周, 显效时间为治疗后 4~6 个月。但中西医结合治疗后对血清 β -淀粉样蛋白浓度的降低作用自造模后第 2 个月起较单纯西医治疗组明显。

4. 讨论

人体内 β -淀粉样蛋白(A β)是由 β -淀粉样前体蛋白(β APP)水解而来, 在脑内由神经细胞分泌, 其最常见的亚型为 A β 40 和 A β 42。溶解状态的 A β 可以促进神经突触的生长, 有助于神经细胞的存活; 而沉积于老年斑的 A β 则对神经细胞呈毒性作用。人脑脊液中, A β 40 亚型比 A β 42 含量高 9~10 倍, 但后者更容易聚集沉淀, 有更强的毒性。

当 A β 在脑组织内堆积时, A β 通过进展性糖基化终产物受体(RAGE)激活星形胶质细胞(AC)释放炎症因子、产生氧自由基, 使一氧化氮(NO)、白细胞介素 1 (IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)等炎症因子表达增加, 可引发脑内胆碱能神经细胞炎症反应。使神经细胞脂质过氧化, 损伤膜蛋白, 从而影响胆碱能神经细胞膜的结构与功能, 引发脑内胆碱能神经细胞凋亡。激活的星形胶质细胞(AC)还能产生促炎性细胞因子, 进而刺激更多的 A β 去激活小胶质细胞(MG)形成炎症级联反应。

目前已有研究证明甲状腺功能减低时, 患者脑部基底节及海马旁回的胆碱能神经功能减退[3]。这可能系甲状腺功能减低时患者脑部皮质下血液灌注减少, 葡萄糖代谢减慢引发。脑组织缺血后通过引发细胞炎症反应, 释放炎症因子白细胞介素 6 (IL-6), 进而产生肿瘤坏死因子及 C 反应蛋白, 引发脑血管内皮细胞功能受损, 使得脑组织内 β -淀粉样前体蛋白(β APP)表达增多, 导致 A β 增多[4]。另一方面, 甲状腺激素可以促进脂代谢, 而甲状腺功能减低时, 脂代谢变慢, 血脂升高, 脂蛋白可促进细胞炎症反应, 诱导肿瘤坏死因子、白细胞介素 1 (IL-1)、白细胞介素 6 (IL-6)等炎症因子的合成与释放[5], 亦可引发血管内皮细胞的损伤, 最终造成 A β 增多; 同时, 这些促炎因子还可促进 A β 40 亚型的生成与沉积。此外, 血清三碘甲状腺原氨酸(T3)可抑制 β -淀粉样前体蛋白(β APP)合成的启动因子[6], 甲状腺功能低下时, 这种抑制作用受到影响而减弱, 亦导致 β -淀粉样前体蛋白(β APP)合成增多, 最终导致 A β 增多。本试验结果

中, 服用甲硫咪唑后甲状腺功能低下的老龄家兔的血浆 $A\beta$ 含量明显高于健康老年家兔血浆 $A\beta$ 含量($P \leq 0.05$)。

人体在正常情况下, $A\beta$ 在体内的代谢是维持一种动态平衡的, 当大脑内 $A\beta$ 异常聚集, 进而沉积于脑内时, $A\beta$ 通过激活脑内小胶质细胞(microglia, MG)和星形胶质细胞(astrocyte, AC)产生炎症因子引发神经突触退缩与神经元变性, 从而造成阿尔茨海默病(AD)的发病。故凡可以减少 $A\beta$ 生成及促进 $A\beta$ 降解清除的各种因素, 以及可以避免神经元细胞凋亡和改善脑神经功能的因素均可作为阿尔茨海默病(AD)的治疗方向, 并进行相关的医学领域研究。

本次试验, 我们将中药黄芪、益智仁、菟丝子、枸杞子、巴戟天、炙甘草制成合剂对实验组家兔进行灌喂, 从实验结果中可以看出, 在甲状腺功能减低时, 与单纯补充左甲状腺素相比, 同时进行中药灌喂的实验家兔的血浆 $A\beta$ 含量更低一些($P \leq 0.05$)。这提示了中药的有效成份对阿尔茨海默病(AD)有明显的治疗作用。其中黄芪、益智仁、菟丝子均富含黄酮类物质。黄酮有回升超氧化物歧化酶 SOD 活性的作用, 使其(SOD)清除体内超氧阴离子自由基, 抑制细胞中一氧化氮(NO)的产生和脱粒作用, 减少脂质过氧化物对细胞膜的损伤。巴戟天中所含巴戟素亦有上述作用。此外巴戟天中所含巴戟素还可通过提高脑内乙酰胆碱的合成或释放, 增强大鼠神经信息在海马的神经通路中的传导速度与再现, 从而提高改善痴呆患者的学习与记忆功能[7]。益智仁中分得的乙醇提取物(Alpiniae oxyphyllae ethanolic extract, AOE)有抑制脂肪多糖活化巨噬细胞中一氧化氮(NO)产生的作用, 亦可有上述功效[8]。另外据刘建辉[9]等人的研究发现, 菟丝子提取物尚有神经营养因子样活性, 其提取物可明显的增加神经营养因子(NGF)诱导的 PC12 细胞分化, 因其有可能穿过血脑屏障, 作为神经活性的天然小分子化合物, 在治疗神经退行性疾病的治疗中具有良好作用。祖国医药领域的发展日新月异, 各位医学同仁, 我们在今后的工作中, 应更多关注这方面新的研究进展, 让我们的患者有机会得到更好的治疗、更多的康复机会。

基金项目

山西大同大学科学研究项目(2015K4)。

参考文献

- [1] 王运良, 尹红蕾, 娄季宇, 等. 姜黄素对 β -淀粉样蛋白诱导的老年性痴呆大鼠小胶质细胞活化的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(19): 5578-5582.
- [2] 曾凡源, 钟承彪, 谢裕达, 等. 血清 β -淀粉样蛋白含量检测对老年性痴呆的临床意义[J]. 中国医药导报, 2009, 6(24): 28-29.
- [3] 徐永霞, 王芬, 王囡, 等. 成年期甲状腺功能减退症大鼠海马乙酰胆碱的变化[J]. 中国临床保健杂志, 2013, 16(3): 289-291.
- [4] 韩晶, 冯加纯. 脑缺血损伤后 β -淀粉样蛋白及其前体蛋白在脑组织中的表达及治疗[J]. 实用心脑血管病杂志, 2006, 14(12): 935-936.
- [5] 杨希. 原发性甲状腺功能减退症血清 $A\beta_{40}$ 及炎症介质与脑功能障碍的关系[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2011: 1-38.
- [6] 席蕾. 甲状腺激素上调 Bcl-2 的表达减少慢性脑缺血大鼠海马细胞凋亡[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2013: 1-56.
- [7] 邓强. 巴戟天醇提物对大鼠脑缺血再灌注损伤组织 TNF- α IL-6 表达水平的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(13): 77-78.
- [8] 廖婉莹, 张在军, 王美薇. 益智仁醇提物通过抑制 iNOS-NO 保护 6-OHDA 引起的 PC12 细胞损伤[J]. 中药药理与临床, 2010(4): 31-35.
- [9] 刘建辉, 姜波, 包永明, 安利佳. 菟丝子提取物在 PC12 细胞株中的神经营养因子样活性[J]. 生物化学与生物物理进展, 2003, 30(2): 226-230.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：acm@hanspub.org