

• 学术交流 •

溶栓胶囊对单侧颞叶皮质脑梗死大鼠
空间认知能力的改善

董闽田 管兴志 匡培梓 高 杨 管林初 匡培根 钱惠康

【摘要】 目的 探讨溶栓胶囊治疗脑梗死后脑功能障碍的作用。方法 采用光化学诱导脑梗死大鼠模型,观察脑梗死组、脑梗死后治疗组及假手术组在 Morris 水迷宫的训练成绩。结果 治疗组较非治疗组学习成绩显著提高($P < 0.01$),与假手术组比较无显著差异。结论 溶栓胶囊是治疗脑梗死的有效药物,早期溶栓治疗脑梗死可改善脑缺血后的认知功能障碍。

【关键词】 溶栓胶囊 脑梗死 空间认知能力 Morris 水迷宫

【中图分类号】 R363 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1004-1648(2002)03-0173-02

颞叶皮质与人类和动物的学习记忆能力有密切关系,它不仅接受听觉的投射纤维,还与许多空间认知相关的脑区有着密切的皮质下联系;如额顶叶、枕叶、间脑、海马、纹状体等结构。以往的研究表明,单侧颞叶皮质梗死可产生大鼠空间认知能力障碍^[1]。本实验应用溶栓胶囊(蚓激酶制剂)治疗单侧颞叶皮质梗死大鼠,观察其治疗后在 Morris 水迷宫中认知能力的改善。

1 材料与方

1.1 材料 成年雄性 SD 大鼠 28 只(由中国人民解放军 301 医院实验动物室提供),体重 200 ± 20 g。随机分为 3 组:脑梗死组 10 只,治疗组 10 只,假手术组 8 只。实验期间自由摄食饮水。全部实验操作及大鼠训练均在 8:30~17:00 之间完成。溶栓胶囊购于山西中远威药业有限公司,用生理盐水配制成 40 mg/ml 溶液备用。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备 采用立体定向光化学诱导法制作脑梗死大鼠模型。水合氯醛麻醉(350 mg/kg)后,将大鼠固定于立体定位仪,自尾静脉缓慢注射玫瑰红溶液 20 mg/kg,3~4 分钟注完,左颞侧外耳道至外眦连线中点垂直相交切开头皮,分离肌肉达颅骨,暴露颞弓根及颞骨,以颞弓根中点垂直线为后限,弓根水平为下限,用光导纤维引导卤素灯冷光源定向照射暴露的颅骨 20 分钟,光强 75 W,面积 5

mm²。治疗组照射后即腹腔注射溶栓胶囊溶液 200 mg/kg。脑梗死组照射后即腹腔注射等量生理盐水。假手术组尾静脉注射 0.4 ml 生理盐水。麻醉、手术、照射 3 组条件相同。

1.2.2 Morris 水迷宫行为实验装置及实验程序 Morris 水迷宫为乳白色不透明圆柱形储水池(直径 94 cm,高度 55 cm),内置透明有机玻璃圆形站台(直径 6 cm),站台顶端平面位于乳白色液面下 2 cm。各组大鼠于术后 48 小时追加 1 次药物并进行 1 次开场实验,观察各组大鼠均无活动异常及运动障碍。再于术后 72 小时开始进行 Morris 行为实验。实验分为两个阶段,预训练 1 天及训练 4 天,大鼠在除站台所在象限的其它三个象限边缘下水,每次入水位置是假性随机的。动物组内循环,每只每天 6 次,共接受训练 24 次。图像监测系统自动跟踪大鼠游泳轨迹,并记录各实验数据。实验指标有:(1)反应时(S),(2)行程(因故障未记),(3)搜索策略;分为边缘式记 1 分,随机式记 2 分,趋向式记 3 分,直线式记 4 分。

1.2.3 统计学处理 分别将每天 6 次反应时及搜索策略的平均值作为当天的训练成绩,实验数据采用 SPSS 软件包进行方差分析,对各组训练成绩进行比较。

2 结果

2.1 反应时比较 预训练日及训练第一天各组成绩未见明显差异,自第二天始,治疗组及假手术组反应时较脑梗死组明显缩短(分别 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),随训练天数增加,脑梗死组的反应时渐趋接

作者单位:363000 福建漳州解放军第 175 医院(董闽田 钱惠康);北京解放军总医院(管兴志 匡培根);北京中科院心理研究所(匡培梓 高杨 管林初)

近假手术组,但到第四天统计仍有显著性差异($P < 0.05$)。

2.2 搜索策略比较 搜索策略可表示大鼠学习记忆改善的稳定性,以得分均数进行比较,第1天可见假手术组及治疗组已有进步,但不稳定,所以统计无显著差异($F = 1.167, P > 0.05$),第2天假手术组与脑梗死组比较差异显著($F = 5.5, P < 0.05$)。但治疗组与脑梗死组比较差异不显著($F = 3.34, P > 0.05$),第3、4天治疗组与脑梗死组比较均有显著性差异($F = 8.92, F = 14$, 均 $P < 0.01$)。而治疗组和假手术组比较未见显著性差异。

3 讨论

光化学诱导脑梗死大鼠模型是国内外用于脑梗死研究特别是研究溶栓治疗较成熟的动物模型。以往的研究显示,单侧颞叶脑梗死可造成大鼠在Morris水迷宫的空间认知学习功能障碍^[1],本实验脑梗死组与以往实验结果一致,说明该模型是稳定的,可重复性强,是研究脑梗死性痴呆的较理想动物模型。颞叶海马是大鼠参与异我为参照的空间认知加工过程中的主要结构,但并非唯一空间认知结构。Christopher和Filley^[2]曾针对空间认知能力提出了“图认知”理论,认为正常大鼠在完成空间学习记忆时会运用图认知加工方式,形成认知图是海马的基本功能。同时其它一些脑结构亦对图认知的行为效应产生影响,单纯毁损额顶叶、颞叶、尾壳核、隔区等都产生空间认知功能障碍。认知功能的完整还有赖于皮质下各脑区大量联系纤维的完整^[1,3,4-6]。

本实验采用光化学诱导脑梗死大鼠模型,血栓形成近似人体脑梗死的病理过程,形成的认知功能障碍与血管性痴呆相似,经溶栓胶囊治疗后,治疗组的反应时明显缩短,与脑梗死组比较有显著性差异,与假手术组比较未见显著性差异。从搜索策略分析,各组大鼠都经过了从边缘式和随机式向趋向式和直线式变化的过程,搜索策略的变化较反应时晚,但一旦形成就相对稳定。与反应时相同,治疗组和假手术组得分高,统计无显著性差异,脑梗死组得分

低,与其它两组比较均有显著性差异。有人认为脑缺血大鼠引起的空间认知障碍较为短暂,可能是大鼠模型为单侧脑梗死,正常侧可部分代偿^[7],随着训练天数的增加,脑梗死组大鼠的学习成绩与假手术组大鼠的差距逐渐缩小,但统计学仍见显著性差异。

蚓激酶是从蚯蚓中提炼出来的蛋白酶^[8,9],从80年代开始研究,90年代中期开始应用于临床,是一种新型、价廉、使用方便的溶栓制剂,其溶解血栓、降低血小板聚集,降低血粘度,改善微循环,改善脑梗死患者的神经缺损症状等作用已有报道,并被应用于其它一些血栓性疾病^[10]。

本实验结果提示,蚓激酶制剂溶栓胶囊对大鼠脑梗死急性期的治疗,具有改善脑梗死后认知功能的作用,是治疗脑梗死及血管性痴呆的有效药物。其改善脑梗死后学习认知功能的机制是否与其神经保护作用有关尚待进一步研究。

参考文献

- 1 隋南,杨炯炯,匡培梓.单侧颞叶皮层梗塞对大鼠空间认知加工过程的影响.心理学报,1998,30:320
- 2 Christopher M, Filley MD. The behavioral neurology of cerebral white matter. Neurology, 1998, 50: 1535
- 3 隋南,陈双双,匡培梓.海马结构、前额皮质或尾壳核损毁对大鼠空间认知能力的影响.心理学报,1992,24:415
- 4 隋南,谢东,匡培梓.杏仁复合体损毁对大鼠空间认知能力的影响.心理学报,1995,27:311
- 5 隋南,翁旭初,高杨,等.梨状皮层或苍白球损毁对大鼠空间认知能力的影响.心理学报,1995,27:428
- 6 隋南,匡培梓.隔区或皮层顶叶损毁对大鼠空间认知能力的影响及大鼠搜索策略差异的研究.心理学报,1992,24:80
- 7 Lyden PD, Zivin JA, Chabolla DR, et al. Quantitative effects of cerebral infarction on spatial learning in the rats. Exp Neurol, 1992, 116: 122
- 8 Nakajima N, Mihara H, Sumi H. Characterization of potent fibrinolytic enzymes in earthworm, lumbricusubllus. Biosci Biotech Biochem, 1993, 57: 1726
- 9 Mihara H, Sumi H, Yoneta T, et al. A novel fibrinolytic enzyme extractea from the earthworm, lumbricus. Jpn J Physiol, 1991, 41: 461
- 10 张国平,钱睿哲,杨思春,等.蚓激酶抑制血小板聚集的实验观察.中华医学杂志,1998,79:394

(收稿 2001-07-17 修回 2002-01-07)

• 信息 •

《神经遗传病学》出版

刘焯霖、梁秀龄及张成主编的《神经遗传病学》(第二版)已由人民卫生出版社出版,全国各地书店均有代售,或向人民卫生出版社发行部邮购,特此通知。