



甲状腺激素对慢性脑缺血大鼠认知功能障碍的改善作用

虽然缺血性病变尤其是多发性脑梗塞是血管性痴呆(VD)的主要病理基础,但VD的发病机制还在探索中。近年来,临床发现VD患者存在血清甲状腺激素水平异常,主要表现为低T3综合征,且其变化与痴呆程度密切相关[1]。本实验通过永久性结扎双侧颈总动脉建模,研究慢性脑供血不足所致成年大鼠认知功能障碍的特点以及甲状腺激素对于认知功能的改善作用,以期为临床VD的治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组及处理

雄性成年清洁级SD大鼠31只,体质量(350±46)g,由第一军医大学实验动物中心及南方医院动物实验所提供。饲养环境:标准鼠笼饲养,光照周期12/12h,相对湿度45%~50%,环境温度22~23℃。造模成功后随机分为正常对照组12只;单纯手术组6只(双侧颈总动脉结扎术后5周);急性期给药组7只(双侧颈总动脉结扎术后当日始给予TH灌胃,剂量20mg/只、频率1次/d、持续5周);慢性期给药组6只(双侧颈总动脉结扎术后第6周开始给予甲状腺激素灌胃,剂量20mg/只、频率1次/d、持续5周)。

1.2 认知功能评价

各组实验动物于实验终点时用Morris水迷宫系统[2]测试大鼠学习记忆能力。

1.2.1 适应性训练 实验前1天让动物在无安全平台的水中适应性游泳2min。

1.2.2 定位航行试验 连续训练4d,每天分上、下午两个系列,共训练8个系列,每一系列又分3次。每次入池位置除站台所在的象限外,分别于其他3个象限边1/2弧度处头朝池壁入水,最长搜索时间为120s。发现平台后,让其在平台上休息30s后再行下一次检测。如果大鼠在120s内仍未能找到平台,则将其引导到平台,潜伏期记为最高分120s。为排除工作记忆的影响,选用第8个训练系列首次实验之潜伏期(s)评价其学习进度,从而比较各组之间潜伏期的差异反应大鼠水迷宫学习进度。

1.2.3 空间探索试验 第5天撤去平台,取随机任意一点投大鼠入水池中,记录大鼠1min内大鼠穿过平台所在位置象限的时间。

1.2.4 工作记忆测试 空间探索试验2d后,进行工作记忆测试,迷宫设置同前,但实施程序有下列差别:共4个系列训练。4系列测验中平台的位置互不相同,分别位于4个不同的象限,使大鼠不会在出发位置很容易偶然碰到平台。和以前一样,每天分上、下午两个系列,每一系列又分3次。入池位置在与站台所在象限相对称的象限。大鼠每次最长游泳120s,让其在平台上休息30s后再行下一次检测。在这个测试任务中,每系列实验可以被看作为一个独立的任务,前两次试验为搜索训练,第3次试验测试大鼠对于刚刚结束的平台位置的记忆能力,分别记录4个系列训练的潜伏期,计算其算术平均数。

1.3 统计学处理

用SPSS10.0 for Windows统计软件比较各组之间相关测试成绩的差别。统计学方法采用单因素方差分析。

2 结果

各组之间游泳速度[正常组(22.29±4.72) cm/s; 单纯手术组(23.71±1.76) cm/s; 急性期给药组(22.80±2.44) cm/s; 慢性期给药组(23.31±3.01) cm/s]无显著性差异。定位航行试验潜伏期单纯手术组较其他各组明显延长(P<0.05), 其余各组无明显差异; 空间探索实验正常组与其余各组之间差异具有显著性(P<0.05); 工作记忆正常组和急性期给药组之间无显著性差异, 其余各组之间差异具有显著性(P<0.05), 其中以单纯手术组成绩最差(表1)。

表1 水迷宫试验结果比较($\bar{x}\pm s$)

Fig.1 Scores of Morris water maze test of each group

(Mean±SD)

Group	Spatial orientation test	Spatial probe test	Working-memory task
Control	6.19±3.90	32.18±7.17	5.78±3.27
Operation	57.87±57.48 ^{**▲}	18.50±3.05 [*]	62.84±50.26 ^{**#}
APT	16.13±19.50	20.58±7.99 [*]	12.65±12.79
CPT	25.16±27.12	19.38±4.80 [*]	33.57±23.38 ^{**#}

*P<0.05 vs control, #P<0.05 vs APT, ▲P<0.05 vs CPT. APT:

Acute phase treatment; CPT: Chronic phase treatment

3 讨论

20世纪80年代初, 英国心理学家Morris等设计了隐匿小站台的水迷宫实验模型, 通称为Morris水迷宫。由于其排除动物在完成作业而经过的途中所留下的排泄物和所分泌的外激素对其他动物作业成绩产生的影响, 所以广泛用于学习记忆功能研究。目前被认为是啮齿类动物学习记忆能力测试的标准实验之一。研究显示Morris水迷宫实验时大鼠学习行为能力下降的程度与海马神经元密度减低之间高度相关。与年轻对照组相比, 学习记忆能力下降的老年大鼠海马CA1和CA3区神经元减少了三分之一, 而正常的老年大鼠相同部位的神经元仅见少四分之一[3]。所以Morris水迷宫实验主要用于评价海马的认知功能。

研究表明永久性结扎大鼠双侧颈总动脉1~2月后出现认知功能障碍, 随着术后生存时间的延长、痴呆程度逐渐加重, 至术后4月即可出现明显的痴呆[4]。这种障碍可用Morris水迷宫等实验进行比较准确的评估。传统的测试项目仅以空间探索试验的成绩作为大鼠空间记忆的评价尺度。Wainwright[5]首次增加工作记忆的测试。本实验还增加了定位航行试验的成绩。这样工作记忆测试大鼠对于刚刚结束的平台位置的记忆即短时记忆能力[6], 空间探索试验反映的是一种空间长期记忆能力, 而定位航行试验则反映大鼠的学习进度。三项结合能比较全面地评价大鼠的认知功能。

慢性脑缺血特别是脑梗塞患者常存在甲状腺激素代谢异常, 一般表现为低T3综合症, 而且脑脊液中FT3和FT4均下降[7]。Ichibangase 等研究发现血管性痴呆患者的认知能力与血清FT3浓度和心血管功能密切相关。血清FT3浓度可能是反映健康状况和认知能力的良好参数。高义等研究血管性痴呆与甲状腺轴功能关系的结果表明血管性痴呆组血清T3、T4、FT3水平较不伴有痴呆的脑血管病组及对照组明显降低, 且FT3降低程度

与痴呆程度密切相关($r=0.86$) [8]。提示甲状腺激素可能参与血管性痴呆的发生,但尚无甲状腺激素用于血管性痴呆认知功能障碍的报道。

本研究显示:单纯手术组各项测试成绩均最差,说明双侧颈总动脉结扎所造成的大鼠脑慢性缺血1月时即可出现显著的学习记忆能力损害,尽管其基本生活能力仍表现为正常。急性期给药组的工作记忆测试成绩明显优于慢性期给药组及单纯手术组,而与正常对照无明显差异,说明脑缺血早期给予甲状腺激素对于大鼠的短时记忆减退有预防和改善作用;慢性期给药组与单纯手术组工作记忆测试成绩也有显著性差异,提示脑缺血恢复期再给予甲状腺素也有助于提高其工作记忆功能,但是这种作用没有缺血早期给予甲状腺激素的预防作用显著。

参考文献:

[1] Ichibangase A, Nishikawa M, Iwasaka T, et al. Relation between thy-roid and cardiac functions and the geriatric rating scale[J]. Acta Neurol Scand, 1990, 81(6): 491-8.

[2] Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spa-tial learning in the rat[J]. J Neurosci Methods, 1984, 11: 47-60.

[3] Wickelgren I. Is hippocampal cell death a myth[J]? Science, 1996, 271(5253): 1229-30.

[4] 赵宪林, 房宝玉, 方秀斌, 等. 血管性痴呆大鼠海马神经元凋亡的研究[J]. 中国医科大学学报, 2000, 29(4): 264-6.

Zhao XL, Fang BY, Fang XB, et al. Study on apoptosis of hip-pocampal neurons in rats with vascular dementia[J]. J Chin Med U-niv, 2000, 29(4):264-6.

[5] Wainwright PE, Xing HC, Ward GR, et al. Water maze performance is unaffected in artificially reared rats fed diets supplemented with arachidonic acid and docosahexaenoic acid[J]. J Nutr, 1999, 129 (5): 1079-90.

[6] Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory[J]. Neuron, 1995, 14: 477-85.

[7] 王 群, 高 晓, 方忠耀. 20例脑梗塞脑脊液甲状腺激素代谢初步研究 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 1996, 22(4): 236-7.

Wang Q, Gao X, Fang ZY, et al. The study on the metabolize of thy-roid hormone in cerebrospinal fluid of the patients with cerebral in-farction[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 1996, 22(4): 236-7.

[8] 高 义, 蒲传强, 王玉敏, 等. 老年人血管性痴呆与甲状腺轴功能关系的研究[J]. 中华老年医学杂志, 2001, 20(1): 29-31.

Gao Y, Pu CQ, Wang YM, et al. The relationship between vascular dementia and thyroid function in the elderly[J]. Chin J Geriatr, 2001, 20(1):29-31.

参考文献:

[1] Ichibangase A, Nishikawa M, Iwasaka T, et al. Relation between thy-roid and cardiac functions and the geriatric rating scale[J]. Acta Neurol Scand, 1990, 81(6): 491-8.

[2] Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spa-tial learning in the rat[J]. J Neurosci Methods, 1984, 11: 47-60.

[3] Wickelgren I. Is hippocampal cell death a myth[J]? Science, 1996, 271(5253): 1229-30.

[4] 赵宪林, 房宝玉, 方秀斌, 等. 血管性痴呆大鼠海马神经元凋亡的研究[J]. 中国医科大学学报, 2000, 29(4): 264-6.

Zhao XL, Fang BY, Fang XB, et al. Study on apoptosis of hip-pocampal neurons in rats with vascular dementia[J]. J Chin Med U-niv, 2000, 29(4):264-6.

[5] Wainwright PE, Xing HC, Ward GR, et al. Water maze performance is unaffected in artificially reared rats fed diets supplemented with arachidonic acid and docosahexaenoic acid[J]. J Nutr, 1999, 129 (5): 1079-90.

[6] Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory[J]. Neuron, 1995, 14: 477-85.

[7] 王 群, 高 晓, 方忠耀. 20例脑梗塞脑脊液甲状腺激素代谢初步研究 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 1996, 22(4): 236-7.

Wang Q, Gao X, Fang ZY, et al. The study on the metabolize of thy-roid hormone in cerebrospinal fluid of the patients with cerebral in-farction[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 1996, 22(4): 236-7.

[8] 高 义, 蒲传强, 王玉敏, 等. 老年人血管性痴呆与甲状腺轴功能关系的研究[J]. 中华老年医学杂志, 2001, 20(1): 29-31.

Gao Y, Pu CQ, Wang YM, et al. The relationship between vascular dementia and thyroid function in the elderly[J]. Chin J Geriatr, 2001, 20(1):29-31.

[回结果列表](#)