

## 水飞蓟宾对阿尔茨海默病动物模型的保护作用研究

宁可鹏, 付 杨, 刘 星\*

牡丹江医学院 黑龙江牡丹江

**【摘要】目的** 研究水飞蓟宾对阿尔茨海默病动物模型的保护作用。**方法** 将购买的 90 只实验小鼠制作作为阿尔茨海默病动物模型, 随机分为三组, 分别为实验 1 组、实验 2 组与对比组, 每组 30 只, 对比组建模成功后给予生理盐水, 实验 1 组给予低剂量水飞蓟宾, 实验 2 组给予高剂量水飞蓟宾, 观察三组自发反应交替率和海马组织炎症因子水平。**结果** 实验 1、2 组的总进臂次数、自发反应交替率高于对比组, 白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-6 (IL-6) 低于对比组 ( $P < 0.05$ ); 实验 2 组总进臂次数、自发反应交替率高于实验 1 组, IL-4、IL-6 低于实验 1 组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 水飞蓟宾对阿尔茨海默病动物模型有良好的保护作用。

**【关键词】** 水飞蓟宾; 阿尔茨海默病; 动物模型; 保护作用

### Protective effect of silybin on Alzheimer's disease animal model

*Kepeng Ning, Yang Fu, Xing Liu\**

*Mudanjiang Medical College, Mudanjiang, Heilongjiang*

**【Abstract】Objective** To study the protective effect of silybin on Alzheimer's disease animal model. **Methods** the purchased 90 experimental mice were made into the animal model of Alzheimer's disease, and were randomly divided into three groups, namely, experimental group 1, experimental group 2 and control group, with 30 mice in each group. The control group was given normal saline after the success of modeling, experimental group 1 was given low-dose silybin, and experimental group 2 was given high-dose silybin. The spontaneous reaction alternation rate and the level of inflammatory factors in the hippocampus of the three groups were observed. **Results** the total number of arm entry and spontaneous reaction alternation rate in experimental group 1 and 2 were higher than those in the control group, and the levels of interleukin-4 (IL-4) and interleukin-6 (IL-6) were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); The total number of arm entry and spontaneous reaction alternation rate in experimental group 2 were higher than those in experimental group 1, and IL-4 and IL-6 were lower than those in experimental group 1 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** silybin has a good protective effect on the animal model of Alzheimer's disease.

**【Keywords】** Silybin; Alzheimer's disease; Animal models; Protective effect

随着我国逐渐进入老龄化社会, 阿尔茨海默病作为一种常见老年疾病, 患病率越来越高, 严重损害患者的认知功能。水飞蓟宾在临床上多用于治疗急性慢性肝炎和脂肪肝, 有助于稳定肝细胞膜, 清除肝细胞内的活性氧自由<sup>[1]</sup>。有研究发现, 水飞蓟宾具有改善学习记忆障碍作用, 可能用于治疗阿尔茨海默病<sup>[2]</sup>。对此, 研究水飞蓟宾对阿尔茨海默病动物模型的保护作用, 为临床具体应用提供依据。

### 1 材料和方法

#### 1.1 材料

将购买的 90 只实验小鼠制作作为阿尔茨海默病动物模型, 随机分为三组, 分别为实验 1 组、实验 2 组与对比组, 每组 30 只, 均为雄性、清洁级。对比组体质量 23-34g, 均值 ( $27.52 \pm 0.47$ ) g; 实验 1 组体质量 23-36g, 均值 ( $27.57 \pm 0.49$ ) g; 实验 2 组体质量 25-35g, 均值 ( $27.61 \pm 0.48$ ) g。比较三组小鼠的一般信息, 无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

纳入标准: ①雄性小鼠; ②体质量  $> 20g$ ; ③清

\*通讯作者: 刘星

洁级动物; ④研究获得医学伦理会批准, 批准号为 20220537。排除标准: ①体质量不足 20g; ②普通级动物; ③雌性小鼠; ④喂养途中死掉的小鼠。

### 1.2 方法

#### (1) 模型制作

首先制作阿尔茨海默病动物模型, 对 90 只小鼠用水合氯醛麻醉, 用微量进样器在侧脑室注射 4 $\mu$ L 凝聚态  $\beta$  淀粉样蛋白 1-42 (A $\beta$ 1-42, 批准文号: 国药准字 20120268, 生产厂家: 上海懋康生物科技有限公司, 规格: 0.5mg), 留针 3 分钟, A $\beta$ 1-42 凝聚态操作方法为用无菌生理盐水溶解后, 在 37 $^{\circ}$  环境中放置 120 小时使其成凝聚态, 小鼠购买于上海伍华生物科技有限公司。

#### (2) 分组给药

造膜成功后, 适应性喂养小鼠三天, 然后按照组别依次给药, 实验 1 组给予低剂量水飞蓟宾 (批准文号: 国药准字 H20040299, 生产厂家: 天津天士力圣特制药有限公司, 规格: 35mg), 即 100mg/kg $\cdot$ d $^{-1}$ ; 实验 2 组给予高剂量水飞蓟宾, 即 200mg/kg $\cdot$ d $^{-1}$ ; 对照组给予生理盐水, 均放在恒温恒湿环境下喂养, 气温维持在 23-25 $^{\circ}$ C, 湿度维持为 45-55%, 12 小时循环灯光照射, 均连续给药一周, 给药阶段每天定时测量体重, 详细观察具体状态, 做好记录。

### 1.3 观察指标

观察三组自发反应交替率和海马组织炎症因子水平, 通过小鼠 Y 迷宫<sup>[3]</sup>计算, 以评估记忆学习功能, 迷宫由 3 个 120 $^{\circ}$  夹角的支臂组成, 把小鼠放入 3 臂交接位置, 让其自由活动, 记录规定时间内进入 3 臂的次数和顺序, 自发反应交替率 = 正确进臂次数  $\div$  (总次数 - 2)  $\times$  100%。海马组织炎症因子为 IL-4、IL-6, 给药结束后处死获取海马组织, 用酶联免疫吸附法检测。

### 1.4 统计学分析

用统计学软件 SPSS23.0 进行分析, 计量资料用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, t 验证, 若 P < 0.05 说明有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组小鼠自发反应交替率比较

三组小鼠均造膜成功, 无死亡发生。实验 1、2 组总进臂次数、自发反应交替率高于对照组 (P < 0.05); 实验 2 组总进臂次数、自发反应交替率高于实验 1 组 (P < 0.05), 见表 1。

### 2.2 三组小鼠海马组织炎症因子水平比较

实验 1、2 组 IL-4、IL-6 水平低于对照组 (P < 0.05); 实验 2 组 IL-4、IL-6 水平低于实验 1 组 (P < 0.05), 见表 2。

表 1 三组小鼠自发反应交替率比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	总进臂次数 (次)	自发反应交替率 (%)
实验 1 组	30	23.48 $\pm$ 2.15	0.61 $\pm$ 0.03
实验 2 组	30	25.53 $\pm$ 3.16	0.84 $\pm$ 0.07
对照组	30	21.36 $\pm$ 1.93	0.54 $\pm$ 0.02
t <sub>1</sub> /t <sub>2</sub> /t <sub>3</sub>	-	4.019/6.168/2.938	10.634/22.571/16.542
P <sub>1</sub> /P <sub>2</sub> /P <sub>3</sub>	-	0.001/0.001/0.005	0.001/0.001/0.001

注: t<sub>1</sub>、P<sub>1</sub> 代表实验 1 组与对照组比较; t<sub>2</sub>、P<sub>2</sub> 代表实验 2 组与对照组比较; t<sub>3</sub>、P<sub>3</sub> 代表实验 1 组与实验 2 组比较。

表 2 三组小鼠海马组织炎症因子水平比较 [ $\bar{x} \pm s$ ], ng/ml

组别	例数	IL-4	IL-6
实验 1 组	30	0.28 $\pm$ 0.08	0.35 $\pm$ 0.14
实验 2 组	30	0.17 $\pm$ 0.09	0.24 $\pm$ 0.07
对照组	30	0.35 $\pm$ 0.18	0.58 $\pm$ 0.26
t <sub>1</sub> /t <sub>2</sub> /t <sub>3</sub>	-	2.021/4.899/5.003	4.266/6.916/3.849
P <sub>1</sub> /P <sub>2</sub> /P <sub>3</sub>	-	0.048/0.001/0.001	0.001/0.001/0.001

注: t<sub>1</sub>、P<sub>1</sub> 代表实验 1 组与对照组比较; t<sub>2</sub>、P<sub>2</sub> 代表实验 2 组与对照组比较; t<sub>3</sub>、P<sub>3</sub> 代表实验 1 组与实验 2 组比较。

### 3 讨论

阿尔茨海默病是一种常见的痴呆类型, 在老年期痴呆中占比高达 50%, 我国作为发展中国家, 尽管老龄人口比例在一定程度上低于发达国家, 可阿尔茨海默病患者率却高于发达国家, 侧面反映该疾病存在潜在风险<sup>[4]</sup>。患病后, 不仅表现为记忆障碍、失语, 且损害视空间能力, 甚至改变人格和部分行为。目前临床尚没有治愈阿尔茨海默病的具体方法, 多通过服药改善认知功能与减轻精神症状, 延缓病情进展, 药物种类丰富, 包括乙酰胆碱酯酶抑制剂、抗精神病药物、N-甲基-D-门冬氨酸等, 但具体药物疗效有待进一步探讨。

水飞蓟宾属于抗氧化剂, 对离体心脏缺血再灌注损伤有保护作用, 作用机制与改善血流动力学、抑制氧化应激和提高三磷酸腺苷酶活力有关。本次研究发现, 给予水飞蓟宾的实验组自发反应交替率明显更高, 证明水飞蓟宾可减轻阿尔茨海默病动物模型的记忆学习功能障碍, 发挥保护作用; 同时给予高剂量的实验 2 组自发反应交替率高于给予低剂量的实验 1 组, 证明适当增加水飞蓟宾剂量能够提高临床疗效。这是由于阿尔兹海默病的病情进展与大脑氧化应激以及自由基损伤加重存在密切联系, 大量的自由基将损伤细胞膜和相关酶功能, 诱导 DNA 发生结构、功能变化, 严重时促进  $\beta$  淀粉样蛋白沉积, 加重线粒体损伤, 释放更多自由基, 形成恶性循环。抗氧化剂可减少自由基生成, 保护神经元, 防止受到自由基干扰, 而水飞蓟宾为抗氧化剂, 抗氧化效果显著, 进而缓解记忆障碍症状。在作用机制上, 水飞蓟宾可抑制 APP/PS1 转基因小鼠海马区炎症反应, 改善学习记忆能力<sup>[5]</sup>。本次研究结果显示, 实验 1、2 组 IL-4、IL-6 水平低于对比组, 代表水飞蓟宾能够降低炎症因子水平; 实验 2 组 IL-4、IL-6 水平低于实验 1 组, 代表高剂量的水飞蓟宾减轻炎症反应效果优于低剂量。这是因为水飞蓟宾中含有菊科植物水飞蓟成分, 可阻碍 IKK- $\beta$  活性, 抑制 NF- $\kappa$ B, 降低多种炎症因子水平<sup>[6-8]</sup>。

综上所述, 水飞蓟宾对阿尔茨海默病动物模型有良好的保护作用。

### 参考文献

- [1] 范燕峰,赵娟.大黄利胆胶囊联合水飞蓟宾葡甲胺片治疗非酒精性脂肪性肝病及对血脂、氧化应激指标的影响[J].实用中医内科杂志,2022,36(07):62-64.
- [2] 张礼茜,陈雪莹,范碧莲,李等.水飞蓟宾改善 APP/PS1 双转基因小鼠认知能力氧化应激相关机制研究[J].沈阳医学院学报,2019,21(01):83-86.
- [3] 肖楚丽,谢一铭,李金成,等.对香豆酸上调 BDNF 及改善慢性束缚应激诱导小鼠记忆障碍的作用[J].中国应用生理学杂志,2020,36(04):375-378.
- [4] 路亚岚,周澧,韩云林,等.细胞凋亡抑制家族蛋白在阿尔茨海默病动物模型中的表达及其初步作用机制研究[J].生物化学与生物物理进展,2021,48(08):898-906.
- [5] 王瑶,肖东芳,冯超.水飞蓟宾对阿尔茨海默病模型小鼠炎症反应及 NF- $\kappa$ B/NLRP3/Caspase-1 通路的影响[J].解剖科学进展,2021,27(06):727-731.
- [6] 魏秋红,刘晓月,王一丁,等.水飞蓟宾调控 NF- $\kappa$ B 通路和 NLRP3 炎症小体改善脂多糖所致大鼠急性肾损伤[J].中国医院药学杂志,2022,42(12):1239-1242.
- [7] 刘鹏云,陈蕊蕊,纪兆乐,等.水飞蓟宾对糖尿病小鼠心肌损伤的治疗作用及机制探讨[J].山东医药,2021,61(32):36-40.
- [8] 王锡麟,刘若兰,沈沉,等.低频电针对阿尔茨海默病大鼠炎症因子表达的影响[J].中国老年学杂志,2018,38 (7):1701-1703

收稿日期: 2022 年 8 月 12 日

出刊日期: 2022 年 9 月 25 日

引用本文: 宁可鹏, 付杨, 刘星, 水飞蓟宾对阿尔茨海默病动物模型的保护作用研究[J]. 国际医药研究前沿, 2022, 6(4): 81-83

DOI: 10.12208/j.imrf.20220145

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS