

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2007)22-2067-03

中药芪参复康对焦虑模型大鼠 β -EP 及细胞因子的影响

李新田 杨来启 林 昱 邱财荣 史锋庆 杨军岭 (解放军第三医院药剂科 陕西 宝鸡 721004)

Effect of Chinese medicine Qishenfu-kang capsule on the levels of β -EP and cytokines in anxiety model of rat

LI Xin-Tian, YANG Lai-Qi, LIN Yu, QIU Cai-Rong, SHI Feng-Qing, YANG Jun-Ling

Department of Pharmacy, PLA 3rd Hospital, Baoji 721004, China

【Abstract】 AIM: To initially approach the neuro-immune regulation mechanism for antianxiety effect of Chinese medicine Qishenfu-kang capsule (QSFK). **METHODS:** The anxiety animal models with internationally universal elevated plus-maze test (EPM). With buspirone as control, the effect of QSFK was observed on β -EP, and NO, IL-1 β , IL-6, TNF α in sera of EPM rats. **RESULTS:** Compared with the model group, QSFK and buspirone both could significantly reduce the content of β -endorphin in plasma ($P < 0.01$), but nonsignificantly effected the content of β -endorphin in hypothalamus; both could significantly increase the level of NO in sera of EPM rats ($P < 0.05$); QSFK could significantly increase the levels of IL-1 β and TNF α in sera of EPM rats, but nonsignificantly effected the level of IL-6. Buspirone could not effect the levels of cytokines in sera of EPM rats. **CONCLUSION:** QSFK can adjust immune function under anxiety state through increasing the serum levels of NO, IL-1 and TNF, and decreasing the plasma content of β -endorphin.

【Keywords】 Qishenfu-kang capsule; elevated plus-maze model; beta-endorphin; nitric oxide; cytokines; anxiety

【摘要】目的:对中药芪参复康(QSFK)胶囊抗焦虑作用的神经-免疫调节机制进行初步探讨。方法:采用国际通用的高架十字迷宫模型(EPM)焦虑动物模型,用丁螺环酮(Bus)作对照,观察QSFK对EPM大鼠 β -EP、血清NO、IL-1 β 、IL-6和TNF α 的影响。结果:与模型组比较,QSFK和Bus均能降低EPM大鼠血浆 β -EP含量($P < 0.01$),对下丘脑 β -EP水平无明显影响,但两组均能升高EPM焦虑模型大鼠血清NO水平($P < 0.05$),QSFK还可升高EPM大鼠血清IL-1 β 和TNF α

水平,对IL-6含量无明显影响,Bus并不能改变此焦虑模型大鼠的血清细胞因子水平。结论:QSFK降低血浆 β -EP含量,提高血清NO浓度和EPM血清IL-1 β 和TNF α 水平,以调节焦虑状态下机体免疫功能紊乱。

【关键词】芪参复康胶囊;高架十字迷宫模型; β 内啡肽;一氧化氮;细胞因子类;焦虑

【中图分类号】R961 **【文献标识码】**A

0 引言

芪参复康(qishenfu-kang, QSFK)胶囊是我院临床主要用于治疗肝血不足、血不养心、虚热内扰之虚烦不得入眠引起的焦虑症方剂。以往实验结果表明, QSFK胶囊可增加动物的自发活动,增强其体力,并能逆转强制冷水游泳应激所致肾上腺VitC含量的变化^[1],显示该制剂具有抗应激和抗焦虑作用。我们采用国际上通用的焦虑动物模型——高架十字迷宫模型(the elevated plus-maze test, EPM),观察了QSFK对EPM大鼠 β -内啡肽(β -EP)、血清一氧化氮(NO)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF α)等细胞因子水平的影响,对本方抗焦虑作用的神经-免疫调节机制进行初步探讨。

1 材料和方法

1.1 材料 SD品系雄性大鼠,体质量(180 \pm 10)g,由西安交通大学实验动物中心提供。QSFK胶囊是由炙黄芪15g、西洋参10g、白术10g、天麻10g、枸杞子10g、熟地黄10g、白芍10g、阿胶10g、丹参10g、当归10g、川芎10g、淫羊藿10g、酸枣仁15g、远志10g、茯苓10g、鹿茸5g中药材组成。由本院中药制剂中心提供,0.3g/粒。丁螺环酮片剂(buspirone, Bus)5mg/片,为西南合成制药股份有限公司产品。研钵粉碎后用蒸馏水溶解,加入20g/L羧甲基纤维素钠1~2滴充分混匀,配成100g/L浓度,4 $^{\circ}$ C保存,使用前摇混均匀。 β -EP放免试剂盒由第二军医大学神经生物学教研室提供,IL-1 β 、IL-6、TNF α 放免试剂盒由解放军总医院科技开发中心放免研究所提供;DigBehv-EPMR型大鼠高架十字迷宫为上海吉量软件科技有限公司产品,SN-695B型智能放免 γ 测量仪为上海核所日环光电仪器有限公司产品,DU-7型紫外

收稿日期 2007-08-31; 接受日期 2007-10-11

基金项目 全军“十一五”医药卫生科研专项基金(06Z012)

通讯作者:杨来启。Tel: (0917)8957107 Email: yanglaiqi666@163.com

作者简介:李新田,本科,副主任药师。Tel: (0917)8957313 Email: Linyu@126.com

分光光度计为美国 Beckman 公司产品。

1.2 方法 大鼠每笼 10 只,不限食水,室温(18±2)℃,保持安静。将大鼠随机分为模型、Bus、QSFk 共 3 组,每组 10 只。其中 QSFk 组按 1.2 g/(kg·d) 给予灌胃, Bus 组给予 1 mg/(kg·d) 灌胃,模型组灌服等容积的生理盐水。各组连续给药 10 d,末次给药 1 h 后做行为学测试^[2]。大鼠 EPM 行为学测试结束后,立即断头处死,迅速在冰盘上剪开颅盖和脑膜,分离下丘脑,称质量,制成匀浆,加入 1 mol/L HAC 1 mL,室温放置 2 h,再加入 1 mol/L NaOH 1 mL,中和酸,4℃,4000 r/min,离心 20 min,取上清液,置-20℃冰箱保存待测下丘脑 β-EP;断头取血,其中 2 mL 置于加入 0.3 mol/L EDTA-2Na 40 μL 和抑肽酶 40 μL 抗凝剂的试管中,4℃,4000 r/min,离心 20 min,取血浆,待测血浆 β-EP;其余血液室温放置,3000 r/min,离心 20 min,取血清,-20℃冰箱保存待测 NO, IL-1β, IL-6, TNFα。其中 NO 测定按照 NO 试剂盒(南京生物医学试剂公司)说明在 DU-7 型紫外分光光度计上测定 NO 浓度。β-EP, IL-1β, IL-6, TNFα 均采用放免法严格按试剂盒说明书方法进行测定。

统计学处理:各组数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析(One-way ANOVA)及 Student Newman Keuls 检验,全部数据用 SPSS 11.0 for windows 统计软件处理。

2 结果

2.1 QSFk 对 EPM 大鼠 β-EP 的影响 与模型组比较, Bus 和 QSFk 组大鼠下丘脑 β-EP 水平无统计学差异($P > 0.05$),但血浆 β-EP 含量降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);血清 NO 水平均升高($P < 0.05$),其中 QSFk 组升高更为明显(表 1)。

表 1 QSFk 对 EPM 大鼠 β-EP 和 NO 的影响 ($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	下丘脑 β-EP (μg/g)	血浆 β-EP (μg/L)	NO (mmol/L)
模型	0	29.2 ± 4.3	270.5 ± 24.8	226.9 ± 60.4
Bus	0.001	22.8 ± 2.5	172.1 ± 25.8 ^a	283.2 ± 54.0 ^a
QSFk	1.2	21.4 ± 2.3	132.7 ± 12.5 ^b	284.4 ± 62.3 ^a

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 模型。

2.2 QSFk 对 EPM 大鼠血清细胞因子的影响 与模型组比较, QSFk 组大鼠血清 IL-1β, TNFα 水平升高($P < 0.05$),但血清 IL-6 含量变化无统计学意义($P > 0.05$); Bus 组大鼠的血清 IL-1β, IL-6 和 TNFα

均无统计学意义(表 2)。

表 2 QSFk 对 EPM 大鼠血清免疫细胞因子水平的影响

($n = 10$, $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	IL-1β (mg/L)	IL-6 (ng/L)	TNFα (mg/L)
模型	0	140.0 ± 11.4	88.2 ± 5.9	772.0 ± 37.6
Bus	0.001	144.0 ± 16.6	89.3 ± 8.5	830.0 ± 79.3
QSFk	1.2	167.0 ± 11.0 ^a	97.5 ± 4.6 ^a	1038.0 ± 68.9 ^a

^a $P < 0.05$ vs 模型。

3 讨论

焦虑症可能通过神经-内分泌-免疫机制对机体健康产生广泛影响。我们分别选取中枢神经、免疫系统与焦虑发病密切相关的神经调质、免疫细胞因子为观测指标,探索 QSFk 对 EPM 模型大鼠相关指标的影响,以探讨其与抗焦虑作用可能有关的神经-免疫调节机制。研究发现,焦虑与脑干的 LC 神经释放增加有关,能抑制 LC 释放 β-EP 的药物被认为具有抗焦虑作用^[3]。因此神经肽与焦虑的关系近来倍受关注。本结果显示, QSFk 可显著降低 EPM 大鼠血浆 β-EP 水平,对中枢 β-EP 无明显影响,推测 QSFk 可能抑制了焦虑应激状态下垂体 β-EP 的释放,或者直接作用于肾上腺髓质而抑制了 β-EP 的产生。我们发现, QSFk 可降低 EPM 大鼠血浆 β-EP 水平,推测其有可能通过抑制 EPM 焦虑状态下的 β-EP 释放以减少 5-HT 的释放,改善焦虑状态;同时还可通过降低外周 β-EP 水平,减弱 β-EP 对免疫抑制作用,以改善焦虑症可能出现的免疫功能紊乱。

NO 被认为是焦虑障碍的神经生物化学机制之一,有报道焦虑患者血中 NO 浓度显著降低^[4]。我们观察到, 1 mg/kg Bus 可以明显升高经 EPM 探究后大鼠血清 NO 水平,推测作为抗焦虑药物 Bus 的抗焦虑作用除了已经了解到的对中枢神经递质、调质影响之外,可能还包括对 NO 调节的机制,值得进一步研究。实验结果还显示, QSFk 也可显著升高 EPM 大鼠血清 NO 水平,提示其抗焦虑作用可能与提高血清 NO 浓度有关。免疫系统对神经系统的影响是通过 IL-1β, TNFα 等细胞因子实现的,这些被称为免疫调节递质的细胞因子的激活可以引起一系列生理、行为、情感和认知的改变。迄今为止,焦虑与其伴有的机体免疫功能改变的心身交互作用机制及其因果关系目前尚不十分清楚,有关焦虑患者免疫功能的研究结论也不一,但有许多资料表明焦虑患者确实存在免疫功能的失调^[5],在异常免疫状态可引发焦虑^[6]。我

们观察到,在经 EPM 探究后即刻时间,1.2 g/kg 剂量 QSFK 可以显著提高 EPM 大鼠血清 IL-1 β , TNF α 水平,对 IL-6 影响不明显,提示 QSFK 可使 EPM 大鼠经 EPM 探究本已升高的细胞因子水平继续升高,推测可能与加强机体对外来刺激的防御性保护反应有关。我们发现, QSFK 可降低 EPM 焦虑模型大鼠 β -EP 的释放,提高血清 NO 水平,推测 QSFK 有可能通过上述途径实现对机体免疫功能的调节,改善焦虑症可能伴有的免疫功能失调。

【参考文献】

- [1] 李新田, 邱财荣, 杨来启, 等. 芪参复康胶囊对强制冷水游泳应激大鼠行为及肾上腺 Vite 含量的影响[J]. 中国药房, 2007:

18(增刊)3-4.

- [2] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 817.
[3] 沈渔邨. 精神病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 678-683.
[4] 钟慈声, 孙安阳. 一氧化氮的生物医学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1997: 89.
[5] Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, et al. Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms[J]. Psychiatry Res, 2001, 105(1-2): 45-55.
[6] Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans[J]. Arch Gen Psychiatry, 2001, 58(5): 445-452.

编辑 黄良田

· 经验交流 · 文章编号: 1000-2790(2007)22-2069-01

全髋关节置换术 82 例的康复护理

贾红梅, 宋会平

(南阳医学高等专科学校附属医院骨科, 河南 南阳 473058)

【关键词】髋关节置换; 康复护理; 功能锻炼

【中图分类号】R473.6 【文献标识码】B

1 临床资料 2003-01/2006-12, 我科共进行全髋关节置换术 82(男 43, 女 39)例。年龄为 45~86(平均 64)岁。股骨颈骨折 62 例, 股骨头坏死 20 例, 均未发生护理并发症, 且术后髋关节功能恢复良好, 随访 6~32 mo, 均能生活自理, 可从事轻度体力劳动。

2 护理体会

2.1 术后护理 ① 术后正确搬运: 髋关节置换术后患者回病房时护士要指导正确搬运, 搬运时患肢保持外展中立位, 躯干与下肢在同一水平, 动作协调一致, 同步进行。② 体位护理: 人工全髋关节置换术后患髋一般放置于外展中立制动位, 或根据人工假体柄和白置入角度将患髋置于外展轻度外旋位或内旋位, 不能侧卧于患侧, 翻身时肩、臀、腿同时向一侧翻, 向健侧翻身时双膝部垫 1 个软枕, 防止髋关节内收内旋而引起脱位。③ 生命体征的观察: 术后密切观察体温、血压、脉搏、呼吸、SpO₂, 做好记录, 必要时观察尿量, 以确定患者血容量, 严密观察患肢的血运、皮温、感觉、运动的情况。④ 伤口的观察: 观察伤口疼痛的情况, 根据医嘱适当应用镇痛药, 利于患者能够接受早期的康复训练, 观察伤口有无出血, 保持切口敷料清洁干燥, 负压引流通畅, 并观察引流液的颜色、性质、量, 并记录, 防止引流液倒流, 伤口换药时严格无菌操作。⑤ 生活护理: 术后协助患者卧床休息, 并保持床单平整、清洁、干燥, 照顾起居, 减少手术带来生活上的不便, 满足患者日常生活所需, 指导患者利用吊带抬臀, 按摩受压处皮肤, 以促进局部血液循环, 预防褥疮, 饮食调养, 术后当日不宜进食过多奶制品, 以免引起腹胀, 鼓励患者术后早期坐起, 以促进肠功能恢复,

改善食欲。手术初期宜清淡素食, 恢复期多食补养气血的食物, 如牛奶、蛋、鱼、骨头汤、蹄筋、猪肝等, 以增强机体抵抗力, 促进体力恢复有利于康复训练。⑥ 预防感染、深静脉血栓和肺栓塞(发生率可达 47.1%^[1])及术后坠积性肺炎等并发症。

⑦ 术后康复训练: 肌力训练(股四头肌静力收缩运动, 患者仰卧位膝下垫一纸卷, 主动下压膝关节, 保持大腿收缩 10 s, 再放松, 保持双臀收缩 10 s 再放松, 反复 20 遍, 4 次/d, 同时患者可于床上做直腿抬高运动, 主动为主、被动为辅, 抬高 < 30°, 保持 15 s, 反复 2~3 遍, 逐渐增至 10 遍, 2~3 次/d)。关节运动(踝部运动, 即踝背伸跖屈抗阻训练, 每个动作保持 10 s, 避免髓内外旋; 仰卧位屈膝屈髋运动, 手术侧足跟滑向臀部, 足跟靠床, 再滑回来。一般髋关节屈曲 < 60°, 以防假体脱出, 此动作 10 次一组, 2~3 组/次, 2~3 次/d; 仰卧位患肢外展运动, 两腿间夹软枕, 主动夹腿内收保持 10 s, 反复 20 遍, 3~4 次/d; 推拿髌骨, 患者仰卧, 膝关节伸直, 置于床上, 肌肉放松, 用拇指捏髌骨, 上、下、左、右推动, 4~5 次/d, 10~15 min/次, 以防止膝关节粘连。负重(卧-坐位训练, 双手支撑坐起, 屈健腿伸患腿, 利用双手和健腿支撑力将患肢小腿垂于床边, 坐-站位训练, 患者扶拐健腿着地, 患肢触地, 利用健腿及双手的支撑挺髌站立, 站立-行走训练, 拄拐, 健腿先向前迈进, 拐杖随后, 患肢随后或同时, 由不负重过度到部分负重和完全负重, 逐渐增加行走距离, 2~3 次/d)。

2.2 出院指导 ① 维持住院期间的锻炼方法, 坚持正确的功能锻炼, 循序渐进地增加活动量和正确的负重时间, 活动范围, 要根据骨折类型和手术方法的不同来进行锻炼, 防止关节肿胀和疼痛。② 注意做到屈髋不要超过 90°, 不要翘二郎腿, 不要把患肢的膝盖, 放在一个容易移动的位置, 保持膝盖向前或轻微向外, 不要坐在床上屈膝, 不能坐低凳和下蹲, 不能坐位前倾取物, 如果必须通过移动身体才能拿到东西时, 须把整个身体都旋转过来, 以防关节脱位。③ 注意安全, 切勿摔倒, 告知练习后有轻微疼痛, 表示达到预期锻炼效果, 应避免重体力劳动和剧烈运动。④ 注意加强营养, 可以予铁剂, 多种维生素, 高钙食物, 并注意饮食调配, 必要时随访, 复诊时间为出院后 1 mo。

【参考文献】

- [1] 吕厚山, 徐斌. 人工关节置换术后下肢深静脉血栓形成[J]. 中华骨科杂志, 1999, 19(3): 155.

编辑 袁天峰

收稿日期 2007-10-21; 接受日期 2007-11-08

作者简介: 贾红梅, 本科, 主管护师. Tel: (0377) 63328373