

· 论 著 ·

帕瑞昔布钠影响老年抑郁大鼠术后认知功能的实验研究

余 雪, 魏玲莉[△]

(湖北省襄阳市中心医院/湖北文理学院附属医院神经内科 441003)

摘要:目的 探讨帕瑞昔布钠对老年抑郁大鼠术后认知功能影响性,以期更好治疗老年抑郁症。方法 选取 45 只老年大鼠作为研究对象,其中 15 只为正常对照组,另外 30 只均建立手术抑郁模型,其中 15 只腹腔内注射 0.9% 氯化钠注射液,15 只腹腔内注射帕瑞昔布钠,采用旷场、糖水消耗试验评估抑郁状态,采用相关检测方法观察术后认知相关指标变化情况。结果 模型组水迷宫潜伏期、空间探索时间分别为(47.84±10.56)、(20.45±5.67),帕瑞昔布钠组则分别为(39.68±6.73)、(23.45±5.89),帕瑞昔布钠组较模型组在潜伏期上下降显著,而在空间探索时间上增加显著($P<0.05$);模型组 IL-1 β 、IL-6 分别为(415.67±23.45)ng/L、(79.96±4.56)ng/L,帕瑞昔布钠组分别为(344.23±23.14)ng/L、(70.45±3.67)ng/L,帕瑞昔布钠组较模型组显著下降($P<0.05$)。另外帕瑞昔布钠组则较模型组在水平运动和垂直运动上增加显著($P<0.05$),模型组在糖水消耗、糖水偏爱上较帕瑞昔布钠组显著增加,在纯水消耗上显著减少($P<0.05$)。结论 帕瑞昔布钠可通过抑制大鼠海马区炎症因子表达从而改善术后认知功能。

关键词:帕瑞昔布钠; 大鼠; 认知功能; 抑郁症

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.18.030 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)18-2735-03

Paris yesterday cloth sodium influence of cognitive function after surgery for late-life depression rats experiment research

YU Xue, WEI Lingli[△]

(Department of Neurology, Xiangyang Central Hospital / Affiliated Hospital Affiliated Hospital of Hubei Institute of Arts and Sciences, Xiangyang, Hubei 441003, China)

Abstract: Objective To study parecoxib sodium in elderly postoperative cognitive function in rats of depression, and improve treatment of senile depression. **Methods** 45 old rats as subjects, 15 were the normal control group, another 30 were established surgical model of depression in which inner 15 intraperitoneal injection of 0.9% sodium chloride injection, intraperitoneal injection of 15 Parry celecoxib sodium, open field, sucrose consumption test were used to assess depression, correlation detection method were used to evaluate postoperative cognitive changes related indicators. **Results** The water maze latency, space exploration time were (47.84±10.56), (20.45±5.67), parecoxib sodium group were (39.68±6.73), (23.45±5.89), parecoxib sodium group compared with the model group decreased significantly in the incubation period, and in space exploration to increase the time was significantly ($P<0.05$); model group, IL-1 β , IL-6, respectively (415.67±23.45) ng/L, (79.96±4.56) ng/L, parecoxib sodium group were (344.23±23.14) ng/L, (70.45±3.67) ng/L, parecoxib sodium group compared with the model group decreased significantly ($P<0.05$). Also parecoxib sodium group compared with the model group increased in the horizontal and vertical movements significantly ($P<0.05$), model group in sugar consumption, a significant increase compared with the sucrose preference parecoxib sodium group, in water consumption a significant reduction ($P<0.05$). **Conclusion** Parecoxib sodium can inhibit the expression of inflammatory cytokines in rat hippocampus to improve postoperative cognitive function.

Key words: parecoxib sodium; rats; cognitive function; depression

手术后认知功能障碍目前在临床上发病率越来越高,其机制尚不明确,目前多数研究认为是手术刺激引起高浓度炎症因子表达干扰海马正常功能,且对海马神经元产生神经毒性作用,对认知功能造成损害。正常生理状态下炎症细胞因子和抗炎细胞因子处于脆弱平衡,但手术创伤后这种平衡会被打破,引起全身性炎症反应。而手术会引起缺血、再灌注损伤、细菌内毒素、兴奋性中毒等因素,脑内星形胶质细胞会被释放出许多炎症细胞因子,释放出大量神经毒性自由基,造成神经细胞损伤、死亡等^[1]。本研究就通过观察帕瑞昔布钠对老年抑郁大鼠术后认知功能影响性,以期更好的治疗该疾病。

1 材料与方 法

1.1 材料来源 选择清洁级大鼠 45 只,均为雌性,平均体质量为(220±20)g,均由中山大学实验动物中心提供,均正常饮

食,均在 23℃ 下喂养,在光照、黑暗交替进行饲养,湿度 40%~70%,饲养 1 周适应试验环境。

1.2 药品和试剂 帕瑞昔布钠由辉瑞制药有限公司提供(国药准字:J20080044,批准文号:20060904)。0.9% 氯化钠注射液由山东齐都药业有限公司提供(国药准字:H37020766,批准文号:20100509)。细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)试剂盒均由上海生化生物科技有限公司提供。

1.3 主要仪器 水迷宫设备、水迷宫分析软件、电子显微镜、脱水机、石蜡切片机、电热鼓风干燥箱等均由西门子有限公司提供。

1.4 方法 选取老年大鼠 45 只,先采用旷场实验对所有大鼠进行认知功能评分,采用经典 Morris 水迷宫实验,包括定位航行实验和空间探索实验两部分,前者为学习能力,后者为记忆

能力。水迷宫是由恒温游泳池、站台、电脑和分析软件等组成。定位航行实验是将动物头朝向池壁放入水中,取东、西、南、北 4 个方向,记录动物水下平台时间。若这个时间超过 60 s,则引导动物至平台停留 10 s。然后将动物移开、擦干,每日训练 4 次,每次间隔 20 min,连续 5 d。最后 1 次获得性训练结束后将平台撤去,开始进行空间探索训练。将动物放入原先平台对侧,记录动物目标象限所花时间和进入该象限次数,以此作为空间记忆检测指标。

然后将模型组和帕瑞昔布钠组腹腔内注射丙泊酚 60 mg/kg,麻醉后平行大鼠左肋下缘 0.3 cm 处做 1.5 cm 长斜型切口达腹腔,取其中 5 cm 小肠至体外,用力碾压小肠后将其还纳腹腔,最后逐层缝合。手术后 5 d 对所有大鼠进行旷场试验、糖水消耗试验等以观察大鼠行为学改变。旷场试验为法制成等边距的方格。观察 5 min 活动。水平运动观察则以大鼠穿越底面格数为准,垂直运动则以四肢直立次数为垂直运动次数。观察记录大鼠水平运动和垂直运动。糖水消耗试验则是观察大鼠 1 h 内基础糖水消耗、纯水消耗、糖水偏爱等情况。基础糖水消耗为试验前后糖水质量之差,纯水消耗为试验前后纯水质量之差,糖水偏爱为糖水消耗和总液体消耗之商。

最后一次行为学检测后将所有大鼠均处死,低温下分离出大鼠海马组织,用酶联免疫吸附法检测海马组织匀浆内 IL-1 β 、IL-6 水平变化情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组样本对应数据比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组旷场实验结果比较 模型组大鼠水平运动和垂直运动均较正常对照组减少显著 ($P < 0.05$),而帕瑞昔布钠组则较模型组在水平运动和垂直运动上增加显著 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组旷场实验结果比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	<i>n</i>	水平运动	垂直运动
正常对照组	15	31.22 ± 5.66	7.82 ± 3.12
模型组	15	4.12 ± 1.24*	2.11 ± 1.13*
帕瑞昔布钠组	15	6.64 ± 3.22#	3.19 ± 2.02#

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$

2.2 3 组糖水消耗实验结果比较 模型组在糖水消耗、糖水偏爱上较正常对照组显著减少,而在纯水消耗上显著增加 ($P < 0.05$),模型组在在糖水消耗、糖水偏爱上较帕瑞昔布钠组显著增加,而在纯水消耗上显著减少 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 3 组糖水消耗实验比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	糖水消耗	纯水消耗	糖水偏爱
正常对照组	15	14.24 ± 4.56	3.56 ± 1.26	77.83 ± 12.35
模型组	15	7.95 ± 3.13*	11.89 ± 5.67*	40.16 ± 10.46*
帕瑞昔布钠组	15	8.87 ± 4.25#	9.16 ± 4.35#	52.45 ± 9.89#

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$

2.3 3 组水迷宫评分比较 模型组在水迷宫潜伏期上较正常对照组显著增加,空间探索时间上则显著下降 ($P < 0.05$),而帕瑞昔布钠组较模型组在潜伏期上下降显著,而在空间探索时

间上增加显著 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 3 组水迷宫评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	<i>n</i>	潜伏期	空间探索时间
正常对照组	15	33.16 ± 4.56	32.25 ± 4.56
模型组	15	47.84 ± 10.56*	20.45 ± 5.67*
帕瑞昔布钠组	15	39.68 ± 6.73#	23.45 ± 5.89#

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$

2.4 3 组相关检测指标比较 模型组在 IL-1 β 、IL-6 上较正常对照组显著增加,而帕瑞昔布钠组在 IL-1 β 、IL-6 上则较模型组减少显著 ($P < 0.05$),见表 4。

表 4 3 组相关检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	<i>n</i>	IL-1 β	IL-6
正常对照组	15	167.34 ± 34.56	64.35 ± 3.56
模型组	15	415.67 ± 23.45*	79.96 ± 4.56*
帕瑞昔布钠组	15	344.23 ± 23.14#	70.45 ± 3.67#

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$

3 讨 论

帕瑞昔布钠是一种高选择性环氧化酶-2 抑制剂,其能阻止 COX-2 转化为前列腺素的作用,在抗炎。解热镇痛上有很好的效果,其能高度分布在脑脊液中,同时能抑制外周和中枢炎症反应^[2]。

有研究称,术后会增加 COX-2 表达,会增加 A β 1-42 分泌,损坏认知功能,而 IL-1 β 是一种细胞因子,由活化巨噬细胞产生,能刺激参与免疫反应细胞增殖、分化并提高其功能。正常情况下其在大脑中水平较低,但在应激状态下其水平迅速增加,诱发感染、创伤和缺血后持续增加^[3]。大鼠海马中的 IL-6 β 受各种刺激影响产生活性氧造成细胞膜功能损害,影响认知功能。而应用帕瑞昔布钠后海马 IL-6 β 水平下降,这可能是帕瑞昔布钠抑制手术创伤海马炎症物质高度表达机制是下调了 COX-2 通路活性有关^[4]。其机制可能是该药物能通过血脑屏障从而渗入脑室,直接和脑组织微脉管系统内皮细胞受体结合,从而降低炎症反应。

IL-6 在脑组织中有双重作用,具有低水平保护神经功能损伤作用,其急剧下降和升高会损伤神经和内皮细胞。研究^[5]通过相关手术后 IL-6 水平研究,其在术后 1 周水平明显升高,结合认知能力测试显示认知功能障碍患者 IL-6 水平显著升高。本研究中帕瑞昔布钠水平显著下降,这说明该药物能抑制海马区 IL-6 表达。这主要是帕瑞昔布钠能抑制 COX-2 活性,抑制炎症因子释放从而达到改善认知的作用^[6-7]。

结果显示,在水迷宫评分潜伏期上,帕瑞昔布钠组明显下降,而水迷宫是研究和空间学习和记忆相关的行为学评价,结合在空间探索时间,以及结合在旷场试验的水平运动和垂直运动评分情况看,在正常对照组和模型组之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),这说明老年抑郁大鼠模型造模是成功的。其认知功能受影响原因结合本结果,推测可能是神经炎症造成海马组织功能紊乱,突触传递的长时程增强受抑制等有关,而随着时间延长,炎症消退则大鼠认知功能逐渐恢复,加上帕瑞昔布钠治疗后,大鼠海马区神经元得到有效恢复,故其认知功能得到改善^[8-9]。

需要说明的是,本次大鼠抑郁模型创伤(下转第 2802 页)

疗效,降低术后并发症的发生率,促进患者的术后康复^[9]。本研究表明快速康复外科理念应用于后腹腔镜下肾上腺肿瘤切除术围术期护理,能够加快患者术后康复速度,缩短住院时间,减轻患者的经济负担,降低术后并发症的发生率,提高治疗的整体疗效,改善患者的预后质量。

入院时及术前护理时,根据对患者的全面评估,针对性给予心理疏导,消除患者的内心紧张、恐惧等负面情绪,使其保持良好心态,积极配合治疗和护理,降低手术应激反应,同时,将疾病相关知识、治疗方法等详细讲述给患者及其家属,提高其对疾病的认知度和治疗依从性^[10]。与对照组不同,在以快速康复外科理念为基础的护理中,术前缩短禁食、禁水时间,并于术前晚口服糖水 500 mL,以维持患者血糖稳定;适时给予营养物质,有利于术后体力恢复,降低应激反应及术中风险,另外,术前常规肠道清洁灌肠处理,容易增加患者术中不适,引起水电解质紊乱,而在快速康复外科理念中,术前无需机械性肠道准备,根据患者的实际情况,进行术前肠道准备。术中合理调整室温,做好保暖措施,有效降低体温应激反应。术后充分镇痛,不仅可以提高患者舒适度,还能促进患者早期下床活动,降低并发症发生率。与对照组不同,快速康复外科为基础的护理中,患者术后可少量进水及流质饮食,根据胃肠功能恢复情况,逐渐增加食量,过渡为普通饮食。根据患者的恢复情况,并制订个性化的康复训练方案,指导患者进行床上活动、下床活动等功能锻炼,降低并发症发生率,从而加速患者康复。

综上所述,快速康复外科理念应用于后腹腔镜下肾上腺肿瘤切除术围术期护理,能够加速患者的康复速度,提高患者的预后质量,值得临床推广。

参考文献

[1] 江志伟,黎介寿.快速康复外科——优化的临床路径[J].

(上接第 2736 页)

仅是小创伤,虽然大鼠神经元有所损失,但仅仅是差异有统计学意义($P < 0.05$),在形态学上仍无明显凋亡^[10],故对大鼠认知功能影响性相对较少,多数神经元损伤后经过机体激活其潜在功能,对受损部分脑区得到代偿,其认知功能也有所恢复,故在形态学上帕瑞昔布钠是否有影响这仍值得进一步探讨。

参考文献

- [1] 刘海,陈刚,王志红,等.帕瑞昔布钠超前镇痛对老年患者应激、炎性反应及术后认知功能的影响[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2014,9(12):2238-2241.
- [2] 李勇.帕瑞昔布钠对老年大鼠术后认知能力的影响[D].泸州:泸州医学院,2014.
- [3] 胡现斌,张树兵,王磊,等.帕瑞昔布钠对前列腺电切术后认知功能和白介素-6 的影响[J].临床合理用药杂志,2015,1(7):55-56.
- [4] 杨扬,屠伟峰,邓丽珍,等.帕瑞昔布钠不同方式预先给药对神经病理性疼痛大鼠行为学的影响[J].广东医学,2014,3(12):1809-1813.

中华胃肠外科杂志,2012,15(1):12-13.

- [2] 黄建生,房杰群,方烈奎,等.腹腔镜手术切除巨大肾上腺肿瘤(附 15 例报告)[J].临床泌尿外科杂志,2014,29(1):10-11.
- [3] 田昕玉,郑瑾.FTS 理念在泌尿外科后腹腔镜手术病人围术期护理的应用性研究[J].护理研究,2012,26(11):3104-3107.
- [4] 唐冰,许燕玲.快速康复外科理念在结直肠癌术后患者管道管理中的应用[J].中华现代护理杂志,2014,49(3):368-370.
- [5] Kibler VA, Hayes RM, Johnson DE, et al. Cultivating quality: early postoperative ambulation; back to basics [J]. Am J Nurs, 2012, 112(4):63-69.
- [6] 姜立荣,顾则娟,王蓓,等.快速康复外科理念在术后早期饮水、下床活动的应用[J].江苏医药,2011,37(17):2101-2102.
- [7] 刘林,许勤,陈丽.腹部外科手术患者早期下床活动的研究进展[J].中华护理杂志,2013,48(4):368-370.
- [8] 刘小兰,金玉琴,杨丽君,等.快速康复外科理念在肝胆外科手术围术期护理中的应用[J].中国实用护理杂志,2010,26(30):17-19.
- [9] 董春琴,傅文珍,傅亚飞,等.快速康复外科理念在肾上盏入路经皮肾镜取石术围术期护理中的应用[J].中华现代护理杂志,2014,20(17):2102-2105.
- [10] 丁萍,金宗兰,杨巧兰,等.早期下床活动对后腹腔镜下肾上腺肿瘤切除术患者舒适度的影响[J].中华现代护理杂志,2015,21(27):3258-3260.

(收稿日期:2017-02-29 修回日期:2017-04-19)

- [5] 吕帅国,卢锡华,董铁立,等.帕瑞昔布钠对大鼠肺缺血再灌注损伤炎症反应的影响[J].中华实验外科杂志,2015,32(5):1084-1086.
- [6] 罗康.帕瑞昔布钠对急性肺损伤炎症反应的调控作用及机制[D].衡阳:南华大学,2014.
- [7] 石筱,苏凯,程桥,等.地佐辛、帕瑞昔布钠对切口痛大鼠行为的影响[J].中国卫生产业,2012,12(14):40.
- [8] 刘文杰,林文前,李慧婷,等.紫杉醇诱发肺损伤的机制及帕瑞昔布钠的干预作用[J].中山大学学报:医学科学版,2013,34(3):407-414.
- [9] 温开兰,杨孟昌,刘少星,等.不同浓度帕瑞昔布钠预处理对大鼠局灶性脑缺血-再灌注损伤保护作用的研究[J].实用医院临床杂志,2015,6(5):74-77.
- [10] 刘少星,刘丹彦,吴会生,等.帕瑞昔布钠预先给药对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的影响[J].中华麻醉学杂志,2010,30(8):1009-1011.

(收稿日期:2017-03-19 修回日期:2017-05-27)