

引流量可减少,若每日引流 $\leq 500\text{ml}$,并有渐渐减少趋势,短期静脉营养过渡即可,待引流乳糜液消失,即可继续给予肠内营养。

积极处理肺部感染,可降低患者额外的消耗,食管癌术后肺部感染多为痰液引流不畅所致,笔者医院施行隔日复查床边胸片,并床边电子纤维支气管镜下吸痰、灌洗引流等方式,效果显著,可明显减少肺部感染的发生并加速肺部感染患者的恢复。

鉴于输血给肿瘤患者带来的弊端以及血液供应紧张,严格输血指征有着重要意义,盲目输血并不能提高患者恢复速度,无法减少并发症及住院时间,数据表明在笔者医院拟定的输血标准下,控制输血是安全可行的,可指导临床医师科学合理使用血液,值得推广应用。

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部.临床输血技术规范——手术及创伤输血指南[J].中国临床医生,2001,2:25
- 2 Dresner SM, Lamb PJ, Shenfine J, *et al.* Prognostic significance of peri-operative blood transfusion following radical resection for oesophageal carcinoma[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2000, 26(5): 492 – 497
- 3 Langley SM, Alexiou C, Bailey DH, *et al.* The influence of perioperative blood transfusion on survival after esophageal resection for carcinoma[J]. *Ann Thorac Surg*, 2002, 73(6): 1704 – 1709
- 4 赫捷,邵康.中国食管癌流行病学现状、诊疗现状及担任中华未来对策[J].中国癌症杂志,2011,7:501 – 504
- 5 毛友生,赫捷,薛奇,等.全国食管癌规范化诊治推广之路[J].中华胃肠外科杂志,2013,16(9):801 – 804
- 6 Kitajima M, Kitagawa Y. Surgical treatment of esophageal cancer – the advent of the era of individualization[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(21): 1705 – 1709

- 7 Bonavina L, Bona D, Binyom PR, *et al.* A laparoscopy – assisted surgical approach to esophageal carcinoma[J]. *J Surg Res*, 2004, 117(1): 52 – 57
- 8 彭涛,赵维齐,刘敏,等.138名肿瘤患者输血不良反应病例的回顾性分析[J].中国输血杂志,2011,24(7):598 – 600
- 9 Atzil S, Arad M, Glasner A, *et al.* Blood transfusion promotes cancer progression: a critical role for aged erythrocytes[J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(6): 989 – 997
- 10 Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, *et al.* Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB * [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157(1): 49 – 58
- 11 Carson JL, Terrin ML, Noveck H, *et al.* Liberal or restrictive transfusion in high – risk patients after hip surgery[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(26): 2453 – 2462
- 12 邓硕曾,刘进.我国血液保护的世纪跨越与差距[J].中华医学杂志,2007,87(19):1297 – 1298
- 13 廖刃,刘进.围手术期血液管理:由限制性输血走向个体化输血[J].中华医学杂志,2014,94(7):481 – 482
- 14 李晓艺,史凤超.胸外科术后胸腔积液的防治分析[J].河北医药,2009,31(17):2276 – 2277
- 15 Fujita T, Daiko H. Efficacy and predictor of octreotide treatment for postoperative chylothorax after thoracic esophagectomy [J]. *World J Surg*, 2014, 38(8): 2039 – 2045
- 16 Kalomenidis I. Octreotide and chylothorax [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2006, 12(4): 264 – 267
- 17 徐林友,吴斌,洪伟.食管癌患者术后早期肠内营养的疗效观察[J].中华全科医学,2012,10(2):231,233
- 18 Guo W, Zhao YP, Jiang YG, *et al.* Prevention of postoperative chylothorax with thoracic duct ligation during video – assisted thoracoscopic esophagectomy for cancer [J]. *Surg Endosc*, 2012, 26(5): 1332 – 1336

(收稿日期:2014 – 10 – 21)

(修回日期:2014 – 10 – 31)

人参皂苷 Rg1 对异氟醚诱导 caspase – 3 活化的影响

缪慧慧 甄宇 丁冠男 洪方晓 田鸣

摘要 **目的** 探讨人参皂苷 Rg1 对异氟醚诱导 caspase – 3 活化的影响及其机制。**方法** 通过培养人神经胶质瘤细胞(H4 naïve cell)和稳定转染 APP 基因的细胞(H4 – APP cell),给予 $25\mu\text{mol/L}$ 人参皂苷 Rg1 预处理 12h 或者 24h 后接受异氟醚麻醉。采用蛋白免疫印迹法检测细胞凋亡效应蛋白 caspase – 3 活化程度,利用化学发光法检测 5' – 三磷酸腺苷(adenosine – 5' – triphosphate, ATP)水平的变化,流式细胞仪观察线粒体通透性转运孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的开放程度。**结果** 给予 $25\mu\text{mol/L}$ 人参皂苷 Rg1 预处理 12h, H4 naïve 细胞及 H4 – APP 细胞的 caspase – 3 活化程度, ATP 水平及 mPTP

基金项目:北京市科技新星计划基金资助项目(Z131107000413044)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院麻醉科

通讯作者:田鸣,电子信箱:tian_mz@139.com

开放程度均与异氟醚处理组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。延长人参皂苷 Rg1 预处理时间至 24h, H4 naïve 细胞及 H4 - APP 细胞的 caspase - 3 活化程度、ATP 水平及 mPTP 开放程度均与异氟醚处理组差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 人参皂苷 Rg1 可能通过保护线粒体功能降低异氟醚诱导 caspase - 3 的活化程度。

关键词 人参皂苷 Rg1 异氟醚 神经毒性 线粒体功能

中图分类号 R393

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.015

Ginsenoside Rg1 Attenuates Isoflurane - Induced Caspase - 3 Activation Miao Huihui, Zhen Yu, Ding Guannan, et al. Department of Anesthesia, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract Objective To explore the possible beneficial effects and mechanisms of ginsenoside Rg1 on isoflurane - induced caspase - 3 activation. **Methods** We investigated the effects of 25 $\mu\text{mol/L}$ ginsenoside Rg1 with 12h or 24h pretreated on isoflurane - induced caspase - 3 activation in H4 naïve and stably - transfected human amyloid precursor protein (APP) (H4 - APP cells). For mitochondrial dysfunction, we assessed the mitochondrial permeability transition pore (mPTP) and adenosine - 5' - triphosphate (ATP) levels. We employed Western blot analysis, chemiluminescence and flowcytometry. **Results** Pretreatment with 25 $\mu\text{mol/L}$ ginsenoside Rg1 for 12h did not attenuate the isoflurane - induced caspase - 3 activation and mitochondrial dysfunction in H4 naïve or H4 - APP cells, while pretreatment with 25 $\mu\text{mol/L}$ ginsenoside Rg1 for 24h attenuated the isoflurane - induced caspase - 3 activation and mitochondrial dysfunction both in H4 naïve and H4 - APP cells. **Conclusion** Ginsenoside Rg1 may ameliorate the isoflurane - induced caspase - 3 activation by inhibiting mitochondrial dysfunction.

Key words Ginsenoside Rg1; Isoflurane; Neurotoxicity; Mitochondrial dysfunction

术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是指手术麻醉后出现定向、思维、记忆、注意力、自知力等认知能力的改变,可影响疾病的恢复,延长住院时间,严重时影响患者出院后的生活质量^[1]。POCD 机制尚未明确,麻醉药也可能对其有一定影响,其中老年人及阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)患者更易发生,但其在各个年龄段均有发生^[2]。研究发现,POCD 与 AD 在发病过程中有一些相同的标志物,包括 A β 沉积、caspase 活化和细胞凋亡等^[3, 4]。

中药人参为五加科植物人参(Panax ginseng C. A. Mey)的干燥根是名贵的中药,在我国药用历史悠久,对多种疾病具有预防效果^[5]。现已从人参中分离提取出单体皂苷有 50 多种,其中人参皂苷 Rg1 是其主要有效成分之一,具有一定的神经保护功能,修复神经元,延缓神经衰老。但其对异氟醚诱导的 caspase - 3 活化是否有影响,还未有报道。本研究旨在观察人参皂苷 Rg1 对异氟醚诱导 caspase - 3 活化的影响及其作用机制。

材料与方法

1. 细胞培养及处理: H4 - APP 细胞及 H4 - naïve 细胞均采用含 9% 胎牛血清、100U/ml 青霉素、100 $\mu\text{g/ml}$ 链霉素的 DMEM 高糖培养基, H4 - APP 细胞添加 220g/ml G418 进行分选,置培养箱(37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2)中常规培养、传代。由麻醉机持续提供 21% O_2 、5% CO_2 、2% 异氟醚的混合气体处理 6h, 观察 caspase - 3 活化程度; 处理 3h, 检测 ATP 及 mPTP 的改变。用

Datex 红外线气体分析仪持续监测气体浓度。人参皂苷 Rg1 购于中国食品药品检定研究院,为白色粉末状晶体,分子量 800, 结构式 $\text{C}_{42}\text{H}_{72}\text{O}_{14}$, 溶于 4 $^{\circ}\text{C}$ 不含血清的 DMEM 溶液。实验分组: 组 1 为空白对照组, 组 2 为 25 $\mu\text{mol/L}$ 人参皂苷 Rg1 处理组, 组 3 为异氟醚处理组, 组 4 为 25 $\mu\text{mol/L}$ 人参皂苷 Rg1 + 异氟醚处理组。

2. 蛋白免疫印迹检测: 用含蛋白酶抑制剂的免疫沉淀缓冲液对细胞清洗、萃取、收集, 离心后, 首先进行蛋白含量测定。然后依次进行聚丙烯酰胺凝胶电泳、转膜、封闭, 加入 caspase - 3 抗体(1:1000)。显影 caspase - 3 全长(35 ~ 40kDa)及 caspase - 3 裂解片段(17 ~ 20kDa)。 β - actin 抗体(1:10000)用以检测 β - actin (42kDa)。蛋白表达条带通过 Quantity One 图像分析软件(4.62 版本)进行分析。caspase - 3 裂解片段与 caspase - 3 全长的比值为 caspase - 3 的活化。

3. ATP 检测: 根据生物发光法, 应用 ATP 检测试剂盒 ATP Determination Kit(Invitrogen 公司), 按照试剂盒说明操作, 利用萤火虫荧光素酶催化底物荧光素的转化, 高效利用 ATP 的能量发射出光子。发光信号与存在的 ATP 量呈正比的原理进行 ATP 的生物发光检测。处理好的样本通过光度计检测, 和由含有已知量的 ATP 样品的标准曲线计算出实验样品的 ATP 水平。

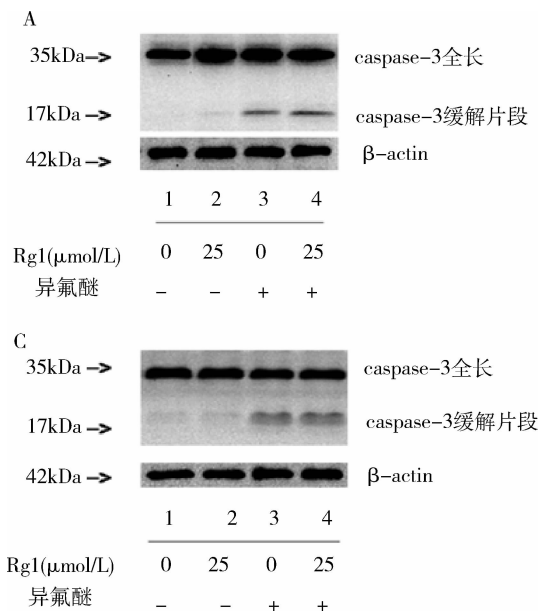
4. 流式细胞仪检测 mPTP 的开放: 采用线粒体通透性转运孔试剂盒 MitoProbe Transition Pore Assay Kit(Invitrogen 公司, Carlsbad, CA), 按照试剂盒说明操作, 在正常情况下, 非荧光乙酰氧基甲基酯(AM)的钙黄绿素染料(Calcein - AM)和钴能够进入细胞。乙酰氧基甲基酯(AM), 通过非特异性酯酶裂解钙黄绿素可以显示在细胞质和线粒体的荧光信号。钴淬灭胞质钙黄绿素信号。然而, 钴不能进入健康的线粒体的自由,

因此不能淬灭线粒体钙黄绿素信号。当 mPTP 开放时, 钻进入孔隙随后抑制线粒体钙黄绿素信号。流式细胞术检测显示淬灭钙黄绿素信号线粒体内细胞的数量。曲线的位置, 表示这样的细胞的数目, 表明 mPTP 的开放。

5. 统计学方法: 应用 SPSS 17.0 统计分析软件进行统计分析。所有计量数据均以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。多组间比较, 采用单因素方差分析 (*one-way ANOVA*) 和 *LSD* 多重比较方法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 人参皂苷 Rg1 预处理 12h 对 H4 naïve 及 H4 - APP 细胞异氟醚诱导 caspase - 3 活化的影响: 对



H4 - APP 细胞, 与空白对照组 (组 1) 相比, 异氟醚处理组 (组 3) caspase - 3 活化明显升高 ($P < 0.05$, 图 1B), 25 $\mu\text{mol/L}$ 人参皂苷 Rg1 + 异氟醚处理组 (组 4) 与异氟醚处理组 (组 3) 相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 1B)。对 H4 naïve 细胞, 与空白对照组 (组 1) 相比, 异氟醚处理组 (组 3) caspase - 3 活化明显升高 ($P < 0.05$, 图 1D), 25 $\mu\text{mol/L}$ 人参皂苷 Rg1 + 异氟醚处理组 (组 4) 与异氟醚处理组 (组 3) 相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 1D)。

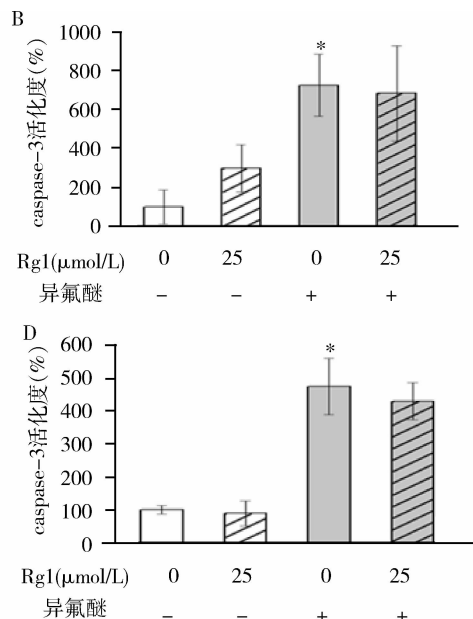


图 1 人参皂苷 Rg1 预处理 12h 对 H4 naïve 及 H4 - APP 细胞异氟醚诱导 caspase - 3 活化的影响

A. H4 - APP 细胞 caspase - 3 片段及全长的表达; B. H4 - APP 细胞 caspase - 3 活化程度的比较; C. H4 naïve 细胞 caspase - 3 片段及全长的表达; D. H4 naïve 细胞 caspase - 3 活化程度的比较; 与组 1 比较, * $P < 0.05$

2. 人参皂苷 Rg1 预处理 24h 对 H4 naïve 及 H4 - APP 细胞异氟醚诱导 caspase - 3 活化的影响: 对 H4 - APP 细胞, 与空白对照组 (组 1) 相比, 异氟醚处理组 (组 3) caspase - 3 活化明显升高 ($P < 0.05$, 图 2B); 25 $\mu\text{mol/L}$ 人参皂苷 Rg1 + 异氟醚处理组 (组 4) 与异氟醚处理组 (组 3) 相比, caspase - 3 活化明显降低 ($P < 0.05$, 图 2B)。对 H4 naïve 细胞, 与空白对照组 (组 1) 相比, 异氟醚处理组 (组 3) caspase - 3 活化明显升高 ($P < 0.05$, 图 2D); 25 $\mu\text{mol/L}$ 人参皂苷 Rg1 + 异氟醚处理组 (组 4) 与异氟醚处理组 (组 3) 相比, caspase - 3 活化明显降低 ($P < 0.05$, 图 2D)。

3. 人参皂苷 Rg1 预处理 12h 对 H4 naïve 及 H4 - APP 细胞异氟醚诱导线粒体功能的影响: 对 H4 - APP 细胞, 与空白对照组 (组 1) 相比, 异氟醚处理组

(组 3) ATP 水平明显降低 ($P < 0.05$, 图 3A), 25 $\mu\text{mol/L}$ 人参皂苷 Rg1 + 异氟醚处理组 (组 4) 与异氟醚处理组 (组 3) 相比, 无统计学差异 ($P > 0.05$, 图 3A); 25 $\mu\text{mol/L}$ 人参皂苷 Rg1 + 异氟醚处理组 (组 3) 与异氟醚处理组 (组 3) 中 mPTP 曲线位置 (图 4A) 及荧光检测浓度 (图 4B) 相比差异无统计学意义。对 H4 naïve 细胞, 与空白对照组 (组 1) 相比, 异氟醚处理组 (组 3) ATP 水平明显降低 ($P < 0.05$, 图 3B), 25 $\mu\text{mol/L}$ 人参皂苷 Rg1 + 异氟醚处理组 (组 4) 与异氟醚处理组 (组 3) 相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 图 3B); 25 $\mu\text{mol/L}$ 人参皂苷 Rg1 + 异氟醚处理组 (组 4) 与异氟醚处理组 (组 3) 中 mPTP 曲线位置 (图 4C) 及荧光检测浓度 (图 4D) 相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

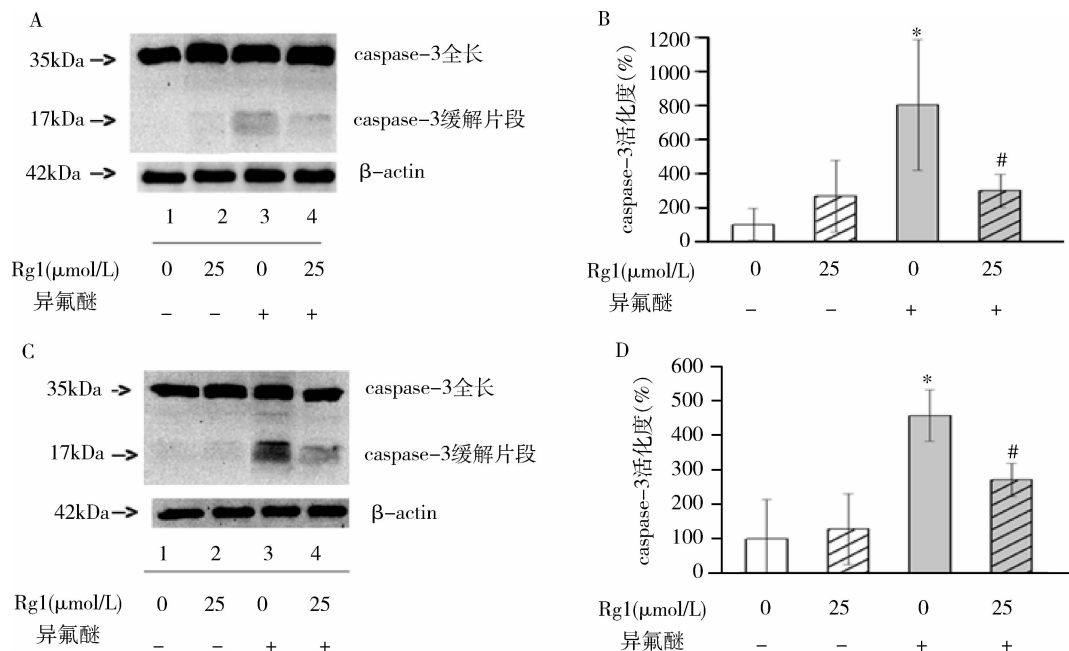


图 2 人参皂苷 Rg1 预处理 24h 对 H4 naïve 及 H4-APP 细胞异氟醚诱导 caspase-3 活化的影响

A. H4-APP 细胞 caspase-3 片段及全长的表达; B. H4-APP 细胞 caspase-3 活化程度的比较; C. H4 naïve 细胞 caspase-3 片段及全长的表达; D. H4 naïve 细胞 caspase-3 活化程度的比较; 与组 1 比较, * $P < 0.05$; 与组 3 比较, # $P < 0.05$

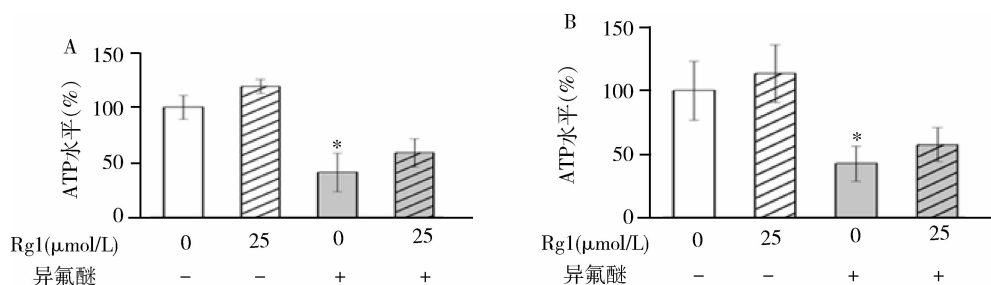


图 3 人参皂苷 Rg1 预处理 12h 对 H4 naïve 及 H4-APP 细胞异氟醚诱导 ATP 生成水平的影响

A. H4-APP 细胞 ATP 生成水平的比较; B. H4 naïve 细胞 ATP 生成水平的比较; 与组 1 比较, * $P < 0.05$

4. 人参皂苷 Rg1 预处理 24h 对 H4 naïve 及 H4-APP 细胞异氟醚诱导线粒体功能的影响: 对 H4-APP 细胞, 与空白对照组 (组 1) 相比, 异氟醚处理组 (组 3) ATP 水平明显降低 ($P < 0.05$, 图 5A), 25 μmol/L 人参皂苷 Rg1 + 异氟醚处理组 (组 4) 与异氟醚处理组 (组 3) 相比, ATP 生成水平明显升高 ($P < 0.05$, 图 5A); 25 μmol/L 人参皂苷 Rg1 处理组 (红色曲线, 组 4) 与异氟醚处理组 (绿色曲线, 组 3) 比较, mPTP 的曲线位置明显右移 (图 6A), 荧光检测浓度明显增高 ($P < 0.05$, 图 6B)。对 H4 naïve 细胞, 与空白对照组 (组 1) 相比, 异氟醚处理组 (组 3) ATP 水平明显降低 ($P < 0.05$, 图 2B), 25 μmol/L 人参皂苷 Rg1 + 异氟醚处理组 (组 4) 与异氟醚处理组 (组 3) 相比, ATP 生成水平明显升高

($P < 0.05$, 图 5B); 25 μmol/L 人参皂苷 Rg1 + 异氟醚处理组 (红色曲线, 组 4) 与异氟醚处理组 (绿色曲线, 组 3) 比较, mPTP 的曲线位置明显右移 (图 6C), 荧光检测浓度明显增高 ($P < 0.05$, 图 6D)。

讨 论

异氟醚是常用吸入麻醉药之一, Xie 等^[6]在 2007 年报道了 2% 异氟醚可以诱导人神经胶质瘤细胞 caspase 激活和细胞凋亡, 增加 Aβ 生成和聚集; 而 Aβ 的生成和聚集又可以再次引起 caspase 激活和细胞凋亡, 乃至更多的 Aβ 增加, 形成恶性循环。2008 年, Xie 等^[7]再次报道了临床麻醉剂量的异氟醚 (1.4%, 麻醉时间 2h) 能够引起麻醉后 6h 的小鼠脑组织内 caspase 激活和 BACE 的增加, 麻醉后 24h 小鼠脑组织内 caspase 激活, BACE 的增加和 Aβ 生成增加。吸

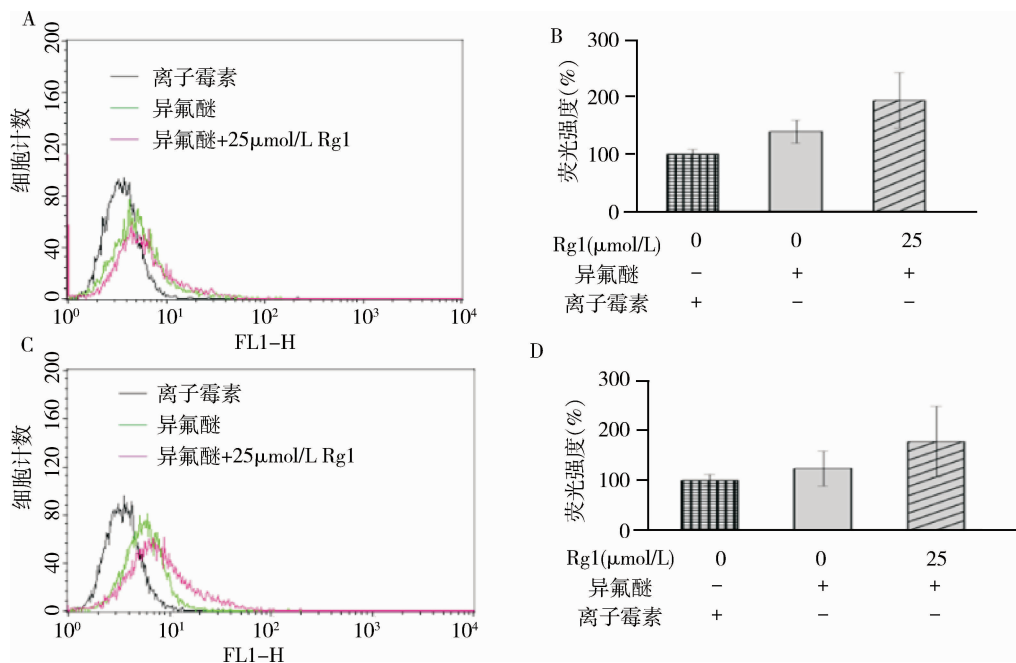


图4 人参皂苷 Rg1 预处理 12h 对 H4 naive 及 H4-APP 细胞异氟醚诱导 mPTP 改变的影响

A. 流式细胞仪显示 H4-APP 细胞 mPTP 的曲线位置改变; B. H4-APP 细胞 mPTP 荧光检测浓度的比较; C. 流式细胞仪显示 H4 naive 细胞 mPTP 的曲线位置改变; D. H4 naive 细胞 mPTP 荧光检测浓度的比较; A 和 C 中黑色曲线代表离子霉素 (mPTP 开放的阳性剂) 处理组; 绿色曲线代表异氟醚处理组 (组 3); 红色曲线代表 25 μmol/L 人参皂苷 Rg1 + 异氟醚处理组

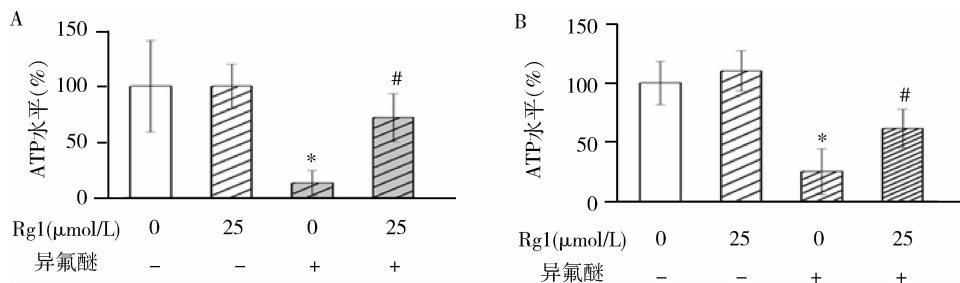


图5 人参皂苷 Rg1 预处理 24h 对 H4 naive 及 H4-APP 细胞异氟醚诱导 ATP 生成水平的影响

A. H4-APP 细胞 ATP 生成水平的比较; B. H4 naive 细胞 ATP 生成水平的比较; 与组 1 比较, * $P < 0.05$; 与组 3 比较, # $P < 0.05$

入麻醉药不仅能够诱导细胞凋亡, 增加 $A\beta$ 水平, 而且一项对大鼠的行为学测定表明, 在接受异氟醚-笑气麻醉后 48h 的成年大鼠和老年大鼠, 均出现空间记忆受损^[8]。Zhang 等^[9] 也发现临床异氟醚麻醉后 POCd 发生与恩氟醚不同。笔者的结果和之前的研究是相符的, 异氟醚麻醉引起 caspase-3 的激活。

线粒体是重要的供能器官, 线粒体呼吸功能的降低、氧化磷酸化-电子传递偶联受损、膜电位降低等线粒体功能改变、且其变化早于凋亡中的核固缩和细胞膜破碎。在衰老动物脑细胞内, 线粒体减少, 体积变大, 细胞内钙缓冲能力发生改变, 进一步引起学习

记忆损伤^[10]。此过程消耗大量 ATP, 促使线粒体能量消耗, 线粒体膜通透性增高, 线粒体通透性转运孔 (membrane permeability transition pore, mPTP) 开放。细胞色素 C (cytochrome c, cyto c) 由线粒体内释放进入细胞质。细胞色素 C 与凋亡蛋白酶激活因子-1 (apoptosis protease-activating factor-1, Apaf-1)、caspase-9 前体结合, 形成 cyto c/Apaf-1/pre-caspase-9 凋亡复合物, 依次激活 caspase-9 和凋亡效应器 caspase-3, 并引发其他 caspase 家族成员 caspase-6, caspase-8, caspase-10 的活化, 最终导致凋亡的发生^[11]。Zhang 等^[12] 也认为线粒体功能障

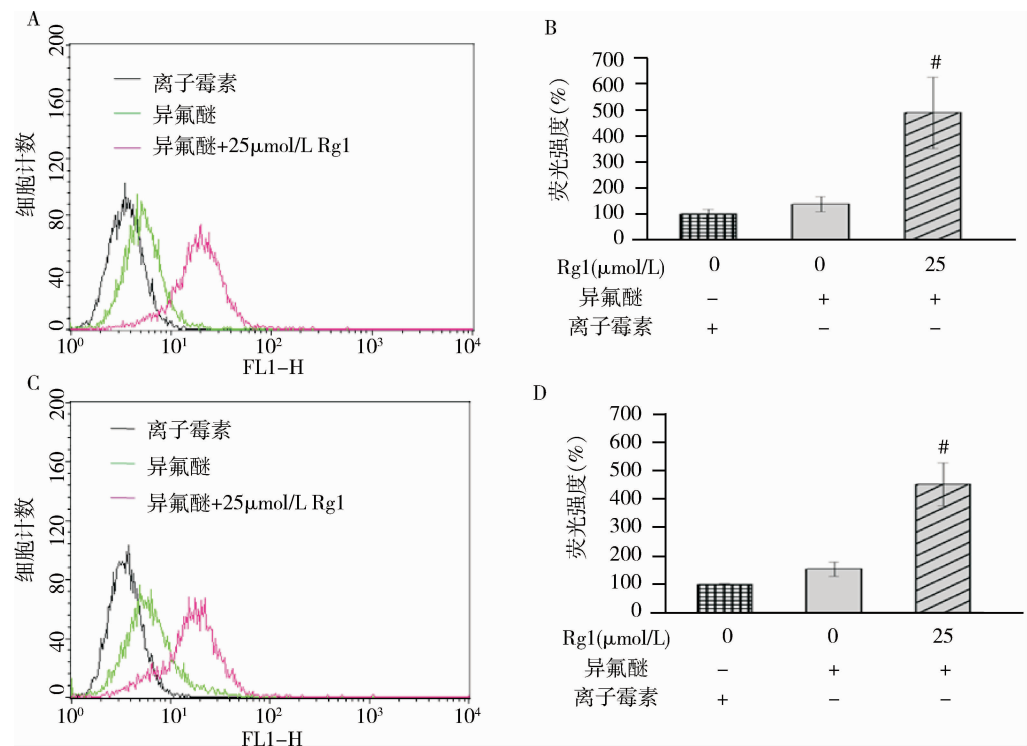


图6 人参皂苷 Rg1 预处理 24h 对 H4 naive 及 H4 - APP 细胞异氟醚诱导 mPTP 改变的影响
A. 流式细胞仪显示 H4 - APP 细胞 mPTP 的曲线位置改变; B. H4 - APP 细胞 mPTP 荧光检测浓度的比较; C. 流式细胞仪显示 H4 naive 细胞 mPTP 的曲线位置改变; D. H4 naive 细胞 mPTP 荧光检测浓度的比较; A 和 C 中黑色曲线代表离子霉素 (mPTP 开放的阳性剂) 处理组; 绿色曲线代表异氟醚处理组 (组 3); 红色曲线代表 25 μmol/L 人参皂苷 Rg1 + 异氟醚处理组 (组 4)。与异氟醚组 (组 3) 比较, [#]*P* < 0.05

碍引起的 mPTP 开放是异氟醚诱发 caspase - 3 激活及认知障碍的潜在机制。

人参皂苷 Rg1 是人参皂苷的主要成分之一, 主要用于神经方面的保护。Chen 等^[13] 发现对 N2a - APP695 细胞, 人参皂苷 Rg1 能够通过调节 BACE1 水平抑制 Aβ 的生成。Wei 等^[14] 也报道人参皂苷 Rg1 能够抑制 Aβ 引起的 mutant PS1 M146L 细胞的细胞凋亡。此外, 对动物行为学研究也有一些成果。Shi 等^[15] 报道人参皂苷 Rg1 能够通过调整 PKA/CREB 活性, 抑制 Aβ 水平, 改善 SAMP8 小鼠的认知功能。2013 年。Quan 等^[16] 也报道人参皂苷 Rg1 能够改善痴呆大鼠的学习记忆障碍。最近, Yang 等^[17] 报道长期给予人参皂苷 Rg1 能够改善正常衰老小鼠的认知功能。这些提示人参皂苷 Rg1 可能会成为 AD 及 POCD 的治疗及预防用药。笔者研究发现, 25 μmol/L 人参皂苷 Rg1 预处理 24h 能够抑制异氟醚诱发的 caspase - 3 激活, 在对其机制研究中, 发现人参皂苷 Rg1 能够抑制异氟醚诱发的线粒体功能障碍 (ATP 水平降低及 mPTP 开放)。并且 25 μmol/L 人参皂苷 Rg1 预处理 12h 没有保护作用,

延长至 24h 可以发挥作用, 证明其作用需要一定的作用时间。同时, 25 μmol/L 人参皂苷 Rg1 对 H4 naive 及 H4 - APP 细胞均有保护作用, 提示人参皂苷不仅对 AD 或者老年患者起作用, 对正常人也可以有预防保健作用。

本研究存在几点不足: ①笔者仅实施了细胞实验, 还没有进行动物实验及临床研究, 然而细胞实验的结果为笔者提供了很好的研究体系, 为动物及临床研究提供了基础; ②笔者虽然观察了 12h 及 24h 两个作用时间点, 但仅摸索了 25 μmol/L 的药物浓度, 今后仍需要进行更加全面的浓度及作用时间的药效研究, 为临床药物研发提供参考; ③笔者仅观察了 caspase - 3 的激活, 然而大量的研究已经表明异氟醚会诱发 caspase - 3 激活、细胞凋亡、Aβ 沉积及神经毒性, 而且 Burguillos 等^[18] 认为仅 caspase 激活没有细胞凋亡也会导致 AD 的认知障碍。

因此, 笔者研究发现人参皂苷 Rg1 能够抑制常用吸入麻醉药异氟醚诱发的 caspase - 3 激活。人参皂苷 Rg1 的线粒体及神经保护作用仍需要开展进一步研究, 但笔者的研究为人参皂苷 Rg1 用于 POCD 的

预防和治疗提供了一定的基础。

参考文献

- Xie G, Zhang W, Chang Y, *et al.* Relationship between perioperative inflammatory response and postoperative cognitive dysfunction in the elderly [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73(3): 402–403
- Bittner EA, Yue Y, Xie Z. Brief review: anesthetic neurotoxicity in the elderly, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease [J]. *Can J Anaesth*, 2011, 58(2): 216–223
- Wan Y, Xu J, Meng F, *et al.* Cognitive decline following major surgery is associated with gliosis, β -amyloid accumulation, and τ phosphorylation in old mice [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(11): 2190–2198
- Dong Y, Zhang G, Zhang B, *et al.* The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases β -amyloid protein levels [J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(5): 620–631
- Leung KW, Wong AS. Pharmacology of ginsenosides: a literature review [J]. *Chin Med*, 2010, 5:20
- Xie ZC, Dong YL, Maeda U, *et al.* The inhalation anesthetic isoflurane induces a vicious cycle of apoptosis and amyloid β -protein accumulation [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2007, 27(6): 1247–1254
- Xie ZC, Culley DJ, Dong YL, *et al.* The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid β -protein level in vivo [J]. *Ann Neurol*, 2008, 64: 618–627
- Culley DJ, Baxter MG, Yukhananov R, *et al.* Long-term impairment of acquisition of a spatial memory task following isoflurane-nitrous oxide anesthesia in rats [J]. *Anesthesiology*, 2004, 100: 309–314
- Zhang B, Tian M, Zhen Y, *et al.* The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans [J]. *Anesth Analg*, 2012, 114(2): 410–415
- Nicholls DG, Budd SL. Mitochondria and neuronal survival [J]. *Physiol Rev*, 2000, 80(1): 315–360
- Orrenius S. Mitochondrial regulation of apoptotic cell death [J]. *Toxicol Lett*, 2004, 149(1/3): 19–23
- Zhang Y, Xu Z, Wang H, *et al.* Anesthetics isoflurane and desflurane differently affect mitochondrial function, learning, and memory [J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(5): 687–698
- Chen LM, Lin ZY, Zhu YG, *et al.* Ginsenoside Rg1 attenuates β -amyloid generation via suppressing PPAR γ -regulated BACE1 activity in N2a-APP695 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 30, 675(1–3): 15–21
- Wei C, Jia J, Liang P, *et al.* Ginsenoside Rg1 attenuates β -amyloid-induced apoptosis in mutant PS1 M146L cells [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 10, 443(3): 145–149
- Shi YQ, Huang TW, Chen LM, *et al.* Ginsenoside Rg1 attenuates amyloid-beta content, regulates PKA/CREB activity, and improves cognitive performance in SAMP8 mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 19(3): 977–989
- Quan Q, Wang J, Li X, *et al.* Ginsenoside Rg1 decreases $A\beta_{(1-42)}$ level by upregulating PPAR γ and IDE expression in the hippocampus of a rat model of Alzheimer's disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59155
- Yang L, Zhang J, Zheng K, *et al.* Long-term ginsenoside Rg1 supplementation improves age-related cognitive decline by promoting synaptic plasticity associated protein expression in C57BL/6J mice [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69(3): 282–294
- Burguillos MA, Deierborg T, Kavanagh E, *et al.* Caspase signalling controls microglia activation and neurotoxicity [J]. *Nature*, 2011, 472(7343): 319–324

(收稿日期:2014-09-29)

(修回日期:2014-10-08)

益气活血凉血生肌方药对气虚血瘀证冠心病冠状动脉介入术后生活质量的干预作用

张 璇 崔 杰 谢连娣 王 轩 崔晓云 范宗静 吴 旻

摘 要 **目的** 观察气虚血瘀证冠心病患者冠状动脉介入术后应用益气活血凉血生肌方对其生活质量的影响。**方法** 采用数字表法将来自北京中医药大学东方医院心内科 131 例成功行冠状动脉介入术的冠心病患者随机分为治疗组($n=68$)、对照组($n=63$)，两组均接受冠心病二级预防常规，治疗组于手术日起加用益气活血凉血生肌方药 2 个月，随访时间为 2 个月，以中医症状体征积分、西雅图量表评分为主要观察指标。**结果** 治疗组西雅图心绞痛量表评分显著高于对照组($P<0.05$)，治疗组胸闷、瘀血、气短、乏力积分改善显著优于对照组($P<0.05$)。**结论** 给予冠心病冠状动脉介入术后患者益气活血凉血生肌方药治

基金项目:首都医学发展科研基金资助项目(SF-2009-III-14)

作者单位:100026 北京市朝阳区第二医院(张璇);北京中医药大学东方医院心内科(崔杰、谢连娣、王轩、崔晓云、范宗静、吴旻)

通讯作者:吴旻,电子邮箱:drwuyang@163.com