论著

文章编号:1000-5404(2005)14-1476-02

早期康复训练结合电针治疗对脑缺血损伤大鼠IL-6、IL-1影响及可能机制的探讨

田家林 (中国人民解放军驻香港部队医院理疗科,深圳 518048)

提 要:目的 探讨早期康复训练结合电针疗法对脑缺血损伤的疗效及其可能机制。**方法** 采用线栓法制备大鼠脑缺血模型,观察早期康复训练结合电针治疗对脑缺血大鼠缺血脑组织形态结构、血清IL-6含量以及海马区IL-1表达的影响,并与单纯电针治疗比较。**结果** 早期康复训练结合电针治疗与单纯电针疗法均显著改善缺血后脑组织病理结构变化,显著降低脑缺血损伤后血清IL-6含量,促进海马区IL-1的释放,而早期康复训练结合电针治疗效应更强。**结论** 早期康复训练结合电针治疗能降低大鼠脑缺血损伤,促进机体康复,提高生存质量。

关键词:脑缺血;康复训练;电针疗法

中图法分类号:R743.31;R245.3;R277.733 **文献标识码**:A

Effects of electric acupuncture therapy with early rehabilitation training on IL-6 and IL-1 in rats of cerebral ischemic injury

TIAN Jia-lin (Department of Physiotherapy, Hong Kong Hospital of PLA, Shenzhen 518048, China)

Abstract: Objective To study the effects and the mechanism of electric acupuncture therapy with early rehabilitation training on cerebral ischemic injury. **Methods** Forty Wistar rats were randomized into 4 groups: normal control group without any treatment, ischemic model group, electric acupuncture therapy group and electric acupuncture therapy with rehabilitation training group. Except the normal control group, all rats were established into cerebral ischemic models. In 4 weeks after the operation, the morphological changes of ischemic zone, the serum level of IL-6 and the expression of IL-1 in hippocampus of sarcrificed rats were observed and detected. **Results** The combined therapy could significantly ameliorate the pathologic changes of cerebral ischemic zone, decrease the serum level of IL-6 and enhance the release of IL-1 in hippocampus. **Conclusion** The combined therapy, by enhancing the release of IL-1 and decreasing the serum level of IL-6, can decrease the damage of the cerebral ischemia, accelerate the rehabilitation and reinforce the living quality.

Key words: cerebral ischemia; rehabilitation training; electric acupuncture therapy

近年来,缺血性脑损伤中细胞因子水平的变化及其与缺血性脑损伤的关系受到关注,有研究显示,缺血性脑损伤后IL-6在脑脊液、血清、脑组织中表达增高,炎症反应明显;而胶质细胞产生的IL-1具有减小脑梗死,减轻脑水肿,促进神经生长和修复的作用[1,2]。我们通过动物实验将早期康复治疗与传统的针灸治疗相结合,并测定脑缺血损伤大鼠IL-6、IL-1的变化及表达情况,观察协同治疗方法对大鼠脑缺血损伤的疗效。

1 材料及方法

1.1 动物模型制备及分组

健康Wistar大鼠40只,体质量200~250 g,雌雄各半,由华中科技大学同济医学院实验动物学部提供。

1.1.1 急性脑缺血模型 大鼠适应性饲养1周,术前24 h禁食,自由饮水,采用10%水合氯醛(40 mg/100 g)腹腔麻醉,仰卧固定,颈部剪毛备皮,自正中切开皮肤,逐层分离,依次暴露并游离右侧颈总动脉、颈内动脉与颈外动脉,参照文献[3]报道的方法,即选用颈内动脉插入线栓法,手术动物苏醒后可表现:①右侧Horner征;②提尾时左前肢内收屈曲;③爬行时向左侧划圈。凡具备以上3项体征者方可入选本实验。

1.1.2 动物分组及处理 本实验动物共分为4组,每组10只。A组(正常组):健康大鼠,正常饲养,不经任何处理,与C组同时处死、取材;B组(脑缺血模型组):制备脑缺血模型后,正常饲养,不经任何其它处理与C组同时处死、取材;C组(电针治疗组):制备缺血模型成功后第3天开始,按照华兴邦等的大鼠穴位图谱,定位取水沟穴、双侧足三里穴与内关穴,接G-6805电针治疗仪,连续波,频率2 Hz,强度以大鼠肢体抽动且耐受为度,留针30 min,1次/d,6 d为1疗程,共4个疗程;D组(早期康复训练+电针组):模型制备后,进行电针治疗同C组,同时于造模后第3天开始进行康复训练,运动训练从小量逐渐增加到中等强度。将大鼠放进带轴转笼,主动跑笼,第1天运动时间10 min,以后每天增加10 min,直至每天跑动1 h,记录跑笼圈数,6 d为一疗程,共4个疗程,与C组同时处死、取材。

1.2 标本采集处理

1.2.1 脑片 实验结束,经主动脉灌注固定,迅速取出全脑,置入4%多聚甲醛中4 ℃过夜,然后置入含20%~30%蔗糖的0.1 mol/L PB中至组织块沉底。保留视交叉前0.5 cm至

作者简介:田家林(1967-),男,湖北省武汉市人,主治医师,主要从事物理治疗方面的研究。电话:(0755)84481001-66064

收稿日期:2005-02-18;修回日期:2005-05-12

视交叉后段，依次脱水、透明、浸蜡，连续切片，厚度 5 μm，用于制备 HE 染色切片与 IL-1β 免疫组化测定（试剂盒购自武汉博士德公司，严格按照说明书操作进行）。

1.2.2　血液　在灌注固定过程中，剪开主动脉后，迅速采集血液 2 ml，室温下静置 2 h 后离心（3 000 r/min，15 min），取上清，采用 ELISA 法测定血液中 IL-6 含量（试剂盒购自武汉亚法生物制品公司），严格按照说明书操作。

1.3　统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS11.0 软件行单因素方差分析。

2　结果

2.1　各组大鼠脑组织结构 HE 染色观察

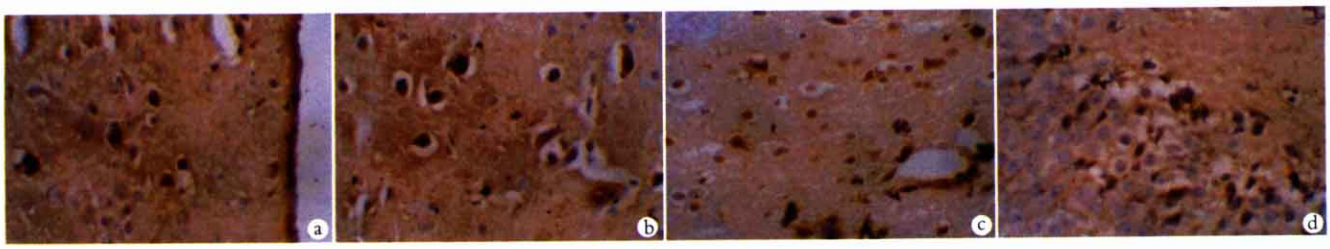
光镜下可见 B 组大鼠梗死灶内大量中性白血病浸润，中央有散在液化性坏死或空泡，梗死灶周边境界清楚、局限，可见少量毛细血管增生。C 组梗死灶边缘可见毛细血管增生、不等量纤维母细胞及胶质细胞增生。D 组梗塞灶内见有大量的肉芽组织所代替，并有较多胶质细胞增生。

2.2　各组大鼠海马区 IL-1 表达

IL-1 阳性蛋白呈棕黄色颗粒，主要位于胞浆内，核膜及胞膜上少许表达。A 组阳性表达细胞偶见分布，B 组见较多分布，与正常组比较有显著差异；C、D 组阳性细胞分布较为密集，阳性细胞多为中等大小圆形细胞，其中 D 组较 C 组更明显（图 1）。

2.3　各组大鼠血清 IL-6 含量比较

A、C、D 3 组大鼠血清 IL-6 含量分别为（120.1 ± 5.15）、（128.08 ± 6.08）、（122.09 ± 5.07）pg/ml，与 B 组大鼠（143.82 ± 10.1）pg/ml 比较有显著性差异（$P < 0.01$）；A、D 组大鼠血清 IL-6 含量与 C 组比较有差异（$P < 0.05$）。



a：Group A；b：Group B；c：Group C；d：Group D

图 1　4 组大鼠海马区 IL-1β 表达　（S-P × 400）

Fig 1　IL-1β expression in rat hippocampus of 4 groups　（S-P × 400）

3　讨论

本结果提示缺血造模 2 d 后开始的康复运动训练能提高电针治疗的疗效，改善缺血损伤导致的脑组织病理变化，从而促进缺血损伤的恢复，这与 Jorgensen 等[4]报道一致。本实验证实在缺血模型制备 4 周后，大鼠血清 IL-6 仍持续较高水平，提示 IL-6 亦与发病后脑损伤本身和损伤后的组织修复等有关；而早期康复训练结合电针治疗组血清 IL-6 含量显著低于并接近正常值，提示早期康复训练结合电针治疗可能具有降低缺血大鼠血清 IL-6 含量，从而促进缺血损伤恢复的作用。

IL-1 是神经免疫调节回路中的一类重要介质，血浆和组织液中的主要分泌形式是 IL-1β，也是脑组织中的主要形式。Dawson 等[5]用酶联免疫方法检测沙土鼠双侧颈内动脉闭塞造成短暂性脑缺血的 TNF、IL-1 水平，证实在缺血 10 min 后再灌注早期（6 h），这些细胞因子均升高，且升高程度与缺血部位及缺血持续时间有关。本研究结果显示脑缺血模型大鼠缺血 4 周后，海马区 IL-1 表达高于模型组，而在两治疗组海马区 IL-1 的表达明显高于正常组与模型组，同时光镜显示大量胶质细胞增生，提示有效治疗后中枢 IL-1 的高表达可能参与治疗的作用机制。其原因可能同细胞因子可对中枢神经系统发挥神经营养、神经保护及神经毒性双重作用有关。一般认为脑内 IL-1 因起源不同而有不同的功能，神经元产生的 IL-1 是受到周围信息刺激的结果，可引起自身的损伤，而胶质细胞产生的 IL-1 有利于神经生长和修复[2]。但早期康复训练结合电针治疗所诱发的 IL-1 增高是否是抗缺血损伤的中枢途径之一，尚有待进一步研究。

参考文献：

[1] Balcioglu A, Maher T J. Determination of kainic acid-induced release of nitric oxide using a novel hemoglobin trapping technique with microdialysis[J]. J Neurochem, 1993, 61(6): 2311 - 2313.

[2] 帅　杰，董为伟. 不同脑缺血和再灌流过程中大鼠脑组织 NO 含量的动态变化[J]. 临床神经病学杂志，1997，10(6)：326 - 328.

[3] Nagasawa H, Kogure K. Correlation between cerebral blood flow and histologic changes in a new rat model of middle cerebral artery occlusion[J]. Stroke, 1989, 20(8): 1037 - 1043.

[4] Jorgensen H S, Nakayama H, Raaschou H O, *et al*. Outcome and time course of recovery in stroke. Part I: Outcome. The Copenhagen Stroke Study[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1995, 76(5): 399 - 405.

[5] Dawson T M, Hung K, Dawson V L, *et al*. Neuroprotective effects of gangliosides may involve inhibition of nitric oxide synthase[J]. Ann Neurol, 1995, 37(1): 115 - 118.

（编辑　龙　亮）