DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.08.003
第22卷第8期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 8
720 2000年8月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Aug. 2000

论著

文章编号:1000-5404(2000)08-0720-04

电针和吗啡对慢性痛大鼠下丘脑、桥-延脑内ACTH含量和痛反应的影响

庞 勇[1],李希成[1],黎海蒂[1],徐有奇[2],熊 鹰[1],龚发云[1] (第三军医大学:[1]基础医学部生理学教研室,重庆 400038;[2]附属大坪医院野战外科研究所核医学科,重庆 400042)

提 要:目的 探讨电针和吗啡对慢性痛大鼠脑内ACTH含量和痛反应的影响。方法 实验采用佐剂性单关节炎大鼠慢性痛模型,应用放射免疫测定及痛行为评分法。结果 大鼠注射完全弗氏佐剂(CFA)后24 h,与对照组比较,痛行为评分和下丘脑及桥-延脑内ACTH样免疫活性物质(Ir-ACTH)的含量明显增多。摘除双侧肾上腺或切除垂体以及脑室注射生长抑素或IL-2不影响慢性痛大鼠痛行为评分和两脑区Ir-ACTH含量的升高;但是此升高效应可被电针"夹脊穴"或腹腔注射吗啡所抑制,这一抑制作用能为腹腔注射纳洛酮翻转。结论 佐剂性关节炎慢性痛大鼠的痛行为评分和下丘脑及桥-延脑内Ir-ACTH含量均升高,该升高效应被电针与吗啡所抑制,此抑制作用可能与阿片受体有关。

关键词:慢性痛;促肾上腺皮质激素;放射免疫;脑区;电针;吗啡
中图法分类号:R338.2;R347.51 文献标识码:A

Study of the effects of electroacupuncture and morphine on cerebral content of ACTH and pain response in rats with chronic pain

PANG Yong, LI Xi-cheng, LI Hai-di, XU You-qi, XIONG Ying, GONG Fa-yun (Department of Physiology, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the effects of electroacupuncture (EA) and morphine administration on the cerebral level of ACTH and pain response in rats with chronic pain. Methods Model of chronic pains resulting from adjuvant-induced arthritis (AIA) was established in rats. The scores of pain behaviors of the rats were recorded and the content of immunoreative ACTH (Ir-ACTH) of the hypothalamus, pons and medulla oblongata was measured with radioimmunoassay. Results Twenty-four h after the rat model of chronic pains was established, the scores of pain behaviors and the Ir-ACTH content in the 3 regions of the brain were significantly elevated as compared with the data of the control, which was not significantly changed after adrenalectomy, hypophysectomy or intraventricular injection of somatostatin or interleukin-2. The elevation of the scores of pain behaviors and Ir-ACTH level of the 3 regions of the brain declined after EA and the administration of morphine. When the rats were pretreated with noloxone, an antagonist of opiate receptors, EA or morphine could not excercise their action. Conclusion Results suggest that the opiate receptors may be involved in the mediation of the inhibitory effects of EA and morphine.

Key words: chronic pain; ACTH; radioimmunoassay; brain; electroacupuncture; morphine

促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotropic hormone, ACTH)与痛觉调制关系密切。鞘内、腹腔及中脑导水管周围灰质(PAG)注射较大剂量ACTH对急、慢性疼痛均有镇痛作用,而鞘内及脑室内注射较小剂量ACTH则可对抗阿片镇痛的效应。研究表明[1~3]:促肾上腺皮质激素能神经元及其结合位点在中枢内具有广泛的分布;但是内源性ACTH在痛觉调制中的作用尚未阐明。本实验采用佐剂性单关节炎(Adjuvant-in-

作者简介:庞 勇(1972—),男,四川省南充市人,硕士研究生,助教,主要从事慢性痛的神经内分泌机制方面的研究。电话:(023)68752254

收稿日期:1999-12-22;修回日期:2000-03-10

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

duced arthritis, AIA)大鼠慢性痛模型, 应用放射免疫测定及痛行为评分法; 观察慢性痛大鼠下丘脑及桥-延脑内 ACTH 含量及痛行为的变化, 研究腹腔注射吗啡、电针(Electroacupuncture, EA)、摘除双侧肾上腺、切除垂体等因素对其影响。

1　材料与方法

1.1　实验动物与分组

雄性 Wistar 大鼠 51 只, 体重(200±35) g。分 10 组: (1)正常对照组(CON); (2)单纯慢痛组(AIA); (3)慢痛+处理组: 分为: ①A 组: 摘除垂体+慢痛组; ②B 组: 摘除肾上腺+慢痛组; ③C 组: 腹腔注射吗啡+慢痛组; ④D 组: 腹腔注射纳洛酮+吗啡+慢痛组; ⑤E 组: 电针+慢痛组; ⑥F 组: 电针+腹腔注射纳络酮+慢痛组; ⑦G 组: 脑室注射生长抑素(SOM)+慢痛组; ⑧H 组: 脑室注射白介素-2(IL-2)+慢痛组。

1.2　试剂和药品

ACTH 放射免疫试剂盒(天津德普生物和医学技术有限公司), 人型结核杆菌(成都生物制品研究所), 重组人白介素-2(IL-2, 军事医学科学院基础医学研究所), 生长抑素(Somatostatin, SOM, Sigma 公司), 纳洛酮(Naloxone hydrochloride, Sigma 公司)。

1.3　弗氏佐剂性单关节炎慢性痛模型的制备及痛行为评分法

1.3.1　完全弗氏佐剂(CFA)的制备　　将不完全弗氏佐剂(1 ml 含有 0.4 ml 脱水羊毛脂和 0.6 ml 液体石蜡)和灭活的人型结核杆菌悬液分别吸入两个附有 8 号针头的 2 ml 注射器内, 用长约 5 cm 的细塑料管连接两针头, 交替推动两端针管, 反复操作, 直至形成粘稠的含 15 mg/ml 结核杆菌的油包水型乳剂为止。

1.3.2　关节炎慢性痛模型的制备　　实验前 24 h, 大鼠用 0.3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)浅麻, 酒精消毒右侧内踝周围皮肤, 内踝凹陷处皮下将针头刺入, 转向足踝部, 缓慢注入完全弗氏佐剂(CFA)0.15 ml。

1.3.3　痛行为评分法　　佐剂性单关节炎慢性痛大鼠痛行为评分参照 Coderre[4] 和 Bulter[5] 等方法进行(以大鼠活动力及支撑力评分为指标, 分值越高, 痛反应越明显)。

1.4　肾上腺摘除术、垂体切除术[6]、脑室注射[7]和电针法[8]

均与以往报道的相同, 大鼠肾上腺摘除术与垂体切除术后 4 d 成活率分别为 85%和 65%。

1.5　Ir-ACTH 含量测定

实验均在上午进行。测痛毕, 立即取出下丘脑、桥-延脑及脊髓腰段, 按药盒说明书进行放射免疫测定, 并按福林-酚法作蛋白定量检测。

放射免疫测定, 标准品的重复率和回收率均符合质控要求。

1.6　统计学处理

实验数据用电子计算机经双样本 t 检验程序(PDA-2)进行统计学处理, 结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。

2　结果

2.1　慢性痛大鼠不同脑区 Ir-ACTH 含量及痛行为评分的变化

正常对照组大鼠, 测定下丘脑、桥-延脑及脊髓腰段 Ir-ACTH 含量, 观察到: 下丘脑, 桥-延脑及脊髓腰段 3 个部位中, 下丘脑 Ir-ACTH 含量最多, 桥-延脑次之, 脊髓腰段基本上未检测到 Ir-ACTH。

在大鼠右侧内踝皮下注入 0.15 ml CFA 2~4 h 后, 注射部位即出现较明显的红肿, 并有行为改变。24 h 同侧踝关节红肿及痛行为评分达到峰值, 较正常对照组显著升高($P<0.01$)。此时测定下丘脑及桥-延脑内 Ir-ACTH 含量分别为(75.06±17.86) pg/mg 蛋白, (13.41±3.91) pg/mg 蛋白, 较正常对照组明显增多, 差异显著($P<0.05$), 见图 1、2, 表 1。

2.2　吗啡和电针对慢性痛大鼠 Ir-ACTH 含量及痛行为评分变化的影响

大鼠注射 CFA 后 23.5 h 腹腔注射吗啡(7.5 mg/kg)或电针双侧"夹脊穴"(3 V, 100 Hz) 30 min, 可显著提高大鼠活动力及支撑力, 痛行为评分较单纯慢痛组显著下降($P<0.01$); 同时测定大鼠下丘脑及桥-延脑内 Ir-ACTH 含量分别为: 腹腔注射吗啡+慢痛组比单纯慢痛组减少了 82.2%和 76.3%, 电针+慢痛组较单纯慢痛组减少了 90.01%和 76.3%, 差异显著($P<0.05$)。以上效应可被注射吗啡或电针前腹腔注射纳络酮(2 mg/kg)所阻断, 见表 1, 图 1、2。

2.3　肾上腺摘除、垂体切除, 脑室注射SOM 及 IL-2 对慢性痛大鼠不同脑区 Ir-ACTH 含量及痛行为评分变化的影响

摘除双侧肾上腺或切除垂体的大鼠注射 CFA 后 24 h, 以及大鼠注射 CFA 23.5 h, 脑室注射 SOM 10 μg 或 IL-2 480 U, 大鼠的痛行为评分和两脑区 Ir-ACTH 含量升高与单纯慢痛组比较差异均无显著性($P>0.05$), 见表 1, 图 1、2。

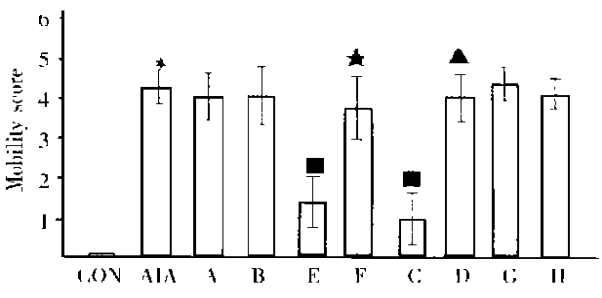


图 1　电针和吗啡对 AIA 大鼠活动力评分的影响

Fig 1　Effects of EA and morphine on the mobility scores of AIA rats

*: $P<0.01$ *vs* control; ■: $P<0.01$ *vs* AIA; ★: $P<0.01$ *vs* E group; ▲: $P<0.01$ *vs* C group

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

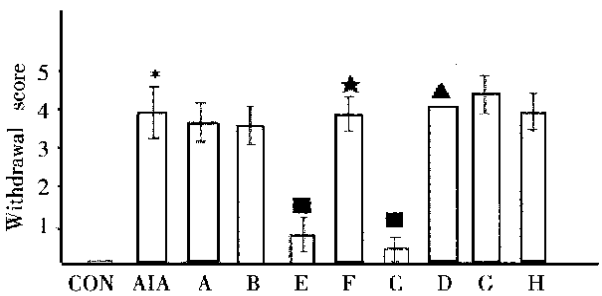


图 2 电针和吗啡对 AIA 大鼠支撑力评分的影响

Fig 2 Effects of EA and morphine on the withdrawal scores of AIA rats

*: $P<0.01$ *vs* control; ■: $P<0.01$ *vs* AIA; ★: $P<0.01$ *vs* E group; ▲: $P<0.01$ *vs* C group

表 1 电针和吗啡对佐剂性关节炎大鼠下丘脑及桥-延脑 Ir-ACTH 含量的影响(ω_B/pg·mg^{-1}, $\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Effects of EA and morphine on the Ir-ACTH content of hypothalamus and pons-medulla oblongata in AIA rats(ω_B/pg·mg^{-1}, $\bar{x}\pm s$)

Group	*n*	Hypothalamus	Pons-Medulla Oblongata
Control	5	7.20±2.58	1.23±0.36
AIA	7	75.06±17.86*	13.41±3.91*
A	5	68.45±17.88	9.46±2.51
B	5	40.94±9.40	4.51±1.44
C	5	13.34±0.73■	3.18±0.84■
D	5	86.56±21.05▲	10.45±1.55▲
E	5	7.47±1.69■	3.18±1.39■
F	5	53.95±19.55★	10.89±0.54★
G	5	111.31±22.50	20.93±7.06
H	4	44.12±12.88	6.17±2.35

*: $P<0.05$ *vs* control; ★: $P<0.05$ *vs* E group; ■: $P<0.05$ *vs* AIA; ▲: $P<0.05$ *vs* C group

3 讨论

免疫细胞演化技术显示促肾上腺皮质激素样免疫反应神经元的胞体主要存在于下丘脑的弓状核及其邻近部位。据报道，延髓弧束核中也存在 ACTH 阳性胞体[9]；但鞘内注射秋水仙素后未见到脊髓内存在 ACTH 阳性胞体[10]。本实验采用放射免疫法测定下丘脑，桥-延脑和脊髓腰段 3 个部位 Ir-ACTH 含量，结果表明：以下丘脑 Ir-ACTH 含量较多，桥-延脑次之，而脊髓腰段基本未检测到 Ir-ACTH，这同以往报道相一致。

据报道鞘内、腹腔及 PAG 内注射较大剂量 ACTH 均有镇痛作用，而较小剂量 ACTH，尤其是 $ACTH_{1-24}$ 鞘内及脑室内注射则可对抗阿片的镇痛效应[11]，而内源性 ACTH 在痛觉调制中的作用，迄今国内外鲜有报道。本实验采用改进的弗氏佐剂性单关节炎大鼠慢性痛模型，其具有全身反应轻，关节出现红肿快，痛敏高峰期出现时间较早(24 h)，大鼠痛行为变化以及稳定时间长等特点；采用的大鼠活动力及支撑力评分法，可行性强，稳定性较好，作为痛行为评分的指标近年得到广泛应用[4,5]。本结果发现大鼠右踝关节注入 CFA 24 h，下丘脑及桥-延脑 Ir-ACTH 含量即显著升高，表明内源性 ACTH 与慢性痛密切相关；还观察到腹腔注射吗啡(7.5 mg/kg)及电针可以显著降低两脑区 Ir-ACTH 的含量，阿片受体阻断剂纳洛酮可以翻转吗啡与电针的作用，由此进一步提示内源性 ACTH 可能更多地是诱导痛敏的产生[1]。由于摘除双侧肾上腺或切除垂体后，慢性痛大鼠下丘脑及桥-延脑 Ir-ACTH 含量无显著变化，说明内源性 ACTH 的痛觉调制作用与垂体-肾上腺轴关系不大。

已知 ACTH 能神经元胞体及纤维、ACTH 受体在中枢神经系统分布广泛。具有 Ir-ACTH 免疫活性结构如下丘脑，海马，中脑导水管周围灰质，网状结构等，它们大都参与痛觉的调制过程，内源性 ACTH 不仅可以通过纤维投射到靶区，而且也可能通过其纤维分布到第三脑室室管膜细胞层，从下丘脑腹侧软脑膜伸出而进入蛛网膜下腔，释放入脑脊液，通过脑脊液再扩散至整个中枢神经系统[11]。内源性 ACTH 的作用还可能与自身 ACTH 受体或阿片受体有关，亦可能通过与内源性阿片镇痛系统(内啡肽类)及内源性非阿片镇痛系统(5-HT 能，GABA 能)相互影响而发挥痛觉调制作用，但这一推测尚有待进一步证明。

参考文献：

[1] Barna I, Koenig J I, Makara G B. Effects of anterolateral and posterolateral cuts around the medial hypothalamus on the immunoreactive ACTH and beta-endorphin levels in selected brain regions of the rat[J]. Brain Res Bull, 1997, 42(5): 353—357.

[2] Covenas R, De Leon M, Narvaez J A. ACTH/CLIP immunoreactivity in the cat brain stem[J]. Peptides, 1997, 18(7): 965—970.

[3] 方 圆, 韩济生. 中枢 ACTH 受体研究进展[J]. 生理科学进展, 1995, 26(3): 199—203.

[4] Coderre T J, Wall P D. Ankle joint urate arthritis(AJUA) in rats: An alternative animal model of arthritis to that produced by Freund's adjuvant[J]. Pain, 1987, 28(3): 379—393.

[5] Bulter S H, Godfroy F, Besson J M. A limited arthritic model for chronic pain studies in the rat[J]. Pain, 1992, 48(1): 73—81.

[6] 黎海蒂, 李希成, 赵邦云. 去胰岛、肾上腺或垂体对 ACTH 引

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

起某些脑区 5-HT 含量变化的影响[J]. 第三军医大学学报, 1988, 10(增刊): 105—108.
[7] 王金兰, 朱崇斌, 曹小定. 侧脑室注射孤啡肽对大鼠炎症痛反应及电针镇痛的影响[J]. 针刺研究, 1999, 24(1): 20—23.
[8] 周红杰, 陈曼娥, 王景周. ACTH 及电针对甲醛痛敏大鼠脊髓 NOS 阳性神经元增多的影响[J]. 中国疼痛医学杂志, 1999, 5(1): 49—53.
[9] Krieger D T, Litta A S, Brownstein M J, *et al*. ACTH, β-lipotropin and related peptides in brain, piuitary and blood[J]. Recent Prog Horm Res, 1980, 36: 277—344.
[10] Kang Tsou. Immunocytochemical localization of pro-opiomelanocortin derived peptides in the adult rat spinal cord[J]. Brain Res, 1986, 378(1): 28—35.
[11] 方 圆. 促肾上腺皮质激素的中枢抗阿片镇痛效应及其作用机制分析[J]. 生理科学进展, 1995, 26(2): 137—140.

(编辑 陈聪连)

文章编号: 1000-5404(2000)08-0723-01

经验与短篇

隆乳术后诺卡菌感染 1 例

A case of nocardia infection after mastoplasty

张 玄[1], 徐咏涛[2], 李世荣[1] (第三军医大学附属西南医院: [1] 整形外科; [2] 检验科; 重庆 400038)

患者, 女性, 32 岁, 曾于 1997 年 1 月在他院行双侧硅凝胶假体隆乳术, 半年后因自觉右侧乳房外观不理想, 在该院手术调整右侧乳房假体位置, 2 个月后右侧乳房红肿, 胀痛不适, 遂取出右侧乳房假体。1 年后来我院经乳房下皱襞切口行右侧硅凝胶假体隆乳术, 切口愈合后出院。20 d 后, 觉右乳胀痛, 手术切口红肿并裂开约 2.5 cm, 至假体外露, 可见少量果酱样液体渗出, 行双侧乳房假体取出术, 冲洗右侧乳房下腔隙, 放置引流条。予以氧哌嗪青霉素、甲硝唑、头孢噻肟钠治疗。术前分泌物经培养示无菌生长。左侧切口 7 d 愈合, 右侧切口经换药 2 月后愈合。1998 年 8 月, 右乳切口处出现约 1 cm 破溃小口, 有少量血性及脓性分泌物从窦道流出, 给予先锋 V 治疗及换药 1 个月无效, 后经清创, 引流及抗感染 15 d 后愈合。分泌物细菌培养为阴性。2 个月后, 右乳切口再次出现破溃口, 有血清样分泌物, 窦道深约 2 cm。分泌物培养可见带气生菌的丝状菌落发育, 有类胡萝卜色素的橙红色孢子, 白色菌丝布满菌落表面。革兰氏染色阳性, 抗酸染色阳性, 不能分解酪氨酸, 黄嘌呤, 酪蛋白和腺嘌呤, 能在溶菌酶肉汤中生长。诊断为星形诺卡菌感染。对丁胺卡那、链霉素、氧氟沙星敏感。经引流换药及链霉素治疗 20 d 后, 切口愈合。继续用药 1 个月。门诊随访至今, 病情未再复发。

讨论

诺卡菌广泛存在于土壤、海水、淡水中, 可飞散于尘埃中, 为人、兽共患菌, 属于分枝杆菌科, 放线菌目[1]。主要致病菌为星形诺卡菌, 其次为巴西诺卡菌。我国以星形诺卡菌最常见。

诺卡菌引起的感染, 92% 是肺部感染。男性多于女性(3∶1), 发病年龄多在 30~50 岁。诺卡菌分布于全世界, 可随尘土从呼吸道侵入人体引起呼吸道、肺或胸膜感染, 易引起血源播散至脑、皮肤、心脏、肝、肾等脏器[2]。诺卡菌感染合并有脑脓肿者, 死亡率极高。治疗上首选磺胺类药物, 一般宜加大剂量, 加长疗程, 其它药物可根据药敏试验结果选用。

诺卡菌病的病理改变为化脓性炎症变化, 典型的损害是液化坏死伴有脓肿形成。诺卡菌是条件致病菌, 宿主免疫力低下或有害气体刺激呼吸道时才能发病。器官移植、机体虚弱、经常使用免疫抑制剂及艾滋病患者等易发病。因不易确诊, 常被误诊、误治。我国 1980 年首次报道了诺卡菌病例, 国内病例主要为肺部感染。皮肤感染者多有外伤史, 国外有报道因车祸多发伤后, 开放性骨折处皮肤发生诺卡菌感染[3]。另有病例在胸外科手术后发生诺卡菌感染[4], 但整形外科术后诺卡菌感染者至今国内外未见报道。本例患者为吸毒者, 体质虚弱, 有发病基础。近年来, 诺卡菌感染病例日愈增多, 临床上应予警惕。

关键词: 隆乳术; 诺卡菌
中图法分类号: R655.806 文献标识码: B

参考文献:

[1] 王家睦. 诺卡菌及其感染[J]. 国外医学: 微生物学分册, 1997, 20(3): 30—31, 48.
[2] 曾小峰, 刘永杰, 何 进, 等. 系统性红斑狼疮合并奴卡菌感染一例[J]. 中华内科杂志, 1997, 36(4): 265—266.
[3] Mereghetti L, van der Mee Marque N, Dubost A F, *et al*. Nocardia otitidiscaviarum infection of a traumatic skin wound[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1997, 16(5): 383—384.
[4] Wenger P N, Brown J M, McNeil M M, *et al*. Nocardia farcinica sternotomy site infection in patients following open heart surgery [J]. J Infect Dis, 1998, 178(5): 1 539—1 540.

(编辑 冯崇英)

作者简介: 张 玄(1968—), 女, 云南省昆明市人, 硕士, 医师, 主要从事烧伤整形方面的研究, 发表论文 6 篇。电话: (023) 68754336

收稿日期: 1999-09-11; 修回日期: 2000-05-13

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net