

人参皂苷 Rb₁ 改善术后疲劳综合征大鼠中枢炎症反应的机制研究

刘舒¹, 吕金晓¹, 郑蓓诗¹, 陈伟哲¹, 陈帆风¹, 周崇俊¹, 庄成乐¹, 陈必成^{2*}, 余震^{1,3*}

1. 温州医科大学附属第一医院 胃肠外科, 浙江 温州 325000

2. 温州医科大学附属第一医院 外科学实验室, 浙江 温州 325000

3. 同济大学附属第十人民医院 胃肠外科, 上海 200072

摘要: 目的 研究术后疲劳综合征(POFS)大鼠海马内炎症因子及经典炎症通路变化, 探讨 POFS 的中枢发生机制, 并考察人参皂苷 Rb₁ 对中枢疲劳的干预作用。方法 将 96 只 SD 大鼠随机分为对照组、POFS 模型组(POFS 组)和人参皂苷 Rb₁ 干预组(人参皂苷 Rb₁ 组), 每组再按时间点分为术后 1、3、5、7 d 4 个亚组。术后对应时间点进行旷场实验, 实时荧光定量 PCR 检测大鼠海马炎症因子的 mRNA 表达; Western blotting 检测磷酸化 p38 (p-p38)、核因子 κB/p65 (NF-κB/p65) 蛋白表达; 免疫组化法检测海马内 p-p38 蛋白表达; 免疫荧光法检测海马内 NF-κB/p65 蛋白核内外分布。结果 术后 1、3 d, 与对照组比较, POFS 组大鼠运动距离减少 ($P < 0.01$), 休息时间增加 ($P < 0.05$); 中枢内炎症因子水平升高 ($P < 0.05$); p-p38 蛋白表达也增加 ($P < 0.05$), (NF-κB/p65 胞核)/(NF-κB/p65 胞浆) 增加 ($P < 0.05$); 人参皂苷 Rb₁ 组与 POFS 组比较, 术后 1、5 d, 大鼠休息时间明显缩短 ($P < 0.05$); 术后 1、3 d, 大鼠运动距离增加 ($P < 0.01$), 炎症因子表达下降 ($P < 0.05$), (NF-κB/p65 胞核)/(NF-κB/p65 胞浆) 明显减少 ($P < 0.05$); 术后 3、5、7 d p-p38 蛋白表达也降低 ($P < 0.05$)。免疫组化、免疫荧光结果与 Western blotting 结果相同。结论 POFS 大鼠海马内炎症因子表达升高, 经典炎症通路激活, 人参皂苷 Rb₁ 可通过抗炎作用来改善 POFS 大鼠的中枢疲劳。

关键词: 术后疲劳综合征; 人参皂苷 Rb₁; p38 丝裂原活化蛋白激酶; 核转录因子 κB; 抗炎

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)14-2104-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.14.015

Improvement of ginsenoside Rb₁ on inflammation of central nervous system in postoperative fatigue syndrome rats

LIU Shu¹, LV Jin-xiao¹, ZHENG Bei-shi¹, CHEN Wei-zhe¹, CHEN Fan-feng¹, ZHOU Chong-jun¹, ZHUANG Cheng-le¹, CHEN Bi-cheng², YU Zhen^{1,3}

1. Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

2. Laboratory of Surgery, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

3. Department of Gastrointestinal Surgery, Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China

Abstract: Objective To explore the inflammatory factor and inflammation signal pathway in hippocampus of postoperative fatigue syndrome (POFS) rats, and to investigate the central mechanism of POFS and the anti-fatigue effect of ginsenoside Rb₁. **Methods** Ninety-six male SD rats were randomly divided into control, POFS, and ginsenoside Rb₁ intervention groups (ginsenoside Rb₁ groups), and each group was divided into subgroups by postoperative 1, 3, 5, and 7 d. The fatigue was assessed with open field test. The mRNA levels of inflammatory cytokines in hippocampus were measured by real-time quantitative PCR. The activation of p38MAPK enzyme was examined by Western blotting and immunohistochemistry. The translocation of NF-κB/p65 in nuclear was measured by Western blotting and immunohistochemistry. **Results** On postoperative day 1 and day 3, compared with the control group, the journey of rats in the POFS group declined ($P < 0.01$), while resting time increased ($P < 0.01$), the level of inflammation cytokines added, the expression of p-p38MAPK protein was enhanced and the ratio of NF-κB/p65 cytoplasm/NF-κB/p65/nuclear was also elevated ($P < 0.05$). Compared with the POFS group, the resting time of rats decreased ($P < 0.05$) on postoperative day 1 and day 5.

收稿日期: 2014-10-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81171857); 浙江省自然科学基金资助项目(LZ12H07001); 浙江省卫生部共建项目(201231118)

作者简介: 刘舒(1989—), 女, 研究生, 研究方向为胃肠外科临床营养。Tel: 15858805325 E-mail: liushumimi@126.com

*通信作者 余震 Tel: (0577)88069806 E-mail: yuzhen0577@gmail.com

陈必成 Tel: (0577)55579220 E-mail: bisonch@163.com

day 1 and day 3 after surgery, the journey of rats was enhanced ($P < 0.01$), the level of inflammation cytokines was declined and the ratio of NF- κ B/p65 cytoplasm/NF- κ B/p65/nuclear was decreased ($P < 0.05$). The levels of p-p38MAPK in postoperative day 3, day 5, and day 7 were also declined ($P < 0.05$). The results of immunohistochemistry and immunohistofluorescence were accordance with Western blotting. **Conclusion** The inflammatory cytokine in hippocampus of POFS rats is increased and the inflammation signal pathway is activated. Ginsenoside Rb₁ has some improvement effects on central fatigue in POFS rats.

Key words: postoperative fatigue syndrome; ginsenoside Rb₁; p38MAPK; NF- κ B; anti-inflammation

术后疲劳综合征 (postoperative fatigue syndrome, POFS) 是外科手术恢复期主要和常见的并发症之一, 多发于心脏及腹部大手术后, 可分为中枢疲劳和外周疲劳^[1]。近年来, 国内外大量研究表明, 炎症反应与疲劳、心情低落、抑郁样行为有着密切的关系, 于志愿者体内注射内毒素、白细胞介素-6 (IL-6) 等, 可导致一系列病态行为 (sickness behavior) 产生^[2]。腹部大手术可造成全身广泛的炎症反应, 人参皂苷 Rb₁ 具有广泛的抗炎及抗术后疲劳作用^[3]。然而术后中枢内炎症反应与 POFS 的关系以及人参通过何种机制改善中枢疲劳尚未见报道。研究 POFS 的中枢发生机制, 寻找有效的干预手段, 具有重要的理论和实际意义。本研究在前期成功建立 POFS 大鼠模型的基础上^[4], 通过观察海马内炎症因子、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK)、核转录因子- κ B (NF- κ B) 等经典炎症通路的改变来研究 POFS 中枢疲劳的发生机制及人参皂苷 Rb₁ 的治疗效果, 为防治 POFS 提供理论依据。

1 材料

1.1 实验动物

SPF 级 2~3 月龄雄性 SD 大鼠, 体质量 (230±10) g, 购自上海斯莱克实验动物有限公司, 动物许可证号 SCXK (沪) 2007-0005。

1.2 药品与试剂

RT 试剂盒、SYBR Green 试剂盒, 购自日本 Toyobo 公司; Trizol, 购自美国 Life Technology 公司; RIPA 蛋白裂解液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒, 购自上海碧云天生物技术有限公司; 核蛋白提取试剂盒, 购自美国 Pierce 公司; 兔抗 p38MAPK (p38) \phosphor-p38MAPK (p-p38) 单克隆抗体, 兔抗 NF- κ B/p65 单克隆抗体, 购自美国 CST 公司; 兔抗 GAPDH 单克隆抗体, 购自杭州贤至生物科技有限公司; 辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的山羊抗兔二抗, 购自美国 Bioworld 公司; Dylight 488 标记的免疫荧光二抗, 购自欧洲 Jackson 公司; 人参皂苷 Rb₁ (质量分数≥98%, 批号 12092821), 购自上海同田生物技术股份有限公司。

1.3 仪器

旷场实验场地 (自制); 5804R 台式低温离心机 (美国 Eppendorf 公司); 电动匀浆器 (Kimble 公司); 数显式电热恒温水浴锅 (上海跃进医疗器械厂); 酶标仪 (Thermo Scientific 公司); 7500 PCR 仪 (美国 Applied Biosys 公司); 超低温冰箱 (Thermo Fisher Scientific); 电子天平 (上海精密科学仪器有限公司); r-911 全自动放免计数仪 (中国科技大学实业总公司)。

2 方法

2.1 动物分组及模型制备

96 只实验大鼠饲养于温州医科大学外科实验室屏障环境中, 给予标准饲料和饮用水。适应性喂养 1 周后采用随机数字表法分为 3 组: 对照组、POFS 模型组 (POFS 组)、人参皂苷 Rb₁ 干预组 (人参皂苷 Rb₁ 组), 每组再按时间点分为术后 1、3、5、7 d 4 个亚组, 共 12 组, 每亚组 8 只。对照组大鼠开腹后仅翻动肠袢, POFS 组和人参皂苷 Rb₁ 组大鼠采用 70% 中段小肠切除法制备 POFS 大鼠模型^[4]。本研究得到温州医科大学伦理委员会批准, 在整个实验中遵守《实验动物管理条例》。

2.2 给药方法

人参皂苷 Rb₁ 组大鼠在术前 3 d 开始 ip 给予 15 mg/kg^[5] (4 mL/kg) 人参皂苷 Rb₁ 溶液 (生理盐水配制成 3.75 mg/mL 溶液, 现配现用), 术后每天 ip 同样剂量人参皂苷 Rb₁ 溶液, 直至取材当天。对照组及 POFS 组大鼠于每天相同时间 ip 相同体积的生理盐水。

2.3 旷场实验

各组大鼠按照术后不同时间点进行旷场实验。旷场装置为 100 cm×100 cm×50 cm 大小的敞箱, 中间以白线平均划分出 25 格。在安静, 弱光源的环境中进行。将大鼠放入箱中一角, 通过图像采集装置采集以下参数数据: 总穿越格子数、直立次数、休息时间以及修饰时间, 每只大鼠记录 3 min。以运动距离、直立次数、休息时间以及修饰时间评估疲劳状态。

2.4 取材

各组大鼠于术后相应时间点取材。大鼠 ip 2% 戊巴比妥钠 3.5 mL/kg 麻醉，生理盐水灌注后冰上迅速取出脑海马组织，液氮储存待测。免疫组化法取材时，在生理盐水灌注后继续灌注 4% 多聚甲醛溶液约 150 mL 进行活体固定，迅速取出脑海马组织，置于 4% 多聚甲醛中继续固定。免疫荧光法取材时则将生理盐水灌注后取出脑海马组织，包埋于 OCT 包埋胶中，-80 °C 冰箱内冷冻固定。

2.5 实时荧光定量 PCR 检测

取 30 mg 大鼠海马组织，Trizol 法抽提总 RNA。严格按照逆转录试剂盒要求进行逆转录，实时荧光定量 PCR 采用 SYBR 染料法，扩增条件：95 °C、3 s，95 °C、15 s，60 °C、15 s，72 °C、45 s，共 40 个循环，绘制溶解曲线，扩增过程中 72 °C 延长时自动收集荧光信号，内参基因选择 β 肌动蛋白 (β -actin)，以相对表达量表示 mRNA 的表达程度。引物由上海生工科技有限公司设计，各引物序列见表 1。

表 1 实时荧光定量 PCR 引物序列

Table 1 Sequences of primers for real-time PCR

引物名称	序列 (5'-3')
β -actin	正向: TCACCAACTGGGACGATATG
	反向: GTTGCCTTAGGGTTCAGAG
IL-1 β	正向: GCATCCAGCTTCAAATCTCA
	反向: ACGGGCAAGACATAGGTAGC
IL-6	正向: AAGGACCAAGACCATCCAAC
	反向: ACCACAGTGAGGAATGTCCA
TNF- α	正向: GAGATGTGGAAGTGGCAGAG
	反向: AGCAGGAATGAGAAGAGGCT

2.6 Western blotting 检测

取部分海马组织加入 RIPA 蛋白裂解液提取蛋白，测定并定量蛋白。提取核蛋白及胞浆蛋白则严格按照 Pierce 核蛋白提取试剂盒说明书提取。取 30 μ g 蛋白变性；10% SDS-PAGE 胶分离，再电转至聚偏二氟乙烯 (PVDF) 膜，5% 的脱脂牛奶封闭 2 h，加入兔抗 p-p38 单克隆抗体 (1 : 250)、兔抗 p38 单克隆抗体 (1 : 1 000)、兔抗 NF- κ B/p65 单克隆抗体 (1 : 1 000)、兔抗 GAPDH 单克隆抗体 (1 : 1 000) 过夜，TBST 清洗 3 次后加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG (1 : 5 000) 孵育 1 h，加入 ECL 发光液显色曝光。取胶片于扫描仪上获取图像，利用软件进行灰度值分析，总蛋白以总(NF- κ B/p65)/GAPDH、p-p38/p38 表达量表示，核蛋白以

(NF- κ B/p65 胞核)/(NF- κ B/p65 胞浆) 表示。

2.7 免疫荧光检测

海马冠状位切开，包埋于 OCT 胶中，-80 °C 冰箱内固定，冰冻切片为 10 μ m 组织片，4% 多聚甲醛固定 30 min，山羊血清封闭后兔抗 NF- κ B/p65 单克隆抗体 (1 : 100) 一抗孵育过夜。PBS 清洗后 Dylight488 标记的山羊抗兔二抗 (1 : 500) 孵育 1 h，PBS 清洗 3 次，DAPI 染核 5 min，再次 PBS 清洗后抗荧光猝灭剂封片，荧光显微镜下观察。

2.8 免疫组化检测

海马 4% 多聚甲醛固定，梯度脱水后石蜡包埋，切为 4 μ m 组织片，微波抗原修复，滴加 3% H₂O₂ 封闭内源性过氧化氢酶，5% 山羊血清封闭后兔抗 p-p38 (1 : 100) 孵育过夜，PBS 清洗后孵育二抗，DAB 显色，苏木素复染，常规封片，光镜下观察。

2.9 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件分析，数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA)，方差齐采用 LSD-*t* 检验，方差不齐采用 Tamhane's T2 检验。

3 结果

3.1 疲劳评估

旷场实验显示，术后 1、3 d，POFS 组大鼠运动距离较对照组显著缩短 ($P < 0.01$)，而人参皂苷 Rb₁ 组大鼠运动距离较 POFS 组显著延长 ($P < 0.01$)。术后 1、3 d，POFS 组大鼠休息时间较对照组显著延长 ($P < 0.05$)；术后 1、5 d，人参皂苷 Rb₁ 组大鼠休息时间较 POFS 组明显缩短 ($P < 0.05$)。术后 1、3 d，POFS 组大鼠直立次数较对照显著减少 ($P < 0.05、0.01$)；术后 1 d，人参皂苷 Rb₁ 组大鼠直立次数较 POFS 组显著增加 ($P < 0.05$)。各组大鼠修饰时间无统计学意义。结果见表 2。

3.2 海马组织内炎症因子 mRNA 的表达

实时荧光定量 PCR 结果显示，术后 1、3 d，POFS 组大鼠海马内 IL-1 β mRNA 水平较对照组显著上升 ($P < 0.05$)；术后 1 d，人参皂苷 Rb₁ 组大鼠海马内 IL-1 β mRNA 水平较 POFS 组显著下降 ($P < 0.05$)。术后 1、3 d，POFS 组大鼠海马内 IL-6 mRNA 水平较对照组显著上升 ($P < 0.05$)；术后 3 d，人参皂苷 Rb₁ 组大鼠海马内 IL-6 mRNA 水平较 POFS 组明显下降 ($P < 0.05$)。术后 1、3 d，POFS 组大鼠海马内 TNF- α mRNA 水平较对照组明显上升 ($P < 0.05$)；术后 3 d，人参皂苷 Rb₁ 组大鼠海马内 TNF- α

mRNA 水平较 POFS 组明显下降 ($P < 0.05$)。结果见图 1。

3.3 海马内 p-p38 的表达

Western blotting 结果显示, 术后 1、3 d, POFS 组大鼠海马内 p-p38 水平较对照组显著升高 ($P < 0.05$), 术后 3、5、7 d, 人参皂苷 Rb₁ 组大鼠海马内 p-p38 水平较 POFS 组明显减少 ($P < 0.05$), 结

果见图 2。免疫组化结果显示, POFS 组大鼠海马内 p-p38 染色呈强阳性, 对照组为阴性, 人参皂苷 Rb₁ 组染色则呈弱阳性, 结果见图 3。

3.4 海马内 NF-κB/p65 在细胞内的分布

Western blotting 结果显示, 术后 1、3、5 d, POFS 组大鼠海马内 (NF-κB/p65 胞核)/(NF-κB/p65 胞浆) 较对照组明显上升 ($P < 0.05$), 术后 1、3 d, 人

表 2 旷场实验结果 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Result of open field test ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	术后时间/d	穿越格子数/个	休息时间/s	修饰时间/s	直立次数
对照	1	18.26 ± 2.60	65.90 ± 10.87	11.63 ± 2.66	8.19 ± 1.39
	3	30.78 ± 3.65	29.10 ± 4.65	11.50 ± 2.94	10.23 ± 1.20
	5	29.32 ± 3.61	29.49 ± 4.63	10.15 ± 1.46	10.21 ± 2.14
	7	29.36 ± 5.44	27.39 ± 3.44	7.10 ± 1.11	11.06 ± 4.06
POFS	1	12.19 ± 1.98**	76.40 ± 6.99*	12.06 ± 1.79	4.89 ± 1.53**
	3	23.69 ± 3.44**	35.89 ± 4.64*	10.35 ± 2.05	8.26 ± 2.37*
	5	29.49 ± 4.91	34.02 ± 7.28	10.11 ± 2.18	8.68 ± 1.67
	7	29.27 ± 4.45	30.56 ± 7.53	6.81 ± 1.14	10.89 ± 2.02
人参皂苷 Rb ₁	1	16.98 ± 1.32##	66.86 ± 6.65#	13.71 ± 2.91	6.80 ± 1.72#
	3	28.92 ± 3.85##	30.60 ± 7.52	11.20 ± 3.50	9.58 ± 1.38
	5	28.72 ± 3.42	27.08 ± 5.26#	8.92 ± 3.10	9.60 ± 1.99
	7	30.04 ± 3.69	29.94 ± 3.96	6.98 ± 1.46	10.21 ± 2.38

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与 POFS 组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$, 下同
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs POFS group, same as below

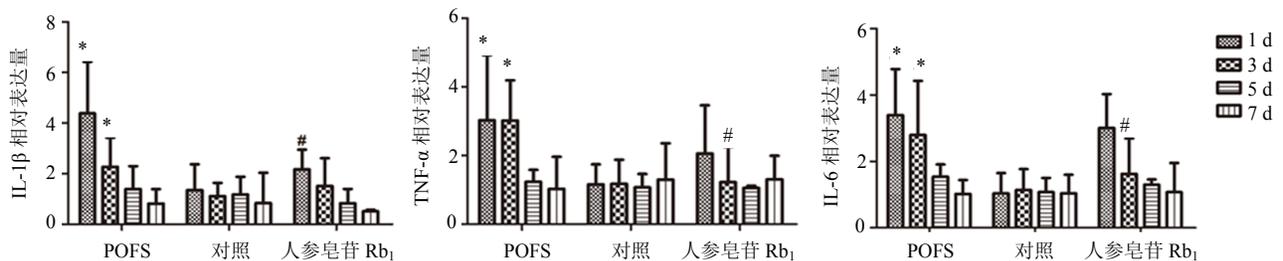


图 1 大鼠海马组织内 IL-6、IL-1β、TNF-α mRNA 的相对表达量 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 1 mRNA Expression of IL-6, IL-1β, and TNF-α in hippocampus of rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

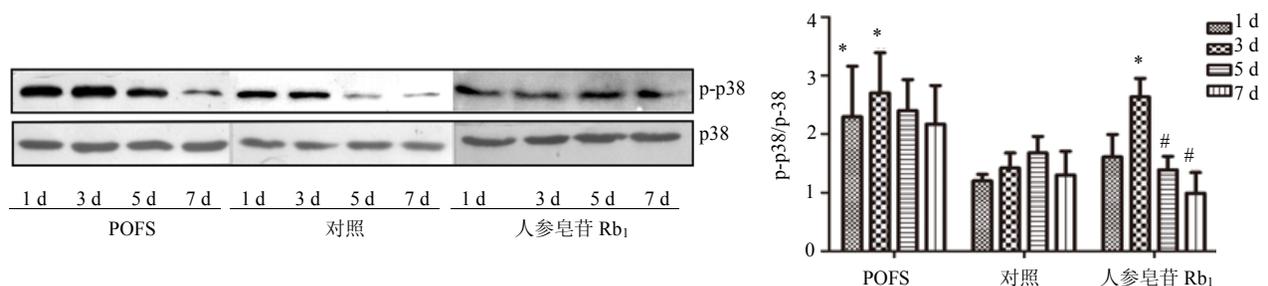


图 2 大鼠海马组织内 p-p38 蛋白相对表达量 (Western blotting)

Fig. 2 Relative expression of p-p38 in hippocampus of rats (Western blotting)

皂苷 Rb₁ 组大鼠海马内 (NF-κB/p65 胞核)/(NF-κB/p65 胞浆) 较 POFS 组明显下降 ($P < 0.05$)。结果见图 4。免疫荧光结果显示, POFS 组

大鼠海马内, NF-κB/p65 入核多于对照组, 人参皂苷 Rb₁ 组 NF-κB/p65 入核较 POFS 组减少。结果见图 5。

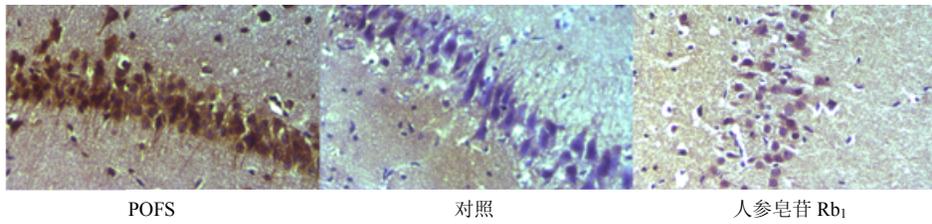


图 3 大鼠海马内 p-p38 免疫组化染色结果

Fig. 3 p-p38 Immunohistochemical staining of hippocampus of rats

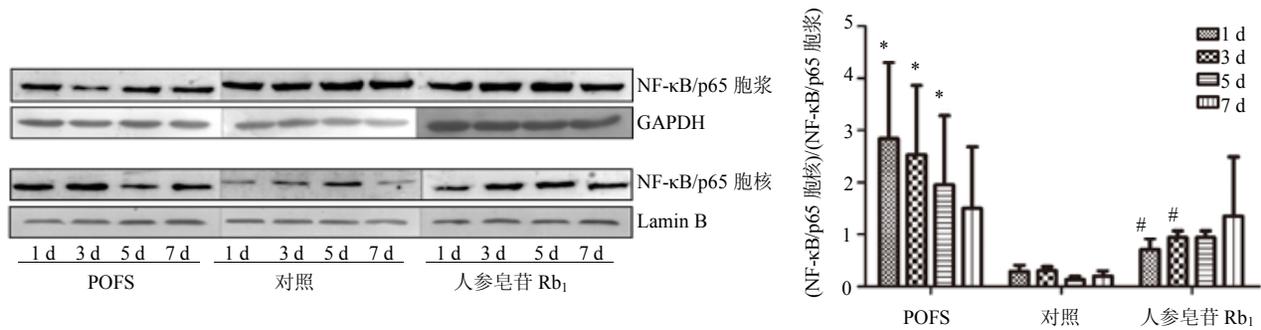
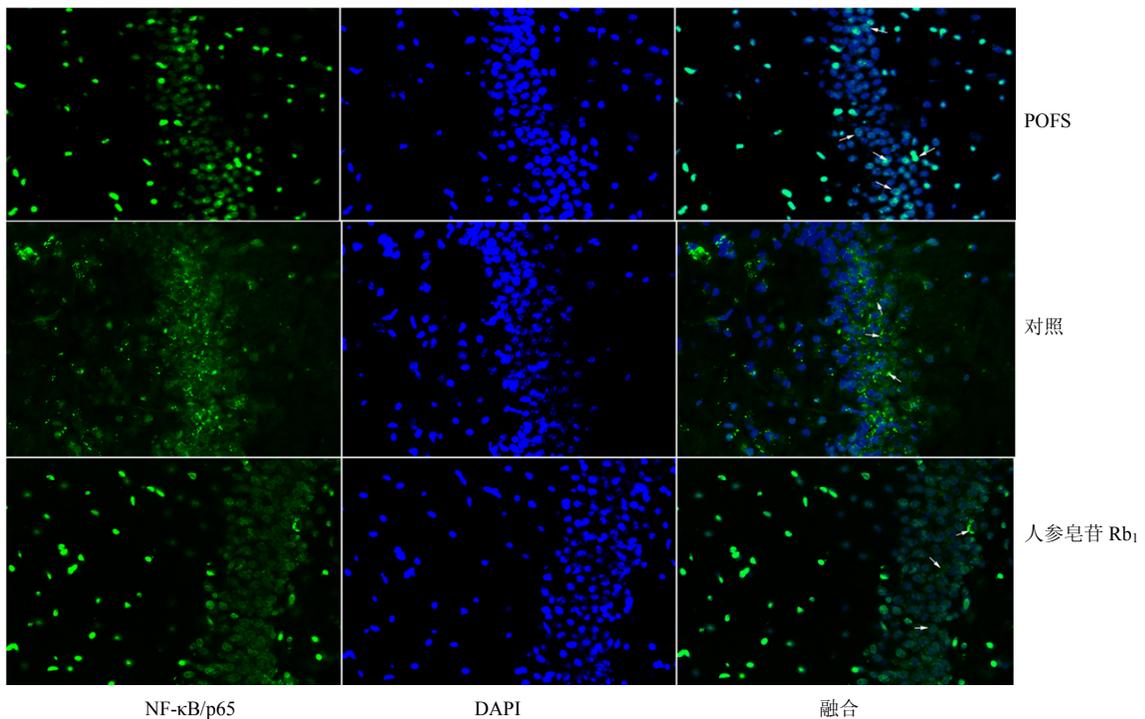


图 4 大鼠海马内 NF-κB/p65 胞核与胞浆蛋白表达量 (Western blotting)

Fig. 4 Analysis of NF-κB/p65 protein expression in nuclear and cytoplasm of hippocampus in rats (Western blotting)



白色箭头代表 NF-κB/p65 与细胞核融合
White arrows stand for NF-κB/p65 merged in nuclear

图 5 大鼠海马中 NF-κB/p65 免疫荧光染色

Fig. 5 NF-κB/p65 Immunofluorescence staining of hippocampus of rats

4 讨论

POFS 常见于腹部及心脏大手术后,是术后延缓患者恢复至正常生活状态的生理和心理症状的集中表现。POFS 可分为外周疲劳和中枢疲劳,中枢疲劳症状主要为精神紊乱,如失眠、抑郁、焦虑、注意力难以集中等。POFS 的病因是多元性的,主要包括手术创伤、术后心理状态的改变、炎症反应及营养不良等^[6]。目前,中枢疲劳的确切发病机制尚不清楚。本研究在建立 POFS 大鼠模型的基础上,通过旷场实验评价 POFS 大鼠术后疲劳程度,检测中枢海马内炎症因子、p-p38MAPK、NF-κB/p65 等指标来阐释中枢疲劳机制。

研究表明,某些炎症因子如 IL-6、IL-1β、TNF-α 等可导致一系列精神紊乱及抑郁样行为。注射脂多糖、IL-6 的大鼠可产生显著的“病态行为”,而于志愿者体内注射 IL-6、IFN、内毒素等,也可同样导致疲劳、焦虑、嗜睡、抑郁等一系列表现^[7-8]。腹部大手术作为一种巨大应激,可导致全身广泛炎症反应。Paddison 等^[9]发现,腹部大手术后早期即可出现外周血中明显的炎症因子升高,并在 24 h 内达到高峰。然而,腹部大手术是否会导致中枢神经系统的炎症反应,以及以何种机制引起中枢疲劳,目前尚未有明确报道。本研究显示,POFS 大鼠在术后 1、3 d 运动时间显著减少,休息时间显著增加,提示 POFS 大鼠在术后 1 和 3 d 出现了明显的包括外周疲劳和中枢疲劳在内的 POFS。而在术后相应时间点内,POFS 大鼠海马内 IL-6、IL-1β、TNF-α mRNA 水平均较对照组显著上升,提示腹部手术也可导致中枢内炎症因子明显升高。而在随后的时间点内(术后 5、7 d),POFS 大鼠中枢内炎症因子逐渐下降并恢复正常,提示中枢内炎症反应的高峰位于术后早期,与疲劳最显著的时间点相一致。

作为经典的转录因子,NF-κB 包含 p50 和 p65 两种经典亚基。其可被内毒素、炎症因子等多种信号激活,活化的 NF-κB 转位到核内与其相关的 DNA 基序结合以诱导靶基因的转录^[10]。研究表明^[11],磷酸化的 p38MAPK 是 NF-κB 重要的上游信号,其可磷酸化 I-κBα,从而使 I-κBα 从 p65 亚基上解离,促使 p65 亚基进入核内。本研究显示,POFS 大鼠海马内 p-p38 蛋白水平在术后 1、3 d 显著升高,组织学上也有相同表现;术后 1、3、5 d,POFS 大鼠(NF-κB/p65 胞核)/(NF-κB/p65 胞浆)亦显著升高,免疫荧光也可见相同结果。提示腹部大手术于术后

早期激活了大鼠海马内 p38MAPK-NF-κB 这一经典炎症信号通路,导致了大鼠中枢内显著的炎症反应,中枢炎症可能是导致中枢疲劳的重要机制。

人参为五加科多年生草本植物,其活性成分人参皂苷 Rb₁ 有着良好的抗氧化应激、抗炎、神经损伤修复等药理作用^[12-13]。有研究报道,人参皂苷 Rb₁ 可抑制脑缺血大鼠的中枢炎症反应^[14]。本课题组前期研究发现,人参具有通过促进神经损伤修复,改善术后疲劳作用^[15],然而其通过何种机制改善术后疲劳尤其是中枢疲劳尚未明确。在本研究中,使用人参皂苷 Rb₁ 干预的 POFS 大鼠,行为学表现明显改善;中枢内炎症因子转录水平明显下降;p-p38MAPK 蛋白水平亦明显下降;(NF-κB/p65 胞核)/(NF-κB/p65 胞浆)也较 POFS 大鼠显著降低,并与组织学结果一致。提示了人参皂苷 Rb₁ 有一定的中枢内抗炎效果,并在一定程度上可通过抑制中枢内炎症反应及相关炎症通路的激活来改善术后中枢疲劳。

综上所述,本研究初次从中枢内经典炎症通路的变化来阐述 POFS 中枢疲劳的发生机制。发现在术后较早的一段时间内,手术创伤应激使 POFS 大鼠海马炎症因子的转录水平升高,p38MAPK 及 NF-κB 等炎症通路激活,从而导致显著的中枢内炎症,引发中枢疲劳。而人参皂苷 Rb₁ 在一定程度上可通过抑制中枢内炎症反应保护中枢神经细胞,改善中枢疲劳。为今后临床治疗 POFS 提供了理论依据和新的治疗方法。

参考文献

- [1] Schroeder D, Hill G L. Postoperative fatigue: a prospective physiological study of patients undergoing major abdominal surgery [J]. *Aust N Z J Surg*, 1991, 61(10): 774-779.
- [2] Cohen O, Reichenberg A, Perry C, et al. Endotoxin-induced changes in human working and declarative memory associate with cleavage of plasma “read through” acetyl cholinesterase [J]. *Mol Neurosci*, 2003, 21(3): 199-212.
- [3] Zhuang C L, Mao X Y, Liu S, et al. Ginsenoside Rb₁ improves postoperative fatigue syndrome by reducing skeletal muscle oxidative stress through activation of the PI3K/Akt/Nrf2 pathway in aged rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 480-487.
- [4] Zhang X D, Chen B C, Dong Q T, et al. Establishment and assessments of a new model for the postoperative fatigue syndrome by major small intestinal resection in

- rats [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46: 1302-1309.
- [5] 章晓东, 余震, 姚建高, 等. 肠内营养联合人参皂甙 Rb₁ 对术后疲劳综合征大鼠模型的影响 [J]. 中华临床营养杂志, 2010, 18(1): 38-41.
- [6] Zargar-Shoshtari K, Hill A G. Postoperative fatigue: a review [J]. *World J Surg*, 2009, 33(4): 738-745.
- [7] O'Connor J C, Lawson M A, Andre C, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2, 3-dioxygenase activation in mice [J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(5): 511-522.
- [8] Eisenberger N I, Inagaki T K, Mashal N M, et al. Inflammation and social experience: an inflammatory challenge induces feelings of social disconnection in addition to depressed mood [J]. *Brain Behav Immun*, 2010, 24(4): 558-563.
- [9] Paddison J S, Booth R J, Fuchs D, et al. Peritoneal inflammation and fatigue experiences following colorectal surgery: a pilot study [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, 33(4): 446-454.
- [10] Kaltschmidt B, Widera D, Kaltschmidt C, et al. Signaling via NF-kappaB in the nervous system [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1745(3): 287-299.
- [11] Kim H J, Lee H S, Chong Y H, et al. p38 Mitogen-activated protein kinase up-regulates LPS-induced NF-kappaB activation in the development of lung injury and RAW 264. 7 macrophages [J]. *Toxicology*, 2006, 225(1): 36-47.
- [12] Shergis J L, Zhang A L, Zhou W, et al. *Panax ginseng* in randomised controlled trials: a systematic review [J]. *Phytother Res*, 2013, 27: 949-965.
- [13] 杜璐迪, 张昌静, 叶星照, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对术后疲劳综合征大鼠中枢氧化应激的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(9): 1168-1173.
- [14] Zhu J, Jiang Y, Wu L, et al. Suppression of local inflammation contributes to the neuroprotective effect of ginsenoside Rb₁ in rats with cerebral ischemia [J]. *Neuroscience*, 2012, 202(11): 342-351.
- [15] 张昌静, 庄成乐, 陈伟哲, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对术后疲劳综合征老年大鼠海马神经营养因子的影响 [J]. 中草药, 2014, 45(6): 815-818.