

脑心安胶囊对慢性脑缺血致血管性认知障碍大鼠胶质细胞 激活及炎症反应的调节作用

韩广卉¹, 李东岳², 余虹霓¹, 甄伟哲¹, 马涛^{1*}

(1. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078; 2. 北京中医药大学中医学院, 北京 100029)

[摘要] **目的:**以慢性脑缺血致血管性认知障碍(VCI)大鼠为模型,探讨脑心安胶囊对VCI大鼠脑内胶质细胞激活及炎症损伤的保护作用。**方法:**150只大鼠随机分为假手术组(20只)和造模组(130只),采用双侧颈动脉结扎法(2-VO)造模。造模成功的87只大鼠,随机分为模型组、阳性药组(安理申,0.5 mg·kg⁻¹),脑心安低、中、高剂量组(0.18,0.36,0.72 g·kg⁻¹),每组17~18只大鼠。经灌胃给予脑心安8周后,采用Morris水迷宫和避暗箱实验检测脑心安对VCI大鼠记忆能力的影响,苏木素-伊红(HE)染色法观察大鼠大脑海马CA1区神经细胞结构变化,原位末端标记法(TUNEL)染色检测大鼠海马神经细胞凋亡水平,蛋白免疫印迹法(Western blot)检测大鼠脑内胶质纤维酸性蛋白(GFAP),离子钙结合衔接分子-1(Iba-1)表达水平,测定p38有丝分裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和核转录因子-κB(NF-κB)磷酸化水平,酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定脑内炎症因子白细胞介素-1β(IL-1β)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。**结果:**与假手术组比较,模型组大鼠空间学习记忆能力和记忆保持能力均明显下降($P<0.05$, $P<0.01$),大脑海马CA1区神经元出现明显损伤,细胞凋亡率显著升高($P<0.01$),GFAP,Iba-1表达均显著上调($P<0.01$),p38 MAPK,NF-κB磷酸化水平显著增加($P<0.01$),炎症因子IL-1β,TNF-α水平升高($P<0.01$)。与模型组比较,脑心安各剂量组均能显著改善模型大鼠空间学习记忆能力和记忆保持能力($P<0.05$, $P<0.01$),改善海马CA1区神经元损伤,降低神经细胞凋亡率($P<0.05$, $P<0.01$),下调GFAP,Iba-1表达量($P<0.01$),降低p38 MAPK,NF-κB磷酸化水平($P<0.05$, $P<0.01$),降低TNF-α,IL-1β水平($P<0.01$)。**结论:**脑心安胶囊通过抑制慢性脑缺血诱发的大鼠脑内小胶质细胞和星形胶质细胞活化,抑制p38 MAPK和NF-κB激活导致的中枢神经炎症损伤,改善慢性脑缺血导致的VCI。

[关键词] 慢性脑缺血; 血管性认知障碍; 脑心安胶囊; 胶质细胞; 炎症反应

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R289;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)19-0046-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211806

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210806.1626.002.html>

[网络出版日期] 2021-08-09 9:56

Regulation of Naoxin'an Capsule on Glial Cell Activation and Inflammatory Response in Rats with Chronic Cerebral Hypoperfusion-induced Vascular Cognitive Impairment

HAN Guang-hui¹, LI Dong-yue², YU Hong-ni¹, ZHEN Wei-zhe¹, MA Tao^{1*}

(1. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the protective effect of Naoxin'an capsule (NC) against glial cell activation and inflammatory damage in brain of rats with chronic cerebral hypoperfusion-induced vascular cognitive impairment (VCI). **Method:** One hundred and fifty rats were randomly divided into a sham operation group ($n=20$) and a modeling group ($n=130$). Following the modeling with the two vessels occlusion (2-VO)

[收稿日期] 20210426(026)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973786,81673929)

[第一作者] 韩广卉,在读硕士,从事脑血管病及神经退行性疾病的发病机制及中药干预研究,Tel:010-67689634,E-mail:hghui9966@163.com

[通信作者] *马涛,博士,副研究员,从事脑血管病及神经退行性疾病的发病机制及中药干预研究,Tel:010-67689634,E-mail:matao327@126.com

technique, 87 successfully modeled rats were randomly divided into the model group, positive drug group (aricept, $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), and low-, medium-, and high-dose ($0.18, 0.36, 0.72 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) NC groups, with 17-18 rats in each group. After intragastric administration of NC for eight weeks, the Morris water maze test and passive avoidance test were conducted to detect the effects of NC on learning and memory ability of VCI rats. Changes in neuronal structure of rat hippocampal CA1 area were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining, and the neuronal apoptosis in hippocampus by terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) staining. Western blot assay was used to detect the expression levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP), ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba-1), phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK), and phosphorylated nuclear factor κB (NF- κB), followed by the measurement of interleukin- 1β (IL- 1β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the brain by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Result:** Compared with the sham operation group, the model group displayed obviously decreased spatial learning and memory ability and memory retention ability ($P < 0.05, P < 0.01$), neuronal damage in hippocampal CA1 area, enhanced neuronal apoptosis ($P < 0.01$), up-regulated GFAP and Iba-1 ($P < 0.01$), elevated phosphorylation of p38 MAPK and NF- κB ($P < 0.01$), and increased IL- 1β and TNF- α ($P < 0.01$). Compared with the model group, NC at each dose significantly improved the spatial learning and memory ability and memory retention ability of VCI rats ($P < 0.05, P < 0.01$), ameliorated the neuronal damage in hippocampus CA1 area, reduced the apoptosis rate of nerve cells ($P < 0.05, P < 0.01$), down-regulated the expression of GFAP and Iba-1 ($P < 0.01$), decreased the phosphorylation levels of p38 MAPK and NF- κB ($P < 0.05, P < 0.01$), and lowered TNF- α and IL- 1β levels ($P < 0.01$). **Conclusion:** NC alleviates the inflammatory damage of the central nervous system caused by activated p38 MAPK and NF- κB and improves chronic cerebral hypoperfusion-induced VCI in rats by inhibiting the activation of microglia and astrocytes.

[Keywords] chronic cerebral hypoperfusion; vascular cognitive impairment (VCI); Naixin'an capsule; glial cells; inflammatory response

血管性认知障碍(VCI)是由血管性危险因素引起的从轻度认知障碍到血管性痴呆的一组综合征^[1]。慢性脑缺血由长期脑血流灌注不足所致,是导致VCI的重要诱因。大量研究显示,VCI是一个由轻到重的发病过程,慢性脑缺血早期就已出现明显的认知功能障碍,慢性脑缺血患者认知功能损害程度与其脑血流灌注不足或血管性危险因素的增加程度呈正相关^[2]。随着我国人口老龄化,脑血管疾病的发生率逐年攀升,由此造成的VCI已成为危害中老年人身心健康和生活质量的常见病与多发病,给社会、家庭均造成了严重负担。近年研究表明,中枢神经炎症损伤与慢性脑缺血致VCI的发展关系密切,是VCI治疗的重要靶标^[3]。研究显示,VCI的发生伴随着胶质细胞激活及胶质组织增生,慢性脑缺血小鼠脑内出现明显的小胶质细胞和星形胶质细胞活化与增殖,进而通过激活p38有丝分裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和核转录因子- κB (NF- κB)信号,释放白细胞介素 1β (IL- 1β),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子引发中枢神经损伤,导致认知功能下降^[4]。

中医学认为气虚血瘀,痰瘀阻络是慢性脑缺血致VCI的基本病机,临床上多采用益气活血、豁痰开窍、通络醒脑治法遣方组药治疗该病^[5]。脑心安胶囊为临床上市中成药,具有益气活血,开窍通络的功效。该药2017年由国家药监局批准上市,2019年进入国家医保乙类药品目录,临床上用于治疗气虚血瘀、痰浊阻络、中风偏瘫,胸痹心痛等证^[6]。根据该药药效学研究发现,脑心安胶囊可以降低双侧颈动脉结扎(2-VO)致不完全性脑缺血大鼠的脑含水量及毛细血管通透性,增加麻醉犬的脑血流量,降低脑血管阻力,有效降低脑内压,改善慢性脑缺血导致的脑损伤,但是其对慢性脑缺血导致的认知功能损伤是否具有改善作用尚不明确。本实验以2-VO致慢性脑缺血大鼠为模型,经灌胃给予脑心安后,通过观察该药对慢性脑缺血致认知功能障碍的改善作用,以及中枢神经炎症反应的调节作用,探究脑心安胶囊通过抗中枢神经炎症反应发挥保护慢性脑缺血致认知功能损伤的作用机制,以探讨益气活血、豁痰开窍、通络醒脑治法与抗中枢炎症反应及认知损伤的内在联系,为脑心安胶囊进一步的

临床应用提供实验基础。

1 材料

1.1 动物 雄性SD大鼠,SPF级,3月龄,体质量300~350 g,150只,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号SCXK(京)2016-006。以SPF级环境饲养,相对湿度50%±10%,温度(23±3)℃,给予大鼠维持饲料,采用自由饮食和自由饮水。本研究动物实验获得北京中医药大学东方医院动物实验伦理委员会批准(编号No20201121AF)。

1.2 用药 脑心安胶囊(吉林意达药业有限公司,国药准字Z20123066,批号20200608);将药物胶囊去除后,内容物溶于无菌生理盐水中,配制成质量浓度0.054 g·mL⁻¹溶液。阳性药[安理申,卫材(中国)药业有限公司生产,国药准字H20050978,批号413321F],溶于无菌生理盐水,配制成质量浓度0.1 g·L⁻¹溶液。

1.3 试剂 末端标记测定法(TUNEL)细胞凋亡染色试剂盒,Millipore聚偏二氟乙烯(PVDF)膜(德国Merck公司,批号分别为1185283903,IPVH00010);BCA蛋白浓度测定试剂盒,RIPA组织蛋白裂解液,Super ECL Plus超敏发光液(普利莱基因技术有限公司,批号分别为20200517,20200824,20200607);complete cocktail蛋白酶抑制剂,PhosSTOP磷酸酶抑制剂(美国Sigma-Aldrich公司,批号分别为04693116001,04906845001);第一抗体胶质纤维酸性蛋白(GFAP),离子钙结合衔接分子-1(Iba-1),NF-κB p65,磷酸化(p)-NF-κB p65, p38, p-p38 MAPK(美国Cell Signaling Technology公司,批号分别为3670,17198,8242,3031,9212,9211);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH),辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗小鼠抗体,山羊抗兔抗体(美国Santa Cruz公司,批号分别为sc-365062,sc-2005,sc-2004);大鼠IL-1β酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒和TNF-α ELISA试剂盒(美国R&D公司,批号分别为RLB00,RTA00);苏木素-伊红(HE)染色用苏木素染色液,伊红染色液(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号分别为ZLI-9610,ZLI-9613);其他试剂均为国产分析纯。

1.4 仪器 5810R型台式高速冷冻离心机(美国Eppendorf公司);大鼠避暗箱和大鼠Morris水迷宫(中国医学科学院药物所自制);ELX800型酶标仪(美国Bio Tex公司);Mini-Protean小型垂直电泳槽和转膜槽(美国Bio-Rad公司);EG1150型组织石蜡包埋机, RM2200型组织切片机, ASP300型组织自

动脱水机(德国Leica公司);GeneGenome型多功能成像仪(美国SynGene公司);IX73型正置显微镜(日本Olympus公司)。

2 方法

2.1 动物造模 实验采用2-VO造模^[7]。术前禁食12 h,大鼠以400 mg·kg⁻¹剂量腹腔注射10%水合氯醛进行麻醉后,仰卧固定于固定器上。大鼠颈部备皮后,采用碘伏消毒,以手术剪纵向剪开大鼠颈部皮肤2 cm左右。以手术镊钝性分离皮下及肌肉组织,暴露大鼠双侧颈总动脉,以3-0手术线结扎双侧动脉,生理盐水缓慢冲洗。术后分层关闭手术创口,动物保温并注意观察,待其恢复活动。假手术组大鼠仅采用手术镊钝性分离双侧颈总动脉后穿线不结扎。大鼠术后均肌肉注射给予4万U·d⁻¹青霉素抗感染,持续4 d,密切观察大鼠造模伤口的愈合状况。造模2周后,所有大鼠采用跳台实验,筛选与假手术组大鼠有显著差异的认知障碍大鼠。

2.2 分组与给药 将150只大鼠按体质量随机分为假手术组(20只)和造模组(130只)。造模后36只大鼠死亡,剩余造模组大鼠经跳台筛选认知障碍大鼠。大鼠跳台实验进行3 d,每天测试2次,通过与假手术组大鼠相比,平均停留潜伏期显著减少的认定为造模成功大鼠。将造模成功大鼠87只,随机分为5组,分别为模型组(17只),阳性药组(安理申)组(17只),脑心安低(17只),中(18只),高剂量组(18只)。造模2周后开始灌胃给药,根据脑心安胶囊的人临床等效剂量0.06 g·kg⁻¹,依据人和动物体表面积折算大鼠给药量,脑心安低、中、高剂量组给药剂量分别为0.18,0.36,0.72 g·kg⁻¹,安理申组给药剂量为0.5 mg·kg⁻¹,模型组与假手术组大鼠则均灌胃给予等体积无菌生理盐水,给药时间8周,每天给药1次。给药达8周时,进行行为学测试及相关指标的检测。

2.3 Morris水迷宫实验 给药至8周后,采用Morris水迷宫实验测定大鼠空间学习记忆能力,实验期间继续给药。实验时,水池被平均分成4个象限,平台放置在第Ⅳ象限的中心。在水池中注入水温(21±2)℃的清水,水位高度以没过平台1 cm为宜。在第1~5天进行定位航行实验。在除目标象限(即第Ⅳ象限)之外的其他象限任选入水点,将大鼠面向水池池壁头向下轻轻放入水中,记录大鼠的逃避潜伏期(即大鼠从入水至找到平台所需时间),如大鼠找不到平台,最多以90 s计。每天测试2次。定位航行实验结束后24 h,开始空间探索实验。将

平台从水池中取走,在除目标象限之外的其他象限,任选入水点,将大鼠头向下轻轻放入水中,记录大鼠穿越原平台所在的目标区域的次数、在目标象限和相对象限(第Ⅱ象限)的停留时间。

2.4 大鼠避暗箱实验 大鼠避暗箱包括5个相对独立的箱体,每个箱体分为明暗2个部分,即明室和暗室。在暗室部分的底部设置有铜栅,通以36 V电压。在实验第1天,避暗箱通电后将大鼠放入明室,记录大鼠第1次在明室停留的时间,即停留潜伏期。24 h后,进行记忆保持实验,实验步骤同第1天。分别记录大鼠停留潜伏期和大鼠5 min内进入暗室的次数,即错误次数

2.5 脑组织样品处理 避暗箱实验结束后,大鼠禁食12 h,以400 mg·kg⁻¹剂量水合氯醛进行腹腔注射麻醉。每组随机选取6只大鼠采用4%中性多聚甲醛溶液进行心脏灌注固定。大鼠断头取脑,并保存于4%中性多聚甲醛溶液中。其余大鼠麻醉后,腹主动脉取血,室温静置8 h后,以3 000 r·min⁻¹(离心半径16 cm)离心15 min,4℃,取上清液的血清分装后-80℃保存,用于炎症因子的检测;大鼠腹主动脉取血,断头取脑,快速并完整取出大脑组织,无菌生理盐水洗净,置于冻存管中,由液氮速冻后保存于-80℃冰箱。

2.6 HE染色观察大鼠脑组织损伤 大鼠脑组织先后经生理盐水和4%多聚甲醛灌注固定后,修块,采用梯度乙醇常规脱水,石蜡包埋。以石蜡切片机做组织切片,切片厚度5 μm,60℃烘箱内过夜烤干备用。每组取6只大鼠,每只大鼠6张石蜡切片。60℃烘干40 min后,石蜡切片由二甲苯和梯度乙醇进行脱蜡处理后,以蒸馏水浸泡5 min。每只大鼠取3张切片进行HE染色,苏木精染色10 min后,清水冲洗3 min;1%盐酸乙醇分化处理10 s后,清水冲洗5 min;饱和碳酸锂溶液处理3 min后,清水冲洗5 min;伊红复染15 s后采用梯度乙醇脱水处理。采用95%乙醇处理后,以梯度乙醇脱水处理组织切片,每个浓度梯度1 min。以二甲苯透明化处理切片后,采用中性树脂胶封片,晾干。在正置显微镜(×400)下观察脑组织。

2.7 TUNEL染色法检测神经元凋亡 大鼠脑组织石蜡切片同HE染色。石蜡切片依次经过脱水、透明、浸埋、切片、脱蜡、水化等处理后,按照试剂盒说明书,对脑组织切片进行TUNEL染色,采用DAB显色和苏木素复染。每只大鼠取3张石蜡切片,以IX73显微镜在400倍视野下采集图像。图像采用

Image J 1.64r分析并计算视野中DAB染色阳性细胞数与总细胞数的比值,计算组织细胞凋亡率。细胞凋亡率=凋亡细胞数/总细胞数×100%。

2.8 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测脑组织胶质细胞激活标志物GFAP和Iba-1及细胞炎症因子NF-κB和p38 MAPK蛋白磷酸化水平 取各组大鼠脑组织将组织剪碎后,置于玻璃匀浆器中。加入含complete cocktail蛋白酶抑制剂和PhosSTOP磷酸酶抑制剂的预冷的RIPA组织裂解液。玻璃匀浆器置于冰上进行组织匀浆,匀浆处理30 min。将匀浆液移至离心管中,12 000 r·min⁻¹(离心半径16 cm)离心5 min,4℃,取上清,分装后,于-80℃冰箱保存。取部分蛋白提取液,按照试剂盒说明书操作,采用BCA法测定蛋白提取液的蛋白浓度。提取的蛋白样品采用SDS-PAGE电泳,上样量为60 μg/孔。蛋白提取液与5倍蛋白上样缓冲液混合均匀后,在100℃变性10 min,于冰上快速冷却。100 V恒压凝胶电泳,295 mA恒流转膜1.5 h。用含5%BSA的PBST孵育PVDF膜,室温封闭1.5 h。加入相应一抗(1:1 000),4℃孵育过夜。PVDF膜经PBST清洗4次,每次5 min。PVDF膜用辣根过氧化物酶标记的相应二抗[山羊抗小鼠抗体(1:8 000),山羊抗兔抗体(1:5 000)]在室温下孵育1.5 h。PBST洗涤后,采用Super ECL Plus超敏发光液发光。以Gene Genome多功能成像仪采集蛋白免疫印迹图像,Image J 1.64r软件分析蛋白条带的灰度值。

2.9 ELISA法检测脑组织TNF-α,IL-1β表达水平 按照试剂盒说明书,分别设空白孔、待测样品孔,空白孔不加样品及酶标试剂,其余各步操作相同。先在待测样品孔中加入样品稀释液40 μL,然后再加入待测样品10 μL,缓慢摇晃均匀。37℃温育30 min,配液、洗涤,除空白孔外各孔加酶标试剂50 μL,温育、洗涤、显色、终止,540 nm波长处测定各孔的吸光度A。

2.10 统计学处理 实验数据采用SPSS 19.0统计软件进行处理,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,其中大鼠Morris水迷宫实验中的定位航行实验和大鼠避暗箱实验中的数据均采用具有重复测量数据的方差分析,组间比较采用单因素方差分析结合Post Hoc检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对VCI大鼠空间学习记忆的作用 在Morris水迷宫定位航行实验第2~5天,与假手术组比较,模型组大鼠逃避潜伏期明显增加(P<0.05,P<0.01),表

慢慢性脑缺血使VCI大鼠的空间学习记忆明显下降,存在认知障碍。与模型组比较,定位航行实验第2,3天,安理申组和脑心安胶囊低、中、高各剂量组逃避潜伏时间均明显减少($P<0.05, P<0.01$);定位航行实验第4,5天,除脑心安胶囊低剂量组外,其他各给药组大鼠逃避潜伏期均有明显缩短($P<0.05, P<0.01$),脑心安胶囊低剂量组可见时间缩短,但无统计学意义。Morris水迷宫空间探索实验中,与假

手术组比较,模型组穿越目标平台区次数及在目标象限的停留时间均显著缩短($P<0.01$),在相对象限的停留时间则显著增加($P<0.01$)。与模型组比较,安理申组、脑心安胶囊低、中、高剂量组大鼠穿越目标平台区次数($P<0.05, P<0.01$)和在目标象限停留时间($P<0.05, P<0.01$)均有明显提高,在相对象限的停留时间则明显缩短($P<0.01$),差异有明显统计学意义。见表1,2。

表1 脑心安胶囊对VCI大鼠Morris水迷宫定位航行实验逃避潜伏期的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Effect of Naixin'an capsule on escape latency of VCI rats in place avigation test of Morris water maze test ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	剂量 /mg·kg ⁻¹	逃避潜伏期/s				
			第1天	第2天	第3天	第4天	第5天
假手术	20		87.24±17.75	45.06±15.25	43.10±10.73	29.02±11.64	19.17±9.90
模型	17		85.01±13.49	71.29±14.28 ¹⁾	66.03±19.38 ²⁾	61.49±14.31 ²⁾	44.27±16.82 ²⁾
安理申	17	0.5	86.51±21.03	63.38±14.56 ⁴⁾	57.27±11.63 ⁴⁾	39.28±15.94 ⁴⁾	31.19±12.22 ⁴⁾
脑心安	17	180	88.12±15.79	67.91±13.29 ⁴⁾	61.57±12.86 ⁴⁾	47.80±10.97	38.37±14.27
	18	360	87.07±14.95	59.24±10.35 ⁴⁾	49.09±12.64 ⁴⁾	33.39±8.07 ³⁾	29.91±9.16 ³⁾
	18	720	87.90±19.75	51.32±11.43 ⁴⁾	46.69±12.50 ⁴⁾	31.74±10.46 ³⁾	26.67±11.79 ³⁾

注:与假手术组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与模型组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表2~6同)。

表2 脑心安胶囊对VCI大鼠Morris水迷宫实验空间探索实验指标的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Effect of Naixin'an capsule on cognition index of VCI rats in spatial probe test of Morris water maze test ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	剂量/mg·kg ⁻¹	穿越平台次数/次	目标象限停留时间/s	相对象限停留时间/s
假手术	20		17.18±4.31	47.21±4.65	13.29±3.06
模型	17		3.20±1.17 ²⁾	27.44±6.69 ²⁾	29.91±5.16 ²⁾
安理申	17	0.5	10.18±3.25 ⁴⁾	36.69±3.36 ⁴⁾	19.23±2.94 ⁴⁾
脑心安	17	180	7.73±2.19 ³⁾	32.94±4.17 ⁴⁾	25.59±2.67 ⁴⁾
	18	360	9.25±2.84 ⁴⁾	37.31±3.04 ³⁾	20.46±2.15 ⁴⁾
	18	720	12.39±3.37 ⁴⁾	40.85±5.27 ⁴⁾	17.37±1.26 ⁴⁾

3.2 对VCI大鼠记忆保持能力的影响 在大鼠避暗箱实验中,与假手术组比较,模型组大鼠停留潜伏期显著缩短($P<0.01$),而错误次数明显增多($P<0.05$),表明VCI模型大鼠记忆保持能力受损明显。与模型组比较,安理申及脑心安胶囊低、中、高剂量均能明显增加VCI大鼠的停留潜伏期($P<0.05, P<0.01$),降低错误次数($P<0.05, P<0.01$)。见表3。

3.3 对VCI大鼠大脑海马CA1区形态学的影响

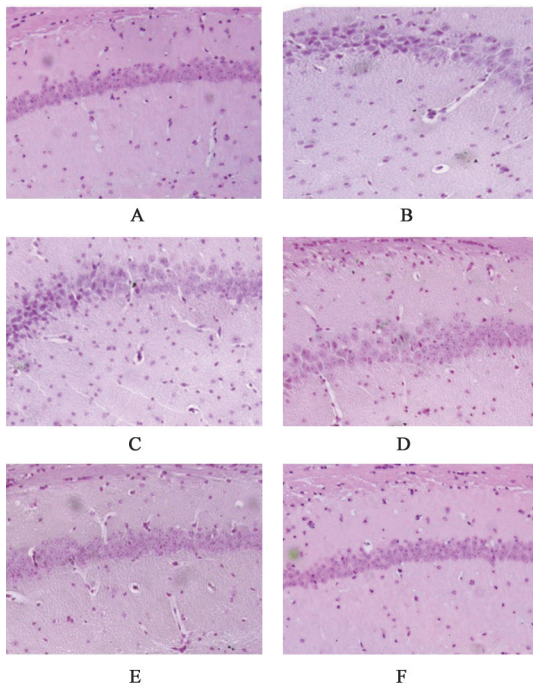
HE染色后,光镜下观察,假手术组大鼠海马CA1区神经元、锥体细胞排列整齐,胞体饱满,边界清晰,未见明显的细胞核固缩和细胞坏死、凋亡现象。与假手术组比较,模型组大鼠海马CA1区神经元、锥体细胞排列松散、混乱,细胞数量减少,且出现明显的细胞核固缩和细胞空泡坏死。与模型组比较,安理申及脑心安胶囊低、中、高剂量组均能显著改

表3 脑心安胶囊对VCI大鼠避暗箱实验停留潜伏期及错误次数的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Effect of Naixin'an capsule on stay-latency and error time of VCI rats in avoiding dark test ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	剂量 /mg·kg ⁻¹	停留潜伏期 /s	错误次数 /次
假手术	20		272.37±48.14	0.74±2.01
模型	17		91.29±31.42 ²⁾	14.25±4.49 ¹⁾
安理申	17	0.5	179.01±44.27 ³⁾	7.79±3.95 ³⁾
脑心安	17	180	187.38±39.15 ³⁾	5.94±2.24 ³⁾
	18	360	214.21±46.38 ⁴⁾	5.05±1.29 ³⁾
	18	720	229.45±41.32 ⁴⁾	2.97±1.75 ⁴⁾

善VCI大鼠海马CA1区神经元和锥体细胞损伤,细胞排列、形态均有不同程度好转,细胞核固缩和细胞坏死减少。见图1。



A. 假手术组; B. 模型组; C. 安理申组; D. 脑心安低剂量组; E. 脑心安中剂量组; F. 脑心安高剂量组(图2~4同)

图1 脑心安胶囊对VCI大鼠海马CA1区形态学影响(HE, ×400)
Fig. 1 Effect of Naixin'an capsule on morphology of hippocampal CA1 area of VCI rats (HE, ×400)

3.4 对VCI大鼠脑组织细胞凋亡的影响 采用TUNEL染色观察VCI大鼠脑组织海马CA1区细胞凋亡情况。假手术组大鼠脑组织未见明显凋亡细胞,非凋亡细胞核呈蓝色;与假手术组比较,模型组大鼠脑组织海马CA1区细胞凋亡率显著增加($P < 0.01$),受损区可见凋亡细胞核明显固缩,颗粒深染为棕褐色、细胞质成棕灰色。与模型组比较,安理申组、脑心安胶囊低、中、高剂量组脑组织海马CA1区细胞凋亡率均有明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$)。表明脑心安胶囊能够显著抑制慢性脑缺血导致的VCI大鼠大脑海马CA1区的神经细胞凋亡。见图2,表4。

3.5 对VCI大鼠脑组织胶质细胞激活的影响 与假手术组比较,模型组大鼠脑组织GFAP和Iba-1表达水平均显著上升($P < 0.01$),表明VCI模型大鼠大脑中存在明显的星形胶质细胞和小胶质细胞激活。与模型组大鼠比较,安理申组,脑心安低、中、高各剂量组脑组织中GFAP和Iba-1表达水平明显下调($P < 0.05$, $P < 0.01$),表明脑心安对慢性脑缺血导致的VCI大鼠脑组织胶质细胞激活具有显著抑制作用。见图3,表5。

3.6 对VCI大鼠脑组织p38 MAPK和NF- κ B蛋白磷酸化水平的影响 与假手术组比较,模型组大鼠

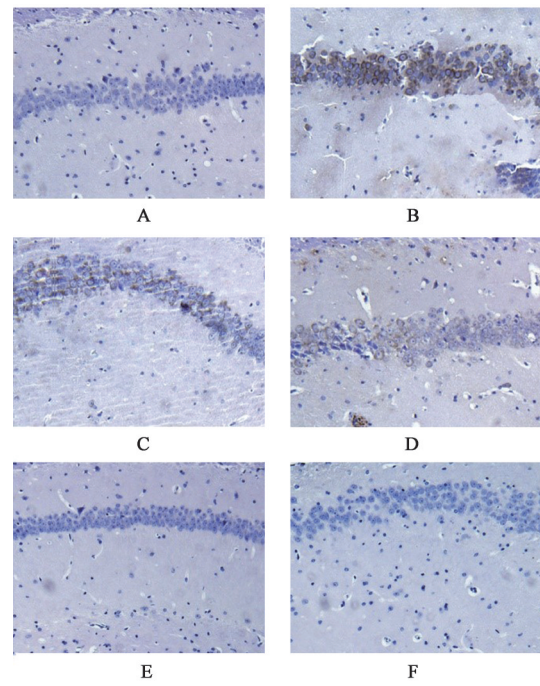


图2 脑心安胶囊对VCI大鼠大脑海马CA1区细胞凋亡的影响(TUNLE, ×400)

Fig. 2 Effect of Naixin'an capsule on apoptosis in CA1 region of hippocampus in VCI rats (TUNLE, ×400)

表4 脑心安胶囊对VCI大鼠海马CA1区神经细胞凋亡率的影响($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Table 4 Effect of Naixin'an capsule on neuronal apoptosis in CA1 region of hippocampus of VCI rats ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	凋亡率/%
假手术		0.387±1.572
模型		59.277±2.790 ²⁾
安理申	0.5	31.163±2.290 ³⁾
脑心安	180	26.531±4.475 ³⁾
	360	14.210±3.307 ⁴⁾
	720	5.106±2.846 ⁴⁾

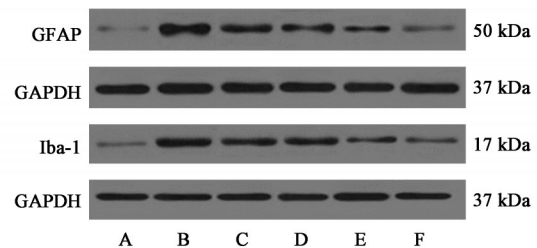


图3 各组大鼠脑组织GFAP和Iba-1表达水平电泳

Fig. 3 Electrophoresis of expression level of cerebral GFAP and Iba-1 in VCI rats

脑组织NF- κ B和p38 MAPK蛋白磷酸化水平均显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,安理申组、脑心安胶囊低、中、高剂量组NF- κ B和p38 MAPK蛋白磷

表 5 脑心安胶囊对 VCI 大鼠脑组织 GFAP 和 Iba-1 蛋白表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 5 Effect of Naoxin'an capsule on expression level of cerebral GFAP and Iba-1 in VCI rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	GFAP/GAPDH	Iba-1/GAPDH
空白		0.438±0.007	0.667±0.049
模型		5.284±0.048 ²⁾	7.726±0.038 ²⁾
安理申	0.5	2.941±0.059 ⁴⁾	4.927±0.059 ³⁾
脑心安	180	2.672±0.071 ⁴⁾	4.471±0.081 ⁴⁾
	360	2.210±0.039 ⁴⁾	1.494±0.040 ⁴⁾
	720	1.372±0.051 ⁴⁾	1.049±0.077 ⁴⁾

酸化水平明显下降 ($P<0.05, P<0.01$)。结果表明, 脑心安胶囊能够抑制慢性脑缺血诱导的 VCI 大鼠脑组织 NF- κ B 和 p38 MAPK 信号通路的激活。见图 4, 表 6。

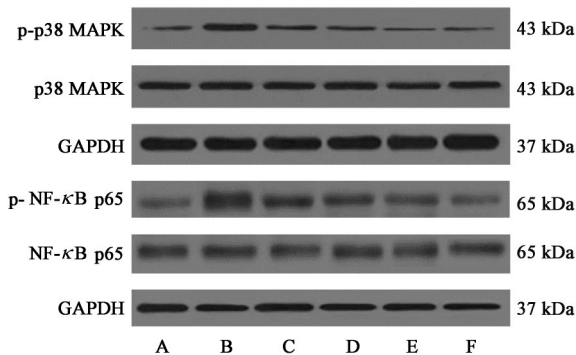


图 4 各组大鼠脑组织 p38 MAPK 和 NF- κ B 蛋白磷酸化水平电泳
Fig. 4 Electrophoresis of phosphorylation level of p38 MAPK and NF- κ B in VCI rats

表 6 脑心安胶囊对 VCI 大鼠脑组织 p38 MAPK 和 NF- κ B 蛋白磷酸化水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 6 Effect of Naoxin'an capsule on level of phosphorylation of p38 MAPK and NF- κ B in VCI rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	p-p38 MAPK /p38 MAPK	p-NF- κ B p65 /NF- κ B p65
空白		0.323±0.009	0.645±0.029
模型		5.629±0.048 ²⁾	8.327±0.039 ²⁾
安理申	0.5	2.296±0.072 ³⁾	5.261±0.084 ³⁾
脑心安	180	1.798±0.047 ⁴⁾	5.514±0.056 ³⁾
	360	0.926±0.065 ⁴⁾	3.293±0.037 ⁴⁾
	720	0.722±0.046 ⁴⁾	1.748±0.075 ⁴⁾

3.7 对 VCI 大鼠炎性细胞因子表达的影响 与假手术组比较, 模型组大鼠血清 TNF- α , IL-1 β 含量显著增加 ($P<0.01$)。与模型组比较, 安理申组和脑心安胶囊低、中、高各剂量组 IL-1 β , TNF- α 含量均明显减少 ($P<0.05, P<0.01$)。见表 7。

表 7 脑心安胶囊对 VCI 大鼠脑组织 TNF- α , IL-1 β 表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Effect of Naoxin'an capsule on level of TNF- α and IL-1 β in VCI rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/mg·kg ⁻¹	TNF- α / μ g·g ⁻¹	IL-1 β /pg·g ⁻¹
空白	14		2.418±0.367	1 421.32±95.06
模型	11		8.892±0.454 ²⁾	5 764.96±312.25 ²⁾
安理申	11	0.5	6.265±0.375 ³⁾	5 525.25±392.07 ³⁾
脑心安	11	180	4.927±0.446 ⁴⁾	3 383.79±485.71 ⁴⁾
	12	360	4.429±0.378 ⁴⁾	3 130.58±192.36 ⁴⁾
	12	720	3.936±0.521 ⁴⁾	2 505.61±284.16 ⁴⁾

4 讨论

慢性脑缺血又称慢性脑低灌注, 是一种长期脑血流灌注不足导致的慢性脑功能障碍。大量研究显示, 慢性脑缺血是导致 VCI, 血管源性痴呆 (VaD), 阿尔茨海默病 (AD) 及 Binswanger 病等神经系统疾病的共同病理基础^[8]。慢性脑缺血使脑血流量长期处于低灌注状态, 导致大脑皮质及皮质下梗死、脑白质损伤、大脑血管内皮细胞及血脑屏障受损、诱发脑内炎症反应, 造成认知功能损伤。与急性脑卒中相比, 由于慢性脑缺血病程相对较长, 具有相对较长的干预时间窗, 因此对其早期治疗和干预在临床上具有重要意义^[9]。2-VO 导致的大鼠慢性脑缺血是目前国际公认的慢性脑缺血模型。2-VO 是利用颈动脉系的低压力和供血不足, 造成椎-基底动脉系血流由后交通动脉逆向经颈动脉系以低血流量流出, 从而造成全脑慢性缺血^[10]。本研究采用 2-VO 法造模后, 大鼠出现空间学习记忆能力及记忆保持能力显著下降, 较好地模拟了慢性脑缺血导致 VCI 的病理状态。

大量研究显示, 慢性脑缺血可导致中枢神经炎性反应、氧化应激、能量代谢障碍及神经元凋亡等, 其中中枢神经炎性损伤在慢性脑缺血导致 VCI 的发病过程中发挥了重要作用^[9, 11-12]。慢性脑缺血激活炎性免疫反应细胞, 释放细胞毒性酶, 产生氧化损伤, 导致血管收缩性改变, 释放炎性细胞因子等, 造成中枢神经损伤, 导致认识功能下降^[13]。大脑的海马区是影响学习记忆的关键脑区, 海马区神经元损伤与学习记忆功能下降密切相关。研究发现, VCI 患者大脑海马区在发病早期即出现的神经细胞凋亡损伤与 VCI 患者认知功能障碍存在明显的正相关^[14]。本研究显示, 慢性脑缺血致 VCI 大鼠海马 CA1 区神经元出现典型的核固缩和神经元排列混

乱,表明慢性脑缺血可导致大鼠海马区神经元显著损伤;经灌胃给予脑心安胶囊8周后,模型大鼠大脑海马区神经元核固缩减少,细胞排列趋向整齐,表明脑心安胶囊能够明显保护模型大鼠海马区神经元损伤。大脑海马区神经元损伤与其相应的神经功能损伤相一致,因此本研究可见慢性脑缺血致VCI大鼠出现了显著的空间学习记忆能力和记忆保持能力下降,经灌胃给予脑心安胶囊后,模型大鼠的空间学习记忆能力和记忆保持能力显著改善。

体内外研究表明,慢性脑缺血导致脑内缺血缺氧微环境的形成,其中以氧自由基释放与氧化应激为主要特征,长期的氧自由基损伤可诱导脑内小胶质细胞和星形胶质细胞的活化与增殖,进而引发脑内慢性损伤性炎症反应;而脑内慢性炎症反应可以反过来促进氧化应激或诱发神经元凋亡,最终造成神经损伤,导致认知功能障碍^[15-17]。活化的小胶质细胞会引发炎症级联反应,释放促炎性细胞因子、趋化因子及其他炎性介质等。Iba-1是小胶质细胞特异性结合的钙结合蛋白,参与激活的小胶质细胞细胞膜皱褶形成及其相关的吞噬作用,是小胶质细胞活化的标记性蛋白。活化的小胶质细胞还可诱导与星形胶质细胞的相互激活,并促进GFAP表达^[18]。本研究显示,胶质细胞激活导致的慢性炎症反应可以诱导脑内包括海马区在内的神经元凋亡,从而造成记忆功能受损。本研究显示,慢性脑缺血致VCI大鼠脑内出现显著的小胶质细胞和星形胶质细胞活化,与此同时模型大鼠大脑海马区神经元出现了明显凋亡;脑心安胶囊能够显著降低慢性脑缺血导致的胶质细胞激活,分别降低小胶质细胞及星形胶质细胞活化标记物Iba-1和GFAP的表达,改善模型大鼠大脑海马区神经元凋亡,这对于保护和改善学习记忆具有重要意义。

大量研究表明,慢性脑缺血导致的炎症反应发生通常依赖于p38 MAPK和NF- κ B蛋白磷酸化启动相关通路^[19-20]。MAPK信号通路由上游激活蛋白、MAPK激酶的激酶及MAPK激酶组成,参与调节细胞生长、分化和炎症反应的多种生理过程。慢性脑缺血可诱导p38 MAPK磷酸化,进而上调TNF- α , IL-1 β 等炎性因子表达^[19]。NF- κ B作为一种炎症反应中的快速诱导转录因子,可参与多种机体免疫、炎症等过程。在慢性脑缺血发生时,TNF- α 等可激活NF- κ B,活化的NF- κ B进入细胞核内并与环氧合酶-2(COX-2)启动子区结合,上调COX-2表达,促进炎性因子释放^[20]。临床研究发现,慢性脑

缺血患者大脑中NF- κ B激活,COX-2表达上调,可能与慢性脑缺血后认知功能损伤密切相关^[21]。本研究显示,脑心安胶囊能够显著抑制慢性脑缺血致VCI大鼠脑组织p38 MAPK和NF- κ B蛋白磷酸化。

慢性脑缺血可诱导炎性因子释放并参与中枢神经损伤过程。炎性因子可诱导白细胞浸润,刺激胶质细胞活化因子表达;同时炎性因子作为内皮细胞活化信号分子,刺激细胞黏附分子生成^[22]。TNF- α 和IL-1 β 是参与慢性脑缺血损伤过程的重要炎性因子,可导致中枢神经髓鞘脱失,诱发胶质细胞凋亡,促进白细胞浸润和血脑屏障破坏。既往研究表明TNF- α 水平与认知能力下降,神经元毒性和脑细胞凋亡密切相关;IL-1 β 过量表达,会加剧神经炎症,增加神经元死亡,并导致认知障碍性疾病的发生^[23]。本研究发现,脑心安胶囊能显著下调慢性脑缺血致VCI大鼠脑内TNF- α 和IL-1 β 水平,减少慢性脑缺血造成的中枢神经损伤。

大脑海马区记忆和空间认知密切相关,其中CA1区是对缺血、缺氧状况最敏感的区域之一。本研究显示,慢性脑缺血可导致大鼠海马CA1区神经元出现显著损伤,细胞核固缩,神经元排列稀疏且数量减少。脑心安胶囊可显著减少慢性脑缺血导致的大鼠海马CA1区神经元损伤,增加细胞数量。药物干预后,神经元细胞膜边界清晰,结构完整性提高,变性坏死细胞数量显著减少。

中医学认为慢性脑缺血致VCI病位在脑,病性则本虚标实,本虚为阴精气血亏虚,标实为气火痰瘀内阻。气滞血瘀,痰瘀阻络是该病的发病基础,因年迈气血亏虚、气滞血瘀、痰瘀蕴积生风化火,以致酿生毒邪、浊度伤络,败坏形体。针对上述病机,临床上多采用益气活血、豁痰开窍、通络醒脑法治治疗慢性脑缺血致VCI^[24-25]。

脑心安胶囊功于益气活血,开窍通络。全方由19味中药组成。其中黄芪补气升阳,党参补中益气,川芎行气活血,三者相配,使气生而帅血;丹参、桃仁有活血祛瘀之功,三七有活血定痛之效,郁金、西红花则可活血而解郁,诸药合用,使瘀血得化,新血得生;牛黄清泻心火,粉葛、石决明清解内热,胆南星化痰清热,诸药相配,则痰热火邪得清;麝香、冰片醒神开窍,鸡血藤、天麻通经活络,全蝎、蜈蚣祛风定惊,何首乌补益肝肾、养血祛风,诸药同用,则神窍得通,肢麻得缓。全方合用,则气血运行得畅,神窍经络得通。药效学实验表明,脑心安胶囊可延长尾静脉注射空气小鼠的存活时间;抑制大鼠

动-静脉旁路血栓的形成。研究表明,长期服用脑心安胶囊能够明显增加高脂血症模型家兔血清中高密度脂蛋白(HDL)含量,降低高脂血症大鼠血清中总胆固醇(TC),甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白(LDL)的含量。脑心安胶囊还通过降低脑血管阻力发挥降压作用。研究发现,脑心安胶囊对注射垂体后叶素(Pit)致心肌缺血大鼠血清中磷酸肌酸激酶(CPK)和乳酸脱氢酶(LDH)等含量升高有显著抑制作用,表明该药对急性心肌缺血具有保护作用。脑心安胶囊还能够有效保护脑缺血大鼠脑组织及心肌组织中超氧化物歧化酶(SOD)活性,减少脂质过氧化损伤。研究还发现脑心安胶囊对氯仿诱发的小鼠室颤和Pit致大鼠心律失常均有明显缓解作用。

本研究显示,脑心安胶囊通过阻断p38 MAPK和NF- κ B激活,抑制小胶质细胞和星形胶质细胞活化,有效改善慢性脑缺血导致的大鼠中枢神经炎性损伤,减少炎性因子释放,抑制海马区神经元损伤与凋亡,明显改善模型大鼠学习记忆能力。在慢性脑缺血导致的炎性损伤中,小胶质细胞M1活化/M2活化失衡是中枢炎性损伤的重要机制,脑心安胶囊是否可以通过调节该平衡发挥作用,还有待于进一步研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 国家卫生健康委办公厅. 血管性认知障碍的诊疗规范(2020年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2021, 19(3):197-199.

[2] ZANON Z M C, SVEIKATA L, VISWANATHAN A, et al. Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: from diagnosis to management [J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(2):246-257.

[3] BEN-ARI H, LIFSCHYTZ T, WOLF G, et al. White matter lesions, cerebral inflammation and cognitive function in a mouse model of cerebral hypoperfusion [J]. *Brain Res*, 2019, doi: 10.1016/j.brainres.2019.01.017.

[4] HASHIZUME T, SON B K, TANIGUCHI S, et al. Establishment of novel murine model showing vascular inflammation-derived cognitive dysfunction [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):4023.

[5] 杨进平, 葛友庆. 益气活血通脉法治疗慢性脑缺血临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(2):80-82.

[6] 唐广辉. 脑心安片的生产工艺及质量标准研究[D]. 广州:华南理工大学, 2006.

[7] 罗玉敏, 闵连秋. 脑血管病实验方法学[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2014:84-88.

[8] DUNCOMBE J, KITAMURA A, HASE Y, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(19):2451-2468.

[9] CIACCIARELLI A, SETTE G, GIUBILEI F, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: an undefined, relevant entity[J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 73:8-12.

[10] TUO Q Z, ZOU J J, LEI P. Rodent models of vascular cognitive impairment [J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(5):1-12.

[11] 郝欧, 焦富英, 马进, 等. 头皮针联合康复训练对脑卒中后轻度认知障碍患者脑血流动力学及血管内皮功能的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(2):477-480.

[12] 穆浩月, 鞠奕, 赵性泉. 慢性脑缺血病理生理机制与临床表现的研究进展[J]. 中国医学前沿杂志:电子版, 2021, 13(4):21-25.

[13] 孙成成, 刘剑刚, 刘美霞, 等. 参麻益智方对慢性脑缺血致血管性认知障碍大鼠学习记忆功能的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(19):153-159.

[14] HILAL S, AMIN S M, VENKETAUBRAMANIAN N, et al. Subcortical atrophy in cognitive impairment and dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48(3):813-823.

[15] MIYANO HARAJI, KAKAE M, NAGAYASU K, et al. TRPM2 channel aggravates CNS inflammation and cognitive impairment via activation of microglia in chronic cerebral hypoperfusion [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(14):3520-3533.

[16] KAKAE M, TOBORI S, MORISHIMA M, et al. Depletion of microglia ameliorates white matter injury and cognitive impairment in a mouse chronic cerebral hypoperfusion model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(4):1040-1044.

[17] LEARDINI-TRISTAO M, ANDRADE G, GARCIA C, et al. Physical exercise promotes astrocyte coverage of microvessels in a model of chronic cerebral hypoperfusion [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):117.

[18] SHIBATA M, OHTANI R, IHARA M, et al. White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion [J]. *Stroke*, 2004, 35(11):2598-2603.

[19] LI Y W, LI Q Y, WANG J H, et al. Contribution of p38 MAPK to the ameliorating effect of enriched

- environment on the cognitive deficits induced by chronic cerebral hypoperfusion [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 40(3/4):549-557.
- [20] LI M, MENG N, GUO X, NIU X, et al. Di-3-n-butylphthalide promotes remyelination and suppresses inflammation by regulating AMPK/SIRT1 and STAT3/NF- κ B signaling in chronic cerebral hypoperfusion[J]. Front Aging Neurosci, 2020, doi: 10.3389/fnagi.2020.00137.
- [21] TOMIMOTO H, AKIGUCHI I, WAKITA H, et al. Cyclooxygenase-2 is induced in microglia during chronic cerebral ischemia in humans [J]. Acta Neuropathol, 2000, 99(1):26-30.
- [22] VIDYANTI A N, HSIEH J Y, LIN K J, et al. Role of HMGB1 in an animal model of vascular cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6):2176.
- [23] KIM M S, BANG J H, LEE J, et al. Salvia miltiorrhiza extract protects white matter and the hippocampus from damage induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats [J]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15:415.
- [24] 史江峰, 马健. 升降散激活 Wnt 信号通路促进慢性脑缺血 VD 模型大鼠海马组织损伤修复[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(6):161-168.
- [25] 于博, 崔娜, 许洁, 等. 头电针对非痴呆型血管性认知障碍的疗效及其对事件相关电位的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(4):632-636.
- [责任编辑 周冰冰]

·书讯·

基础护理在消化内科中风险分析 ——评《基础护理学》

随着当今社会人们的素质水平日益进步,患者在住院期间因各种因素,医生或护士在护理的同时会跟患者产生纠纷,为了避免这种纠纷的存在,医院在医患关系做出了相关对策。《基础护理学》由李小寒,尚少梅主编,人民卫生出版社2017年出版。该书体现了护理学的临床护理对策进行的详细分析,在医疗护理上起到了非常重要的影响。这本书一共分为6版,关于消化内科常见的护理风险做出了护理学相关管理对策分析,起到非常重要的影响。这本书主要内容包括:环境、预防与控制交叉感染、患者入院和出院的护理、患者的安全与护士的职业防护、患者的清洁卫生、休息与活动、医疗与护理文件、生命体征的评估与护理、冷热疗法、饮食与营养、排泄、给药、静脉输液与输血、标本采集、疼痛患者的而忽略、病情观察及危害患者的管理、临终护理。本书一共分为十八章,每一章节的内容都是临床护理总结出来的分析结果。

消化内科的疾病相对大众化,不特殊,大部分患者年龄居大,并发症较多,因此在护理方面风险就越大,所以在护理方面根据临床经验对其护理方法得到了相应的解决和进步,在医患关系上也相对和谐,医患关系好了,必然对患者的病情好转有好的影响。那么,风险都有哪些呢? 1. 患者的住院环境:患者由于消化疾病的病痛折磨,本身就难以平复心情住院治疗,如果所处的病房环境要好,对患者的心情有一定的帮助,由于每个病患的要求不同,所以必然不能满足每一位患者,因此在护理上就会存在风险。2. 护理差错事故:在护理工作中由于自身过失给患者造成了精神和肉体的痛苦,造成严重后果,如导致患者残疾、死亡等,就属于护理重大事故,影响了护理的正常工作。3. 意外事件:在医疗护理过程中发生意外,一般这种意外属于不可抗拒的外力形成的,不属于过失或者故意的,如患者自己误食药物或对药物过敏造成死亡,或在住院期间对自己的病情恶化无法接受的,造成自己自杀死亡的等等,都属于意外事件,不可抗拒,无法预测的,这也是护理当中高风险事件。4. 护理纠纷:就是患者与护理者在工作中产生争执,这种情况患者会直接对工作人员进行投诉。通过以上对消化内科护理风险的分析,在《基础护理学》中对各种护理需要的问题做了一一讲解。本书结合几大综合特点,第二三章中主要围绕环境和预防及感染方面做出详细分析,主要强调了护理与环境的关系,护理与医院的关系,及在院所发生的感染应如何预防避免,对护理工作减轻负担而进行了详细地讲解分析,而第三章中的第三、四、五节中分别零散地强调了一些卫生、消毒及隔离措施的操作方法;第四至六章中,主要写明患者的入院、安全、清洁等方面的防护措施的实施方法,强调护理卫生的重要姓;第七章简单介绍了患者在住院期间,治疗过程中的休息和活动内容;第八至十八章分析了患者生命体征的评估,在饮食上进行分析,以及患者的排泄物,给药方面也深有讲究。患者在住院期间输液、输血,整个章节做了特别说明;最后对于患者的病情观察、危重症患者的管理、疼痛患者的护理有相应的对策,以及对于患者的临终护理在最后一章节作为总结分析并说明应如何做好最后的护理工作。

在当今医学界中任何护理工作(包括消化内科)的护理工作都是有风险的,在以后的护理工作中循序渐进,加深自己的专业学习,而这本书就可以作为医疗护理工作者或医疗护理专业的学者进行参考学习使用。这本书既对学者有辅助参考作用,对医院护理学,对临床管理进行了详细分析,该书是值得推荐的医学护理者们学习的书籍,希望对本书的介绍能够帮助正在进修和学习的医疗工作者。

(作者杜婷婷,绍兴文理学院附属医院,浙江 绍兴 312000)