

白藜芦醇治疗脓毒症大鼠急性肺损伤的作用及机制研究

郑凤霞 刘 迪 张莉红

摘要 目的 观察白藜芦醇(Res)对脓毒症大鼠急性肺损伤的保护作用,探讨其相关机制。方法 80只SD大鼠随机分为假手术组(20只)和造模组(60只),造模大鼠术后随机分为脓毒症模型组、低剂量Res干预组(20mg/kg)和高剂量Res干预组(40mg/kg),每组20只,干预组尾静脉注射无菌白藜芦醇,其余尾静脉注射等量0.9%NaCl注射液。ELISA法检测TNF- α 和IL-6表达。取左肺下叶组织制作HE病理切片,显微镜下进行肺损伤评分。Western blot法检测肺组织细胞核P65的表达。结果 假手术组、脓毒症模型组和低剂量Res干预组和高剂量Res干预组的肺损伤评分为 1.04 ± 0.22 分、 12.25 ± 2.14 分、 8.63 ± 1.36 分和 5.18 ± 1.13 分,4组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。造模24h后低剂量和高剂量Res干预组TNF- α 和IL-6表达显著低于脓毒症模型组($P < 0.01$),高剂量Res干预组TNF- α 和IL-6表达显著低于低剂量Res干预组($P < 0.01$)。肺组织细胞核P65相对灰度值在假手术组、脓毒症模型组、低剂量Res干预组和高剂量Res干预组分别为 0.14 ± 0.03 、 0.82 ± 0.15 、 0.56 ± 0.09 、 0.25 ± 0.06 ,各组间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 白藜芦醇可以下调脓毒症大鼠肺组织细胞核P65蛋白的表达,抑制核因子 κ B(NF- κ B)炎性通路,对肺损伤具有保护作用。

关键词 白藜芦醇 核因子 κ B通路 脓毒症 急性肺损伤

中图分类号 R5 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.01.030

Protective Effects of Resveratrol on Sepsis Induced Acute Lung Injury in Rats. Zheng Fengxia, Liu Di, Zhang Lihong. Emergency Department, Wuhan Central Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Hubei 430000, China

Abstract Objective To observe the protective effects of Resveratrol on sepsis induced acute lung injury. **Methods** Eighty SD rats were divided into sham-operated group ($n = 20$) and sepsis model group ($n = 60$). The model group rats were divided into sepsis group, low Res-interfering group (20mg/kg), and high Res-interfering group (40mg/kg). Res group was given 20mg/kg or 40mg/kg Res. The others were given normal saline. TNF- α and IL-6 was detected by ELISA analysis. The score of lung injury was determined by HE staining. P65 was detected by Western blot analysis. **Results** The score of lung injury in sham-operated, sepsis, low Res-interfering group, and high Res-interfering group was 1.04 ± 0.22 , 12.25 ± 2.14 , 8.63 ± 1.36 , and 5.18 ± 1.13 , respectively. There was significant difference among the groups ($P < 0.01$). The expression of TNF- α and IL-6 in Res group was lower than that in sepsis group, and in high Res-interfering group was lower than that in low Res-interfering group ($P < 0.01$). The relative gray values of P65 in sham-operated, sepsis, low Res-interfering group, and high Res-interfering group was 0.14 ± 0.03 , 0.82 ± 0.15 , 0.56 ± 0.09 , and 0.25 ± 0.06 , respectively. There was significant difference among the groups ($P < 0.01$). **Conclusion** Resveratrol can down-regulate the expression of P65 protein in lung tissue of sepsis rats, inhibits NF- κ B pathway to protect lung injury.

Key words Resveratrol; NF- κ B pathway; Sepsis; Acute lung injury

脓毒症(sepsis)是临床常见的急危重症,急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是脓毒症最常见的并发症^[1]。炎症因子的大量激活是脓毒症患者器官损伤的主要机制,急性肺损伤也与炎症因子的过度激活密切相关^[2]。抑制炎症反应可以保护脓毒症大鼠的肺功能已被研究所证实^[3]。核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路是脓毒症炎症因子激活释放

的主要调节通路^[4]。白藜芦醇是多酚类化合物,主要来源于花生、葡萄(红葡萄酒)、虎杖、桑椹等植物,具有抗炎、抗氧化的作用,可以作为动脉粥样硬化、心脑血管疾病的化学预防剂^[5]。实验研究观察到白藜芦醇对脓毒症大鼠急性肺损伤具有治疗作用^[6],本研究观察白藜芦醇对脓毒症大鼠急性肺损伤的保护作用,并探讨NF- κ B炎性通路在其中的可能作用。

材料和方法

1. 实验动物:健康雄性SD大鼠购自华中科技大学

作者单位:430000 武汉,华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院急诊科

学同济医学院动物实验中心,体质量 210 ~ 240g(2 月龄),共 80 只,在动物中心清洁级适应性喂养 3 天后,进行后续实验造模和研究。

2. 脓毒症造模:80 只 SD 大鼠随机分为假手术组(20 只)和造模组(60 只),盲肠结扎穿刺术制作脓毒症大鼠实验模型。简述如下:备皮消毒后,30mg/kg 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,沿腹正中线做 1.5cm 切口,找到盲肠,游离肠系膜,距盲肠末端 1/3 处用 4 号手术线结扎,穿刺盲肠肠管,将盲肠还纳腹腔,关闭腹腔,术后皮下注射 0.9% NaCl 注射液抗休克治疗。20 只假手术组大鼠仅仅分离盲肠,不做结扎和穿孔。造模组 SD 大鼠术后 12h 开始出现竖毛、蜷缩、少动、精神倦怠、少食、腹泻、眼角渗出物等表现,成功率 100%。术后 60 只造模 SD 大鼠随机分为脓毒症模型组、低剂量白藜芦醇干预组(Rec,20mg/kg)和高剂量白藜芦醇干预组(Rec,40mg/kg),每组 20 只,白藜芦醇干预组大鼠于术后 60min 按照分组分别尾静脉注射无菌白藜芦醇(20mg/kg 或 40mg/kg,美国 Sigma 公司产品),假手术组和脓毒症模型组大鼠尾静脉注射等量 0.9% NaCl 注射液。24h 后进行相关指标检测。

3. 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)的 ELISA 法检测:大鼠外周血 TNF- α 、IL-6 的表达的 ELISA 法检测。ELISA 检测试剂盒购自武汉博士德生物科技技术有限公司(批号:20180732),造模前和造模 24h 后抽取大鼠尾静脉血液 0.4ml,交由检验科严格按照试剂盒说明书操作,加入相关试剂,上海巴玖实业有限公司 SAF-680T 酶标仪检测各样品的吸光度值变化,对照标准品,计算各样品 TNF- α 和 IL-6 的表达水平。

4. 肺损伤评分:造模 24h 后,所有大鼠均断颈处死,取左肺下叶组织,4% 甲醛固定肺组织 24h 后,送病理科制作 HE 染色切片,镜下见肺组织血管充血,间质水肿出血,肺泡坏死,肺泡腔范围消失,淋巴细胞、中性粒细胞和巨噬细胞等炎性细胞浸润^[7]。显微镜下进行肺损伤评分,按照正常(0 分)、轻度(1 分)、中度(2 分)、重度(3 分)从肺泡水肿、肺泡出血、肺不张、炎性细胞浸润、透明膜形成 5 个方面进行评分,总分 15 分,评分越高损伤越严重^[8]。

5. 肺组织细胞核 P65 的 Western blot 法检测:造模 24h 后,所有大鼠均断颈处死,取 50mg 左肺下叶组织,液氮下研磨后,PBS 洗涤 2 次,细胞核蛋白提取试剂盒购自北京碧云天生物技术有限公司(批号:20180321),严格按照试剂盒说明书操作,提取细胞核

蛋白,加入蛋白裂解液,取 10 μ g 核蛋白进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,电泳后电转至 PVDF 膜,加入兔抗鼠 P65 抗体(武汉博士德生物科技技术有限公司,批号:20180716)孵育 12h,加入羊抗兔辣根过氧化物酶标记二抗(武汉博士德生物科技技术有限公司,批号:20180227),化学发光后使用上海金鹏公司生产 JP-K300 型化学发光成像系统拍照,Quantity One V4.3.0 软件,扫描条带,以组蛋白为内参计算各样品的相对表达量。同一大鼠在不同部位取材 3 次,实验重复 3 次,然后求平均值。

6. 统计学方法:采用 SPSS 18.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料采用 *t* 检验,多组均数比较使用方差分析,组间相互比较使用 *LSD-t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 白藜芦醇对脓毒症模型大鼠存活率的影响:假手术组无大鼠死亡,存活率为 100.0%,脓毒症模型组死亡 9 只,存活 11 只,存活率为 55.0%,低剂量 Rec 干预组死亡 5 只,存活 15 只,存活率为 75.0%,高剂量 Rec 干预组死亡 2 只,存活 18 只,存活率为 90.0%,4 组间存活率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中低剂量和高剂量 Rec 干预组存活率显著高于脓毒症模型组($P < 0.05$),高剂量 Rec 干预组存活率显著高于低剂量 Rec 干预组($P < 0.05$)。

2. 白藜芦醇对脓毒症模型大鼠肺组织损伤的影响:肺损伤评分在假手术组、脓毒症模型组、低剂量 Rec 干预组和高剂量 Rec 干预组分别为 1.04 ± 0.22 分、 12.25 ± 2.14 分、 8.63 ± 1.36 分和 5.18 ± 1.13 分,4 组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),其中低剂量和高剂量 Rec 干预组肺损伤评分显著低于脓毒症模型组($P < 0.01$),高剂量 Rec 干预组肺损伤评分显著低于低剂量 Rec 干预组($P < 0.01$),详见图 1。

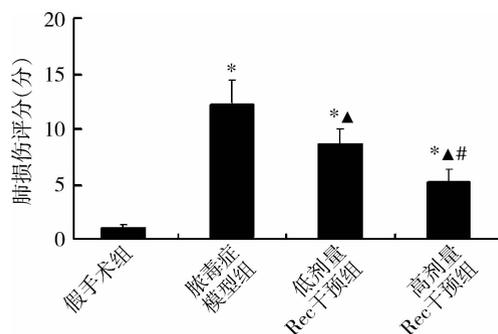


图 1 4 组造模 24h 后肺损伤评分的比较
与假手术组比较,* $P < 0.01$;与脓毒症模型组比较,
▲ $P < 0.01$;与低剂量 Rec 干预组比较,# $P < 0.01$

3. 白藜芦醇对脓毒症模型大鼠 TNF- α 、IL-6 炎症因子表达的影响:假手术组、脓毒症模型组、低剂量 Rec 干预组和高剂量 Rec 干预组造模前大鼠外周血 TNF- α 和 IL-6 表达比较,差异无统计学意义(P

>0.05),造模 24h 后低剂量和高剂量 Rec 干预组 TNF- α 和 IL-6 表达显著低于脓毒症模型组($P < 0.01$),高剂量 Rec 干预组 TNF- α 和 IL-6 表达显著低于低剂量 Rec 干预组($P < 0.01$),详见表 1。

表 1 4 组 TNF- α 和 IL-6 表达的比较 ($\mu\text{g/ml}, \bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α		IL-6	
		造模前	造模 24h 后	造模前	造模 24h 后
假手术组	20	5.24 \pm 1.16	6.92 \pm 1.57 ^{&}	5.08 \pm 1.04	6.62 \pm 1.16 ^{&}
脓毒症模型组	11	5.17 \pm 1.12	62.14 \pm 10.64 ^{* & &}	5.11 \pm 1.07	50.28 \pm 10.17 ^{* & &}
低剂量 Rec 干预组	15	5.33 \pm 1.24	41.72 \pm 7.63 ^{* & &}	5.06 \pm 0.97	37.26 \pm 7.54 ^{* & &}
高剂量 Rec 干预组	18	5.30 \pm 1.21	28.44 \pm 5.19 ^{* & &}	5.12 \pm 1.03	20.82 \pm 4.02 ^{* & &}

与假手术组比较,^{*} $P < 0.01$;与脓毒症模型组比较,[▲] $P < 0.01$;与低剂量 Rec 干预组比较,[#] $P < 0.01$;与造模前比较,[&] $P < 0.05$,^{&&} $P < 0.01$

4. 白藜芦醇对脓毒症模型大鼠肺组织细胞核 P65 的表达:肺组织细胞核 P65 相对灰度值在假手术组、脓毒症模型组、低剂量 Rec 干预组和高剂量 Rec 干预组分别为 0.14 \pm 0.03、0.82 \pm 0.15、0.56 \pm 0.09、0.25 \pm 0.06,各组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。其中假手术组肺组织细胞核 P65 表达显著低于低剂量和高剂量 Rec 干预组($P < 0.01$),低剂量和高剂量 Rec 干预组 P65 表达显著低于脓毒症模型组($P < 0.01$),高剂量 Rec 干预组 P65 表达显著低于低剂量 Rec 干预组($P < 0.01$),详见图 2。

国全等^[13]研究证实抑制 NF- κ B 信号通路可以对脓毒症急性肺损伤大鼠发挥保护作用。白藜芦醇是一种含有芪类结构的非黄酮类多酚化合物,其抗炎作用已被大多数实验所证实^[14]。于红等^[15]研究显示,白藜芦醇可以显著降低内质网应激和血管内皮损伤标志蛋白的表达,对急性肺损伤小鼠发挥保护作用。本研究也观察到白藜芦醇干预组肺损伤评分显著低于脓毒症模型组,说明脓毒症时给予白藜芦醇对模型鼠肺组织具有保护作用。

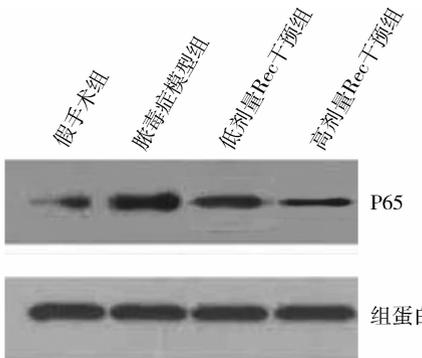


图 2 4 组大鼠肺组织细胞核 P65 表达的 Western blot 法检测

讨 论

脓毒症是临床上的急危重症,急性肺损伤是急性呼吸窘迫综合征的早期阶段,20%的急性肺损伤是伴发于脓症患者,其病死率高达 50% ~ 70%^[9]。脓毒症激发的全身炎症反应综合征是导致多器官功能障碍的重要原因,研究已发现脓毒症急性肺损伤患者体内炎症反应的激活^[10]。NF- κ B 信号通路是机体内一条重要的炎症调节通路,在脓毒症时处于激活状态,并且可以参与到肺损伤的致病过程中^[11,12]。王

NF- κ B 信号通路中的主要效应蛋白是 P65 和 P50,二者形成二聚体进入细胞核发挥转录因子的作用,调节下游炎症因子例如 TNF- α 和 IL-6 等的表达^[16]。因此研究中检测细胞核中 P65 蛋白的表达就可以反应出 NF- κ B 信号通路的激活情况^[17]。本研究的检测显示模型组大鼠肺组织细胞核 P65 表达显著高于假手术组,其中白藜芦醇干预组肺组织细胞核 P65 表达显著低于非干预的脓毒症模型组,说明白藜芦醇抑制了 NF- κ B 信号通路中关键蛋白 P65 的核移位,下游的炎症因子 TNF- α 和 IL-6 在相应的在白藜芦醇干预组也显著低于非干预的脓毒症模型组。杨剑榆等^[18]的研究也发现白藜芦醇可以通过抑制 NF- κ B 活性减轻大鼠肠缺血再灌注模型中继发的肺损伤,综合上述研究提示白藜芦醇对脓毒症大鼠肺损伤的保护作用可能是通过调节 NF- κ B 通路来实现的,但是其具体的机制还需要开展进一步实验来证实。

综上所述,本研究显示白藜芦醇下调脓毒症大鼠肺组织细胞核 P65 蛋白的表达,抑制炎症反应,对肺损伤具有保护作用。

参 考 文 献

1 Chen X, Cai X, Le R, et al. Isoliquiritigenin protects against sepsis-induced lung and liver injury by reducing inflammatory responses[J].

- Biochem Biophys Res Commun, 2018, 496(2):245-252
- 2 谢敏崇, 杜剑文, 张海天, 等. 脓毒症继发性肺损伤患者肺组织和血清细胞因子变化及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(4):344-346
 - 3 Chen Y, Guo L, Lang H, *et al.* Effect of a stellate ganglion block on acute lung injury in septic rats[J]. *Inflammation*, 2018, 41(5):1601-1609
 - 4 吴秀琳, 李明霞, 钱澜兰, 等. 活化转录因子3对绿脓杆菌致急性肺损伤小鼠肺组织核因子- κ B表达的影响[J]. 中华肺部疾病杂志:电子版, 2018, 11(4):395-400
 - 5 邓洁, 唐旻, 文红波, 等. 白藜芦醇保护心血管作用机制的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(14):2759-2764
 - 6 周继红, 韦晓谋, 陈宏, 等. 白藜芦醇对脓毒症大鼠急性肺损伤的治疗作用及机制[J]. 山东医药, 2015, 55(11):32-34
 - 7 Chvojka J, Matejovic M. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012 - comment [J]. *Vnitř Lek*, 2014, 60(1):59-67
 - 8 卜克, 王璐, 刘林刚. 保护素 DX 对脓毒症小鼠急性肺损伤的保护作用[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(9):28-32
 - 9 许志恒, 李宏贵, 黄展明. 脓毒症大鼠血清降钙素原、内毒素与其肺损伤的关系研究[J]. 新中医, 2018, 50(9):6-8
 - 10 Xu C, Guo Z, Zhao C, *et al.* Potential mechanism and drug candidates for sepsis - induced acute lung injury [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6):4689-4696
 - 11 Zhang LM, Zhang J, Zhang Y, *et al.* Interleukin - 18 binding protein attenuates lipopolysaccharide - induced acute lung injury in mice via suppression NF - κ B and activation Nrf2 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(3):837-842
 - 12 王昭, 徐震, 帖永新. GRP78 的表达对急性肺损伤上皮细胞凋亡和 NF - κ B 信号通路的影响[J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(10):1824-1828
 - 13 王国全, 李莎, 余林中, 等. 基于 JAK2/STAT3 和 IKK α /NF - κ B 信号通路探讨清瘟败毒饮对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(3):2-5
 - 14 Koushki M, Amiri - Dashatan N, Ahmadi N, *et al.* Resveratrol; a miraculous natural compound for diseases treatment [J]. *Food Sci Nutr*, 2018, 6(8):2473-2490
 - 15 于红, 朱冬菊. 白藜芦醇对急性肺损伤小鼠肺内质网应激和肺血管内皮的影响[J]. 现代预防医学, 2018, 45(18):3380-3385
 - 16 Shi M, Wang L, Zhou J, *et al.* Direct factor Xa inhibition attenuates acute lung injury progression via modulation of the PAR - 2/NF - κ B signaling pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(8):2335-2349
 - 17 Chang HY, Chen YC, Lin JG, *et al.* Asatone prevents acute lung injury by reducing expressions of NF - κ B, MAPK and inflammatory cytokines [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(3):651-671
 - 18 杨剑榆, 黄晓雷, 李保珍, 等. 白藜芦醇通过抑制 NF - κ B 活性减轻大鼠肠缺血再灌注继发性肺损伤的实验研究 [J]. 中国临床新医学, 2017, 10(12):1142-1145
- (收稿日期:2019-04-23)
(修回日期:2019-05-21)
-
- (上接第 140 页)
- 4 Rear R, Bell RM, Hausenloy DJ. Contrast - induced nephropathy following angiography and cardiac interventions [J]. *Heart*, 2016, 102(8):638-648
 - 5 李然, 王德良, 王文素. 术前强化阿托伐他汀联合充分水化疗法对 PCI 术后并发造影剂肾病的影响 [J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(3):262-265
 - 6 李健洪, 朱杏谊, 吕自明. 百令胶囊联合前列地尔预防冠状动脉介入术后造影剂肾病的效果分析 [J]. 内科, 2018, 13(5):740-743
 - 7 徐猛, 许良兰, 章福彬, 等. 阿托伐他汀联合水化预防冠状动脉介入术后造影剂肾病的临床研究 [J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(6):472-475
 - 8 祝黎东, 孙媛媛, 陈雷, 等. 前列地尔联合羟苯磺酸钙对 CHD 合并 CRI 患者行 PCI 时发生对比剂肾病的预防作用 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(30):84-86
 - 9 梁钢. 造影剂肾病的诊治进展 [J]. 医学信息, 2018, 31(4):45-49, 52
 - 10 倪淑宇, 倪洪媛. 不同的水化疗法对预防对比剂肾病的效果观察 [J]. 心理医生, 2019, 25(1):99-100
 - 11 Leoncini M, Toso A, Maioli M, *et al.* Early high - dose rosuvastatin for - induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: results from the PRATO - ACS study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On Contrast) induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(1):71-79
 - 12 Bellandi, Francesco, Toso, *et al.* Impact of rosuvastatin in contrast - induced acute kidney injury in the elderly: post hoc analysis of the PRATO - ACS trial [J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 2016, 21(2):159-166
 - 13 李传荣, 刘长青, 胡高频, 等. 负荷剂量瑞舒伐他汀钙对老年高危患者对比剂肾病发生的影响 [J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(9):974-977
 - 14 周彬, 于艳梅, 王志龙. 红花黄色素对糖尿病大鼠肾脏保护作用的实验研究 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(17):9-10
 - 15 徐猛, 许良兰, 章福彬, 等. 阿托伐他汀联合水化预防冠状动脉介入术后造影剂肾病的临床研究 [J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(6):472-475
 - 16 许骥, 华琦, 郝恒剑, 等. 术前强化他汀治疗联合碘克沙醇对 70 岁以上患者 PCI 术后肾功能的保护作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(1):82-86
 - 17 黄志超, 黄庆宁, 侯晓萍. 不同剂量瑞舒伐他汀对经皮冠状动脉介入治疗后对比剂肾病的影响 [J]. 岭南心血管病杂志, 2017, 23(3):249-253
 - 18 季文莹, 黄俊彦, 孟冬梅, 等. 红花黄色素对马兜铃酸致人肾小管上皮细胞损害的作用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2012, 13(2):119-121
- (收稿日期:2019-04-23)
(修回日期:2019-05-27)

3.4 组患者术后 CIN 的发生率比较:4 组患者 CIN 的发生率为:空白组 > 红花黄色素组 > 瑞舒伐他汀组 > 联合治疗组,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.340$, $P = 0.025$),详见表 3。

表 3 4 组患者 CIN 发生率的比较

组别	n	发生 CIN		CIN 发生率 (%)
		例数(n)	例数(n)	
空白组	48	5	43	10.42
瑞舒伐他汀组	52	1	51	1.92
红花黄色素组	49	1	48	2.04
联合治疗组	51	0	51	0

4.4 组患者术后血清肌酐变化率比较:肾功能保护作用:空白组 < 瑞舒伐他汀组 = 红花黄色素组 < 联合治疗组,差异有统计学意义($F = 6.469$, $P = 0.000$, 表 2)。

讨 论

随着 CAG 及 PCI 在我国的广泛应用, CIN 的发生率呈上升趋势^[11]。据目前相关数据显示对比剂肾病占医院获得性急性肾损伤的 1/3,在普通人群中的发生率约 2%,而在既存肾功能不全、糖尿病、充血性心力衰竭等高危人群中的发生率可高达 50%。如何有效地预防对比剂肾病的发生,现已成为国内外研究者关注的重要问题之一。近年来,有研究显示他汀类药物可以明显减少接受介入诊疗的冠心病患者发生 CIN 的概率^[12]。李传荣等^[13]对 199 例行冠状动脉介入治疗的患者研究发现瑞舒伐他汀可以降低术后 CIN 的发生率。冠脉介入术后的负荷剂量组 CRP、IL-6 及丙二醛均低于对照组;与术前比较,两组患者术后的 Scr 水平均明显升高,但负荷剂量组患者 Scr 升高的幅度低于对照组,负荷剂量组 CIN 发生率(8.2%) 低于对照组(19.8%), $\chi^2 = 5.573$, $P = 0.018$ 。周彬等^[14]通过检测肾脏 BMP-7、CTGF、SOD、MDA 的表达情况,证明红花黄色素对糖尿病大鼠肾脏有较好的保护作用。本项研究结果表明,与空白组比较,给予瑞舒伐他汀或红花黄色素治疗的患者术后 72h 内的 Scr 明显下降,联合治疗组患者术后 72h 内的 Scr 则明显低于单一用药组。同时发现,瑞舒伐他汀或红花黄色素能降低对比剂肾病的发生率,且联合治疗组的对比剂肾病的发生率低于单一用药组。

迄今为止 CIN 的发病机制尚未完全明确,目前认为最多的是对比剂引起肾脏血流动力学改变和肾

髓质缺氧、对比剂直接对肾小管上皮细胞的损害、氧自由基损伤及肾小管上皮细胞凋亡等共同作用结果^[15]。近年来有研究显示,他汀类药物可以使 CAG 或者 PCI 治疗后心肌的损伤、CIN 等不良事件的发生率明显降低^[16]。瑞舒伐他汀不仅有强效的抑制炎症反应、降血脂作用,同时还有减轻氧化应激、改善内皮功能、降低内皮素等作用,可减少 CIN 的发生率^[17]。有研究表明,脂质过氧化物酶浓度在 CAG 或者 PCI 过程中会显著升高,给予抗氧化剂治疗后,肾脏的血流动力学明显好转,从而保护肾脏,减少 CIN 的发生。对比剂诱导产生的氧自由基对肾小管的毒性作用在 CIN 的发病和发展中可能起着重要作用。而红花黄色素的主要成分为羟基红花黄色素 A,含有多个酚羟基,具有抗氧化功效,红花黄色素不仅可以清除羟自由基,而且可以抑制脂质过氧化物酶,故而可以减少对比剂肾病的发生。季文萱等^[18]通过红花黄色素对马兜铃酸诱导的人肾小管上皮细胞系损伤的保护作用的研究证实,红花黄色素能够通过抑制 caspase-3 的激活来抑制细胞的凋亡,从而达到保护肾小管上皮细胞的作用,减少对对比剂肾病的发生。

本项研究探讨了瑞舒伐他汀联合红花黄色素对冠状动脉介入术后 CIN 的预防效果,结果表明联合治疗组的效果明显优于空白组,也优于单一用药组;作为一项临床研究,该实验有严格的纳入和排除标准,减少混杂偏倚的发生。但本研究的样本量较小,研究时间较短,这些因素均会影响研究结果,使研究可信度降低。今后的研究可以扩大样本量,延长研究时间,尽可能地排除干扰因素,为临床预防对比剂肾病的发生提供更多的理论依据。

参 考 文 献

- Levine GN, Bates ER, Controlorenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-Elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-Elevation myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(10):1235-1250
- Kleber ME, Delgado GE, Lorkowski S, et al. Trans-fatty acids and mortality in patients referred for coronary angiography: the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study [J]. Eur Heart J, 2016, 37(13):1072-1078
- 肖少彬. 他汀类药物防治对比剂肾病的研究进展 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2017, 37(5):794-797

(下转第 144 页)