

松果菊苷通过 IL-33/STAT 轴对脓毒症大鼠急性肾损伤的保护作用及机制研究^{*}

米妍妍¹ 徐曼¹ 王春双²

(1. 保定市第一中心医院重症医学三科, 河北 保定 071000; 2. 保定市第二医院急诊科, 河北 保定 071000)

【摘要】 目的 探究松果菊苷对脓毒症大鼠急性肾损伤(AKI)的保护作用,并探讨可能机制。方法 55 只 SPF 级 SD 大鼠中随机选择 10 只设为对照组;剩余 45 只大鼠建立脓毒症模型,成功 40 只,并将其随机分为模型组、松果菊苷低剂量组、松果菊苷中剂量组、松果菊苷高剂量组,每组各 10 只。松果菊苷低、中、高剂量组尾静脉注射松果菊苷(分别为 25、50、100 mg/kg),对照组、模型组注射等量 DMSO,术后 6、12、18 h 分别给药一次。流式细胞术检测外周血 Th1、Th2 构成比;检测血清炎症因子;检测血清肾功能指标;HE 染色观察肾组织病理学变化;免疫印迹法检测肾组织白介素-13(IL-13)、Janus 蛋白酪氨酸激酶 2(JAK2)、p-JAK2、信号转导及转录激活子 3(STAT3)、p-STAT3 蛋白表达水平。结果 HE 染色结果显示,对照组肾组织结构完整,形态正常;模型组肾组织结构严重破坏,肾小球基质增多、系膜区增厚,可见大量炎性细胞浸润;松果菊苷低、中、高剂量组系膜区增厚减轻,炎性细胞浸润减少,中、高剂量组改善更加明显。与模型组比较,松果菊苷低、中、高剂量组外周血 Th2 构成比、血清 IL-6、IL-8、尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)水平、肾组织 IL-33 蛋白表达、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 降低,Th1 构成比、Th1/Th2 升高($P < 0.05$)。与松果菊苷低剂量组比较,松果菊苷中剂量组外周血 Th2 构成比、血清 IL-6、IL-8、尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)水平、肾组织 IL-33 蛋白表达水平、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 降低,Th1 构成比、Th1/Th2 升高($P < 0.05$)。与松果菊苷中剂量组比较,松果菊苷高剂量组外周血 Th2 构成比、血清 IL-6、IL-8、尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)水平、肾组织 IL-33 蛋白表达水平、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 降低,Th1 构成比、Th1/Th2 升高($P < 0.05$)。结论 松果菊苷可修复免疫系统动态平衡、抑制炎症反应、保护肾功能,推测其作用机制可能与抑制 IL-33/STAT 轴活性有关。

【关键词】 松果菊苷;白介素-33;信号转导及转录激活子;脓毒症;急性肾损伤

【中图分类号】 R631+.2 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 04. 010

Effect and mechanism of echinacoside on acute kidney injury in septic rats through IL-33/STAT Axis

MI Yanyan¹, XU Man¹, WANG Chunshuang²

(1. The Third Department of Critical Medicine, Baoding First Central Hospital, Baoding 071000, Hebei, China;

2. Department of Emergency, Baoding Second Hospital, Baoding 071000, Hebei, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the protective effect of echinacoside on acute kidney injury (AKI) in septic rats, and explore the possible mechanism. **Methods** Fifty-five SD rats were taken, 10 were randomly selected as the control group, and the remaining rats were established as a sepsis model. Forty animals were successfully divided into model group, echinacoside low-dose group, echinacoside medium-dose group, and echinacoside high-dose group, with 10 animals in each group. Echinacoside (25, 50, 100 mg/kg) was injected into the tail vein in the low, medium and high dose groups of echinacoside, and the control group and model group were injected with the same amount of DMSO. They were given once at 6, 12, and 18 h after operation. Flow cytometry was used to detect the ratio of Th1 and Th2 in peripheral blood. Serum inflammatory factors were tested. Serum renal function indicators were tested. HE staining was

基金项目:保定市科技计划项目(2141ZF070)

通讯作者:徐曼,副主任医师,E-mail:fx34eb@163.com

引用本文:米妍妍,徐曼,王春双.松果菊苷通过 IL-33/STAT 轴对脓毒症大鼠急性肾损伤的保护作用及机制研究[J].西部医学,2023,35(4): 519-523,528. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 04. 010

used to observe the histopathological changes of renal tissue. Western blotting was used to detect the expression of renal interleukin-13 (IL-13), Janus protein tyrosine kinase 2 (JAK2), p-JAK2, signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), and p-STAT3 protein expression. **Results** Compared with the model group, the peripheral blood Th2 composition ratio, serum IL-6, IL-8, urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr) level, Kidney tissue IL-33 protein expression, p-JAK2/JAK2, p-STAT3/STAT3 in the echinacoside low, medium and high dose groups were decreased, and Th1 composition ratio, Th1/Th2 were increased ($P < 0.05$). Compared with the echinacoside low dose group, the peripheral blood Th2 composition ratio, serum IL-6, IL-8, urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr) level, Kidney tissue IL-33 protein expression, p-JAK2/JAK2, p-STAT3/STAT3 in the echinacoside medium dose group were decreased, and Th1 composition ratio, Th1/Th2 were increased ($P < 0.05$). Compared with the echinacoside medium dose group, the peripheral blood Th2 composition ratio, serum IL-6, IL-8, urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr) level, Kidney tissue IL-33 protein expression, p-JAK2/JAK2, p-STAT3/STAT3 in the echinacoside high dose group were decreased, and Th1 composition ratio, Th1/Th2 were increased ($P < 0.05$). HE staining results showed that the renal tissue structure of the control group was intact and the shape was normal; the renal tissue structure of the model group was severely damaged, the glomerular matrix increased, the mesangial area was thickened, and a large number of inflammatory cells were infiltrated; The thickening of the mesangium and the infiltration of inflammatory cells were reduced in the high-dose group, and the improvement was more obvious in the middle and high-dose groups. **Conclusion** Echinacoside can repair the homeostasis of the immune system, inhibit inflammation, and protect renal function. It is speculated that its mechanism may be related to the inhibition of IL-33/STAT axis activity.

【Key words】 Echinacoside; Interleukin-33; Signal transducer and activator of transcription; Sepsis; Acute kidney injury

脓毒症是内科常见急症,以病情凶险、病死率高为主要特征,多发生在严重外伤及代谢系统疾病患者中,是临床危重患者病情恶化或死亡的主要原因之一^[1]。急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)是脓毒症常见并发症,可发展为终末期肾病,促使脓毒症进展为严重性脓毒症,造成全身脏器衰竭,是影响脓毒症病死率的重要独立危险因素^[2]。流行病学调查显示,我国脓毒症发病率逐年攀升,AKI 患者数量随之增加,已成为公共卫生重大难题之一^[3]。目前,临床治疗脓毒症 AKI 通常采用体液复苏、血液净化配合糖皮质激素,以达到维持血流稳定、预防休克、减轻炎症反应的目的,但效果并不明显,患者病死率仍居高不下^[4]。松果菊苷是中药肉苁蓉主要活性成分之一,具有抗氧化、抗炎、抗癌、调节免疫力及保护神经功能等多种生物学功效。有研究表明,松果菊苷可抑制肾组织细胞凋亡及炎症产生,从而对 CC14 诱导的 AKI 大鼠产生治疗作用,但目前关于其对脓毒症 AKI 的保护作用尚不明确^[5]。本研究通过建立脓毒症 AKI 大鼠模型,观察松果菊苷对其治疗作用,并探讨可能机制。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 55 只,8 周龄,体质量(280±20)g,购自上海灵畅生物科技有限公司,生产许可 SCXK(沪)2018-0003。本研究经保定市第一中心医院伦理委员会审核批准(编号:20200477)。

1.2 药物、主要试剂、仪器 松果菊苷(纯度:99%,上海晶抗生物工程有限公司),兔抗大鼠 FITC-CD4、

白介素-4(IL-4)-PE、干扰素 γ (IFN- γ)-PE、IL-33、Janus 蛋白酪氨酸激酶 2(JAK2)、p-JAK2、信号转导及转录激活子 3(STAT3)、p-STAT3 一抗(美国 Millipore 公司),IL-6、IL-8、尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)试剂盒。FACSAria 流式细胞仪(美国 BD 公司),3100 全自动生化分析仪(日本 HITACHI 公司),E100 显微镜(德国 Nikon 公司)。

1.3 模型建立^[6] 大鼠适应性饲养一周后,采用盲肠结扎穿刺法建立脓毒症模型,腹腔注射戊巴比妥钠,仰卧位固定于手术台,腹部备皮消毒,沿腹部正中行开腹术,暴露盲肠,结扎盲肠末端并穿刺末端两次,挤压出少量粪便,后归位盲肠并逐层缝合切口,术后注射生理盐水体液复苏。术后 6 h 检测大鼠肛温、心率、呼吸频率,若肛温大于 39 °C、心率及呼吸频率升高则代表建模成功。

1.4 干预与分组^[7] 45 只大鼠建立脓毒症模型,成功 40 只,随机分为模型组、松果菊苷低剂量组、松果菊苷中剂量组、松果菊苷高剂量组,各 10 只。另取 10 只大鼠,仅开腹暴露盲肠并轻压,直接关腹后操作同建模大鼠,设为对照组。松果菊苷低剂量组、松果菊苷中剂量组、松果菊苷高剂量组尾静脉注射松果菊苷 DMSO 溶液(剂量分别为 25、50、100 mg/kg);对照组、模型组注射等量 DMSO。术后 6、12、18 h 分别给药一次。

1.5 组织取材 术后 24 h,腹腔注射戊巴比妥钠麻醉大鼠,采集腹主动脉血,取部分血液加入肝素抗凝,

置于 4 °C 冰箱冷藏保存, 剩余血液低温离心机离心 8 min (3500 r/min, $r=10$ cm), 取其上清置于 4 °C 冰箱冷藏保存; 采血后脊椎脱臼处死大鼠, 冰箱开腹取其肾脏, 切取部分肾组织投入 4% 多聚甲醛固定 24 h, 梯度乙醇脱水、透明, 投入融化石蜡中包埋, 切为 4 μ m 切片用于组织病理观察; 另取部分肾组织置于 -80 °C 冰箱冷冻保存, 用于免疫印迹实验。

1.6 HE 染色 观察肾组织病理学变化取肾组织切片, 常规脱蜡、水化, 蒸馏水冲洗, 移至苏木素染色液浸染 5 min, 蒸馏水冲洗, 盐酸酒精分色, 1% 碳酸氢钠漂洗, 移至伊红液浸染 2 min, 脱水、透明后, 滴加中性树脂封固, 光镜下观察肾组织病理改变, 并拍照记录。

1.7 流式细胞术检测外周血 Th1、Th2 构成比 取冷藏保存的腹主动脉血, 取部分血液加入 IgG-PE 设为同型对照组。加入 Triton、FITC-CD4 抗体, 避光静置 30 min, 加入适量 IL-4-PE、IFN- γ -PE, 避光孵育 30 min, PBS 洗去血红蛋白, 去上清 PBS 重悬, 经流式细胞仪分析 IFN- γ +CD4+、IL-4+CD4+ 细胞构成, 即为 Th1、Th2 构成, 计算 Th1/Th2。

1.8 ELISA 检测 IL-6、IL-8 水平 取冷藏保存的部分腹主动脉血清, 采用 ELISA 法测定血清炎症因子 IL-6、IL-8 水平, 按照试剂盒说明书要求完成实验过程, 酶标仪检测波长 450 nm 处吸光度值, 坐标纸绘出标准曲线计算血清 IL-6、IL-8 水平。

1.9 血清肾功能指标检测 取冷藏保存的部分腹主动脉血清, 按照试剂盒说明书要求完成实验过程, 经全自动生化分析仪测定血清肾功能指标血清 BUN、

Scr 含量。

1.10 免疫印迹法检测肾组织 IL-33、JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白表达水平 取冷冻保存的肾组织充分剪碎后研磨, 加入 PBS 匀浆, RIPA 裂解细胞, 注入离心管内, 低温离心机离心 10 min (10 000 r/min, $r=12$ cm), 取上清, BCA 法提取蛋白并定量。取微量样本蛋白, 加入 5 倍体积上样缓冲液, 沸水加热变性蛋白, 同条件离心取上清, 行凝胶电泳分离, 湿转至膜, 室温 5% 脱脂奶粉封闭 2 h, 加入兔抗大鼠 IL-33、JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 一抗 (1:500), 4 °C 冰箱冷藏过夜, TBST 洗膜, 加入二抗 (1:2000), 室温孵育 2 h, TBST 洗膜, 发光液发光, 置于暗室内显色, 经成像分析仪扫描分析灰度值, 以 IL-33、JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白灰度值与内参 GAPDH 灰度值的比值代表 IL-33、JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白相对表达量。

1.11 统计学分析 采用 SPSS 22.0 进行统计学分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差分析比较多样本计量资料, LSD- t 检验比较两两样本。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠肾组织病理变化 HE 染色结果显示, 对照组肾组织结构完整, 形态正常; 模型组肾组织结构严重破坏, 肾小球基质增多、系膜区增厚, 可见大量炎性细胞浸润; 松果菊苷低、中、高剂量组系膜区增厚减轻, 炎性细胞浸润减少, 中、高剂量组改善更加明显, 见图 1。

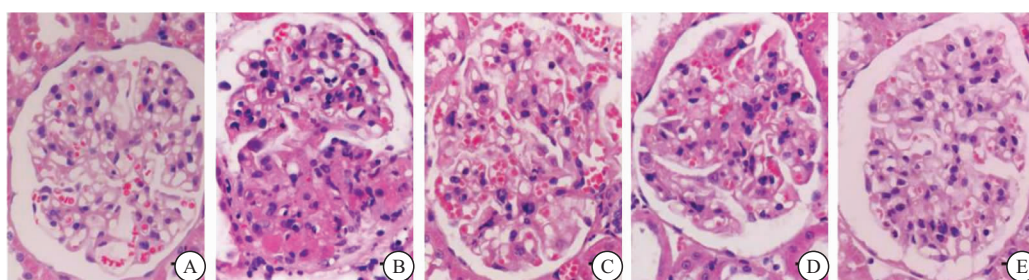


图 1 HE 染色观察各组大鼠肾组织病理变化 (400 \times , 标尺=25 μ m)

Figure 1 HE staining to observe the pathological changes of renal tissue of rats in each group

注: A. 对照组; B. 模型组; C. 松果菊苷低剂量组; D. 松果菊苷中剂量组; E. 松果菊苷高剂量组。

2.2 大鼠外周血 Th1、Th2 构成比较 与对照组比较, 模型组外周血 Th1 构成比、Th1/Th2 降低, Th2 构成比升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 松果菊苷低剂量组外周血 Th1 构成比、Th1/Th2 升高, Th2 构成比降低 ($P < 0.05$); 与松果菊苷低剂量组比较, 松果菊苷中剂量组外周血 Th1 构成比、Th1/Th2 升高, Th2 构成比降低 ($P < 0.05$); 与松果菊苷中剂量组比较, 松果

菊苷高剂量组外周血 Th1 构成比、Th1/Th2 升高, Th2 构成比降低 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.3 大鼠血清炎症因子比较 与对照组比较, 模型组血清 IL-6、IL-8 水平升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 松果菊苷低剂量组血清 IL-6、IL-8 水平降低 ($P < 0.05$); 与松果菊苷低剂量组比较, 松果菊苷中剂量组血清 IL-6、IL-8 水平降低 ($P < 0.05$); 与松果菊苷中剂

表 1 各组大鼠外周血 Th1、Th2 构成比及 Th1/Th2 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of peripheral blood Th1, Th2 composition ratio and Th1/Th2 of rats in each group

组别	n	Th1(%)	Th2(%)	Th1/Th2
对照组	10	49.21±6.88	52.30±7.23	0.99±0.12
模型组	10	21.38±2.14 ^①	81.59±9.43 ^①	0.29±0.03 ^①
松果菊苷低剂量组	10	34.64±3.26 ^②	65.22±7.10 ^②	0.50±0.06 ^②
松果菊苷中剂量组	10	37.13±3.42 ^③	61.35±6.37 ^③	0.65±0.07 ^③
松果菊苷高剂量组	10	42.36±2.81 ^④	57.41±5.55 ^④	0.79±0.08 ^④

注:与对照组比较,① $P < 0.05$;与模型组比较,② $P < 0.05$;与松果菊苷低剂量组比较,③ $P < 0.05$;与松果菊苷中剂量组比较,④ $P < 0.05$ 。

量组比较,松果菊苷高剂量组血清 IL-6、IL-8 水平降低($P < 0.05$),见表 2。

表 2 各组大鼠血清炎症因子 IL-6、IL-8 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Table 2 Comparison of the levels of serum inflammatory factors IL-6 and IL-8 of rats in each group

组别	n	IL-6	IL-8
对照组	10	0.31±0.03	0.32±0.03
模型组	10	2.00±0.23 ^①	2.41±0.30 ^①
松果菊苷低剂量组	10	1.78±0.18 ^②	1.94±0.24 ^②
松果菊苷中剂量组	10	1.22±0.16 ^③	1.54±0.10 ^③
松果菊苷高剂量组	10	0.64±0.04 ^④	0.81±0.09 ^④

注:与对照组比较,① $P < 0.05$;与模型组比较,② $P < 0.05$;与松果菊苷低剂量组比较,③ $P < 0.05$;与松果菊苷中剂量组比较,④ $P < 0.05$ 。

2.4 大鼠血清肾功能指标比较 与对照组比较,模型组血清 BUN、Scr 水平升高($P < 0.05$);与模型组比较,松果菊苷低剂量组血清 BUN、Scr 水平降低($P < 0.05$);与松果菊苷低剂量组比较,松果菊苷中剂量组血清 BUN、Scr 水平降低($P < 0.05$);与松果菊苷中剂量组比较,松果菊苷高剂量组血清 BUN、Scr 水平降低($P < 0.05$),见表 3。

表 3 各组大鼠肾功能指标 BUN、Scr 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of renal function indexes BUN and Scr levels of rats in each group

组别	n	BUN(mmol/L)	Scr($\mu\text{mol/L}$)
对照组	10	8.43±0.67	59.56±6.23
模型组	10	58.86±6.37 ^①	166.91±17.66 ^①
松果菊苷低剂量组	10	44.06±5.41 ^②	141.80±16.89 ^②
松果菊苷中剂量组	10	37.22±4.11 ^③	115.54±10.83 ^③
松果菊苷高剂量组	10	22.03±2.39 ^④	94.39±10.64 ^④

注:与对照组比较,① $P < 0.05$;与模型组比较,② $P < 0.05$;与松果菊苷低剂量组比较,③ $P < 0.05$;与松果菊苷中剂量组比较,④ $P < 0.05$ 。

2.5 大鼠肾组织 IL-33 蛋白表达、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 比较 与对照组比较,模型组肾组织 IL-33 蛋白表达水平、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 升高($P < 0.05$);与模型组比较,松果菊苷低剂量组肾组织 IL-33 蛋白表达水平、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 降低($P < 0.05$);与松果菊苷低剂量

组比较,松果菊苷中剂量组肾组织 IL-33 蛋白表达水平、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 降低($P < 0.05$);与松果菊苷中剂量组比较,松果菊苷高剂量组肾组织 IL-33 蛋白表达水平、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 降低($P < 0.05$),见图 2、表 4。

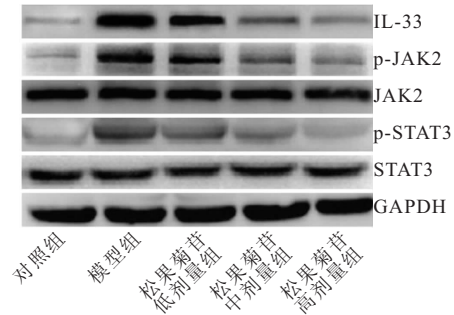


图 2 Western blot 法检测各组大鼠肾组织 IL-33、p-JAK2、JAK2、p-STAT3、STAT3 蛋白表达

Figure 2 Western blot detection of IL-33, p-JAK2, JAK2, p-STAT3 and STAT3 protein expressions in kidney tissue of rats in each group

表 4 各组大鼠肾组织 IL-33 蛋白表达、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of IL-33 protein expression, p-JAK2/JAK2, p-STAT3/STAT3 in kidney tissue of rats in each group

组别	n	IL-33	p-JAK2/JAK2	p-STAT3/STAT3
对照组	10	0.08±0.01	0.13±0.01	0.11±0.01
模型组	10	0.84±0.07 ^①	0.96±0.10 ^①	0.72±0.08 ^①
松果菊苷低剂量组	10	0.54±0.05 ^②	0.78±0.07 ^②	0.63±0.05 ^②
松果菊苷中剂量组	10	0.24±0.03 ^③	0.34±0.05 ^③	0.34±0.04 ^③
松果菊苷高剂量组	10	0.14±0.02 ^④	0.20±0.02 ^④	0.17±0.02 ^④

注:与对照组比较,① $P < 0.05$;与模型组比较,② $P < 0.05$;与松果菊苷低剂量组比较,③ $P < 0.05$;与松果菊苷中剂量组比较,④ $P < 0.05$ 。

3 讨论

脓毒症是细菌或毒素侵入血液循环引发的全身炎症反应及多脏器功能障碍疾病,可由任何部位感染引发,多见于泌尿系统疾病、脑膜炎、消化系统感染及肺炎等症,临床表现为高热、高心率、寒颤、白细胞增加及感染灶功能障碍^[8]。目前脓毒症 AKI 的发病机制尚未得到充分解释,多数学者认为是肾脏过量免疫炎症反应、血流动力学改变、细胞凋亡加剧及凝血功能障碍等多种因素联合作用的结果,其中肾脏炎症反应被认为是其重要机制之一^[9]。致病菌侵入血液后,激活机体免疫应答,大量免疫细胞吞噬病菌,释放“瀑布样”炎性因子,造成肾脏损伤,肾小管内皮细胞受损,引发微血管功能障碍及血流动力学异常,形成血栓性微血管,促进肾脏细胞凋亡^[10]。因此,减轻免疫应答及炎症反应是治疗脓毒症 AKI 的重点。

中医学根据脓毒症 AKI 症状表现,将其归为“伤寒”“温病”“关格”等症范畴,其主要病机为外感六淫、气虚体弱、毒由邪生、正气虚亏、湿浊毒蕴、脉络阻滞,以致血气失常、湿毒浸淫三焦、脾失健运、肾失封藏、五脏皆虚、进而发病,病位在于肾,故治疗应以补肾益气、祛邪强阴为主^[11]。中药肉苁蓉是我国名贵中药,被誉为“沙漠人参”,取自列当科植物肉苁蓉带鳞叶肉质茎,性温,味甘、咸,归肾经、大肠经,可补肾、祛邪气、精益气,清代名医张德裕所著《本草正义》谓,肉苁蓉主劳伤补中,养五脏,强阴,有收摄固阴之效^[12]。松果菊苷是提取自肉苁蓉的一种小分子苯乙醇苷类单体,可抑制糖尿病肾病大鼠肾间质纤维化及肾组织细胞凋亡,改善大鼠肾功能,提示其可作为肾损伤备选治疗药物^[13]。李露等^[14]研究显示松果菊苷可抑制氧化应激损伤和炎症反应,从而减轻了脓毒症小鼠的 AKI。本研究结果显示,与模型组比较,松果菊苷低、中、高剂量组外周血 Th2 构成比、血清 IL-6、IL-8、BUN、Scr 水平降低, Th1 构成比、Th1/Th2 构成比升高,提示松果菊苷可维持免疫系统动态平衡、抑制炎症反应、保护肾功能。

IL-33 属于 IL-1 家族成员,是一种细胞免疫应答反应警报素,其前体是胞核内调控因子,在机体脏器组织损伤及免疫类疾病发病过程中发挥重要作用^[15]。JAK/STAT 通路是机体免疫炎症反应的重要调控通路,酪氨酸激酶 JAK2 与底物蛋白 STAT3 是该通路主要效应蛋白^[16]。当细胞响应外界刺激后,核内 IL-33 前体被释放至细胞间隙,被蛋白酶转化为成熟 IL-33,与其受体因子 ST2 结合,激活免疫细胞,促进 IL-6、IL-8 等促炎因子释放,同时激活下游 JAK/STAT 通路, JAK2 随之磷酸化,并进一步激活 STAT3,活化后的 p-STAT3 与受体分离,结合酪氨酸残基转移至胞核,结合 DNA 启动子转录下游效应蛋白,发挥其促进免疫应答、增强炎症反应的功效^[17]。在研究脓毒症血清生物标志物的临床实验中,有学者发现 IL-33 水平与该病严重程度显著相关,且可能作为诊断和治疗脓毒症 AKI 的参考指标及干预靶点^[18]。隗世波^[19]研究表明,IL-33 基因修饰的骨髓间充质干细胞可显著改善脓毒症 AKI 大鼠的肾功能,其机制可能与 IL-33 调控相关信号通路,抑制肾脏炎症反应有关。Zhu 等^[20]认为,抑制 IL-33/STAT 轴活性可抑制炎症细胞浸润及免疫反应,减少细胞外基质蛋白产生与胶原沉积,从而抑制骨髓来源单核细胞转变为纤维细胞,减轻实验性肾间质纤维化。本研究结果显示,与对照组比较,模型组肾组织 IL-33 蛋白表达、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 升高,经松果菊苷干预后均

降低,且表现为剂量依赖,提示 IL-33/STAT 轴在脓毒症脓毒症 AKI 中异常激活,松果菊苷可能通过抑制该轴活性治疗脓毒症 AKI 大鼠。

4 结论

松果菊苷可修复脓毒症 AKI 大鼠免疫系统动态平衡,抑制炎症反应,保护肾功能,推测其作用机制可能与抑制 IL-33/STAT 轴活性有关。

【参考文献】

- [1] SUN Y B, ZHAO H, MU D L, *et al.* Dexmedetomidine inhibits astrocyte pyroptosis and subsequently protects the brain in vitro and in vivo models of sepsis[J]. *Cell Death Dis.* 2019, 10(3):167. DOI: 10.1038/s41419-019-1416-5.
- [2] ZHANG Y, WANG L, MENG L, *et al.* Sirtuin 6 overexpression relieves sepsis-induced acute kidney injury by promoting autophagy[J]. *Cell Cycle.* 2019, 18(4):425-436.
- [3] 杨惠聪, 吴阿阳, 林洁, 等. 降钙素原、D-二聚体结合快速序贯器官功能衰竭评估评分在脓毒症诊疗中的应用[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(5):498-501.
- [4] 蒋伟, 张健锋, 李山峰, 等. 血清细胞黏附分子对脓毒症急性肾损伤的预测价值研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(20):2525-2529.
- [5] 姜瑞凤, 衣少娜, 王媛媛, 等. 松果菊苷对四氯化碳诱导大鼠急性肾损伤的保护作用及机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(17):2053-2058.
- [6] 杨海荣, 周文杰, 马申懋, 等. 右美托咪定对脓毒症急性肾损伤大鼠肾组织紧密连接蛋白 ZO-1 表达的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(12):1467-1471.
- [7] 兰戴天, 何力, 李茂德, 等. 松果菊苷改善脓毒症大鼠的肝损伤和炎症反应与激活 Nrf 通路相关[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(4):428-432.
- [8] LIU J, ZHAO N, SHI G, *et al.* Geniposide ameliorated sepsis-induced acute kidney injury by activating PPAR γ [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(22):22744-22758.
- [9] LIU Z, TANG C, HE L, *et al.* The negative feedback loop of NF- κ B/miR-376b/NFKBIZ in septic acute kidney injury[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(24):e142272. DOI:10.1172/jci.insight.142272.
- [10] FERRÈ S, DENG Y, HUEN SC, *et al.* Renal tubular cell spliced X-box binding protein 1 (Xbp1s) has a unique role in sepsis-induced acute kidney injury and inflammation[J]. *Kidney Int.* 2019, 96(6):1359-1373.
- [11] 乐健伟, 樊恒, 孙敏, 等. 黄芩苷对脓毒症小鼠急性肾损伤的保护作用及机制研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(7):5.
- [12] 马晓晴, 王捷, 胡君萍, 等. 肉苁蓉苯乙醇苷对庆大霉素诱导急性肾损伤大鼠的药效学研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2020, 43(7):942-946.
- [13] 何琴, 刘帆, 王鸿利, 等. 松果菊苷对糖尿病肾病大鼠肾功能、肾组织及系膜细胞损伤的保护作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(9):1029-1036.
- [14] 李露, 徐臣年, 杜燕, 等. 松果菊苷对脓毒症小鼠急性肾损伤的保护作用及其机制[J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(4):456-462.

常规的血管危险因素可能对不同动脉段的影响权重存在差异,年龄影响中心大动脉僵硬度的权重大,而血压对外周小动脉弹性的影响权重大,临床诊治需考虑这种差异。

本研究存在的不足:研究对象是健康体检的自然人群,未对患者病史、其他影响动脉僵硬度的因素进行分析,且各组间性别分布存在差异,其结果可能存在一定的偏倚。

4 结论

AVI 和 API 可用于评估不同段动脉僵硬度的,可为动脉僵硬度的筛查提供一个新的替代指标,能对临床心脑血管病早期筛查和治疗提供帮助。

【参考文献】

[1] PAHIGIANNIS K, THOMPSON-PAUL A M, BARFIELD W, *et al.* Progress toward improved cardiovascular health in the United States[J]. *Circulation*, 2019,139(16):1957-1973.

[2] NIIRANEN T J, KALESAN B, MITCHELL G F, *et al.* Relative contributions of pulse pressure and arterial stiffness to cardiovascular disease[J]. *Hypertension*, 2019,73(3):712-717.

[3] LI Z, QIN Y, DU L, *et al.* Impact of renal transplantation on carotid intima-media thickness and pulse wave velocity[J]. *BMC Med Imaging*, 2018,18(1):23.

[4] HARADA H, IKEDA H, NISHIYAMA Y, *et al.* Increased arterial velocity pulse index is an independent factor related to skeletal muscle mass reduction and tissue damage in patients with cardiovascular disease[J]. *Hypertens Res*, 2020,43(6):534-542.

[5] 张絮洁, 苟中林, 王天琦, 等. 生物力学建模仿真在无创心血管检测技术与设备研发中的应用[J]. *生物医学工程学杂志*, 2020, 37:990-999.

[6] FENGLER K, ROMMEL K P, HOELLRIEGEL R, *et al.* Pulse wave velocity predicts response to renal denervation in isolated systolic hypertension [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(5):e005879.

[7] ARIA S, ELFARRI Y, ELVEGÅRD M, *et al.* Measuring blood pulse wave velocity with bioimpedance in different age groups[J]. *Sensors (Basel)*, 2019,19(4):850.

[8] YANG H, ZHAO J, DENG X, *et al.* Pulse wave velocity is decreased with obesity in an elderly Chinese population[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2019,21(9):1379-1385.

[9] HEFFERNAN K S, JAE S Y, LOPRINZI P D. Association between estimated pulse wave velocity and mortality in U. S. Adults[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020,75(15):1862-1864.

[10] YANG T H, KIM J U, KIM Y M, *et al.* A new blood pulsation simulator platform incorporating cardiovascular physiology for evaluating radial pulse waveform[J]. *J Healthc Eng*, 2019, 2019:4938063.

[11] MURATA N, SHIINA K, YAMASHITA J, *et al.* Increase in the arterial velocity pulse index of patients with peripheral artery disease[J]. *Pulse (Basel)*, 2018,5(1-4):154-160.

[12] HITSUMOTO T. Arterial velocity pulse index as a novel marker of atherosclerosis using pulse wave analysis on high sensitivity troponin T in hypertensive patients[J]. *Cardiol Res*, 2017, 8(2):36-43.

[13] 许文哲, 谢予晨, 陈晴晴, 等. 超重与高动脉僵硬度的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022,24(3):269-272.

[14] LIN Y, HUANG J, CHEN Y, *et al.* Intelligent segmentation of intima-media and plaque recognition in carotid artery ultrasound images[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2022,48(3):469-479.

[15] DU Y, LÜ C, DESTRADE M, *et al.* Influence of Initial residual stress on growth and pattern creation for a layered aorta[J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):8232.

[16] VANDIVER R. Effect of residual stress on peak cap stress in arteries[J]. *Math Biosci Eng*, 2014,11(5):1199-1214.

[17] SIGAEVA T, SOMMER G, HOLZAPFEL G A, *et al.* Anisotropic residual stresses in arteries[J]. *J R Soc Interface*, 2019, 16(151):20190029.

[18] WANG M, MONTICONE R E, MCGRAW K R. Proinflammation, profibrosis, and arterial aging[J]. *Aging Med (Milton)*, 2020,3(3):159-168.

[19] XIAO H, TAN I, BUTLIN M, *et al.* Arterial viscoelasticity: role in the dependency of pulse wave velocity on heart rate in conduit arteries[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017,312(6):H1185-H1194.

[20] HITSUMOTO T. Clinical significance of arterial velocity pulse index in patients with stage B heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Cardiol Res*, 2019,10(3):142-149.

(收稿日期:2022-03-27;修回日期:2022-05-07;编辑:黎仕娟)

(上接第 523 页)

[15] 郭蕾, 薛荣亮. miR-487b/IL-33/ST2 在脓毒症中的表达及意义[J]. *西部医学*, 2019, 31(6):953-957.

[16] KABIRI M, HEMMATPOUR A, ZARE F, *et al.* Paroxetine modulates immune responses by activating a JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(5):e22464.

[17] ZHANG X, WANG J, ZHU J, *et al.* Downregulation of SHANK-associated RH domain-interacting protein elevates interleukin-33 expression by stimulating the Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription signalling pathway in HaCaT cells[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2021, 46(5):880-887.

[18] 张琪, 姜利, 席修明, 等. 血清 TRAF-6, MCP-1, sTREM-1, IL-33 水平与脓毒症严重程度及与合并急性肾损伤关系的临床分析[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(23):4440-4444.

[19] 隗世波, 刘青云, 石雅娴. IL-33 修饰的 BMSCs 通过 MyD88 减轻脓毒症所致大鼠急性肾损伤的疗效观察[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(8):1450-1457.

[20] ZHU F, BAI X, HONG Q, *et al.* STAT3 inhibition partly abolishes IL-33-induced bone marrow-derived monocyte phenotypic transition into fibroblast precursor and alleviates experimental renal interstitial fibrosis[J]. *J Immunol*, 2019, 203(10):2644-2654.

(收稿日期:2021-12-22;修回日期:2023-03-31;编辑:黎仕娟)