

引用本文:张纵横,朱全智,丁蕾.核因子2相关因子2激动剂dh404对异氟醚诱导认知功能障碍大鼠脑海马组织的影响[J].安徽医药,2023,27(3):597-601.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.03.039.

◇临床医学◇



核因子2相关因子2激动剂dh404对异氟醚诱导认知功能障碍大鼠脑海马组织的影响

张纵横,朱全智,丁蕾

作者单位:青岛市黄岛区立医院麻醉科,山东 青岛 266400

摘要: **目的** 探讨核因子2相关因子2(Nrf2)激动剂激活Nrf2信号通路后对异氟醚诱导认知功能障碍大鼠脑海马组织的影响。**方法** 该研究起止时间为2018年12月至2019年8月。选择清洁级SD雄性大鼠24只,按照随机数字表法分为三组:对照组、异氟醚组、Nrf2激动剂dh404+异氟醚组(dh404组),每组8只。dh404组在吸入异氟醚前30 min腹腔注射Nrf2激动剂dh404(1.5 mg/kg),对照组和异氟醚组注射等量的生理盐水。麻醉结束后24 h后各组大鼠进行Morris水迷宫测试;测试结束后立即处死大鼠,取脑海马组织。采用免疫组织化学法检测各组大鼠脑海马组织Nrf2表达情况;采用蛋白质印迹法检测各组大鼠脑组织中血氧合酶1(HO-1)、Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)的蛋白表达;采用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测各组大鼠Nrf2、HO-1、Keap1的mRNA表达水平;采用TBA法检测丙二醛;采用WST-1法检测超氧化物歧化酶(SOD);采用分光光度法检测谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的表达水平。**结果** 与对照组相比,异氟醚组大鼠逃避潜伏期长,平台所在象限停留时间及穿越平台次数减少($P<0.05$);dh404组大鼠相关指标有所改善。dh404组大鼠脑组织Nrf2 mRNA表达水平(6.70 ± 0.98)高于对照组(1.00 ± 0.12)及异氟醚组(1.16 ± 0.15)($P<0.05$),而异氟醚组与对照组相比,Nrf2 mRNA表达水平差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组相比,异氟醚组和dh404组大鼠脑组织Keap1表达水平显著升高、丙二醛浓度显著增加而HO-1表达水平显著减少、SOD、GSH-Px活性降低($P<0.05$);与异氟醚组相比,dh404组大鼠Keap1表达水平减少、丙二醛浓度明显减少而HO-1表达水平明显升高、SOD、GSH-Px活性明显增强($P<0.05$)。**结论** 促进Nrf2信号通路激活可改善异氟醚6 h吸入导致的大鼠认知功能损害。

关键词: 认知功能障碍; 异氟醚; 核因子2相关因子2信号通路; Nrf2激动剂dh404; 大鼠, Sprague-Dawley

Effect of Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 agonist on the hippocampus of rats with isoflurane induced cognitive impairment

ZHANG Zongheng, ZHU Quanzhi, DING Lei

Author Affiliation: Department of Anesthesiology, West Coast New Area District Hospital, Qingdao, Shandong 266400, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) agonist activating Nrf2 signal pathway on the hippocampus of rats with isoflurane induced cognitive impairment. **Methods** This study starts and ends from December 2018 to August 2019. Twenty-four male SD rats of clean grade were randomly divided into three groups according to the random number table: control group, isoflurane group and Nrf2 agonist dh404 + isoflurane group (dh404 group), with 8 rats in each group. Nrf2 agonist dh404 (1.5 mg/kg) was intraperitoneally injected 30 minutes before isoflurane inhalation in the dh404 group, and the control group and the isoflurane group were injected with the same amount of normal saline. Morris water maze test was performed 24 hours after anesthesia, and rats were killed immediately after the test, and the hippocampal tissue was taken. The expression of Nrf2 in hippocampus was detected by immunohistochemistry. Protein expression of hemeoxygenase-1(HO-1) and Kelch-like epichlorohydrin-related protein 1 (Keap1) in brain tissues of rats in each group were detected by Western Blot. The mRNA expression of Nrf2, HO-1 and Keap1 were detected by qRT-PCR. Malondialdehyde (MDA) was detected by TBA, superoxide dismutase (SOD) by WST-1 and glutathione peroxidase (GSH-Px) by spectrophotometry. **Results** Compared with the control group, the escape latency of rats in isoflurane group was longer, the residence time of platform quadrant and the number of times of crossing platform were reduced, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Related indexes of rats in dh404 group were improved. The mRNA expression level of Nrf2 in brain tissue in the dh404 group (6.70 ± 0.98) was higher than that in the control group (1.00 ± 0.12) and the isoflurane group (1.16 ± 0.15), the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the control group, the expression levels of Keap1 and MDA in brain tissue of rats in isoflurane group and dh404 group increased significantly, while the expression level of HO-1 decreased significantly, and the activities of SOD and GSH-Px decreased significantly ($P<0.05$). Compared with the isoflurane group, the expression levels of Keap1

and MDA in dh404 group decreased significantly, the expression levels of HO-1 increased significantly, and the activities of SOD and GSH-Px increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** Promoting the activation of Nrf2 signaling pathway can improve the cognitive impairment caused by isoflurane cognitive inhalation for 6h in rats.

Key words: Cognitive impairment; Isoflurane; Nrf2 signaling pathway; The NRF2 activator DH404; Rats, Sprague-Dawley

术后认知功能障碍(POCD)是病人手术麻醉后出现的一种中枢神经系统并发症,主要临床表现为病人术后出现学习、记忆、判断力、注意力等下降^[1]。研究发现异氟醚麻醉可致术后认知功能障碍,可能与异氟醚加剧氧化应激反应,增加脑内海马神经元凋亡有关^[2]。核因子2相关因子2(Nrf2)是一种转录因子,氧化应激时能结合抗氧化反应元件启动氧化应激相关基因的转录^[3]。Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)是Nrf2负调控因子,具有重要的抗氧化应激调控机制^[4]。血红素加氧酶1(HO-1)作为一种应激蛋白,在应激和疾病条件下具有抗炎、抗组织损伤、抗氧化及保护细胞黏膜等积极作用,是Nrf2下游的抗氧化基因^[5]。本研究起止时间为2018年12月至2019年8月。本研究拟探讨Nrf2激动剂dh404改善异氟醚麻醉诱导的认知功能障碍,进一步探讨Nrf2信号通路在氟醚麻醉诱导的认知功能障碍大鼠脑组织中的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及分组 选择清洁级SD雄性大鼠24只,鼠龄8~12周,体质量范围为250~280 g,购自中国科学院昆明动物研究所,动物生产许可证号为SCXK(滇)K2016-0001,医学实验动物使用许可证号为SYXK(滇)K2017-0009。无特定病原体级动物房饲养条件:温度范围为22~26℃,相对湿度范围为40%~60%,适应性喂养3 d。本研究符合一般动物实验伦理学原则。

1.1.2 实验主要试剂 Nrf2激动剂dh404(Reata制药有限公司,批号HY-112671)、异氟醚(美国雅培制药有限公司)、Nrf2、HO-1、Keap1、 β 肌动蛋白(β -actin)PCR正反向引物(上海生工公司)、Nrf2兔单克隆抗体、HO-1兔单克隆抗体、Keap1兔单克隆抗体(均购自美国Abcam公司)、山羊抗兔二抗(购自美国LI-COR公司)、丙二醛、超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)试剂盒(均购自南京建成生物工程研究所)。

1.1.3 主要仪器 Drager Fabius型麻醉机(德国Drager公司)、Morris水迷宫(安徽淮北正华生物仪器设备有限公司)、实时荧光定量PCR仪(Bio-Rad公司)、酶标仪(Thermo公司)、石蜡切片机(上海徕卡仪器有限公司)、正置光学显微镜、成像系统(日本尼康)。

1.2 建立动物模型、分组 24只大鼠均于清洁级动物房适应性饲养1周后按照随机数字表法将24只大鼠分为三组,对照组、异氟醚组、Nrf2激动剂dh404+异氟醚组(dh404组),每组8只。dh404组在吸入异氟醚前30 min腹腔注射Nrf2激动剂dh404(1.5 mg/kg),对照组和异氟醚组注射等量的生理盐水。将各麻醉组大鼠放置于麻醉箱中,经麻醉机向箱内充入30%氧气的空气,调节挥发罐使异氟醚浓度为2%,持续时间6 h。将对照组大鼠置于含30%氧气的空气中6 h。各组在麻醉期间经腹腔注射补充葡萄糖及生理盐水,每2小时1次,0.5毫升/次。

1.3 观察指标

1.3.1 Morris水迷宫测试 麻醉前一天进行适应性训练。参照参考文献^[6],各组大鼠在麻醉结束后24 h进行Morris水迷宫测试。①定位航行实验:每天训练4次,连续5 d。将大鼠分别从不同象限面向池壁轻放入池中,限时60 s,记录大鼠从入水到爬上平台所用的时间,即逃避潜伏期。将60 s内找不到平台的大鼠逃避潜伏期记为60 s。②空间探索实验:在大鼠完成最后一次定位航行实验结束24 h后,撤去平台,任选一入水点将大鼠放入水池内,记录60 s内在原平台所在象限的探索时间及穿越平台次数。测试结束后立即处死大鼠,取脑海马组织进行后续实验。

1.3.2 采用免疫组织化学法检测脑海马组织Nrf2表达情况 将4%多聚甲醛固定脑组织,用刀片将脑组织切成2 mm厚的组织块,放入一次性蜡盒中,脱水、透明、浸蜡、包埋后,蜡块在组织切片机上连续切片,片厚4 μ m。经二甲苯脱蜡、乙醇逐步水化后高温抗原修复20 min。3%双氧水室温避光浸泡10 min。每张切片的组织上滴加50 μ L山羊血清,封闭30 min后,加50 μ L兔抗鼠Nrf2抗体孵育,4℃过夜。次日,弃去一抗后滴加二抗孵育30 min。滴加DAB显色剂,镜下观察组织颜色。之后进行苏木素复染,中性树脂封片。显微镜下观察Nrf2的蛋白表达水平。

1.3.3 采用蛋白质印迹法检测脑组织HO-1、Keap1表达水平 提取脑组织总蛋白,蛋白质定量试剂盒定量。十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)后转膜至聚偏二氟乙烯2 h,5%脱脂牛奶封闭1 h,洗涤缓冲液洗膜后加入一抗(1:1 000稀释),孵育2 h,加入二抗(1:3 000稀释),室温孵育2 h。

电化学发光显影,以 β -actin为内参,凝胶成像系统分析目的蛋白与内参条带的相对灰度值。

1.3.4 采用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测脑组织 Nrf2、HO-1、Keap1 表达水平 Trizol 法提取脑组织总 RNA 并逆转录,采用 SYBR Green I 实时荧光定量 PCR 方法检测各组脑组织 Nrf2、HO-1、Keap1 基因的表达水平。引物设计如下: Nrf2 正向 5'-CCATTCCCGAGTTACAGTGTCTT-3', 反向 5'-GATCGATGAGTAAAAATGGTAATTGC-3'; HO-1 正向 5'-AGCATGTTCCCAGGATG-3', 反向 5'-GCTCAATGTTGAGCACA-3'; Keap1 正向 5'-GG-TACGACGTGGAGACAGAG-3', 反向 5'-TAGCCTCC-GAGGACGTAGAT-3'; β -actin 正向 5'-CGCGAGTA-CAACCTTCTTGC-3', 反向 5'-CGTCATCCA TGCC-GAACTGG-3'。每个样本重复检测 3 次。基因的相对表达量按 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算。

1.3.5 分别检测脑组织 MDA、SOD、GSH-Px 的表达水平 将脑组织用冰盐水冲洗,试纸擦干后称重,按体质量体积比 1:9 加入生理盐水,研磨制成 10% 脑匀浆。4℃,5 000 r/min 离心 10 min,按照试剂盒说明书分别采用 TBA 法检测脑组织 MDA 浓度、WST-1 法检测脑组织 SOD 活性和分光光度法检测脑组织 GSH-Px 活性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,所有计量数据均呈正态分布,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠认知功能的比较 与对照组相比,异氟醚组大鼠逃避潜伏期长,平台所在象限停留时间及穿越平台次数减少($P < 0.05$);与异氟醚组相比,dh404 组大鼠逃避潜伏期缩短,平台所在象限停留时间及穿越平台次数增加($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组大鼠脑海马组织 Nrf2 表达情况 脑海马组织 CA1 区免疫组织化学结果见图 1。异氟醚组大鼠中可见少量 Nrf2 核阳性细胞,dh404 组大鼠脑组织中可见大量核阳性细胞,见图 2。qRT-PCR 结果

显示,dh404 组大鼠脑组织 Nrf2 mRNA 表达水平(6.70 ± 0.98)高于对照组(1.00 ± 0.12)及异氟醚组(1.16 ± 0.15)($F = 95.63, P < 0.001$),而异氟醚组与对照组 Nrf2 mRNA 表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 各组大鼠脑海马组织 HO-1、Keap1 表达水平 蛋白质印迹法和 qRT-PCR 结果均显示,与对照组相比,异氟醚组和 dh404 组大鼠脑组织 HO-1 蛋白和 mRNA 表达减少、Keap1 蛋白和 mRNA 表达升高($P < 0.05$);与异氟醚组相比,dh404 组大鼠 HO-1 蛋白和 mRNA 表达升高、Keap1 蛋白和 mRNA 表达减少($P < 0.05$)。见表 2,图 3。

表 2 dh404 对各组大鼠脑组织 HO-1 蛋白、Keap1 和 mRNA 表达的影响/ $\bar{x} \pm s$

组别	鼠数	HO-1 蛋白	Keap1	HO-1 mRNA	Keap1 mRNA
对照组	8	1.10±0.10	0.31±0.10	1.00±0.09	1.00±0.07
异氟醚组	8	0.30±0.10 ^①	2.02±0.12 ^①	0.31±0.06 ^①	8.80±0.77 ^①
dh404 组	8	0.51±0.11 ^{①②}	0.90±0.10 ^{①②}	0.55±0.06 ^{①②}	6.81±0.43 ^{①②}
F 值		51.84	210.27	78.36	190.05
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:HO-1 为血红素加氧酶 1,Keap1 为 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1。

①与对照组相比, $P < 0.05$ 。②与异氟醚组相比, $P < 0.05$ 。

2.4 各组大鼠脑匀浆丙二醛浓度、SOD 及 GSH-Px 活性 与对照组相比,异氟醚组和 dh404 组大鼠丙二醛浓度增加而 SOD、GSH-Px 活性降低($P < 0.05$);与异氟醚组相比,dh404 组大鼠丙二醛浓度减少而 SOD、GSH-Px 活性增强($P < 0.05$)。见表 3。

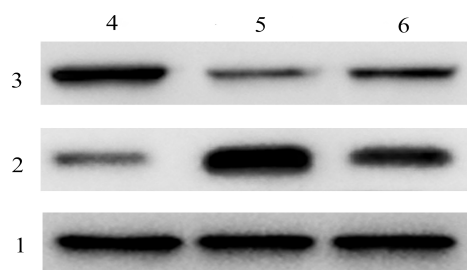
3 讨论

异氟醚是临床上最常用的吸入性麻醉药物之一。研究表明,异氟醚可诱发中枢神经毒性,导致术后认知功能减退^[7-8]。异氟醚的浓度、麻醉时间、指标检测时间的不同可导致其对新生大鼠远期认知功能的影响不同^[9]。曹高亚等^[10]研究表明持续吸入异氟醚对空间记忆能力的影响显著,而且长时间高浓度的吸入方式造成的影响时间较长;Wang 等^[11]研究发现,1.5% 异氟醚治疗 2 h 会损害啮齿动物的认知功能,包括学习记忆功能和焦虑相关行为。水

表 1 dh404 对异氟醚麻醉后各组大鼠认知功能的影响/ $\bar{x} \pm s$

组别	鼠数	异氟醚麻醉后大鼠逃避潜伏期/s					平台所在象限停留时间/s	穿越平台次数/次
		第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天		
对照组	8	48.10±4.28	39.24±3.80	32.02±3.95	22.42±2.37	15.33±3.16	49.35±2.88	5.73±1.42
异氟醚组	8	55.39±3.56 ^①	53.30±3.33 ^①	47.71±4.40 ^①	43.45±3.44 ^①	38.57±3.11 ^①	22.15±3.82 ^①	1.72±0.75 ^①
dh404 组	8	52.58±3.68 ^{①②}	45.60±3.12 ^{①②}	41.21±3.87 ^{①②}	35.48±2.72 ^{①②}	28.26±2.61 ^{①②}	34.40±2.61 ^{①②}	4.13±0.84 ^{①②}
F 值		7.30	33.77	29.81	108.72	123.01	150.16	39.06
P 值		0.004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:①与对照组相比, $P < 0.05$ 。②与异氟醚组相比, $P < 0.05$ 。



注:1—肌动蛋白(β -actin);2—Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1);3—血红素加氧酶1(HO-1);4—对照组;5—异氟醚组;6—dh404组。

图3 各组大鼠脑组织HO-1、Keap1蛋白表达水平

表3 dh404对各组大鼠脑匀浆丙二醛浓度、SOD及GSH-Px活性的影响/ $\bar{x} \pm s$

组别	鼠数	丙二醛/ (nmol/mg)	SOD/(U/mg)	GSH-Px/ (U/mg)
对照组	8	4.09±0.84	159.51±6.62	46.48±3.91
异氟醚组	8	12.24±1.89 ^①	67.78±5.12 ^①	11.83±3.00 ^①
dh404组	8	8.65±1.83 ^{①②}	112.45±6.67 ^{①②}	31.95±3.30 ^{①②}
F值		52.44	440.75	206.31
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:SOD为超氧化物歧化酶,GSH-Px为谷胱甘肽过氧化物酶。

①与对照组相比, $P<0.05$ 。②与异氟醚组相比, $P<0.05$ 。

迷宫是检测海马功能直接相关的空间学习记忆能力的经典行为学实验手段^[12]。本研究结果发现,异氟醚组大鼠逃避潜伏期与对照组比长,平台所在象限停留时间及穿越平台次数与对照组比减少。表明大鼠异氟醚麻醉后引发认知功能障碍。

Nrf2是一种细胞质蛋白,在被ROS或亲电子试剂激活后进入细胞核,识别ARE,编码下游抗氧化蛋白(Nrf2、HO-1及SOD-1)而发挥内源性抗氧化作用,Nrf2、HO-1和SOD-1及其mRNA表达水平可间接反映Nrf2信号通路激活情况^[13-14]。有研究显示,吸入1.5%异氟醚能够诱导氧化应激并影响神经和认知发育,而PKC α /Nrf2信号通路的激活具有神经保护作用^[15]。另有研究发现,高压氧预处理对异氟烷诱导小鼠术后认知功能障碍模型中的记忆缺陷具有神经保护作用,可能与通过激活Nrf2/HO-1途径介导有关^[16]。本研究结果发现,异氟醚组大鼠脑组织中可见少量Nrf2核阳性细胞,而异氟醚组和dh404组大鼠脑组织Keap1表达水平升高、HO-1表达水平减少,提示异氟醚可通过氧化应激诱导大鼠发生认知功能障碍,吸入异氟醚后,Nrf2表达水平呈应激性升高,但无法有效减轻大鼠脑组织氧化应激水平。因此,本研究观察Nrf2激动剂dh404对神经认知的保护作用。Morris水迷宫实验结果表明,dh404组大鼠相关指标均有所改善。且dh404组大鼠脑组织中可见大量核阳性细胞,Nrf2、HO-1表达

水平升高而Keap1表达水平减少。提示预给予dh404可以有效改善异氟醚麻醉所诱导大鼠空间学习能力下降,可能与Nrf2信号通路激活,从而起到脑保护作用有关。

麻醉手术过程中会增加机体氧化应激压力,对机体造成进一步损害。丙二醛能够反映细胞受氧自由基损伤的程度,而SOD活性高低反应机体抗氧化能力^[17]。GSH-Px属于体内分布较广的过氧化物分解酶,其活性高低反应了机体清除氧自由基的能力,是机体氧化应激反应的灵敏指标^[18]。SOD、GSH-Px和过氧化氢酶共同构成机体抗氧化防御系统,能直接反映机体抗氧化能力^[19]。本研究结果发现,与对照组相比,异氟醚组和dh404组大鼠丙二醛浓度增加而SOD、GSH-Px活性降低;与异氟醚组相比,dh404组大鼠丙二醛浓度减少而SOD、GSH-Px活性增强。提示dh404可起到保护异氟醚诱导认知功能障碍的大鼠,其可能的作用机制是Nrf2信号通路激活起到抗氧化作用。

综上所述,异氟醚6h吸入可诱发大鼠认知功能障碍与脑组织氧化应激水平增高有关,促进Nrf2信号通路激活可改善异氟醚6h吸入导致认知功能损害。

(本文图1,2见插图3-3)

参考文献

- [1] 唐小慧,宗曼曼,唐会,等.术后认知功能障碍老年小鼠海马内NogoA-NgR1通路的变化[J].临床麻醉学杂志,2017,33(5):478-482.
- [2] 刘楠,冯春生,朴美花,等.异氟醚对转APP基因小鼠脑内海马神经元蛋白质损伤和蛋白聚集的影响[J].吉林大学学报(医学版),2016,42(4):665-670.
- [3] 黄婷婷,郝冬琳,吴波娜,等.尿酸激活Nrf2-ARE信号通路对帕金森病小鼠的保护作用[J].安徽医药,2019,23(7):1315-1319,后插2.
- [4] 张岩,穆晓红,孙文,等.糖痹康对糖尿病大鼠坐骨神经Keap1/Nrf2信号的作用机制[J].中华中医药杂志,2016,31(5):1822-1827.
- [5] 黄攀,陆瀚文,周峥嵘,等.Keap1/Nrf2和HO-1在大鼠应激性胃溃疡中的表达[J].江苏农业科学,2016,44(12):280-282.
- [6] 方茜,高杰,李世勇,等.竹节参皂苷对异氟醚所致发育期大鼠神经毒性和认知功能的影响[J].临床麻醉学杂志,2018,34(8):795-799.
- [7] 史成梅,易端,李正迁,等.RAGE阻断剂FPS-ZM1减轻异氟醚麻醉诱发老龄大鼠认知功能障碍[J].基础医学与临床,2016,36(5):604-609.
- [8] YANG M, YU Y, LIU Q. Analgesic effects of sevoflurane and isoflurane on elderly patients with colon cancer and their influences on immunity and postoperative cognitive function[J]. Iran J Public Health, 2019, 48(3):444-450.
- [9] 孙鼎,宋琼,张伟,等.不同浓度异氟醚麻醉对新生大鼠远期认知功能的影响[J].实用药物与临床,2019,22(6):585-588.
- [10] 曹高亚,吴倍,邢珍,等.异氟醚对老年大鼠认知功能及大脑

- 颞叶 GABA 受体 1 和 NMDA 受体 2B 表达的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2017, 33(5):483-487.
- [11] WANG Z, MENG SY, CAO L, et al. Critical role of NLRP3-caspase-1 pathway in age-dependent isoflurane-induced microglial inflammatory response and cognitive impairment [J/OL]. Journal of Neuroinflammation, 2018, 15: 109-121. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1137-1>.
- [12] 李顺洪, 冯麟, 岳济民, 等. 利多卡因对异氟醚麻醉后大鼠海马组织炎症及认知功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(29):5633-5636, 5606.
- [13] QIN QY, QU C, NIU T, et al. Nrf2-mediated cardiac maladaptive remodeling and dysfunction in a setting of utophagy insufficiency [J]. Hypertension, 2016, 67(1): 107-117.
- [14] 叶繁, 周春丽, 李明强. 老年大鼠腹部手术后认知功能障碍海马中 NRF2、 γ -GCS、IL-6 和 TNF- α 的表达及黄芩醇对其的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(6):576-580.
- [15] LI B, FENG XJ, HU XY, et al. Effect of melatonin on attenuating the isoflurane-induced oxidative damage is related to PKC α /Nrf2 signaling pathway in developing rats [J]. Brain Res Bull, 2018, 143:9-18.
- [16] HU HQ, SHU MQ, XUE F, et al. Sirt1 mediates improvement of isoflurane-induced memory impairment following hyperbaric oxygen preconditioning in middle-aged mice [J]. Physiol Behav, 2018, 195:1-8.
- [17] 曹玥, 陈虎, 陈凯, 等. 乌司他丁对糖尿病脓毒症大鼠急性肾损伤的保护作用[J]. 安徽医药, 2018, 22(2):228-231.
- [18] 张从利, 邱正国. 全麻复合硬膜外麻醉对老年宫颈癌患者术中血压控制及术后血清 MCP-1、GSH-Px 水平的影响[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(12):1744-1748.
- [19] LI Y, MENG F. Effects of icarisperide II on brain tissue oxidative stress and Nrf2/HO-1 expression in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury [J/OL]. Acta Cir Bras, 2019, 34 (2) : e201900208. DOI: 10.1590/s0102-8650201900208.
- (收稿日期:2019-12-18,修回日期:2020-02-18)

引用本文:欧哲耀,林文燕,邓小彦.扶正解毒汤对脓毒症病人急性生理学和慢性健康状况评价 II 评分及血清降钙素原水平的影响[J].安徽医药,2023,27(3):601-605.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.03.040.

◇ 药物与临床 ◇



扶正解毒汤对脓毒症病人急性生理学和慢性健康状况评价 II 评分及血清降钙素原水平的影响

欧哲耀¹, 林文燕¹, 邓小彦²

作者单位:¹海南省中医院脑二科,海南 海口 570203;²海南医学院第一附属医院急诊科,海南 海口 570102

摘要: 目的 探讨扶正解毒汤灌肠联合西医综合治疗对脓毒症病人急性生理学和慢性健康状况评价 II (APACHE II) 评分及血清降钙素原水平的影响。方法 前瞻性选择 2019 年 3 月至 2021 年 5 月海南省中医院收治的 94 例脓毒症病人,并按随机数字表法划分入西医组($n=47$)、中西医结合组($n=47$)两组内。其中西医组实施常规西医综合治疗,包括早期液体复苏、使用血管活性药、抗感染、辅助通气、纠正水电解质失衡、血液净化等;中西医结合组在西医组基础上加用扶正解毒汤灌肠治疗。治疗 1 周后判定两组疗效,并比较两组治疗前、治疗 1 周后中医证候积分、APACHE II 评分、血清炎症指标(降钙素原、白介素 6)及血流动力学指标[平均动脉压(MAP)、心排血指数(CI)、血管外肺水指数(EVLWI)]。结果 中西医结合组治疗总有效率明显较西医组高($P<0.05$);治疗后两组中医证候积分、APACHE II 评分[西医组:(14.47 ± 2.16)分比(19.91 ± 3.86)分,中西医结合组:(10.50 ± 1.78)分比(20.38 ± 4.21)分]、血清降钙素原[西医组:(7.12 ± 1.45) $\mu\text{g/L}$ 比(16.25 ± 3.39) $\mu\text{g/L}$,中西医结合组:(3.21 ± 1.04) $\mu\text{g/L}$ 比(16.79 ± 3.65) $\mu\text{g/L}$]、白介素 6 水平及 EVLWI 和同组治疗前相比均明显降低(均 $P<0.05$),且中西医结合组治疗后均明显较西医组低(均 $P<0.05$);治疗后两组 MAP、CI 和同组治疗前相比均明显增高(均 $P<0.05$),且中西医结合组治疗后均明显较西医组高(均 $P<0.05$)。结论 与常规西医综合治疗相比,对脓毒症病人联合扶正解毒汤灌肠治疗的效果更佳,可有效下调病人血清降钙素原、白介素 6 等炎性因子水平,明显改善病人中医症状及血流动力学,显著降低 APACHE II 评分。

关键词: 脓毒症; 扶正解毒汤; 灌肠; 白细胞介素 6; 降钙素原; 血流动力学

Influences of Fuzheng Jiedu decoction treatment on APACHE II score and serum procalcitonin level of patients with sepsis

OU Zheyao¹, LIN Wenyan¹, DENG Xiaoyan²

Author Affiliations:¹Second Department of Brain, Hainan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou, Hainan 570203, China; ²Emergency Department of The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570102, China