

· 综述 ·

中药调控细胞凋亡抗动脉粥样硬化研究进展

任正肖, 朱庆均, 王彦芳, 李紫薇, 张颖颖*, 车萍*
(山东中医药大学, 济南 250355)

[摘要] 动脉粥样硬化(AS)是一种慢性多因素血管性疾病,是心血管疾病的重要病理基础,多发于中老年,患者死亡率较高。细胞凋亡是机体一种自发性程序性死亡,病理状态下,内皮细胞(VEC)、血管平滑肌细胞(VSMCs)和巨噬细胞凋亡是AS发生和发展的关键因素,VEC凋亡可能是促进AS病变的形成和发展的早期事件,而随后的VSMCs和巨噬细胞凋亡则加速AS不稳定斑块形成,在AS疾病晚期发挥重要作用。因此细胞凋亡可能为治疗AS疾病提供新的靶点。而越来越多的证据表明,中药能够通过调节细胞凋亡因子及凋亡相关信号通路在治疗AS中发挥重要作用。但目前从细胞凋亡探讨中药治疗AS研究缺乏系统总结。因此该文通过查阅国内外相关文献,系统总结了细胞凋亡的分子机制、重点从线粒体凋亡途径、死亡受体凋亡途径、内质网应激凋亡途径及相关细胞凋亡信号通路,探讨了细胞凋亡在AS中的作用,并对中药通过调控细胞凋亡抗AS的作用及机制进行梳理和总结,旨在为AS的治疗及新的药物研发提供一定的理论依据。

[关键词] 细胞凋亡; 血管内皮细胞; 血管平滑肌细胞; 巨噬细胞; 动脉粥样硬化; 中药

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)22-0214-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221302

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220616.0927.002.html>

[网络出版日期] 2022-06-16 13:54

Chinese Medicine Regulates Apoptosis to Treat Atherosclerosis: A Review

REN Zhengxiao, ZHU Qingjun, WANG Yanfang, LI Ziwei, ZHANG Yingying*, CHE Ping*
(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

[Abstract] Atherosclerosis (AS) is a chronic multifactorial vascular disease and a major pathological basis of cardiovascular diseases. It mainly occurs in the middle-aged and elderly and causes high mortality. Apoptosis is a form of spontaneous programmed death. Under pathological conditions, the apoptosis of vascular endothelial cells (VECs), vascular smooth muscle cells (VSMCs), and macrophages is the key factor of the occurrence and development of AS. The apoptosis of VECs may be an early event that promotes the formation and progression of AS lesions, while the subsequent apoptosis of VSMCs and macrophages accelerates the formation of AS unstable plaques and plays a key role in the late stage of AS. Therefore, apoptosis may provide a new target for the treatment of AS. Increasing evidence has demonstrated that Chinese medicine plays a positive role in the treatment of AS by regulating apoptosis factors and apoptosis-associated signaling pathways. However, the studies about the treatment of AS with Chinese medicine from apoptosis have not been systematically reviewed. Therefore, we reviewed the relevant literature and systematically summarized the molecular mechanisms of apoptosis. Specifically, we focused on mitochondrial apoptosis pathway, death receptor apoptosis pathway, endoplasmic reticulum stress apoptosis pathway and explored the role of apoptosis

[收稿日期] 2022-03-07

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81673843);国家重大新药创制科技重大专项2017ZX09301030-005

[第一作者] 任正肖, 硕士, 实验师, 从事中西医结合心血管疾病的防治研究, E-mail: 1039406043@qq.com

[通信作者] * 张颖颖, 博士, 副教授, 从事中西医结合心血管疾病的防治研究, E-mail: zyy8965@163.com;

* 车萍, 博士, 副教授, 从事中西医结合心血管疾病的防治研究, E-mail: 149156257@qq.com

in AS. Further, we reviewed the progress in the role and mechanism of Chinese medicine in regulating apoptosis against AS, aiming to provide a theoretical basis for the treatment of AS and the development of drugs.

[Keywords] apoptosis; vascular endothelial cells; vascular smooth muscle cells; macrophages; atherosclerosis; Chinese medicine

动脉粥样硬化(AS)属动脉壁慢性炎症性疾病,是最常见的心血管疾病之一。近年来研究发现AS斑块中存在着内皮细胞(VEC)、血管平滑肌细胞(VSMCs)和巨噬细胞等多种细胞的凋亡与坏死,是AS发生和发展的关键环节。中药治疗AS已在临床上得到广泛应用,而中药通过调控细胞凋亡治疗AS疾病正成为研究热点之一。因此,深入研究中中药干预细胞凋亡通路,对防治AS具有重要意义。本文从细胞凋亡的分子机制、细胞凋亡的相关调控通路入手,分析了细胞凋亡在AS中的作用,并总结了近几年来中药活性成分及其复方通过调控细胞凋亡信号通路防治AS的研究进展,旨在为以细胞凋亡相关信号通路为靶点防治AS提供理论依据。

1 细胞凋亡的分子机制

细胞凋亡是一种程序性细胞死亡,对维持内环境稳态具有重要作用^[1]。当细胞受到各种外界因素刺激时,细胞凋亡相关通路被激活,细胞开始收缩,细胞体积变小,细胞质密集,细胞器和染色质更紧密。随后发生质膜起泡,紧紧包裹着破裂的细胞核碎片,导致凋亡小体的形成。同时相关胱天蛋白酶(Caspase)被激活,促进蛋白酶级联反应,形成放大且不可逆的凋亡信号通路,导致细胞发生程序性死亡^[2]。

1.1 内源性凋亡 内源性凋亡途径,又称线粒体凋亡途径,可由营养缺乏、电离辐射和活性氧等多种因素诱导,这些因素会导致线粒体外膜透化,促使细胞色素C(CytC)从线粒体释放到细胞质,释放到胞质的CytC与凋亡蛋白酶激活因子-1(Apaf-1)结合,并促进其寡聚化,Caspase-9被激活,继而激活Caspase-3、6、7,从而导致细胞凋亡^[3-4]。上述线粒体凋亡途径的启动受B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族蛋白调节^[5]。Bcl-2家族蛋白控制线粒体的通透性调节CytC的释放,按其功能可分为促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白。前者包括Bad、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、Bak、Bid和Bim。而后者包含Bcl-2、Bcl-x、Bcl-xL和Bag等蛋白^[6]。其中是Bax/Bcl-2的蛋白表达比率是控制细胞凋亡的关键,当Bax/Bcl-2表达比率升高时,则促进细胞凋亡,反之则抑制细胞凋亡。另外促凋亡蛋白Smac/DIABLO也从线粒体释放到细

胞质中,与凋亡抑制蛋白(IAP)结合,从而解除其对Caspase-9和Caspase-3抑制作用,促进细胞凋亡^[7]。

1.2 外源性凋亡 外源性凋亡途径又称死亡受体介导的凋亡,主要通过受体与配体相互结合传递凋亡信号来介导细胞凋亡,包括死亡因子Fas与死亡受体(FasL)、肿瘤坏死因子(TNF)与肿瘤坏死因子受体(TNFR)受体、以及肿瘤坏死因子相关凋亡配体(TRAIL)与凋亡诱导受体(DR4)和(DR5)受体^[8-10]。受体通过其死亡结构域(FADD)或(TRADD),募集衔接蛋白前体Caspase-8,形成死亡诱导信号复合物(DISC)导致Caspase-8激活,产生活性Caspase-3用于最终执行各种细胞内蛋白质的蛋白水解降解^[11-12]。在Caspase-8直接激活Caspase-3/Caspase-6/Caspase-7以执行细胞凋亡。在II型细胞中,Caspase-8裂解Bid并形成一段截短Bid,截短的Bid易位到线粒体中,导致Bak寡聚化,激活线粒体凋亡途径,诱导细胞凋亡。

1.3 内质网应激凋亡 内质网应激是一种相对较新的凋亡调控途径,当机体由于各种因素发生内质网应激时,系统会通过未折叠蛋白质反应来应对内质网应激,未折叠蛋白质反应可以被3种内质网整合蛋白激活,即肌醇需求酶1(IRE1)、蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)和激活转录因子6(ATF6)^[13]。IRE1与衔接蛋白TRAF2相互作用后,会导致c-Jun氨基末端激酶(JNK)活化,活化后的JNK促使促凋亡蛋白Bad表达水平增加,从而诱导细胞凋亡^[14]。PERK则促进真核翻译起始因子(eIF2 α)的磷酸化并诱导激活转录因子4(ATF4)的转录翻译。在长期的内质网应激下,翻译后的ATF4会诱导内质网应激蛋白(CHOP)的表达^[15]。CHOP通过上调促凋亡蛋白Bax和Bak的表达,促进细胞凋亡。ATF6是一种转录因子,在内质网应激时易位到高尔基体,被高尔基体蛋白酶1(S1P)和2(S2P)切割,切割后的ATF6转移到细胞核中,间接通过调控CHOP表达诱导细胞凋亡^[16](图1)。

2 细胞凋亡调控通路

2.1 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路 PI3K/Akt信号通路广泛存在于各种血管细胞中,在细胞增殖、迁移和抗细胞凋亡等方面发

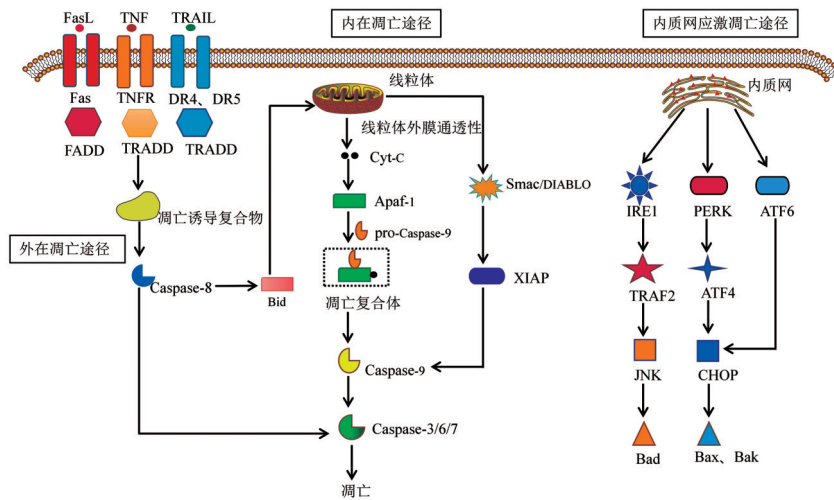


图1 细胞凋亡分子机制

Fig. 1 Molecular mechanism of apoptosis

挥重要作用^[17-18]。PI3K激活后可以导致其下游信号分子Akt结构构象化,从而使Akt中Thr308和Ser473结合位点磷酸化,磷酸化的Akt导致Caspase-9失活,从而抑制Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7产生,发挥抗细胞凋亡作用。另外活化的Akt还可以通过抑制线粒体凋亡通路发挥抗凋亡作用,可以通过上调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达以及下调Bax等促凋亡蛋白表达和CytC、和Caspase-3蛋白表达,发挥抗细胞凋亡作用^[19]。Akt还可以通过调节核转录因子- κ B(NF- κ B)活性来抑制细胞凋亡^[20]。

2.2 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路

MAPK通路在细胞增殖和凋亡的过程中发挥重要作用。经典的MAPK通路主要包括细胞外调节激酶1/2(ERK1/2)、JNK和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)3个家族。磷酸化的ERK易位到细胞核中,通过调节NF- κ B、激活蛋白-1(AP-1)和其他核转录因子促进细胞凋亡^[21]。JNK通过两种不同的方式调节细胞凋亡,一方面它促进c-Jun和激活转录因子-2(ATF-2)的磷酸化导致AP-1和Fas/FasL的表达信号通路相关蛋白激活。FasL与Fas的结合诱导Caspase-8活化,活性后Caspase-8可以原型激活下游效应器Caspase-3以触发细胞凋亡。另一方面,JNK介导抗凋亡蛋白Bcl-2/Bcl-xL磷酸化改变线粒体膜电位,导致CytC的释放,激活Caspase-9和进一步的Caspase-3以诱导细胞凋亡^[22]。p38 MAPK可以导致下游蛋白p53活化,从而激活Caspase-3,促进细胞凋亡^[23]。

2.3 其他 此外NAD-依赖性去乙酰化酶Sirtuin1(SIRT1)和Notch等信号通路在细胞凋亡中也发挥

重要作用,通过内源性和外源性细胞凋亡途径,调控细胞凋亡^[24-25]。

3 细胞凋亡与AS

3.1 VEC凋亡与AS 血管内皮细胞排列在整个血管网络中,是机体抵御外界各种因素侵袭的第一道防线,在血管调节中起重要作用,被认为是AS疾病启动和发展的关键参与者^[26]。血管内皮细胞通过抗血小板聚集、抗凝、抗炎和调节血管生成以维持血管稳态^[27]。血管内皮细胞过度凋亡会导致内皮细胞完整性破坏,脂质沉积,从而导致细胞黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的释放,促使单核细胞黏附到内皮细胞上,这些单核细胞进入内膜后转化为巨噬细胞,巨噬细胞摄取低密度脂蛋白(ox-LDL)并转化成泡沫细胞,从而促进AS疾病的发展^[28]。此外,内皮细胞过度凋亡促进了AS不稳定斑块形成和血小板聚集,从而导致AS斑块破裂和血栓形成^[29]。大量的研究已经证实内皮细胞凋亡与AS疾病密切相关。相比对照组小鼠,在高脂饮食喂养的AS小鼠模型的主动脉中检测到内皮细胞凋亡数量增加^[30]。AS疾病的缺血表现主要与表面侵蚀斑块或纤维帽斑块破裂导致血栓形成有关。有研究发现血管细胞凋亡评分与血栓评分呈线性相关,表明内皮细胞凋亡可能是血栓形成的独立危险因素,内皮细胞凋亡的增加与血栓侵蚀斑块的形成有关,从而促进AS疾病的发生和发展^[31]。当前证据表明内皮功能障碍常发生在AS疾病的早期并有助于AS的形成、进展和斑块形成。因此,有效抑制血管内皮细胞凋亡对AS疾病的治疗具有重要的临床意义。

3.2 VSMCs凋亡与AS VSMCs凋亡是AS的主要调节因素之一,通过引起斑块不稳定和破裂来加速AS疾病的进展^[32]。VSMCs的凋亡在AS斑块形成过程中发挥重要作用,且贯穿整个AS疾病形成的全过程,尤其在AS晚期斑块形成中发挥关键作用。AS晚期的主要病理变化是坏死核心和纤维帽的形成,晚期VSMCs凋亡会导致纤维帽逐渐变小和变薄,从而加速不稳定斑块形成^[33]。VSMCs凋亡的同时还伴随着负性血管重构。此外,VSMCs凋亡诱导钙化和引起炎症反应^[34]。过度凋亡的VSMCs细胞如果不能被及时清除,则会大量聚集在血管壁周围,引发继发性坏死并释放大量炎症细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β),加重炎症反应和导致坏死核心区域不断扩大,从而促进AS疾病进展^[35]。在AS疾病发病初期,VSMCs过度增殖,细胞凋亡率下降,会导致血管细胞数量增多,血管内膜增厚,血管壁细胞数量不断累积从而导致血管管腔狭窄。因此在AS早期,VSMCs细胞凋亡是一种有益的机体保护机制^[36]。临床上在疾病早期多采取诱导VSMCs细胞凋亡的方式来防止疾病的进一步恶化。而在AS疾病进展晚期,过度的VSMCs细胞凋亡,则导致了斑块的不稳定性和破裂,导致血栓形成,因此常采用抗VSMCs细胞凋亡的治疗,对于治疗AS疾病具有重要的临床意义。

3.3 巨噬细胞凋亡与AS 巨噬细胞凋亡贯穿于AS的各个发展阶段,在AS病变的各个阶段发挥作用不同。在早期AS病变中,巨噬细胞凋亡抑制疾病发展,对AS治疗具有促进作用。例如,Bax缺乏可减少巨噬细胞凋亡,并促进LDL受体基因敲除小鼠的早期AS病变^[37]。凋亡抑制因子AIM促进了AS病变中巨噬细胞的存活,而缺乏AIM抑制因子促进LDL受体基因敲除小鼠巨噬细胞凋亡,从而抑制早期AS病变发展^[38]。但在晚期AS中,巨噬细胞凋亡是促进AS斑块形成的关键因素。由于生物体清除凋亡细胞的能力减弱,巨噬细胞凋亡会导致碎片积累和继发性坏死。坏死核心区域释放金属蛋白酶从而降解细胞外基质,促进VSMCs凋亡,导致纤维帽变薄,增加AS斑块的不稳定性^[39]。

4 中药成分及复方调控VEC凋亡抗AS

4.1 中药成分调控VEC凋亡抗AS

4.1.1 二氢杨梅素 二氢杨梅素是一种从藤茶中提取的黄酮类化合物,具有抗炎、抗肿瘤和抗AS等多种药理作用^[40-42]。近年来研究发现二氢杨梅素可以通过抑制VEC凋亡来预防和治疗AS。LUO等^[43]

发现二氢杨梅素可以通过调控线粒体凋亡途径来抑制ox-LDL诱导的VEC凋亡。为了进一步探究其具体机制,深入研究发现,二氢杨梅素可能通过上调Akt通路导致核因子E₂相关因子2(Nrf2)/血红素加氧酶-1(HO-1)通路激活,抑制线粒体凋亡,防止内皮细胞免受ox-LDL诱导的损伤,成为治疗AS药物的潜力。另外,还有研究发现二氢杨梅素可以通过PI3K/Akt/叉头框蛋白O3a(FoxO3a)途径抑制VEC凋亡,从而达到治疗AS的目的^[44]。FoxO3a是PI3K/Akt通路的下游靶点,主要受Akt调控。在血管生长因子存在的情况下,Akt被磷酸化并反过来磷酸化FoxO3a,随后FoxO3a从细胞核被转运到细胞质中,FoxO3a下调Bax促凋亡蛋白的表达,发挥抗凋亡作用^[45]。

4.1.2 灯盏花素 氧化应激诱导的内皮细胞氧化损伤是内皮功能障碍的重要原因,在AS和其他血管疾病的发生发展中起重要作用^[46]。受损的组织和细胞会产生活性氧(ROS),随后触发多个信号通路的激活并促进细胞凋亡^[47]。灯盏花素是一种草本植物提取的黄酮类化合物,具有抑制ROS的产生和抗细胞凋亡作用,可通过激活PI3K/Akt信号通路显著降低Bim、Caspase-3、载脂蛋白-1(APO-1)、Fas和Bax蛋白表达水平,使抗凋亡蛋白Bcl-2蛋白表达水平明显升高,提示其可通过调控PI3K/Akt信号通路抑制VEC损伤和凋亡,发挥抗AS作用^[48]。

4.1.3 王不留行黄酮苷 王不留行黄酮苷是一种天然黄酮类化合物,对心血管疾病具有强大的保护作用。有研究发现,王不留行黄酮苷可能通过下调ROS/p38 MAPK信号通路来抑制VEC凋亡,成为治疗AS的候选药物^[49]。为了进一步阐明王不留行黄酮苷治疗AS的具体机制,采用载脂蛋白E敲除(ApoE^{-/-})小鼠建立高糖诱导的AS模型,以王不留行黄酮苷进行干预,结果发现药物处理组动脉斑块面积明显减少,纤维化程度降低,ROS水平减少;蛋白印迹显示,Caspase-3及促凋亡蛋白Bcl-2的表达水平降低、p38 MAPK磷酸化水平降低,相反抗凋亡蛋白Bcl-2的表达水平升高^[50]。上述结果进一步证实了王不留行黄酮苷可通过抑制ROS/p38 MAPK信号通路激活,抑制VEC凋亡,进而发挥治疗AS目的。

4.1.4 柚皮苷 柚皮苷是柑橘类水果中提取的黄烷酮糖苷类化合物,对AS疾病具有潜在保护作用。柚皮苷显著降低了ox-LDL诱导的损伤人脐静脉VEC中Caspase-3、Caspase-7、Caspase-9、Bak和Bax

蛋白表达水平,相反 Bcl-x1、Bcl-2 蛋白表达水平升高, JNK、ERK 和 p38 MAPK 的磷酸化水平降低,说明其作用机制可能是通过调控 MAPK 信号通路抑制 VEC 凋亡,抑制 AS 的进展^[51]。

4.1.5 表没食子儿茶素没食子酸酯 长期以来,高同型半胱氨酸血症一直视为心血管疾病的危险因素。NADPH 氧化酶磷酸化被认为是同型半胱氨酸诱导的 ROS 生成,导致内皮功能障碍的主要来源之一。故此上调 SIRT1/腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)轴被认为是一种有效的抑制氧化损伤所致内皮功能障碍的策略^[52]。表没食子儿茶素没食子酸酯,其是一种来源于茶叶中的儿茶素,作为抗氧化剂在抗 AS 发挥极其重要作用。表没食子儿茶素没食子酸酯有效地阻止了同型半胱氨酸诱导的还原型辅酶 II (NADPH)氧化酶激活、ROS 生成和线粒体介导的促凋亡,显著增加了 SIRT1 和 AMPK 的活性。相关研究表明,表没食子儿茶素没食子酸酯可通过增强 SIRT1/AMPK 信号通路,抑制同型半胱氨酸诱导的 VEC 凋亡^[53]。

4.1.6 萝卜硫素 萝卜硫素是一种从西兰花、抱子甘蓝和羽衣甘蓝等十字花科植物中提取的植物化学抗氧化剂^[54]。萝卜硫素通过激活抗氧化反应元件 ARE 通路,发挥抗氧化功能^[55]。萝卜硫素可能通过上调 Nrf2 表达来诱导 miR-34a/SIRT1 轴的变化,进而保护人脐静脉 VEC 免受氧化应激损伤,抑制细胞凋亡^[56]。

4.2 中药复方调控 VEC 凋亡抗 AS

4.2.1 三黄泻心汤 三黄泻心汤由大黄、黄连和黄芩组成,它可以促使 ox-LDL 诱导的 VEC 分泌超氧化物歧化酶(SOD)和 ROS 减少,抑制 Bax、Caspase-9 和 Caspase-3 的表达,而增加 Bcl-2 的表达,提示三黄泻心汤活血化瘀优势方可减轻 ox-LDL 诱导损伤的 VEC 凋亡发挥抗 AS 作用^[57]。

4.2.2 六味地黄丸 六味地黄丸是一种经典中药方剂,由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓 6 味中药组成。在高脂饮食干预的绝经 AS 小鼠模型中,六味地黄可防止斑块形成并降低血浆脂质和同型半胱氨酸表达水平,同时上调 G 蛋白耦联受体 30(GPR30)及 Bcl-2 蛋白表达, Bax 蛋白表达水平降低,减少了 VEC 细胞内 ROS 的产生。六味地黄丸治疗可以显著减少绝经期 AS 动物模型中的斑块形成,其机制可能与调节 GPR30 抑制 VEC 凋亡有关^[58]。因此,六味地黄丸可潜在地用于预防绝经期妇女的 AS 相关血管疾病。

5 中药成分及其复方调控 VSMCs 凋亡抗 AS

5.1 中药成分调控 VSMCs 凋亡抗 AS

5.1.1 小檗碱 小檗碱为传统的中草药植物黄连的提取物,在抑制 AS、改善血压和抗高血糖等方面发挥重要作用^[59-61]。小檗碱可抑制 p38 和 p53 磷酸化,增加 Bcl-xL 并降低 Bax 水平,降低 CytC 释放到细胞质中,减少 Caspase-9/3 水平和活性,从而抑制细胞凋亡^[62]。在深入机制研究方面,WANG 等^[63]发现小檗碱可通过靶向调控蛋白二硫键异构酶(PDI)/MAPK/ERS 通路抑制 VSMCs 凋亡而发挥治疗 AS 的功效。

5.1.2 阿魏酸 阿魏酸是一种从川芎中提取的主要酚酸,具有强烈的抗氧化功能,可抑制 VSMCs 凋亡,而发挥心血管保护作用,故此具有抗 AS 活性^[64]。有研究发现阿魏酸预处理可以减弱 ROS 诱导 MAPK 通路激活,导致 ERK1/2、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38 MAPK 蛋白表达水平降低,从而减少 VSMCs 细胞凋亡^[65]。该研究说明阿魏酸可作为抗氧化剂,通过调控 MAPK 相关通路来抑制 VSMCs 细胞凋亡,发挥抗 AS 功能。

5.1.3 丹皮酚 丹皮酚可以通过调节自噬相关通路来抑制 VSMCs 凋亡,从而发挥抗 AS 疾病作用。丹皮酚可以增加自噬体的数量,同时减少 ox-LDL 损伤的 VSMCs 中凋亡小体的数量。此外,与 ox-LDL 组比较,丹皮酚明显诱导 VSMCs 自噬,并可显著抑制 VSMCs 凋亡。PI3K/Bec1n-1 的激活导致细胞自噬信号通路上调从而抑制平滑肌细胞凋亡^[66]。上述研究均显示,丹皮酚抗 AS 作用与其抑制细胞凋亡有关。

5.2 中药复方调控 VSMCs 凋亡抗 AS

5.2.1 温肾化痰方 温肾化痰方是由仙茅、淫羊藿、石菖蒲、瓜蒌皮等组成的复方制剂。温肾化痰方可降低细胞内胆固醇含量,下调 Caspase-3、Caspase-9、Bax 等蛋白表达水平,上调 Bcl-2 表达,从而有效减轻 ox-LDL 诱导的大鼠主动脉 VSMCs 凋亡,减轻动脉血管重构,同时减少泡沫细胞形成,从而延缓 AS 进展^[67]。

5.2.2 复方三七颗粒 复方三七颗粒由三七、山楂、丹参、首乌等组成,复方三七颗粒能够改善血脂代谢水平,通过上调 Bcl-2 蛋白表达,下调 Bax 蛋白,抑制 VSMCs 凋亡从而抗 AS^[68]。

6 中药调控巨噬细胞凋亡抗 AS

6.1 中药成分调控巨噬细胞凋亡抗 AS

6.1.1 异鼠李素 异鼠李素是一种从中草药沙棘

中提取的类黄酮化合物,通过降低 ROS 表达水平、抑制 Caspase-3 活化,恢复线粒体膜电位,减少末端脱氧核苷酸转移酶的数量,对 ox-LDL 诱导的巨噬细胞凋亡具有显著的抑制作用,异鼠李素通过激活 PI3K/Akt 通路抑制 ApoE^{-/-}小鼠 AS 斑块的发展^[69]。

6.1.2 黄芩苷 黄芩苷是从黄芩的干燥根中提取的一种黄酮类化合物,是黄芩的主要成分之一,具有抗 AS 作用。有研究发现黄芩苷可能通过激活 p38 MARK 信号通路促进 AS 早期斑块中巨噬细胞凋亡,降低病变面积从而拮抗早期 AS 斑块的病理进程^[70]。

6.1.3 淫羊藿苷 淫羊藿苷是从中药淫羊藿中提取的黄酮类化合物,可以提高巨噬细胞活性并减少细胞凋亡,抑制相关炎症因子的释放,激活细胞内源性凋亡途径和下调 NF-κB 活性抑制凋亡蛋白的表达^[71]。

6.2 中药复方调控巨噬细胞凋亡抗 AS

6.2.1 通心络 通心络是由 12 种中药制成的,广泛用于治疗 AS、冠心病、心绞痛、心肌梗塞和中风等疾病。通心络通过促进巨噬细胞自噬而抑制细胞凋亡,可以稳定 AS 斑块。主要机制包括增加 Beclin-1 表达和促进 Bcl-2-Beclin-1 复合物解离,增强巨噬细胞自噬从而抑制细胞凋亡达到抗 AS 的目的^[72]。

6.2.2 丹萎方 丹萎方是由瓜蒌-泻白-半夏汤改良而来,用于治疗 AS 已有 2 000 多年历史。在小鼠巨噬细胞 RAW 264.7 细胞的 ox-LDL 诱导的泡沫细胞模型中,丹萎方可以减少 ox-LDL 的摄取和脂质沉积,阻断 NF-κB p65 的磷酸化,抑制 Bax 蛋白表达和增强 Bcl-2 的表达,抑制巨噬细胞凋亡。总之,丹萎处方通过调控 Toll 样受体 4(TLR4)/NF-κB 信号通路有效地减弱了巨噬细胞泡沫细胞的形成^[73]。

中药成分及其复方治疗 AS 作用细胞及细胞凋亡信号通路总结见表 1。

表 1 中药成分及其复方治疗 AS 作用细胞及细胞凋亡信号通路

Table 1 Treatment of AS-acting cells and apoptosis signaling pathway with traditional Chinese medicine ingredients

中药	作用细胞	信号通路
二氢杨梅素	VEC	激活 PI3K/Akt/FoxO3a 通路抑制细胞凋亡
灯盏花素	VEC	激活 PI3K/Akt, 下调 Bim、Caspase-3、APO-1、Fas 和 Bax, 上调 Bcl-2 抑制细胞凋亡
王不留行黄酮苷	VEC	下调 ROS/p38 MAPK 信号, 抑制细胞凋亡
柚皮苷	VEC	抑制 JNK、ERK 和 p38 MAPK 的磷酸化, 抑制细胞凋亡
表没食子儿茶素没食子酸酯	VEC	激活 SIRT1/AMPK 通路, 抑制细胞凋亡
萝卜硫素	VEC	激活 miR-34a/SIRT1 通路, 抑制细胞凋亡
三黄泻心汤	VEC	抑制 Bax、Caspase-9 和 Caspase-3 的表达, 增加 Bcl-2 的表达, 抑制细胞凋亡
六味地黄丸	VEC	调节 GPR30 抑制细胞凋亡
小檗碱	VSMCs	下调 PDI/MAPK/ERS 通路, 抑制细胞凋亡
阿魏酸	VSMCs	抑制 MAPK 通路激活, 导致 ERK1/2、JNK 和 p38 MAPK 蛋白表达水平降低, 抑制细胞凋亡
丹皮酚	VSMCs	PI3K/Beclin-1 通路激活, 增强自噬抑制细胞凋亡
温肾化痰方	VSMCs	下调 Caspase-3、Caspase-9、Bax 等蛋白表达水平, 上调 Bcl-2 表达, 通过线粒体凋亡途径抑制细胞凋亡
复方三七颗粒	VSMCs	通过上调 Bcl-2 蛋白表达, 下调 Bax 蛋白抑制细胞凋亡
异鼠李素	巨噬细胞	激活 PI3K/Akt 信号通路, 抑制细胞凋亡
黄芩苷	巨噬细胞	激活 p38 MARK 信号通路, 促进细胞凋亡
淫羊藿苷	巨噬细胞	下调 NF-κB 因子, 抑制细胞凋亡
通心络	巨噬细胞	括增加 Beclin-1 表达和促进 Bcl-2-Beclin-1 复合物解离, 增强巨噬细胞自噬从而抑制细胞凋亡
丹萎方	巨噬细胞	通过 TLR4/NF-κB 信号通路抑制细胞凋亡

7 结语

细胞凋亡是 AS 疾病发生和发展的重要危险因素, 是 AS 发病的主要机制之一, 也是治疗 AS 的关

键环节。中药成分可通过多种信号通路作用于 VEC 和 VSMCs, 促进细胞凋亡来干预 AS 进展, 且不良反应小, 具有一定优势。然而, 当前中药成分

通过调控细胞凋亡治疗AS疾病相关研究多以动物实验为主,临床研究较少,尚待深入开展。如能深入阐明相关中药成分的作用机制,深入临床开展研究,必将为中药治疗AS疾病提供更坚实的理论依据,为开发新型治疗AS中药提供前期基础。

[参考文献]

[1] KACZANOWSKI S. Apoptosis: Its origin, history, maintenance and the medical implications for cancer and aging[J]. Phys Biol, 2016, 13(3):031001.

[2] SLEE E A, ADRAIN C, MARTIN S J. Executioner Caspase-3, -6, and -7 perform distinct, non-redundant roles during the demolition phase of apoptosis[J]. J Biol Chem, 2001, 276(10):7320-7326.

[3] SINGH R, LETAI A, SAROSIEK K. Regulation of apoptosis in health and disease: The balancing act of BCL-2 family proteins[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(3):175-193.

[4] SHAKERI R, KHEIROLLAHI A, DAVOODI J. Apaf-1: Regulation and function in cell death[J]. Biochimie, 2017, 135:111-125.

[5] PEÑA-BLANCO A, GARCÍA-SÁEZ A J. Bax, Bak and beyond - mitochondrial performance in apoptosis[J]. FEBS J, 2018, 285(3):416-431.

[6] BANJARA S, SURAWEEERA C D, HINDS M G, et al. The Bcl-2 family: Ancient origins, conserved structures, and divergent mechanisms[J]. Biomolecules, 2020, 10(1):128.

[7] ABBAS R, LARISCH S. Targeting XIAP for promoting cancer cell death-the story of ARTS and SMAC[J]. Cells, 2020, 9(3):663.

[8] GOLDAR S, KHANIANI M S, DERAKHSHAN S M, et al. Molecular mechanisms of apoptosis and roles in cancer development and treatment[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(6):2129-2144.

[9] LIU H, SU D, ZHANG J, et al. Improvement of pharmacokinetic profile of TRAIL via trimer-tag enhances its antitumor activity *in vivo* [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):8953.

[10] SHLYAKHTINA Y, PAVET V, GRONEMEYER H. Dual role of DR5 in death and survival signaling leads to TRAIL resistance in cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(8):e3025.

[11] CAVALCANTE G C, SCHAAN A P, CABRAL G F, et al. A Cell's fate: An overview of the molecular biology and genetics of apoptosis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(17):4133.

[12] DEL RE D P, AMGALAN D, LINKERMANN A, et

al. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease[J]. Physiol Rev, 2019, 99(4):1765-1817.

[13] GROENENDYK J, SREENIVASAIAH P K, KIM D H, et al. Biology of endoplasmic reticulum stress in the heart[J]. Circ Res, 2010, 107(10):1185-1197.

[14] LI B, YI P, ZHANG B, et al. Differences in endoplasmic reticulum stress signalling kinetics determine cell survival outcome through activation of MKP-1[J]. Cell Signal, 2011, 23(1):35-45.

[15] YANG Y, LIU L, NAIK I, et al. Transcription factor C/EBP homologous protein in health and diseases[J]. Front Immunol, 2017, 8:1612.

[16] SONG S, TAN J, MIAO Y, et al. Crosstalk of autophagy and apoptosis: Involvement of the dual role of autophagy under ER stress[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(11):2977-2984.

[17] ZHU S, ZHOU J, SUN X, et al. ROS accumulation contributes to abamectin-induced apoptosis and autophagy via the inactivation of PI3K/Akt/mTOR pathway in TM3 Leydig cells[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2020, 34(8):e22505.

[18] YANG C, LUO L, BAI X, et al. Highly-expressed microRNA-21 in adipose derived stem cell exosomes can enhance the migration and proliferation of the HaCaT cells by increasing the MMP-9 expression through the PI3K/Akt pathway[J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 681:108259.

[19] 段晋宁, 向常清, 钱爱红, 等. 珠子参皂苷通过激活 PI3K/Akt 通路对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(7):750-758.

[20] LV H, LI J, CHE Y Q. CXCL8 gene silencing promotes neuroglial cells activation while inhibiting neuroinflammation through the PI3K/Akt/NF- κ B-signaling pathway in mice with ischemic stroke[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5):7341-7355.

[21] SUN Y, LIU W Z, LIU T, et al. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2015, 35(6):600-604.

[22] SUI X, KONG N, YE L, et al. p38 and JNK MAPK pathways control the balance of apoptosis and autophagy in response to chemotherapeutic agents[J]. Cancer Lett, 2014, 344(2):174-179.

[23] TANG Y, LIU J, YAN Y, et al. 1,25-dihydroxyvitamin-D3 promotes neutrophil apoptosis in periodontitis with type 2 diabetes mellitus patients via the p38/MAPK

- pathway [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(52): e13903.
- [24] 崔普泽, 胡彦建, 贺旺, 等. Notch信号通路与肝癌细胞凋亡关系的研究进展[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2021, 33(9): 573-576, 封3.
- [25] ZHANG W X, HE B M, WU Y, et al. Melatonin protects against sepsis-induced cardiac dysfunction by regulating apoptosis and autophagy via activation of SIRT1 in mice [J]. *Life Sci*, 2019, 217: 8-15.
- [26] HUYNH D, HEO K S. Therapeutic targets for endothelial dysfunction in vascular diseases [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(10): 848-861.
- [27] KRÜGER-GENGE A, BLOCKI A, FRANKE R P, et al. Vascular endothelial cell biology: An update [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4411.
- [28] SHIOTSUGU S, OKINAGA T, HABU M, et al. The biological effects of interleukin-17A on adhesion molecules expression and foam cell formation in atherosclerotic lesions [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39(11): 694-702.
- [29] PAONE S, BAXTER A A, HULETT M D, et al. Endothelial cell apoptosis and the role of endothelial cell-derived extracellular vesicles in the progression of atherosclerosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(6): 1093-1106.
- [30] KIM S M, HUH J W, KIM E Y, et al. Endothelial dysfunction induces atherosclerosis: Increased aggrecan expression promotes apoptosis in vascular smooth muscle cells [J]. *BMB Rep*, 2019, 52(2): 145-150.
- [31] XU F, SUN Y, CHEN Y, et al. Endothelial cell apoptosis is responsible for the formation of coronary thrombotic atherosclerotic plaques [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2009, 218(1): 25-33.
- [32] LIU Y, CUI X, WANG C, et al. LncRNA HCG11 regulates proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cell through targeting miR-144-3p/FOXF1 axis in atherosclerosis [J]. *Biol Res*, 2020, 53(1): 44.
- [33] BENNETT M R, SINHA S, OWENS G K. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 692-702.
- [34] DONG Y, CHEN H, GAO J, et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 136: 27-41.
- [35] GROOTAERT M, MOULIS M, ROTH L, et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 622-634.
- [36] 杨思琪, 王健, 童兰, 等. 血管平滑肌细胞凋亡对动脉粥样硬化作用的研究进展 [J]. *中南大学学报: 医学版*, 2021, 46(8): 872-876.
- [37] LIU J, THEWKE D P, SU Y R, et al. Reduced macrophage apoptosis is associated with accelerated atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-null mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(1): 174-179.
- [38] ARAI S, SHELTON J M, CHEN M, et al. A role for the apoptosis inhibitory factor AIM/Spalpha/Api6 in atherosclerosis development [J]. *Cell Metab*, 2005, 1(3): 201-213.
- [39] GONZALEZ L, TRIGATTI B L. Macrophage apoptosis and necrotic core development in atherosclerosis: A rapidly advancing field with clinical relevance to imaging and therapy [J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(3): 303-312.
- [40] LIN Y, FAN J, RUAN L, et al. Semi-preparative separation of dihydromyricetin enantiomers by supercritical fluid chromatography and determination of anti-inflammatory activities [J]. *J Chromatogr A*, 2019, 1606: 460386.
- [41] YE L, YIN G, JIANG M, et al. Dihydromyricetin exhibits antitumor activity in nasopharyngeal cancer cell through antagonizing Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Integr Cancer Ther*, 2021, doi: 10.1177/1534735421991217.
- [42] YANG D, YANG Z, CHEN L, et al. Dihydromyricetin increases endothelial nitric oxide production and inhibits atherosclerosis through microRNA-21 in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(10): 5911-5925.
- [43] LUO Y, LU S, DONG X, et al. Dihydromyricetin protects human umbilical vein endothelial cells from injury through ERK and Akt mediated Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(8): 1013-1024.
- [44] ZHANG X, WANG L, PENG L, et al. Dihydromyricetin protects HUVECs of oxidative damage induced by sodium nitroprusside through activating PI3K/Akt/FoxO3a signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(7): 4829-4838.
- [45] HUANG C, GU H, ZHANG W, et al. Testosterone-down-regulated Akt pathway during cardiac ischemia/reperfusion: A mechanism involving Bad, Bcl-2 and FoxO3a [J]. *J Surg Res*, 2010, 164(1): e1-e11.

- [46] TEICHWEYDE N, KASPERIDUS L, CAROTTA S, et al. HOXB4 promotes hemogenic endothelium formation without perturbing endothelial cell development [J]. *Stem Cell Reports*, 2018, 10 (3) : 875-889.
- [47] DHUPAL M, OH J M, TRIPATHY D R, et al. Immunotoxicity of titanium dioxide nanoparticles via simultaneous induction of apoptosis and multiple Toll-like receptors signaling through ROS-dependent SAPK/JNK and p38 MAPK activation [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 6735-6750.
- [48] FU Y, SUN S, SUN H, et al. Scutellarin exerts protective effects against atherosclerosis in rats by regulating the Hippo-FoxO3A and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18131-18145.
- [49] GONG L, LEI Y, LIU Y, et al. Vaccarin prevents ox-LDL-induced HUVEC EndMT, inflammation and apoptosis by suppressing ROS/p38 MAPK signaling [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(4): 2140-2154.
- [50] 马欣雨,徐非,龚蕾蕾,等. 王不留行黄酮苷对小鼠动脉粥样硬化的作用及机制[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(11): 1518-1523.
- [51] ZHAO H, LIU M, LIU H, et al. Naringin protects endothelial cells from apoptosis and inflammation by regulating the Hippo-YAP Pathway [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(3): BSR20193431.
- [52] LUO Y, LU S, AI Q, et al. SIRT1/AMPK and Akt/eNOS signaling pathways are involved in endothelial protection of total aralosides of *Aralia elata* (Miq) Seem against high-fat diet-induced atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(3): 768-778.
- [53] PAI P Y, CHOU W C, CHAN S H, et al. Epigallocatechin gallate reduces homocysteine-caused oxidative damages through modulation SIRT1/AMPK pathway in endothelial cells [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(1): 113-129.
- [54] SITA G, HRELIA P, GRAZIOSI A, et al. Sulforaphane from cruciferous vegetables: Recent advances to improve glioblastoma treatment [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (11): 1755.
- [55] HUANG C, WU J, CHEN D, et al. Effects of sulforaphane in the central nervous system [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 853: 153-168.
- [56] LI T, PANG Q, LIU Y, et al. Sulforaphane protects human umbilical vein endothelial cells from oxidative stress via the miR-34a/SIRT1 axis by upregulating nuclear factor erythroid-2-related factor 2 [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(3): 186.
- [57] 殷小杰,马晓静,王岚,等. 三黄泻心汤活血化痰优势方抗动脉粥样硬化的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(22): 83-88.
- [58] JING Y, CAI D, CHEN Q, et al. Liuwei Dihuang soft capsules attenuates endothelial cell apoptosis to prevent atherosclerosis through GPR30-mediated regulation in ovariectomized ApoE-deficient mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 208: 185-198.
- [59] SONG D, HAO J, FAN D. Biological properties and clinical applications of berberine [J]. *Front Med*, 2020, 14(5): 564-582.
- [60] CHEN M, SHEN H, ZHU L, et al. Berberine attenuates hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension via bone morphogenetic protein and transforming growth factor- β signaling [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10) : 17482-17493.
- [61] YIN S, BAI W, LI P, et al. Berberine suppresses the ectopic expression of miR-133a in endothelial cells to improve vascular dementia in diabetic rats [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(8): 708-716.
- [62] PAUL M, HEMSHEKHAR M, KEMPARAJU K, et al. Berberine mitigates high glucose-potentiated platelet aggregation and apoptosis by modulating aldose reductase and NADPH oxidase activity [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 130: 196-205.
- [63] WANG L, DENG L, LIN N, et al. Berberine inhibits proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by mechanical stretch via the PDI/ERS and MAPK pathways [J]. *Life Sci*, 2020, 259: 118253.
- [64] AGUADO A, GALÁN M, ZHENYUKH O, et al. Mercury induces proliferation and reduces cell size in vascular smooth muscle cells through MAPK, oxidative stress and cyclooxygenase-2 pathways [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 268(2): 188-200.
- [65] CAO Y J, ZHANG Y M, QI J P, et al. Ferulic acid inhibits H₂O₂-induced oxidative stress and inflammation in rat vascular smooth muscle cells via inhibition of the NADPH oxidase and NF- κ B pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(2): 1018-1025.
- [66] LIU Y, SONG A, WU H, et al. Paeonol inhibits apoptosis of vascular smooth muscle cells via up-regulation of autophagy by activating class III PI3K/Beclin-1 signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118714.
- [67] 巫燕慧,林海丹,陈英男,等. 温肾化痰方对动脉粥样硬化模型大鼠主动脉血管平滑肌细胞凋亡及细胞内胆固醇酯的影响 [J]. *西部中医药*, 2022, 35(3) : 14-19.

- [68] 顾新梅,姚淮芳. 复方三七颗粒对动脉粥样硬化血管平滑肌细胞凋亡及Bcl-2/Bax蛋白表达的影响[J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(6): 602-605.
- [69] LUO Y, SUN G, DONG X, et al. Isorhamnetin attenuates atherosclerosis by inhibiting macrophage apoptosis via PI3K/Akt activation and HO-1 induction [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120259.
- [70] 彭锐,吴伟,李荣,等. 从p38-MAPK信号通路研究黄芩苷对Ac-LDL+LPS诱导的与动脉粥样硬化相关巨噬细胞凋亡的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(4): 29-32.
- [71] 李藤藤,徐东升,李琪,等. 淫羊藿苷对ox-LDL诱导的RAW264.7细胞凋亡及炎症的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(3): 9-15.
- [72] CHEN Y, LI M, ZHANG Y, et al. Traditional Chinese medication Tongxinluo attenuates apoptosis in ox-LDL-stimulated macrophages by enhancing Beclin-1-induced autophagy [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 501(2): 336-342.
- [73] GAO L N, ZHOU X, LU Y R, et al. Dan-Lou prescription inhibits foam cell formation induced by ox-LDL via the TLR4/NF- κ B and PPAR γ signaling pathways [J]. Front Physiol, 2018, 9: 590.
- [责任编辑 周冰冰]

·书讯·

综合护理在CRRT治疗糖尿病肾病急性肾衰竭患者中的作用 ——评《实用重症监护技术》

连续性肾脏代替治疗(CRRT)技术是危重症抢救中最常用的血液净化技术。CRRT作为一项新的技术,在重症急性肾功能衰竭、全身炎症反应综合征、急性呼吸窘迫综合征、多脏器功能障碍综合征和急性坏死性胰腺炎等危重疾病中有着独特的优势,是抢救危重病患者的有效措施。相对于传统的间歇性血液透析来说,CRRT技术有更稳定的血流动力学,可以连续性治疗。CRRT技术清除小分子溶质时没有出现失衡现象,能更好地控制氮质血症、败血症和心力衰竭患者的治疗,能满足大量液体的摄入,保证了每日的能量及各种营养物质的供给。CRRT需要连续抗凝,间断性治疗会降低疗效,滤过可能丢失如抗炎因子、乳酸盐对肝功能衰竭患者不利,能清除分子量小或蛋白结合率低的药物,故其剂量需要调整,难以建立每种药物的应用指南,连续治疗也可能导致容量大量丢失,故在治疗中要严密监测出入量。重症糖尿病肾病急性肾衰竭患者在短时间内肾功能突然下降而出现氮质废物滞留和尿量减少,是糖尿病全身性微血管病变的表现,难以控制。这些重症疾病需要优质的护理,为患者的疾病分担,照顾好患者的健康、情绪及后期的康复问题。

《实用重症监护技术》由侯广臣、李友、秦学亮主编,汕头大学出版社2010年出版。该书介绍了一些常用和前沿的重症监护技术。具体为重症医学概论、心肺脑复苏、血流动力学监测、重症患者的氧输送和氧耗问题、休克的分类与血管活性药物的使用、急性心肌梗死治疗进展、心力衰竭诊断和处理中的若干问题、室性心动过速处理中的注意事项、主动脉内球囊反搏术、肺动脉栓塞诊断和治疗的进展、机械通气的临床应用、机械通气的模式、机械通气的撤离及其策略、呼吸机相关肺炎、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)呼吸支持治疗、急性呼吸窘迫综合征的诊断治疗、重症急性胰腺炎、血液净化在急性中毒的使用,CRRT在重症监护室(ICU)中的应用、止血凝测试及临床应用、弥散性血管内凝血、产科重症。CRRT技术治疗重症糖尿病肾病、急性肾衰竭等重症疾病时的护理操作如下,导管口要严格遵守无菌技术操作,保持穿刺部位清洁,预防导管感染。置管后一定要观察有没有渗血、导管口应隔日换药1次,定时消毒,使用无菌敷料止血覆盖伤口。注意观察各种报警系统,掌握机器参数的基本设定方法,有患者在治疗时,一定要密切监测动脉压、静脉压、跨膜压、置换液量、废液量及各动力泵运转情况,及时发现运行中有无凝血、漏血、管路不畅等情况,并排除报警故障。合理记录出入量,保持出入量动态平衡。根据病情及血压及时调整各流速,以达到良好的治疗效果。导管血流不畅,首先是排除体位因素,可适当旋转导管;若发现血栓或堵管,及时使用尿激酶溶栓,并可用尿激酶封管;出现导管腔内感染,可从导管缓慢注入抗生素;有出血倾向的患者可减少肝素钠溶液用量,每次治疗结束后接口处消毒,动静脉管各用肝素妥善封管,用无菌敷料覆盖,胶布固定,防止扭曲、污染、漏血。对凝血功能不好并且穿刺部位有渗血的患者,可以及时补充血小板,除此之外还可以手动压迫止血。治疗时,要关注管路及滤器内凝血的情况,上机前将管路及滤器用生理盐水加肝素钠注射液预充。再用生理盐水冲洗管路及滤器,以延长循环装置的使用寿命;密切观察原发病的症状。因为进行CRRT治疗的过程中需持续应用抗凝剂,这在危重患者中有可能导致出血或血小板减少,需注意观察患者有无出血情况,如局部伤口的出血渗液、引流管的引流液性状、胃肠道引流液情况、术后肢体的血运、皮肤温度、颜色等。有活动性出血者及时调整肝素、鱼精蛋白用量。

《实用重症监护技术》是护理专业和危重症监护技术的重要课程,其内容涉及所有临床学科和基础医学学科,以培养专业就业岗位所需要的基本理论、基本知识、基本技能为目标,强调实用性,便于护理学专业学生查阅。

[基金项目] 张家口市科技攻关计划项目(2121074D)

(作者尤晓婷,刘俊芬,河北北方学院附属第一医院,河北张家口075000)