

双赭调脂汤对高胆固醇血症大鼠肝组织 SRB1/CYP7A1/FXR 信号通路的影响

于露¹, 鲁海菲¹, 李若绮¹, 马超群¹, 孙丰翠¹, 张凤霞^{2*}

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250011)

[摘要] 目的:探讨双赭调脂汤对高胆固醇血症大鼠肝组织B类清道夫受体(SRB1)/胆固醇7 α 羟化酶(CYP7A1)/法尼醇X受体(FXR)信号通路的作用,明确其调控血脂机制。方法:40只SD大鼠,随机抽取8只为正常组,其余32只成功建立高胆固醇血症模型后随机分为模型组、双赭调脂汤低、高剂量组(7.8, 15.6 g·kg⁻¹),辛伐他汀组(4 mg·kg⁻¹),每组8只,连续给药8周。检测血清总胆固醇(TC),甘油三酯(TG)及肝脏TC,游离胆固醇(FC)和总胆汁酸(TBA)的含量;苏木素-伊红(HE)染色观察肝组织病理形态学变化;实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)和蛋白免疫印迹法(Western blot)检测大鼠肝组织中SRB1, CYP7A1, FXR mRNA的表达水平;免疫组化法检测CYP7A1和FXR的表达。结果:与正常组比较,模型组大鼠TC, TG, FC含量明显升高, TBA含量明显减少, 肝脏出现明显的脂肪变性, SRB1, CYP7A1, FXR表达水平明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与模型组比较,各治疗组大鼠TC, TG, FC含量降低, TBA含量升高, 肝脏脂肪变性明显改善, SRB1, CYP7A1, FXR表达水平明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。双赭调脂汤高剂量组的治疗效果优于双赭调脂汤低剂量组($P < 0.05$),与辛伐他汀组比较差异无统计学意义。结论:双赭调脂汤通过上调SRB1/CYP7A1/FXR信号通路的表达,促进肝脏胆固醇逆转运(RCT)与胆汁酸合成,从而降低高胆固醇大鼠的血脂水平,改善肝脏脂质代谢。

[关键词] 双赭调脂汤; 高胆固醇血症; 脂质代谢; 胆固醇逆转运; B类清道夫受体(SRB1); 胆固醇7 α 羟化酶(CYP7A1); 法尼醇X受体(FXR)

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R289 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2021)03-0047-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202106

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201126.1852.009.html>

[网络出版日期] 2020-11-27 9:40

Effect of Shuangyu Tiaozhi Decoction on SRB1/CYP7A1/FXR Signaling Pathway in Liver of Hypercholesterolemic Rats

YU Lu¹, LU Hai-fei¹, LI Ruo-qi¹, MA Chao-qun¹, SUN Feng-cui¹, ZHANG Feng-xia^{2*}

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ji'nan 250355, China;

2. Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Ji'nan 250011, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Shuangyu Tiaozhi decoction on B-type scavenger receptor (SRB1)/cholesterol 7 α -hydroxylase protein (CYP7A1)/farnesol X receptor (FXR) signaling pathway in liver of hypercholesterolemic rats, and its mechanism in reducing blood lipid. **Method:** Among 40 SD rats, 8 were randomly selected as normal group, and the remaining 32 were successfully established as hypercholesterolemic model, and randomly divided into 4 groups: model group, low and high-dose Shuangyu Tiaozhi decoction groups (7.8, 15.6 g·kg⁻¹), and simvastatin group (4 mg·kg⁻¹), with 8 rats in each group. The drugs were continuously given for 8 weeks. Serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and liver TC, free

[收稿日期] 20200613(002)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81573945);国家中医药管理局王新陆全国名中医工作室项目(鲁财社指[2016]47号);山东省科技计划项目(2013GSF11902);山东省中医药科技发展项目(2013-081, 2019-093)

[第一作者] 于露,在读硕士,从事心脑血管及代谢疾病的研究, E-mail: aaayulu@163.com

[通信作者] *张凤霞,博士后,主任医师,硕士生导师,从事心脑血管及代谢疾病的研究, E-mail: fxzhang0987@163.com

cholesterol (FC) and total bile acid (TBA) were measured. The pathomorphological changes in liver were observed by Hematoxylin and eosin (HE) Staining. The mRNA and protein expressions of SRB1, CYP7A1 and FXR were determined by Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR) and Western blot. The immunohistochemistry was used to detect CYP7A1 and FXR expressions in liver. **Result:** Compared with the normal group, TC, TG, FC levels in the model group were significantly increased, while the TBA level was markedly decreased, the morphology showed obvious liver steatosis, and significant declines in expressions of SRB1, CYP7A1, FXR were observed by Real-time PCR, Western blot and immunohistochemistry assays ($P<0.05$, $P<0.01$). Compared with the model group, the levels of TC, TG, FC in each treatment group were reduced significantly, and the TBA level was increased markedly, the liver steatosis decreased significantly, the results of Real-time PCR, Western blot and immunohistochemistry assays showed significant increase in the expressions of SRB1, CYP7A1, FXR ($P<0.05$, $P<0.01$). The therapeutic effect of high-dose Shuangyu Tiaozhi decoction group was more remarkable than that in low-dose Shuangyu Tiaozhi Decoction group ($P<0.05$), with no obvious difference compared with simvastatin group. **Conclusion:** Shuangyu Tiaozhi decoction can promote hepatic RCT and synthesize bile acid by up-regulating SRB1/CYP7A1/FXR signaling pathway, so as to reduce the blood lipid levels and improve hepatic lipid metabolism of hypercholesterolemic rats.

[Key words] Shuangyu Tiaozhi decoction; hypercholesterolemia; lipid metabolism; reverse cholesterol transport; B-type scavenger receptor (SRB1); cholesterol 7 α -hydroxylase protein (CYP7A1); farnesol X receptor (FXR)

高胆固醇血症是引起动脉粥样硬化的关键因素,动脉粥样硬化斑块通常是由动脉血管内壁脂质堆积而成,是心血管疾病的病理基础^[1]。研究表明,心血管疾病(CVDs)每年的致死率皆高于其他疾病因素,已成为全球死亡的主要原因^[2-3]。因此,探索高胆固醇血症的治疗机制能有效对抗动脉粥样硬化和心血管疾病。胆固醇转化为胆汁酸是体内多余胆固醇消除的主要途径,B类清道夫受体(SRB1)是一种对高密度脂蛋白(HDL)具有高亲和力的跨膜受体,在大鼠肝脏中高度表达^[4],能协助HDL选择性摄取来自外周组织的游离胆固醇形成胆固醇酯(CE),并将其逆转运进入肝脏^[5]。研究表明,胆固醇7 α 羟化酶(CYP7A1)是胆汁酸合成经典途径的唯一限速酶,具有调控胆固醇代谢的重要作用^[6-9],肝脏里的胆固醇在其催化作用下转化为初级胆汁酸胆酸(CA)和鹅去氧胆酸(CDCA)^[10]。而CDCA是法尼醇X受体(FXR)的最强内源性配体^[11],FXR又称为胆汁酸核受体,胆汁酸与FXR结合后会影 响FXR的空间结构以激活其转录^[12]。因此,双蕈调脂汤对通过SRB1/CYP7A1/FXR信号通路的调控作用对治疗高胆固醇血症具有重要意义。目前口服降脂西药有很多,但会产生肝肾损伤,肠胃不适等诸多不良反应,而中药以其多靶点,疗效稳定,不良反应小等优势越来越受到关注。

课题组在十余年临床研究发现健脾化浊法经典中药复方化浊行血汤治疗高胆固醇血症,防治心脑血管疾病效果显著^[13-14],并从中提炼出双蕈调脂汤,方中以山药为君,配以萆薢,补脾益气,祛痰化浊,扶正与祛邪并施,其健脾化浊之功更著^[15]。前期临床及实验研究证明双蕈调脂汤具有显著的降血脂与降肝脂的作用,通过抑制胆固醇的合成和吸收并增加胆固醇排泄来改善肝脏的胆固醇蓄积状态,在治疗高胆固醇血症方面存在独特优势^[15-17],但其具体作用机制尚未完全阐明。本研究以高脂饮食建立大鼠高胆固醇血症模型,旨在观察双蕈调脂汤对高胆固醇大鼠脂质代谢的调控作用及对肝脏SRB1/CYP7A1/FXR信号通路的影响,为双蕈调脂汤的后续研究提供更有利的科学支持,同时为临床治疗脂质代谢等相关疾病提供新的理论依据。

1 材料

1.1 动物 SPF级SD健康雄性大鼠40只,体质量(190 \pm 20)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号SCXK(京)2012-0001。饲养于山东中医药大学SPF级动物实验中心,室内温度为(23 \pm 2) $^{\circ}$ C,相对湿度为(50 \pm 10)%,换气次数维持在10~20次/h,每日12h/12h交替照明。各组动物自由饮食饮水。本实验经山东中医药大学动物伦理委员会审批通过,编号SDUTCM20180110002。

1.2 药物及饲料 双赭调脂汤由山药 60 g 和萆薢 18 g 组成,购自山东中医药大学附属医院中药房,经山东中医药大学冯莉教授鉴定为正品。将药材洗净在水中浸泡 30 min,头煎武火煮沸后改用文火煎煮 20 min,二煎 15 min,将 2 次药液混合过滤得质量浓度为 $1.56 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的水煎液,置于 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷藏备用。辛伐他汀片(20 mg/片,杭州默沙东制药有限公司,批号 J20180007);高脂饲料均购自北京科澳协力饲料有限公司,配方如下(质量分数):猪油 4.5%,胆固醇 2%,胆酸盐 0.3%,基础饲料 93.2%(蛋白质 19.6%,胆固醇 6.4%,碳水化合物 67.2%)。

1.3 试剂 总胆固醇(TC)测试盒,游离胆固醇(FC)测试盒,总胆汁酸(TBA)测试盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为 20180821,20180822,20181213);苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(北京博奥森生物技术有限公司,批号 C02-04004);RNA 提取试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,批号 R6834);All-In-One RT Master Mix 反转录试剂盒(南京 Absci 公司,批号 DBI-2043);碧云天 BCA 蛋白浓度检测试剂盒,蛋白酶抑制剂(PMSF)和 RIPA 缓冲液(上海碧云天生物技术有限公司,批号分别为 P0010S, ST506, P0013B);蛋白免疫印迹法(Western blot)所用的 SRB1,FXR 抗体(英国 Abcam 公司,批号分别为 ab217318,ab129089);CYP7A1 抗体(美国 Merck Millipore 公司,批号 MABD42);免疫组化所用的 CYP7A1,FXR 抗体(北京博奥森公司提供,批号分别为 bs-21429R,bs-12867R);辣根过氧化物酶标记山羊抗鼠免疫球蛋白(Ig)G,辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG,DAB 显色试剂盒,免疫组化通用法二步检测试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号分别为 ZB-2305, ZB-2301, ZLI-9017, PV-9000)。

1.4 仪器 BX51 型光学显微镜(日本 Olympus 公司);PRONTO EVOLUTION 型全自动生化仪(意大利 BPC+BioSed 公司);LightCycler 480 II /96 型实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)仪(瑞士 Roche 公司);PowerPac 通用型免疫印迹电泳系统,Trans-Blot 全能型快速转膜仪(美国 Bio-Rad 公司);Axio Observer 型荧光倒置显微镜(德国蔡司公司)。

2 方法

2.1 造模,分组及给药 SD 大鼠 40 只普通饲料适应性喂养 1 周后,参照随机数字表,随机选取 8 只作为正常组,其余 32 只成功建立高胆固醇血症模型后

随机分为模型组、双赭调脂汤低、高剂量组,辛伐他汀组,每组 8 只。正常组大鼠给予普通饲料,其他组给予高脂饲料连续喂养 4 周,建成大鼠高胆固醇血症模型^[18-19]。大鼠给药剂量参照《药理实验方法学》所示人与动物间按体表面积比率的等效剂量换算法计算得出,双赭调脂汤低剂量组给予双赭调脂汤 $7.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃给药,双赭调脂汤高剂量组给予双赭调脂汤 $15.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃给药,辛伐他汀组给予辛伐他汀 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃给药;正常组及模型组均给予生理盐水 $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃。各组大鼠每日定时灌胃 1 次,连续给药 8 周,灌胃期间正常组继续喂食普通饲料喂养,其余各组继续喂食高脂饲料。

2.2 标本采集 末次给药后,各组禁食不禁水 12 h,腹腔注射戊巴比妥钠($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)麻醉后,腹主动脉取血留取血液样本,同时迅速摘取肝脏右叶新鲜组织并用预冷生理盐水洗净表面血液。血液样本室温静置 60 min, $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ (半径 9.5 cm)离心 10 min,分离血清后 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。肝脏样本一部分浸泡 4% 多聚甲醛中固定用于后续检测,剩余部分置于离心管中 $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待测。

2.3 检测方法

2.3.1 血清及肝脏指标检测 取 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存的血清,采用全自动生化分析仪于山东中医药大学附属医院临床实验室检测血清中 TC, TG 含量。取 $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存的肝组织 30 mg,加入预冷的 PBS 400 μL 短暂离心清洗,加入 PMSF 2 μL 和 RIPA 裂解液 200 μL 快速匀浆, $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$, $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,吸取上清液,严格依据试剂盒说明书进行肝组织 TC, FC, TBA 检测。

2.3.2 HE 染色观察肝脏组织病理学形态变化 取 4% 多聚甲醛固定的肝脏组织进行脱水,石蜡包埋,蜡块在组织切片机上作 5 μm 连续切片,进行常规 HE 染色,中性树胶封片,置于光学显微镜下观察肝脏组织病理学变化情况。

2.3.3 Real-time PCR 检测 SRB1, CYP7A1, FXR mRNA 表达 取 $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存的肝组织 50 mg 液氮匀浆后,严格按照逆转录(RT)-PCR 试剂盒说明书从大鼠肝脏组织中提取 RNA。检测 RNA 的纯度及浓度后,按照 Master Mix 反转录试剂盒说明进行反转录反应,合成 cDNA。引物由上海派森诺生物科技股份有限公司合成。PCR 扩增采用 20 μL 反应体系,反应条件为 $95 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 s; $95 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 变性 10 s, $60 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 退火 10 s, $72 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 延伸 10 s,重复 45 个循环; $95 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 变性 5 s, $65 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 延伸 60 s, $97 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 酶瞬间灭活;

40 °C冷却30 s。每个样本设置3个复孔,以 β -actin作为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法进行结果分析。PCR引物序列见表1。

表1 PCR引物序列

Table 1 Primer sequence of PCR

引物	序列(5'-3')	长度/bp
SRB1	上游 GACACCCGAATCCTCACTGG	297
	下游 GGGTCAGGGTTCAGACCAAG	
CYP7A1	上游 CTCTAAATGCCCTGCAGATGA	112
	下游 GGCACGGCTAATGATTCTCT	
FXR	上游 TTACAAGCCACGGACGAGTT	195
	下游 CGGTTGTTGCGGGTAGAAAC	
β -actin	上游 CACGATGGAGGGGCCGACCATC	241
	下游 TAAAGACTCTATGCCAACCAGT	

2.3.4 Western blot检测SRB1, CYP7A1, FXR蛋白表达 取-80 °C保存的肝组织30 mg,用RIPA缓冲液和PMSF快速匀浆,冰上裂解20 min,4 °C,12 000 r·min⁻¹离心20 min吸取总蛋白,根据BCA蛋白浓度检测试剂盒说明书测定蛋白浓度。在10%丙烯酰胺凝胶上用SDS-PAGE电泳分离,电转至0.45 μ m PVDF膜上;用5%脱脂牛奶封闭1 h,分别与SRB1一抗(1:3 000),CYP7A1一抗(1:2 000),FXR一抗(1:200), β -actin内参(1:5 000)在4 °C孵育过夜。TBST洗涤5次,每次5 min,在室温下分别使用山羊抗兔IgG二抗与山羊抗小鼠IgG二抗(1:5 000)孵育1 h后ECL法曝光显色并进行灰度值测定,以目的蛋白灰度值/ β -actin灰度值作为统计数据进行分析。

2.3.5 免疫组化法检测CYP7A1, FXR蛋白表达

取4%多聚甲醛固定的肝脏组织进行脱水,石蜡包埋,蜡块在组织切片机上作5 μ m连续切片。石蜡切片60 °C烤片1 h,脱蜡复水,用高压锅加热修复抗原。按照免疫组化通用二步法检测试剂盒说明书进行封闭,滴加CYP7A1一抗(1:100)与FXR一抗(1:50),4 °C孵育过夜。PBS洗涤3次,每次5 min,滴加增强酶标山羊抗小鼠/兔IgG聚合物(1:200)室温孵育40 min后DAB显色,镜下检测反应时间,苏木素染液复染后脱水,中性树胶封片,显微镜下检测观察,灰度测定。

2.4 统计学分析 采用SPSS 26.0统计软件对数据进行处理,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析和LSD-*t*事后检验, $P<0.05$ 表示差异具

有统计学意义。

3 结果

3.1 对高胆固醇血症大鼠血清TC, TG水平的影响

与正常组比较,模型组大鼠血清中TC, TG水平显著升高($P<0.01$);与模型组比较,各用药组大鼠血清TC, TG水平明显降低($P<0.05, P<0.01$);双蕈调脂汤高、低剂量组相比降低TC水平的效果更为明显($P<0.05$),与辛伐他汀组相比差异无明显统计学意义。见表2。

表2 双蕈调脂汤对高胆固醇血症大鼠血清TC, TG水平的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 2 Effect of Shuangyu Tiaozhi decoction on levels of TC, TG in rats with hypercholesterolemia ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TC	TG
正常		1.45±0.07	0.31±0.07
模型		2.19±0.40 ²⁾	1.26±0.50 ²⁾
双蕈调脂汤	7.8	1.77±0.22 ^{3,5)}	0.58±0.10 ⁴⁾
	15.6	1.37±0.09 ⁴⁾	0.30±0.05 ⁴⁾
辛伐他汀	4×10 ⁻³	1.32±0.12 ⁴⁾	0.64±0.06 ⁴⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与模型组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$;与双蕈调脂汤高剂量组比较⁵⁾ $P<0.05$,⁶⁾ $P<0.01$ (表3~6同)。

3.2 对高胆固醇血症大鼠肝脏TC, FC, TBA水平的影响

与正常组比较,模型组大鼠肝脏TC, FC水平明显升高,而TBA水平显著降低($P<0.01$);与模型组比较,各治疗组大鼠肝脏的TC, FC水平明显降低($P<0.05, P<0.01$),TBA水平明显升高($P<0.05, P<0.01$);双蕈调脂汤高剂量组对肝脏TC, FC, TBA水平的改善效果较双蕈调脂汤低剂量组更明显($P<0.05$),与辛伐他汀组比较差异无明显统计学意义。见表3。

3.3 对高胆固醇血症大鼠肝脏组织的病理学的影响

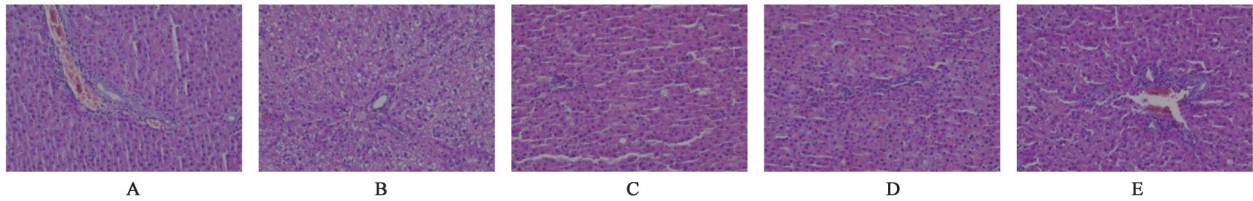
正常组大鼠肝细胞结构基本完整一致,未见脂肪病变;与正常组比较,模型组大鼠肝组织可见明显的脂肪病变,肝细胞排列紊乱,形态不完整,细胞明显肿胀呈圆形,胞核被挤向一边,胞浆内广泛沉积脂质空泡,部分脂滴连成片状;与模型组比较,各治疗组肝细胞脂肪变性程度有明显改善,形态正常规则的肝细胞数目明显增多,细胞肿胀程度有所恢复,胞浆空泡样改变明显减轻,脂滴明显减少或基本消失;其中以双蕈调脂汤高剂量组和辛伐他汀组病理改善效果为佳。见图1。

3.4 对高胆固醇血症大鼠肝脏组织中SRB1, CYP7A1, FXR mRNA表达水平的影响

与正常组

表3 双蒺调脂汤对高胆固醇血症大鼠肝脏TC,FC,TBA水平的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TC	FC	TBA
正常		1.19±0.17	1.04±0.25	4.24±0.46
模型		2.12±0.13 ²⁾	1.87±0.39 ²⁾	2.74±0.52 ²⁾
双蒺调脂汤	7.8	1.57±0.20 ^{3,5)}	1.36±0.24 ^{3,5)}	3.56±0.41 ^{3,5)}
	15.6	1.03±0.40 ⁴⁾	0.84±0.13 ⁴⁾	4.37±0.50 ⁴⁾
辛伐他汀	4×10 ⁻³	1.42±0.34 ⁴⁾	0.92±0.30 ⁴⁾	0.42±0.30 ⁴⁾



A. 正常组; B. 模型组; C. 双蒺调脂汤低剂量组; D. 双蒺调脂汤高剂量组; E. 辛伐他汀组(图2,3同)

图1 双蒺调脂汤对高胆固醇大鼠肝组织病理学变化的影响(HE, ×200)

Fig. 1 Effect of Shuangyu Tiaozhi decoction on hepatic histopathological changes in hypercholesterolemic rats (HE, ×200)

比较,模型组肝脏SRB1, CYP7A1, FXR mRNA表达量均明显下降($P<0.05, P<0.01$);与模型组比较,给药干预8周后,大鼠肝脏SRB1, CYP7A1, FXR mRNA在双蒺调脂汤低剂量组中的表达水平明显升高($P<0.05$),而在双蒺调脂汤高剂量组与辛伐他汀组中其表达水平显著升高($P<0.01$);其中双蒺调脂汤高剂量组的CYP7A1 mRNA表达量较双蒺调脂汤低剂量组明显降低($P<0.05$), FXR mRNA表达水平显著升高($P<0.01$)。见表4。

表4 双蒺调脂汤对高胆固醇血症大鼠肝脏SRB1, CYP7A1, FXR mRNA表达的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 4 Effect of Shuangyu Tiaozhi decoction on mRNA expression levels of liver SRB1, CYP7A1 and FXR in diet-induced hypercholesterolemic rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SRB1 / β -actin	CYP7A1 / β -actin	FXR / β -actin
模型		0.49±0.15 ¹⁾	0.45±0.17 ²⁾	0.63±0.07 ¹⁾
双蒺调脂汤	7.8	0.96±0.22 ³⁾	0.96±0.25 ^{3,5)}	0.90±0.17 ^{3,6)}
	15.6	1.58±0.49 ⁴⁾	1.37±0.3 ⁴⁾	1.29±0.15 ⁴⁾
辛伐他汀	4×10 ⁻³	1.30±0.13 ⁴⁾	1.01±0.16 ⁴⁾	1.18±0.23 ⁴⁾

注:设正常组各指标的mRNA表达为1。

3.5 对高胆固醇血症大鼠肝脏组织SRB1, CYP7A1, FXR蛋白表达水平的影响 与正常组比较,8周后模型组大鼠肝脏组织中SRB1, CYP7A1, FXR的蛋白表达水平明显降低($P<0.05, P<0.01$);与模型组比较,各治疗组大鼠肝脏的SRB1, CYP7A1, FXR蛋白表达量明显升高($P<0.05, P<0.01$);其中双

蒺调脂汤高剂量组大鼠肝脏组织中SRB1, CYP7A1, FXR的蛋白表达水平略高于双蒺调脂汤低剂量组($P<0.05, P<0.01$),与辛伐他汀组差异无明显统计学意义。见图2,表5。

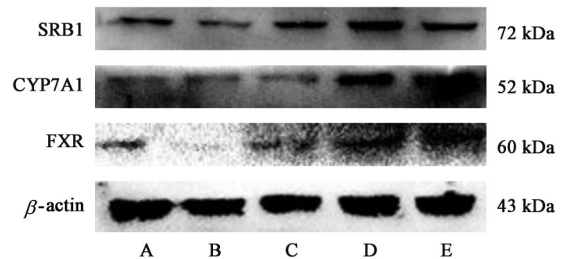


图2 各组大鼠肝脏SRB1, CYP7A1, FXR蛋白表达水平电泳

Fig. 2 Electrophoresis of protein expression levels of liver SRB1, CYP7A1 and FXR in each rats

表5 双蒺调脂汤对高胆固醇血症大鼠肝脏SRB1, CYP7A1, FXR蛋白表达水平的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 5 Effect of Shuangyu Tiaozhi decoction on protein expression levels of liver SRB1, CYP7A1 and FXR in hypercholesterolemic rats ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	SRB1 / β -actin	CYP7A1 / β -actin	FXR / β -actin
模型		0.43±0.12 ²⁾	0.71±0.06 ¹⁾	0.51±0.08 ¹⁾
双蒺调脂汤	7.8	0.77±0.16 ^{3,5)}	0.79±0.19 ⁶⁾	0.90±0.09 ^{3,5)}
	15.6	1.05±0.15 ⁴⁾	1.21±0.19 ⁴⁾	1.28±0.27 ⁴⁾
辛伐他汀	4×10 ⁻³	0.79±0.26 ³⁾	1.23±0.23 ⁴⁾	1.27±0.36 ⁴⁾

注:设正常组各指标蛋白表达为1。

3.6 对高胆固醇血症大鼠肝脏组织中CYP7A1, FXR表达的影响 正常组可见成片分布的棕黄色

深染颗粒;与正常组相比,模型组大鼠肝细胞棕黄色染色颗粒数量明显减少,染色程度减轻,阳性表达减弱;与模型组相比,CYP7A1双蒺调脂汤低剂量组棕黄色染色颗粒略微增多但染色程度没有明显变化,FXR双蒺调脂汤低剂量组棕黄色颗粒染色程

度增高,双蒺调脂汤高剂量组与辛伐他汀组可见数量明显增多且分布更为密集的棕黄色染色颗粒,染色程度也明显增高;其中双蒺调脂汤高剂量组的棕黄色染色颗粒分布最为密集,染色程度与阳性表达最高。见图3,表6。

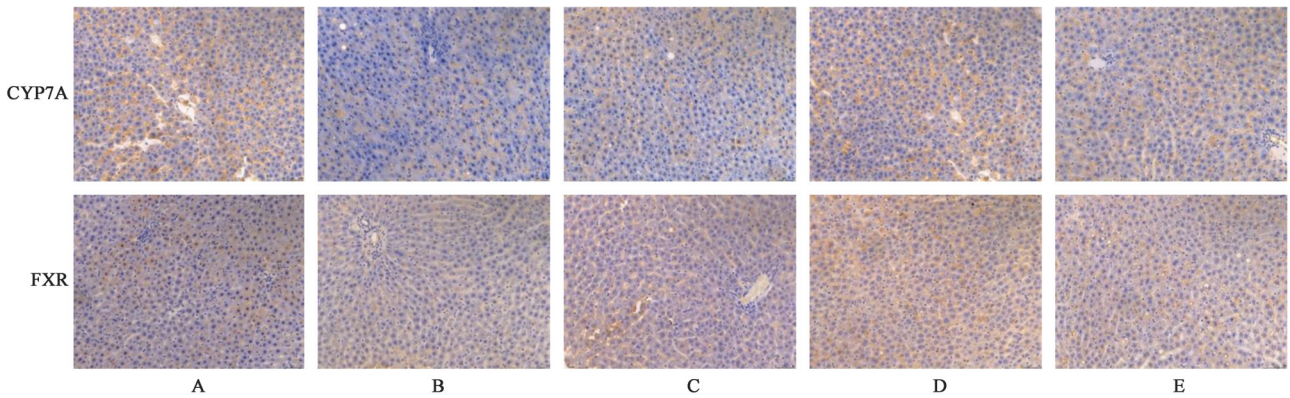


图3 双蒺调脂汤对高胆固醇血症大鼠肝脏CYP7A1,FXR表达的影响(免疫组化,×200)

Fig. 3 Effect of Shuangyu Tiaozhi decoction on levels of liver CYP7A1, FXR expression in hypercholesterolemic rats (IHC, ×200)

表6 双蒺调脂汤对高胆固醇血症大鼠肝脏CYP7A1,FXR蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 6 Effect of Shuangyu Tiaozhi decoction on levels of liver CYP7A1, FXR expression in hypercholesterolemic rats ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	CYP7A1	FXR
正常		0.34±0.03	0.42±0.02
模型		0.25±0.04 ²⁾	0.31±0.03 ¹⁾
双蒺调脂汤	7.8	0.27±0.01 ⁵⁾	0.35±0.01 ^{3,5)}
	15.6	0.32±0.03 ⁴⁾	0.38±0.01 ⁴⁾
辛伐他汀	4×10 ⁻³	0.30±0.02 ³⁾	0.37±0.02 ³⁾

4 讨论

高胆固醇血症主要表现为血液中以脂质形式存在的胆固醇过多^[20],血液中TC含量过高会增加患严重心脑血管相关疾病的风险,如心梗和脑卒中^[21]。目前临床常用他汀类药物如辛伐他汀来降脂,虽其具有良好的临床疗效,但长期大剂量服用已经显示出肝毒性,糖尿病,肌肉溶解,甚至加重心力衰竭等严重不良反应^[22]。中医学将此病归属于“膏”“脂”的研究范畴,膏脂来源于水谷精微,中医学者通过临床研究提出“血浊理论”^[23],认为恣食肥甘厚味则水谷精微壅塞脉道,加之内在脾肾不足,津液失布停而为湿,酿湿生痰,经络气血运行受阻,血液失其清纯状态而化生血浊阻滞于血脉,脏腑功能失调而致病。高胆固醇血症患者久病不愈,痰,瘀,浊互结随血液循环流注于全身,相互胶着甚则凝聚化毒,致使百病丛生。

山药是薯蓣科植物薯蓣的干燥块茎,其性味

甘,平,归脾,肺,肾经,具补脾养胃,益肺生津,补肾涩精等补益之效^[24]。萆薢是薯蓣科植物粉背薯蓣,薯蓣科植物绵萆薢或福州薯蓣的干燥根茎,如《药品化义》所云:“性味淡薄,长于渗湿,带苦亦能降丁,主治风寒湿痹……又治疮痒恶厉,湿郁肌腠,营卫不得宣行,致筋脉拘挛,手足不便,以此渗脾湿,能令血脉调和也。”双蒺调脂汤以山药与萆薢相配伍,二者合用,补气健脾兼化痰祛瘀祛湿,一补一泻,使得标本兼治,与高胆固醇血症的中医发病机制及治则治法相符。近年的药理学研究显示,山药、萆薢的主要有效成分薯蓣皂苷元具有明确的降血脂作用,此亦为双蒺调脂汤防治高胆固醇血症提供了科学依据^[25-26]。

肝内胆固醇的摄取,合成,代谢和排泄直接影响了肝脏胆固醇的水平^[27],特别是胆固醇转化为胆汁酸这一过程对维持体内脂质稳态具有重要意义。本研究建立高胆固醇血症大鼠模型,对模型组大鼠相关脂质指标的检测结果显示血清及肝脏中TC, TG, FC水平较正常组明显升高,同时HE染色显示模型组大鼠肝内大量的脂质沉积,脂肪变性严重,这些结果说明长期喂食高胆固醇饮食导致大鼠体内过量胆固醇蓄积,脂质代谢紊乱引发高胆固醇血症。而与模型组相比,双蒺调脂汤低,高剂量组及辛伐他汀组大鼠脂质含量较模型组呈现明显下降趋势并且体内生成胆汁酸增多,肝脏脂肪变性及脂滴数量均呈不同程度地减轻,其中双蒺调脂汤高剂量组降脂效果较双蒺调脂汤低剂量组更佳,而与辛

伐他汀组无明显差异。这表明双蒺调脂汤能有效改善大鼠肝脏脂肪变性,调控其体内的脂质代谢,从而达到缓解高胆固醇血症的目的。

相关研究表明增强胆固醇的逆转运(RCT)和促进胆固醇转化为胆汁酸是缓解高胆固醇血症是治疗高胆固醇血症的两条重要途径^[28]。鉴于SR-B1, CYP7A1以及FXR在肝脏RCT和胆汁酸合成中的重要作用,笔者认为双蒺调脂汤缓解高胆固醇血症的机制可能与其对SRB1/CYP7A1/FXR信号通路的激活作用有关。本研究通过采用Real-time PCR, Western blot与免疫组化,探究双蒺调脂汤对大鼠肝脏SR-B1, CYP7A1, FXR表达的影响。

SRB1位于质膜中,具有两个N和C末端跨膜结构域和一个大的中心胞外结构域^[29],在HDL内的胆固醇转运和肝脏RCT过程中起重要作用^[30]。实验结果表明,模型组SRB1表达明显低于正常组,表明高脂饮食诱发的高胆固醇血症抑制了肝脏SRB1的表达,而双蒺调脂汤干预后,高胆固醇血症大鼠肝脏SRB1 mRNA表达和蛋白表达水平明显升高,这证明双蒺调脂汤能够上调SRB1的表达,使其结合HDL将多余胆固醇逆转运进入肝脏的作用增强,有利于外周多余胆固醇进入肝脏,为其下一步转化提供了充足的原料。

胆固醇进入肝脏进行代谢,其主要产物是胆汁酸,后者通过胆汁从肝脏排出^[31]。经典途径为胆固醇转化为胆汁酸的主流途径,正常人体约50%的胆固醇经这一途径被催化生成初级胆汁酸胆酸(CA)和鹅去氧胆酸(CDCA)^[32]。CYP7A1作为经典途径的唯一限速酶,在这一过程中起着至关重要的作用。近期更有研究表明,CYP7A1表达升高后胆固醇向胆汁酸的转化增多,能够增强RCT^[33]。因此,笔者认为CYP7A1是有效缓解高胆固醇血症的重要靶点。本实验中CYP7A1在模型组中的表达显著降低,使胆固醇无法完成向胆汁酸的转化,双蒺调脂汤干预后,检测结果可见大鼠肝脏CYP7A1表达明显增强,说明在双蒺调脂汤的调治作用下,外周过量FC通过SRB1作用逆转运进入肝脏,并与肝脏内沉积的胆固醇一起在CYP7A1的作用下通过经典途径转化为初级胆汁酸随胆汁进入小肠后排出体外^[34],改善了高胆固醇大鼠体内的脂质代谢紊乱,这与本实验中所测得的大鼠体内脂质水平降低,胆汁酸含量升高的结果一致。

FXR在肝脏,小肠中表达最高,在胆汁酸及油脂,能量代谢等过程中发挥重要调节作用^[35],可以

被其最强内源性配体鹅去氧胆酸(CDCA)激活而转录。相关研究证明,肝脏中的FXR被胆汁酸激活后会调节相关酶和转运体的转录,进而介导胆固醇的摄取,分布,代谢和排泄等过程以有效维持体内脂质稳态^[36-38],特别是FXR的激活也被证实具有加速肝脏RCT的作用^[39]。实验中发现模型组肝脏FXR的mRNA和蛋白表达水平较正常组明显降低,说明高胆固醇大鼠肝脏中合成的胆汁酸减少,对FXR的激活作用减弱;双蒺调脂汤干预后FXR的mRNA表达和蛋白表达水平明显提高,这表明双蒺调脂汤促进CYP7A1催化生成更多胆汁酸,进而上调FXR的表达。

综上所述,双蒺调脂汤的干预上调高胆固醇血症大鼠肝脏SRB1/CYP7A1/FXR信号通路表达升高,从而促进肝脏逆转运和胆汁酸合成的机制如下,双蒺调脂汤干预后,高胆固醇血症大鼠肝脏中的SRB1升高促进HDL中外周过量胆固醇逆转运回肝脏形成胆固醇酯,在胆固醇酯水解酶作用下生成游离胆固醇,肝内胆固醇在增强的CYP7A1的催化作用下代谢生成胆汁酸,胆汁酸激活FXR转录,同时FXR表达升高也对胆固醇的逆转运有促进作用,加速大鼠体内胆固醇排出,进而改善了高胆固醇血症大鼠体内的脂质代谢紊乱。

综上所述,本研究结果显示双蒺调脂汤能显著减轻高胆固醇血症大鼠肝脏脂肪病变,降低其体内血脂水平,增加胆汁酸合成,这可能是通过上调SRB1/CYP7A1/FXR信号通路表达,促进胆固醇逆转运进入肝脏并转化为胆汁酸实现的。双蒺调脂汤降脂效果与辛伐他汀没有明显差异,而鉴于他汀类药物广泛应用带来的不良反应逐渐增多,课题组认为双蒺调脂汤有望成为临床有效缓解高胆固醇血症并防治心血管疾病的潜在策略。今后将进一步探究其他信号通路的具体作用机制。

[参考文献]

- [1] ZHU Y, XIAN X, WANG Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 80.
- [2] PRABHAKARAN D, JEEMON P, ROY A. Cardiovascular diseases in india: current epidemiology and future directions[J]. *Circulation*, 2016, 133(16): 1605-1620.
- [3] PYAKUREL P, KARKI P, LAMSAL M, et al. Cardiovascular risk factors among industrial workers: a cross-sectional study from eastern Nepal[J]. *J Occup*

- Med Toxicol, 2016, 11: 25.
- [4] 王倩, 郭玲, 郝丹, 等. 高密度脂蛋白受体——清道夫受体 B1 在脓毒症中的作用[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(2): 103-108.
- [5] 梅俊, 徐凤芹. 高密度脂蛋白逆转胆固醇的分子生物学基础[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(3): 267-272.
- [6] DUAN Y, ZHANG F, YUAN W, et al. Hepatic cholesterol accumulation ascribed to the activation of ileum Fxr-Fgf15 pathway inhibiting hepatic Cyp7a1 in high-fat diet-induced obesity rats[J]. Life Sci, 2019, doi:10.1016/j.lfs.2019.116638.
- [7] QI Y, JIANG C, CHENG J, et al. Bile acid signaling in lipid metabolism: metabolomic and lipidomic analysis of lipid and bile acid markers linked to anti-obesity and anti-diabetes in mice[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1851(1): 19-29.
- [8] 李彦希, 李晓朋, 顾健, 等. 基于 FXR 信号通路研究藏族药二十五味松石丸对胆汁淤积型肝损伤大鼠的保护作用机制[J]. 中国中药杂志, 2020, doi:10.19540/j.cnki.cjmm.20200727.401.
- [9] 周燕飞, 钟国跃, 朱继孝, 等. 藏族药“亚吉玛”(裸茎金腰)提取物对 ANIT 致肝内胆汁淤积小鼠的保护作用及机制的探讨[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(5): 1058-1063.
- [10] RIZZOLO D, BUCKLEY K, KONG B, et al. Bile acid homeostasis in a cholesterol 7 α -hydroxylase and sterol 27-hydroxylase double knockout mouse model [J]. Hepatology, 2019, 70(1): 389-402.
- [11] TRABELSI M S, LESTAVEL S, STAELS B, et al. Intestinal bile acid receptors are key regulators of glucose homeostasis[J]. Proc Nutr Soc, 2017, 76(3): 192-202.
- [12] FERRELL J M, PATHAK P, BOEHME S, et al. Deficiency of both farnesoid X receptor and takeda G protein-coupled receptor 5 exacerbated liver fibrosis in mice[J]. Hepatology, 2019, 70(3): 955-970.
- [13] 席加秋, 王中琳. 化浊行血汤治疗高脂血症 30 例临床研究[J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(4): 338-340.
- [14] 宗寿健, 王兴臣, 蔡敏, 等. 化浊行血汤治疗短暂性脑缺血临床研究[J]. 山东中医杂志, 2012, 31(7): 483-484.
- [15] 张风霞, 王新陆, 高聆, 等. 双蕈调脂汤治疗高脂血症 118 例[J]. 山东中医杂志, 2013, 32(2): 91-92.
- [16] 石晶晶, 李若绮, 鲁海菲, 等. 双蕈调脂汤对高胆固醇血症模型大鼠肝组织中 HMGR, ABCG5 及 ABCG8 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 110-114, 275.
- [17] 李若绮, 石晶晶, 鲁海菲, 等. 双蕈调脂汤对高脂血症模型大鼠小肠组织 NPC1L1 及 ABCG8 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 77-83.
- [18] 赵媛媛, 覃骊兰, 郝二伟. 高脂血症动物模型研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 215-221.
- [19] 王燕萍, 彭丹虹, 刘晓琪, 等. 高脂饮食喂养建立高脂血症模型的验证及规律探讨[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(1): 5-10.
- [20] JIAO N, BAKER S S, CHAPA-RODRIGUEZ A, et al. Suppressed hepatic bile acid signaling despite elevated production of primary and secondary bile acids in NAFLD[J]. Gut, 2018, 67(10): 1881-1891.
- [21] GADGIL M D, ANDERSON C A, KANDULA N R. Dietary patterns in Asian Indians in the United States: an analysis of the metabolic syndrome and atherosclerosis in South Asians Living in America study[J]. J Acad Nutr Diet, 2014, 114(2): 238-243.
- [22] SESSA M, RAFANIELLO C, SCAVONE C, et al. Preventable statin adverse reactions and therapy discontinuation. What can we learn from the spontaneous reporting system? [J]. Expert Opin Drug Saf, 2018, 17(5): 457-465.
- [23] 王新陆, 王栋先. 血浊的性质特点和辨证论治[J]. 天津中医药, 2020, 37(2): 148-152.
- [24] 张鑫. 山药的补益作用研究[J]. 中国医药指南, 2016, 14(15): 207-208.
- [25] JESUS M, MARTINS A P, GALLARDO E, et al. Diosgenin: recent highlights on pharmacology and analytical methodology [J]. J Anal Methods Chem, 2016, 2016(4): 1-16.
- [26] FANG K, WU F, CHEN G, et al. Diosgenin ameliorates palmitic acid-induced lipid accumulation via AMPK/ACC/CPT-1A and SREBP-1c/FAS signaling pathways in LO2 cells [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 255.
- [27] VAN DER WULP M Y, VERKADE H J, GROEN A K. Regulation of cholesterol homeostasis[J]. Mol Cell Endocrinol, 2013, 368(1/2): 1-16.
- [28] LIU J, LI Y, SUN C, et al. Geniposide reduces cholesterol accumulation and increases its excretion by regulating the FXR-mediated liver-gut crosstalk of bile acids[J]. Pharmacol Res, 2020, 152: 104631.
- [29] PHILLIPS M C. Molecular mechanisms of cellular cholesterol efflux [J]. J Biol Chem, 2014, 289(35): 24020-24029.
- [30] SHEN W J, AZHAR S, KRAEMER F B. SR-B1: a unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux[J]. Annu Rev Physiol, 2018, 80: 95-116.
- [31] HAN T S, LEAN M E. A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease [J]. JRSM Cardiovasc Dis, 2016, doi: 10.1177/2048004016633371.

- [32] 曹扬. 降脂中药黄连活性成分调节肝脏CYP7A1的作用机制研究[D]. 广州:广东药学院, 2012.
- [33] XIA B, LIN P, JI Y, et al. Ezetimibe promotes CYP7A1 and modulates PPARs as a compensatory mechanism in LDL receptor-deficient hamsters [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1):24.
- [34] GUO J, BEI W, HU Y, et al. A new TCM formula FTZ lowers serum cholesterol by regulating HMG-CoA reductase and CYP7A1 in hyperlipidemic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2):299-307.
- [35] 刘晓红, 李玲, 齐振华, 等. 脂质代谢中的重要靶点: 法尼酯X受体(FXR)[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(8):955-960.
- [36] DE MAGALHAES FILHO C D, DOWNES M, EVANS R M. Farnesoid X receptor an emerging target to combat obesity[J]. *Dig Dis*, 2017, 35(3):185-190.
- [37] MOSCHETTA A. Nuclear receptors and cholesterol metabolism in the intestine [J]. *Atheroscler Suppl*, 2015, 17:9-11.
- [38] WANG Y, DING W X, LI T. Cholesterol and bile acid-mediated regulation of autophagy in fatty liver diseases and atherosclerosis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(7):726-733.
- [39] ZHANG Y, YIN L, ANDERSON J, et al. Identification of novel pathways that control farnesoid X receptor-mediated hypocholesterolemia [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(5):3035-3043.
- [责任编辑 周冰冰]

· 书讯 ·

评价细节护理干预对提升心律失常患者治疗依从性的影响 ——评《实用全科护理手册》

心律失常是指心脏电传导系统异常所引发的心跳不规律(例如过快或过慢)等症状。心律失常一般分为遗传性或后天获得性两种,轻者会感到心悸、头晕,重者则会出现晕厥、猝死等严重后果。如果通过综合治疗,患者大多能够良好恢复。患者需要辅以生活方式改善,定期随诊复查,如此能有效控制病情并长期生存下去。伴随我国人口数量急剧下降且已逐步进入老龄化社会,再加之人们生活方式的改变,心律失常患者发病率正呈现快速上升趋势,且呈现年轻化发展趋势。而在这其中,基于治疗层面的细节护理干预非常必要,对提升心律失常治愈率提升具有良好效果。

《实用全科护理手册》由科学出版社于2018年出版,方荣华,邓学学主编,ISBN:9787030569738,定价:68.00元。该书中针对全科护理产生的历史及相关事项内容进行阐述。书中涵盖全科护理常用评估方法,引入了包括急救护理技术等诸多新技术,同时也对慢性非传染性疾病与健康、社区特殊人群的健康保健护理。本书对我国常见慢性病诊断、流行病学、危险因素进行分析并给予健康管理,同时在理论阐述方式和内容结构上也有所创新,将慢性病危险因素与健康管理的內容相结合。

《使用全科护理手册》共包含五大篇内容,在书中第四篇“全科常见慢性非传染性疾病与健康”第九章“冠心病”中就探讨心律不齐这一疾病问题,分析了冠心病中的诸多危险因素。针对心律不齐的细节护理干预方法对提升心律失常治疗效率是非常必要的。一般来说,可采用心电图报告证实诊断结果,合理诊断无精神障碍者与意识障碍者,细节中就包含了基础护理、用药护理以及出院指导等内容。细节护理干预方法包含以下五点。当患者入院以后,需要在治疗护理方面加强常规药物治疗,结合护理方面对照患者常规护理过程进行分析,它包含基础护理、用药护理及出院指导,在常规护理过程中希望给予患者连续性的细节护理干预。第一,实施首诊负责制原则接诊护士,建立责任护士体系,改变接诊护士与责任护士分开,实行按床号分管患者。基于常规患者责任分配护士病房,它需要发挥首因效应,建立和谐的护患关系,为护理干预患者支持打下良好基础。第二,基于护理干预个性化内容建立责任护士体系,保证患者入院后能够根据自身情况制定有效护理计划,做好统一规划方案。第三,基于健康知识连续性确保责任护士能够展开健康教育过程,借鉴患者原有的健康知识基础建立全新的健康知识教育体系,避免健康教育空泛流于形式,确保发挥良好的健康教育效果,优化护理干预个性内容。第四,邀请患者与患者家属共同参与到与患者及家属的沟通过程中,确保患者将自身感受表达出来,增加患者主动性,提高患者的疾病治疗依从性。第五,建立信息交流平台,基于患者活动场合的变化相应调整其心律失常疾病干预内容,同时详细记录患者个人信息内容。整个护理干预过程中都要为患者动态拟定康复指导方案,将责任护士与床位医生联系起来,确保患者随时随地都能获得专业指导。第六,建立效果评定体系。在全科护理干预过程中护士要建立生存质量简表(QOL-BREF),深度分析护理过程中建立质量评分标准。其评分标准中就包括了环境领域、生理领域、心理领域以及社会领域四大因子。结合统计分数内容进行分析,如果统计分数越高则表示患者生存质量越好。患者在心律失常治愈出院后要参与满意度调查,其具体调查内容就包括了服务态度、操作技术、按时用药、及时告知患者用药后的不良反应等等。基于百分制评分展开,首先分数在80分以上为热情,分数在60~80分为一般,分数低于60分为冷淡,基于此列出满意度公式:满意度=满意度得分总和/组例数×100%。

基于上述公式对护理工作满意度情况进行分析。在针对心律失常细节护理干预方面需要发挥首因效应,进而建立和谐的护患关系,建立护理干预体系,结合患者个人情况制定患者本人护理计划,统一计划方案。

从《实用全科护理手册》一书看来,在评价细节护理干预对提升心律失常方面非常深入到位,主要针对导致心律失常发生及发展的因素较多。治疗依从性主要包括按时服药、规律饮食、情绪良好、不良嗜好戒断、体育锻炼等。而连续性细节护理干预是在整体护理的基础上,有针对性的对疾病和患者实施连续性、细节化护理干预的护理模式,其护理核心是护理人员,通过对患者进行延续健康知识教育、全面个性化的护理方法以及出院后畅通的信息交流平台等,来提升患者生存质量、治疗依从性及其对护理的满意度。在该书研究中,实施连续性细节护理干预的研究组,其护理后环境领域、生理领域、心理领域等生存质量因子改善程度及满意度较对照组明显提升,差异有统计学意义。由此表明,在心律失常患者治疗过程中开展连续性细节护理干预,能够提升患者及家属对护理工作的满意度,进而提升心律失常患者的治疗依从性。《实用全科护理手册》全书在研究全科护理方面非常深入,发挥了重要价值作用,也为医学护理专业细节评估,有效治疗患者心律失常症状提供了科学参考。

(作者韩少洁,河北北方学院附属第一医院,河北 张家口 075000)