

## 抵挡汤对糖尿病心肌病小鼠NLRP3炎症小体的作用及机制

尚鑫<sup>1</sup>, 任晓霞<sup>1</sup>, 陈栋<sup>1</sup>, 常柏<sup>2\*</sup>

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617;

2. 天津医科大学朱宪彝纪念医院, 天津 300134)

**[摘要]** **目的:**探讨不同剂量抵挡汤对糖尿病小鼠心肌炎性病变的影响。**方法:**选取60只C57BL/6J小鼠,随机分为正常组(10只)和模型组(50只)。模型组小鼠采用高脂饲料联合链脲佐菌素(STZ)腹腔注射制备糖尿病小鼠模型,模型制备成功后继续高脂饲料喂养,8周后采用超声成像平台检测小鼠心功能,出现心功能减退,则糖尿病心肌病小鼠造模成功,剔除未成模小鼠,最终成模小鼠40只,模型组小鼠按照心功能随机分为模型组、抵挡汤低、中、高(1.5, 3, 6 g·kg<sup>-1</sup>)和辛伐他汀组(0.001 5 g·kg<sup>-1</sup>),每组8只。超声成像平台检测小鼠心功能,全自动生化仪检测小鼠空腹血糖(FBG),甘油三酯(TG),总胆固醇(TC),苏木素-伊红(HE)染色观察心肌组织病理学改变,蛋白免疫印迹法(Western blot)检测心肌组织NOD样受体3(NLRP3),硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP),半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1(Caspase-1),白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )蛋白水平,检测心肌组织活性氧(ROS)含量。**结果:**与正常组比较,模型组的FBG,TC,TG的水平显著升高( $P<0.01$ ),左室射血分数(EF),左室短轴缩短率(FS)数值显著降低( $P<0.01$ ),ROS表达明显升高( $P<0.05$ ),心肌组织中NLRP3, TXNIP, Caspase-1, IL-1 $\beta$ 表达明显升高( $P<0.05$ )。与模型组比较,抵挡汤中、高剂量组及辛伐他汀组FBG,TC,TG水平明显降低( $P<0.05$ );抵挡汤各剂量组及辛伐他汀组EF,FS均有改善( $P<0.05$ ),抵挡汤中剂量组变化更为明显( $P<0.05$ );HE染色结果发现,抵挡汤能够改善小鼠心肌组织病理学变化;抵挡汤各剂量组及辛伐他汀组小鼠ROS表达水平明显减少,抵挡汤中剂量组变化更为明显;抵挡汤各剂量组NLRP3, TXNIP, Caspase-1, IL-1 $\beta$ 表达明显降低,抵挡汤中剂量降低心肌组织NLRP3, TXNIP, Caspase-1表达的效果更为明显;抵挡汤高剂量降低心肌组织IL-1 $\beta$ 表达的效果更为明显。**结论:**抵挡汤可通过抑制NLRP3炎症小体的激活,改善糖尿病心肌病小鼠心肌炎性病变。

**[关键词]** 抵挡汤; 糖尿病心肌病; NOD样受体3(NLRP3)炎症小体; 炎症反应; 氧化应激

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R289;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)09-0019-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20210603

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210305.1624.001.html>

**[网络出版日期]** 2021-3-5 16:38

### Effect and Mechanism of Didangtang on NLRP3 Inflammasomes in Diabetic Cardiomyopathy Mice

SHANG Xin<sup>1</sup>, REN Xiao-xia<sup>1</sup>, CHEN Dong<sup>1</sup>, CHANG Bai<sup>2\*</sup>

(1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

2. Tianjin Medical University ZHU Xianyi Memorial Hospital, Tianjin 300134, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of different doses of Didangtang on myocardial inflammatory lesions in diabetic mice. **Method:** Sixty C57BL/6J mice were randomly divided into normal group ( $n=10$ ) and model group ( $n=50$ ). The diabetic mice in the model group were established by intraperitoneal injection of high-fat diet combined with streptozotocin (STZ). After model reproducing, the mice were fed with high-fat diet. After 8 weeks, the cardiac function of the mice was detected by using an ultrasound imaging

**[收稿日期]** 20201223(005)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81973614)

**[第一作者]** 尚鑫,在读硕士,从事中西医结合治疗糖尿病及其并发症研究,E-mail:690379010@qq.com

**[通信作者]** \*常柏,主任医师,博士生导师,从事中西医结合治疗糖尿病及其并发症研究,E-mail:changbai1972@126.com

platform. If the cardiac function decreased, the diabetic cardiomyopathy mice were modeled successfully. The nonmodel mice were eliminated, and finally 40 model mice were modeled. The rats in the model group were randomly divided into model group, low, medium and high dose of Didangtang group (1.5, 3, 6 g·kg<sup>-1</sup>) and simvastatin group (0.001 5 g·kg<sup>-1</sup>) according to heart function, with 8 rats in each group. The cardiac function of mice was detected by ultrasound imaging platform, fiber bragg grating (FBG), triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) were detected by automatic biochemical analyzer, hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes of myocardium, and the levels of NOD-like receptor3 (NLRP3), thiomdixin interaction protein (TXNIP), cysteinyl aspartate specific proteinase-1 (Caspase-1) and Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in myocardial tissue, as well as the content of reactive oxygen species (ROS) were detected by Western blot. **Result:** Compared with the normal control group, the levels of FBG, TC and TG in the model group significantly increased ( $P<0.01$ ); the values of EF and FS significantly decreased ( $P<0.01$ ); the expression of ROS significantly increased ( $P<0.05$ ), and the expressions of NLRP3, TXNIP, Caspase-1 and IL-1 $\beta$  in the myocardial tissue significantly increased ( $P<0.05$ ). Compared with the model group, the levels of FBG, TC and TG in the middle and high dose groups of Didangtang and simvastatin groups significantly decreased ( $P<0.05$ ); the EF and FS in each dose group and simvastatin group improved ( $P<0.05$ ), and the change in the middle dose group was more obvious ( $P<0.05$ ). HE staining showed that Didangtang could improve the pathological changes of myocardial tissue in mice, the ROS expression levels of mice in each dose group of Didangtang and simvastatin group significantly reduced, especially in the middle dose group, the expression levels of NLRP3, TXNIP, Caspase-1 and IL-1 $\beta$  in each dose group significantly decreased, and the effect of middle dose of Didangtang on reducing expressions of NLRP3, TXNIP and Caspase-1 in myocardial tissue was more obvious, the effect of high dose of Didangtang on reducing the expression of IL-1 $\beta$  in myocardial tissue was more obvious. **Conclusion:** Didangtang can improve myocardial inflammatory lesions in diabetic cardiomyopathy mice by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome.

**[Key words]** Didangtang; diabetic cardiomyopathy; NLRP3 inflammasome; inflammatory response; oxidative stress

糖尿病是一种常见的慢性疾病,疾病过程中会伴随多种并发症的发生,严重威胁患者的生命健康<sup>[1]</sup>。其中,糖尿病心肌病(DCM)是指患有糖尿病并排除冠状动脉疾病、高血压等的一种特发性心脏病<sup>[2]</sup>,会引发严重的心肌病变,是导致患者死亡的主要原因之一。在长期高糖环境中,患者的心肌结构发生改变,心脏功能也随之下落,会出现心肌细胞变性坏死、心肌纤维化、左室肥厚、舒张功能障碍等病理特点<sup>[3]</sup>。DCM的发病机制复杂,长期的高糖环境会通过氧化应激、炎症反应、代谢紊乱等途径诱发DCM<sup>[4]</sup>,而炎症反应贯穿整个DCM病程,是DCM发生发展的关键因素。因此通过改善炎症反应、减轻心肌损伤对保护DCM患者的心脏功能具有重要意义。

有研究表明炎症反应会加重心肌纤维化和心肌细胞坏死,加速病程进展<sup>[5]</sup>。NOD样受体3(NLRP3)炎症小体由NLRP3,半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶1前体(pro-Caspase-1)和凋亡相关斑点

样蛋白(ASC)组成。当NLRP3炎症体识别到激活物,并招募含Caspase域(CARD)的ASC及pro-Caspase-1形成NLRP3炎症复合体,最终激活Caspase-1, Caspase-1将pro-白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )切割成成熟的IL-1 $\beta$ ,这些炎症因子过度激活可导致细胞组织广泛损伤,从而参与各种急、慢性炎症性疾病的发展过程<sup>[6]</sup>。因此通过干预NLRP3炎症小体可以影响DCM的病理过程。

抵挡汤出自《伤寒杂病论》,由大黄、桃仁、虻虫、水蛭组成,以水蛭、虻虫直入血络,以桃仁活血化痰,以大黄泻热下瘀,是经典的破血逐瘀通脉名方。研究表明抵挡汤能够调节促炎因子的表达从而达到抑制炎症反应的作用<sup>[7]</sup>。本研究采用C57BL/6J小鼠建立DCM模型,旨在探讨抵挡汤通过抑制DCM小鼠NLRP3炎症小体的激活发挥抗DCM的作用及机制。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF级雄性C57BL/6J小鼠60只,4周

龄,体质量(20±2)g,由北京华阜康生物科技股份有限公司提供,动物合格证号SCXK(京)2019-0008。本实验获得中国医学科学院放射医学研究所动物实验伦理委员会通过,伦理审批号IRM-DWLL2019130。质量检测单位为中国医学科学院医学实验动物研究所。动物饲养于天津医科大学朱宪彝纪念医院研究所,室温保持在23~25℃,相对湿度保持在50%~60%。

**1.2 药物及试剂** 链脲佐菌素(STZ,美国Sigma公司),柠檬酸钠缓冲液(北京索莱宝科技有限公司,批号C1013),辛伐他汀片(规格20mg,7片/盒,杭州默沙东制药有限公司,国药准字J20180007),抵挡汤由水蛭3g,虻虫1.5g,桃仁5g,熟大黄10g组成,购于天津医科大学朱宪彝纪念医院药剂科,所有药材由天津中医药大学李天祥教授鉴定为正品,制备水煎剂,减压浓缩至质量浓度为1g·mL<sup>-1</sup>,4℃保留备用。苏木素-伊红(HE)染色液(自制),无水乙醇、二甲苯购自国药集团化学试剂有限公司; $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)抗体(英国Abcam公司,货号ab79823);NLRP3抗体,Caspase-1抗体,硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,货号分别为19771-1-AP,22915-1-AP,18243-1-AP);IL-1 $\beta$ 抗体(美国CST公司,货号12242S);辣根过氧化物酶(HRP)标记羊抗兔免疫球蛋白(Ig)G二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司,货号ZB-2301);RIPA裂解液(上海碧云天有限公司,货号P0013B);小鼠活性氧(ROS)试剂盒(南京建成生物工程研究所,货号E004-1-1)。

**1.3 仪器** KD-BM型包埋机,KD-2258型病理切片仪(浙江省金华市科迪仪器设备有限公司);BS-240VET型动物专用全自动生化仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司);DNM-9602型酶标仪(北京普朗新技术有限公司);DYY-6C型电泳仪,DYCZ-40G型转膜槽(北京六一生物科技有限公司);Vevo 3100型小动物超声成像平台(富士VisualSonics公司);Synergy HT型荧光酶标仪(美国伯腾仪器有限公司);CK31MIF-BGU-LED-CKX53-LP型倒置荧光显微镜(日本Olympus公司)。

## 2 方法

**2.1 小鼠模型制备** 4周龄C57BL/6J小鼠60只,适应性喂养7d后,随机分为正常组(10只)和模型组(50只)。正常组予以常规饲料喂养,模型组小鼠采用高脂饲料喂养。4周后模型组小鼠以50mg·kg<sup>-1</sup>的剂量腹腔注射STZ<sup>[8]</sup>,STZ使用

0.1mol·L<sup>-1</sup>柠檬酸钠缓冲液(pH4.5)配置。3d后,测小鼠随机血糖,血糖>16.7mmol·L<sup>-1</sup>,则糖尿病小鼠造模成功。继续高脂饲料喂养,8周后采用超声成像平台检测小鼠心功能,出现心功能减退,则DCM小鼠造模成功。

**2.2 分组及给药方式** 最终成模小鼠继续高脂饲料喂养并开始灌胃给药,剔除未成功模型,不合格小鼠,最终成模小鼠40只,模型组小鼠按照心功能随机分为模型组、抵挡汤低、中、高剂量组和辛伐他汀组,每组8只。人鼠等效剂量为3g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>作为中剂量组,等效剂量的1/2倍作为低剂量,2倍剂量作为高剂量,辛伐他汀组人鼠等效剂量为1.5mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。正常组和模型组给予等体积生理盐水,给药小鼠灌胃时间为8周。

**2.3 全自动生化仪检测小鼠血糖、血脂** 末次给药后所有小鼠均禁食不禁水12h,剪尾取血,测小鼠空腹血糖(FBG),考察FBG后摘眼球取血,取血清样品,采用全自动生化仪检测小鼠甘油三酯(TG),总胆固醇(TC)含量。

**2.4 超声成像平台检测小鼠心功能** 糖尿病小鼠成模后,持续高脂饲料喂养,8周后采用超声成像平台测小鼠心功能,小鼠用异氟烷吸入麻醉,麻醉后胸部和四肢剃毛,待检测到造模小鼠左室射血分数(EF),左室短轴缩短率(FS)值降低,说明DCM小鼠造模成功<sup>[9]</sup>。灌胃8周后,再次检测小鼠EF,FS。

**2.5 HE染色观察小鼠心肌组织形态** 将小鼠左室心肌组织固定于4%多聚甲醛24h以上进行浸泡固定、脱水,然后将浸好蜡的组织于包埋机内进行包埋。于石蜡切片机上切片,片厚4 $\mu$ m。切片入染液中染色,显微镜下观察小鼠心肌组织的形态改变。

**2.6 小鼠心肌组织ROS检测** 将心肌组织剪成1mm<sup>3</sup>的小块,清洗干净放入预冷的培养液中,加入适量的酶消化液,37℃恒温水浴消化30min,期间进行间断吹打细胞。消化完用PBS终止消化,用300目的细胞筛过滤去除组织块,收集滤过的细胞。500 $\times$ g离心10min后去除上清,用PBS清洗,并重悬制备成单细胞悬液,向细胞悬液中加入荧光探针DCFH-DA,工作浓度为1:500的比例;37℃孵育细胞0.5~1h。收集孵育(探针标记)后的单个细胞悬液。1000 $\times$ g离心5min,用PBS清洗,离心后收集沉淀物用于荧光检测。荧光显微镜和荧光酶标仪的波长设置为最佳激发波长500,485(500±15)nm,最佳发射波长为525(530±20)nm。收集好

沉淀用PBS重悬成单细胞进行荧光显微镜拍照。

**2.7 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测心肌中NLRP3, TXNIP, Caspase-1, IL-1 $\beta$ 含量** 称取组织块50 mg加入RIPA裂解液,冰上裂解1 h,4  $^{\circ}$ C下12 000  $r \cdot \text{min}^{-1}$ 离心20 min(离心半径7.45 cm),用Bradford法蛋白定量,根据蛋白定量结果,加入总蛋白样品与5 $\times$ 蛋白质凝胶电泳上样缓冲液,95  $^{\circ}$ C变性10 min,分离和转移到PVDF膜。置于封闭液中封闭1 h,将封闭后的膜直接加入相应一抗(1:1 000),IL-1 $\beta$ (1:1 000),NLRP3(1:800),Caspase-1(1:1 000),TXNIP(1:1 000), $\beta$ -actin(1:5 000),4  $^{\circ}$ C反应过夜,用TBT洗涤3次,滴加二抗(1:3 000)后

室温、避光缓慢摇动作用60 min,曝光及洗片后,用Image J软件分析灰度值。

**2.8 统计学方法** 采用SPSS 22.0软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较行单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 抵挡汤对DCM小鼠血糖、血脂的影响** 与正常组比较,模型组的FBG,TC,TG的水平显著升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,抵挡汤中、高剂量组及辛伐他汀组FBG,TC,TG水平明显降低( $P < 0.05$ ),抵挡汤中剂量组变化更为明显( $P < 0.05$ ),说明抵挡汤能够降低血糖和血脂,调节TC,TG紊乱。见表1。

表1 抵挡汤对DCM小鼠FBG,TC,TG水平的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

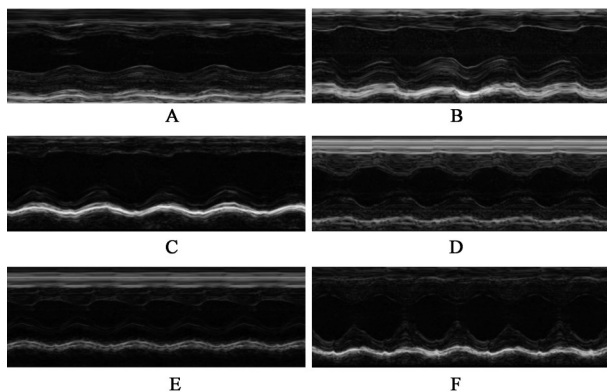
组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	FBG	TC	TG
正常		4.60 $\pm$ 1.34	2.51 $\pm$ 0.40	1.21 $\pm$ 0.27
模型		17.70 $\pm$ 2.28 <sup>1)</sup>	8.36 $\pm$ 0.87 <sup>1)</sup>	5.74 $\pm$ 1.65 <sup>1)</sup>
抵挡汤	1.5	12.54 $\pm$ 1.84 <sup>3)</sup>	5.17 $\pm$ 1.11	3.33 $\pm$ 0.75
	3	6.84 $\pm$ 1.06 <sup>2)</sup>	3.13 $\pm$ 0.55 <sup>2)</sup>	1.47 $\pm$ 0.45 <sup>2)</sup>
	6	9.36 $\pm$ 0.71 <sup>2,3)</sup>	4.77 $\pm$ 0.92 <sup>2,3)</sup>	2.80 $\pm$ 0.48 <sup>2,3)</sup>
辛伐他汀	0.001 5	11.40 $\pm$ 1.01 <sup>2,3)</sup>	4.46 $\pm$ 1.03 <sup>2,3)</sup>	2.83 $\pm$ 0.35 <sup>2,3)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ;与抵挡汤中剂量组比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ (表2同)。

**3.2 抵挡汤对DCM小鼠超声心动指标的影响** 抵挡汤灌胃8周后,与正常组比较,模型组EF,FS数值显著降低( $P < 0.01$ );与模型组比较,抵挡汤各剂量组及辛伐他汀组EF,FS均明显升高( $P < 0.05$ );抵挡汤中剂量组变化更为明显( $P < 0.05$ ),差异有明显统计学意义。见图1,表2。

表2 抵挡汤对DCM小鼠心功能的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	EF	FS
正常		84.68 $\pm$ 2.96	51.82 $\pm$ 3.79
模型		46.01 $\pm$ 2.84 <sup>1)</sup>	22.22 $\pm$ 2.21 <sup>1)</sup>
抵挡汤	1.5	57.56 $\pm$ 4.46 <sup>2,3)</sup>	29.17 $\pm$ 2.82 <sup>2,3)</sup>
	3	78.07 $\pm$ 1.63 <sup>2)</sup>	44.78 $\pm$ 1.54 <sup>2)</sup>
	6	66.50 $\pm$ 2.76 <sup>2,3)</sup>	35.28 $\pm$ 2.14 <sup>2,3)</sup>
辛伐他汀	0.001 5	71.32 $\pm$ 1.11 <sup>2)</sup>	38.82 $\pm$ 0.83 <sup>2)</sup>



A. 正常组;B. 模型组;C. 抵挡汤低剂量组;D. 抵挡汤中剂量组;E. 抵挡汤高剂量组;F. 辛伐他汀组(图2~4同)

图1 抵挡汤对DCM小鼠灌胃8周后超声心动的影响

Fig. 1 Effect of Didangtang on echocardiography was performed 8 weeks after intragastric administration in DCM mice

**3.3 抵挡汤对DCM小鼠心肌组织的影响** 正常组小鼠心肌纤维整齐一致,细胞完整,细胞核位于细胞正中,大小均匀;而模型组小鼠心肌纤维排列紊乱,纹理不齐,细胞肥大变形、细胞质与细胞核分离,细胞间隙增大,周围可见炎性浸润。抵挡汤中、高剂量组及辛伐他汀组与模型组比较,大鼠心肌纤维与细胞均有所改善,且中剂量组及辛伐他汀组心肌细胞排列较整齐,纤维完整,改善明显。见图2。

**3.4 抵挡汤对DCM小鼠心肌组织ROS的影响** 与正常组比较,模型组小鼠的ROS表达明显升高

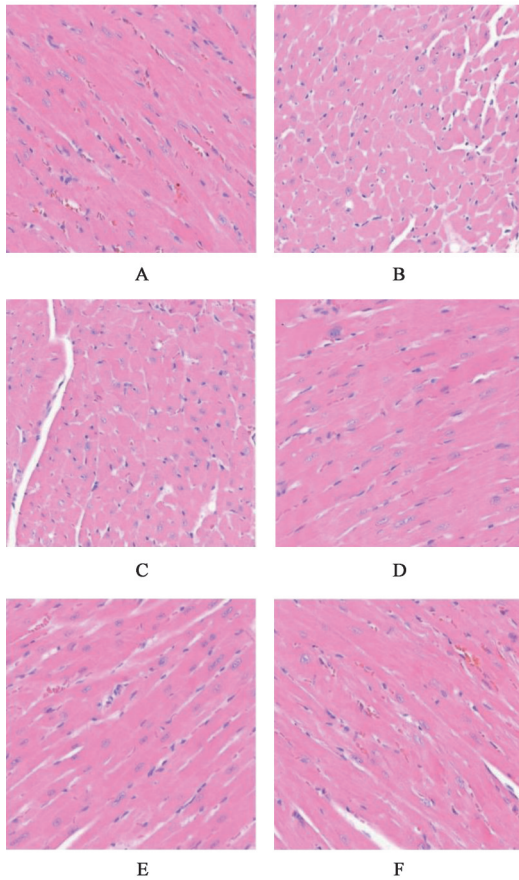


图2 抵挡汤对DCM小鼠心肌组织形态学的影响(HE, ×400)  
Fig. 2 Effect of Didangtang on myocardial histomorphology of DCM mice (HE, ×400)

( $P < 0.05$ );与模型组比较,抵挡汤各剂量组及辛伐他汀组的ROS表达水平明显减少( $P < 0.05$ )。见图3,表3。

**3.5 抵挡汤对DCM小鼠心肌组织中NLRP3, TXNIP, Caspase-1, IL-1 $\beta$ 蛋白表达的影响** 与正常组比较,模型组心肌组织中NLRP3, TXNIP, Caspase-1, IL-1 $\beta$ 蛋白表达明显升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,抵挡汤各剂量组及辛伐他汀组心肌组织中NLRP3, TXNIP, Caspase-1, IL-1 $\beta$ 蛋白表达明显降低( $P < 0.05$ ),抵挡汤中剂量组较低剂量组降低心肌组织中NLRP3, TXNIP, Caspase-1蛋白表达的效果更为明显;抵挡汤高剂量组较低剂量组降低心肌组织中IL-1 $\beta$ 蛋白表达的效果更为明显;辛伐他汀组对以上表达无明显影响。见图4,表4。

#### 4 讨论

DCM会出现心功能异常,舒张功能受损出现在收缩功能受损之前<sup>[10]</sup>,后期会发生心律失常和心力衰竭,进而威胁患者的生命健康。而炎症反应与DCM关系密切,心肌病变过程中会出现不同程度的

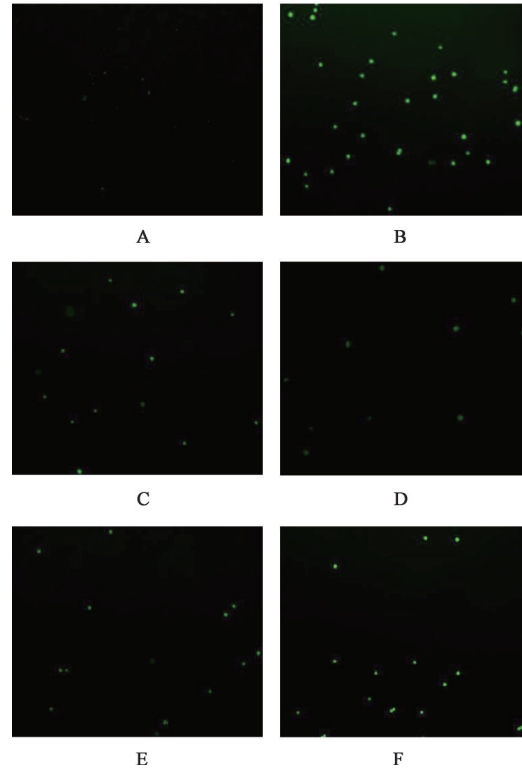


图3 抵挡汤对DCM小鼠ROS含量的影响(免疫荧光, ×200)

Fig. 3 Effect of Didangtang on ROS content in DCM mice (IF, ×200)

表3 抵挡汤对DCM小鼠ROS含量的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Table 3 Effect of Didangtang on ROS content in DCM mice ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	ROS
正常		8 035.11±166.32
模型		17 496.27±2 243.12 <sup>1)</sup>
抵挡汤	1.5	13 681.14±1 205.92 <sup>2)</sup>
	3	11 955.07±970.45 <sup>2)</sup>
	6	9 965.91±733.17 <sup>2)</sup>
辛伐他汀	0.001 5	11 084.98±643.73 <sup>2)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较<sup>2)</sup> $P < 0.05$ (表4同)。

炎症反应<sup>[11]</sup>,从而对心功能造成损伤。本实验通过高脂饮食及STZ诱导出DCM小鼠模型,小鼠血糖升高,且出现“三多一少”症状,毛色暗淡,稀少,行动缓慢,反应能力低。小鼠血脂水平也有不同程度的升高,HE染色显示心肌细胞肥大、坏死,出现炎症性浸润,超声心动显示EF,FS值均有下降,说明心脏功能减退,出现心肌重构;心肌组织ROS, NLRP3, TXNIP, Caspase-1, IL-1 $\beta$ 表达明显上升。给予抵挡汤灌胃8周后,小鼠FBG, TC, TG有所降低,说明抵挡汤能够降低DCM小鼠的血糖和血脂水平;HE染色抵挡汤干预组病理改变明显;心肌组

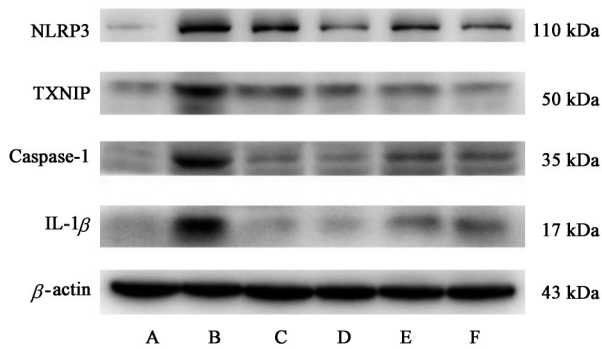


图4 各组小鼠心肌组织中NLRP3, TXNIP, Caspase-1, IL-1 $\beta$ 蛋白表达电泳

Fig. 4 Electrophoresis of protein expression of NLRP3, TXNIP, Caspase-1 and IL-1 $\beta$  in myocardial tissue of mice in each group

表4 抵挡汤对DCM小鼠心肌组织中NLRP3, TXNIP, Caspase-1, IL-1 $\beta$ 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 4 Effect of Didangtang on expression of NLRP3, TXNIP, Caspase-1 and IL-1 $\beta$  in myocardial tissue of DCM mice ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	NLRP3 / $\beta$ -actin	TXNIP / $\beta$ -actin	Caspase-1 / $\beta$ -actin	IL-1 $\beta$ / $\beta$ -actin
模型		9.25 $\pm$ 0.11 <sup>1)</sup>	2.43 $\pm$ 0.62 <sup>1)</sup>	5.70 $\pm$ 2.39 <sup>1)</sup>	8.81 $\pm$ 2.10 <sup>1)</sup>
抵挡汤	1.5	5.86 $\pm$ 0.27 <sup>2)</sup>	1.43 $\pm$ 0.46 <sup>2)</sup>	1.35 $\pm$ 0.12 <sup>2)</sup>	2.44 $\pm$ 1.61 <sup>2)</sup>
	3	4.36 $\pm$ 1.02 <sup>2)</sup>	0.86 $\pm$ 0.58 <sup>2)</sup>	1.25 $\pm$ 0.57 <sup>2)</sup>	3.30 $\pm$ 2.48 <sup>2)</sup>
	6	5.92 $\pm$ 0.68 <sup>2)</sup>	1.36 $\pm$ 0.21 <sup>2)</sup>	2.53 $\pm$ 0.74 <sup>2)</sup>	4.19 $\pm$ 2.04 <sup>2)</sup>
辛伐他汀	0.001 5	4.75 $\pm$ 1.15 <sup>2)</sup>	1.21 $\pm$ 0.22 <sup>2)</sup>	2.58 $\pm$ 0.76 <sup>2)</sup>	5.23 $\pm$ 3.78 <sup>2)</sup>

注:设正常组各指标蛋白相对表达量为1。

织 ROS, NLRP3, TXNIP, Caspase-1, IL-1 $\beta$  表达明显下调, 说明抵挡汤能够减轻炎症反应, 改善心肌病变。

ROS 是氧化物的总称, 有研究证明, 高糖环境会刺激线粒体生成大量 ROS<sup>[12-13]</sup>, 超过了机体的抗氧化能力, 就会发生氧化应激, 氧化应激是糖尿病相关炎症性疾病的核心机制<sup>[14]</sup>, 刺激炎症反应的发生而加快心肌细胞凋亡进程。ROS 能够诱导 TXNIP 的表达上升, TXNIP 是激活炎症反应的关键信号途径之一<sup>[15]</sup>。通过抑制 TXNIP 的表达能够减少血清中的炎性因子, 从而减缓炎症反应的发生<sup>[16]</sup>。而 TXNIP 是介导 NLRP3 炎症小体激活的关键蛋白, 当发生氧化应激时, TXNIP 与 NLRP3 会产生相互作用, 引起 NLRP3/Caspase-1/IL-1 $\beta$  信号通路的活化。在氧化应激状态下, ROS 促使 TXNIP 从细胞核转到细胞质, 激活 NLRP3 炎症小体, NLRP3 在 DCM 中起到关键作用<sup>[17-18]</sup>。NLRP3 炎症小体通过 pyrin 结构域 (PYD) 与 ASC 末端 PYD 相互作用, ASC 另一端的 CARD 结构域募集 pro-Caspase-1 的 CARD 形成 NLRP3 炎症小体。从而激活 Caspase-1,

激活后的 Caspase-1 介导 pro-IL-1 $\beta$ , 将其切割活化成 IL-1 $\beta$ , 释放到细胞外, 诱导炎症发生, 促使组织细胞的炎症坏死, 造成心肌损伤<sup>[19]</sup>。

NLRP3 炎症小体的激活有多方途径, ROS/TXNIP/NLRP3 通路是其中一种, 发生氧化应激后, 激活 NLRP3 炎症小体而引发一系列炎症反应, 促进 DCM 的发生、发展。本实验通过研究发现, 抵挡汤能够改善 DCM 小鼠心脏功能, 减轻心肌细胞凋亡, 降低炎症反应, 其机制可能与抑制 NLRP3 炎症小体的激活有关。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 项伟玲, 金丽琴, 高峰, 等. 黑苦荞茎叶对 2 型糖尿病小鼠的治疗作用及其对其胰腺、脾脏的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(2): 140-144.
- [2] FALCAO-PIRES I, LEITE-MOREIRA A F. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment [J]. Heart Fail Rev, 2012, 17(3): 325-440.
- [3] 张静, 李刚. 糖尿病心肌病病理机制研究[J]. 医学信息, 2020, 33(2): 43-46.
- [4] 位晨晨, 钟明. 糖尿病心肌病的发病机制[J]. 心血管病学进展, 2020, 41(2): 135-139.
- [5] 陈纪焯, 马度芳, 王永成, 等. 免疫炎症反应在心力衰竭心肌纤维化中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(20): 2534-2539.
- [6] LIBERALE L, CARBONE F, CAMICI G G, et al. IL-1 $\beta$  and statin treatment in patients with myocardial infarction and diabetic cardiomyopathy [J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 1764.
- [7] 常柏, 李巧芬, 李春深, 等. 抵挡汤早期干预对 2 型糖尿病大鼠血清 IL-4、IL-13 水平及主动脉 TNF- $\alpha$  mRNA 表达的影响[J]. 四川中医, 2013, 31(3): 48-50.
- [8] 朱超, 朱莹莹. II 型糖尿病动物模型的构建[J]. 中国实验动物学报, 2013, 21(2): 84-88.
- [9] 徐慧琳, 徐郭珺, 姚君, 等. 阿魏酸对糖尿病小鼠心肌病变的影响及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(3): 238-241.
- [10] 童敏, 李文东, 肖皓亮, 等. 糖元阳片对链脲佐菌素诱导糖尿病小鼠保护作用的研究[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(9): 163-165.
- [11] EGUCHI K, NAGAI R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology [J]. J Clin Invest, 2017, 127(1): 14-23.
- [12] 郭振, 樊迪, 唐其柱. 活性氧在糖尿病心肌病中的作

- 用机制研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(12):1294-1298.
- [13] TU J L, CHEN W P, CHENG Z J, et al. EGb761 ameliorates cell necroptosis by attenuating RIP1-mediated mitochondrial dysfunction and ROS production in both *in vivo* and *in vitro* models of Alzheimer's disease [J]. *Brain Res*, 2020, 1736: 146730.
- [14] WILSON A J, GILL E K, ABUDALO R A, et al. Reactive oxygen species signalling in the diabetic heart: emerging prospect for therapeutic targeting [J]. *Heart*, 2018, 104(4):293-299.
- [15] ZHOU R, TARDIVEL A, THORENS B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11:136-140.
- [16] LIU D L, ZENG X, LI X, et al. Advances in the molecular mechanisms of NLRP3 inflammasome activators and inactivators [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, doi:10.1016/j.bcp.2020.113863.
- [17] 何梦含. 从TXNIP介导NLRP3炎症小体激活途径研究三七总皂苷减轻衰老大鼠神经炎症反应的作用机制[D]. 宜昌:三峡大学,2019.
- [18] 叶婷,阿克拜尔·乌普,岳薇薇,等. 异搏定通过抑制TXNIP介导的细胞凋亡和炎症减轻高脂喂养小鼠的糖尿病前期神经病变[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(4):113-117.
- [19] 崔勇和,沈先敏. 白藜芦醇抑制TXNIP/NLRP3信号通路改善脂多糖诱导的肾小管上皮细胞炎症损伤[J]. *天津中医药*, 2019, 36(5):495-498.
- [责任编辑 周冰冰]

·书讯·

## 动脉瘤介入治疗的护理措施及效果观察 ——评《急诊介入护理案例解析》

据临床研究表明,对动脉瘤患者采取有效的介入治疗能够使其获得较好的效果,不会对机体造成较大损伤,进而延长其寿命。在实施介入治疗期间,术前、术中及术后的护理干预,对治疗效果的提升具有至关重要的作用。本文通过结合《急诊介入护理案例解析》一书,对动脉瘤患者实行微创介入治疗期间的护理干预措施进行探讨。

《急诊介入护理案例解析》作者徐阳,岳同云,由人民卫生出版社于2019年9月出版。随着新型化疗耦合栓塞剂研究的深入及介入放射技术的逐步发展,脑动脉灌注化疗为脑瘤的治疗提供了崭新方法。脑动脉瘤存在碎石破裂的可能,并导致严重并发症情况出现,例如脑积水、脑水肿及继发性脑缺血等,是目前致残率及致死率较高的疾病类型。以往通过传统的开颅手术治疗,其风险相对较大,使其在临床应用中存在限制性,而介入栓塞治疗因创伤较小及治愈率较高等特点,逐渐成为颅内动脉瘤患者的主要治疗方案。患者在接受介入治疗期间,需在全麻下进行,因此术前准备及心理干预具有至关重要的作用,术后在对患者进行常规护理外,还应加强监护,密切关注患者病情变化情况,减少或者避免并发症情况出现。此外,护理人员还应通过对新技术的发展情况进行详细了解,采取针对性预防,加速其病情恢复。该书主要分为基础篇与病例篇,内容包括接诊介入护理总论与30个急诊介入护理典型案例分析。具体内容包括在急诊室进行介入治疗手术之前护理的全部内容,头颈部、腹部、盆腔、心胸部及四肢血管等全身各个部位需急诊介入治疗的典型临床护理案例介绍,经案例导出护理问题的详细分析及医学边缘知识的链接等。与常规护理干预比较,对动脉瘤患者在介入治疗期间采取针对性的护理干预,能够提升患者临床效果,降低并发症情况出现,利于患者愈后。具体干预措施:(1)心理干预。患者在接受介入治疗期间大多存在恐惧、紧张等不良心理状态,护理人员应通过与患者交流、沟通建立良好的护患关系,并针对脑血管疾病介入治疗的方法、成功案例、注意事项等进行详细讲解,提升患者认知,进而缓解其不良情绪,提高患者面对治疗的自信心。(2)术前准备。患者入院后应做好对患者的基本病情评估,注意保持病房内环境卫生,完善相关术前检查,叮嘱患者术前6h禁水、禁食,指导患者进行有效呼吸与咳嗽等。(3)术中护理。暴露患者穿刺部位,严格按照无菌操作相关步骤进行,保持呼吸道及静脉输液畅通,密切关注生命体征变化情况,若患者在术中出现血栓栓塞等应及时结合相关检查进行溶栓治疗。(4)术后并发症预防。针对患者可能出现的并发症采取有效的预防措施,并对不良反应情况进行准确了解,如恶心、呕吐、头痛等,并采取及时的救治措施。(5)出院指导。叮嘱患者严格遵医嘱用药,密切关注其血压变化情况,避免因血压升高而诱发出血。同时,叮嘱患者按规律作息,减少各种不良刺激,保持情绪相对稳定;禁食刺激性食物,合理膳食;定期复查,若有异常情况应及时就诊。该书中采用案例导入—问题解析—知识链接等方式,配以表格、图片及流程图等,使得书写更加生动,且读者阅读期间更加容易理解。动脉瘤属于较为严重的一种肿瘤疾病,对患者的身体健康及生命安全造成严重威胁。目前,介入治疗的方法虽然具有较高的可行性与成功率,且体系较为健全,但如治疗期间的护理工作不理想,则会对患者预后产生严重影响。因此,针对动脉瘤患者在接受介入治疗期间,通过采取合理的针对性护理干预,能够有效降低并发症情况出现,患者护理满意度较高,对患者愈后也具有积极的促进作用。

动脉瘤患者在接受介入治疗期间,应加大相关护理工作的投入,通过与患者自身病情、治疗效果等相结合,采取相对科学、合理、有效的治疗方案,能够使患者在处于不同康复阶段时,获取针对性的护理干预,减少不良情况及不利方案实施不当的情况出现,促进患者病情恢复,对其生活质量的提升具有积极促进作用。

(作者赵娟,安徽省濉溪县医院,安徽 濉溪 235100)