

# 沙苑子总黄酮通过抑制内质网应激和 JNK 通路过度活化减轻百草枯中毒大鼠肺损伤

张志坚 董瑶瑶 李晓萍 彭礼波

**【摘要】目的** 探讨沙苑子总黄酮(FAC)是否可通过抑制内质网应激和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路过度活化来减轻大鼠百草枯诱导的肺损伤。**方法** 48 只 SD 大鼠按随机数字表法分为对照组、模型组、二甲亚砜(DMSO)对照组和 FAC 低、中、高剂量组 6 组,每组 8 只。模型组采用 PQ 80 mg/kg 灌胃诱导肺损伤;对照组则给予等量生理盐水灌胃;DMSO 组于 PQ 灌胃前 2 h 腹腔注射 10% DMSO 20 mL/kg;FAC 低、中、高剂量组于 PQ 灌胃后腹腔注射 40、80、160 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 的 FAC 溶液。制模后 72 h 处死大鼠取肺,检测肺湿/干质量(W/D)比值、总肺水含量(TLW);光镜下观察肺组织病理学改变,并进行肺组织损伤评估;逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测肺组织 JNK 和葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)的 mRNA 表达;蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测肺组织 JNK、磷酸化 JNK(p-JNK)和 GRP78 的蛋白表达。**结果** 与对照组比较,模型组和 DMSO 组肺 W/D 比值、TLW、肺泡损伤定量评估指数(IQA)均明显升高,JNK、GRP78 的 mRNA 表达和 JNK、p-JNK、GRP78 的蛋白表达均明显升高。与模型组比较,FAC 各剂量组肺 W/D 比值、TLW、IQA 以及 JNK mRNA 表达和 p-JNK 蛋白表达均明显下降,其中以 FAC 高剂量组降低最为显著[肺 W/D 比值:3.0±0.3 比 5.5±0.5, TLW:2.2±0.3 比 4.7±0.4, IQA:(15.4±3.0)%比 (40.0±5.7)%, JNK mRNA:0.21±0.08 比 0.82±0.27, p-JNK 蛋白:0.31±0.09 比 0.78±0.25,均 P<0.01];FAC 低、中、高剂量组 GRP78 mRNA 和 JNK、GRP78 蛋白均为高表达,与模型组比较差异均无统计学意义(GRP78 mRNA:0.54±0.18 比 0.74±0.20, JNK 蛋白:0.76±0.27 比 0.80±0.28, GRP78 蛋白:0.51±0.18 比 0.69±0.21,均 P>0.05)。**结论** 百草枯中毒后肺组织发生了过度的内质网应激损伤;FAC 可能通过抑制内质网应激及 JNK 信号通路过度活化起到保护肺组织的作用。

**【关键词】** 中毒,百草枯; 肺损伤; 沙苑子总黄酮; c-Jun 氨基末端激酶; 内质网应激; 葡萄糖调节蛋白 78

**Total flavonoids from astragalus complanatus attenuates lung injury following paraquat poisoning in rats through inhibiting excessive endoplasmic reticulum stress and c-Jun N-terminal kinase pathway** Zhang Zhijian\*, Dong Yaoyao, Li Xiaoping, Peng Libo. \* Department of Critical Care Medicine, People's Hospital of Chongqing Ba'nán District, Chongqing 401320, China

Corresponding author: Peng Libo, Email: plbbnicu@yeah.net

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of total flavonoids from astragalus complanatus (FAC) on attenuating lung injury resulted from paraquat (PQ) poisoning by inhibiting excessive endoplasmic reticulum stress (ERS) and c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway in rat. **Methods** Forty-eight Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into six groups (n=8 in each group), including control group, model group, dimethyl sulfoxide (DMSO) vehicle control group, and FAC in low, medium, and high dosage groups. The model was reproduced by giving PQ 80 mg/kg orally to induce lung injury. The rats in control group were treated with saline by gavage. The rats in DMSO group were given 10% DMSO 20 mL/kg by gavage 2 hours before intraperitoneal injection of PQ, and those in FAC low, medium and high dosage groups received 40, 80, 160 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> of FAC solution intraperitoneally after the PQ administration. The rats were sacrificed 72 hours after giving PQ, and the left lung tissue was harvested 72 hours after the reproduction of experimental model. The ratio of wet/dry weight (W/D) and total lung water content (TLW) were determined. The pathohistological changes of the left lung was observed under light microscope, and scored with alveolar damage index of quantitative assessment (IQA). The mRNA expressions of JNK and glucose regulated protein 78 (GRP78) were determined by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), and the protein expression of JNK, phosphorylation-JNK (p-JNK), and GRP78 were determined by Western Blot. **Results** Compared with control group, the W/D ratio, TLW and IQA were increased significantly in model group and DMSO group, and the mRNA expressions of JNK and GRP78 and the protein expressions of JNK, p-JNK and GRP78 were markedly increased. Compared with the model group, the W/D ratio, TLW and IQA, and the expressions of JNK mRNA and

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.004

基金项目:重庆市医药卫生科研计划项目(2012-2-419)

作者单位:401320 重庆市巴南区人民医院重症医学科(张志坚、董瑶瑶、彭礼波);400038 第三军医大学西南医院急救部(李晓萍)

通信作者:彭礼波,Email:plbbnicu@yeah.net

p-JNK protein were significantly decreased in the FAC groups, especially in FAC high dosage group [W/D ratio:  $3.0 \pm 0.3$  vs.  $5.5 \pm 0.5$ , TLW:  $2.2 \pm 0.3$  vs.  $4.7 \pm 0.4$ , IQA: ( $15.4 \pm 3.0$ )% vs. ( $40.0 \pm 5.7$ )%, JNK mRNA:  $0.21 \pm 0.08$  vs.  $0.82 \pm 0.27$ , p-JNK protein:  $0.31 \pm 0.09$  vs.  $0.78 \pm 0.25$ , all  $P < 0.01$ ]. The mRNA expression of GRP78 and the protein expressions of JNK and GRP78 were highly expressed in FAC low, medium and high dosage groups, and there was no significant difference compared with those in model group (GRP78 mRNA:  $0.54 \pm 0.18$  vs.  $0.74 \pm 0.20$ , JNK protein:  $0.76 \pm 0.27$  vs.  $0.80 \pm 0.28$ , GRP78 protein:  $0.51 \pm 0.18$  vs.  $0.69 \pm 0.21$ , all  $P > 0.05$ ). **Conclusions** PQ induces excessive ERS in the lung tissue resulting in lung injury. FAC has a protective effect on lung against PQ injury, and it may be related with inhibition JNK pathway in ERS.

**【Key words】** Paraquat poisoning; Lung injury; Total flavonoids from astragalus complanatus; c-Jun N-terminal kinase; Endoplasmic reticulum stress; Glucose regulated protein 78

研究表明,氧化应激、ATP耗竭及细胞内钙稳态失衡是百草枯(PQ)中毒后器官损伤的主要机制之一,也是诱发内质网应激(ERS)的主要因素<sup>[1-3]</sup>。适度的ERS有利于纠正组织细胞内环境失稳,维持组织细胞正常生理功能,防止有害因素对机体损伤,但持续或过强的ERS则会导致组织细胞损伤,ERS对于机体起到“双刃剑”的作用<sup>[4-5]</sup>。c-Jun氨基末端激酶(JNK)信号通路受多种细胞外应激因素激活,并可以通过不同途径介导机体组织细胞损伤<sup>[6-7]</sup>。

沙苑子总黄酮(FAC)是中药沙苑子(Shayuanzi)成熟种子的提取物,其主要有效成分有黄酮类、三萜类及有机酸,该药具有抗纤维化、抗衰老、抗肿瘤等作用<sup>[8-9]</sup>。本研究旨在探讨FAC能否通过抑制ERS下的JNK通路过度活化来对抗PQ诱导的肺损伤,为FAC的临床应用提供实验依据和理论基础。

## 1 材料和方法

**1.1 主要试剂:**20% PQ溶液[先正达(中国)投资有限公司提供];FAC(苏州中药研究所植化室);逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)试剂盒(Invitrogen公司,美国);兔抗三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)多克隆IgG抗体、葡萄糖调节蛋白78(GRP78)一抗、磷酸化JNK(p-JNK)一抗、JNK一抗和二抗、BCA蛋白浓度测定试剂盒,3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒(北京博奥森生物技术有限公司)。

**1.2 动物分组及模型制备:**48只SD大鼠[第三军医大学实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(渝)2012-0004],雌雄各半,体质量( $220 \pm 40$ )g。按随机数字表法分为6组,每组8只。模型组灌胃80 mg/kg PQ制备肺损伤模型;对照组灌胃等量生理盐水;二甲基亚砜(DMSO)对照组PQ灌胃前2 h腹腔注射10% DMSO 20 mL/kg;FAC低、中、高剂量组分别于PQ灌胃后腹腔注射40、80、160 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> FAC溶液。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

## 1.3 检测指标及方法

### 1.3.1 肺湿/干质量(W/D)比值、总肺水含量(TLW)

测定:制模后72 h处死各组动物,取左肺上叶,生理盐水漂洗并用滤纸吸干后称湿质量(W);置入70℃恒温干燥箱24 h后称干质量(D),计算肺W/D比值;TLW=(W-D)/D。

**1.3.2 肺组织病理学观察及肺泡损伤定量评估指数(IQA)<sup>[10]</sup>:**取左肺下叶约0.6 cm×0.6 cm×0.6 cm大小组织,4%甲醛固定后石蜡包埋、切片,苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察形态学改变。400倍视野下连续随机观察50个视野,计数每个视野中总肺泡数及损伤肺泡数。损伤肺泡判断标准为每个肺泡内发现红细胞或白细胞>2个和(或)肺泡内有水肿渗出液。IQA=损伤肺泡数/总肺泡数×100%。

**1.3.3 RT-PCR检测JNK和GRP78的mRNA表达:**用TRIzol法抽提总RNA并测定浓度。取RNA样品2 μg,按照RT试剂盒说明书操作,PCR仪上37℃反应60 min,产物于-20℃下保存备用。JNK(产物大小410 bp)扩增引物对:上游5'-TGACGCC TTATGTGGTACT-3',下游5'-TGATGTATGGGTG GTGGAGA-3';GRP78(产物大小565 bp)扩增引物对:上游5'-GATAATCAACCAAACCTGTTAC-3',下游5'-GTATCCTCTTACCAGTTGG-3';GAPDH(产物大小520 bp)扩增引物对:上游5'-ACTTGAAGGTT GGAGCCAAA-3',下游5'-CCAGGAAATGAGCTTGA ACA-3'。2%琼脂糖电泳检测PCR产物后扫描图像,行吸光度(A值)分析。

**1.3.4 蛋白质免疫印迹试验(Western Bolt)检测JNK、p-JNK和GRP78的蛋白表达:**取各组大鼠肺组织200 mg放入0.5 mL组织蛋白裂解液中,匀浆后4℃下15 000 r/min(离心半径8 cm)离心15 min;取上清液,按考马斯亮蓝法测定蛋白浓度。取100 μg样本,电泳结束后转膜,脱脂奶粉封闭,分别加入一抗JNK、p-JNK、GRP78(1:1 000),置于4℃冰箱振荡孵育过夜;TBST洗膜,分别加入二抗(1:500),室温反应2 h,TBST洗涤;由化学发光(ECL)试剂于暗室中显影,X线光胶片曝光后拍照,以目的蛋白与

GAPDH的A值比值表示。

**1.4 统计学处理:** 实验数据采用SPSS 17.0统计软件分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,根据数据分布情况选择单因素方差(one-way ANOVA)、LSD法或Kruskal-Wallis检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 各组肺W/D比值、TLW及IQA比较(表1):** 与对照组比较,模型组和DMSO组肺W/D比值、TLW及IQA均明显升高(均 $P < 0.01$ );模型组与DMSO组各指标比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。FAC低、中、高剂量组肺W/D比值、TLW及IQA均明显低于模型组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),且随FAC剂量增加,各指标逐渐下降。

**表1** 不同剂量FAC对百草枯中毒大鼠肺组织W/D比值、TLW及IQA的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数(只)	肺W/D比值	TLW	IQA(%)
对照组	8	2.2 ± 0.6	1.3 ± 0.8	4.9 ± 2.7
模型组	8	5.5 ± 0.5 <sup>a</sup>	4.7 ± 0.4 <sup>a</sup>	40.0 ± 5.7 <sup>a</sup>
DMSO组	8	5.4 ± 0.6 <sup>a</sup>	4.8 ± 0.6 <sup>a</sup>	41.0 ± 6.0 <sup>a</sup>
FAC低剂量组	8	4.0 ± 0.5 <sup>bc</sup>	3.6 ± 0.5 <sup>bc</sup>	33.1 ± 3.7 <sup>bc</sup>
FAC中剂量组	8	3.5 ± 0.4 <sup>cd</sup>	3.1 ± 0.4 <sup>cd</sup>	22.3 ± 2.9 <sup>cd</sup>
FAC高剂量组	8	3.0 ± 0.3 <sup>bd</sup>	2.2 ± 0.3 <sup>bd</sup>	15.4 ± 3.0 <sup>bd</sup>

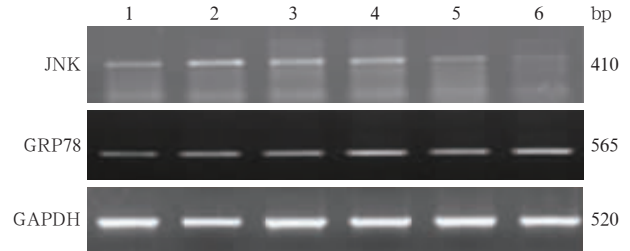
注:FAC为沙苑子总黄酮,肺W/D比值为肺组织湿/干质量比值,TLW为总肺水含量,IQA为肺泡损伤定量评估指数,DMSO为二甲基亚砜;与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$

**2.2 各组肺组织JNK、GRP78的mRNA表达比较(表2;图1):** 对照组JNK、GRP78的mRNA均为低表达。模型组、DMSO组和FAC各剂量组JNK mRNA表达明显高于对照组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );随着FAC剂量的增加,JNK mRNA表达量逐渐下降,且均明显低于模型组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。模型组、DMSO组和FAC低、中、高剂量组GRP78 mRNA表达明显高于对照组(均 $P < 0.01$ ),但各组间无差异。

**表2** 不同剂量FAC对百草枯中毒大鼠肺组织JNK、GRP78 mRNA表达的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数(只)	JNK mRNA(A值)	GRP78 mRNA(A值)
对照组	8	0.15 ± 0.04	0.25 ± 0.05
模型组	8	0.82 ± 0.27 <sup>a</sup>	0.74 ± 0.20 <sup>a</sup>
DMSO组	8	0.85 ± 0.30 <sup>a</sup>	0.76 ± 0.18 <sup>a</sup>
FAC低剂量组	8	0.65 ± 0.23 <sup>bc</sup>	0.71 ± 0.19 <sup>a</sup>
FAC中剂量组	8	0.54 ± 0.15 <sup>bc</sup>	0.69 ± 0.23 <sup>a</sup>
FAC高剂量组	8	0.21 ± 0.08 <sup>bd</sup>	0.54 ± 0.18 <sup>a</sup>

注:FAC为沙苑子总黄酮,JNK为c-Jun氨基末端激酶,GRP78为葡萄糖调节蛋白78,DMSO为二甲基亚砜;与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$



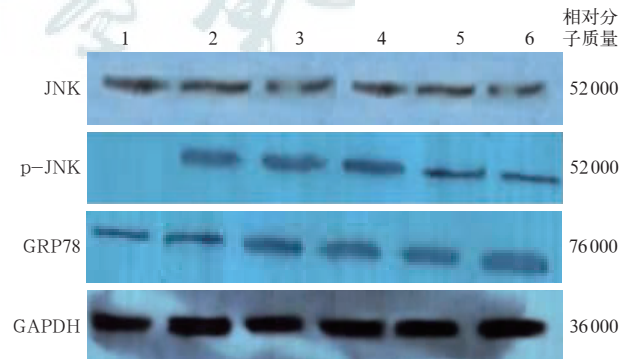
JNK为c-Jun氨基末端激酶,GRP78为葡萄糖调节蛋白78,GAPDH为三磷酸甘油醛脱氢酶;1为对照组,2为模型组,3为二甲基亚砜(DMSO)组,4~6依次为沙苑子总黄酮(FAC)低、中、高剂量组  
**图1** 逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测各组百草枯中毒大鼠肺组织JNK、GRP78的mRNA表达

**2.3 各组JNK、p-JNK和GRP78的蛋白表达(表3;图2):** 各组肺组织中均有JNK蛋白表达,但组间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。对照组p-JNK、GRP78蛋白低表达,其余各组中均高表达( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。FAC各剂量组p-JNK蛋白表达均明显低于模型组( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),且随着FAC剂量增加,p-JNK蛋白表达量逐渐下降。

**表3** 不同剂量FAC对百草枯中毒大鼠肺组织JNK、p-JNK和GRP78蛋白表达的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数(只)	JNK(A值)	p-JNK(A值)	GRP78(A值)
对照组	8	0.65 ± 0.25	0.15 ± 0.03	0.19 ± 0.04
模型组	8	0.80 ± 0.28	0.78 ± 0.25 <sup>a</sup>	0.69 ± 0.21 <sup>a</sup>
DMSO组	8	0.80 ± 0.26	0.76 ± 0.27 <sup>a</sup>	0.68 ± 0.23 <sup>a</sup>
FAC低剂量组	8	0.71 ± 0.21	0.60 ± 0.20 <sup>bc</sup>	0.67 ± 0.20 <sup>a</sup>
FAC中剂量组	8	0.77 ± 0.25	0.45 ± 0.18 <sup>cd</sup>	0.59 ± 0.24 <sup>a</sup>
FAC高剂量组	8	0.76 ± 0.27	0.31 ± 0.09 <sup>bd</sup>	0.51 ± 0.18 <sup>a</sup>

注:FAC为沙苑子总黄酮,JNK为c-Jun氨基末端激酶,p-JNK为磷酸化JNK,GRP78为葡萄糖调节蛋白78,DMSO为二甲基亚砜;与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$



JNK为c-Jun氨基末端激酶,p-JNK为磷酸化JNK,GRP78为葡萄糖调节蛋白78,GAPDH为三磷酸甘油醛脱氢酶;1为对照组,2为模型组,3为二甲基亚砜(DMSO)组,4~6依次为沙苑子总黄酮(FAC)低、中、高剂量组  
**图2** 蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测各组百草枯中毒大鼠肺组织JNK、p-JNK和GRP78的蛋白表达

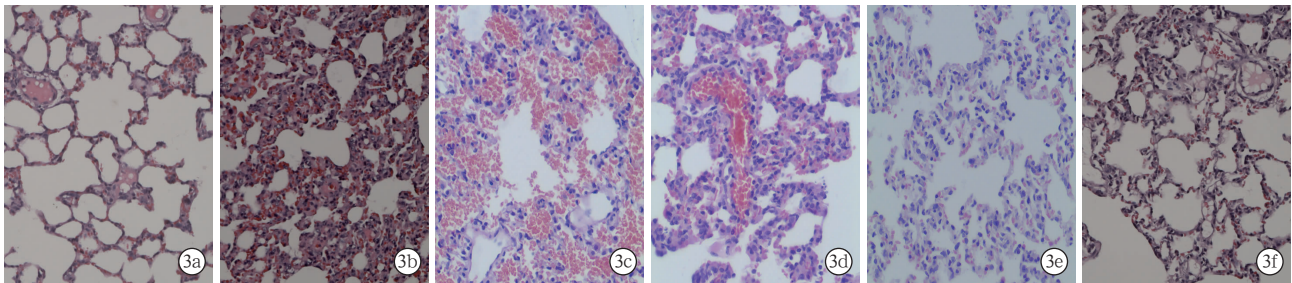


图3 光镜下观察各组百草枯中毒大鼠肺组织病理学改变 对照组(a)肺泡结构正常、清晰,肺泡壁薄,肺泡间隔正常,肺泡腔内未见炎性细胞浸润;模型组(b)及二甲基亚砜(DMSO)组(c)可见肺间质和肺泡水肿,大量炎性细胞浸润,部分可见蛋白渗出;沙苑子总黄酮(FAC)低、中、高剂量组(d,e,f)肺组织内炎性细胞浸润及肺泡破坏程度均较模型组明显减轻,以 FAC 高剂量组(f)减轻最为明显 HE 低倍放大

**2.4 FAC 对肺组织形态学的影响(图 3):**光镜下观察,对照组肺泡结构正常、清晰,肺泡壁薄,肺泡间隔正常,肺泡腔内未见炎性细胞浸润。模型组及 DMSO 组可见肺间质和肺泡水肿,大量炎性细胞浸润,部分可见蛋白渗出。FAC 低、中、高剂量组肺组织内炎性细胞浸润及肺泡破坏程度较模型组明显减轻,以 FAC 高剂量组最为明显。

### 3 讨论

PQ 中毒后常引起多器官功能受损,序贯出现肺、肾、肝、心肌等器官衰竭,病死率极高。虽然不断有研究者对 PQ 中毒机制进行探索和积极干预,发病机制从基因到细胞再到整体,治疗方法从西医到中医、从药物到非药物,但至今仍未发现行之有效的治疗方法,因此,寻找 PQ 中毒后器官损伤的确切机制及治疗方法是目前亟待解决的问题<sup>[11-19]</sup>。

肺脏作为 PQ 中毒后最主要的受累靶器官,早期常以急性肺炎为表现,晚期则易形成难以逆转的肺纤维化,但 PQ 中毒后肺损伤的具体机制目前仍不十分明确。本研究结果显示,模型组和 DMSO 组大鼠肺组织受损严重,肺 W/D 比值、TLW 和 IQA 等指标均较对照组明显升高,光镜下观察到肺组织结构明显破坏;经过 FAC 干预后,上述指标明显好转,肺组织损伤程度明显减轻。表明 FAC 对 PQ 中毒后大鼠的肺组织有一定保护作用,可以减轻 PQ 中毒后肺损伤。

大量研究表明 ERS 参与了中毒相关性疾病的发生发展,如有机磷农药、重金属、乙醇及某些药物等<sup>[20-24]</sup>。内质网是细胞应激反应中最重要的调节场所之一,过度的 ERS 可引起组织损伤。蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)、活化转录因子 6(ATF6)及肌醇需求酶 1(Ire1)均是内质网跨膜蛋白,ERS 的发生发展主要由这三者介导。正常情况下内质网跨膜蛋白在内质网腔内侧与 GRP78 结合并处于无活性状态。ERS 发生时 GRP78 迅速与内质网跨膜蛋白解离

并随 ERS 的发展不断上调,而解离的 GRP78 将与未折叠/错误折叠蛋白质组合来缓解未折叠蛋白超负荷,对组织细胞起保护作用<sup>[25]</sup>。

丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)信号通路是目前研究较多的细胞信号通路之一,JNK 信号转导通路是 MAPK 信号转导通路之一。JNK 易被细胞外应激刺激(如细胞因子、热休克、紫外线、渗透压变化、活性氧等)而激活,激活后迅速聚集于细胞核中,导致相应基因表达变化,参与多种生理、病理过程。研究表明,抑制 JNK 信号通路激活对 PQ 诱导的肺损伤具有一定的保护作用<sup>[26]</sup>。过度 ERS 时,活化的 Ire1 与肿瘤坏死因子受体相关因子 1(ASK1)共同激活 JNK 通路,诱导细胞凋亡导致的细胞损害,而通过抑制 JNK 通路活化可明显减轻细胞凋亡导致的细胞损害<sup>[27-28]</sup>。

沙苑子为豆科植物扁茎黄芪干燥成熟的种子,近年研究发现其对肝、肾、免疫系统及循环系统均有一定的药理效应。FAC 为沙苑子的乙醇提取物,其中的主要有效成分黄酮具有抗脂质过氧化、抗肝纤维化、诱导白血病细胞凋亡、调节机体免疫功能及改善血液流变学等药理作用<sup>[29-30]</sup>,但其对机体 ERS 及 JNK 信号通路的影响尚未见报道。本研究观察到 GRP78 的 mRNA 及蛋白表达在 PQ 中毒后明显上调,说明 PQ 能诱导 ERS 的发生,GRP78 可能发挥了相应的保护作用。同时 PQ 中毒后肺组织内 JNK mRNA 和 p-JNK 蛋白表达显著上调,说明 PQ 中毒后 JNK 迅速活化;而 FAC 干预后发现 JNK mRNA 和 p-JNK 蛋白表达呈剂量依赖性下降,且肺组织损伤程度明显降低,提示抑制 JNK 活化可能是减轻 PQ 中毒后肺损伤途径之一;而 FAC 可能通过抑制 ERS 中 JNK 信号转导通路的过度活化来保护 PQ 中毒后的肺组织。既往研究结果显示过度 ERS 会导致机体损伤,但在哪种程度下 GRP78 的表达对机体起保护作用,哪种程度又对机体造成损伤,目前尚不得

而知,还需要进一步的相关研究。

## 参考文献

- [1] Klass O, Fischer UM, Antonyan A, et al. Pneumocyte apoptosis induction during cardiopulmonary bypass: effective prevention by radical scavenging using N-acetylcysteine [J]. *J Invest Surg*, 2007, 20(6):349-356.
- [2] Page AB, Owen CR, Kumar R, et al. Persistent eIF2alpha (P) is colocalized with cytoplasmic cytochrome c in vulnerable hippocampal neurons after 4 hours of reperfusion following 10-minute complete brain ischemia [J]. *Acta Neuropathol*, 2003, 106(1):8-16.
- [3] 曹钰,董玉龙,姚尧,等. 急性百草枯中毒所致急性肺损伤机制研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2005, 4(4):303-305.
- [4] Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10):2656-2664.
- [5] 黄栋,方芳,许峰. 高氧所致氧化应激状态下肺泡上皮细胞 Toll 样受体的表达及其功能研究 [J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(11):645-649.
- [6] Bogoyevitch MA, Ngoei KR, Zhao TT, et al. c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling: recent advances and challenges [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1804(3):463-475.
- [7] 陈传希,欧阳彬,赖箭波,等. 抑制 c-Jun 蛋白氨基末端激酶信号通路对内毒素血症大鼠肠屏障功能的保护作用 [J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(6):327-329.
- [8] 邱晓晓,宋张娟,戴雍月,等. 三七总皂苷对肺缺血/再灌注损伤时细胞凋亡及 c-Jun 氨基末端激酶的影响 [J]. *生理学报*, 2012, 64(2):135-141.
- [9] 刘春宇,顾振纶,韩蓉,等. 沙苑子提取物对小鼠四氯化碳肝损伤的保护作用[J]. *中草药*, 2002, 33(12):1104-1106.
- [10] 赵珊,马迎春,刘亚坤,等. 姜黄素通过抑制内质网应激和 JNK 通路过度活化减轻小鼠肺缺血再灌注损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(2):308-313.
- [11] 侯燕,冯一中,蒋小岗,等. 沙苑子总黄酮对博莱霉素致大鼠肺纤维化的干预作用及其机制研究 [J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(1):88-93.
- [12] 杨丽君,何庆. 以循证医学方法为百草枯中毒制定治疗方案[J]. *中国危重病急救医学*, 2011, 23(10):581-584.
- [13] 蒋臻,许树云,曹钰,等. 血清乳酸评估急性百草枯中毒患者预后的意义[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(9):519-522.
- [14] 刘尊齐,纪宏斌,王海石,等. 急性肾损伤网络分期在急性百草枯中毒中的预后价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26(4):223-227.
- [15] 张随玉. 阿魏酸钠和思密达联合大黄对急性百草枯中毒患者器官的保护作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19(4):238-240.
- [16] 张志坚,周从阳,罗雅娟,等. 百草枯中毒大鼠肾组织 Livin 蛋白与 Caspase-3 的表达及干预 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20(7):717-721.
- [17] 王煜,赵敏. 血必净注射液对急性百草枯中毒患者的多器官保护作用[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18(5):296-298.
- [18] 狄敏,李莉,兰超,等. 乌司他丁对兔急性百草枯中毒心肌的保护作用[J]. *中国危重病急救医学*, 2012, 24(6):342-345.
- [19] 王金柱,兰超,李莉,等. 176 例急性百草枯中毒患者预后危险因素分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20(4):240-243.
- [20] Sun S, Zhao G, Liu C, et al. Inhibition of complement activation alleviates acute lung injury induced by highly pathogenic avian influenza H5N1 virus infection [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(2):221-230.
- [21] 刘承芸,李薇,伍一军. 敌百虫诱导 SH-SY5Y 细胞凋亡的研究 [J]. *毒理学杂志*, 2005, 19(3):280.
- [22] 彭礼波,章开容,张志坚. 内质网应激与中毒[J]. *中国工业医学杂志*, 2013, 26(6):429-431.
- [23] Tamm C, Sabri F, Ceccatelli S. Mitochondrial-mediated apoptosis in neural stem cells exposed to manganese [J]. *Toxicol Sci*, 2008, 101(2):310-320.
- [24] 张勤丽,王芳,石樱桃,等. 脂质过氧化损伤及内质网应激在铅致神经细胞凋亡中的作用机制[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2008, 26(3):143-146.
- [25] 李婷钰,王苹,杜波,等. 卡那霉素对离体培养大鼠耳蜗毛细胞损害的实验研究[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(1):56-58.
- [26] Inokuchi Y, Nakajima Y, Shimazawa M, et al. Effect of an inducer of BiP, a molecular chaperone, on endoplasmic reticulum (ER) stress-induced retinal cell death [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(1):334-344.
- [27] 吴伟,刘莹,胡明,等. 百草枯中毒大鼠肺 TGF-β1 和 c-Jun 的表达及姜黄素的干预作用 [J]. *中国医科大学学报*, 2011, 40(1):12-16.
- [28] Yoshizumi M, Fujita Y, Izawa Y, et al. Ebselen inhibits tumor necrosis factor-α-induced c-Jun N-terminal kinase activation and adhesion molecule expression in endothelial cells [J]. *Exp Cell Res*, 2004, 292(1):1-10.
- [29] 齐琳,刘春宇,吴文倩,等. 沙苑子黄酮对 60Coγ 射线损伤作用的影响[J]. *苏州大学学报(医学版)*, 2008, 28(1):26-29.
- [30] 韦翠萍,王建梅,顾振纶. 沙苑子黄酮对 MCF-7 细胞增殖抑制与诱导凋亡作用及其对 NF-κB 表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(5):1167-1169.

(收稿日期:2013-06-13)

(本文编辑:李银平)

## ·科研新闻速递·

### 肠激惹综合征患者一级、二级和三级亲属的患病风险:一项来自瑞典全国范围的研究

肠激惹综合征(IBS)具有家族聚集的倾向,但目前的相关研究对象仅限于 IBS 患者的一级家属及配偶;为此,瑞典学者进行了一项全国范围的病例队列研究,旨在了解 IBS 患者一级、二级和三级亲属及配偶的患病风险。研究对象来自 1987 年至 2010 年期间瑞典出院登记数据库及 2001 年至 2010 年期间瑞典门诊治疗数据库中的 IBS 患者,IBS 患者一级、二级和三级亲属的资料来自瑞典多代登记数据库。结果显示:IBS 患者兄弟姐妹患病的比值比(OR)为 1.75[95%可信区间(95%CI)为 1.63~1.89],其后代患病的 OR 为 1.82(95%CI 为 1.67~1.97),其父母患病的 OR 为 1.90(95%CI 为 1.76~2.05),其同母异父兄弟姐妹患病的 OR 为 1.10(95%CI 为 0.88~1.39),其同父异母兄弟姐妹患病的 OR 为 1.78(95%CI 为 1.48~2.15),其侄子/侄女、外甥/外甥女患病的 OR 为 1.27(95%CI 为 1.18~1.38),其堂(表)兄弟姐妹患病的 OR 为 1.11(95%CI 为 1.04~1.18),其配偶患病的 OR 为 1.51(95%CI 为 1.24~1.84)。研究人员据此得出结论:IBS 患者一级、二级和三级亲属患 IBS 的风险高于普通人群,这提示 IBS 具有遗传性;同时,IBS 患者配偶的发病风险也较高,说明 IBS 还受非遗传因素的影响。

罗红敏,编译自《Gut》,2014-04-02(电子版)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24694578>