

• 论著 •

姜黄素对脓毒症大鼠肝细胞的保护作用

尹海燕 邱敏珊 何丹 张锐 陶珮 梁艳雯 杨月桂 郭艳齐 叶小玲

510220 广东广州,广州市红十字会医院,暨南大学医学院附属广州红十字会医院中心 ICU

通讯作者:叶小玲, Email: yinhaiyan1867@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.02.013

【摘要】 目的 探讨姜黄素对脓毒症大鼠肝细胞的保护作用。**方法** 按随机数字表法将 80 只健康雄性 SD 大鼠分为假手术组、脓毒症组、血必净组、姜黄素组,每组 20 只。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)建立脓毒症动物模型;假手术组仅开腹取出盲肠后还纳关腹。血必净组和姜黄素组分别于术后 0、8、16 h 腹腔注射血必净注射液 4 mL/kg、姜黄素 100 mg/kg(用生理盐水稀释至 4 mL/kg);假手术组和脓毒症组注射等量生理盐水。各组分别于术后 2、6、12、24 h 取 5 只大鼠,留取血液和肝组织标本;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6、IL-1 β)水平;苏木素-伊红(HE)染色后观察肝组织病理学改变;原位末端缺刻标记法(TUNEL)检测肝组织细胞凋亡情况并计算凋亡指数(AI)。**结果** 脓毒症组肝细胞损伤程度随时间延长逐渐加重,凋亡细胞逐渐增多,肝细胞 AI 持续升高至 24 h 达峰值,血清 PCT、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平于术后 2 h 起即明显高于假手术组,且随时间延长逐渐升高至 12 h 达峰值。血必净组和姜黄素组镜下观察肝组织损伤程度明显轻于脓毒症组,凋亡细胞明显减少;肝细胞 AI 及血清 PCT、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平均于术后 2 h 起明显低于脓毒症组[AI: 2 h 为 $(11.89 \pm 1.34)\%$ 、 $(11.56 \pm 0.96)\%$ 比 $(23.59 \pm 2.00)\%$, 24 h 为 $(28.95 \pm 1.40)\%$ 、 $(30.35 \pm 1.20)\%$ 比 $(52.05 \pm 1.31)\%$;PCT($\mu\text{g/L}$): 2 h 为 1.27 ± 0.18 、 1.13 ± 0.19 比 2.41 ± 0.21 , 12 h 为 5.07 ± 0.45 、 5.09 ± 0.42 比 8.68 ± 0.58 ; TNF- α (ng/L): 2 h 为 127.93 ± 9.53 、 124.73 ± 7.47 比 217.28 ± 14.24 , 12 h 为 171.03 ± 8.58 、 168.68 ± 6.95 比 314.13 ± 14.39 ; IL-6 (ng/L): 2 h 为 132.15 ± 9.27 、 136.14 ± 8.42 比 153.35 ± 12.64 , 12 h 为 211.65 ± 8.52 、 213.37 ± 8.96 比 298.11 ± 12.35 ; IL-1 β (ng/L): 2 h 为 33.59 ± 1.49 、 35.05 ± 1.00 比 61.84 ± 3.21 , 12 h 为 81.76 ± 2.80 、 84.06 ± 3.42 比 132.24 ± 2.58 , 均 $P < 0.05$],且姜黄素组与血必净组各指标比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 姜黄素能抑制脓毒症大鼠肝细胞炎症反应,减少肝细胞凋亡,对脓毒症肝细胞损伤起到保护作用。

【关键词】 姜黄素; 脓毒症; 肝损伤; 炎症反应; 凋亡**基金项目:** 广东省自然科学基金(2015A030313735); 广东省科技计划项目(2014A020212651)

Protective effect of curcumin on hepatocytes in rats with sepsis Yin Haiyan, Qiu Minshan, He Dan, Zhang Rui, Tao Pei, Liang Yanwen, Yang Yuegui, Guo Yanqi, Ye Xiaoling
Department of Intensive Care Unit, Guangzhou Red Cross Hospital, Medical College, Jinan University, Guangzhou 510220, Guangdong, China
Corresponding author: Ye Xiaoling, Email: yinhaiyan1867@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the protective effect of curcumin on hepatocytes in rats with sepsis. **Methods** Eighty healthy male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into sham operation group, sepsis group, Xuebijing group and curcumin group (20 rats in each group) according to the random number table method. The animal model of sepsis was established by cecal ligation and puncture (CLP). In the sham operation group, the cecum was removed only after the operation. The rats in Xuebijing group and curcumin group were injected with 4 mL/kg Xuebijing, 100 mg/kg curcumin intraperitoneally at 0, 8 and 16 hours after operation (diluted with normal saline to 4 mL/kg) respectively; Sham operation group and sepsis group were injected with the same volume of normal saline. Five rats in each group were sacrificed at 2, 6, 12 and 24 hours after operation, the blood sample was collected, and liver tissues were harvested. The levels of serum procalcitonin (PCT), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin (IL-6, IL-1 β) were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), the pathological changes of liver tissues were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining, and apoptosis index (AI) was measured by TdT-mediated dUTP nick end labeling (TUNEL) method. **Results** The degree of hepatocyte injury in sepsis group increased gradually with time, the apoptotic cells gradually increased, and the AI of liver cells increased to 24 hours; serum levels of PCT, TNF- α , IL-6 and IL-1 β were significantly higher than those in the sham operated group at 2 hours after operation and gradually increased to peak at 12 hours. The injury degree of liver tissue in Xuebijing group and curcumin group was significantly lighter than that in sepsis group, and the number of apoptotic cells were significantly decreased; the AI of hepatocytes and serum levels of PCT, TNF- α , IL-6 and IL-1 β were significantly lower than those of sepsis group from 2 hours [AI: $(11.89 \pm 1.34)\%$, $(11.56 \pm 0.96)\%$ vs. $(23.59 \pm 2.00)\%$ at 2 hours, $(28.95 \pm 1.40)\%$, $(30.35 \pm 1.20)\%$ vs. $(52.05 \pm 1.31)\%$ at 24 hours; PCT ($\mu\text{g/L}$): 1.27 ± 0.18 , 1.13 ± 0.19 vs. 2.41 ± 0.21 at 2 hours, 5.07 ± 0.45 , 5.09 ± 0.42 vs. 8.68 ± 0.58 at 12 hours; TNF- α (ng/L): 127.93 ± 9.53 , 124.73 ± 7.47 vs. 217.28 ± 14.24 at 2 hours, 171.03 ± 8.58 ,

168.68 ± 6.95 vs. 314.13 ± 14.39 at 12 hours; IL-6 (ng/L): 132.15 ± 9.27, 136.14 ± 8.42 vs. 153.35 ± 12.64 at 2 hours, 211.65 ± 8.52, 213.37 ± 8.96 vs. 298.11 ± 12.35 at 12 hours; IL-1 β (ng/L): 33.59 ± 1.49, 35.05 ± 1.00 vs. 61.84 ± 3.21 at 2 hours; 81.76 ± 2.80, 84.06 ± 3.42 vs. 132.24 ± 2.58 at 12 hours, all $P < 0.05$]. There was no significant difference in the above indexes between Xuebijing group and curcumin group. **Conclusion** Curcumin can inhibit the inflammatory response of hepatocytes in sepsis rats and reduce the apoptosis of hepatocytes, which can protect hepatocytes from sepsis.

【Key words】 Curcumin; Sepsis; Liver damage; Inflammatory response; Apoptosis

Fund program: Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (2015A030313735); Science and Technology Planning Project of Guangdong Province of China (2014A020212651)

近年来,从中医中药方面治疗脓毒症开始受到重视,其中血必净注射液和参附注射液等在脓毒症治疗中的作用已得到普遍认同。姚咏明^[1]系统阐述了血必净注射液防治脓毒症的机制,表明血必净注射液通过阻断脓毒症炎症与凝血相互促进的恶性循环状态,进而对严重脓毒症的发生发展产生显著的防护效应。徐力飞等^[2]证实,参附注射液对严重脓毒症患者的主要器官功能有保护作用,但具体作用机制尚未阐明。大量研究表明,姜黄素作为一种从姜黄中提取的略带酸性的酚类化合物,具有抗炎、抗氧化、清除氧自由基、降脂、抗肿瘤等药理作用^[3-6],临床应用潜能较大。近年来,对姜黄素的基础及临床研究逐渐增多,特别是姜黄素对肝脏的保护作用,已成为研究的热点。现已证实姜黄素对各种毒物如黄曲霉素 B1、对乙酰氨基酚、乙醇、四氯化碳等诱导的肝细胞损伤具有保护作用^[7-9],但其对脓毒症肝细胞的保护作用尚不明确。本研究从细胞学及分子生物学角度,观察姜黄素对脓毒症大鼠肝细胞是否具有保护作用,为临床治疗脓毒症相关肝损伤提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组: 80 只健康雄性 SD 大鼠,3 月龄,体重 250 ~ 300 g,由中山大学动物实验中心购入,动物合格证号: SCXK(粤)2013-0022。按照随机数字表法将大鼠分为假手术组、脓毒症组、血必净组及姜黄素组,每组 20 只。

1.2 脓毒症模型制备及干预: 采用盲肠结扎穿孔术(CLP)建立脓毒症动物模型^[10],术后立即皮下注射林格液(10 mL/kg)抗休克;假手术组仅开腹取出盲肠翻动后还纳,不进行结扎和穿孔。血必净组和姜黄素组分别于术后 0、8、16 h 腹腔注射血必净注射液 4 mL/kg、姜黄素 100 mg/kg(用生理盐水稀释至 4 mL/kg);假手术组和脓毒症组注射等量生理盐水。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 检测指标及方法: 各组分别于术后 2、6、12、24 h 取 5 只大鼠,腹腔注射 2% 戊巴比妥钠麻醉后

开腹,取血分离血清,并留取肝组织标本保存备检。

1.3.1 血清细胞因子检测: 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-6 和 IL-1 β)含量,严格按试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司)说明书操作。

1.3.2 肝组织细胞形态学观察: 取肝组织标本,10% 甲醛溶液固定,经石蜡包埋、切片、苏木素-伊红(HE)染色、中性树胶封片,光镜下观察肝组织及细胞学形态。

1.3.3 肝组织细胞凋亡检测: 用原位末端缺刻标记法(TUNEL)检测肝组织凋亡细胞,光镜下随机选择 10 个高倍视野($\times 400$),计数细胞总数及凋亡细胞数,并计算肝细胞凋亡指数(AI)。

1.4 统计学处理: 使用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,两样本均数比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清细胞因子变化比较(表 1): 假手术组各时间点血清 PCT、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平均无明显改变。脓毒症组术后 2 h 血清 PCT、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平即明显高于假手术组(均 $P < 0.05$),且随时间延长呈持续升高趋势,均于 12 h 达峰值。血必净组和姜黄素组各时间点血清 PCT、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平均明显低于脓毒症组(均 $P < 0.05$),且姜黄素组与血必净组各指标比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 肝组织细胞形态学改变(图 1): 假手术组各时间点肝小叶、肝窦及肝细胞形态基本正常。脓毒症组术后 2 h 即发生肝细胞损伤和炎性细胞浸润,且随时间延长损伤进一步加重,24 h 时可见较大面积肝细胞水肿和坏死,肝索及肝窦消失,大量炎性细胞浸润。血必净组和姜黄素组肝细胞损伤均较脓毒症组明显减轻,且姜黄素组与血必净组间无明显差异。

表 1 各组大鼠术后不同时间点血清 PCT、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	PCT($\mu\text{g/L}$)				TNF- α (ng/L)			
		术后 2 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 2 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h
假手术组	20	0.80 $\pm$ 0.01	0.12 $\pm$ 0.01	0.17 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.01	80.02 $\pm$ 2.26	82.31 $\pm$ 2.57	80.73 $\pm$ 1.84	78.73 $\pm$ 1.84
脓毒症组	20	2.41 $\pm$ 0.21 ^a	5.56 $\pm$ 0.44 ^a	8.68 $\pm$ 0.58 ^a	6.12 $\pm$ 0.73 ^a	217.28 $\pm$ 14.24 ^a	262.96 $\pm$ 20.59 ^a	314.13 $\pm$ 14.39 ^a	264.96 $\pm$ 16.31 ^a
血必净组	20	1.27 $\pm$ 0.18 ^{ab}	1.74 $\pm$ 0.32 ^{ab}	5.07 $\pm$ 0.45 ^{ab}	2.83 $\pm$ 0.36 ^{ab}	127.93 $\pm$ 9.53 ^{ab}	133.93 $\pm$ 6.36 ^{ab}	171.03 $\pm$ 8.58 ^{ab}	128.26 $\pm$ 8.07 ^{ab}
姜黄素组	20	1.13 $\pm$ 0.19 ^{ab}	2.38 $\pm$ 0.41 ^{ab}	5.09 $\pm$ 0.42 ^{ab}	2.91 $\pm$ 0.40 ^{ab}	124.73 $\pm$ 7.47 ^{ab}	132.24 $\pm$ 14.80 ^{ab}	168.68 $\pm$ 6.95 ^{ab}	151.90 $\pm$ 13.22 ^{ab}

组别	动物数 (只)	IL-6 (ng/L)				IL-1 β (ng/L)			
		术后 2 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 2 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h
假手术组	20	82.72 $\pm$ 8.26	79.48 $\pm$ 6.57	82.49 $\pm$ 6.12	83.31 $\pm$ 6.47	25.78 $\pm$ 1.29	30.77 $\pm$ 1.40	40.61 $\pm$ 0.93	38.47 $\pm$ 0.77
脓毒症组	20	153.35 $\pm$ 12.64 ^a	215.36 $\pm$ 11.26 ^a	298.11 $\pm$ 12.35 ^a	220.32 $\pm$ 10.56 ^a	61.84 $\pm$ 3.21 ^a	88.85 $\pm$ 2.50 ^a	132.24 $\pm$ 2.58 ^a	115.20 $\pm$ 3.96 ^a
血必净组	20	132.15 $\pm$ 9.27 ^{ab}	175.21 $\pm$ 9.33 ^{ab}	211.65 $\pm$ 8.52 ^{ab}	181.26 $\pm$ 10.07 ^{ab}	33.59 $\pm$ 1.49 ^{ab}	59.40 $\pm$ 1.22 ^{ab}	81.76 $\pm$ 2.80 ^{ab}	75.39 $\pm$ 2.26 ^{ab}
姜黄素组	20	136.14 $\pm$ 8.42 ^{ab}	180.12 $\pm$ 10.20 ^{ab}	213.37 $\pm$ 8.96 ^{ab}	191.65 $\pm$ 9.22 ^{ab}	35.05 $\pm$ 1.00 ^{ab}	56.99 $\pm$ 2.05 ^{ab}	84.06 $\pm$ 3.42 ^{ab}	76.25 $\pm$ 2.88 ^{ab}

注: PCT 为降钙素原, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , IL-6 为白细胞介素-6, IL-1 β 为白细胞介素-1 β ; 与假手术组比较, ^a $P<0.05$; 与脓毒症组比较, ^b $P<0.05$

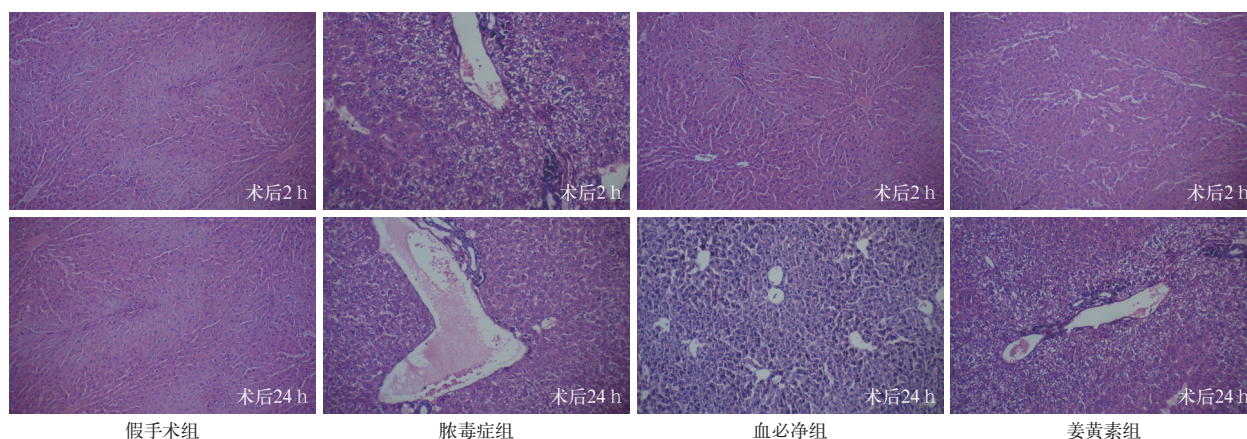


图 1 光镜下观察各组大鼠术后 2 h、24 h 肝组织细胞形态学改变 假手术组术后 2 h、24 h 肝小叶、肝窦及肝细胞形态基本正常。脓毒症组可见不同程度中央静脉及肝窦内淤血、肝窦轻度扩张,肝细胞呈气球样变,部分汇管区可见炎性细胞浸润;术后 24 h 损伤范围扩大,肝细胞排列紊乱,肝索及肝窦不同程度消失,部分间质内可见大量炎性细胞浸润,肝细胞弥漫水肿,出现片状坏死。血必净组和姜黄素组可见不同程度的中央静脉及肝窦内淤血、肝窦轻度扩张,部分汇管区可见少量炎性细胞浸润,其损伤程度明显轻于脓毒症组,且两组之间差异不大 HE 染色 低倍放大

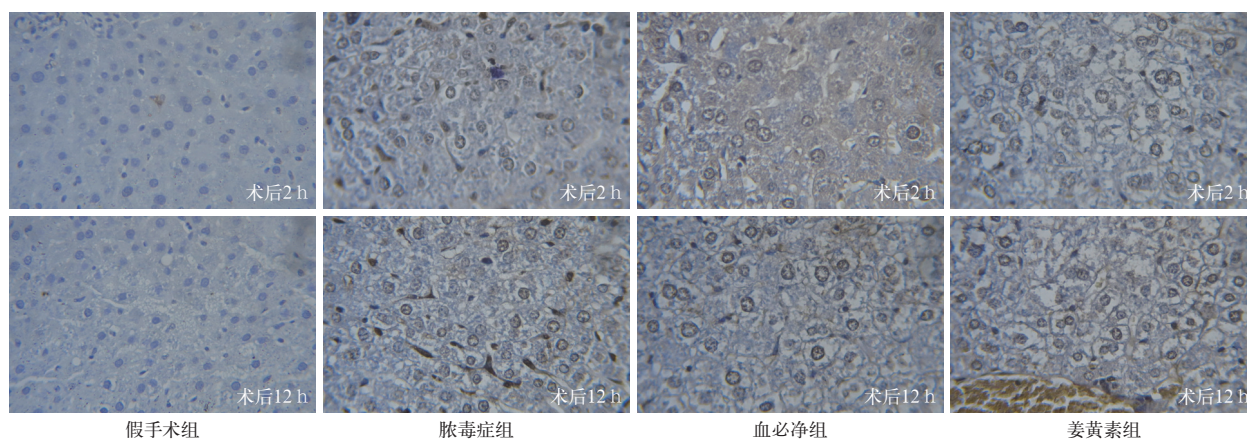


图 2 光镜下观察各组大鼠术后 2 h、12 h 肝细胞凋亡情况 假手术组术后 2 h、12 h 仅发现个别凋亡细胞。脓毒症组、血必净组和姜黄素组术后 2 h 均可见较多凋亡细胞,细胞核固缩,并可见裂解的凋亡小体;术后 12 h 凋亡细胞均明显增多,但血必净组和姜黄素组凋亡细胞明显少于脓毒症组,且两组间差异不大 TUNEL 高倍放大

2.3 肝细胞凋亡情况(图 2;表 2):假手术组各时间点肝组织仅有极少数的凋亡细胞。脓毒症组术后 2 h 肝组织凋亡细胞即明显增多,且随时间延长呈逐渐增多趋势;术后各时间点肝细胞 AI 均明显高于

假手术组(均 $P<0.05$)。血必净组和姜黄素组肝组织凋亡细胞较脓毒症组明显减少,且各时间点 AI 均明显降低(均 $P<0.05$);而姜黄素组与血必净组间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表 2 各组大鼠术后不同时间点肝细胞 AI 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	肝细胞 AI (%)			
		术后 2 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h
假手术组	20	2.02 ± 0.13	2.10 ± 0.13	2.20 ± 0.05	2.14 ± 0.06
脓毒症组	20	23.59 ± 2.00 ^a	30.92 ± 1.69 ^a	50.18 ± 2.11 ^a	52.05 ± 1.31 ^a
血必净组	20	11.89 ± 1.34 ^{ab}	17.76 ± 1.73 ^{ab}	27.08 ± 1.64 ^{ab}	28.95 ± 1.40 ^{ab}
姜黄素组	20	11.56 ± 0.96 ^{ab}	18.36 ± 1.10 ^{ab}	28.25 ± 1.20 ^{ab}	30.35 ± 1.20 ^{ab}

注: AI 为凋亡指数; 与假手术组比较, ^a $P < 0.05$; 与脓毒症组比较, ^b $P < 0.05$

3 讨 论

脓毒症是感染引起失控宿主反应导致的危及生命的器官功能障碍^[11], 病死率达 30% ~ 70%^[12-13], 已成为临床危重患者的主要死亡原因之一^[14]。目前的观点认为, 脓毒症是由于感染性炎症失控产生的全身性反应, 这种失控表现为非特异性免疫系统过度活化诱导细胞死亡^[15]。实验发现, 脓毒症可引起胃肠道上皮细胞、肝细胞大量凋亡, 并相继出现其他组织器官细胞大量凋亡, 最终导致多器官功能障碍综合征(MODS)。肝脏作为体内物质代谢的中心, 是清除细菌及内毒素的重要器官之一^[16]。研究表明, 肝脏损伤与脓毒症的发生发展密切相关^[17]。脓毒症时, 细菌、内毒素的直接作用和机体全身炎症反应可导致氧自由基水平升高, 炎性因子大量释放, 肝细胞膜及线粒体膜结构和功能受损, 膜通透性增加; 同时, 钠泵功能异常, 导致水钠潴留, 出现肝细胞水肿^[18-20]。本研究显示, 脓毒症组肝细胞出现变性、坏死, 且各时间点肝细胞 AI 较假手术组明显升高, 提示脓毒症时肝细胞明显受损, 与既往研究结果一致。

血必净主要成分是红花、赤芍、川芎、丹参和当归, 具有活血化瘀、疏通经络、溃散毒邪的作用, 能够拮抗内毒素, 从而达到治疗脓毒症的作用^[21]。目前, 血必净对脓毒症患者的临床疗效已得到证实。高洁等^[22]研究表明, 血必净注射液可改善严重脓症患者血流动力学和心功能, 其机制可能与改善内皮功能有关。2015 年, 国内一项大型的多中心大样本临床研究显示, 血必净注射液能够有效改善脓毒症患者的临床症状和指标, 保护多个器官功能, 证实其是治疗脓毒症安全有效的药物^[23]。

姜黄素是从姜科姜黄属植物根茎中提取出的一种天然活性成分, 具有抗炎、抗氧化、清除自由基及抗微生物等多方面的药理作用^[24], 这与对抗脓毒症的发病机制存在诸多吻合之处, 为姜黄素治疗脓毒症提供了理论依据。血清 PCT、TNF- α 和 IL-6 等

炎性介质在感染性疾病中用于指导临床诊断和判断预后的价值已得到临床证实^[25-26]。本研究以血必净干预作为“标准”参照, 通过细胞学及分子生物学水平探讨姜黄素对脓毒症大鼠肝细胞是否具有保护作用, 为临床上治疗脓毒症相关肝损伤提供实验依据。

本研究结果显示, 姜黄素可明显改善脓毒症大鼠肝组织病理学改变, 降低肝细胞 AI 及血清 PCT、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平, 且其效果与血必净相当, 说明姜黄素可明显减轻肝细胞损伤程度, 其可能机制为: ① 抗炎: 姜黄素可抑制活性氧簇酶类如脂肪氧化酶、环氧化酶、黄嘌呤脱氢酶及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的活性^[27]; 还可抑制巨噬细胞产生脂多糖和干扰素诱导的氮氧化物、蛋白激酶活性及成纤维细胞中相关基因的表达, 从而起到抗炎作用。② 抗氧化: 姜黄素被认为是天然的抗氧化剂, 其抗氧化作用可能与其化学结构有关, 它由 2 个相邻的甲基化的酚和 1 个 β -二酮组成, 酚性羟基可以捕获或者清除自由基, 且其作用在甲氧基存在下更为明显。人体内广泛存在的超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)具有抗氧化作用, 同属于自由基清除系统。研究显示, 姜黄素可明显提高细胞内 SOD 和 GSH-Px 的活性, 表明其具有清除脂质过氧化物及自由基的作用^[28]。③ 抗微生物: Mazumder 等^[29]研究发现, 姜黄素内部的苯环堆积可以导致其与人类免疫缺陷病毒-1(HIV-1)整合酶催化核心相结合, 抑制 HIV-1 整合酶活性从而发挥抗病毒作用。近年来研究发现, 姜黄素可抑制长末端重复序列(LTR)活性调控基因的表达, 从而抑制病毒复制相关酶及相关细胞因子的产生^[30], 但姜黄素对细菌是否具有杀灭作用还需更多研究验证。本课题组前期研究发现, 姜黄素通过降低脓毒症大鼠肝细胞内游离钙离子浓度, 维持线粒体膜电位, 影响线粒体膜通透性转换, 促进抗凋亡基因 Bcl-2 的表达, 抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3(caspase-3)的活化, 从而起到对脓毒症大鼠肝细胞线粒体的保护作用, 减少肝细胞凋亡^[31]。

综上所述, 姜黄素能够减轻脓毒症大鼠肝组织病理学改变, 减少肝细胞凋亡, 降低血清 PCT、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平, 从而减轻炎症反应及对肝细胞的损伤, 表明姜黄素对脓毒症导致的肝脏损伤具有一定的保护作用, 可作为一种治疗脓毒症及保护肝组织的有效药物。

参考文献

- [1] 姚咏明. 深化对血必净注射液治疗脓毒症新机制的认识[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20 (4): 193-194. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.04.001.
- Yao YM. Deepening of understanding the new mechanism of Xuebijing injection in the treatment of sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2013, 20 (4): 193-194. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2013.04.001.
- [2] 徐力飞, 马海英, 申丽曼, 等. 参附注射液对严重脓毒症患者器官功能影响的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19 (2): 86-88. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.
- Xu LF, Ma HY, Shen LM, et al. A clinical observation on effect of Shenfu injection on organ functions in patients with severe sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2012, 19 (2): 86-88. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.
- [3] Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials [J]. AAPS J, 2013, 15 (1): 195-218. DOI: 10.1208/s12248-012-9432-8.
- [4] Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, et al. Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back [J]. Biotechnol Adv, 2014, 32 (6): 1053-1064. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2014.04.004.
- [5] Naksuriya O, Okonogi S, Schiffelers RM, et al. Curcumin nanoformulations: a review of pharmaceutical properties and preclinical studies and clinical data related to cancer treatment [J]. Biomaterials, 2014, 35 (10): 3365-3383. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.12.090.
- [6] Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice [J]. Cancer Res Treat, 2014, 46 (1): 2-18. DOI: 10.4143/crt.2014.46.1.2.
- [7] Girish C, Pradhan SC. Hepatoprotective activities of picroliv, curcumin, and ellagic acid compared to silymarin on carbon-tetrachloride-induced liver toxicity in mice [J]. J Pharmacol Pharmacother, 2012, 3 (2): 149-155. DOI: 10.4103/0976-500X.95515.
- [8] Lee HI, McGregor RA, Choi MS, et al. Low doses of curcumin protect alcohol-induced liver damage by modulation of the alcohol metabolic pathway, CYP2E1 and AMPK [J]. Life Sci, 2013, 93 (18-19): 693-699. DOI: 10.1016/j.lfs.2013.09.014.
- [9] Rong S, Zhao Y, Bao W, et al. Curcumin prevents chronic alcohol-induced liver disease involving decreasing ROS generation and enhancing antioxidative capacity [J]. Phytomedicine, 2012, 19 (6): 545-550. DOI: 10.1016/j.phymed.2011.12.006.
- [10] Remick DG, Ward PA. Evaluation of endotoxin models for the study of sepsis [J]. Shock, 2005, 24 Suppl 1: 7-11.
- [11] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [12] Yang Y, Yang KS, Hsann YM, et al. The effect of comorbidity and age on hospital mortality and length of stay in patients with sepsis [J]. J Crit Care, 2010, 25 (3): 398-405. DOI: 10.1016/j.jcrc.2009.09.001.
- [13] Schlichting D, McCollam JS. Recognizing and managing severe sepsis: a common and deadly threat [J]. South Med J, 2007, 100 (6): 594-600. DOI: 10.1097/SMJ.0b013e31804aa29f.
- [14] Jones BL, Smith SM. Choice of crystalloid and mortality in sepsis—all in the timing? [J]. Crit Care Med, 2014, 42 (12): e796. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000594.
- [15] Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, et al. The sepsis seesaw: tilting toward immunosuppression [J]. Nat Med, 2009, 15 (5): 496-497. DOI: 10.1038/nm0509-496.
- [16] Xie J, Lyu R, Yu L, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 exerts its anti-inflammatory effect in endotoxemic rats by inhibiting the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Ann Clin Lab Sci, 2010, 40 (3): 240-246.
- [17] Weis SN, Pettenuzzo LF, Krolow R, et al. Neonatal hypoxia-ischemia induces sex-related changes in rat brain mitochondria [J]. Mitochondrion, 2012, 12 (2): 271-279. DOI: 10.1016/j.mito.2011.10.002.
- [18] 徐昉, 杨远征, 刘琼. 姜黄素对脓毒症小鼠急性肺损伤的保护作用及对细胞间黏附分子-1 和肿瘤坏死因子- α 表达的影响[J]. 中国生物制品学杂志, 2011, 24 (1): 75-78.
- Xu F, Yang YZ, Liu Q. Protective effect of curcumin on mice with acute lung injury induced by sepsis and its influence on expressions of intercellular adhesion molecule-1 and tumor necrosis factor- α [J]. Chin J Biol, 2011, 24 (1): 75-78.
- [19] Deutschman CS, Cereda M, Ochroch EA, et al. Sepsis-induced cholestasis, steatosis, hepatocellular injury, and impaired hepatocellular regeneration are enhanced in interleukin-6 $^{-/-}$ mice [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (10): 2613-2620. DOI: 10.1097/01.CCM.0000240229.98275.07.
- [20] Crouser ED. Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome [J]. Mitochondrion, 2004, 4 (5-6): 729-741. DOI: 10.1016/j.mito.2004.07.023.
- [21] 董天峰, 张桂萍, 董凯, 等. 血必净注射液治疗脓毒症作用机制的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (5): 554-557. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.05.031.
- Dong TH, Zhang GP, Dong K, et al. Research progress on mechanism of Xuebijing injection in treatment of sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (5): 554-557. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.05.031.
- [22] 高洁, 孔令博, 刘斯, 等. 血必净注射液治疗脓毒症及多器官功能障碍综合征的前瞻性多中心临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (6): 465-470. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.010.
- Gao J, Kong LB, Liu S, et al. A prospective multicenter clinical study of Xuebijing injection in the treatment of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (6): 465-470. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.06.010.
- [23] 何健卓, 谭展鹏, 张敏州, 等. 血必净注射液对严重脓毒症患者血流动力学及内皮功能影响的前瞻性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (2): 127-132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.010.
- He JZ, Tan ZP, Zhang MZ, et al. Effect of Xuebijing injection on hemodynamics and endothelial function in patients with severe sepsis: a prospective study [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (2): 127-132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.02.010.
- [24] 韩文文, 支绍册, 赵倩, 等. 姜黄素对急性百草枯中毒大鼠肝损伤中炎症反应的影响和机制[J]. 中国急救医学, 2015, 35 (1): 62-67. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.01.014.
- Han WW, Zhi SC, Zhao Q, et al. Anti-inflammatory effect of curcumin on paraquat-induced liver injury in rats [J]. Chin J Crit Care Med, 2015, 35 (1): 62-67. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.01.014.
- [25] 李翠如, 杨举红, 张瑞萍, 等. PCT 在不同病理进程脓毒症诊断中的临床应用价值[J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8 (2): 94-96, 99. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.009.
- Li CR, Yang JH, Zhang RP, et al. Clinical application value of PCT in patients with sepsis in different pathological processes [J]. Chin J Lab Pathol, 2016, 8 (2): 94-96, 99. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.009.
- [26] 余珈漫, 陆怡德. PCT、hs-CRP 及 SAA 检测在感染性疾病诊断中的临床应用价值[J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6 (4): 207-211. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.04.004.
- Yu JM, Lu YD. Clinical application of serum PCT, hs-CRP and SAA detecting in infectious diseases diagnosis [J]. Chin J Lab Pathol, 2014, 6 (4): 207-211. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.04.004.
- [27] Menon VP, Sudheer AR. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin [J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 595: 105-125. DOI: 10.1007/978-0-387-46401-5_3.
- [28] 杨开艳, 顾建兰, 殷冬梅, 等. 姜黄素对脂多糖激活的小胶质细胞 iNOS 表达的抑制及抗氧化作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2007, 23 (11): 938-945. DOI: 10.3969/j.issn.1007-7626.2007.11.011.
- Yang KY, Gu JL, Yin DM, et al. Effect of curcumin on iNOS expression in LPS-activated microglia cells and anti-oxidation [J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2007, 23 (11): 938-945. DOI: 10.3969/j.issn.1007-7626.2007.11.011.
- [29] Mazumder A, Raghavan K, Weinstein J, et al. Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin [J]. Biochem Pharmacol, 1995, 49 (8): 1165-1170.
- [30] Araújo CC, Leon LL. Biological activities of Curcuma longa L [J]. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2001, 96 (5): 723-728.
- [31] 陶珮, 尹海燕, 马永辉. 姜黄素对脓毒症大鼠肝细胞线粒体膜通透性转换的作用机制研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (9): 666-670. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.09.012.
- Tao P, Yin HY, Ma YH. Study of the mechanisms of curcumin on mitochondrial permeability transition of hepatocytes in rats with sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (9): 666-670. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.09.012.

(收稿日期: 2016-08-09)