

H₂S 对小肠缺血 / 再灌注损伤大鼠 PI3K/Akt 信号通路表达的影响

卢根林¹ 吴爱兵² 王宏宾³

¹ 龙游县人民医院普通外科, 浙江龙游 324400; ² 广东医科大学附属肿瘤医院肿瘤中心, 广东湛江 523808; ³ 青海大学附属医院肝胆胰外科, 西宁 810001

通信作者: 卢根林, Email: lugenlin007@163.com

【摘要】 目的 探讨硫化氢(H₂S)对小肠缺血/再灌注损伤(IRI)大鼠磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路表达的影响。方法 将30只雄性Wistar大鼠按随机数字表法分为假手术组(Sham组)、IRI组、H₂S供体硫氢化钠(NaHS)干预组(IRI+NaHS组),每组10只。采用无损伤血管夹夹闭肠系膜上动脉(SMA)60 min、再灌注120 min的方法建立大鼠肠IRI模型;Sham组仅分离SMA后关腹。恢复SMA血流前10 min, IRI+NaHS组经尾静脉注入100 μmol/kg NaHS后以1.07 mmol·kg⁻¹·h⁻¹的速度维持输注至再灌注120 min; Sham组和IRI组则给予等体积生理盐水。实验结束后取下腔静脉血,采用敏感硫电极法测定血浆H₂S浓度。取血后处死大鼠取回肠组织,采用苏木素-伊红(HE)染色观察组织病理学改变并进行Chiu评分;用蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测磷酸化Akt(p-Akt)、Akt、PI3K、活化的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶9(caspase-9)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)蛋白表达。结果 与Sham组比较,IRI组肠黏膜组织结构紊乱、水肿,绒毛断裂、脱落,病理评分明显升高(分:4.21±0.15比0.15±0.03, P<0.01),血浆H₂S水平明显降低(μmol/L:26.72±3.17比38.34±5.24, P<0.01),回肠组织p-Akt、PI3K、caspase-9、mTOR蛋白表达明显升高(p-Akt/GAPDH:2.67±0.12比0.24±0.05, PI3K/GAPDH:1.42±0.07比0.57±0.08, caspase-9/GAPDH:4.23±0.61比0.13±0.02, mTOR/GAPDH:2.17±0.23比0.23±0.02, 均P<0.01)。与IRI组比较,IRI+NaHS组肠黏膜病理改变减轻,病理评分明显下降(分:1.56±0.02比4.21±0.15, P<0.01),血浆H₂S水平明显升高(μmol/L:32.36±2.45比26.72±3.17, P<0.01),回肠组织p-Akt、PI3K蛋白表达进一步升高(p-Akt/GAPDH:5.12±0.08比2.67±0.12, PI3K/GAPDH:3.14±0.05比1.42±0.07, 均P<0.01),而caspase-9、mTOR蛋白表达明显降低(caspase-9/GAPDH:2.12±0.24比4.23±0.61, mTOR/GAPDH:1.37±0.28比2.17±0.23, 均P<0.01)。结论 H₂S通过上调PI3K/Akt信号通路表达,下调caspase-9、mTOR表达,从而减轻IRI大鼠肠损伤。

【关键词】 缺血/再灌注损伤,肠; 硫化氢; 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81201672);浙江省衢州市科技指导性项目(2019136);浙江省义乌市人才引进立项目(2012-R-04)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200417-00310

Role of hydrogen sulfide on expression of phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B signal pathway in rats with intestinal ischemia/reperfusion injury

Lu Genlin¹, Wu Aibing², Wang Hongbin³

¹First Department of General Surgery, Longyou County People's Hospital, Longyou 324400, Zhejiang, China; ²Oncology Center, the Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Zhanjiang 523808, Guangdong, China; ³Department of Hepatopancreato-biliary Surgery, the Hospital Affiliated to Qinghai University, Xining 810001, Qinghai, China

Corresponding author: Lu Genlin, Email: lugenlin007@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of hydrogen sulfide (H₂S) on expression of phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signal pathway in rats with intestinal ischemia/reperfusion (IRI) injury. **Methods** Thirty male Wistar rats were divided into sham operation group (Sham group), IRI group, and H₂S precursor sodium hydrosulfide (NaHS) intervention group (IRI+NaHS group) by random number table method, with 10 rats in each group. The animal model of IRI was established by 60 minutes superior mesenteric artery (SMA) blockage with non-invasive vascular clamp and 120 minutes reflow. SMA was dissociated and peritoneum cavity was closed in Sham group. The rats in IRI+NaHS group was received NaHS (100 μmol/kg bolus+1.07 mmol·kg⁻¹·h⁻¹ infusion) 10 minutes prior to the onset of reperfusion, while the rats in IRI group and Sham group were received equal volume of normal sodium. Blood in vena cava was collected. H₂S was detected by sensitive sulfide electrode. Rats were sacrificed after blood collection. Histopathology change was observed by hematoxylin-eosin (HE) staining, ileal pathological score was studied by Chiu score. The protein expressions of phosphorylated Akt (p-Akt), Akt, PI3K, cleaved caspase-9, mammalian target of rapamycin (mTOR) were determined by Western Blot. **Results** Compared with the Sham group, there was intestinal mucosa structure disorder edema and shedding villous fracture in the IRI group. Ileal pathological score in IRI group was significantly increased (4.21±0.15 vs. 0.15±0.03, P<0.01), while plasma H₂S in IRI group was

significantly decreased ($\mu\text{mol/L}$: 26.72 ± 3.17 vs. 38.34 ± 5.24 , $P < 0.01$). Ileal p-Akt, PI3K, caspase-9 and mTOR protein in IRI group were significantly increased (p-Akt/GAPDH: 2.67 ± 0.12 vs. 0.24 ± 0.05 , PI3K/GAPDH: 1.42 ± 0.07 vs. 0.57 ± 0.08 , caspase-9/GAPDH: 4.23 ± 0.61 vs. 0.13 ± 0.02 , mTOR/GAPDH: 2.17 ± 0.23 vs. 0.23 ± 0.02 , all $P < 0.01$). Compared with the IRI group, pathological changes of intestinal mucosa in the IRI+NaHS group was improved, ileal pathological score was significantly decreased (1.56 ± 0.02 vs. 4.21 ± 0.15 , $P < 0.01$), plasma H_2S was significantly increased ($\mu\text{mol/L}$: 32.36 ± 2.45 vs. 26.72 ± 3.17 , $P < 0.01$) and ileal p-Akt, PI3K were significantly increased (p-Akt/GAPDH: 5.12 ± 0.08 vs. 2.67 ± 0.12 , PI3K/GAPDH: 3.14 ± 0.05 vs. 1.42 ± 0.07 , both $P < 0.01$), while caspase-9, mTOR in IRI+NaHS group were significantly decreased (caspase-9/GAPDH: 2.12 ± 0.24 vs. 4.23 ± 0.61 , mTOR/GAPDH: 1.37 ± 0.28 vs. 2.17 ± 0.23 , both $P < 0.01$). **Conclusion** H_2S attenuates intestinal injury in IRI rats by up-regulating PI3K/Akt signal pathway and down-regulating caspase-9 and mTOR.

【Key words】 Intestinal ischemia/reperfusion injury; Hydrogen sulfide; Phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B signal pathway

Fund program: National Natural Youth Science Foundation of China (81201672); Quzhou City Science Guidance Project of Zhejiang Province of China (2019136); Yiwu City Talents Project of Zhejiang Province of China (2012-R-04)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200417-00310

研究表明,硫化氢(H_2S)减轻缺血/再灌注大鼠小肠损伤^[1-2]。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路在促进细胞生长、抑制细胞凋亡、维持细胞生存等机制中具有重要作用^[3-4]。 H_2S 是否通过调控PI3K/Akt途径,进而对肠缺血/再灌注损伤(IRI)发挥保护作用鲜见文献报道。本研究中通过建立大鼠肠IRI模型,旨在探讨 H_2S 是否通过调控PI3K/Akt途径,从而对损伤肠组织发挥保护作用。

1 材料和方法

1.1 主要试剂: H_2S 供体硫化氢钠(NaHS)购自美国Sigma公司;羊抗大鼠磷酸化Akt(p-Akt)、Akt、PI3K、活化的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶9(caspase-9)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)一抗单克隆抗体;辣根过氧化物酶标记兔抗羊免疫球蛋白G(IgG)、3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显示剂、十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶、电化学发光液、转膜液、硝酸纤维素膜和Bradford蛋白试剂盒均系北京中山生物技术有限公司产品。

1.2 实验动物分组和处理: SPF级健康雄性Wistar大鼠,6周龄,体重(240 ± 15)g,由浙江大学医学院动物中心提供,动物合格证号:SCXK(浙)2010-1018。按随机数字表法将30只雄性Wistar大鼠分为假手术组(Sham组)、IRI组、NaHS干预组(IRI+NaHS组),每组10只。大鼠经腹腔注射20%乌拉坦5g/kg麻醉、剖腹、游离并用动脉夹阻断肠系膜上动脉(SMA)60min、松夹再灌注120min、关腹建立小肠IRI模型^[1-2];Sham组只游离SMA。再灌注前10min,IRI+NaHS组大鼠经尾静脉注射100 $\mu\text{mol/kg}$ NaHS,然后以1.07 $\text{mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的速度输注直到

再灌注120min;IRI组和Sham组大鼠尾静脉注入同体积生理盐水,作用时间和持续时间均与IRI+NaHS组相同。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准,并经过龙游县人民医院动物伦理委员会批准(审批号:2019-12)。

1.3 检测指标及方法: 实验结束后收集5mL静脉血,离心分离血浆,置于小离心管(EP管)-20℃保存备检。取血后处死大鼠,用焦碳酸二乙酯(DEPC)溶液清洗回肠标本,一部分保存在液氮中,用于蛋白表达测定;另一部分经中性甲醛溶液固定,用于组织病理学观察。

1.3.1 血浆 H_2S 测定: 采用敏感硫电极法测定血浆 H_2S 浓度^[5]。

1.3.2 回肠组织病理学改变: 石蜡包埋回肠标本、超薄切片、苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察组织病理学改变,并进行Chiu评分以评价肠黏膜损伤程度^[6]。

1.3.3 蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)测定回肠组织PI3K、p-Akt、Akt、caspase-9、mTOR蛋白表达: 碾碎RIPA裂解液中0.5g回肠标本,用Bardford蛋白试剂盒检测总蛋白量。取50 μg 蛋白行10% SDS-PAGE,转膜;预杂交室温3h,加入一抗,按p-Akt抗体1:500、Akt抗体1:600、PI3K抗体1:750、caspase-9抗体1:500、mTOR抗体1:300、GAPDH抗体1:1000比例稀释,4℃过夜;漂洗,加入二抗反应(28℃、1.5h),0.1% Tris-HCl缓冲盐溶液洗膜,电化学发光、压片并显影,胶片灰度值用BandScan软件处理,p-Akt、Akt、PI3K、caspase-9、mTOR蛋白表达量用相应蛋白灰度值与内参GAPDH灰度值的比值表示。

表1 各组大鼠血浆 H₂S、回肠组织病理评分以及肠组织 p-Akt、Akt、PI3K、caspase-9、mTOR 蛋白表达的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	血浆 H ₂ S ($\mu\text{mol/L}$)	回肠组织病理 评分(分)	p-Akt/ GAPDH	Akt/ GAPDH	PI3K/ GAPDH	caspase-9/ GAPDH	mTOR/ GAPDH
Sham 组	10	38.34 ± 5.24	0.15 ± 0.03	0.24 ± 0.05	0.78 ± 0.02	0.57 ± 0.08	0.13 ± 0.02	0.23 ± 0.02
IRI 组	10	26.72 ± 3.17 ^a	4.21 ± 0.15 ^a	2.67 ± 0.12 ^a	0.80 ± 0.12	1.42 ± 0.07 ^a	4.23 ± 0.61 ^a	2.17 ± 0.23 ^a
IRI+NaHS 组	10	32.36 ± 2.45 ^b	1.56 ± 0.02 ^b	5.12 ± 0.08 ^b	0.81 ± 0.09	3.14 ± 0.05 ^b	2.12 ± 0.24 ^b	1.37 ± 0.28 ^b
F 值		15.650	6.520	8.520	2.240	7.340	5.680	5.210
P 值		0.000	0.001	0.000	0.320	0.000	0.004	0.007

注: Sham 组为假手术组, IRI 组为肠缺血 / 再灌注损伤组, IRI+NaHS 组为硫化氢(H₂S)供体硫化氢钠干预组; p-Akt 为磷酸化蛋白激酶 B (Akt), PI3K 为磷脂酰肌醇 3-激酶, caspase-9 为活化的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 9, mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, GAPDH 为 3-磷酸甘油醛脱氢酶; 与 Sham 组比较, ^a $P < 0.01$; 与 IRI 组比较, ^b $P < 0.01$

1.4 统计学处理:应用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料均呈正态分布,以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,单因素方差分析和 SNK-*q* 检验法比较样本均数间差异。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆 H₂S 水平(表 1):IRI 组血浆 H₂S 水平较 Sham 组显著降低 ($P < 0.01$)。IRI+NaHS 组血浆 H₂S 水平较 IRI 组显著升高 ($P < 0.01$)。

2.2 回肠组织病理学改变(表 1; 图 1):HE 染色显示, Sham 组回肠黏膜完整、排列整齐,绒毛无脱落。IRI 组回肠黏膜组织结构紊乱、水肿,绒毛断裂、脱落;回肠组织病理评分较 Sham 组显著升高 ($P < 0.01$)。IRI+NaHS 组回肠组织病理改变较 IRI 组明显减轻,且回肠组织病理评分明显低于 IRI 组 ($P < 0.01$)。

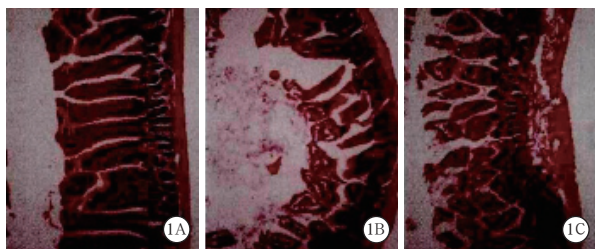
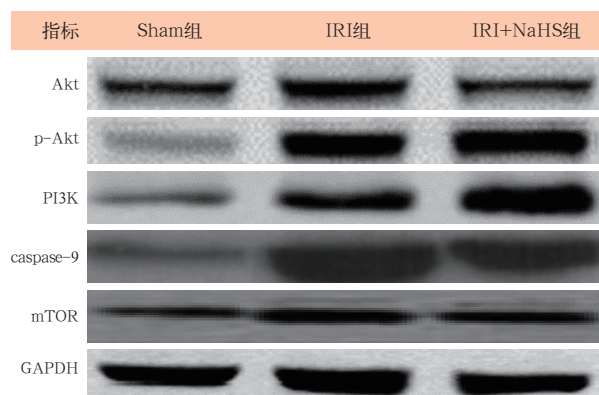


图1 光镜下观察各组大鼠回肠组织病理学改变 假手术组(Sham 组, A)回肠黏膜完整、排列整齐,绒毛无脱落;肠缺血 / 再灌注损伤(IRI 组) B) 肠黏膜组织结构紊乱、水肿,绒毛断裂、脱落;硫化氢供体硫化氢钠干预组(IRI+NaHS 组, C) 回肠黏膜组织结构出现破坏,部分绒毛出现水肿、断裂 HE 染色 中倍放大

2.3 回肠组织 p-Akt、Akt、PI3K、caspase-9、mTOR 蛋白表达(表 1; 图 2):与 Sham 组比较, IRI 组 p-Akt、PI3K、caspase-9、mTOR 蛋白表达明显上调 (均 $P < 0.01$); 与 IRI 组比较, IRI+NaHS 组 p-Akt、PI3K 蛋白表达进一步上调 (均 $P < 0.01$), caspase-9、mTOR 蛋白表达明显下调 (均 $P < 0.01$)。各组间 Akt 蛋白表达差异无统计学意义。



Sham 组为假手术组, IRI 组为肠缺血 / 再灌注损伤组, IRI+NaHS 组为硫化氢供体硫化氢钠干预组; Akt 为蛋白激酶 B, p-Akt 为磷酸化 Akt, PI3K 为磷脂酰肌醇 3-激酶, caspase-9 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 9, mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, GAPDH 为 3-磷酸甘油醛脱氢酶

图2 蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测各组大鼠回肠组织 Akt、p-Akt、PI3K、caspase-9、mTOR 蛋白表达

3 讨论

HE 染色显示, IRI 组回肠黏膜组织结构紊乱、水肿,绒毛断裂、脱落,回肠组织病理评分显著高于 Sham 组,提示肠 IRI 大鼠模型制备成功。

H₂S 系继一氧化氮(NO)、一氧化碳(CO)后第三气体信号分子,以 L-半胱氨酸为底物,由关键酶胱硫醚- γ -裂解酶催化产生。本实验结果显示, IRI+NaHS 组经大鼠尾静脉给予 NaHS 干预后,血浆 H₂S 水平显著高于 IRI 组, HE 染色见回肠黏膜组织结构破坏、部分绒毛出现水肿、断裂等病理改变较 IRI 组减轻,且回肠组织病理评分显著低于 IRI 组。提示 H₂S 可减轻 IRI 大鼠小肠损伤,其保护机制尚在研究阶段。

PI3K/Akt 信号通路在 IRI 的病理生理中起重要作用。正常状态下细胞质内 PI3K 和 P85-P110 形成复合物。当 PI3K 受到缺血、缺氧刺激后激活生成三磷酸肌醇(PIP3), PIP3 与 Akt 结合催化 Akt 磷酸化获得活性,进一步激活 / 抑制 caspase-9、核转录因子- κ B(NF- κ B)、mTOR 等下游因子,介导多种生

长因子诱发的细胞增殖、迁移等,减轻 IRI 大鼠小肠损伤^[4, 7-8]。本研究显示, IRI 组 PI3K、p-Akt 蛋白表达显著高于 Sham 组,而 IRI+NaHS 组 PI3K、p-Akt 蛋白表达水平进一步高于 IRI 组,可见在回肠组织受到缺血、缺氧刺激后通道部分被激活,引起 Akt 磷酸化,与文献^[8]研究结果一致;当血浆 H₂S 水平升高时进一步上调 PI3K、p-Akt 蛋白表达,对回肠组织发挥保护作用。

本研究结果显示, IRI 组 caspase-9、mTOR 蛋白表达显著高于 Sham 组,而 IRI+NaHS 组 caspase-9、mTOR 蛋白表达均明显低于 IRI 组,提示 IRI 时回肠组织 PI3K、p-Akt 蛋白表达上调,激活靶基因 caspase-9、mTOR,引起回肠 IRI; H₂S 可进一步上调 PI3K、p-Akt 蛋白表达,抑制 caspase-9、mTOR 表达,对回肠组织发挥保护作用。

综上所述, H₂S 通过上调 PI3K、p-Akt 蛋白表达,下调 caspase-9、mTOR 蛋白表达,从而减轻 IRI 大鼠肠损伤。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 卢根林, 吴爱兵, 王宏宾. H₂S 通过 MAPK 信号通路影响缺血再灌注损伤大鼠回肠上皮细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32 (4): 691-695. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.04.018.
Lu GL, Wu AB, Wang HB. Role of hydrogen sulfide in ileal epithelial cell apoptosis by MAPK signal pathway in rats with intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Pathophysiol, 2016, 32 (4): 691-695. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.04.018.

[2] 卢根林, 吴爱兵, 王宏宾. 硫化氢对肠缺血再灌注损伤大鼠回

肠上皮细胞凋亡的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32 (1): 124-128. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.01.021.
Lu GL, Wu AB, Wang HB. Influence of hydrogen sulfide on ileal epithelial cell apoptosis in rats with intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Pathophysiol, 2016, 32 (1): 124-128. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.01.021.

[3] 赵海梅, 黄敏芳, 刘端勇, 等. 黄芪多糖对急性溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 PI3K/Akt 信号的调控作用[J]. 中成药, 2015, 37 (9): 2029-2031. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2015.09.035.
Zhao HM, Huang MF, Liu DY, et al. Regulation of astragalus polysaccharides on PI3K/Akt signal in colonic mucosa of rats with acute ulcerative colitis [J]. Chin Tradit Patent Med, 2015, 37 (9): 2029-2031. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2015.09.035.

[4] Liu C, Shen Z, Liu Y, et al. Sevoflurane protects against intestinal ischemia-reperfusion injury partly by phosphatidylinositol 3 kinases/Akt pathway in rats [J]. Surgery, 2015, 157 (5): 924-933. DOI: 10.1016/j.surg.2014.12.013.

[5] 耿彬, 杜军保, 唐朝枢. 敏感硫电极法在测定心血管组织细胞及血浆胱硫醚-γ-裂解酶/硫化氢的应用[J]. 北京大学学报(医学版), 2005, 37 (5): 545-548. DOI: 10.3321/j.issn:1671-167X.2005.05.023.
Geng B, Du JB, Tang CS. Application of sensitive sulphur electrode assay to measure and analyze cystathionine-γ-lyase/hydrogen sulfide pathway of cardiovascular tissues, cells and plasma in rats [J]. J Peking Univ Health Sci, 2005, 37 (5): 545-548. DOI: 10.3321/j.issn:1671-167X.2005.05.023.

[6] Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal [J]. Arch Surg, 1970, 101 (4): 478-483. DOI: 10.1001/archsurg.1970.01340280030009.

[7] 董哲, 朱然, 王亮, 等. 肝素对感染性休克犬早期肠黏膜损伤保护作用的研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25 (8): 1017-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.08.010.
Dong Z, Zhu R, Wang L, et al. Protective effects of heparin on early septic shock of intestinal mucosal injury in dogs [J]. Chin J Emerg Med, 2016, 25 (8): 1017-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.08.010.

[8] 陈榕, 孟庆涛, 夏中元, 等. PI3K/Akt 通路在缺血后处理减轻小鼠肠缺血再灌注损伤中的作用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2015, 36 (5): 694-698. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2015.05.006.
Chen R, Meng QT, Xia ZY, et al. Role of PI3K/Akt signal pathway in the protective effect of ischemia precondition on intestinal ischemia-reperfusion-induced intestinal injury [J]. Med J Wuhan Univ, 2015, 36 (5): 694-698. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2015.05.006.

(收稿日期: 2020-04-17)

• 科研新闻速递 •

达格列净可降低患者出现不良肾脏和心血管疾病预后的风险：一项随机对照试验

患有慢性肾脏病的患者出现不良肾脏和心血管疾病预后的风险较高。新型降糖药物钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂达格列净在患有或不患有 2 型糖尿病的慢性肾脏病患者中的作用尚不清楚。为此,有学者进行了相关研究,研究人员随机分配了 4 304 例参与者〔估算肾小球滤过率 (eGFR) 为 25 ~ 75 mL·min⁻¹·1.73 m⁻², 尿白蛋白与肌酐比值为 200 ~ 500 (白蛋白以 mg 为单位,肌酐以 g 为单位)],分别给予达格列净 (10 mg、每日 1 次)或安慰剂治疗。主要评价指标是 eGFR 持续下降至少 50%、终末期肾脏疾病或者因肾脏或心血管原因死亡的复合终点事件发生率。结果显示:由于疗效明显,独立数据监视委员会建议提前停止试验。在 2.4 年的中位随访期中,达格列净组 2 152 例参与者中 197 例 (9.2%) 发生了主要结局事件,安慰剂组 2 152 例参与者中 312 例 (14.5%) 发生了主要结局事件〔风险比 (HR) = 0.61, 95% 可信区间 (95%CI) 为 0.51 ~ 0.72, P < 0.001〕。eGFR 持续下降至少 50%、终末期肾脏疾病或肾脏原因死亡的复合终点事件的 HR 为 0.56 (95%CI 为 0.45 ~ 0.68, P < 0.001); 因心血管原因死亡或因心力衰竭住院的复合终点事件的 HR 为 0.71 (95%CI 为 0.55 ~ 0.92, P = 0.009)。达格列净组和安慰剂组分别有 101 例 (4.7%)、146 例 (6.8%) 参与者死亡 (HR = 0.69, 95%CI 为 0.53 ~ 0.88, P = 0.004)。达格列净的作用在患有 2 型糖尿病的受试者与未患有 2 型糖尿病的受试者中相似。研究人员据此得出结论:在患有慢性肾脏疾病的患者中,无论是否存在糖尿病,达格列净均可降低其出现不良肾脏和心血管疾病预后的风险。

罗红敏, 编译自《N Engl J Med》, 2020, 383 : 1436-1446