

黄连解毒汤通过诱导自噬减轻脓毒症小鼠肝损伤

杨李旺, 杨蓉, 赵焕新, 翟晓艳, 王惠洁, 周儒奎, 季新燕*

(山西中医药大学基础医学院, 山西省现代中药工程实验室, 山西 晋中 030619)

[摘要] 目的:探讨黄连解毒汤对盲肠结扎穿孔术(CLP)诱导的脓毒症小鼠肝损伤保护作用中自噬相关蛋白的表达。方法:将60只8周龄C57BL/6小鼠随机分为假手术组、脓毒症模型组、黄连解毒汤低、高剂量组($1.44, 2.88 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)共4组($n=15$)。连续给药3 d,末次给药1 h,盲肠结扎穿孔术建立脓毒症模型。观察小鼠24 h生存率;另取5只,术后12 h处死小鼠,收集血清和肝组织。采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清中炎症因子白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素- 1β (IL- 1β)的水平;生化法检测血中丙氨酸氨基转移酶(ALT),天冬氨酸氨基转移酶(AST)的水平;苏木素-伊红(HE)染色观察肝组织的病理变化;TdT介导的dUTP缺口末端标记法(TUNEL)染色观察肝细胞凋亡指数(AI);蛋白免疫印迹法检测肝组织中高迁移率族蛋白1(HMGB1),自噬效应蛋白1(Beclin1),自噬标志物微管相关蛋白1轻链3-II/I(LC3-II/I)的表达。结果:与假手术组比较,模型组小鼠12,24 h生存率明显降低,血清中炎症因子IL-6, TNF- α , IL- 1β 水平明显升高($P<0.05$), AST, ALT活性明显增加($P<0.05$),肝细胞肿胀、炎症细胞浸润,肝细胞凋亡, HMGB1表达明显增加($P<0.05$),自噬相关蛋白Beclin1的表达及LC3-II/I增加($P<0.05$);与模型组比较,各给药组脓毒症小鼠12,24 h生存率明显提高,炎症因子IL-6, TNF- α 水平及AST, ALT活性明显降低($P<0.05$),肝组织损伤明显减轻,肝细胞凋亡减少($P<0.05$), HMGB1的表达明显减少($P<0.05$), Beclin1的表达及LC3-II/I明显增加($P<0.05$)。结论:黄连解毒汤可能通过诱导自噬、抑制凋亡等机制,减轻CLP所致脓毒症小鼠肝损伤。

[关键词] 黄连解毒汤; 脓毒症; 肝损伤; 自噬

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)05-0071-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220424

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211213.0846.003.html>

[网络出版日期] 2021-12-13 17:33

Huanglian Jiedutang Alleviates Liver Injury in Septic Mice by Inducing Autophagy

YANG Li-wang, YANG Rong, ZHAO Huan-xin, ZHAI Xiao-yan, WANG Hui-jie,

ZHOU Ru-kui, JI Xin-yan*

(School of Basic Medicine, Shanxi University of Chinese Medicine, Shanxi Modern Chinese Medicine Engineer Laboratory, Jinzhong 030619, China)

[Abstract] **Objective:** To explore effect of Huanglian Jiedutang (HLJDT) on autophagy-related protein expression in septic mice with liver injury induced by cecal ligation and puncture (CLP). **Method:** Sixty eight-week-old C57BL/6 mice were randomly divided into four groups, namely, the sham operation group, model group, and low- ($1.44 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) and high-dose ($2.88 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) HLJDT groups, with 15 in each group. The septic model was established by CLP after the last administration of HLJDT for three successive days. The survival rate of mice with 24 h was observed. The mice were sacrificed 12 h after operation for collecting the serum and liver tissue. The levels of serum interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin- 1β (IL- 1β) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the levels of alanine aminotransferase

[收稿日期] 20210917(018)

[基金项目] 山西省自然科学基金项目(201901D111340);山西中医药大学科技创新能力培育计划项目(2019PY-123)

[第一作者] 杨李旺,博士,讲师,从事中西医结合防治脓毒症机制研究, E-mail: yanglw0107@126.com

[通信作者] *季新燕,博士,副教授,从事中药制剂及中药药理, E-mail: jixinyan77@126.com

(ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in serum by biochemical method. The pathological changes in liver tissue were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining, and the apoptosis index (AI) of hepatocytes by TdT-mediated dUTP-biotin nick end-labeling (TUNEL). The expression levels of protein high-mobility group box 1 protein (HMGB1), Beclin1, and microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3)-II/I in the liver tissue were assayed by Western blot. **Result:** Compared with the sham operation group, the model group showed reduced survival rate at 12 and 24 h, elevated IL-6, TNF- α , and IL-1 β levels, enhanced AST and ALT activities ($P<0.05$), hepatocyte swelling, inflammatory cell infiltration, and apoptosis, and up-regulated HMGB1 ($P<0.05$), Beclin1, and LC3-II/I ($P<0.05$). Compared with the model group, each medication group exhibited increased survival rate at 12 and 24 h, lowered IL-6 and TNF- α levels, weakened AST and ALT activities ($P<0.05$), alleviated liver injury and apoptosis ($P<0.05$), down-regulated HMGB1 expression ($P<0.05$), and up-regulated Beclin1 and LC3-II/I ($P<0.05$). **Conclusion:** HLJDT alleviates the liver injury of septic mice possibly by inducing autophagy and inhibiting apoptosis.

[Keywords] Huanglian Jiedutang (HLJDT); sepsis; liver injury; autophagy

脓毒症是宿主对感染后炎症反应失调的综合征,可导致全身多器官衰竭并危及生命^[1]。任何感染都有可能进展为脓毒症,发病率高达所有住院患者的1%~2%。尽管在病理生理学研究及临床治疗方面已经取得了明显进展,但脓毒症目前仍是重症监护室(ICU)患者死亡的首要原因^[2-3],迫切需要有效的治疗方法,降低脓毒症的发病率和死亡率。肝具有合成、分解、解毒、免疫等多种功能,在脓毒症时参与清除细菌和产生炎症介质,但可能由于炎症反应失调而造成损伤^[4-5]。临床证据表明,肝功能障碍在脓毒症早期即可发生,是预后不良的危险因素^[6]。自噬是一种保守的细胞内成分降解过程,基本过程是通过分离膜分隔蛋白或受损细胞器形成自噬体,再与溶酶体融合以降解其内容物^[7]。胞内细菌、病毒等病原体也可经此途径被降解,从而抑制感染相关炎症反应。

黄连解毒汤出自《肘后备急方》,是清热解毒的代表方之一,临床可用于治疗脓毒症,已有报道黄连解毒汤对脓毒症诱导的急性肝损伤有保护作用,但作用机制尚未阐明^[8-9]。另有研究表明,脓毒症患者和脓毒症小鼠模型的肝中均可观察到自噬体^[10],而抑制肝自噬增加了脓毒症小鼠死亡率^[11],自噬与黄连解毒汤对脓毒症肝损伤的保护作用有无关联,仍不清楚。本研究旨在探讨黄连解毒汤对盲肠结扎穿孔术(CLP)诱导脓毒症小鼠肝损伤的保护作用及机制。

1 材料

1.1 试剂 中药饮片黄连、黄芩、黄柏、栀子购自同仁堂(集团)有限公司,由山西中医药大学中药饮片鉴定教研室裴香萍副教授鉴定,黄连为毛茛科植物

黄连 *Coptis chinensis* 的干燥根茎,黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* 的干燥根,黄柏为芸香科植物黄皮树 *Phellodendron chinense* 的干燥树皮,栀子为茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* 的干燥成熟果实;小鼠白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 β (IL-1 β)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(博士德生物工程有限公司,批号分别为EK0527, EK0394, EK0411);天门冬氨酸氨基转移酶(AST),丙氨酸氨基转移酶(ALT)试剂盒(南京建成生物工程有限公司,批号分别为C010-2-1, C009-2-1);苏木素-伊红(HE)染色, TdT介导的dUTP缺口末端标记法(TUNEL)细胞凋亡检测试剂盒(碧云天生物科技有限公司,批号分别为C0105S, C1098);高迁移率族蛋白1(HMGB1),甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)一抗(博士德生物科技有限公司,批号分别为M00066-2, BM1623);自噬效应蛋白1(Beclin1)一抗,自噬标志物微管相关蛋白1轻链3(LC3)一抗,辣根过氧化物酶标记山羊抗小鼠免疫球蛋白(Ig)G二抗(碧云天生物科技有限公司,批号分别为AF5123, 14600-1-AP, A0216)。

1.2 仪器 Acuson S3000型显微成像成像系统(德国西门子公司); Tanon5200型化学发光成像系统(上海天能); 168-1135型酶标仪(美国Bio-Rad公司), Mini-PROTEAN® Tetra型蛋白电泳仪(美国Bio-Rad公司), Mini-PROTEAN3型蛋白转膜仪(美国Bio-Rad公司)。

2 方法

2.1 黄连解毒汤的制备 按照3:2:2:3比例取黄连、黄芩、黄柏、栀子饮片共100 g,先后加10倍量和8倍量纯净水,经浸泡、煮沸、抽滤后,合并2次药液,

再进行蒸馏,得到黄连解毒汤浸膏 150 g,得率为 67%。

2.2 分组及处理 8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠 60 只, 18~24 g,购自山西医科大学实验动物中心,合格证号 SXCK(晋)2019-0004。本实验经山西中医药大学动物伦理委员会审查,符合动物伦理要求,审查号为 2019LL183。将小鼠随机分为 4 组($n=15$):假手术组,模型组(CLP,盲肠结扎穿孔术)^[12],黄连解毒汤低、高剂量组($1.44, 2.88\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$),黄连解毒汤低、高剂量组分别为成人剂量的 5 倍和 10 倍^[13]。所有小鼠适应性喂养 1 周,给药前 12 h 禁食不禁水。黄连解毒汤低、高剂量组分别灌胃给予黄连解毒汤膏 $1.44, 2.88\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,假手术组、模型组给予等体积的生理盐水,灌胃后再禁食 2 h。连续灌胃 3 d,每天同一时间点进行操作,末次给药后 1 h 造模。各组造模方法参照文献中进行操作^[13],假手术组不结扎穿孔。术后 12 h 每组取各 5 只麻醉,心脏采血,收集血清备用;同时快速分离肝组织并分为两份,一份 4% 多聚甲醛中固定,一份 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存备用。其余 40 只小鼠,在 3, 6, 12, 24 h 各时间点观察小鼠,并计算其生存率。

2.3 指标检测

2.3.1 血清中炎症因子的检测 ELISA 检测血清中炎症因子 IL-6, TNF- α , IL-1 β 水平,根据试剂盒说明进行操作,酶标仪读取吸光度 A,绘制标准曲线,计算各样本对应指标的相对表达量。

2.3.2 肝功能检测 根据试剂盒说明进行操作,加入各样本及试剂, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育后, 510 nm 波长处读取 A,绘制标准曲线并计算各样本的 AST, ALT 的活性。

2.3.3 HE 染色观察肝组织 肝组织固定 24 h,石蜡包埋,切片(厚度 $5\text{ }\mu\text{m}$),脱蜡,HE 染色,脱水后中性树脂封片,光镜下观察肝组织细胞的形态并计数各

视野炎症细胞数量。

2.3.4 TUNEL 染色检测肝细胞凋亡指数(AI) 肝组织石蜡切片严格按照试剂盒说明书进行 TUNEL 染色,封片后光镜下观察肝细胞凋亡情况,Image J 分析各样本凋亡细胞并计算 AI。绿色荧光为 TUNEL 阳性凋亡细胞,蓝色荧光为 DAPI 阳性细胞核, $\text{AI}=\text{TUNEL 阳性细胞数}/\text{DAPI 阳性细胞数}\times 100\%$ 。

2.3.5 蛋白免疫印迹法检测肝组织 HMGB1, LC3, Beclin1 蛋白表达 取出 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存的肝组织,加入蛋白裂解液提取总蛋白,采用 BCA 法测定各样本的蛋白浓度。电泳分离蛋白,转膜至 PVDF 膜, 5% 脱脂奶粉封闭 1 h, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 与一抗(1:1 000)孵育过夜,再与二抗(1:5 000)孵育 1 h,化学发光法显影,Image J 分析各目的条带灰度值。

2.4 统计学分析 数据采用统计软件 SPSS 20.0 进行分析,数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示。数据进行正态分布和方差齐性分析,均呈正态分布且方差齐。组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 对脓毒症小鼠生存率的影响 术后 6 h 各组小鼠均存活,术后 12, 24 h 假手术组存活率均为 100%,与假手术组比较,模型组 12, 24 h 存活率(约 80%, 50%)降低。与模型组比较,黄连解毒汤低、高剂量组 12, 24 h 存活率(约 90%, 80%, 100%, 90%)增加。

3.2 对脓毒症小鼠血清炎症因子水平的影响 与假手术组比较,模型组 IL-6, TNF- α , IL-1 β 水平均明显升高($P<0.05$),其中 IL-6 升高约 6 倍, TNF- α 升高约 5 倍, IL-1 β 升高约 7 倍($P<0.05$)。与模型组比较,黄连解毒汤低、高剂量组 IL-6, TNF- α 水平明显降低($P<0.05$),各组 IL-1 β 水平差异无统计学意义。见表 1。

表 1 黄连解毒汤对脓毒症小鼠血清中炎症因子水平的影响 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

Table 1 Effect of Huanglian Jiedutang on level of cytokines in serum of septic mice ($\bar{x}\pm s, n=5$)					ng·L ⁻¹
组别	剂量/g·kg ⁻¹	IL-6	TNF- α	IL-1 β	
假手术		75.47 $\pm$ 7.32	8.36 $\pm$ 3.27	23.18 $\pm$ 4.38	
模型		587.13 $\pm$ 10.58 ¹⁾	41.63 $\pm$ 5.46 ¹⁾	143.29 $\pm$ 8.69 ¹⁾	
黄连解毒汤	1.44	532.26 $\pm$ 8.52 ^{1,2)}	29.36 $\pm$ 4.71 ^{1,2)}	128.37 $\pm$ 9.36 ¹⁾	
	2.88	410.39 $\pm$ 13.46 ^{1,2)}	25.71 $\pm$ 5.93 ^{1,2)}	125.85 $\pm$ 6.05 ¹⁾	

注:与假手术组比较¹⁾ $P<0.05$;与模型组比较²⁾ $P<0.05$ (表 2~5 同)。

3.3 对脓毒症小鼠肝功能的影响 与假手术组比较,模型组的 AST, ALT 活性均明显升高($P<0.05$);

与模型组比较,黄连解毒汤低、高剂量组 AST, ALT 活性明显下降($P<0.05$)。见表 2。

表2 黄连解毒汤对脓毒症小鼠血清AST,ALT活性的影响($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Table 2 Effect of Huanglian Jiedutang on activity of AST and ALT in serum of septic mice ($\bar{x}\pm s$, $n=5$) $U\cdot L^{-1}$

组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	AST	ALT
假手术		38.39 $\pm$ 3.472	22.33 $\pm$ 5.726
模型		112.51 $\pm$ 5.69 ¹⁾	147.89 $\pm$ 7.26 ¹⁾
黄连解毒汤	1.44	92.36 $\pm$ 4.978 ^{1,2)}	103.75 $\pm$ 4.42 ^{1,2)}
	2.88	78.54 $\pm$ 5.26 ^{1,2)}	97.62 $\pm$ 6.831 ^{1,2)}

3.4 对脓毒症小鼠肝组织结构的影响 光镜下观察,假手术组肝小叶结构完整,肝细胞索以中央静脉为中心呈放射状整齐排列,细胞核位于细胞中间、且边界清晰;模型组肝组织正常结构破坏,肝细胞肿胀,并可见炎性细胞浸润($P<0.05$);黄连解毒汤低、高剂量组肝细胞肿胀明显减轻,炎细胞减少($P<0.05$)。见表3,图1。

表3 黄连解毒汤对脓毒症小鼠肝组织切片视野中炎症细胞个数的影响($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Table 3 Effect of Huanglian Jiedutang on inflammation cells in liver tissue of septic mice ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	炎症细胞/个/视野
假手术		15 $\pm$ 5
模型		114 $\pm$ 8 ¹⁾
黄连解毒汤	1.44	83 $\pm$ 6 ^{1,2)}
	2.88	67 $\pm$ 6 ^{1,2)}

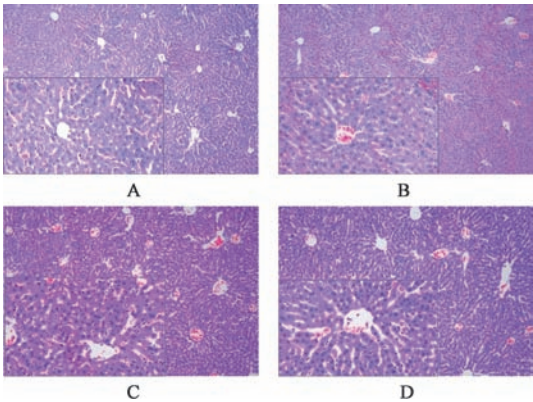
3.5 对脓毒症小鼠肝细胞凋亡的影响 与假手术组比较,模型组肝细胞凋亡明显增加($P<0.05$);与模型组比较,黄连解毒汤低、高剂量组肝细胞凋亡明显减少($P<0.05$),低剂量组约减少一半,高剂量组约为1/4。见表4,图2。

3.6 对脓毒症小鼠肝组织HMGB1,LC3,Beclin1蛋白表达的影响 与假手术组比较,模型组促炎因子HMGB1,自噬相关蛋白LC3- II / I ,Beclin1表达增加($P<0.05$);与模型组比较,黄连解毒汤低、高剂量组HMGB1蛋白表达降低($P<0.05$),LC3- II / I ,Beclin1蛋白表达增加($P<0.05$)。见表5,图3。

表5 黄连解毒汤对脓毒症小鼠肝组织HMGB1,LC3- II / I ,Beclin1蛋白表达的影响($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Table 5 Effect of Huanglian Jiedutang on protein expression of HMGB1,LC3- II / I ,Beclin1 in liver tissue of septic mice ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	HMGB1/GAPDH	LC3- II / I	Beclin1/GAPDH
假手术		0.506 $\pm$ 0.079	1.916 $\pm$ 0.062	0.798 $\pm$ 0.018
模型		1.409 $\pm$ 0.162 ¹⁾	3.315 $\pm$ 0.325 ¹⁾	1.007 $\pm$ 0.035 ¹⁾
黄连解毒汤	1.44	1.311 $\pm$ 0.218 ^{1,2)}	3.858 $\pm$ 0.241 ^{1,2)}	1.234 $\pm$ 0.054 ^{1,2)}
	2.88	0.838 $\pm$ 0.206 ^{1,2)}	4.334 $\pm$ 0.064 ^{1,2)}	1.301 $\pm$ 0.043 ^{1,2)}



A. 假手术组;B. 模型组;C,D. 黄连解毒汤低、高剂量组(图2,3同)
图1 黄连解毒汤对脓毒症小鼠肝组织病理形态的影响(HE,×200)
Fig. 1 Effect of Huanglian Jiedutang on histopathological morphology of liver tissue in septic mice (HE,×200)

表4 黄连解毒汤对脓毒症小鼠肝细胞AI的影响($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Table 4 Effect of Huanglian Jiedutang on AI of hepatocyte in septic mice ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

组别	剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	AI/%
假手术		0.86 $\pm$ 0.421
模型		19.63 $\pm$ 0.958 ¹⁾
黄连解毒汤	1.44	11.25 $\pm$ 0.574 ^{1,2)}
	2.88	4.33 $\pm$ 0.776 ^{1,2)}

4 讨论

脓毒症是危重症患者死亡的主要原因之一,全球每年有3 000多万人死于脓毒症。脓毒症病理生理过程非常复杂,主要涉及抗炎-促炎反应失衡、免疫功能紊乱、凝血功能紊乱、机体代谢异常等^[14-16],进一步发展至多器官功能衰竭,其中肝功能障碍是脓毒症预后不良的危险因素。

中医认为脓毒症的病机为“毒热内蕴”,黄连解毒汤是清热解毒的经典方剂,由黄连、黄芩、黄柏、栀子组成,具有清热、泻火、燥湿、解毒等功效。本研究结果显示,黄连解毒汤可提高脓毒症小鼠生存率、降低血中炎症因子水平和转氨酶活性、减轻肝细胞水肿和炎症浸润,表明黄连解毒汤脓毒症小鼠肝损伤有保护作用。

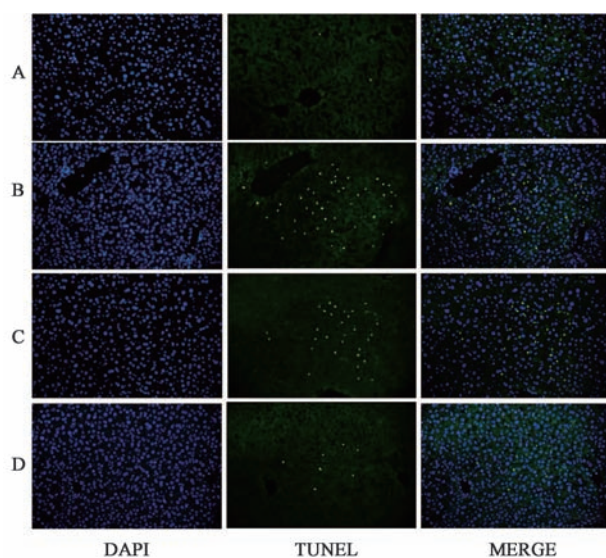


图2 黄连解毒汤对脓毒症小鼠肝细胞凋亡的影响(TUNEL, ×400)
Fig. 2 Effect of Huanglian Jiedutang on apoptosis of hepatocytes in septic mice (TUNEL, ×400)

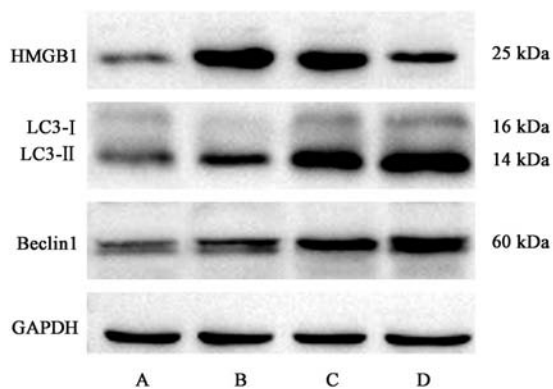


图3 脓毒症小鼠肝组织相关蛋白表达电泳
Fig. 3 Electrophoresis of proteins in liver of septic mice

细胞自噬是真核细胞基于溶酶体的胞内有害物质降解的主要途径,参与机体生长发育、新陈代谢、免疫反应、细胞凋亡等生理病理过程,对维持细胞稳态非常重要^[7]。脓毒症时,抑制或缺乏自噬可导致免疫细胞的功能障碍和耗竭,出现免疫功能紊乱并使死亡率增加^[11,17];而激活自噬可通过保护肝窦状内皮细胞、清除肝细胞内受损线粒体等作用保护肝功能^[18-19],自噬相关蛋白 Beclin1 是细胞自噬启动并维持的关键分子,LC3- I (胞质内)转为 LC3- II (自噬体膜上)即 LC3- II / I 是自噬体形成的重要标志,都可反映自噬水平。

本研究利用 CLP 构建脓毒症小鼠模型,是全世界广泛采用的经典实验性脓毒症动物模型,实验结果显示,CLP 术后 12 h,小鼠生存率为 50%,血清中炎症因子水平(IL-6, TNF- α , IL-1 β)明显升高,氨基转移酶(AST, ALT)活性增强,肝组织呈现细胞肿

胀、炎症细胞浸润等病理变化,表明 CLP 诱导脓毒症性肝损伤小鼠模型构建成功。免疫印迹结果显示,脓毒症小鼠肝组织中,提示脓毒症时自噬激活;黄连解毒汤可使 Beclin1 的表达及 LC3- II / I 进一步增加,表明黄连解毒汤可使脓毒症小鼠肝细胞自噬水平上调,具体上调机制将在后续实验中深入研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810.
- [2] JAWAD I, LUKŠIĆ I, RAFNSSON S B. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality [J]. J Glob Health, 2012, 2(1):010404.
- [3] FLEISHMANN C, SCHERAG A, ADHIKARI N K, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(3):259-272.
- [4] YAN J, LI S, LI S. The role of the liver in sepsis [J]. Int Rev Immunol, 2014, 33(6):498-510.
- [5] RECKNAGEL P, GONNERT F A, WESTERMANN M, et al. Liver dysfunction and phosphatidylinositol-3-kinase signalling in early sepsis: experimental studies in rodent models of peritonitis[J]. PLoS Med, 2012, 9(11):e1001338.
- [6] KRAMER L, JORDAN B, DRUML W, et al. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients-a prospective multicenter study [J]. Crit Care Med, 2007, 35(4):1099-1104.
- [7] 李宜醒,姚伟静,易聪. 细胞自噬研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(2):26-35.
- [8] 董颖,刘保光,许二平. 黄连解毒汤抗炎作用与临床应用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(12):245-250.
- [9] LV Y, WANG J, XU D, et al. Comparative study of single/combination use of Huang-Lian-Jie-Du decoction and berberine on their protection on sepsis induced acute liver injury by NMR metabolic profiling [J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, doi: 10.1016/j.jpba.2017.07.062.
- [10] WATANABE E, MUENZER JT, HAWKINS WG, et al. Sepsis induces extensive autophagic vacuolization in hepatocytes: a clinical and laboratory-based study [J]. Lab Invest, 2009, 89(5):549-561.

- [11] OAMI T, WATANABE E, HATANO M, et al. Blocking liver autophagy accelerates apoptosis and mitochondrial injury in hepatocytes and reduces time to mortality in a murine sepsis model [J]. Shock, 2018, 50(4): 427-434.
- [12] ESSANDOH K, YANG L, WANG X, et al. Blockade of exosome generation with GW4869 dampens the sepsis-induced inflammation and cardiac dysfunction [J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1852(11):2362-2371.
- [13] 陈桂荣,荆婧,刘雨浓,等. 黄连解毒汤抗内毒素血症的体内活性研究[J]. 中华中医药学刊,2021,39(4): 87-90.
- [14] 刘铭传,李林成,白晓智. 脓毒症病理生理及信号转导机制的研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(22):3511-3514,3520.
- [15] DELANO M J, WARD P A. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome[J]. Immunol Rev, 2016, 274(1): 330-353.
- [16] 胡超,朱平,姜森,等. 基于NF- κ B信号通路探讨中医药治疗脓毒症的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(19):216-224.
- [17] LIN C W, LO S, HSU C, et al. T-cell autophagy deficiency increases mortality and suppresses immune responses after sepsis [J]. PLoS One, 2014, 9(7): e102066.
- [18] RUART M, CHAVARRIA L, CAMPRECIO S G, et al. Impaired endothelial autophagy promotes liver fibrosis by aggravating the oxidative stress response during acute liver injury [J]. J Hepatol, 2019, 70(3): 458-469.
- [19] XING W, YANG L, PENG Y, et al. Ginsenoside Rg₃ attenuates sepsis-induced injury and mitochondrial dysfunction in liver via AMPK-mediated autophagy flux [J]. Biosci Rep, 2017, 37(4):BSR20170934.
- [责任编辑 张丰丰]

· 书讯 ·

眩晕症的病因和中西医结合治疗方法 ——《眩晕临床诊疗》

眩晕症是一种较为常见病与多发病,也是疑难病症,眩晕的发生涉及到内耳前庭系统。基本定义为人体机能在空间定位发生障碍,从而产生错觉或幻觉,其带有位置性及运动性特点。患者除了能感受到较为明显的自身眩晕感外,甚至还会出现恶心、呕吐、耳鸣等症状。眩晕症发病突然,给患者身心与生活造成了影响,临床治疗方法有药物治疗、复位治疗、小剂量激素治疗等综合疗法。在临床上,患者主诉成为主要诊断依据,根据病因对症治疗。在中医的角度认为眩晕与血瘀痰湿内阻关系密切,患者常伴有气虚或者气阴不足,采用“半夏天麻白术汤”“泽泻饮”治疗内耳眩晕症能收到预期疗效,说明采用中西医结合治疗眩晕症的有效性及其临床效果更好。

《眩晕临床诊疗》由周文华主编,吉林科学技术出版社2019年出版。该书分为十一章,第一章为眩晕症的主要概述,对眩晕症的病因进行了分类研究,在治疗眩晕症时的检查方式与治疗手段,可让读者深入系统性地了解眩晕症。第二章为前庭系统的生理功能,从前庭系统的生理学研究到人体如何维持平衡、水平半规管的生理功能、耳石器官的生理等,用专业性的术语向读者展示了前庭系统对眩晕症的影响与作用。第三章为眩晕床边常规检查,包括生命体征检查、眼部、听力等,内容详实。第四章到第九章则根据眩晕症的病因类型进行探讨,如周围性眩晕、中枢性眩晕、精神源性眩晕等。第十章为眩晕的外科治疗,临床实验丰富,章节解析较为详细,能够用通俗易懂的语言吸引读者眼球,外科治疗的医学内容,系统化的描述了眩晕症的临床诊疗。第十一章为前庭康复治疗,该章节主要围绕术后前庭器官的康复展开了分析,具有一定的专业性与全面性。眩晕症的治疗是临床常见的问题,也是本书探讨的重要内容之一。随着人口老龄化和生活节奏的加快,伴随工作紧张、竞争压力增大、行业内卷、环境中电磁等刺激因素增多,眩晕症的发病率呈上升趋势。眩晕症产生的根本原因是前庭器官、前庭神经、前庭神经元炎及小脑系统受到了损害。诊断眩晕症的类型与病因是后续治疗的有效依据,临床医生对患者病因明确判断,从而对症、对因治疗,如耳石症引起的眩晕可根据半规管损害部位的不同,采取不同的体位复位法;如为后循环缺血引起的眩晕,可采取溶栓抗血小板治疗。眩晕症状较重,伴随恶心呕吐等症状时,可采取前庭神经抑制剂治疗,呕吐严重者可应用止吐药物,部分药物治疗效果较差时,可采取手术治疗。部分患者因前庭神经功能下降出现摇晃感,可采取康复锻炼减轻眩晕。纵观全书,眩晕症的原因与神经系统小动脉和微循环不畅供血不足至关重要。在古书中有记载,头晕目眩和肢体震颤所引发的疾病都可从肝经疾病去思考,眩晕又被划为“头眩”“眩冒”“目眩”等范畴,一般体质薄弱、忧思郁怒及病后体虚等这类人群易患眩晕症。关于眩晕症中医有很多种分型辨证,比如肝阳上亢导致的眩晕症,还有气血亏损导致的眩晕症,以及肾精亏虚引发的眩晕症等,诸如“丹参”“天麻”等具有活血化瘀、可降低血黏度及扩张微血管的功效,在中医治疗中多被列入眩晕症给药范围,补虚泻实,以达到身体阴阳平衡。对于眩晕症的治疗,中西医都讲究以病因为主,在西医的基础上加以中医相结合的疗法,具有较高的临床应用价值。

《眩晕临床诊疗》全面、详细地介绍了眩晕症的临床诊断与治疗技术,提升了读者关于眩晕疾病的认识,给广大医生和学者提供了可参考的资料。

(作者王新春,衢州市柯城区中医医院,浙江 衢州 324000)