

心血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000278

姜黄素对脂多糖诱导的心肌功能障碍小鼠 PI3K- γ 表达的影响

范婷婷, 刘 琼

(重庆医科大学附属第一医院急诊科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨姜黄素(Curcumin)对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的脓毒症心肌功能障碍(sepsis induced myocardial dysfunction, SIMD)小鼠磷脂酰肌醇-3-激酶- γ (phosphoinositide-3-kinases- γ , PI3K γ)表达的影响。**方法:**将 60 只雄性 c57bl/6 小鼠按随机数字表法随机分为正常对照组(Con 组)、脓毒症组(Sep 组)、姜黄素组(Cur 组)和二甲基亚砷(DMSO)组, 每组 15 只, Sep、DMSO 和 Cur 组采用 LPS 10 mg/kg 腹腔注射制备 SIMD 模型, 造模 30 min 后, Cur 组经腹腔注射 200 mg/kg 姜黄素, Con 组和 Sep 组经腹腔注射等量生理盐水, DMSO 组经腹腔注射等量 DMSO。于给药后 6、12、24 h, 各组小鼠经右颈动脉插管采用 BL-410 多功能监护仪监测血流动力学指标, 包括左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)、左心室舒张末期压(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)、左室内压力变化最大上升和下降速率(maximum rate of left ventricular pressure development and decay, LV $\pm$ dp/dt-max); HE 染色观察心肌组织病理改变; ELISA 法检测小鼠血清中心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin, CTn I) 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)含量的变化; Western blot 检测心肌组织中 PI3K- γ 、p-akt 蛋白的表达。**结果:**Cur 组心脏血流动力学指标(LVSP、LVEDP 和 LV $\pm$ dp/dt-max)在各时间点与 Sep 组比较, 均明显上升($P=0.000$); 心肌组织的病理学改变与 Sep 组相比, 损伤明显减轻; 心肌组织中 PI3K- γ 蛋白的表达量较 Sep 组明显下降, p-akt 蛋白的表达量较 Sep 组升高($P=0.000$); 小鼠血清中 CTn I 和 TNF- α 含量较 Sep 组降低($P=0.000$, $P=0.000$)。DMSO 组与 Sep 组比较, 各指标差异均无统计学意义($P=0.586$)。**结论:**姜黄素对 SIMD 小鼠的心肌保护作用与抑制 PI3K- γ 蛋白的表达有关。

【关键词】姜黄素; 脓毒症; 心肌功能障碍; 磷脂酰肌醇-3-激酶- γ

【中图分类号】R459.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-12-12

Effects of curcumin on the expression of PI3K- γ in mice with lipopolysaccharide induced myocardial dysfunction

Fan Tingting, Liu Qiong

(Department of Emergency, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of curcumin on expression of phosphoinositide-3-kinases- γ (PI3K- γ) in sepsis induced myocardial dysfunction (SIMD) mice. **Methods:** The 60 male c57bl/6 mice were randomly divided into control (Con), sepsis (Sep), curcumin (Cur) and DMSO groups ($n=15$ per group) by completely randomized digital table study. Mouse SIMD model was induced by intraperitoneal injection of 10 mg/kg lipopolysaccharide (LPS). Mice in Cur group were injected with 200 mg/kg curcumin at 30 min after LPS administration; those in Con and Sep groups with an equal volume of sterile saline solution and those in DMSO group with an equal volume of DMSO. The left ventricular systolic pressure (LVSP), left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) as well as maximum rate of left ventricular pressure development and decay (LV $\pm$ dp/dt-max) in various groups were monitored by BL-410 multiple monitor in the right carotid artery. Histopathological changes of cardiac muscles were observed by HE staining. The expression of cTn I and TNF- α in serum was detected by ELISA and the expression of PI3K- γ and p-akt in cardiac muscles by Western blot. **Results:** Compared with those in Sep group, values of LVSP, LVEDP and LV $\pm$ dp/dt-max at various time points were increased significantly ($P=0.000$), histopathological changes of cardiac muscles were relieved significantly, the expression levels of PI3K- γ in cardiac muscles were reduced significantly ($P=0.000$), the expression levels of p-akt protein were increased ($P=0.000$), and mouse serum cTn I and TNF- α levels were decreased significantly ($P=0.000$, $P=0.000$) in Cur group. However, no significant difference was observed between the indexes in DMSO and Sep groups ($P=0.586$). **Conclusion:** The protective effect of curcumin on cardiac muscles of SIMD mice is associated with the inhibition of PI3K- γ expression.

【Key words】curcumin; sepsis; myocardial dysfunction; phosphoinositide-3-kinases- γ

作者介绍: 范婷婷, Email: 358097112@qq.com,

研究方向: 脓毒症心肌功能障碍发病机制和治疗。

通信作者: 刘 琼, Email: liuqiong1966@126.com。

基金项目: 重庆市自然科学基金资助项目 (编号: CSTC2011jjA0479)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000278.html>

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征,是临床急危重症患者常见的严重并发症,也是重症监护室(intensive care unit,ICU)患者最主要的死亡原因^[1]。严重脓毒症即为脓毒症伴其导致的器官功能障碍或组织灌注不足,其中脓毒症诱导的心肌功能障碍(sepsis-induced myocardial dysfunction,SIMD)是造成脓毒症预后不良的重要原因之一^[2]。作为脓毒症的中心环节,大量炎症介质和细胞因子的产生在 SIMD 的发生发展过程中起着重要作用。姜黄素(Curcumin)是传统中药姜黄的主要活性成分,具有抗氧化、抗炎、抗衰老消除自由基及抑制肿瘤生长等药理作用,能减少各种炎症介质的合成和分泌^[3]。目前 SIMD 确切的发病机制尚不明确^[4],磷脂酰肌醇-3-激酶- γ (phosphoinositide-3-kinases- γ ,PI3K- γ)作为调节炎症反应的一个关键细胞因子^[5],可能参与 SIMD 的发生发展。本实验通过研究姜黄素对脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)诱导的心肌功能障碍的保护作用及对 PI3K- γ 表达的影响,探讨姜黄素在 SIMD 中可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级健康雄性 c57bl/6 小鼠 60 只,8~12 周龄,体质量 20~25 g,购自重庆医科大学实验动物中心。

1.2 主要试剂

姜黄素、二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide,DMSO)、LPS(Escherichiacoli O55:B5)购自 Sigma 公司;兔抗鼠 p-akt、PI3K- γ 购自美国 CST 公司;兔抗鼠 akt 购自美国 Abcam 公司;兔抗鼠 β -actin 多抗购自上海康为世纪生物技术有限公司;山羊抗兔 IgG 购自北京中杉金桥生物技术有限公司;小鼠肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF- α)、心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin,CTn I)ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司;Western blot 配胶试剂盒、BCA 浓度测定试剂盒、ECL 化学发光试剂盒购自上海碧云天有限公司。

1.3 动物分组及给药

将 60 只 c57bl/6 小鼠按随机数字表法随机分为 4 组,每组各 15 只:正常对照组(Con 组)、脓毒症组(Sep 组)、姜黄素组(Cur 组)和 DMSO 组。适应性喂养 7 d 后,给予腹腔注射 LPS 10 mg/kg 制备脓毒症模型,仅 Con 组给予相同剂量生理盐水。LPS 注射参照文献及预实验,给予可导致心肌功能障碍且不致死的剂量^[6-7]。注射 LPS 30 min 后,分别给予 Cur 组姜黄素 200 mg/kg(溶解于 0.1 ml DMSO 中)腹腔注射,依据参考文献选择低、中、高剂量,根据预实验结果,选择对心肌损伤保护作用效果最理想的药物剂量^[8];Con 组和 Sep 组腹腔注射等量生理盐水;DMSO 组腹腔注射等量 DMSO。分别于给药后 6、12、24 h 进行观察、取材,每个时间点选取 5 只小鼠。

1.4 小鼠血流动力学监测

4 组小鼠分别给予腹腔注射 3.5%水合氯醛 10 ml/kg 麻

醉,固定,经右颈动脉插管,用 BL-410 多功能监护仪监测血流动力学变化,即左心室收缩压(left ventricular systolic pressure,LVSP)、左心室舒张末期压(left ventricular end-diastolic pressure,LVEDP)及左室内压力变化最大上升和下降速率(maximum rate of left ventricular pressure development and decay,LV $\pm$ dp/t-max);测量后开胸取心尖组织留取形态学标本,剩余组织迅速放入液氮中保存备用。

1.5 小鼠心肌组织病理学观察

各组小鼠心肌组织用 10%中性甲醛固定,按常规方法石蜡包埋,作 2 μ m 切片,经 60 $^{\circ}$ C 烘干融蜡,以二甲苯脱蜡,梯度酒精脱水,苏木精-伊红(HE)染色,光镜观察切片组织的病理学改变。

1.6 小鼠心肌组织中 p-akt、PI3K- γ 蛋白表达的检测

取冻存于液氮中的心肌组织约 150 mg,置于玻璃匀浆器中,加入 1 000 μ l 裂解液,置于冰上,超声破碎仪打碎组织,冰上放置 20 min 至充分裂解;4 $^{\circ}$ C,12 000 g 离心 20 min,收集上清液,采用 BCA 法测定蛋白浓度。取 100 μ g 蛋白,经 SDS-PAGE 分离后,电转移至 PVDF 膜上,加入含 5%BSA 的 TBST 溶液于 37 $^{\circ}$ C 封闭 1 h;加入兔抗鼠 p-akt 抗体(1:500 稀释)、akt(1:2 000 稀释)、PI3K- γ (1:500 稀释)、 β -actin(1:1 000 稀释),4 $^{\circ}$ C 反应过夜;TBST 洗涤 3 次,每次 15 min,加入山羊抗兔 IgG(1:5 000 稀释),37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h;TBST 溶液洗涤 3 次,每次 10 min,ECL 显色观察结果。采用 Quantity One V4.6 软件进行图像分析。

1.7 小鼠血清中 TNF- α 、cTn I 含量的检测

分别于给药后 6、12、24 h 对各组小鼠进行麻醉,摘取眼球取血,4 $^{\circ}$ C 过夜,3 000 r/min 离心 15 min,小心吸取上清液移入 1 ml 灭菌 EP 管中,置入-80 $^{\circ}$ C 冰箱保存备用。ELISA 试剂盒检测小鼠血清中 TNF- α 、cTn I 含量,具体操作按照试剂盒说明书进行。

1.8 统计学分析

应用 SPSS 17.0 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。采用随机单位组析因设计方差分析方法进行不同时间、处理的主效应和交互效应分析;采用单因素方差分析方法进行各时间点及不同处理单独效应的分析,多重比较采用 SNK- q 法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 小鼠血流动力学改变

实验结果表明,分组因素主效应、时间点主效应对小鼠血流动力学的各项指标均有影响。固定时间,各组血流动力学单独效应及多重比较示:24 h 点 Sep 组小鼠各项指标(LVSP、LVEDP 和 LV $\pm$ dp/dt-max)与 Con 组相比,差异均有统计学意义($P=0.000$ 、 $P=0.000$ 、 $P=0.000$ 、 $P=0.000$);DMSO 组与 Sep 组小鼠各项指标差异均无统计学意义($P=0.164$ 、 $P=0.723$ 、 $P=0.364$ 、 $P=0.789$);Cur 组小鼠各项指标与 Sep 组相比,差异均有统计学意义($P=0.000$ 、 $P=0.000$ 、 $P=0.000$ 、 $P=0.000$)。固定分组,各时间点血流动力学单独效应:除 Con 组各时间点无统计学差异外($P=0.522$ 、 $P=0.27$),其余各组时间点上均有不同程度的差异。且分组因素与时间因素之间有交互作用,如下表 1 所示。

表 1 各组小鼠在不同时间点的血流动力学变化 ($\bar{x} \pm s, n=5$)Tab.1 Hemodynamics change in various groups at different time points ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	指标	6 h	12 h	24 h	F 值	P 值
Con 组	LVSP	90.1 ± 7.4	96.5 ± 4.4	92.4 ± 6.0	103.451 ^A	0.000 ^A
	LVEDP	5.7 ± 0.6	5.4 ± 0.4	5.1 ± 0.5	81.236 ^A	0.000 ^A
	LV+dp/dt-max	6 860 ± 737	7 397 ± 622	7 401 ± 697	129.551 ^A	0.000 ^A
	LV-dp/dt-max	7 151 ± 916	7 366 ± 836	7 046 ± 488	116.429 ^A	0.000 ^A
Sep 组	LVSP	67.4 ± 6.8 ^a	66.5 ± 4.3 ^a	56.3 ± 5.3 ^a	5.611 ^B	0.006 ^B
	LVEDP	4.7 ± 0.3 ^a	5.12 ± 3.8 ^a	3.4 ± 0.2 ^a	24.036 ^B	0.000 ^B
	LV+dp/dt-max	4 051 ± 853 ^a	3 791 ± 616 ^a	2 666 ± 143 ^a	3.790 ^B	0.030 ^B
	LV-dp/dt-max	3 191 ± 333 ^a	3 116 ± 566 ^a	3 029 ± 557 ^a	0.441 ^B	0.646 ^B
Cur 组	LVSP	82.1 ± 4.3 ^b	80.0 ± 5.7 ^b	88.7 ± 8.0 ^b	7.347 ^C	0.000 ^C
	LVEDP	5.9 ± 0.4 ^b	6.1 ± 0.2 ^b	5.6 ± 0.3 ^b	2.074 ^C	0.074 ^C
	LV+dp/dt-max	6 201 ± 662 ^b	5 460 ± 481 ^b	6 030 ± 747 ^b	3.585 ^C	0.005 ^C
	LV-dp/dt-max	5 791 ± 504 ^b	6 216 ± 647 ^b	6 099 ± 489 ^b	0.324 ^C	0.921 ^C
DMSO 组	LVSP	72.6 ± 4.1 ^c	63.2 ± 7.2 ^c	51.2 ± 3.8 ^c		
	LVEDP	4.6 ± 0.3 ^c	4.6 ± 0.1 ^c	3.7 ± 0.2 ^c		
	LV+dp/dt-max	4 166 ± 651 ^c	3 590 ± 575 ^c	3 025 ± 275 ^c		
	LV-dp/dt-max	3 720 ± 624 ^c	3 553 ± 107 0 ^c	3 237 ± 457 ^c		

注:A,分组主效应的 F 统计量与 P 值;B:时间因素主效应的 F 统计量与 P 值;C:交互作用效应的 F 统计量与 P 值;a:与 Con 组比较, $P<0.05$;b:与 Sep 组比较, $P<0.05$;c:与 Sep 组比较, $P>0.05$

2.2 各组小鼠心肌组织的病理变化

光镜下观察显示,Con 组小鼠心肌组织未见明显改变;Sep 和 DMSO 组小鼠可见灶性组织水肿、心肌细胞坏死、空泡样变性、炎性细胞浸润;Cur 组小鼠上述改变较 Sep 和 DMSO 组明显减轻。见图 1。

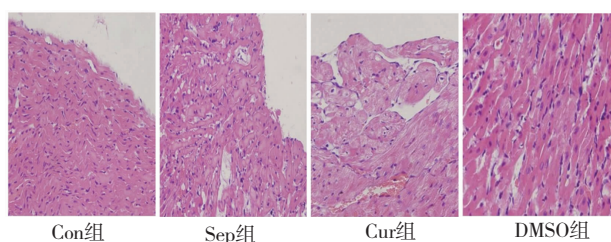


图 1 各组 24 h 心肌组织 (HE, 400 ×)

Fig.1 HE staining of each group at 24 h (HE, 400 ×)

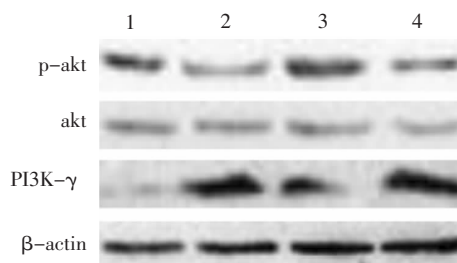
2.3 各组小鼠心肌组织中 p-akt、PI3K-γ 蛋白的表达

Western blot 结果显示, Sep 组 PI3K-γ 蛋白的表达量 (1.44 ± 0.07) 较 Con 组 (0.56 ± 0.06) 明显增加 ($F=92.632, P=0.000$); Cur 组 (0.82 ± 0.09) 较 Sep 组明显下降 ($P=0.000$); DMSO 组 (1.17 ± 0.12) 与 Sep 组相比, 差异无统计学意义 ($P=0.07$)。Sep 组 p-akt 的表达 (0.92 ± 0.1) 较 Con 组 (1.31 ± 0.08) 明显降低 ($F=68.143, P=0.000$); Cur 组 (1.22 ± 0.05) 较 Sep 组有所改善 ($P=0.000$); DMSO 组 (0.69 ± 0.06) 与 Sep 组相比, 差异无统计学意义 ($P=0.07$)。各组小鼠心肌总 akt 表达无统计学差异 ($P>0.05$) 见图 2。

2.4 各组小鼠血清 TNF-α 的变化

采用析因设计方差分析, 组别因素主效应 ($F=111.402, P=0.000$)、时间点主效应 ($F=16.885, P=0.000$)、两者交互作用

($F=3.346, P=0.005$), 表明组别、时间点对小鼠血清 TNF-α 的变化均有影响, 且两者存在交互效应。时间点固定, 各组小鼠血清中 TNF-α 含量比较; 24 h 时间点 Sep 组小鼠血清 TNF-α 含量较 Con 组明显升高 ($P=0.000$); DMSO 组小鼠血清 TNF-α 含量与 Sep 组差异均无统计学意义 ($P=0.586$); Cur 组小鼠血清 TNF-α 含量的变化趋势与 Sep 组相似, 低于 Sep 组且差异有统计学意义 ($P=0.000$)。组别固定, 各时间点小鼠血清中 TNF-α 含量比较; Con 组各时间点无统计学差异 ($P=0.000$), 余各组在时间点上有一定程度的差异 ($P<0.05$)。



1. Con 组; 2. Sep 组; 3. Cur 组; 4. DMSO 组

图 2 各组小鼠 24 h 心肌组织中 PI3K-γ、p-akt 蛋白表达

Fig.2 Expression of PI3K-γ and p-akt in heart tissues of mice in various groups at 24 h

2.5 各组小鼠血清 cTn I 的变化

结果显示, 组别因素主效应 ($F=208.146, P=0.000$)、时间点主效应 ($F=280.929, P=0.000$)、两者交互作用 ($F=42.074, P=0.005$), 表明组别、时间点对小鼠血清 cTn I 的变化均有影响, 且两者存在交互效应。时间点固定, 各组小鼠血清中 cTn I 含量比较; 24 h 时间点 Sep 组小鼠血清 cTn I 含量较 Con 组明显升高 ($P=0.000$); DMSO 组小鼠血清 cTn I 含量与 Sep 组

表 2 各组小鼠不同时间点血清中 TNF- α 含量 (ng/ml, $n=5$)Tab.2 TNF- α contents (ng/ml, $n=5$) in serum of mice in each group at various time points

组别	6 h		12 h		24 h	
	$\bar{x} \pm s$	P 值	$\bar{x} \pm s$	P 值	$\bar{x} \pm s$	P 值
Con 组	15.52 $\pm$ 2.19		14.25 $\pm$ 1.57		15.71 $\pm$ 1.81	
Sep 组	53.96 $\pm$ 16.10 ^a	0.000	63.14 $\pm$ 18.19 ^a	0.000	81.43 $\pm$ 22.60 ^a	0.000
Cur 组	33.68 $\pm$ 5.76 ^b	0.001	23.10 $\pm$ 6.90 ^b	0.000	40.16 $\pm$ 10.76 ^b	0.000
DMSO 组	52.54 $\pm$ 14.50 ^a	0.804	59.13 $\pm$ 9.70 ^a	0.486	86.67 $\pm$ 22.83 ^a	0.586

注: a, 与 Con 组比较, $P<0.05$; b: 与 Sep 组比较, $P<0.05$

表 3 各组小鼠不同时间点血清中 cTnI 含量 (pg/ml, $n=5$)Tab.3 cTnI contents (pg/ml, $n=5$) in serum of mice in each group at various time points

组别	6 h		12 h		24 h	
	$\bar{x} \pm s$	P 值	$\bar{x} \pm s$	P 值	$\bar{x} \pm s$	P 值
Con 组	0.07 $\pm$ 0.02		0.05 $\pm$ 0.01		0.06 $\pm$ 0.02	
Sep 组	0.65 $\pm$ 0.14 ^a	0.000	1.23 $\pm$ 0.35 ^a	0.000	3.08 $\pm$ 0.20 ^a	0.000
Cur 组	0.36 $\pm$ 0.07 ^b	0.019	0.91 $\pm$ 0.20 ^b	0.004	1.58 $\pm$ 0.14 ^b	0.000
DMSO 组	0.68 $\pm$ 0.15 ^a	0.596	1.12 $\pm$ 0.34 ^a	0.394	2.74 $\pm$ 0.74 ^a	0.051

注: a, 与 Con 组比较, $P<0.05$; b: 与 Sep 组比较, $P<0.05$

差异无统计学意义 ($P=0.586$); Cur 组小鼠血清 cTn I 含量, 低于 Sep 组且差异有统计学意义 ($P=0.000$)。组别固定, 各时间点小鼠血清中 cTn I 含量比较: Con 组各时间点无统计学差异 ($P=0.000$), 余各组在时间点上有一定程度的差异 ($P<0.05$), 见表 3。

3 讨 论

脓毒症是由病原微生物引发的全身有害机体防御反应, 最终可发展为严重脓毒症和脓毒性休克。严重脓毒症是威胁患者生命安全的重要因素, 全球每年有数百万患者感染此病, 死亡率高于四分之一, 且发病率仍在不断上升^[9]。心肌损伤是脓毒症常见的并发症, SIMD 是造成脓毒症预后不良的重要原因之一, 约 40%~50% 的脓毒症患者会并发心功能不全^[10]。因此, 脓毒症的治疗已成为当今重症医学研究的热点问题。目前研究认为: 线粒体功能障碍、循环中各种心肌抑制物、心肌细胞内钙稳态失调、细胞因子所致心肌灌注不足、肾上腺素信号异常等共同促进 SIMD 发生。

作为脓毒症的中心环节, 大量炎症介质和细胞因子的产生在 SIMD 的发生发展过程中起着重要作用, 是心肌组织损伤的病理基础之一。LPS 是革兰氏阴性细菌内毒素的主要成分, 可诱导炎症因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等的产生。TNF- α 主要由吞噬细胞分泌, 心肌细胞也可产生。它是具广泛生物活性的多肽调节因子, 在机体炎症反应中发挥重要作用, 是引起脓毒症心功能不全的重要细胞因子。既

往研究证实脓毒症和脓毒症休克时, TNF- α 明显升高可抑制心肌收缩功能^[11]。cTn I 作为公认的反映心肌损伤程度高敏感高特异的金标准, 其升高可提示心肌损伤的存在。本实验中, Sep 组血清 TNF- α 、cTn I 均明显增高, 而 Cur 组给予姜黄素后 TNF- α 、cTn I 显著降低, 考虑 Cur 组小鼠炎症反应及心肌损伤的程度均有所改善。

PI3K 是一种细胞内磷脂酰肌醇激酶, 作为许多生命活动的关键信号分子参与信号转导, 调节细胞功能^[12-13]。目前研究最广泛的是 I 型 PI3K, 包括 I A (PI3K- α 、 β 、 ϵ) 和 I B (PI3K- γ) 2 个亚型, 其中, α 、 γ 这 2 种亚型在心脏中表达, 且发挥着重要的作用。近年来 PI3K- γ 被视为炎症疾病中潜在的治疗靶点而受到重视。大量研究表明 PI3K γ 在心脏疾病中发挥着重要的作用, 但具体机制尚未完全阐明。Akt 作为 PI3K 信号通路的一个重要下游信号分子, 通过磷酸化作用激活或抑制下游靶蛋白如: Bad、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9、核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)、糖原合成酶激酶-3 (Glycogen synthase kinase-3, GSK-3) 等, 进而调节细胞的增殖、分化、凋亡和迁移。脓毒症时活化 Akt 减少, 这可能与脓毒症导致的心功能不全以及通过抑制 Akt 活化改善心功能有关。目前研究表明 PI3K- γ 基因敲除的小鼠可降低免疫反应、改善心肌收缩性^[14]; 抑制 PI3K- γ 可保护心力衰竭时的 β 1-AR 下调而改善心功能^[15]; 从基因水平及药物水平抑制 PI3K- γ 表达可减少中性粒细胞向外周聚集、抑制感染部位细菌、改善心功能, 从而减轻脓毒症小鼠多器官

损伤,提高生存率^[16]。因此,PI3K- γ 可能在炎症反应、调节心功能稳态等方面参与 SIMD 的发生发展,而以 PI3K- γ 为切入点研究 SIMD 国内外尚未见报道。

姜黄素是一种从姜科姜黄属植物姜黄的根茎中提取的多酚类物质,具有多种生物学效应,通过下调不同的炎症介质在抗炎、抗癌、免疫调节等方面发挥作用。近年来对姜黄素的大量研究表明其对多种疾病有保护作用^[17-19];通过抑制乙酰基转移酶及其下游因子的活性,防止和逆转心脏肥大;调节肾素血管紧张素系统、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1,TGF- β 1)表达减轻心室重构^[20];抑制 NF- κ B 表达和 TGF- β 信号通路减轻炎症反应,抑制心肌纤维化进程^[21]。近期研究表明,姜黄素可能通过抑制 TGF- β 1/SMAD3 表达改善脓毒症诱导的急性肺损伤^[22],对脓毒症诱导的心肌功能障碍的保护作用与抑制 TGF- β 1 表达有关^[23]。因此,姜黄素作为一种治疗 SIMD 的潜在性药物,可能通过改善脓毒症患者全身炎症反应来发挥作用。

本研究发现,Cur 组心脏血流动力学的指标(LVSP、LVEDP 和 LV $\pm$ dp/dt-max)在各时间点均有所上升;心肌损害的病理学改变与 Sep 组相比明显减轻;血清 cTn I、TNF- α 表达较 Sep 组明显降低,且 PI3K γ 蛋白表达下降。同时,心肌病理学改变、心脏血流动力学变化及 PI3K- γ 蛋白的表达变化在各时相点存在一致性。表明姜黄素对 SIMD 小鼠的心肌保护作用与抑制 PI3K- γ 表达有关,其具体机制有待于进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.
- [2] Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward[J]. Crit Care Med, 2007, 35(5): 1284-1289.
- [3] Yadav VS, Mishra KP, Singh DP, et al. Immunomodulatory effects of curcumin[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2005, 27(3): 485-497.
- [4] Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction[J]. Crit Care Med, 2007, 35(6): 1599-1608.
- [5] Hawkins PT, Stephens LR. PI3K γ is a key regulator of inflammatory responses and cardiovascular homeostasis[J]. Science, 2007, 318(5847): 64-66.
- [6] Peng T, Lu X, Feng Q. Pivotal role of gp91phox-containing NADH oxidase in lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α expression and myocardial depression[J]. Circulation, 2005, 111(13): 1637-1644.
- [7] Turdi S, Han X, Huff AF, et al. Cardiac-specific overexpression of catalase attenuates lipopolysaccharide-induced myocardial contractile dysfunction; role of autophagy[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 53(6): 1327-1338.
- [8] 徐 昉, 刘 丹, 周发春. 姜黄素干预油酸诱导的 ALI/ARDS 大鼠模型对 NF- κ B、TNF- α 和 IL-6 的影响[J]. 生命科学研究, 2011, 15(1): 51-55.
- [9] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000[J]. N Engl J Med, 2003, 348(16): 1546-1554.
- [10] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care[J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1303-1310.
- [11] Carlson DL, Willis MS, White DJ, et al. Tumor necrosis factor- α -induced caspase activation mediates endotoxin-related cardiac dysfunction[J]. Crit Care Med, 2005, 33(5): 1021-1028.
- [12] Hirsch E, Katanaev VL, Garlanda C, et al. Central role for G protein-coupled phosphoinositide 3-kinase gamma in inflammation[J]. Science, 2000, 287(5455): 1049-1053.
- [13] Damilano F, Perino A, Hirsch E. PI3K kinase and scaffold functions in heart[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, (1188): 39-45.
- [14] Crackower MA, Oudit GY, Kozieradzki I, et al. Regulation of myocardial contractility and cell size by distinct PI3K-PTEEN signaling pathways[J]. Cell, 2002, 110(6): 737-749.
- [15] Moriguchi A, Otani H, Yoshioka K, et al. Inhibition of contractile activity during postconditioning enhances cardioprotection by restoring sarcolemmal dystrophin through phosphatidylinositol 3-kinase[J]. Circ J, 2010, 74(11): 2393-2402.
- [16] Recknagel P, Gonnert FA, 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.
- [17] Bansal S, Chhibber S. Curcumin alone and in combination with augmentin protects against pulmonary inflammation and acute lung injury generated during Klebsiella pneumoniae B5055-induced lung infection in BALB/c mice[J]. J Med Microbiol, 2010, 59(Pt 4): 429-437.
- [18] Guzel A, Kanter M, Aksu B, et al. Preventive effects of curcumin on different aspiration material-induced lung injury in rats[J]. Pediatr Surg Int, 2009, 25(1): 83-92.
- [19] Sanmukhani J, Satodia V, Trivedi J, et al. Efficacy and safety of curcumin in major depressive disorder: a randomized controlled trial [J]. Phytother Res, 2013. doi: 10.1002/ptr.5025 [Epub ahead of print].
- [20] Srivastava G, Mehta J L. Currying the heart: curcumin and cardioprotection[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2009, 14(1): 22-27.
- [21] Li HL, Liu C, De Couto G, et al. Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy[J]. J Clin Invest, 2008, 118(3): 879-893.
- [22] Xu F, Lin SH, Yang YZ, et al. The effect of curcumin on sepsis-induced acute lung injury in a rat model through the inhibition of the TGF- β 1/SMAD3 pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2013, 16(1): 1-6.
- [23] 林时辉, 徐 昉, 刘 琼. 姜黄素对脓毒症诱导的心肌功能障碍小鼠心肌转化生长因子- β 1 表达的影响[J]. 中国生物制品学杂志, 2012, 25(1): 65-68.

(责任编辑: 冉明会)