



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.014

· 临床研究 ·

丁香脂素在Ⅱ型胶原诱导关节炎大鼠中的作用及相关机制

潘明明 冯燕 李青梅

[摘要] **目的** 探讨丁香脂素(Syr)在Ⅱ型胶原诱导关节炎(CIA)大鼠中的作用及相关机制。**方法** 从70只雄性Wistar大鼠中随机选取12只不做任何处理作为Normal组,另58只大鼠均经皮下注射Ⅱ型胶原制作CIA模型,将其中造模成功且关节炎指数(AI)接近的48只大鼠随机分为Control组、Syr20组、Syr50组和Syr100组,每组12只。造模成功后,Syr20组、Syr50组和Syr100组大鼠分别接受Syr 20、50、100 mg·kg⁻¹·d⁻¹连续灌胃36 d,Normal组、Control组大鼠接受相同体积的生理盐水连续灌胃36 d。在Syr或生理盐水给药前1 d和给药后第6、12、18、24、30、36 d对5组大鼠分别进行AI评定。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测5组大鼠血清谷胱甘肽(GSH)、过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)、白细胞介素(IL)-6、IL-1β、肿瘤坏死因子(TNF)-α水平。采用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)检测5组大鼠关节组织促炎因子IL-6、IL-1β、TNF-α mRNA表达水平。采用蛋白质免疫印迹法(Western blot)检测5组大鼠关节组织Toll样受体4(TLR4)、核转录因子(NF)-κB p65、基质金属蛋白酶(MMP)-3水平。**结果** Control组大鼠生理盐水给药后第6、12、18、24、30、36 d的AI均高于Normal组($P < 0.01$)。Syr20组、Syr50组及Syr100组大鼠Syr给药后第6、12、18、24、30、36 d的AI均低于Control组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。Syr50组大鼠Syr给药后第12、30 d及Syr100组大鼠Syr给药后第6、12、30 d的AI均低于Syr20组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。Control组大鼠血清GSH、CAT、SOD水平均低于Normal组,IL-6、IL-1β、TNF-α水平均高于Normal组($P < 0.01$)。Syr20组、Syr50组及Syr100组大鼠血清GSH、CAT、SOD水平均高于Control组,Syr50组及Syr100组大鼠血清IL-6、IL-1β、TNF-α水平均低于Control组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。Control组大鼠关节组织IL-6、IL-1β、TNF-α mRNA表达水平均高于Normal组($P < 0.01$)。Syr20组大鼠关节组织TNF-α mRNA及Syr50组、Syr100组大鼠关节组织IL-6、IL-1β、TNF-α mRNA表达水平均低于Control组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。Control组大鼠关节组织TLR4、NF-κB p65、MMP-3水平均高于Normal组,Syr20组、Syr50组、Syr100组大鼠上述指标均低于Control组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** Syr可能通过抑制TLR4/NF-κB信号通路缓解CIA大鼠的关节炎症状。

[关键词] 丁香脂素; 关节炎; 促炎因子; Toll样受体4/核转录因子-κB信号通路

[中图分类号] R684.3 **[文献标识码]** A

Effect of syringaresinin on rats of type II collagen-induced arthritis and related mechanism

Pan Mingming, Feng Yan, Li Qingmei. Department of Osteoporosis, Xi'an Red Cross Hospital, Xi'an 710068, China

[Abstract] **Objective** To explore the effect of syringaresinin(Syr) on rats of type II collagen-induced arthritis(CIA) and related mechanism. **Methods** From 70 male Wistar rats, 12 rats were randomly selected as Normal group without any treatment, and the other 58 rats were subcutaneously injected with type II collagen to make CIA model. Forty-eight rats with making model successfully and similar arthritis index(AI) were randomly divided into Control group, Syr20 group, Syr50 group and Syr100 group, with 12 rats in each group. After making model successfully, rats in Syr20 group, Syr50 group and Syr100 group received Syr 20, 50 and 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹ respectively by intragastric administration for 36 d continuously. Rats in Normal group and Control group received same volume of saline by intragastric administration for 36 d continuously. AI was assessed on 1 d before administration of Syr or saline and on the 6th, 12th, 18th, 24th, 30th and 36th day after administration of Syr or saline respectively. Levels of serum

glutathione(GSH), catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), interleukin(IL)-6, IL-1 β and tumor necrosis factor(TNF)- α in rats of the 5 groups were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The expression levels of pro-inflammatory factors IL-6, IL-1 β and TNF- α mRNA in joint tissues of rats of 5 groups were detected by reverse transcriptase polymerase chain reaction(RT-PCR). Levels of toll-like receptor 4(TLR4), nuclear transcription factor(NF)- κ B p65 and matrix metalloproteinase(MMP)-3 were detected by Western blotting. **Results** AI of rats in Control group was higher than that in Normal group on the 6th, 12th, 18th, 24th, 30th and 36th day after administration of saline($P < 0.01$). AI of rats in Syr20 group, Syr50 group and Syr100 group on the 6th, 12th, 18th, 24th, 30th, 36 d after administration of Syr were lower than those in Control group($P < 0.05$ or $P < 0.01$). AI of rats in Syr50 group on the 12th and 30th day after administration of Syr and in Syr100 group on the 6th, 12th and 30th day after administration of Syr were lower than those in Syr20 group($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Levels of serum GSH, CAT and SOD in Control group were lower than those in Normal group, levels of IL-6, IL-1 β and TNF- α were higher than those in Normal group($P < 0.01$). Levels of serum GSH, CAT and SOD in Syr20 group, Syr50 group and Syr100 group were higher than those in Control group, levels of serum IL-6, IL-1 β and TNF- α in Syr50 group and Syr100 group were lower than those in Control group($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Expression levels of IL-6, IL-1 β and TNF- α mRNA in joint tissues of rats in Control group were higher than those in Normal group($P < 0.01$). Expression levels of TNF- α mRNA in joint tissues of rats in Syr20 group and IL-6, IL-1 β , TNF- α mRNA in joint tissues of rats in Syr50 group and Syr100 group were lower than those in Control group($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Levels of TLR4, NF- κ B p65 and MMP-3 in joint tissues of rats in Control group were higher than those in Normal group, above indexes of rats in Syr20 group, Syr50 group and Syr100 group were lower than those in Control group($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Syr may relieve the symptoms of arthritis in rats of CIA by inhibiting TLR4/NF- κ B signaling.

[**Key words**] Syringaresin; Arthritis; Pro-inflammatory factors; Toll-like receptor 4/nuclear transcription factor- κ B signaling pathway

丁香脂素(Syr)是一种从各种谷物和药用植物的皮质部、籽等分离出来的药理木脂素,具有抗炎和抗氧化特性^[1]。有研究表明,Syr可通过激活RAW 264.7细胞中的p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)和c-Jun氨基末端激酶(JNK),下调核转录因子(NF)- κ B来减弱炎症反应^[2]。本研究主要探讨Syr在Ⅱ型胶原诱导关节炎(CIA)大鼠中的作用及相关机制。

材料与方法

1. 材料:SPF级雄性Wistar大鼠70只(周龄8~10周,体重200~250g)购自北京维通利华实验动物技术有限公司。鸡Ⅱ型胶原蛋白(CⅡ)购自美国Chondrex公司;Syr(纯度 $\geq 99\%$,CAS号:1177-14-6)购自南京普怡生物科技有限公司;大鼠谷胱甘肽(GSH)、过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)检测试剂盒购自上海碧云天生物科技有限公司;大鼠白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 检测试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司;兔抗大鼠IL-6抗体、兔抗大鼠IL-1 β 抗体、兔抗大鼠TNF- α 抗体、兔抗大鼠TLR4抗体、兔抗大鼠NF- κ B p65抗体、兔抗大鼠基质金属蛋白酶(MMP)-3抗体购自美国Cell Signaling Technology公司;Trizol、Prime ScriptTM RT与TB Green[®] Premix EX TaqTM II试剂盒购自日本TaKaRa公司。

2. 方法

(1)造模与分组:将70只Wistar大鼠安置在干净整洁、光照充足(光照周期12h)、温度为(24 \pm 2) $^{\circ}$ C的

饲养环境中适应性饲养1周。随机选择12只大鼠不做任何处理,每日正常饲养,作为Normal组。剩余58只大鼠进行造模实验,将CⅡ溶解后,加入弗氏完全佐剂,并在冰浴条件下乳化完全,配成终浓度为2mg/ml的溶液,取0.2ml溶液于大鼠皮下、尾根部位进行多点注射,并在第8d将佐剂换成不完全佐剂后采用同样方法再次注射大鼠,完成加强免疫。再观察14d,将其中造模成功且关节炎指数(AI)接近的48只CIA大鼠随机分为Control组、Syr20组、Syr50组和Syr100组,每组12只。其中Syr20组、Syr50组和Syr100组CIA大鼠分别接受Syr 20、50、100mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹连续灌胃36d,其中Control组和Normal组大鼠接受等体积的生理盐水连续灌胃36d。

(2)大鼠AI评定:在Syr或生理盐水给药前1d及给药后第6、12、18、24、30、36d,根据文献[3]中的方法,观察大鼠四肢病变程度、关节红肿程度,并进行AI评定,AI为四肢关节炎评分之和,AI >4 为造模成功。

(3)大鼠血清细胞因子水平检测:在Syr或生理盐水给药后第36d,将5组大鼠经2%戊巴比妥钠麻醉后,迅速进行心脏采血,收集各组血清标本,在-80 $^{\circ}$ C条件下保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测大鼠血清GSH、CAT、SOD、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平。

(4)逆转录聚合酶链反应(RT-PCR):在Syr或生理盐水给药后第36d,5组大鼠经方法(3)心脏采血后进行脱颈处理,收集各组大鼠踝关节组织,采用Trizol试剂从大鼠踝关节组织匀浆中提取总RNA。按照反

转录试剂盒说明书,使用 Prime Script™ RT 合成每种待检测因子的 cDNA。以上述制备得到的 cDNA 为模板,通过 RT-PCR 试剂盒定量分析待测目的基因的表达。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 IL-6、IL-1 β 、TNF- α mRNA 表达水平。以 β -actin 为内参基因,按照试剂盒说明书设置 RT-PCR 反应条件为:95.0 $^{\circ}\text{C}$,30 s 预变性;95.0 $^{\circ}\text{C}$,10 s;60.0 $^{\circ}\text{C}$,30 s,进行 30 个循环。实验中的引物序列如下: β -actin 上游: TGCTGTCCCTGTATGCCTCT,下游: GGTCTTTACGGATGTCAACG; TNF- α 上游: CGATGAG-GTCAATCTGCCCA,下 游: CCAGGTCAGTGTCCCAGC; IL-1 β 上游: TGAAATGCCACCTTTTGACAG,下游: CCA-CAGCCACAATGAGTGATAC; IL-6 上游: TGCCTTCTT-GGGACTGAT,下游: CTGGCTTTGTCTTTCTTGT。

(5) 蛋白质免疫印迹法 (Western blot): 同方法 (4) 收集 5 组大鼠踝关节组织并提取蛋白质,采用 Western blot 检测 TLR4、NF- κ B p65、MMP-3 水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *LSD-t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.5 组大鼠不同时间 AI 比较:5 组大鼠 Syr 或生理盐水给药后第 6、12、18、24、30、36 d 的 AI 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Control 组大鼠生理盐水给药后第 6、12、18、24、30、36 d 的 AI 均高于 Normal 组 ($P < 0.01$)。Syr20 组、Syr50 组及 Syr100 组大鼠 Syr 给药后第 6、12、18、24、30、36 d 的 AI 均低于 Control 组

($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。Syr50 组大鼠 Syr 给药后第 12、30 d 及 Syr100 组大鼠 Syr 给药后第 6、12、30 d 的 AI 均低于 Syr20 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 1。

2.5 组大鼠血清细胞因子水平比较:5 组大鼠血清 GSH、CAT、SOD、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Control 组大鼠血清 GSH、CAT、SOD 水平均低于 Normal 组,IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平均高于 Normal 组 ($P < 0.01$)。Syr20 组、Syr50 组及 Syr100 组大鼠血清 GSH、CAT、SOD 水平均高于 Control 组,Syr50 组及 Syr100 组大鼠血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平均低于 Control 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2。

3.5 组大鼠关节组织 IL-6、IL-1 β 、TNF- α mRNA 表达水平比较:5 组大鼠关节组织 IL-6、IL-1 β 、TNF- α mRNA 表达水平比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Control 组大鼠关节组织 IL-6、IL-1 β 、TNF- α mRNA 表达水平均高于 Normal 组 ($P < 0.01$)。Syr20 组大鼠关节组织 TNF- α mRNA 及 Syr50 组、Syr100 组大鼠关节组织 IL-6、IL-1 β 、TNF- α mRNA 表达水平均低于 Control 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 3。

4.5 组大鼠关节组织 TLR4/NF- κ B 信号通路相关蛋白及 MMP-3 水平比较:5 组大鼠关节组织 TLR4、NF- κ B p65 及 MMP-3 水平比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Control 组大鼠关节组织 TLR4、NF- κ B p65、MMP-3 水平均高于 Normal 组 ($P < 0.01$)。Syr20 组、Syr50 组、Syr100 组大鼠关节组织 TLR4、NF- κ B p65、MMP-3 水平均低于 Control 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 4。

表 1 5 组大鼠不同时间 AI 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	Syr 或生理盐水 给药前 1 d	Syr 或生理盐水给药后					
		第 6 d	第 12 d	第 18 d	第 24 d	第 30 d	第 36 d
Normal 组	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00
Control 组	6.00 \pm 0.03	7.56 \pm 0.12 ^a	6.19 \pm 0.10 ^a	5.69 \pm 0.01 ^a	5.35 \pm 0.02 ^a	4.98 \pm 0.05 ^a	4.55 \pm 0.06 ^a
Syr20 组	6.04 \pm 0.04	6.84 \pm 0.01 ^b	5.74 \pm 0.01 ^b	4.75 \pm 0.02 ^c	4.33 \pm 0.01 ^c	4.10 \pm 0.01 ^c	3.18 \pm 0.01 ^c
Syr50 组	6.01 \pm 0.04	6.21 \pm 0.03 ^c	5.18 \pm 0.02 ^{cd}	4.54 \pm 0.03 ^c	4.16 \pm 0.02 ^c	3.77 \pm 0.02 ^{cd}	2.98 \pm 0.02 ^c
Syr100 组	6.02 \pm 0.05	6.03 \pm 0.05 ^{cd}	5.02 \pm 0.06 ^{ce}	4.39 \pm 0.01 ^c	4.14 \pm 0.02 ^c	2.98 \pm 0.03 ^{ce}	2.97 \pm 0.01 ^c
F 值	15.360	23.044	22.135	19.023	20.109	19.209	18.230
P 值	0.322	0.009	0.006	0.005	0.006	0.003	0.005

注:与 Normal 组比较,^a $P < 0.01$;与 Control 组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$;与 Syr20 组比较,^d $P < 0.05$,^e $P < 0.01$

表 2 5 组大鼠血清细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	GSH ($\mu\text{g/g}$)	CAT (U/mg)	SOD (U/mg)	IL-6 (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
Normal 组	0.41 \pm 0.01	5.72 \pm 0.04	5.78 \pm 0.01	50.00 \pm 2.23	100.07 \pm 1.04	45.66 \pm 1.32
Control 组	0.12 \pm 0.02 ^a	2.81 \pm 0.02 ^a	2.94 \pm 0.02 ^a	97.67 \pm 2.33 ^a	193.22 \pm 2.33 ^a	86.70 \pm 2.44 ^a
Syr20 组	0.14 \pm 0.03 ^b	3.78 \pm 0.02 ^c	3.76 \pm 0.02 ^c	87.68 \pm 5.92	182.75 \pm 1.99	79.21 \pm 1.55
Syr50 组	0.26 \pm 0.01 ^c	4.23 \pm 0.01 ^c	3.89 \pm 0.02 ^c	84.49 \pm 1.77 ^b	151.59 \pm 4.71 ^c	74.78 \pm 1.89 ^c
Syr100 组	0.28 \pm 0.02 ^c	4.82 \pm 0.02 ^c	4.45 \pm 0.01 ^c	58.61 \pm 4.05 ^c	118.34 \pm 1.88 ^c	54.88 \pm 1.98 ^c
F 值	16.990	25.112	24.077	78.329	132.991	69.882
P 值	0.009	0.007	0.006	0.007	0.006	0.006

注:与 Normal 组比较,^a $P < 0.01$;与 Control 组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$

表 3 5 组大鼠关节组织 IL-6、IL-1 β 、TNF- α mRNA

表达水平比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	IL-6 mRNA	IL-1 β mRNA	TNF- α mRNA
Normal 组	1.12 \pm 0.05	0.84 \pm 0.10	1.19 \pm 0.09
Control 组	4.19 \pm 0.22 ^a	2.75 \pm 0.21 ^a	3.76 \pm 0.17 ^a
Syr20 组	3.81 \pm 0.12	2.73 \pm 0.18	3.16 \pm 0.23 ^b
Syr50 组	2.98 \pm 0.09 ^b	2.09 \pm 0.07 ^b	2.83 \pm 0.30 ^b
Syr100 组	2.79 \pm 0.33 ^b	1.78 \pm 0.51 ^c	2.33 \pm 0.31 ^c
F 值	18.369	16.202	17.334
P 值	0.006	0.003	0.004

注:与 Normal 组比较,^a $P < 0.01$;与 Control 组比较,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$

表 4 5 组大鼠关节组织 TLR4/NF- κ B 信号通路相关蛋白及 MMP-3 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	TLR4	NF- κ B p65	MMP-3
Normal 组	0.53 \pm 0.09	0.63 \pm 0.07	0.73 \pm 0.06
Control 组	1.23 \pm 0.16 ^a	1.56 \pm 0.39 ^a	1.54 \pm 0.17 ^a
Syr20 组	1.18 \pm 0.17 ^b	1.37 \pm 0.15 ^c	1.27 \pm 0.13 ^c
Syr50 组	0.86 \pm 0.19 ^c	0.81 \pm 0.14 ^c	1.16 \pm 0.10 ^c
Syr100 组	0.76 \pm 0.13 ^c	0.76 \pm 0.05 ^c	1.64 \pm 0.12 ^c
F 值	16.713	14.209	19.211
P 值	0.003	0.004	0.002

注:与 Normal 组比较,^a $P < 0.01$;与 Control 组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$

讨 论

关节炎指一处或多处关节出现炎症,表现为关节痛和炎症,随着年龄增长而不断加重^[4-5]。本研究通过构建 CIA 大鼠模型,发现 Syr 能显著改善 CIA 大鼠的关节炎症状。

活性氧(ROS)在各种炎症和免疫疾病中具有重要地位^[6]。在机体中,内源性抗氧化剂(GSH、SOD 和 CAT)可作为自由基清除剂和酶,保护机体免受氧化损伤^[7]。已有研究表明,Syr 能够降低氧化应激水平,达到保护组织和细胞的目的^[8-9]。本研究结果显示,CIA 大鼠血清抗氧化酶 GSH、SOD 和 CAT 水平较低,而 Syr 通过提高血清 GSH、SOD 和 CAT 水平,使 CIA 大鼠的氧化还原状态趋于正常。表明 Syr 可通过抑制氧化应激,减轻 CIA 大鼠的关节破坏程度。

促炎细胞因子如 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 在实验性关节炎模型大鼠关节中大量表达。TNF- α 在启动炎症和破坏滑膜、软骨中起重要作用^[10]。多项体外研究表明,促炎细胞因子能刺激滑膜细胞,促进滑膜增生、调控细胞因子、产生降解酶,从而进一步加重关节破坏^[11]。既往研究表明,Syr 能够通过抑制 NF- κ B 信号通路,降低促炎细胞因子如 IL-6 和 TNF- α 水平以调节炎症反应^[9]。本研究结果显示,Control 组大鼠血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平均高于 Normal 组,Syr50 组及 Syr100 组大鼠血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平均低于 Control 组。Control 组大鼠关节组织 IL-6、IL-1 β 、TNF- α

mRNA 表达水平均高于 Normal 组,Syr20 组大鼠关节组织 TNF- α mRNA 及 Syr50 组、Syr100 组大鼠关节组织 IL-6、IL-1 β 、TNF- α mRNA 表达水平均低于 Control 组,提示 Syr 可能通过抑制 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 来实现改善 CIA 大鼠的炎症反应。

NF- κ B 蛋白通常为异源二聚体(p50 和 p65)形式存在,在刺激下,NF- κ B 的 p65 亚基转移至细胞核中,从而促进炎症因子的转录与表达,正向调控炎症反应。本研究中,Control 组大鼠关节组织 TLR4、NF- κ B p65、MMP-3 水平均高于 Normal 组,Syr20 组、Syr50 组、Syr100 组大鼠关节组织 TLR4、NF- κ B p65、MMP-3 水平均低于 Control 组,表明 CIA 大鼠 NF- κ B p65 蛋白表达水平较高,而 Syr 显著抑制 NF- κ B p65 的表达,Syr 抗关节炎的分子机制至少部分是通过抑制 NF- κ B 信号通路,从而达到抗关节炎目的。研究表明,TLR4 能激活 NF- κ B 通路^[12],进而导致炎症因子的上调。本研究中,给予 CIA 大鼠 Syr 治疗后,其关节组织 TLR4 蛋白水平显著下降,进一步表明 Syr 可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路达到治疗关节炎的目的。

MMP-3 属于蛋白水解酶,通过降解细胞外基质蛋白导致韧带或软骨损伤^[13]。本研究结果显示,Control 组大鼠关节组织 MMP-3 水平高于 Normal 组,而 Syr20 组、Syr50 组、Syr100 组大鼠关节组织 MMP-3 水平均低于 Control 组,表明 Syr 作为治疗关节炎的药物存在较大的研究前景。

综上所述,Syr 可能通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路缓解 CIA 大鼠的关节炎症状。

参 考 文 献

- [1] Kouka P, Tsakiri G, Tzortzi D, et al. The Polyphenolic Composition of Extracts Derived from Different Greek Extra Virgin Olive Oils Is Correlated with Their Antioxidant Potency[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019:1870965.
- [2] Bajpai VK, Badrul AM, Quan KT, et al. Attenuation of inflammatory responses by (+)-syringaresinol via MAP-Kinase-mediated suppression of NF- κ B signaling in vitro and in vivo[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 9216.
- [3] Welles WL, Battisto JR. Suppression of adjuvant arthritis by antibodies specific for collagen type II[J]. Immunol Commun, 1981, 10(8): 673-685.
- [4] Tang CH. Research of Pathogenesis and Novel Therapeutics in Arthritis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(7): 1646-1650.
- [5] Mathew AJ, Ravindran V. Infections and arthritis[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2014, 28(6): 935-959.
- [6] Efthimiou P, Kukar M. Complementary and alternative medicine use in rheumatoid arthritis; proposed mechanism of action and efficacy of commonly used modalities[J]. Rheumatol Intern, 2010, 30(5): 571-586.
- [7] Vasanthi P, Nalini G, Rajasekhar G. Status of oxidative stress in rheumatoid arthritis[J]. Int J Rheum Dis, 2009, 12(1): 29-33.
- [8] Kim J, Toda T, Watanabe K, et al. Syringaresinol Reverses Age-Related Skin Atrophy by Suppressing FoxO3a-Mediated Matrix Metalloproteinase-2 Activation in Copper/Zinc Superoxide Dismutase-Deficient Mice[J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(3): 648-655.

- [9] Li G, Yang L, Feng L, et al. Syringaresinol Protects against Type 1 Diabetic Cardiomyopathy by Alleviating Inflammation Responses, Cardiac Fibrosis, and Oxidative Stress[J]. Mol Nutr Food Res, 2020, 64(18): e2000231.
- [10] Kim ME, Jung YC, Jung I, et al. Anti-inflammatory Effects of Ethanolic Extract from Sargassum horneri (Turner) C. Agardh on Lipopolysaccharide-Simulated Macrophage Activation via NF-kappa B Pathway Regulation[J]. Immunol Invest, 2015, 44(2): 137-146.
- [11] Shyni GL, Sindhu G, Helen A. Downregulation of inflammatory mediators and pro-inflammatory cytokines by alkaloids of Jeevaneeya rasayana in adjuvant-induced arthritis[J]. Immunol Invest, 2015, 44(1): 70-87.
- [12] Li M, Yu L, She T, et al. Astragaloside IV attenuates Toll-like receptor

4 expression via NF-kappaB pathway under high glucose condition in mesenchymal stem cells[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 696(1-3): 203-209.

- [13] Almodovar R, Rios V, Ocana S, et al. Association of biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover with gender, disease activity, radiological damage and sacroiliitis by magnetic resonance imaging in patients with early spondyloarthritis[J]. Clin Rheumatol, 2014, 33(2): 237-241.

(收稿日期: 2021-12-15)

(本文编辑: 周三凤)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.015

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.10.015

• 病例报告 •

辛伐他汀与环孢素联用致横纹肌溶解继发急性肾损伤一例

李鐔江 潘红霞 董建华 李倩倩 胡祥 肖友文

[关键词] 辛伐他汀; 环孢素; 横纹肌溶解; 急性肾损伤

[中图分类号] R692

[文献标识码] B

患者,女,77岁,因“全身肌肉疼痛15天、加重7天”于2020年11月3日就诊于四川省乐山市人民医院。患者入院前15天无明显诱因出现全身肌肉疼痛,未诊治。入院前7天上述症状加重,遂至四川省乐山市人民医院就诊。门诊血生化功能检查:钾6.62 mmol/L(3.50~5.30 mmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),AST 293 U/L(13~35 U/L),ALT 152 U/L(7~40 U/L),尿素氮(BUN) 22.14 mmol/L(2.86~8.20 mmol/L),肌酐(Scr) 166 μmol/L(44~106 μmol/L),肌酸激酶(CK) 9 776 U/L(40~200 U/L),肌酸激酶同工酶(CK-MB) 111 U/L(0~24 U/L),尿酸(UA) 418 μmol/L(150~360 μmol/L),乳酸脱氢酶(LDH) 876 U/L(109~245 U/L),α-羟丁酸脱氢酶(α-HBDH) 859 U/L(72~182 U/L)。遂以“横纹肌溶解症”收入我科。患者起病以来伴恶心、呕吐、乏力、头晕及浓茶色尿液,无畏寒、发热、胸闷、胸痛、呼吸困难、尿量减少。既往有高血压病史36年,收缩压最高达“180 mmHg”,平时口服厄贝沙坦片75 mg每日1次,已自行停用降压药物4个月;2型糖尿病病史23年,皮下注射精蛋白生物合成人胰岛素24 u 早餐前、22 u 晚餐前;高脂血症病史9年,长期口服辛伐他汀20 mg 每日1次,期间未发生肌肉疼痛。3个月前于我院诊断为T细胞大颗粒淋巴细胞白血病、纯红细胞再生障碍性贫血,予口服环孢素软胶囊225 mg每日1次。否认近期剧烈运动及小龙虾等海鲜摄入史。查体:T 36.5℃,P 108次/分,R 20次/分,Bp 129/74 mmHg。神志清楚,贫血貌,睑结膜苍白。双肺未闻及干湿啰音。心率114次/分,房颤律(脉搏短促,第一心音强弱不等,心律绝对不齐),心脏未

闻及明显杂音。腹部触诊无异常。双下肢凹陷性水肿,四肢肌肉有压痛。实验室检查结果:Hb 64 g/L(115~150 g/L),AST 311 U/L,CK 9 395 U/L,CK-MB 126 U/L,LDH 972 U/L,α-HBDH 887 U/L,钾6.96 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇0.85 mmol/L(>1.04 mmol/L),总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇均正常。心电图检查结果:心房颤动。入院诊断:1.横纹肌溶解症;2.肾功能不全;3.高钾血症;4.肝功能不全;5.T细胞大颗粒淋巴细胞白血病;6.纯红细胞再生障碍性贫血;7.心房颤动;8.高血压3级(极高危);9.2型糖尿病。考虑横纹肌溶解症与辛伐他汀及环孢素联用有关,嘱患者停用此两种药物,同时给予呋塞米注射液20 mg 静脉推注、碳酸氢钠注射液125 ml 静脉滴注、注射用还原型谷胱甘肽1.2 g 静脉滴注均每日1次及补液等对症支持治疗。入院2日后复查血生化功能:肌红蛋白(MYO) >3 000 ng/ml(25~58 ng/ml),BUN 21.66 mmol/L,Scr 159 μmol/L,UA 406 μmol/L,CK 10 394 U/L,CK-MB 63.1 U/L,钾5.36 mmol/L。入院6日后患者四肢肌肉疼痛好转,尿液呈黄色,复查血生化功能:MYO 532.6 ng/ml,AST 181 U/L,ALT 145 U/L,BUN 15.44 mmol/L,UA 441 μmol/L,CK 3 240 U/L,钾5.68 mmol/L,Scr及CK-MB恢复正常。入院9日后患者四肢肌肉疼痛明显好转,尿液呈黄色,复查血生化功能:AST 88 U/L,ALT 107 U/L,BUN 11.54 mmol/L,UA 414 μmol/L,CK 782 U/L,MYO 90.8 ng/ml,钾恢复正常。患者于2020年11月15日好转出院,继续口服环孢素软胶囊(每次100 mg,每日2次),停用辛伐他汀。1个月后患者复诊,无四肢肌肉疼痛,复查AST、ALT、Scr、CK、CK-MB均正常。

讨论

横纹肌溶解的经典临床三联征为肌肉疼痛、乏力和酱油色

作者单位:614000 四川省乐山市人民医院肾内科(李鐔江、潘红霞、

肖友文、胡祥、董建华);成都市妇女儿童中心医院儿童呼吸内科(李倩倩)

通讯作者:肖友文,E-mail:youwenxiao@yeah.net