



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.014

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.014>

· 临床研究 ·

恩格列净调节 AMP 依赖蛋白激酶/蛋白激酶 B/环磷腺苷效应元件结合蛋白信号通路对肺动脉高压大鼠肺血管重构的影响

童凯 罗红兰

[摘要] **目的** 探讨恩格列净调节 AMP 依赖蛋白激酶 (AMPK)/蛋白激酶 B (AKT)/环磷腺苷效应元件结合蛋白 (CREB) 信号通路对肺动脉高压 (PH) 大鼠肺血管重构的影响。**方法** 将 60 只 SD 大鼠随机分为对照组、PH 组、恩格列净低、中、高剂量组、恩格列净 + Compound C 组, 每组各 10 只。除对照组外, 其余 5 组大鼠均采用低氧处理构建 PH 模型。低氧处理前, 恩格列净低、中、高剂量组分别以 7.5 mg/kg、15.0 mg/kg、30.0 mg/kg 恩格列净灌胃, 恩格列净 + Compound C 组以 30.0 mg/kg 恩格列净灌胃同时腹腔注射 10 mg/kg Compound C, PH 组和对照组予同体积生理盐水灌胃。6 组大鼠均每天灌胃 1 次, 连续 4 周。检测 6 组大鼠平均肺动脉压 (mPAP)、右心室肥厚指数 (RVHI); 采用 HE 染色观察肺小动脉组织病理学变化并计算肺小动脉管壁厚度在血管外径中的占比 (WT%)、肺小动脉管壁面积在血管总面积中的占比 (WA%); 采用 ELISA 检测大鼠血清低氧诱导因子 (HIF)-1 α 及内皮素 (ET)-1 水平; 采用 Western blot 检测大鼠肺动脉组织 AMPK/AKT/CREB 信号通路相关蛋白表达水平。**结果** 与对照组比较, PH 组大鼠 mPAP、RVHI、肺小动脉 WT%、WA% 及血清 HIF-1 α 、ET-1 水平均明显升高, 肺动脉组织磷酸化 AMPK (p-AMPK)/AMPK、磷酸化 AKT (p-AKT)/AKT、磷酸化 CREB (p-CREB)/CREB 表达水平均明显降低; 与 PH 组比较, 恩格列净低、中、高剂量组大鼠 mPAP、RVHI、肺小动脉 WT%、WA% 及血清 HIF-1 α 、ET-1 水平均依次降低, 肺动脉组织 p-AMPK/AMPK、p-AKT/AKT、p-CREB/CREB 表达水平均依次升高; 与恩格列净高剂量组比较, 恩格列净 + Compound C 组大鼠 mPAP、RVHI、肺小动脉 WT%、WA% 及血清 HIF-1 α 、ET-1 水平均明显升高, 肺动脉组织 p-AMPK/AMPK、p-AKT/AKT、p-CREB/CREB 表达水平均明显降低 ($P < 0.05$)。**结论** 恩格列净能够减轻 PH 大鼠肺血管重构, 可能是通过调节 AMPK/AKT/CREB 信号通路发挥作用。

[关键词] 恩格列净; AMP 依赖蛋白激酶; 蛋白激酶 B; 环磷腺苷效应元件结合蛋白; 肺动脉高压; 肺血管重构

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

Effect of empagliflozin on pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension rats by regulating AMP-dependent protein kinase/protein kinase B/cyclic adenosine monophosphate-response element binding protein signaling pathway Tong Kai*, Luo Honglan. * Department of Respiratory and Critical Medicine, Huanggang Central Hospital of Yangtze University, Huanggang 438021, China

[Abstract] **Objective** To explore the effect of empagliflozin on pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension (PH) rats by regulating adenosine monophosphate (AMP)-dependent protein kinase (AMPK)/protein kinase B (AKT)/cAMP-response element binding protein (CREB) signal pathway.

Methods A total of 60 SD rats were randomly divided into control group, PH group, empagliflozin low, medium and high dose groups, and empagliflozin + Compound C group, with 10 rats in each group. Except for control group, rats in other 5 groups were treated with hypoxia to establish PH model. Before hypoxic treatment, empagliflozin low, medium and high dose groups were gavaged with intragastric administration of empagliflozin 7.5 mg/kg, 15.0 mg/kg and 30.0 mg/kg respectively, empagliflozin + Compound C group were gavaged with 30.0 mg/kg empagliflozin and intragastrically injected with 10 mg/kg Compound C, PH group and control group were gavaged with the same volume of saline. All the rats in the 6 groups were gavaged once a day for 4 weeks. Mean pulmonary artery pressure (mPAP) and right ventricular hypertrophy index

(RVHI) were measured. HE staining was used to observe histopathological changes of pulmonary arterioles, proportion of pulmonary artery wall thickness in outer diameter of blood vessel(WT%) and proportion of wall area in total area of blood vessel(WA%) were calculated. ELISA was used to detect serum hypoxia inducible factor(HIF)-1 α and endothelin(ET)-1 levels of rats. Western blotting was used to detect AMPK/AKT/CREB signaling pathway related proteins expression levels in pulmonary tissue of rats.

Results Compared with control group, mPAP, RVHI, pulmonary arteriole WT%, WA% and serum HIF-1 α , ET-1 levels in PH group were significantly increased, phosphorylated AMPK (p-AMPK)/AMPK, phosphorylated AKT (p-AKT)/AKT and phosphorylated CREB (p-CREB)/CREB expression levels in pulmonary artery tissue were significantly decreased; Compared with PH group, mPAP, RVHI, pulmonary arteriole WT%, WA% and serum HIF-1 α , ET-1 levels in mpagliflozin low, medium and high dose groups decreased sequentially, p-AMPK/AMPK, p-AKT/AKT and p-CREB/CREB expression levels in pulmonary artery tissue increased sequentially; Compared with empagliflozin high dose group, mPAP, RVHI, WT%, WA% and serum HIF-1 α , ET-1 levels in engliegin + Compound C group were significantly increased, p-AMPK/AMPK, p-AKT/AKT and p-CREB/CREB expression levels in pulmonary artery tissue were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Empagliflozin can alleviate pulmonary vascular remodeling in PH rats, possibly by regulating AMPK/AKT/CREB signaling pathway.

[Key words] Empagliflozin; AMP-dependent protein kinase; Protein kinase B; Cyclic adenosine monophosphate-response element binding protein; Pulmonary hypertension; Pulmonary vascular remodeling

肺动脉高压(PH)也可称为肺高血压,主要特征为肺动脉压异常增高^[1]。肺血管重构是 PH 典型的病理学变化,是 PH 进行性发展和疗效不理想的重要因素之一^[2],因此减轻或改善肺血管重构对治疗 PH 意义重大。AMP 依赖蛋白激酶(AMPK)在调控细胞能量代谢过程中具有重要作用^[3]。蛋白激酶 B(AKT)参与细胞生长、增殖、代谢、转录等多种功能的调控^[4]。研究发现在肺组织平滑肌细胞中环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)的缺失会引起 PH 发生发展,而 AMPK 和 AKT 是 CREB 的上游蛋白,磷酸化 AMPK(p-AMPK)和 p-AKT 能够促进磷酸化 CREB(p-CREB)蛋白表达水平升高,减少 CREB 缺失,发挥维持血管稳态的转录功能^[5]。恩格列净目前临床主要用于糖尿病治疗,但有研究发现其对改善 PH、败血症引起的急性肾损伤、心力衰竭等疾病也有一定效果^[6]。本研究旨在探究恩格列净对 PH 大鼠肺血管重构的影响及可能机制。

材料与方法

1. 材料:SPF 级雄性 SD 大鼠 60 只,体质量(200 ± 20)g,6 周龄,购于常州卡文斯实验动物有限公司,许可证号:SCXK(苏)2016-0010。恩格列净购于康德乐大药房(国药准字 J20171073);AMPK 抑制剂 Compound C 购于美国 Med Chem Express 公司;HE 染色试剂盒购于上海吉至生化科技有限公司;大鼠低氧诱导因子(HIF)-1 α ELISA 试剂盒购于无锡云萃生物科技有限公司;大鼠内皮素(ET)-1 ELISA 试剂盒购于上海酶研生物科技有限公司;一抗及二抗均购于 Cell Signaling Technology。ZF-258 凝胶成像分析系统购于上海嘉鹏科技有限公司;Power Lab 系统购于澳大利亚 AD 仪器有限公司。

2. 方法

(1)分组及 PH 模型构建:将 60 只大鼠随机分为对照组、PH 组、恩格列净低、中、高剂量组及恩格列净 + Compound C 组,每组各 10 只。除对照组外,其余 5 组均低氧处理:在大鼠饲养仓注入氮气以维持低氧状态(氧气浓度维持在 $10\% \pm 0.5\%$ 、每天 8 h),持续 3 周、每周 6 d,以构建 PH 模型^[7]。大鼠在低氧处理前 1 周,先进行药物处理。恩格列净低、中、高剂量组分别以 7.5 mg/kg、15.0 mg/kg、30.0 mg/kg 恩格列净灌胃^[8],恩格列净 + Compound C 组以 30 mg/kg 恩格列净灌胃同时腹腔注射 10 mg/kg Compound C,对照组和 PH 组予同体积生理盐水灌胃,6 组大鼠均每天 1 次,连续 4 周。

(2)大鼠平均肺动脉压(mPAP)和右心室肥厚指数(RVHI)检测:通过右心导管插入肺动脉测量大鼠 mPAP。实验结束后,采用戊巴比妥钠腹腔注射麻醉大鼠,分离颈部血管,将连接压力传感器的聚乙烯导管经右颈外静脉,穿过右心房、右心室,插入至肺动脉,当 Power lab 系统的监视器上显示压力波形时,记录右心室收缩压和肺动脉压(包括收缩压和舒张压),计算 mPAP。mPAP(mmHg) = $1/3 \times$ 肺动脉收缩压(mmHg) + $2/3 \times$ 肺动脉舒张压(mmHg)。上述操作完成后摘取大鼠眼球取血,离心后取血清,置于 -20°C 冰箱保存。随后处死大鼠,分别剪去右心室(RV)、左心室(LV)和室间隔(S),称量并记录,计算 RVHI。RVHI($\mu\text{g}/\text{mg}$) = $\text{RV 重量}(\mu\text{g}) / [\text{LV 重量}(\text{mg}) + \text{S 重量}(\text{mg})]$ 。

(3)大鼠肺小动脉组织病理学变化观察:将大鼠肺组织取出放置冰上,取部分肺动脉组织置于多聚甲醛固定 24 h,剩余肺动脉组织置于 -80°C 冰箱保存备用。24 h 后取出固定的肺动脉组织,经脱水、石蜡包埋后切片、HE 染色,在光学显微镜下观察,选取 6 条外径 $< 50 \mu\text{m}$ 的肺小动脉,分别测量血管总面积(TA)、管腔面积(IA)、血管外径(ED)及管壁厚度(WT),并

计算肺血管重构指标:肺小动脉管壁面积在血管总面积中的占比(WA%) = [TA(μm²) - IA(μm²)]/TA(μm²) × 100%,肺小动脉管壁厚度在血管外径中的占比(WT%) = [WT(μm)/ED(μm)] × 100%。

(4)大鼠血清 HIF-1α、ET-1 水平及肺动脉组织 AMPK/AKT/CREB 信号通路相关蛋白表达水平检测:取冻存血清解冻后,采用 ELISA 试剂盒检测 HIF-1α、ET-1 水平。取冻存肺动脉组织,于液氮中研磨并制备匀浆,分别使用放射免疫沉淀分析(RIPA)试剂盒和二辛可宁酸(BCA)试剂盒提取总蛋白并检测蛋白水平。通过十二烷基硫酸钠(SDS)-聚丙烯酰胺(PAGE)凝胶电泳后,半干转印至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上;使用 5% 脱脂奶粉封闭 1 h;分别加入一抗(1:1 000),4℃ 孵育过夜;加入二抗(1:5 000),室温孵育 1 h;采用化学发光法显色、Tanon 软件处理图像并进行半定量分析。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。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,两两比较采用 SNK-*q* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.6 组大鼠 mPAP 及 RVHI 比较:6 组大鼠 mPAP 及 RVHI 比较差异均有统计学意义($P < 0.001$)。PH 组大鼠 mPAP 及 RVHI 均明显高于对照组;恩格列净低、中、高剂量组及 PH 组 mPAP 和 RVHI 均依次降低;恩格列净 + Compound C 大鼠组 mPAP 及 RVHI 均明显高于恩格列净高剂量组($P < 0.05$)。见表 1。

2.6 组大鼠肺小动脉组织病理学变化比较:对照组大鼠肺小动脉管腔面积大,管壁较薄;与对照组比较,PH 组大鼠肺小动脉管腔明显变小,管壁明显增厚;与 PH 组比较,恩格列净低、中、高剂量组及恩格列净 + Compound C 组大鼠管腔面积和管壁厚度均有改善,

表 1 6 组大鼠 mPAP 及 RVHI 比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	mPAP(mmHg)	RVHI(μg/mg)
对照组	11.35 ± 1.04	23.33 ± 1.25
PH 组	28.54 ± 1.58 ^a	36.38 ± 1.68 ^a
恩格列净低剂量组	23.42 ± 1.35 ^b	32.19 ± 1.46 ^b
恩格列净中剂量组	19.28 ± 1.24 ^{bc}	28.46 ± 1.28 ^{bc}
恩格列净高剂量组	14.15 ± 1.17 ^{bcd}	25.15 ± 1.26 ^{bcd}
恩格列净 + Compound C 组	21.95 ± 1.12 ^c	30.34 ± 1.14 ^c
<i>F</i> 值	248.133	122.943
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 PH 组比较,^b $P < 0.05$;与恩格列净低剂量组比较,^c $P < 0.05$;与恩格列净中剂量组比较,^d $P < 0.05$;与恩格列净高剂量组比较,^e $P < 0.05$

且恩格列净高剂量组改善效果较为明显。见图 1。
3.6 组大鼠肺小动脉 WT% 及 WA% 比较:6 组大鼠肺小动脉 WT% 及 WA% 比较差异均有统计学意义($P < 0.001$)。PH 组大鼠肺小动脉 WT% 及 WA% 均明显高于对照组;恩格列净低、中、高剂量组及 PH 组大鼠肺小动脉 WA% 和 WA% 均依次降低;恩格列净 + Compound C 组大鼠肺小动脉 WT% 及 WA% 均明显高于恩格列净高剂量组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 6 组大鼠肺小动脉 WT% 及 WA% 比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	WT%(%)	WA%(%)
对照组	11.16 ± 1.12	15.42 ± 1.19
PH 组	35.38 ± 2.04 ^a	30.83 ± 1.51 ^a
恩格列净低剂量组	30.23 ± 1.58 ^b	26.61 ± 1.35 ^b
恩格列净中剂量组	26.05 ± 1.36 ^{bc}	23.52 ± 1.24 ^{bc}
恩格列净高剂量组	21.71 ± 1.39 ^{bcd}	19.19 ± 1.31 ^{bcd}
恩格列净 + Compound C 组	28.15 ± 1.26 ^c	24.47 ± 1.38 ^c
<i>F</i> 值	313.781	166.400
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 PH 组比较,^b $P < 0.05$;与恩格列净低剂量组比较,^c $P < 0.05$;与恩格列净中剂量组比较,^d $P < 0.05$;与恩格列净高剂量组比较,^e $P < 0.05$

4.6 组大鼠血清 HIF-1α 及 ET-1 水平比较:6 组大鼠血清 HIF-1α 及 ET-1 水平比较差异均有统计学意义

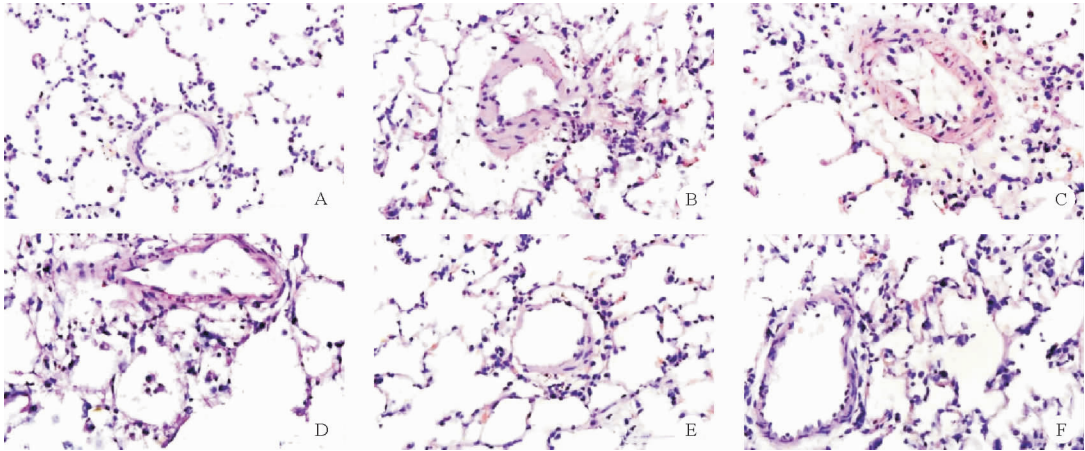


图 1 6 组大鼠肺小动脉组织病理学变化(A:对照组;B:PH 组;C:恩格列净低剂量组;D:恩格列净中剂量组;E:恩格列净高剂量组;F:恩格列净 + Compound C 组,HE 染色,×200)

($P < 0.001$)。PH 组大鼠血清 HIF-1 α 及 ET-1 水平均明显高于对照组;恩格列净低、中、高剂量组及 PH 组大鼠 HIF-1 α 、ET-1 水平均依次降低;恩格列净 + Compound C 组大鼠血清 HIF-1 α 及 ET-1 水平均明显高于恩格列净高剂量组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 6 组大鼠血清 HIF-1 α 及 ET-1 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)		
组别	HIF-1 α (pg/ml)	ET-1 (pg/ml)
对照组	0.43 \pm 0.06	19.57 \pm 1.75
PH 组	1.22 \pm 0.13 ^a	42.38 \pm 2.59 ^a
恩格列净低剂量组	0.94 \pm 0.08 ^b	35.24 \pm 2.24 ^b
恩格列净中剂量组	0.78 \pm 0.06 ^{bc}	28.71 \pm 2.02 ^{bc}
恩格列净高剂量组	0.53 \pm 0.05 ^{bcd}	22.34 \pm 1.93 ^{bcd}
恩格列净 + Compound C 组	0.85 \pm 0.06 ^e	32.58 \pm 1.96 ^e
F 值	133.863	161.781
P 值	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 PH 组比较,^b $P < 0.05$;与恩格列净低剂量组比较,^c $P < 0.05$;与恩格列净中剂量组比较,^d $P < 0.05$;与恩格列净高剂量组比较,^e $P < 0.05$

5.6 组大鼠肺动脉组织 AMPK/AKT/CREB 信号通路相关蛋白表达水平比较:6 组大鼠肺动脉组织 AMPK/AKT/CREB 信号通路相关蛋白表达水平比较均有统计学意义($P < 0.001$)。PH 组大鼠肺动脉组织 p-AMPK/AMPK、p-AKT/AKT、p-CREB/CREB 表达水平均明显低于对照组;恩格列净低、中、高剂量组及 PH 组大鼠肺动脉组织 p-AMPK/AMPK、p-AKT/AKT、p-CREB/CREB 表达水平均依次升高;恩格列净 + Compound C 组大鼠肺动脉组织 p-AMPK/AMPK、p-AKT/AKT、p-CREB/CREB 表达水平均明显低于恩格列净高剂量组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 6 组大鼠肺动脉组织 AMPK/AKT/CREB 信号通路 相关蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)			
组别	p-AMPK/AMPK	p-AKT/AKT	p-CREB/CREB
对照组	1.00 \pm 0.02	1.00 \pm 0.03	1.00 \pm 0.02
PH 组	0.41 \pm 0.03 ^a	0.43 \pm 0.04 ^a	0.35 \pm 0.03 ^a
恩格列净低剂量组	0.91 \pm 0.09 ^b	0.94 \pm 0.11 ^b	0.86 \pm 0.09 ^b
恩格列净中剂量组	1.34 \pm 0.12 ^{bc}	1.36 \pm 0.13 ^{bc}	1.28 \pm 0.12 ^{bc}
恩格列净高剂量组	1.86 \pm 0.16 ^{bcd}	1.93 \pm 0.18 ^{bcd}	1.97 \pm 0.16 ^{bcd}
恩格列净 + Compound C 组	1.19 \pm 0.13 ^c	1.15 \pm 0.12 ^c	1.07 \pm 0.10 ^c
F 值	210.585	189.448	286.764
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 PH 组比较,^b $P < 0.05$;与恩格列净低剂量组比较,^c $P < 0.05$;与恩格列净中剂量组比较,^d $P < 0.05$;与恩格列净高剂量组比较,^e $P < 0.05$

讨 论

缓解肺血管重构是治疗 PH 的重要方法之一,可通过调节肺血管阻力,改善肺动脉顺应性实现^[9]。WT% 和 WA% 是肺血管重构的两个衡量标准^[10]。本研究结果显示,PH 组大鼠 mPAP、PVHI 及肺小动脉

WA%、WT% 均明显升高,表明大鼠出现 PH 病理学改变,且血管平滑肌细胞增殖引起了血管重构。与 PH 组比较,恩格列净低、中、高剂量组大鼠 mPAP、PVHI 及肺小动脉 WA%、WT% 均依次降低,提示恩格列净具有缓解肺血管重构、减轻右心室肥厚的效果,可能通过抑制平滑肌细胞增殖、减轻肺动脉压发挥作用。HE 染色结果显示,恩格列净能够改善大鼠肺小动脉管壁增厚、管腔面积减小等,与上述研究结果一致,再次提示恩格列净可改善肺血管重构。

HIF-1 α 是包括 α 、 β 两个亚单位的一种异源二聚体,能够促进肺血管重构,引起肺动脉压持续提高,推动 PH 发生发展^[11]。ET-1 具有较强的血管收缩功效,是引起 PH 的重要原因之一^[12]。本研究中 PH 组大鼠血清 HIF-1 α 及 ET-1 水平均明显升高,而与 PH 组比较,恩格列净低、中、高剂量组大鼠血清 HIF-1 α 及 ET-1 水平均依次降低,提示恩格列净可能通过降低血清 HIF-1 α 及 ET-1 水平缓解肺血管重构,进而减轻 PH。

PH 的主要特征之一是肺血管重构,肺血管重构主要由外周阻力引起,由整个肺循环阻力发展到一定程度造成^[13]。在肺血管重构过程中,血管壁细胞结构和功能发生改变,如内侧平滑肌细胞增殖和肥大、细胞外基质增生,进而导致血管壁增厚,血管扩张性降低,此外外侧成纤维细胞增殖也会引起管腔变窄等现象^[14]。研究发现 CREB 能够调控平滑肌细胞增殖并影响巨噬细胞募集,在维持血管正常内稳态方面发挥关键作用,CREB 减少或表达降低是造成肺组织血管重塑的一个重要因素^[5]。AMPK 和 AKT 是 CREB 的上游蛋白,能够促进 CREB 活化^[15]。有研究报道,恩格列净能够激活 AMPK,引起 CREB 上游 AKT 蛋白磷酸化,从而促进 CREB 磷酸化,上调尿酸转运体 ABCG2 蛋白表达,减轻高尿酸血症^[16]。本研究显示,PH 组大鼠肺动脉组织 p-AMPK/AMPK、p-AKT/AKT、p-CREB/CREB 表达水平均明显降低,而与 PH 组比较,恩格列净低、中、高剂量组大鼠肺动脉组织 p-AMPK/AMPK、p-AKT/AKT、p-CREB/CREB 表达水平均依次升高,提示恩格列净可能通过提高 AMPK、AKT 及 CREB 磷酸化蛋白表达水平发挥维持血管内稳态的作用,缓解肺血管重构。此外,AMPK 抑制剂 Compound C 可逆转恩格列净对 PH 大鼠肺血管重构的缓解作用,亦验证了上述推测。

综上,恩格列净可减轻 PH 大鼠肺血管重构,其机制可能通过提高 AMPK、AKT 及 CREB 磷酸化蛋白表达水平,减轻血管壁增厚。此外,恩格列净也可降低 PH 大鼠血清 HIF-1 α 及 ET-1 水平,缓解 PH,从而发挥对肺血管重构的保护作用。但本研究未进行体外实验,未能从细胞层面验证恩格列净的作用,后期我们将



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.015

· 论著摘要 ·

20 例原发性胃肠道非霍奇金淋巴瘤临床分析

程平 王秋香 程辉 邹亮

[关键词] 胃肠道; 非霍奇金淋巴瘤; 化疗

[中图分类号] R733.4

[文献标识码] A

原发性胃肠道淋巴瘤(PGIL)是起源于胃肠道黏膜下层及黏膜固有层淋巴组织的恶性肿瘤,是发病率最高的原发结外非霍奇金淋巴瘤(NHL)。随着生活水平的提高及医疗技术的不断进步,PGIL 的发病率逐渐增高,其临床表现无明显特异性,确诊较困难,治疗手段无统一标准,预后差异较大。本研究回顾分析我院近 5 年来诊治的 20 例原发性胃肠道 NHL(PGI-NHL)患者的临床资料,总结其临床特点,以期为临床诊疗提供一定的指导和参考。

对象与方法

1. 对象:2015 年 4 月~2020 年 2 月在我院确诊的 PGI-NHL 患者 20 例。纳入标准:(1)初次诊断;(2)病理分型明确;(3)符合 PGI-NHL 的诊断标准^[1]。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

2. 方法:收集所有患者的一般资料[性别、年龄、临床表现、病变累及部位、幽门螺杆菌(Hp)检测结果、病理类型、临床分期

及危险评分]、确诊方法[胃镜检查、肠镜检查、剖腹探查、粗针穿刺活组织检查(简称活检)]、主要治疗方法[抗 Hp 治疗、化疗、靶向药物治疗、手术治疗、自体造血干细胞移植(ASCT)、嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫治疗]、疗效及随访结果。按照 Lugano 分期系统进行临床分期,并根据国际预后指数(IPI)进行评分。

3. 统计学处理:符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以例数和百分比表示。

结 果

1. 一般资料:20 例患者中男 10 例、女 10 例,男女比为 1:1,年龄 23~76 岁,年龄中位数为 58 岁。临床表现:腹胀 12 例(60%)、腹痛 11 例(55%)、腹部包块 3 例(15%)、黑便 3 例(15%)、腹泻 1 例(5%)、发热 1 例(5%)。病变累及部位:胃 12 例(60%)、回盲部 5 例(25%)、十二指肠 4 例(20%)、乙状结肠 1 例(5%)、升结肠 1 例(5%),胃肠同时受累 1 例(5%)。Hp 检测结果:阳性 5 例(25%)、阴性 15 例(75%)。病理类型:B 细胞 NHL(B-NHL) 18 例(90%)、T 细胞 NHL(T-NHL) 2 例(10%),且均为肠病相关 T 细胞淋巴瘤(EATL)2 型。临床分

作者单位:430022 湖北省武汉市第一医院血液内科

通讯作者:邹亮,E-mail:ludyi@126.com

通过分离培养原代肺动脉平滑肌细胞,观察恩格列净对缺氧处理的肺动脉平滑肌细胞增殖和 AMPK/AKT/CREB 信号通路的影响,进一步证实本研究结论。

参 考 文 献

- [1] 王静,万钧,翟振国,等.慢性肺部疾病所致肺动脉高压靶向药物治疗研究进展[J].中国实用内科杂志,2019,39(2):174-178.
- [2] 孙学彪,刘敏.心脏 MR 评估肺动脉高压右心室结构及预后的研究进展[J].中华放射学杂志,2021,55(9):993-995.
- [3] Jiang P, Ren L, Zhi L, et al. Negative regulation of AMPK signaling by high glucose via E3 ubiquitin ligase MG53[J]. Mol Cell, 2021, 81(3): 629-637.
- [4] Hua H, Zhang H, Chen J, et al. Targeting Akt in cancer for precision therapy[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 128-139.
- [5] Garat CV, Majka SM, Sullivan TM, et al. CREB depletion in smooth muscle cells promotes medial thickening, adventitial fibrosis and elicits pulmonary hypertension[J]. Pulm Circ, 2020, 10(2): 1-11.
- [6] Maayah ZH, Ferdaoussi M, Takahara S, et al. Empagliflozin suppresses inflammation and protects against acute septic renal injury[J]. Inflammopharmacology, 2021, 29(1): 269-279.
- [7] 葛亮,向悦华,谭旋. Nr2 激活剂缓解低氧性肺动脉高压大鼠肺血管重构[J].基础医学与临床,2021,41(10):1446-1450.
- [8] 蒲阅丽,刘淬平,徐勇.恩格列净通过抑制细胞焦亡改善糖尿病小鼠肾脏损伤[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(2):149-155.
- [9] 武婧,路迎东,袁果真.升解通瘀汤对野百合碱诱导的肺动脉高压

大鼠肺血管和右心室重构的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(12):5873-5876.

- [10] 熊玮,王萍,曾玉兰,等.辛伐他汀对烟雾暴露大鼠肺血管 Toll 样受体 4 表达及肺血管重塑的影响[J].临床内科杂志,2021,38(7): 483-486.
- [11] Chen J, Song M, Qian D, et al. Atorvastatin rescues pulmonary artery hypertension via inhibiting the AKT/ERK-dependent PDGF-BB/HIF-1 α axis[J]. Panminerva Med, 2021, 28(1): 1-12.
- [12] Sarkar J, Chakraborti T, Pramanik PK, et al. PKC ζ -NADPH Oxidase-PKC α Dependent Kv1.5 Phosphorylation by Endothelin-1 Modulates Nav1.5-NCX1-Cav1.2 Axis in Stimulating Ca²⁺ Level in Caveolae of Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells[J]. Cell Biochem Biophys, 2021, 79(1): 57-71.
- [13] Yao J, Fang X, Zhang C, et al. Astragaloside IV attenuates hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling via the Notch signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(1): 89-102.
- [14] Han XJ, Zhang WF, Wang Q, et al. HIF-1 α promotes the proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells via activation of Cx43[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(22): 10663-10673.
- [15] Ou HC, Chou WC, Chu PM, et al. Fucoxanthin Protects against oxLDL-Induced Endothelial Damage via Activating the AMPK-Akt-CREB-PGC1 α Pathway[J]. Mol Nutr Food Res, 2019, 63(10): e1801353.
- [16] Lu YH, Chang YP, Li T, et al. Empagliflozin Attenuates Hyperuricemia by Upregulation of ABCG2 via AMPK/AKT/CREB Signaling Pathway in Type 2 Diabetic Mice[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(3): 529-542.

(收稿日期:2022-06-27)

(本文编辑:周三凤)