论著

文章编号:1000-5404(2014)21-2178-05

白藜芦醇通过诱导自噬缓解肝细胞脂肪变性

张 勇,陈明亮,高燕翔,吴 彬,吴 瑛,张乾勇,糜漫天 (400038 重庆,第三军医大学军事预防医学院营养与食品卫生学教研室,重庆市营养与食品安全重点实验室,重庆市医学营养研究中心)

[摘要] **目的** 研究自噬在白藜芦醇抑制肝细胞脂肪变性中的作用。**方法** 用0.2 mmol/L软脂酸钠(palmitic acid sodium,PA)处理人肝癌细胞株(HepG2)细胞24 h建立肝细胞脂肪变性模型,再用40 μmol/L白藜芦醇(resveratrol,RSV)单独或加入5 mmol/L自噬特异抑制(3-methyladenine,3-MA)处理24 h。实验分为对照组、PA组、PA+RSV组和PA+3-MA+RSV组。培养终止后,用CCK-8法检测细胞增殖活力,油红O染色法检测各组细胞内脂质蓄积情况,细胞脂质比色法定量检测试剂盒分析细胞脂质含量,激光共聚焦显微镜观察溶酶体,透射电镜检测自噬体,Western blot法检测自噬标志蛋白MAP1LC3B2的表达水平。**结果** 0.2 mmol/L PA和40 μmol/L RSV对HepG2细胞增殖活力无显著影响($P>0.05$),PA处理显著增加肝细胞脂质蓄积;而RSV处理能显著上调肝细胞内MAP1LC3B2蛋白的表达水平,同时促进肝细胞内自噬体和溶酶体的形成,并显著降低PA诱导的肝细胞脂质蓄积($P<0.05$);加入3-MA处理后,能明显抑制RSV对MAP1LC3B2蛋白表达的上调作用,并显著减少RSV诱导的自噬体和溶酶体数量增加($P<0.05$)。**结论** RSV能通过诱导自噬而改善PA引起的肝细胞脂肪变性。

[关键词] HepG2细胞;脂肪变性;白藜芦醇;自噬

[中图法分类号] R282.71; R285.5; R575.5 [文献标志码] A

Resveratrol attenuates steatosis in cultured hepatic cells by inducing autophagy

Zhang Yong, Chen Mingliang, Gao Yanxiang, Wu Bin, Wu Ying, Zhang Qianyong, Mi Mantian (Research Center for Nutrition and Food Safety, Chongqing Key Laboratory of Nutrition and Food Safety, Chongqing Center of Medical Nutrition, College of Military Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the role of autophagy in the inhibitory effect of resveratrol (RSV) on hepatic steatosis. **Methods** Human hepatoma cell line HepG2 were treated by 0.2 mmol/L sodium palmitate (palmitic acid sodium, PA) for 24 h to establish a cell model of hepatic steatosis, followed by the treatement of 40 μmol/L RSV with or without 5 mmol/L 3-methyladenine (3-MA), a specific inhibitor of autophagy, for another 24 h. In this way, the cells were divided into 4 groups, a control group, PA group, PA+RSV group and PA+3-MA+RSV group. After incubation terminated, CCK-8 assay was used to detect the cell viability, oil red O staining was employed to detect the intracellular lipid accumulation, and the cell lipid content was measured by a lipid quantitative colorimetric test kit. In order to monitor autophagy in HepG2 cells, laser confocal microscopy was used to observe the lysosomes, transmission electron microscopy (TEM) was used to detect the autophagosomes, and Western blotting was used to detect the expression of autophagy marker protein MAP1LC3B2. **Results** PA of 0.2 mmol/L and RSV of 40 μmol/L had no significant effect on the proliferation of HepG2 cells ($P>0.05$). However, PA treatment significantly increased lipid accumulation in the HepG2 cells, and RSV treatment significantly enhanced the expression level of hepatocyte MAP1LC3B2, the number of lysosomes and autophagosomes. Simultaneouly, RSV treatment notably reduced the lipid accumulation of HepG2 cells induced by PA. Furthermore, 3-MA treatment obviously inhibited the above effect of RSV. **Conclusion** RSV improves hepatocyte fatty degeneration caused by PA through inducing autophagy.

[**Key words**] HepG2 cells; steatosis; resveratrol; autophagy

Supported by the National Natural Science Foundation of China(81273059). Corresponding author: Zhang Qianyong, E-mail: zqianyong@sina.com

[基金项目] 国家自然科学基金(81273059)

[通信作者] 张乾勇,E-mail: zqianyong@sina.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140821.1313.001.html(2014-08-21)

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)是一种无过量饮酒史而以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为主要特征的临床病理综合征,其可诱发高血压、动脉粥样硬化、糖尿病等多种慢性代谢性疾病,严重危害人类健康[1]。目前关于NAFLD的治疗尚没有明确的方法[2]。流行病学研究发现,植物性食物的摄入量与NAFLD的发病率呈显著负相关,而其中起作用的主要功效成分为植物化学物。白藜芦醇(resveratrol, RSV)是广泛存在于自然界的一类重要的多酚类植物化学物,其具有广泛的生物学效应,对多种慢性代谢性疾病(动脉粥样硬化、糖尿病、NAFLD)有重要的保护效应[3-4]。自噬(autophagy)作为真核细胞内普遍存在且进化保守的一种大分子物质降解机制,其可以通过吞噬受损的细胞器和蛋白质等多种细胞成分,而维持细胞的稳态[5]。脂滴(lipid droplets, LDs)是自噬的降解底物之一,自噬能通过溶酶体途径结合并降解LDs,而维持细胞内脂代谢平衡[5]。新近研究发现,RSV能够通过诱导自噬而抑制动脉粥样硬化和老年痴呆等慢性疾病的发生发展[6]。然而,关于RSV能否通过促进细胞自噬而缓解肝细胞脂肪变性的研究,尚少见报道。本研究通过体外实验,利用软脂酸钠(palmitic acid sodium, PA)处理人肝癌细胞株(HepG2)建立体外肝细胞脂肪变性模型,而后再用RSV单独或联合自噬特异抑制剂(3-methyladenine,3-MA)处理,以探讨自噬在白藜芦醇抑制肝细胞脂肪变性中的作用。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和细胞

人肝癌细胞株(HepG2)购自中科院上海细胞所;DMEM培养基和胰蛋白酶为美国Gibco公司产品;胎牛血清为美国HyClone公司产品;油红O、白藜芦醇(RSV)、软脂酸钠(PA)、兔抗人MAP1LC3B抗体和3-MA购自美国Sigma公司;CCK-8试剂盒为日本Dojindo公司产品;PVDF膜为美国Merck Millipore公司产品;细胞脂质比色法定量检测试剂盒为美国GENMED公司产品;溶酶体绿色标记探针(lysotracker green, LTG)购自美国Invitrogen公司;兔抗人β-actin抗体购自北京中杉金桥公司。

1.2 细胞培养与实验分组

HepG2细胞用含体积分数10%胎牛血清的高糖DMEM培养基常规培养,当细胞融合达85%时,用胰蛋白酶消化传代。实验分为4组:对照组、PA组、PA+RSV组和PA+3-MA+RSV组。PA组:用0.2 mmol/L PA处理48 h;PA+RSV组:用0.2 mmol/L PA处理24 h后加入40 μmol/L RSV继续处理24 h;PA+3-MA+RSV组:用0.2 mmol/L PA处理24 h后,在加入40 μmol/L RSV前1 h加入5 mmol/L 3-MA处理;对照组加入相应溶剂处理。

1.3 细胞增殖活力测定

用细胞增殖及细胞毒性检测试剂盒cell counting kit-8(CCK-8)评估细胞增殖活力。取对数增长期的HepG2细胞接种于96孔板中,细胞密度1×10^4/孔。细胞贴壁后更换培养基,依次加入处理因素,培养结束后,每孔加入CCK-8溶液20 μL再培养1.5 h,而后用酶标仪测定450 nm光密度值,每组设3个复孔。以对照组细胞增殖活力为100%,其他各组细胞增殖活力=处理组$D(450)$/空白组$D(450)\times100\%$。

1.4 油红O染色

细胞接种于铺有盖玻片的24孔板,不同组的药物处理后,用体积分数4%的多聚甲醛固定细胞30 min,而后利用冰的PBS冲洗3次,再利用0.5%油红O染色50 min。然后,用60%异丙醇漂洗30 min,蒸馏水洗玻片3次至背景透明。显微镜下观察,并拍照。

1.5 细胞脂质含量测定

用细胞脂质比色法定量检测试剂盒分析细胞脂质含量。HepG2细胞,按1×10^4/孔密度接种96孔板中,细胞贴壁后,按不同的实验分组及处理因素处理细胞。培养结束后,根据试剂盒操作步骤加入试剂,最后酶标仪检测光密度值,波长为520 nm。

1.6 激光共聚焦显微镜观察溶酶体

取对数生长期HepG2细胞,按1×10^6/皿密度接种培养小皿中,细胞贴壁后,按不同的实验分组及处理因素处理细胞。培养结束后,用200 μL溶酶体标记探针(LTG)(50 nmol/L)37 ℃孵育20 min后用新鲜培养基洗细胞3次。加入200 μL PBS在激光共聚焦显微镜下观察。

1.7 透射电镜检测

按不同实验分组及处理因素对细胞进行处理后,收集各组细胞,1 000 r/min离心10 min。用2.5%戊二醛固定,乙醇脱水,Epon812环氧树脂包埋,LKB-Ⅲ型超薄切片机切片定位后超薄切片,醋酸双铀及柠檬酸铅双重染色,EM420型透射电子显微镜观察超显微结构的变化。

1.8 Western blot法检测自噬标志蛋白的表达

收集细胞,提取总蛋白,Bradford法测定各样本蛋白浓度,40 μg蛋白煮沸变性后上样,10%(质量分数)聚丙烯酰胺凝胶电泳,用湿性转膜法将蛋白转移至PVDF膜上。用含5%(质量分数)脱脂奶粉的TBST封闭3 h后,用一抗稀释液1∶1 000比例稀释的兔抗人MAP1LC3B1/2、兔抗人β-actin。4 ℃过夜,洗膜3次,加入二抗稀释液1∶5 000比例稀释的鼠抗兔辣根过氧化酶标记的二抗,室温孵育2 h,洗膜3次后,加入化学发光液,采用VILBER FUSION FX7成像系统自动曝光。

1.9 统计学处理

计量资料用$\bar{x}\pm s$表示,应用SPSS 13.0软件对数据进行单因素方差分析。

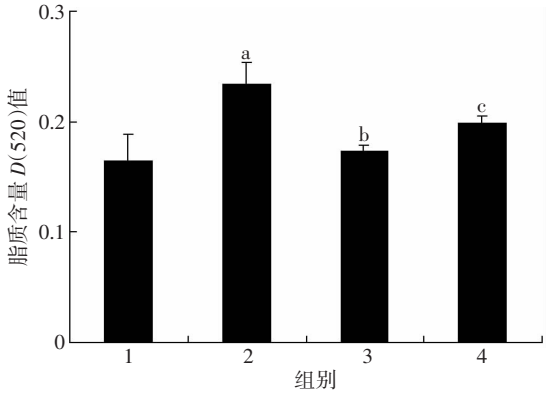
2 结果

2.1 RSV和PA对肝细胞增殖活力的影响

PA组、PA+RSV组和PA+3-MA+RSV组细胞增殖活力分别为94.83%、93.03%和89.25%，与对照组比较没有统计学差异（$P>0.05$）。

2.2 RSV抑制肝细胞脂肪变性

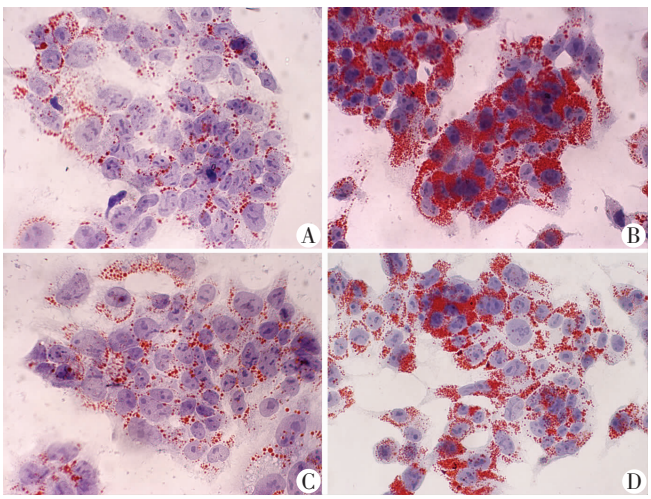
2.2.1 细胞脂质比色法定量检测细胞脂质含量 如图1所示，PA处理24 h后，与对照组比较，肝细胞内脂质含量显著增加（$P<0.05$），为对照组的1.4倍，而RSV能显著降低细胞内脂质含量（$P<0.05$）；加入自噬抑制剂3-MA处理后能明显抑制RSV的这一作用（$P<0.05$）。



1：对照组；2：PA组；3：PA+RSV组；4：PA+3-MA+RSV组
a：$P<0.05$，与对照组比较；b：$P<0.05$，与PA处理组比较；c：$P<0.05$，与PA+RSV组比较

图1 细胞脂质比色法定量检测细胞脂质含量

2.2.2 油红O染色观察各组HepG2细胞脂质蓄积情况 如图2所示，PA组可以显著诱导细胞内脂质蓄积，RSV处理可明显降低细胞脂质蓄积程度，而自噬抑制剂3-MA处理后能明显抑制RSV的这一作用。

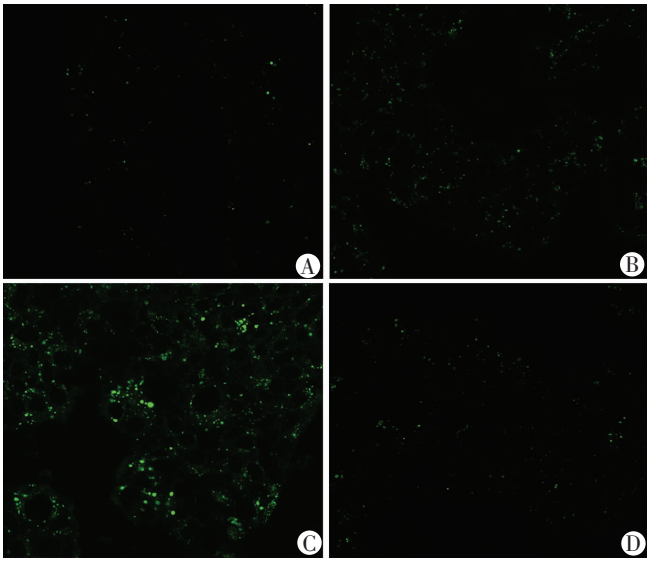


A：对照组；B：PA组；C：PA+RSV组；D：PA+3-MA+RSV组

图2 油红O染色观察各组HepG2细胞脂质蓄积情况
（倒置显微镜 ×400）

2.3 RSV对PA处理的肝细胞自噬的影响

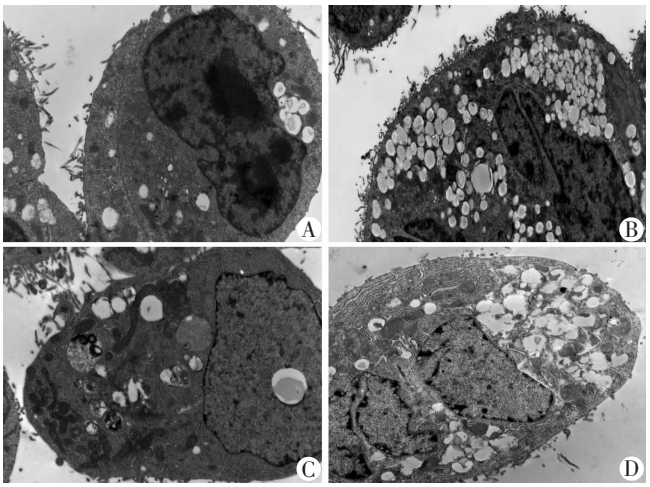
2.3.1 溶酶体标记探针（LTG）检测 如图3所示，PA+RSV组肝细胞内荧光强度明显增强，溶酶体数量明显增多，而PA+3-MA+RSV组肝细胞内荧光强度明显减弱，溶酶体数量明显减少（$P<0.05$）。



A：对照组；B：PA组；C：PA+RSV组；D：PA+3-MA+RSV组

图3 RSV对HepG2细胞溶酶体的作用 （×1 000）

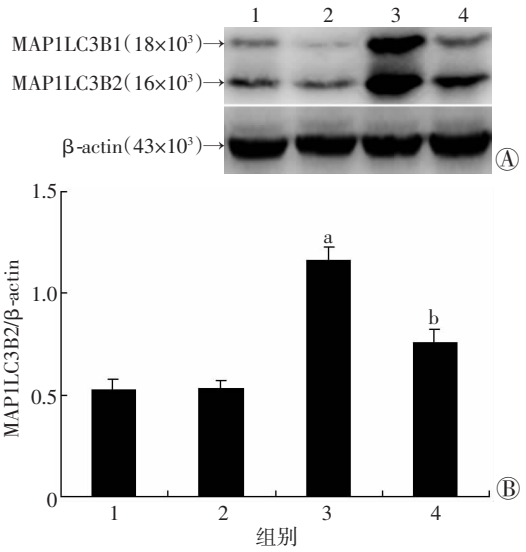
2.3.2 透射电镜检测 如图4所示，0.2 mmol/L软脂酸钠处理HepG2细胞24 h后，再用40 μmol/L白藜芦醇处理24 h，PA组肝细胞内有大量的脂滴形成，而RSV+PA组肝细胞内脂滴含量显著减少，且有大量自噬体形成；而自噬抑制剂3-MA处理能明显抑制RSV的这一作用。



A：对照组；B：PA组；C：PA+RSV组；D：PA+3-MA+RSV组

图4 透射电镜观察HepG2细胞内自噬体形成 （×6 200）

2.3.3 自噬标志蛋白MAP1LC3B2的表达 如图5所示，与PA组比较，PA+RSV组MAP1LC3B2表达显著增加（$P<0.05$），而3-MA处理后能显著抑制RSV诱导的MAP1LC3B2的表达（$P<0.05$）。



A:Western blot 检测结果;B:半定量分析结果;1:对照组;2:PA 组;3:PA + RSV 组;4:PA + 3-MA + RSV 组;a:$P<0.05$,与 PA 处理组比较;b:$P<0.05$,与 PA + RSV 处理组比较

图5 Western blot 检测白藜芦醇对 HepG2 细胞自噬表达的影响

3 讨论

NAFLD 是指除酒精外和其他明确的损肝因素所致的,以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征[7]。尽管大多数 NAFLD 患者在短期内并无明显肝功能损伤,其发病进展也较缓慢,但是长期的 NAFLD 有发展成肝硬化甚至是肝癌的危险。近年来随着生活水平的提高,人们从食物中摄入过多的能量和脂肪,加上体力劳动和体育锻炼的不足,NAFLD 的发病率明显上升[8]。目前全球大约有 20% ~30% 的成年人患有 NAFLD,因此,探索预防和治疗 NAFLD 的有效措施具有重要意义。

尽管对 NAFLD 的研究很多,但其发生的具体机制还不明确,临床上至今没有明确的治疗方法[9]。现阶段,通过膳食营养途径干预在多种慢性代谢性疾病的防治中有积极作用,已成为该领域研究的热点。RSV 是一种重要的多酚类植物化学物,广泛来源于葡萄(红葡萄酒)、虎杖、花生、桑葚等植物[10],大量研究表明 RSV 有显著抗动脉粥样硬化、延缓衰老等作用[11]。近年来发现 RSV 具有和能量限制相似的生物学保护效应,能显著预防高脂肪、高能量饮食诱导的 NAFLD 的发生发展[12-13]。前期研究发现,RSV 抑制 NAFLD 的可能作用机制主要包括以下途径:①通过抑制固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding proteins, SREBPs)而减少肝脏的脂肪合成和蓄积[14];②能激活过氧化物酶增殖激活受体 γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ)而促进脂肪的氧化分解[15];③激活沉默信息调节子 1(silent mating type information regulation 2 homolog-1, SIRT1)而促进肝细胞内脂质的代谢,维持肝细胞脂质平衡[10]。本研究通过体外构建肝细胞脂肪变性模型,模拟了 NAFLD 发生时脂肪蓄积对肝细胞的损伤作用,以 RSV 作为干预因素,观察到 RSV 能显著改善 PA 处理的肝细胞脂肪变性程度。课题组前期研究发现 RSV 能通过促进细胞自噬而抑制内皮细胞炎性损伤[6]。新近研究发现,脂滴也是自噬的降解底物之一[5],因而,我们推测自噬可能在 RSV 抑制肝细胞脂肪变性中发挥重要作用。

细胞自噬是细胞在外界环境的应激下产生的一种适应性反应,其通过形成双层膜结构的自噬泡,吞食降解细胞内的脂质小体、蛋白凝聚体及受损的细胞器等而维持细胞的稳态[16]。目前,电镜检测自噬相关结构是确定自噬的金标准[16]。因而,本研究采用电镜观察自噬体数量,同时利用 Western blot 法检测自噬标志蛋白 MAP1LC3B 的表达水平和激光共聚焦显微镜观察溶酶体等方法,研究 RSV 对肝细胞自噬的作用。结果发现,RSV 能够显著增加 PA 处理的肝细胞自噬体的形成、增加 MAP1LC3B2 蛋白的表达、同时增加溶酶体的含量。以上结果提示:RSV 能够促进 PA 处理的肝细胞自噬。已有研究表明,RSV 可通过诱导细胞自噬而抑制内皮细胞的炎性损伤[6]、延长寿命等[17]。本研究发现 RSV 能够刺激 PA 处理的肝细胞自噬的发生,为进一步明确自噬在 RSV 抑制肝细胞脂肪变性中的作用,我们采用了自噬特异抑制剂 3-MA 对细胞进行处理。3-MA 是磷脂酰肌醇 3 激酶的抑制剂,可特异性阻断自噬体的形成[18]。结果发现,3-MA 能够显著减少 RSV 诱导的肝细胞自噬发生,同时,显著抑制 RSV 对肝细胞脂肪变性的改善作用。该结果表明,自噬在 RSV 抑制肝细胞脂肪变性中有重要作用。与既往关于 RSV 在肝细胞脂肪变性中的作用及机制研究比较,本研究的创新性在于立足于细胞自噬这一真核细胞内普遍存在的自我保护机制,通过建立体外肝细胞脂肪变模型,应用自噬抑制剂,明确了自噬在 RSV 抑制肝细胞脂肪变中的重要作用。然而,关于 RSV 诱导肝细胞自噬的具体作用机制,还有待进一步的深入研究。

综上所述,本研究发现 RSV 能够通过诱导细胞自噬而抑制肝细胞脂肪变性。该结果对于进一步揭示 RSV 在 NAFLD 中的作用和机制具有重要意义,对于探索 NAFLD 防治的新策略具有潜在应用价值。

参考文献:

[1] 时皎皎, 冉莉, 陈玲, 等. 膳食营养因素与非酒精性脂肪肝的关系研究[J]. 西南军医, 2012, 14(5):683-685.

[2] St-George A, Bauman A, Johnston A, *et al*. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J].

Hepatology, 2009, 50(1): 68-76.
[3] Rivera L, Moron R, Zarzuelo A, *et al*. Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats[J]. Biochem Pharmacol, 2009, 77(6):1053-1063.
[4] Xin P, Han H, Gao D, *et al*. Alleviative effects of resveratrol on non-alcoholic fatty liver disease are associated with up regulation of hepatic low density lipoprotein receptor and scavenger receptor class B type Ⅰ gene expressions in rats[J]. Food Chem Toxicol, 2013, 52: 12-18.
[5] Duan Z, Chen Y, Huang W, *et al*. Linkage of autophagy to fungal development, lipid storage and virulence in Metarhizium robertsii[J]. Autophagy, 2013, 9(4):538-549.
[6] Chen M L,Yi L,Jin X, *et al*. Resveratrol attenuates vascular endothelial inflammation by inducing autophagy through the cAMP signaling pathway[J]. Autophagy, 2013, 9(12):2033-2045.
[7] Singh S P, Kar S K, Panigrahi M K, *et al*. Profile of patients with incidentally detected nonalcoholic fatty liver disease (IDNAFLD) in coastal eastern India[J]. Trop Gastroenterol, 2013, 34(3):144-152.
[8] Poulsen M M, Larsen J O, Hamilton-Dutoit S, *et al*. Resveratrol upregulates hepatic uncoupling protein 2 and prevents development of nonalcoholic fatty liver disease in rats fed a high-fat diet[J]. Nutr Res,2012, 32(9): 701-708.
[9] Li L, Hai J, Li Z, *et al*. Resveratrol modulates autophagy and NF-kappaB activity in a murine model for treating non-alcoholic fatty liver disease[J]. Food Chem Toxicol, 2014, 63:166-173.
[10] Heeboll S, Thomsen K L, Pedersen S B, *et al*. Effects of resveratrol in experimental and clinical non-alcoholic fatty liver disease[J]. World J Hepatol, 2014, 6(4):188-198.
[11] Lin H C, Chen Y F, Hsu W H, *et al*. Resveratrol helps recovery from fatty liver and protects against hepatocellular carcinoma induced by hepatitis B virus X protein in a mouse model[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2012, 5(7): 952-962.
[12] Bujanda L, Hijona E, Larzabal M, *et al*. Resveratrol inhibits nonalcoholic fatty liver disease in rats[J]. BMC Gastroenterol, 2008, 8:40.
[13] Gomez-Zorita S, Fernandez-Quintela A, Macarulla M T, *et al*. Resveratrol attenuates steatosis in obese Zucker rats by decreasing fatty acid availability and reducing oxidative stress[J]. Br J Nutr, 2012, 107(2): 202-210.
[14] 孙龙, 迟宝荣, 张填, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体-α与肝脏疾病的关系[J]. 新医学, 2007, 38(2):127-129.
[15] Vega R B, Huss J M, Kelly D P. The coactivator PGC-1 cooperates with peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transcriptional control of nuclear genes encoding mitochondrial fatty acid oxidation enzymes[J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(5):1868-1876.
[16] Yu L, Tumati V, Tseng S F, *et al*. DAB2IP regulates autophagy in prostate cancer in response to combined treatment of radiation and a DNA-PKcs inhibitor[J]. Neoplasia, 2012,14(12):1203-1212.
[17] Canto C, Jiang L Q, Deshmukh A S, *et al*. Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle[J]. Cell Metab, 2010, 11(3):213-219.
[18] 张晓延, 郗雪艳, 赵振东. 自噬抑制剂3-MA抑制EV71病毒颗粒的产生与释放[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2011, 25(3): 176-178.

(**收稿**:2014-06-03;**修回**:2014-07-14)
(编辑 吴培红)

(上接2177页)

2 结果

2.1 临床疗效分析

治疗后总有效率为78.16%(68/87),其中痊愈18.39%(16/87),有效59.77%(52/87),无效21.84%(19/87)。

2.2 细菌学疗效评价

治疗前痰细菌培养阳性4例,其中铜绿假单胞菌1例,肺炎克雷杆菌亚种1例,金黄色葡萄球菌1例,克氏柠檬酸杆菌1例。87例患者中致病菌的阳性率4.6%。治疗后3例清除,细菌清除率为75%(3/4)。

2.3 不良反应

无1例发生药物不良反应。

3 讨论

下呼吸道感染是医院收治的感染性疾病中最常见的疾病。近年来,由于社会人口的老龄化、免疫损害宿主增加、病原体变迁和抗生素耐药率上升等原因,下呼吸道感染的抗菌治疗面临很大挑战,药物选择合理与否至关重要。对于初始治疗无效的下呼吸道感染,抗菌药物的选择更是临床医师面临的难题。对于初始治疗无效或疗效差的下呼吸道感染,既有可能是病原体未被覆盖,也可能为耐药菌感染。引起下呼吸道感染的病原菌中,革兰阴性杆菌不断增加[3],尤其在院内感染者中,铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌对常用的喹诺酮类、头孢菌素类、氨基糖苷类等均表现出较高的耐药性,呈多药耐药特点[4]。我院属于三甲医院,收治的患者入院前大多已在基层医院使用过抗菌药物,耐药菌感染几率较高,因此,哌拉西林钠/舒巴坦钠是我院治疗下呼吸道感染常用抗菌药物之一。虽然舒巴坦对β-内酰胺酶的抑制不如他唑巴坦,但对于泛耐药鲍曼不动杆菌,舒巴坦则更有优势,除能抑制β-内酰胺酶活性外,其本身也具有抑制鲍曼不动杆菌生长繁殖的作用。本组下呼吸道感染患者哌拉西林钠/舒巴坦钠注射液治疗有效率为78.16%,细菌清除率为75%,未见明显不良反应,提示一般抗菌药物初始治疗效果不佳或考虑耐药菌引起的下呼吸道感染时,哌拉西林钠/舒巴坦钠可作为选择之一。

综上所述,使用哌拉西林钠/舒巴坦钠注射液治疗下呼吸道感染的临床疗效显著,且不良反应小,安全可靠,值得临床推广使用。

参考文献:

[1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药物学[M]. 17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 63-65.
[2] 中华人民共和国卫生部药政局. 抗菌药物临床研究指导原则[S]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 1993: 2.
[3] 陈国军, 胡忠杰, 陆建红, 等. 下呼吸道感染常见病原菌分布及其耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(4): 564-566.
[4] 袁晓梅, 孙浩杰, 王静. 呼吸内科下呼吸道感染病原菌特点及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(6): 1287-1289.

(**收稿**:2014-08-18;**修回**:2014-09-16)
(编辑 邓强庭)