doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.06.001

· 论著 ·

紫檀芪调节 LKB1/AMPK 信号通路减轻缺氧缺血性脑损伤新生大鼠氧化应激损伤

付竹[1],丁娜[1],胡志斌[2],齐旭升[1](1.湖北医药学院附属医院,十堰市太和医院,湖北十堰 442000;2.湖北中医药大学,武汉 430065)

[摘要]**目的**:分析紫檀芪调节肝激酶 B1/腺苷酸活化蛋白激酶(LKB1/AMPK)信号通路减轻缺氧缺血性脑损伤(HIBD)新生大鼠氧化应激损伤的机制。**方法**:构建 72 只 HIBD 新生大鼠模型,并分为模型组、紫檀芪低剂量组(15 mg/kg)、紫檀芪高剂量组(30 mg/kg)、紫檀芪高剂量+compound C 组(紫檀芪 30 mg/kg+compound C 20 mg/kg),每组 18 只,另选取 12 只新生大鼠为假手术组。采用水迷宫实验评估大鼠学习与记忆能力;红四氮唑(TTC)染色法测定大鼠脑梗死面积;测定大鼠脑含水量;检测大鼠脑组织谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平;蛋白质印迹法测定海马组织 LKB1/AMPK 信号通路相关蛋白。**结果**:与假手术组相比,模型组大鼠逃避潜伏期加长,脑梗死面积、脑含水量、脑组织 MDA 水平升高,穿越平台次数减少,脑组织上清液 SOD、GSH-Px 及海马组织 p-LKB1/LKB1、p-AMPK/AMPK、Nrf2 水平降低($P<0.05$)。与模型组相比,紫檀芪低剂量组、紫檀芪高剂量组大鼠逃避潜伏期缩短,脑梗死面积、脑含水量、脑组织 MDA 水平降低,穿越平台次数增多,脑组织上清液 SOD、GSH-Px 及海马组织 p-LKB1/LKB1、p-AMPK/AMPK、Nrf2 水平升高($P<0.05$),且紫檀芪低、高剂量组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。与紫檀芪高剂量组相比,紫檀芪高剂量+compound C 组大鼠逃避潜伏期加长,脑含水量、脑组织 MDA 水平升高,穿越平台次数减少,脑组织上清液 SOD、GSH-Px 及海马组织 p-LKB1/LKB1、p-AMPK/AMPK、Nrf2 水平降低($P<0.05$)。**结论**:紫檀芪可能通过促进 LKB1/AMPK/Nrf2 信号通路介导的抗氧化应激,减轻新生大鼠 HIBD。

[关键词]紫檀芪;LKB1/AMPK 信号通路;缺氧缺血性脑损伤;氧化应激
[中图分类号]R961 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)06-0001-05

Pterostilbene on Reducing Oxidative Stress Injury in Neonatal Rats with Hypoxic-Ischemic Brain Injury by Regulating LKB1/AMPK Signaling Pathway

Fu Zhu[1], Ding Na[1], Hu Zhibing[2], Qi Xusheng[1](1. *Taihe Hospital, Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Hubei Shiyan* 442000, *China*; 2. *Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan* 430065, *China*)

[**Abstract**]**Objective**: To analyze pterostilbene on reducing oxidative stress injury in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage (HIBD) by regulating liver kinase B1 (LKB1)/adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK) signaling pathway. **Methods**: Seventy-two HIBD neonatal model rats were constructed and grouped into model group, low dose (15 mg/kg) pterostilbene group, high dose (30 mg/kg) pterostilbene group, and high dose pterostilbene + compound C (30 mg/kg pterostilbene+compound C 20 mg/kg) group, with 18 rats in each group, and another 12 rats were extracted as the sham operation group. A rat water maze test was performed to assess learning and memory abilities; triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining was used to determine the infarct size in rats; rat brain water content was measured; the levels of glutathione peroxidase (GSH-Px), superoxide dismutase (SOD), and malondialdehyde (MDA) in brain tissues of rats were detected; Western blotting was performed to detect LKB1/AMPK signaling pathway-related proteins in neonatal rat hippocampus. **Results**: Compared with the sham operation group, the escape latency of rats in the model group was prolonged, the brain infarct size, brain water content and the level of MDA in the brain tissue increased, the number of crossing platforms decreased, the levels of SOD, GSH-Px, p-LKB1/LKB1, p-AMPK/AMPK, and Nrf2 in the brain tissues decreased ($P<0.05$). Compared with the model group, the low dose pterostilbene group and high dose pterostilbene group had shorter escape latency, decreased brain water content and MDA level in brain tissues ($P<0.05$), increased number of crossings, and increased levels of SOD, GSH-Px, p-LKB1/LKB1, p-AMPK/AMPK, and Nrf2 in the brain tissues ($P<0.05$), besides, there were significant differences between the low dose pterostilbene group and high dose pterostilbene group ($P<0.05$). Compared with the high dose pterostilbene group, the escape latency of the rats in the high dose pterostilbene + compound C group was prolonged, the brain water content and MDA level in the brain tissue increased, the number of crossing platforms decreased, and the levels of SOD, GSH-Px, p-LKB1/LKB1, p-AMPK/AMPK, and Nrf2 in the brain tissue supernatant decreased ($P<0.05$). **Conclusion**: Pterostilbene may alleviate HIBD in neonatal rats by promoting the anti-oxidative stress mediated by LKB1/AMPK/Nrf2 signaling pathway.

[**Keywords**] pterostilbene; liver kinase B1/adenosine monophosphate activated protein kinase; hypoxic-ischemic brain damage; oxidative stress

基金项目:湖北省卫生健康委员会 2018-2019 年度中医药科研立项项目,编号 2Y2019Q029。
作者简介:付竹(1985.06-),男,大学本科,主治医师,主要从事儿童急危重症疾病研究,E-mail:fuzhu66@163.com。
通信作者:齐旭升(1965.11-),男,大学本科,主任医师,副教授,主要从事儿童急危重症疾病研究,E-mail:gd0475@163.com。

缺氧缺血性脑损伤(HIBD)是因脑组织缺血缺氧,脑组织局部功能失常的脑部病变[1]。新生儿 HIBD 较常见,诱因多见于宫内窘迫、分娩过程中的窒息,严重影响婴儿存活情况以及智力发育[2]。神经元损伤是 HIBD 产生的原因与直接后果,在 HIBD 的发生发展中发挥关键作用,保护神经元是 HIBD 的治疗理念之一。其中氧化应激性损伤是 HIBD 的重要病理改变,氧化应激导致的活性氧(ROS)聚积侵害神经元,损伤脑组织[3-4]。本研究基于氧化应激损伤理念寻求治疗 HIBD 的有效药物。氧化应激是 HIBD 发病因素之一,紫檀芪为紫檀、葡萄等植物的有效成分,具有抗癌、抗氧化、抗炎等作用,在抗氧化应激中发挥重要作用。有研究[5]显示,紫檀芪可在肺纤维化小鼠中发挥抗氧化作用。且紫檀芪可对 HIBD 小鼠发挥神经保护作用[6]。但紫檀芪对 HIBD 新生大鼠脑组织损伤的作用以及相关机制尚未明确。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路是调节代谢的关键通路,细胞能量代谢与氧化应激间存在联系,细胞内 AMP/ATP 值增加时 AMPK 激活,ROS 可激活 AMPK,AMPK 可参与细胞氧化还原反应。李钺等[7]研究显示,二甲双胍激活 AMPK 后,细胞 ROS 水平下降。AMPK 激活可减少 ROS 累积,发挥抗氧化应激损伤作用。肝激酶(LK)B1 是 AMPK 的重要上游分子,五味子乙素可激活糖尿病大鼠 AMPK/LKB1 信号通路,减轻糖尿病大鼠肾损伤与氧化应激反应[8]。本研究初步探究紫檀芪对 HIBD 新生大鼠脑损伤的作用以及相关机制,为 HIBD 的治疗提供参考。

1　材料与方法

1.1　动物与试剂

SPF 级 SD 大鼠 90 只,雌雄各半,7 日龄,购自广东维通利华实验动物技术有限公司[许可证:SCXK(粤)2022-0063],由母鼠喂养;紫檀芪(B21702)购自上海源叶;红四氮唑(TTC)染色试剂盒(BES20116BO)购自上海博尔森生物科技有限公司;compound C(S7306)购自 Selleck;LKB1(ab199970)、p-LKB1(ab63473)、AMPK(ab32047)、p-AMPK(ab92701)、Nrf2(ab62352)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH,ab9485)抗体及山羊抗兔二抗(ab6721)均购自 abcam 公司。

1.2　实验方法

1.2.1　HIBD 新生大鼠造模及分组　72 只新生大鼠按照文献[9]方法构建 HIBD 模型,分离并结扎新生大鼠左颈总动脉,对伤口进行缝合,2 h 后,将幼鼠置于密闭环境,给予 8%氧气+92%氮气,通气 2.5 h。另取 12 只新生大鼠作为假手术组,不进行结扎处理以及密闭处理。观察大鼠情况,若大鼠出现东倒西歪、肢体瘫痪等现象,证明新生大鼠 HIBD 造模成功。将造模成功的新生大鼠分为模型组、紫檀芪低剂量组(造模成功后给予紫檀芪 15 mg/kg,连续灌胃 6 d)、紫檀芪高剂量组(造模成功后给予紫檀芪 30 mg/kg,连续灌胃 6 d)、紫檀芪高剂量+compound C 组(造模成功后给予紫檀芪 30 mg/kg,连续灌胃 6 d,并给予 20 mg/kg 的 compound C 腹腔内注射)[10-11],每组 18 只。

1.2.2　HIBD 新生大鼠水迷宫实验　给药完成后大鼠进行 Morris 水迷宫实验以评估学习与记忆能力。将水池平均分为 4 个象限,在左下象限置平台。每次从不同象限将大鼠放入池中,记录大鼠从起点到目标平台的时间,为逃避潜伏期,最长为 60 s,超过 60 s 的按 60 s 计,连续进行 4 d。第 5 天,撤除平台,将大鼠放入右上象限,记录大鼠 60 s 内穿越平台的次数。逃避潜伏期与学习、认知能力负相关,穿越平台次数与学习和认知能力正相关。

1.2.3　HIBD 新生大鼠脑梗死面积测定　水迷宫实验后,每组挑选 6 只大鼠麻醉,断头处死,取脑组织,冷却后沿冠状面切片。采用 TTC 染色法进行染色,福尔马林溶液固定后拍摄图像。Image J 1.8.0 软件测量脑梗死面积。

1.2.4　脑含水量测定　每组挑选 6 只大鼠进行麻醉,断头取脑,取损伤部分测定湿重,烘箱内烘干后(测定至恒重),测定干重。脑含水量(%)=(湿重-干重)/湿重×100%。

1.2.5　HIBD 新生大鼠脑组织病理学变化　每组另挑选 6 只大鼠进行麻醉,断头取脑,将冠状面切分为两部分:一部分多聚甲醛(4%)固定,石蜡包埋、切片、苏木精-伊红(HE)染色,观察海马 CA1 区病理;另一部分匀浆用于后续检测。

1.2.6　脑组织氧化应激相关指标检测　取大鼠脑组织匀浆,采用试剂盒检测大鼠脑组织谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平。

1.2.7　LKB1/AMPK 信号通路相关蛋白测定　提取大鼠海马组织总蛋白,BCA 法定量,上样,凝胶电泳,湿法转膜,5%脱脂奶粉封闭,加入一抗[p-LKB1、LKB1、p-AMPK、AMPK、Nrf2,稀释比为 1∶1 000,GAPDH(内参,稀释比 1∶5 000)],4 ℃孵育过夜,加入二抗(1∶5 000)室温孵育 1 h,增强型化学发光试剂(ECL)显色,计算蛋白的相对表达量。

1.3　统计学方法

应用 SPSS 25.0 软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两两比较采用 t 检验,多组比较采用 F 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　水迷宫实验

与假手术组相比,模型组大鼠逃避潜伏期加长,穿越平台次数减少($P<0.05$);与模型组相比,紫檀芪低剂量组、紫檀芪高剂量组大鼠逃避潜伏期缩短,穿越平台次数增多($P<0.05$),且紫檀芪高、低剂量组比较差异有统计学意义($P<0.05$);与紫檀芪高剂量组相比,紫檀芪

高剂量+compound C 组大鼠逃避潜伏期延长，穿越平台次数减少（$P<0.05$）。见表 1。

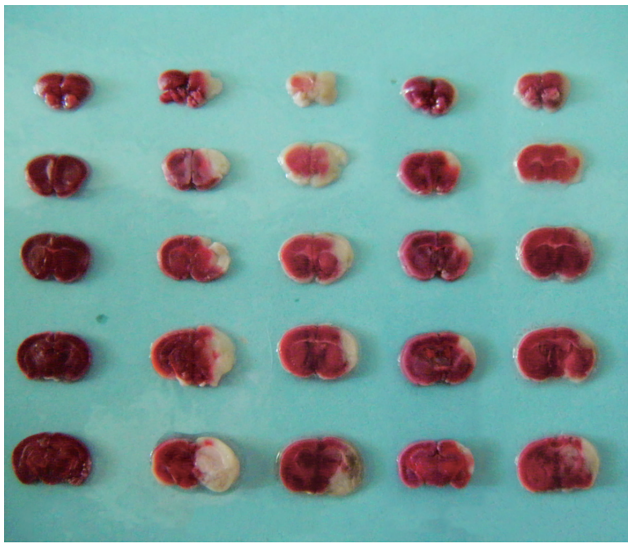
表 1 各组 HIBD 大鼠逃避潜伏期与穿越平台次数比较

组别	只数	逃避潜伏期/s			穿越平台次数
		第 1 天	第 3 天	第 4 天	
假手术组	12	52.84±7.54	34.60±4.94	25.26±3.61	7.82±1.12
模型组	12	67.33±9.63[a]	58.77±8.39[a]	50.24±7.17[a]	1.49±0.21[a]
紫檀芪低剂量组	12	66.70±9.52	54.38±7.76[b]	54.08±7.72[b]	1.92±0.27[b]
紫檀芪高剂量组	12	65.32±9.33	49.52±7.07[bc]	41.37±5.91[bc]	3.58±0.51[bc]
紫檀芪高剂量+compound C 组	12	66.58±9.51	53.16±.56[d]	46.29±6.62[d]	2.76±0.39[d]

注：a 与假手术组比较，$P<0.05$；b 与模型组比较，$P<0.05$；c 与紫檀芪低剂量组比较，$P<0.05$；d 与紫檀芪高剂量组比较，$P<0.05$

2.2 各组 HIBD 大鼠脑梗死面积测定

与假手术组相比，模型组 HIBD 大鼠脑梗死面积（26.10%±1.36%）增加（$P<0.05$）；与模型组相比，紫檀芪低剂量组（19.25%±0.92%）、紫檀芪高剂量组（12.32%±4.01%）HIBD 大鼠脑梗死面积减少（$P<0.05$），且紫檀芪高、低剂量组比较差异有统计学意义（$P<0.05$）；与紫檀芪高剂量组相比，紫檀芪高剂量+compound C 组（18.86%±1.75%）HIBD 大鼠脑梗死面积增加（$P<0.05$）。见图 1。



假手术组　模型组　紫檀芪低剂量组　紫檀芪高剂量组　紫檀芪高剂量+compound C 组

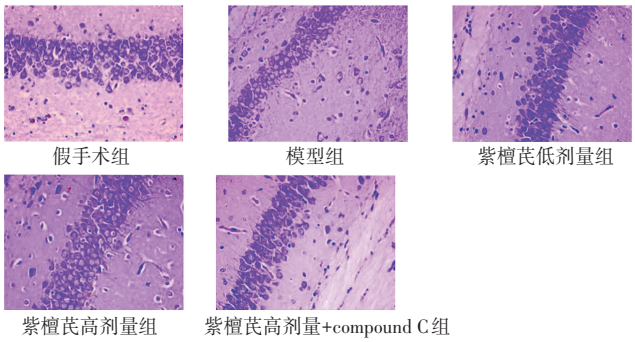
图 1 各组 HIBD 大鼠脑梗死面积比较

2.3 各组 HIBD 大鼠脑含水量测定

与假手术组（40.47%±6.72%）相比，模型组（71.35%±11.85%）HIBD 大鼠脑含水量升高（$P<0.05$）；与模型组相比，紫檀芪低剂量组（65.28%±10.82%）、紫檀芪高剂量组（48.71%±8.11%）HIBD 大鼠脑含水量降低，且高、低剂量组比较差异有统计学意义（$P<0.05$）；与紫檀芪高剂量组相比，紫檀芪高剂量+compound C 组（53.26%±8.84%）HIBD 大鼠脑含水量升高（$P<0.05$）。

2.4 各组 HIBD 大鼠脑组织病理变化

假手术组大鼠海马 CA1 区神经元细胞排列紧密，形态规则；模型组 HIBD 大鼠海马有大量神经元损伤，CA1 区可见神经元肿胀，密度降低；紫檀芪低、高剂量组 HIBD 大鼠神经元密度增加，且紫檀芪高剂量组 HIBD 大鼠神经元密度高于低剂量组；与紫檀芪高剂量组相比，紫檀芪高剂量+compound C 组海马神经细胞数量明显减少，见图 2。



假手术组　模型组　紫檀芪低剂量组　紫檀芪高剂量组　紫檀芪高剂量+compound C 组

图 2 各组 HIBD 大鼠海马组织 HE 染色（×400）

2.5 各组 HIBD 大鼠脑组织氧化应激指标比较

与假手术组相比，模型组 HIBD 大鼠脑组织上清液 SOD、GSH-Px 水平降低，MDA 水平升高（$P<0.05$）；与模型组相比，紫檀芪低剂量组、紫檀芪高剂量组 HIBD 大鼠脑组织上清液 SOD、GSH-Px 水平升高，MDA 水平降低，且高低剂量组比较差异有统计学意义（$P<0.05$）；与紫檀芪高剂量组相比，紫檀芪高剂量+compound C 组 HIBD 大鼠海马组织上清液 SOD、GSH-Px 水平降低，MDA 水平升高（$P<0.05$），见表 2。

表 2 各组 HIBD 大鼠海马组织 SOD、GSH-Px、MDA 水平检测

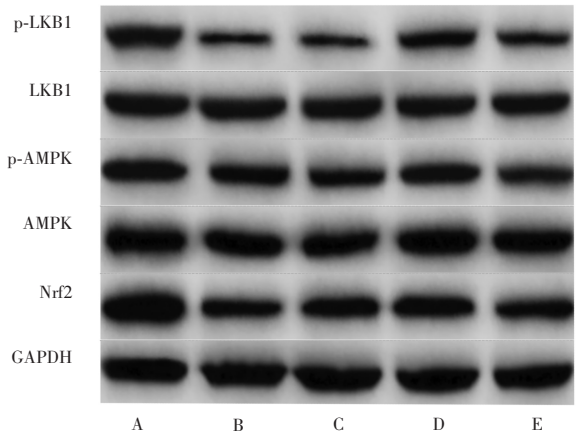
U/mg

组别	只数	SOD	MDA	GSH-Px
假手术组	6	148.65±21.23	6.58±0.94	351.56±50.22
模型组	6	62.38±8.91[a]	34.62±4.92[a]	135.83±19.43[a]
紫檀芪低剂量组	6	70.15±10.02[b]	28.53±4.06[b]	196.52±28.16[b]
紫檀芪高剂量组	6	82.87±11.83[bc]	16.51±2.35[bc]	251.84±36.82[bc]
紫檀芪高剂量+compound C 组	6	69.52±9.93[d]	20.17±2.87[d]	144.36±20.61[d]

注：a 与假手术组比较，$P<0.05$；b 与模型组比较，$P<0.05$；c 与紫檀芪低剂量组比较，$P<0.05$；d 与紫檀芪高剂量组比较，$P<0.05$

2.6 各组 HIBD 大鼠海马组织 LKB1/AMPK 信号通路相关蛋白的表达

与假手术组相比，模型组 HIBD 大鼠大脑海马组织 p-LKB1/LKB1、p-AMPK/AMPK、Nrf2 水平降低（$P<0.05$）；与模型组相比，紫檀芪低、高剂量组 HIBD 大鼠海马组织 LKB1、AMPK、Nrf2 水平升高，且高、低剂量组比较差异有统计学意义（$P<0.05$）；与紫檀芪高剂量组相比，紫檀芪高剂量+compound C 组 HIBD 大鼠海马组织 LKB1、AMPK、Nrf2 水平降低（$P<0.05$），见图 3、表 3。



A 为假手术组；B 为模型组；C 为紫檀芪低剂量组；D 为紫檀芪高剂量组；E 为紫檀芪高剂量+compound C 组

图 3　LKB1/AMPK 信号通路相关蛋白质印迹图

表 3　LKB1/AMPK 信号通路蛋白表达水平

组别	只数	p-LKB1/LKB1	p-AMPK/AMPK	Nrf2
假手术组	6	1.38±0.19	1.14±0.16	1.52±0.22
模型组	6	0.31±0.04[a]	0.52±0.07[a]	0.62±0.8[a]
紫檀芪低剂量组	6	0.43±0.06[b]	0.66±0.09[b]	0.71±0.10[b]
紫檀芪高剂量组	6	0.71±0.10[bc]	0.84±0.12[bc]	0.80±0.11[bc]
紫檀芪高剂量+compound C 组	6	0.56±0.08[d]	0.69±0.08[d]	0.64±0.09[d]

注：a 与假手术组比较，$P<0.05$；b 与模型组比较，$P<0.05$；c 与紫檀芪低剂量组比较，$P<0.05$；d 与紫檀芪高剂量组比较，$P<0.05$

3　讨论

氧化应激损伤是 HIBD 神经元损伤、脑水肿的病理基础[12]。本研究通过对新生大鼠进行左颈总动脉结扎+低氧处理，构建新生大鼠 HIBD 模型，HIBD 模型大鼠缺血侧脑组织水肿、含水量、梗死面积增加，出现神经受损症状，学习和记忆能力降低，GSH-Px、SOD 水平降低，MDA 水平升高，提示大鼠 HIBD 造模成功，有神经受损、氧化应激损伤症状。氧化应激损伤在新生儿 HIBD 发生过程中的作用也成为现今的研究热点，寻找有效药物治疗新生儿 HIBD 成为重中之重。

紫檀芪是蓝莓、葡萄、紫檀等小型果实的提取物，具有抗氧化、抗癌多种作用[13]，属于新一代白藜芦醇。Satheesh M A 等[14]发现紫檀芪对链脲佐菌素-烟酰胺诱导的糖尿病大鼠具有抗氧化作用，经 40 mg/kg 的紫檀芪处理后，糖尿病大鼠 SOD、GSH-Px、谷胱甘肽-S 转移酶（GST）和 GSH 活性升高；对缺血再灌注脑损伤小鼠具有神经保护作用，可减少神经细胞凋亡，且作用可被锌原卟啉（ZnPP）逆转[6]；可抑制 LOX1/NF-κB 通路，对继发性脑损伤性脑组织具有保护作用[15]。因此，紫檀芪对大鼠脑损伤具有神经保护、抗氧化应激作用。本研究中采用 15、30 mg/kg 剂量的紫檀芪干预 HIBD 新生大鼠后，大鼠学习和记忆能力显著升高，GSH-Px、SOD 水平升高，MDA 水平降低，脑水肿、脑梗死程度降低，提示紫檀芪具有神经保护、抗氧化应激损伤作用。大脑海马区与动物记忆、学习有关的区域，包含大量神经元，因其对血、氧非常敏感，最易受到缺血缺氧损伤。本研究发现模型新生大鼠缺血侧 CA1 区细胞结构破坏，而经过紫檀芪干预后，大鼠缺血侧 CA1 区域结构损伤降低。提示紫檀芪可降低大鼠海马神经元损伤情况，改善脑损伤。

AMPK 是调控能量稳态的重要激酶，可参与多种信号传导。当上游激酶 CAMKK2 被细胞内钙离子激活，LKB1 与 STRAD 和 MO25 组成异源三聚体时，AMPK 被激活，氧化应激可参与对 AMPK 信号通路的激活，AMPK 信号通路也可调控氧化应激，邓文娟等[16]研究显示，黄芪汤可通过调控 AMPK/Nrf2 信号通路抑制氧化应激，从而对糖尿病小鼠肾脏发挥保护作用。Nrf2 是一个氧化应激相关的通路，Nrf2 过表达可降低大鼠氧化应激损伤，减轻缺氧缺血性脑损伤[17]。AMPK 对 Nrf2 具有上调作用，花青素-3 葡萄糖苷可通过激活 AMPK/Nrf2 保护肝脏免受氧化损伤[18]。本研究中，HIBD 大鼠抗氧化能力减弱，紫檀芪可促使大鼠海马组织 LKB1、AMPK、Nrf2 水平升高，提示紫檀芪可能通过激活 LKB1/AMPK/Nrf2 信号通路发挥抑制氧化应激损伤作用。为了进一步明确 LKB1/AMPK/Nrf2 信号通路在 HIBD 的变化，采用 AMPK 抑制剂抑制 AMPK/Nrf2 通路，发现 AMPK 抑制剂可削弱紫檀芪对大鼠的抗氧化应激作用，提示紫檀芪可能通过激活 LKB1/AMPK/Nrf2 信号通路发挥抗氧化应激损伤作用。

综上所述，紫檀芪可通过抑制氧化应激减轻新生大鼠 HIBD，其作用机制可能与促进 LKB1/AMPK/Nrf2 的表达有关。但目前尚未找到合适的阳性对照药物，二甲双胍虽然具有激活 AMPK 调控氧化应激的能力，但其能否作为阳性对照药物在 HIBD 新生大鼠中发挥作用，还需在后续实验中进一步研究。

参考文献：

[1] 徐瑄培，黄凌依，赵凤艳，等. 鸢尾素对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤的作用及机制[J]. 中国当代儿科杂志，2020，22(1)：58-64.

[2] NATARAJAN G，PAPPAS A，SHANKARAN S. Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) [J]. Semin Perinatol，2016，40(8)：549-555.

[3] WU X，WANG C，WANG J，et al. Hypoxia preconditioning protects neuronal cells against traumatic brain injury through stimulation of glucose transport mediated by HIF-1α/GLUTs signaling pathway in rat [J]. Neurosurg Rev，2021，44(1)：411-422.

[4] GE X H，SHAO L，ZHU G J. Oxymatrine attenuates brain hypoxic-ischemic injury from apoptosis and oxidative stress：role of p-Akt/GSK3β/HO-1/Nrf-2 signaling pathway [J]. Metab Brain Dis，2018，33(6)：1869-1875.

[5] 王若利，王潇，岳红梅. 紫檀芪对肺纤维化小鼠的抗氧化作用研究[J]. 中国临床药理学杂志，2021，37(5)：532-535.

[6] 田士来，康军林，魏玉娥，等. 紫檀芪对小鼠缺血性脑损伤的神经保护机制研究[J]. 神经解剖学杂志，2020，36(1)：71-76.

[7] 李钺，谢炜星，晋大祥，等. 激活 AMPK 保护氧化应激条件下

成骨细胞的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(3): 407-710.
[8] 李蕾, 王瑞锋, 张丽晓, 等. 五味子乙素对 2 型糖尿病大鼠氧化应激和炎症反应的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(15): 1812-1817.
[9] 苟知贤, 胡兴, 王幽梦, 等. 褪黑素对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠海马区细胞凋亡的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(18): 1416-1420.
[10] 胡向阳, 舒晓春, 马义. 紫檀芪对脑缺血/再灌注损伤大鼠血液流变学指标的影响[J]. 中成药, 2011, 33(7): 1225-1227.
[11] 宋文英, 王臻, 唐浩, 等. AMP 活化蛋白激酶在大鼠缺血缺氧性脑损伤中的作用[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(1): 82-87.
[12] LE K, SONG Z, DENG J, et al. Quercetin alleviates neonatal hypoxic-ischemic brain injury by inhibiting microglia-derived oxidative stress and TLR4-mediated inflammation [J]. Inflamm Res, 2020, 69(12): 1201-1213.
[13] SATO D, SHIMIZU N, SHIMIZU Y, et al. Synthesis of glycosides of resveratrol, pterostilbene, and piceatannol, and their anti-oxidant, anti-allergic, and neuroprotective activities [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2014, 78(7): 1123-1128.
[14] SATHEESH M A, PARI L. The antioxidant role of pterostilbene in streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetes mellitus in Wistar rats [J]. J Pharm Pharmacol, 2006, 58(11): 1483-1490.
[15] GE X, ZHANG D M, LI M M, et al. Microglial LOX-1/MAPKs/NF-κB positive loop promotes the vicious cycle of neuroinflammation and neural injury [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 70(2): 187-200.
[16] 邓文娟. 黄芪汤通过 AMPK/Nrf2 信号通路抑制氧化应激改善 C57 小鼠糖尿病肾病足细胞损伤[D]. 安徽: 安徽医科大学, 2020.
[17] 刘庆, 卢蓉, 郝莉霞. *Nrf2* 基因对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑组织氧化应激和 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 局解手术学杂志, 2020, 29(8): 604-609.
[18] XU W, ZHAO T, XIAO H. Theimplication of oxidative stress and AMPK-Nrf2 antioxidative signaling in pneumonia pathogenesis [J]. Front endocrinology, 2020, 11: 400. doi: 10.3389/fendo.2020.00400.

(编辑: 曾敏莉)
(收稿日期: 2022-05-07 修回日期: 2022-08-25)

doi: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.06.002

·论著·

儿童血液系统疾病并发药物性胰腺炎的临床特征

周密[1], 林彩琴[2], 黎海欣[3], 陈静静[4], 翟宗[1], 王易[1], 胡绍燕[1], 朱增燕[1](1. 苏州大学附属儿童医院, 江苏苏州 215000; 2. 河池市第一人民医院, 广西河池 546300; 3. 梧州市红十字会医院, 广西梧州 543002; 4. 安徽医科大学第一附属医院高新院区, 合肥 230000)

[摘要] **目的:** 分析血液系统疾病患儿发生药物性胰腺炎的特点, 探讨药物性胰腺炎的触发工具。**方法:** 以血清淀粉酶、脂肪酶或尿淀粉酶中任一指标超过 3 倍正常上限(ULN)为筛选条件, 从医院信息系统(HIS)调取 2018 年 1 月至 2021 年 6 月苏州大学附属儿童医院血液科收治的病例。根据急性胰腺炎诊断标准、国家药品不良反应监测中心制定的评价标准和诺氏药物不良反应评估量表评价病例。经 4 名药师和 1 名副主任医师共同判定药物性胰腺炎病例, 分析其临床特征。**结果:** 共筛查出实验室指标阳性信息 1 522 条, 相关患者 335 例次。最终判定药物性胰腺炎 50 例, 其中 44 例怀疑药物为培门冬酶, 其他怀疑药物包括替加环素、阿糖胞苷等; 2 例各发生 2 次药物性胰腺炎, 怀疑药物均为培门冬酶; 主要症状为腹痛、呕吐、发热, 4 例(8.0%)发病时无典型症状; 血脂肪酶 401.5(194.4, 884.6)U/L, 血淀粉酶 245.8(166.8, 507.8)U/L, 尿淀粉酶 778.0(383.4, 2 048.0)U/L; 12 例(24.0%)伴有感染; 考虑药物性胰腺炎后均停用怀疑药物, 18 例(36.0%)给予吸氧, 7 例(14.0%)给予血液净化, 治疗后均好转, 好转时间 8.0(4.0, 12.5)d。**结论:** 血液系统疾病患儿的药物性胰腺炎, 怀疑药物主要为培门冬酶, 同时还需考虑其他药物的可能性; 淀粉酶、脂肪酶、影像学可作为主动监测的触发工具加以应用并进一步验证。

[关键词] 血液病; 儿童; 胰腺炎; 触发工具; 药物不良反应/事件
[中图分类号] R725.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-108X(2023)06-0005-05

Clinical Characteristics of Drug-Induced Pancreatitis in Children with Hematological Diseases

Zhou Mi[1], Lin Caiqin[2], Li Haixin[3], Chen Jingjing[4], Zhai Zong[1], Wang Yi[1], Hu Shaoyan[1], Zhu Zengyan[1](1. *Children's Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou* 215000, *China*; 2. *The First People's Hospital of Hechi, Guangxi Hechi* 546300, *China*; 3. *Wuzhou Red Cross Hospital, Guangxi Wuzhou* 543002, *China*; 4. *Gaoxin Hospital, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei* 230000, *China*)

基金项目: 苏州市科技局项目, 编号 SYSD2018240; 国家血液系统疾病临床研究中心项目, 编号 2020WSB05。
作者简介: 周密(1982.08-), 男, 硕士, 副主任药师, 主要从事儿童血液感染性疾病研究, E-mail: zhoumi007@126.com。
通信作者: 朱增燕(1976.07-), 女, 博士, 主任药师, 主要从事医院药学和儿科药学研究, E-mail: zhuzengyan7676@suda.edu.cn。