

拖地 2 次。(3)气管切开的术后护理:采用气管套管内持续低流量给氧,流量为 1~2 L/min。气管切开处敷料应每日更换 2 次,如有污染随时更换,保持伤口清洁。气管套管外应用 0.9% 的生理盐水双层纱布覆盖,可防灰尘或异物吸入气管内。密切观察切口有否出血,切口周围有无皮下气肿、感染等,同时防止气管脱落,可将双手用约束带固定于床边,头部用沙袋固定以防拔出套管。保持颈部系带松紧度适宜。伴有皮下气肿者 24 h 后将逐渐消退,过松应适当调整。要保持气管内套管通畅,及时吸痰,按无菌操作规程吸出气管内套管中的分泌物,操作时动作要轻,防止损伤气管黏膜,气管内套管每 4 h 更换清洗消毒一次^[2]。(4)病情观察护理:注意观察呼吸变化,如有复发呼吸困难,并伴有持续高热、咳嗽等,应考虑肺部感染,也有可能是脓肿向下扩散形成纵膈炎^[3]。凡咽周间隙感染,一旦出现口、鼻、耳等出血,即使少量,也应及时报告医生,给予相应的处理。(5)密切观察呼吸及体温变化:脓肿穿刺或切开引流后给氧,仍可能由于分泌

物阻塞、舌根后坠及鼻黏膜肿胀等原因导致吸入性呼吸困难,给予吸痰,将舌向外牵拉,0.5% 麻黄素滴鼻,可使上呼吸道通畅,保证有效给氧,改善呼吸困难。持续高热会引起大脑缺氧、脑水肿、惊厥等并发症,必须及时给予物理或药物降温。(6)出院指导:患儿出院前嘱其家长定期带患儿来门诊复查。多做户外活动,养成良好的卫生习惯,避免受凉,预防上呼吸道感染,注意合理喂养,加强营养。

参考文献

- 1 蒋宗玲,鄢斌成,刘炳松,等. 儿童急性咽后脓肿 35 例诊治探讨[J]. 泸州医学院学报,2007,30(2):144.
 - 2 崔秀霞. 咽后壁脓肿的术后护理[J]. 河南外科学杂志,2002,8(2):99.
 - 3 吕 剑. 咽后壁脓肿并发急性纵膈炎 8 例治疗体会[J]. 江苏临床医学杂志,1999,3(4):371.
- [收稿日期 2009-09-08][本文编辑 宋卓孙 韦 颖(见习)]

新进展综述

黄芩苷在抗器官纤维化中的作用

张灵灵, 郭明好(综述)

作者单位: 453100 河南卫辉,新乡医学院第一附属医院肾脏病科

作者简介: 张灵灵(1982-),女,硕士研究生,研究方向:肾间质纤维化。E-mail:ZLL1982713@163.com

通讯作者: 郭明好(1964-),男,硕士研究生,教授,新乡医学院第一附属医院肾脏病科主任,河南省肾脏病学会副主任委员,硕士研究生导师,研究方向:肾间质纤维化。E-mail:guomh@163.com

[摘要] 黄芩苷(baicalin, $C_{21}H_{18}O_{11}$),是从唇形科植物黄芩(*scutellaria baicalensis georgi*)的干燥根中提取的一种黄酮类化合物。黄芩苷是黄芩的主要有效成分,具有多种药理作用,如清热解毒、抑菌抗炎、拮抗钙离子、清除自由基、抗内毒素休克、调节免疫、降压、保肝利胆、抗变态反应和抗脂质过氧化等。近年来,动物实验和临床研究均证实,黄芩苷具有抗纤维化及器官保护作用。

[关键词] 黄芩苷; 纤维化

[中图分类号] R 593 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2010)03-0289-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.03.37

The effects of baicalin on anti-fibrosis ZHANG Ling-ling, GUO Ming-hao. Department of Kidney Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui Henan 453100, China

[Abstract] Baicalin($C_{21}H_{18}O_{11}$) is a kind of falconoid compound, extracted from dried root of Labiatae skull-cap (*scutellaria baicalensis georgi*). Baicalin is the main active ingredient and has a variety of pharmacological effects, such as heat-clearing and detoxifying, antibacterial and anti-inflammatory, antagonizing calcium, clearing free radicals, anti-endotoxin shock, regulating immunity, adjusting blood pressure, protecting liver and cholagogic effect, anti-allergy and anti-lipid peroxidation, and so on. In recent years, animal experiments and clinical studies have confirmed that baicalin has the effects of anti-fibrosis and organ protection.

[Key words] Baicalin; Fibrosis

器官纤维化是近年来世界医学研究的热点课题之一。随着人类生存环境的改变,器官纤维化的发病率呈明显上升趋势。其对人体健康危害大、致残率及致死率高,治疗方法少,疗效差,因而人们对其重视程度日益增加。基础及临床研究均证实,黄芩苷^[1,2]具有器官保护及很强的抗器官纤维化作用,尤其是在抗器官纤维化方面的作用备受关注。

1 在肝纤维化中的作用

肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)指在各种慢性肝病进展过程中,由炎症刺激或肝细胞坏死,导致肝内胶原生成与降解失衡,使过多的胶原在肝内聚集,纤维组织异常增生的病理过程,表现为细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成大于降解。在受损的肝脏内,肝星形细胞(hepatic stellate cell, HSC)是炎症刺激的主要靶细胞,是肝脏胶原、纤维连接素、糖蛋白等细胞外基质的主要来源细胞,在肝纤维化的发生发展中起重要作用^[3]。肝纤维化形成的中心环节是肝星形细胞(HSC)活化及其向肌成纤维细胞(myofibroblastic-like cell, MFLC)和成纤维细胞(fibroblastic cell, FC)的转化,这个过程伴随大量ECM和 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的合成。 α -SMA的表达高低可以间接反映肌成纤维细胞的数量,是肌成纤维细胞的重要标志^[4,5]。值得注意的是肝细胞氧化应激也是肝纤维化形成的重要因素,肝细胞氧化应激包括氧自由基的释放和脂质过氧化^[6,7]。有研究证明脂质过氧化可调节胶原基因的表达,是肝组织损伤与纤维化的纽带。炎症细胞如肝库否细胞和单核巨噬细胞释放的血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF),同样是肝纤维化形成的重要因素。PDGF作为HSC的强效分裂剂,对HSC的活化、分裂、增殖、合成胶原及ECM均有明显的促进作用。Ichiro等^[8]报道中药小柴胡汤含黄芩苷与黄芩素两种黄酮类化合物,它们的结构非常类似于水飞蓟素(silybinin)和槲皮素(quercetin)^[9],已证实水飞蓟素和槲皮素都具有很好的抗肝纤维化作用^[10,11]。该研究显示小柴胡汤具有抗肝纤维化作用,且主要是依赖于其成份中的黄芩苷和黄芩素,主要是黄芩苷。小柴胡汤抗肝纤维化的作用机理主要是作为一种很好的氧自由基清除剂,减少氧自由基对肝细胞损伤,抑制肝细胞膜的脂质过氧化,降低 α -SMA的表达,减轻PDGF导致的渗出,抑制肝细胞氧化应激和HSC的激活,从而减轻慢性肝纤维化^[8]。此外还有很多研究表明黄芩苷具有抗脂质过氧化,减少氧自由基对肝细胞损伤,降低血清及组织中丙二醛(MDA)含量,提高肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)的活性,能显著减轻肝胶原纤维增生程度,防止和延缓实验性肝纤维化作用^[12]。

2 在肺纤维化中的作用

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是一组病因复杂的间质性肺疾病,病理表现为肺泡间质炎性细胞浸润,肺内纤维组织增生和ECM异常沉积。但其病因及发病机理尚不明确,目前认为肺纤维化与氧化应激所致的炎性细胞浸润和细胞因子网络失衡有关。转化生长因子- β 1(transforming growth factor beta, TGF- β 1)是主要的促纤维化因子之一,它由肺组

织细胞和多种炎性细胞产生,可促进ECM的合成并抑制其降解。肺上皮细胞转分化为肌成纤维细胞是肺纤维化形成的另一主要原因。有研究表明,肌成纤维细胞不仅分泌I型胶原蛋白,而且分泌许多细胞因子参与肺纤维化形成。Liu等^[13]认为黄芩苷作为一种强抗氧化剂,对体外培养的人肺成纤维细胞的生长和生存能力有较强的抑制作用,其机理可能与黄芩苷抑制肺间质成纤维细胞活性有关。刘威等^[14]研究显示黄芩苷能通过抑制NO合成,减轻博来霉素所致大鼠肺纤维化;通过下调TGF- β 1表达和抑制肌成纤维细胞向成纤维细胞的转化,抑制纤维生成。另外廖远芬等^[15]从肺纤维化的发病机理出发,认为肺炎炎症在引起肺间质纤维化发病上起重要作用。近年大量研究表明黄芩苷可削弱炎症反应,减少炎症细胞的渗出,抗脂质过氧化,清除具有细胞毒性作用的自由基,还可抑制成纤维细胞分裂、增殖,从而抑制肺纤维化。

3 在肾纤维化中的作用

肾纤维化(renal fibrosis, RF)是各种肾脏疾病进展中的基本病理改变,也是发生终末期肾衰的最终共同通路,肾纤维化主要表现为ECM在肾脏聚集,包括间质胶原(I型、III型、IV型)、纤维连接素和一些糖蛋白,导致正常肾结构的改变,伴之肾功能逐渐减退。ECM沉积是肾纤维化的主要特点。目前认为多种细胞、细胞因子及炎症介质在肾纤维化过程中发挥作用,其中TGF- β 1、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)是肾纤维化重要的调控因子,与肾纤维化形成密切相关。TGF- β 1一方面可直接刺激ECM成分,如胶原、纤维黏连蛋白(FN)与PG的形成,同时还能抑制ECM降解酶,促进金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPS)和纤溶酶原活化剂抑制物(PAI)表达,从而抑制ECM的降解;另一方面,它还通过调节基质受体-整合素表达,促进细胞与基质黏附及基质沉积。Celeilete等^[16]在庆大霉素肾纤维化大鼠模型中发现TGF- β 1升高,并参与ECM的沉积和肾间质纤维化的过程。Ogata等^[17]研究结果显示,单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUU)大鼠模型中TGF- β 1表达增加,梗阻解除后肾纤维化缓解,IV型胶原、TGF- β 1表达下降,证明TGF- β 1在梗阻侧肾脏促进ECM合成。实验研究发现黄芩苷对STZ(链尿佐菌素)糖尿病大鼠具有肾脏保护作用,表现为减少尿蛋白排泄,减轻肾小球节段性系膜细胞增生,减轻肾小管空泡变性和肾小管上皮细胞坏死,显著减少TGF- β 1的表达,抑制肾间质纤维化的形成和发展^[18]。同时黄芩苷还可通过调节血管平滑肌张力^[19]、抑菌抗炎、抗脂质过氧化、清除自由基等多方面作用^[20],改善肾功能。早在1991年Bradham等就报道^[21],CTGF由培养的人脐静脉内皮细胞中分离出来,而后又在成纤维细胞、软骨细胞、肿瘤细胞中检测出来。CTGF在人体正常生理条件下仅有少量表达,而在肾组织中含量最高,依作用部位不同,可显示出不同的生物学效应,但主要表现为促有丝分裂、趋化细胞、诱导黏附、促进细胞增殖及ECM的合成^[22,23]。CTGF可参与各种肾脏疾病肾纤维化的发生发展,是一个关键的致病因子。Yok-

oi 等^[24]在体内实验中采用 CTGF 反义寡核苷酸对梗阻性肾病进行肾脏靶向转基因治疗,发现可显著减少细胞外基质积聚,改善肾间质纤维化。目前尚未见报道黄芩苷对结缔组织生长因子(CTGF)的作用,有必要进行进一步的研究。目前用于治疗或逆转肾脏纤维化的方法大多效果不理想或不良反应较大。现代药理表明,早中期采用中医中药治疗是目前公认的延缓慢性肾功能衰竭进展的重要措施,特别是中药单味药及其有效成份提取物、专方专法的研究和应用,显示了中医药在抗肾纤维化方面的优势。临床研究中以黄芩为主的方剂对慢性肾脏病有可喜的疗效^[25],但黄芩苷能否对抗肾纤维化,国内外迄今尚未见文献报道。

4 结语

近年来,不少医学工作者用中医药防治器官纤维化取得了较好的疗效,器官纤维化的中医治疗日益受到重视,并显示了良好的前景。随着对黄芩苷的不断深入研究,人们逐渐了解到黄芩苷对多种组织和器官都有保护作用,对一些器官有抗纤维化作用,并且黄芩苷的这种作用很大程度上存在相同的机理,比如降低 TGF- β 1 表达、抗脂质过氧化及抑制胶原的表达等。然而,目前黄芩苷抗器官纤维化的研究多为实验研究,因此进一步探讨其抗纤维化机制并进一步开展抗纤维化方面的临床研究很有必要。

参考文献

- Susan J, Murch HP, Vasantha RD, et al. A metabolomic analysis of medicinal diversity in Huang-qin (scutellaria baicalensis georgi) genotypes; discovery of novel compounds [J]. Plant Cell Rep, 2004, 23 (8): 419-425.
- 延卫东, 王瑞君, 何 琰, 等. 黄芩苷药理作用研究进展 [J]. 陕西中医, 2002, 23 (12): 1127-1129.
- Chou TC, Chang LP, Li CY, et al. The antiinflammatory and analgesic effects of baicalin in carrageenan-evoked thermal hyperalgesia [J]. Anesth Analg, 2003, 97 (6): 1724-1729.
- Sommer M, Gerth J, Stein G, et al. Transdifferentiation of endothelial and renal tubular epithelial cells into myofibroblast-like cells under in vitro conditions: a morphological analysis [J]. Cells Tissues Organs, 2005, 180 (4): 204-214.
- Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics [J]. Kidney Int, 2006, 69 (2): 213-217.
- Britton RS, Bacon BR. Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis [J]. Hepatogastroenterology, 1994, 41 (25): 343-348.
- Tsakamoto H, Rippe R, Niemela O, et al. Roles of oxidative stress in activation of kupffer and Ito cells in liver fibrogenesis [J]. Gastroenterol Hepatol, 1995, 10 (Suppl. 1): S50-S53.
- Shimizu L. Antifibrogenic therapies in chronic HCV infection [J]. Curr Drug Targets Infect Disord, 2001, 1 (2): 227-240.
- Geerts A, Pharm VR. Sho-saiko-to: The right blend of traditional oriental medicine and liver cell biology [J]. Hepatology, 1999, 29 (3): 282-284.
- Boigk G, Stroedter L, Herbst H, et al. Silymarin retards collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to complete bile duct obliteration in rats [J]. Hepatology, 1997, 26 (9): 643-649.
- Kawada N, Seki S, Inoue M, et al. Effect of antioxidants, resveratrol, quercetin and N-acetylcysteine on the functions of cultured rat hepatic stellate cells and kupffer cells [J]. Hepatology, 1998, 27 (29): 1625-1674.
- Li HY, Li X, Jin XQ, et al. Effects of baicalin on the chronic alcoholic liver injury in rat [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2008, 14 (6): 58-61.
- Liu ZL, Tanaka S, Horigome H, et al. Induction of apoptosis in human lung fibroblasts and peripheral in vitro by shosaiko-to derived phenolic metabolites [J]. Boil Pharm Bull, 2002, 25 (1): 37-41.
- 刘 威, 陈晓玲. 黄芩苷对实验性大鼠肺纤维化的作用及机制探讨 [J]. 中国期刊网, 2006, 10 (60): 1-115.
- 廖远芬. 肺纤维化中医病名探讨 [J]. 辽宁中医学院学报, 2003, 5 (3): 2-5.
- Geleilete T. Transforming growth factor-beta expression in kidney fibrosis of rat with gentamicin [J]. Kidney Int, 2002, 15 (6): 633-642.
- Ogata Y, Tohoku J. Increased expression of transforming growth factor bera 1 in kidney of rat with unilateral ureteral obstruction [J]. Exp Med, 2003, 14 (2): 377-388.
- Hu SH, Zhang MX. The protective effect of baicalin on the kidney of STZ induced diabetic rats and its relation to TGF- β 1 [J]. Chin Hosp Pharm J, 2007, 27 (3): 290-293.
- Huang Y, Wong CM, Lau CW, et al. Inhibition of nitric oxide /cyclic GMP-mediated relaxation by purified flavonoids, baicalin and baicalein, in rat aortic rings [J]. Biochem Pharmacol, 2004, 67 (4): 787-794.
- Zhang XP, Tian H. Protective effects and mechanisms of baicalin and octreotide on renal injury of rats with severe acute pancreatitis [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13 (38): 5079-5089.
- Bradham DM, Igarashi A, Patter RL, et al. Connective tissue growth factor: a cytokine-rich mitogen secreted by human vascular, endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10 [J]. Cell Biol, 1991, 114 (6): 1285-1294.
- Ihn H. Pathogenesis of fibrosis: role of TGF-beta and CTGF [J]. Curr Opin Rheumatol, 2002, 14 (6): 681-685.
- Ikejima K, Honda H, Yoshikawa M, et al. Leptin augments inflammatory and responses in the murine liver by hepatotoxic chemicals [J]. Hepatology, 2001, 34 (2): 288-297.
- Yokoi H, Mukoyama M, Nagae T, et al. Reduction in connective tissue growth factor by antisense treatment ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis [J]. Am Soc Nephrol, 2004, 15 (6): 1430-1440.
- Yokozawa T, Dong E, Kawai Y, et al. Protective effects of some flavonoids on the renal cellular membrane [J]. Exp Toxicol Pathol, 1999, 51 (1): 9-14.

[收稿日期 2009-09-17][本文编辑 韦挥德 黄晓红]