

· 基础研究 ·

青蒿琥酯减轻猪心肺复苏后肾、肠器官损伤的作用研究

章 杰^{1, 2} 周萍萍² 徐杰丰¹ 张 茂¹

摘要 **目的** 探讨青蒿琥酯 (ART) 对猪心肺复苏 (CPR) 后肾、肠器官损伤的作用, 并探讨其作用机制。**方法** 选择健康雄性白猪 24 头, 随机分为 3 组, 分别为假手术组 (Sham 组, $n=6$), CPR 组 ($n=10$), ART 组 ($n=8$); Sham 组只进行实验准备; 另两组经右心室放电诱导心室颤动 9 min, 再进行 CPR 6 min 的方法建立动物模型。ART 组在复苏后 5 min 时经右股静脉输注青蒿琥酯 (4.8 mg/kg), 其他两组均给予相同剂量的溶媒。检测造模前后血肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN)、肠型脂肪酸结合蛋白 (IFABP) 及二胺氧化酶 (DAO) 水平; 复苏后 ELISA 检测肾、肠组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 表达, TUNEL 法观察细胞凋亡并计算肾、肠组织细胞凋亡程度。**结果** Sham 组肾、肠组织细胞正常, CPR 组可见较多棕黄色细胞, 组织细胞大量凋亡, ART 组中可见少量棕黄色细胞, 较 CPR 组明显减少, 细胞凋亡减少。与本组造模前比较, CPR、ART 组造模后 1、2、4、24 h 血清 Cr、BUN、IFABP、DAO 水平升高 ($P<0.05$)。与 Sham 组同期比较, CPR 组复苏后 1、2、4、24 h 血清 Cr、BUN、IFABP、DAO 水平及肾、肠组织细胞凋亡指数、TNF- α 、IL-1 β 表达升高 ($P<0.05$)。与 CPR 组同期比较, ART 组复苏后 1、2、4、24 h 血清 Cr、BUN、IFABP、DAO 水平及肾、肠组织细胞凋亡指数、TNF- α 、IL-1 β 表达下降 ($P<0.05$)。**结论** 应用青蒿琥酯可显著降低猪心脏骤停模型复苏后肾脏和肠道损伤, 其机制可能与减轻组织炎症反应及细胞凋亡等有关。

关键词 心脏骤停; 心肺复苏; 青蒿琥酯; 肾肠功能障碍; 细胞凋亡; 炎症反应; 中药

Effect of Artesunate on Reducing Renal and Intestinal Injury after Cardiopulmonary Resuscitation in Porcine ZHANG Jie^{1, 2}, ZHOU Ping-ping², XU Jie-feng¹, and ZHANG Mao¹ 1 Department of Emergency Medicine, Second Affiliated Hospital, School of Medicine and Institute of Emergency Medicine, Zhejiang University, Hangzhou (310009); 2 Department of Emergency Medicine, The First People's Hospital of Huzhou, Zhejiang (313000)

ABSTRACT **Objective** To investigate the effect of artesunate (ART) on renal and intestinal injury after cardiopulmonary resuscitation (CPR) in porcine, and to explore its mechanism. **Methods** A total of 24 healthy male white porcines were randomly divided into 3 groups: Sham group ($n=6$), CPR group ($n=10$) and ART group ($n=8$). Sham group was only prepared for the experiment. The other 2 groups established animal models by inducing ventricular fibrillation through right ventricular discharge for 9 minutes and CPR for 6 minutes. Artesunate (4.8 mg/kg) was infused into the right femoral vein 5 minutes after resuscitation in ART group, and the other 2 groups were given the same amount of solvent. Serum creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN), intestinal fatty acid binding protein (IFABP) and diamine oxidase (DAO) were measured before and after modeling. The expressions of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) in renal and intestinal tissues were detected by ELISA after CPR, cell apoptosis was observed by TUNEL, and the degree of apoptosis in renal and intestinal tissues were calculated.

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No. 82072126); 浙江省重点研发计划项目 (No. 2021C03073, No. 2021C03036)

作者单位: 1. 浙江大学医学院附属第二医院急诊医学科, 浙江省严重创伤与烧伤诊治重点实验室, 浙江省急危重症临床医学研究中心 (杭州 310009); 2. 浙江省湖州市第一人民医院急诊医学科 (浙江 313000)

通讯作者: 张 茂, Tel: 0571-87784654, E-mail: z2jzk@zju.edu.cn

DOI: 10.7661/j.cjim.20230602.108

Results In Sham group, the renal and intestinal tissue cells were normal, while in CPR group, there were more brown chloragogen cell and a lot of apoptosis, and in ART group, there were a few brown chloragogen cell, which was significantly less than that in CPR group, and the apoptosis was reduced. Compared with the group before modeling, the levels of serum Cr, BUN, IFABP and DAO in CPR and ART group increased at the 1st, 2nd, 4th and 24th hour after modeling ($P<0.05$). Compared with Sham group, the levels of serum Cr, BUN, IFABP and DAO, and the expressions of apoptosis index, TNF- α and IL-1 β in renal and intestinal tissues increased in CPR group at the 1st, 2nd, 4th and 24th hour after resuscitation ($P<0.05$). Compared with CPR group, the levels of serum Cr, BUN, IFABP and DAO, apoptosis index, and the expressions of TNF- α and IL-1 β in renal and intestinal tissues decreased in ART group at the 1st, 2nd, 4th and 24th hour after resuscitation ($P<0.05$). **Conclusion** ART can significantly reduce the renal and intestinal injury after resuscitation in the resuscitation model of porcine cardiac arrest, which may be related to the reduction of tissue inflammatory response and apoptosis.

KEYWORDS cardiac arrest; cardiopulmonary resuscitation; artesunate; renal and intestinal dysfunction; apoptosis; inflammatory response; Chinese herbal medicine

心脏骤停 (cardiac arrest, CA) 是一种非常危险的急症, 随着急救知识的普及与急救医疗技术的不断进展, 获得自主循环恢复 (return of spontaneous circulation, ROSC) 的 CA 患者比率逐步提高^[1, 2]。但 CA 治疗的整体疗效并不理想, 院内 ROSC 患者存活率仅为 25%~30%^[3], 而院外 ROSC 患者存活率仅有 10%~15%^[4, 5]。复苏后综合征 (post-resuscitation syndrome, PRS) 是 ROSC 后患者存活率较低的重要因素, 是由缺氧性脑损伤、CA 后心肌功能障碍、发生在多个器官的全身缺血-再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤及全身炎症反应等多种复杂的状况所致^[6]。目前关于减轻心肺复苏后心脑损伤的研究较多, 但对 I/R 引起的多器官功能障碍, 如肾损伤和肠损伤研究甚少。因此, 积极探索复苏后急性肾肠损伤的有效救治方法, 可能有助于改善此类患者的预后。

青蒿琥酯 (artesunate, ART) 是青蒿素的一种水溶性衍生物, 不仅是世界卫生组织推荐的一线抗疟药物, 而且具有抗肿瘤^[7]、免疫调节^[8]、抑制炎症^[9]等作用。PRS 可产生全身炎症反应, 具有抑制炎症作用的 ART 对 ROSC 后肾脏和肠道是否有保护效应、减轻损伤尚无相关研究。笔者采用猪心脏骤停模型, 来观察 ART 对心肺复苏 (cardiopulmonary resuscitation, CPR) 后肾脏和肠道损伤的保护作用。

材料与方法

1 动物 健康的雄性国产白猪 24 头, 体重 (36.6 ± 2.6) kg, 于上海甲干生物科技有限公司购买, 动物合格证号: SCXK (沪) 2020-0006。标准饲养, 自由饮水、定时喂养、常规清洁与除菌。本研究已通过浙江大学医学院附属第二医院的动物伦理委员会批

准 (No.2022-027)。

2 药物、试剂与仪器 替来他明 / 唑拉西泮针 (法国 Virbac 公司, 生产批号: BN8G4VA); 噻拉嗪针 (华牧公司, 生产批号: 20200430); ART (美国 APEX BIO 公司, 生产批号: B3662313377BD), 将 ART 溶于 10 mL 二甲基亚砷溶液中, 再溶于 250 mL 磷酸盐缓冲液中; 磷酸盐缓冲液 (杭州吉诺生物医药技术有限公司, 生产批号: 2011160105)。

主要试剂: 血肌酐 (creatinine, Cr)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、肠脂肪酸结合蛋白 (intestinal fatty acid binding protein, IFABP)、二胺氧化酶 (diamine oxidase, DAO)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) ELISA 试剂盒 (批号分别为 20200215、20200210、20200130、20200115、20200111、20200201) 均由上海美轩生物科技有限公司提供; TUNEL 检测试剂盒 (武汉博士德生物公司, 生产批号: 20200301)。

主要仪器: iM60 监护仪 (深圳理邦公司); Monnal T75 呼吸机 (法国 Air Liquide Medical Systems Company); PalmCPR 胸腔按压反馈仪 (苏州尚领医疗科技有限公司); M Series 除颤监护仪 (美国 ZOLL Medical Corporation); 压力监测导管 (美国 Edwards Lifesciences LLC)。

3 动物模型的制备 参照 Xu J 等^[10]的方法制作心脏骤停的猪模型。动物禁食 12 h 后, 肌肉注射诱导麻醉, 成功诱导后, 通过耳缘静脉持续泵入丙泊酚注射液 [首剂负荷剂量为 2 mg/kg, 微泵维持 4 mg/(kg·h)] 维持镇静。使用心电监护仪持续监测。利用长直喉镜经气管插管, 然后连接 ZOLL M-series 除颤监护仪呼气末二氧化碳分压端口, 连续

监测呼气末二氧化碳分压,并使用呼吸机进行机械通气,呼吸机参数:容量控制模式,潮气量 10 mL/kg,氧浓度(fraction of inspiration O_2 , FiO_2) 21%,根据呼气末二氧化碳分压调节呼吸频率,维持呼气末二氧化碳分压在 35~40 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。将鞘管置于右侧颈外静脉,并以此将诱颤电极放入右心室。在右侧股动脉置入压力监测导管,用于实时监测动脉血压,以及采集动脉血液标本,将 7FrSwan-Ganz 导管通过右侧股静脉插入右心房,并监测中心静脉压及留取静脉血液标本。动物准备完成并稳定 10~15 min 后,经右心导管释放 1 mA 交流电刺激诱发心室颤动,当心电图出现室颤波形,平均动脉压降至 20 mmHg 以下,表示诱颤成功。立即脱开呼吸机,并维持室颤 9 min 无任何干预。然后使用人工胸外按压及简易呼吸皮囊辅助通气进行 CPR,按压与通气比例 30:2,按压期间借助 PalmCPR 胸腔按压实时反馈仪保证按压质量(按压频率 100~120 次/min,按压深度 5~6 cm)。复苏 2 min 后,立即通过右股静脉导管给予肾上腺素 1 次(20 μ g/kg),此后根据复苏情况每隔 3 min 给药 1 次。在复苏 6 min 时,立即进行 1 次 150 J 的双相波电除颤,马上观察心电图监护仪上心电图波形和动脉血压,如果心电图监护上显示自主心律及平均动脉压 60 mmHg 以上,维持 5 min,则视为 ROSC。如果没有恢复自主心律,则继续 CPR 2 min,一次电除颤,如此重复上述步骤,直至 ROSC。重复此循环 5 次,仍未恢复,则放弃按压,宣布复苏失败。复苏成功后立即恢复机械通气,模式及参数同前,持续麻醉监测 4 h,在此期间按照实验设计时间点抽取血样送检,4 h 后拔掉气管插管,取出所有导管,给切口消毒及缝合后回笼观察 20 h。

4 分组及干预 将 24 只白猪采用随机数字表法分为 3 组: CPR 组($n=10$)、ART 组($n=8$)、Sham 组($n=6$)。Sham 组只进行实验准备,其他两组建立心脏骤停复苏模型,其中 ART 组在复苏后 5 min 时经右股静脉输注 ART 4.8 mg/kg,静脉滴注 2 h。其他两组给予相同剂量的磷酸盐缓冲液。3 组动物的体重组间差异无统计学意义($P>0.05$)。CPR 组中 10 头猪,复苏成功 6 头,复苏失败 4 头;ART 组中 8 头猪,复苏成功 6 头,复苏失败 2 头;Sham 组中的 6 头猪实验过程中未出现死亡。

5 检测指标及方法

5.1 血清肾功能指标检测 在造模前及复苏后 1、2、4、24 h 采集血液标本 2 mL,离心吸取上清液,

冻存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱,择期应用 ELISA 法检测血肌酐 Cr、BUN 水平。

5.2 血清肠功能指标检测 在造模前及复苏后 1、2、4、24 h 分别采集血液标本 2 mL,离心吸取上清液,冻存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱,择期应用 ELISA 法检测 IFABP 和 DAO 水平。

5.3 复苏后小肠、肾脏组织细胞凋亡指数计算 复苏后 24 h,应用丙泊酚联合 10 mL 10% 氯化钾注射液经右侧耳缘静脉快速静脉注射,给予猪安乐死,并立即采集肾脏、回肠末端组织标本,制成病理切片,应用 TUNEL 法,将组织切片置于 200 倍显微镜下随机选择 3 个独立视野,取平均值,并计算出棕黄色阳性细胞数占全部细胞总数的百分比,细胞凋亡指数(%) = 阳性细胞数 / 总细胞数 $\times$ 100%。

5.4 复苏后小肠、肾脏组织 TNF- α 、IL-1 β 表达检测 同方法获取肾、肠组织样本,采用 ELISA 法测定肾脏及回肠组织的 TNF- α 、IL-1 β 表达。

6 统计学方法 利用 SPSS 23.0 统计软件对数据进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布计量资料以中位数(四分位数)[$M(IQR)$]表示,计数资料以例表示,分布符合正态且通过方差齐性检验的计量资料,实验中各组内测量的数据变化有无差异采用重复测量方差分析,同一时间点的组间比较采用单因素方差分析,各组间两两进一步比较采用 Bonferroni 事后检验,不符合正态分布或方差不齐的数据采用 Kruskal-Wallis 检验,率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 3 组复苏前后血清 Cr、BUN 水平比较(表 1) 与本组造模前比较,CPR 及 ART 组复苏 1、2、4、24 h 血清 Cr、BUN 水平升高($P<0.05$)。与 Sham 组同期比较,CPR 组复苏 1、2、4、24 h 血清 Cr、BUN 水平升高($P<0.05$)。与 CPR 组同期比较,ART 组复苏 1、2、4、24 h 血清 Cr、BUN 水平下降($P<0.05$)。

2 3 组复苏前后血清 IFABP、DAO 水平比较(表 2) 与本组造模前比较,CPR 及 ART 组复苏 1、2、4、24 h 血清 IFABP、DAO 水平升高($P<0.05$)。与 Sham 组比较,CPR 组复苏 1、2、4、24 h 血清 IFABP、DAO 水平升高($P<0.05$)。与 CPR 组比较,ART 组复苏 1、2、4、24 h 血清 IFABP、DAO 水平下降($P<0.05$)。

3 3 组复苏后肾、肠组织细胞凋亡指数比较(图 1,表 3) Sham 组可见大量蓝色细胞,未见棕

表 1 3 组复苏前后血清 Cr、BUN 水平比较 $[\bar{x} \pm s/M (IQR)]$

组别	n	时间	BUN (mmol/L)	Cr (μ mol/L)
Sham	6	造模前	7.51 $\pm$ 0.39	50.93 (58.45, 62.61)
		复苏 1 h	8.09 (7.56, 8.22)	58.64 $\pm$ 2.96
		复苏 2 h	7.82 (7.42, 7.90)	60.71 $\pm$ 3.42
		复苏 4 h	7.43 (7.27, 8.18)	60.77 (59.07, 61.61)
		复苏 24 h	8.15 (7.62, 8.28)	61.24 (57.82, 61.64)
CPR	6	造模前	7.56 $\pm$ 0.38	57.84 (57.54, 60.16)
		复苏 1 h	11.85 (11.63, 11.87) * Δ	122.39 $\pm$ 0.69 * Δ
		复苏 2 h	14.57 (14.44, 14.91) * Δ	165.31 $\pm$ 5.16 * Δ
		复苏 4 h	17.67 (17.28, 17.82) * Δ	207.98 (204.27, 209.61) * Δ
		复苏 24 h	20.49 (19.72, 20.63) * Δ	245.19 (242.26, 249.82) * Δ
ART	6	造模前	7.93 $\pm$ 0.37	58.49 (56.06, 60.84)
		复苏 1 h	9.70 (9.63, 9.70) * Δ	88.99 $\pm$ 5.38 * Δ
		复苏 2 h	12.06 (11.49, 12.39) * Δ	130.17 $\pm$ 7.74 * Δ
		复苏 4 h	13.88 (13.68, 14.62) * Δ	163.56 (160.45, 168.77) * Δ
		复苏 24 h	16.40 (16.08, 16.92) * Δ	192.02 (187.04, 198.14) * Δ

注: 与本组造模前比较, * $P < 0.05$; 与 sham 组同期比较, $\Delta P < 0.05$; 与 CPR 组同期比较, $\Delta P < 0.05$

表 2 3 组动物复苏前后血清 IFABP、DAO 水平比较 $[\bar{x} \pm s/M (IQR)]$

组别	n	时间	IFABP (pg/mL)	DAO (U/mL)
Sham	6	造模前	419.62 (404.02, 422.74)	5.97 (5.23, 6.11)
		复苏 1 h	409.22 (379.76, 437.65)	5.50 (5.47, 5.83)
		复苏 2 h	425.17 $\pm$ 15.31	5.91 $\pm$ 0.53
		复苏 4 h	394.66 (388.08, 406.45)	5.64 $\pm$ 0.43
		复苏 24 h	407.84 $\pm$ 16.43	5.57 (5.34, 5.78)
CPR	6	造模前	437.63 (418.24, 447.70)	6.04 (5.83, 6.14)
		复苏 1 h	551.34 (539.21, 570.76) * Δ	10.29 (10.23, 10.53) * Δ
		复苏 2 h	655.80 $\pm$ 8.25 * Δ	13.69 $\pm$ 0.25 * Δ
		复苏 4 h	758.64 (746.50, 764.53) * Δ	16.95 $\pm$ 0.39 * Δ
		复苏 24 h	815.25 $\pm$ 13.37 * Δ	19.39 (19.39, 19.58) * Δ
ART	6	造模前	421.70 (417.89, 428.63)	5.69 (5.50, 5.81)
		复苏 1 h	514.60 (505.59, 520.49) * Δ	7.88 (7.36, 8.24) * Δ
		复苏 2 h	586.24 $\pm$ 10.66 * Δ	10.31 $\pm$ 0.46 * Δ
		复苏 4 h	654.64 (648.40, 665.04) * Δ	12.53 $\pm$ 0.81 * Δ
		复苏 24 h	724.43 $\pm$ 12.48 * Δ	14.39 (14.28, 14.59) * Δ

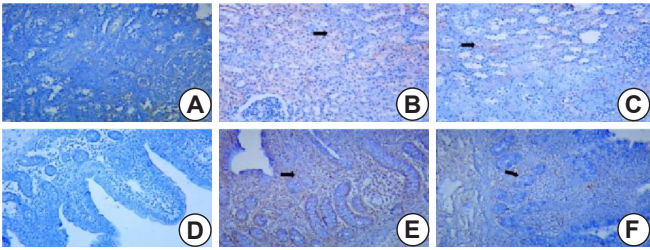
注: 与本组造模前比较, * $P < 0.05$; 与 sham 组同期比较, $\Delta P < 0.05$; 与 CPR 组同期比较, $\Delta P < 0.05$

褐色细胞, 组织细胞正常; CPR 组可见较多棕黄色细胞, 组织细胞大量凋亡; ART 组中可见少量棕黄色细胞, 但较 CPR 组明显减少, 细胞凋亡减少。与 Sham 组比较, CPR 组肾、肠组织细胞凋亡指数升高 ($P < 0.05$)。与 CPR 组比较, ART 组肾、肠组织细胞凋亡指数降低 ($P < 0.05$)。

4 三组复苏后肾、肠组织 TNF- α 、IL-1 β 表达比较 (表 4) 与 Sham 组比较, CPR 组肾、肠组织 TNF- α 、IL-1 β 表达升高 ($P < 0.05$)。与 CPR 组比较, ART 组肾、肠组织 TNF- α 、IL-1 β 表达降低 ($P < 0.05$)。

讨 论

本研究制备猪复苏模型, 探讨了 ART 对复苏后猪的肾肠损伤及组织凋亡之间的关系。结果提示, ART 能有效地降低复苏后肾、肠损伤标志物的血清浓度, 抑制肾、肠组织细胞凋亡, 提示对肾肠有保护作用。ART 是世卫组织推荐的治疗复杂性疟疾 (伴有器官衰竭) 的首选药物, 对健康志愿者 (最高 8 mg/kg 静脉注射) 和严重疟疾患者 (2.4 mg/kg 静脉注射) 给予高剂量的 ART 是安全的^[11]。所以本研



注：A、D 分别为 Sham 组肾、肠组织，B、E 分别为 CPR 组肾、肠组织，C、F 分别为 ART 组肾、肠组织；箭头所指棕黄色细胞为凋亡细胞

图 1 3 组动物模型复苏 24 h 后肾、肠组织细胞组织凋亡 (TUNEL, $\times 200$)

表 3 3 组动物复苏后肾、肠组织细胞凋亡指数比较 [%， $M(Q1, Q3)$]

组别	<i>n</i>	肾脏组织细胞凋亡指数	小肠组织细胞凋亡指数
Sham	6	3.83 (3.42, 4.50)	2.83 (2.67, 3.25)
CPR	6	43.67 (42.33, 53.75) *	53.67 (51.08, 63.00) *
ART	6	12.33 (10.08, 16.83) Δ	14.50 (12.42, 15.83) Δ

注：与 Sham 组比较，* $P<0.05$ ；与 CPR 组比较， $\Delta P<0.05$

究 ART (4.8mg/kg) 的剂量是合理的。在模型选择与制备上，本研究考虑到室颤是临床心脏骤停最常见的类型，选择应用电刺激制作室颤型心脏骤停—复苏模型^[12]。为了获得临床前期的最有利证据，选择生理、解剖及功能等特征与人类均相似的大动物猪作为实验动物^[12]。

有研究通过建立顺铂诱导的急性肾损伤小鼠模型，发现 ART 有明确肾脏保护和抗炎作用，使得急性肾损伤小鼠血清 Cr、BUN 水平明显下降，显著抑制肾脏炎症细胞因子 (IL-1、IL-6、TNF- α)、炎症信号和坏死信号的表达^[13]。Cr、BUN 是两种公认的肾功能损伤标志物。本研究显示 CPR 组复苏后血清 Cr、BUN 水平高于 Sham 组，但 ART 组血清 Cr、BUN 水平低于 CPR 组，说明 ART 对 ROSC 后的急性肾损伤具有明确的保护作用。ART 保护肾功能其作用可能与其抑制相关炎症反应有关。

IFABP 是一种脂肪酸结合蛋白，当肠道的通透性增加时，它会被释放入血液中，是肠道损伤的有效标志物^[14]。由于对 I/R 的敏感性，肠系膜缺血常发

生在复苏后，导致肠道通透性的增加和随后的细菌易位^[15]。既往证据表明，最大内毒素水平与最大 IFABP 值呈线性关系，说明肠道损伤程度越高，内毒素水平越高^[16]。DAO 是一种主要位于肠黏膜的胞内酶，最近的证据表明，血浆 DAO 水平的升高与肠组织损伤的严重程度密切相关^[17]。因此，血浆 DAO 的活性可以表现出肠道状态，在肠道缺血的情况下会增加^[18]。孙俊波等^[19]利用青蒿素干预对脂多糖诱导的大鼠肠上皮 IEC-6 细胞屏障功能损伤的研究中发现，青蒿素可显著下调 IEC-6 细胞中炎症因子的水平，能抑制 TOLL 样受体 5/ 髓样分化因子 1 核因子 κB 通路降低肠上皮细胞通透性，并上调细胞紧密连接蛋白的表达有关。本研究中 CPR 组中的 IFABP、DAO 水平在复苏后 24 h 后较 Sham 组增高，表明复苏后猪的肠黏膜有严重的损伤。而与 CPR 组比较，ART 组血清 IFABP、DAO 水平下降，说明 ART 对 ROSC 后的肠黏膜损伤有显著的改善，提示 ART 保护肠道功能其作用可能与下调相关炎症因子，降低肠上皮细胞通透性有关。

TNF- α 和 IL-1 β 是表现全身或某些器官炎症反应的典型指标^[20]。本研究肾、肠组织病理及 TNF- α 、IL-1 β 表达检测发现，复苏 24 h 后 CPR 组肾、肠组织出现大量凋亡细胞，肾、肠组织中 TNF- α 、IL-1 β 表达及细胞凋亡指数较 Sham 组升高。ART 组凋亡细胞较 CPR 组肾、肠组织凋亡细胞明显减少，TNF- α 、IL-1 β 表达及细胞凋亡指数较 CPR 组降低，说明 ART 可能通过减少复苏后肾脏和小肠的组织炎症、降低细胞凋亡水平而具有保护作用。但降低细胞凋亡水平的具体机制尚不清楚，有待进一步研究。

本研究虽发现 ART 具有复苏后肾肠保护作用，但其干预的有效时机、安全性等问题仍有待确认。整个实验周期仅 24 h，可能在结束时仍存在严重的肾、肠损伤，将来需选择更长的实验时长来充分评估 ART 的脏器保护作用。综上所述，本研究提示 ART 能降低心脏骤停后的肾、肠功能指标，抑制炎症介质的表达及细胞凋亡，证明 ART 对心脏骤停后肾脏和肠道有一定的保护作用。

表 4 各组动物肾、肠组织 TNF- α 与 IL-1 β 含量比较 [pg/mL, $\bar{x} \pm s/M(Q1, Q3)$]

组别	<i>n</i>	肾脏组织		小肠组织	
		TNF- α	IL-1 β	TNF- α	IL-1 β
Sham	6	146.64 $\pm$ 11.35	472.38 $\pm$ 51.83	150.23 $\pm$ 11.39	440.76 (414.81, 475.60)
CPR	6	624.60 $\pm$ 17.07*	1 617.41 $\pm$ 43.64*	617.64 $\pm$ 18.41*	1 859.56 (1 717.23, 1 888.47) *
ART	6	363.71 $\pm$ 24.35 Δ	1 027.86 $\pm$ 41.76 Δ	364.40 $\pm$ 27.69 Δ	1 002.64 (988.56, 1 021.17) Δ

注：与 Sham 组比较，* $P<0.05$ ；与 CPR 组比较， $\Delta P<0.05$

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Andersen LW, Holmberg MJ, Berg KM, et al. In-hospital cardiac arrest: a review[J]. JAMA, 2019, 321 (12): 1200–1210.
- [2] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2020, 141 (9): e139–e596.
- [3] MacLaren G, Masoumi A, Brodie D. ECPR for out of hospital cardiac arrest: more evidence is needed[J]. Crit Care, 2020, 24 (1): 7.
- [4] Malta Hansen C, Kragholm K, Pearson DA, et al. Association of bystander and first-responder intervention with survival after out-of-hospital cardiac arrest in north Carolina, 2010-2013[J]. JAMA, 2015, 314 (3): 255–264.
- [5] Debaty G, Babaz V, Durand M, et al. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis[J]. Resuscitation, 2017, 112: 1–10.
- [6] Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome; epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication[J]. Circulation, 2008, 118 (23): 2452–83.
- [7] Efferth T, Dunstan H, Sauerbrey A, et al. The anti-malarial artesunate is also active against cancer[J]. Int J Oncol, 2001, 18 (4): 767–773.
- [8] Wan RJ, Li YH. Effects of artesunate prevent nephritis via the Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B signaling pathway in rats[J]. Mol Med Rep, 2017, 16 (5): 6389–6395.
- [9] Kaptein SJ, Efferth T, Leis M, et al. The anti-malaria drug artesunate inhibits replication of cytomegalovirus *in vitro* and *in vivo*[J]. Antiviral Res, 2006, 69 (2): 60–69.
- [10] Xu J, Zhao X, Jiang X, et al. Tubastatin A improves post-resuscitation myocardial dysfunction by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis through enhancing transcription factor EB signaling[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11 (7): e024205.
- [11] Khan AI, Kapoor A, Chen J, et al. The antimalarial drug artesunate attenuates cardiac injury in a rodent model of myocardial infarction[J]. Shock, 2018, 49 (6): 675–681.
- [12] 徐杰丰, 叶森, 王茉莉, 等. 长时程猪室颤心脏骤停模型的建立与评价[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24 (10): 1135–1140.
- [13] Lei XY, Tan RZ, Jia J, et al. Artesunate relieves acute kidney injury through inhibiting macrophagic minkle-mediated necroptosis and inflammation to tubular epithelial cell[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25 (18): 8775–8788.
- [14] Thuijls G, van Wijck K, Grootjans J, et al. Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins[J]. Ann Surg, 2011, 253 (2): 303–308.
- [15] Chalkias A, Scheetz MH, Gulati A, et al. Periarrest intestinal bacterial translocation and resuscitation outcome[J]. J Crit Care, 2016, 31 (1): 217–220.
- [16] Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, et al. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients[J]. Resuscitation, 2013, 84 (1): 60–65.
- [17] Cakmaz R, Buyukasik O, Kahramansoy N, et al. A combination of plasma DAO and citrulline levels as a potential marker for acute mesenteric ischemia[J]. Libyan J Med, 2013, 8 (1): 20596.
- [18] Karabulut KU, Narci H, Gul M, et al. Diamine oxidase in diagnosis of acute mesenteric ischemia[J]. Am J Emerg Med, 2013, 31 (2): 309–312.
- [19] 孙俊波, 赵璐, 史素琴, 等. 青蒿素减轻 LPS 诱导的肠上皮细胞屏障功能损伤的实验研究[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32 (7): 1285–1290.
- [20] Schroeder DC, Maul AC, Mahabir E, et al. Evaluation of small intestinal damage in a rat model of 6 minutes cardiac arrest[J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18 (1): 61.

(收稿: 2022-11-01 在线: 2023-07-11)

责任编辑: 邱 禹