

DOI:10.13350/j.cjpb.251012

• 论著 •

基于 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路探讨姜黄素 对宫内感染所致新生大鼠肺损伤的影响

刘飞飞, 徐坤*

(中国医科大学附属盛京医院 第一产科病房, 辽宁沈阳 110000)

【摘要】 目的 探讨姜黄素(Cur)调节腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)/沉默信息调节因子(SIRT1)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅活化因子 1 α (PGC-1 α)通路对宫内感染所致新生大鼠肺损伤的影响。 **方法** 选取 40 只孕鼠建立宫内感染模型,随机分为模型(Model)组、Cur 低剂量(Cur-L)组、Cur 高剂量(Cur-H)组、Cur-H+AMPK 抑制剂(Dors)组,另取 10 只健康孕鼠为对照(Control)组。于大鼠分娩后,肺功能测量仪检测新生大鼠呼吸频率,并称重计算新生大鼠肺指数,酶联免疫吸附(ELISA)法检测新生大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 的表达,苏木素-伊红(HE)染色观察胎盘组织及新生大鼠肺组织病理损伤情况,TUNEL 染色检测新生大鼠肺细胞凋亡水平,Western blot 检测 p-AMPK、SIRT1、PGC-1 α 蛋白表达情况。 **结果** 与 Control 组相比,Model 组孕鼠胎盘组织轮廓模糊不清,其妊娠天数较短,且新生大鼠肺部组织结构破坏,呼吸频率、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平、细胞凋亡率均显著升高,肺指数及 p-AMPK、SIRT1、PGC-1 α 蛋白表达水平显著降低($P<0.05$);与 Model 组相比,Cur-L 组、Cur-H 组孕鼠胎盘组织结构恢复,妊娠时间延长,新生大鼠肺组织损伤减轻,呼吸频率、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平、细胞凋亡率显著降低,肺指数、p-AMPK、SIRT1、PGC-1 α 蛋白表达水平显著升高($P<0.05$);与 Cur-H 组相比,Cur-H+Dors 组孕鼠胎盘组织再度被破坏,妊娠时间缩短,新生大鼠肺部组织炎症损伤加重,呼吸频率、IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平、细胞凋亡率升高,肺指数及 p-AMPK、SIRT1、PGC-1 α 蛋白表达水平降低($P<0.05$)。 **结论** Cur 可能通过激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路抑制炎症反应与细胞凋亡,减轻宫内感染所致新生大鼠肺损伤。

【关键词】 姜黄素;AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路;宫内感染;肺损伤

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)10-1307-05

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Oct.;20(10):1307-1311,1321.]

Exploring the effect of curcumin on lung injury induced by intrauterine infection in neonatal rats based on the AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway

LIU Feifei, XU Kun (The First Maternity Ward, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110000, China)*

【Abstract】 Objective To discuss the effect of curcumin (Cur) on lung injury induced by intrauterine infection in neonatal rats by regulating adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK)/silent information regulator (SIRT1)/peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1 α (PGC-1 α) pathway. **Methods** Forty pregnant mice were selected to establish an intrauterine infection model and randomly classified into the Model group, Cur low-dose (Cur-L) group, Cur high-dose (Cur-H) group, Cur-H+AMPK inhibitor (Dors) group. Another 10 healthy pregnant mice were considered as the control group. After delivery, the pulmonary function meter was used to measure the respiratory rate of newborn rats, and the lung index of newborn rats was calculated after weighing them. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum IL-1 β , TNF- α , and IL-6 in neonatal rats. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological damage of placental tissue and neonatal rat lung tissue. TUNEL staining was used to measure the apoptosis in neonatal rat lung cells. Western blot was used to measure p-AMPK, SIRT1, and PGC-1 α proteins. **Results** Compared with the Control group, the Model group had blurred outlines of placental tissue in pregnant rats, shorter pregnancy days, and structural damage to lung tissue in neonatal rats. The respiratory rate, IL-1 β , TNF- α , IL-6, and cell apoptosis rate in neonatal rats were conspicuously increased, while the lung index, and the p-AMPK, SIRT1, and PGC-1 α proteins in neonatal rats were clearly decreased ($P<0.05$). Compared to the Model group, the Cur-L group and Cur-H group restored placental tissue structure in pregnant rats, extended gestation, and attenuated lung tissue injury in neonatal rats. The respiratory rate, IL-1 β , TNF- α , IL-6, and cell apoptosis

* **【通信作者】** 徐坤, E-mail: 1026630671@qq.com

【作者简介】 刘飞飞(1991-),女,辽宁朝阳人,本科,护师,从事产科病房相关工作。E-mail: liuffei53165@126.com

rate in neonatal rats were clearly decreased, while the lung index, and the p-AMPK, SIRT1, and PGC-1 α proteins in neonatal rats were conspicuously increased ($P < 0.05$). For the Cur-H group, the Cur-H + Dr group showed further destruction of placental tissue in pregnant rats, shortened pregnancy time, and aggravated inflammatory damage to lung tissue in neonatal rats. The respiratory rate, IL-1 β , TNF- α , IL-6, and cell apoptosis rate in neonatal rats were increased, while the lung index, and the p-AMPK, SIRT1, and PGC-1 α proteins in neonatal rats were decreased ($P < 0.05$).

Conclusion Cur may inhibit inflammatory response and cell apoptosis, and alleviate lung injury caused by intrauterine infection in neonatal rats by activating AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway.

【Keywords】 curcumin; AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway; intrauterine infection; lung injury

随着医学与技术的进步,早产儿的存活率明显提高,与此同时,早产儿支气管肺发育不良的发病率也随之增加^[1]。暴露于母体子宫内绒毛膜、羊膜炎是许多新生儿肺损伤的主要原因,分娩前,子宫内炎症影响肺部发育,娩出后,高氧暴露、容积伤、气压伤进一步加重新生儿肺损伤^[2]。因此,深入分析和治疗宫内感染所致新生儿肺损伤对于改善婴儿生活质量至关重要。腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)/沉默信息调节因子(SIRT1)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅活化因子1 α (PGC-1 α)通路是参与线粒体生物合成、能量代谢的级联信号,该通路被激活可抑制炎症、氧化应激和细胞凋亡^[3]。研究显示,红景天苷可通过激活 SIRT1/PGC-1 α 轴对 PM_{2.5} 诱导的小鼠肺损伤发挥治疗作用^[4]。姜黄素(Cur)是一种天然植物膳食多酚,具有抗炎、抗氧化、改善代谢的特性^[5]。在一项研究中发现,Cur 可通过调节 TLR/TRIF/NF- κ B 通路对冠状病毒引起的肺损伤具有修复作用^[6]。但关于 Cur 对宫内感染所致新生大鼠肺损伤的作用尚不清楚,因此,本研究探索 Cur 是否能够通过调控 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路对宫内感染所致新生大鼠肺损伤发挥作用,以为治疗宫内感染致新生大鼠肺损伤提供参考。

材料与方法

1 材料

1.1 实验动物 50 只雌性和 25 只雄性 SD 大鼠(SPF 级),体质量 200~240 g,8 周龄,购自江苏青龙山生物科技有限公司(SCXK(浙)2024-0001)。在动物房中饲养,温度 25 $\pm$ 1 $^{\circ}$ C,湿度为 60% $\pm$ 5%,12 h 明暗交替,自由进食。本研究已获得本院动物伦理委员会批准。

1.2 主要试剂 姜黄素(Cur)(纯度 $\geq$ 98%,XY-BZP-2261)购自上海恒雅生物科技有限公司;AMPK 抑制剂 Dorsomorphin(Dors, D139352)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;IL-1 β (E02I0010)、TNF- α (E02T0008)、IL-6(E02S0260)酶联免疫(ELISA)检测试剂盒购自上海蓝基生物科技有限公司;苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(MB9898-3)购自广州威佳科技有限公司;TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒(T6013S)购自上

海派森诺生物科技股份有限公司;一抗 p-AMPK(ab92701)、AMPK(ab271188)、SIRT1(ab32441)、PGC-1 α (ab313559)、 β -actin(ab8227)及羊抗兔 IgG 二抗(ab150080)均购自艾博抗(上海)贸易有限公司;小动物肺功能测量仪(eSpiraTM Forced Manoeuvres System)购自上海玉研科学仪器有限公司;酶标仪(Multiskan FC)购自赛默飞世尔科技;倒置荧光显微镜(LF500)购自广州市莱特光电技术有限公司;凝胶成像系统(1708270)购自上海艾研生物科技有限公司。

2 方法

2.1 宫内感染大鼠模型的构建及分组 将大鼠按雌雄 2:1 的比例合笼喂养过夜,次日对雌鼠阴道分泌物进行涂片检测,显微镜下可见大量精子则记为妊娠第 0 天。两周后开始造模,使用阴道扩张器暴露子宫颈,向两侧宫颈分别注射 0.2 mL 大肠埃希菌稀释液以诱导宫内感染^[7]。另选取未进行感染的 10 只妊娠大鼠作为对照(Control)组。

将成功宫内感染的孕鼠随机分为模型(Model)组、Cur 低剂量(Cur-L)组、Cur 高剂量(Cur-H)组、Cur-H+Dors 组,每组 10 只。Cur-L、Cur-H 组分别腹腔注射 100 mg/kg、200 mg/kg 的 Cur^[8],Cur-H+Dors 组腹腔注射 200 mg/kg Cur 同时尾静脉注射 5 mg/kg 的 AMPK 抑制剂 Dorsomorphin^[9]。每天 1 次药物注射,Control 组和 Model 组给予相同剂量生理盐水,直至分娩。分娩后,每组选取 10 只新生大鼠作为研究对象。

2.2 样本提取与保存 预冷的磷酸盐缓冲液(PBS)处理孕鼠分娩后的胎盘组织,经石蜡包埋后制成 5 μ m 的薄片。各组新生大鼠呼吸频率检测后,获取主动脉血,低速离心后分离上清液。断头法处死新生大鼠并迅速剥离肺组织,左肺经液氮处理后研磨用于提取蛋白,右肺经石蜡包埋后制成 5 μ m 的薄片。

2.3 新生大鼠呼吸频率测定 将分娩 7 d 后的新生大鼠利用 5%异氟醚吸入进行麻醉并切开气管,通过插管连接呼吸机和信号调理器,用肺功能测量仪检测呼吸频率。

2.4 新生大鼠肺指数测定 各组大鼠处死前进行称

重并记录体重,剥离肺组织后,用干净纱布轻柔拭干,称重并记录大鼠肺重。肺指数=(肺重/体重)×100%。

2.5 HE 染色法观察组织病理变化 将切成 5 μm 厚的孕鼠胎盘组织和新生大鼠肺组织石蜡切片,经二甲苯充分脱蜡,多级酒精脱水处理并流水冲洗后,使用苏木精和伊红染液进行组织病理学染色,显微镜观察孕鼠胎盘组织与新生大鼠肺组织病理变化。

2.6 ELISA 测定血清 IL-1β、TNF-α 和 IL-6 含量 使用 2.2 采集的各组新生大鼠动脉血清,严格按照 ELISA 检测试剂盒说明书,检测 IL-1β、TNF-α、IL-6 水平。

2.7 TUNEL 染色法检测新生大鼠肺组织细胞凋亡 将 2.2 中剩余肺组织石蜡切片,脱蜡水洗后,使用蛋白酶 K 通透(37℃,20 min),随后按照 TUNEL 检测试剂盒说明书操作,制备 TUNEL 反应混合液并对组织切片进行染色,30 min 后经 PBS 冲洗,置于 DAPI 染液中复染,封片后在荧光显微镜下观察细胞总数及凋亡细胞数,蓝色指示细胞总数,绿色指示凋亡细胞。细胞凋亡指数=阳性细胞数/细胞总数×100%。

2.8 Western blot 检测新生大鼠肺组织 p-AMPK、AMPK、SIRT1、PGC-1α 蛋白相对表达 将 2.2 中左肺组织样本在预冷的匀浆器中充分匀浆,直至组织完全破碎,离心分离上清即为蛋白样本。蛋白热变性后经 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,湿转法将蛋白转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,5%脱脂乳封闭 1 h。p-AMPK、AMPK、SIRT1、PGC-1α、β-actin 一抗在 4℃孵育过夜,充分洗膜后,二抗在室温孵育 2 h,洗膜后加入 ECL 发光试剂显影。凝胶成像仪观测和记录蛋白表达水平,Image J 软件分析蛋白条带灰度值,以 β-actin 作为内参蛋白,分析 p-AMPK、AMPK、SIRT1、PGC-1α 蛋白相对表达水平。

3 统计分析

以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示本研究中符合正态分布的数据,使用 Graphpad Prism 7.0 软件进行分析。多组间数据比较采用单因素方差,多组间进一步两两比较采用 Tukey's 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 Cur 对宫内感染孕鼠胎盘组织病理变化的影响

与 Control 组孕鼠相比,Model 组孕鼠胎盘组织轮廓模糊不清,绒毛膜、羊膜被大量炎性细胞浸润;与 Model 组相比,Cur-L 组孕鼠胎盘组织轮廓略微清楚,绒毛膜、羊膜可见炎性细胞浸润;与 Cur-L 组相比,Cur-H 组胎盘轮廓基本清晰,绒毛膜、羊膜仅见少量炎

性细胞浸润;与 Cur-H 组相比,Cur-H+Dors 组胎盘轮廓再度模糊,组织炎性浸润加重。见图 1。

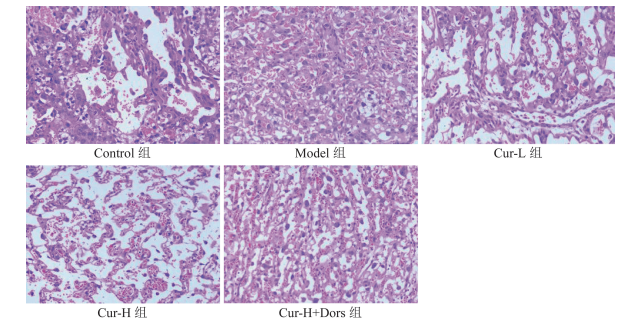


图 1 各组大鼠胎盘组织形态(HE,200×)
Fig. 1 Morphology of placental tissue in each group of rats

2 Cur 对宫内感染新生大鼠呼吸频率、肺指数测定

Control 组、Model 组、Cur-L 组、Cur-H 组、Cur-H+Dors 组呼吸频率分别为(100.37±10.54)次/min、(124.37±12.71)次/min、(112.54±13.21)次/min、(101.36±11.07)次/min、(114.68±12.37)次/min,各组肺指数分别为(0.98±0.10)%、(0.69±0.07)%、(0.80±0.09)%、(0.96±0.12)%、(0.74±0.08)%。与 Control 组新生大鼠相比,Model 组新生大鼠呼吸频率加快、肺指数降低($P < 0.05$);与 Model 组相比,Cur-L 组呼吸频率减慢、肺指数升高($P < 0.05$);与 Cur-L 组相比,Cur-H 组呼吸频率减慢、肺指数升高($P < 0.05$);与 Cur-H 组比,Cur-H+Dors 组呼吸频率加快、肺指数降低($P < 0.05$)。

3 Cur 对宫内感染新生大鼠 IL-1β、TNF-α、IL-6 水平的影响

与 Control 组新生大鼠相比,Model 组新生大鼠血清 IL-1β、TNF-α、IL-6 水平升高($P < 0.05$);与 Model 组相比,Cur-L 组 IL-1β、TNF-α、IL-6 水平降低($P < 0.05$);与 Cur-L 组相比,Cur-H 组 IL-1β、TNF-α、IL-6 水平降低($P < 0.05$);与 Cur-H 组比,Cur-H+Dors 组 IL-1β、TNF-α、IL-6 水平升高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组新生大鼠血清 IL-1β、TNF-α、IL-6 水平比较
($\bar{x} \pm s$, n=10, ng/L)

Table 1 Comparison of serum levels of IL-1 β, TNF - α, and IL-6 among different groups of neonatal rats			
分组	IL-1β	TNF-α	IL-6
Control 组	55.52±5.72	32.35±4.11	34.67±4.52
Model 组	98.17±10.23 ^a	56.25±5.98 ^a	60.37±6.74 ^a
Cur-L 组	79.63±8.98 ^b	42.36±4.55 ^b	48.39±5.64 ^b
Cur-H 组	62.54±7.68 ^{bc}	29.98±3.36 ^{bc}	31.23±3.57 ^{bc}
Cur-H+Dors 组	78.38±9.21 ^d	39.61±5.12 ^d	42.56±4.67 ^d

4 Cur 对宫内感染新生大鼠肺组织病理变化的影响

与 Control 组新生大鼠相比,Model 组新生大鼠肺部组织结构被破坏,肺泡增大、肺泡隔变厚,有大量

炎性浸润;与 Model 组相比, Cur-L 组肺部组织结构仍有病变,可见少量大肺泡和厚肺泡隔,组织间炎性浸润减少;与 Cur-L 组相比, Cur-H 组肺部结构相对完整,肺泡与肺泡隔形态基本正常,组织间无明显炎性浸润;与 Cur-H 组比, Cur-H+Dors 组肺部结构被破坏,肺泡增大、肺泡隔变厚,可见明显炎性浸润。见图 2。

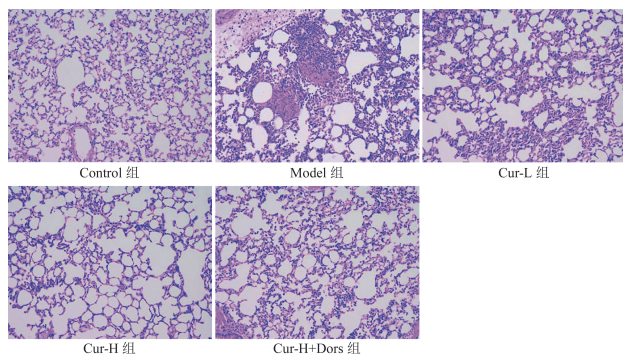


图 2 各组新生大鼠肺组织形态(HE, 200×)

Fig. 2 Morphology of lung tissue in each group of neonatal rats

5 Cur 对宫内感染新生大鼠肺组织细胞凋亡水平的影响

Control 组、Model 组、Cur-L 组、Cur-H 组、Cur-H+Dors 组肺组织细胞凋亡率分别为(5.35±0.58)%、(30.56±3.79)%、(19.78±2.57)%、(10.67±1.31)%、(17.88±2.67)%。与 Control 组新生大鼠相比, Model 组新生大鼠肺组织细胞凋亡率升高($P<0.05$);与 Model 组相比, Cur-L 组肺组织细胞凋亡率降低($P<0.05$);与 Cur-L 组相比, Cur-H 组肺组织细胞凋亡率降低($P<0.05$);与 Cur-H 组比, Cur-H+Dors 组肺组织细胞凋亡率再度升高($P<0.05$)。见图 3。

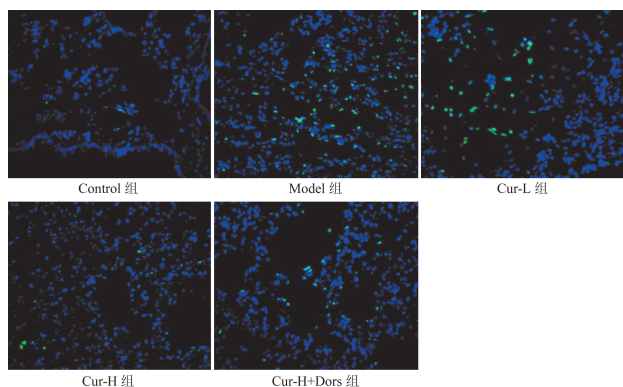


图 3 各组新生大鼠肺组织凋亡状态(TUNEL, 200×)

Fig. 3 Apoptosis status of lung tissue in neonatal rats in each group

6 Cur 对宫内感染新生大鼠肺组织 p-AMPK、AMPK、SIRT1、PGC-1α 蛋白表达的影响

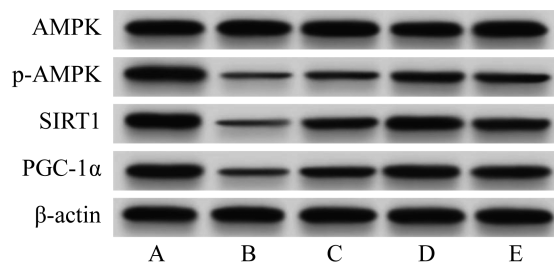
与 Control 组新生大鼠相比, Model 组新生大鼠肺组织 p-AMPK、SIRT1、PGC-1α 蛋白表达降低($P<$

0.05);与 Model 组相比, Cur-L 组肺组织 p-AMPK、SIRT1、PGC-1α 蛋白表达升高($P<0.05$);与 Cur-L 组相比, Cur-H 组肺组织 p-AMPK、SIRT1、PGC-1α 蛋白表达升高($P<0.05$);与 Cur-H 组比, Cur-H+Dors 组肺组织 p-AMPK、SIRT1、PGC-1α 蛋白表达降低($P<0.05$)。见图 4, 表 2。

表 2 各组新生大鼠肺组织 p-AMPK、SIRT1、PGC-1α 蛋白相对表达水平比较

Table 2 Comparison of relative expression levels of p-AMPK, SIRT1, and PGC-1α proteins in lung tissues of neonatal rats in each group

分组	p-AMPK/AMPK	SIRT1/β-actin	PGC-1α/β-actin
Control 组	0.97±0.13	0.97±0.17	0.98±0.20
Model 组	0.27±0.04	0.28±0.05	0.31±0.05
Cur-L 组	0.39±0.05	0.59±0.06	0.55±0.06
Cur-H 组	0.57±0.06	0.88±0.09	0.86±0.11
Cur-H+Dors 组	0.47±0.05	0.65±0.08	0.71±0.09



A Control 组 B Model 组 C Cur-L 组 D Cur-H 组 E Cur-H+Dors 组

图 4 各组新生大鼠肺组织中 p-AMPK、AMPK、SIRT1、PGC-1α 蛋白表达条带

Fig. 4 Expression bands of p-AMPK, AMPK, SIRT1, and PGC-1α proteins in lung tissues of neonatal rats in each group

讨论

宫内感染(绒毛膜、羊膜炎)会导致新生儿早产,并在一定程度上引起神经损伤、慢性肺病及胸腺退化等多器官损伤,其中肺损伤尤为常见^[10]。绒毛膜、羊膜炎强烈炎性浸润会随着脐带,绒毛膜血管感染胎儿,损伤胎儿身体,这些损伤可能持续到成年^[11]。早产新生儿的支气管肺损伤是常见的婴幼儿肺部慢性病,主要是由于宫内感染后,胎儿肺液与羊水混合,导致潜在的肺暴露而感染炎症^[12-13]。绒毛膜、羊膜炎引起的新生儿肺炎可能通过干扰参与肺部发育的多种信号通路而加重肺损伤^[14]。目前针对宫内感染多依赖抗生素、孕酮产前皮质类固醇,然而其疗效不佳,且多具有副作用^[15]。因此,针对宫内感染药物的探索至关重要。本研究制备宫内感染孕鼠模型,以探究宫内感染所致的新生大鼠肺损伤的潜在疗法。结果显示,造模孕鼠胎盘组织结构被破坏,轮廓模糊,绒毛膜、羊膜浸润大量炎性细胞,妊娠天数缩短,新生大鼠肺组织炎性损伤加重,呼吸频率、肺指数及细胞凋亡率均升高,指示宫内感染成功诱导新生大鼠出现肺损伤,可为后续

研究所用。

Cur 提取于姜科植物姜黄的根茎,姜黄作为中国传统中药,在治疗疼痛、炎症和其他疾病上颇具疗效,而 Cur 作为姜黄的活性成分在抗炎、抗氧化、抗肿瘤等方面发挥功效,其中抗炎作用最为显著^[16]。大量的临床前和临床研究已证实 Cur 通过调节炎症信号通路和抑制炎症介质的产生对炎症性疾病发挥抗炎作用,其中包括炎症性肠病、关节炎、新冠肺炎等^[17-18]。研究表明,Cur 通过促进 AMPK/PINK1/Parkin 介导的线粒体吞噬作用对骨关节炎发挥软骨保护作用^[19];Cur 通过与 TLR-4 受体的相互作用以及改善神经炎症和风湿性疾病^[20];此外,Cur 还可影响多种细胞调节因子参与炎症反应,如 TXNIP、NLRP3、MAPK、AMPK 等。在本研究中,Cur 的干预使宫内感染孕鼠胎盘组织恢复,妊娠时间恢复,新生大鼠呼吸频率降低,肺损伤减轻,同时,降低炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平及肺组织细胞凋亡率,提升了肺指数。以上结果均说明 Cur 对宫内感染诱导的新生大鼠肺损伤具有缓解作用,可能是其潜在的治疗药物。

AMPK 是一种高度保守的蛋白激酶,调节细胞内一系列信号级联,激活磷酸化后参与多种能量代谢,对维持细胞稳态具有重要意义^[21]。SIRT1 是一种 III 类组蛋白脱乙酰酶,在各种组织,如肝脏、肌肉、肺脏中广泛表达,与基因调节、维持细胞功能相关^[22]。转录共激活因子 PGC-1 α 调控线粒体能量代谢,受到上游分子 AMPK、SIRT1 的调节,间接促进转录,调节线粒体功能^[23]。研究显示,栀子苷激活 AMPK/SIRT1/NF- κ B 通路治疗急性呼吸窘迫综合征大鼠肺损伤^[24];右美托咪定通过激活 AMPK/SIRT1 通路促进调节性 T 细胞分化,抑制炎症反应发生,减轻急性肺损伤^[25]。本研究结果显示,宫内感染模型组所产新生大鼠肺组织 p-AMPK、SIRT1、PGC-1 α 蛋白相对表达量降低,Cur 的干预使新生大鼠肺组织 p-AMPK、SIRT1、PGC-1 α 蛋白相对表达量升高。此外,AMPK 抑制剂 Dorsomorphin 的加入进一步加剧宫内感染所产新生大鼠的肺损伤,即 Cur 对新生鼠肺组织损伤、炎症反应的缓解作用被抑制。提示 Cur 可能是通过激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路,抑制炎症反应,改善宫内感染所致新生大鼠肺损伤。

综上所述,Cur 可能是通过激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路促使宫内感染所致的新生大鼠肺损伤减轻。该研究为开发新的治疗宫内感染所致新生儿肺损伤的药物提供基础。然而,本研究并未探明 Cur 激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路的分子机制,后续将据此进行探究。

【参考文献】

- [1] Htun ZT, Schulz EV, Desai RK, et al. Postnatal steroid management in preterm infants with evolving bronchopulmonary dysplasia [J]. J Perinatol, 2021, 41 (8): 1783-1796.
- [2] Omar SA, Abdul-Hafez A, Ibrahim S, et al. Stem-cell therapy for bronchopulmonary dysplasia (BPD) in newborns [J]. Cells, 2022, 11(8): 1275-1278.
- [3] Zhang YJ, Wu Q. Sulforaphane protects intestinal epithelial cells against lipopolysaccharide-induced injury by activating the AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway [J]. Bioengineered, 2021, 12 (1): 4349-4360.
- [4] Li XH, Liu YM, Shan H, et al. Salidroside ameliorates lung injury induced by PM2. 5 by regulating SIRT1-PGC-1 α in mice [J]. Biomed Environ Sci, 2024, 37(4): 367-376.
- [5] Sadeghi M, Dehnavi S, Asadirad A, et al. Curcumin and chemokines: mechanism of action and therapeutic potential in inflammatory diseases [J]. Inflammopharmacology, 2023, 31 (3): 1069-1093.
- [6] Gholami M, Adibipour F, Valipour SM, et al. Potential regulation of NF- κ B by curcumin in coronavirus-induced cytokine storm and lung injury [J]. Int J Prev Med, 2022, 13(1): 156.
- [7] 王云, 赵亚丽, 郎明瑶, 等. 连翘酯苷 A 通过 TLR4/NF- κ B p65/NLRP3 轴对宫内感染所致新生大鼠肺损伤及免疫功能的影响研究 [J]. 重庆医学, 2022(17): 51-52.
- [8] 陈凯, 孟兆菲, 闵静婷, 等. 姜黄素通过抑制 TXNIP/TRX-1/GPX4 通路介导的铁死亡减轻脓毒症小鼠肺损伤 [J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(9): 1805-1813.
- [9] 王雪莲, 谭华发. 高良姜素调节 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路对高氧致早产大鼠肺损伤的影响 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2024, 32(3): 447-452.
- [10] Liu WL, Zhou Y, Zhang C, et al. Relationship between chorioamnionitis or funisitis and lung injury among preterm infants: meta-analysis involved 16 observational studies with 68 397 participants [J]. BMC Pediatr, 2024, 24(1): 157.
- [11] Sullivan G, Galdi P, Borbye-Lorenzen N, et al. Preterm birth is associated with immune dysregulation which persists in infants exposed to histologic chorioamnionitis [J]. Front Immunol, 2021, 12(25): 72-77.
- [12] Sabic D, Koenig JM. A perfect storm: fetal inflammation and the developing immune system [J]. Pediatr Res, 2020, 87(2): 319-326.
- [13] McCartney SA, Kapur R, Liggitt HD, et al. Amniotic fluid interleukin 6 and interleukin 8 are superior predictors of fetal lung injury compared with maternal or fetal plasma cytokines or placental histopathology in a nonhuman primate model [J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 225(1): 11-16.
- [14] Ding R, Chen Q, Zhang QW, et al. Association of different stages of histological chorioamnionitis with respiratory distress syndrome in preterm infants with a gestational age of < 32 weeks [J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2021, 23(3): 248-253.
- [15] Jain VG, Willis KA, Jobe A, Ambalavanan N. Chorioamnionitis and neonatal outcomes [J]. Pediatr Res, 2022, 91(2): 289-296.
- [16] Auriti C, De Rose DU, Santisi A, et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 67(10): 166-198.
- [17] Peng Y, Ao M, Dong B, et al. Anti-inflammatory effects of curcumin in the inflammatory diseases: Status, limitations and countermeasures [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15(1): 4503-4525.

(下转 1321 页)

伤^[19]。尿潴留导致膀胱残余尿量增加,为细菌提供理想繁殖环境,同时膀胱内压升高可引发输尿管反流,增加肾盂肾炎风险。术后应通过超声监测残余尿量,对>100 mL者及时干预(如间断导尿或药物促进膀胱收缩)^[20]。

综上所述,本研究系统揭示了宫颈癌术后CAUTI的病原菌谱以革兰阴性菌为主,且存在显著耐药特征,同时明确了6个独立危险因素。临床应采取分层防控策略:①对老年、术前阴道微生态异常及需同步放化疗的高危患者,加强围手术期感染预防;②严格遵循导尿管留置指征,尽量缩短留置时间,定期评估生物被膜形成风险;③建立标准化病原学诊断流程,根据药敏结果精准选用抗生素,避免经验性用药导致的耐药升级;④推动多学科协作,优化术后膀胱功能管理,减少尿潴留发生。通过上述综合措施,有望降低宫颈癌术后CAUTI发生率,改善患者预后并减轻医疗负担。

【参考文献】

- [1] 高可,马莉,陈艳霞,等. 宫颈癌术后导尿管相关尿路感染病原菌及其影响因素分析[J]. 中国病原生物学杂志,2023,18(9):1074-1078.
- [2] Haskins IN, Ilie RN, Krpata DM, et al. Association of thoracic epidural pain management with urinary retention after complex abdominal wall reconstruction[J]. Am Surg,2018,84(11):1808-1813.
- [3] Flores Mireles A, Hreha TN, Hunstad DA. Pathophysiology, treatment, and prevention of catheter-associated urinary tract infection[J]. Top Spinal Cord Inj Rehabil,2019,25(3):228-240.
- [4] 于游游,李秋梅,闫婷,等. 宫颈癌患者术后尿路感染的病原体种类及免疫反应变化分析[J]. 中国病原生物学杂志,2022,17(3):333-336.
- [5] Anggi A, Wijaya DW, Ramayani OR. Risk factors for catheter-associated urinary tract infection and uropathogen bacterial profile in the intensive care unit in hospitals in Medan, Indonesia[J]. Open Access Maced J Med Sci,2019,7(20):3488-3492.
- [6] Khulpateea BR, Paulson A, Carlson M, et al. Stage IVA cervical cancer: outcomes of disease related complications and treatment [J]. Int J Gynecol Cancer,2021,31(4):518-523.
- [7] Bush LM, Kaye D. Catheter-associated urinary tract infection

IDSA guidelines: why the levofloxacin[J]. Clin Infect Dis,2010,51(4):479-480.

- [8] Christensen GD, Simpson WA, Young LJ, et al. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices[J]. J Clin Microbiol,1985,22(6):996-1006.
- [9] Fu Z, Liska D, Talan D, et al. Cranberry reduces the risk of urinary tract infection recurrence in otherwise healthy women: A systematic review and meta-analysis[J]. J Nutr,2017,147(12):2282-2288.
- [10] 代小燕,靖芳,王罡,等. 宫颈癌术后患者尿路感染病原菌与易感因素[J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(23):3640-3643.
- [11] 何科,袁林静,牛刚,等. 宫颈癌根治术后尿路感染危险因素及病原学[J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(10):1555-1558.
- [12] Saei Ghare Naz M, Kariman N, Ebadi A, et al. Educational interventions for cervical cancer screening behavior of women: a systematic review[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2018,19(4):875-884.
- [13] 李静,王宪娟,何昆. 行血液透析糖尿病肾病患者合并感染临床特点及肺炎克雷菌的耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志,2025,20(1):77-80,85.
- [14] 郭燕,胡付品,朱德妹,等. 2023年CHINET中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2024,24(6):627-637.
- [15] Mengatto M F, Castro BGR, Nobrega L, et al. Early removal of indwelling urinary catheter after radical surgery for early-stage cervical cancer-a cohort study[J]. J Surg Oncol,2020,122(7):1498-1505.
- [16] Ch'ng JH, Chong KKL, Lam LN, et al. Biofilm-associated infection by Enterococci[J]. Nat Rev Microbiol,2019,17(2):82-94.
- [17] Chotinantakul K, Chansiw N, Okada S. Biofilm formation and transfer of a streptomycin resistance gene in Enterococci from fermented pork[J]. J Glob Antimicrob Resist,2020,22(4):434-440.
- [18] Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, et al. Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections: A randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med,2018,178(11):15009-1515.
- [19] Shin JH, Gwak CH, Park MU, et al. Effects of different types of hysterectomies on postoperative urodynamics and lower urinary tract symptoms[J]. Investig Clin Urol,2022,63(2):207-213.
- [20] Zhou J, Zhang R, Tang XH, et al. Urinary retention between nerve-sparing radical hysterectomy and radical hysterectomy for cervical cancer: a meta-analysis[J]. Medicine,2023,102(9):329-335.

【收稿日期】 2025-04-28 【修回日期】 2025-07-20

(上接 1311 页)

- [18] Liu Z, Ying Y. The Inhibitory effect of curcumin on virus-induced cytokine storm and its potential use in the associated severe pneumonia[J]. Front Cell Dev Biol,2020,12(8):479-480.
- [19] Suresh MV, Francis S, Aktay S, et al. Therapeutic potential of curcumin in ARDS and COVID-19 [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol,2023,50(4):267-276.
- [20] Jin Z, Chang B, Wei Y, et al. Curcumin exerts chondroprotective effects against osteoarthritis by promoting AMPK/PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. Biomed Pharmacother,2022,10(2):151-153.
- [21] Panaro MA, Corrado A, Benameur T, et al. The emerging role of curcumin in the modulation of TLR-4 signaling pathway: focus on neuroprotective and anti-rheumatic properties[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(7):2299-2301.
- [22] Smiles WJ, Ovens AJ, Oakhill JS, et al. The metabolic sensor AMPK: Twelve enzymes in one[J]. Mol Metab,2024 15(3):101-103.
- [23] Wang G, Zhang H, Zhou Z, et al. AQP3-mediated activation of the AMPK/SIRT1 signaling pathway curtails gallstone formation in mice by inhibiting inflammatory injury of gallbladder mucosal epithelial cells[J]. Mol Med,2023,29(1):116-118.
- [24] Abu Shelbayeh O, Arroum T, Morris S, et al. PGC-1 α is a master regulator of mitochondrial lifecycle and ros stress response[J]. Antioxidants (Basel),2023,12(5):1075-1077.
- [25] 孙立燕,张海燕,刘泽茹,等. 栀子苷调节 AMPK/SIRT1/NF- κ B 信号通路对急性呼吸窘迫综合征大鼠肺损伤的影响[J]. 中国免疫学杂志,2024,40(6):1142-1146.

【收稿日期】 2025-04-03 【修回日期】 2025-06-28