



# 过表达 SIRT1 对冠脉粥样硬化的治疗作用及其机理

胡伟 李波涛 邓安平 (解放军总医院第一医学中心心内科 北京 100853)

**摘要:**目的 探究 SIRT1 过表达对冠脉粥样硬化的治疗效果及其可能的作用机制。方法 50 只 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠随机分为模型组和 SIRT1-OE 组, 20 只野生型小鼠作为对照组。模型组和 SIRT1-OE 组小鼠每天给予高脂饲料喂养, 对照组小鼠则给予常规饲料喂养。4 周后对照组和模型组小鼠每天尾静脉注射 GFP-NC 慢病毒, SIRT1-OE 组小鼠则注射 GFP-SIRT1 慢病毒, 持续 4 周。采用全自动生化分析仪检测小鼠 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 血清水平; 采用试剂盒检测小鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、IL-4、MDA、ROS 和 SOD 血清水平; 采用 western blot 检测 GFP-NC 和 GFP-SIRT1 细胞中 NF- $\kappa$ B、eNOS 的蛋白表达水平。结果 与对照组比较, 模型组小鼠 TC、TG 和 LDL-C 血清水平显著升高, SIRT1-OE 组小鼠 TC、TG 和 LDL-C 血清水平较模型组明显下调, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); ELISA 结果显示, 与对照组比较, 模型组小鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  和 IL-4 血清含量显著增加, SIRT1-OE 组小鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  和 IL-4 血清含量较模型组显著下降, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与对照组比较, 模型组小鼠 ROS 和 MDA 的血清水平显著增加, SOD 的血清含量显著下降; 与模型组比较, SIRT1-OE 组小鼠 ROS 和 MDA 的血清水平显著下降, SOD 的血清水平明显回升, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); Western blot 结果显示, 与 GFP-NC 组细胞比较, GFP-SIRT1 组细胞 SIRT1 和 eNOS 蛋白表达明显上升, acetylated-NF- $\kappa$ B 蛋白表达显著下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 SIRT1 可能通过增强 eNOS 的活性和下调 NF- $\kappa$ B 的乙酰化水平, 改善冠脉粥样硬化小鼠的炎症反应和氧化应激水平。

**关键词:** 过表达 SIRT1; 冠脉粥样硬化

**中图分类号:** R54 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2021) 03-001-04

## Therapeutic effect of overexpression of SIRT1 on coronary atherosclerosis and its possible mechanism

**Abstract:** Objective To investigate the therapeutic effect of SIRT1 overexpression on coronary atherosclerosis and its possible mechanism. Methods 50 ApoE<sup>-/-</sup> mice were randomly divided into model group and SIRT1-OE group, and 20 wild-type mice were used as control group. The model group and SIRT1-OE group were fed with high-fat diet daily, while the control group were fed with conventional diet. After 4 weeks, The control group and model group were injected with GFP-NC lentivirus every day, and the SIRT1-OE group were injected with the same volume of GFP-SIRT1 lentivirus for 4 weeks. The serum levels of TC, TG, LDL-C and HDL-C in mice were detected by automatic biochemical analyzer, and the serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-4, MDA, ROS and SOD in mice were analyzed. Western blot was used to analyze the protein expression of NF- $\kappa$ B and eNOS in GFP-NC and GFP-SIRT1 cells. Results Compared with the control group, the serum levels of TC, TG and LDL-C in the model group were significantly increased. The serum levels of TC, TG and LDL-C in the SIRT1-OE group were significantly lower than those in the model group ( $P < 0.05$ ). ELISA results showed that compared with the control group, the serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  and IL-4 in the model group were significantly increased, while the serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-4 in the SIRT1-OE group were significantly lower than the model group ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, the serum levels of ROS and MDA in the model group were significantly increased, while the serum levels of SOD were significantly decreased. The serum levels of ROS and MDA in the SIRT1-OE group were significantly decreased compared with the model group, whereas the serum levels of SOD were significantly decreased. Western blot showed that compared with GFP-NC group, the protein expression of SIRT1 and eNOS in GFP-SIRT1 group increased significantly, while the expression of acetylated-NF- $\kappa$ B decreased significantly ( $P < 0.05$ ). Conclusion SIRT1 may improve the inflammatory response and oxidative stress in mice with coronary atherosclerosis by increasing the activity of eNOS and down-regulating the acetylation of NF- $\kappa$ B.

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (Coronary sclerotic heart disease, CAD) 简称冠心病, 是一种因冠状动脉粥样硬化性狭窄或阻塞而引起的一系列心脏缺氧、缺血性慢性心血管疾病, 包括心肌梗死、心绞痛、心力衰竭等, 已成为全球范围内致死率最高的疾病<sup>[1]</sup>。CAD 的发病机制仍未完全阐明, 主要包括脂肪浸润学说、炎症反应学说、内皮损伤学说等<sup>[2,3]</sup>。沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1 (Silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1) 作为一种高度保守的组蛋白去乙酰化酶, 可通过调控下游靶蛋白的活性维持细胞内环境的稳态, 并广泛参与增殖、分化、衰老、炎症、

氧化损伤、凋亡等生理病理过程<sup>[4,5]</sup>。已有研究显示 SIRT1 与多种肿瘤、脑血管疾病、肥胖相关代谢性疾病的发展密切相关<sup>[6]</sup>。本研究旨在探究 SIRT1 过表达对冠脉粥样硬化的影响及其可能的作用机制。

### 1 材料和方法

#### 1.1 实验动物

50 只 7 周龄、SPF 级载脂蛋白 E 基因敲除 (ApoE<sup>-/-</sup>) 雄性 C57BL/6J 小鼠和 20 只相同遗传背景同龄野生型 C57BL/6J 小鼠, 体重 19 ~ 21g, 均购自北京维通利华实验动物有限公司 (许可证号: SCXK (京) 2017-0002)。所有小鼠在室温 24℃ ~ 26℃, 湿度 55% ~ 65% 的 SPF 级动物房中适应性喂养一周, 期间自由活动与饮食。

#### 1.2 SIRT1 慢病毒包装

HEK293T 细胞培养至指数生长期, pLenti-GFP-NC 和

作者简介: 胡伟, 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 冠状动脉粥样硬化性心脏病。



pLenti-GFP-SIRT1 慢病毒表达质粒 (山东维真生物科技有限公司构建) 分别与辅助质粒 pMD2.0G 和 psPAX2 共转染 HEK293T 细胞, 6h 后换液, 48h 后收集第 1 次收集细胞培养上清并换液, 此后每隔 24h 收集 1 次, 共收集 3 次。将 3 次所得病毒上清液混合, 3000g 离心 10min 以去除细胞碎片。上清液经醋酸纤维素酶 (0.45 μm) 过滤, 收集滤液。4℃ 20000g 离心 2h, 弃上清, 沉淀用预冷的新鲜培养基重悬至完全溶解, 并测定病毒滴度。

### 1.3 动物分组处理

50 只 ApoE<sup>-/-</sup>C57BL/6J 小鼠采用随机数字表法分为两组, 命名为模型组和 SIRT1-OE 组。20 只野生型 C57BL/6J 小鼠命名为对照组。模型组和 SIRT1-OE 组小鼠每天给予高脂饲料 (含基础饲料 52.2%, 蔗糖 20%, 猪油 15%, 酪蛋白 10%, 胆固醇 1.2%, 碳酸氢钙 0.6%, 中国人民解放军总医院医学实验动物中心) 喂养, 对照组小鼠则给予常规饲料喂养, 持续 4 周, 期间自由活动 and 饮食。对照组和模型组小鼠通过尾静脉注射 pLenti-GFP-NC 病毒液 (1×10<sup>9</sup>TU/L), SIRT1-OE 组小鼠则注射同体积的 pLenti-GFP-SIRT1 病毒液 (1×10<sup>9</sup>TU/L), 继续饲养 4 周, 期间定期监测各组小鼠体重变化及饮食情况。

### 1.4 小鼠血脂水平检测

末次病毒注射 12h 后, 小鼠眼眶取血 1ml, 肝素抗凝, 室温静置 2h, 4000g 离心 15min, 取上层血清于新的离心管中, -80℃ 冰箱保存。采用 TBA-120FR 全自动生化分析仪 (日本 TOSHIBA 公司) 检测小鼠总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 和高密度脂蛋白 (HDL-C) 血清水平。

### 1.5 小鼠炎症因子水平检测

采用小鼠肿瘤坏死因子 (TNF-α) ELISA 试剂盒、白介素-6 (IL-6) ELISA 试剂盒、白介素-1β (IL-1β) ELISA 试剂盒、白介素-4 (IL-4) ELISA 试剂盒 (均购自碧云天生物技

术公司) 检测小鼠 TNF-α、IL-6、IL-1β 和 IL-4 血清水平, 具体操作参照试剂盒说明书进行。以标准品浓度为横坐标, 以酶标仪 450nm 波长测定的标准品 OD 值为纵坐标, 绘制标准曲线, 依据样品测定的 OD 值计算样品相关指标浓度。

### 1.6 小鼠氧化应激水平检测

采用丙二醛 (MDA) ELISA 检测试剂盒 (上海钰博生物科技有限公司)、活性氧 (ROS) 检测试剂盒和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性检测试剂盒 (北京索莱宝科技有限公司)、检测小鼠 MDA、ROS 和 SOD 血清水平。具体操作参照试剂盒说明书进行。

### 1.7 Western blot 检测 NF-κB、eNOS 水平

pLenti-GFP-NC 和 pLenti-GFP-SIRT1 细胞培养至指数生长期, 胰酶消化并计数, 分别收集细胞 5×10<sup>6</sup> 个。1000g 离心 3min, 弃上清, 加入 200μl 1×SDS Loading buffer, 沸水浴煮沸 10min。SDS-PAGE 电泳, 转膜, 5%BSA 室温封闭 1h。分别加入 1:5000 稀释的 eNOS 鼠单克隆抗体、1:5000 稀释的 NF-κB 兔单克隆抗体、1:1000 稀释的 acetylated-NF-κB 兔多克隆抗体 (均购自英国 Abcam 公司), 4℃ 孵育过夜。PBST 洗涤 3 次, 每次 8min。加入 1:5000 稀释的羊抗鼠 / 兔二抗, PBST 洗涤 3 次, 每次 8min。ECL 化学发光显影。以 GAPDH 为内参。

### 1.8 统计学方法

采用 SPSS23.0 软件对数据进行统计分析, 计量资料采用平均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用多因素方差分析, 组间多重比较采用 LSD-t 法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 小鼠血脂水平比较

统计数据显示, 模型组小鼠 TC、TG 和 LDL-C 血清水平较对照组显著升高, HDL-C 血清水平无明显变化; 与模型组比较, SIRT1-OE 组小鼠 TC、TG 和 LDL-C 血清水平明显下调, HDL-C 血清水平无显著变化, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 1。

表 1: 各组小鼠血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

Table 1. Comparison of TC, TG, LDL-C and HDL-C in each group ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	2.51 ± 0.20	0.70 ± 0.06	1.17 ± 0.08	1.66 ± 0.12
模型组	10.16 ± 0.86 <sup>a</sup>	1.52 ± 0.12 <sup>a</sup>	9.69 ± 0.77 <sup>a</sup>	1.49 ± 0.13
SIRT1-OE 组	6.02 ± 0.51 <sup>ab</sup>	1.03 ± 0.08 <sup>ab</sup>	5.95 ± 0.62 <sup>ab</sup>	1.73 ± 0.13

注: 与对照组比较, <sup>a</sup>P < 0.05; 与模型组比较, <sup>b</sup>P < 0.05

### 2.2 小鼠炎症因子水平比较

ELISA 结果显示, 与对照组比较, 模型组小鼠 TNF-α、IL-6、IL-1β 和 IL-4 血清含量均显著增加; 经干预治疗后,

SIRT1-OE 组小鼠 TNF-α、IL-6、IL-1β 和 IL-4 血清含量较模型组显著下降, 差异均有统计学意义 (P < 0.05)。见表 2。

表 2: 各组小鼠炎症因子血清含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

Table 2. Comparison of serum levels of inflammatory factors in each group ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

组别	IL-6	TNF-α	IL-1β	IL-4
对照组	69.17 ± 6.56	89.88 ± 7.74	52.44 ± 4.73	37.61 ± 4.05
模型组	141.9 ± 12.26 <sup>a</sup>	280.96 ± 30.02 <sup>a</sup>	168.33 ± 14.24 <sup>a</sup>	122.17 ± 9.88 <sup>a</sup>
SIRT1-OE 组	100.34 ± 11.11 <sup>ab</sup>	168.13 ± 17.25 <sup>ab</sup>	97.48 ± 10.02 <sup>ab</sup>	78.95 ± 6.02 <sup>ab</sup>

注: 与对照组比较, <sup>a</sup>P < 0.05; 与模型组比较, <sup>b</sup>P < 0.05

### 2.3 小鼠氧化应激水平比较

表 3: 各组小鼠氧化应激水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3. Comparison of oxidative stress in each group

组别	ROS (cd/μl)	SOD (U/mg pro)	MDA (nmol/mg pro)
对照组	41.17 ± 4.54	253.15 ± 20.28	1.55 ± 0.20
模型组	136.6 ± 10.51 <sup>a</sup>	107.92 ± 12.12 <sup>a</sup>	7.07 ± 0.62 <sup>a</sup>
SIRT1-OE 组	87.71 ± 6.38 <sup>ab</sup>	187.93 ± 17.44 <sup>ab</sup>	4.10 ± 0.38 <sup>ab</sup>

注: 与对照组比较, <sup>a</sup>P < 0.05; 与模型组比较, <sup>b</sup>P < 0.05

与对照组比较, 模型组小鼠 ROS 和 MDA 的血清水平显著增加, SOD 的血清含量显著下降; 与模型组比较, SIRT1-OE 组小鼠 ROS 和 MDA 的血清水平显著下降, SOD 的血清水平明显回升, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 见表 3。

### 2.4 NF-κB、eNOS 蛋白表达水平比较

为了进一步研究 SIRT1 过表达对炎症反应和氧化应激关



键调控因子表达的影响,我们采用 Western blot 检测 SIRT1 过表达后 NF- $\kappa$ B 和 eNOS 蛋白表达的变化。结果显示,与 GFP-NC 组细胞比较, GFP-SIRT1 组细胞 SIRT1 和 eNOS 蛋白表达明显上升, acetylated-NF- $\kappa$ B 蛋白表达显著下降, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 1。

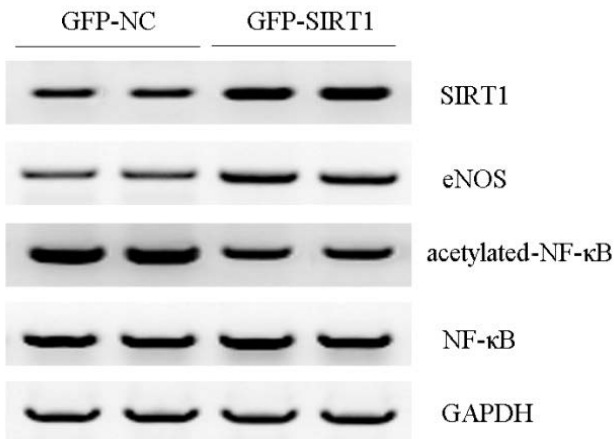


图 1: NF- $\kappa$ B、eNOS 蛋白表达比较

Figure 1. Comparison of NF- $\kappa$ B and eNOS protein expression

### 3 讨论

SIRT1 在人脑、心脏、肝脏、骨骼肌等组织中高度表达,通过调控组蛋白和非组蛋白的活性广泛参与基因转录、细胞周期、能量代谢、神经保护、血管生成、胰岛素分泌以及细胞衰老等多种细胞生物学过程的调控,并与衰老、肿瘤、炎症、心肌老化和应激代谢综合征以及神经退行性疾病的发生密切相关<sup>[7,8]</sup>。氧化应激和炎症反应均是冠脉粥样硬化发生发展中的重要病理机制。本研究旨在探究 SIRT1 过表达是否会通过影响细胞的炎症反应和氧化应激而对冠脉粥样硬化起到一定的治疗效果。

本研究结果显示, SIRT1 过表达 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠 TC、TG 和 LDL-C 的血清水平较模型组 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠显著下降,表明经 SIRT1 干预后, ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠的冠脉粥样硬化程度得到了明显的改善。通过进一步检测小鼠血清中促炎因子和氧化应激的相关指标发现, SIRT1 过表达 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血清中炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  和 IL-4 的水平较模型组 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠明显下调,提示 SIRT1 过表达可通过减少炎症因子的释放抑制冠脉粥样硬化小鼠体内过度的炎症反应。此外,与模型组 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠比较, SIRT1 过表达 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠血清中 ROS 和 MDA 的血清水平显著下降, SOD 的血清水平则明显回升。氧化应激的失衡会导致组织和细胞内 ROS 和 RNS (活性氮) 的累积并引起氧化损伤, MDA 和 SOD 是评价机体氧化应激最常用的指标<sup>[9]</sup>。我们的结果表明 SIRT1 过表达可显著改善冠脉粥样硬化小鼠机体的氧化 / 还原失衡, 缓解由氧化应激引起的机体损伤。

为了进一步阐述 SIRT1 抑制冠脉粥样硬化小鼠氧化应激和炎症反应的具体作用机制,我们采用 western blot 检测了氧化应激和炎症反应信号通路中关键调控因子 eNOS 和 NF- $\kappa$ B 的表达水平。近年来的研究认为 SIRT1/eNOS 是增龄相关性疾病和抗衰老治疗的潜在靶点<sup>[10]</sup>。Donato AJ 的研究发现,在衰老的小鼠主动脉内皮细胞中, SIRT1 和 eNOS 的表达以及 NO 的生成均明显下降<sup>[11]</sup>; Yang JH 的研究也显示白藜芦醇可通

过增强 SIRT1 的表达和 eNOS 的活性促进 NO 的分泌<sup>[12]</sup>。我们的结果显示, SIRT1 过表达细胞中 eNOS 的蛋白表达显著增加, eNOS 的活性提高可增强 NO 的分泌量,降低 ROS 的产生并改善氧化损伤,从而发挥血管保护作用。此外,也有研究证明 SIRT1 可通过激活 NRF2 调节多种抗氧化基因如 SOD 和 CAT 的表达对抗机体的过氧化反应<sup>[13]</sup>。这说明 SIRT1 可能通过多种不同信号通路缓解细胞氧化应激损伤,在动脉粥样硬化的发展进程中起保护作用。

NF- $\kappa$ B 是调控细胞增殖、分化、凋亡、炎症反应、免疫反应以及氧化应激等信号通路中的关键同源或异源二聚体转录因子, p65 和 p50 亚基组成的异源二聚体是其最普遍的存在形式<sup>[14]</sup>。生理状态下 NF- $\kappa$ B 与其抑制蛋白 I $\kappa$ B 结合以无活性复合物的形式存在于胞浆中;当细胞受刺激后 I $\kappa$ B 被磷酸化降解, NF- $\kappa$ B 则进入细胞核启动下游基因的转录<sup>[15]</sup>。研究显示 p65 的可逆性乙酰化修饰是 NF- $\kappa$ B 和 I $\kappa$ B 相互作用的重要分子开关,在 NF- $\kappa$ B 转录反应的持续状态中起着关键的调控作用<sup>[16]</sup>。有研究证实 SIRT1 可通过使 NF- $\kappa$ B 亚基 p65 的第 310 位赖氨酸残基去乙酰化从而抑制其活性<sup>[17]</sup>。本研究结果也证实 SIRT1 过表达细胞内 NF- $\kappa$ B 的乙酰化水平显著降低,由此我们推测, NF- $\kappa$ B 的去乙酰化导致其活性下降,进一步抑制下游 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  和 IL-4 等促炎因子的转录表达,从而缓解冠脉粥样硬化中的炎症反应水平。

综上所述, SIRT1 可通过调控细胞内的炎症反应和氧化损伤改善小鼠的冠脉粥样硬化进程,有望为冠脉粥样硬化的临床治疗提供新的靶点。

### 参考文献

- [1] Boudoulas KD, Triposciadis F, Geleris P, et al. Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2016, 58(6):676-692.
- [2] Savonitto S, Ferri LA, Colombo D. Perimenopause vasomotor symptoms, coronary atherosclerosis and risk of myocardial infarction during menopause: the cardiologist's perspective[J]. Prz Menopauzalny, 2018, 17(2):53-56.
- [3] Holm Nielsen S, Tengryd C, Edsfeldt A, et al. A biomarker of collagen type I degradation is associated with cardiovascular events and mortality in patients with atherosclerosis[J]. J Intern Med, 2019, 285(1):118-123.
- [4] Zhang Z, Li D, Xu L, et al. Sirt1 improves functional recovery by regulating autophagy of astrocyte and neuron after brain injury[J]. Brain Res Bull, 2019, 150:42-49.
- [5] Qin R, Zhang L, Lin D, et al. Sirt1 inhibits HG-induced endothelial injury: Role of Mff-based mitochondrial fission and F-actin homeostasis-mediated cellular migration[J]. Int J Mol Med, 2019, 44(1):89-102.
- [6] Bazyluk A, Malyszko J, Hryszko T, et al. State of the art - sirtuin 1 in kidney pathology - clinical relevance[J]. Adv Med Sci, 2019, 64(2):356-364.
- [7] Rada P, Pardo V, Mobasher MA, et al. SIRT1 Controls Acetaminophen Hepatotoxicity by Modulating Inflammation and Oxidative Stress[J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 28(13):1187-1208.

(下转第 6 页)



在人体各种关节中,膝关节受压最大,且活动强度最大,其具有十分复杂的结构,主要由滑膜、韧带、软骨、骨骼、肌肉等组成,极易受伤和发生病变,膝关节骨折是临床比较常见的膝关节受伤部位。因该关节有较为复杂的组织结构,且常规方式无法将多数骨折准确检出,所以极易导致其丧失最佳治疗时机,从而导致病情加重,进而对其正常生活和生存质量造成影响<sup>[4]</sup>。目前影像学检查在临床上较为常用,最为广泛的则为MRI和MSCT等。其中MSCT的优势为立体直观、范围广、扫描迅速等,可从不同方位以容积采样方式同时完成检查和扫描,可确保形成的各个方向图像保持一致的质量,以对骨关节结构从多角度全方面呈现。但因膝关节骨折存在复杂组织结构,所以极易误诊和漏诊。而通过对此类骨折实施MRI诊断,则其可以各种平面如矢状面、冠状面等图像经多种序列呈现膝关节结构,可获得更好的图像质量,且软组织分辨率、图像信噪比、组织对比度等均较高,对磁场敏感度较低,所以诊断效果更为理想<sup>[5]</sup>。本文数据表明,2组统计比较诊断阳性率、灵敏度、特异度等数据资料后以实验组结果更优( $P < 0.05$ )。可见,临床对隐匿性膝关节骨折应用MRI诊断发挥着极大优势。

综上所述,与多排螺旋CT检查诊断方法比较而言,MRI检查诊断方法能够提高特异度、灵敏度、阴性预测值以及阳性预测值,能够作为临床诊断疾病的主要参考依据,用于诊断膝关节隐匿性骨折中效果显著。

#### 参考文献

(上接第3页)

[8]Choi I, Rickert E, Fernandez M, et al. SIRT1 in Astrocytes Regulates Glucose Metabolism and Reproductive Function[J]. *Endocrinology*, 2019,160(6):1547-1560.

[9]Newsholme P,Cruzat VF,Keane KN, et al. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes[J]. *Biochem J*,2016, 473(24):4527-4550.

[10]Ota H, Eto M, Ogawa S, et al. SIRT1/eNOS axis as a potential target against vascular senescence, dysfunction and atherosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(5):431-435.

[11]Donato AJ, Magerko KA, Lawson BR, et al.SIRT-1 and vascular endothelial dysfunction with ageing in mice and humans[J]. *J Physiol*, 2011, 589(Pt 18):4545-4554.

[12]杨菊红,王楠,李京艳,等.白藜芦醇对高脂处理人脐静脉内皮细胞SIRT1表达、eNOS活性及NO分泌的影响[J]. *中国药房*,2009,20(13):981-983.

[13]Ding YW, Zhao GJ, Li XL, et al. SIRT1 exerts

(上接第4页)

联合应用治疗脑梗塞的患者。由于临床中得出,造成脑梗塞的重要因素为动脉粥样硬化,这时患者的血小板会出现血液循环障碍,从而产生脑梗塞的疾病<sup>[4]</sup>。他汀类药物能够抑制血小板的聚集,和氯吡格雷同用可抑制血小板和激动剂结合,从而抑制血小板积聚,降低了患者的血液粘稠度,有效改善了患者的血液微循环,达到了良好的效果。此次实验数据也和上述结论保持一致,说明两药联合应用在脑梗塞患者中起到了积极的作用。

综上所述,在脑梗塞的患者中应用氯吡格雷和氟伐他汀

[1]祝艳.多层螺旋CT与MRI对膝关节隐匿性骨折的诊断价值比较[J]. *中国伤残医学*,2020,28(4):62-63.

[2]刘闯.研究多层螺旋CT,MRI诊断方法在膝关节隐匿性骨折患者中的应用效果[J]. *健康大视野*,2020,11(21):270.

[3]党全元,程玲.研究多层螺旋CT,MRI诊断方法在膝关节隐匿性骨折患者中的应用效果[J]. *影像研究与医学应用*, 2020,4(20):216-218.

[4]佟翔伟.多层螺旋CT与MRI对膝关节隐匿性骨折的临床诊断对比观察[J]. *中国伤残医学*,2019,27(1):38-39.

[5]谢才琨,王茂.多层螺旋CT与MRI对膝关节隐匿性骨折的临床诊断对比观察[J]. *现代医用影像学*,2019, 28(10):2255-2256,2265.

表1:对比2组诊断阳性率[例(%)]

组别	n	阳性	阴性	阳性率(%)
金标准	98	88	10	89.8%
实验组	98	84	14	85.7%*
金标准	98	82	16	83.7%
对照组	98	76	22	77.6%

注:与对照组相比,\* $P < 0.05$ 。

表2:对比2组诊断效能[例(%)]

组别	n	灵敏度	特异度
实验组	98	90.9 (80/88) *	60.0 (6/10) *
对照组	98	80.5 (66/82)	37.5 (6/16)

注:与对照组相比,\* $P < 0.05$ 。

protective effects against paraquat-induced injury in mouse type II alveolar epithelial cells by deacetylating NRF2 in vitro[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(4): 1049-1058.

[14]Yu L,Li L,Medeiros LJ,et al. NF- $\kappa$ B signaling pathway and its potential as a target for therapy in lymphoid neoplasms[J]. *Blood Rev*, 2017,31(2):77-92.

[15]Temiz-Resitoglu M, Kucukkavruk SP, Guden DS, et al. Activation of mTOR/I $\kappa$ B- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B pathway contributes to LPS-induced hypotension and inflammation in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 802:7-19.

[16]Zhang J,Zhang Y,Xiao F, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonist pioglitazone preventsNF- $\kappa$ B activation in cisplatin nephrotoxicity through the reduction of p65acetylation via the AMPK-SIRT1/p300 pathway. *Biochem Pharmacol*[J].2016, 101:100-111.

[17]Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, et al. Modulation of NF-kappaB dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase[J]. *EMBO J*, 2004, 23(12):2369-2380.

联合治疗的效果更优异,值得推广。

#### 参考文献

[1]张晶.氯吡格雷+氟伐他汀治疗脑梗塞的应用效果及C反应蛋白水平影响分析[J]. *中国农村卫生*,2020,12(22):29.

[2]王谦.氯吡格雷联合氟伐他汀治疗脑梗塞的疗效分析[J]. *中国保健营养*,2020,30(1):248-249.

[3]刘宝洪,王善全,于振海.探讨氯吡格雷联合氟伐他汀在脑梗塞治疗中的临床疗效[J]. *中国农村卫生*,2018(10):1.

[4]冷维萍.氯吡格雷联合氟伐他汀治疗脑梗塞的疗效分析[J]. *中国保健营养*,2017,27(10):349-350.