

白藜芦醇在治疗动脉粥样硬化中关键信号通路 mTOR 和 STAT3 转导机制的研究进展

呼延婕 综述 张 戈, 孙 林 审校
(昆明医科大学第二附属医院心内科, 云南昆明 650101)

[摘要] 动脉粥样硬化是心血管疾病中的主要部分, 而红酒中含有的白藜芦醇具有抗动脉粥样硬化的功能, 调节 STAT3 和 mTOR 信号通路被认为是白藜芦醇具有抗动脉粥样硬化的作用点. 综述 STAT3 和 mTOR 信号通路以及白藜芦醇通过这两条通路抗动脉粥样硬化的研究和进展, 为白藜芦醇进入临床应用提供理论基础.

[关键词] 白藜芦醇; 动脉粥样硬化; 信号通路

[中图分类号] R541.4 [文献标识码] A [文章编号] 1003-4706 (2013) 01-0164-05

Research Progress of Resveratrol in the Treatment of Atherosclerosis at the Key Signaling Pathways of mTOR and STAT-3

HU Yan-jie, ZHANG Ge, SUN Lin
(Dept. of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University,
Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] Atherosclerosis is one of the major cardiovascular disease. However resveratrol in red wine has the function of anti-atherosclerosis, and regulating STAT3 and mTOR signaling pathways is the key point for its anti-atherosclerotic role. This paper reviews the progress of STAT3 and mTOR signaling pathway and resveratrol anti-atherosclerosis through these two pathways, in order to provide a theoretical basis for the clinical application of resveratrol.

[Key words] Resveratrol; Atherosclerosis; Signal path

白藜芦醇 (3, 4, 5-三羟芪二苯乙烯, Resveratrol), 分子量: 228.24. 在 1940 年首次发现白藜芦醇, 20 世纪 70 年代首次发现葡萄中含有这种物质, 后来人们发现虎杖、花生、桑、椹等植物中也含有这种成分. 白藜芦醇是一种天然的二苯乙烯^[1], 它能以游离态和糖苷结合态 2 种形式在植物 (如中药材虎杖、决明、藜芦、花生) 中分布. 近些年由于对白藜芦醇的大量研究表明, 白藜芦醇有抗炎, 抗氧化, 抗恶性肿瘤, 降低血管异生、细胞外基质破坏, 雌激素作用和心血管的保护^[1-4]等多种功能, 其具体的作用机制现在尚未完全明确. 近年来有研究发现白藜芦醇有抗动

脉粥样硬化的作用, 这可能与其抗炎抗氧化的功能有关.

1 AS 发病机制

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是心血管疾病中的主要部分, 同样也是心血管疾病的基础疾病, 由动脉粥样硬化导致的冠心病, 是西方社会死亡的主要原因^[5]. 它的特点是受累动脉的病变从内膜开始, 先后有多种病变合并存在, 包括局部的脂质和复合糖类积聚、纤维组织增生和钙质沉着形成斑块, 并有动脉中层的逐渐退变, 继发

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81260061)

[作者简介] 呼延婕 (1986~), 女, 山东临沂市人, 在读硕士研究生, 主要从事心内科临床工作.

[通讯作者] 孙林. E-mail:sunlinkm@sina.com

性病变尚有斑块内出血、斑块破裂及局部血栓形成。对于动脉粥样硬化的发病机制目前尚不明确。随着近年来的不断研究, 对于其发病机制, 学者们提出了脂质浸润学说、血栓形成学说、平滑肌细胞克隆学说。多数学者支持“内皮损伤学说”, 认为本病的各种危险因素最终都损伤动脉内膜。脂质代谢异常是 AS 的重要危险因素, 在长期高血脂的情况下, 氧化修饰的低密度脂蛋白 (ox LDL) 增高对内膜造成损伤是发生 AS 的启动步骤, 内膜的损伤使其正常的抗粘附、抗侵袭和抗氧化的能力减弱; 但是对于 AS 形成, 高血脂属于可以更改的危险因素, 如果改变生活方式如低脂, 低糖, 低体重对于预防 AS 发生是有积极作用^[6]。1999 年 Ross^[7]提出了“AS 是一种炎症性疾病”的概念, 指出 AS 是具有慢性炎症反应的病理过程。同时有研究证实了 AS 关键致病因素 - 炎症介质, 如 IL-6, 它贯穿于 AS 的发生、发展^[8], 也有研究说当社会动荡的压力增加就会提高 IL-6 的水平从而促进动脉粥样硬化的发生^[8]。可见炎症确实存在动脉硬化的各个阶段, 包括起始, 进展和血栓形成的并发症损害, 并且提供了一个在 AS 危险因素和改变动脉生物学中的普遍联系^[7,9]。虽然 AS 的发病机制尚不完全明确, 但是炎症反应和氧化应激是 AS 形成发展起着重要的作用。

2 mTOR 信号传导通路与白藜芦醇

2.1 mTOR 的分子结构和 mTOR 信号传导通路

2.1.1 mTOR 的分子结构 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种高度保守的蛋白, 属于非典型丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶, 是磷脂酰肌醇激酶相关激酶 (PIKKs) 蛋白质家族成员。mTOR 可以通过营养物和生长因子之间的信号联系来调节细胞的生长和细胞周期, 在细胞的生长和凋亡中发挥重要作用。当不同的蛋白与 mTOR 绑定到一起可以形成不同的复合体, 即与 Raptor 结合形成复合体 mTORC1, 与 Rictor 结合形成复合体 mTORC2。mTOR 具有 PIKK 超家族激酶共同的结构特点, 在 C 末端具有 Kinase 结构域, 即氨基酸末端有 20 个串联的 HEAT 重复序列, 其后是 (the focal adhesion targeting domain, FAT) 区, 紧邻 FAT 区的是 (FKBP12-rapamycin binding, FRB) 区, 此区域是免疫抑制剂 FK506 结合蛋白与雷帕霉素结合位点, 该区域发生突变之后可以完全阻止雷帕霉素对 mTOR 的抑制作用。FRB 区之后是激酶区, 其具有丝氨酸 / 苏氨酸蛋白

激酶活性能使丝 / 苏氨酸发生磷酸化。最后是 FATC 区即 FAT 碳末端区。FAT 和 FATC 区可以调节 mTOR 激酶的活性^[10]。

2.1.2 mTOR 的信号转导通路 (1) 生长因子激活通路 (经 P13K/AKT 途径) 胰岛素与胰岛素受体 (IP) 结合后, IP 被激活, 激活后的 IP 再去激活 P13K, 激活后的 P13K 产生三磷酸酰肌醇 (PIP3), PIP3 可以激活磷脂酰肌醇依赖性激酶 1 (PKD1), PKD1 磷酸化 AKT 蛋白的 ser308 导致 AKT 活化。活化的 AKT 其一可以直接激活 mTOR, 其二可以通过 TSC1/2 复合物来激活 mTOR。TSC1/2 复合物是 Rheb 的抑制剂, Rheb 是 mTOR 的刺激蛋白, 当 AKT 磷酸化 Ser939 和 Thr1462 后抑制了 TSC1/2 复合物, 致使 mTOR 被激活。在 P13K/AKT/mTOR 途径中, PTEN 通过抑制 P13K 和 AKT 实现该通路的负性调节。(2) 细胞外氨基酸通路 (经 LKB1/AMPK 途径) AMPK 是细胞能量感受器, 是由 α 催化亚基和 β 、 γ 调节亚基组成的异源三聚体。当细胞内 AMP/ATP 比例增高时, 抑癌基因丝氨酸 - 苏氨酸激酶 11 (LKB1) 和 AMPK α 结合使得 AMPK 被激活。激活的 AMPK 可以直接抑制 mTOR 活性和使 TSC2 磷酸化, 而 TSC2 负调节 mTOR, 从而间接抑制 mTOR 活性, 从而启动 ATP 的生成过程, 减少 ATP 的消耗过程, 来调节细胞内 AMP/ATP 的比例。(3) mTOR 下游通路激活后的 mTOR 可以调节下游两条不同的通路: 磷酸化 40S 核糖体 S6 蛋白激酶 (p70S6K) 和真核细胞启动因子 4E 结合蛋白 1 (4EBP1)。S6K1 结合于真核启动子 3 (eIF3) 上, 处于失活状态。活化的 mTOR 可以与 eIF3 结合, 使得磷酸化的 S6K1 从 eIF3 上释放而活化, 活化后的 S6K1 可以磷酸化细胞底物从而促进蛋白的翻译和表达。4E - BP1 是 mTOR 的另外一个靶点, 与真核细胞翻译启动子 4E (eIF - 4E) 结合, 抑制了蛋白的翻译。4E - BP1 经 mTOR 作用后发生磷酸化而才能从 eIF - 4E 上释放出, 降低了抑制作用。同时 eIF - 4E 表达增高, 增加促进细胞增长的关键蛋白的翻译, 包括细胞周期 D1、Rb 蛋白、c - Myc 和血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 等。

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 增殖是动脉粥样硬化的主要特征, 参与形成纤维帽从而稳定斑块。mTOR 抑制剂被发现在 AS 早期可以降低内皮过氧化物的产生, 血管平滑肌细胞的迁移 / 增殖受到调节, 有研究药物依维莫司对 AS 的作用时发现了 mTOR 的抑制剂可以充分延长 AS 早期阶段和抵制 AS 的进展^[11]; 也研究

罗格列酮时发现它同样发现可以通过抑制 AKT - mTOR - p - 70S6K 或者 - 4EBP1 来抑制血管内皮细胞的增殖^[12], 由此可见 mTOR 信号通路可以促进 AS 发生发展, 而其主要的作用位点是在血管内皮细胞上, 所以抑制 mTOR 信号通路可以抑制 AS 的进展.

2.2 白藜芦醇与 mTOR 信号通路

氧化低密度脂蛋白 (ox - LDL) 参与形成脂质条纹, 同样可以诱导平滑肌细胞 (SMC) 增殖^[13]. 由于氧化低密度脂蛋白可以造成内膜损伤, 所以启动了 AS 的发生. mTOR 可以被氧化低密度脂蛋白 (ox - LDL) 激活, 而 mTOR 对于氧化低密度脂蛋白 (ox - LDL) 诱导的 DNA 合成和平滑肌细胞 (SMC) 增殖是必须的, 有研究表明 mTOR 活化需要信号级联 P13K/PDK1/AKT 的激活, 这点可以有 P13K 抑制剂渥曼青霉素和 LY294002 抑制 PDK1 证明. 白藜芦醇可以抑制激活 P13K/PDK1/AKT/mTOR 信号和由氧化低密度脂蛋白 (ox - LDL) 介导的平滑肌细胞 (SMC) 增殖. 最近有研究表明^[14]紫檀芪 (一种天然的白藜芦醇二甲基类似物) 可以抑制氧化低密度脂蛋白受体 1 (LOX - 1) 的在鼠体内外的表达, 降低了血管内皮细胞的凋亡; 白藜芦醇本身也有降低低密度脂蛋白产生的作用^[15]. 还有研究表明白藜芦醇可以抑制 S6 的磷酸化和 mTOR 的上游活化剂 PI3K, S6 可以作为 mTOR 的活性标志^[16]. 在感觉神经的研究中也同样发现白藜芦醇可以抑制 mTOR 信号并且存在时间和浓度依从性^[17]. 可见白藜芦醇确实可以抑制 mTOR 信号通路并且通过抑制此条通路来达到抗动脉粥样硬化的效果. 但是白藜芦醇要达到积极的保护作用需要注意使用剂量, 体外试验中, 白藜芦醇 25 μg 不会诱导细胞发生凋亡, 但是高浓度的白藜芦醇 50 μg 可以对血管平滑肌细胞有轻微的毒性作用, 所以说白藜芦醇是保护细胞还是加速细胞凋亡还要取决于剂量细胞类型和刺激的性质^[13].

3 STAT3 信号通路与白藜芦醇

3.1 STAT3 信号通路

STAT3 是一种潜在的转录因子, 可以激活多种细胞因子和生长因子. STAT3 属于 STAT 蛋白家族, 而 STAT 是一类脱氧核苷酸结合蛋白, 是 JAK - STAT 通路中重要的作用底物, 在细胞因子的信号转导中起着重要作用. IL - 6 是一种多功能细胞因子隶属于白介素家族, 可以参与免疫反应和炎症反应, 并且是参与炎症反应中重要的白介素成

分. IL - 6 受体没有内在的信号能力, 需要通过二聚体组成的信号蛋白 gp130 配合基激活从而启动信号转导, 利用 gp130 胞质尾招募激活 STAT3 和其下游基因, 如 c - Myc, 生存素, Cox - 2, 细胞周期素 D1^[18-20]. 除了 IL - 6 - gp130 受体系统, 还可以通过生长因子受体 Tyr 激酶 (RTKS) 或者非受体 Tyr 激酶 (NRTKS), 如 JAK, Src 或 Abl 激酶, 来激活 STAT3^[21,22]. STAT3 同样可以通过与瘦蛋白受体和血管紧张素 II 受体结合被激活^[19]. 磷酸化的 STAT3 (pSTAT3) 是 STAT3 的活化形式, 其磷酸化的位点是酪氨酸 705 (Y705) 残基和丝氨酸 727 (S727) 残基, Y705 磷酸化对于 STAT3 的转录活性是必须的也被视为有活性的标志, 而 S727 磷酸化是 STAT3 转录输出最大化所需求的. 有研究发现在缺血性细胞瘤的细胞中 p42/44MAPK 信号可以调节 STAT3 的丝氨酸 727 磷酸化, 同时又可以被 mTOR 通路调节^[23]. 对于 STAT3 的调节总体来说有积极和消极两种: 积极性受体 CBP 和 Cri1, 可以通过加强 DNA 转录活性来调节 STAT. 负调节作用的 JAK/STAT 系统, 包括 gp130 受体复合体降解的泛素蛋白酶体系统 (UPS) 通路和通过 STAT3 激活的负调控因子, 如 STAT 蛋白抑制剂或细胞因子抑制因子 (SOCS)^[19,24,25]. IL - 6 可以激活 STAT3, 但是也有研究发现降低 STAT3 的活性可以衰减 IL - 6 活性来达到抗动脉粥样硬化的效果^[9]. STAT3 在 AS 病变中可以被激活, IL - 6 - STAT3 信号通路是 JAK - STAT3 信号通路的其中一条, 而 JAK - STAT3 通路在 AS 发展中起着重要作用, 有猜测 IL - 6 - STAT3 通路是 JAK 活动的下游^[15,20,26]. 有研究发现在小鼠的模型中白介素 10 (IL - 10) 号通过信号转导和激活 STAT3, 然后 STAT3 基因表达表现出抗炎的特点, 可以抑制动脉粥样硬化斑块的形成, 然而这个具有个体有效性^[27], 调控 STAT3 的活性对于阻止 AS 发展可能是一个治疗的新策略.

3.2 白藜芦醇与 STAT3 信号通路

近年研究发现, 用白藜芦醇干预高脂模型的兔子后, 发现白藜芦醇具有抗动脉粥样硬化和抗炎的作用, 其可以抑制单核细胞释放 IL - 6 和血管平滑肌细胞增殖^[28]. IL - 6 是动脉粥样硬化具有代表性的炎症介质, 它可以激活 STAT3, 白藜芦醇抑制 IL - 6, 也就可以减低 STAT3 的激活, 换言之白藜芦醇可以抑制 IL - 6 - STAT3 信号通路起到抗动脉粥样硬化的效果. 研究恶性肿瘤的学者也同样发现, 白藜芦醇可以通过抑制 STAT3 的磷酸化 (Tyr705) 和下游基因的表达来到促凋亡抗肿瘤的效果^[29,30]. ICAM - 1 (细胞间粘附分子) 是一种细

胞因子, 在动脉粥样硬化早期发挥着作用. IL-6 可以激活并且上调 ICAM-1. Rac 可以通过上调 JAK/STAT3 通路来调节 IL-6 介导的 ICAM-1 基因的表达, 所以 Rac 对 STAT3 活性的调节对于 ICAM-1 的基因表达和降低炎症反应和血管混乱有着重要的意义. 同时 Rac1 可以激活 NADPH 氧化酶, 而且在内皮细胞中 Rac1 是 ROS 的主要来源. 如果抑制 Rac1 不仅可以降低 ROS 水平, 还可以抑制 NADPH 氧化酶. 有研究表明在牛动脉内皮细胞白藜芦醇可以抑制 Rac 从而抑制 IL-6 介导的 ICAM-1 的基因表达和降低通过 IL-6 介导的 STAT3 tyr705 磷酸化, 从而起到一种抗炎抗氧化的作用, 但这种效果有着时间和剂量的依赖性^[31]. 白藜芦醇确实可以通过调节 JAK/STAT3 信号通路来达到抗炎抗氧化及抗动脉粥样硬化的效果.

白藜芦醇确实可以通过调节信号通路 STAT3 和 mTOR 来达到抗动脉粥样硬化的效果, 但是在抗动脉粥样硬化的治疗上在 mTOR 和 STAT3 信号通路上的研究尚不完全明确, 以及白藜芦醇在治疗上的时间依赖性, 剂量依赖性以及假如进入临床应用其在人体用药的安全剂量范围都不是非常确切, 所以对于白藜芦醇的研究不论在信号通路还是使用的安全剂量范围方面都存在着很大的研究空间.

总之, 白藜芦醇的抗动脉粥样硬化的效果是明显的, 为预防动脉粥样硬化和进入临床应用提供了理论以及治疗方向, 促进了对白藜芦醇从基础研究转变到临床实践应用.

[参考文献]

- [1] LIN H Y, TANG H Y, DAVIS F B, et al. Resveratrol and apoptosis [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 12 (15): 79 - 88.
- [2] GUTIEREZ - PEREZ A, CORTES - ROJO C, NORIE - GA - CISNEROS R, et al. Protective effects of resveratrol on calcium - induced oxidative stress in rat heart mitochondria [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2011, 43 (2): 101 - 107.
- [3] BRADMANTE S, BARENGHI L, VILLA A. Cardiovascular protective effects of resveratrol [J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 2004, 22 (3): 169 - 188.
- [4] KANEKO H, ANZAI T, MORISAWA M, et al. Resveratrol prevents the development of abdominal aortic aneurysm through attenuation of inflammation, oxidative stress, and neovascularization [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217 (2): 350 - 357.
- [5] ZHOU X, LI D, YAN W et al. Pravastatin Prevents Aortic Atherosclerosis via Modulation of Signal Transduction and Activation of Transcription 3 (STAT3) to Attenuate Interleukin - 6 (IL - 6) Action in ApoE Knockout Mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2008, 9 (11): 2 253 - 2 264.
- [6] FROHLICH J, ALSARRAFA. Cardiovascular risk and atherosclerosis prevention [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2012, (8): 1 - 3.
- [7] ROSS R. Atherosclerosis an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340 (2): 115.
- [8] BERNEBERG E, ULLERYD M A, JOHANSSON M E, et al. Social disruption stress increases IL-6 levels and accelerates atherosclerosis in ApoE mice [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221 (2): 359 - 365.
- [9] PETER LIBBY, M D. Inflammation in Atherosclerosis [J]. *Circ J*, 2010, 74: 213 - 220.
- [10] YANG Q, GUAN K L. Expanding mTOR signalin [J]. *Cell Res*, 2007, 17 (8): 666 - 681.
- [11] BEUTNER F, BRENDDEL D, TEUPSEER D, et al. Effect of everolimus on pre - existing atherosclerosis in LDL - receptor deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222 (4): 337 - 343.
- [12] KIM J S, KIM IK, LEE S Y, et al. Anti - proliferative effect of rosiglitazone on angiotensin II - induced vascular smooth muscle cell proliferation is mediated by the mTOR pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2012, 36 (3): 305 - 310.
- [13] BRITO P M, DEVILLARD R, NEGRE - SALVARE A, et al. Resveratrol inhibits the mTOR mitogenic signaling evoked by oxidized LDL in smooth muscle cells [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 205 (1): 126 - 134 .
- [14] ZHANG L, ZHOU G, SONG W, et al. Pterostilbene protects vascular endothelial cells against oxidized low - density lipoprotein - induced apoptosis in vitro and in vivo [J]. *Apoptosis*, 2012, 17 (1): 25 - 36.
- [15] RAMPRASATH V R, JONES P J. Anti - atherogenic effects of resveratrol [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2010, 64 (7): 660 - 668.
- [16] DEMIDENKO Z N, BLAGOSKLONNY M V. At concentrations that inhibit mTOR, resveratrol suppresses cellular senescence [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8 (12): 1 901 - 1 904.
- [17] TILLU D V, MELEMEDJIAN O K, ASIEDU M N, et al. Resveratrol engages AMPK to attenuate ERK and mTOR signaling in sensory neurons and inhibits incision - induced acute and chronic pain [J]. *Mol Pain*, 2012, 8: 5.
- [18] LIJUN YU. Inhibition of STAT3 expression and signaling in resveratrol - differentiated medulloblastoma cells 1 [J]. *Neoplasia*, 2008, (7): 736 - 744.
- [19] HAGHIKIA A, STAPEL B, HOCH M, et al. STAT3 and - cardiac remodeling [J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16 (1): 35 - 47 .
- [20] GERMAN C L, SAUER B M, HOWE C L . The STAT3 beacon: IL - 6 recurrently activates STAT 3 from endoso-

- mal structures[J]. *Exp Cell Res*, 2011, 317(14): 1 955 – 1 969.
- [21] AL ZAID SIDDIQUEE K, TURKSON J. STAT3 as a target for inducing apoptosis in solid and hematological tumors [J]. *Cell Res*, 2008, 18(2): 254 – 267.
- [22] SILVA C M. Role of STATs as downstream signal transducers in Src family kinase – mediated tumorigenesis [J]. *Oncogene*, 2004, 23(48): 8 017 – 8 023.
- [23] PARK S Y, BAIK Y H, CHO J H, et al. Inhibition of lipopolysaccharide – induced nitric oxide synthesis by nicotine through S6K1 – p42/44 MAPK pathway and STAT3 (Ser 727) phosphorylation in Raw 264.7 cells [J]. *Cytokine*, 2008, 44(1): 126 – 134.
- [24] KWON M C, KOO B K, MOON J S, et al. Crif1 is a novel transcriptional coactivator of STAT3 [J]. *EMBO J*, 2008, 27(4): 642 – 653.
- [25] WANG R, CHERUKURI P, LUO J. Activation of Stat3 – sequence – specific DNA binding and transcription by p300/CREB – binding protein – mediated acetylation [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(12): 11 528 – 11 534.
- [26] MIR S A, CHATTERJEE A, MITRA A, et al. Inhibition of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) attenuates interleukin – 6 (IL – 6) – induced collagen synthesis and resultant hypertrophy in rat heart [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(4): 2 666 – 2 677.
- [27] CAO M, KHAN J A, KANG B Y, et al. Dual AAV/IL-10 plus STAT3 anti – inflammatory gene delivery lowers atherosclerosis in LDLR KO mice, but without increased benefit [J]. *Int J Vasc Med*, 2012, 2012(5): 242 – 235.
- [28] MATOS R S, BARONCINI L A, PRECOMA L B, et al. Resveratrol causes antiatherogenic effects in an animal model of atherosclerosis [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2012, 98(2): 136 – 142.
- [29] YANG Y P, CHANG Y L, HUANG P I, et al. Resveratrol suppresses tumorigenicity and enhances radiosensitivity in primary glioblastoma tumor initiating cells by inhibiting the STAT3 axis [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(3): 976 – 993.
- [30] LI T, WANG W, CHEN H, et al. Evaluation of anti leukemia effect of resveratrol by modulating SIRT6 signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(1): 18 – 25.
- [31] BS WUNG, MCHSU, CC W U, et al. Resveratrol suppresses IL – 6 – induced ICAM – 1 gene expression in endothelial cells: Effects on the inhibition of STAT3 phosphorylation [J]. *Life Science*, 2005, 78: 389 – 397.

(2012 – 08 – 15 收稿)

(上接第 156 页)

以细支气管和肺泡多见，胃内容物和异物的堵塞多见于气管、支气管。

总之，吸入性窒息可见于各年龄段的人群，但以婴幼儿常见，其次是青壮年。新生儿多为羊水吸入，于出生后数分钟内窒息死亡。小于 1 岁的婴幼儿多在肺炎、胃肠炎、肠梗阻以及导致意识障碍的脑炎、脑膜炎等疾病的基础上引发吸入性窒息。中青年吸入性窒息的发生原因则较多，有疾病、医源性、外伤、酒精中毒、触电、吸毒等。意外所致吸入性窒息死亡多发生在儿童和幼儿，多为小儿在进食时哭闹和大笑所致。尸体窒息征象是鉴定吸入性窒息死亡的重要依据，但窒息征象受吸入物性状、吸入物数量、吸入物堵塞部位、窒息过程的长短等多方面因素影响。有时窒息征象不明显，在鉴定时应当结合现场、案情及全面系统的尸体检验，参考

上述吸入性窒息死亡的流行病学特征，才能做出科学客观的鉴定结论。

[参考文献]

- [1] 周有岭, 李建华, 程建军. 吸入性窒息死亡一例 [J]. *实用医技杂志*, 2009, 16(1): 20.
- [2] 宋改英, 苏晓梅, 张豫峰. 43 例奶汁吸入窒息抢救的临床观察 [J]. *护理研究*, 2003, 6(1): 97.
- [3] 郑忠实, 黄恩娥. 新生儿胃食管返流 36 例临床分析 [J]. *福建医药杂志*, 1999, 21(2): 134.
- [4] 赵泽芹, 林爱玲, 李春秋等. 麻醉复苏期间返流误吸的诱因及防治 [J]. *国际护理学杂志*, 2006, 25(3): 166 – 168.
- [5] 马季春. 42 例吸入性窒息死亡尸检分析 [J]. *法医学杂志*, 1997, 13(1): 80 – 82.

(2012 – 09 – 10 收稿)