

的一系列生物效应并未停止(包括蛋白翻译及随后的炎症反应),直至产生肺损伤,这说明 ALI 发病是一个逐渐产生的过程。

失血性休克和 LPS 刺激后的小鼠模型都能诱导 ALI 产生^[5],但两者发病机制有所不同。Fan 等^[6]报道 LPS 刺激小鼠后,TLR4 mRNA 表达与对照组相比下降 69%。虽然 LPS 刺激后肺 TLR4 mRNA 转录增加,但由于 TLR4 mRNA 稳定性明显降低,TLR4 mRNA 表达反而下降,而失血性休克后未出现类似的情况。但有报道 TLR2 对 TLR4 识别 LPS 有辅助作用,同时 LPS 诱导 TLR2 mRNA 增加呈 TLR4 依赖的方式,提示 TLR2、TLR4 可作为一个复合物而发挥作用^[7,8]。本结果显示 LPS 刺激后肺 TLR4 mRNA 表达仅在 6 h 出现下降,失血性休克和 LPS 刺激后 TLR2、TLR4 表达都上调,是否提示两者作为一个复合物而发挥作用,有待进一步证实。

C57BL/6 小鼠对 LPS 的耐受性比较强,尾静脉注射 5 mg/kg LPS 后无一死亡,但出现明显的毛发蓬乱、腹泻、少动现象,与腹腔注射 24 h 后相类似^[9]。我们只观察了失血性休克 6 h 内肺 TLR2、TLR4 表达变化,但不清楚更长时间点后两者变化的规律。单纯性失血性休克和 LPS 刺激后 TLR2、TLR4 升高增强了机体的天然免疫能力,提高了机体对急性炎症的应激能力,对机体具有保护作用;但过度表达的 TLR2、TLR4 可能导致组织、器官结构和功能损害,适度的表达 TLR2、TLR4 才可能对机体防御炎症等损伤有积极的意义。有报道证实小鼠对相同致病因素(如 LPS 刺激)后 TLR2、TLR4 表达并未完全一致,甚至产生完全不同的生物效应,提示 TLRs 基因多态性与 ALI 易感性之间可能存在密切联系^[10]。这些是否提示 TLR2、TLR4 可以作为

理想的治疗靶位,在治疗 ALI 中可能有一定意义。如何调节 TLR2 或 TLR4 使之适度表达,对于研究 ALI 的病理生理及制定与之相对应的策略具有相当重要的意义。

参考文献:

- 1 Song Y, Ao L, Raeburn C D, et al. A low level of TNF- α mediates hemorrhage-induced acute lung injury via p55 TNF receptor[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001, 281: L677-L684.
- 2 Ayala A, Chung C S, Lomas J L, et al. Shock-induced neutrophil mediated priming for acute lung injury in mice; divergent effects of TLR-4 and TLR-4/FasL deficiency[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161: 2283-2294.
- 3 Song Y, Ao L, Calkins C M, et al. Differential cardiopulmonary recruitment of neutrophils during hemorrhagic shock; a role for ICAM-1[J]. *Shock*, 2001, 16: 444-448.
- 4 Rajnik M, Salkowski C A, Thomas K E, et al. Induction of early inflammatory gene expression in a murine model of nonresuscitated, fixed-volume hemorrhage[J]. *Shock*, 2002, 17: 322-328.
- 5 Calkins C M, Heimbach J K, Bensard D D, et al. TNF receptor I mediates chemokine production and neutrophil accumulation in the lung following systemic lipopolysaccharide[J]. *J Surg Res*, 2001, 101: 232-237.
- 6 Fan J, Kapus A, Marsden P A, et al. Regulation of Toll-like receptor 4 expression in the lung following hemorrhagic shock and lipopolysaccharide[J]. *J Immunol*, 2002, 168: 5252-5259.
- 7 Fan J, Frey R S, Malik A B. TLR4 signaling induces TLR2 expression in endothelial cells via neutrophil NADPH oxidase[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112: 1234-1243.
- 8 Zhang G, Ghosh S. Toll-like receptor-mediated NF- κ B activation: a phylogenetically conserved paradigm in innate immunity[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107: 13-19.
- 9 刘小伟,游宁,卢放根,等. LPS 信号转导分子 TLR4 表达与小鼠肝损伤的关系[J]. *湖南医科大学学报*, 2003, 28: 217-220.
- 10 Qureshi S T, Lariviere L, Leveque G, et al. Endotoxin-tolerant mice have mutations in Toll-like receptor 4 (TLR4)[J]. *J Exp Med*, 1999, 189: 615-625.

(收稿日期:2005-02-22 修回日期:2005-07-23)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

阻断组织因子与凝血因子 X 结合能减轻脓毒症诱发的肺和肾功能衰竭

脓毒症中组织因子(TF)的表达能诱发肺内凝血而引起肺组织炎症和纤维蛋白沉积。美国科研人员研究了阻断凝血因子 X 与组织因子和凝血因子 VII α 复合物(TF-VII α)结合对预防脓毒症引起的器官损伤的作用。研究者给 15 只成年猕猴体内注入灭活大肠杆菌(1×10^9 cfu/kg), 12 h 后再注入活的大肠杆菌(1×10^{10} cfu/kg)使动物产生急性肺损伤。注入活菌 2 h 后,将动物分成单纯抗生素组和抗生素加 TF 单抗(单抗,以阻断 TF 与因子 X 的结合)组进行治疗。结果显示,应用 TF 单抗可减轻气体交换和肺顺应性的异常,保护肾功能,减少中性粒细胞浸润和改善肠组织水肿。TF 单抗治疗还能减少纤维蛋白原的消耗和抑制促炎细胞因子白细胞介素-6(IL-6)、IL-8 的产生。研究人员认为,阻断凝血因子 X 与 TF-VII α 复合物的结合能减轻脓毒症时肺及其他器官的损伤,其机制为抑制中性粒细胞的活化和阻断炎症反应。

杨国兴,周国勇,编译自《*Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*》,2005-08-12(电子版);胡森,审校