

• 论著 •

N-乙酰半胱氨酸对小鼠肝部分缺血/再灌注后
肝肺损伤的保护作用

吴河水 金鑫 田元 张景辉 王春友

【摘要】 目的 研究抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸(NAC)对肝脏部分缺血/再灌注(I/R)后肝、肺损伤的保护作用及对 Toll 样受体 2/4(TLR2/4)表达的影响。方法 以 BALB/c 小鼠复制肝脏部分 I/R 损伤模型,将小鼠随机分为假手术组、I/R 组和 NAC 干预组(NAC 组),每组 10 只。于再灌注后 1 h 和 3 h 取门静脉血测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)浓度,取眼动脉血测定血浆丙氨酸转氨酶(ALT)水平;同时取受损肝、肺组织行逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)和蛋白质免疫印迹法(Western blotting)观察 TLR2/4 表达的变化。结果 I/R 后受损肝叶和肺组织内出现 TLR2/4 mRNA 和蛋白的高表达,NAC 干预可抑制其表达水平($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。I/R 损伤后血中 TNF- α 和 ALT 水平均较假手术组明显升高;NAC 干预后各时间点 TNF- α 和 ALT 均较 I/R 组明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 小鼠肝部分 I/R 后,TLR2/4 不仅在受损肝组织内有表达,在远隔器官肺内也有表达。NAC 可通过调整氧化还原状态,抑制再灌注后 TLR2/4 的活化和细胞因子 TNF- α 的表达,从而减轻肝、肺组织的损伤。

【关键词】 N-乙酰半胱氨酸; 缺血/再灌注损伤,肝; 肝损伤; 肺损伤; Toll 样受体

Protective effect of N-acetyl-L-cysteine on liver and lung injury in mice after partial hepatic ischemia/reperfusion WU He-shui*, JIN Xin, TIAN Yuan, ZHANG Jing-hui, WANG Chun-you. *Center of Pancreatic Surgery, Affiliated Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the changes in Toll-like receptor 2/4(TLR2/4) gene expression in liver and lung in ischemia/reperfusion(I/R) injury with or without preconditioning of N-acetyl-L-cysteine(NAC). **Methods** BALB/c mice were used in a model of partial hepatic I/R injury and randomly divided into sham-injury control group(SH group), hepatic I/R group and hepatic I/R with NAC pretreatment group(NAC group), each $n=10$. The level of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in portal vein and plasma alanine aminotransferase(ALT) were measured at 1 hour and 3 hours respectively after reperfusion, the expressions of TLR2/4 mRNA and protein in liver and lung were observed with reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR) and Western blotting at the same time points. **Results** Compared with I/R group, the expressions of TLR2/4 mRNA and protein in liver and lung in NAC group were decreased at same time points ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The level of TNF- α in portal vein and plasma ALT increased continually in I/R group at 1 hour and 3 hours after reperfusion compared with SH group, however, they were significantly lowered in the group pretreated by NAC ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** TLR2/4 is activated in liver and lung in the process of partial hepatic I/R injury. NAC can inhibit the activation of TLR2/4 and the induction of TNF- α resulted from I/R injury via modulating the state of redox process; thus it might mitigate liver and lung injury following partial hepatic I/R in mice.

【Key words】 N-acetyl-L-cysteine; liver ischemia/reperfusion injury; liver injury; lung injury; Toll-like receptor

肝脏的全部或部分缺血/再灌注(I/R)常见于肝脏移植、创伤性休克等多种临床外科情况,I/R 损伤不仅严重影响了肝脏本身的功能,对远隔器官也同样造成了一定的损伤,但其发生机制复杂,目前认为是与内毒素、氧自由基等引起的核转录因子- κ B

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30200272)

作者单位:430022 湖北武汉,华中科技大学附属协和医院胰腺外科中心(吴河水,田元,张景辉,王春友);430033 湖北武汉,武汉市普爱医院普外科(金鑫)

作者简介:吴河水(1968-),男(汉族),湖北省人,教授,博士生导师(E-mail:whs1898@public.wh.hb.cn)。

(NF- κ B)的活化以及细胞因子的大量释放有关。N-乙酰半胱氨酸(NAC)可进入体内合成大量还原型谷胱甘肽(GSH),改变细胞氧化还原状态。故我们采用小鼠肝脏部分 I/R 模型复制无内毒素的损伤环境,观察在此状态下 NAC 对肝、肺损伤的保护作用及 Toll 样受体 2/4(TLR2/4)表达的变化。

1 材料与方 法

1.1 主要试剂: NAC 购自 Sigma 公司;肿瘤坏死因子- α (TNF- α)酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒,聚合酶链反应(PCR)试剂均购自深圳晶美生物公

司;RNA 提取试剂(Trizol)、DNA 酶 I 均购自 Invitrogen 公司;一抗 TLR2/4 多克隆抗体购自 Santa Cruz 公司;二抗兔抗羊单克隆抗体购自博士德公司;其他各种化学试剂均为进口或国产分析纯。

1.2 动物模型的复制:BALB/c 品系小鼠购于华中科技大学同济医学院实验动物中心,6~8 周龄,体重 20~25 g,雄性。所有动物均于实验前禁食 24 h,自由饮水。按随机数字表法分为 3 组,每组 10 只。
①假手术组:仅行开腹及解剖肝门手术,不夹闭血管;②I/R 组:用质量分数为 1%的异戊巴比妥钠麻醉,上腹部正中切口开腹,充分显露肝门区,解剖肝门,分离支配肝中叶、左叶的门静脉及肝动脉,并于此处置无创血管夹,缝合关闭腹腔,1 h 后再次开腹,取血管夹,恢复小鼠中叶、左叶的血供,再次缝合关闭腹腔;③NAC 干预组(NAC 组):术前 30 min 腹腔注射 NAC 150 mg/kg,再进行 I/R 处理。所有动物分别于再灌注后 1 h 和 3 h 处死。

1.3 血中指标检测:于各时间点取小鼠门静脉血 0.6 ml,静置 12 h 后 4 °C 下 4 000 r/min(离心半径 20 cm)离心 10 min,分离血清,按 TNF- α ELISA 试剂盒说明书操作,读取波长 450 nm 处的吸光度(A)值,并根据标准曲线计算各组 TNF- α 含量。另复制模型,在同时间点经眼动脉取血 0.8~1.0 ml,分离血浆 0.3 ml,检测丙氨酸转氨酶(ALT)水平。

1.4 TLR2/4 mRNA 水平检测:用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)于各时间点取受损肝、肺组织各 100 mg,按 Trizol 试剂盒操作步骤提取总 RNA。以总 RNA 为模板,寡聚脱氧胸腺苷酸[Oligo(dT)]为引物逆转录合成 cDNA,PCR 检测肝、肺组织中 TLR2/4 mRNA 表达。用 β -actin 为内参照,各引物序列如下:TLR2 上游 5'-TTTGCTCCTGCGAAC TCCTA-3',下游 5'-GCTTTCTTGGGCTTCCT CTT-3';TLR4 上游 5'-GGGTCAAGGAACAG AAGCA-3',下游 5'-TGAAGGCAGAGGTGAA AGC-3'; β -actin 上游 5'-GCTACAGCTTCA CCACCACAG-3',下游 5'-GGTCTTTACGGAT GTCAACGTC-3'。反应条件:94 °C 预变性 5 min,94 °C 变性 30 s,60 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,共 50 个循环;最后 72 °C 延伸 10 min。PCR 产物在质量分数为 1.5%的琼脂糖凝胶上电泳,置凝胶于成像分析仪(JS-300,上海培清科技有限公司)上进行图像扫描分析,分析 TLR2、TLR4 及 β -actin 的灰度值,并以 TLR2/ β -actin 及 TLR4/ β -actin 的比值分别表示 TLR2/4 mRNA 的表达。

1.5 蛋白质免疫印迹法(Western blotting)测定 TLR2/4 蛋白表达:提取肝、肺组织(100 mg)膜蛋白[1×磷酸盐缓冲液(PBS),体积分数为 1%的 NP40,质量分数为 0.5%的去氧胆酸钠和 0.1%的十二烷基硫酸钠(SDS),临用前加入 10 g/L 苯甲基磺酰氟(PMSF)、Aprotinin(30 ml/L),1 mol/L (10 ml/L) Sodium Orthovanadate],定量后煮沸样品,用质量分数为 6%的 SDS-聚丙烯酰胺变性凝胶电泳分离,电转移至硝酸纤维素膜,与一抗、二抗反应后用免疫印迹化学发光法(ECL)显色,扫描后用 Bandscan 5.0 分析系统定量,计算积分光密度值(IOD)。

1.6 统计学方法:数据资料用 SPSS12.0 统计软件包进行处理,各组间比较用独立样本 *t* 检验,指标以均数±标准误($\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$)表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时间点肝、肺组织 TLR2/4 mRNA 表达(表 1,表 2):假手术组肝、肺组织 TLR2/4 mRNA 几乎不表达。I/R 后 TLR2/4 mRNA 表达量迅速上升,1 h 和 3 h 均观察到 TLR2/4 mRNA 大量表达,且在再灌注早期(即 1 h)时有强表达,与 3 h 比较差异均有显著性(P 均 <0.05)。加入 NAC 干预后,各时间点肝、肺组织 TLR2/4 mRNA 表达较 I/R 组均有下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但组内比较差异无显著性(P 均 >0.05)。

表 1 各组肝组织 TLR2/4 mRNA 表达比较($\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$)

Table 1 Comparison of expression of TLR2/4 mRNA in ischemic hepatic tissue in each group($\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$)

组别	动物数(只)	TLR2 mRNA	TLR4 mRNA
假手术组	10	0	0
I/R 组 1 h	10	1.354 3±0.254 3	0.964 7±0.041 3
3 h	10	1.097 7±0.254 1 [*]	0.725 2±0.541 1 [*]
NAC 组 1 h	10	1.049 6±0.354 2 [▲]	0.737 9±0.452 1 [▲]
3 h	10	0.892 3±0.541 6 [▲]	0.611 2±0.012 4 [△]

注:与本组 1 h 比较;^{*} $P<0.05$;与 I/R 组同时时间点比较;

[△] $P<0.05$,[▲] $P<0.01$

表 2 各组肺组织 TLR2/4 mRNA 表达比较($\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$)

Table 2 Comparison of expression of TLR2/4 mRNA in ischemic lung tissue in each group($\bar{x}\pm s_{\bar{x}}$)

组别	动物数(只)	TLR2 mRNA	TLR4 mRNA
假手术组	10	0	0
I/R 组 1 h	10	1.858 4±1.381 1	1.568 4±0.664 1
3 h	10	1.528 1±0.641 4 [*]	1.347 5±0.551 2 [*]
NAC 组 1 h	10	1.503 3±1.016 7 [▲]	1.284 2±1.584 2 [▲]
3 h	10	1.486 1±0.645 3 [△]	0.941 3±0.562 3 [△]

注:与本组 1 h 比较;^{*} $P<0.05$;与 I/R 组同时时间点比较;

[△] $P<0.05$,[▲] $P<0.01$

2.2 不同时间点肝、肺组织 TLR2/4 蛋白表达(表 3, 表 4); I/R 后肝组织 TLR2/4 蛋白表达量迅速上升, 1 h 和 3 h 均有 TLR2/4 蛋白的大量表达, 且在再灌注早期(即 1 h)表达最强, 与 3 h 比较差异有显著性(P 均 < 0.05), 与肝组织 TLR2/4 mRNA 表达的变化一致。加入 NAC 干预后同时间点肝组织 TLR2/4 蛋白表达较 I/R 组均有下降, 且组内比较差异也有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 即 3 h 较 1 h 下降显著。

受损肺组织中 TLR2/4 蛋白表达亦增强, 且逐步上升, 3 h 较 1 h 显著升高(P 均 < 0.05), 与肝组织 TLR2/4 mRNA 表达的变化不同。NAC 干预后同时间点肺组织 TLR2/4 蛋白表达较 I/R 组均有下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且组内比较差异也有显著性(P 均 < 0.05), 即 3 h 表达仍强于 1 h。

表 3 各组肝组织 TLR2/4 蛋白表达比较($\bar{x} \pm s_x$)

Table 3 Comparison of expression of TLR2/4 protein in ischemic hepatic tissue in each group($\bar{x} \pm s_x$)

组别	动物数(只)	TLR2 蛋白	TLR4 蛋白
假手术组	10	53.52 ± 5.25	61.28 ± 6.65
I/R 组 1 h	10	191.51 ± 13.51 [#]	173.67 ± 17.67 [#]
3 h	10	149.36 ± 9.15 ^{#*}	135.18 ± 16.56 ^{#*}
NAC 组 1 h	10	153.58 ± 12.96 [▲]	138.64 ± 15.67 [▲]
3 h	10	125.14 ± 15.66 ^{▲△}	101.84 ± 11.89 ^{▲△}

注:与假手术组比较:[#] $P < 0.01$;与本组 1 h 比较:^{*} $P < 0.05$;
与 I/R 组同时间点比较:[△] $P < 0.05$,[▲] $P < 0.01$

表 4 各组肺组织 TLR2/4 蛋白表达比较($\bar{x} \pm s_x$)

Table 4 Comparison of expression of TLR2/4 protein in ischemic lung tissue in each group($\bar{x} \pm s_x$)

组别	动物数(只)	TLR2 蛋白	TLR4 蛋白
假手术组	10	59.48 ± 3.48	64.68 ± 8.27
I/R 组 1 h	10	303.61 ± 21.51 [#]	228.61 ± 16.33 [#]
3 h	10	386.18 ± 22.81 ^{#*}	312.21 ± 18.64 ^{#*}
NAC 组 1 h	10	265.64 ± 18.34 [▲]	173.67 ± 9.36 [▲]
3 h	10	344.27 ± 19.54 [▲]	278.84 ± 12.54 ^{▲△}

注:与假手术组比较:[#] $P < 0.01$;与本组 1 h 比较:^{*} $P < 0.05$;
与 I/R 组同时间点比较:[△] $P < 0.05$,[▲] $P < 0.01$

2.3 各组不同时间点门静脉血 TNF- α 和 ALT 水平比较(表 5):假手术组中 TNF- α 水平极低(< 15 ng/L)。I/R 1 h 后 TNF- α 表达明显升高($P < 0.01$), 3 h 后仍维持在高水平, 但与 1 h 比较差异无显著性($P > 0.05$)。NAC 干预后同时间点 TNF- α 水平较 I/R 组均显著降低(P 均 < 0.05), 组内比较差异无显著性($P > 0.05$)。血浆 ALT 在再灌注后即开始升高, 且 3 h 较 1 h 时显著升高, 差异有显著性($P < 0.01$)。NAC 干预后 ALT 水平均显著下降(P 均 < 0.01)。

表 5 各组血中 TNF- α 和 ALT 水平比较($\bar{x} \pm s_x$)

Table 5 Comparison of levels of TNF- α and ALT in portal vein in each group($\bar{x} \pm s_x$)

组别	动物数(只)	TNF- α (ng/L)	ALT(U/L)
假手术组	10	5.29 ± 1.52	45.59 ± 11.25
I/R 组 1 h	10	151.91 ± 4.38 [#]	652.89 ± 65.81 [#]
3 h	10	157.52 ± 3.57 [#]	857.94 ± 51.23 ^{#*}
NAC 组 1 h	10	135.53 ± 6.01 [△]	152.34 ± 57.81 [▲]
3 h	10	140.48 ± 5.64 [△]	181.17 ± 61.28 [▲]

注:与假手术组比较:[#] $P < 0.01$;与本组 1 h 比较:^{*} $P < 0.01$;
与 I/R 组同时间点比较:[△] $P < 0.05$,[▲] $P < 0.01$

3 讨论

由于肝脏部分 I/R 模型只阻断肝脏中叶及左叶的肝动脉、门静脉血流, 保留了小鼠肝脏右叶及尾状叶的动脉血供和门静脉回流, 可以防止腹腔脏器(尤其是肠道)的淤血, 从而避免内毒素血症的发生^[1]以及由此而激活 TLR 信号通路所导致的肝脏和肺脏损伤^[2]。我们前期的实验已证明缺血肝组织 TLR2/4 受体激活与内毒素无关^[3,4]。因此, 在本模型中 I/R 引起的活性氧(ROS)生成过多是造成组织病理损伤的主要因素^[5,6]。肝缺血阶段, ATP 过度消耗导致嘌呤代谢物堆积, 在随后的再灌注时, 血氧可使这些产物被嘌呤氧化酶催化生成大量的超氧负离子和过氧化氢^[7]。中性粒细胞是 I/R 损伤的主要效应细胞, 参与了肝实质细胞和肝外远隔器官的损伤^[8]。在分子水平上, ROS 可加强各种来自细胞膜受体的信号转导, 包括 c-Jun 氨基末端蛋白激酶(JNK)、p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38 MAPK)及激活蛋白-1(AP-1)在内的多种信号因子对氧化还原的调节非常敏感^[9]; 而 ROS 对 NF- κ B 的激活作用早已得到证实, 在多种细胞类型中有促进或放大的激活效应^[10]。

本实验结果显示:假手术组小鼠肝、肺组织中均有极少量 TLR2/4 mRNA 表达。I/R 组 1 h 肝组织 TLR2/4 mRNA 表达急剧增高, 3 h 有所下降, 蛋白表达与其一致, 同时血中 ALT 水平显著上升, 标志着肝功能严重受损。肺组织 TLR2/4 mRNA 表达趋势与肝内表达同步, 但蛋白表达并不一致。同时, 血 TNF- α 含量显著增高。由此推测: I/R 时, 肝组织 TLR2/4 mRNA 表达明显上调, 诱导各种促炎症细胞因子过量合成与释放。促炎症细胞因子的释放不仅加剧了肝损伤, 释放入血还可以导致中性粒细胞的黏附、聚集和激活, 而中性粒细胞在肺组织中的聚集和对肺组织的损害作用已经得到多个研究的证实。可见 TLR2/4 的表达在 I/R 肺损伤中起着十分

重要的作用,其在此非内毒素环境下的激活机制可能有赖于大量积聚的 ROS 对其信号通路下游分子和 NF- κ B 的活化以及后继细胞因子“瀑布式”反应的正反馈作用^[11,12]。

清除细胞内固有的 ROS,抑制 ROS 生成主要依赖于胞浆中 GSH 的抗氧化作用。体外抗氧化剂种类繁多,NAC 是其中用途较广的一种,它是左旋半胱氨酸的天然衍生物,具有还原二硫化物的功能。作为外源性 GSH 的前体,NAC 既可直接与 ROS 中间体反应而灭活,维护抗氧化酶体系结构完整和活性功能恢复^[13];又可通过脱乙酰基作用透过胞膜,提高细胞内 GSH 浓度,诱导 GSH 向细胞内聚集,从而促进抗氧化作用,提高胞内去毒性能力,减少氧自由基释放,因此,阻断了 ROS 对关键信号因子的氧化激活和 NF- κ B 核转录的启动,继而减少细胞因子的释放。本实验结果证实,NAC 干预后各时间点血中 TNF- α 较 I/R 组明显减少,对减轻肺损伤起到了一定的调节作用。此外,NAC 进入中性粒细胞后,转化为胞内生理活性物质,灭活胞内氧自由基^[14],提高中性粒细胞的吞噬作用,减少“呼吸爆发”^[15]。从本实验结果中还可以看到,NAC 在各时间点上对 TLR2/4 表达均有一定的抑制作用,这进一步证明了 NAC 在炎性氧化状态下对膜上受体的调节作用。与 ROS 水平升高密切相关的病理改变说明信号转导和基因表达的失调,而 NAC 直接或间接通过调整 ROS 水平参与了机体复杂的免疫应答反应。

参考文献:

- 1 Suzuki S, Nakamura S, Sakaguchi T, et al. Pathophysiological appraisal of a rat model of total hepatic ischemia with an extracorporeal portosystemic shunt[J]. J Surg Res, 1998, 80(1): 22-27.
- 2 万幸,王培训,周联,等.脂多糖刺激前后小鼠肺肝脾组织中 Toll 样受体基因表达情况[J].中国危重病急救医学,2004,16(2): 73-76.
- 3 吴河水,张进祥,张锦辉,等.肝脏 Toll 样受体 4 的激活与小鼠肝脏部分缺血再灌注损伤的关系[J].中华普通外科杂志,2004, 19,10:617-619.
- 4 张进祥,吴河水,王慧,等.小鼠肝缺血再灌注后 Toll 样受体 2 在缺血肝组织中的激活及其意义[J].中国普通外科杂志,2005,14(2):114-117.
- 5 Fridovich I. The biology of oxygen radicals[J]. Science, 1978, 201(4359):875-880.
- 6 Chan P H. Role of oxidants in ischemic brain damage[J]. Stroke, 1996, 27(6):1124-1129.
- 7 Granger D N. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury [J]. Am J Physiol, 1988, 255(6 Pt 2): H1269-1275.
- 8 王晓琳,张宏,刘荣,等.乌司他丁对肝缺血/再灌注后急性肺损伤的保护作用[J].中国危重病急救医学,2003,15(7):432-434.
- 9 Zhang Q, Zhang G. Activation and autophosphorylation of apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) following cerebral ischemia in rat hippocampus [J]. Neurosci Lett, 2002, 329(2): 232-236.
- 10 Manna S K, Zhang H J, Yan T, et al. Overexpression of manganese superoxide dismutase suppresses tumor necrosis factor-induced apoptosis and activation of nuclear transcription factor-kappa B and activated protein-1 [J]. J Biol Chem, 1998, 273(21):13245-13254.
- 11 姚咏明,鄢小建,姚风华,等.严重腹腔感染大鼠组织 Toll 样受体 2/4 基因表达及其调节机制[J].中国危重病急救医学,2003,15(11):646-650.
- 12 Yoshidome H, Lentsch A B, Cheadle W G, et al. Enhanced pulmonary expression of CXC chemokines during hepatic ischemia/reperfusion-induced lung injury in mice [J]. J Surg Res, 1999, 81(1):33-37.
- 13 Dobashi K, Ghosh B, Orak J K, et al. Kidney ischemia-reperfusion: modulation of antioxidant defenses [J]. Mol Cell Biochem, 2000, 205(1-2):1-11.
- 14 Borjesson A, Wang X, Sun Z, et al. Effects of N-acetylcysteine on pulmonary macrophage activity after intestinal ischemia and reperfusion in rats with invited commentaries [J]. Dig Surg, 2000, 17(4):379-387.
- 15 Mulhall K J, Curtin W A, Given H F. Inhibition of polymethylmethacrylate particle-induced monocyte activation and IL-1beta and TNF-alpha expression by the antioxidant agent N-acetylcysteine [J]. Acta Orthop Scand, 2002, 73(2): 206-212.

(收稿日期:2006-10-30 修回日期:2007-01-23)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

补体 C5a 通过 p38 丝裂素活化蛋白激酶途径激活单核细胞

最近美国学者对多器官功能障碍综合征(MODS)发病时 C5a 如何激活单核细胞(PBWCs)引起炎症失控的机制进行了研究。他们从健康志愿者外周血中分离 PBWCs,用 C5a(100 μ g/L)预处理 1 h,然后用脂多糖(LPS)10 μ g/L 刺激 20 h。由于 C5a 可能通过 3 种丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)途径激活 PBWCs,所以在加入 C5a 前 1 h 加入 3 种促 MAPK 抑制剂,然后测定 PBWCs 受 LPS 刺激后产生的白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。结果显示,加入 c-Jun 氨基末端激酶和细胞外信号调节激酶抑制剂对 LPS 刺激后 PBWCs 产生的 IL-6 和 TNF- α 水平无显著影响;而加入 p38 MAPK 特异性抑制剂可以抑制 C5a 激活的反应。根据上述结果,研究者认为 C5a 激活了 LPS 刺激后的 PBMCs 产生 IL-6 和 TNF- α ,这一作用是通过 p38 MAPK 途径实现的,细胞外信号调节激酶和 c-Jun 氨基末端激酶介导的途径对于 LPS 诱导产生的 IL-6 和 TNF- α 无作用或仅有很小的作用。

耿世佳,编译自《Shock》,2007,27(6):623-630;胡森,审校