

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- $\kappa$ B 的活化以及后继细胞因子“瀑布式”反应的正反馈作用<sup>[11,12]</sup>。

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<sup>[13]</sup>;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- $\kappa$ 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- $\alpha$  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<sup>[14]</sup>,提高中性粒细胞的吞噬作用,减少“呼吸爆发”<sup>[15]</sup>。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  $\mu$ g/L)预处理 1 h,然后用脂多糖(LPS)10  $\mu$ 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- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )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- $\alpha$  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- $\alpha$ ,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- $\alpha$  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