· 论著 ·

谷氨酰胺在体内/外对巨噬细胞炎症因子分泌的影响

王学敏　梁梦凡　袁媛　江伟

【摘要】 **目的** 观察谷氨酰胺(Gln)在体内/外条件下对巨噬细胞炎症反应及热休克蛋白(HSP)表达的影响,探讨 Gln 在脓毒症时抑制体内炎症反应的机制。**方法** 实验 1:将培养的腹腔巨噬细胞株 RAW264.7 分为 Gln 0、0.5 和 8 mmol/L 3 组,分别于内毒素脂多糖(LPS)刺激后 0、1、4、12 和 24 h 收集细胞及上清液。实验 2:45 只昆明小鼠被随机均分为假手术(Sham)组、模型组、Gln 组;采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制备小鼠脓毒症模型,术后即刻从尾静脉注射 Gln 0.75 g/kg(Gln 组)或等量生理盐水(Sham 组和模型组)。6 h 后采血,腹腔灌洗分离巨噬细胞。用酶联免疫吸附法(ELISA)检测细胞上清液、血清、巨噬细胞裂解液中肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-10 浓度;用蛋白质免疫印迹法检测巨噬细胞 HSP72 蛋白表达。**结果** 体外条件下 Gln 可显著促进 RAW264.7 细胞释放 TNF-α、IL-6 和 IL-10,呈剂量和时间依赖性($P<0.05$ 或 $P<0.01$);LPS 刺激 4 h 后,Gln 8 mmol/L 组 RAW264.7 细胞 HSP72 表达显著增加(P 均<0.01)。体内条件下,Gln 组腹腔巨噬细胞 TNF-α、IL-6 含量均明显低于模型组($P<0.01$ 和 $P<0.05$),3 组间 IL-10 含量比较差异无统计学意义;Gln 组血清 TNF-α 浓度明显低于模型组($P<0.05$),两组血清 IL-6、IL-10 浓度差异无统计学意义;Gln 组巨噬细胞 HSP72 表达较模型组和 Sham 组均显著升高(P 均<0.01)。**结论** Gln 体外作用时可显著促进巨噬细胞释放 TNF-α 和 IL-6,且该作用不能被 HSP72 表达所抑制。体内作用条件下 Gln 抑制腹腔巨噬细胞合成 TNF-α 和 IL-6。体外和体内条件下 Gln 都可诱导巨噬细胞表达 HSP72,提示 HSP72 表达可能不是 Gln 在脓毒症时抑制机体炎症反应的主要机制。

【关键词】 谷氨酰胺;　巨噬细胞;　炎症因子;　热休克蛋白

The different effects of glutamine on macrophage cytokines release in vivo and in vitro

WANG Xue-min, LIANG Meng-fan, YUAN Yuan, JIANG Wei. Department of Anesthesiology/Intensive Care Unit, Shanghai 6th People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Corresponding author: JIANG Wei (Email: jiangw@sjtu.edu.cn)

【**Abstract**】 **Objective** To evaluate the effects of glutamine (Gln) on macrophages cytokines release and heat shock protein 72 (HSP72) expression in vivo and in vitro, and explore the anti-inflammation mechanisms of Gln during sepsis. **Methods** In experiment one, mouse peritoneal macrophage cell line RAW264.7 cells were divided into 0, 0.5 and 8 mmol/L Gln groups, and cells and supernatants were harvested at 0, 1, 4, 12 and 24 hours after lipopolysaccharide (LPS) challenge. In experiment two, forty-five Kunming mice were randomized into sham-operation group (Sham), sepsis model group, and Gln group. Sepsis was induced by cecal ligation and puncture (CLP). Either Gln 0.75 g/kg (Gln group) or saline (Sham and model group) was administered immediately after CLP via tail-vein injection. Blood sample was collected at 6 hours, and macrophages were harvested by peritoneal lavage. Tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6) and IL-10 contents in supernatant, serum and cell lysate were analyzed with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), macrophages HSP72 expression was assessed with Western blotting. **Results** Gln promoted RAW264.7 cells to release TNF-α, IL-6 and IL-10 in a dose-dependent and time-dependent manner in vitro ($P<0.05$ or $P<0.01$), and significantly increased HSP72 expression in 8 mmol/L Gln group at 4 hours after LPS stimulation (both $P<0.01$). In vivo, in animals given Gln intracellular TNF-α and IL-6 levels were significantly lower than sepsis animals ($P<0.01$ and $P<0.05$), but there was no statistically significant difference in intracellular IL-10 levels among three groups. The serum levels of TNF-α in Gln group were significantly lower than in model group ($P<0.05$), while serum IL-6 and IL-10 levels were similar between two groups. Gln treatment led to significant HSP72 expression compared to model and Sham groups (both $P<0.01$). **Conclusion** Gln can promote inflammatory cytokines release from macrophages in vitro, which cannot be attenuated by HSP72 expression induced by Gln in LPS challenged RAW264.7 macrophages. Gln treatment significantly decreases intracellular TNF-α and IL-6 levels in vivo during sepsis. HSP72 expression increases after Gln treatment both in vivo and in vitro. These data implicate that HSP72 may not play a major role in attenuating the inflammatory response after Gln administration in sepsis.

【**Key words**】 glutamine;　macrophage;　cytokine;　heat shock protein

---

基金项目:上海市科委科研计划项目(054119516)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院麻醉科/ICU　　通讯作者:江伟,教授,Email:jiangw@sjtu.edu.cn
作者简介:王学敏(1971-),男(汉族),江西省人,医学博士,副主任医师,Email:wangxm@sjtu.edu.cn.

万方数据

谷氨酰胺(Gln)是在人体内含量丰富的条件必需氨基酸,它是肠道细胞和免疫细胞最重要的能源物质[1]。在脓毒症时血中 Gln 水平下降,患者易发生感染且病死率升高。临床研究证实,给患者补充 Gln 可以抑制机体的炎症反应,降低感染发生率和病死率[2-3],但其保护机制仍不完全清楚。新近研究发现,Gln 可诱导机体细胞表达热休克蛋白(HSPs),从而发挥保护作用[4-5]。巨噬细胞在脓毒症的发生发展中有重要作用,它可产生肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素-1β(IL-1β)等大量炎症因子,引发级联反应,造成器官损害。研究证实 Gln 在体外具有促进巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等大量分泌 TNF-α、IL-6 和 IL-8 等细胞因子的作用[1]。既然认为 Gln 可诱导细胞表达 HSPs 从而抑制炎症反应,那么高浓度 Gln 在体外是否能够增加巨噬细胞 HSP72 表达,进而抑制巨噬细胞分泌炎症因子?Gln 在体外可促进巨噬细胞分泌炎症因子,在体内对巨噬细胞的影响如何?搞清这两个问题对于理解 Gln 抑制脓毒症时机体炎症反应的机制具有重要意义。本实验分体外和体内两部分,分别研究上述两个问题,探讨 Gln 抑制机体炎症反应的可能机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂:Gln-丙氨酸(无锡华瑞制药有限公司,批号:0610175-01);质量分数为 0.25%的胰蛋白酶、Dulbecco 改良 Eagle 培养基(DMEM)培养液、胎牛血清(美国 Gibco 公司);内毒素脂多糖(LPS,美国 Sigma 公司);HSP72 单克隆抗体(单抗,美国 Stressgen 公司);β-肌动蛋白(β-actin)小鼠单抗(美国 Abcam 公司);辣根过氧化物酶标记的山羊抗小鼠 IgG(美国 Jackson 公司);化学发光检测(ECL)试剂盒(深圳晶美生物工程有限公司);酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(美国 BioSource 公司)。

1.2 RAW264.7 细胞培养及分组:小鼠腹腔巨噬细胞株 RAW264.7 购自中国科学院细胞研究所,采用含 2 mmol/L Gln、体积分数为 10%胎牛血清、1%青、链霉素的 DMEM,在 37 ℃、体积分数为 5%的 CO_2 培养箱中常规培养。取对数生长期的细胞,调整浓度为 5×10^8/L,接种于 24 孔板,分别加入含 Gln 0、0.5 和 8 mmol/L 无血清 DMEM 培养液,37 ℃孵育 1 h 后,加入 100 μg/L LPS 刺激,分别于 0、1、4、12和 24 h 收集细胞及上清液。不同时间点实验重复 3 次。

1.3 动物模型制备及分组:清洁级昆明小鼠 45 只(由复旦大学实验动物科学部提供),体重 20~25 g。适应性饲养 1 周后按随机数字表法分为假手术组(Sham,n=15)、模型组(n=15)和 Gln 组(n=15)。按 Singleton 等[6]报道的方法行盲肠结扎穿孔术(CLP)复制脓毒症模型,其中 Sham 组仅开腹翻动盲肠,术后即刻皮下注射生理盐水 30 ml/kg 补充术中液体丢失。术后 10 min 内,Gln 组经小鼠尾静脉注射 Gln 0.75 g/kg,Sham 组和模型组注射等量生理盐水。每组取 5 只于术后 6 h 麻醉,眼球采血,血液静置 30 min 后离心取血清于-80 ℃保存。预冷的 DMEM 培养液 6 ml 灌洗腹腔,灌洗液离心 10 min,磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 1 次,将细胞置入 24 孔板,以不含 Gln 的 DMEM 培养液于 37 ℃、5% CO_2 培养箱中孵育 1 h,用 PBS 洗去未贴壁细胞,贴壁细胞为巨噬细胞。用 PBS 将贴壁细胞吹下,镜下计数。细胞悬液离心后用细胞裂解液 350 μl 裂解细胞,冰浴反复吹打后静置 30 min,离心取上清液于-80 ℃保存。每组另取 10 只小鼠,每两只小鼠的腹腔灌洗液合并分离细胞,用细胞裂解液(2×10^{10}细胞/L)裂解细胞,取上清液检测 HSP72 表达。

1.4 细胞因子测定:按照 ELISA 试剂盒说明书测定 RAW264.7 细胞上清液、血清和细胞裂解液中的 TNF-α、IL-6、IL-10 浓度。

1.5 HSP72 蛋白含量测定:采用蛋白质免疫印迹法。用二辛可宁酸(BCA)法蛋白定量,取蛋白样本 40 μg 经质量分数为 10%的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离,100 V、2 h 将蛋白电转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上,用 5%的脱脂牛奶封闭 1 h;0.5 mol/L Tris-NaCl 溶液冲洗后,用封闭液稀释 HSP72 单抗(1∶1 000)或 β-actin 抗体,4 ℃孵育过夜,含 0.05%吐温(Tween)20 的 0.05 mol/L Tris-NaCl 溶液(TBST)洗脱 3 次,室温下用辣根过氧化物酶标记的二抗溶液(1∶3 000)孵育 1 h,ECL 试剂盒显色,X 线曝光。用 Syngene 凝胶成像分析仪测定条带灰度值,以 HSP72 与β-actin 条带灰度值的比值表示其表达量。

1.6 统计学分析:计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,使用 SAS 8.0 软件行单因素方差分析,两两比较用 DUNCAN 检验;行双因素方差分析,有交互影响则采用 CONTRAST 语句进行两两比较;$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 RAW264.7 细胞炎症因子释放(图 1):Gln 促进 RAW264.7 细胞释放 TNF-α,呈时间与剂量依

万方数据

赖性(P 均<0.01)。Gln 为 0.5 mmol/L、8 mmol/L 时细胞 IL-6 释放速度增快(时间 $P<0.01$,浓度 $P<0.05$),但 LPS 刺激 24 h 后,不同浓度 Gln 间 IL-6差异无统计学意义。不同浓度Gln 间细胞IL-10 释放量随时间延长而增加,并与 Gln 呈剂量依赖性(时间 $P<0.01$,浓度 $P<0.05$)。

2.2 RAW264.7 细胞 HSP72 蛋白的表达(图 2):LPS 刺激4 h,Gln 0、0.5 和8 mmol/L 组RAW264.7 细胞均有 HSP72 表达,表达量分别为 0.35±0.03、0.38±0.06 和 0.69±0.04,Gln 8 mmol/L 组 HSP72 表达较另两组明显增加(P 均<0.01)。

2.3 腹腔巨噬细胞炎症因子的分泌(图 3):模型组细胞裂解液中 TNF-α 和 IL-6 含量明显升高;Gln 组 TNF-α 和 IL-6 含量均明显低于模型组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而与 Sham 组比较差异无统计学意义。3 组间 IL-10 含量差异无统计学意义。

2.4 血清中炎症因子的含量(图 4):模型组血清中 TNF-α、IL-6、IL-10 的水平均明显高于 Sham 组(P 均<0.01);与模型组比较,Gln 组血清 TNF-α 含量明显下降($P<0.05$),而 IL-10、IL-6 含量则差异无统计学意义。

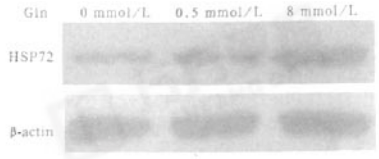
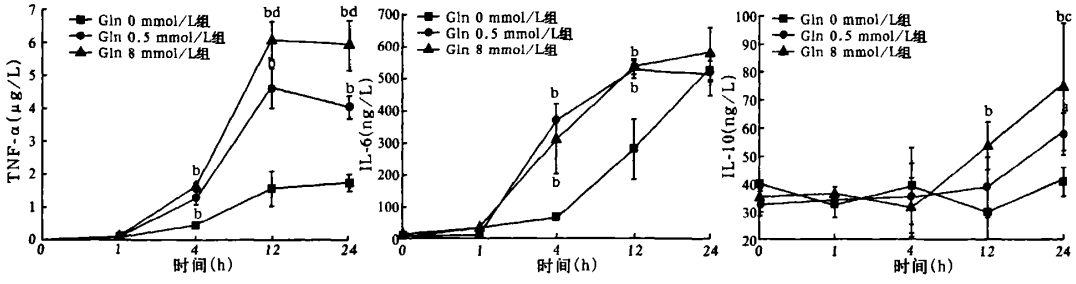


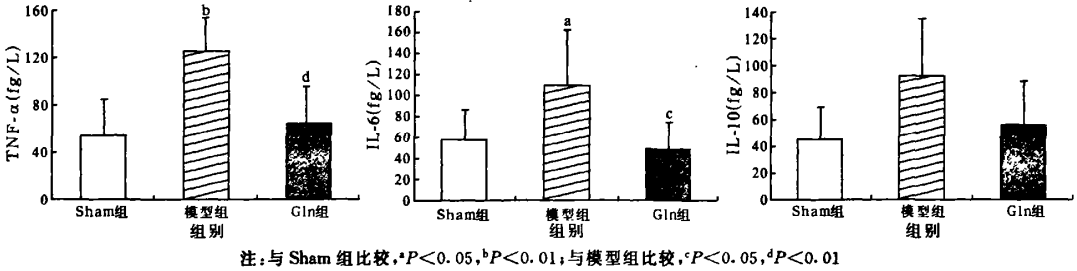
图 2　不同浓度 Gln 对小鼠 RAW264.7 细胞 HSP72 表达的影响

2.5 腹腔巨噬细胞 HSP72 的表达(图 5):术后 6 h,Sham组、模型组和 Gln 组巨噬细胞中均有 HSP72蛋白表达,分别为 0.24±0.07、0.36±0.04 和0.47±0.04,其中模型组HSP72蛋白表达显著



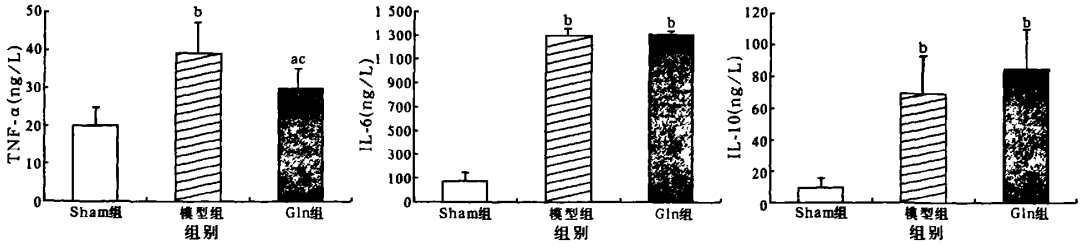
注:与 Gln 0 mmol/L 组同期比较,$^aP<0.05$,$^bP<0.01$;与 Gln 0.5 mmol/L 组同期比较,$^cP<0.05$,$^dP<0.01$

图 1　不同浓度 Gln 对小鼠 RAW264.7 细胞炎症因子释放的影响



注:与 Sham 组比较,$^aP<0.05$,$^bP<0.01$;与模型组比较,$^cP<0.05$,$^dP<0.01$

图 3　Gln 对脓毒症小鼠腹腔巨噬细胞炎症因子分泌的影响



注:与 Sham 组比较,$^aP<0.05$,$^bP<0.01$;与模型组比较,$^cP<0.05$

图 4　Gln 对脓毒症小鼠血清细胞炎症因子水平的影响

万方数据

强于Sham组，而 Gln 组 HSP72 表达显著强于模型组（P 均<0.01）。

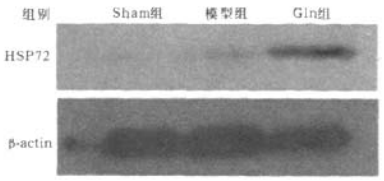


图 5 Gln 对脓毒症小鼠腹腔巨噬细胞 HSP72 表达的影响

3 讨 论

本实验显示，体外条件下高浓度 Gln 虽可促进巨噬细胞表达 HSP72，却不能抑制其释放 TNF-α 和 IL-6 等细胞因子。而在体内条件下，Gln 抑制腹腔巨噬细胞合成 TNF-α 和 IL-6，并能促进其表达 HSP72，同时 Gln 组血清 TNF-α 水平有所降低。

Gln 在体内的浓度近似为 0.5 mmol/L，而以往文献报道，8 mmol/L Gln 可诱导多种组织和细胞大量表达 HSPs，并抑制细胞炎症反应[1,5]。本实验显示，虽然体外高浓度 Gln 可诱导 RAW264.7 细胞产生大量 HSP72，但不能抑制，反而促进 RAW264.7 细胞释放 TNF-α 和 IL-6。说明诱导 HSPs 表达可能并非 Gln 在脓毒症时抑制体内炎症反应的主要机制。Wischmeyer 等[7]的实验显示，体外高浓度 Gln 可抑制人外周血单核细胞（PBMCs）释放 TNF-α，认为这是 Gln 诱导 PBMCs 表达 HSP72 的结果。然而仔细分析该文章我们发现，作者使用的 PBMCs 是 20%单核细胞和 80%淋巴细胞的混合体，而以往有研究证实 Gln 可促使淋巴细胞大量分泌 IL-10 等细胞因子[8-9]，因此我们推测，单核细胞释放 TNF-α 减少可能是受到淋巴细胞旁分泌的影响，HSP72 表达并非是主要机制。体内实验也显示，Gln 组血清中 IL-10水平较模型组有升高趋势，而腹腔巨噬细胞内 TNF-α 和 IL-6 水平降低是否与体内 IL-10 水平升高有关，尚有待进一步研究。

以往研究 Gln 对免疫细胞代谢的影响都是在体外进行，发现其对巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞等都表现为促进代谢和细胞因子释放的作用[1,10]。本实验发现，Gln 可抑制脓毒症时腹腔巨噬细胞合成 TNF-α 和 IL-6，该影响与 Gln 在脓毒症时可抑制机体炎症反应的作用一致。然而 Gln 对体内巨噬细胞的影响为什么会与体外相反还不清楚。本组体外实验已经显示 Gln 诱导 HSP72 表达并不足以抑制巨噬细胞炎症因子释放，高浓度 Gln 反而促进其产生更多炎症因子，该结果提示 Gln 在体内抑制炎症反应还有非 HSP72 依赖的机制。有实验发现[11]：PBMCs 单独在 Gln 作用下释放的 TNF-α、IL-6 和 IL-10 无明显变化，但当其与肠上皮细胞株 Caco-2 共孵育时，高浓度的 Gln 可以显著抑制 PBMCs释放 TNF-α 和 IL-6，并增加 IL-10 的生成；研究者认为 Gln 可能促使肠上皮细胞释放某种细胞因子，进而影响 PBMCs 的炎症因子分泌。提示体内免疫细胞释放炎症因子的改变可能是受到其他细胞的影响，而并非 Gln 直接作用的结果。

综上分析，我们认为诱导 HSPs 表达可能并非是 Gln 在体内抑制炎症反应的主要机制。在体外实验时 Gln 往往作用于单一细胞，其主要表现为促进炎症因子分泌；而在体内时 Gln 同时作用于多种细胞、组织和器官，并相互影响，最终对免疫细胞炎症因子分泌产生抑制作用。由于 Gln 可降低肠道通透性[12]，且在体外即表现为抑制肠上皮细胞分泌 IL-8 等炎症因子[13-14]，推测脓毒症时 Gln 可能通过某种 HSPs 依赖或非依赖的机制作用于肠道细胞，改变其通透性，或促使其分泌某种因子，最终抑制巨噬细胞等炎性细胞分泌炎症因子。该假说有待更直接的实验来证明，具体的作用途径也有待研究。虽然我们的实验证实体外条件下 Gln 可以诱导巨噬细胞表达 HSP72，但并不能抑制其释放炎症因子。而在体内条件下 Gln 对腹腔巨噬细胞炎症因子分泌表现为抑制作用，该影响与其在体外条件下对巨噬细胞的作用是相反的，提示 Gln 在脓毒症时抑制体内炎症反应还存在诱导 HSPs 表达以外的机制。

参考文献

[1] Newsholme P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection[J]? J Nutr, 2001, 131(9 Suppl): 2515S-2522S.

[2] 王新颖，李维勤，李宁，等. 谷氨酰胺缺乏对危重病患者免疫及脏器功能的影响[J]. 中国危重病急救医学，2006，18(3)：143-145.

[3] Ziegler TR, Ogden LG, Singleton KD, et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients[J]. Intensive Care Med, 2005, 31(8): 1079-1086.

[4] 张铮，秦海东，倪海滨，等. 早期谷氨酰胺强化肠外营养对危重病患者体内热休克蛋白 70 的影响[J]. 中国危重病急救医学，2007，19(8)：481-484.

[5] Wischmeyer PE. Glutamine and heat shock protein expression [J]. Nutrition, 2002, 18(3): 225-228.

[6] Singleton KD, Serkova N, Beckey VE, et al. Glutamine attenuates lung injury and improves survival after sepsis: role of enhanced heat shock protein expression[J]. Crit Care Med, 2005, 33(6): 1206-1213.

[7] Wischmeyer PE, Riehm J, Singleton KD, et al. Glutamine

万方数据

attenuates tumor necrosis factor-alpha release and enhances heat shock protein 72 in human peripheral blood mononuclear cells[J]. Nutrition, 2003, 19(1): 1-6.

[8] Chang WK, Yang KD, Shaio MF. Effect of glutamine on Th1 and Th2 cytokine responses of human peripheral blood mononuclear cells[J]. Clin Immunol, 1999, 93(3): 294-301.

[9] Yaqoob P, Calder PC. Cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells: differential senstivity to glutamine availability[J]. Cytokine, 1998, 10(10): 790-794.

[10] Murphy C, Newsholme P. Macrophage-mediated lysis of a beta-cell line, tumour necrosis factor-alpha release from bacillus Calmette-Guérin (BCG)-activated murine macrophages and interleukin-8 release from human monocytes are dependent on extracellular glutamine concentration and glutamine metabolism[J]. Clin Sci(Lond), 1999, 96(1): 89-97.

[11] Aosasa S, Wells-Byrum D, Alexander JW, et al. Influence of glutamine-supplemented Caco-2 cells on cytokine production of mononuclear cells[J]. JPEN, 2003, 27(5): 333-339.

[12] De-Souza DA, Greene LJ. Intestinal permeability and systemic infections in critically ill patients: effect of glutamine[J]. Crit Care Med, 2005, 33(5): 1125-1135.

[13] Hubert-Buron A, Leblond J, Jacquot A, et al. Glutamine pretreatment reduces IL-8 production in human intestinal epithelial cells by limiting I kappaB alpha ubiquitination[J]. J Nutr, 2006, 136(6): 1461-1465.

[14] Liboni KC, Li N, Scumpia PO, et al. Glutamine modulates LPS-induced IL-8 production through I kappaB/NF-kappaB in human fetal and adult intestinal epithelium[J]. J Nutr, 2005, 135(2): 245-251.

(收稿日期: 2008-04-20　修回日期: 2008-07-18)
(本文编辑: 李银平)

· 科研新闻速递 ·

严重创伤、失血性休克患者性别差异对预后的影响

美国科研人员研究了性别对严重创伤、失血性休克后病死率、多器官功能衰竭(MOF)以及医源性感染的影响。研究共纳入1 036 例钝器伤合并失血性休克的成年患者，其中男 680 例，女 356 例。结果显示，在排除一切重要干扰因素后，所有患者单独的 Cox 比例风险回归模型表明：性别对病死率、MOF 以及医源性感染有一定影响。1 036 例患者的总病死率、MOF 发生率和医源性感染率分别为 20%、40%和 45%，损伤严重程度评分平均为(32±14)分。除了大多数男性因既往有饮酒史和肝病史而需要更多液体、供氧和精细护理外，男性和女性的临床表现类似。女性发生 MOF 和医源性感染的风险分别低于男性 43%和 23%。在男性青年和老年两个亚组分析中，男性的性别因素为独立的危险因素。与同龄男性相比，女性(绝经前后)的性别因素对发生 MOF 和医源性感染的独立保护效果显著，这与以往的研究结果和已知女性绝经后生理性激素变化是相反的。研究人员认为，除了性激素，还有一些因素可能影响着严重创伤、失血性休克患者的预后。

张立俭，编译自《Crit Care Med》，2008，36(6)：1838-1845；胡森审校

摄入和戒断烟碱对全身炎症动物存活率的影响

最近，美国科研人员研究了烟碱长、短期摄入和戒断对无菌性全身炎症及脓毒症动物的影响。研究者给雄性 C57BL/6 小鼠皮下植入渗透泵(摄入烟碱)和遥测探头(测定体温)，制作无菌性炎症(脂多糖 40 mg/kg 腹腔注射)和盲肠结扎穿孔术脓毒症模型。烟碱长期摄入组在诱发炎症前连续 2 周摄入烟碱 28 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$，直至实验结束；烟碱短期摄入组在给予 2 周盐水后摄入烟碱；烟碱戒断组在摄入 2 周烟碱后给予生理盐水；无烟碱组在整个实验过程中给予生理盐水。结果显示，与无烟碱组比较，烟碱长期摄入组因为烟碱耐受对两个炎症模型的存活没有影响。烟碱短期摄入组无菌性炎症动物的存活率从 11%提高到 33%(可能通过抗炎途径)，但是恶化了脓毒症(可能抗炎加快了细菌的繁殖)。与烟碱短期摄入组相反，烟碱戒断组提高了脓毒症的存活率(18%～40%)，而且存活率不受体温改变的影响。研究者认为，烟碱短期摄入和烟碱戒断能影响全身炎症动物的存活率，影响程度取决于炎症的无菌性或脓毒性。

张立俭，编译自《J Appl Physiol》，2008-07-10(电子版)；胡森审校

高血糖症胰岛素治疗对大鼠内毒素诱发急性肺损伤高迁移率族蛋白 B1 的影响

高血糖症和胰岛素抵抗常增加脓毒症患者发病率和病死率。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)在脓毒症后期发病机制中起着重要的作用。日本科研人员采用脂多糖(LPS)诱发脓毒症大鼠模型，研究了高血糖和 HMGB1 增高对肺损伤的影响，以及胰岛素治疗降低血清 HMGB1 水平、从而减轻肺损伤的可能性。研究者给雄性 Wistar 大鼠摄入 LPS 后即刻输注葡萄糖诱导脓毒症合并高血糖，监控动物血糖。各组大鼠在输入 LPS 12 h 和 24 h 后分别处死，测定 HMGB1 水平和肺损伤程度，观察胰岛素治疗效果。结果显示，脓毒症合并高血糖大鼠血糖水平显著升高，肺损伤加重，血清 HMGB1 有所增加。高血糖症胰岛素治疗能显著减低血糖浓度和血清 HMGB1 水平，减轻肺损伤。在一项体外实验中，胰岛素治疗还抑制了核转录因子-κB(NF-κB)的活性。研究者认为，在脓毒症时，高血糖与较高的 HMGB1 水平和肺损伤相关，胰岛素治疗能显著减轻肺损伤。高血糖症的胰岛素治疗可能降低了血清和肺组织中 HMGB1 水平，HMGB1 分泌和 NF-κB 呈正相关。

张立俭，编译自《Crit Care Med》，2008-07-01(电子版)；胡森审校

万方数据