

• 综述 •

# 脓毒症骨骼肌蛋白消耗的机制与治疗研究进展

王桂楨(综述) 林兆奋(审校)

【关键词】 严重脓毒症; 骨骼肌蛋白降解; 白细胞介素-15; 泛素-蛋白酶体系统; 炎症介质

正常机体处于不断调节的稳态。严重感染、肿瘤、创伤、烧伤、多种慢性疾病等病理状态下这一平衡被打破,物质合成抑制和高分解代谢是其主要特点<sup>[1-5]</sup>。在脓毒症表现为“自噬性”和“强制性”,是一种涉及功能性厌食、贫血、脂肪及胰岛素抵抗等非常复杂的代谢紊乱,使机体陷入负氮平衡,导致不良预后。骨骼肌蛋白作为人体最大氮库,约占机体细胞总重 50%,其分解消耗对机体无疑会产生深远的影响。现就脓毒症高分解代谢的进展进行综述,报告如下。

## 1 骨骼肌蛋白消耗的机制

机体内结构蛋白和功能蛋白分工维持生命活动。成人每日约有 18% 的能量由结构蛋白质提供。而各种特异的生物活动如免疫应答、神经传递、新陈代谢等由特殊的含氮化合物来实现。脓毒症时糖、脂肪利用满足不了机体的高代谢状态。早期骨骼肌的分解代谢对机体有利,用于合成急性期蛋白。但后期大量的蛋白持续分解供能,引起负氮平衡及一系列并发症,导致全身炎症介质失控性“瀑布样”释放,多器官功能受累,甚至死亡。而这种骨骼肌消耗单纯靠补充营养素并不能有效改善<sup>[6]</sup>,对其机制、影响因素的阐明亟待解决。

脓毒症骨骼肌蛋白的消耗是涉及多种细胞因子参与的病理生理过程,即骨骼肌蛋白质合成减少和纤维蛋白降解增加。目前,认为骨骼肌平衡并不是这两个独立过程之间的净平衡,而是由一个错综复杂的信号网络精心统筹<sup>[7]</sup>。

### 1.1 骨骼肌蛋白合成减少

1.1.1 生长激素(GH)-胰岛素样生长因子 I 型(IGF-1)系统受抑制:典型的骨骼肌肌肉合成代谢因子 IGF-1 是 GH

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.

2009.12.022

基金项目:上海市公共卫生重点学科专项研究基金项目(2008-36)

作者单位:200003 上海长征医院急救科

通信作者:林兆奋,Email:linzhaofen

@sina.com

的作用效应位点。有研究表明,肌肉的自分泌激素 IGF-1 通过其下游至少两个信号通路强力促进肌肉的生长和适应能力<sup>[8]</sup>。全身炎症引起的恶病质通过环氧合酶-2(COX-2)抑制 GH-IGF-1 系统<sup>[3,9]</sup>,可使骨骼肌中 GH、IGF-1 分泌明显减少,IGF 结合蛋白-5(IGFBP-5)基因表达增强,多种细胞介质释放水平增高<sup>[10-11]</sup>。

1.1.2 真核细胞起始因子(eIF)的影响:众所周知,在真核细胞蛋白合成过程中,转录起始因子是第一步而且是至关重要的一步。脓毒症时腓肠肌中细胞因子[如白细胞介素-1(IL-1)]依赖性的恒稳态 eIF4G 磷酸化减少<sup>[12]</sup>,说明翻译起始损伤可能是脓毒症骨骼肌蛋白质合成抑制的一个机制。

1.1.3 细胞因子的抑制作用:脓毒症初期就有炎症因子激活而起到保护作用,后期炎症介质失控性“瀑布样”释放致全身炎症反应综合征(SIRS)。IL-6 家族因子抑瘤素 M 通过泛素-蛋白酶体系统(uPs)调节细胞周期蛋白 D1 水平诱使骨骼肌细胞停滞在 G1 期,抑制合成并诱导凋亡<sup>[13]</sup>。人体和转基因小鼠过表达 IL-6 能增加 IGFBP-3 蛋白降解率<sup>[14]</sup>;体外实验中,IL-6 改变了肝表达 IGF-1 和 IGFBP。无疑,蛋白消耗时炎症介质有推波助澜的作用。

1.1.4 胰岛素抵抗作用:脓毒症时机体胰岛素抵抗、血糖顽固性升高<sup>[15-16]</sup>。感染大鼠骨骼肌细胞内胰岛素受体底物-1(IRS-1)含量不变,而其酪氨酸(Tyr)磷酸化降低,反映了肌蛋白消耗与胰岛素抵抗程度密切相关,严重影响感染的有效控制和机体的恢复。动物实验显示,胰岛素强化治疗能通过基因水平抑制细胞内泛素-蛋白酶体途径(uPP)的活性,有效降低烫伤脓毒症时骨骼肌蛋白降解<sup>[17]</sup>。

1.2 骨骼肌蛋白降解途径——uPP 的激活

1.2.1 uPP:目前研究表明,机体细胞

主要有 3 种蛋白降解途径,即溶酶体降解途径、钙依赖蛋白酶系统、uPP<sup>[18]</sup>。uPs 是一条高效的、时空调控的、具有选择性并依赖能量的蛋白质降解途径,但其功能并不局限于介导蛋白质水解。uPs 由泛素、泛素相关酶、蛋白酶体和辅助酶组成。uPP 的主要步骤为识别靶蛋白;多个泛素分子共价结合到蛋白质底物上形成多泛素链;通过 26S 蛋白酶体复合物降解靶蛋白。在 uPP 中,多聚泛素通过去泛素化酶(DUBs)释放游离泛素分子,可重新利用参与 uPP<sup>[19]</sup>。

1.2.2 uPP 在脓毒症骨骼肌蛋白降解中的作用:脓毒症是临床危重病患者的主要死亡原因之一。研究发现,盲肠结扎穿孔可致脓毒症大鼠模型肌组织中全蛋白降解率增加 50%,而肌纤维蛋白降解增加了近 440%,泛素结合蛋白和泛素基因表达也随之增加<sup>[20]</sup>。肿瘤恶病质以及废用性骨骼肌蛋白消耗也与 uPP 密切相关,表现为体重减轻与全身炎症及 1.2 kb 和 2.4 kb 的泛素 mRNA 表达有关<sup>[21-23]</sup>,而与解耦联蛋白无关。研究发现,酸中毒大鼠肌蛋白降解增加,泛素 mRNA 增加了 2.5~4.0 倍<sup>[23]</sup>,证实脓毒症骨骼肌酸中毒时经 uPP 流失的肌蛋白质损耗增加。

1.2.3 uPP 的多种调节机制:脓毒症时机体全身炎症、免疫反应、细胞凋亡程序等全面被激活<sup>[9-10,24]</sup>,大量分解代谢类激素、促炎介质、信号转导分子释放;合成类激素分泌受抑制。直接或间接诱导 uPP 激活,泛素连接酶 MAFbx (muscle atrophy F-box)与 MuRF1 (muscle RING finger-1)基因表达的上调,导致骨骼肌蛋白降解率大幅增加<sup>[25]</sup>。

1.2.3.1 糖皮质激素:通过多种复杂调控机制引起肌肉萎缩,涉及翻译水平、uPP 等。在含泛素和泛素结合酶基因的启动子内存在糖皮质激素调节元件,糖皮质激素可上调肌肉消耗相关转录因子的表达及活性,包括 CCAAT 增强子结合蛋白-β(C/EBP-β)、C/EBP-delta、Fox

转录因子家族(Forkhead Box)和核辅酶 P300<sup>[24]</sup>。临床和动物脓毒症研究中糖皮质激素、泛素 mRNA 表达、肌蛋白降解率之间呈正相关,体外糖皮质激素培养肌管可引起泛素连接酶基因表达的上调<sup>[26-28]</sup>。

**1.2.3.2 肿瘤坏死因子(TNF)及其同源因子:**病理状态下的骨骼肌消耗均涉及 TNF 水平增高和 uPP 活化<sup>[26,29]</sup>,脓毒症大鼠的骨骼肌蛋白降解与血浆 TNF- $\alpha$ 浓度、游离泛素、泛素连接酶 E3、TNF 受体 1 型(TNFR1)以及骨骼肌内 2.4 kb 的泛素 mRNA 和 C2 mRNA 表达呈显著正相关。TNF- $\alpha$  作用于 p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK)以刺激骨骼肌中泛素连接酶 atrogin1/MAFbx 表达<sup>[29]</sup>;上调泛素载体蛋白(UbcH2/E220k)增加骨骼肌中泛素结合活性,能间接或直接增强 uPP 活性,参与肌蛋白降解。新近研究显示,TNF 相关的细胞凋亡诱导因子(TWEAK)是一种强力骨骼肌消耗因子,能通过抑制磷脂酰肌醇激酶/丝苏氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)信号转导途径,激活 uPP 和核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)系统,诱导骨骼肌萎缩,TWEAK 的作用明显强于其结构同系物 TNF- $\alpha$ <sup>[30]</sup>。

**1.2.3.3 NF- $\kappa$ B:**泛素参与调控 NF- $\kappa$ B 和 Notch 信号通路,影响许多细胞事件、细胞因子和信号通路<sup>[31-33]</sup>。NF- $\kappa$ B 通路中泛素调节至少有 3 个步骤:降解核转录因子- $\kappa$ B 抑制剂(I $\kappa$ B),处理 NF- $\kappa$ B 的前体,并激活 I $\kappa$ B 激酶(IKK)。IKK 含有 2 个催化亚基(IKK $\alpha$ /IKK $\beta$ )和 1 个调控亚基 NF- $\kappa$ B 必需调制蛋白(NEMO)/IKK $\gamma$  的 IKK,由几个 MAPK 的激酶(MAP3Ks)介导磷酸化下游底物 I- $\kappa$ B $\alpha$ ,从而激活 NF- $\kappa$ B 并核内移调控转录反应。NF- $\kappa$ B 信号的下行调控受到 IKK $\beta$  的单泛素化修饰,以及 NEMO、肿瘤坏死因子受体活化因子(TRAK)和 TNFR 复合体受体相互作用蛋白(RIP)的多泛素化修饰的影响。在 TNF- $\alpha$  刺激下,TRAK2 催化 Ub k63 链通过 Ub 连接酶与 RIP 结合,高效的 NF- $\kappa$ B 信号反馈抑制因子锌指蛋白 A20,有 2 个对立的特性,即顺序去泛素化(Ub k63)和泛素化(Ub k48)TNF-RIP,从而靶向 RIP 使蛋白酶体退化<sup>[34-35]</sup>。研究显示,脓毒症大鼠体重减少伴随骨骼肌和膈肌 NF- $\kappa$ B 活性及依赖 NF- $\kappa$ B 的多种促炎因子基因

明显上调;而 I $\kappa$ B 可明显降低 NF- $\kappa$ B 活性和蛋白降解率<sup>[36]</sup>。提示 uPP 中 NF- $\kappa$ B 对脓毒症骨骼肌蛋白分解代谢有潜在的调控作用。

**1.2.3.4 细胞蛋白质的凋亡:**泛素在许多层面调控细胞凋亡信号<sup>[2]</sup>,至少涉及 5 个机制。①蛋白酶抑制剂可以降低肿瘤中 Fas 样抑制蛋白(FLIP)水平,使细胞周期阻滞在一个有 FLIP-TRAF2 复合物高度退化的阶段。②间接调节凋亡因子 Bcl-2 家族成员 Bax。凋亡信号激活使单体 Bax 变构,暴露其 BH3 结构域,BAX 移入线粒体释放凋亡线粒体因子细胞色素 C 和第二线粒体源性激活酶(SMAC)。③uPP 凋亡抑制蛋白(IAPs)连接酶 E3 介导 TNF 相关凋亡诱导配体(TRAIL)信号的调节。这些 IAPs 可以作为泛素连接酶直接绑定到天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspases)上使其下降。SMAC 有 caspase-9 的同源结构域,可抑制 IAP 绑定于 caspases。④蛋白酶抑制剂通过稳定 I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 复合物抑制剂和防止抗 NF- $\kappa$ B 核移位而激活细胞的凋亡。⑤人类同源 Hdm2(MDM2)E3 连接酶对 p53 蛋白水平和细胞凋亡的敏感性解禁,导致 TRAIL 细胞凋亡信号的增强。

## 2 脓毒症骨骼肌蛋白消耗的治疗进展

目前,脓毒症的高发病率和病死率引起全球高度重视,骨骼肌高代谢消耗尤为突出,是其不良预后的主要原因之一。总结大量研究显示,IGF-1、钙、肌间线蛋白、半乳糖凝集素-1、姜黄素、IL-10、IL-15、肌细胞生成素等已被确定为调节肌肉的积极因子,而 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、uPP 以及胰岛素抵抗已被确认为是肌肉消耗调节因素<sup>[8,14,37]</sup>。目前针对其中多个机制、多条通路、多个靶位进行的干预研究处于摸索阶段,还未找到有确实疗效的策略。

**2.1 IGF-1:**IGF-1 被认为是典型的骨骼肌合成因子。事实上,IGF-1 对大量无丝分裂肌纤维组成的骨骼肌的合成作用是间接的,主要是在分化阶段通过刺激成肌细胞增殖、分化和融合来增加骨骼肌蛋白质的合成能力<sup>[38]</sup>。然而,研究数据表明其抗骨骼肌消耗疗效并不理想<sup>[39]</sup>。另外,IGF-1 是强有力的促进几乎所有类型细胞有丝分裂、并能独立抗凋亡和致癌的活性因子,有可能增加发生 IGF-1 高水平相关性癌症的风险<sup>[40]</sup>,

因此对其临床应用难以达成共识。

**2.2 抑制促骨骼肌蛋白降解因子及途径:**以往研究认为,用 TNF 拮抗剂干预炎症和脓毒症大鼠并不能有效增加骨骼肌质量和防止骨骼肌泛素连接酶 E3、MuRF1 和 MAFbx 基因表达增加<sup>[21,41]</sup>。全身感染时输入特异的 IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)能够减轻蛋白质分解和生长激素抵抗<sup>[10]</sup>,是否能通过拮抗 IL-1 对 eIF4 的抑制作用而发挥效应目前还不确定。有研究表明,通过拮抗 COX-2 活性可增加炎症大鼠腓肠肌重量,减少 MAFbx、MuRF1、TNF- $\alpha$ 、IGFBP-5 的基因表达<sup>[3]</sup>。研究表明,消炎痛可能通过抑制 TNF 和泛素介导的蛋白质退化途径减少肿瘤诱导的骨骼肌消耗;糖皮质激素受体拮抗剂预处理则不能改善这些结果<sup>[29]</sup>。有研究表明,雄激素和睾酮可部分拮抗糖皮质激素引起的大鼠骨骼肌萎缩降解,但具体机制仍需深入研究<sup>[42-43]</sup>。

**2.3 姜黄素和生长素释放肽(GHRP):**新近研究显示,姜黄素(一种抑制 p38 和 NF- $\kappa$ B 的无毒抗炎剂)<sup>[44]</sup>和 GHRP(一种生长素受体激动剂)<sup>[11]</sup>分别能抑制脂多糖(LPS)和关节炎诱导的肌肉 MuRF1、MAFbx、TNF- $\alpha$  基因表达的增加,后者还能增加 IGF-1 的血清浓度和基因表达减少肌肉 IGFBP-5 的表达。

**2.4 半乳糖凝集素-1:**半乳糖凝集素-1 是一种调节骨骼肌再生肌管增长的新型因素<sup>[45]</sup>,在体内外均能促进成肌细胞融合和肌肉损伤后轴突生长。而它的缺乏则导致生肌细胞的溶解和肌肉再生的障碍。目前其作用尚未完全阐明,我们设想它是否在脓毒症骨骼肌消耗治疗中有潜在前景。

**2.5 IL-15:**IL-15 是 1994 年首先在猴上皮细胞系 cv-1/ebna 上清液中作为一个增强抗肿瘤反应的细胞因子而被鉴定出的<sup>[46]</sup>,在人体大部分组织都有表达,具有广泛的生物学活性,后来发现其在骨骼肌中高表达。在小鼠体内或体外培养肌浆蛋白细胞系研究中都显示 IL-15 作用于骨骼肌的合成代谢,并能抗氧化应激、抗凋亡,增加胰岛素敏感性,提高葡萄糖摄取,抑制肿瘤恶病质、老龄化及废用性骨骼肌消耗<sup>[16,47-48]</sup>。IL-15 的作用机制完全不同于 IGF-1,它并没有诱导成肌细胞的增殖,而是作用于 IGF-1 的下游,其靶位是已经分化型的肌管和肌纤维。在老鼠的 C2 骨骼肌细胞系中,

IL-15通过调节蛋白合成和降低肌纤维分化率,增加肌原纤维蛋白质的积聚。用IL-15孵育大鼠趾长伸肌(EDL)可致骨骼肌对葡萄糖摄取增加30%,这一作用与葡萄糖转运体-4(GLUT-4)mRNA的表达增加相关,在胰岛素敏感性方面则显示更高效应。IL-15的作用目前还未在人体中研究,甚至在原始骨骼肌细胞方面也没有详细的数据资料,在脓毒症骨骼肌消耗中未见详细报道。考虑到IL-15在人骨骼肌肌浆蛋白合成代谢中的积极效应和较少的副作用,我们认为IL-15可能在处理脓毒症骨骼肌消耗紊乱方面有潜在的作用,需要进一步深入研究论证。

### 3 总结与展望

脓毒症的高发病率和高病死率使得研究目光聚焦于此,而影响其预后主要因素的骨骼肌消耗目前也引起关注。多项研究分别从基因表达、信号通路、细胞生化、组织代谢、动物以及人体多个层面对其机制进行了分析,发现除了经典的影响肌肉消耗因素之外,uPP是脓毒症骨骼肌蛋白降解的重要途径之一;胰岛素抵抗、半乳糖凝集-1、姜黄素、GHRP、IL-15等对脓毒症肌肉消耗可能有潜在作用。虽然目前还未找到关于脓毒症骨骼肌消耗确切的治疗策略,但为今后的研究提供了新的思路与方向。为提高脓毒症患者生活质量和生存机会,关于脓毒症骨骼肌消耗方面,需要进一步深入的研究。

### 参考文献

- [1] Lin SY, Chen WY, Lee FY, et al. Activation of ubiquitin-proteasome pathway is involved in skeletal muscle wasting in a rat model with biliary cirrhosis: potential role of TNF-alpha. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288(3):E493-501.
- [2] Zhang HG, Wang J, Yang X, et al. Regulation of apoptosis proteins in cancer cells by ubiquitin. *Oncogene*, 2004, 23(11):2009-2015.
- [3] Granado M, Martin AI, Villanúa MA, et al. Experimental arthritis inhibits the insulin-like growth factor-1 axis and induces muscle wasting through cyclooxygenase-2 activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(6):E1656-1665.
- [4] Wüst RC, Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2007, 2(3):289-300.
- [5] 段红杰, 柴家科, 姚咏明, 等. 严重烧伤大鼠骨骼肌细胞凋亡的初步研究. *中国危重病急救医学*, 2009, 21(5):304-306.
- [6] Brodsky IG, Suzara D, Furman M, et al. Proteasome production in human muscle during nutritional inhibition of myofibrillar protein degradation. *Metabolism*, 2004, 53(3):340-347.
- [7] Saini A, Al-Shanti N, Stewart CE. Waste management-cytokines, growth factors and cachexia. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2006, 17(6):475-486.
- [8] Tidball JG. Mechanical signal transduction in skeletal muscle growth and adaptation. *J Appl Physiol*, 2005, 98(5):1900-1908.
- [9] Costelli P, Muscaritoli M, Bossola M, et al. IGF-1 is downregulated in experimental cancer cachexia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 291(3):R674-683.
- [10] Cooney RN, Shumate M. The inhibitory effects of interleukin-1 on growth hormone action during catabolic illness. *Vitam Horm*, 2006, 74:317-340.
- [11] Granado M, Priego T, Martin AI, et al. Ghrelin receptor agonist GHRP-2 prevents arthritis-induced increase in E3 ubiquitin-ligating enzymes MuRF1 and MAFbx gene expression in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 289(6):E1007-1014.
- [12] Vary TC, Deiter G, Lang CH. Cytokine-triggered decreases in levels of phosphorylated eukaryotic initiation factor 4G in skeletal muscle during sepsis. *Shock*, 2006, 26(6):631-636.
- [13] Kim H, Jo C, Jang BG, et al. Oncostatin M induces growth arrest of skeletal muscle cells in G1 phase by regulating cyclin D1 protein level. *Cell Signal*, 2008, 20(1):120-129.
- [14] Pihl S, Carlsson-Skwirut C, Berg U, et al. Acute interleukin-6 infusion increases IGFBP-1 but has no short-term effect on IGFBP-3 proteolysis in healthy men. *Horm Res*, 2006, 65(4):177-184.
- [15] 燕晓雯, 李维勤, 王晓东, 等. 骨骼肌胰岛素受体底物-1及其丝氨酸磷酸化与酪氨酸磷酸化在感染大鼠胰岛素抵抗中的作用. *中华医学杂志*, 2006, 86(41):2922-2927.
- [16] Busquets S, Figueras M, Almendro V, et al. Interleukin-15 increases glucose uptake in skeletal muscle, an anti-dietogenic effect of the cytokine. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1760(11):1613-1617.
- [17] 申传安, 柴家科, 姚咏明, 等. 胰岛素强化治疗对烫伤脓毒症兔骨骼肌蛋白高降解的调节及其机制. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(3):139-142.
- [18] Melstrom LG, Melstrom KA Jr, Ding XZ, et al. Mechanisms of skeletal muscle degradation and its therapy in cancer cachexia. *Histol Histopathol*, 2007, 22(7):805-814.
- [19] Nandi D, Tahiliani P, Kumar A, et al. The ubiquitin-proteasome system. *J Biosci*, 2006, 31(1):137-155.
- [20] 柴家科, 申传安, 盛志勇. 严重烧伤脓毒症患者骨骼肌蛋白分解代谢的临床研究. *中华医学杂志*, 2005, 85(41):2895-2898.
- [21] Acharyya S, Guttridge DC. Cancer cachexia signaling pathways continue to emerge yet much still points to the proteasome. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(5):1356-1361.
- [22] DeJong CH, Busquets S, Moses AG, et al. Systemic inflammation correlates with increased expression of skeletal muscle ubiquitin but not uncoupling proteins in cancer cachexia. *Oncol Rep*, 2005, 14(1):257-263.
- [23] Zhang P, Chen X, Fan M. Signaling mechanisms involved in disuse muscle atrophy. *Med Hypotheses*, 2007, 69(2):310-321.
- [24] Menconi M, Fareed M, O'Neal P, et al. Role of glucocorticoids in the molecular regulation of muscle wasting. *Crit Care Med*, 2007, 35(9 Suppl):S602-608.
- [25] Latres E, Amini AR, Amini AA, et al. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) inversely regulates atrophy-induced genes via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) pathway. *J Biol Chem*, 2005, 280(4):2737-2744.
- [26] Frost RA, Nystrom GJ, Jefferson LS, et al. Hormone, cytokine, and nutritional regulation of sepsis-induced increases in atrogen-1 and MuRF1 in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(2):E501-512.
- [27] Sandri M, Sandri C, Gilbert A, et al. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogen-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell*, 2004, 117(3):399-412.
- [28] Stitt TN, Drujan D, Clarke BA, et al.

- The IGF-1/PI3K/Akt pathway prevents expression of muscle atrophy-induced ubiquitin ligases by inhibiting FOXO transcription factors. *Mol Cell*, 2004, 14(3):395-403.
- [29] Li YP, Chen Y, John J, et al. TNF- $\alpha$  acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle. *FASEB J*, 2005, 19(3):362-370.
- [30] Dogra C, Changotra H, Wedhas N, et al. TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) is a potent skeletal muscle-wasting cytokine. *FASEB J*, 2007, 21(8):1857-1869.
- [31] 尹会男, 柴家科, 姚咏明, 等. 泛素-蛋白酶体途径对烫伤脓毒症大鼠肠道炎症反应与屏障功能的作用研究. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(11):649-652.
- [32] Wullaert A, Heynink K, Janssens S, et al. Ubiquitin, tool and target for intracellular NF- $\kappa$ B inhibitors. *Trends Immunol*, 2006, 27(11):533-540.
- [33] Kanayama A, Inoue J. Ubiquitin-dependent regulation of the NF- $\kappa$ B signaling. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*, 2006, 51(10 Suppl):1266-1270.
- [34] Heynink K, Beyaert R. A20 inhibits NF- $\kappa$ B activation by dual ubiquitin-editing functions. *Trends Biochem Sci*, 2005, 30(1):1-4.
- [35] Xia ZP, Chen ZJ. TRAF2: a double-edged sword? *Sci-STKE*, 2005, 2005(272):pe7.
- [36] Demoule A, Divangahi M, Yahiaoui L, et al. Endotoxin triggers nuclear factor- $\kappa$ B-dependent up-regulation of multiple proinflammatory genes in the diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(6):646-653.
- [37] Stewart CE, Rittweger J. Adaptive processes in skeletal muscle: molecular regulators and genetic influences. *J-Musculoskelet Neuronal Interact*, 2006, 6(1):73-86.
- [38] Quinn LS, Anderson BG, Drivdahl RH, et al. Overexpression of interleukin-15 induces skeletal muscle hypertrophy in vitro; implications for treatment of muscle wasting disorders. *Exp Cell Res*, 2002, 280(1):55-63.
- [39] Fang CH, Li BG, Sun Xe, et al. Insulin-like growth factor I reduces ubiquitin and ubiquitinconjugating enzyme gene expression but does not inhibit muscle proteolysis in septic rats. *J Endocrinology*, 2000, 141(8):2743-2751.
- [40] Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol*, 2000, 183(1):1-9.
- [41] Granado M, Martín AI, Priego T, et al. Tumour necrosis factor blockade did not prevent the increase of muscular muscle RING finger-1 and muscle atrophy F-box in arthritic rats. *Endocrinol*, 2006, 191(1):319-326.
- [42] Eason JM, Dodd SL, Powers SK. Use of anabolic steroids to attenuate the effects of glucocorticoids on the rat diaphragm. *Phys Ther*, 2003, 83(1):29-36.
- [43] Zhao WD, Pan J, Zhao Z, et al. Testosterone protects against dexamethasone-induced muscle atrophy, protein degradation and MAFbx upregulation. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 110(1-2):125-129.
- [44] Jin B, Li YP. Curcumin prevents lipopolysaccharide-induced atrogin-1/MAFbx upregulation and muscle mass loss. *J Cell Biochem*, 2007, 100(4):960-969.
- [45] Georgiadis V, Stewart HJ, Pollard HJ, et al. Lack of galectin-1 results in defects in myoblast fusion and muscle regeneration. *Dev Dyn*, 2007, 236(4):1014-1024.
- [46] Grabstein KH, Eisenman J, Shanebeck K, et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. *Science*, 1994, 264(5161):965-968.
- [47] Pistilli EE, Siu PM, Alway SE. Interleukin-15 responses to aging and unloading-induced skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(4):C1298-1304.
- [48] Pistilli EE, Alway SE. Systemic elevation of interleukin-15 in vivo promotes apoptosis in skeletal muscles of young adult and aged rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373(1):20-24.

(收稿日期:2009-03-23)

(本文编辑:李银平)

## • 科研新闻速递 •

拮抗肾上腺素能受体  $\alpha$ 2A 可以抑制脓毒症患者的炎症反应

细菌感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS)常会导致脓毒症的发生,既往研究显示脓毒症时肠道分泌交感神经递质去甲肾上腺素(NE)增加,而去甲肾上腺素通过与分泌于库普弗细胞表面的肾上腺素能受体  $\alpha$ 2A 使肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )分泌增加。BRL-44408 是肾上腺素能受体  $\alpha$ 2A 的特异性拮抗剂,可使库普弗细胞分泌 TNF- $\alpha$  减少,从而抑制炎症反应,减轻器官损伤。美国的科研人员以盲肠结扎穿孔术(CLP)制作大鼠脓毒症模型,5 h 后分别以 0.312 5、0.625、1.25、2.5 和 5.0 mg/kg 的剂量静脉滴注(静滴)BRL-44408,同时静滴生理盐水作为对照组,持续输注 30 min。CLP 20 h 后取血、留取肠标本,测定血浆 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6(IL-6)、IL-10、角质细胞趋化因子(KC)、巨噬细胞炎症蛋白 2(MIP-2)、乳酸和肝功能[丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)]水平,以及肠组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和髓过氧化物酶(MPO)活性;同时切除坏死盲肠,比较给予 BRL-44408 与否的大鼠生存率。结果显示,CLP 后 20 h 时,血浆中促炎因子 TNF- $\alpha$  和 IL-6、抗炎因子 IL-10、趋化因子 KC 和 MIP-2、乳酸、肝功能(ALT、AST)及肠组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、MPO 水平均明显升高。给予 BRL-44408 可以显著降低血浆中炎症因子、趋化因子、ALT、AST、乳酸及肠组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、MPO 水平,但升高 IL-10 的作用不明显。另外,切除盲肠后给予 BRL-44408 可明显提高大鼠的生存率。研究人员认为,通过拮抗肾上腺素能受体  $\alpha$ 2A 调节交感神经,可能成为治疗包括脓毒症在内的炎症性疾病的一条新途径。

杨明星,编译自《J Mol Med》,2009-11-06(电子版);胡森,审校