

## 乌司他丁预处理对脓毒症大鼠肾组织基因表达的影响

刘勇 林建东 肖雄箭 叶宝国 吴彼得 林玉霜

**【摘要】** 目的 应用基因芯片技术研究乌司他丁(UTI)预处理对脓毒症大鼠肾组织基因表达的调控。方法 按随机数字表法将 45 只 Wistar 大鼠分为对照组、脓毒症组、UTI 组,每组 15 只。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)复制脓毒症大鼠模型;对照组行开腹、关腹,但不予 CLP。UTI 组于制模前 1 h 肌肉注射 UTI 100 kU/kg,脓毒症组及对照组给予平衡液 5 ml/kg。采用含有 22 523 个大鼠基因 cDNA 克隆的表达谱基因芯片进行检测,以 Cy3 和 Cy5 两种荧光信号强度结果比值均  $>2.0$  或  $<0.5$  的基因为表达差异基因,用计算机软件筛选并分析脓毒症组/对照组、UTI 组/脓毒症组大鼠肾组织的基因表达变化,并初步分析差异表达基因与脓毒症及 UTI 预处理之间的关系。结果 脓毒症组/对照组共筛选出 327 个表达差异基因,占基因芯片总点数的 1.45%;其中表达上调者 181 个,已知功能基因 78 个;表达下调者 146 个,已知功能基因 51 个。UTI 组/脓毒症组共筛选出 127 个表达差异基因,占基因芯片总点数的 0.56%;其中表达上调者 41 个,已知功能基因 14 个;表达下调者 86 个,已知功能基因 37 个。脓毒症组/对照组下调的同时在 UTI 组/脓毒症组中上调的基因 22 个,其中已知功能基因 11 个;脓毒症组/对照组上调的同时在 UTI 组/脓毒症组中下调的基因 51 个,其中已知功能基因 24 个。结论 UTI 预处理可减轻脓毒症大鼠肾组织的损害,具有一定的肾脏保护效应,其机制涉及 UTI 对免疫反应、细胞物质能量代谢、炎症反应、信号转导、防御应答、氧化还原反应、DNA 复制、转录调节等方面相关基因表达的调控。

**【关键词】** 基因芯片; 脓毒症; 乌司他丁; 肾; 基因表达

**Effect of ulinastatin preconditioning on gene expression profile of kidney tissue in a rat sepsis model** LIU Yong\*, LIN Jian-dong, XIAO Xiong-jian, YE Bao-guo, WU Bi-de, LIN Yu-shuang. \* Intensive Care Unit, Zhangzhou Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Zhangzhou 363000, Fujian, China  
Corresponding author: LIN Jian-dong, Email: linjd@tom.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the modulation effect of ulinastatin (UTI) preconditioning on gene expression of kidney tissue in septic rats by DNA microarrays. **Methods** Forty-five male Wistar rats were divided into control group, sepsis group and UTI group, with 15 rats in each group by means of random number table. Cecal ligation and puncture (CLP) was used to reproduce rat sepsis model. The control group only experienced a simulated operation without CLP. In UTI group the rats were treated with intramuscular injection of UTI (100 kU/kg). In sepsis group and control group intramuscular balanced solution (5 ml/kg) was given. Gene expression spectrum was studied with oligonucleotide gene expression profile microarray that contained 22 523 rat cDNA clones to detect the changes in gene expression pattern of rat kidney tissue 24 hours after CLP. Genes with fluorescent signal of Cy3/Cy5 of ratio average (RA)  $>2.0$  or RA  $<0.5$  were identified as differential genes, then those highly correlated to sepsis and UTI were screened by means of related computer software, and their relationship was analyzed. **Results** Three hundred and twenty-seven differential genes were found in sepsis group/control group, accounting for 1.45%, and among them 181 genes showed up-regulation, with 78 known functional genes, and 146 genes showed down-regulation, with 51 known functional genes. One hundred and twenty-seven differential genes were found in UTI group/sepsis group, accounting for 0.56%, and among them 41 genes showed up-regulation, with 14 known functional genes, and 86 genes showed down-regulation, with 37 known functional genes. Twenty-two genes were down-regulated in sepsis group/control group but up-regulated in UTI group/sepsis group, with 11 known functional genes, 51 genes were up-regulated in sepsis group/control group but down-regulated in UTI group/sepsis group, with 24 known functional genes. **Conclusion** UTI preconditioning can alleviate the damage of kidney tissue in rat sepsis model, thus showing a protective effect on kidney, and the mechanism may be attributable to effect of UTI on modulation of immune reaction, energy metabolism, inflammatory reaction, signal transduction, defense reaction, oxydation-reduction reaction, DNA replication, and transcription related genes.

**【Key words】** DNA microarray; Sepsis; Ulinastatin; Kidney; Gene expression

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.09.011 基金项目:广东天普科研基金(01200912)

作者单位:363000 漳州,福建医科大学附属漳州市医院 ICU(刘勇、叶宝国、吴彼得、林玉霜);福建医科大学附属第一医院 ICU(林建东、肖雄箭)

通信作者:林建东,Email:linjd@tom.com

目前重症监护病房(ICU)患者出现急性肾损伤(AKI)的最主要原因之一是脓毒症<sup>[1]</sup>。乌司他丁(UTI)是一种广谱蛋白水解酶抑制剂,在临床上广泛用于危重患者的救治。本研究中应用基因芯片检测技术,研究UTI预处理对脓毒症大鼠肾组织基因表达的调控,从基因水平初步探讨其对脓毒症大鼠AKI防治作用的机制,为临床有效防治脓毒症AKI提供实验依据。

## 1 材料与方法

**1.1 动物分组及模型制备:**健康Wistar大鼠45只,体重(200±20)g,购自上海斯莱克实验动物有限公司[动物合格证号:SCXK(沪)2007-0005]。按随机数字表法将大鼠分成对照组、脓毒症组、UTI组,每组15只。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)复制大鼠肠源性脓毒症模型<sup>[2]</sup>,对照组仅开腹、关腹,不予结扎。UTI组于制模前1h肌肉注射UTI(天普洛安,广东天普生化医药股份有限公司);对照组、脓毒症组给予平衡液5ml/kg,3组术毕均皮下注射平衡液50ml/kg以补充术中丢失的体液并抗休克治疗。

**1.2 标本收集与处理:**术后24h腹腔麻醉大鼠,开腹摘取右侧肾脏,立即置入液氮中,-70℃保存。

**1.3 基因芯片杂交及处理:**选择RatRef-12大鼠表达谱基因芯片(由联合基因技术有限公司制作),每个芯片含有22523个大鼠基因cDNA克隆。以上述两个相同的基因芯片分别进行检测:①脓毒症组组织制备的cDNA探针以脱氧三磷酸尿苷(Cy5-dUTP)标记,对照组组织制备的cDNA探针以Cy3-dUTP标记;②UTI组组织制备的cDNA探针以Cy5-dUTP标记,脓毒症组组织制备的cDNA探针以Cy3-dUTP标记。均按文献<sup>[3]</sup>介绍的方法进行基因芯片杂交及处理。

**1.4 芯片扫描与信号分析处理:**用激光共聚焦扫描仪以两种不同波长扫描芯片,图像处理软件分析Cy3和Cy5两种荧光信号的强度和比值,以两次芯片两种荧光信号强度结果比值均>2.0或均<0.5的基因为差异表达基因,前者显示基因表达显著上调,后者显示基因表达显著下调。通过美国国立生物技术信息中心(NCBI)数据库查询基因功能加以分类。

## 2 结果

**2.1 脓毒症组/对照组差异表达基因:**在22523个基因中,存在差异表达的基因327个,占基因芯片总点数的1.45%;其中表达上调基因181个,表达下调基因146个。

**2.1.1 上调基因:**在已知功能基因中,78个表达上调,其中氧化反应相关基因4个,免疫反应相关基因2个,凝血相关基因3个,细胞凋亡相关基因1个,调控细胞生长基因3个,细胞物质能量代谢相关基因23个,细胞信号转导相关基因6个,炎症反应相关基因9个,应激反应相关基因8个,黏附分子相关基因2个,转录因子相关基因5个,转运蛋白相关基因5个,氧化还原反应相关基因1个,其他6个。

**2.1.2 下调基因:**在已知功能基因中,51个表达下调,其中转运蛋白相关基因3个,DNA结合相关基因3个,骨架蛋白相关基因2个,离子通道相关基因2个,免疫反应相关基因3个,生长因子相关基因5个,细胞物质能量代谢相关基因12个,细胞分化相关基因2个,信号转导相关基因4个,炎症反应相关基因4个,转录因子相关基因2个,神经发生相关基因2个,DNA修复、应激反应相关基因各1个,其他5个。

**2.2 UTI组/脓毒症组差异表达基因:**22523个基因中存在差异表达基因127个,占基因芯片总点数的0.56%;其中表达上调41个,表达下调86个。

**2.2.1 上调基因:**在已知功能基因中,表达上调基因14个,其中炎症反应相关基因3个,应激反应、转运蛋白、细胞物质能量代谢、蛋白水解、热休克反应、离子通道、免疫反应、信号转导、中枢神经系统发育、离子运输、防御应答相关基因各1个;其基因功能分类、基因代码、Genebank登陆号、基因名称、比值见表1。

**2.2.2 下调基因:**在已知功能基因中,表达下调基因37个,其中调控细胞生长相关基因2个,免疫反应相关基因3个,凝血相关基因2个,细胞物质能量代谢相关基因11个,炎症反应相关基因7个,氧化还原反应相关基因3个,应激反应相关基因3个,DNA复制、调控转录、钙结合蛋白、感觉感知、结构分子、热休克反应相关基因各1个;其基因功能分类、基因代码、Genebank登陆号、基因名称、比值见表2。

**2.3 表达量发生回归的基因:**共有73个基因表达量发生了回归,即脓毒症组/对照组中下调的同时UTI组/脓毒症组中却上调的基因共有22个,其中已知功能基因11个,见表3;脓毒症组/对照组中上调的同时UTI组/脓毒症组中却下调的基因共有51个,其中已知功能基因24个,见表4。表达量发生回归的基因数(73个)占全部异常表达基因数(脓毒症组/对照组,327个)的22.32%。

表 1 乌司他丁组/脓毒症组大鼠肾组织表达上调的 14 个已知功能基因

基因功能	基因代码	登陆号	基因名称	比值
应激反应	Agtrl1	NM_031349.2	血管紧张素样受体 1	2.963 864
转运蛋白	Aqp4	NM_012825.1	水通道蛋白 4	2.502 178
物质能量代谢	Aspa	NM_024399.1	天冬氨酸转氨酶	2.224 485
蛋白水解	Casp12	NM_130422.1	天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 12	2.055 026
炎症反应	Cxcl12	NM_022177.2	趋化因子(C-X-C 基元)配体 12	2.235 754
	Nr1d1	NM_145775.1	核受体亚家族 1D 组, 成员 1	2.142 501
	Tnfsf10	NM_145681.1	肿瘤坏死因子(配体)超家族, 成员 10	2.429 895
热休克反应	Hspca	NM_175761.2	热休克蛋白 1	3.117 155
离子通道	Kcne1	NM_012973.1	钾电压闸门通道	2.973 864
免疫反应	Mx1	NM_173096.1	黏病毒(流感病毒)抗性 1	4.847 848
信号转导	Npy	NM_012614.1	神经肽 Y	2.476 218
中枢神经系统发育	Pcp4	NM_013002.2	浦肯野细胞蛋白 4	2.140 817
离子运输	Slco2b1	NM_080786.1	溶质载体有机阴离子转运蛋白家族, 成员 2B1	2.151 339
防御应答	Tff3	NM_013042.1	三叶形因子 3	2.163 583

表 2 乌司他丁组/脓毒症组大鼠肾组织表达下调的 37 个已知功能基因

基因功能	基因代码	登陆号	基因名称	比值
DNA 复制	Cirbp	NM_031147.2	寒冷可诱导 RNA 结合蛋白	0.408 335
调控细胞生长	Nov	NM_030868.2	成肾细胞瘤过表达基因	0.426 449
	Timp1	NM_053819.1	金属肽酶抑制因子 1	0.356 141
调控转录	Nfil3	NM_053727.2	核转录因子, 白细胞介素-3 调控	0.486 522
钙结合蛋白	S100a8	NM_053822.1	S100 钙结合蛋白 A8/钙粒蛋白 A	0.388 333
感觉感知	Eml2	NM_138921.1	棘皮类微管关联蛋白样 2	0.457 052
结构分子	Prp19	NM_139333.1	神经元分化相关基因	0.446 117
免疫反应	Il1a	NM_017019.1	白细胞介素-1 $\alpha$	-0.110 050
	Il1b	NM_031512.1	白细胞介素-1 $\beta$	0.206 795
	Il1r2	NM_053953.1	白细胞介素 1 受体 I 型	0.149 101
凝血	Selp	NM_013114.1	选择蛋白 P	0.252 789
	Tfpi2	NM_173141.1	组织因子途径抑制因子 2	0.207 014
热休克反应	Hspa2	NM_021863.2	热休克蛋白 2	0.487 077
物质能量代谢	Ca3	NM_019292.3	碳酸酐酶 III	0.018 445
	Cox8 h	NM_012786.1	细胞色素 C 氧化酶亚基 VIII-H	0.057 452
	Cyp2c70	NM_138512.1	细胞色素 P450, 家族 2, 亚家族 C, 肽 70	0.100 261
	Cyp2f2	NM_019303.1	细胞色素 P450, 家族 2, 亚家族 F, 肽 2	0.346 710
	Cyp4a12	NM_031605.2	细胞色素 P450, 家族 4, 亚家族 A, 肽 12	0.459 721
	Ephx1	NM_012844.1	氧化物水解酶 1	0.461 143
	Loc286989	NM_173323.1	UDP 葡萄糖醛基转移酶	0.036 747
	Slco4a1	NM_133608.1	溶质载体有机阴离子转运蛋白家族, 成员 4A1	0.290 241
	Spin2c	NM_031531.1	丝氨酸蛋白酶抑制物	0.362 584
	Ucp1	NM_012682.1	解耦联蛋白 1	0.017 428
	Ugt2b4	NM_001004271.1	UDP 葡萄糖醛基转移酶 2 家族, 肽 B4	0.450 490
炎症反应	Ccl2	NM_031530.1	趋化因子(C-C 基元)配体 2	0.364 965
	Ccl3	NM_013025.2	趋化因子(C-C 基元)配体 3	0.021 577
	Ccl4	NM_053858.1	趋化因子(C-C 基元)配体 4	0.283 960
	Ccr1	NM_020542.2	趋化因子(C-C 基元)受体 1	0.413 397
	Cxcl1	NM_030845.1	趋化因子(C-X-C 基元)配体 1	0.183 724
	Cxcl2	NM_053647.1	趋化因子(C-X-C 基元)配体 2	0.036 705
	Oldlr1	NM_133306.1	氧化修饰低密度脂蛋白(凝集素样)受体 1	0.294 525
氧化还原反应	Nqo1	NM_017000.2	还原型辅酶 I 脱氢酶, 酶 1	0.419 809
	Ptgs2	NM_017232.2	前列腺素内过氧化物合成酶 2	0.335 824
	Scd1	NM_139192.1	醇辅酶 A 脱饱和酶 1	0.163 196
应激反应	Expi	NM_133537.1	细胞外肽酶抑制物	-0.045 560
	Hp	NM_012582.1	结合珠蛋白	0.260 227
	Lcn2	NM_130741.1	脂质运载蛋白-2	0.241 243

表 3 脓毒症组/对照组大鼠肾组织表达下调并在乌司他丁组/脓毒症组表达上调的 11 个已知功能基因

基因功能	基因代码	登陆号	基因名称	比值 1	比值 2
应激反应	Agtrl1	NM_031349.2	血管紧张素样受体 1	0.200 094	2.963 864
转运蛋白	Aqp4	NM_012825.1	水通道蛋白 4	0.356 053	2.502 178
天冬氨酸分解代谢	Aspa	NM_024399.1	天冬氨酸转氨酶	0.225 889	2.224 485
炎症反应	Cxcl12	NM_022177.2	趋化因子(C-X-C 基元)配体 12	0.278 330	2.235 754
	Tnfrsf10	NM_145681.1	肿瘤坏死因子(配体)超家族,成员 10	0.466 643	2.429 895
	Nr1d1	NM_145775.1	核受体亚家族 1D 组,成员 1	0.370 404	2.142 501
免疫反应	Mxl1	NM_173096.1	黏病毒(流感病毒)抗性 1	0.396 843	4.847 848
离子通道	Kcne1	NM_012973.1	钾电压门通道	0.268 995	2.973 864
中枢神经系统发育	Pcp4	NM_013002.2	浦肯野细胞蛋白 4	0.223 814	2.140 817
离子运输	Slco2b1	NM_080786.1	溶质载体有机阴离子转运蛋白家族,成员 2B1	0.379 555	2.151 339
防御应答	Tff3	NM_013042.1	三叶形因子 3	0.473 013	2.163 583

注:比值 1 为脓毒症组/对照组的比值,比值 2 为乌司他丁组/脓毒症组的比值

表 4 脓毒症组/对照组大鼠肾组织表达上调并在乌司他丁组/脓毒症组表达下调的 24 个已知功能基因

基因功能	基因代码	登陆号	基因名称	比值 1	比值 2
炎症反应	Ccl3	NM_013025.2	趋化因子(C-C 基元)配体 3	19.565 160	0.021 577
	Ccl4	NM_053858.1	趋化因子(C-C 基元)配体 4	2.955 323	0.283 960
	Ccr1	NM_020542.2	趋化因子(C-C 基元)受体 1	3.929 738	0.413 397
	Cxcl1	NM_030845.1	趋化因子(C-X-C 基元)配体 1	29.516 017	0.183 724
	Oldrl1	NM_133306.1	氧化修饰低密度脂蛋白(凝集素样)受体 1	14.876 231	0.294 525
	物质能量代谢	Cyp2f2	NM_019303.1	细胞色素 P450,家族 2,亚家族 F,肽 2	2.917 680
Cyp4a12		NM_031605.2	细胞色素 P450,家族 4,亚家族 A,肽 12	2.553 319	0.459 721
Ephx1		NM_012844.1	氧化物水解酶 1	3.465 917	0.461 143
Loc286989		NM_173323.1	UDP 葡萄糖醛基转移酶	9.288 440	0.036 747
Slco4a1		NM_133608.1	溶质载体有机阴离子转运蛋白家族,成员 4A1	2.612 797	0.290 241
Ugt2b4		NM_001004271.1	UDP 葡萄糖醛基转移酶 2 家族,肽 B4	2.883 658	0.450 490
Spin2c		NM_031531.1	丝氨酸蛋白酶抑制物	3.817 196	0.362 584
Hp		NM_012582.1	结合珠蛋白	49.111 765	0.260 227
Lcn2		NM_130741.1	脂质运载蛋白-2	50.682 208	0.241 243
免疫反应		Il1b	NM_031512.1	白细胞介素-1β	4.885 138
	Il1r2	NM_053953.1	白细胞介素-1 受体 I 型	245.894 363	0.149 101
调控转录	Nfil3	NM_053727.2	核转录因子,白细胞介素-3 调控	2.763 028	0.486 522
调控细胞生长	Nov	NM_030868.2	成肾细胞瘤过表达基因	3.613 024	0.426 449
	Timp1	NM_053819.1	金属肽酶抑制因子 1	6.719 649	0.356 141
氧化还原反应	Nqo1	NM_017000.2	还原型辅酶 I 脱氢酶,醌 1	3.141 772	0.419 809
	Ptgs2	NM_017232.2	前列腺素内过氧化物合成酶 2	2.752 183	0.335 824
钙结合蛋白	S100a8	NM_053822.1	S100 钙结合蛋白 A8/钙粒蛋白 A	20.695 848	0.388 333
凝血	Selp	NM_013114.1	选择蛋白 P	18.924 075	0.252 789
	Tfpi2	NM_173141.1	组织因子途径抑制因子 2	6.839 683	0.207 014

注:比值 1 为脓毒症组/对照组的比值,比值 2 为乌司他丁组/脓毒症组的比值

### 3 讨论

脓毒症是全身性、系统性的炎症应答,可损伤包括肾脏在内的全身各主要器官,所以 10 年来 ICU 患者脓毒性 AKI 的发生率仍很高<sup>[4]</sup>。一项多中心大样本的回顾性研究显示:42.1%的脓毒症患者并发 AKI,而全部 AKI 患者中 32.4%由脓毒症所致;与对照组相比,ICU 脓毒性 AKI 患者在 RIFLE 标准的各个层次上病情均更危重、粗病死率更高(19.8%比 13.4%, $P < 0.001$ );脓毒性 AKI 是高病死率及长住院时间的独立影响因素<sup>[5]</sup>。因此,对脓毒性 AKI

的防治水平亟待提高。

脓毒性 AKI 的发生发展机制目前尚不完全清楚,其作用机制涉及肾脏细胞的物质能量代谢紊乱(相关基因表达上调者 22 个,下调者 13 个)、免疫反应紊乱(上调者 2 个,下调者 3 个)、细胞生长与增殖紊乱(上调者 3 个,下调者 5 个)、细胞信号转导紊乱(上调者 6 个,下调者 4 个)、DNA 转录紊乱(上调者 5 个,下调者 2 个)以及凝血系统、细胞凋亡、氧化反应、DNA 修复、细胞骨架等方面的紊乱,具有鲜明的过度炎症反应特征(炎症反应相关基因表达上调者

9 个,下调者 4 个)。

UTI 是糖蛋白,能够同时抑制胰蛋白酶、透明质酸酶、 $\alpha$ -糜蛋白酶、弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G 等多种水解酶的活性,具有稳定细胞膜和溶酶体膜的生理功能,可减少溶酶体酶、粒细胞弹性蛋白酶的释放<sup>[6]</sup>;还可抑制许多炎症介质的产生,清除氧自由基,抑制凝血系统活化<sup>[7]</sup>。因此,UTI 能够减轻 SIRS 对全身组织、器官的损害,促使内环境趋向稳定,改善组织灌注,保护重要器官功能。既往已有研究证实 UTI 预处理可减轻大鼠肺组织的炎症反应<sup>[8]</sup>。

本实验中脓毒症组/对照组的基因差异表达分析显示出较典型的脓毒症基因表达特点:炎症反应、应激反应及细胞物质能量代谢、黏附分子、转运蛋白等方面的相关基因表达以上调为主,符合脓毒症的高应激、高代谢及过度炎症反应特征;免疫反应相关基因表达显示免疫功能紊乱状态;信号转导相关基因及转录因子相关基因表达与脓毒症时部分应激细胞信号转导通路的增强及部分非应激通路的减弱有关;细胞凋亡及氧化还原反应相关基因及 DNA 修复、骨架蛋白相关基因表达显示,均在不同程度上造成了组织器官的损伤<sup>[3,9]</sup>。

本实验中 UTI 组/脓毒症组的基因差异表达分析显示了 UTI 预处理后脓毒症大鼠肾组织的基因表达具有如下特点:①UTI 具有明确、直接的抑制过度炎症反应作用;②UTI 通过下调 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-1R2 的表达,在一定程度上缓解了 IL-1 大量产生所导致的过度炎症反应;③UTI 通过抑制过度炎症反应时亢进的细胞物质能量代谢,进而保护肾组织功能;④UTI 具有抗氧化应激作用,这种作用减轻了脓毒症时经该途径所致的肾损伤;⑤UTI 具有增强肾组织抗严重脓毒症应激反应的作用。脓毒症时部分异常表达基因的表达量发生了回归,显示 UTI 可通过部分纠正脓毒症所致的基因异常表达,在基因水平上抑制 SIRS 的发生发展,保护重要组织器官功能。

如防御应答相关基因三叶形因子 3 基因(Tff3),其表达产物三叶形因子 3(TFF3)是目前已知的三叶形因子家族 3 个成员(TFF1、TFF2、TFF3)之一,由 Suemori 在 1991 年首次发现,既往的研究证实,TFF3 主要产生于小肠及结肠杯状细胞,故发现之初曾被命名为小肠三叶形因子 3(ITF3),主要起保护胃肠黏膜、修复胃肠损伤黏膜的作用。随后的研究发现 TFF3 在肠道外组织如角膜、生殖器官、心脏、淋巴组织等处均有不同程度的

表达,并与多种恶性肿瘤的发生、增殖、转移也有着复杂的联系<sup>[10]</sup>。本研究则显示脓毒症时肾组织也存在 TFF3 的表达,但其表达量下调,与张萌等<sup>[11]</sup>的研究结果即脓毒症时大鼠回肠黏膜 TFF3 mRNA 表达水平显著下降相似,其原因可能与脓毒症时众多炎症介质对 TFF3 的表达抑制有关;而经过 UTI 预处理可使其表达量发生回归。TFF3 的上皮细胞保护、修复作用机制涉及以下几方面:①与表皮生长因子(EGF)及转化生长因子- $\alpha$ (TGF- $\alpha$ )协同作用,诱导上皮细胞的增殖、迁移;②通过短时而非持续性的方式激活核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B),上调扭蛋白 Twist 的表达,进而抑制 IL-8 的产生,拮抗过度炎症反应;③参与免疫调节;④抑制细胞凋亡<sup>[12]</sup>。以上机制也可能在胃肠黏膜外组织起作用,如 Greeley 等<sup>[13]</sup>报道了 TFF3 对气道上皮细胞损伤修复不同阶段的细胞增殖、迁移都可起到一定的促进作用;Rinnert 等<sup>[14]</sup>研究认为 TFF3 在泌尿道上皮的再生与重建过程中发挥重要作用。因此,TFF3 表达量的回归可能对脓毒症肾损伤产生相应的保护作用。

综上所述,脓毒症所导致的 AKI 可升高 ICU 患者的病死率,在其发生发展过程中,肾组织细胞的物质能量代谢、炎症与免疫反应、细胞生长与增殖、信号转导等方面一系列相关基因表达都发生了紊乱,显示出严重脓毒症的基因表达特点。经过 UTI 预处理,过度炎症反应所致的基因表达异常得以不同程度的纠正,表明 UTI 可从细胞基因、分子水平上拮抗 SIRS,保护组织器官。而部分异常表达基因发生了回归,更直接体现了 UTI 的这种作用。

#### 参考文献

- [1] Rabb H. Immune modulation of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 604-606.
- [2] Otero-Antón E, González-Quintela A, López-Soto A, et al. Cecal ligation and puncture as a model of sepsis in the rat: influence of the puncture size on mortality, bacteremia, endotoxemia and tumor necrosis factor alpha levels. *Eur Surg Res*, 2001, 33: 77-79.
- [3] 刘勇,林建东,肖雄箭,等.脓毒症大鼠心脏组织基因表达变化的研究. *中国危重病急救医学*, 2009, 21: 155-159.
- [4] Ricci Z, Ronco C. Pathogenesis of acute kidney injury during sepsis. *Curr Drug Targets*, 2009, 10: 1179-1183.
- [5] Bagshaw SM, George C, Bellomo R, et al. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care*, 2008, 12: R47.
- [6] Park KH, Lee KH, Kim H, et al. The anti-inflammatory effects of ulinastatin in trauma patients with hemorrhagic shock. *J Korean Med Sci*, 2010, 25: 128-134.
- [7] 邢金燕,孙运波,韩小宁,等.乌司他丁对脓毒症患者凝血异常的影响. *中华普通外科杂志*, 2005, 20: 737-738.

[8] 肖刚, 赵文静, 曾因明. 乌司他丁对大鼠呼吸机相关性肺损伤的预防作用及机制研究. 中国危重病急救医学, 2008, 20: 371-372.

[9] 李志军, 王东强, 胡顺鹏, 等. 菌肺炎并治对脓毒症大鼠模型影响的肝基因芯片研究. 中国危重病急救医学, 2009, 21: 44-47.

[10] 杜廷义, 张勇, 张云. 三叶因子: 从实验室研究到临床医学. 动物学研究, 2010, 31: 17-26, 49.

[11] 张萌, 蒋龙元, 杨正飞, 等. 乌司他丁对脓毒症大鼠肠黏膜上皮防御屏障的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2009, 16: 45-48.

[12] Shi L, Zhang BH, Yu HG, et al. Intestinal trefoil factor in treatment of neonatal necrotizing enterocolitis in the rat model. J Perinat Med, 2007, 35: 443-446.

[13] Greeley MA, Van Winkle LS, Edwards PC, et al. Airway trefoil factor expression during naphthalene injury and repair. Toxicol Sci, 2010, 113: 453-467.

[14] Rinnert M, Hinz M, Buhtz P, et al. Synthesis and localization of trefoil factor family (TFF) peptides in the human urinary tract and TFF2 excretion into the urine. Cell Tissue Res, 2010, 339: 639-647.

(收稿日期: 2010-07-14)  
(本文编辑: 李银平)

• 启事 •

关于召开论文写作、审稿及编辑能力培训班的通知

为了提高广大读者、作者以及医学科研工作者的科研能力和撰写医学论文的水平, 提升年轻编辑的工作能力, 规范审稿标准. 由中国中西医结合学会编辑工作委员会主办、《中国中西医结合急救杂志》杂志社承办的国家级继续医学教育项目(项目编号: 380500589)“论文写作、审稿及编辑能力培训班”将于 2010 年 10 月 31 日至 11 月 5 日在天津召开, 参加者将授予国家继续教育学分 8 分。

培训班将邀请国内有丰富中、英文论文写作经验的专家就以下内容进行授课: 如何撰写论文容易被杂志社接受, 医学论文中图和表的制作, 如何报告临床随机对照试验, 查阅医学论文参考文献的方法, 论文写作中的伦理学问题, 版权知识, 重复发表、二级发表问题, 向国内外医学期刊投稿的注意事项, 国际一流医学期刊的稿件处理程序等。同时, 还邀请国内有丰富经验的审稿专家以及多年从事医学论文出版工作的编辑等就如何提高编辑的政治判断能力、学术鉴赏能力、创新思维能力、社交沟通能力和信息捕捉能力, 提升编辑能力的有效途径和方法, 如何更好地发挥科技期刊编辑的职能作用等内容进行授课。

招生对象: 各级从事西医、中西医结合、中医临床及基础研究的医、护、技人员, 以及医学教学人员, 从事各类医学报刊编辑、出版的人员等。

会议费用: 会务费 800 元/人, 食宿统一安排, 费用自理。

会议时间: 2010 年 10 月 31 日至 11 月 5 日。

报名办法: ①电话报名: 022-23197150, 23306917; 联系人: 李银平, 吕雅宁; ②将参会回执发至会务组邮箱 (Email: cccm@em120.com, 邮件主题请注明参会回执); ③将参会回执(复印有效) 邮寄到会务组(天津市和平区陆南道 122 号《中国中西医结合急救杂志》杂志社, 邮编: 300050), 信封上请注明参会回执。我们会在收到参会回执后尽快与您联系。

报名截止日期: 2010 年 10 月 15 日(以邮戳为准)。

报名回执

姓名		性别		职称/职务	
单位名称					
通信地址					
手机电话				Email	
是否食宿	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否	是否回民	<input type="checkbox"/> 是	<input type="checkbox"/> 否

(中国中西医结合学会编辑工作委员会 《中国中西医结合急救杂志》杂志社)

中国科技信息研究所 2009 年版《中国科技期刊引证报告》(核心版)

——临床医学类及中医学与中药学影响因子和总被引频次前 10 位排序表

临床医学类影响因子排序			临床医学类总被引频次排序			中医学与中药学影响因子排序		
期刊名称	影响因子	排位	期刊名称	总被引频次	排位	期刊名称	影响因子	排位
中华医院感染学杂志	1.402	1	中华医院感染学杂志	5 887	1	中西医结合学报	0.961	1
中国感染与化疗杂志	1.347	2	中国误诊学杂志	3 332	2	中国中西医结合杂志	0.829	2
中国危重病急救医学	1.088	3	实用医学杂志	2 633	3	中国中西医结合急救杂志	0.790	3
ASIAN JOURNAL OF ANDROLOGY	0.857	4	中华检验医学杂志	2 591	4	中国中药杂志	0.701	4
中华检验医学杂志	0.709	5	中国危重病急救医学	2 534	5	世界科学技术-中医药现代化	0.641	5
临床麻醉学杂志	0.680	6	中国全科杂志	2 228	6	吉林中医药	0.599	6
中华急诊医学杂志	0.667	7	中华麻醉学杂志	2 066	7	针刺研究	0.597	7
中国临床解剖学杂志	0.661	8	临床麻醉学杂志	1 850	8	中华中医药杂志	0.546	8
中国循证医学杂志	0.655	9	中华急诊医学杂志	1 740	9	中草药	0.529	9
中国输血杂志	0.613	10	中华皮肤科杂志	1 692	10	北京中医药大学学报	0.505	10