

# 老龄大鼠脑缺血/再灌注微血管生成及碱性成纤维细胞生长因子和转化生长因子- $\beta$ 1 表达的变化

李建生 周友龙 刘轲 高剑峰 杨歆科 赵跃武 刘政国 刘敬霞

**【摘要】** 目的 从碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)表达方面揭示老年脑缺血/再灌注(I/R)微血管生成的机制。方法 青年SD大鼠按随机数字表法分组,老龄SD大鼠按体重分层随机法分组,分别分为假手术组、缺血(I)3 h及I/R 1、3、6、12 d组,每组6只。采用线栓法制备局灶性脑I/R模型。采用免疫组化和原位杂交技术测定脑微血管密度(MVD)、微血管场面积比、bFGF和TGF- $\beta$ 1的蛋白及TGF- $\beta$ 1 mRNA表达。结果 青年组MVD于I 3 h开始增加,I/R 6 d达峰值,持续增高至I/R 12 d;老龄组MVD自I 3 h持续降至I/R 12 d。青年组微血管场面积比于I/R 1 d明显增加后逐渐下降,12 d明显增高;老龄组微血管场面积比于I/R 1 d达峰值后逐步下降。老龄假手术组MVD(个)较青年假手术组增高(6.88±1.60比5.50±1.53,  $P < 0.01$ ),老龄I/R 1、3、6、12 d组MVD、微血管场面积比较青年组同期降低。青年和老龄组bFGF、TGF- $\beta$ 1蛋白表达均逐步增强,I/R 3 d达峰值后逐步减弱。老龄假手术组及I 3 h、I/R 1、3、12 d组bFGF蛋白表达(灰度值)低于青年组同期(176.80±5.10比172.82±1.53, 171.81±2.43比167.85±2.41, 167.99±5.51比164.90±2.15, 152.98±4.11比150.75±1.11, 165.67±3.55比161.73±1.29,  $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );老龄假手术组及I 3 h、I/R 1、3、6、12 d组TGF- $\beta$ 1蛋白表达(灰度值)均低于青年组同期(182.69±3.12比176.13±4.08, 176.89±2.30比170.56±7.47, 171.74±2.70比165.43±2.91, 157.17±5.20比150.43±4.28, 161.72±4.81比155.37±2.92, 167.69±2.18比160.28±3.59, 均 $P < 0.01$ )。青年和老龄组TGF- $\beta$ 1 mRNA表达于I/R 1 d达峰值,随后均逐渐减弱。老龄假手术组和I 3 h、I/R 3、6、12 d组TGF- $\beta$ 1 mRNA表达(灰度值)均较青年组同期降低(176.51±9.52比169.09±5.08, 176.75±5.74比165.36±4.78, 177.33±5.68比165.25±8.14, 178.46±4.91比170.51±4.29, 203.95±4.51比181.98±5.59, 均 $P < 0.01$ )。结论 老年脑I/R损伤后脑微血管生成能力明显减弱,其机制可能与促血管生长因子bFGF、TGF- $\beta$ 1蛋白及TGF- $\beta$ 1 mRNA表达减弱有关,增龄因素可能是导致上述因子表达减弱的主要原因之一。

**【关键词】** 老龄; 大鼠; 缺血/再灌注损伤; 脑; 血管生成; 碱性成纤维细胞生长因子; 转化生长因子- $\beta$ 1

**Angiogenesis of brain after ischemia/reperfusion injury of brain in aged rats and changes in expressions of basic fibroblast growth factor and transformation growth factor- $\beta$ 1** LI Jian-sheng, ZHOU You-long, LIU Ke, GAO Jian-feng, YANG Xin-ke, ZHAO Yue-wu, LIU Zheng-guo, LIU Jing-xia. Geriatrics Department, Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, Henan, China

**【Abstract】** **Objective** To elucidate the mechanism of angiogenesis after cerebral ischemia/reperfusion (I/R) in the aged rats by observing the changes in expressions of basic fibroblast growth factor (bFGF) and transformation growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1). **Methods** Young Sprague-Dawley (SD) rats were classified into groups by random digits table, and aged SD rats were stratified by different body weight. Rats were randomly divided into groups of sham operation, ischemia (I) 3 hours, I/R 1, 3, 6, 12 days, with 6 rats in each group. Focal cerebral I/R model was reproduced by intraluminal filament technique. Microvessel density (MVD) of brain tissue, sum area of lumens were observed, and the expressions of bFGF protein, TGF- $\beta$ 1 protein and TGF- $\beta$ 1 mRNA were assessed with immunohistochemistry and hybridization in situ. **Results** MVD in young model group began to increase at I 3 hours, peaking at I/R 6 days, maintained up to I/R 12 days. MVD in aged model group began to descend at I 3 hours and continued to I/R 12 days. Sum area of lumens in young model group increased markedly at I/R 1 day, gradually lowered at I/R 1 - 6 days, and increased obviously again at I/R 12 days. Sum area of lumens in aged model group reached peak at I/R 1 day, gradually decreased subsequently. MVD in aged sham operation group were higher than that in young sham operation group (6.88±1.60 vs. 5.50±1.53,  $P < 0.01$ ). MVD and sum area of lumens in aged model group at I/R 1, 3, 6, 12 days were lower than young model group. Expressions of bFGF protein, TGF- $\beta$ 1 protein in young and aged model group were both gradually up-regulated, all of them reaching peak at I/R 3 days, and lowered gradually at I/R 3 - 12 days subsequently. Expressions of bFGF protein (grey level) in both aged sham operation group and those of model group at I 3 hours, I/R 1, 3, 12 days were lower than those of young sham operation and those of the model group at the same time points (176.80±5.10 vs. 172.82±1.53, 171.81±2.43 vs. 167.85±2.41, 167.99±5.51 vs. 164.90±2.15, 152.98±4.11 vs. 150.75±1.11, 165.67±3.55 vs. 161.73±1.29,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Expressions of TGF- $\beta$ 1 protein (grey level) in both aged sham operation and those of model group at I 3 hours, I/R 1, 3, 6, 12 days were all lower than those of

young sham operation and those of model group at the same time points (182.69±3.12 vs. 176.13±4.08, 176.89±2.30 vs. 170.56±7.47, 171.74±2.70 vs. 165.43±2.91, 157.17±5.20 vs. 150.43±4.28, 161.72±4.81 vs. 155.37±2.92, 167.69±2.18 vs. 160.28±3.59, all  $P < 0.01$ ). TGF- $\beta$ 1 mRNA expressions in both young model group and aged model group reached peak at I/R 1 day, gradually lowered subsequently. Expressions of TGF- $\beta$ 1 mRNA (gray level) in both aged sham operation and those of model group at 1, 3, 6, 12 days were lower than those of young sham operation and also model group at the same time points (176.51±9.52 vs. 169.09±5.08, 176.75±5.74 vs. 165.36±4.78, 177.33±5.68 vs. 165.25±8.14, 178.46±4.91 vs. 170.51±4.29, 203.95±4.51 vs. 181.98±5.59, all  $P < 0.01$ ).

**Conclusion** Angiogenesis is obviously weak after cerebral I/R in the aged, and the mechanism of which might be related to the down-regulation of expressions of bFGF protein, TGF- $\beta$ 1 protein and TGF- $\beta$ 1 mRNA. Aging factor may be one of the main reasons which induce the down regulation of expressions mentioned above.

**【Key words】** The aged; Rat; Cerebral ischemia/reperfusion; Angiogenesis; Basic fibroblast growth factor; Transformation growth factor- $\beta$ 1

脑缺血损伤后“自身代偿性”脑微血管生成现象已为许多实验研究所证实,在这些研究中,多数以青年动物为研究对象<sup>[1-2]</sup>,忽视了人类脑血管疾病中增龄因素的重要性,致使青年动物的实验研究结果与临床实际有一定的差距。本实验中以老龄大鼠为研究对象,通过观察脑缺血/再灌注(I/R)模型大鼠脑组织碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)的蛋白及 TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达,探讨老年脑 I/R 损伤微血管生成的特点及其机制,为揭示老年缺血性脑血管病病理生理特点提供依据。

## 1 材料与方 法

**1.1 动物分组及模型制备:**5~6 月龄雄性 SD 青年大鼠 44 只,体重 300~350 g;20~21 月龄雄性 SD 老龄大鼠 44 只,体重 450~600 g,均由河南省实验动物中心提供,动物合格证号:医动字第 410117 号。青年大鼠按随机数字表法分组,老龄大鼠按体重分层随机法分组,两组均分为假手术组、缺血(I)3 h 组及 I/R 1、3、6、12 d 6 组,每组 6 只。参照 Longa 等<sup>[3]</sup>和 Bederson 等<sup>[4]</sup>报道的制模方法加以改进。

## 1.2 检测指标及方法

**1.2.1 微血管密度(MVD)及微血管场面积比检测:**采用免疫组化抗过氧化物酶标记的链霉卵白素(SP)染色法,镜下观察到血管内皮细胞膜棕黄色颗粒者为 CD34 染色阳性。凡呈现单个内皮细胞或内皮细胞簇者均为一个血管计数,管腔大于 8 个红细胞直径或带有较厚基层的血管均不计数。选取大脑皮质缺血周边区、中心区每个区域内 5~10 个高倍视野( $\times 400$ )计数血管,表示 MVD。采用全自动彩

色图像处理系统分析图像,测定微血管场面积比。

**1.2.2 bFGF、TGF- $\beta$ 1 蛋白表达测定:**采用免疫组化法测定,胞质或胞膜棕黄色染色者为阳性细胞。应用全自动彩色图像处理系统进行分析处理,测定阳性反应的灰度值,并计算均值,以表示阳性细胞表达的相对强度。灰度值越高则免疫组化染色越浅,含量越低。

**1.2.3 TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达测定:**采用原位杂交法测定,应用彩色图像处理系统进行分析处理,测定阳性反应的灰度值。

**1.3 统计学方法:**采用 SPSS 13.0 统计软件进行处理。计量数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,先进行正态分布检验,符合正态分布者,两组间比较采用独立  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布者进行数据转化使其符合正态分布或采用非参数检验。显著性水平取  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

**2.1 各组大鼠 MVD 的比较(表 1):**青年组 I/R 后 MVD 持续增加,6 d 达峰值;且 I/R 3、6、12 d 组 MVD 均高于同龄假手术组和 I 3 h、I/R 1 d 组(均  $P < 0.01$ )。老龄组 I/R 后 MVD 逐渐下降;I/R 6 d、12 d 组 MVD 低于同龄假手术组和 I 3 h、I/R 1 d 组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。与青年组同时间点比较,老龄假手术组 MVD 增高;I/R 1、3、6、12 d 组 MVD 均显著降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

**2.2 各组大鼠微血管场面积比的比较(表 1):**青年组 I/R 1 d 微血管场面积比增加,然后逐渐下降,12 d 又增高;I/R 后各组均高于同龄假手术组和 I 3 h 组(均  $P < 0.01$ )。老龄组 I/R 1 d 微血管场面积比达峰值,并明显高于同龄假手术组( $P < 0.05$ ),然后逐步下降,12 d 时明显低于同龄 I 3 h 组和 I/R 1 d 组( $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ )。与青年组同时间

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.10.004

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30772842);河南省杰出青年基金资助项目(0612000700)

作者单位:450008 郑州,河南中医学院老年医学研究所

表 1 各组大鼠 MVD、微血管场面积比及 bFGF、TGF-β1 蛋白和 TGF-β1 mRNA 表达比较(±s)

组别	动物数	MVD(个)	微血管场面积比(×10 <sup>-4</sup> )	bFGF 蛋白(灰度值)	TGF-β1 蛋白(灰度值)	TGF-β1 mRNA(灰度值)
青年假手术组	6	5.50±1.53	23.37±7.90	172.82±1.53	176.13±4.08	169.09±5.08
青年 I 3 h 组	6	5.96±1.65	27.16±5.55	167.85±2.41*	170.56±7.47*	165.36±4.78*
青年 I/R 1 d 组	6	7.50±1.87*	36.27±12.24 <sup>ad</sup>	164.90±2.15 <sup>ad</sup>	165.43±2.91 <sup>ad</sup>	163.90±3.56*
青年 I/R 3 d 组	6	9.75±2.31 <sup>adf</sup>	35.17±10.48 <sup>ad</sup>	150.75±1.11 <sup>adf</sup>	150.43±4.28 <sup>adf</sup>	165.25±8.14*
青年 I/R 6 d 组	6	10.13±2.09 <sup>adf</sup>	31.34±8.33 <sup>af</sup>	158.96±1.60 <sup>adh</sup>	155.37±2.92 <sup>adh</sup>	170.51±4.29 <sup>dfg</sup>
青年 I/R 12 d 组	6	10.00±1.96 <sup>adf</sup>	39.42±14.30 <sup>adhi</sup>	161.73±1.29 <sup>adh</sup>	160.28±3.59 <sup>adh</sup>	181.98±5.59 <sup>dfhk</sup>
老龄假手术组	6	6.88±1.60 <sup>k</sup>	23.97±5.46	176.80±5.10 <sup>k</sup>	182.69±3.12 <sup>k</sup>	176.51±9.52 <sup>k</sup>
老龄 I 3 h 组	6	6.63±1.53	25.10±6.58	171.81±2.43 <sup>ak</sup>	176.89±2.30 <sup>ak</sup>	176.75±5.74 <sup>k</sup>
老龄 I/R 1 d 组	6	6.50±1.59 <sup>j</sup>	28.24±5.68 <sup>bk</sup>	167.99±5.51 <sup>ack</sup>	171.74±2.70 <sup>adk</sup>	163.05±8.99 <sup>adi</sup>
老龄 I/R 3 d 组	6	6.04±1.27 <sup>k</sup>	24.97±7.11 <sup>fk</sup>	152.98±4.11 <sup>adj</sup>	157.17±5.20 <sup>dfk</sup>	177.33±5.68 <sup>fk</sup>
老龄 I/R 6 d 组	6	5.71±1.76 <sup>bcek</sup>	21.83±6.68 <sup>fk</sup>	160.03±5.89 <sup>adh</sup>	161.72±4.81 <sup>adhk</sup>	178.46±4.91 <sup>fk</sup>
老龄 I/R 12 d 组	6	5.29±1.12 <sup>dfk</sup>	20.64±6.56 <sup>cfk</sup>	165.67±3.55 <sup>adhk</sup>	167.69±2.18 <sup>adhk</sup>	203.95±4.51 <sup>adhk</sup>

注:MVD:微血管密度,bFGF:碱性成纤维细胞生长因子,TGF-β1:转化生长因子-β1,I:缺血,I/R:缺血/再灌注;与同龄假手术组比较,\*P<0.01,<sup>b</sup>P<0.05;与同龄 I 3 h 组比较,<sup>c</sup>P<0.05,<sup>d</sup>P<0.01;与同龄 I/R 1 d 组比较,<sup>e</sup>P<0.05,<sup>f</sup>P<0.01;与同龄 I/R 3 d 组比较,<sup>g</sup>P<0.05,<sup>h</sup>P<0.01;与同龄 I/R 6 d 组比较,<sup>i</sup>P<0.01;与青年组同期比较,<sup>j</sup>P<0.05,<sup>k</sup>P<0.01

点比较,老龄 I/R 后各组大鼠微血管场面积比均明显降低(均 P<0.01)。

2.3 各组大鼠 bFGF、TGF-β1 蛋白表达的比较(表 1):青年和老龄组 bFGF、TGF-β1 蛋白表达同步增强,I/R 3 d 达峰值后同步减弱;同龄组各时间点间 bFGF、TGF-β1 蛋白表达比较差异均有统计学意义(均 P<0.01)。除老龄组 I/R 6 d bFGF 蛋白表达与青年组同时间点比较无明显差异外,余各时间点 bFGF 和 TGF-β1 的蛋白表达均较青年组明显减弱(P<0.05或 P<0.01)。

2.4 各组大鼠 TGF-β1 mRNA 表达的比较(表 1):青年和老龄组 I/R 后 TGF-β1 mRNA 表达于 1 d 达峰值,然后逐渐减弱。青年组内 I 3 h 及 I/R 1 d、3 d TGF-β1 mRNA 表达高于假手术组,12 d 低于假手术组(均 P<0.01)。老龄组内 I/R 1 d TGF-β1 mRNA 表达高于假手术组,12 d 低于假手术组(均 P<0.01)。与青年组同时间点比较,老龄组除 I/R 1 d 无差异外,余各时间点 TGF-β1 mRNA 表达均降低(均 P<0.01)。

### 3 讨论

在缺血性脑血管病的发生发展过程中,增龄改变对老年缺血性脑血管病病理生理变化具有重要影响<sup>[5-6]</sup>,使老年与青年患者在发病机制上表现出明显差异。研究证实,脑缺血损伤后新血管生成有助于增加半影区的血液供应,减少细胞凋亡,促进神经功能恢复,及时建立新的血管系统对于保护缺血脑组织及促进神经功能恢复具有重要意义<sup>[6]</sup>。促血管生成作为缺血损伤后脑保护的重要手段之一,其过程亦与年龄因素密切相关<sup>[7]</sup>,明确青年与老龄血管生成

特点的不同,探讨年龄因素对血管生成的影响已逐步成为缺血性脑血管病研究方向的热点。

血管生成需在多种促血管生长因子的共同作用下完成。这些细胞因子及其家族常通过不同途径、不同时空起协同作用,促进脑缺血后血管生成,进而加速脑损伤的康复。目前以青年动物为主开展的脑 I/R 损伤研究结果一致认为,脑缺血损伤后多种促血管生长因子蛋白及基因表达增强,可促使微血管代偿性增生,对缺血损伤起到积极的保护作用<sup>[8]</sup>;在以大鼠为对象的研究中发现,给予补还五汤能维持较长时间 bFGF 蛋白高水平表达,促进血管新生,增加缺血区血流代偿<sup>[9]</sup>;在以人体为对象的研究中,人们亦发现外周血中促血管生长因子浓度的动态变化不仅能反映急性脑梗死患者的炎症和免疫状态,对其脑缺血损伤也发挥着重要保护作用<sup>[10]</sup>。而在已证实的 20 余种促血管生长因子中,bFGF、TGF-β1 对血管生成具有重要促进作用<sup>[11-12]</sup>。

本研究结果显示,正常老龄大鼠脑微血管数量较正常青年大鼠明显增多,此可能为随着增龄,老龄大鼠脑血管逐步硬化,血管腔逐步变窄,脑血流供应逐渐下降,致使脑组织缺血、缺氧,介导低氧诱导因子的表达而启动血管生成,从而促使皮质血管代偿性增加。此与 Marti 等<sup>[13]</sup>研究结果基本吻合。实验结果虽显示正常老龄大鼠微血管数量明显增多,但其血管腔径并无显著性增大,可能为新生微血管腔隙较小,或为无效血管,或为动脉硬化所致。而随着 I/R 时间延长,老龄大鼠逐步呈现出与青年大鼠微血管生成完全相反的 MVD 及微血管场面积比逐渐下降趋势,可能与脑 I/R 后老龄大鼠损伤较重,同

时调节能力减弱、微血管增殖能力明显降低等有关。

本研究结果还显示,促血管生长因子表达亦与血管生成之间有明显的相互联系。青年大鼠脑 I/R 后 bFGF、TGF-β1 蛋白及 TGF-β1 mRNA 表达均呈现出明显上调趋势,达峰值时间分别为 I/R 3、3、1 d,12 d 仍有较高表达水平,此规律与 MVD、微血管场面积比表现出的逐步增加趋势相符;而老龄大鼠脑 I/R 后 bFGF、TGF-β1 的表达趋势与青年组相同,但表达强度却明显减弱,尤其是 TGF-β1 mRNA 表达下调显著,故其血管生成呈逐渐下降趋势。这可能与随着增龄,老年脑组织中促血管生长因子的受体及信号转导发生障碍,不能有效发挥促血管生成作用,导致微血管生成减少相关,其机制有待进一步研究。对 TGF-β1 蛋白与基因相互比较亦可知,其基因表达峰值均较蛋白表达峰值提前,进一步证实了促血管生长因子在缺血、缺氧条件下启动其基因表达,基因表达上调又使蛋白表达增加,进而促进缺血后血管生成。可见,在血管生成过程中促血管生长因子的基因表达能够更为灵敏地反映血管生成情况。

综上所述,随 I/R 时间延长,老龄大鼠 bFGF、TGF-β1 蛋白及 TGF-β1 mRNA 表达在相同时程内较青年大鼠明显减弱,同时伴有微血管数量的显著减少,从而可以认为,增龄引起的促血管生长因子蛋白与基因表达的逐渐减弱是老年脑缺血微血管生成迟缓的主要机制,这可能是老年脑梗死损伤重、恢复慢的主要原因之一。

参考文献

[1] Taguchi Y, Takashima S, Sasahara E, et al. Morphological changes in capillaries in the ischemic brain in Wistar rats. Arch Histol Cytol, 2004, 67: 253-261.

[2] Yang J, Zong CH, Zhao ZH, et al. Vasoactive intestinal peptide in rats with focal cerebral ischemia enhances angiogenesis. Neuroscience, 2009, 161: 413-421.

[3] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke, 1989, 20: 84-91.

[4] Bederson JB, Pitts LH, Germano SM, et al. Evaluation of 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride as a stain for detection and quantification of experimental cerebral infarction in rats. Stroke, 1986, 17: 1304-1308.

[5] 李建生, 刘敬霞. 老龄脑缺血实验研究与临床研究相关性的问题与思考. 中国危重病急救医学, 2006, 18: 257-259.

[6] 刘柯, 李建生, 王明航, 等. 老龄大鼠脑缺血/再灌注微血管基底膜损伤变化及与纤溶酶原激活系的关系. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 654-657.

[7] 周友龙, 李建生, 高峰峰. 脑脉通促进老龄大鼠脑缺血再灌注微血管再生作用. 中国老年学杂志, 2007, 27: 841-843.

[8] Arany Z, Foo SY, Ma Y, et al. HIF-independent regulation of VEGF and angiogenesis by the transcriptional coactivator PGC-1alpha. Nature, 2008, 451: 1008-1012.

[9] 刘芳, 白雪松, 刘柏炎, 等. 补阳还五汤对脑缺血大鼠碱性成纤维细胞生长因子的影响. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15: 9-12.

[10] 叶心国, 毛善平, 谭来勋. 急性脑梗死患者外周血细胞黏附分子和转化生长因子的变化及其意义. 中国危重病急救医学, 2002, 14: 23-25.

[11] Oyamada N, Sone M, Miyashita K, et al. The role of mineralocorticoid receptor expression in brain remodeling after cerebral ischemia. Endocrinology, 2008, 149: 3764-3777.

[12] Netto GC, Bleil CB, Hilbig A, et al. Immunohistochemical evaluation of the microvascular density through the expression of TGF-beta (CD105/endoglin) and CD34 receptors and expression of the vascular endothelial growth factor (VEGF) in oligodendrogliomas. Neuropathology, 2008, 28: 17-23.

[13] Marti HJ, Bernaudin M, Bellail A, et al. Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression precedes neovascularization after cerebral ischemia. Am J Pathol, 2000, 156: 965-976.

(收稿日期: 2010-04-13) (本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

脓毒症患者脂肪因子及细胞因子的变化影响其血糖水平并促进胰岛素抵抗发生

以往研究表明,在危重病患者和肥胖症患者中,高血糖和胰岛素抵抗时常发生,并伴随着脂肪因子和细胞因子在血浆中含量的变化。而与肥胖相关的脂肪因子表达改变促成了代谢综合征中胰岛素抵抗的发生。近日英国学者做了一项研究,他们检测了危重病患者、肥胖症患者和健康人群血清脂肪因子、细胞因子的表达情况,学者将 33 例脓毒性休克患者作为研究对象,分析其血浆中脂联素、抵抗素、瘦素、活化的纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白细胞介素(IL-1α、IL-6、IL-8、IL-10)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的含量;并与 37 例肥胖症患者和 60 例健康献血者进行比较。结果显示:与健康者相比,脓毒性休克患者脂联素含量明显降低,抵抗素、活化的 PAI-1、MCP-1、IL-1α、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α 含量均明显升高,瘦素含量无明显变化;肥胖症患者脂联素、IL-8 含量明显降低,瘦素、活化的 PAI-1、MCP-1、IL-1α、IL-6、IL-10 含量明显升高,但抵抗素含量无明显改变。在脓毒性休克患者中,脂联素含量与体质指数(BMI)、简化急性生理学评分系统 I(SAPS I)及感染相关器官衰竭评分系统(SOFA)评分呈负相关,抵抗素含量与 SAPS I 及 SOFA 评分呈正相关,瘦素与 BMI 呈正相关。与健康者相比,脓毒性休克和肥胖症患者脂肪因子、细胞因子含量减少的程度近似。除活化的 PAI-1 外,脓毒性休克患者其他细胞因子水平均明显高于肥胖症患者。说明在危重病和肥胖症患者中,存在近似的脂类细胞因子表达。与肥胖症患者类似,脓毒性休克患者脂肪因子、细胞因子含量减少,活化的 PAI-1、MCP-1、IL-1α、IL-6、IL-10 含量升高;瘦素仅在肥胖症患者中升高,抵抗素、IL-8、TNF-α 仅在脓毒性休克患者中升高。研究者得出结论,在肥胖症患者中,促炎细胞因子的增加和脂肪因子含量的改变可能加重危重病患者的胰岛素抵抗。

刘先奇, 编译自《BMC Surgery》, 2010, 10: 26; 胡森, 审核