

• 论著 •

乌司他丁对脓毒症大鼠心脏组织基因表达的影响

林建东 蔡毅 肖雄箭 林名瑞

【摘要】 目的 应用基因芯片技术观察乌司他丁(UTI)预处理对脓毒症大鼠心脏组织基因表达的调控作用。方法 45 只雄性 Wistar 大鼠按照随机数字表法均分为对照组、脓毒症组和 UTI 组。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)复制脓毒症大鼠模型;对照组仅开腹、关腹,不行 CLP。UTI 组制模前 1 h 肌肉注射(肌注)UTI 100 kU/kg;脓毒症组及对照组肌注平衡液 5 ml/kg。采用 RatRef-12 大鼠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 >2.0 或 <0.5 的基因为差异表达基因,用计算机软件筛选并分析比较脓毒症组和 UTI 组与对照组大鼠心脏组织基因表达的变化,并初步分析脓毒症组和 UTI 组表达基因之间的差异。结果 在 22 523 条基因中,与对照组比较,脓毒症组差异表达基因 418 条,占基因芯片总点数的 1.856%,其中表达上调 200 条,已知功能基因 84 条,只在脓毒症组表达上调而 UTI 组表达正常者 43 条;表达下调 218 条,已知功能基因 74 条,只在脓毒症组表达下调而 UTI 组表达正常者 37 条。与对照组比较,UTI 组共筛选出差异表达基因 202 条,占基因芯片总点数的 0.897%,其中表达上调 111 条,已知功能基因 57 条,只在 UTI 组表达上调而脓毒症组表达正常者 17 条;表达下调 91 条,已知功能基因 48 条,只在 UTI 组表达下调而脓毒症组表达正常者 18 条。与对照组比较,UTI 组和脓毒症组大鼠心脏组织基因表达同时上调 41 条,下调 37 条。结论 UTI 预处理可减轻脓毒症晚期大鼠心脏的损害,具有一定的心脏保护效应;其基因机制可能涉及 UTI 对应激反应、细胞信号转导、物质能量代谢、免疫反应等方面相关基因表达的调控。

【关键词】 脓毒症; 心脏组织; 基因表达; 乌司他丁; 基因芯片

Effect of ulinastatin preconditioning on gene expression profile of heart tissue in a rat sepsis model LIN Jian-dong, CAI Yi, XIAO Xiong-jian, LIN Ming-rui. Intensive Care Unit, First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350000, Fujian, China

【Abstract】 **Objective** To observe the regulatory effect of ulinastatin (UTI) preconditioning on gene expression of heart tissue in septic rats by DNA microarrays. **Methods** Forty-five male Wistar rats were equally divided into control group, sepsis group and UTI 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 1 hour before CLP. In sepsis group and control group balanced electrolyte solution (5 ml/kg) was given. Gene expression spectrum was studied with RatRef-12 rat gene expression profile microarray to detect the changes in gene expression pattern of rat heart tissue after CLP. Genes with fluorescent signal of Cy3/Cy5 of ratio average (RA) >2.0 or $RA < 0.5$ were identified as differential genes, and those highly correlated to sepsis and UTI groups were screened by means of related computer software to analyze their relationship. **Results** In 22 523 genes, 418 differential genes were found in sepsis group compared with control group, accounting for 1.856%, and among them 200 genes showed up-regulation, with 84 known functional genes, and 43 of which only showed up-regulation in sepsis group, but normal in UTI group. Two hundred and eighteen genes showed down-regulation, with 74 known functional genes, 37 of which only showed down-regulation in sepsis group, but normal in UTI group. Two hundred and two differential genes were found in UTI group compared with control group, accounting for 0.897%, and among them 111 genes showed up-regulation, with 57 known functional genes, and 17 of which only showed up-regulation in UTI group, but normal in sepsis group. Ninety-one genes showed down-regulation, with 48 known functional genes, 18 of which only showed down-regulation in UTI group, but normal in sepsis group. Compared with the control group, in both UTI group and sepsis group, 41 of known functional genes showed up-regulation, and 37 showed down-regulation. **Conclusion** UTI preconditioning can ameliorate the damage to heart tissue in rat sepsis model, thus it has a protective effect on heart, and its mechanism may be attributable to regulatory effect of UTI on expression of stress reaction, cell signal transduction, energy metabolism, immune reaction and other related genes.

【Key words】 Sepsis; Heart tissue; Gene expression; Ulinastatin; Gene chip

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.11.013

基金项目:天普研究基金项目(01200912)

作者单位:350000 福州,福建医科大学附属第一医院 ICU

Email:linjd@tom.com

脓毒症是危重症患者的主要死亡原因之一,研究发现,近 40% 的脓毒症患者有心功能不全,心脏成为脓毒症时最常受累的器官之一^[1-2]。乌司他丁(UTI)在临床上用于治疗脓毒症患者可有效改善其

症状。本课题组前期研究表明,UTI 预处理通过对免疫反应、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,从而减轻脓毒症大鼠肾组织的损害^[3]。本研究中采用基因芯片技术检测分析 UTI 干预脓毒症大鼠后心脏组织基因表达的变化情况,试图在基因水平上对 UTI 保护脓毒症患者器官功能的机制进行初步探讨。

1 材料与方法

1.1 动物模型制备与分组:健康雄性 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。按随机数字表法均分成 3 组。采用盲肠结扎穿孔术(CLP)建立大鼠肠源性脓毒症模型;对照组仅行开腹、关腹,不予 CLP。UTI 组制模前 1 h 肌肉注射(肌注)UTI(天普洛安,广东天普生化医药股份有限公司)100 kU/kg;对照组和脓毒症组则分别肌注平衡液 5 ml/kg。3 组大鼠术毕均皮下注射 50 ml/kg 平衡液以补充术中丢失的体液并抗休克治疗,术后正常饮食、自由饮水。

1.2 基因芯片杂交及检测方法:术后 24 h 处死大鼠取心脏,-70 °C 液氮中保存。

1.2.1 基因芯片选择: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 22 523 条大鼠基因 cDNA 克隆。

1.2.2 探针准备:以 TRIzol 试剂采用一步法抽提心脏组织总 RNA,分离纯化 mRNA(试剂盒为美国 Qiagen 公司产品),将 mRNA 反转录合成并纯化 cDNA 探针。脓毒症组和 UTI 组的 cDNA 探针以脱氧三磷酸尿苷(Cy5-dUTP)标记,对照组 cDNA 探针以 Cy3-dUTP 标记。

1.2.3 探针与芯片的杂交:将基因芯片与杂交探针分别于 95 °C 水中变性 5 min,置于杂交仓中,60 °C 杂交 16 h,用氧化钠-柠檬酸钠缓冲液(SSC)、十二烷基硫酸钠(SDS)反复洗涤、晾干后扫描。

1.2.4 芯片扫描与信号分析处理:用激光共聚焦扫描仪扫描芯片,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(Ratio 值)>2.0 或<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并加以分类。

1.2.5 差异表达基因的比较:观察各组差异表达基因并进行比较,分析脓毒症心脏组织基因表达模式

及 UTI 对脓毒症心脏组织基因表达的作用机制。

2 结果

2.1 脓毒症组和对照组基因差异表达:在 22 523 条基因中,与对照组比较,脓毒症组差异表达基因共 418 条,占基因芯片总点数的 1.856%,其中表达上调 200 条,表达下调 218 条;已知功能基因 158 条,其中表达上调 84 条,表达下调 74 条,主要涉及应激反应、信号转导、转录因子等相关基因。与对照组比较,只在脓毒症组单独发生基因表达者见表 1~2,其中上调 43 条,下调 37 条。

2.2 UTI 组和对照组基因差异表达:在 22 523 条基因中,与对照组比较,UTI 组差异表达基因共 202 条,占总数的 0.897%,其中表达上调 111 条,表达下调 91 条;已知功能基因 105 条,其中表达上调 57 条,表达下调 48 条,主要涉及物质能量代谢、免疫反应、信号转导等相关基因。与脓毒症组比较,只在 UTI 组单独发生基因表达者见表 3,其中上调 17 条,下调 18 条。

2.3 UTI 组和脓毒症组共同发生差异表达的基因:与对照组比较,脓毒症组和 UTI 组发生相同变化的基因共有 78 条,包括表达上调基因 41 条,下调 37 条。其中表达上调基因有:应激反应相关基因 12 条,物质能量代谢相关基因 6 条,免疫反应相关基因 5 条,信号转导相关基因 4 条,离子通道相关基因 3 条,趋化因子、癌相关基因各 2 条,抑制因子、钙结合蛋白、制瘤素受体、凝血、转移酶、糖结合蛋白、炎症反应相关基因各 1 条。表达下调基因有:物质能量代谢相关基因 6 条,应激反应、信号转导、免疫反应、抗氧化反应、骨架蛋白相关基因各 3 条,生长因子、细胞分裂、胰岛素样生长因子、蛋白合成、蛋白结合相关基因各 2 条,转录因子、离子通道、转移酶、DNA 修复、胺氧化酶、细胞因子相关基因各 1 条。

3 讨论

脓毒症心脏损害的发生机制目前还未完全清楚。本课题组前期的研究已经显示,在脓毒症大鼠心肌组织,已知表达上调的功能基因有 84 条,表达下调的有 74 条^[4]。本研究结果显示:心脏组织基因差异表达涉及应激反应紊乱(相关基因表达上调 25 条、下调 4 条),物质能量代谢紊乱(相关基因表达上调 7 条、下调 16 条),信号转导紊乱(相关基因表达上调 10 条、下调 10 条),DNA 复制转录紊乱(相关基因表达上调 6 条、下调 2 条),免疫功能紊乱(相关基因表达上调 6 条、下调 6 条),细胞生长调节紊乱(相关基因表达上调 3 条、下调 3 条)以及血管紧张

表 1 脓毒症组大鼠心脏组织单独出现表达上调的 43 条差异基因

基因功能	基因代码	基因名称	基因功能	基因代码	基因名称
应激反应	Adamts1	金属肽酶含血小板反应蛋白基元 1	细胞因子	Socs3	细胞因子信号转导抑制因子 3
	Arl4	ADP 核糖基化样因子 4	糖结合蛋白	Reg3a	再生胰岛素 3a
	Dmp1	牙本质基质蛋白 1	金属硫蛋白	Mt1a	金属硫蛋白 1a
	Etf1	真核翻译终止因子 1	透明质酸酶	Hyal2	透明质酸酶 2
	Expi	细胞外肽酶抗化剂	氧化酶	Qscn6	停顿蛋白 Q6
	Gal	促生长激素神经肽	生长因子	Fgf1	纤维细胞生长因子 1
	Gch	GTP 环水解酶 1		Pgf	血小板生长因子
	Glr1	谷氨还蛋白 1	DNA 复制	Cirbp	寒冷可诱导 RNA 结合蛋白
	Hrmtl13	核内不均一性核糖核蛋白甲基转移酶样 3		RGD1310143	似 RIKEN cDNA D030028016
	Myd88	髓样分化因子初次应答基因 88	转运蛋白	Slc1a1	溶质载体家族 1(神经元/表皮高亲和性谷氨酸转运蛋白, 系统 Xag), 成员 1
	Penk-rs	前脑啡肽原相关序列		Slc1a5	溶质载体家族 1(中性氨基酸转运蛋白), 成员 5
	Ptgs2	前列腺素内过氧化物酶 2	血管紧张素 I 转换酶	Ace	血管紧张素 I 转换酶
	Sphk1	鞘氨醇激酶 1	血管紧张素原	Agt	血管紧张素原
信号转导	Bcar1	乳腺癌抗雌激素 1	蛋白结合	PVR	脊髓灰质炎病毒受体
	Cblb	泛素连接酶	辅肌动蛋白	Pdlim3	PDZ 和 LIM 域 3
	Cdkn1a	周期蛋白依赖激酶抑制因子 1A	免疫反应	Il6r	白介素 6 受体
	Limk1	含 LIM 基元蛋白激酶 1	黏附分子	Icam1	细胞间黏附分子-1
	Snf1lk	SNF1 样激酶	离子通道	Scnn1a	上皮钠通道基因 1a
	Stat3	信号转导和转录激活因子 3	异构酶	Idi1	异戊烯二磷酸 δ 异构酶 1
转录因子	Cebpb	CCAAT/增强子结合蛋白 β(C/EBPβ)	物质能量代谢	Pla2g4a	磷脂酶 A2NA 族
	Crem	环腺苷酸反应成分调节蛋白			
	Runx1	矮小相关转录因子 1			
	Trpv4	海马瞬时感受电位香草酸家族 4			

表 2 脓毒症组大鼠心脏组织单独出现表达下调的 37 条差异基因

基因功能	基因代码	基因名称	基因功能	基因代码	基因名称
信号转导	Edg8	内皮分化鞘脂 G 蛋白耦联受体	发动蛋白	Dnm1	发动蛋白 1
	Fez1	成束和延伸蛋白 zeta1	炎症反应	Nrl1d1	核受体亚科 1D 组, 成员 1
	Gng11	鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(G 蛋白)Y11		Ptgs2	前列腺素 D2 合成酶 2
	Prkcb1	蛋白激酶 C β1		Tnfsf10	肿瘤坏死因子(配体)超家族, 成员 10
	Ptpro	蛋白酪氨酸磷酸酶受体型		Tnfsf13	肿瘤坏死因子(配体)超家族, 成员 13
	Rgs4	G 蛋白信号转导调控因子 4	免疫反应	Cd3d	CD3 抗原 δ 多肽
	Sh3bp5	SH3 域结合蛋白 5		Cd8a	CD8 抗原 α 链
物质能量代谢	Cyp2j9	细胞色素 P450 家族 2 亚科 j 多肽 9		Ncf1	中性粒细胞胞质因子 1
	Dpep1	二肽酶 1(肾脏)	钙结合蛋白	Fbln5	腓骨蛋白 5
	Fads1	脂肪酸脱饱和酶 1	黏附分子	Irgb4	整合素 β4
	Hlk2	己糖激酶 2	生长因子	Nrp1	神经纤毛蛋白-1
	Maob	单胺氧化酶 B	骨架蛋白	Col3a1	Ⅲ型胶原蛋白基因 α1
	Slc26a3	溶质携带物家族 26, 成员 3		Krt1-19	酸性角蛋白复合体 1 基因 19
	Slc29a1	溶质携带物家族 29, 成员 1	应激反应	Epb4.1l3	红细胞蛋白带 4.1 样 3
	Slco2b1	溶质载体有机阴离子转运蛋白家族, 成员 2b1	细胞分裂	Ccnd1	周期素 D1
	Synj2	突触伸蛋白 2	转录因子	Lzts1	肿瘤抑制亮氨酸拉链蛋白 1
	Tdo2	色氨酸-2,3-双加氧酶	转移酶	Galnt13	UDP-N-乙酰-α-D-半乳糖胺; 肽 N-乙酰半乳糖基转移酶 13
趋化因子	Cxcl12	趋化因子(C-X-C 基序)配体 12	对氧磷酸酶	Pon3	旁激酶 3
	Cxcl9	趋化因子(C-X-C 基序)配体 9			

素 I 转换酶、蛋白结合、离子通道等方面的紊乱。研究表明,外界刺激因子对免疫、炎症等细胞行为的调节主要与细胞内多条信号转导通路的活化密切相关,可引起细胞应激、生长、增殖、分化、凋亡等多种生物学效应,在调控一系列病理生理反应中发挥关键作用^[5]。本实验中不仅体现了信号转导、免疫及炎

症相关的应激反应紊乱,同时还体现了鲜明的脓毒症心肌组织物质能量代谢障碍的特征,这与 Court 等^[6]的研究结果类似。在心肌保护方面,谢康等^[7]研究发现,烧伤组患者血浆心肌肌钙蛋白 I(cTnI)含量、肌酸激酶同工酶(CK-MB)活性于伤后增高,UTI 治疗后降低,说明严重烧伤后发生了明显的心

表 3 乌司他丁组大鼠心脏组织单独出现表达上调的 17 条差异基因和表达下调的 18 条差异基因

基因功能	基因代码	上调基因名称	基因功能	基因代码	下调基因名称
物质能量代谢	Akrib8	醇醛酮还原酶家族 1 成员 B8	物质能量代谢	Cma1	柱状细胞胃促胰酶 1
	Ctel	胞质脂酰辅酶 A 硫酯酶 1		Scd1	硬脂酰辅酶 A 脱氢酶 1
	Cyp2t1	细胞色素 P450 家族 2 亚科 t 多肽 1		Ucp1	解耦联蛋白 1
免疫反应	Cd14	CD14 抗原	转录因子	Hnrpd	异质核糖核蛋白 D
	Madcam1	黏膜血管地址素细胞黏附分子 1		Thrsp	甲状腺激素反应蛋白
	Pglyrp1	肽聚糖识别蛋白 1	黏附分子	LOC259244	PGCL3 α -2u 球蛋白
信号转导	Hck	造血细胞激酶		Mup4	主要尿蛋白 4
	Samsn1	SAM 域, SH3 域和定位核信使	免疫反应	Alox15	花生四烯酸 12-脂加氧酶
应激反应	Orml1	α 酸性糖蛋白 1		Cd24	CD24 抗原
趋化因子	Ccr1	趋化因子 (C-C 基序) 受体 1	信号转导	Gpc3	蛋白多糖 3
抑制因子	Slpi	分泌性白细胞肽酶抑制因子	趋化因子	Cxcl10	趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 10
生长因子	Angptl4	类血管生成素蛋白 4	生长因子	Nrep	神经元再生相关蛋白
黏附分子	Ceacam10	CEA 相关细胞黏附分子 10	胰岛素样生长因子	Igfbp3	胰岛素样生长因子结合蛋白 3
糖结合蛋白	Reg3g	再生胰源性 3 γ	肌钙蛋白	Casq2	肌钙蛋白 2
转录因子	Carhsp1	钙调节热稳定蛋白 1	血液凝固	Fgg	纤维蛋白原多肽
异构酶	Pdia4	硫化蛋白异构酶 4	细胞外基质	Lum	基膜聚糖
转运蛋白	Slc16a3	单羧酸转运蛋白	泛素	Ubd	泛素 D
			间皮素	Msln	间皮素

肌损害,而 UTI 能减轻心肌损害的程度,这种治疗作用与 UTI 能抑制中性粒细胞弹性蛋白酶的过度释放有关,从而减轻对心肌组织的损害,有效防止了烧伤“休克心”的发生。本研究结果显示,与脓毒症组相比,UTI 组炎症、应激反应、血管紧张素 I 转换酶等相关基因上调个数及物质能量代谢、转录因子、趋化因子等相关基因下调个数均出现不同程度的减少,说明 UTI 在一定程度上抑制了炎症反应,维持了心脏组织的基本能量代谢,从而初步解释了 UTI 对心肌的保护作用。本实验中 UTI 的应用尽管只是预防性的,但其能够有效预防脓毒症晚期(24 h)大鼠器官功能损害,促进机体内环境稳态的恢复,具有一定的器官功能保护效应。UTI 对大鼠心脏组织基因表达影响的可能作用机制有以下几方面。

3.1 调控炎症介质,减轻炎症损伤:Janus 激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)途径参与了多种致炎/抗炎细胞因子的信号转导及调控过程,其中尤以 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-1(IL-1)、IL-4、IL-6、IL-10 与 JAK/STAT 通路活化关系密切,此外,脓毒症晚期介质高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)表达也可能与 JAK/STAT 信号转导途径活化有关^[8-11]。其中 IL-6 与 Il6r 结合而激活 JAK1、JAK2 和酪氨酸激酶 2(TYK2),从而活化 JAK/STAT 通路^[11]。本研究结果显示,UTI 使 Il6r 表达由脓毒症时的上调回归于正常水平,说明在一定程度上抑制了 JAK/STAT 途径的信号转导过程,与王松柏等^[12]的研究结果类似。Aosasa 等^[13]揭

示,UTI 还可以通过抑制单核细胞内蛋白激酶 C(PKC)及核转录因子- κ B(NF- κ B)信号转导通路直接抑制炎症介质的翻译和分泌。

3.2 缓解应激反应,减轻组织损害:当机体受到创伤、烧伤、感染和休克威胁时,必然产生为保存生命的应激反应、分泌应激激素。而高浓度的此类激素如儿茶酚胺、垂体后叶素等可造成心肌损伤,肺循环阻力、体循环阻力及肺血容量增加,肾血流量减少等直接损害^[14]。本研究结果显示,UTI 能显著减少应激反应相关基因的上调个数,有利于减轻脓毒症大鼠心脏组织在高应激情况下引起的组织损伤。

3.3 抑制心肌重构:心肌重构是心功能不全发生的基本病理生理过程,由一系列复杂的细胞和分子机制导致心肌结构、功能和表型的变化,血液循环和心肌局部的肾素-血管紧张素系统(RAS)调节着整个病理过程,血管紧张素 I(Ang I)则是 RAS 中关键的效应肽。研究显示,脓毒症时心肌组织 Agt、Ace 基因表达明显上调,造成 Ang I 进一步升高,后者为心肌肥大刺激因子,其通过一系列信号转导致心肌肥大、坏死^[4,14-16],包括原癌基因 myc 和 jun 表达增加,诱导心肌细胞增殖;以及基质金属蛋白酶(MMPs)及其组织抑制因子(TIMPs)表达异常导致心肌细胞外基质(ECM)重构。本实验中心脏组织 Agt、Ace 基因表达上调只在脓毒症组出现,而在 UTI 组无异常,说明 UTI 具有直接抑制心肌肥厚和心肌重构的功能,对心功能有重要的保护作用。

3.4 改善心组织的能量代谢:本课题组前期对脓毒

症大鼠心肌基因变化的研究显示,随着脓毒症的发展,大鼠的心脏组织已处于低能量代谢水平,可能已进入多器官功能衰竭阶段^[4]。而本实验中,UTI 组和脓毒症组相比一些物质能量代谢相关基因由下调渐恢复正常,一定程度上扭转了低能量代谢水平,保证了心脏组织能量供需平衡。

综上所述,脓毒症导致心脏组织损害可显著增加重症监护病房(ICU)患者的病死率,我们观察到在其发生发展过程中,心脏组织细胞的应激反应、细胞信号转导、物质能量代谢、免疫反应、DNA 复制转录、趋化因子趋化作用等方面一系列相关基因表达都发生了紊乱。经过 UTI 预处理,过度炎症反应所致的基因表达异常得到不同程度的纠正,表明 UTI 可从细胞基因、分子水平上拮抗全身炎症反应综合征(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] Dhainaut JF, Cariou A, Laurent I. Myocardial dysfunction in sepsis. *Sepsis*, 2000, 4: 89-97.
 [2] Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans; advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med*, 1990, 113: 227-242.
 [3] 刘勇, 林建东, 肖雄箭, 等. 乌司他丁预处理对脓毒症大鼠肾组织基因表达的影响. *中国危重病急救医学*, 2010, 22: 547-552.
 [4] 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.
 [5] 姚咏明, 盛志勇. 脓毒症信号转导机制的现代认识. *中国危重病急救医学*, 2003, 15: 3-6.

[6] Court O, Kumar A, Parrillo JE, et al. Clinical review; myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care*, 2002, 6: 500-508.
 [7] 谢康, 黄跃生, 安瑞, 等. 乌司他丁对严重烧伤患者伤后早期心肌损害的防治作用. *中华烧伤杂志*, 2006, 22: 180-183.
 [8] Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, et al. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gnen*, 2002, 285: 1-24.
 [9] Cooney RN. Suppressors of cytokine signaling (SOCS); inhibitors of the JAK/STAT pathway. *Shock*, 2002, 17: 83-90.
 [10] 刘辉, 姚咏明, 董月青, 等. 高迁移率族蛋白 B1 诱导巨噬细胞 Janus 激酶/信号转导及转录激活子通路活化的研究. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 592-595.
 [11] Legendre F, Dudhia J, Pujol JP, et al. JAK/STAT but not ERK1/ERK2 pathway mediates interleukin (IL)-6/soluble IL-6R down-regulation of type I collagen, aggrecan core, and link protein transcription in articular chondrocytes. *J Biol Chem*, 2003, 278: 2903-2912.
 [12] 王松柏, 姚咏明, 董宁, 等. JAK/STAT 通路介导脓毒症大鼠肝组织高迁移率族蛋白 B1 mRNA 表达的研究. *中国危重病急救医学*, 2003, 15: 147-149.
 [13] Aosasa S, Ono S, Mochizuki H, et al. Mechanism of the inhibitory effect of protease inhibitor on tumor necrosis factor alpha production of monocytes. *Shock*, 2001, 15: 101-105.
 [14] 盛志勇, 付小兵. 近年来创伤与创伤基础研究的进展. *中国危重病急救医学*, 1998, 10: 452-454.
 [15] Orús J, Roig E, Perez-Villa F, et al. Prognostic value of serum cytokines in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant*, 2000, 19: 419-425.
 [16] 孙宝贵, 汪玮. 慢性心力衰竭治疗中血管紧张素转换酶抑制剂的应用. *中国实用内科杂志*, 2005, 25: 582-584.

(收稿日期: 2010-10-21)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

脓毒症免疫调节细胞疗法的启示

新近报道, 间质干细胞抑制炎症反应的同时可提高细菌清除率和脓毒症的存活率。相关文献中指出脓毒症仍然是一个全球公共卫生的挑战, 其发病率随着时间推移不断增加, 但其相关病死率却未出现下降。可见迫切需要寻找针对这种疾病的更加有效的新疗法。研究人员发现, 注射间质干细胞可使脓毒症小鼠增强免疫抑制, 并提高特异性抗炎特性, 从而提高脓毒症休克的救治率。借此认为免疫调节细胞疗法或许可以作为治疗脓毒症的有效方法。目前对于有关间质干细胞在脓毒症的治疗作用尚未进行深入验证, 特别是缺乏间充质干细胞在脓毒症中应用的确切证据, 研究者并不认为近期能开展相关的临床试验。即便如此, 既然大多数脓毒症患者存在免疫状态的改变, 而有证据显示传统抗炎治疗可加重这种损伤, 因此, 本文提出一种假说, 未来脓毒症免疫调节的临床研究将有可能借助刺激某种免疫功能来达到免疫平衡。

崔倩, 编译自《Expert Rev Anti Infect Ther》, 2010, 8: 1109-1112; 尹明, 审校

刺激受体增效剂 7 可提高先前感染脓毒症成年小鼠炎症反应的免疫控制

受体增效剂 7(TLR7)的作用是通过以脓毒症小鼠为样本的实验中得到的, 它是一种病毒 RNA 受体。研究者采用雌性 C57B/6 型小鼠结肠穿孔-腹膜炎(CASP)为模型, 并且对先前有脓毒症感染的小鼠静脉注射 R-848(1.5 mg/kg)。用 CAB 试剂盒检测细胞因子水平, 用免疫磁性分选法从脾脏细胞中分离不同种类的细胞, 并由免疫荧光染色检测 TLR7 表达。结果表明: 注射 R-848 的小鼠血清、脾和腹腔中的细胞因子水平均升高; 在 CASP 模型小鼠, 脾细胞 TLR7 表达上调; 多重感染脓毒症的细胞清除率在应用 TLR7 受体激动剂处理过的小鼠脾和腹膜中显著升高。可见细胞因子的释放是在脾和腹膜中调节的。除此之外, 研究者还发现在多重感染脓毒症期应用 TLR7 受体激动剂后, 胸腺和脾的细胞凋亡显著减少。因此研究者认为, TLR7 在病毒和细菌感染时对病原体的防御有着重要作用, 采用药理作用刺激受体可诱导宿主增加抵抗脓毒症的能力。

崔倩, 编译自《Inflamm Res》, 2010-10-17(电子版); 尹明, 审校