

前 B 细胞克隆增强因子对急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征大鼠肺组织细胞黏附分子的影响

刘畅 张虹 程鹏雁 周发春

【摘要】 目的 观察前 B 细胞克隆增强因子(PBEF)对急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)大鼠肺组织细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的影响。**方法** 将 40 只 SD 大鼠按随机数字表法分为对照组、模型组、药物干预组、溶媒对照组,每组 10 只。采用油酸尾静脉注射复制 ALI/ARDS 模型。药物干预组制模前腹腔内注射 PBEF 抑制剂 FK866,溶媒对照组制模前注射等体积 FK866 溶媒二甲亚砜。制模成功 6 h 后取材,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定支气管肺灌洗液(BALF)中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)含量;观察肺组织病理学变化;用逆转录-聚合酶链反应和免疫组化染色测定肺组织中 PBEF、ICAM-1、VCAM-1 的 mRNA 及蛋白表达。**结果** 与对照组比较,模型组大鼠肺组织出现明显的 ALI/ARDS 病理学改变,BALF 中 TNF- α (ng/L)、IL-1 β (ng/L) 含量增多 (TNF- α : 656.51 ± 47.13 比 84.82 ± 7.84 , IL-1 β : 379.60 ± 31.55 比 74.56 ± 8.51 , 均 $P < 0.01$), PBEF、ICAM-1、VCAM-1 的 mRNA 和蛋白表达增加 (PBEF mRNA: 0.581 ± 0.079 比 0.186 ± 0.051 , ICAM-1 mRNA: 0.558 ± 0.060 比 0.176 ± 0.070 , VCAM-1 mRNA: 0.646 ± 0.059 比 0.226 ± 0.047 ; PBEF 蛋白: 0.089 ± 0.024 比 0.037 ± 0.011 , ICAM-1 蛋白: 0.061 ± 0.012 比 0.025 ± 0.008 , VCAM-1 蛋白: 0.072 ± 0.013 比 0.033 ± 0.010 , 均 $P < 0.01$)。与模型组比较,药物干预组大鼠肺组织病理改变有所减轻,BALF 中 TNF- α 、IL-1 β 含量显著降低 (TNF- α : 478.80 ± 72.93 比 656.51 ± 47.13 , IL-1 β : 244.62 ± 52.17 比 379.60 ± 31.55 , 均 $P < 0.05$), PBEF、ICAM-1、VCAM-1 的 mRNA 和蛋白表达明显减少 (PBEF mRNA: 0.456 ± 0.110 比 0.581 ± 0.079 , ICAM-1 mRNA: 0.413 ± 0.073 比 0.558 ± 0.060 , VCAM-1 mRNA: 0.483 ± 0.062 比 0.646 ± 0.059 ; PBEF 蛋白: 0.059 ± 0.010 比 0.089 ± 0.024 , ICAM-1 蛋白: 0.043 ± 0.007 比 0.061 ± 0.012 , VCAM-1 蛋白: 0.050 ± 0.009 比 0.072 ± 0.013 , 均 $P < 0.05$)。**结论** 在 ALI/ARDS 发生时 PBEF 能通过增加黏附分子 ICAM-1、VCAM-1 表达促使炎性细胞向肺内迁移和浸润,从而在其发生发展中起重要作用。

【关键词】 前 B 细胞克隆增强因子; 细胞间黏附分子-1; 血管细胞黏附分子-1; 急性肺损伤

The influence of pre-B-cell colony enhancing factor on adhesive molecule in pulmonary cells in rats with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome LIU Chang, ZHANG Hong, CHENG Peng-yan, ZHOU Fa-chun. Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: ZHOU Fa-chun, Email: zfc88@126.com

【Abstract】 Objective To observe the influence of pre-B-cell colony enhancing factor (PBEF) on intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in lung tissue of rats with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS) induced by oleic acid. **Methods** A total of 40 male adult Sprague-Dawley (SD) rats were divided into control, model, drug intervention and vehicle control groups according to the random digits table with 10 rats in each group. ALI/ARDS was reproduced in the rats of model, drug intervention and vehicle control groups by injection of oleic acid (0.15 ml/kg) through the tail vein. The rats in drug intervention and vehicle control groups received the specific PBEF inhibitor FK866 (10 mg/kg), while vehicle control group received the same volume of the vehicle only. Six hours after ALI/ARDS was successfully reproduced, bronchoalveolar alveolar lavage fluid (BALF) was obtained for the measurement of the contents of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Lung tissue was obtained for pathological examination, and also for the measurement of the expression of PBEF, ICAM-1 and VCAM-1 mRNA by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR), and also the protein levels of PBEF, ICAM-1 and VCAM-1 by immunohistochemistry. **Results** Compared with rats in control group, the lung tissue of rats in model group showed distinctive pathological changes, the contents of TNF- α (ng/L) and IL-1 β (ng/L) in BALF were increased (TNF- α : 656.51 ± 47.13 vs. 84.82 ± 7.84 , IL-1 β : 379.60 ± 31.55 vs. 74.56 ± 8.51 , both $P < 0.01$), the mRNA and protein expression of PBEF, ICAM-1 and VCAM-1 were significantly increased (PBEF mRNA: 0.581 ± 0.079 vs. 0.186 ± 0.051 , ICAM-1 mRNA: 0.558 ± 0.060 vs. 0.176 ± 0.070 , VCAM-1 mRNA: 0.646 ± 0.059 vs. 0.226 ± 0.047 ; PBEF protein: 0.089 ± 0.024 vs. 0.037 ± 0.011 , ICAM-1 protein: 0.061 ± 0.012 vs. 0.025 ± 0.008 , VCAM-1 protein: 0.072 ± 0.013 vs. 0.033 ± 0.010 , all $P < 0.01$). Compared with model group, amelioration of

pathological change was found in lung tissue of rats in drug intervention group, the contents of TNF- α and IL-1 β in BALF were reduced (TNF- α : 478.80 \pm 72.93 vs. 656.51 \pm 47.13, IL-1 β : 244.62 \pm 52.17 vs. 379.60 \pm 31.55, both $P < 0.05$), and the mRNA and protein expression of PBEF, ICAM-1 and VCAM-1 were lowered (PBEF mRNA: 0.456 \pm 0.110 vs. 0.581 \pm 0.079, ICAM-1 mRNA: 0.413 \pm 0.073 vs. 0.558 \pm 0.060, VCAM-1 mRNA: 0.483 \pm 0.062 vs. 0.646 \pm 0.059; PBEF protein: 0.059 \pm 0.010 vs. 0.089 \pm 0.024, ICAM-1 protein: 0.043 \pm 0.007 vs. 0.061 \pm 0.012, VCAM-1 protein: 0.050 \pm 0.009 vs. 0.072 \pm 0.013, all $P < 0.05$). **Conclusion** PBEF could aggravate migration of pro-inflammatory cells to infiltrate the lung tissue by increasing the expression of ICAM-1 and VCAM-1, thus it plays an important role in the development of ALI/ARDS.

【Key words】 Pre-B-cell colony enhancing factor; Intercellular cell adhesion molecule-1; Vascular cell adhesion molecule-1; Acute lung injury

目前急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)是较常见的危重症,病因复杂,尽管现代医疗水平有了较大幅度的提高,但其仍有较高的患病率和病死率^[1-3]。而在ALI/ARDS的众多发病机制中,大量中性粒细胞等炎性细胞激活、迁移,在肺内的浸润和聚集被认为是ALI/ARDS的早期事件,这些炎性细胞可导致基底膜破坏和肺泡-毛细血管屏障通透性增加,同时炎性细胞分泌的促炎和促凋亡因子破坏了临近的组织细胞,而细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)是在炎性细胞与血管内皮细胞黏附及其组织浸润中有重要作用的细胞因子^[4]。前B细胞克隆增强因子(PBEF)又称为内脂素(visfatin)或烟酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt),是近年来新发现的炎症因子,国外学者研究认为其可能是ALI/ARDS的潜在生物学指标^[5],体外研究发现,PBEF可能涉及包括大量炎性细胞浸润在内的有关ALI/ARDS的多个病理生理过程。本实验中通过观察PBEF对大鼠肺组织ICAM-1、VCAM-1表达的影响,探讨在ALI/ARDS发生时PBEF对中性粒细胞等炎性细胞激活及浸润的作用。

1 材料与方 法

1.1 动物分组及模型复制:健康清洁级雄性SD大鼠40只,体质量200~230g,购自重庆医科大学动物实验中心,动物合格证号:SCXK(渝)20070001。按随机数字表法将大鼠分为对照组、模型组、药物干预组、溶媒对照组4组,每组10只。以尾静脉注射油酸0.15 ml/kg复制ALI/ARDS模型,药物干预组和溶媒对照组分别在制模前24、12及0.5 h经腹腔注射PBEF抑制剂FK866 10 mg/kg或等体积FK866溶媒二甲亚砜。通过观察大鼠口唇颜色、毛发、呼吸频率及活动能力判断制模是否成功。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.2 检测指标及方法:在预实验中发现PBEF表达高峰约在制模6 h左右,因此于制模成功6 h后先分离气管,开胸结扎右肺门,气管切开、插管,行左肺肺泡灌洗术,收集支气管肺泡灌洗液(BALF)后取材,以右肺上叶行病理学检查和免疫组化染色,右肺下叶行逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测。

1.2.1 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 BALF中炎症因子含量:按照肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)ELISA试剂盒(武汉优尔生科技股份有限公司)说明书进行操作。

1.2.2 RT-PCR法检测 PBEF、ICAM-1、VCAM-1的mRNA表达:取100 mg左右肺组织加入液氮充分碾磨后裂解细胞提取总RNA,逆转录至cDNA,引物由生工生物工程(上海)有限公司设计并合成。PBEF:正义链5'-taacaataaccacccaacaca-3',反义链5'-gtagtccatccccttcattg-3',扩增产物大小241 bp;ICAM-1:正义链5'-aagggtgtcactgttcaaga-3',反义链5'-ggctgacacaaaatctctget-3',扩增产物大小233 bp;VCAM-1:正义链5'-aatgggaaggtgaagacagag-3',反义链5'-aacatcaggagccaaacactt-3',扩增产物大小227 bp;内参照 β -肌动蛋白(β -actin):正义链5'-caccgcgagtacaacctc-3',反义链5'-cccatacccaccatcacacc-3',扩增产物大小207 bp。PCR扩增后行凝胶电泳,用紫外凝胶分析系统定量,以目的基因灰度值/内参基因灰度值表示检测基因的相对表达量。

1.2.3 免疫组化法检测 PBEF、ICAM-1、VCAM-1的蛋白表达:各组织切片常规二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化后滴加3% H₂O₂溶液15 min,用微波加热法修复抗原,自然冷却至室温后依次按说明书完成免疫组化染色各步骤,3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色,制片后采集图像,用Image-Pro Plus 6.0软件对PBEF、ICAM-1、VCAM-1的蛋白表达进行半定量分析,结果以平均吸光度(A)值表示。

1.3 统计学分析:实验数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS 17.0软件分析,多样本均数间总体方差齐性检验采用Levene检验。若总体具有方差齐

性,多样本均数间进行 ANOVA 分析,两两比较采用 *q* 检验;若方差不齐则采用秩和 Kruskal-Wallis *H* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺组织病理学观察:对照组大鼠肺组织肉眼观察呈粉红色,未见明显充血、出血及肿胀;光镜下观察肺组织结构完整、清晰,肺泡间质有较少炎性细胞浸润,无明显充血、出血,肺泡间隔无增宽,肺泡壁完整,腔内无水肿液(图 1a)。模型组大鼠肺组织肉眼观察呈暗红色、肿胀,可见明显出血、充血;光镜下可见肺组织出现大面积肺泡壁破坏,肺泡腔内充满粉红色水肿液,肺泡间隔增宽、水肿,大量炎性细胞浸润及红细胞漏出,肺血管充血(图 1b)。药物干预组大鼠肺组织肉眼观察仍可见肿胀及充血、出血,但程度较模型组轻;光镜下可见肺组织仍有与模型组相同的病理改变,但受损面积明显减小,肺泡腔内水肿液减少,肺泡间质水肿、炎性细胞浸润及红细胞漏出明显减轻(图 1c)。溶媒对照组大鼠肺组织肉眼与光镜下观察结果与模型组类似(图 1d)。

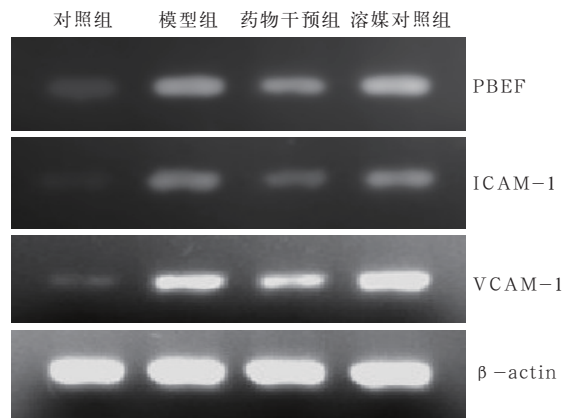
2.2 BALF 中 TNF- α 及 IL-1 β 含量(表 1):与对照组比较,模型组和溶媒对照组 BALF 中 TNF- α 、IL-1 β 含量均明显升高(均 $P < 0.01$);而药物干预组各指标均显著低于模型组和溶媒对照组,但仍高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠支气管肺灌洗液中 TNF- α 及 IL-1 β 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)
对照组	10	84.82 \pm 7.84	74.56 \pm 8.51
模型组	10	656.51 \pm 47.13 ^a	379.60 \pm 31.55 ^a
药物干预组	10	478.80 \pm 72.93 ^{acd}	244.62 \pm 52.17 ^{bcd}
溶媒对照组	10	670.52 \pm 30.37 ^a	388.34 \pm 25.19 ^a

注:TNF- α :肿瘤坏死因子- α ,IL-1 β :白细胞介素-1 β ;与对照组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与模型组比较,^c $P < 0.05$;与溶媒对照组比较,^d $P < 0.05$

2.3 肺组织中 PBEF、ICAM-1、VCAM-1 的 mRNA 表达(图 2;表 2):与对照组比较,模型组和溶媒对照组 PBEF、ICAM-1 及 VCAM-1 mRNA 表达的灰度值比值明显升高(均 $P < 0.01$);而药物干预组各指标的灰度值比值均较模型组和溶媒对照组有所减小,但仍高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。



PBEF:前 B 细胞克隆增强因子,ICAM-1:细胞间黏附分子-1,VCAM-1:血管细胞黏附分子-1, β -actin: β -肌动蛋白
图 2 逆转录-聚合酶链反应检测各组大鼠肺组织 PBEF、ICAM-1、VCAM-1 的 mRNA 表达

表 2 各组大鼠肺组织 PBEF、ICAM-1、VCAM-1 的 mRNA 表达($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	mRNA 表达(灰度值比值)		
		PBEF	ICAM-1	VCAM-1
对照组	10	0.186 \pm 0.051	0.176 \pm 0.070	0.226 \pm 0.047
模型组	10	0.581 \pm 0.079 ^a	0.558 \pm 0.060 ^a	0.646 \pm 0.059 ^a
药物干预组	10	0.456 \pm 0.110 ^{abc}	0.413 \pm 0.073 ^{abc}	0.483 \pm 0.062 ^{abc}
溶媒对照组	10	0.586 \pm 0.097 ^a	0.531 \pm 0.067 ^a	0.636 \pm 0.068 ^a

注:PBEF:前 B 细胞克隆增强因子,ICAM-1:细胞间黏附分子-1,VCAM-1:血管细胞黏附分子-1;与对照组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与溶媒对照组比较,^c $P < 0.05$

2.4 肺组织 PBEF、ICAM-1、VCAM-1 的蛋白表达(表 3):与对照组比较,模型组和溶媒对照组 PBEF、ICAM-1、VCAM-1 蛋白表达显著增加(均 $P < 0.01$);

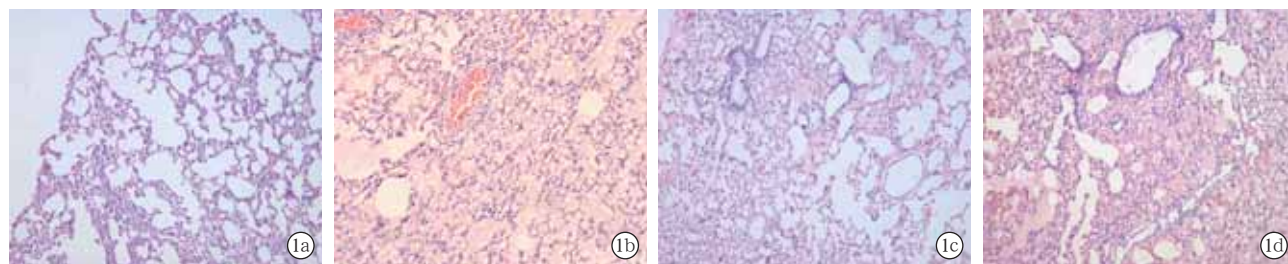


图 1 光镜下观察各组大鼠肺组织病理学改变 对照组(a)肺组织结构完整、清晰,肺泡间质有较少炎性细胞浸润,无明显充血、出血,肺泡间隔无增宽,肺泡壁完整,腔内无水肿液;模型组(b)肺组织出现大面积肺泡壁破坏,多数肺泡腔内充满粉红色水肿液,肺泡间隔增宽、水肿,大量炎性细胞浸润及红细胞漏出,肺血管充血;药物干预组(c)部分肺组织出现肺泡壁破坏,肺泡腔内有少至中量粉红色水肿液,肺泡间隔偶有增宽,可见炎性细胞浸润及红细胞漏出,少部分肺血管充血;溶媒对照组(d)病理改变与模型组类似 HE 中倍放大

而药物干预组各指标 A 值均较模型组和溶媒对照组有所减小,但仍显著大于对照组(均 $P < 0.05$)。

表 3 各组大鼠肺组织 PBEF、ICAM-1、VCAM-1 的蛋白表达($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	蛋白表达(A 值)		
		PBEF	ICAM-1	VCAM-1
对照组	10	0.037 ± 0.011	0.025 ± 0.008	0.033 ± 0.010
模型组	10	0.089 ± 0.024 ^a	0.061 ± 0.012 ^a	0.072 ± 0.013 ^a
药物干预组	10	0.059 ± 0.010 ^{bcd}	0.043 ± 0.007 ^{bcd}	0.050 ± 0.009 ^{bcd}
溶媒对照组	10	0.086 ± 0.018 ^a	0.064 ± 0.015 ^a	0.074 ± 0.013 ^a

注:PBEF:前 B 细胞克隆增强因子,ICAM-1:细胞间黏附分子-1,

VCAM-1:血管细胞黏附分子-1;与对照组比较,^a $P < 0.01$,

^b $P < 0.05$;与模型组比较,^c $P < 0.05$;与溶媒对照组比较,^d $P < 0.05$

3 讨论

脓毒症、休克、创伤等是 ARDS 的重要发病原因,白细胞过度经上皮移行和活化导致基底膜的破坏和肺泡-毛细血管屏障通透性的增加,以及小血管内中性粒细胞聚集、黏附,内皮细胞受损,肺毛细血管内形成微血栓是 ALI/ARDS 的主要病理生理过程,而大量炎性细胞特别是中性粒细胞在肺内浸润,进一步促进肺部炎症反应是 ALI/ARDS 发生早期的重要事件,而 ICAM-1、VCAM-1 则是与炎性细胞浸润有关的重要黏附分子^[4]。

ICAM-1、VCAM-1 是属于免疫球蛋白超家族中的两个重要分子,在介导细胞与细胞及细胞与细胞外基质之间的黏附中发挥重要作用。因此,在炎症反应调节、免疫应答反应的众多过程中均有 ICAM-1、VCAM-1 的参与。ICAM-1 的受体主要是淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1),存在于中性粒细胞和除红细胞以外的造血细胞上;VCAM-1 的受体主要是极迟抗原-4,存在于包括淋巴细胞、单核细胞等在内的单个核细胞上,但不存在于中性粒细胞中^[6]。因此 ICAM-1 主要介导中性粒细胞的黏附和迁移,而 VCAM-1 主要介导单核细胞和淋巴细胞等的黏附和迁移;ICAM-1 还可能通过与中性粒细胞膜上的 CD11b 结合而介导其跨内皮移行^[7]。ICAM-1、VCAM-1 主要表达在血管内皮细胞、肺泡上皮及支气管黏膜上皮细胞等,正常情况下不表达或者极少表达,而在 ALI/ARDS 发生时则大量表达。

PBEF 是近年新发现的重要炎症因子,主要由脂肪细胞^[8]和激活的炎性细胞^[9]分泌,全身多个器官均可表达^[10],最初由国外学者发现,在 ALI/ARDS 患者血清和 BALF 中大量升高,故认为 PBEF 可能是 ALI/ARDS 的重要生物标志物^[5]。目前仅有体外细胞

实验研究发现,炎症刺激可以使肺泡上皮细胞、肺微动脉内皮细胞等大量表达 PBEF,而减少 PBEF 的表达则可减轻上述细胞由炎症刺激引起的相关损害,这些表明 PBEF 可能涉及包括肺微血管损伤^[11-12]、肺泡上皮细胞损伤、通透性增加^[13-14]等在内的有关 ALI/ARDS 多个病理生理过程,但尚无体内实验直接观察到 PBEF 在 ALI/ARDS 中的致病作用。

在本实验中观察到,模型组大鼠肺组织出现大量炎性细胞浸润,肺组织充血、出血、水肿等典型的 ALI/ARDS 病理学表现,PBEF、ICAM-1、VCAM-1 等的蛋白和 mRNA 表达及 TNF- α 、IL-1 β 炎症因子含量也明显增多;用 PBEF 特异性抑制剂 FK866 干预后,ALI/ARDS 大鼠肺组织病理学改变减轻,炎症因子及 PBEF、ICAM-1、VCAM-1 的 mRNA 和蛋白表达有所减少,说明 ALI/ARDS 发生时 PBEF 大量表达的同时促进了 ICAM-1、VCAM-1 的表达和炎症因子的产生,说明 ALI/ARDS 发生时 PBEF 在炎性细胞移行、浸润及其促炎反应的过程中具有重要作用。在对人微静脉及脐静脉内皮的研究中发现,外源性 PBEF 刺激可增强单核/巨噬细胞等炎性细胞向内皮细胞黏附的能力,升高 ICAM-1、VCAM-1 表达,可以认为 PBEF 通过增加 ICAM-1、VCAM-1 等黏附分子的表达促进炎性细胞向内皮细胞的黏附,加重血管内皮的炎症反应和损伤^[11,15]。其机制可能是 PBEF 通过增强 ICAM-1、VCAM-1 基因启动子中的核转录因子- κ B(NF- κ B)结合位点,特别是近端结合位点与 NF- κ B 的结合活性可以刺激 ICAM-1、VCAM-1 的 mRNA 转录,用 NF- κ B 抑制剂吡咯烷二硫基氨甲酸(PDTC)干预后可减少其转录;另一方面,若以活性氧(ROS)清除剂 N-乙酰基-L-半胱氨酸预处理后,给予同样的外源性 PBEF 刺激,NF- κ B 活性明显降低,ICAM-1、VCAM-1 表达也相应减少。因此,PBEF 增强 ICAM-1、VCAM-1 表达的机制之一可能是通过 ROS 依赖的 NF- κ B 活化途径^[11,15]。

综上所述,ALI/ARDS 的发病机制涉及众多细胞因子和信号通路,而 PBEF 可能与 ALI/ARDS 的病理生理过程相关。本实验发现,ALI/ARDS 发生时 PBEF 能促进 ICAM-1、VCAM-1 的表达和炎症因子产生,可以认为 PBEF 在 ALI/ARDS 发生时对炎性细胞移行、浸润及其促炎反应具有重要作用。

参考文献

- [1] Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med. 2005;353:1685-1693.
- [2] Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, et al. Eight-year trend of acute

- respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183: 59-66.
- [3] 北京市科委重大项目 MODS 课题组. 1998—2003 年北京地区重症加强治疗病房急性呼吸窘迫综合征的临床流行病学调查. *中国危重病急救医学*, 2007, 19: 201-204.
- [4] Johnson ER, Matthay MA. Acute lung injury: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010, 23: 243-252.
- [5] Ye SQ, Simon BA, Maloney JP, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171: 361-370.
- [6] 唐可京, 李幼姬, 谢灿茂. ICAM-1 和 VCAM-1 的结构与表达调控. *国外医学分子生物学分册*, 2002, 24: 173-177.
- [7] 张雪萍, 刘新波, 任永功, 等. 黏附分子 CD11b 与 ICAM-1 在 PMNs 跨内皮移行中的作用机制. *华中科技大学学报 (医学版)*, 2007, 36: 94-96.
- [8] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005, 307: 426-430.
- [9] Friebe D, Neef M, Kratzsch J, et al. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia*, 2011, 54: 1200-1211.
- [10] Adeghate E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. *Curr Med Chem*, 2008, 15: 1851-1862.
- [11] Lee WJ, Wu CS, Lin H, et al. Visfatin-induced expression of inflammatory mediators in human endothelial cells through the NF- κ B pathway. *Int J Obes (Lond)*, 2009, 33: 465-472.
- [12] Ye SQ, Zhang LQ, Adyshev D, et al. Pre-B-cell-colony-enhancing factor is critically involved in thrombin-induced lung endothelial cell barrier dysregulation. *Microvasc Res*, 2005, 70: 142-151.
- [13] Li H, Liu P, Cepeda J, et al. Augmentation of pulmonary epithelial cell IL-8 expression and permeability by pre-B-cell colony enhancing factor. *J Inflamm (Lond)*, 2008, 5: 15.
- [14] Liu P, Li H, Cepeda J, et al. Critical role of PBEF expression in pulmonary cell inflammation and permeability. *Cell Biol Int*, 2009, 33: 19-30.
- [15] Kim SR, Bae YH, Bae SK, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF- κ B activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1783: 886-895.

(收稿日期: 2012-11-30)
(本文编辑: 李银平)

·科研新闻速递·

低血浆瓜氨酸水平与严重脓毒症患者急性呼吸窘迫综合征的发生相关

目前一氧化氮合酶(NOS)在急性呼吸窘迫综合征(ARDS)病理生理学中的作用还没有得到充分的了解。生理应激时诱生型 NOS 是上调的,但当 NOS 底物不足时,NOS 会解聚促进有害物质(如过氧亚硝酸)的生成。研究人员认为,严重脓毒症时 NOS 底物水平较低,而低水平的 NOS 底物(瓜氨酸)与严重脓毒症患者器官损害(包括 ARDS)具有相关性。为此,研究人员测定了 135 例严重脓毒症患者血浆瓜氨酸、精氨酸、鸟氨酸和硝酸盐/亚硝酸盐水平。结果发现,所有患者血浆瓜氨酸水平($\mu\text{mol/L}$)均低于正常参考值(中位数为 9.2,四分位数为 5.2,14.4);同时,与无 ARDS 的脓毒症患者相比,有 ARDS 的患者血浆瓜氨酸水平明显较低(6.0 比 10.1, $P=0.002$)。ARDS 患者在瓜氨酸最低四分位数组中占 50%,而在最高四分位数组中仅占 15% ($P=0.002$)。在多变量分析中,瓜氨酸水平与 ARDS 显著相关。因此,研究人员认为,严重脓毒症患者血浆中 NOS 底物瓜氨酸的水平较低,并与 ARDS 的发生呈显著相关。

喻文,编译自《Crit Care》,2013-01-17(电子版);胡森,审校

血浆降钙素原水平能鉴别脓毒性和非脓毒性急性肺损伤并能预测其预后

最近希腊学者进行了一项观察性临床研究,旨在评价血浆和支气管肺泡灌洗液(BALF)中降钙素原(PCT)和白细胞介素-6(IL-6)的水平能否用于鉴别脓毒性和非脓毒性急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS),并预测其临床预后。共有 100 例 48 h 内确诊的 ALI/ARDS 患者入选该研究。结果发现,脓毒症患者血浆 PCT 和 IL-6 水平均显著高于非脓毒症患者(均 $P<0.01$),但 BALF 中 PCT 和 IL-6 水平在两组患者间并无显著差异。与血浆 IL-6 相比,血浆 PCT 水平鉴别脓毒性与非脓毒性 ALI/ARDS 的能力更强(受试者工作特征曲线下面积:0.71 比 0.88, $P=0.003$)。当血浆 PCT 水平达到 0.815 $\mu\text{g/L}$ 时,敏感度为 74.1%,特异度为 97.6%。多变量线性回归分析显示,血浆 PCT 水平与脓毒性 ALI/ARDS 患者的序贯器官衰竭评分(SOFA 评分)存在显著相关性($P<0.001$),而无论 IL-6 或 BALF 中 PCT 水平与临床预后均无显著相关性。该研究提示,早期血浆 PCT 水平可作为脓毒性与非脓毒性 ALI/ARDS 的鉴别指标,并与脓毒性 ARDS 患者多器官功能障碍综合征的严重程度相关。

喻文,编译自《Clin Chem Lab Med》,2013-01-10(电子版);胡森,审校

血浆中微小 RNA-106b 水平与慢性阻塞性肺疾病患者的临床相关性研究

慢性阻塞性肺疾病(COPD)的主要特征在于气道的慢性炎症和全身系统性炎症反应,然而其发病的分子机制尚未完全阐明。日本研究者通过测定 COPD 患者血浆中微小 RNA(miRNA)的水平,旨在筛选出与 COPD 相关的血浆 miRNA。该研究分别采集 COPD 患者和年龄匹配的健康者血液样本,研究人员首先利用 TaqMan 低密度芯片筛选血浆 miRNA 表达谱;然后在 40 例 COPD 患者和 20 例健康受试者进行定量逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)确认。TaqMan 低密度芯片筛选发现,COPD 患者血浆中有 9 个 miRNAs(miR-29b, miR-483-5p, miR-152, miR-629, miR-26b, miR-101, miR-106b, miR-532-5p 和 miR-133b)水平较低。与健康吸烟者相比,COPD 吸烟者和已戒烟患者血浆中 miR-106b 水平显著降低。同时患者血浆 miR-106b 水平与 COPD 病程持续时间和吸烟持续时间呈显著负相关。因此,研究人员认为,血浆 miR-106b 水平能反映 COPD 患者病程变化,可能在 COPD 发病机制中发挥了重要的作用。

喻文,编译自《Int J Mol Med》,2013-01-21(电子版);胡森,审校