

· 论著 ·

α - 黑素细胞刺激素及其新型类似物对内毒素血症小鼠产生组织因子途径抑制物的调节作用

朱玉珍 武文 田野苹

【摘要】 目的 研究 α - 黑素细胞刺激素 (α -MSH) 及其新型类似物 STY39 对内毒素血症小鼠产生组织因子途径抑制物 (TFPI) 的调节作用。**方法** 按随机数字表法将雌性 BALB/c 小鼠分为 8 组, 每组 9 只。经腹腔注射脂多糖 (LPS) 25 μ g/kg 和 D- 氨基半乳糖 (D-Gal) 100 mg/kg 建立内毒素血症小鼠模型; 对照组给予磷酸盐缓冲液; 实验组于 LPS 刺激后 1、2 或 3 h 分别腹腔注射 2.5 mg/kg α -MSH 或 STY39。在 LPS 刺激后各时间点取眼眶血, 并于 8 h 后处死取肺、肝、肾等组织。用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血浆 TFPI 含量, 用逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测各组织中 TFPI mRNA 表达。**结果** 内毒素血症小鼠血浆 TFPI 含量 (μ g/L) 于 LPS 刺激后 4 h 开始升高 (11.84 ± 1.55), 8 h 达高峰 (23.49 ± 1.12); LPS 刺激后 1、2 或 3 h 给予 α -MSH 或 STY39 均可显著上调血浆 TFPI 含量, 尤其在 LPS 刺激后 1 h 给药效果最好 (LPS 刺激后 8 h 取血, α -MSH 组: 58.79 ± 2.67 比 28.49 ± 1.69 , STY39 组: 71.08 ± 2.13 比 28.49 ± 1.69 , 均 $P < 0.01$), 且 STY39 的作用优于 α -MSH ($P < 0.01$)。正常小鼠各组织有少量 TFPI mRNA 表达; 给予 LPS 刺激后各组织中 TFPI mRNA 表达升高, 尤其在肺、肝和肾组织。LPS 刺激后 1 h 给予 α -MSH 或 STY39 能显著上调肺、肝组织 TFPI mRNA 表达 (A 值, α -MSH 肺: 51.10 ± 2.89 比 32.43 ± 2.51 , STY39 肺: 72.11 ± 3.48 比 32.43 ± 2.51 ; α -MSH 肝: 43.21 ± 2.12 比 29.29 ± 2.06 , STY39 肝: 66.82 ± 1.76 比 29.29 ± 2.06 , 均 $P < 0.01$); LPS 刺激后 1 h 给予 STY39 能显著上调肾组织 TFPI mRNA 表达 (A 值: 45.21 ± 1.80 比 30.44 ± 2.23 , $P < 0.01$), 而给予 α -MSH 则无明显作用 (A 值: 24.61 ± 1.98 比 30.44 ± 2.23 , $P > 0.05$); 早期给予 STY39 对内毒素血症小鼠肺、肝、肾组织中 TFPI mRNA 表达的增强作用均优于 α -MSH (均 $P < 0.01$)。**结论** 早期给予 α -MSH 或 STY39 能促进内毒素血症小鼠产生 TFPI, 且 STY39 优于 α -MSH。

【关键词】 α - 黑素细胞刺激素; 新型类似物 STY39; 组织因子途径抑制物; 内毒素血症

Effect of α -melanocyte stimulating hormone and its novel analogue on the production of tissue factor pathway inhibitor in mice with endotoxemia Zhu Yuzhen*, Wu Wen, Tian Yeping. *Department of Immunology, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Tian Yeping, Email: typimm@hotmail.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH) and its novel analogue STY39 on the production of tissue factor pathway inhibitor (TFPI) in mice with endotoxemia. **Methods** Female BALB/c mice were randomly divided into eight groups with 9 mice in each group. Endotoxemia was reproduced by intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (LPS, 25 μ g/kg) and D-galactosamine (D-Gal, 100 mg/kg). The animals of the control group were given phosphate buffered solution (PBS) instead. In the experimental groups, the mice were injected intraperitoneally with 2.5 mg/kg α -MSH or STY39 at 1, 2 or 3 hours following LPS injection. The orbital blood was collected at different time points, and tissues of lung, liver, and kidney were collected 8 hours after the administration of LPS. The plasma TFPI levels were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and the expression of TFPI mRNA in different tissues was determined with reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** The plasma TFPI levels (μ g/L) began to increase (11.84 ± 1.55) in the endotoxemia mice 4 hours after LPS challenge and reached the peak (23.49 ± 1.12) at 8 hours. α -MSH or STY39 treatment at 1, 2 or 3 hours after LPS challenge could significantly increase the TFPI content, with the best drug effect at 1 hour after LPS challenge (the blood was collected 8 hours after LPS challenge, α -MSH group: 58.79 ± 2.67 vs. 28.49 ± 1.69 , STY39 group: 71.08 ± 2.13 vs. 28.49 ± 1.69 , both $P < 0.01$), and the effect of STY39 was better than that of α -MSH ($P < 0.01$). A small amount of TFPI mRNA expression was observed in each tissue of the healthy mice. After LPS challenge, TFPI mRNA expression was increased in all the tissues, especially in the lung, liver and kidney. α -MSH or STY39 treatment at 1 hour after LPS challenge could significantly up-regulate the expression of TFPI mRNA in the lung and liver (A value, α -MSH in lung: 51.10 ± 2.89 vs. 32.43 ± 2.51 , STY39 in lung: 72.11 ± 3.48 vs. 32.43 ± 2.51 ; α -MSH in liver: 43.21 ± 2.12 vs. 29.29 ± 2.06 , STY39 in liver: 66.82 ± 1.76 vs. 29.29 ± 2.06 , both $P < 0.01$). The

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.011

基金项目: 全军医药卫生科研“十一五”攻关项目 (06G63); 国家发明专利 (ZL 2005 1 0026927.3)

作者单位: 200433 上海, 第二军医大学免疫学教研室 [朱玉珍 (现在宝鸡职业技术学院检验教研室工作)、武文 (现在济南军区总医院输血科工作)、田野苹]

通信作者: 田野苹, Email: typimm@hotmail.com

treatment with STY39 at 1 hour after LPS challenge could significantly up-regulate the expression of TFPI mRNA in the kidney (A value: 45.21 ± 1.80 vs. 30.44 ± 2.23 , $P < 0.01$), but the treatment with α -MSH had no obvious effect (A value: 24.61 ± 1.98 vs. 30.44 ± 2.23 , $P > 0.05$). The enhancing effect of early administration of STY39 on TFPI mRNA expression in the lung, liver and kidney tissues of endotoxemia mice was more powerful than that of α -MSH (all $P < 0.01$). **Conclusion** The early administration of α -MSH or STY39 may up-regulate TFPI production in the mice with endotoxemia, and the effect of STY39 is superior to α -MSH.

【Key words】 α -melanocyte stimulating hormone; Novel analogue STY39; Tissue factor pathway inhibitor; Endotoxemia

细菌脂多糖(LPS)是多种感染性疾病常见的诱发内毒素血症的重要因素,其主要病理变化是过度炎症反应和凝血、免疫功能异常,从而导致重要器官微血栓形成,引起多器官功能障碍综合征(MODS)或弥散性血管内凝血(DIC)^[1-3]。研究表明,抗炎与抗凝结合在内毒素血症治疗过程中的作用越来越受到重视^[4]。组织因子途径抑制物(TFPI)是组织因子(TF)的天然抑制物,主要由小血管内皮细胞合成,在拮抗 TF 的凝血启动、抑制血栓形成中发挥重要作用。在人体内 TFPI 合成以卵巢最高,其他依次为肺、肝、肾和心脏^[5]。近年来,随着对 TFPI 结构与功能研究的深入,发现其还具有抗炎和诱导细胞凋亡的作用,并在动脉粥样硬化、深部静脉血栓形成和恶性肿瘤等疾病的治疗上有重要的应用价值^[6-7]。由于许多疾病如 DIC、MODS、深部静脉血栓、动脉粥样硬化等与炎症反应和凝血功能异常均有密切关系,因此 TFPI 已成为研究的热点之一,并成为探索新干预措施的靶点^[8-9]。

α -黑素细胞刺激素(α -MSH)是一种神经-内分泌免疫调节肽,有研究表明, α -MSH 具有抗炎、免疫调节和明显的退热作用^[10-11],其生物学作用是通过黑皮质素受体(MCR)发挥的,目前已发现 MCR 有 5 个亚型(MC1R ~ MC5R),对黑皮质素家族的亲和力不同^[12]。 α -MSH 新型类似物 STY39 是由第二军医大学免疫学教研室对 α -MSH 分子结构进行修饰、合成(专利号 ZL 2005 1 0026927.3),对 MC1R 和 MC5R 的选择性较高,具有明显的抗炎作用^[13-14]。本课题组前期研究表明, α -MSH 及 STY39 能抑制早期炎症因子和晚期炎症因子的产生^[11-15],并在内毒素血症小鼠和肺纤维化动物模型中显示出明显的保护作用^[14-17]。本研究通过比较 α -MSH 和 STY39 对内毒素血症小鼠模型产生 TFPI 的调节作用,为进一步阐明其作用机制和开展应用研究提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物:雌性 BALB/c 小鼠,6~8 周龄,体重 20~22 g,购自上海西普尔-必凯实验动物有限

公司[许可证号:SYXK(沪)2002-0026],由第二军医大学实验动物中心饲养,饲养温度 22℃、湿度 45%,自然光照,随意进食、饮水。

1.2 主要实验试剂:小鼠 TFPI 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自美国 ADR 公司;小鼠 TFPI 引物由上海生工生物技术公司合成;STY39 由吉尔生化有限公司合成; α -MSH、LPS(E.coli, O111:B4)、D-氨基半乳糖(D-Gal)均购自美国 Sigma 公司;总 RNA 快速抽提试剂 TRIzol 购自美国 Invitrogen 公司;逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)试剂盒为日本 Takara 公司产品。

1.3 内毒素血症小鼠模型建立:参考本课题组前期实验^[13-17]及 Galanos 等^[18]的方法,LPS 及 D-Gal 用磷酸盐缓冲液(PBS)溶解,每只小鼠腹腔注射 25 μ g/kg LPS 和 100 mg/kg D-Gal 建立内毒素血症小鼠模型。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.4 实验动物分组:按随机数字表法将动物分成 PBS 对照组、LPS 组和 6 个实验组(分别于注射 LPS 后 1、2 或 3 h 给予 2.5 mg/kg α -MSH 或 STY39),每组 9 只。

1.5 内毒素血症小鼠血浆和组织样本的采集:依据 Daynes 等^[19]方法,按照实验设计,在 LPS 刺激或给药后不同时间点取小鼠眼眶血,肝素抗凝并分离血浆,-80℃保存备用。取血后颈椎脱臼处死小鼠,收集肝脏、肺脏、肾脏、心脏、脾脏及脑组织,分别置于 0.5 mL PBS 中,-80℃保存备用。

1.5.1 血浆 TFPI 含量测定:采用 ELISA 法检测,操作按说明书进行,通过绘制的标准曲线求得 TFPI 含量(μ g/L)。

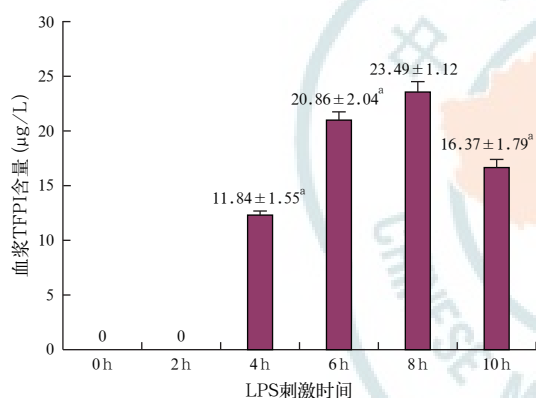
1.5.2 RT-PCR 法检测各组织中 TFPI mRNA 表达水平:取肝、肺、肾、心、脾、脑等组织,分别用 TRIzol 快速抽提总 RNA,逆转录为 cDNA,扩增 PCR。TFPI: 5'-AGCCTTGTTCCCGAGTTTC-3', 5'-TCAAAGTTGT TCGCGTTGC-3'; β -肌动蛋白(β -actin): 5'-AGTGT GACGTTGACATCCGT-3', 5'-GCAGCTCAGTAACAG TCCGC-3'。PCR 反应条件: 94℃ 预变性 2 min; 94℃ 变性 30 s; β -actin 复性 56℃ 45 s, TFPI 复性 55℃

30 s; 72 ℃ 延伸 2 min, 循环 33 次后再延伸 72 ℃ 3 min。PCR 产物经稳压 100 V、30 min 电泳, 其结果在紫外灯下观察、拍照并扫描至计算机, 用凝胶分析软件分析电泳条带, 以 TFPI mRNA 与 β -actin mRNA 的吸光度(A)值比值表示相对表达水平。

1.6 统计学分析: 用 SPSS 16.0 统计软件对实验数据进行分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间均数比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 内毒素血症小鼠血浆 TFPI 水平的变化(图 1): 经 LPS 刺激后 0、2、4、6、8、10 h 采血, 肝素抗凝。ELISA 检测结果显示, 在 LPS 刺激后 4 h 血浆 TFPI 含量出现增高, 8 h 达高峰, 10 h 开始下降。



注: LPS 为脂多糖, TFPI 为组织因子途径抑制物;

与 8 h 比较, ^a $P < 0.01$

图 1 LPS 刺激后不同时间点小鼠血浆 TFPI 含量的变化

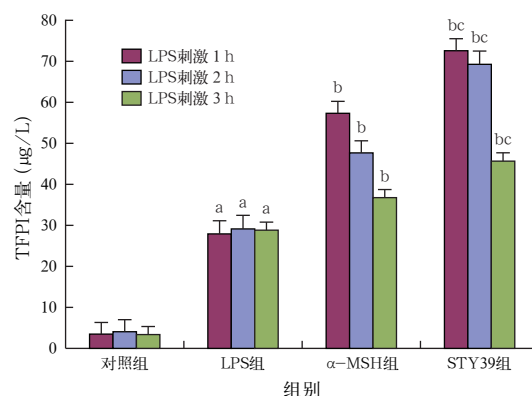
2.2 α -MSH 和 STY39 上调内毒素血症小鼠血浆 TFPI 水平(表 1; 图 2): 于 LPS 刺激后 8 h 采血, 结果显示, LPS 组血浆 TFPI 含量较对照组明显上升(均 $P < 0.01$); 给予 α -MSH 或 STY39 均可进一步显著上调 TFPI 含量(均 $P < 0.01$), 尤其在 LPS 刺激后 1 h 给药效果最好, 且 STY39 作用优于 α -MSH(均 $P < 0.01$)。

表 1 LPS 刺激后不同时间点给予 α -MSH 或 STY39 对内毒素血症小鼠血浆 TFPI 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	TFPI(μ g/L)		
		LPS 刺激 1 h	LPS 刺激 2 h	LPS 刺激 3 h
对照组	9	3.36 $\pm$ 0.31	3.85 $\pm$ 0.27	3.31 $\pm$ 0.33
LPS 组	9	28.49 $\pm$ 1.69 ^a	29.64 $\pm$ 2.17 ^a	29.12 $\pm$ 1.87 ^a
α -MSH 组	9	58.79 $\pm$ 2.67 ^b	47.59 $\pm$ 3.08 ^b	37.53 $\pm$ 1.58 ^b
STY39 组	9	71.08 $\pm$ 2.13 ^{bc}	66.96 $\pm$ 2.72 ^{bc}	45.32 $\pm$ 1.48 ^{bc}

注: LPS 为脂多糖, α -MSH 为 α -黑素细胞刺激素, STY39 为 α -MSH 新型类似物, TFPI 为组织因子途径抑制物; 与对照组比较,

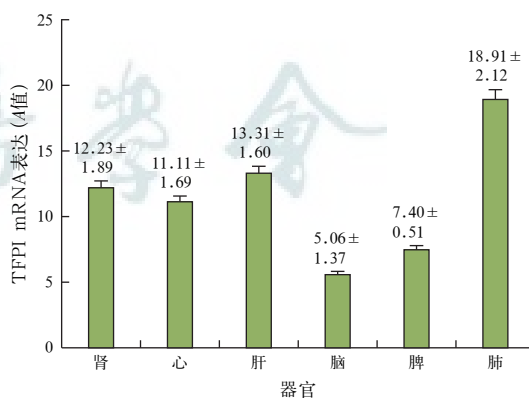
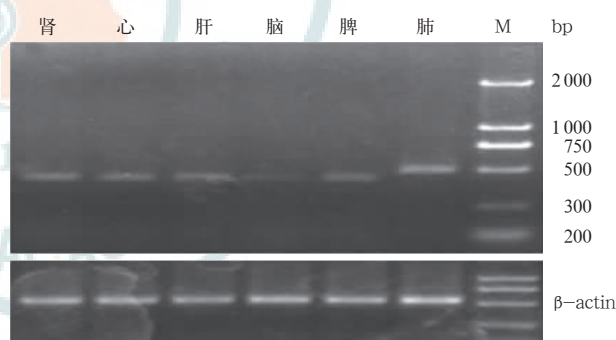
^a $P < 0.01$; 与 LPS 组比较, ^b $P < 0.01$; 与 α -MSH 组比较, ^c $P < 0.01$



注: LPS 为脂多糖, α -MSH 为 α -黑素细胞刺激素, STY39 为 α -MSH 新型类似物, TFPI 为组织因子途径抑制物; 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与 LPS 组比较, ^b $P < 0.01$; 与 α -MSH 组比较, ^c $P < 0.01$

图 2 LPS 刺激后不同时间点给予 α -MSH 或 STY39 对内毒素血症小鼠血浆 TFPI 水平的影响

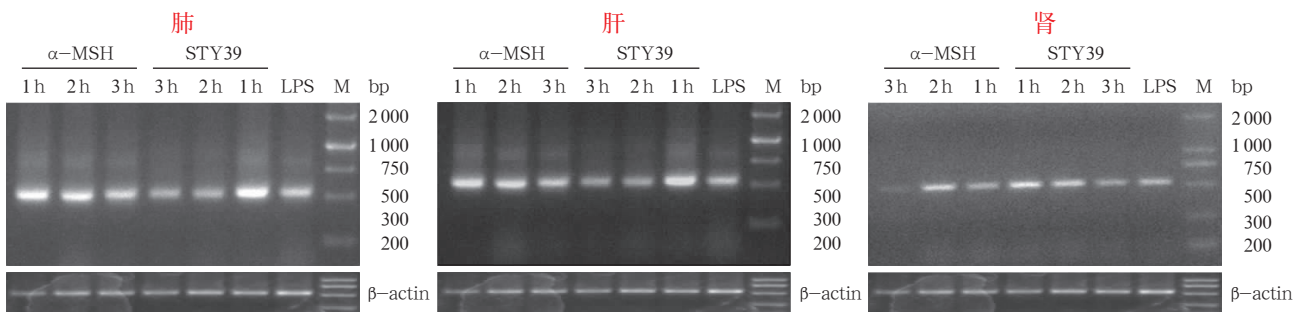
2.3 正常小鼠不同组织中 TFPI mRNA 表达(图 3): 正常小鼠肺、肝、肾、心、脾、脑组织均有 TFPI mRNA 少量表达, 尤其在肺、肝和肾组织中表达量相对较高。



注: RT-PCR 为逆转录-聚合酶链反应, TFPI 为组织因子途径抑制物, β -actin 为 β -肌动蛋白, M 为 Marker

图 3 RT-PCR 检测正常小鼠不同组织中 TFPI mRNA 表达

2.4 α -MSH 对内毒素血症小鼠肺、肝、肾组织 TFPI mRNA 表达的影响(图 4; 表 2): LPS 组肺、肝、肾组织中 TFPI mRNA 表达量较对照组明显上升(均 $P < 0.01$)。LPS 刺激后 1 h 或 2 h 给予 α -MSH 均可显著



RT-PCR 为逆转录-聚合酶链反应, LPS 为脂多糖, α -MSH 为 α -黑素细胞刺激素, STY39 为 α -MSH 新型类似物,

TFPI 为组织因子途径抑制物, β -actin 为 β -肌动蛋白, M 为 Marker

图 4 RT-PCR 检测 LPS 刺激后不同时间点给予 α -MSH 或 STY39 对内毒素血症小鼠不同组织中 TFPI mRNA 表达的影响

上调肺、肝组织中 TFPI mRNA 表达水平 (均 $P < 0.01$); 而 LPS 刺激后 1 h 给予 α -MSH 对肾组织中 TFPI mRNA 表达无明显调节作用, LPS 刺激后 2 h 给予 α -MSH 对肾组织 TFPI mRNA 有明显上调作用 ($P < 0.01$); LPS 刺激后 3 h 给予 α -MSH 对肺、肾组织中 TFPI mRNA 表达均无明显影响作用, 仅对肝组织中 TFPI mRNA 表达有上调作用 ($P < 0.01$)。表明在 LPS 刺激后早期给予 α -MSH 对肺、肝组织中 TFPI mRNA 表达有显著上调作用。

表 2 LPS 刺激后不同时间点给予 α -MSH 或 STY39 对内毒素血症小鼠肺、肝、肾组织 TFPI mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

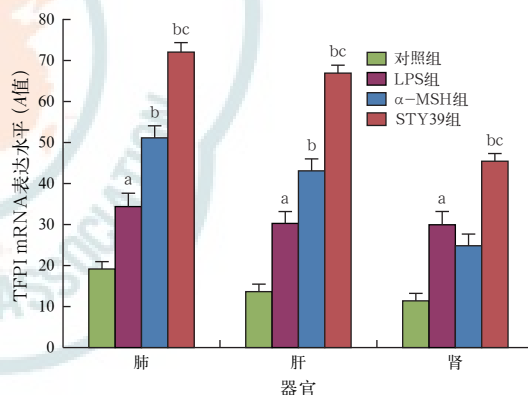
组别	动物数 (只)	TFPI mRNA 表达		
		肺	肝	肾
对照组	9	18.91 $\pm$ 2.12	13.31 $\pm$ 1.60	12.23 $\pm$ 1.89
LPS 组	9	32.43 $\pm$ 2.51 ^a	29.29 $\pm$ 2.06 ^a	30.44 $\pm$ 2.23 ^a
LPS 1 h + α -MSH 组	9	51.10 $\pm$ 2.89 ^b	43.21 $\pm$ 2.12 ^b	24.61 $\pm$ 1.98
LPS 2 h + α -MSH 组	9	46.72 $\pm$ 2.38 ^b	41.63 $\pm$ 1.87 ^b	39.40 $\pm$ 1.82 ^b
LPS 3 h + α -MSH 组	9	32.97 $\pm$ 2.47	35.06 $\pm$ 2.29 ^b	11.52 $\pm$ 4.91
LPS 1 h + STY39 组	9	72.11 $\pm$ 3.48 ^{bc}	66.82 $\pm$ 1.76 ^{bc}	45.21 $\pm$ 1.80 ^{bc}
LPS 2 h + STY39 组	9	29.74 $\pm$ 2.56	25.67 $\pm$ 3.20	39.88 $\pm$ 2.16 ^{bc}
LPS 3 h + STY39 组	9	26.32 $\pm$ 2.76	23.39 $\pm$ 2.29	21.32 $\pm$ 2.40

注: LPS 为脂多糖, α -MSH 为 α -黑素细胞刺激素, STY39 为 α -MSH 新型类似物, TFPI 为组织因子途径抑制物; 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与 LPS 组比较, ^b $P < 0.01$; 与 α -MSH 组 LPS 刺激相应时间点比较, ^c $P < 0.01$

2.5 STY39 对内毒素血症小鼠肺、肝、肾组织 TFPI mRNA 表达的影响 (图 4; 表 2): 在 LPS 刺激后不同时间点给予 STY39, 尤其 1 h 时可较 α -MSH 进一步显著上调肺、肝、肾组织 TFPI mRNA 的表达水平, 与 LPS 组比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$); LPS 刺激后 2 h 给予 STY39 对肾组织 TFPI mRNA 表达的上调作用较明显 ($P < 0.01$), 对肺、肝组织 TFPI mRNA 表达均未显示上调作用; LPS 刺激后 3 h 给予 STY39 对肺、肝、肾组织 TFPI mRNA 表达均无影响。表明早期给予 STY39 能显著增强小鼠肺、肝、

肾组织中 TFPI mRNA 的表达。

2.6 α -MSH 与 STY39 对内毒素血症小鼠肺、肝、肾组织 TFPI mRNA 表达影响的比较 (图 5): 将 LPS 刺激后 1 h 给予 α -MSH 或 STY39 所测 TFPI mRNA 表达水平进行比较, 结果显示 STY39 的作用均明显优于 α -MSH (均 $P < 0.01$)。



注: LPS 为脂多糖, α -MSH 为 α -黑素细胞刺激素, STY39 为 α -MSH 新型类似物, TFPI 为组织因子途径抑制物;

与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与 LPS 组比较, ^b $P < 0.01$;

与 α -MSH 组比较, ^c $P < 0.01$

图 5 LPS 刺激 1 h 给予 α -MSH 或 STY39 对内毒素血症小鼠肺、肝、肾组织 TFPI mRNA 表达影响的比较

3 讨论

TFPI 属于 Kunitz 型蛋白酶抑制剂家族, 是 TF 启动的外源性凝血途径的生理性抑制剂, 能阻止血栓形成, 同时具有直接的抗炎作用, 其抗炎机制可能与其干扰 LPS 结合脂多糖结合蛋白 (LBP) 有关^[20-22]。TFPI 对于各种原因引起的凝血异常所致疾病的预防和治疗具有广泛的应用前景, 如内毒素血症、脓毒症、动脉粥样硬化、深部静脉血栓以及血液系统肿瘤等^[23-25]。 α -MSH 是一种含有 13 个氨基酸的内源性神经-内分泌调节肽, 国内外对其抑制炎症反应、免疫调节及对小鼠内毒素血症的保护作用已经有大

量研究^[10-11, 15-16]; α -MSH 可以通过抑制炎症因子的产生,减轻内毒血症小鼠肺、肝、肾等重要器官的炎症反应,从而延长小鼠存活时间。本教研室研制的 α -MSH 新型类似物 STY39 的抗炎作用及其对内毒素血症小鼠的保护作用已得到证实^[13-14, 17]。但对 α -MSH 和 STY39 是否通过影响 TFPI 的产生来减缓内毒素血症的病理进程尚不知晓。

本研究结果显示,内毒素血症小鼠血浆中 TFPI 含量增加,重要器官如肺、肝、肾组织中 TFPI mRNA 表达水平升高,早期给予 α -MSH 或 STY39 可以进一步提高血浆中 TFPI 含量,上调组织中 TFPI mRNA 表达,尤其是早期给予 STY39 的作用明显优于 α -MSH,这一作用可能是 α -MSH 和 STY39 对内毒素血症小鼠有保护效应的机制之一。在内毒素血症情况下,由于 LPS 和多种炎症因子的作用,可使体内 TF 水平升高,虽然 TFPI 含量也有所增加,但凝血激活持续亢进状态使 TFPI 等抗凝物质在质和量上出现相对不足,影响凝血激活和抗凝血过程的平衡^[26-27]。 α -MSH 和 STY39 能够促进 TFPI 的产生,对体内抗凝机制起到支持作用,有助于平衡凝血激活和抗凝血过程。此外,TFPI 还具有直接的抗炎作用。

综上所述, α -MSH 和 STY39 除了通过已知的抑制众多炎症因子产生,同时也可以调节 TFPI 的产生来发挥抗凝和抗炎的协同调节作用,实现对内毒素血症小鼠的保护效应,这对阐明 α -MSH 及 STY39 的抗炎作用机制具有非常重要的实际意义,为它们的应用研究提供有价值的实验依据。

参考文献

- [1] Egorina EM, Sovershaev MA, Hansen JB. The role of tissue factor in systemic inflammatory response syndrome [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2011, 22(6): 451-456.
- [2] 陈明祺, 鲁俊, 程璐, 等. 四逆汤对脓毒症大鼠炎症反应及免疫功能的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 188-192.
- [3] 刘慧琳, 刘桂花, 田兆兴. 脓毒症患者血中淋巴细胞水平的变化[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 148-152.
- [4] 马晓春. 应重视脓毒症的抗凝治疗 [J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(9): 516-517.
- [5] Crawley J, Lupu F, Westmuckett AD, et al. Expression, localization, and activity of tissue factor pathway inhibitor in normal and atherosclerotic human vessels [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(5): 1362-1373.
- [6] Mukherjee M, Ranlall N, Patel G, et al. Anticoagulant versus amidolytic activity of tissue factor pathway inhibitor in coronary artery disease [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2000, 11(3): 285-291.
- [7] Hansen JB, Svensson B, Olsen R, et al. Heparin induces synthesis and secretion of tissue factor pathway inhibitor from endothelial cells in vitro [J]. Thromb Haemost, 2000, 83(6): 937-943.
- [8] Mosad E, Elsayh KI, Eltayeb AA. Tissue factor pathway inhibitor and P-selectin as markers of sepsis-induced non-overt disseminated intravascular coagulopathy [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2011, 17(1): 80-87.
- [9] 王蕊, 温丙昭. 组织因子和组织因子途径抑制物与心脑血管栓塞性疾病的关系 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2006, 8(12): 860-861.
- [10] Magnoni S, Stocchetti N, Colombo G, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone is decreased in plasma of patients with acute brain injury [J]. J Neurotrauma, 2003, 20(3): 251-260.
- [11] 苗玉良, 李金宝, 田野苹, 等. α -黑色素细胞刺激素的炎症抑制和免疫调节作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(1): 56-58.
- [12] 韩德平, 田野苹. 黑皮质素受体的研究进展 [J]. 国外医学生理、病理科学与临床分册, 2000, 20(5): 383-385.
- [13] 应楹, 兰小鹏, 田野苹. 新型 α -黑色素细胞刺激素类似物亲和力和生物学效应的测定 [J]. 药学报, 2007, 42(3): 269-273.
- [14] Xu PB, Mao YF, Meng HB, et al. STY39, a novel alpha-melanocyte-stimulating hormone analogue, attenuates bleomycin-induced pulmonary inflammation and fibrosis in mice [J]. Shock, 2011, 35(3): 308-314.
- [15] 武文, 朱玉珍, 韩德平, 等. Alpha-黑色素细胞刺激素对内毒素血症小鼠肝肺组织表达高迁移率蛋白 1 的抑制作用 [J]. 中国急救医学, 2008, 28(5): 426-429.
- [16] 苗玉良, 邓小明, 李金宝, 等. α -黑色素细胞刺激素对二次打击急性呼吸窘迫综合征大鼠肺血管内皮细胞凋亡的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(10): 596-598.
- [17] 应楹, 田野苹, 张丽娟, 等. 新型 α -黑色素细胞刺激素类似物对内毒素休克小鼠的保护作用 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(18): 1544-1547.
- [18] Galanos C, Freudenberg MA, Reutter W. Galactosamine-induced sensitization to the lethal effects of endotoxin [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1979, 76(11): 5939-5943.
- [19] Daynes RA, Robertson BA, Cho BH, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone exhibits target cell selectivity in its capacity to affect interleukin 1-inducible responses in vivo and in vitro [J]. J Immunol, 1987, 139(1): 103-109.
- [20] DelGiudice LA, White GA. The role of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in health and disease states [J]. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio), 2009, 19(1): 23-29.
- [21] Marutsuka K, Hatakeyama K, Yamashita A, et al. Adrenomedullin augments the release and production of tissue factor pathway inhibitor in human aortic endothelial cells [J]. Cardiovasc Res, 2003, 57(1): 232-237.
- [22] Soares MO, Welton NJ, Harrison DA, et al. An evaluation of the feasibility, cost and value of information of a multicentre randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin for sepsis (severe sepsis and septic shock): incorporating a systematic review, meta-analysis and value of information analysis [J]. Health Technol Assess, 2012, 16(7): 1-186.
- [23] 郑贵军, 李银平. 组织因子和组织因子途径抑制物与脓毒症 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(2): 126-128.
- [24] 李忠旺, 邱俏檬, 孙琦, 等. 血必净注射液对创伤弧菌脓毒症大鼠肺组织 Toll 样受体 4 及核转录因子 κ B 表达的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(1): 24-27.
- [25] Shubin NJ, Monaghan SF, Ayala A. Anti-inflammatory mechanisms of sepsis [J]. Contrib Microbiol, 2011, 17: 108-124.
- [26] 郑少玲, 郭振辉, 孙杰, 等. 组织因子、组织因子途径抑制物对脓毒症凝血异常的影响 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(34): 13-15.
- [27] 高丽杰, 李崇辉, 汪江淮, 等. 细菌脂蛋白耐受中核转录因子核转位机制研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(5): 267-270.

(收稿日期: 2014-03-17)

(本文编辑: 李银平)