

环境因素和细胞内基因调控的细胞主动死亡方式。适度的凋亡有利于细胞组织的再生与功能维持,而缺血缺氧等不良刺激和各种病理状态下的过度细胞凋亡可导致组织细胞数锐减及组织器官功能障碍。因为细胞凋亡早期即有磷脂酰丝氨酸由细胞膜内翻转到膜外侧,所以笔者选用易与其结合的膜联蛋白 V 早期检测凋亡细胞。本研究结果显示烧伤血清 + 缺氧 + 感染组心肌细胞凋亡率较烧伤血清 + 缺氧组明显下降,证实在缺氧和烧伤血清刺激下反义 p38 α 能较大幅度减少心肌细胞凋亡、保护心肌组织。

由于严重烧伤早期机体出现缺血缺氧,并伴炎症因子大量入血,心脏容易出现功能障碍甚至衰竭,因对烧伤特别是严重烧伤后心脏损害的防治显得尤为必要与迫切。此外,细胞对外界各种刺激信号作出反应都会通过相应的信号转导途径介导,而 p38 α 激酶途径就是细胞炎症、凋亡等反应的重要传导途径^[6,12],并且有关研究还证实 p38 α 直接参与介导了心肌细胞凋亡等病理过程,在其应激反应与损伤中充当重要角色^[7,13-14]。本研究亦证实,反义 p38 α 基因重组体感染能明显提高缺氧复合烧伤血清刺激下心肌细胞活力、减轻细胞膜损伤、减少 LDH 漏出及心肌细胞凋亡,起到保护心肌细胞的作用。同时也证实 p38 α 是缺氧复合烧伤血清刺激下介导心肌细胞损伤的重要信号途径。而反义 p38 α 对缺氧复合烧伤血清损伤心肌细胞保护作用的具体机制有待进一步探讨研究。

参考文献

- [1] 黎鳌. 黎鳌烧伤学. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 465.
- [2] 黄跃生, 杨宗城, 迟路湘, 等. 烧伤后“休克心”的研究. 中华烧伤杂志, 2000, 16(5): 275-278.
- [3] 黄跃生. 严重烧伤早期心肌损害与防治. 继续医学教育, 2006, 20(14): 6-12.
- [4] Wakeman D, Guo J, Santos JA, et al. p38 MAPK regulates Bax activity and apoptosis in enterocytes at baseline and after intestinal resection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(9): G997-1005.
- [5] Weber DS, Jadhav R, Dodd T, et al. Sustained activation of p38 MAPK and MMP2 and 9 exacerbate neointima formation following vascular injury in metabolic syndrome rats. *FASEB J*, 2012, 26: 866.
- [6] Ferrari G, Terushkin V, Wolff MJ, et al. TGF- β 1 induces endothelial cell apoptosis by shifting VEGF activation of p38 (MAPK) from the pro-survival p38 β to pro-apoptotic p38 α . *Mol Cancer Res*, 2012, 10(5): 605-614.
- [7] Otsu K, Yamashita N, Nishida K, et al. Disruption of a single copy of the p38 α MAP kinase gene leads to cardioprotection against ischemia-reperfusion. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 302(1): 56-60.
- [8] Makena PS, Gorantla VK, Ghosh MC, et al. Apoptosis signal regulating kinase 1 negatively regulates survivin via p38/MAPK and Egr1 in ventilator induced apoptosis and lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(1): A5438.
- [9] 郑军, 黄跃生, 黄晓元, 等. 大鼠反义 p38 α MAPK 腺病毒载体的构建. 第三军医大学学报, 2004, 26(23): 2165-2167.
- [10] 郑军, 黄跃生, 黄晓元, 等. 反义 p38 α 基因转染对缺氧复合烧伤血清处理心肌细胞炎症因子的表达. 第三军医大学学报, 2004, 26(23): 2097-2101.
- [11] Park GB, Kim YS, Lee HK, et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis of EBV-transformed B cells by cross-linking of CD70 is dependent upon generation of reactive oxygen species and activation of p38 MAPK and JNK pathway. *J Immunol*, 2010, 185(12): 7274-7284.
- [12] Lemos JC, Roth CA, Messinger DI, et al. Repeated stress dysregulates κ -opioid receptor signaling in the dorsal raphe through a p38 α MAPK-dependent mechanism. *J Neurosci*, 2012, 32(36): 12325-12336.
- [13] Liu H, Pedram A, Kim JK. Oestrogen prevents cardiomyocyte apoptosis by suppressing p38 α -mediated activation of p53 and by down-regulating p53 inhibition on p38 β . *Cardiovasc Res*, 2011, 89(1): 119-128.
- [14] Shi J, Guan J, Jiang B, et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38 α MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(9): 4188-4193.

(收稿日期: 2013-01-18)

(本文编辑: 贾津津)

· 科技快讯 ·

辛伐他汀对烧伤小鼠肝细胞凋亡的影响

肝脏是烧伤后多器官功能障碍中的一个重要靶器官。本研究拟探讨他汀类药物处理对烧伤后肝细胞凋亡水平的影响,研究者假设他汀类药物可调节凋亡相关基因表达,从而减少烧伤后肝细胞凋亡。研究采用 30% TBSA III 度烧伤的小鼠模型,分为辛伐他汀给药和不给药 2 种情况。取小鼠肝脏组织进行组织学分析与基因表达检测。为了明确相应的机制,利用 TNF- α 基因敲除小鼠和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (caspase-3) 基因敲除小鼠,观察辛伐他汀对烧伤诱导的肝脏损伤的作用,探讨辛伐他汀对培养的小鼠肝细胞 TNF- α 及 caspase-3 表达的影响。研究显示,烧伤能够引起明显的肝脏损伤,并且肝细胞凋亡在此过程中发挥重要作用。辛伐他汀能够降低烧伤后肝脏中 TNF- α 及 caspase-3 的表达水平,也能够减轻肝细胞凋亡,而 TNF- α 抑制剂或 caspase-3 抑制剂能抵消这一作用。在 TNF- α 基因敲除小鼠和 caspase-3 基因敲除小鼠中,烧伤后肝细胞凋亡明显减少,使用辛伐他汀不能够阻止肝细胞进一步凋亡。体外研究显示,辛伐他汀能够抑制原代培养的小鼠肝细胞中 TNF- α 及 caspase-3 的表达。

江旭品, 编译自《Ann Surg》, 2013, 257(6): 1129-1136; 黄跃生, 审校