



COX-1 活性则变化不大。有实验证明, 槲皮素、尼美舒利、芸香甙均可改善烫伤鼠肠黏膜损伤, 尤以槲皮素效果最明显<sup>[12]</sup>。最近, 有人提出 iNOS 结合、亚硝基化及活化 COX-2。iNOS 活化而增加 PGE<sub>2</sub> 生成, 是由于 iNOS 与 COX 相互结合, 将 NO 移至 COX-2, 促使其亚硝基(-N=O)化及活化。iNOS 及 COX-2 间的分子协同作用, 可能是代表炎症反应的一种主要机制。选择性破坏 iNOS 与 COX-2 结合, 可阻止 NO 介导对 COX-2 激活作用, 阻滞 iNOS-COX-2 相互作用的药物可产生抗炎效果, 这与 COX-2 抑制剂有协同作用, 并可降低其剂量, 提高使用药物的安全性。这两种炎症系统相互之间的分子协同作用, 拓展了开发抗炎药物的前景<sup>[13]</sup>。

此外, 近几年来人们已注意到胰岛素的抗炎效应。胰岛素可降低烧伤患儿或大鼠血清促炎因子如白细胞介素(IL)1 $\beta$ 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)、巨噬细胞抑制因子(MIF)及肝促炎信号转录因子 STAT-5、C/EBP- $\beta$  mRNA 表达; 可增加抗炎因子 IL-2、IL-4、IL-10 及抗炎信号转录因子 SOCS-3、RANTES mRNA 表达。烧伤后急性相蛋白增加, 组成型蛋白(前白蛋白、维生素 A 结合蛋白)下降, 甘油三酯、游离脂肪酸、肝脂肪浸润增加, 胰岛素样生长因子(IGF) I、胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)减少, 并发症、多器官衰竭(MOF)、病死率均增加; 烧伤后使用胰岛素(维持血糖在 1.2 g/L 左右), 除可以降低促炎因子、增加抗炎因子水平外, 还能降低急性相蛋白、增加组成型蛋白, 降低甘油三酯、游离脂肪酸, 减轻肝脂肪浸润, 增加 IGF-I、IGFBP-3, 减少并发症、MOF, 降低病死率。胰岛素降低炎症反应可能是由于胰岛素与信号转录因子直接结合, 而主要不是通过血糖及代谢间接作用<sup>[14, 15]</sup>。

胰岛素在调理炎症反应过程中, iNOS-NO 与 COX-2-PGE<sub>2</sub> 之间的相互作用已有报道<sup>[16, 17]</sup>。iNOS 缺失的胰岛经炎症因子[IL-1 $\beta$  或 IL-1 $\beta$  +  $\gamma$  型干扰素(IFN- $\gamma$ )]刺激后, 较野生型(无 iNOS 缺失)胰岛生成 PGE<sub>2</sub> 减少; 以 NO 供体加炎症因子(IL-1 $\beta$ )则可刺激 iNOS 缺失的胰岛生成 PGE<sub>2</sub>; 如无 NO, 仅炎症因子刺激 iNOS 缺失胰岛, 则 COX-2 及 PGE<sub>2</sub> 生成下降。此外, 以炎症因子(IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\beta$  + IFN- $\gamma$   $\pm$  TNF- $\alpha$ )刺激人或鼠胰岛细胞时, 若使用 COX-2 抑制剂(人 celecoxib, 鼠 SC-58236)则 PGE<sub>2</sub> 生成减少, 不能防止炎症因子介导胰岛素分泌抑制及胰岛变性; 而使用 iNOS 抑制剂[L-N-甲基精氨酸(L-NMMA)、氨基胍], 则可防止炎症因子介导胰岛素分泌抑制

及胰岛变性。由此说明炎症因子引发胰岛素分泌抑制及胰岛变性, 是由 iNOS-NO 而非 COX-2-PGE<sub>2</sub> 介导, 在胰岛素调理炎症递质 iNOS-NO 与 COX-2-PGE<sub>2</sub> 相互作用中, 似乎是 iNOS 在起主导作用。

#### 参 考 文 献

- 1 Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J*, 1998, 12:1063 - 1073.
- 2 Rawlingson A. Nitric oxide, inflammation and acute burn injury. *Burns*, 2003, 29:631 - 640.
- 3 彭曦, 冯晋斌, 汪仕良, 等. 烧伤大鼠肠道一氧化氮和一氧化氮合酶的变化. *第三军医大学学报*, 1997, 19:191 - 193.
- 4 汪仕良. 精氨酸与烧伤修复. *中华烧伤杂志*, 2005, 21:244 - 246.
- 5 孟德胜, 汪仕良. 烧伤大鼠肠粘膜环氧合酶活性和 mRNA 表达的变化. *中华烧伤杂志*, 2002, 18:210 - 212.
- 6 Ahmad N, Chen LC, Gordon MA, et al. Regulation of cyclooxygenase-2 by nitric oxide in activated hepatic macrophage during acute endotoxemia. *J Leukoc Biol*, 2002, 71:1005 - 1011.
- 7 Liu Q, Chan STF, Mahendran R. Nitric oxide induces cyclooxygenase expression and inhibits cell growth in colon cancer cell line. *Carcinogenesis*, 2003, 24:637 - 642.
- 8 Ishimura N, Bronk SF, Gores GJ. Inducible nitric oxide synthase up-regulates cyclooxygenase-2 in mouse cholangiocytes promoting cell growth. *Am J Physiol Gastro-intest Liver Physiol*, 2004, 287:88 - 95.
- 9 Du YP, Sarthy VP, Kern TS. Interaction between NO and COX pathways in retinal cells exposed to elevated glucose and retina of diabetic rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004, 287:735 - 741.
- 10 Posadas I, Terencio MC, Guill'en I, et al. Co-regulation between cyclo-oxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression in the time-course of murine inflammation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2000, 361:98 - 106.
- 11 Uno K, Luchi Y, Fujii J, et al. In vivo study on cross talk between inducible nitric-oxide synthase and cyclooxygenase in rat gastric mucosa: effect of cyclooxygenase activity on nitric oxide production. *J Pharmacol Exp Therap*, 2004, 309:995 - 1002.
- 12 孟德胜, 汪仕良. 槲皮素等对烫伤后小鼠肠粘膜损伤的保护作用. *中国药理学通报*, 2000, 16:673 - 675.
- 13 Kim SF, Huri DA, Snyder SH. Inducible nitric oxide synthase binds, s-nitrosylates, and activates cyclooxygenase-2. *Science*, 2005, 310:1966 - 1970.
- 14 Jeschke MG, Einspanier R, Klein D, et al. Insulin attenuates the systemic inflammatory response to thermal trauma. *Mol Med*, 2002, 8:443 - 450.
- 15 Jeschke MG, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann Surg*, 2004, 239:553 - 560.
- 16 Andersson AK, Thorvaldson L, Carlsson C, et al. Cytokine-induced PGE<sub>2</sub> formation is reduced from iNOS deficient murine islets. *Mol Cell Endocrinol*, 2004, 220:21 - 29.
- 17 Heitmeier MR, Kelly CB, Ensor NJ, et al. Role of cyclooxygenase-2 in cytokine-induced  $\beta$ -cell dysfunction and damage by isolated rat and human islets. *J Biol Chem*, 2004, 279:53145 - 53151.

(收稿日期:2006-06-28)

(本文编辑:王旭)