

## ·论著·

## 肝素对脂多糖诱导内皮细胞通透性增高的保护作用

毛怡然 肇冬梅 马晓春

**【摘要】 目的** 研究肝素对脂多糖(LPS)诱导人脐静脉内皮细胞(HUVECs)单层通透性和细胞骨架形态的影响。**方法** HUVECs 细胞株传代培养后随机分为空白对照组、LPS 组、肝素组、LPS + 肝素组,  $n=8$ 。用四甲基偶氮唑盐(MTT)比色法测定内皮细胞活性;用 Transwell 小室法测定单层内皮细胞通透性;用免疫荧光染色法测定内皮细胞纤维状肌动蛋白(F-actin)形态。**结果** 与空白对照组比较, LPS 10 mg/L 及 100 mg/L 对细胞活性起到明显的抑制作用( $0.695 \pm 0.015$ 、 $0.476 \pm 0.030$  比  $0.860 \pm 0.053$ ,  $P<0.05$  和  $P<0.01$ ), 肝素 100 kU/L 对内皮细胞活性产生抑制作用( $0.675 \pm 0.030$  比  $0.840 \pm 0.023$ ,  $P<0.05$ )。LPS 10 mg/L 可增加单层内皮细胞通透性, 于 4 h 时达峰值, 与空白对照组比较差异有统计学意义( $5.882 \pm 0.101$  比  $4.489 \pm 0.015$ ,  $P<0.05$ ), 并能增加细胞骨架应力纤维的形成;而 LPS+ 肝素刺激 2~12 h 时单层内皮细胞的通透性较 LPS 组明显降低(2 h:  $4.382 \pm 0.053$  比  $5.084 \pm 0.129$ , 4 h:  $4.528 \pm 0.044$  比  $5.882 \pm 0.101$ , 6 h:  $4.381 \pm 0.089$  比  $5.479 \pm 0.125$ , 12 h:  $4.447 \pm 0.054$  比  $4.719 \pm 0.080$ , 均  $P<0.05$ ), 并能减少内皮细胞骨架的重排及应力纤维的形成。**结论** 肝素可以减轻 LPS 诱导单层内皮细胞通透性增高及细胞骨架重排, 对内皮细胞屏障功能起到保护作用。

**【关键词】** 脓毒症; 肝素; 内皮细胞通透性; 细胞骨架; 内皮细胞纤维状肌动蛋白

**Protective effects of heparin against increased permeability of endothelial cells induced by lipopolysaccharide** MAO Yi-ran, ZHAO Dong-mei, MA Xiao-chun. Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China  
Corresponding author: MA Xiao-chun, Email: xcma2972@sina.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effects of heparin on the changes in permeability and cytoskeleton of cultured human umbilical vascular endothelial cells (HUVECs) induced by lipopolysaccharide (LPS). **Methods** HUVECs were cultured in vitro and randomly assigned to blank control group, LPS group, heparin group, and LPS + heparin group,  $n=8$ . Cell viability was determined by methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) method. Endothelial permeability was measured with the Transwell chamber models. F-actin of cytoskeletons was assayed with fluorescein isothiocyanate (FITC)-phalloidine. **Results** Compared with the blank control group, 10 mg/L and 100 mg/L of LPS significantly inhibited cell viability ( $0.695 \pm 0.015$ ,  $0.476 \pm 0.030$  vs.  $0.860 \pm 0.053$ ,  $P<0.05$  and  $P<0.01$ ). Heparin 100 kU/L also inhibited cell viability ( $0.675 \pm 0.030$  vs.  $0.840 \pm 0.023$ ,  $P<0.05$ ). Increase in permeability of endothelium was induced by 10 mg/L of LPS, and it peaked at 4 hours, there was significant difference compared with blank control group ( $5.882 \pm 0.101$  vs.  $4.489 \pm 0.015$ ,  $P<0.05$ ). At the same time, LPS led to the reorganization of F-actin cytoskeleton and the formation of stress fibers. LPS + heparin decreased the increase in permeability of endothelium at 2-12 hours (2 hours:  $4.382 \pm 0.053$  vs.  $5.084 \pm 0.129$ , 4 hours:  $4.528 \pm 0.044$  vs.  $5.882 \pm 0.101$ , 6 hours:  $4.381 \pm 0.089$  vs.  $5.479 \pm 0.125$ , 12 hours:  $4.447 \pm 0.054$  vs.  $4.719 \pm 0.080$ , all  $P<0.05$ ), and attenuated the reorganization of F-actin and the formation of stress fibers. **Conclusion** Heparin attenuates LPS-induced increase in permeability of HUVECs and alterations in F-actin organization, thus protects endothelial barrier.

**【Key words】** Sepsis; Heparin; Endothelial cell permeability; Cytoskeleton; F-actin

脓毒症患者常常出现严重的进行性体腔及组织水肿,而随着水肿的发展,增加了氧输送及弥散的距离,导致组织缺氧,加重器官功能的损害<sup>[1]</sup>。有研究认为,导致水肿的原因是由于在脓毒症或全身炎症反应综合征(SIRS)的发生发展过程中,血液中

脂多糖(LPS)、凝血酶及某些促炎细胞因子浓度增高,导致血管内皮细胞通透性增高,血浆蛋白大量外渗,从而造成组织水肿<sup>[2]</sup>。内皮细胞广泛存在于血管内壁,具有半透膜样屏障功能,参与控制血液与组织间液体、电解质及蛋白的交换,内皮细胞的完整性对于保证循环稳态及各器官生理功能起着重要的作用。

近年大量的研究证实,肝素不仅具有抗凝血、抗血栓作用,还可通过抑制白细胞黏附、活化和补

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.05.006

基金项目:辽宁省沈阳市科技项目(F10-205-1-01)

作者单位:110001 辽宁沈阳,中国医科大学附属第一医院重症医学科

通信作者:马晓春,Email:xcma2972@sina.com

体激活,防止趋化因子、组胺、细菌内毒素及氧自由基等造成血管内皮细胞损伤,以及维持内皮细胞完整性等途径,发挥抗炎、免疫调节、抑制细胞增殖、抗肿瘤转移等作用。本研究应用普通肝素作用于体外培养的内皮细胞,观察其对内皮细胞通透性的影响,为肝素治疗脓毒症提供理论依据。

## 1 材料与方法

**1.1 材料:**人脐静脉内皮细胞(HUVECs)株购于上海拜力生物公司。LPS、异硫氰酸荧光素(FITC)-鬼笔环肽、四甲基偶氮唑盐(MTT)、辣根过氧化物酶(HRP)均购于美国 Sigma 公司;酶联免疫吸附试验(ELISA)TMB 试剂盒购于北京博奥森生物试剂公司;细胞培养板购于美国 Corning 公司;DMEM 高糖培养液购于美国 Hyclone 公司;标准胎牛血清购于天津灏洋生物制品科技公司。

**1.2 内皮细胞的培养:**将 HUVECs 经胰酶消化后种植于培养瓶内,加入 3~5 ml DMEM 完全培养液(含有 10% 胎牛血清、100 kU/L 青霉素、100 mg/L 链霉素)置于 5% CO<sub>2</sub>、37 °C 培养箱中培养,待细胞融合至 80%~90% 进行实验。

**1.3 MTT 比色法检测细胞活性:**待细胞贴壁生长至对数生长期时,经 0.25% 胰蛋白酶消化,将细胞悬液以每孔  $1 \times 10^4$  细胞接种于培养板,置恒温箱中孵育 24 h,细胞贴壁呈单层生长。以不含胎牛血清的 DMEM 培养液培养 24 h,待细胞同步化后,以不同刺激因素(LPS 0.01、0.1、1、10、100 mg/L,肝素 0.01、0.1、1、10、100 kU/L)处理细胞,设无细胞的调零空白对照组,继续孵育 24 h。每孔加入 MTT (5 g/L) 20  $\mu$ l 培养 4 h;再加入二甲基亚砜(DMSO)150 ml 振荡溶解。用酶标仪测定吸光度(A)值。

**1.4 内皮细胞纤维状肌动蛋白(F-actin)免疫荧光染色:**细胞贴壁生长至对数生长期时,经 0.25% 胰蛋白酶消化,将细胞悬液以每孔  $1 \times 10^5$  细胞接种于盖玻片上。贴壁充分后,加入不含胎牛血清的 DMEM 培养液培养 24 h,待细胞同步化后,给予磷酸盐缓冲液(PBS)、LPS 10 mg/L、肝素 10 kU/L、LPS 10 mg/L + 肝素 10 kU/L 培养 12 h 后,4% 多聚甲醛溶液固定 20 min, FITC-鬼笔环肽(5 mg/L)室温下染色 45 min, 30% 甘油-PBS 封片,荧光显微镜下观察 F-actin 分布。

**1.5 HUVECs 通透性的检测:**采用 Transwell 小室法,应用示踪剂 HRP 检测 HUVECs 单层通透性改变,操作按试剂盒说明书进行,用酶标仪检测 HRP 的 A 值变化,代表 HUVECs 的通透性。

**1.6 统计学处理:**所有实验重复 3 次以上,数据以均数  $\pm$  标准误( $\bar{x} \pm s_x$ )表示,两组间均数比较采用 *t* 检验,多组间均数比较采用方差分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 细胞形态(图 1):**HUVECs 呈椭圆形,少数略呈梭形,细胞界限清楚,且呈单层扁平上皮细胞状,并以典型的“铺路石”状相嵌排列,无重叠、伪足和突起,细胞间紧密相连,间隙致密。

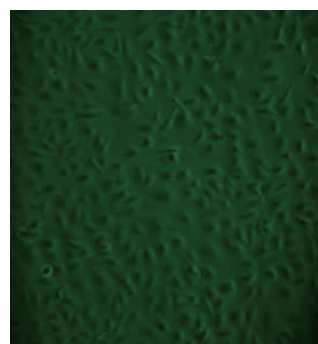
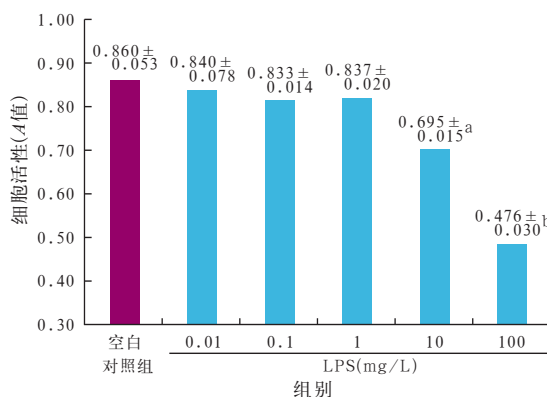


图 1 光镜下观察人脐静脉内皮细胞呈椭圆形或梭形,以“铺路石”状排列,细胞间紧密相连 低倍放大

## 2.2 MTT 比色法测定细胞活性

**2.2.1 不同浓度 LPS 对内皮细胞活性的影响(图 2):**不同浓度 LPS 处理 HUVECs 24 h 后,可见随着 LPS 浓度的增高,其对内皮细胞活性的抑制作用增加。与空白对照组比较,LPS 10 mg/L 及 100 mg/L 对内皮细胞活性有明显的抑制作用( $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ ),尤以 LPS 100 mg/L 为著;而 LPS 0.01、0.1、1 mg/L 对内皮细胞活性无明显影响(均  $P > 0.05$ )。

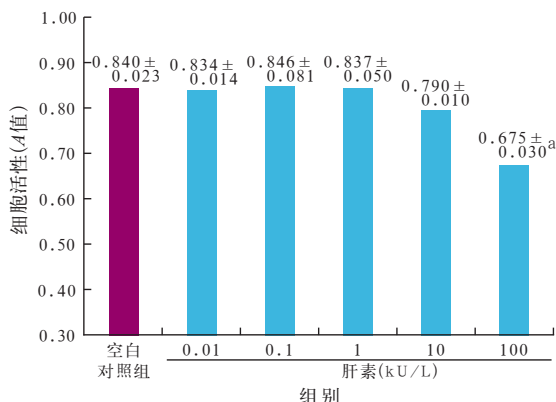


注:LPS:脂多糖,HUVECs:人脐静脉内皮细胞;  
与空白对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$

图 2 不同浓度 LPS 对体外培养 HUVECs 活性的影响

**2.2.2 不同浓度肝素对内皮细胞活性的影响(图 3):**当肝素浓度高达 100 kU/L 时,对内皮细胞活性有明

显的抑制作用( $P<0.05$ );其余浓度肝素对 endothelial 细胞活性没有明显的抑制作用(均  $P>0.05$ )。



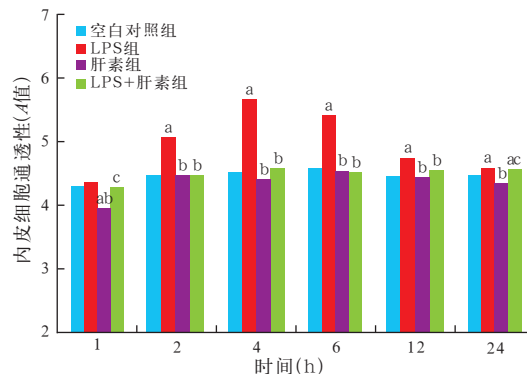
注:HUVECs:人脐静脉内皮细胞;与空白对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

图3 不同浓度肝素对体外培养 HUVECs 活性的影响

**2.2.3 最终实验药物浓度的选择:**用 LPS 10 mg/L 刺激时,对细胞活性的抑制与空白对照组比较差异有统计学意义;应用肝素 10 kU/L 对细胞活性无明显影响。因此选择 LPS 10 mg/L、肝素 10 kU/L 作为最终实验浓度。

**2.3 Transwell 小室法测定内皮细胞通透性(图 4;表 1):**加入 LPS 10 mg/L 刺激后,内皮细胞通透性在 2 h 时开始增加,在 4 h 达到高峰,至 24 h 仍显著高于空白对照组(均  $P<0.05$ );且各时间点均显著高于肝素组(均  $P<0.05$ )。应用肝素 10 kU/L 与 LPS 共

同培养 2 ~ 12 h, 细胞通透性水平较 LPS 组显著降低(均  $P<0.05$ );在 1 h 和 24 h 细胞通透性水平高于肝素组(均  $P<0.05$ ),其余时间点与肝素组无明显差异(均  $P>0.05$ )。单用肝素 10 kU/L 刺激后,内皮细胞通透性仅在 1 h 时与空白对照组差异有统计学意义( $P<0.05$ )。



注:HUVECs:人脐静脉内皮细胞;与空白对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;

与 LPS 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与肝素组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$

图4 Transwell 小室法测定不同刺激因素作用不同时间点 HUVECs 通透性的变化

**2.4 免疫荧光法测定内皮细胞骨架形态(图 5):**正常内皮细胞 F-actin 主要分布在细胞周边,线条连续完整,显示出内皮细胞典型的“鹅卵石”样轮廓,可见典型的“花环”状排列。LPS 10 mg/L 刺激后,外周致密带边缘变得毛糙且不规则,逐渐出现锯齿样

表1 不同刺激因素作用不同时间点对 HUVECs 通透性的影响( $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ )

| 组别       | 样本数 | HUVECs 通透性(A 值)             |                            |                            |                            |                            |                             |
|----------|-----|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|          |     | 1 h                         | 2 h                        | 4 h                        | 6 h                        | 12 h                       | 24 h                        |
| 空白对照组    | 8   | 4.378 ± 0.377               | 4.359 ± 0.029              | 4.489 ± 0.015              | 4.437 ± 0.015              | 4.336 ± 0.074              | 4.405 ± 0.076               |
| LPS 组    | 8   | 4.454 ± 0.188               | 5.084 ± 0.129 <sup>a</sup> | 5.882 ± 0.101 <sup>a</sup> | 5.479 ± 0.125 <sup>a</sup> | 4.719 ± 0.080 <sup>a</sup> | 4.586 ± 0.025 <sup>a</sup>  |
| 肝素组      | 8   | 3.933 ± 0.595 <sup>ab</sup> | 4.388 ± 0.293 <sup>b</sup> | 4.336 ± 0.223 <sup>b</sup> | 4.425 ± 0.156 <sup>b</sup> | 4.355 ± 0.187 <sup>b</sup> | 4.273 ± 0.155 <sup>b</sup>  |
| LPS+ 肝素组 | 8   | 4.377 ± 0.089 <sup>c</sup>  | 4.382 ± 0.053 <sup>b</sup> | 4.528 ± 0.044 <sup>b</sup> | 4.381 ± 0.089 <sup>b</sup> | 4.447 ± 0.054 <sup>b</sup> | 4.520 ± 0.216 <sup>ac</sup> |

注:HUVECs:人脐静脉内皮细胞,LPS:脂多糖;与空白对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 LPS 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与肝素组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$

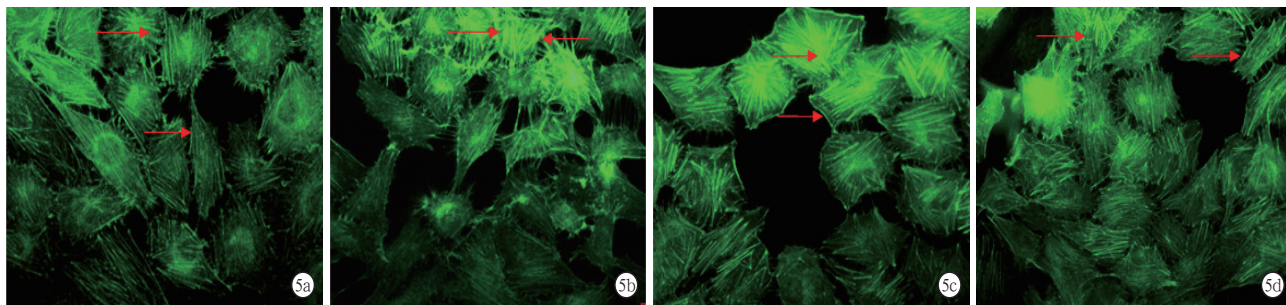


图5 免疫荧光法测定内皮细胞骨架形态 磷酸盐缓冲液空白对照组(a)可见纤维状肌动蛋白(F-actin)主要分布于细胞周边,线条连续完整,箭头所示为均匀排列于细胞周边的 F-actin 呈“花环”样,少量呈细丝状无序地分布于细胞质 脂多糖(LPS)组(b)外周致密带边缘毛糙不规则,并形成应力纤维,箭头所示为应力纤维,F-actin 明显增多,呈“竹排”样结构 肝素组(c)可见细胞骨架呈典型的“花环”状排列,箭头所示为规整的细胞外周致密带边缘 LPS+ 肝素组(d)可见 F-actin 分布较规整,外周致密带较规则,箭头所示为略毛糙的外周致密带,可见少量应力纤维形成 免疫荧光 高倍放大

断裂,并形成非极性排列的应力纤维。应用肝素 10 kU/L 预处理后的内皮细胞 F-actin 分布较均匀,细胞外周致密带边缘较规整,在细胞周边偶有应力纤维的形成。

### 3 讨论

在 LPS 引起的内毒素休克中,内皮细胞起着关键性作用。LPS 可以通过两种途径引起内皮细胞形态的改变:①通过中性粒细胞等炎性细胞释放多种炎症介质,间接对内皮细胞发挥作用;②LPS 还可以直接作用于内皮细胞,激活细胞信号转导通路,引起细胞内靶蛋白磷酸化,导致骨架蛋白的解聚和重组,最终使内皮细胞通透性增加<sup>[3]</sup>。

Transwell 小室法测定单层内皮细胞通透性是反映内皮细胞通透性的敏感指标。本结果显示,用 10 mg/L LPS 刺激后,内皮细胞通透性明显增加;而用 10 kU/L 肝素干预后,其通透性有明显改善,说明肝素对内皮细胞有保护作用。

F-actin 是构成内皮细胞骨架的主要成分,参与维持内皮细胞屏障功能,外界刺激时细胞通过多种信号转导途径介导 F-actin 发生重组,并使血管壁通透性增加<sup>[3]</sup>。本实验显示,10 mg/L LPS 作用后内皮细胞骨架发生重排,形成应力纤维,外周致密带边缘毛糙不规则;而 10 kU/L 肝素抑制了 LPS 诱导的 F-actin 重排,且明显改善了内皮细胞通透性。

肝素作为抗凝剂,主要用于预防及治疗血栓性疾病、急性心肌梗死(AMI)血栓形成及溶栓后防止再梗死<sup>[4]</sup>。研究证实,肝素除具有抗凝、抗血栓作用外,还参与体内的生理、生化过程,包括抗感染、炎症反应、脂质代谢、肿瘤细胞转移、细胞黏附和分化以及潜在的抗肝纤维化等作用<sup>[5]</sup>。

近几年在关于脓毒症抗凝治疗的几项大的临床研究中,有关活化蛋白 C(APC)的研究证明能够显著减低病死率<sup>[6]</sup>;但其他 2 项关于抗凝血酶及组织因子途径抑制物的研究则均无阳性结果,而且通过进一步的亚组研究显示,预防性应用小剂量肝素组较未应用组病死率为低<sup>[7-8]</sup>。肝素在脓毒症治疗中的应用价值,除了通过抗凝达到改善微循环作用外,还可以通过抗炎达到治疗效果<sup>[9]</sup>。研究发现,肝素及硫酸肝素等类似物可与 P-选择素和 L-选择素结合,通过调节或抑制 P-选择素、L-选择素及黏附分子表达,减少白细胞滚动、黏附及迁移,从而减轻炎症反应<sup>[10]</sup>。Wang 等<sup>[11]</sup>的实验还进一步证实了肝素主要是通过其 6-氧-硫酸化的葡胺聚糖位点竞争性抑制 P-选择素和 L-选择素与其配体的结

合达到抗炎的作用。除此之外,肝素还可通过封闭核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B),下调炎症基因的表达及减少促炎因子及黏附分子的产生,通过下调炎症介质,减少了其对内皮细胞及细胞骨架的攻击,稳定内皮细胞骨架,并最终改善细胞通透性,维持血管的屏障作用<sup>[12]</sup>。

有报道,肝素结合蛋白在脓毒症患者早期即出现明显升高,且其能够增加血管渗漏<sup>[13]</sup>。目前有 100 多种肝素结合蛋白已经被发现,这些蛋白参与不同的生理过程,包括凝血与纤溶、细胞生长与繁殖、脂类代谢、免疫调节等,肝素与其相应位点或补体结合起作用。但其主要由中性粒细胞分泌,本实验为体外培养血管内皮细胞,无中性粒细胞参与,排除中性粒细胞作用后,肝素仍能达到保护血管屏障的作用,说明存在其他通路。

有研究表明,肝素通过减少微血栓形成可明显改善脓毒症患者组织灌注<sup>[14]</sup>,且预防性吸入肝素还可以减轻内毒素肺损伤大鼠肺泡局部凝血及炎症反应<sup>[15]</sup>。本课题组前期研究也证明,肝素可以降低脓毒症小鼠的炎症和凝血反应,减少炎症因子的释放<sup>[16-17]</sup>。应用普通肝素治疗后患者弥散性血管内凝血(DIC)、急性肾衰竭(ARF)和多器官功能障碍综合征(MODS)的发生率明显低于常规治疗组,而且机械通气次数、入重症监护病房(ICU)次数、住 ICU 时间、住院时间及 28 d 病死率较常规治疗组明显减少<sup>[18]</sup>。本实验研究进一步发现,普通肝素通过其抗炎作用,减少炎症因子对内皮细胞的刺激,稳定细胞骨架,改善内皮细胞通透性,保护血管内皮屏障功能。但其具体的细胞信号通路未明确阐明,需进一步研究。

### 4 结论

本实验中经过体外途径证明,LPS 能够增加内皮细胞的通透性,在 4 h 达到峰值,并且能够使内皮细胞骨架发生重排、形成应力纤维。肝素可以对 LPS 诱导的内皮细胞通透性增高起到抑制作用,并能够稳定细胞骨架,减少应力纤维的形成。

### 参考文献

- [1] Baldwin AL, Thurston G. Mechanics of endothelial cell architecture and vascular permeability. Crit Rev Biomed Eng, 2001, 29: 247-278.
- [2] Schnittler HJ, Wilke A, Gress T, et al. Role of actin and myosin in the control of paracellular permeability in pig, rat and human vascular endothelium. J Physiol, 1990, 431: 379-401.
- [3] Gao J, Zhao WX, Zhou LJ, et al. Protective effects of propofol on lipopolysaccharide-activated endothelial cell barrier dysfunction.

- Inflamm Res, 2006, 55: 385–392.
- [4] Pernerstorfer T, Hollenstein U, Hansen J, et al. Heparin blunts endotoxin-induced coagulation activation. *Circulation*, 1999, 100: 2485–2490.
- [5] Dunn DL, Mach PA, Cerra FB, et al. The role of heparin in guinea pig gram negative bacterial sepsis. *J Surg Res*, 1983, 34: 479–485.
- [6] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001, 344: 699–709.
- [7] Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient, high-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 286: 1869–1878.
- [8] Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 290: 238–247.
- [9] 马晓春, 李旭. 肝素在脓毒症治疗中的应用前景. *中国危重病急救医学*, 2010, 22: 566–569.
- [10] Lever R, Hoult JR, Page CP. The effects of heparin and related molecules upon the adhesion of human polymorphonuclear leucocytes to vascular endothelium in vitro. *Br J Pharmacol*, 2000, 129: 533–540.
- [11] Wang L, Brown JR, Varki A, et al. Heparin's anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins. *J Clin Invest*, 2002, 110: 127–136.
- [12] Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb Res*, 2008, 122: 743–752.
- [13] Linder A, Soehnlein O, Akesson P. Roles of heparin-binding protein in bacterial infections. *J Innate Immun*, 2010, 2: 431–438.
- [14] 杨春华, 管向东, 陈娟, 等. 肝素钠影响脓毒症患者组织灌注的机制研究. *中国危重病急救医学*, 2008, 20: 550–552.
- [15] 汪宗昱, 杨拔贤, 朱曦, 等. 普通肝素雾化吸入对内毒素性肺损伤大鼠肺泡局部凝血及炎症反应的影响. *中国危重病急救医学*, 2011, 23: 239–242.
- [16] 陈松, 马晓春. 肝素对脓毒症大鼠静脉血白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和血管紧张素 II 表达的影响. *中国危重病急救医学*, 2010, 22: 555–556.
- [17] Ding R, Zhao D, Guo R, et al. Treatment with unfractionated heparin attenuates coagulation and inflammation in endotoxemic mice. *Thromb Res*, 2011, 128: e160–165.
- [18] 赵聪, 章志丹, 张晓娟, 等. 小剂量肝素治疗脓毒症的临床分析. *中华内科杂志*, 2009, 48: 566–569.
- (收稿日期: 2012-03-05) (本文编辑: 李银平)

## • 科研新闻速递 •

### 治疗 A 群链球菌感染的新化合物

人类病原菌耐药是一个主要的公共卫生问题之一, 传统的抗菌药物主要通过杀死细菌或抑制其生长, 但这往往会导致抗菌药物耐药菌的迅速生长。美国研究人员发现了一类有望替代常用抗菌药物治疗链球菌性喉炎的新化合物, 这类化合物不仅可以杀死细菌, 还可以通过改变细菌的生物学行为以减弱其致病力。这类化合物可以抑制 A 群链球菌(GAS)主要毒力因子的基因表达, 增强中性粒细胞对 GAS 的吞噬和杀灭作用, 并降低 GAS 感染引起的小鼠死亡。因此研究人员认为, 这类化合物对 GAS 或其他革兰阳性菌引起的感染可能具有重要的治疗价值。

罗红敏, 编译自《Proc Natl Acad Sci USA》, 2012, 109: 3469–3474; 胡森, 审校

### 一种新型的 B 淋巴细胞

识别和清除细菌感染是先天性免疫系统的一个基本功能。马萨诸塞综合医院生物系统中心的研究人员发现了一种有助于抵御脓毒症的新型 B 淋巴细胞, 他们称之为先天反应活化(IRA)-B 细胞。IRA-B 细胞来源于 B1a-B 细胞, 并能够产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。研究人员选择性剔除 IRA-B 细胞后发现机体对细菌的清除能力下降, 并能引发细胞因子风暴, 从而导致脓毒性休克。因此, 研究人员认为, 这种新型的 IRA-B 细胞在机体对细胞感染的防御中起着重要的作用。

喻文, 编译自《Science》, 2012, 335: 597–601; 胡森, 审校

### 白细胞介素-22 能刺激胸腺再生

胸腺再生对机体应激、感染后免疫功能的恢复至关重要, 但其再生的机制尚不清楚。美国研究人员发现白细胞介素-22(IL-22)能够促进小鼠胸腺再生。剔除 CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> 双阳性胸腺细胞后, 胸腺内 IL-22 水平明显升高。IL-22 缺失小鼠胸腺的再生功能受损, 而应用 IL-22 能增强胸腺的再生能力。因此研究人员认为, IL-22 对胸腺的再生起着重要的作用, 该研究为胸腺再生机制提供了新的理论依据, 并为增强机体免疫功能提供了新的策略。

罗红敏, 编译自《Science》, 2012, 336: 91–95; 胡森, 审校

### 糖皮质激素能诱发小鼠创伤后应激障碍样记忆障碍

创伤后应激障碍(PTSD)主要表现为对创伤的记忆增强、记忆障碍和易受惊吓, 但其发生机制尚不明确。法国研究人员最近发现对受惊吓后的小鼠海马内应用糖皮质激素能使小鼠产生 PTSD 样记忆障碍, 同时海马-杏仁核回路中的神经放电活动异常; 海马内应用糖皮质激素后的小鼠无法正确识别所处环境是否安全, 持续出现恐惧反应。该研究证明了小鼠能产生 PTSD 样记忆障碍及其可能的发病机制。

罗红敏, 编译自《Science》, 2012, 335: 1510–1513; 胡森, 审校