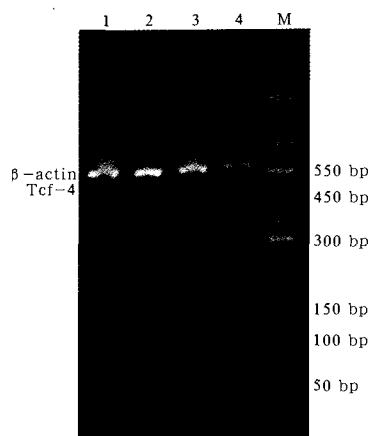


相应引物。



1~4 依次为 CLP 后 48、24 和 12 h 组,对照组;M:Marker

图 2 RT-PCR 法检测各组小肠隐窝中 Tcf-4 mRNA 表达

Figure 2 Expression of Tcf-4 mRNA in the small intestine mucosa crypt detected by RT-PCR in each group

3 讨论

Tcf-4 是通过“guessmer”PCR 在人的基因组 DNA 上发现的一种 Tcf/Lef 家族成员因子^[4],也是 Tcf 活化的必要辅助因子,在 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)途径的下游信号转导中起重要作用。在 Wnt 途径中, Wnt 信号缺如发育条件下, β -catenin 在细胞的泛素蛋白酶体途径中经过一系列破坏性混合物标记的丝氨酸磷酸化而降解,从而维持细胞浆内 β -catenin 处于较低水平,这些破坏性混合物包括致癌基因结肠腺瘤性息肉蛋白(APC)、axin (conductin homolog)、糖原合成激酶(GSK3 β)和酪蛋白激酶(CKI)^[5]。当 Wnt 配体与 Frizzled (Fz) 7-跨膜分子受体以及低密度脂蛋白受体关联蛋白家族 5/6(LRP5/6)结合后,激活了胞质内的磷蛋白 Disherelled (Dsh),从而引发了一个细胞内的级联信号,导致 Axin 降解或与破坏性混合物分离,同时

GSK3 β 也与破坏性混合物分离,阻断了 β -catenin 磷酸化、泛素化, β -catenin 分子在细胞浆内集聚,随后移入核内与 Tcf-4 结合,导致繁多的靶基因(c-myc 等)转录和表达,这在干细胞增殖中起了重要的作用^[2,6]。因此,Tcf-4 可在一定程度上反映肠上皮干细胞增殖状态,检测 Tcf-4 表达变化即可反映肠黏膜上皮损伤修复状况。

本实验结果显示,严重腹腔感染大鼠肠黏膜上皮损伤后 Tcf-4 表达增高,且损伤初期 Tcf-4 水平上升迅速,表明严重腹腔感染时可能迅速启动了 Wnt/ β -catenin 途径,使得 Tcf-4 靶基因 c-myc 等高度表达,导致肠上皮干细胞的增殖分化活性增强,从而促进肠黏膜损伤修复。但随着感染的进一步加重,其 Tcf-4 表达下降,说明肠上皮干细胞受损,其数量减少,增殖能力逐渐下降,提示 Tcf-4 表达与严重腹腔感染时肠黏膜损伤修复密切相关。当然,在短时间内增高的 Tcf-4 是否启动了其他信号途径的活性,并与之共同作用还有待进一步研究。

参考文献:

- 黎君友,孙丹,吕艺,等. 脓毒症大鼠小肠功能变化的研究[J]. 中国危重病急救医学,2004,16(6):352-354.
- Barker N, Morin P J, Clevers H. The Yin-Yang of TCF/beta-catenin signaling[J]. Adv Cancer Res, 2000, 77:1-24.
- Wichterman K A, Baue A E, Chaudry I H. Sepsis and septic shock: a review of laboratory models and a proposal [J]. J Surg Res, 1980, 29(2):189-201.
- Castrop J, van Norren K, Clever H. A gene family of HMG-box transcription factors with homology to TCF-1 [J]. Nucleic Acids Res, 1992, 20(3):611.
- Liu C, Li Y, Semenov M, et al. Control of β -catenin phosphorylation/degradation by a dual-kinase mechanism [J]. Cell, 2002, 108(6):837-847.
- Bienz M, Clevers H. Linking colorectal cancer to Wnt signaling [J]. Cell, 2000, 103(2):311-320.

(收稿日期:2006-10-27 修回日期:2007-01-21)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

盐酸戊乙奎醚对脓毒症小鼠的保护作用及其机制

抗胆碱类药物对脓毒性休克有保护作用。盐酸戊乙奎醚(PHC)为临床常用抗胆碱药物,心血管不良反应较少。本实验研究了 PHC 对脓毒症小鼠的保护作用及其作用机制。研究人员将 40 只小鼠用盲肠结扎穿孔术制成脓毒症模型,随机分为 4 组:空白对照组、手术对照组、0.3 mg/kg PHC 组和 0.45 mg/kg PHC 组,每组 10 只。各组于术前 1 h 腹腔注射 PHC (PHC 治疗组)及生理盐水(空白及手术对照组)。术后 12 h 测量血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)含量以及肺、肝组织中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达。结果显示 0.45 mg/kg PHC 组的 TNF- α 、MDA、iNOS 均显著减少(P 均 <0.05), SOD 活性增加($P<0.01$)。研究者认为,0.45 mg/kg PHC 对脓毒症小鼠有保护作用,其机制可能为抑制炎症因子和 iNOS 的产生以及脂质过氧化反应。

田易军,编译自《Shock》,2007-07-05(电子版);胡森,审校