

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (Volume 11 Number 6)



6/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑
潘伯荣
总编辑
马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®,
Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®
Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/
Excerpta Medica 收录. 2001 年 JCR® 报告 WJG 影响因子
1.445. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/
Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告:
世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (总第 110 期)

述 评	689 肝脏胶原蛋白检测进展与评析 刘成海
病毒性肝炎	693 甲型肝炎减毒活疫苗(LA-1 株)大规模免疫长期效果观察 龚健,李荣成,徐志一,江世平,罗东,杨进业,李艳萍,陈修荣,黄贵彪,凌文武,韦光武,汪莹怡 697 HCV-Fc 融合基因疫苗真核表达载体的构建及表达 冯志华,王全楚,周永兴,郝春秋,聂青和 701 胸腺肽 $\alpha 1$ 对慢性乙型肝炎患者免疫系统的影响 段国荣,聂青和,周永兴,王全楚,田长印,刘拉羊,薛红安 705 蛋白激酶 C 对肾小球前小动脉平滑肌细胞 I 型 IP_3 受体表达影响 王静艳,刘沛,韩峰
肝 癌	708 抗肝癌单链免疫毒素基因修饰的 PBMCs 在动物体内的抑瘤作用 程虹,刘彦仿,张惠中,沈万安,张菊,张静 712 经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗肝癌 31 例 钱国军,陈汉,吴孟超 716 大鼠肝细胞癌形成过程中 MMP-2mRNA 的表达及应用 BB-94 的影响 张志,方石岗,高毅,蒋泽生,孙尔维
基础 研究	719 西安酒精性肝病流行病学 鲁晓岚,陶明,罗金燕,耿燕,赵平,赵红莉 723 蛋白激酶 C 在肝细胞缺氧预处理中的作用 单毓强,高毅,王瑜,潘明新 726 肝硬化不同病期 ET-1,NO 对离体肝脏血流动力学的调节作用 姚冬梅,姚希贤,杨川杰,冯志杰,房红梅,高军萍 730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才 733 环氧合酶-2 反义核酸对人胆管癌细胞增生的影响 吴高松,武小勇,邹声泉,裘法祖 737 ONO-3403 对胆囊收缩素刺激的大鼠胰腺外分泌的影响 陈少夫,刘维新,山本光胜,大槻真 741 内皮抑素-可溶性血管内皮细胞生长抑制因子融合基因重组腺病毒的包装与鉴定 李喆,潘欣,潘卫,曹贵松,闻兆章,方国恩,戚中田,毕建成,华积德 745 激活素 A 对肝星状细胞细胞外基质合成的影响 刘清华,李定国,黄新,尤汉宁,潘勤,徐雷鸣,徐芹芳,陆汉明 749 脾静脉结扎诱导继发性脾功能亢进犬动物模型的评价 刘全达,马宽生,何振平,丁钧,董家鸿 753 IL-6 与整合素家族细胞黏附分子在大鼠急性坏死性胰腺炎合并多器官损伤模型中的表达 孙威,张俊东,赵滢,赵宇,王强
临床 研究	756 老年消化道多原发癌的早期诊断及综合治疗 蔡昌豪,吴本俨,吴道宏,邵勇,王孟薇
焦 点 论 坛	760 进一步深化慢性乙型肝炎诊断治疗的实用性研究 李梦东,聂青和 762 慢性乙型肝炎临床分度、诊断的一些问题 周永兴 766 慢性乙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症 聂青和 768 特殊人群乙型肝炎的临床特点及处理 罗新栋,聂青和 772 病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值 郎振为 775 经皮肝脏活体穿刺活检技巧及研究进展 滕光菊,聂青和 776 乙型肝炎的实验检查及其临床意义 郝春秋,聂青和 780 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 程明亮,吴亚云 783 慢性乙型肝炎的免疫治疗 施光峰 785 慢性乙型肝炎的中医药治疗 申德林,王全楚,焦栓林 787 乙型肝炎病毒携带者的诊断与治疗 江家骥,朱琪 789 慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断与治疗 蔡卫民,张彬彬 791 乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生 苏勤 795 治疗性疫苗-慢性乙型肝炎患者的希望 王全楚,聂青和
文 献 综 述	799 抗乙型肝炎病毒肝靶向药物制剂的研究进展 王九平,白雪帆 803 腺病毒载体的特点及其在 HCV 研究中的应用 郝春秋,冯志华,聂青和 806 HCVC 区 DNA 疫苗的研究现状 孙利,周永兴 810 病毒性肝炎基因治疗的研究和面临的挑战 贾战生,冯志华,周永兴

文献综述	815 抗 HCV 树突状细胞疫苗的制备及功能研究 王全楚,冯志华,周永兴 819 疫苗新概念及新型疫苗的研制 冯志华,王全楚 823 特殊状态下的逆行胰胆管造影检查术 智发朝 824 胃肠道出血的内镜诊治 陈村龙,宋于刚,周殿元 827 介入内镜学在胆胰疾病中的应用 刘思德 829 老年期消化性溃疡与恶性肿瘤溃疡、应激性溃疡的鉴别 吴保平,肖冰 831 老年人消化道急症 黄纯炽
研究快报	834 肠癌细胞 BAI1 基因表达的检测及其抗肿瘤作用 王志华,康熙雄,张智清,申宝忠,李莹 836 三氧化二砷对鸡胚移植胆管癌生长的抑制作用 喻智勇,王曙光,郑秀海,李昆 838 小鼠实验性肝损伤中 NO 的动态检测及意义 陈会松,柳利明,黄华,杨晋辉
临床经验	841 结肠黑变病 25 例 孙军,李岩 842 保留胰腺的脾动脉干及脾切除术在胃癌根治术中的意义 陈志新,胡建昆,张波,陈佳平,周总光 844 萎缩性胃炎临床证型分类研究 朱方石,姒健敏,王良静 846 叶酸对胃癌前细胞凋亡的影响 曹大中,刘顺英,赵建学 848 短肠综合征的远期并发症 4 例 周伟,江志伟,姜军,朱维铭,张佃良,李宁,黎介寿 851 幽门螺杆菌感染与慢性肝病的临床关系 焦建中,聂青和,赵春林,吴永胜,文绍先,吴群 853 内支架术与腔内近距离放射治疗联合应用治疗晚期食管癌 8 例 申宝忠,于友涛 855 组织黏合剂 Histoacryl 治疗胃静脉曲张活动性出血的疗效 曾黎明,陈村龙,智发朝 856 肝病患者血清肿瘤坏死因子 α 水平变化 徐学刚,张美稀,董惠芳,杨协珍,金树根,陈建杰,王灵台 859 尼美舒利引起肝脏损害 14 例 关英,徐峰,胡莲,周甘平 861 脾脏体积、脾静脉血流及血细胞计数在门静脉高压症分期中的意义 王秀艳,游晚功,施宝民,穆庆岭,吴秦璜 863 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群的比较 孙艳,刘波,赵静玫,王海岩,徐和利,李雪松 865 影像学检查对肝门部胆管癌进展范围评价的临床价值 张国梁,韦斌,朱春兰,任旭 867 分离培养在 Hp 感染诊断中的重要地位 史济经,闵海阳,王青,杨慧芳,王洪涛,张振华 870 HBV 感染者 HBV DNA 与抗原抗体标志物的关系 陈雪娟,李刚,刘淑芳,陈文思,李桂侠 871 乙型肝炎肝组织中细胞间黏附分子-1 及 Fas 的表达及意义 张闽峰,郑瑞丹,孟家榕,郭以河,林福地 873 轮状病毒全身感染对肝胆胰的影响 姚英氏,李宁,欧巧群 877 良性肝病患者血清 AFP 升高的临床意义 程天霞 875 胆源性胰腺炎手术治疗 58 例 黄建勇,马清涌,马建新 879 经皮肝穿刺胆道引流治疗外伤后胆瘘 汪邵平,霍枫,张玉新,裴世强
病例报告	840 以肠梗阻为首表现的原发性小肠肿瘤 4 例 赵永玲,魏芳
编委来信	707 711 江学良
投稿细则	附 1-4 世界华人消化杂志投稿细则
封面故事	730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名

(月刊)
创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-06-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元
社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 张建中
排版 李少华
校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail:wcjd@wjgnet.com
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893
印刷 北京科信印刷厂
发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)
订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话:(010)85381892
传真:(010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外 检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目录数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点,除非特别声明.本刊如有印装质量问题,请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
1401004000050

蛋白激酶C对肾小球前小动脉平滑肌细胞I型IP₃受体表达影响

王静艳,刘沛,韩峰

王静艳,刘沛,韩峰,中国医科大学附属第二医院感染科 辽宁省沈阳市110004
王静艳,女,1963-11-20生,辽宁省开原县人,汉族。1986年中国医科大学本科毕业,1992年中国医科大学硕士研究生毕业,副教授。主要从事慢性肝病及并发症的发生机制和治疗研究。
国家自然科学基金资助, No.39870337
项目负责人:刘沛,110004,辽宁省沈阳市和平区三好街36号,中国医科大学附属第二医院感染科。syliupe@yahoo.com
电话:024-83956962 传真:024-23891793
收稿日期:2002-09-13 接受日期:2002-10-03

Effects of protein kinase C on type I inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor expression in smooth muscle cells of rat glomerular afferent arterioles

Jing-Yan Wang, Pei Liu, Feng Han

Jing-Yan Wang, Pei Liu, Feng Han, Department of Infectious Disease, No 2 Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China
Supported by the Natural Scientific Foundation of China, No. 39870337
Correspondence to: Dr. Pei Liu, Department of Infectious Disease, No 2 Affiliated Hospital, China Medical University, 36 Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. syliupe@yahoo.com
Received: 2002-09-13 Accepted: 2002-10-03

Abstract

AIM: To investigate the effects of protein kinase C (PKC) on type I inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor (IP₃ R) expression in rat glomerular afferent arterioles smooth muscle cells (RASM) treated with TNF- α .

METHODS: RASM were isolated and cultured from rats, type I IP₃ R mRNA in RASM treated with TNF- α and PKC activator or TNF- α and PKC inhibitor or PKC activator or PKC inhibitor were detected by Northern blot.

RESULTS: TNF- α enhanced the expression of type I IP₃ R mRNA in RASM; PKC inhibitor significantly inhibited the expression of type I IP₃ R mRNA induced by TNF- α (14 814.0 \pm 2 029.9, 11 334.0 \pm 1 104.9, $P < 0.05$). PKC activator significantly enhanced the expression of type I IP₃ R mRNA in RASM treated without TNF- α (22 554.5 \pm 2 625.2, 28 128.0 \pm 3 698.6, $P < 0.05$). PKA inhibitor could not inhibit the expression of type I IP₃ R mRNA induced by TNF- α .

CONCLUSION: TNF- α plays a role in signal transduction in RASM. TNF- α may act as the promoter of type I IP₃ R mRNA in RASM or activates PKC that results in the expression of type I IP₃ R protein. PKC and IP₃ promote releasing of intracellular Ca²⁺ in RASM, inducing RASM constrict. The renal blood flow diminution is involved in the development of renal dysfunction.

Wang JY, Liu P, Han F. Effects of protein kinase C on type I inositol 1, 4, 5-triphosphate receptor expression in smooth muscle cells of rat glomerular afferent arterioles. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(6):705-707

摘要

目的:探讨蛋白激酶C(PKC)对肿瘤坏死因子- α (TNF- α)引起的肾小球前小动脉平滑肌细胞(RASM)内I型三磷酸肌醇(IP₃)受体mRNA过度表达的影响。

方法:通过对 RASM 的分离、培养,应用核酸杂交技术分别检测在 TNF- α 和 PKC 抑制剂、TNF- α 和 PKA 抑制剂及 PKC 激动剂作用下, RASM 内 I 型 IP₃ 受体 mRNA 的表达情况。

结果:TNF- α 促进 RASM 内 I 型 IP₃ 受体 mRNA 表达增加; PKC 抑制剂明显抑制 TNF- α 诱导的 I 型 IP₃ 受体 mRNA 过度表达的作用(14 814.0 \pm 2 029.9, 11 334.0 \pm 1 104.9, $P < 0.05$); PKC 激动剂能增强 RASM 内 I 型 IP₃ 受体 mRNA 表达(22 554.5 \pm 2 625.2, 28 128.0 \pm 3 698.6, $P < 0.05$); PKA 抑制剂-H₈₉不影响 TNF- α 诱导 I 型 IP₃ 受体 mRNA 的表达。

结论: TNF- α 影响细胞内储备Ca²⁺释放信息传递系统可能通过激活PKC作用于I型IP₃受体基因,使I型IP₃受体mRNA合成增加,导致I型IP₃受体蛋白过度表达,参与促进RASM内储备Ca²⁺大量释放至胞质,引起肾小球前小动脉平滑肌收缩,使肾血流量减少,肾小球滤过率下降,导致肾功能异常。

王静艳,刘沛,韩峰.蛋白激酶C对肾小球前小动脉平滑肌细胞I型IP₃受体表达影响.世界华人消化杂志 2003;11(6):705-707

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/705.asp>

0 引言

肿瘤坏死因子- α (TNF- α)在许多疾病发生中起重要作用^[1-3],是引起重型肝炎发生的重要因子^[4]。当重型肝炎患者出现肝肾综合征(HRS)后,预后极差。最近研究^[5]报告, TNF- α 可以诱导肾小球前小动脉平滑肌细胞(RASM)内I型三磷酸肌醇(IP₃)受体过度表达,这可能是 HRS 发生的病理生理学基础。我们观察 RASM 在 TNF- α 、蛋白激酶 C(PKC)抑制剂和激动剂的作用下,细胞内 I 型 IP₃ 受体 mRNA 表达水平,探讨 TNF- α 引起 I 型 IP₃ 受体 mRNA 过度表达机制。

1 材料和方法

1.1 材料 Wistar, ♂ 大鼠, 8 周龄, 体质量 150 g, 由中国医科大学动物中心提供。TNF- α 、细胞培养液

RPMI1 640、胎牛血清及谷氨酰胺等购于 Sigma 公司。 α -肌动蛋白和肌浆蛋白重链 SM-1 和 SM-2 单克隆抗体购于 Dako 公司。蛋白激酶 C 抑制剂(bisindolylmaleimide, GFX)、蛋白激酶 C 激动剂(phorbol myristate acetate, PMA)和蛋白激酶 K 抑制剂(dihydrochloride, H_{89})购于 Calbiochem 公司。

1.2 方法 肾小球前小动脉平滑肌细胞(RASMC)的分离、培养和鉴定参照 Zhu et al (Am J Physiol 1996;271:f1237)的方法,应用第3-4代 RASMC 进行实验。每次实验用从一只大鼠分离的 RASMC 进行,共重复3次实验。培养细胞长至一单层细胞时进行实验。每次实验分别设 TNF- α (100 μ g/L)同时添加 GFX(10 nmol/L)和 H_{89} (2 μ mol/L) 2组,以添加 TNF- α 为对照组。另外,设添加 PMA (100 μ g/L)组和未添加组。均在培养8h收集 RASMC,用硫氰酸胍裂解经 TNF- α 和 PKC 抑制剂、激动剂和 PAK 抑制剂处理的 RASMC,用酚-氯仿抽提细胞内总 RNA, -80 $^{\circ}$ C 保存待用。根据 Nakagawa et al (Proc Natl Sci USA 1991; 88:6244)报告的 I 型 IP_3 受体 cDNA 全序列设计。引物选自 I 型 IP_3 受体基因 SII(splice domain of the type I IP_3 R)区段的上下游序列(5'-CGTGGATGTTCTACACAGACCAG-3')和(5'-TTGGAAGTCTTGAAGAGACTA-3'),由中国科学院上海生物研究所合成。按照 Sharma et al (J Biol Chem 1997; 272:14617)报告的方法制备 I 型 IP_3 受体 cDNA 探针。将 -80 $^{\circ}$ C 保存的 RNA 室温溶解后取 20 μ g 加入琼脂糖凝胶后电泳,转膜,用 32 P 标记的 I 型 IP_3 受体 cDNA 探针进行杂交、洗膜,自显影,获得 I 型 IP_3 受体 mRNA 特异性电泳带。然后洗膜去掉核素,用 RNA 的 18S cDNA 作为探针进行 2 次杂交,获得 18S 特异电泳带作为内参。应用 Scion Image 图像分析软件对扫描获得的核酸杂交图像进行量化,然后用质控内参排除操作误差,进行样本标准化处理。计算方法如下:标准化的样本数值=样本量化数值-同一样本内参的量化数值。

统计学处理 将各次应用 Scion Image 图像分析软件扫描所得各组标准化的样本数值用 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间数据用方差分析进行比较,当 $P < 0.05$ 时为有显著性。

2 结果

当 RASMC 暴露 TNF- α (100 μ g/L) 8 h, RASMC 内 I 型 IP_3 受体蛋白为 TNF- α 非添加组的 1.68 倍, I 型 IP_3 受体 mRNA 为 0 暴露时间组的 1.38 倍^[5]。为探讨 TNF- α 诱导 RASMC 内 I 型 IP_3 受体过度表达的机制,我们应用 PKC 抑制剂(GFX)、PKC 激动剂(PMA)和蛋白激酶 K 抑制剂(H_{89})观察在 TNF- α 作用下, GFX、PMA 和 H_{89} 对 RASMC 内 I 型 IP_3 受体 mRNA 表达的影响。

2.1 PKC 抑制剂的影响 当将 GFX(10 nmol/L)和 TNF- α 同时加入 RASMC 进行培养,8 h 后检测 I 型 IP_3 受体 mRNA,经 Scion Image 图像分析软件对图片扫描, GFX 添加组 IP_3 受体 mRNA 水平为 $11\ 334.0 \pm 1\ 104.9$,明显低于非添加组 $14\ 814.0 \pm 2\ 029.9$,为对照组的 76.5 % (对

照组为 100 %),两组之间比较有显著差异($P < 0.05$),说明 GFX 具有抑制 TNF- α 诱导 RASMC 内 I 型 IP_3 受体 mRNA 过度表达的作用。

2.2 PKC 激动剂的影响 当将 PMA(100 μ g/L)加入 RASMC 进行培养,8 h 后检测 I 型 IP_3 受体 mRNA 水平, PMA 添加组 I 型 IP_3 受体 mRNA 表达增加($28\ 128.0 \pm 3\ 698.6$),与对照组($22\ 554.5 \pm 2\ 625.2$)(100 %)相比较为 124.7 %;两组之间比较有显著差异($P < 0.05$),说明 PMA 能增强 RASMC 内 I 型 IP_3 受体 mRNA 表达水平。

当将 H_{89} (2 μ mol/L)和 TNF- α 同时加入 RASMC 进行培养,8 h 后检测 I 型 IP_3 受体 mRNA,未发现 H_{89} 对 TNF- α 增强 RASMC 内 I 型 IP_3 受体 mRNA 表达的影响。

3 讨论

肝硬化、肝癌和重型肝炎常并发 HRS^[6]。肾血流减少,肾小球滤过率降低,是引起急性肾功能衰竭的主要原因,而肾小球前小动脉的收缩和舒张功能的状态直接影响着肾血流和肾小球滤过率。肾小球前小动脉的收缩和舒张受着细胞内 Ca^{2+} 的调节。当细胞膜上的受体接受某些特异性物质刺激后,细胞内出现 IP_3 水平增高,而增高的 IP_3 与 IP_3 受体结合后导致细胞内储备 Ca^{2+} 释放,使效应细胞发生生物反应^[7]。众所周知,一些血管活性物质,如内皮素^[8]、血管紧张素 II、血管加压素^[9]和白三烯^[10]等均能提高细胞内 Ca^{2+} 释放,引起细胞收缩,其主要机制是刺激细胞内 IP_3 水平增高。许多临床研究证明^[11,12]: HRS 患者血清中许多血管活性物质明显增高,并认为是导致 HRS 时肾血流量减少和肾小球滤过率下降的主要原因^[13]。但是,临床上应用血管活性物质拮抗剂治疗 HRS 未得到良好效果,提示导致 HRS 时肾血流量减少和肾小球滤过率下降发生可能还通过其他途径。最近研究发现,细胞因子可以诱导许多细胞内的第二信使及其受体过度表达。TGF- β 可以抑制肾系膜细胞内 I 型 IP_3 受体表达,并抑制血管紧张素 II 刺激细胞内储备 Ca^{2+} 释放;重型肝炎患者血清中 TNF- α 明显升高^[4],是肝坏死发生的重要因子。TNF- α 可以通过活化 Fas 引起心肌细胞内 IP_3 水平增高,诱导其细胞凋亡^[14]。 IP_3 受体家族在鼠的肾脏上广泛存在, I 型和 III 型 IP_3 受体主要存在于血管壁细胞内,尤其是血管平滑肌细胞^[15]。TNF- α 可以诱导 RASMC 内 I 型 IP_3 受体蛋白表达增加。过度表达的 I 型 IP_3 受体为 RASMC 内储备 Ca^{2+} 大量释放提供了可能性^[5]。但是,细胞内储备 Ca^{2+} 大量释放又受其他细胞内第二信使(如 DAG-PKC)的影响。PKC 抑制剂可以使血管肌原性张力降低,而 PKC 激动剂则使血管张力增高^[16]。这可能是由于 PKC 引起 IP_3 受体磷酸化,动员细胞内储备 Ca^{2+} 大量释放所致^[17]。活化的 PKC 可以介导 TNF- α 对肠上皮细胞的损伤作用^[18]。我们的研究发现, PKC 抑制剂 - GFX 可以明显抑制 TNF- α 诱导的 RASMC 内 I 型 IP_3 受体的过度表达;而 PKA 抑制剂 - H_{89} 无此作用; PKC 激动剂 - PMA 能增强 RASMC

内 I 型 IP₃ 受体 mRNA 表达水平. 在许多生理反应过程中, 需要 IP₃ - Ca²⁺ 和 DAG - PKC 两条信号途径同时参与并协调作用, 尤其是一些细胞对激动剂产生持久反应时, PKC 与 IP₃ 的协同作用更为突出. 我们的结果提示: TNF- α 诱导的 RSMC 内 I 型 IP₃ 受体的过度表达可能是通过所活化的 PKC 作用于 I 型 IP₃ 受体的基因促使 I 型 IP₃ 受体 mRNA 过度表达. 肾血流量受肾小球前小动脉收缩和舒张的控制, 而血管平滑肌细胞内 Ca²⁺ 水平高低与肾小球前小动脉的舒张收缩功能直接相关. 所以, RSMC 内 I 型 IP₃ 受体表达增加和 PKC 的正反馈作用可能是血管活性物质引起细胞内储备 Ca²⁺ 释放入胞质, 促进肾小球前小动脉发生异常收缩的病理生理基础.

由此可见, TNF- α 在重型肝炎并发肾功能衰竭中起到一定作用, 其作用机制是参与了细胞内的信息传递系统的变化. TNF- α 可能是通过直接增强 I 型 IP₃ 受体的 mRNA 表达或通过所活化的 PKC 作用于 I 型 IP₃ 受体的基因促使 I 型 IP₃ 受体过度表达, 由此导致 I 型 IP₃ 受体蛋白表达增加. 为重型肝炎、肝硬化患者血中高浓度的内皮素和血管紧张素 II 刺激 RSMC 内 IP₃ 水平增高, 引起大量储存 Ca²⁺ 迅速释放入胞质, 致肾小球前小动脉发生异常收缩, 肾血流量减少, 肾小球滤过率降低, 肾功能衰竭发生提供了病理生理学基础.

4 参考文献

- 1 Wang JY, Wang XL, Liu P. Detection of serum TNF- α , IFN- γ , IL-6 and IL-8 in patients with hepatitis B. *World J Gastroenterol* 1999;5:38-40
- 2 臧国庆, 俞红, 周霞秋, 廖丹, 谢青, 王斌. TNF- α 体外介导小鼠肝细胞凋亡和坏死. *世界华人消化杂志* 2000;8:303-306
- 3 董满库, 崔彦, 陈昌玮, 周立艳, 刘子沛, 李晓鸥, 吉敏. 大鼠肝脏缺血再灌注损伤中 TNF- α 的变化. *世界华人消化杂志* 2001;9:354-355
- 4 Muto Y, Nouri-Aria KT, Meager A, Alexander GJ, Eddleston AL, Williams R. Enhanced tumor necrosis factor and interleukin-1 in fulminant hepatic failure. *Lancet* 1988;2:72-74
- 5 王静艳, 孙锦春, 吕飒, 刘沛. 肿瘤坏死因子- α 增强大鼠肾小球前小动脉平滑肌细胞内 I 型三磷酸肌醇受体的表达. *中华内科杂志* 2002;41:86-89
- 6 Bataller R, Gines P, Guevara M, Arroyo V. Hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis* 1997;17:233-247
- 7 Michikawa T, Hamanaka H, Otsu H, Yamamoto A, Miyawaki A, Furuichi T, Tashiro Y, Mikoshiba K. Transmembrane topology and sites of N-glycosylation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. *J Biol Chem* 1994;269:9184-9189
- 8 Badr KF, Murray JJ, Breyer MD, Takahashi K, Inagami T, Harris RC. Mesangial cell, glomerular and renal vascular response to endothelin in the rat kidney. Elucidation of signal transduction pathways. *J Clin Invest* 1989;83:336-342
- 9 Arroyo V, Gines P, Jimenez W. Ascites, renal failure and electrolyte disorders in cirrhosis. Pathogenesis, diagnosis and treatment, in oxford textbook of clinical hepatology, edited by mcintyre N, Benhamou JP, Bircher J. Oxford Med Publications, 1991:pp429-470
- 10 Moore K, Taylos GW, Maltby NH, Siegers D, Fuller RW, Dollery CT, Williams R. Increased production of cysteinyl leukotrienes in hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 1990;11:263-271
- 11 Moller S, Emmeluth C, Henriksen JH. Elevated circulating plasma endothelin-1 concentrations in cirrhosis. *J Hepatol* 1993;19:285-290
- 12 Lloch J, Gines P, Arroyo V, Salmeron MJ, Gines A, Jimenez W, Gaya J, Rivera F, Rodes J. Effect of dipyridamole on kidney function in cirrhosis. *Hepatology* 1993;17:59-64
- 13 Anand R, Harry D, Holt S, Milner P, Dashwood M, Goodier D, Jarmulowicz M, Moore K. Endothelin is an important determinant of renal function in a rat model of acute liver and renal failure. *Gut* 2002;50:111-117
- 14 Woodcock EA, Matkovich SJ, Binah O. Ins(1,4,5)P₃ and cardiac dysfunction. *Cardiovasc Res* 1998;40:251-256
- 15 Fujimoto T, Nakade S, Miyawaki A, Mikoshiba K, Ogawa K. Localization of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-like protein in plasmalemmal caveolae. *J Cell Biol* 1992;119: 1507-1513
- 16 Osol G, Laher I, Cipolla M. Protein kinase C modulates basal myogenic tone in resistance arteries from the cerebral circulation. *Circ Res* 1991;68:359-367
- 17 Witche DR, Kovacs RJ, Schulman H, Cefali DC, Jones LR. Unique phosphorylation site on the cardiac ryanodine receptor regulates calcium channel activity. *J Biol Chem* 1991;266: 11144-11152
- 18 Chang Q, Tepperman BL. The role of protein kinase C isozymes in TNF-alpha-induced cytotoxicity to a rat intestinal epithelial cell line. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280: G572-583

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 编委来信 •

编辑:您好!

我写的关于溃疡性结肠炎分型治疗的 3 篇文章被国内影响因子排名第一的《世界华人消化杂志》录用, 非常荣幸和感谢. 现将和这 3 篇文章相关的述评《重视溃疡性结肠炎的诊断和个体化规范化治疗》寄去, 请按有关规定审阅.

我的关于溃疡性结肠炎动物模型、发病机制、诊断和治疗的一系列研究论文主要发表在《世界华人消化杂志》和《World Journal of Gastroenterology》上, 现在已经获得全军科技进步奖 2 项, 中英国际合作课题、山东省卫生厅课题和济南军区课题各一项, 《溃疡性结肠炎的现代诊疗和进展》一书也将于年内出版, 我也被邀请到国内许多城市作相关报告. 所有这些成绩取得, 都和杂志的一贯支持分不开, 再次表示衷心感谢. 而我也将一如既往关心、支持、宣传和爱护杂志, 共同发展和提高.

江学良 2003-05-19



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

