

- um iodide symporter in animal models of inflammation [J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(10):1637-1643.
- [8] Groot-Wassink T, Aboagye EO, Wang Y, et al. Quantitative imaging of Na/I symporter transgene expression using positron emission tomography in the living animal [J]. *Mol Ther*, 2004, 9(3):436-442.
- [9] Vadysirisack DD, Shen DH, Jhiang SM. Correlation of Na⁺/I symporter expression and activity; implications of Na⁺/I symporter as an imaging reporter gene [J]. *J Nucl Med*, 2006, 47(1):182-190.
- [10] Penheiter AR, Griesmann GE, Federspiel MJ, et al. Pin-hole micro-SPECT/CT for noninvasive monitoring and quantitation of oncolytic virus dispersion and percent infection in solid tumors [J]. *Gene Ther*, 2012, 19(3):279-287.
- [11] Barton KN, Stricker H, Elshaikh MA, et al. Feasibility of adenovirus-mediated hNIS gene transfer and ¹³¹I radioiodine therapy as a definitive treatment for localized prostate cancer [J]. *Mol Ther*, 2011, 19(7):1353-1359.
- [12] Knoop K, Kolokythas M, Klutz K, et al. Image-guided, tumor stroma-targeted ¹³¹I therapy of hepatocellular cancer after systemic mesenchymal stem cell-mediated NIS gene delivery [J]. *Mol Ther*, 2011, 19(9):1704-1713.
- [13] Verburg FA, Brans B, Mottaghy FM. Molecular nuclear therapies for thyroid carcinoma [J]. *Methods*, 2011, 55(3):230-237.
- [14] 黄蕤, 马晓娟, 李素平, 等. 重组 hNIS 病毒感染前列腺癌激素非依赖性细胞介导放射性碘治疗 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2010, 27(5):1080-1084.
- [15] Spitzweg C, Zhang SB, Bergert ER, et al. Prostate-specific antigen (PSA) promoter-driven androgen-inducible expression of sodium iodide symporter in prostate cancer cell lines [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(9):2136-2141.
- [16] Trujillo MA, Oneal MJ, McDonough S, et al. A probasin promoter, conditionally replicating adenovirus that expresses the sodium iodide symporter (NIS) for radiovirotherapy of prostate cancer [J]. *Gene Ther*, 2010, 17(11):1325-1332.
- [17] Trujillo MA, Oneal MJ, Davydova J, et al. Construction of an MUC-1 promoter driven, conditionally replicating adenovirus that expresses the sodium iodide symporter for gene therapy of breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(4):456-458.
- [18] Klutz K, Willhauck MJ, Wunderlich N, et al. Sodium iodide symporter (NIS)-mediated radionuclide (¹³¹I, ¹⁸⁸Re) therapy of liver cancer after transcriptionally targeted intratumoral in vivo NIS gene delivery [J]. *Hum Gene Ther*, 2011, 22(11):1403-1412.
- [19] Huang R, Zhao Z, Ma X, et al. Targeting of tumor radioiodine therapy by expression of the sodium iodide symporter under control of the survivin promoter [J]. *Cancer Gene Ther*, 2011, 18(2):144-152.
- [20] Li W, Tan J, Wang P, et al. Cotransfected sodium iodide symporter and human tyroperoxidase genes following human telomerase reverse transcriptase promoter for targeted radioiodine therapy of malignant glioma cells [J]. *Cancer Biother Radio*, 2011, 26(4):443-451.
- [21] Shi YZ, Zhang J, Liu ZL, et al. Adenovirus-mediated and tumor-specific transgene expression of the sodium-iodide symporter from the human telomerase reverse transcriptase promoter enhances killing of lung cancer cell line in vitro [J]. *Chinese Med J Peking*, 2010, 123(15):2070-2076.
- [22] Kim SH, Chung HK, Kang JH, et al. Tumor-targeted radionuclide imaging and therapy based on human sodium iodide symporter gene driven by a modified telomerase reverse transcriptase promoter [J]. *Hum Gene Ther*, 2008, 19(9):951-957.
- [23] Ahn BC. Sodium iodide symporter for nuclear molecular imaging and gene therapy: from bedside to bench and back [J]. *Theranostics*, 2012, 2(4):392-402.
- [24] Bellaoui W, Ghfir I, Guerrouj H, et al. Anti-cancer gene radioiodine therapy using the NIS: a very promising approach [J]. *Med Nucl*, 2011, 35(10):537-544.

(收稿日期:2012-12-28 修回日期:2013-01-22)

• 综 述 •

Bmi-1 基因在头颈部肿瘤中的研究进展*

刘小艳¹综述,许新华^{1,2△}审校

(1. 三峡大学第一临床医学院肿瘤科,湖北宜昌 443003; 2. 三峡大学肿瘤研究所,湖北宜昌 443003)

关键词: Bmi-1 基因; 结构功能; 头颈部肿瘤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.16.038

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)16-1887-04

莫洛尼鼠白血病病毒整合位点-1 (B cell-specific moloney murine leukemia virus integration site 1, Bmi-1) 基因, 属于多梳

基因家族 (polycomb group genes, PcG), 为较早发现的哺乳类动物 PcG 成员。大量国内外研究表明, Bmi-1 基因表达异常与

* 基金项目: 湖北省卫生厅科研基金资助项目 (JX4B52); 2011 年宜昌市科技研究与开发基金资助项目 (A11301-04); 2011 年度湖北省自然科学基金资助项目 (2011CDB330)。 作者简介: 刘小艳 (1987~), 硕士研究生在读, 主要从事肿瘤综合治疗研究。 △ 通讯作者, Tel: (0717) 6487360; E-mail: xuxinhua@medmail.com.cn。

人类多种肿瘤的发生、发展、侵袭、预后等多项病理指标有很高的相关性。本文复习了相关文献,现就 Bmi-1 基因在头颈部肿瘤中的研究进展综述如下。

1 Bmi-1 基因的结构特征

PcG 家族是果蝇发育时维持同源异形基因稳定表现的重要因子,在胚胎发育、肿瘤发生和干细胞的维持中有着重要的作用。由荷兰癌症中心于 1991 年在鼠淋巴瘤中发现的 Bmi-1 基因是多梳基因家族中重要成员之一,参与干细胞的增殖、分化与衰老,在多种肿瘤形成过程中起重要作用^[1]。

人类 Bmi-1 基因定位在 10 号染色体短臂 1 区 3 带 (10p13),该区域被认为与各种白血病染色体易位有关,DNA 大小为 4.9 kb,mRNA 为 3 199 bp,含 10 个外显子,编码含 326 个氨基酸的蛋白质,相对分子质量为 36.9×10^3 ,主要分布在细胞和边缘异染色质聚集区域。Bmi-1 蛋白的氨基酸序列包括 2 个基序,一是位于氨基末端的环指结构域(ring finger domain,RF),又称 RING 锌指结构,其具有转录调节作用,参与肿瘤的恶性转化;二是位于中心的保守 DNA 结合模序螺旋-转角-螺旋-转角(DNA binding helix-turn-helix-turn motif, H-T-H-T)结构域,其介导 Bmi-1 与 DNA 的结合,为 Bmi-1 发挥转录抑制效应所必需的。Itahana 等^[2]研究指出,以上 2 个结构在细胞生存周期的延长和抑制 p16 上是不可或缺的,一旦敲除这 2 个结构,Bmi-1 基因便会失去活性,导致细胞早衰的发生。

2 Bmi-1 基因的基因调控

Bmi-1 调控的下游基因包括 INK4a/ARF,端粒酶逆转录酶(hTERT)和 HOX 家族。其中 INK4a/ARF 基因是人类肿瘤常见的基因失活位点,在染色体水平受 Bmi-1 负性调控,分别通过 cyclinD-CDK4-Rb-E2F 和 MDM2-P53 通路编码抑癌基因 P16^{Ink4a}和 p19^{Arf}转录产物的表达。Jacqueline 等通过小鼠体外实验证实,该位点是 Bmi-1 是体内下游靶基因细胞周期调节的关键位点,直接受 Bmi-1 的负调控而影响细胞增殖和衰老。P16^{Ink4a}是一个周期依赖蛋白激酶抑制因子,可以抑制周期蛋白 cyclinD-CDK4/6 复合物。当 Bmi-1 高表达时,P16^{Ink4a}表达下调,促进 cyclinD-CDK4/6 复合物的形成,对其抑制作用减弱,从而使 pRb 超磷酸化,超磷酸化的 pRb 与 E2F 转录蛋白的结合作用减弱,使后者从 E2F-pRb 复合物中解离出来,启动 DNA 复制相关基因的转录,推动细胞周期进入 S 期,从而促进细胞的生长和增殖;Bmi-1 高表达还抑制 p19^{Arf},使后者对 MDM2 的抑制作用减弱,这样 MDM2 介导的泛素依赖的 P53 降解增多,进而阻止 P53 的介导的细胞周期停滞和细胞凋亡。反之,当 Bmi-1 表达下调时,可引起细胞衰老及凋亡。最新研究表明^[3],在人结肠直肠癌(human colorectal cancer,CRC)细胞中,泛素特异性蛋白酶 22(USP22)可作为癌基因,通过 Bmi-1 介导的 Ink4a/Arf Bmi-1 信号通路途径,积极有效地参与细胞周期的调控。

在有关人 hTERT 基因调控的研究中,Tátrai 等^[4]发现 Bmi-1 基因与人细胞端粒酶活性有关,Bmi-1 过度表达可以上调 hTERT 的转录,端粒活性升高,组织细胞衰老,导致永生化的细胞。将 Bmi-1 和 hTERT 的结合,成功地使人类脂肪组织来源的基质细胞 ASCs 永生化的。

3 Bmi-1 基因与肿瘤的发生发展

Bmi-1 基因是 PcG 家族中的一种转录抑制因子,通过多种途径参与细胞调控,包括细胞的自我更新和增殖、衰老和永生化的、起始转录机制和染色质凝集蛋白相互作用等;其适量表达式个体发育所必需的,但高表达则与肿瘤的发生、发展及预后

密切相关。目前,在多种人类癌症中都能检测到 Bmi-1 基因的高表达^[5-7]。

Meng 等^[8]研究表明,Bmi-1 在肺癌组织相比邻近的非癌组织表达增加,并与肺癌的临床特征,包括临床分期和远处转移有关。利用 shRNA 技术沉默 Bmi-1 后,肺腺癌细胞迁移和转移明显受到抑制。在乳腺癌中高表达的 Bmi-1,与乳腺癌的强侵袭性有关,并可作为预测预后的一独立因子^[9]。Chen 等^[10]在对人类宫颈癌 HeLa 细胞的研究中发现,采用 RNAi 介导基因沉默技术,沉默 Bmi-1 可诱导细胞周期阻滞和上调 P16^{Ink4a}、HOXA9 和 HOXC13 在 HeLa 细胞中的表达,从而使 Bmi-1 可能成为癌症靶向治疗的新靶点。Luo 等^[11]发现高 Bmi-1 的表达与肿瘤分化差、淋巴结转移显著相关,且高 Bmi-1 表达的患者表现为总生存期比低表达者短。RNA 干扰介导的 Bmi-1 的抑制作用,可以促进细胞凋亡和诱导宫颈癌细胞的细胞周期阻滞。另外,还有较多研究指出在多种干细胞,如造血干细胞和神经干细胞^[12]的不断自我更新中,Bmi-1 被认定为所必需的。Lukacs 等^[13]在前列腺细胞对 Bmi-1 缺失和获得的作用实验中分析发现,Bmi-1 的表达对 P63⁺干细胞自我更新和维持是必需的。Bmi-1 是一种在成人前列腺细胞自我更新中的关键调节因子,从而在前列腺癌的启动和发展起着重要的作用。

4 Bmi-1 基因在头颈部肿瘤中的研究

4.1 头颈部鳞癌 在头部和颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinomas, HNSCCs)中,ALDH1 被视为头颈部肿瘤干细胞公认的标记。ALDH1⁺细胞具有肿瘤的启动特性,能够自我更新。在 HNSCC 干细胞的检测和治疗方案选择上,ALDH1、CD44 和 Bmi-1 可作为其特异性表面标志^[14]。Chen 等^[15]发现用慢病毒载体表达的 shRNA 沉默 Bmi-1 在头颈部 ALDH1⁺细胞中的表达,被沉默 Bmi-1 HNSCC-ALDH1⁺细胞其放化疗的敏感性显著增强,从而提高了化疗介导的细胞凋亡发生的程度。Yu 等^[16]发现在 HNSCC-ALDH1⁻的细胞中,过表达的 Bmi-1 不仅能使头颈部鳞癌的肿瘤体积增大和肺转移灶数量增加,还能促使 ALDH1⁻的细胞转变为 ALDH1⁺细胞,沉默 Bmi-1 后能显著地降低肺的远处转移。

4.2 鼻咽肿瘤 Renkonen 等^[17]在青少年鼻咽血管纤维瘤发病机制的研究中,发现 Bmi-1 在间质细胞中的高频率表达,据此推测其可能参与其中。Song 等^[18]研究指出,多梳基因家族蛋白 Bmi-1 抑制肿瘤抑制基因 PTEN,诱导鼻咽部上皮间质细胞转化,进而致使鼻咽癌的发生。Wu 等^[19]指出在鼻咽癌细胞系中,Bmi-1 过度表达与肿瘤进展的高侵袭性阶段和预后不良相关。Bmi-1 敲除的细胞使青蒿素对 G₁ 期作用的敏感性增加,但 Bmi-1 的过度表达,可部分逆转青蒿素诱导的 G₁ 细胞周期阻滞作用。青蒿素和 Bmi-1 下调的联合作用可提高对鼻咽癌细胞生长抑制,这可以作为一种其潜在的鼻咽癌治疗方式。最近,Wang 等^[20]利用 Bmi-1 诱导永生化的鼻咽部上皮细胞 NPECs,研究发现富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白 SPARC 与鼻咽癌转移和预后不良的关系密切。

4.3 喉癌 有研究指出^[21],在喉癌中 CD44⁺、CD133⁺亚型的细胞具有干细胞特性,而 Bmi-1 在其中明显高表达。姚小宝等^[22]采用 RT-PCR 方法,对 52 例喉癌及其癌旁组织标本检测 Bmi-1 基因 mRNA 的表达,Western blotting 法分析 Bmi-1 蛋白表达水平,结果 39 例喉癌中,Bmi-1 基因 mRNA 的阳性表达率为 75%(39/52),而喉癌旁组织 Bmi-1 基因 mRNA 的阳性表达率为 11.5%(6/52),提示喉癌组织中存在 Bmi-1 基因高表达现象。Bmi-1 基因在伴有淋巴结转移者的喉癌中表达明显升

高于不伴有淋巴结升高者,随着肿瘤浸润深度的增加,Bmi-1 基因 mRNA 阳性表达率逐渐增高。

4.4 口腔癌 2007 年 Kim 等^[23]在研究发现外源性的 Bmi-1 基因能显著延长健康人类口腔角质化细胞的生命周期。其后又发现 Bmi-1 通过阻断 TGF- β 的信号通路抑制口腔角质细胞的衰老,从而延长健康人类口腔角质化细胞的寿命。Vormittag 等^[24]对 12 例正常口腔黏膜和 63 例头颈部鳞癌肿瘤标本,采用免疫组织化学法检测 Bmi-1 和 podoplanin 的表达情况,结果发现在健康的黏膜 Bmi-1 和 podoplanin 的表达仅限于基底细胞层;在肿瘤样本,这 2 种蛋白的表达分别为 79% 和 86%。Bmi-1 与 podoplanin 共同表达和总生存率降低、总生存时间缩短有关。Huber 等^[25]在对 252 例口腔鳞状细胞癌患者的样本研究中发现,细胞质中 Bmi-1 的表达水平与口咽癌患者的无复发生存率呈负相关,据此表明 Bmi-1 可适用作为预测指标与其他因素结合,检测其在口腔鳞癌中的表达水平,有助于患者选择更为积极的治疗方式。最新研究表明,Bmi-1 与 ABCG2 相结合,可作为预测口腔黏膜白斑恶性转化为口腔癌的有用指标。

参考文献:

- [1] Park IK, Qian D, Kiel M, et al. Bmi-1 is required for maintenance of adult self-renewing haematopoietic stem cells [J]. *Nature*, 2003, 23(3): 302-305.
- [2] Itahana K, Zou Y, Itahana Y, et al. Control of the replicative life span of human fibroblasts by p16 and the polycomb protein Bmi-1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(2): 389-401.
- [3] Liu YL, Jiang SX, Yang YM, et al. USP22 acts as an oncogene by the activation of Bmi-1-mediated INK4a/ARF pathway and Akt pathway [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2012, 62(1): 229-235.
- [4] Tátrai P, Szepesi A, Matula Z, et al. Combined introduction of Bmi-1 and hTERT immortalizes human adipose tissue-derived stromal cells with low risk of transformation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 422(1): 28-35.
- [5] Wu Z, Min L, Chen D, et al. Overexpression of BMI-1 promotes cell growth and resistance to cisplatin treatment in osteosarcoma [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): 146-148.
- [6] Sasaki H, Setoguchi T, Matsunoshita Y, et al. The knockdown of overexpressed EZH2 and Bmi-1 does not prevent osteosarcoma growth [J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(3): 677-684.
- [7] Zhang X, Wang CX, Zhu CB, et al. Overexpression of Bmi-1 in uterine cervical cancer: correlation with clinicopathology and prognosis [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(9): 1597-1603.
- [8] Meng X, Wang Y, Zheng X, et al. shRNA-mediated knockdown of Bmi-1 inhibit lung adenocarcinoma cell migration and metastasis [J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(1): 24-30.
- [9] Wang Y, Zhe H, Ding Z, et al. Cancer stem cell marker Bmi-1 expression is associated with basal-like phenotype and poor survival in breast cancer [J]. *World J Surg*, 2012, 36(5): 1189-1194.
- [10] Chen F, Li Y, Wang L, et al. Knockdown of Bmi-1 causes cell-cycle arrest and derepresses p16 (INK4a), HOXA9 and HOXC13 mRNA expression in HeLa cells [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(4): 1201-1209.
- [11] Luo M, Shen DX, Guo XT, et al. Clinicopathological and prognostic significance of Bmi-1 expression in human cervical cancer [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011, 90(7): 737-745.
- [12] Kim J, Hwangbo J, Wong PK. p38 MAPK-mediated Bmi-1 down-regulation and defective proliferation in ATM-deficient neural stem cells can be restored by Akt activation [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): 16-19.
- [13] Lukacs RU, Memarzadeh S, Wu H, et al. Bmi-1 is a crucial regulator of prostate stem cell self-renewal and malignant transformation [J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(6): 682-693.
- [14] Sayed SI, Dwivedi RC, Katna R, et al. Implications of understanding cancer stem cell (CSC) biology in head and neck squamous cell cancer [J]. *Oral Oncol*, 2011, 47(4): 237-243.
- [15] Chen YC, Chang CJ, Hsu HS, et al. Inhibition of tumorigenicity and enhancement of radiochemosensitivity in head and neck squamous cell cancer-derived ALDH1-positive cells by knockdown of Bmi-1 [J]. *Oral Oncol*, 2010, 46(3): 158-165.
- [16] Yu CC, Lo WL, Chen YW, et al. Bmi-1 regulates snail expression and promotes metastasis ability in head and neck squamous cancer-derived ALDH1 positive cells [J]. *J Oncol*, 2011, 32(1): 60-62.
- [17] Renkonen S, Häyry V, Heikkilä P, et al. Stem cell-related proteins C-KIT, C-MYC and BMI-1 in juvenile nasopharyngeal angiofibroma—do they have a role [J]. *Virchows Arch*, 2011, 458(2): 189-195.
- [18] Song LB, Li J, Liao WT, et al. The polycomb group protein Bmi-1 represses the tumor suppressor PTEN and induces epithelial-mesenchymal transition in human nasopharyngeal epithelial cells [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12): 3626-3636.
- [19] Wu J, Hu D, Yang G, et al. Down-regulation of BMI-1 cooperates with artemisinin on growth inhibition of nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(7): 1938-1948.
- [20] Wang HY, Li YY, Shao Q, et al. Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) is associated with nasopharyngeal carcinoma metastasis and poor prognosis [J]. *J Transl Med*, 2012, 10(1): 10-17.
- [21] Yu D, Jin CS, Chen O, et al. Biological characteristics of highly tumorigenic CD44⁺ CD133⁺ subpopulation of laryngeal carcinoma cells [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2009, 31(2): 99-103.
- [22] 姚小宝, 王晓侠, 张少强, 等. Bmi-1 基因过度表达与喉癌的分化、转移及预后的关系 [J]. *西安交通大学学报*, 2011, 32(2): 246-249.
- [23] Kim RH, Kang MK, Shin KH, et al. Bmi-1 cooperates with human papillomavirus type 16 E6 to immortalize normal human oral keratinocytes [J]. *Exp Cell Res*, 2007,

313(3):462-472.

[24] Vormittag L, Thurnher D, Geleff S, et al. Co-expression of Bmi-1 and podoplanin predicts overall survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radio(chemo)therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(3):913-918.

[25] Huber GF, Albinger-Hegy A, Soltermann A, et al. Ex-
• 综 述 •

pression patterns of Bmi-1 and p16 significantly correlate with overall, disease-specific, and recurrence-free survival in oropharyngeal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2011, 117(32):4659-4670.

(收稿日期:2012-11-08 修回日期:2013-01-18)

脓毒症中性粒细胞迁移障碍研究进展

程鹏雁¹综述,马 渝^{2△}审校

(1. 重庆医科大学第一临床学院 400016; 2. 重庆市急救医疗中心 ICU 400014)

关键词: 中性粒细胞; 脓毒症; 迁移障碍

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.16.039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)16-1890-03

中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophil, PMN)是机体固有免疫应答的重要组成细胞之一,在感染性疾病中迁移至病变部位发挥一线抗病原作用。研究发现,在脓毒症中,由于PMN不能正常迁移至感染部位发挥作用,而致感染扩散;同时PMN在脏器微循环中过度聚集、阻塞,使脏器缺血受损,进而促进多器官功能障碍的发生。PMN迁移障碍与脓毒症的发展和预后密切相关,但其机制尚未阐明。本文就其研究进展作一综述。

1 PMN的正常迁移过程

PMN的正常迁移过程大致包括:PMN与血管内皮的相互作用,在趋化因子的指引作用下,PMN发生变形、穿过管壁到达感染部位发挥作用。该过程中任何环节出现异常都可能导致PMN迁移障碍。

1.1 PMN与血管内皮的相互作用 PMN与血管内皮的相互作用一般发生在感染部位的毛细血管后微静脉处,包括PMN边集、沿内皮表面滚动、与内皮发生低亲和力及高亲和力黏附。PMN的边集与滚动有赖于PMN表面的L-选择素、活化内皮表面的E、P-选择素与相应选择素配体的相互作用,该过程保证了PMN与内皮发生低亲和力黏附,并为下一步的高亲和力黏附作准备。有报道,通过阻断L-选择素的作用可抑制PMN的滚动、黏附及迁移^[1],而抑制L-选择素脱落可明显促进PMN与内皮的黏附及迁移^[2],可见L-选择素是影响PMN黏附及迁移的关键因素之一。PMN与内皮的紧密黏附主要依赖于PMN表达的整合素与内皮表达的细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的相互作用。目前,研究较多的整合素为 $\beta 2$ 型,包括CD11a/CD18和CD11b/CD18。

1.2 PMN的趋化反应及变形 与内皮紧密黏附的PMN通过表面的趋化因子受体识别感染部位的趋化因子,包括病原成分甲酰甲硫氨酸-亮氨酸-苯丙氨酸(formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine, fMLP)及机体产生的补体成分(如:C5a)、脂质代谢产物(如:血小板活化因子、白三烯B₄(leukotriene B₄, LTB₄))等,激活胞内的酪氨酸激酶,促使胞浆中的肌动蛋白微丝聚集,PMN发生变形、伸出伪足、以阿米巴运动形式跨血管内皮或经内皮旁途径穿过管壁,向高趋化因子浓度的感染部位

迁移^[3]。

2 脓毒症中PMN迁移障碍的机制

目前,很多动物实验研究发现脓毒症时PMN不能定向迁移至感染部位发挥一线抗病原作用,从而导致血循环中细菌量增多,全身炎症反应加重,动物病死率增高^[4],可见PMN迁移障碍可严重影响脓毒症预后。但PMN迁移障碍的确切机制尚不清楚,近来研究结果提示PMN迁移障碍可能和脓毒症复杂的炎症环境条件下,PMN与血管内皮的相互作用改变、PMN的趋化反应性及变形能力下降相关。

2.1 PMN与血管内皮的相互作用改变 目前,对于脓毒症中PMN与内皮相互作用的改变存在2种观点:(1)PMN与内皮黏附减弱,从而发生PMN迁移障碍;(2)PMN与血管内皮过度黏附,从而影响PMN的正常迁移^[5]。

2.1.1 PMN与血管内皮黏附减弱 Ploppa等^[6]发现LPS诱导活化的人离体PMN与活化人脐静脉内皮的黏附减弱。Benjamim等^[4]借助活体显微镜对盲肠结扎穿孔(cecal ligation and puncture, CLP)法诱导的脓毒症动物模型肠系膜循环进行观察,也发现PMN与内皮黏附减弱。这种黏附减弱可能的因素为:(1)NO及其氧化产物:研究发现脓毒症中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)催化合成的NO及NO与超氧化物作用形成的过氧亚硝基阴离子(ONOO⁻)很可能与PMN和内皮黏附减弱有关。NO供体及ONOO⁻可减弱CLP脓毒症动物肠系膜循环中PMN与内皮的黏附,而通过敲除编码iNOS的基因、使用iNOS抑制剂或特异性ONOO⁻清除剂则能够增强PMN与内皮的黏附,改善PMN向感染部位的迁移^[7-9]。调节细胞黏附分子的表达可能是NO及ONOO⁻影响PMN与内皮黏附的机制之一。有文献报道,NO供体可使PMN表面L-选择素、 $\beta 2$ 整合素(CD11b/CD18)及内皮表面的黏附分子P-选择素、E-选择素、ICAM-1和VCAM-1表达下调,而iNOS抑制剂则上调其表达^[10]。另外,Lefer等^[8]发现ONOO⁻也能下调活化肠系膜血管内皮表面P-选择素的表达。(2)血红素加氧酶:(heme oxygenase, HO)血红素加氧酶是催化血红素分解代谢的关键酶,其可通过减少血红素在体内堆积、减少氧自由基生成而发挥保护机体的功能^[11]。近来发现诱导型HO即HO-1及其催化血红素分解产生的CO、胆绿素也能减弱PMN与内皮的黏附。Freitas等^[12]发现HO-1的底物血红素,CO供体及胆绿素