

· 基础研究 ·

活化 T 细胞核因子在吡格列酮预防非肥胖糖尿病小鼠糖尿病中作用机制的探讨*

罗建华¹, 李占伟², 黄海², 杨冬花³, 于瑞萍¹, 喻日成¹, 范元硕¹, 刘波¹

(1. 贵州省人民医院内分泌科, 贵阳 550002; 2. 贵阳医学院附属医院检验科, 贵阳 550004; 3. 贵州省人民医院干医科, 贵阳 550002)

摘要:目的 探讨吡格列酮预防非肥胖糖尿病(NOD)小鼠糖尿病的机制及活化 T 细胞核因子(NFAT)的作用。**方法**

(1) 将 4 周龄 NOD 雌鼠随机分为吡格列酮组(摄食含 0.02% 吡格列酮的混合饲料)及对照组(普通营养饲料), 各 21 只。观察 30 周龄的累积糖尿病发病率。(2) 各组取 12 周龄未发病 NOD 鼠($n=15$)胰腺苏木素-伊红(HE)染色观察胰岛炎的严重程度; RT-PCR 半定量检测脾脏白细胞介素 4(IL-4)、 γ 干扰素(IFN- γ)和核因子过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR γ) mRNA 表达水平; 酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血清 IL-4 和 IFN- γ 水平及脾脏 PPAR γ 、活化 T 细胞核因子 c1(NFATc1)活性。**结果** (1) 15 周龄时, 吡格列酮组及对照组发病率分别为 4.76% 和 33.33% ($P<0.05$); 30 周龄时, 吡格列酮组及对照组发病率分别为 57.14% 和 76.19% ($P>0.05$)。 (2) 12 周龄时, 吡格列酮组胰岛炎指数(1.79 ± 0.75)低于对照组(2.38 ± 0.66)。 (3) 吡格列酮组脾脏 IFN- γ mRNA 相对光密度值(0.16 ± 0.07)显著低于对照组(0.53 ± 0.26); 而 PPAR γ mRNA 表达水平(0.91)则高于对照组(0.25)。 (4) 12 周龄 NOD 鼠吡格列酮组血清 IFN- γ 水平(561.05 ± 78.61)pg/mL 显著低于对照组(666.43 ± 28.42)pg/mL。 (5) 12 周龄吡格列酮组 NOD 鼠脾脏 PPAR γ 活性(0.05 ± 0.01)高于对照组(0.02 ± 0.01), NFATc1 活性(0.23 ± 0.04)低于对照组(0.33 ± 0.04)。**结论** 吡格列酮活化 PPAR γ , 降低 NFATc1 活性, 减少 IFN- γ mRNA, 血清 IFN- γ 下降, 辅助性 T(Th)细胞向辅助性 T 细胞 1 型(Th1)方向分化减少, 减轻 NOD 鼠胰岛炎, 降低糖尿病的发生。

关键词: 糖尿病, 胰岛素依赖型; 小鼠, 近交 NOD; 过氧化物酶体增殖活化受体 γ ; 活化 T 细胞核因子

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.31.025

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)31-3792-03

The mechanism study of NFAT in pioglitazone prevent diabetes of NOD mice*

Luo Jianhua¹, Li Zhanwei², Huang Hai², Yang Donghua³, Yu Rui ping¹, Yu Richeng¹, Fan Yuanshuo¹, Liu Bo¹

(1. Department of Endocrinology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China;

2. Department of Laboratory, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College, Guiyang, Guizhou 550004, China;

3. Department of Medicine for Cadre, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

Abstract: Objective To investigate the mechanism of pioglitazone preventing diabetes and the role of nuclear factor of activated T cells (NFAT) on non-obese diabetic(NOD) mice. **Methods** (1) Female NOD mice at 4 weeks of age were randomly divided into pioglitazone group($n=21$) and control group($n=21$). The accumulative diabetes incidence was followed-up to 30 weeks of age in each group of NOD mice. (2) Pancreas were removed from NOD mice at 12 weeks of age in each group($n=15$) to score insulinitis severity by routine HE staining. IL-4, IFN- γ and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) mRNA levels in spleens were tested by RT-PCR. IL-4 and IFN- γ levels in sera, the activity of PPAR γ and NFATc1 nuclear protein in spleens were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** (1) At 15 weeks of age, the diabetes incidence was 4.76% in pioglitazone group, and 33.33% in control group($P<0.05$). At 30 weeks of age, the diabetes incidence was 57.14% in pioglitazone group, and 76.19% in control group($P>0.05$). (2) At 12 weeks of age, the insulinitis score in pioglitazone group was lower than that in control group [(1.79 ± 0.75) vs. (2.38 ± 0.66) , $P<0.05$]. (3) IFN- γ mRNA level in pioglitazone group was lower than that in control group [(0.16 ± 0.07) vs. (0.53 ± 0.26) , $P<0.05$], and PPAR γ mRNA level in pioglitazone group was higher than that in control group (0.91 vs. 0.25 , $P<0.05$). (4) IFN- γ level in pioglitazone group was lower than that in control group [(561.05 ± 78.61) pg/mL vs. (666.43 ± 28.42) pg/mL, $P<0.05$]. (5) At 12 weeks of age, the spleen PPAR γ nuclear protein activity in pioglitazone group was higher than that in control group [(0.05 ± 0.01) vs. (0.02 ± 0.01) , $P<0.05$], and NFATc1 nuclear protein activity was lower than that in control group [(0.23 ± 0.04) vs. (0.33 ± 0.04) , $P<0.05$]. **Conclusion** Pioglitazone could activate PPAR γ nuclear protein, inhibit activity of NFATc1 nuclear protein, downregulate IFN- γ , diminish Th cells deviating to Th1, and sequently prevents insulinitis and diabetes onset in NOD mice.

Key words: diabetes mellitus, insulin dependent; mice, inbred NOD; peroxisome proliferator-activated receptor γ ; nuclear factor of activated T cells

* 基金项目: 贵州省优秀科技教育人才省长专项基金资助项目(黔省专合字[2007]60号); 贵州省社会发展攻关项目(黔科合 SY[2008]3051号); 贵阳市科学技术计划项目([2009]筑科农合同字第 3-003号); 贵州省高层次人才科研特助基金资助项目(TZJF-2007年-47号)。 作者简介: 罗建华(1974~), 副主任医师, 博士, 主要从事 1 型糖尿病防治研究。

1 型糖尿病(T1DM)是 T 细胞介导的胰岛 β 细胞特异性自身免疫病。非肥胖糖尿病(non-obese diabetic, NOD)鼠与人类 T1DM 具有相似的遗传学、临床、病理和免疫学特征^[1], 常用于 T1DM 干预试验^[2-3]。在 T1DM 发生之前存在一段相对较长的临床前期, 此时给予免疫干预有可能延缓甚至预防显性糖尿病的发生。噻唑烷二酮类药物是过氧化物酶体增殖活化受体 γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ)的人工合成配体, 因其具有胰岛素增敏作用而广泛用于 2 型糖尿病治疗^[4]。研究发现其亦具有免疫调节和抗炎作用, 因此已将它用于预防自身免疫性疾病的动物实验^[5]。在 3 种剂量的噻唑烷二酮类药物吡格列酮预防 NOD 鼠糖尿病研究中, 0.02% 剂量较 0.01% 及 0.04% 剂量的预防效果稍好^[2,6], 同时发现其预防 NOD 鼠糖尿病及胰岛炎与辅助性 T(Th)细胞的免疫调节有关, 使免疫平衡向辅助性 T 细胞 2 型(Th2)方向偏移, 从而减轻 NOD 鼠胰岛炎, 一定程度延缓糖尿病的发生, 但吡格列酮是怎样影响 Th 细胞, Th 细胞是如何分化的, 哪些因素在起着重要作用尚不清楚。另外在人谷氨酸脱羧酶 65(glutamamate decarboxylase 65, GAD65)DNA 疫苗预防 NOD 鼠糖尿病的研究中, 活化 T 细胞核因子(NFAT)在调节 Th 细胞的免疫平衡中扮演了重要的角色^[3]。在吡格列酮预防 NOD 鼠糖尿病过程中, NFAT 是否亦在免疫平衡调节中扮演了重要的角色。为此, 本研究将通过观察 0.02% 剂量吡格列酮对 NOD 小鼠糖尿病的发病率和胰岛炎的影响, 检测血清中白细胞介素-4(IL-4)、γ 干扰素(IFN-γ)水平及脾细胞中 IL-4、IFN-γ、PPARγ mRNA 和 PPARγ、活化 T 细胞核因子 c1(NFAT c1)活性, 探讨吡格列酮预防 NOD 小鼠糖尿病的免疫机制, 并从 T 细胞分化调节角度探讨 PPARγ 及 NFAT 在吡格列酮预防 NOD 鼠糖尿病中可能的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 非肥胖糖尿病 Lt(NOD/Lt)雌鼠购自中国科学院上海实验动物中心[实验动物质量合格证 No. 006941, 4 周、NOD、无特定病原体(SPF)级别; 许可证号 SCXH(沪)2007-0005]。在 SPF 级环境下饲养, 自由饮水和进食营养颗粒饲料。所用 NOD/Lt 雌鼠群落 30 周龄时糖尿病自然发病率约 75%。

1.1.2 主要试剂 盐酸吡格列酮原料由北京太平洋药业提供; Hanks 液购自美国 HyClone 公司; 小鼠 IL-4, IFN-γ 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒购自美国 R&D 公司; 柱式 RNA 抽提试剂盒, 聚合酶链反应(PCR)引物由上海恒因生物公司提供; Trizol 试剂购自美国 Invitrogen 公司; 逆转录(RT-PCR)试剂盒购自美国 Promega 公司; 核蛋白提取试剂盒购自美国 Epigentek 公司; 核蛋白活性检测试剂盒(PPARγ, NFATc1)购自美国 Active Motif 公司。

1.2 方法

1.2.1 实验动物的分组与观察 在 NOD 小鼠的营养配方饲料中加入吡格列酮原料药制成含 0.02% 吡格列酮的颗粒食物。4 周龄 NOD 雌性小鼠随机分为对照组(21 只)和吡格列酮组(21 只), 对照组喂饲普通营养颗粒饲料, 吡格列酮组喂饲吡格列酮混合颗粒饲料, 观察至发生糖尿病或 52 周龄时处死。自 10 周龄始, 每周测尿糖 1 次。当出现尿糖阳性或有多饮、多尿等症状时, 测血糖, 连续 2 次血糖大于或等于 16.7 mmol/L, 即诊断为糖尿病。

1.2.2 胰岛病理学检查 取 12 周龄 NOD 小鼠胰腺, 布恩氏

液固定 24 h, 常规制作石蜡切片。切片间相隔 30 μm, 苏木素-伊红(HE)染色, 光镜下观察胰岛炎, 由两位实验者盲法阅片。胰岛淋巴细胞浸润的严重程度按裴剑浩等^[2]评分标准记分。每个胰腺从 3 张不同的切片观察 15~30 个胰岛, 胰岛炎的严重程度以胰岛平均积分(胰岛炎指数)表示。

1.2.3 NOD 鼠脾脏 IL-4、IFN-γ、PPARγ mRNA 的表达水平测定 无菌条件下, 对照组及吡格列酮组各取 5 只 12 周龄 NOD 小鼠脾脏 100 mg。(1) RNA 提取: 以脾脏组织 100 mg, 按试剂盒说明书提取总 RNA。(2) cDNA 的合成: 按试剂盒推荐条件进行。(3) RT-PCR 扩增。引物序列 β-actin: 上游 5'-TGG GTC AGA AGG ACT CCT ATG-3', 下游 5'-CAG GCA GCT CAT AGC TCT TCT-3', 扩增长度 591 bp; IL-4: 上游 5'-TCC TGC TCT TCT TTC TCG-3', 下游 5'-ATG CTC TTT AGG CTT TCC-3', 扩增长度 373 bp; IFN-γ: 上游 5'-AGT GGC ATA GAT GTG GAA-3', 下游 5'-GGA CCT GTG GGT TGT TGA-3', 扩增长度 262 bp; PPARγ: 上游 5'-TCA AGG GTG CCA GTT TCG ATC CGT AGA AGC-3', 下游 5'-CTG CAG CAG GTT GTC TTG GAT GTC CTC-3', 扩增长度 372 bp。反应条件: 94 ℃ 变性 5 min; 94 ℃ 45 s, 56 ℃ 45 s, 72 ℃ 1 min, 循环(β-actin 30 个、IL-4 32 个、IFN-γ 35 个、PPARγ 32 个)扩增; 72 ℃ 延伸 10 min。循环次数在 PCR 扩增产物增加的线性范围内。经 1.2% 琼脂糖凝胶电泳, 用凝胶图像分析系统对凝胶中目的基因产物条带灰度进行扫描测定光密度值, 以 β-actin 作为内参照, 目的基因产物与 β-actin 的光密度值的比值为其相对表达水平。

1.2.4 血清 IL-4 和 IFN-γ 水平检测 采用 ELISA 法检测血清 IL-4 和 IFN-γ 水平, 实验步骤按照试剂盒说明书进行。

1.2.5 NOD 鼠脾脏 PPARγ、NFATc1 活性的检测 (1) 无菌条件下, 将对照组 5 只、吡格列酮组 4 只 12 周龄小鼠脾脏 100 mg 制成悬液以待提取核蛋白。(2) 核蛋白提取实验步骤按试剂盒说明书进行。(3) 核因子活性实验步骤按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.5 统计软件进行统计分析。计量资料正态分布采用表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; NOD 雌鼠脾脏核因子 PPARγ mRNA 相对光密度值采用中位数表示, 组间比较采用 Mann-Whitney 检验; 糖尿病发病率组间比较采用 χ² 检验, 理论值小于 5 时采用 Fisher' 精确概率法; 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 吡格列酮对 NOD 小鼠糖尿病发病率的影响 吡格列酮组及对照组在 30 周龄时的发病率分别为 57.14%(12/21)和 76.19%(16/21), 两组比较差异无统计学意义(P>0.05), 各分时段发病率见表 1。

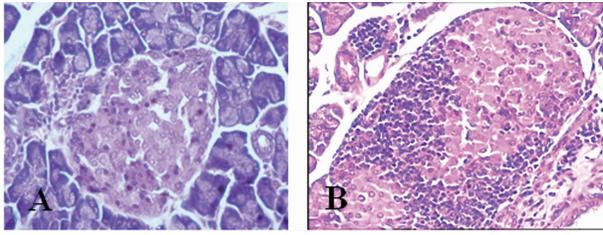
表 1 NOD 雌鼠各周龄发病率[n(%), n=21]

组别	15 周龄	20 周龄	25 周龄	30 周龄
对照组	7(33.33)	10(47.62)	14(66.67)	16(76.19)
吡格列酮组	1(4.76)	5(23.81)	10(47.62)	12(57.14)
χ ²	—	2.593	1.556	1.714
P	0.045	0.107	0.212	0.190

—: 此项无数据。

2.2 吡格列酮对 NOD 小鼠胰岛炎的影响 吡格列酮组 NOD 小鼠 15 只(其中 1 只未到 12 周龄死亡, 1 只未见胰腺), 对照

组 15 只(其中 2 只小鼠 3 张切片胰岛数小于 10 个,未纳入统计),12 周龄时,吡格列酮组胰岛炎指数(1.79 ± 0.75)低于对照组(2.38 ± 0.66),胰岛炎情况见图 1。



A:吡格列酮组胰岛(1分);B:对照组胰岛(3分)。

图 1 12 周龄 NOD 小鼠胰岛炎图(HE 染色 $\times 200$)

2.3 吡格列酮对 NOD 小鼠血清细胞因子的影响 12 周龄时吡格列酮组 NOD 小鼠 14 只,对照组 15 只。因每只鼠血清量少,将两组血清分别混匀,设 4 个复孔检测,对照组 IL-4、IL-4/IFN- γ 分别为(152.80 ± 54.69)pg/mL、 0.23 ± 0.09 ,与吡格列酮组的(162.74 ± 68.22)pg/mL、 0.31 ± 0.15 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);吡格列酮组 IFN- γ 较对照组少[(561.05 ± 78.61)pg/mL vs. (666.43 ± 28.42)pg/mL, $P = 0.045$]。

2.4 吡格列酮对 NOD 小鼠脾细胞中细胞因子和核因子 mRNA 的调节 与对照组比,吡格列酮组 12 周龄 NOD 小鼠脾细胞中细胞因子 IFN- γ mRNA 相对光密度值降低[(0.16 ± 0.07) vs. (0.53 ± 0.26), $P = 0.017$],而核因子 PPAR γ mRNA 相对光密度值增加(0.91 vs. 0.25 , $P = 0.016$),IL-4 相对光密度值两组间差异无统计学意义[(0.22 ± 0.05) vs. (0.23 ± 0.10), $P > 0.05$]。

2.5 吡格列酮对 NOD 小鼠脾细胞中 PPAR γ 和 NFATc1 活性的调节 12 周龄时,吡格列酮组 NOD 小鼠 4 只,对照组 5 只,取脾脏提取核蛋白,因核蛋白较少,将两组核蛋白分别混匀,设 3 个复孔检测。与对照组比,吡格列酮组 PPAR γ 活性升高[(0.05 ± 0.01) vs. (0.02 ± 0.01), $P = 0.006$],NFATc1 活性降低[(0.23 ± 0.04) vs. (0.33 ± 0.04), $P = 0.04$]。

3 讨 论

0.02%吡格列酮处理组 NOD 小鼠在 15 周龄时糖尿病发病率显著降低,30 周龄时降低约 20%,与裴剑浩等^[2]予 0.01% 和 0.04%吡格列酮处理结果类似。

在研究中,12 周龄 NOD 鼠胰岛炎吡格列酮组较对照组减轻。胰岛炎为 NOD 鼠特征性的病理改变,胰岛炎的轻重可反应免疫的情况。噻唑烷二酮类药物具有一定的免疫抑制作用^[7-8]。PPAR γ 可在人和鼠类的 T 细胞上表达^[9],PPAR 的配基(激动剂)有两种,生理性配基 15-脱氧前列腺素 J2 和药理性配基噻唑烷二酮类化合物。PPAR γ 活化后能调控细胞因子的生成,可介导抑制单核细胞炎症因子如 IL-1、IL-2 的生成,产生抗炎作用^[10]。在研究中发现,吡格列酮组脾细胞 PPAR γ 活性增高,IFN- γ mRNA、血清 IFN- γ 显著下降。PPAR γ 在 Th2 细胞中表达较多,PPAR γ 可能为 Th2 细胞分化所需的一种转录因子,PPAR γ 配体能以某种方式抑制 T 细胞产生 IFN- γ ^[11]。这些结果提示吡格列酮平衡免疫作用可能与调节 Th 细胞分化有关。

一般认为 T1DM 的发病机制为 Th1 和 Th2 细胞失衡所致^[12]。人 GAG65 DNA 疫苗通过 NFAT 调节 Th 细胞的分化,免疫平衡向 Th2 偏移,减轻胰岛炎,降低 NOD 鼠糖尿病发病率^[3]。NFAT 有 5 个家族成员,具有调节 Th 细胞向 Th1 和

Th2 分化的作用^[13],其中 NFAT1、NFAT2(即 NFATc、NFATc1)和 NFAT4 在 T 细胞中表达^[14]。静息细胞中,NFAT 位于细胞质中,被激活时去磷酸化,转运入胞核,作为转录因子调节许多细胞因子表达^[13]。NFAT 在 T 细胞活化和发育过程中发挥着重要作用^[15]。异常的 NFATc 增加 Th1 细胞因子 IFN- γ 表达、减少 IL-4 产生,向 Th2 分化减弱^[16]。吡格列酮组脾细胞 PPAR γ 活性增高,NFATc1 活性显著降低,表明吡格列酮活化 PPAR γ 后抑制 NFATc1 活性。PPAR γ 需与相应配体结合后才能活化,PPAR γ 在炎症反应中竞争抑制 NFAT^[17]。

吡格列酮预防糖尿病的机制可能为,吡格列酮作为 PPAR γ 配体在 T 细胞介导的炎症反应中通过活化 PPAR γ ,竞争抑制 NFAT,降低 NFATc1 活性,抑制 T 细胞的 IL-2 启动子,IFN- γ mRNA 减少,血清 IFN- γ 下降,免疫平衡向 Th2 方向相对偏移,从而抑制 NOD 鼠胰岛炎,降低糖尿病的发生。在预防实验中,吡格列酮主要抑制 NFATc1 和 IFN- γ ,是否表明 NFATc1 和 IFN- γ 在胰岛炎发生中起主导作用,这还需要更深入的研究和探索。

参考文献:

- [1] Driver JP, Serreze DV, Chen YG. Mouse models for the study of autoimmune type 1 diabetes: a NOD to similarities and differences to human disease[J]. *Semin Immunopathol*, 2011, 33(1): 67-87.
- [2] 裴剑浩,周智广,罗建华,等. 吡格列酮对非肥胖糖尿病小鼠糖尿病的预防作用及机制探讨[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(5): 411-415.
- [3] 罗建华,周智广,蒋铁建,等. 人谷氨酸脱羧酶 65 DNA 疫苗预防非肥胖糖尿病小鼠糖尿病的机制探讨[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(21): 1791-1795.
- [4] Quinn CE, Hamilton PK, Lockhart CJ, et al. Thiazolidinediones: effects on insulin resistance and the cardiovascular system[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(4): 636-645.
- [5] Koufany M, Moulin D, Bianchi A, et al. Anti-inflammatory effect of antidiabetic thiazolidinediones prevents bone resorption rather than cartilage changes in experimental polyarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(1): 60-65.
- [6] 孙曙光,周智广,张松,等. 吡格列酮对 NOD 鼠糖尿病的预防作用及其机制探讨[J]. *中国糖尿病杂志*, 2007, 15(4): 235-238.
- [7] Guri AJ, Mohapatra SK, Horne WT, et al. The role of T cell PPAR gamma in mice with experimental inflammatory bowel disease[J]. *BMC Gastroenterol*, 2010, 10(10): 60-70.
- [8] Klotz L, Burgdorf S, Dani I, et al. The nuclear receptor PPAR gamma selectively inhibits Th17 differentiation in a T cell-intrinsic fashion and suppresses CNS autoimmunity[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(10): 2079-2089.
- [9] Schmidt MV, Brüne B, Von Knethen A. The nuclear hormone receptor PPAR γ as a therapeutic target in major diseases[J]. *Sci World*, 2010, 10(30): 2181-2197.
- [10] Fukuen S, Iwaki M, Yasui A, et al. Sulfonylurea agents exhibit peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonistic activity[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(25): 23653-23659.

随着报告系统定位进一步精确(如门牌号码),这种方法也就失去了意义。

所以,单纯时间扫描分析一般适用于单次的、范围比较局限的爆发预警。而随着人员交流和跨区域活动日益频繁,很多的传染病疫情往往是在小的局部发生,通过扩散,引起流行和爆发,这个时候就需要用时空扫描分析来进行预警。

3.2 症状监测预警 在指挥决策系统的疾病监测模块中,症状监测也是其中重要的一项功能。一般的监测预警分析,需要提供高危人群、对照组或其他人口分布的地理和时间分布等数据,而时空重排扫描分析仅仅需要病例数据。事实上,如果在症状监测系统中运用国家疾病预防控制信息一样的地区编码模式,确定每个症状患者的地理位置,通过各个有代表性哨点监测数据,就可以根据前瞻性时空扫描的方法实现实时的监测预警,提高症状监测的预警效能。而且可以在指挥决策系统中整合学校疾病监测,药店销售监测,医院症状监测等多个监测系统的数据库,进行时空扫描的监测预警分析。国外已经有人运用此方法对学校缺课登记、药品销售监测、医院腹泻和发热门诊监测以及生物恐怖袭击进行预警研究^[9-11]。

3.3 指挥决策系统中使用该种方法的可能性分析 通过模拟实时监测预警和实际报告的聚集性疫情分析,2次聚集性疫情通过监测都提前发出了预警,说明前瞻性时空重排扫描分析方法可以应用于传染病的监测预警,国外有文献也证明了其可行性^[12]。并且国外时空扫描的理论研究已有多年,其数学模型已成型,各种数据处理的方法和校正也基本成熟。在指挥决策系统软件设计中完全可以按照这一理论和数学模型进行相关设计,实现实时监测预警。但是目前,我国的各个监测系统之间缺乏统一的数据编码,而且监测体系也不完善,要提高监测预警的有效性,需要政府加大投入,统一规范,建立统一的、数据编码一致的、覆盖广泛的公共卫生监测体系,实现各个监测系统的有机结合、互相补充,才能促进我国卫生应急预警体系的建设和发展。

参考文献:

- [1] Pearl DL, Louie M, Chui L, et al. The use of outbreak information in the interpretation of clustering of reported cases of escherichia coli O157 in space and time in Alberta, Canada, 2000-2002[J]. *Epidemiol Infect*, 2006, 134(6): 699-711.
- [2] Farrington CP, Andrews NJ, Beale AD, et al. A statistical

algorithm for the early detection of outbreaks of infectious disease[J]. *J R Stat Soc A Stat Soc*, 1996, 159(5): 547-563.

- [3] Hutwagner LC, Maloney EK, Bean NH, et al. Using laboratory-based surveillance data for prevention: an algorithm for detecting salmonella outbreaks[J]. *Emerg Infect Dis*, 1997, 3(5): 395-400.
- [4] Nobre FF, Stroup DF. A monitoring system to detect changes in public health surveillance data[J]. *Int J Epidemiol*, 1994, 23(4): 408-418.
- [5] Reis B, Mandl K. Time series modeling for syndromic surveillance[J]. *BMC Med Inform Dec Mak*, 2003, 3(1): 2-5.
- [6] Kulldorff M, Heffernan R, Hartman J, et al. A space-time permutation scan statistic for disease outbreak detection[J]. *PLoS Med*, 2005, 2(3): e59.
- [7] El-Din SS, Reynolds MT, Ashbee HR, et al. An investigation into the pathogenesis of vulvo-vaginal candidosis[J]. *Sexu Trans Infect*, 2001, 77(3): 179-183.
- [8] Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C, et al. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis[J]. *Am J Obst Gynecol*, 1998, 158(9): 819-828.
- [9] Kleinman K, Abrams A, Kulldorff M, et al. A model-adjusted space-time scan statistic with an application to syndromic surveillance[J]. *Epidemiol Infect*, 2005, 133(4): 409-419.
- [10] Besculides M, Heffernan R, Mostashari F, et al. Evaluation of school absenteeism data for early outbreak detection, New York City[J]. *BMC Public Health*, 2006, 5(1): 105-118.
- [11] Horst MA, Coco AS. Observing the spread of common illnesses through a community: using geographic information systems(GIS) for surveillance[J]. *J Am Board Fam Med*, 2010, 23(1): 32-41.
- [12] Gosselin PL, Lebel G, Rivest S, et al. The integrated system for public health monitoring of west nile virus (ISPHM-WNV): a real-time GIS for surveillance and decision-making[J]. *Int J Health Geog*, 2005, 4(2): 21-30.

(收稿日期:2013-06-08 修回日期:2013-07-22)

(上接第 3794 页)

- [11] Daynes RA, Jones DC. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(10): 748-759.
- [12] Csorba TR, Lyon AW, Hollenberg MD. Autoimmunity and the pathogenesis of type 1 diabetes[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2010, 47(2): 51-71.
- [13] Hermann-Kleiter N, Baier G. NFAT pulls the strings during CD4+ T helper cell effector functions[J]. *Blood*, 2010, 115(15): 2989-2997.
- [14] Baine I, Abe BT, Macian F. Regulation of T-cell tolerance by calcium/NFAT signaling[J]. *Immunol Rev*, 2009, 231(1): 225-240.
- [15] Soto-Nieves N, Puga I, Abe BT, et al. Transcriptional

complexes formed by NFAT dimers regulated the induction of T cell tolerance[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(4): 867-876.

- [16] Porter CM, Clipstone NA. Sustained NFAT signaling promotes a Th1-like pattern of gene expression in primary murine CD4+ T cells[J]. *J Immunol*, 2002, 168(10): 4936-4945.
- [17] Bao Y, Li R, Jiang J, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits endothelin-1-induced cardiac hypertrophy via the calcineurin/NFAT signaling pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2008, 317(1/2): 189-196.

(收稿日期:2013-06-12 修回日期:2013-07-04)