

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000241

MRL-lpr 狼疮小鼠 B 细胞表面 FcγR II B 的表达及其意义

李 频¹, 林 威², 郑祥雄³

(福建医科大学附属协和医院 1. 免疫研究所; 2. 干部病房; 3. 风湿科, 福州 350000)

【摘要】目的:探讨 MRL-lpr 狼疮小鼠模型中 B 细胞表面 Fcγ 受体 II B(FcγR II B)的表达情况及其病理意义。**方法:**构建 MRL-lpr 狼疮小鼠模型,在 4、8、12、20 周龄时检测外周血总 IgG、抗 dsDNA 抗体、抗 ribosomal P0 抗体、抗 smRNP 抗体含量,分析狼疮小鼠的疾病活动度;流式检测 20 周龄的 MRL-lpr 狼疮小鼠外周血及脾脏 B 细胞表面 FcγR II B 及 CD69 表达情况,分析 FcγR II B 的表达情况与 B 细胞活化的关系。**结果:**随着周龄的增加,MRL-lpr 狼疮小鼠外周血总 IgG 及抗 dsDNA 抗体、抗 ribosomal P0 抗体、抗 smRNP 抗体含量逐渐升高;MRL-lpr 狼疮小鼠外周血及脾脏 B 细胞表面 FcγR II B 表达丰度明显降低(均有 $P < 0.05$),CD69 表达水平明显升高($P < 0.05$),且正常 C57BL/6 小鼠脾脏 CD69+ 的活化 B 细胞 FcγR II B 表达上调,但 MRL-lpr 狼疮小鼠脾脏 CD69+ 的活化 B 细胞 FcγR II B 表达无明显变化。**结论:**MRL-lpr 狼疮小鼠 B 细胞表面 FcγR II B 的表达与 B 细胞的活化有关,FcγR II B 的表达异常可能是 MRL-lpr 狼疮小鼠 B 细胞异常活化的分子机制之一。

【关键词】MRL-lpr 狼疮小鼠;系统性红斑狼疮;自身抗体;B 细胞;Fcγ 受体 II B

【中图分类号】R392

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-11-18

Expression and significance of FcγR II B of B cells in lupus-prone MRL-lpr mice

Li Pin, Lin Wei, Zheng Xiangxiong

(1. Institute of Immunology; 2. Cadres Ward; 3. Department of Rheumatism, Union Hospital Affiliated to Fujian Medical University)

【Abstract】Objective: To study the expression and significance of Fcγ receptor II B(FcγR II B) of B cells in lupus-prone MRL-lpr mice. **Methods:** Peripheral blood of lupus-prone MRL-lpr mice at the age of 4, 8, 12, 20 weeks were collected and serum levels of total IgG, anti-dsDNA, anti-ribosomal P0 and anti-smRNP were detected to analyze the progression of disease. The 20 weeks old MRL-lpr mice were sacrificed and the expression of FcγR II B and CD69 of B cells in blood and spleen were detected. The relationship between FcγR II B expression and B cell activation were analyzed. **Results:** The serum levels of total IgG, anti-dsDNA, anti-ribosomal P0 and anti-smRNP were increased with the increase of age. Expression of FcγR II B of B cells in blood and spleen was decreased obviously ($P < 0.05$) and expression of CD69 was increased obviously ($P < 0.05$) in MRL-lpr mice. What's more, the CD69 positive activated B cells up-regulated the expression of FcγR II B in C57BL/6 mice, and this didn't happen in MRL-lpr mice. **Conclusion:** The expression of FcγR II B is related to the activation of B cells and altered expression of FcγR II B may be one of the mechanisms of B cell over-activation in lupus-prone MRL-lpr mice.

【Key words】lupus-prone MRL-lpr mice; systemic lupus erythematosus; auto-antibodies; B cells; Fcγ receptor II B

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以慢性炎症为突出表现的系统性自身免疫病,好发于年轻女性,目前人群中 SLE 总的患病率为(7.4~159.4)/10 万,病变常累及多个器官,有时治疗困难,对人类健康造成很大的危害^[1]。MRL-lpr 狼疮小鼠系自发性 SLE 小鼠模型,遗传背景明确,

临床表型突出,血清学特征明显,是研究 SLE 疾病的较好病理模型。B 细胞异常活化是 SLE 的发病机制之一,异常活化的 B 细胞产生高滴度的自身抗体,形成抗原-抗体免疫复合物,通过补体依赖的细胞毒作用和抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用,介导免疫系统对自身多器官组织的杀伤。SLE 患者 B 细胞异常活化的分子机制较多,如何抑制 B 细胞的异常活化也是目前对 SLE 进行生物治疗的热点研究领域之一。

抗体 Fcγ 受体(FcγR)通过与 IgG 的 Fc 端结合,

作者介绍:李 频,Email:lp_25pl@163.com,

研究方向:风湿免疫。

通信作者:郑祥雄,Email:keyanasd@163.com。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000241.html

介导 IgG 及其抗原抗体复合物的免疫生物学作用。小鼠 B 细胞表面仅表达一种 Fc 受体,即 Fc γ R II B^[2],与其他的 Fc 受体传递免疫增强信号不同,Fc γ R II B 与配体结合后,传递抑制信号并降低免疫反应强度^[3]。Fc γ R II B 分子的功能与自身免疫病密切相关,单独 Fas 基因突变的 C57BL/6 小鼠不发生自身免疫病,但同时敲除 Fc γ R II B 基因的该小鼠可自发形成系统性自身免疫病^[4];且共刺激 B 细胞表面 Fc γ R II B 及 B 细胞抗原受体(B cell receptor,BCR)分子,可抑制 B 细胞抗原信号介导的钙离子流动、细胞增殖及共刺激分子上调等 B 细胞激活行为^[5],说明 B 细胞上 Fc γ R II B 分子与自身免疫病中 B 细胞的异常活化有关。为验证 B 细胞上 Fc γ R II B 分子在 SLE 发病机制中所起的作用,本文利用 MRL-lpr 狼疮小鼠模型,探讨 Fc γ R II B 在狼疮小鼠 B 细胞上表达的变化并分析其与 B 细胞异常活化的相关性。

1 材料及方法

1.1 实验动物及分组

1.1.1 测试外周血总 IgG 及自身抗体分组 清洁级 C57BL/6 及 MRL-lpr 雌性小鼠各 6 只,分别为 C57BL/6 组、MRL-lpr 组,各组经实验处理(1.3、1.4 节)后分别于 4、8、12、20 周采集外周血,行总 IgG 及自身抗体测定。

1.1.2 测试 B 细胞 Fc γ R II B 表达分组 清洁级 C57BL/6 及 MRL-lpr 雌性小鼠各 6 只,分别为 C57BL/6 组、MRL-lpr 组,各组亦经实验处理后分别于 20 周处杀,采集外周血及脾脏,行外周血及脾脏 B 细胞 Fc γ R II B 表达测定及与 B 细胞活化关系的解析。

上述实验动物均购自中国科学院上海 SLAC 实验动物中心,在福建医科大学实验动物中心封闭饲养,所有动物实验过程均遵守我国《实验动物管理条例》的相关规定。

1.2 主要试剂

dsDNA、ribosomal P0、smRNP 均购自 DIARECT 公司;羊抗鼠 IgG(H+L)、羊抗鼠 IgG(H+L)-HRP 购自 Southern Biotech 公司;TMB 底物购自 Biolegend 公司;流式抗体抗 CD19-FITC、抗 CD32-PE、抗 CD69-PerCP、抗 CD3-APC 购自 BD 公司;所有试剂的存放和使用均按照各自说明书进行。

1.3 ELISA 检测小鼠血清总 IgG 及自身抗体

以羊抗鼠 IgG(H+L)或 dsDNA、ribosomal P0、smRNP 包被 ELISA 平板 4℃ 孵育过夜;用含 0.05% Tween-20 的 1×PBS 洗板 3 次后,加含 1.5% BSA 的 1×PBS 室温封闭 2 h;洗涤后加入稀释后的小鼠血清(检测总 IgG 稀释 10 万倍,检测自身抗体稀释 100 倍),室温孵育 2 h;洗涤后加入羊抗鼠 IgG(H+L)-HRP,室温孵育 1 h 后洗涤并加入 TMB 显色底物,10~15 min 后加入 2 N H₂SO₄ 终止反应,450 nm 处读取吸光

度(absorbance,A)值。

1.4 细胞表面流式抗体染色

小鼠外周血经红细胞裂解液裂解红细胞,脾脏碾磨后经密度梯度离心法离心后获得单个核细胞,细胞计数后悬于 3% 胎牛血清 PBS 中,调整细胞浓度为 5×10^6 个/ml,取 100 μ l 加入抗 CD19-FITC、抗 CD32-PE、抗 CD69-PerCP、抗 CD3-APC 各 1 μ l,混匀后 4℃ 避光孵育 30 min,加 1 ml 含 3% 胎牛血清的 PBS 洗涤 2 遍,加 1% 多聚甲醛 300 μ l 固定后 4℃ 避光保存,尽快采用流式细胞仪(FACS Calibur,美国 BD 公司)检测。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件进行分析,实验结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。资料有两大类:(1)重复测量资料,如外周血总 IgG 及自身抗体随时间变化的资料,行两因素重复测量方差分析,并进行两组间对应时点处的资料比较(成组 *t* 检验),及两组内两两时点间的比较(配对 *t* 检验);(2)独立组资料:独立组间的比较采用成组 *t* 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。重复测量的时点间两两比较时,按 Bonferroni 校正法调整检验水准。

2 结果

2.1 MRL-lpr 狼疮小鼠外周血总 IgG 及自身抗体的测定结果

4 个指标水平总的时间变化趋势见图 1。数据分别列示于表 1~4 中。

2.1.1 外周血总 IgG 资料比较 数据见表 1。此为两因素重复测量资料,故先行整体检验(两因素重复测量方差分析):组间比较 *F*、*P* 值分别为 17.62、0.002;时点间比较 *F*、*P* 值分别为 24.02、0.000;组 $\times$ 时点 *F*、*P* 值分别为 17.79、0.001(H-F 调整系数:0.605)提示总 IgG 的水平、组间、时点间均有明显差异。再进行精细比较;2 组的总 IgG 水平差距,随时间增大而增加,12 周时开始出现统计学差异,20 周时差异更是明显。经组内精细比较知:组间差异原因主要是:MRL-lpr 组的 12、20 周时,总 IgG 值与 4 周相比有大幅增加,组内比较结果差异有统计学意义。详见表 1。

表 1 小鼠外周血总 IgG 检测结果

组别	Y1:4 周	Y2:8 周	Y3:12 周	Y4:20 周
C57BL/6	0.21 $\pm$ 0.02	0.22 $\pm$ 0.04	0.23 $\pm$ 0.04	0.23 $\pm$ 0.05
MRL-lpr	0.23 $\pm$ 0.06	0.35 $\pm$ 0.12	0.46 $\pm$ 0.13	0.50 $\pm$ 0.09
组间比较 <i>t</i> , <i>P</i>	0.77, 0.468	2.52, 0.045	4.14, 0.006	6.42, 0.000
组内比较 <i>t</i> , <i>P</i>		Y2 vs. Y1	Y3 vs. Y1	Y4 vs. Y1
C57BL/6		0.53, 0.616	1.38, 0.226	1.25, 0.266
MRL-lpr		3.18, 0.025	4.29, 0.008	11.25, 0.000

2.1.2 小鼠外周血总抗 dsDNA 抗体资料比较 数据见表 2。两因素重复测量方差分析结果:组间比较 *F*、*P* 值分别为 5.56、0.040;时点间比较 *F*、*P* 值分别为 11.84、0.003;组 $\times$ 时点 *F*、*P* 值分别为 6.52、0.019(H-F 调整系数:0.657)。提示总抗 dsDNA 抗体的水平、组间、时点间均有明显差异。精细比

较;仅 20 周时,2 组的总抗 dsDNA 抗体值有统计学意义。组内比较也佐证了此点:MRL-lpr 组的 12 周和 20 周上升明显,与 4 周相比有统计意义。详见表 2。

表 2 小鼠外周血总抗 dsDNA 抗体检测结果
Tab.2 Detection of serum level of anti-dsDNA

组别	Y1:4 周	Y2:8 周	Y3:12 周	Y4:20 周
C57BL/6	0.12 ± 0.02	0.14 ± 0.05	0.15 ± 0.04	0.14 ± 0.04
MRL-lpr	0.14 ± 0.04	0.21 ± 0.10	0.24 ± 0.10	0.29 ± 0.10
组间比较 t, P	1.10, 0.299	1.53, 0.156	2.05, 0.068	3.41, 0.007
组内比较		Y2 vs. Y1	Y3 vs. Y1	Y4 vs. Y1
C57BL/6	t, P	1.20, 0.284	1.40, 0.219	1.71, 0.148
MRL-lpr	t, P	2.77, 0.039	3.78, 0.013	4.12, 0.009

2.1.3 小鼠外周血抗 ribosomal P0 抗体资料比较 数据见表 3。组间比较 F, P 值分别为 28.37、0.000;时点间比较 F, P 值分别为 10.42、0.000;组 × 时点 F, P 值分别为 8.45、0.001 ($H-F$ 调整系数:0.879)提示总抗 ribosomal P0 抗体的水平,组间、时点间均有明显差异。亦进行精细比较:组间从 8 周起就出现统计学差异,而 C57BL/6 组随时间变化不明显,明显的仍是 MRL-lpr 组,其 12、20 周的抗 ribosomal P0 抗体数值较 4 周开始出现较明显变化,差异接近有统计学意义或有统计学意义。

表 3 小鼠外周血抗 ribosomal P0 抗体检测结果
Tab.3 Detection of serum level of anti-ribosomal P0

组别	Y1:4 周	Y2:8 周	Y3:12 周	Y4:20 周
C57BL/6	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.03	0.17 ± 0.03	0.17 ± 0.04
MRL-lpr	0.19 ± 0.08	0.42 ± 0.16	0.46 ± 0.14	0.58 ± 0.22
组间比较 t, P	1.19, 0.280	4.06, 0.010	4.96, 0.004	4.49, 0.006
组内比较		Y2 vs. Y1	Y3 vs. Y1	Y4 vs. Y1
C57BL/6	t, P	0.02, 0.983	2.42, 0.060	1.69, 0.151
MRL-lpr	t, P	1.76, 0.139	2.23, 0.077	3.76, 0.013

2.1.4 小鼠外周血总抗 sm-RNP 抗体资料比较 数据见表 4。2 组间、时点间、组 × 时点间 F, P 值分别为 41.19、0.000, 19.54、0.001, 17.78、0.001 ($H-F$ 调整系数:0.475),提示总抗 sm-RNP 抗体的水平,组间、时点间均有明显差异。以下为精细比较:组间比较从 8 周起出现统计学差异;组内比较证实:组间差异的主要原因也是 MRL-lpr 组的变化所致:从 8 周起,与 4 周相比,总抗 sm-RNP 抗体值就有统计学差异,数值上呈渐渐升高趋势。详见表 4。

表 4 小鼠外周血总抗 sm-RNP 抗体检测结果
Tab.4 Detection of serum level of anti-smRNP

组别	Y1:4 周	Y2:8 周	Y3:12 周	Y4:20 周
C57BL/6	0.22 ± 0.02	0.25 ± 0.04	0.26 ± 0.07	0.25 ± 0.08
MRL-lpr	0.28 ± 0.05	0.68 ± 0.33	1.47 ± 0.51	1.49 ± 0.53
组间比较 t, P	2.73, 0.021	3.17, 0.025	5.76, 0.002	5.67, 0.002
组内比较		Y2 vs. Y1	Y3 vs. Y1	Y4 vs. Y1
C57BL/6	t, P	2.36, 0.065	1.60, 0.171	1.06, 0.339
MRL-lpr	t, P	3.44, 0.018	6.17, 0.002	5.65, 0.002

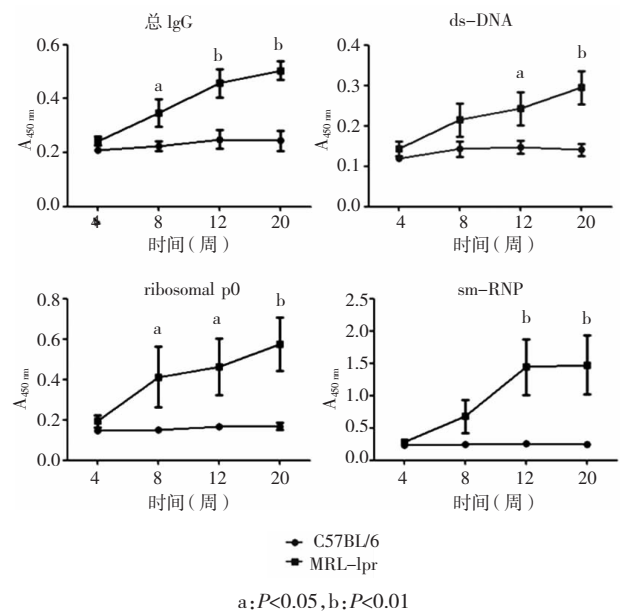


图 1 小鼠外周血总 IgG 及自身抗体检测

Fig.1 Detection of serum level of total IgG and auto-Abs

2.2 MRL-lpr 狼疮小鼠外周血及脾脏 B 细胞 $Fc\gamma R II B$ 表达含量检测

数据见表 5。第 20 周时,小鼠处死后取外周血和脾脏检测 B 细胞 $Fc\gamma R II B$ 的表达情况。与 C57BL/6 小鼠相比,MRL-lpr 狼疮小鼠外周血及脾脏的 B 细胞在 $Fc\gamma R II B$ 表达百分率上无统计学差异,但比较 2 组小鼠 B 细胞表面 $Fc\gamma R II B$ 的平均荧光强度(mean fluorescence intensity, MFI),发现 MRL-lpr 狼疮小鼠较对照 C57BL/6 小鼠明显降低,差异具有统计学意义。

表 5 小鼠外周血及脾脏 B 细胞 $Fc\gamma R II B$ 表达水平

Tab.5 $Fc\gamma R II B$ expression of B cells in peripheral blood and spleen

组别	$Fc\gamma R II B$ (%)		$Fc\gamma R II B$ (MFI)	
	外周血	脾脏	外周血	脾脏
C57BL/6	93.2 ± 5.0	87.9 ± 6.9	93.5 ± 9.7	88.3 ± 13.7
MRL-lpr	91.7 ± 4.2	89.0 ± 6.9	81.2 ± 9.3	68.2 ± 17.0
t, P 值	0.56, 0.586	0.28, 0.788	2.24, 0.049	2.26, 0.048

2.3 MRL-lpr 狼疮小鼠 B 细胞 $Fc\gamma R II B$ 的表达与 B 细胞活化的关系

CD69 为 B 细胞表面的活化分子之一,根据 CD69 的表达情况将 B 细胞分为活化 B 细胞($CD19^+CD69^+$)和静息 B 细胞($CD19^+CD69^-$),MRL-lpr 狼疮小鼠脾脏中活化 B 细胞比例明显较对照 C57BL/6 小鼠高(图 2A),差异具有统计学意义(成组 t 检验 t, P 值为:3.44、0.006)。分析 2 组小鼠活化及静息 B 细胞的 $Fc\gamma R II B$ 表达水平,发现正常 C57BL/6 小鼠 B 细胞的 $Fc\gamma R II B$ 表达水平会随着细胞活化而上调,但 MRL-lpr 狼疮小鼠活化和静息 B 细胞的 $Fc\gamma R II B$ 表达水平无明显差异(图 2B)。

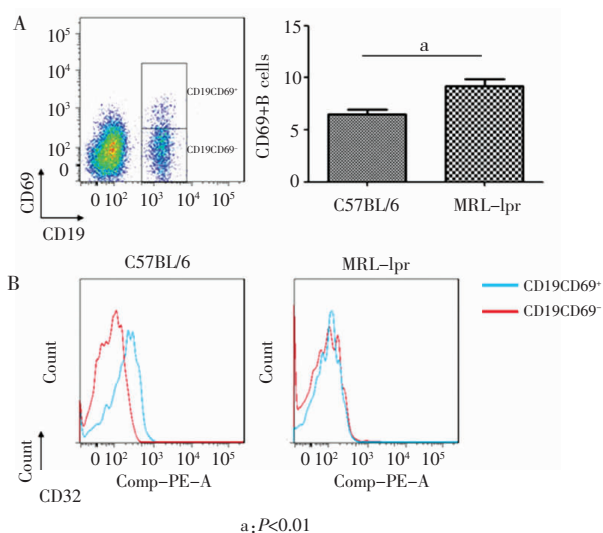


图2 小鼠 B 细胞的活化水平与 FcγR II B 表达水平的关系

Fig.2 Relationship between B cell activation and FcγR II B expression

3 讨论

根据分子功能上的差异, FcγR 可以分为活化性受体和抑制性受体两类; 大部分 FcγR 属于活化性受体, 包括 FcγR I、FcγR II A/C、FcγR III, 此类受体通过偶联免疫受体酪氨酸激活基序传递活化信号; FcγR II B 作为目前唯一发现的抑制性 FcγR, 通过自身分子胞浆区的免疫受体酪氨酸抑制基序传导抑制信号^[6]。FcγR II B 广泛表达在除 NK 细胞和 T 细胞以外的几乎所有白细胞表面, 且在 B 细胞上唯一表达的 FcγR, 在抑制 B 细胞过度活化过程中扮演关键角色^[7]。FcγR II B 在与 BCR 交联后, 可以阻断 BCR 簇和邻近脂筏的相关作用, 使得 BCR 簇和脂筏之间的连结变得不稳定, 进而阻断 B 细胞免疫突触的形成^[8]。SLE 患者外周血记忆性 B 细胞 FcγR II B 的表达水平比正常人明显降低^[9], 提示 FcγR II B 可通过抑制 B 细胞的过度活化来诱导免疫耐受, 防止 SLE 的发生。

为明确 FcγR II B 在 SLE 发病机制中的作用, 本研究选用自发形成系统性自身免疫病的 MRL-lpr 狼疮小鼠作为 SLE 疾病模型。通过检测不同时间点小鼠外周血总 IgG 及自身抗体的含量, 发现随着周龄增加, 狼疮小鼠总 IgG 及自身抗体逐渐增加, 并在 20 周时与对照 C67BL/6 小鼠差异最为明显。说明该 SLE 动物模型构建成功, 并选定 20 周作为检测时间点测定 FcγR II B 的表达情况。

尽管 MRL-lpr 狼疮小鼠和 C67BL/6 小鼠 B 细胞上 FcγR II B 分子的表达百分比无明显差别, 但比较 2 组小鼠 B 细胞上 FcγR II B 分子的 MFI, 却显示出统计差异性, 说明 MRL-lpr 狼疮小鼠的 B 细胞上 FcγR II B 分子的表达丰度明显降低, 与已有的报道一致^[10]。由于 FcγR II B 为抑制性受体, 表达下调的 FcγR II B 必然会导致 B 细胞处于一个更容易被激活的状态, 进而更容易打破免疫耐受产生自身免疫病。

为进一步证实 FcγR II B 与 B 细胞活化的关系, 本研究采用 CD69 染色区分 B 细胞的活化状态。结果显示 MRL-lpr 狼疮小鼠脾脏 CD69 阳性的活化 B 细胞比例明显高于 C67BL/6 小鼠, 提示 MRL-lpr 狼疮小鼠体内存在更加亢进的体液免疫反应。比较活化 B 细胞和静息 B 细胞表面 FcγR II B 的表达情况, 发现 C57BL/6 小鼠的 FcγR II B 在活化的 B 细胞上出现上调, 说明正常小鼠 B 细胞活化的同时会上调抑制性受体, 防止细胞进一步过度活化; 但 MRL-lpr 狼疮小鼠活化 B 细胞和静息 B 细胞表面 FcγR II B 的表达水平无变化, 提示 MRL-lpr 狼疮小鼠 B 细胞过度活化的原因在于 B 细胞活化的同时未同时上调抑制性受体 FcγR II B, 激活的 B 细胞失去控制从而诱发体液免疫反应亢进。这与已有文献^[11-12]报道的 FcγR II B 参与调节生发中心 B 细胞及抗体产生细胞的产生一致, 说明 FcγR II B 参与调节 B 细胞的活化及分化, FcγR II B 的表达下调是导致 B 细胞过度活化和自身免疫病发生的原因之一。

综上所述, 本文通过分析 MRL-lpr 狼疮小鼠 B 细胞 FcγR II B 的表达情况及其与 B 细胞活化的关系, 揭示了活化的 B 细胞未同时上调 FcγR II B 的表达是 MRL-lpr 狼疮小鼠亢进的体液免疫反应的关键原因之一, 进一步明确了 FcγR II B 的表达与 B 细胞活化的关系, 而 MRL-lpr 狼疮小鼠活化 B 细胞的 FcγR II B 表达失调的分子机制, 将有待于进一步深入研究。

参考文献

- [1] De Zubiria, Salgado A, Herrera-Díaz C. Lupus nephritis: an overview of recent findings[J]. Autoimmune Dis, 2012, 2012; 849684.
- [2] Li X, Ptacek TS, Brown EE, et al. FcγR receptors: structure, function and role as genetic risk factors in SLE[J]. Genes Immun, 2009, 10(5): 380-389.
- [3] Niederer HA, Clatworthy MR, Willcocks LC, et al. FcγR II B,

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000362

黄芪多糖对 CLP 诱导的脓毒症小鼠急性肝损伤 MDA、caspase-3 和 ICAM-1 的影响研究

罗 成¹, 沈 娜²

(重庆医科大学附属第一医院 1. 老年病科; 2. 急诊医学科和重症医学科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨黄芪多糖(astragalus polysaccharide, APS)对脓毒症诱导的小鼠急性肝损伤丙二醛(methane dicarboxylic aldehyde, MDA)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(caspase-3)和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的影响。**方法:**将小鼠随机分为假手术组(SHAM 组, $n=25$)、脓毒症组(SEP 组, $n=25$)、APS 处理组(APS 组, $n=25$)、生理盐水处理组(NS 组, $n=25$), 采用盲肠结扎穿刺术(cecal ligation puncture, CLP)造模, APS 组经腹腔注射 APS 50 mg/(kg·d), NS 组经腹腔注射等量生理盐水, SHAM 组和 SEP 组不做特殊处理。染色观察肝脏组织病理变化; 检测①血浆中 MDA、caspase-3 和 ICAM-1 变化; ②肝组织匀浆 MDA 和 caspase-3 变化; ③肝脏组织中 caspase-3 蛋白的表达。**结果:**SEP 组 12 h 开始表现肝细胞水肿进行性加重, 48 h 达到高峰。APS 干预后, 肝细胞损害严重程度较 SEP 组明显改善。通过 APS 处理后, 24、48 h APS 组血浆中 MDA [(29.69 ± 4.62) mol/ml, $P=0.041$; (23.95 ± 4.10) mol/ml, $P=0.003$], caspase-3 [(33.12 ± 9.01) μmol/L, $P=0.000$; (31.25 ± 8.68) μmol/L, $P=0.000$] 和 ICAM-1 [(439.49 ± 71.66) μg/L, $P=0.009$; (321.87 ± 68.64) μg/L, $P=0.000$] 浓度降低, 肝组织匀浆 MDA 与 caspase-3 浓度亦在相应时相点开始降低。24、48 h APS 组 caspase-3 蛋白 [(19.93 ± 4.53) μmol/L, $P=0.005$; (16.91 ± 4.76) μmol/L, $P=0.000$] 表达较 SEP 组明显降低。**结论:**APS 可有效减轻急性肝损伤, 其作用可能与降低 MDA、ICAM-1 以及抑制 caspase-3 表达有关。

【关键词】黄芪多糖; 脓毒症; 急性肝损伤; 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3

【中图分类号】R515.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-01-10

作者介绍: 罗 成, Email: arachnoid@sina.com,

研究方向: 糖尿病、多器官功能衰竭。

通信作者: 沈 娜, Email: dazhunnana@sohu.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000362.html>

FcgammaR III B, and systemic lupus erythematosus[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1183: 69-88.

[4] Yajima K, Nakamura A, Sugahara A, et al. FcgammaR II B deficiency with Fas mutation is sufficient for the development of systemic autoimmune disease[J]. Eur J Immunol, 2003, 33(4): 1020-1029.

[5] Horton HM, Chu SY, Ortiz EC, et al. Antibody-mediated coengagement of FcγR II b and B cell receptor complex suppresses humoral immunity in systemic lupus erythematosus[J]. J Immunol, 2011, 186(7): 4223-4233.

[6] Willcocks LC, Smith KG, Clatworthy MR. Low-affinity Fcgamma receptors, autoimmunity and infection[J]. Expert Rev Mol Med, 2009, 13(11): e24.

[7] Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fc gamma receptors: old friends and new family members[J]. Immunity, 2006, 24(1): 19-28.

[8] Sohn HW, Pierce SK, Tzeng SJ. Live cell imaging reveals that the inhibitory FcγR II B destabilizes B cell receptor membrane-lipid interactions and blocks immune synapse formation[J]. J Immunol, 2008, 180

(2): 793-799.

[9] Mackay M, Stanevsky A, Wang T, et al. Selective dysregulation of the Fcgamma II B receptor on memory B cells in SLE[J]. J Exp Med, 2006, 203(9): 2157-2164.

[10] Tackenberg B, Jelcic I, Baerenwaldt A, et al. Impaired inhibitory Fcgamma receptor II B expression on B cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(12): 4788-4792.

[11] Espéli M, Clatworthy MR, Bökers S, et al. Analysis of a wild mouse promoter variant reveals a novel role for FcγR II b in the control of the germinal center and autoimmunity[J]. J Exp Med, 2012, 209(12): 2307-2319.

[12] Rahman ZS, Alabyev B, Manser T. FcγR II B regulates autoreactive primary antibody forming cell, but not germinal center B cell, activity[J]. J Immunol, 2007, 178(2): 897-907.

(责任编辑: 冉明会)