

· 实验研究 ·

15-甲基-脂氧素 A₄ 对大鼠系膜增殖性肾炎干预作用的研究

吴升华¹, 廖培元², 董玲¹, 姜新猷¹

(1. 南京医科大学第一附属医院儿科, 江苏 南京 210029; 2. 滕州市中心人民医院儿科, 山东 滕州 277500)

[摘要] 目的 已发现脂氧素 A₄ (LXA₄) 可抑制肾小球系膜细胞的体外增殖, 该研究旨在了解 LXA₄ 同系物 15-甲基-LXA₄ 是否抑制大鼠系膜增殖性肾炎的病理进展, 并探讨其作用的信号转导分子机制。方法 使用小鼠抗大鼠 Thy1.1 单克隆抗体静脉内 1 次性注射制备大鼠系膜增殖性肾炎。使用 15-甲基-LXA₄ 静脉内注射干预大鼠系膜增殖性肾炎。检测尿蛋白、肾小球白细胞浸润、系膜细胞增生评分、增殖性细胞核抗原 (PCNA) 表达。应用 RT-PCR 方法检测肾小球白介素 (IL)-1 β 、IL-6 的 mRNA 表达, 应用放免法测定肾小球 IL-1 β 、IL-6 水平。应用 Western Blot 测定肾小球磷酸化的磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3-K)、Akt₁ 与 p27^{kip1} 表达, 应用凝胶电泳迁移率试验 (EMSA) 测定肾小球核因子- κ B (NF- κ B) 及信号转导及转录活化子-3 (STAT₃) 活性。结果 大鼠系膜增殖性肾炎发病后第 1~4 天, 肾小球白细胞计数、IL-1 β 、IL-6 的 mRNA 与蛋白表达、NF- κ B 活性升高; 第 4 天尿蛋白、肾小球系膜细胞增生评分、PCNA 表达、肾小球 PI3-K、Akt₁ 与 STAT₃ 活性升高, p27^{kip1} 表达减低。应用 15-甲基-LXA₄ 干预, 可减少肾炎大鼠尿蛋白、肾小球白细胞计数、系膜细胞增生评分、PCNA 表达、IL-1 β 、IL-6 的 mRNA 与蛋白表达 (均 $P < 0.05$), 减低 PI3-K、Akt₁、NF- κ B、STAT₃ 活性, 阻止 p27^{kip1} 表达减低。结论 15-甲基-LXA₄ 可有效地抑制大鼠系膜增殖性肾炎的尿蛋白、肾小球炎症反应, 系膜细胞增殖, 其机制与抑制 PI3-K/Akt₁/p27^{kip1}/cyclin 途径、STAT₃、NF- κ B 活性有关。

[中国当代儿科杂志, 2006, 8(3): 225-230]

[关键词] 脂氧素; 肾炎; 系膜细胞; 白介素; 核因子- κ B; 大鼠

[中图分类号] R-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2006)03-0225-06

Protective effects of 15-methy-lipoxin A₄ on mesangioproliferative nephritis in rats

WU Sheng-Hua, LIAO Pei-Yuan, DONG Ling, JIANG Xin-You. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China (Email: kad-ye@163.com)

Abstract: Objective To investigate the protective effects of 15-methy-lipoxin A₄ (LXA₄) on mesangioproliferative nephritis in rats and the possible mechanisms. **Methods** Mesangioproliferative nephritis was induced by a single intravenous injection of the mouse monoclonal anti-Thy1.1 antibodies (ER₄) in 20 rats. Ten nephritic rats were injected with 15-methy-LXA₄ at 10 minutes before ER₄ antibody injection and then 8-hourly until the rats were sacrificed on day 4 after nephritis induction. The nephritis was evidenced by presence of proteinuria, histologic examination with light microscopy, infiltrating leukocyte assessed by immunofluorescence microscopy, and mesangial cell proliferation assessed by proliferation scoring and by immunohistochemical staining of proliferating cell nuclear antigen (PCNA). Expressions of interleukin (IL)-1 β and IL-6 protein or mRNA in glomeruli were determined by radioimmunoassay or RT-PCR, respectively. Phosphorylated phosphoinositide 3-kinase (PI3-K), Akt₁ and p27^{kip1} in glomeruli were analyzed by Western Blot. Activities of nuclear factor- κ B (NF- κ B) and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT₃) in glomeruli were assessed by electrophoretic mobility shift assay (EMSA). **Results** There were increases in glomerular infiltration of leukocyte, expressions of IL-1 β and IL-6 protein and mRNA, and activities of NF- κ B in nephritic rats between days 1 and 4 after nephritis induction. The enhanced proteinuria, score of mesangial proliferation, glomerular PCNA positive cells, activities of phosphorylated PI3-K, Akt₁ and STAT₃, and reduced p27^{kip1} expression were found on day 4 after nephritis induction. 15-methy-LXA₄ treatment significantly reduced the proteinuria, glomerular infiltration of leukocyte, expressions of IL-1 β and IL-6 protein and mRNA, score of mesangial proliferation, glomerular PCNA positive cells, activities of phosphorylated PI3-K, Akt₁, NF- κ B and STAT₃, and increased the p27^{kip1} expression. **Conclusions** 15-methy-LXA₄ can

[收稿日期] 2005-10-07; [修回日期] 2005-12-20

[基金项目] 江苏省 135 医学重点人才工程基金 (No: 2002-45)。

[作者简介] 吴升华, 男, 博士, 教授, 主任医师。主攻方向: 肾小球疾病发病机制。

markedly inhibit the proteinuria, glomerular inflammation, and mesangial cell proliferation induced by anti-Thy1. 1 antibodies. The inhibition effects are related to PI3-K/Akt₁/p27^{kip1}/cyclin pathway, STAT₃ and NF-κB pathway-dependent signal transduction.

[Chin J Contemp Pediatr, 2006, 8 (3): 225-230]

Key words: Lipoxin; Nephritis; Mesangial cells; Interleukin; Nuclear factor-κB; Rats

脂氧素 (lipoxins, LXs) 是二十烷类 (eicosanoids) 家族中的一类花生四烯酸产物, 有强大的抗炎、抗增殖效应^[1]。在体外已证实脂氧素 A₄ (lipoxin A₄, LXA₄) 可拮抗白三烯 (LT) D₄、血小板源性生长因子 (PDGF)、表皮生长因子 (EGF)、肿瘤坏死因子 α (TNFα) 所致的肾小球系膜细胞的增殖^[2~4]。然而, 至今尚不清楚 LXA₄ 是否在体内抑制系膜增殖性肾炎的病理进展。本研究应用人工合成的稳定的 LXA₄ 同系物 15-甲基-LXA₄ 干预大鼠系膜增殖性肾炎, 了解是否抑制其病理进展, 并探讨 15-甲基-LXA₄ 作用的信号转导分子机制。

1 材料与方法

1.1 系膜增殖性肾炎模型的制备

将雌性 Lewis 大鼠 (80 ~ 100 g) 30 只按抽签法随机分为 3 组, 即正常对照组、肾炎组、LXA₄ 干预组。每组 10 只, 在第 1, 4 天分别处死 5 只。对肾炎组一次性尾静脉内注射小鼠抗大鼠 Thy1. 1 单克隆抗体 ER₄ (美国 EA Lianos Lab) 1 mg/kg。ER₄ 抗体所致系膜增殖性肾炎模型的病理表现、尿蛋白与我们过去报道相同^[5,6]。在 LXA₄ 干预组, 在注射 ER₄ 之前 10 min 尾静脉内注射 15 (R/S)-甲基-LXA₄ (美国 Neogene 公司) 0.5 mg/kg, 以后每 8 h 注射 1 次, 直到处死。在正常对照组, 一次性尾静脉内注射小鼠 IgG (美国 Santa Cruz 公司) 1 mg/kg。在处死大鼠前 24 h 应用代谢笼收集 24 h 尿液, 采用 Bradford 方法 (美国 Sigma 公司) 检测尿蛋白。

1.2 肾组织病理学检测

对肾皮质组织常规固定、石蜡包埋、切片, 进行苏木素-伊红、PAS 及 Masson 染色, 光镜检查。①肾小球系膜细胞增生评分: 对大鼠肾皮质切片, 按每个系膜区系膜细胞数目 < 3 个、3 个、4 个、≥ 5 个分别计 0, 1, 2, 3 分^[7]。②肾小球白细胞浸润: 对大鼠肾皮质切片, 应用 FITC 连接的抗大鼠白细胞共同抗原单克隆抗体 (美国 Accurate 公司) 进行免疫荧光染色。在荧光显微镜下, 对每只鼠的切片计数 10 个肾小球中共同抗原阳性的细胞数^[6]。③肾小球增殖性细胞核抗原 (PCNA) 测定: 应用免疫组化染色法^[5]。对每只大鼠肾皮质切片, 应用 JD-801 计算机图像分析系统随机选取 10 个肾小球, 计算每个肾小

球 PCNA 阳性信号面积占肾小球面积的比值。

1.3 肾小球 IL-1β, IL-6 蛋白测定与 mRNA 表达

将大鼠肾皮质标本在冰浴上用系列过筛法分离肾小球, 用 1 mol/L 冰乙酸溶液制成匀浆, 混悬溶液中含有蛋白酶抑制剂 aprotinin、leupeptin 与苯甲硫酰氟 (Sigma 公司), 蛋白定量后应用 I¹²⁵-IL-1β、I¹²⁵-IL-6 放射免疫分析试剂盒 (北京北方生物技术研究所以) 测定 IL-1β, IL-6 水平, 按试剂盒说明书进行操作。应用 RT-PCR 方法测定肾皮质标本 IL-1、IL-6 的 mRNA 表达, 内参照为甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH)。半定量分析采用 UVP-凝胶图像扫描仪 (UVP 公司)^[4]。试验重复 4 次。

1.4 Western Blot 测定 PI-3K、Akt₁ 与 p27^{kip1}

将上述肾小球蛋白应用 Western Blot 方法测定苏氨酸磷酸化的磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3-K)、丝氨酸磷酸化的 Akt₁ 与 p27^{kip1} 蛋白表达, 内参照为 α-tubulin。半定量分析采用 UVP-凝胶图像扫描仪^[4]。试验重复 4 次。

1.5 凝胶电泳迁移率试验测定 NF-κB 与 STAT₃

应用凝胶电泳迁移率试验 (EMSA) 对上述肾小球标本测定核因子-κB (NF-κB) 及信号转导及转录活化子-3 (STAT₃) 活性。应用核蛋白抽提试剂盒 (美国 Active Motif 公司) 抽提肾小球细胞核蛋白。根据 EMSA 试剂盒 (美国 Promega 公司) 说明书进行操作, 半定量分析采用 UVP-凝胶图像扫描仪^[4]。试验重复 4 次。

1.6 统计学分析

实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用 SPSS 10.0 统计分析软件对实验数据进行统计学处理, 采用单因素方差分析 (*F* 检验与 *q* 检验)。*P* < 0.05 有统计学差异。

2 结果

在第 1 天处死的肾炎大鼠, 可见肾小球有系膜细胞溶解, 毛细血管襻形成微小动脉瘤样改变 (图 1A), 肾小球白细胞浸润 (图 1B, 表 1), 尿蛋白定量无升高 (表 1)。在第 4 天处死的肾炎大鼠, 可见肾小球有系膜细胞增殖, PCNA 阳性细胞增多, 系膜细胞增生评分升高 (图 1C, 表 1), 尿蛋白定量增高, 白细胞浸润有所消退 (表 1), 与文献及我们过去的报

道相同^[5,8,9]。在第1天处死的肾炎大鼠肾小球产生的IL-1 β 、IL-6升高,第4天处死的进一步升高(表2)。15-甲基-LXA₄治疗显著地减少了肾炎大鼠的白细胞浸润、IL-1 β 与IL-6合成(第1、4天)、尿蛋白、肾小球系膜细胞增生评分和PCNA阳性面积比值(第4天)。

表1 第1,4天处死的各组大鼠的检测参数 (n=5, $\bar{x} \pm s$)

	第1天处死大鼠		第4天处死大鼠			
	肾小球白细胞 (个/肾小球)	尿蛋白 (mg/24 h)	肾小球白细胞 (个/肾小球)	尿蛋白 (mg/24 h)	系膜细胞 增生评分	PCNA(+) 比值(%)
正常对照组	11.8 $\pm$ 2.4	20.4 $\pm$ 3.5	14.0 $\pm$ 2.5	21.7 $\pm$ 5.1	0.8 $\pm$ 0.4	0.8 $\pm$ 0.3
肾炎组	60.8 $\pm$ 8.6 ^a	22.6 $\pm$ 3.6	26.6 $\pm$ 5.2 ^a	224.1 $\pm$ 45.1 ^a	8.8 $\pm$ 2.3 ^a	4.4 $\pm$ 0.7 ^a
LXA ₄ 干预组	32.2 $\pm$ 4.5 ^{a,b}	19.1 $\pm$ 2.4	16.4 $\pm$ 3.8 ^{a,b}	120.5 $\pm$ 32.6 ^{a,b}	3.6 $\pm$ 1.7 ^{a,b}	1.8 $\pm$ 0.4 ^{a,b}
组间比较 F 值	90.3 ^c	1.6	13.7 ^c	49.1 ^c	27.6 ^c	60.2 ^c

a 与正常对照组比较 $P < 0.05$; b 与肾炎组比较 $P < 0.05$; c 组间比较 $P < 0.01$

表2 第1,4天处死的各组大鼠的肾小球 IL-1 β 、IL-6 检测 (n=5, $\bar{x} \pm s$)

	第1天处死大鼠		第4天处死大鼠	
	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
正常对照组	5.5 $\pm$ 0.5	7.2 $\pm$ 0.5	5.8 $\pm$ 0.5	7.0 $\pm$ 0.5
肾炎组	22.0 $\pm$ 4.8 ^a	32.4 $\pm$ 5.2 ^a	50.5 $\pm$ 7.0 ^a	67.2 $\pm$ 9.4 ^a
LXA ₄ 干预组	15.6 $\pm$ 2.4 ^{a,b}	19.5 $\pm$ 2.2 ^{a,b}	26.8 $\pm$ 4.0 ^{a,b}	31.6 $\pm$ 4.1 ^{a,b}
组间比较 F 值	34.8 ^c	75.0 ^c	114.3 ^c	130.3 ^c

a 与正常对照组比较 $P < 0.05$; b 与肾炎组比较 $P < 0.05$; c 组间比较 $P < 0.01$

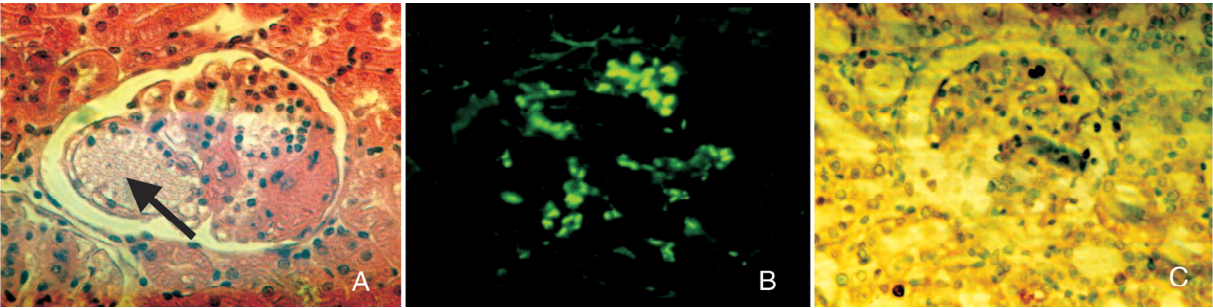


图1 抗Thy1.1抗体所致系膜增殖性肾炎的肾小球($\times 400$) A、B为第1天处死的肾炎大鼠肾小球。A:苏木素-伊红染色,箭头处为微血管瘤;B:抗大鼠白细胞共同抗原抗体的免疫荧光染色,有荧光的细胞为白细胞。C:第4天处死的肾炎大鼠肾小球,PCNA免疫组化染色阳性细胞呈深褐色。

在第1天处死的肾炎大鼠,肾小球IL-1 β 、IL-6的mRNA表达上升,第4天进一步升高,而15-甲基-LXA₄干预可明显降低肾炎大鼠IL-1 β 、IL-6的mRNA表达(图2)。图3为第4天处死的大鼠肾小球PI3-K、Akt₁与p27^{kip1}表达的Western blot结果。在正常对照组,肾小球有高水平p27^{kip1}表达,第4天处死的肾炎鼠肾小球p27^{kip1}表达降低,而15-甲基-LXA₄干预可部分阻止肾炎大鼠p27^{kip1}表达的降低。与p27^{kip1}表达相反,肾炎鼠肾小球PI3-K与Akt₁表达升高,而15-甲基-LXA₄干预可部分阻止肾炎大鼠PI3-K与Akt₁表达的升高。第1天处死的肾炎大鼠与15-甲基-LXA₄干预大鼠的肾小球Akt₁与p27^{kip1}表达与正常对照组相似,PI3-K表达略升高。

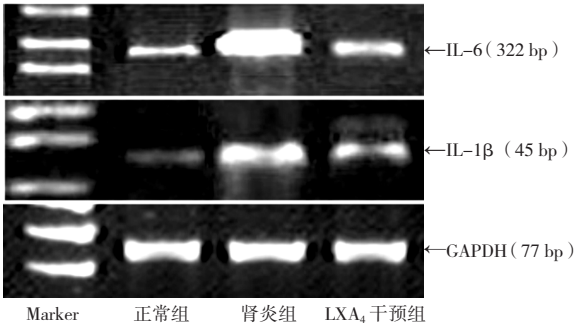


图2 第4天处死的大鼠肾小球IL-1 β 、IL-6 mRNA表达的RT-PCR电泳结果

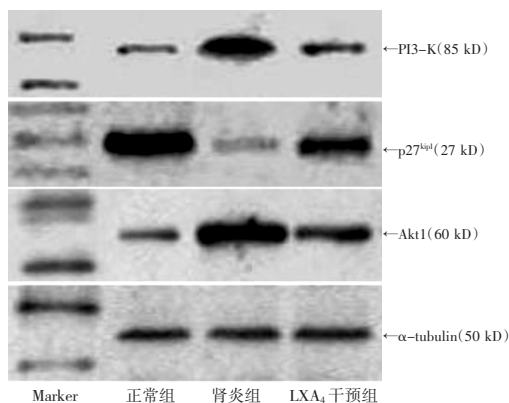


图3 第4天处死的大鼠肾小球PI3-K、Akt₁与p27^{kip1}表达的Western blot结果

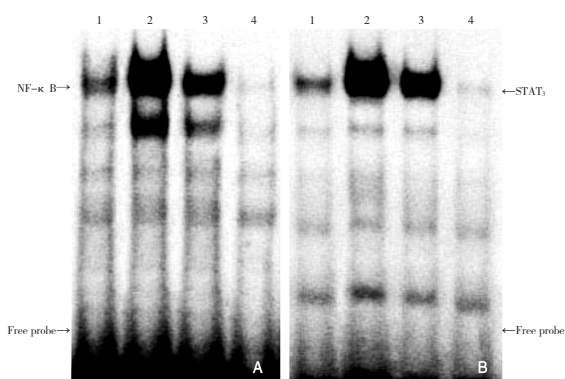


图4 第4天处死的大鼠肾小球NF-κB与STAT3的DNA结合活性的EMSA结果。A:肾皮质NF-κB的DNA结合活性;B:STAT3的DNA结合活性。1为正常对照组,2为肾炎组,3为LXA₄干预组,4为竞争性试验,即肾炎组标本但应用非标记同序寡核苷酸探针。

图4中为第4天处死大鼠的肾皮质NF-κB(图4A)及STAT₃(图4B)的DNA结合活性。应用100倍的非标记同序寡核苷酸探针可完全阻止NF-κB或STAT₃的DNA结合活性,证明检测的特异性。肾炎大鼠的肾皮质NF-κB的DNA结合活性在发病第1天即升高,第4天进一步升高。肾炎大鼠的肾皮质STAT₃的DNA结合活性在发病第1天与正常对照组相似,第4天升高。15-甲基-LXA₄治疗可部分阻止肾炎大鼠肾皮质NF-κB与STAT₃的DNA结合活性。

3 讨论

系膜细胞增殖是临床上系膜增殖性肾炎、IgA肾病、过敏性紫癜肾炎等常见肾小球疾病的主要病理特征之一,也是发展为肾小球硬化的主要病理过程。抗Thy1.1抗体所致的系膜增殖性肾炎模型以

系膜细胞增殖为主要特征,对该模型中系膜细胞增殖的干预已成为寻找新治疗方法的实验手段^[8,10]。本研究结果首次证实,15-甲基-LXA₄可抑制抗Thy1.1抗体所致的系膜增殖性肾炎的病理过程,表现为可抑制系膜增殖性肾炎大鼠的蛋白尿、肾小球白细胞浸润、肾小球IL-1β与IL-6的mRNA表达与蛋白合成、肾小球系膜细胞增殖。

本研究探讨了系膜增殖的细胞信号转导机制。PCNA是细胞周期素D/细胞周期素依赖性激酶(cyclin D/CDK)、cyclin E/CDK复合体成员,在细胞增殖的G₁后期及S期出现,诱导细胞进入S期^[5]。而p27^{kip1}是细胞周期负调控蛋白,与cyclins和CDK结合后可抑制cyclin D/CDK、cyclin E/CDK复合体的活性^[4]。Akt即丝氨酸/苏氨酸激酶,是PI3-K的下游激酶,PI3-K/Akt通路被称为生物信息传导中心环节。Akt₁活化后可使p27^{kip1}降解,使细胞由G₁期进入S期而增殖^[4]。大鼠系膜细胞的Thy1.1抗原与细胞膜磷脂酰肌醇相连,当抗Thy1.1抗体与系膜细胞的Thy1.1抗原结合后,在补体作用下活化磷脂酶C,使磷脂酰肌醇二磷酸(PIP₂)水解产生三磷酸肌醇与二酰甘油^[8],PIP₂可被PI3-K催化产生PIP₃。本研究中,肾炎大鼠肾小球中磷酸化的PI3-K、Akt₁明显增加,使p27^{kip1}下调,p27^{kip1}对cyclin/CDK复合体的抑制作用解除,从而使PCNA表达增加,使系膜细胞由G₁期进入S期而增生。Shankland^[10]也证实,在抗Thy1.1抗体所致的系膜增殖性肾炎中,发病第3~5天肾小球系膜细胞中PCNA阳性细胞、cyclin A与CDK₂表达升至最高,而p27^{kip1}表达降至最低。据此,我们选择发病第4天为观察点。此外,本研究首次显示,在抗Thy1.1抗体所致的系膜增殖性肾炎中肾小球STAT₃活性增加。STAT是一类新型转录因子家族。多种生长因子及炎性介质与其受体结合后可活化JAK/STAT途径,使STAT₃形成同/异二聚体并转入细胞核内,与靶基因启动子结合而激活基因转录^[4]。STAT₃也调节Akt/p27^{kip1}/cyclin途径。STAT₃可下调成纤维细胞的p27^{kip1},使Akt、cyclin D₁表达加强。本文中肾炎大鼠肾小球STAT₃活性升高,且与Akt₁、PCNA表达增加、p27^{kip1}表达降低的时间一致,提示STAT₃调节Akt/p27^{kip1}/cyclin途径的可能性。

LXA₄可抑制中性粒细胞浸润,作为体内多种炎性介质的内源性拮抗剂,被称为炎症的“刹车信号”^[1]。近年来已证实,在体外LXA₄可拮抗LTD₄、PDGF、EGF、TNF-α所致的肾小球系膜细胞的增

殖^[2~4]。在大鼠的白细胞及肾小球系膜细胞均存在 LXA₄ 的特异性受体^[1]。LXA₄ 受体与 G 蛋白偶联, 通过 erk 途径而导致 CDK 抑制因子如 p27^{kip1} 表达, 抑制细胞的 DNA 合成与细胞增殖^[3,4]。LXA₄ 也抑制 PDGF、TNF- α 所致的系膜细胞 PI3-K/Akt 途径活化^[2~4]。本文结果显示, 15-甲基-LXA₄ 治疗部分阻止了肾炎大鼠肾小球 p27^{kip1} 的表达下调、PI3-K、Akt₁ 与 PCNA 表达的升高, 提示 15-甲基-LXA₄ 的作用机制涉及到对 PI3-K/Akt₁/p27^{kip1}/cyclin 信号传导途径的调控。由于 15-甲基-LXA₄ 抑制肾炎大鼠肾小球 PI3-K/Akt 途径, Akt₁ 下游的 p27^{kip1} 降解随之减少, p27^{kip1} 的细胞周期负调控作用增强, cyclin 与 PCNA 表达下降, 导致肾小球系膜细胞停顿于 G₁ 期, 使系膜细胞增生评分下降。此外, 15-甲基-LXA₄ 治疗部分阻止了肾炎大鼠肾小球 STAT₃ 表达升高, 提示 STAT₃ 参与了 15-甲基-LXA₄ 的作用。近来我们也发现 LXA₄ 可抑制 TNF- α 所致的系膜细胞的 STAT₃ 活化^[4]。在缺血性急性肾衰竭模型中, LXA₄ 同系物的治疗可加强肾脏细胞因子信号抑制因子 (SOCS)-1、SOCS-2 的表达^[11], 而 SOCS 是 JAK/STAT 途径的抑制剂。这可能是本研究中 15-甲基-LXA₄ 阻止了肾炎大鼠 STAT₃ 表达升高的机制。

在抗 Thy1.1 抗体所致的 Lewis 大鼠系膜增殖性肾炎模型, 第 1 天有系膜细胞溶解, 导致系膜塌陷, 毛细血管襻被动扩大而形成血管瘤, 第 4 天有系膜细胞增殖, 1 月后系膜细胞增殖消失^[5,9]。本文中在第 1 天处死的肾炎大鼠肾小球产生的 IL-1 β 、IL-6 升高, 由于这时有系膜细胞溶解, 因此 IL-1 β 、IL-6 主要来源于浸润于肾小球白细胞, 以中性粒细胞、单核吞噬细胞为主^[8,9]。而在第 4 天处死的肾炎大鼠肾小球产生的 IL-1 β 、IL-6 进一步升高, 这时白细胞浸润有所消退, 因此 IL-1 β 、IL-6 主要来源于增生的系膜细胞。IL-1、IL-6 可直接促进系膜细胞增殖, 也可通过促进 PDGF 合成, 间接促进系膜细胞增殖。IL-1 也可趋化白细胞如单核吞噬细胞, 后者释放多种炎性介质而增加肾小球毛细血管通透性, 导致蛋白尿; 也释放多种生长因子促进系膜细胞增殖。本文中 15-甲基-LXA₄ 抑制了肾炎大鼠肾小球 IL-1 β 、IL-6 的升高, 并非提示 IL-1 β 、IL-6 是本模型中系膜细胞增殖的主要原因。在抗 Thy1.1 抗体所致的系膜增殖性肾炎中, IL-1、PDGF、EGF、TGF- β 等均参与系膜细胞增殖^[8]。而 LXA₄ 不仅可抑制 TNF- α 所致的系膜细胞生成 IL-1 β 、IL-6^[4], 抑制缺血性急性肾衰竭肾脏 IL-1 β 、IL-6 表达^[11], 也可抑制 PDGF、EGF、

TNF- α 、LTD₄ 的促系膜细胞增殖作用^[2~4], 提示本文中 15-甲基-LXA₄ 的疗效是多方面综合作用的结果。本研究中 15-甲基-LXA₄ 抑制肾炎大鼠肾小球 IL-1 β 、IL-6 的升高的机制, 与抑制 NF- κ B 活化有关。LXA₄ 通过抑制 NF- κ B 活化而抑制 TNF- α 所致的系膜细胞 IL-1 β 、IL-6 合成^[4]。NF- κ B 活化是白细胞、系膜细胞等活化的始动因子, 不仅参与了 IL-1 β 、IL-6 的合成^[4], 也受 PI3-K/Akt 途径调节而促进系膜细胞增殖^[12]。

LXA₄ 体内应用半衰期短, 仅数分钟, 而人工合成的 LXA₄ 同系物半衰期可延长至数小时^[1]。最近报道^[1] 表明, 利用人工合成的稳定的 15-甲基-LXA₄、15-epi-16-苯氧基 LXA₄ 等, 在治疗缺血性急性肾衰竭、皮肤炎症、肠道炎症疾病等病变中表现出较好的治疗效果。由于 LXA₄ 是内源性抗炎脂质, 可能毒副作用极少, 将其作新型抗炎药物的开发, 替代有副作用的糖皮质激素、免疫抑制剂, 可能有很好的临床应用前景^[1]。我们的研究表明了 15-甲基-LXA₄ 能抑制大鼠系膜增殖性肾炎的病变进展, 为肾小球疾病的治疗提供了新的途径。

[参 考 文 献]

- [1] Kieran NE, Maderna P, Godson C. Lipoxins: potential anti-inflammatory, proresolution, and antifibrotic mediators in renal disease[J]. *Kidney Int*, 2004, 65(4): 1145-1154.
- [2] Mitchell D, Rodgers K, Hanly J, McMahon B, Brady HR, Martin F, et al. Lipoxins inhibit Akt/PKB activation and cell cycle progression in human mesangial cells[J]. *Am J Pathol*, 2000, 164(3): 937-946.
- [3] McMahon B, Stenson C, McPhillips F, Fanning A, Brady HR, Godson C. Lipoxin A₄ antagonizes the mitogenic effects of leukotriene D₄ in human renal mesangial cells[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(36): 27566-27575.
- [4] Wu SH, Lu C, Dong L, Zhou GP, He ZG, Chen ZQ. Lipoxin A₄ inhibits TNF- α -induced production of interleukins and proliferation of rat mesangial cells[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(1): 35-46.
- [5] Wu SH, Kelefiotis DP, Lianos EA. Modulatory effects of eicosanoids on mesangial cell growth in response to immune injury[J]. *Immunopharmacology*, 1994, 28(2): 125-136.
- [6] Bresnahan BA, Wu SH, Fenoy FJ, Roman RJ, Lianos EA. Mesangial cell immune injury: hemodynamic role of leukocyte- and platelet-derived eicosanoids[J]. *J Clin Invest*, 1992, 90(6): 2304-2312.
- [7] 林小芹, 易著文, 吴小川, 何小解, 张建江. α D3 对阿霉素肾病大鼠肾组织 WT₁ 表达的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2004, 6(3): 195-198.
- [8] 吴升华, 许福熙. 抗 Thy1.1 抗体所致系膜增殖性肾炎模型[J]. *国外医学泌尿系统分册*, 1992, 12(3): 133-138.
- [9] Yamamoto T, Wilson CB. Quantitative and qualitative studies of anti-body-induced mesangial cell damage in the rat[J]. *Kidney Int*, 1987, 32(4): 514-525.
- [10] Shankland SJ, Hugo C, Coats SR, Nangaku M, Pichil RH, Gor-

- don KL, et al. Changes in cell-cycle protein expression during experimental mesangial proliferative glomerulonephritis[J]. *Kidney Int*, 1996, 50(4): 1230-1239.
- [11] Leonard MO, Hannan K, Burne MJ, Lappin DWP, Doran P, Coleman P, et al. 15- epi- 16- (para- florophenoxy)- lipoxin A₄-methy ester, a synthetic analogue of 15- epi- lipoxin A₄, is protective in experimental ischemic renal failure[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(6): 1657-1662.
- [12] Shimamura H, Terada Y, Okado T, Tanaka H, Inoshita S, Sasaki S. The PI3-kinase-Akt pathway promotes mesangial cell survival and inhibits apoptosis in vitro via NF-κB and Bad[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(6): 1427-1434.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

《中国当代儿科杂志》被 MEDLINE 收录

2005年11月15日,《中国当代儿科杂志》被美国国立图书馆国际综合生物医学信息书目数据库 MEDLINE 收录。这是《中国当代儿科杂志》继被俄罗斯文摘杂志(AJ)、美国化学文摘(CA)、荷兰医学文摘(EM)等国际检索机构收录后又成功进入的一个著名的检索数据库。

MEDLINE 是当今世界上最大也是最权威的生物医学文献数据库。该数据库收录了自1965年以来世界上70多个国家和地区出版的3900余种生物医学核心期刊的文献,累计文献已达1200万篇。MEDLINE 是否将一种期刊编入,需要通过严格的评审,主要基于科学政策和科学质量的考虑而作出。《中国当代儿科杂志》能够进入 MEDLINE 这个国际著名检索数据库,是国际上对我国儿科科学工作者所做出的研究成果、学术论文水平的充分肯定。

《中国当代儿科杂志》是一本年轻的杂志,创刊至今仅7年。她之所以能够在较短的时间内被国际上诸多的权威检索系统收录,是与全体编委的鼎力支持和辛勤工作、广大作者、读者和全国儿科界同仁们的大力支持分不开的。值此之际,谨向各位深表谢意!本刊将会更加努力地工作,提高服务质量,更好、更快地将我国儿科领域的最新成就推向国际。

《中国当代儿科杂志》编辑部

2005年11月30日

美国国立图书馆 MEDLINE 执行编辑 Sheldon Kotzin 致杨于嘉主编的信

(摘录译文)

杨于嘉 主编:

美国国立图书馆对于在“文献选择技术评审委员会”评审中获得“非常好(very good)”的评价,而且在 MEDLINE 数据库中其学科或地域分布未被充分覆盖的杂志给予收录入 MEDLINE 数据库的机会。

上个月,你们的杂志——《中国当代儿科杂志》经评审委员会评审,得分为3.5~3.9,这意味着你们的杂志获得了“非常好(very good)”的评价。如果你们愿意向国立图书馆提交“XML”标记格式的《中国当代儿科杂志》的论文、述评和致编者的信,本馆会将你们杂志的这些内容收录入 MEDLINE 数据库中。如果你们出版的增刊也符合引用要求,本馆同样需你们提供“XML”标记格式的数据,以便编入索引中。