路,最终导致细胞死亡。caspase-9 是 caspase 家族中位于最上游的重要成员,是 caspase 系统引起细胞凋亡的最重要的起始因子。cleaved caspase-9 是 procaspase-9 在 Asp353 位点自我裂解形成的一个大的活性片段,可进一步激活细胞凋亡的最关键酶 caspase 3,启动 caspase 级联,从而导致细胞凋亡[11]。最近研究[12]表明,通过 caspase 依赖的 EOS 凋亡机制,一种新的细胞周期素依赖激酶抑制剂的药物 AT7519 能诱导人 EOS 的凋亡并能增强小鼠过敏性胸膜炎的消退。本研究采用蛋白印迹法检测 cleaved caspase-9 和 Bak 蛋白在大鼠肺组织 EOS 中的表达,发现在对照组和干预组中,cleaved caspase-9 和 Bak 蛋白表达的平均光密度值与模型组相比,差异均有显著性,并且干预组 A_3 分别与干预组 A_1 和 A_2 相比,cleaved caspase-9 和 Bak 蛋白表达的差异也有显著性,表明红霉素联合地塞米松可上调哮喘大鼠肺组织 EOS 中 cleaved caspase-9 和 Bak 的蛋白表达,两药联用效果优于单用。陆洋等[13]研究了糖皮质激素对哮喘大鼠嗜酸性粒细胞中 caspase-9 的表达的影响,但未涉及大环内酯类药物单独及联合糖皮质激素对该蛋白表达的影响。综上我们的实验证明,大环内酯类药联合糖皮质激素可下调 IL-5、IL-8 水平减少 EOS 在气道黏膜的聚集,上调凋亡相关蛋白 cleaved caspase-9、Bak 的表达促进 EOS 凋亡,降低气道炎症。

参考文献:

[1] Wegmann M. Targeting eosinophil biology in asthma therapy[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 45(4): 667-674.
[2] Shoji T, Yoshida S, Sakamoto H, *et al*. Anti-inflammatory effect of roxithromycin in patients with aspirin-intolerant asthma[J]. Clin Exp Allergy, 1999, 29(7): 950-956.
[3] 吕国平, 崔德健, 郭英江, 等. 介绍一种建立大鼠哮喘模型的实验方法[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1995, 18(6): 377-378.
[4] 李志奎, 王长征, 钱桂生. 哮喘豚鼠肺组织嗜酸性粒细胞 fas 表达及药物的影响[J]. 第三军医大学学报, 1999, 21(5): 321-324.
[5] 黄娟, 许慧, 安常青, 等. 大环内酯类药物对哮喘大鼠肺组织凋亡相关蛋白表达的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(16): 1262-1264, 1267.
[6] Gordon J R, Swystun V A, Li F, *et al*. Regular salbutamol use increases CXCL8 responses in asthma: relationship to the eosinophil response [J]. Eur Respir J, 2003, 22(1): 118-126.
[7] Erger R A, Casale T B. Interleukin-8 is a potent mediator of eosinophil chemotaxis through endothelium and epithelium[J]. Am J Physiol, 1995, 268(1 Pt 1): L117-L122.
[8] Kim S H, Lee Y C. Piperine inhibits eosinophil infiltration and airway hyperresponsiveness by suppressing T cell activity and Th2 cytokine production in the ovalbumin-induced asthma model[J]. J Pharm Pharmacol, 2009, 61(3): 353-359.
[9] 汪浩, 武晓兰, 谭红霞, 等. IL-8 和 Eotaxin 在哮喘大鼠中的表达及地塞米松的作用[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(3): 270-273.
[10] Asano K, Kamakazu K, Hisamitsu T, *et al*. Modulation of Th2 type cytokine production from human peripheral blood leukocytes by a macrolide antibiotic, roxithromycin, *in vitro*[J]. Int Immunopharmacol, 2001, 1(11): 1913-1921.
[11] Chen M, Guerrero A D, Huang L, *et al*. Caspase-9-induced mitochondrial disruption through cleavage of anti-apoptotic BCL-2 family members[J]. J Biol Chem, 2007, 282(46): 33888-33895.
[12] Alessandri A L, Duffin R, Leitch A E, *et al*. Induction of eosinophil apoptosis by the cyclin-dependent kinase inhibitor AT7519 promotes the resolution of eosinophil-dominant allergic inflammation[J]. PLoS One, 2011, 6(9): e25683.
[13] 陆洋, 孔灵菲, 耿秀娟. Caspase-3、caspase-9 在哮喘大鼠模型嗜酸性粒细胞中的表达及糖皮质激素的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2008, 24(11): 1033-1035.

(**收稿**:2012-09-03;**修回**:2012-10-10)
(编辑 王 红)

“造血干细胞移植治疗血液病”重点号本刊2012年第24期即将出版

专家述评

1 重视造血干细胞移植中的造血微环境问题 …… 张 曦,等

论著

1 减低剂量 Bu/Cy 预处理方案进行异基因造血干细胞移植治疗白血病的效果观察 …… 陈 姝,等
2 异基因造血干细胞移植治疗年轻慢性淋巴细胞白血病患者3例 …… 李杰平,等
3 异基因造血干细胞移植联合供者 CIK 细胞过继免疫治疗复发难治血液肿瘤11例临床分析 …… 陈 林,等
4 异基因造血干细胞移植联合伊马替尼治疗成人 Ph+急性淋巴细胞白血病临床观察 …… 刘 嘉,等
5 异基因造血干细胞移植术治疗自体造血干细胞移植术后复发的恶性淋巴瘤17例疗效分析 …… 苏 毅,等