DOI: 10.16016/j.1000-5404.1999.02.004

在严重烫伤大鼠中 IL-1对葡萄糖分解代谢关键酶的调节作用*

廖兴荣** 董燕麟 (第三军医大学基础医学部生物化学教研室) 重庆, 400038

提 要 目的: 探讨大鼠严重烫伤后 IL-1对其骨骼肌葡萄糖分解代谢的影响。方法: 利用背部 30%与一侧后肢 7% TBSAIII度烫伤大鼠模型,观察了伤后 7d内血浆与比目鱼肌中的 IL-1含量及肌肉中葡萄糖分解代谢的关键酶 6-磷酸果糖激酶(PFK)和丙酮酸脱氢酶(PDH)活性的动态变化。结果: 伤后血中与比目鱼肌中 IL-1水平显著升高;比目鱼肌的 PFK活性显著升高, PDH活性显著降低。外源性 IL-1静脉注射正常大鼠。注射后 6h,比目鱼肌的 PFK活性显著升高, PDH活性显著降低。注射后 2h PFK和 PDH无明显变化。结论: 严重烫伤大鼠单核巨噬细胞分泌的 IL-1通过增强肌肉细胞中 PFK活性,降低 PDH活性,增强葡萄糖的无氧酵解,抑制其有氧氧化。

关键词 白细胞介素-1; 6-磷酸果糖激酶;丙酮酸脱氢酶;骨骼肌;烫伤

中图法分类号 Q55; R644

白介素(IL-1)在体内的作用非常广泛,近年的研究表明 IL-1也参与糖代谢的调节。Taylor等[1]在皮肤成纤维细胞培养液中加入 IL-1后,细胞对葡萄糖的吸收显著增加,乳酸产生增多,来自葡萄糖的 CO_2形成减少。Tredget等[2]给禁食 48h家兔尾静脉注入重组 IL-1β和 TNF-α,血中乳酸增加;无氧氧化率增加了 6倍,氧耗降低。本研究观察在烫伤条件下 IL-1、6-磷酸果糖激酶(PFK)与丙酮酸脱氢酶(PDH)活性的变化,探讨 IL-1与 PFK和 PDH之间的关系。为进一步证实 IL-1的作用,同时给正常大鼠注射重组 IL-1以观测肌肉中 PFK和 PDH活性的变化。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性 Wistar系大白鼠,体重 180~230 g,由本校动物所和华西医科大学动物所提供。

1.2 主要试剂

碘氮四唑(INT)、硫酸吩嗪甲酯(PMS)(Sigma公司);伴刀豆球蛋白 A(Con A, Fluka,德国); ^{3}H-TdR(上海原子能研究所); γ-^{32}P-ATP(北京亚辉生物公司); IL-1(军事医学科学院)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物处理 实验动物领出后喂养 3d以上,随机将动物分为烫伤组和对照组。烫伤组用乙醚吸入麻醉后,剪去背部 30%和一侧后肢 7% TBSA的毛。将背部置于大小适宜的模具中, 95℃水浴烫伤 10s,一侧后肢浸入 90℃水浴烫伤 3s造成皮肤III度全层烫伤,伤后以 20μl/g体重生理盐水注入腹腔,以抗休克,分笼喂养,自由饮水,进食。对照组除不予致伤外,其余处理同烫伤组。取大鼠后肢比目鱼肌作 IL-1, PFK和 PDH活性测定。取大鼠静脉血测定血中 IL-1浓度。

1.3.2 测定方法 IL-1的测定: 参考 Gery的方法进行。PFK活性的测定: 参照 F. R. Zuleski的方法进行改良。丙酮酸脱氢酶(PDH)活性测定: 根据 Furuta的方法进行。

1.3.3 在体 IL-1注射实验 雄性大鼠(Wistar)试验前 12h禁水禁食。尾静脉注射重组 IL-1(50μg/kg),分别于 2h和 6h后断头处死大鼠,取其后肢比目鱼肌作 PFK和 PDH活性测定。

1.4 数据处理

实验数据采用单因素方差分析程序处理。所得的数据各组以 $\bar{x}\pm s$表示。

2 结果

烫伤后第 3、5、7天血中的 IL-1显著高于正常组($P<0.05$),见图 1。

烫伤后 3、5、7 d伤肢的 IL-1显著升高。烫伤后 12h和 1d损伤组织有少量中性粒细胞淋巴细胞浸润,伤后第 3~7天局部组织有大量的中性粒细胞和淋巴细胞浸润,单核巨噬细胞于伤后第 3天开始明显增多,第 7天达到顶峰,见图 2。

伤后第 3、5天伤肢的 PFK活性显著升高。伤后第 3、5天伤肢的 PDH活性显著降低。

正常大鼠注射 IL-1后 2h,其比目鱼肌 PFK活性轻微升高, PDH活性轻度降低;注射后 6h PFK活性显著升高。PDH活性显著降低。

* 全军"八五"攻关项目, No. 9108000

** 廖兴荣,男, 35岁,讲师,硕士

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

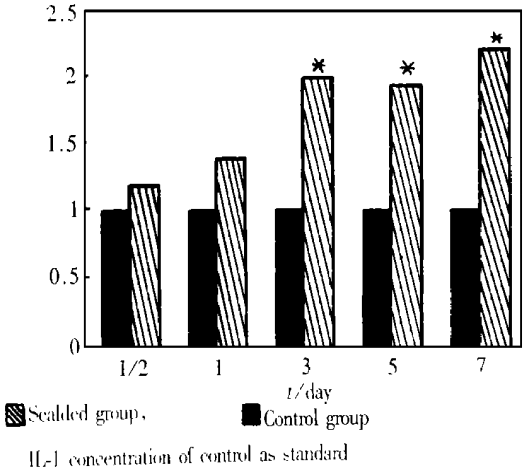


图 1　烫伤后大鼠血浆中 IL-1含量的动态变化

Fig 1　Changes of content of IL-1 in the plasma of severely scalded rats

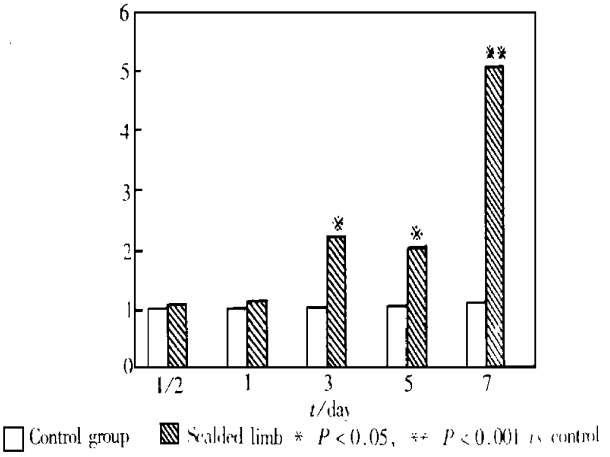


图 2　烫伤大鼠伤肢比目鱼肌 IL-1含量的动态变化

Fig 2　Changes of content of IL-1 in the soleus muscles of injury limb of scalded rats

表 1　烫伤大鼠伤肢比目鱼肌 PFK活性和 PDH活性的动态变化 (μU/mg)

Tab 1　Changes of activities of PFK and PDH in the soleus muscles of severely scalded rats (μU/mg)

	Group	n	Time (d)				
			1/2	1	3	5	7
PFK	Control	8	105± 15	109± 13	110± 16	105± 10	108± 17
	Scalded	8	120± 18	142± 11	189± 14※	167± 16※	136± 19
PDH	Control	8	160± 12	172± 17	165± 18	165± 18	161± 20
	Scalded	8	150± 10	145± 12	80± 16※	103± 19※	167± 17

※: $P < 0.05$ *vs* control

表 2　正常大鼠注射 IL-1后 2 h和 6 h比目鱼肌 PFK活性和 PDH活性的变化 (μU/mg)

Tab 2　Changes of activities of PFK and PDH in the soleus muscles of normal rats after 2 h and 6 h iv of IL-1 (μU/mg)

Group	n	2 h		6 h	
		PFK	PDH	PFK	PDH
Control	7	100± 15	160± 15	103± 16	168± 10
IL-1 iv	7	122± 12	148± 12	184± 10※	82± 9※

※: $P < 0.05$ *vs* control; Dosage of IL-1 50μg/kg

3　讨论

烫伤后血糖浓度和胰岛素浓度都有不同程度的升高,在创伤条件下,存在着胰岛素抵抗,因此,胰岛素促进细胞摄取和利用葡萄糖的能力显著下降。然而在创伤条件下,葡萄糖的摄取显著增高,被氧化成二氧化碳的比例却降低,乳酸产生增多[3]。这表明除胰岛素外,还有其他因子参与糖代谢的调节。

创伤后随着伤肢肌肉组织炎性反应的发生,损伤处单核巨噬细胞数量不断增多,而它又是分泌 IL-1的主要细胞。因此单核巨噬细胞的数量越多,分泌的 IL-1也越多,损伤处的 IL-1含量肯定也越高,当血液流经损伤组织时,IL-1进入血液,导致血浆中 IL-1浓度也明显增高。PFK是葡萄糖酵解过程中最重要的限速酶,其活性降低不能使丙酮酸有效地转化乙酰辅酶 A,从而导致丙酮酸转化乳酸进入血液,使血中乳酸水平升高。创伤后 PFK活性显著升高,PDH活性显著降低,这就导致葡萄糖酵解加强,有氧氧化降低而使乳酸产生增加。

给正常大鼠静脉注入重组 IL-1(50μg/kg),结果表明:注射 IL-1后 2 h,肌肉中 PFK与 PDH的活性虽有改变但并不显著。注射 6 h后,肌肉中 PFK活性显

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

著升高,PDH活性显著降低。提示 IL-1调节 PFK和 PDH活性可能主要是通过慢速调节机制而不是快速调节机制。Taylor等[4]对人类风湿样滑液细胞(RSC)进行体外实验发现,IL-1α和β,IFN-γ具有相似的作用[5],它们都能增强 RSC对葡萄糖的摄取、乳酸的产生和细胞 2,6-二磷酸果糖的含量。后者是 6-磷酸果糖-1糖酶最强的别构激活剂,促进糖的酵解作用,由此可知 IL-1促进 RSC糖酵解无需胰岛素和其它因子的介导。Taylor[1]双在皮肤成纤维细胞培养液中加入 IL-1α,该细胞乳酸产生增多,来自 6-^{14}C葡萄糖形成的 CO_2减少。

烫伤大鼠伤肢肌肉 PFK和 PDH活性变化是随着 IL-1的变化而变化的。但是当烫伤大鼠明显感染时,PFK活性并不随着 IL-1的升高而增加,PDH活性不但不继续下降反而出现活性回升趋势。这可能与体内 IL-1受体拮抗剂 IL-1ra[6](它与 IL-1受体结合以降低 IL-1的生物活性效应)出现有关。当 IL-1升高超过正常 5倍时,IL-1ra开始起作用[7]。体内较高浓度的 IL-1ra能阻止 IL-1的作用[8]。创伤后体内产生多种细胞因子,除 IL-1,是否还有其它因子参与糖代谢,需要作进一步的研究。

参考文献

1 Taylor D J, Faragher E B, Evanson J M. Inflammatory cytokines stimulate glucose uptake and glycolysis but reduce glucose oxidation in human dermal fibroblasts *in vitro*. Circulatory Shock, 1992, 37(2): 105

2 Tredget E E, Yu YM, Zhong S, *et al*. Role of interleukin 1 and tumor necrosis factor on energy metabolism in rabbits. Am J Physiol, 1988, 255(6Pt1): E760

3 Yamaguchi Y, Yu Y M, Daid M, *et al*. Effect of burn injury on glucose and nitrogen metabolism in the liver preliminary studies in a perfused liver system. Surgery, 1997, 121(3): 295

4 Taylor D J, Whitehead R J, Evanson J M. Effect of recombinant cytokines on glycolysis and fructose 2, 6-bisphosphate in rheumatoid synovial cells *in vitro*. Biochem J, 1988, 250(1): 111

5 Nishimura M, Fedoyo V S, Uvede K. Glucose-stimulated sythesis of fructose 2, 6-bisphosphate in rat liver. J Bio Chem, 1994, 269(42): 26 100

6 Dinarello C A. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. Blood, 1991, 77(8): 1 627

7 Cinat M, Wavman K, Vaziri N D, *et al*. Soluble cytokine receptors and receptor antagonists are sequentially released after trauma. Trauma, 1995, 39(1): 112

8 Fischer E, Marano M A, Barber A E, *et al*. Comparison between effects of interleukin-1. Physiol, 1991, 261(52): R442

(收稿: 1998-01-06;修回: 1998-10-27)
(编辑 张大春)

Regulative effects of IL-1 on key enzyme for glucose catabolism in skeletal muscle after severe scalding in rats*

Liao Xingrong, Dong Yanlin (Department of Biochemistry, Faculty of Basic Medical Sciences, Third Military Medical University, Chongqing, 400038)

Abstract **Objective**: To investigate the effects of IL-1 on glucose catabolism in the skeletal muscle after severe scalding in rats. **Methods**: On the 7th d after 30% TBSA full-thickness skin scalding on the back and 7% of the injury on one hind limb were inflicted on rats, the content of IL-1 in the plasma and soleus muscle and the activities of phosphofructokinase (PFK) and pyruvate dehydrogenase (PDH) in the soleus muscle were determined. **Results**: The content of IL-1 in the plasma and soleus muscle was significantly increased. The activity of PFK was markedly increased while that of PDH remarkably decreased. **Conclusion**: IL-1 secreted from the macrophages in the rats with severe scalding can enhance PFK activity and lower PDH activity. Therefore, IL-1 can promote glucose glycolysis and suppress glucose oxidation.

Key words IL-1; phosphofructokinase; pyruvate dehydrogenase; skeletal muscle; scalding; rat

* This project was supported by the "Eight five" obligatory budget of PLA, No. 9108000

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net