

• 论 著 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.13.002
网络首发 <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.r.20190401.0904.002.html>(2019-04-03)

IL-1β 介导脓毒症大鼠血管 α₁ 肾上腺素能受体失敏机制的研究^{*}

梁家林¹,刘良明^{2△},董 惠³
(1. 空军杭州特勤疗养中心,杭州 310013;2. 陆军军医大学大坪医院野战外科研究所二室/创伤、
烧伤与复合伤国家重点实验室,重庆 400042;3. 陆军军医大学免疫研究所,重庆 400038)

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素(IL)-1β 介导脓毒症大鼠血管 α₁ 肾上腺素能受体(α₁ ARs)失敏的机制。
方法 经盲肠结扎穿孔(CLP)复制脓毒症大鼠模型,检测假手术组,CLP 后 3、6、12 h 肠系膜上动脉(SMAs) α₁ ARs 敏感性及蛋白表达,分析其与血浆 IL-1β 水平的关系。采用重组大鼠 IL-1β 孵育大鼠血管平滑肌细胞(VSMCs),观察 IL-1β 对 α₁ ARs 的蛋白表达、mRNA 稳定性、启动子活性,以及 AP2、Sp1 蛋白表达的影响。运用 RNAi 技术,观察 Sp1 和 AP2 siRNA 对 VSMCs α₁ ARs 蛋白表达的影响。**结果** CLP 3 h 后 SMAs α₁ ARs 敏感性及蛋白表达即明显下降($P<0.05$),与血浆 IL-1β 水平变化呈明显负相关($P<0.05$)。IL-1β 可降低 VSMCs α₁ ARs、AP2、Sp1 蛋白表达($P<0.05$)、α_{1D} AR 启动子活性($P<0.05$),但不改变 α₁ ARs mRNA 的稳定性($P>0.05$)。Sp1 和 AP2 siRNA 均降低 VSMCs 的 α₁ ARs 蛋白表达($P<0.05$)。**结论** IL-1β 通过下调转录因子 Sp1、AP2 表达,在转录而不是转录后水平下调 α₁ ARs 表达,介导脓毒症血管 α₁ ARs 失敏的发生。

[关键词] 脓毒症;白细胞介素 1β;受体,肾上腺素能 α₁;Sp1;AP2
[中图法分类号] R543.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)13-2167-04

Study on mechanism of interleukin-1β for mediating vascular α₁ adrenergic receptors desensitization in septic rats^{*}
LIANG Jialin¹,LIU Liangming^{2△},DONG Hui³

(1. Hangzhou Rehabilitative Center for Special Services of Air Force, Hangzhou, Zhejiang 310013, China;2. Department 2, Institute of Field Surgery Research/State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Daping Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400042, China; 3. Institute of Immunology Research, Army Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the mechanism of interleukin-1β (IL-1β) for mediating the vascular α₁ adrenergic receptors (α₁ ARs) desensitization in septic rats. **Methods** The septic rat model was duplicated by cecal ligation and puncture (CLP). Then the α₁ ARs sensitivity and protein expression of rat superior mesenteric arteries (SMAs) at 3, 6, 12 h after CLP in the sham operation group were measured, and their relationship with plasma IL-1β level was analyzed. Vascular smooth muscle cells (VSMCs) derived from SMAs of rats were incubated with IL-1β. Then its influences on the protein expression, mRNA stability and promoter activity of α₁ ARs, AP2 and Sp1 protein expression were observed. The influence of Sp1 and AP2 siRNA on α₁ ARs protein expression of VSMCs was observed using RNAi technology. **Results** The α₁ ARs sensitivity and protein expression of rat SMAs since 3 h after CLP were significantly reduced ($P<0.05$), which were negatively correlate with plasma IL-1β level change ($P<0.05$). The α₁ ARs protein expression, activity of α_{1D} AR promoter, AP2 and Sp1 protein expression were all significantly reduced by IL-1β ($P<0.05$), while the mRNA stability of α₁ ARs was not changed ($P>0.05$). The α₁ ARs protein expression of VSMCs decreased by Sp1 and AP2 siRNA ($P<0.05$). **Conclusion** IL-1β down-regulates the α₁ ARs expression in the transcriptional level rather than post-transcriptional level through down-regulating the expression of transcriptional factors Sp1 and AP2, and mediates the septic vascular α₁ ARs desensitization occurrence.

[Key words] sepsis; interleukin-1β; receptors, adrenergic, alpha-1; Sp1; AP2

尽管研究不断深入,但脓毒症发病率和病死率始终居高不下^[1],血管低反应性(即血管对血管活性物

^{*} 基金项目:国家杰出青年科学基金项目(30625037)。 作者简介:梁家林(1983—),主治医师,博士,主要从事脓毒症血管低反应性机制的研究。 △ 通信作者:E-mail:liangmingliu@yahoo.com。

质的反应性降低)是致使其高病死率的重要原因^[2]。

研究证实,白细胞介素(IL)-1 β 介导脓毒症血管低反应性发生,含 NO 依赖和非依赖性机制^[3],但针对上述机制进行纠正却只能部分恢复血管反应性^[4-5],提示可能存在其他机制。基于 α_1 肾上腺素能受体(α_1 ARs)在心血管系统中的重要作用,目前认为 α_1 ARs 失敏(主要是表达下降)是导致脓毒症后难治性低血压发生的重要原因^[6]。笔者前期研究发现 IL-1 β 能通过 JAK2-STAT3 途径介导脓毒症休克家兔血管 α_1 ARs 失敏^[7]。另有研究显示,IL-1 β 通过核因子- κ B(NF- κ B)途径在转录而不是转录后水平降低小鼠血管 α_1 ARs 的表达^[8]。由于 α_1 ARs 的表达调控具有种属和组织的差异性^[9],多种属作用机制的研究有利于阐述其详细作用机制,本文重点研究 IL-1 β 对脓毒症大鼠 α_1 ARs 的表达调控机制。

目前已经克隆出大鼠血管平滑肌细胞(VSMCs)的 α_1 ARs 各亚型(α_{1A} AR、 α_{1B} AR、 α_{1D} AR)的启动子区域,其中相同的转录因子结合区域仅有 Sp1 和 AP2^[10-12]。笔者前期研究显示:IL-1 β 对 VSMCs α_1 ARs 各亚型表达均有类似幅度的下调作用^[7],推测 IL-1 β 可能通过 Sp1 和 AP2 在转录水平调控 VSMCs α_1 ARs 表达,另外也研究 IL-1 β 是否通过改变 α_1 ARs mRNA 半衰期在转录后水平调控 VSMCs α_1 ARs 表达。

1 材料与方法

1.1 实验动物 体质量(200 $\pm$ 10)g 的 SPF 级健康成年雌性 SD 大鼠由陆军军医大学实验动物中心提供,通过陆军军医大学伦理委员会审批。

1.2 主要试剂与仪器 重组大鼠 IL-1 β (美国 Pepro Tech 公司),兔抗大鼠 α_{1A} AR 抗体(美国 Epitomics 公司),山羊抗大鼠 α_{1B} AR、 α_{1D} AR 抗体(美国 Santa Cruz 公司),兔抗大鼠 Sp1、AP2 抗体(美国 Pierce 公司),放线菌素 D(美国 Invitrogen 公司),X-tremeGENE HP DNA 转染试剂(美国 Roche 公司),双萤光素酶定量试剂盒(美国 Gene Copoeia 公司),Power Lab 八道生理记录仪(澳大利亚 AD Instrument 公司),垂直板状电泳仪(美国 Bio-Rad 公司),CO₂ 细胞培养箱(美国 SHEL/JB 公司),ABI Prism 7700(美国 Perkin Elmer 公司)。

1.3 方法

1.3.1 脓毒症模型的复制及指标检测 将 32 只大鼠分为假手术组、经盲肠结扎穿孔(CLP)3 h 组、CLP 6 h 组及 CLP 12 h 组,每组 8 只。采用 CLP 复制脓毒症模型,手术操作、分组处理和血管环制作同文献^[13],测定各组血管环的 α_1 ARs 敏感性[对去氧肾上腺素(PE)的反应性]^[7];另游离出各组肠系膜上动脉

(SMAs)分支,用 RIPA 裂解液提取其总蛋白,用蛋白质印迹法(Western blot)检测 α_1 ARs、 β -actin 表达。分析上述指标与 IL-1 β 浓度的关系。

1.3.2 IL-1 β 对大鼠 VSMCs α_1 ARs、Sp1、AP2 表达水平的影响 原代培养 SMAs 来源的 VSMCs^[13],实验分为对照组、1 ng/mL IL-1 β 组、10 ng/mL IL-1 β 组和 100 ng/mL IL-1 β 组,每组 4 瓶细胞。IL-1 β 孵育 VSMCs 方法同文献^[13],用 RIPA 裂解液提取各组细胞的总蛋白,用 Western blot 检测 α_1 ARs、Sp1、AP2、 β -actin 表达。

1.3.3 IL-1 β 对大鼠 VSMCs α_1 ARs mRNA 半衰期的影响 IL-1 β 孵育 VSMCs 方法同前,在对照组或 100 ng/mL IL-1 β 孵育 12 h 后加入放线菌素 D(终浓度为 4 μ g/mL)^[14],依次加入放线菌素 D 后 0、2、4、6 h 后 Realtime-PCR 检测 α_1 ARs mRNA 表达水平。所得 Cq 值结合标准曲线得到各组的量。引物序列见表 1。

1.3.4 Sp1 和 AP2 siRNA 对大鼠 VSMCs α_1 ARs 表达的影响 实验分为空白对照组、FAM siRNA(阴性对照)组、AP2 γ siRNA 组、AP2 α siRNA 组、Sp1 siRNA 组,每组 4 瓶细胞。细胞准备:取融合度 40%左右的原代培养的大鼠 VSMCs,PBS 清洗 2 次,加入 1 800 μ L 含 20%胎牛血清的 DMEM F/12 培养基。配制转染复合物:193 μ L DMEM F/12 培养基,2 μ L X-tremeGENE HP DNA,5 μ L 20 mol/L 的 siRNA 溶液(空白对照组加入 5 μ L 无酶水),室温混匀放置 15 min。孵育细胞:将转染复合物加入各组细胞后细胞培养箱中培养 72 h,RIPA 裂解液提取各组总蛋白,Western blot 检测 Sp1、AP2、 β -actin 及 α_1 ARs 表达水平。Sp1:正义 siRNA 5'-GGA GCG AUC AUC UGU CAA ATT-3',反义 siRNA 5'-UUU GAC AGA UGA UCG CUC CTT-3';AP2 γ :正义 siRNA 5'-UGU CAC CAC CGG AAU GCU UTT-3',反义 siRNA 5'-AAG CAU UCC GGU GGU GAC ATT-3';AP2 α :正义 siRNA 5'-GGA GAG CGA AGU CUA AGA ATT-3',反义 siRNA 5'-UUC UUA GAC UUC GCU CUC CTT-3';FAM:正义 siRNA 5'-UUC UCC GAA CGU GUC ACG UTT-3',反义 siRNA 5'-ACG UGA CAC GUU CGG AGA ATT-3'。

1.3.5 IL-1 β 对大鼠 VSMCs α_{1D} AR 启动子活性的影响 实验分为对照组和 100 ng/mL IL-1 β 组,每组 6 瓶细胞。克隆 α_{1D} AR 启动子并构建入质粒(GeneCopoeia 公司代做),扩增质粒,用 X-tremeGENE HP DNA 转染试剂将质粒转染入 VSMCs(转染方法基本同 1.3.4),加入 100 ng/mL(终浓度)IL-1 β 孵育,对照组仅加入转染试剂,24 h 后吸取两组培养基,dual luciferase assay 试剂盒按说明书操作检测两组培养基

表 1 引物序列

基因	引物	片段长度(bp)	溶解温度(℃)
β-actin	5'-CCGCGAGTACAACCTTCTTG-3'	297	60
	5'-CAGTTGGTGACAATGCCGTG-3'		
α _{1A} AR	5'- TGCATCATCTCCATCGACCG-3'	330	60
	5'- TGACTTGTCCGTCTTGAGGC-3'		
α _{1B} AR	5'- GAATCCCGATCTGGACACCG-3'	183	60
	5'-CCCACGATGGCAAAGAGGAT-3'		
α _{1D} AR	5'- AAAGGCTACAGGATTCGCC-3'	267	60
	5'- CAACAGATTTGTTTCGGCGGG-3'		

与 Gaussia 萤光素酶(gaussia luciferase, GLUC)和分泌性碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, SEAP)反应产生的光强度, GLUC/SEAP 光强度即为启动子活性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间采用单因素方差分析, 相关性分析采用 Spearman。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脓毒症大鼠 α₁ ARs 敏感性和各亚型蛋白表达及与血清 IL-1β 的关系 与假手术组相比, 在 CLP 后 3、6 和 12 h, 大鼠 SMAs 的 α₁ ARs 敏感性和各亚型蛋白表达均明显降低 ($P < 0.05$), 见图 1。笔者前期研究结果显示血浆 IL-1β 水平在 CLP 后 6 h 明显升高, 相关性分析显示其与同时期 SMAs 的 α₁ ARs 敏感性及其蛋白表达水平呈明显负相关 ($r = -0.823, -0.864, P < 0.05$)。

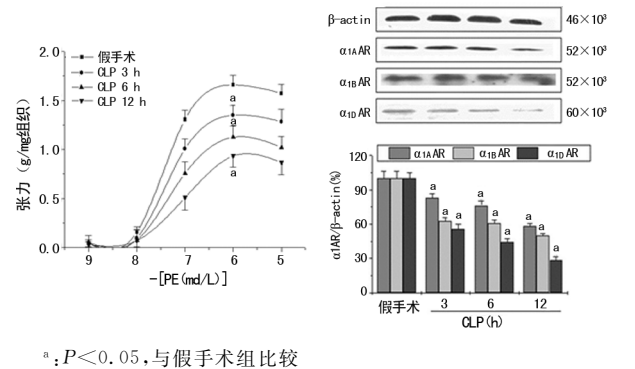


图 1 脓毒症大鼠 α₁ ARs 敏感性和蛋白表达变化

2.2 IL-1β 对大鼠 VSMCs α₁ ARs、AP2 和 Sp1 表达的影响 与对照组相比, 各浓度 IL-1β 组大鼠 VSMCs α₁ ARs 各亚型的蛋白表达均明显降低 ($P < 0.05$), 而且呈浓度依赖性降低。各浓度 IL-1β 均能明显降低 AP2 和 Sp1 表达 ($P < 0.05$), 见图 2。

2.3 IL-1β 对大鼠 VSMCs α₁ ARs mRNA 稳定性及启动子活性的影响 与对照组比较, 100 ng/mL IL-

1β 组大鼠 VSMCs α₁ ARs 各亚型的 mRNA 稳定性无明显改变 ($P > 0.05$)。100 ng/mL IL-1β 能明显降低大鼠 VSMCs α_{1D} AR 启动子活性 ($P < 0.05$), 见图 3。

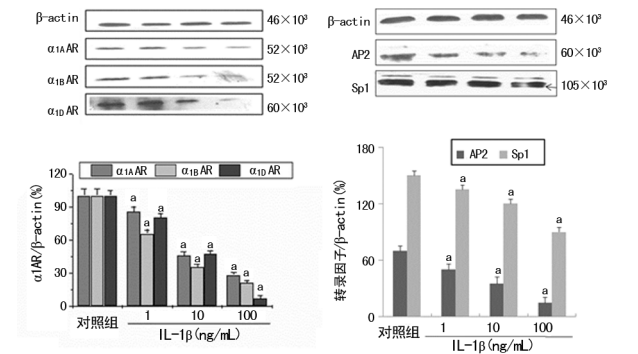


图 2 IL-1β 对大鼠 VSMCs α₁ ARs、AP2 和 Sp1 表达的影响

2.4 Sp1 和 AP2 对大鼠 VSMCs α₁ ARs 表达的影响 空白对照组和阴性对照组间 α₁ ARs 表达无明显差异 ($P > 0.05$)。与空白对照组或阴性对照组相比, Sp1 siRNA、AP2α siRNA 和 AP2γ siRNA 组均能明显降低 VSMCs α₁ ARs 各亚型的蛋白表达 ($P < 0.05$), 见图 4。

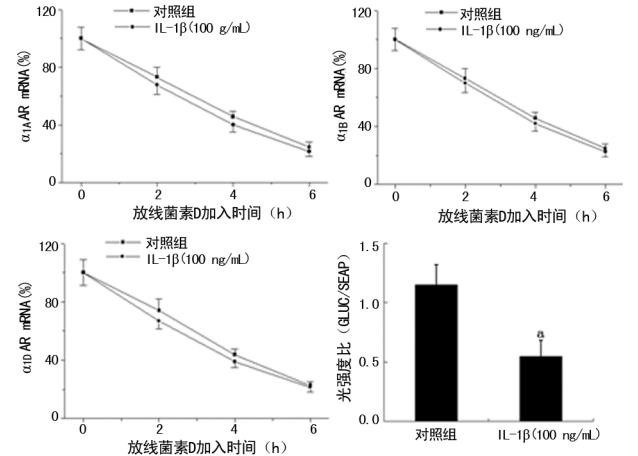
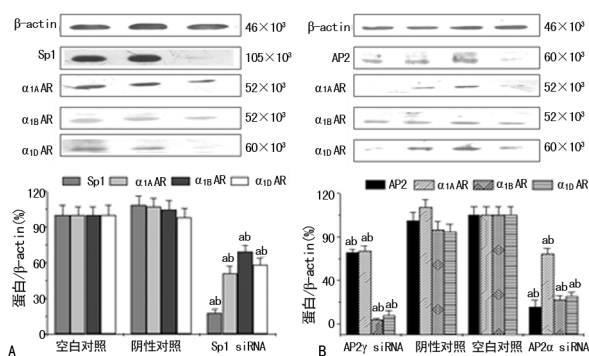


图 3 IL-1 对大鼠 VSMCs α₁ ARs mRNA 稳定性及 α_{1D} AR 启动子活性的影响



a: $P < 0.05$, 与空白对照组比较; b: $P < 0.05$, 与阴性对照组比较

图4 Sp1、AP2 siRNA 对大鼠 VSMCs α_1 ARs 表达的影响

3 讨论

尽管对脓毒症的认知水平有明显提高,但在全球范围内,其发病率、病死率均较高。鉴于 α_1 ARs 在心血管系统中的重要作用,它在脓毒症的发生、发展和转归中具有重要地位。

研究显示脓毒症时存在血管 α_1 ARs 失敏,主要是受体减少,亲和力无明显改变^[8]。体内外研究均显示 IL-1 β 能下调脓毒症时血管 α_1 ARs 表达量^[6-7],但是对其调控机制目前不甚清楚。

本研究通过 CLP 复制脓毒症大鼠模型,整体水平验证脓毒症时存在 α_1 ARs 失敏且与 IL-1 β 相关。结果显示 CLP 3 h 后即存在 α_1 ARs 失敏和表达量进行性下降,但 α_1 ARs 亲和力无明显改变,而血浆 IL-1 β 却在 CLP 6 h 后开始升高^[13]。IL-1 β 浓度升高晚于 α_1 ARs 失敏,可能因为脓毒症早期其他细胞因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 对 α_1 ARs 失敏也有作用。而在 IL-1 β 升高后 α_1 ARs 进一步失敏,相关性分析显示二者存在明显负相关。为排除脓毒症时其他细胞因子的干扰,笔者在离体时采用重组大鼠 IL-1 β 孵育大鼠 VSMCs,观察其对 α_1 ARs 表达的影响。结果显示 IL-1 β 能明显降低 α_1 ARs 各亚型的表达。整体和离体水平验证了 IL-1 β 通过下调 α_1 ARs 各亚型的表达介导脓毒症 α_1 ARs 失敏的发生。

尽管已有研究显示 IL-1 β 通过下调小鼠血管 α_1 ARs 启动子活性在转录而不是转录后水平下调 α_1 ARs 的表达。但现有研究提示 α_1 ARs 各亚型的表达、分布和调控机制具有种属和组织的差异性,IL-1 β 对小鼠的作用机制是否适用于大鼠甚至人类,目前不得而知。通过运用转录抑制剂(放线菌素 D),发现 IL-1 β 并不能改变大鼠 VSMCs α_1 ARs 各亚型 mRNA 的半衰期,提示 IL-1 β 也可能是通过转录而不是转录后介导大鼠血管 α_1 ARs 表达下降。为验证这一结论,笔者随机选择检测 α_{1D} AR 启动子活性,结果显示 IL-1 β 能明显下调大鼠 VSMCs α_{1D} AR 启动子活性,尽管

没有检测 α_{1A} AR 和 α_{1B} AR 启动子活性,但仍然可以得到 IL-1 β 通过转录水平介导大鼠 VSMCs α_1 ARs 表达下降这一结论。

目前 α_1 ARs 各亚型在大鼠 VSMCs 的启动子区域已经克隆出来, α_{1A} AR 主要有 Sp1、NF- κ B、NF/IL-6、AP1、CTF/NF1、AP2 等转录因子的结合区域^[10], α_{1B} AR 主要有 Sp1、HNF-1/5、AP2、NF1、CREB、CP1 等的结合区域^[11],而 α_{1D} AR 则主要有 Sp1 和 AP2 的结合区域^[12]。它们都有 Sp1 和 AP2 的结合区域,上述结果提示 IL-1 β 对大鼠 VSMCs α_1 ARs 各亚型的表达存在相同的下调作用,且下调趋势基本一致,为此笔者推测 IL-1 β 可能通过相同的转录因子(Sp1 和 AP2)发挥调节作用。笔者检测了 IL-1 β 对大鼠 VSMCs Sp1 和 AP2 表达的影响,发现 IL-1 β 能明显降低 Sp1 和 AP2 的蛋白表达。Sp1 和 AP2 的蛋白表达下调是否引起 α_1 ARs 的表达下降呢? 通过运用 Sp1 和 AP2(含 AP2 α 和 AP2 γ) siRNA,发现 Sp1 和 AP2 表达下降使得 α_1 ARs 各亚型表达下降。由于 α_{1A} AR 和 α_{1B} AR 还有其他转录因子结合区域,也可能在 IL-1 β 介导的脓毒症大鼠血管 α_1 ARs 失敏中发挥作用。鉴于本研究得出 Sp1 和 AP2 在脓毒症大鼠血管 α_1 ARs 失敏中的重要作用,值得进一步的研究,未来可以考虑作为脓毒症的治疗靶点。

综上所述,IL-1 β 可能通过下调大鼠 VSMCs 的 Sp1 和 AP2 表达,在转录而不是转录后水平下调 α_1 ARs 表达,介导脓毒症大鼠血管 α_1 ARs 失敏的发生。

参考文献

- [1] COOPERSMITH C M, DE BACKER D, DEUTSCHMAN C S, et al. Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2018, 46(8): 1334-1356.
- [2] MISHRA S K, CHOUDHURY S. Experimental protocol for cecal ligation and puncture model of polymicrobial sepsis and assessment of vascular functions in mice[J]. Methods Mol Biol, 2018, 1717(1): 161-187.
- [3] TAKIZAWA S, OZAKI H, KARAKI H. Interleukin-1beta-induced, nitric oxide-dependent and -independent inhibition of vascular smooth muscle contraction[J]. Eur J Pharmacol, 1997, 330(2/3): 143-150.
- [4] PENG J, ZHANG J, ZHANG L, et al. Dihydropyridine improves vascular hyporesponsiveness in experimental sepsis via attenuating the over-excited MaxiK and KATP channels[J]. Pharm Biol, 2018, 56(1): 344-350.
- [5] SHIH C C, HSU L P, LIAO M H, et al. Effects of SPAK on vascular reactivity and nitric oxide production in endotoxemic mice[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 814(2): 248-254.

(下转第 2174 页)

分进行比较。B 组 RAV 动脉晚期主观评分高于门脉期,差异有统计学意义($P < 0.01$)。同为动脉晚期扫描的 B、C 组,虽然 C 组降低了管电压和管电流,主观评分为 4 分的例数较 B 组减少,但是总体显示率仍处于较高水平,两组间主观评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。常规剂量与低剂量扫描相比,低剂量扫描的有效辐射剂量减少了 46.88%,但是对 RAV 的检出率无明显影响。

综上所述,RAV 在动脉晚期扫描的显示率最佳,且适当降低管电压和管电流可以在保证图像质量的同时降低辐射剂量。RAV 的 CT 成像技术对于 PA 的分型有重要的辅助应用价值。

参考文献

- [1] 蒋怡然,王卫庆.中国原发性醛固酮增多症诊治专家共识解读[J].诊断学理论与实践,2016,15(4):350-353.
- [2] FUNDER J W,CAREY R M,FARDELLA C,et al. Case detection,diagnosis,and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab,2008,93(9):3266-3281.
- [3] 中华医学会内分泌学会肾上腺学组.原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32(3):188-195.
- [4] LEIPSIC J,LABOUNTY T M,HEILBRON B,et al. Adaptive statistical iterative Reconstruction: assessment of

image noise and image quality in coronary CT angiography[J]. Am J Roentgenol,2010,195(3):649-654.

- [5] 白玫,郑钧正.多排(层)螺旋 CT 的辐射剂量表达及其影响因素探讨[J].辐射防护,2008(1):1-12.
- [6] 杨淑敏,李启富.2016 年美国原发性醛固酮增多症指南解读[J].重庆医科大学学报,2016,41(11):1177-1179.
- [7] OMURA K,OTA H,TAKAHASHI Y,et al. Anatomical variations of the right adrenal vein concordance between multidetector computed tomography and catheter venography[J]. Hypertension,2017,69(3):428.
- [8] CESMEBASI A,DU PLESSIS M,IANNATUONO M,et al. A review of the anatomy and clinical significance of adrenal veins[J]. Clin Anat,2014,27(8):1253-1263.
- [9] VONEND O,OCKENFELS N,GAO X,et al. Adrenal venous sampling evaluation of the German Conn's Registry[J]. Hypertension,2011,57(5):990-995.
- [10] OTA H,SEIJI K,KAWABATA M,et al. Dynamic multidetector CT and non-contrast-enhanced Mr for right adrenal vein imaging: comparison with catheter venography in adrenal venous sampling[J]. Eur Radiol,2016,26(3):622-630.
- [11] MORITA S,NISHINA Y,YAMAZAKI H,et al. Dual adrenal venous phase contrast-enhanced MDCT for visualization of right adrenal veins in patients with primary aldosteronism[J]. Eur Radiol,2016,26(7):2073-2077.

(收稿日期:2018-12-18 修回日期:2019-03-23)

(上接第 2170 页)

- [6] KANDASAMY K,PRAWES S,CHOUDHURY S,et al. Atorvastatin prevents vascular hyporeactivity to norepinephrine in sepsis: role of nitric oxide and $\alpha 1$ -adrenoceptor mRNA expression[J]. Shock,2011,36(1):76-82.
- [7] LIANG J L,YANG G M,LI T,et al. Interleukin 1 β attenuates vascular $\alpha 1$ adrenergic receptors expression following lipopolysaccharide-induced endotoxemia in rabbits: involvement of JAK2-STAT3 pathway[J]. J Trauma Acute Care Surg,2014,76(3):762-770.
- [8] SCHMIDT C,KURT B,HÖCHERL K,et al. Inhibition of NF-kappaB activity prevents downregulation of alpha1-adrenergic receptors and circulatory failure during CLP-induced sepsis[J]. Shock,2009,32(3):239-246.
- [9] AWE S O,ADEAGBO A S. Vascular alpha1-adrenoceptors in isolated perfused rat kidney: influence of ageing[J]. Auton Autacoid Pharmacol,2007,27(1):19-26.
- [10] MICHELOTTI G A,BAUMAN M J,SMITH M P,et al. Cloning and characterization of the rat alpha 1a-adrenergic receptor gene promoter. Demonstration of cell specificity and regulation by hypoxia[J]. J Biol Chem,2003,

278(10):8693-8705.

- [11] GAO B,KUNOS G. Transcription of the rat alpha 1B adrenergic receptor gene in liver is controlled by three promoters[J]. J Biol Chem,1994,269(22):15762-15767.
- [12] XIN X,YANG N,FABER J E. Platelet-derived growth factor-BB inhibits rat alpha1D-adrenergic receptor gene expression in vascular smooth muscle cells by inducing AP-2-like protein binding to alpha1D proximal promoter region[J]. Mol Pharmacol,1999,56(6):1152-1161.
- [13] 梁家林,刘良明,李涛. IL-1 β 下调 Rho 激酶活性介导脓毒症大鼠血管钙失敏的机制研究[J]. 重庆医学,2017,46(28):3889-3892.
- [14] PEREZ D M,PAPAY R S,SHI T. Alpha1-Adrenergic receptor stimulates interleukin-6 expression and secretion through both mRNA stability and transcriptional regulation: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappaB[J]. Mol Pharmacol,2009,76(1):144-152.

(收稿日期:2018-12-25 修回日期:2019-03-16)