

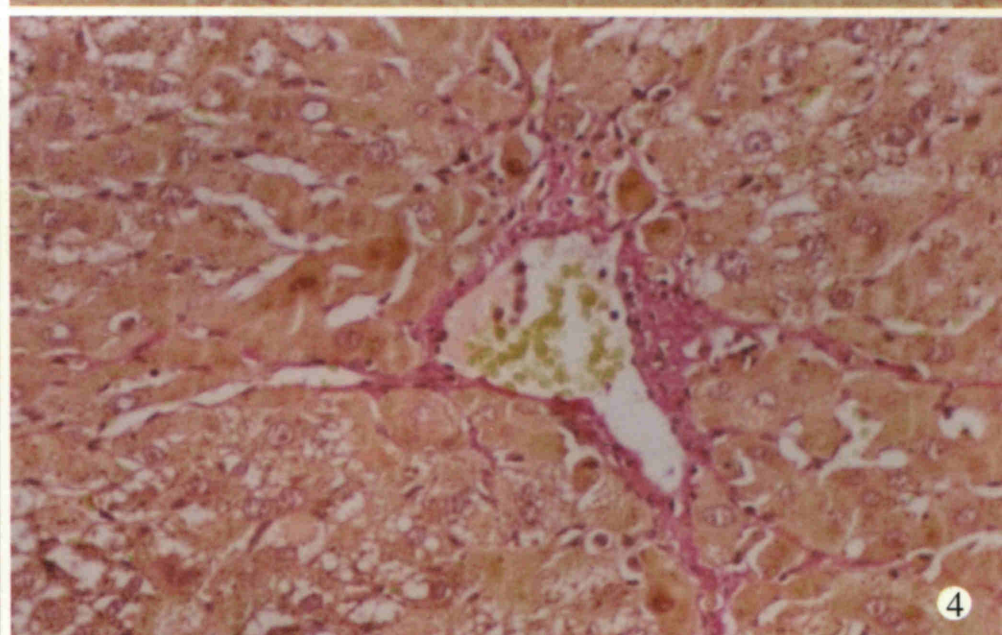
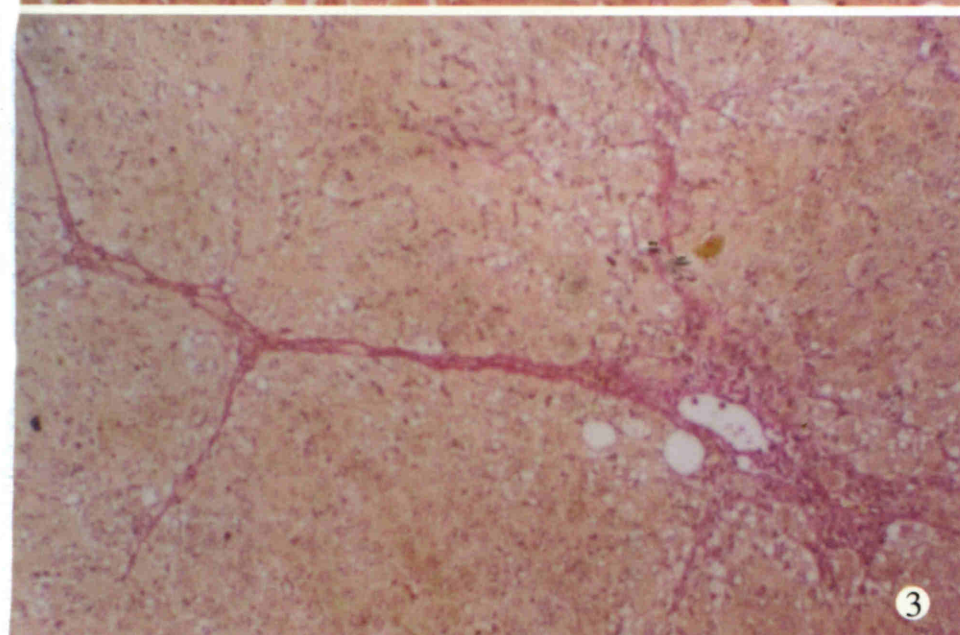
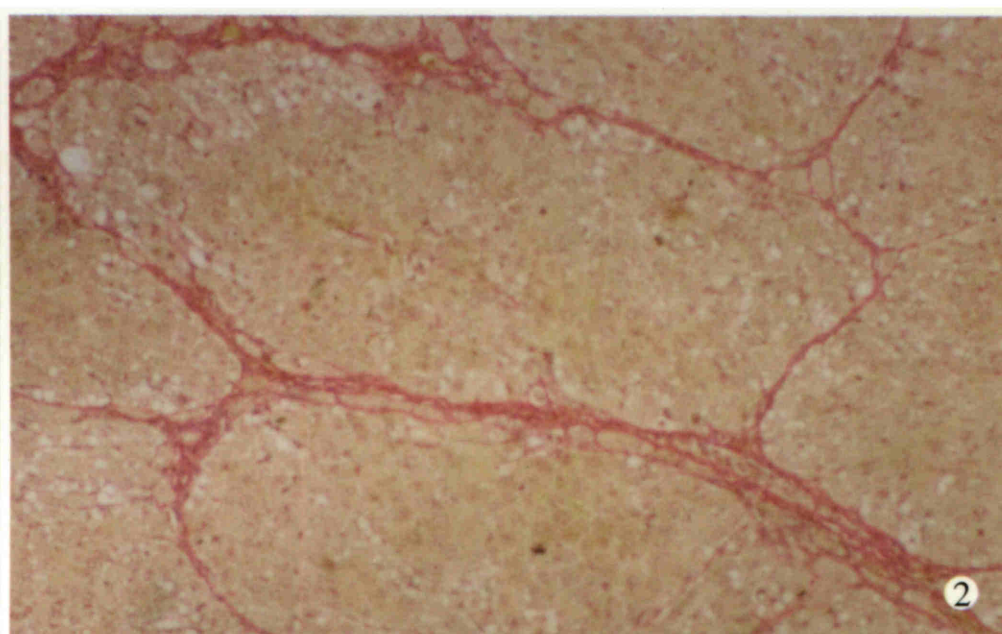
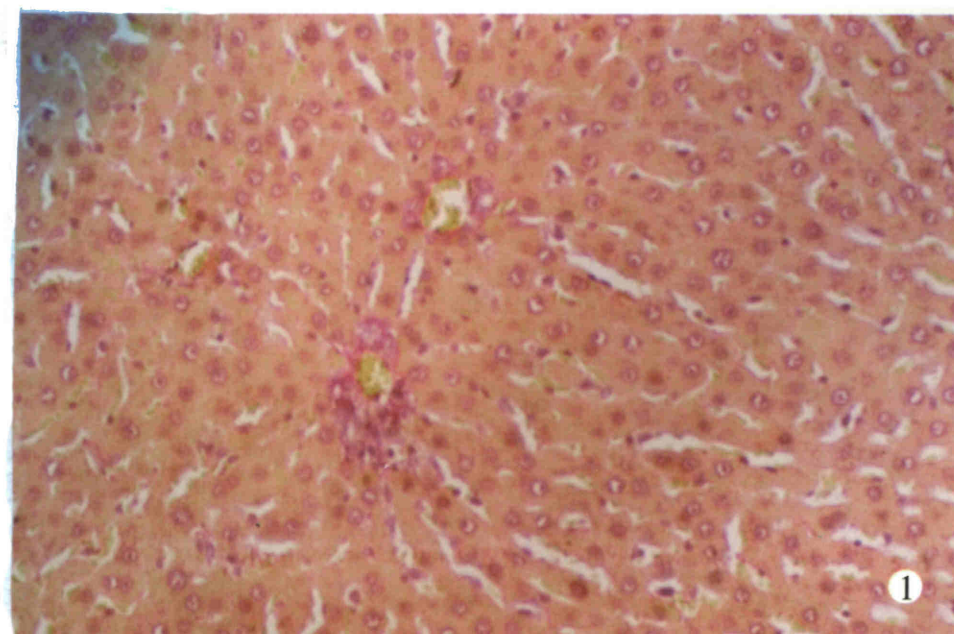
世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 7 月 15 日 第 11 卷 第 7 期

(Volume 11 Number 7)



7/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 7 月 15 日 第 11 卷

第 7 期 (总第 111 期)

述 评

- 881 一种新型传染病: 严重急性呼吸综合征 聂青和, 罗新栋, 惠武利
888 病毒性肝炎发病机制中的反式调节机制 成军
897 老年消化系疾病的中西医结合治疗 张万岱

肝 癌

- 900 经动脉灌注蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球治疗大鼠肝肿瘤 凌昌全, 李琦, 刘晓华, 陈庆华, 彭永海, 罗若茵, 黄雪强
904 大鼠肝癌形成过程中癌基因表达变化的意义 薛玲, 廖冰, 赵国强, 胡瑞德, 车丽洪, 董郡
908 参白胶囊诱导肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡 吴苏冬, 刘长利, 王慧川, 鲍德虎
912 肝细胞癌肝动脉化疗栓塞后 PCNA 和 nm23-H1/NDPK 的研究 冯勇, 赵玲, 张爱华, 刘康达, 刘来村, 王彦辉, 尹进强, 杨秉辉
916 TDI-FP 法分析肝细胞癌组织中 HBV 核心启动子双突变 吕贯廷, 卢冰, 白玉杰, 张剑, 阎小君

病毒性肝炎

- 920 基因表达谱芯片技术筛选乙型肝炎病毒 X 蛋白反式调节基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
925 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
930 基因表达谱芯片技术筛选丙型肝炎病毒非结构蛋白 3 反式调节靶基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
935 丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
939 应用表达谱芯片技术对丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
943 应用表达谱芯片技术对截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
947 丙型肝炎病毒核心蛋白上调细胞周期调节蛋白 Wee1 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
951 丙型肝炎病毒核心蛋白上调 NIP3 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
955 丙型肝炎病毒核心蛋白上调层粘蛋白 B1 链基因启动子表达活性的研究 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 杨艳杰, 张树林
959 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 上调新生多肽相关复合物 α 多肽基因的表达 杨倩, 刘妍, 成军, 李克, 王建军, 洪源, 张树林
963 乙型肝炎肝纤维化及癌变时脾脏超声影像, HBV e 系统及 APF 水平 柯伟民, 林国莉, 叶一农, 赖菁, 李建国
966 乙型肝炎病毒核壳蛋白变异株在 HepG₂ 细胞的 HLA-I 表达 陈伟红, 何海棠, 张明霞, 刘志华, 周永兴

基础 研究

- 970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明
975 复方红景天干预肝纤维化大鼠胶原代谢 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德, 邓桂英, 陈晓斌, 张勇, 秦建平, 徐辉
979 选择性环氧合酶-2 抑制剂 Celebrex 对胰腺癌 PGE₂ 和血管内皮因子表达的影响 谢传高, 王兴鹏, 董育玮, 杜勤, 蔡建庭, 钱可大
982 早期肠道营养减轻烧伤后肠黏膜损伤的机制研究 彭毅志, 袁志强, 肖光夏
986 胃肠道平滑肌细胞作为 eNOS 基因转移靶细胞的研究 宁守斌, 张忠兵, 沈茜, 谢渭芬, 杨秀疆, 赵新, 信栓力
990 内皮素-1 特异性抗体对应激性胃黏膜损伤的保护作用 段义民, 李兆申, 湛先保, 龚燕芳, 许国铭
994 肠三叶因子在胃黏膜应激性损伤中的修复作用 李兆申, 聂时南, 湛先保, 龚燕芳, 屠振兴, 许国铭
997 p⁵³ 突变与 VEGF 在大鼠胃癌中的表达及中药胃康宁的防治作用 李庆明, 余谦, 闵存云

焦 点 论 坛

- 1001 乙型和丙型肝炎病毒蛋白反式激活作用机制及其意义的研究进展 成军
1002 乙型肝炎病毒表面抗原基因启动子 I 结构及调节研究 李强, 成军, 程明亮, 钟彦伟
1004 乙肝病毒表面抗原基因启动子 II 的结构及调节研究 梁耀东, 成军, 陆荫英, 吴君, 程明亮
1006 乙型肝炎病毒核心启动子的结构及调节研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 刘妍, 杨倩, 王建军
1008 乙型肝炎病毒增强子的结构和调控研究 王建军, 成军, 刘妍, 张忠东, 杨倩, 杨艳杰
1011 丙型肝炎病毒核心蛋白反式激活作用的研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 钟彦伟, 张忠东, 李强

焦点论坛	1014 丙型肝炎病毒复制子的研究 纪冬, 成军, 王建军 1018 丙型肝炎病毒 NS5A 蛋白的反式激活作用研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰 1020 丙型肝炎病毒 5' - 非翻译区的结构与功能研究 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 张树林 1023 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对 14-3-3 蛋白信号转导的影响 成军 1027 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对蛋白酪氨酸激酶信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林
课堂讨论	1031 北京大学医学部研究生分子肿瘤学课堂讨论及学术论坛纪要 吕有勇, 许小青
文献综述	1035 骨髓源性肝干细胞的研究进展 杨明智, 彭志海 1037 ERK 信号传导通路与肝星状细胞周期调控 蒋明德, 马洪德, 解方为 1040 趋化因子与肝病的研究进展 胡迎宾, 田德安, 刘南植 1043 游离脂肪酸、胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝炎 高志强, 陆付耳 1046 KAI1 基因在胰腺癌中抗转移作用的研究 任丽楠, 刘民培, 郭晓钟, 徐建华, 安天义 1050 结直肠癌发病率及解剖部位变化趋势 谢正勇, 卿三华 1054 微阵列技术及其在消化系疾病研究中的应用进展 李新华, 张万岱, 肖冰, 张振书 1059 NO 和 VIP 与胃肠电 - 机械活动的关系 章敏, 曲瑞瑶 1064 TK 基因治疗胃肠道肿瘤的研究进展 刘占奎, 张超 1068 自由基损伤在幽门螺杆菌相关胃病中的作用 陶惠, 朱道银, 邹全明, 毛旭虎
消 息	907 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志 915 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology® 946 世界华人消化杂志和 WJG 获得商标注册 950 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 954 世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版目次 985 美国国立医学图书馆 2002 年度收录中国医学期刊名单 993 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助 1030 世界胃肠病学杂志英文版获得第二届国家期刊奖百种重点期刊 1053 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1058 提供您使用世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版 1063 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 附 1 Journal Citation Reports 2002-China 附 2 Journal Citation Reports 2002-GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY 附 3 2003 年 Index Medicus 收录中国期刊 附 4 2003 年 ISI 收录中国科技期刊
封面故事	970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)
创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2003-07-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问	陈可冀	张金哲
	黄象谦	张学庸
	黄志强	赵东海
	黎介寿	周殿元
	刘耕陶	社长总编辑 马连生
	裘法祖	中文编辑 潘伯荣
	汤钊猷	王瑾晖
	王宝恩	英文编辑 张建中
	危北海	排 版 李少华
	吴孟超	校 对 李天华
	吴咸中	

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail:wcjd@wjgnet.com
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893
印刷 北京科信印刷厂
发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)
订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话:(010)85381892
传真:(010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外
检索系统收录
美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PЖ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

趋化因子与肝病的研究进展

胡迎宾, 田德安, 刘南植

胡迎宾, 田德安, 刘南植, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科 湖北省武汉市 430030
项目负责人: 田德安, 430030, 湖北省武汉市航空路 13 号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科. tiandeanwh@sina.com
电话: 027-83643609 传真: 027-83643609
收稿日期: 2002-11-12 接受日期: 2002-11-29

摘要

近年来, 趋化因子(Chemokines)在肝病发病机制中的作用越来越受到重视. 大量研究表明, 趋化因子在各种肝损伤中表达上调. 通过应用趋化因子抑制剂, 特异性趋化因子缺陷动物模型以及调控趋化因子受体等方法, 趋化因子与炎症细胞浸润的密切关系得以证实. 而在肝脏慢性炎症中, 炎症因子、生长因子、氧应激及其产物等刺激因素促进趋化因子的表达. 高表达的趋化因子能激活肝星状细胞(HSC)参与肝纤维化甚至肝硬化的形成. 由于趋化因子有促进血管生成和新生物增生的作用, 其与肿瘤的关系也成为研究的热点. 本文将阐述趋化因子在酒精性肝病, 肝纤维化, 肝硬化和肝癌中的作用机制.

胡迎宾, 田德安, 刘南植. 趋化因子与肝病的研究进展. 世界华人消化杂志 2003;11(7):1040-1042
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1040.asp>

0 引言

趋化因子是一系列结构相似、分子量约为 8-10 kD、

具有趋化功能的细胞因子. 研究表明趋化因子参与肝脏炎症发生、血管生成、免疫反应、新生物增生、纤维化形成, 甚至与肝硬化有关. 本文就趋化因子与酒精性肝病, 肝纤维化, 肝硬化和肝癌的关系作一综述.

1 趋化因子及其受体

目前已知的趋化因子有 40 种, 他们可分为 4 个亚族: CXC 趋化因子又称为 α 趋化因子, 其氨基酸序列中 4 个保守半胱氨酸(Cys)的前两个之间有一个其他氨基酸相隔; CC 趋化因子又称为 β 趋化因子, 前两个 Cys 之间没有氨基酸相隔; C 趋化因子又称为 γ 趋化因子, 没有第一个和第三个 Cys; CX3C 趋化因子的前两个 Cys 之间有 3 个氨基酸相隔, 也称为 fractalkine. 其中 CXC 趋化因子根据其结构又可分为 2 组: ELR 组的第一个 Cys 前是谷氨酸 - 亮氨酸 - 精氨酸(Glu-Leu-Arg, ELR), 主要诱导中性粒细胞趋化; 非 ELR 组主要诱导淋巴细胞趋化. 一些其他细胞因子也具有趋化活性, 能诱导不同的细胞趋化, 但其主要作用不是诱导细胞趋化. 趋化因子受体含有 7 个富含疏水氨基酸的 α 螺旋穿膜结构, 经异源三聚体 G 蛋白传递信号, 属视紫红质样 G 蛋白耦联受体超家族成员. 根据受体结合的趋化因子种类不同将受体称为 CXCR(结合于 CXC 上)、CCR(结合于 CC 上)、XCR(结合于 C 上)及 CX3CR(结合于 CX3C 上)(见表 1).

表 1 趋化因子亚族及受体

亚族	受体
CXC(α 亚族)	
GRO	growth related gene, 生长相关基因
ENA-78	μ -78 residue epithelial cell-derived neutrophil-activator, 上皮细胞来源的 78 氨基酸中性粒细胞活化剂
IL-8	interleukin-8, 白介素-8
CINC	cytokine-induced neutrophil chemoattractant, 细胞因子诱导的中性粒细胞趋化物
IP-10	interferon-inducible protein-10, γ -干扰素诱导蛋白-10
MIG	monokine inducible by γ -interferon, γ -干扰素诱导的单核因子
SDF-1 α	stromal cell-derived factor 1 α , 基质细胞来源的因子-1 α
CC(β 亚族)	
MIP	macrophage inflammatory protein, 巨噬细胞炎症蛋白
MCP	monocyte chemoattractant protein, 单核细胞趋化蛋白
C(γ 亚族)	
Lymphotactin, 淋巴细胞趋化素	
CX3C	
Fractalkine, 神经趋化素	

本表仅涉及文中出现的趋化因子及受体.

2 趋化因子与酒精性肝病

酒精性肝炎以肝脏广泛的炎症细胞浸润为特征, 并可进一步发展为酒精性肝纤维化及肝硬化. 一般认为, 以中性粒细胞为主的炎症细胞在弹性蛋白酶和其他因素的作用下造成肝损伤, 因此许多研究集中在对中性粒细胞有趋化作用的ELR组CXC趋化因子上, 尤其是白介素-8(Interleukin-8, IL-8)的作用. Sheron et al^[1]比较不同程度的酒精性肝病(ALD)和非酒精性肝损伤患者血清及血浆趋化因子水平. 他们发现酒精性肝炎患者IL-8水平增高, 并且预后差, 其肝组织匀浆中IL-8的浓度是其他ALD患者的10倍. 另外一项研究也有相同报道, 并认为IL-8水平增高具有可逆性, 在酒精性肝炎恢复期下降^[2]. 酒精性肝炎患者血清IL-8的水平与粒细胞浸润的严重程度相关. 根据对酒精性肝炎患者长期随访的结果发现, 高水平IL-8的患者往往在2 a内死亡^[3].

用免疫标记的方法测定酒精性肝炎患者肝组织中IL-8水平, 发现呈弥漫性增高^[1], 这可能是肝细胞产生IL-8增加所致. 在培养的肝细胞中加入乙醇后产生许多趋化性物质, 其中一种物质的活性能被IL-8抗体所检测^[4]. 另外, 被细胞因子或脂多糖激活的大鼠肝细胞和Kupffer细胞可产生细胞因子诱导的中性粒细胞趋化物(cytokine-induced neutrophil chemoattractant, CINC), 这是IL-8的一种同系物. 但乙醇并不能直接刺激细胞产生趋化因子, 只有在一定条件下, 乙醇才能介导肝细胞和Kupffer细胞的活化而产生趋化物质. 而氧应激和脂质过氧化产物也许能够直接激活IL-8系统. Nanji et al^[5]发现在用乙醇和不饱和脂肪酸喂养的大鼠中脂质过氧化产物增加, NF- κ B被激活, CC和CXC趋化因子表达上调. 另外一些证据表明, 氧应激和脂质过氧化产物能介导单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)表达上调, 并证明丙二醛-乙醛蛋白加合物(adduction of soluble proteins with malondialdehyde-acetaldehyde, MAA)刺激Kupffer细胞分泌MCP-1. 这些加合物在ALD动物模型和患者中均存在, 他们可能参与ALD的发病机制^[6].

在不同程度的ALD中趋化因子的产生部位也不相同^[7]. 在酒精性肝炎中以肝细胞表达趋化因子mRNA为主, 而在酒精性肝硬化中则以肝非实质细胞表达为主. 这个结果与所观察到的炎症细胞浸润在酒精性肝炎时主要发生在肝实质, 而在酒精性肝硬化时主要发生在肝间质相一致.

CXC趋化因子, 特别是IL-8介导粒细胞趋化和参与组织损伤最直接的证据是, 通过腺病毒转染的肝细胞过度表达CINC与炎症细胞浸润程度及肝谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)增加密切相关^[8]. 但IL-8并不是ALD中发挥作用的唯一趋化因子, 据报道ALD患者血清生长相关基因- α (GRO- α)水平增高与粒细胞浸润有关^[9]. 而在酒精性肝炎患者中则发现单核细胞可产生大量CC趋化因子, 如MCP-1和MIP-1, 他们都能介导单核细胞及淋巴细胞的趋化^[10]. 最近有报道乙醇

喂养的大鼠血浆和肝组织中巨噬细胞炎症蛋白(MIP-2)和CINC表达下调, 并伴有继发性内毒素中毒^[11]. 这项研究表明, 乙醇过量摄入所导致的趋化因子反应低下也许是ALD患者易于感染的原因之一.

3 趋化因子与肝纤维化、肝硬化

肝纤维化是多种肝病共同的病理过程, 是机体抗损伤的一种反应. 若肝纤维化得不到控制, 最终发展为肝硬化. 研究证明肝星状细胞(HSC)是肝纤维化发生的关键细胞. HSC细胞增生、 α -平滑肌动蛋白(α -SMA)表达、脂滴消失和其他细胞外基质的形成是活动型HSC的表型, HSC由“静止型”转化为“活动型”后直接参与了胶原的合成、降解和细胞外基质的沉积等. 但静止型和活化型HSC均能被诱导产生趋化因子. TNF能够激活静止型HSC产生MCP-1, 而活化型HSC则能被氧应激和脂质过氧化产物所诱导^[12]. 整合素和TGF- β 在HSC表达MCP-1的过程中也可能起一定作用^[13]. 活化型HSC分泌TGF- β , 后者通过自分泌作用于HSC而产生MCP-1和大量细胞基质. 整合素与细胞基质中的相应整合素配体结合, 进一步诱导趋化因子的产生. Czaja et al^[14]用CCL₄慢性刺激大鼠肝细胞, 证明MCP-1主要在HSC中表达. 在人类慢性肝病中, 用免疫组化技术和原位杂交技术也可检测到HSC表达MCP-1^[15]. 因此MCP-1在肝纤维化的发生中可能起到一定作用.

另外一些研究则集中在HSC所产生的MIP-1和CINC的作用上. Sprenger et al^[16]首次报道HSC产生介导中性粒细胞的趋化物. 用抗MIP-2特异性抗体能够减少这种趋化物的产生, 而用特异性ELISA可检测到HSC上清液中的MIP-2, 并且MIP-2的表达依赖HSC的活化. Maher et al^[17]则在摄入CCL₄和胆管结扎术的大鼠肝硬化模型中发现HSC表达CINC增加. 其机制可能是细胞因子如IL-1和TNF- α 激活了NF- κ B而使HSC活化, 活化型HSC产生趋化因子MIP-1和CINC等, 并促进肝纤维化的形成.

最近有研究表明, 无论HSC是否活化, 过氧化物酶体增生物激活受体- γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR- γ)拮抗剂可阻断信号传递通路而显著下调MCP-1的表达^[18]. 花生四烯酸代谢产物中的炎症介导诱导HSC表达MCP-1, 应用环氧合酶抑制剂能下调由IL-1或TNF- α 所诱导的HSC中MCP-1的表达. 通过细胞转染高表达CD40配体的HSC能产生MCP-1和IL-8, 这表明免疫系统也可能参与肝纤维化的形成^[19].

一些证据还表明趋化因子直接参与HSC的生物学功能. Bonacchi et al^[20]认为活化后的人HSC能表达CXC趋化因子, CXC趋化因子与其相应受体结合介导人HSC的迁移, 并激活Ras/ERK和PI3-K/Akt细胞间信号通路. 初步资料表明这些信号通路能抑制HSC的凋亡, 在肝损伤后参与肝纤维化的形成. 总之, 趋化因子通过介导HSC的多种作用参与肝组织的损伤修复, 这

可能是肝慢性炎症和纤维化形成的关键因素。

4 趋化因子与肝癌

近年来趋化因子与肿瘤的关系一直是研究的热点. 肿瘤细胞产生的趋化因子能够介导巨噬细胞和淋巴细胞趋化到肿瘤部位参与特异性宿主抗肿瘤免疫反应. Yoong et al 分析了肝细胞癌标本中 CXC 和 CC 趋化因子的表达, 并免疫标记了 γ 干扰素诱生的单核因子(monokine inducible by γ -interferon, Mig), IL-8, MIP-1 α 和 MIP-1 β . 这些趋化因子的产生与浸润在肿瘤部位的淋巴细胞高表达 CXCR3 和 CCR5 密切相关, 而当应用抗 CXCR3 或 CCR5 抗体则能够减轻这种浸润.

趋化因子还参与肿瘤血管生成、转移、肝细胞再生等生物学功能的调节. 在肝细胞癌中, 许多趋化因子, 如 ELR 组 CXC 趋化因子可以促进肿瘤血管生成, 而非 ELR 组 CXC 趋化因子, 特别是 γ 干扰素诱生蛋白-10 (IP-10) 和 Mig 则有拮抗血管生成的作用. 有研究报道基质细胞来源的因子-1 α (stromal cell-derived factor 1 α , SDF-1 α) 与 CXCR4 的相互作用与乳腺癌转移到淋巴结、肺、肝和骨髓有关, 这表明某些趋化因子可能促进恶性肿瘤的转移. 另外一些研究认为趋化因子能够调控肝细胞的再生过程, 并可能与促进肿瘤细胞的增生有关. IL-8 能刺激分离的肝细胞和肝癌细胞产生急性期蛋白(AP), 他与 AP 呈剂量依赖性关系. 更为重要的证据是, CXC 趋化因子 IL-8, 上皮细胞来源的中性粒细胞趋化物 78(ENA-78) 和 MIP-2 可以促进分离的大鼠肝细胞增生, 而且在大鼠 2/3 肝切除术后这些趋化因子表达上调. 有人在摄入醋氨沙洛的急性肝损伤模型中发现, 即使 10 h 后给中毒小鼠注射 IL-8、ENA-78 或 MIP-2 也能减轻肝损伤, 因此趋化因子可能参与肝细胞的再生过程.

肝内皮细胞和胆管上皮细胞在胚胎期表达 SDF-1 α , 后者有介导出生前 B 淋巴细胞趋化的作用. 有研究报道在肝癌中癌组织 SDF-1 α 的表达比癌旁正常组织少, 癌细胞能够阻止 SDF-1 α 和 CXCR4 结合所介导的信号传递, 但确切机制尚不清楚.

总之, 虽然趋化因子介导炎症细胞趋化的作用已经明确, 但仍有许多问题尚未阐明. 在肝病中各种趋化因子之间是如何相互调控的, 趋化因子与免疫反应的关系, 以及他们在肝纤维化和肝硬化中的具体机制都有待更深入的研究. 趋化因子抑制剂可能成为治疗某些肝病的一种新方法. 因此, 对趋化因子与肝病的研究必将有助于进一步掌握肝病的发病机制、发生发展过程以及治疗等.

5 参考文献

- 1 Sheron N, Bird G, Koskinas J, Portmann B, Ceska M, Lindley I, Williams R. Circulating and tissue levels of the neutrophil chemotaxin interleukin-8 are elevated in severe acute alcoholic hepatitis, and tissue levels correlate with neutrophil infiltration. *Hepatology* 1993;18:41-46
- 2 Hill DB, Marsano LS, McClain CJ. Increased plasma interleukin-8 concentrations in alcoholic hepatitis. *Hepatology*

- 1993;18:576-580
- 3 Huang YS, Chan CY, Wu JC, Pai CH, Chao Y, Lee SD. Serum levels of interleukin-8 in alcoholic liver disease: relationship with disease stage, biochemical parameters and survival. *J Hepatol* 1996;24:377-384
- 4 Shiratori Y, Takada H, Hikiba Y, Nakata R, Okano K, Komatsu Y, Niwa Y, Matsumura M, Shiina S, Omata M, Kamii K. Production of chemotactic factor, interleukin-8, from hepatocytes exposed to ethanol. *Hepatology* 1993;18:1477-1482
- 5 Nanji AA, Jokelainen K, Rahemtulla A, Miao L, Fogt F, Matsumoto H, Tahan SR, Su GL. Activation of nuclear factor kappa B and cytokine imbalance in experimental alcoholic liver disease in the rat. *Hepatology* 1999; 30:934-943
- 6 Kharbanda KK, Todero SL, Shubert KA, Sorrell MF, Tuma DJ. Malondialdehyde-acetaldehyde protein adducts increase secretion of chemokines by rat hepatic stellate cells. *Alcohol* 2001; 25:123-128
- 7 Afford SC, Fisher NC, Neil DA, Fear J, Brun P, Hubscher SG, Adams DH. Distinct patterns of chemokine expression are associated with leukocyte recruitment in alcoholic hepatitis and alcoholic cirrhosis. *J Pathol* 1998;186:82-89
- 8 Maher JJ, Scott MK, Saito JM, Burton MC. Adenovirus-mediated expression of cytokine-induced neutrophil chemoattractant in rat liver induces a neutrophilic hepatitis. *Hepatology* 1997; 25:624-630
- 9 Maltby J, Wright S, Bird G, Sheron N. Chemokine levels in human liver homogenates: associations between GRO alpha and histopathological evidence of alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1996;24:1156-1160
- 10 Fisher NC, Neil DA, Williams A, Adams DH. Serum concentrations and peripheral secretion of the beta chemokines monocyte chemoattractant protein 1 and macrophage inflammatory protein 1 alpha in alcoholic liver disease. *Gut* 1999;45:416-420
- 11 Zhang P, Bagby GJ, Boe DM, Zhong Q, Schwarzenberger P, Kolls JK, Summer WR, Nelson S. Acute alcohol intoxication suppresses the CXC chemokine response during endotoxemia. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:65-73
- 12 Sprenger H, Kaufmann A, Garn H, Lahme B, Gressner AM. Differential expression of monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) in transforming rat hepatic stellate cells. *J Hepatol* 1999;30:88-94
- 13 Marra F, Pastacaldi S, Romanelli RG, Pinzani M, Ticali P, Carloni V, Laffi G, Gentilini P. Integrin-mediated stimulation of monocyte chemotactic protein-1 expression. *FEBS Lett* 1997; 414:221-225
- 14 Czaja MJ, Geerts A, Xu J, Schmiedeberg P, Ju Y. Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) expression occurs in toxic rat liver injury and human liver disease. *J Leukoc Biol* 1994;55:120-126
- 15 Marra F, DeFranco R, Grappone C, Milani S, Pastacaldi S, Pinzani M, Romanelli RG, Laffi G, Gentilini P. Increased expression of monocyte chemotactic protein-1 during active hepatic fibrogenesis: correlation with monocyte infiltration. *Am J Pathol* 1988;152:423-430
- 16 Sprenger H, Kaufmann A, Garn H, Lahme B, Gressner AM. Induction of neutrophil-attracting chemokines in transforming rat hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 1997; 113:277-285
- 17 Maher JJ, Lozier JS, Scott MK. Rat hepatic stellate cells produce cytokine-induced neutrophil chemoattractant in culture and in vivo. *Am J Physiol* 1998;275:G847-G853
- 18 Marra F, Efsen E, Romanelli RG, Caligiuri A, Pastacaldi S, Batignani G, Bonacchi A, Caporale R, Laffi G, Pinzani M, Gentilini P. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000;119: 466-478
- 19 Schwabe RF, Schnabl B, Kweon YO, Brenner DA. CD40 activates NF-kappa B and c-Jun N-terminal kinase and enhances chemokine secretion on activated human hepatic stellate cells. *J Immunol* 2001;166:6812-6819
- 20 Bonacchi A, Romagnani P, Romanelli RG, Efsen E, Annunziato F, Lasagni L, Francalanci M, Serio M, Laffi G, Pinzani M, Gentilini P, Marra F. Signal transduction by the chemokine receptor CXCR3. Activation of Ras/ERK, Src and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt controls cell migration and proliferation in human vascular pericytes. *J Biol Chem* 2001; 276:9945-9954



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

