

CD14与酒精性肝病

吴涛, 季光, 郑培永

吴涛, 季光, 郑培永, 上海中医药大学附属龙华医院肝病研究室 上海市 200032

季光, 主任医师, 博士生导师, 上海中医药大学附属龙华医院消化内科教授, 主要从事中医药防治慢性肝病的研究.

国家自然科学基金资助课题, No. 30572380

通讯作者: 季光, 200032, 上海市, 上海中医药大学附属龙华医院肝病研究室. jiliver@vip.sina.com

电话: 021-64286261 传真: 021-64286261

收稿日期: 2006-09-29 接受日期: 2006-10-16

Role of CD14 in alcoholic liver disease

Tao Wu, Guang Ji, Pei-Yong Zheng

Tao Wu, Guang Ji, Pei-Yong Zheng, Department of Liver Diseases, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by National Science Foundation of China, No. 30572380

Correspondence to: Guang Ji, Department of Liver Diseases, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China. jiliver@vip.sina.com

Received: 2006-09-29 Accepted: 2006-10-16

Abstract

CD14 (cluster of differentiation antigen), the receptor of LPS (lipopolysaccharide), plays a key role in a series of responses of the body immune and recovery system. Membrane CD14 not only recognizes LPS, but also induces tyrosine's phosphorylation, transposes NF- κ B (nuclear factor- κ B), triggers the release of cytokines, generates the oxygen free radicals. But the soluble CD14 competes with membrane CD14 in binding LPS, and mediates the response to LPS of the endothelial cells and smooth muscle cells which do not express membrane CD14. In recent years, it is demonstrated that CD14 plays an important role in the pathogenesis of alcoholic liver disease.

Key Words: Cluster of differentiation antigen 14; Alcoholic liver disease; Lipopolysaccharide; Signal transduction

Wu T, Ji G, Zheng PY. Role of CD14 in alcoholic liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(35):3341-3347

摘要

白细胞分化抗原14(cluster of differentiation antigen, CD14)为内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)高亲和力受体,在机体免疫、防御系统引起的一系列反应中起着关键的作用. 细胞膜CD14识别LPS并引起细胞酪氨酸磷酸化、核因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)转位、触发细胞因子释放和氧自由基的产生. 而可溶性CD14则与细胞膜CD14竞争结合LPS,并且介导不表达膜CD14的内皮细胞和平滑肌细胞对LPS的应答. 近年来发现, CD14在酒精性肝病的发病机制中起着重要的作用.

关键词: 白细胞分化抗原14; 酒精性肝病; 脂多糖; 信号传导

吴涛, 季光, 郑培永. CD14与酒精性肝病. 世界华人消化杂志 2006;14(35):3341-3347

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3341.asp>

0 引言

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是因长期、大量饮用各种含乙醇的饮料所致肝脏损害性病变,包括酒精性脂肪肝(alcoholic fatty liver, ALF)、酒精性肝炎(alcoholic hepatitis, AH)及酒精性肝硬化(alcoholic cirrhosis, ALC). ALD是发达国家肝硬化(liver cirrhosis)的主要病因(占80%-90%),也是青壮年死亡的主要原因. 在亚洲各国, ALD有日渐增多的趋势^[1]. ALD的产生机制是多方面的,近年来发现, CD14在ALD的形成中起着重要的作用,因而对于CD14结构、功能及其临床意义的研究日益受到重视. 本文就CD14的结构和功能、与LPS的结合和细胞内信号传导以及在ALD发生、发展中的作用作一综述.

1 CD14的结构特点与分布

1.1 CD14结构特点 编码CD14的基因位于人类5号染色体长臂5q23-31区,约3900 bp,编码含有375个氨基酸的糖蛋白,相对分子质量为55 kDa. 其主要结构识别特征是N-末端富含亮氨酸的重

■背景资料

酒精性肝病(ALD)是因长期、大量饮用各种含乙醇的饮料所致肝脏损害性病变,包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎及酒精性肝硬化. ALD是发达国家肝硬化的主要病因,也是青壮年死亡的主要原因. ALD的产生机制是多方面的,近年来发现CD14在酒精性肝病的形成中起着重要的作用.

■研究前沿

目前关于CD14研究的热点主要集中在CD14分子结合LPS的特异结合位点, CD14-LPS跨膜信号传导和细胞内信号传导途径等方面。许多的研究证实CD14在ALD的发生、发展过程中起了重要的作用。目前亟待研究的问题在于CD14细胞内信号传导具体途径及其在ALD中导致肝损伤的机制。

复单位^[2-3]。CD14蛋白在人体内存在两种形式, 膜结合CD14(membrane CD14, mCD14)和可溶性CD14(soluble CD14, sCD14)。其中mCD14是一种相对分子质量为55 kDa的非跨膜糖蛋白, 以糖基磷脂酰肌醇(glycosyl phosphatidyl inositol, GPI)锚定在细胞表面。CD14至少有两个独立的功能结构域: 一个是LPS结合区, 另一个是介导LPS-CD14与信号传导分子相互作用的区域, 完成CD14结合LPS及激活细胞双重功能^[4]。mCD14蛋白质部分由包括356个氨基酸残基组成的多肽链和一个由19个氨基酸残基组成的末端多肽链构成, 其末端多肽为强疏水性多肽链。sCD14也是一种糖蛋白, 其蛋白质结构与mCD14的蛋白质结构基本相同, 但sCD14不含有GPI结构, 故相对分子质量较mCD14小, 为48 kDa左右^[5-7]。

1.2 产生与分布 mCD14是由含有CD14基因的单核细胞、巨噬细胞, 自行转录、翻译蛋白质多肽链, 在高尔基复合体内糖化后, 其羧基端再与PI结合, 并由PI的磷脂部分与细胞膜连接而成。sCD14则是由单核细胞产生。单核细胞产生sCD14的方式可能有两种: (1)经内源性酶促反应(由蛋白酶或磷脂酶催化), 使mCD14分解(脱去PI成分)、脱落形成; (2)由CD14基因转录、合成的CD14蛋白, 不进行PI化或逃脱PI化, 直接分泌入血而成^[8]。mCD14主要分布在单核细胞、巨噬细胞和树突细胞的细胞表面, 微弱分布于中性粒细胞、肾小球膜细胞、乳腺细胞和B细胞。而内皮细胞(endothelial cell, Ecs)、上皮细胞等表面则未发现mCD14的存在, 早期的髓单核细胞和原单核细胞表面不表达CD14^[2]。sCD14则存在于正常人和动物的血浆(清)中, 来源于mCD14的直接脱落或直接分泌, 血清中含量约2-6 mg/L, 占总CD14的99%。

2 CD14的生物学功能

2.1 作为LPS受体 CD14的主要功能是作为LPS的受体在LPS结合蛋白(LBP)的协助下结合LPS并引起细胞活化。LPS通常以聚合体的形式与CD14结合。目前, 推测CD14上与结合LPS相关的区域有: 氨基酸57-64, 39-44, 这些区域的删除将导致LPS结合能力完全丧失; 与细胞激活相关的区域有: 氨基酸7-10, 9-13和91-101, 删除这些区域后CD14尚能结合LPS, 但其激活细胞的能力丧失^[9-13]。Muroi *et al*^[14]研究表明, 鼠CD14氨基酸35-44, 151-153, 235-243, 273-275在LPS结合

过程和信号传递中起了重要的作用。mCD14与sCD14可通过不同途径与LPS相互作用, 导致细胞激活。且mCD14与sCD14作为LPS受体有着不同的结构决定簇^[15]。LPS或革兰阴性细菌进入血液循环后, 立即与LBP结合, 形成LPS/LBP复合物。LPS/LBP复合物随即被单核细胞表面的mCD14所识别并结合。mCD14一方面传递LPS信息, 刺激单核细胞等分泌TNF, IL-21等细胞因子, 介导一系列生理(增强免疫反应性)和病理(炎症)反应; 另一方面介导单核细胞等对LPS/LBP复合物的吞噬作用, 清除被LBP调理后的革兰阴性细菌和LPS^[5]。Tsan *et al*^[16]研究显示, 在鼠巨噬细胞中LPS诱导的TNF- α 、二氧化锰歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)的激活是由mCD14和TLR4所介导。sCD14生物学活性与mCD14相似, 识别并结合LPS-LBP复合物, 产生相应的生物学效应。一些不表达CD14的细胞, 例如Ecs、平滑肌细胞、星形胶质细胞, 则由sCD14来介导, sCD14与LPS/LBP复合物结合或直接与LPS结合, 形成复合物(类似LPS/LBP复合物), 再将LPS信息传递给Ecs、上皮细胞等。活化后的Ecs等细胞可释放IL、生长因子、一氧化氮, 并表达黏附分子, 参与炎症反应导致组织器官损伤。sCD14与LPS的直接结合, 还可减少LPS与mCD14的结合, 调节单核细胞等的细胞反应。当sCD14浓度明显高于正常血清浓度时, 能部分抑制LPS对单核细胞、巨噬细胞的激活作用, 抑制TNF的产生, 这可能是由于sCD14竞争性地与LPS结合; 也可能是由于sCD14与LPS对Ecs刺激的副作用^[5]。但在sCD14与LPS或LPS/LBP复合物结合后, 通过何种特定的细胞受体进一步传递LPS信息, 介导LPS对Ecs等的刺激作用, 目前尚不明确。

2.2 作为其他分子的受体 CD14不仅是LPS的受体, 还可作为革兰阴性或阳性细菌等其他产物的受体, 识别并结合分枝杆菌的脂肪阿拉伯甘露聚糖(lipoarabinomannan, LAM)^[17]、革兰阳性细菌细胞壁成分-肽聚糖(peptidoglycan, PGN)^[18]和磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)等, 激活单核细胞, 介导一系列生物学反应。Chiba *et al*^[19]研究结果还表明, CD14是甘露糖结合蛋白A(mannose-binding protein-A, MBP-A)的一种新的配体, 且MBP-A利用不同的CD14识别LPS的机制。

2.3 作为巨噬细胞的受体 CD14是巨噬细胞上识别和吞噬凋亡细胞的受体之一。目前研究认为,

CD14可能作为一个信号识别分子, 和其他受体如补体受体3(complement receptor3, CR3), 补体受体4(complement receptor4, CR4)联合激活信号, 介导凋亡细胞的识别. 这个作用依赖于CD14的特定区域, 且这个区域与LPS结合的区域密切相关. 然而, 凋亡细胞不像LPS, 不能激活巨噬细胞前炎症因子的释放. 研究表明, 凋亡细胞的清除CD14受体可与非己成分(LPS)及自我成分(凋亡细胞)相互作用, 引起巨噬细胞的不同反应^[20-24].

3 CD14与LPS跨膜信号传导

关于CD14跨膜传导争论颇多. Ulevitch *et al*^[25]就CD14介导的LPS刺激信号传导提出了3种模式. 模式I为所谓的信号受体模式, 即单构件受体: LPS(LPS/LBP)与mCD14连接后开始传导信号, 由跨膜蛋白(transmembrane protein)识别mCD14GPI锚后将信号传递到细胞内; 模式II和模式III则认为LPS受体是一种多构件受体, 由主要配体结合亚单位mCD14和一个附加的跨膜蛋白传递信号. 模式II认为mCD14与LPS结合后, mCD14通过构型改变与没有连接LPS的跨膜信号分子相互作用, 从而将信号传入细胞内. 模式III提出CD14使LPS能够直接和跨膜信号分子结合. 模式III为缺乏CD14时的LPS能与巨噬细胞表现出低亲和力结合提供了解释. 模式II, III假设的信号传导分子都属于受体型跨膜蛋白. 这两种观点认为CD14在细胞与LPS结合上起重要作用, 但在信号传导中需要有附加蛋白. 大多数研究人员趋向认为, CD14没有跨膜区胞质内段, 不能直接传导内毒素信号, 必需联合其他膜表面分子来完成跨膜^[26-28].

4 CD14与LPS细胞内信号传导途径

目前, 对于CD14细胞内激活机制提出两种途径即磷脂酰肌醇(phosphatidyl inositol, PI)途径和蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTK)途径.

4.1 磷脂酰肌醇途径

LPS与CD14结合后通过某种机制激活磷脂酶C(phospholipase C, PLC), 其中可能有G蛋白的介导作用^[29-30]. PLC酶促磷脂酰肌醇水解生成甘油二酯(diacylglycerol, DAG)和三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP₃), DAG和IP₃激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)和动员钙离子, 通过DAG-PKC和IP₃-Ca²⁺两条途径产生一系列的生物效应. 激活的PKC促使靶蛋白核内磷酸酶磷酸化而活化, 活化的磷酸酶使核内

激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)脱磷酸而变构活化, 活化后的AP-1与TPA反应元件(phorbol ester element, TRE)结合促进基因表达, 促进细胞生长和增殖. 细胞内Ca²⁺浓度的升高使得Ca²⁺作为第二信使进一步传递信息的功能加强, 从而产生一系列的生物效应^[27,31]. Yamamoto *et al*^[32]认为磷酸卵磷脂(phosphatidylcholine, PC)中产生的DAG是CD14介导的LPS刺激引起NF- κ B活化的上游条件. 中国仓鼠卵巢(CHO)/CD14细胞在LPS的刺激下细胞内DAG水平升高, 并激活NF- κ B. 当细胞与短链DAG类似物或与细菌的PLC一起孵育时, 即使没有LPS的刺激也能使NF- κ B激活, 用PC-PLC和磷脂酶D(phospholipase D, PLD)的特异的抑制剂来处理CHO/CD14细胞, 几乎完全抑制LPS依赖的DAG产生和NF- κ B的激活. 孙航 *et al*^[33]研究发现, 磷脂酰肌醇特异性磷脂酶C(PI-PLC)能通过裂解KC膜的CD14蛋白, 阻止LPS与KC的结合, 对KC的激活、肝组织中CD14 mRNA的表达以及血浆中TNF- α 和IL-6等细胞因子的产生和释放有一定抑制作用.

4.2 蛋白酪氨酸激酶(PTK)途径

PTK途径是CD14受体的细胞内信号传递中的另一重要通路, 在LPS刺激的几分钟内, 一些靶蛋白被酪氨酸磷酸化, 激活促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径, 催化转录因子(transcription factor, TF)发生磷酸化修饰, 调控相关基因蛋白的表达. Schumann *et al*^[34]发现, PTK的特异抑制剂三羟基异黄酮(Genistein)能阻断LPS诱导的细胞激活与传导, 这些说明, 酪氨酸磷酸化过程中酪氨酸激酶参与了CD14介导的信号传递通路. 尽管PTK在细胞内的相互传递过程中起重要作用, 但其确切成员尚不清楚. 在被PTK磷酸化的蛋白质中, 39, 45 kDa的蛋白质被证实为MAPK家族成员. LPS诱导单核细胞的MAPK家族中一些成员(包括p42和p44)的酪氨酸磷酸化, 激活中性粒细胞p38 MAPK, 在sCD14存在下, LPS还使内皮细胞的MAPK家族的Erk-1(细胞外信号调节激酶-1)和p38发生快速酪氨酸磷酸化. 在sCD14的下游、p38的上游还需某些信号分子的存在以完成信号传递^[27,29,35-36]. 细胞外的刺激经CD14受体所介导的细胞内蛋白激酶信号传递可能相互重叠或多个通路. 通过这些蛋白激酶的级联反应使得NF- κ B诱导的蛋白激酶激活I- κ B磷酸化激酶(inhibitory kappa B kinase, I κ K), 使得I- κ B(inhibitory kappa B)发生

■创新盘点

本文较为系统全面的综述了CD14的结构与功能、产生与分布及跨膜信号传导, 细胞内信号传递途径, 以及目前对于CD14在ALD中的作用的研究进展和中医药治疗ALD的研究现状.

■应用要点

目前CD14在ALD的形成和发展过程中的作用越来越受到重视,将CD14分子信号传导途径作为ALD治疗的靶点已经成为目前该领域的研究热点之一。大量实验和临床研究证明CD14在ALD中起了重要的作用,且可以试图通过不同途径干预CD14分子信号传导来抑制ALD的形成和发展,进而为治疗ALD开辟更为广阔的途径。

磷酸化修饰,磷酸化的I- κ B α 继而被泛素化,进而受到蛋白酶小体作用导致I- κ B成员降解,NF- κ B脱离NF- κ B/I- κ B复合物,从细胞质中移入细胞核,最后结合于特定的目的基因 κ B部位,从而诱导靶基因转录^[37]。NF- κ B能够上调免疫反应和各种炎症相关因子的基因表达,引起免疫反应和多种急性慢性炎症反应。因此,CD14分子及其信号通路在机体的免疫反应、炎症反应过程中起到重要的作用。

5 CD14在酒精性肝病中的作用

酒精造成肝损伤的机制是多方面的^[38-40]。其中一个重要因素就是LPS的大量产生。酒精可导致肠道黏膜对大分子(包括LPS)的通透性增加,同时肝脏对LPS的清除减少,使血液中的LPS增高。LPS不仅可直接损伤肝细胞,更重要的是与库普弗细胞(Kupffer Cell, KC)特异受体CD14及toll样受体4(toll like receptor4, TLR4)结合激活该细胞,进而可释放大量的氧自由基、细胞因子和炎症介质,如TNF, IL-6, IL-10, IL-12, 干扰素(interferon- β , IFN- β), 转化生长因子(TGF- β), 血小板源生长因子(PDGF)等。Adachi *et al*^[41]研究证实,在AH的发病过程中, KC的激活及其释放的细胞因子起一定作用。Thurman *et al*^[42]对ALD研究显示,乙醇使KC对LPS刺激敏感性增加,产生的炎症介质,尤其是TNF- α 和活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加,导致进一步的肝细胞脂肪变、炎症及肝纤维化,严重的损伤肝脏功能。表明细胞因子和炎症介质是酒精性肝损伤的主要原因之一。Fukui^[43]研究发现,在重度酒精性肝损伤和多器官衰竭的进展中LPS和他在肝外的巨噬细胞起着关键性作用。Su *et al*^[44]提出,在ALD形成过程中关键的中介者可能是早期由肝脏中的KC所产生的细胞因子TNF- α , LBP和CD14等。LPS可引起KC的激活及肝细胞的营养障碍,导致肝脏炎症、肝细胞脂肪变性、纤维化和肝再生障碍等。Lin *et al*^[45]研究表明,ALD时肝脏能产生TNF- α 、IL类、前列腺素及其他可溶性细胞介质,在早期肝脏损害中起重要作用。许多研究证明,CD14作为LPS的受体在ALD的形成中起着重要的作用。Kono *et al*^[46]表明,早期酒精性肝损伤与KC中CD14的表达和NF- κ B的活化、TNF- α mRNA的表达是密切相关的。Zuo *et al*^[47-49]认为, KC中CD14基因和蛋白的增高造成KC激活并释放多种细胞因子如TNF- α 和IL-6可能是酒精诱导肝细胞损害的重

要机制之一。Yin *et al*^[50]实验研究证明,在用酒精灌胃野生小鼠和CD14基因敲除小鼠两类动物中,前者的NF- κ B, TGF, TNF明显增长,这说明在早期酒精性肝损害的发展中作为内毒素受体的CD14分子占了很重要的作用。Campos *et al*^[51]研究证明,大量饮酒并具有CD14/-159TT基因者较单纯CD14/-159C的等位基因携带者有较高水平的内毒素结合的急性期蛋白(LBP, CD14)。表明,CD14/-159TT基因是ALD的一个危险因子。Meiler *et al*^[52]研究表明,CD14基因启动子区的-159基因多态性与早期酒精性肝损伤是相关联的。以血清转氨酶作为酒精性肝损伤的标志下,在ALD的过程中CD14的多态性表现出不同的影响。Campos *et al*^[53]亦证实了CD14/-159C/T基因多态性在血清IgE水平上改变酒精所致的影响。Yin *et al*^[54]也报道酒精能增加血浆中内毒素含量和肝组织中CD14 mRNA的水平,大鼠肝脏对酒精所致的损伤的敏感性与肝组织中CD14的表达直接相关。Zima *et al*^[55]已经显示,CD14在小鼠酒精性肝损伤中是必要的,且在人类CD14的增长水平与ALD的严重程度是相关联的。Ebong *et al*^[56]研究证实,CD14激活途径在前炎症细胞因子和细胞因子抑制剂的产生中起着关键性的作用。在骨髓源细胞中基因改变的过度表达CD14的小鼠对LPS更加敏感,这提供了体内实验的证据,说明内生的CD14的过多表达可以加强LPS介导的活化作用^[57]。相反,在CD14敲除鼠中对LPS的敏感性和TNF, IL-6的产生至少<10倍未敲除CD14鼠^[58]。Martins *et al*^[59]提出,虽然现在对CD14的研究较多,但是CD14内毒素受体的多态现象作为发展ALD的危险因素并没有被他们的结果所证实。

6 CD14信号传导途径与中医药治疗ALD

中医学虽无酒精性肝病之称,但根据其病因、病理及临床特征,可将其归属于“伤酒”、“酒病”、“胁痛”、“酒癖”、“酒疸”、“积聚”、“酒嗽”等病证之中。中医学认为酒伤肝脾,聚湿生痰为本病发病之关键,而素体禀赋不足,脾胃虚弱为发病之本。目前,大量实验研究和临床研究证实中医药治疗ALD具有一定的疗效^[60-63]。季光 *et al*^[64]研究表明,清肝活血方通过下调CD14, TLR₄及NF- κ B的表达,抑制TNF- α 的产生,保护肝细胞。但是目前,对于中医药可能通过下调CD14表达而降低KC-LPS内毒素效应的研究较少,以及药物通过干预CD14途

经治疗ALD的研究亦不多,但可以相信,随着对ALD研究的深入,中医药必将为ALD的治疗做出更大的贡献。CD14在LPS介导单核巨噬细胞激活中起重要作用。因此,了解CD14蛋白的结构特点,生物学功能及其与LPS结合和细胞内信号传导的途径可以为我们实验和临床研究提供一些帮助。我们可以针对性地阻断CD14发挥其毒性作用,如运用抗CD14 mAb;用反义CD14质粒表达出反义CD14 mRNA使CD14在膜上或血液中浓度降低,降低CD14的表达而减弱LPS信号传导等。但目前对CD14受体与ALD的研究还存在以下问题: (1)CD14作为复合受体,其信号传导分子仍未被分离、纯化出来; (2)CD14分子结合LPS的特异结合位点还需要不断探索和完善; (3)CD14与LPS跨膜信号传导模式还需要进一步的研究; (4)LPS结合CD14后引起胞内信号传导的具体途径还需继续研究; (5)关于ALD的LPS发病机制具体信号传递和肝损伤过程未完全了解清楚,且CD14在ALD的形成过程中具体是怎样起作用的都有待于进一步的研究和证实。

7 参考文献

- 赵彩彦. 核因子- κ B与酒精性肝病. 国外医学·消化系疾病分册 2002; 22: 230-232
- 张葵. CD14的研究进展及临床意义. 临床检验杂志 2003; 21: 367-368
- Viriyakosol S, Kirkland TN. The N-terminal half of membrane CD14 is a functional cellular lipopolysaccharide receptor. *Infect Immun* 1996; 64: 653-656
- Stelter F, Bernheiden M, Menzel R, Jack RS, Witt S, Fan X, Pfister M, Schutt C. Mutation of amino acids 39-44 of human CD14 abrogates binding of lipopolysaccharide and *Escherichia coli*. *Eur J Biochem* 1997; 243: 100-109
- 赵虎, 周庭银. CD14的结构和功能. 免疫学杂志 2000; 16: 74-76
- Ferrero E, Hsieh CL, Francke U, Goyert SM. CD14 is a member of the family of leucine-rich proteins and is encoded by a gene syntenic with multiple receptor genes. *J Immunol* 1990; 145: 331-336
- Frey EA, Miller DS, Jahr TG, Sundan A, Bazil V, Espevik T, Finlay BB, Wright SD. Soluble CD14 participates in the response of cells to lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1992; 176: 1665-1671
- Bazil V, Strominger JL. Shedding as a mechanism of down-modulation of CD14 on stimulated human monocytes. *J Immunol* 1991; 147: 1567-1574
- 白洁. CD14生物学特性. 国外医学·生理、病理科学与临床分册 2000; 20: 124-126
- Stelter F, Bernheiden M, Menzel R, Witt S, Jack RS, Grunwald U, Fan X, Schutt C. The molecular basis for therapeutic concepts utilizing CD14. *Prog Clin Biol Res* 1998; 397: 301-313
- Juan TS, Hailman E, Kelley MJ, Busse LA, Davy E, Empig CJ, Narhi LO, Wright SD, Lichenstein HS. Identification of a lipopolysaccharide binding domain in CD14 between amino acids 57 and 64. *J Biol Chem* 1995; 270: 5219-5224
- Juan TS, Kelley MJ, Johnson DA, Busse LA, Hailman E, Wright SD, Lichenstein HS. Soluble CD14 truncated at amino acid 152 binds lipopolysaccharide (LPS) and enables cellular response to LPS. *J Biol Chem* 1995; 270: 1382-1387
- Stelter F, Loppnow H, Menzel R, Grunwald U, Bernheiden M, Jack RS, Ulmer AJ, Schutt C. Differential impact of substitution of amino acids 9-13 and 91-101 of human CD14 on soluble CD14-dependent activation of cells by lipopolysaccharide. *J Immunol* 1999; 163: 6035-6044
- Muroi M, Ohnishi T, Tanamoto K. Regions of the mouse CD14 molecule required for toll-like receptor 2- and 4-mediated activation of NF-kappa B. *J Biol Chem* 2002; 277: 42372-42379
- Viriyakosol S, Mathison JC, Tobias PS, Kirkland TN. Structure-function analysis of CD14 as a soluble receptor for lipopolysaccharide. *J Biol Chem* 2000; 275: 3144-3149
- Tsan MF, Clark RN, Goyert SM, White JE. Induction of TNF-alpha and MnSOD by endotoxin: role of membrane CD14 and Toll-like receptor-4. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: C1422-1430
- Bernardo J, Billingslea AM, Blumenthal RL, Seetoo KF, Simons ER, Fenton MJ. Differential responses of human mononuclear phagocytes to mycobacterial lipoarabinomannans: role of CD14 and the mannose receptor. *Infect Immun* 1998; 66: 28-35
- Dziarski R, Gupta D. Peptidoglycan recognition in innate immunity. *J Endotoxin Res* 2005; 11: 304-310
- Chiba H, Sano H, Iwaki D, Murakami S, Mitsuzawa H, Takahashi T, Konishi M, Takahashi H, Kuroki Y. Rat mannose-binding protein a binds CD14. *Infect Immun* 2001; 69: 1587-1592
- 田玉恒. CD14介导凋亡细胞清除的研究进展. 国外医学·生理、病理科学与临床分册 2003; 23: 265-268
- Devitt A, Moffatt OD, Raykundalia C, Capra JD, Simmons DL, Gregory CD. Human CD14 mediates recognition and phagocytosis of apoptotic cells. *Nature* 1998; 392: 505-509
- Devitt A, Parker KG, Ogden CA, Oldreive C, Clay MF, Melville LA, Bellamy CO, Lacy-Hulbert A, Gangloff SC, Goyert SM, Gregory CD. Persistence of apoptotic cells without autoimmune disease or inflammation in CD14-/- mice. *J Cell Biol* 2004; 167: 1161-1170
- Schlegel RA, Krahling S, Callahan MK, Williamson P. CD14 is a component of multiple recognition systems used by macrophages to phagocytose apoptotic lymphocytes. *Cell Death Differ* 1999; 6: 583-592
- Gregory CD. CD14-dependent clearance of apoptotic cells: relevance to the immune system. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 27-34
- Ulevitch RJ, Tobias PS. Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 437-457
- 单于, 陆大祥. 内毒素诱导的细胞内信息转导. 中国病理生理杂志 2001; 17: 85-88
- 周平. CD₁₄与内毒素研究进展. 中华医学丛刊 2004; 4: 2-4
- 姜勇. LPS介导细胞激活的信号转导: 从CD14到p38MAPK通路的研究. 生理科学进展 1999; 30: 29-34
- Ferlito M, Squadrito F, Halushka PV, Cook JA.

■同行评价

本文文笔很好, 陈述清楚, 有条理, 有参考价值。

- Signal transduction events in Chinese hamster ovary cells expressing human CD14; effect of endotoxin desensitization. *Shock* 2001; 15: 291-296
- 30 Fan H, Peck OM, Tempel GE, Halushka PV, Cook JA. Toll-like receptor 4 coupled GI protein signaling pathways regulate extracellular signal-regulated kinase phosphorylation and AP-1 activation independent of NF κ B activation. *Shock* 2004; 22: 57-62
 - 31 陈理华. CD14分子的受体作用及其信号传递. 国外医学免疫学分册 2000; 23: 137-140
 - 32 Yamamoto H, Hanada K, Nishijima M. Involvement of diacylglycerol production in activation of nuclear factor kappaB by a CD14-mediated lipopolysaccharide stimulus. *Biochem J* 1997; 325 (Pt 1): 223-228
 - 33 孙航, 吴传新, 龚建平, 刘海忠, 李旭宏, 游海波, 陈先锋. 磷脂酰肌醇特异性磷脂酶C对内毒素血症大鼠肝组织CD14表达的抑制作用. 基础医学与临床 2005; 25: 337-341
 - 34 Schumann RR, Pfeil D, Lamping N, Kirschning C, Scherzinger G, Schlag P, Karawajew L, Herrmann F. Lipopolysaccharide induces the rapid tyrosine phosphorylation of the mitogen-activated protein kinases erk-1 and p38 in cultured human vascular endothelial cells requiring the presence of soluble CD14. *Blood* 1996; 87: 2805-2814
 - 35 Hoek JB, Pastorino JG. Cellular signaling mechanisms in alcohol-induced liver damage. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 257-272
 - 36 Aroor AR, Shukla SD. MAP kinase signaling in diverse effects of ethanol. *Life Sci* 2004; 74: 2339-2364
 - 37 刘兴. 脂多糖受体的研究进展. 国外医学临床生物化学与检验学分册 2001; 22: 134-136
 - 38 Nagy LE. Recent insights into the role of the innate immune system in the development of alcoholic liver disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228: 882-890
 - 39 McClain CJ, Hill DB, Song Z, Deaciuc I, Barve S. Monocyte activation in alcoholic liver disease. *Alcohol* 2002; 27: 53-61
 - 40 Hines IN, Wheeler MD. Recent advances in alcoholic liver disease III. Role of the innate immune response in alcoholic hepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G310-314
 - 41 Adachi Y, Bradford BU, Gao W, Bojes HK, Thurman RG. Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury. *Hepatology* 1994; 20: 453-460
 - 42 Thurman RG. II. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol* 1998; 275: G605-611
 - 43 Fukui H. Relation of endotoxin, endotoxin binding proteins and macrophages to severe alcoholic liver injury and multiple organ failure. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 1725-1795
 - 44 Su GL, Rahemtulla A, Thomas P, Klein RD, Wang SC, Nanji AA. CD14 and lipopolysaccharide binding protein expression in a rat model of alcoholic liver disease. *Am J Pathol* 1998; 152: 841-849
 - 45 Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery* 2000; 127: 117-126
 - 46 Kono H, Wheeler MD, Rusyn I, Lin M, Seabra V, Rivera CA, Bradford BU, Forman DT, Thurman RG. Gender differences in early alcohol-induced liver injury: role of CD14, NF- κ B, and TNF- α . *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278: G652-G661
 - 47 Zuo GQ, Gong JP, Liu CA, Li SW, Wu XC, Yang K, Li Y. Expression of lipopolysaccharide binding protein and its receptor CD14 in experimental alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 836-840
 - 48 Zuo G, He S, Liu C, Gong J. Expression of lipopolysaccharide binding protein and lipopolysaccharide receptor CD14 in experimental alcoholic liver disease. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2002; 10: 207-210
 - 49 Dai LL, Gong JP, Zuo GQ, Wu CX, Shi YJ, Li XH, Peng Y, Deng W, Li SW, Liu CA. Synthesis of endotoxin receptor CD14 protein in Kupffer cells and its role in alcohol-induced liver disease. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 622-626
 - 50 Yin M, Bradford BU, Wheeler MD, Uesugi T, Froh M, Goyert SM, Thurman RG. Reduced early alcohol-induced liver injury in CD14-deficient mice. *J Immunol* 2001; 166: 4737-4742
 - 51 Campos J, Gonzalez-Quintela A, Quinteiro C, Gude F, Perez LF, Torre JA, Vidal C. The -159C/T polymorphism in the promoter region of the CD14 gene is associated with advanced liver disease and higher serum levels of acute-phase proteins in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 1206-1213
 - 52 Meiler C, Muhlbauer M, Johann M, Hartmann A, Schnabl B, Wodarz N, Schmitz G, Scholmerich J, Hellerbrand C. Different effects of a CD14 gene polymorphism on disease outcome in patients with alcoholic liver disease and chronic hepatitis C infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6031-6037
 - 53 Campos J, Gude F, Quinteiro C, Vidal C, Gonzalez-Quintela A. Gene by environment interaction: the -159C/T polymorphism in the promoter region of the CD14 gene modifies the effect of alcohol consumption on serum IgE levels. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 7-14
 - 54 Yin M, Ikejima K, Wheeler MD, Bradford BU, Seabra V, Forman DT, Sato N, Thurman RG. Estrogen is involved in early alcohol-induced liver injury in a rat enteral feeding model. *Hepatology* 2000; 31: 117-123
 - 55 Zima T, Kalousova M. Oxidative stress and signal transduction pathways in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 1105-1155
 - 56 Ebong SJ, Goyert SM, Nemzek JA, Kim J, Bolgos GL, Remick DG. Critical role of CD14 for production of proinflammatory cytokines and cytokine inhibitors during sepsis with failure to alter morbidity or mortality. *Infect Immun* 2001; 69: 2099-2106
 - 57 Ferrero E, Jiao D, Tsuberi BZ, Tesio L, Rong GW, Haziot A, Goyert SM. Transgenic mice expressing human CD14 are hypersensitive to lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2380-2384
 - 58 Haziot A, Ferrero E, Kontgen F, Hijiya N, Yamamoto S, Silver J, Stewart CL, Goyert SM. Resistance to endotoxin shock and reduced dissemination of gram-negative bacteria in CD14-deficient mice. *Immunity* 1996; 4: 407-414
 - 59 Martins A, Cortez-Pinto H, Machado M, Goncalves MS, Soren S, Marques-Vidal P, de Moura MC, Camilo ME. Are genetic polymorphisms of tumour necrosis factor alpha, interleukin-10, CD14

- endotoxin receptor or manganese superoxide dismutase associated with alcoholic liver disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1099-1104
- 60 崔剑巍, 胡义扬. 中医药防治酒精性肝病研究进展. 中国中医药信息杂志 2005; 12: 102-104
- 61 孙劲晖, 田德禄. 中医药防治酒精性肝病的临床和实验研究进展. 中医药学报 2002; 30: 65-67
- 62 肖朝阳, 徐秀梅. 酒精性肝病中医药研究进展. 河南中医 2005; 25: 76-80
- 63 祁培宏. 浅谈中医对酒精性肝病的几点认识. 青海医药杂志 2002; 32: 55-56
- 64 季光, 王淼, 郑培永, 刑练军, 柳涛. 清肝活血方及其拆方对库普弗细胞表达CD14、Toll样受体4及核因子- κ B的影响. 中西医结合学报 2006; 4: 509-513

电编 张敏 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2007 中华肝胆胰脾外科(国际)学术论坛征文通知

本刊讯 “2007中华肝胆胰脾外科(国际)论坛”应澳门特区外科学会的盛情邀请于2007-04-13/16在澳门举办, 现将征文通知公布如下:

1 征文内容

(1)肝癌诊断及外科与综合治疗: 新诊断技术-可切除与否的界定-综合治疗与序贯化思路-对复发转移的研究进展-微创技术实际应用的可能性; (2)医源性胆管损伤的预防-胆管下端功能状态对修复及重建的影响-肝胆管结石外科治疗的新经验-肝门胆管癌根治性切除的实施与效果; (3)胰腺炎-重症急性、出血坏死性、“凶险性”-治疗中早期复苏的策略与实施-相关并发症的预防和处理; (4)胰腺癌-早期诊断的思路与进展-根治术在当前的含义和尺度-术前减黄与并发症的处理; (5)脾功能研究进展-保脾和切脾含义和抉择-PH时单纯切脾的指征与价值; (6)肝移植-应用指征的决策-供肝切取与保存-技术性与非技术性并发症-再移植-远期存活的努力.

2 投稿要求及截稿日期

来稿请寄未曾公开发表过4000字以内全文及800字论文摘要各1份(无摘要不入汇编)并在信封上注明“会议征文”. 截稿日期: 2007-01-31. 正式代表发论文证书并授一级继续教育学分. 来稿请寄:《中华肝胆外科杂志》编辑部.

3 联系方式

地址: 北京市复兴路28号; 邮编: 100853; 电话: 010-66936223; 电传: 010-68177009; E-mail: zhgdwkzz@vip.163.com; 详情请登陆网站: www.zhgdwkzz.net.