

磷脂酶A₂在炎症反应中的作用

杨银治, 夏时海

杨银治, 夏时海, 武警医学院附属医院消化内科胰腺中心 天津市 300162

国家自然科学基金资助项目, No.30300465

武警医学院科研基金资助项目, No.WY2002-19

通讯作者: 夏时海, 300162, 天津市河东区, 武警医学院附属医院消化内科胰腺中心. xshhcx@sohu.com

电话: 022-60578765 传真: 022-24370605

收稿日期: 2005-12-31 接受日期: 2006-01-21

摘要

磷脂酶A₂是一类催化磷脂二位酰基水解的酶族, 主要分为三种类型: 分泌型、胞浆型、非钙离子依赖型, 其结构特点的差异导致其功能千差万别。磷脂酶A₂参与多种急、慢性炎症反应, 是花生四烯酸、溶血磷脂等炎性介质生成的限速酶, 他促进了一系列炎性介质和细胞因子的大量释放和激活, 在炎性病变的发生和发展过程中起重要的作用, 直接影响其发展和预后。

关键词: 磷脂酶A₂; 炎症

杨银治, 夏时海. 磷脂酶A₂在炎症反应中的作用. 世界华人消化杂志 2006;14(8):795-799

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/795.asp>

0 引言

磷脂酶A₂(phospholipase A₂, PLA₂)是一类催化磷脂二位酰基(Sn-2)水解的酶族, 分多种类型和亚型, 分布广泛, 具有产生二十烷酸类炎性介质、参与磷脂重建、肺泡表面活性物质代谢、细胞信号传递、宿主反应和促进血液凝固等多种作用。在肺脏、心血管、胃肠道、皮肤、骨骼等系统的急、慢性炎症反应中, PLA₂活性均有增高并介导一系列病理生理过程^[1], 在参与炎症反应的过程中, 在许多炎症介质和细胞因子的表达激活的网络调节中起着“扳机样”作用, 促进局部炎症病变向全身多系统多脏器发展, 在危重症的发生、发展及组织的损伤和再损伤中起着重要的作用。本文就其结构特点及其与炎性反应的关系予以综述。

1 PLA₂的分类、结构及生物学特点

根据存在部位、氨基酸顺序同源性和生化功能

特征, PLA₂一般分为三种类型: 分泌型、胞质型和Ca²⁺非依赖型。

1.1 分泌型(sPLA₂) 该型包括PLA₂-I、II、III、V、IX和X, 为小分子水溶性的蛋白质, 他们都含有一个含组氨酸和天门冬氨酸的催化部位, 其最大活性都依赖于结合在酶活性中心的Ca²⁺浓度以及适宜的pH条件。

I型PLA₂以酸性pH为最适条件, 分子量为13-15 ku, 来源于眼镜蛇科、环蛇科的蛇毒和哺乳动物的胰腺, 其中胰腺来源的IB型sPLA₂在食物脂质消化中起作用, 有学者用knockout鼠(I B型sPLA₂高表达)做实验, 与正常鼠对照, 给knockout鼠高脂饮食, 发现 I B型sPLA₂在高脂饮食引起的肥胖和胰岛素抵抗方面有抑制作用^[2]。

II型PLA₂分子量也是13-15 ku, 但是以碱性pH为最适条件; 在正常情况下, II型PLA₂广泛分布于哺乳动物的组织和细胞中及响尾蛇科、蝰蛇科毒液中, 但是II型PLA₂酶活性变化相当大^[3-4]。用Northern印迹分析发现II型PLA₂还存在于胎盘中, 在妊娠后期急剧增加, 推测可能与分娩有关^[5]。II型PLA₂对底物Sn-2位点没有选择性, 正常情况II型PLA₂不引起细胞磷脂的水解^[6]。在结构上II型PLA₂在近催化位点存在与Ca²⁺高度亲和力的区域, 在5'端含有cAMP和IL-26反应序列。当cAMP和几个细胞因子水平增高时, 可在转录水平调控II型PLA₂, 在活性中心以外还存在一个碱性氨基酸残基序列, 为肝素结合位点, II型PLA₂与肝素有高度亲和力^[6]。II型PLA₂亦来源于血小板, 故也称为血小板型 PLA₂, 最近发现他在抗菌、动脉粥样硬化和肿瘤方面起重要的作用^[7-8]; 在急性胰腺炎多器官衰竭过程中发挥重要作用^[9]。

在sPLA₂V缺乏鼠中分离得到的巨噬细胞, 用酵母多糖诱导其产生白细胞三烯C₄和前列腺素E₂(PGE₂), 产生量仅有正常鼠的一半^[10], 结果表明在急性炎症反应中sPLA₂V在调控类花生四烯酸物质反应中对免疫系统也产生调控作用^[7]。另外发现sPLA₂V和sPLA₂X水解脂蛋白颗粒中磷酸卵磷脂比IIA型PLA₂更有效, 近来已证实sPLA₂

■背景资料

PLA₂是一类催化磷脂二位酰基水解的酶族, 分多种类型和亚型, 分布广泛, 作用多样, 特别是在炎症反应中起重要的作用, 近年来国内外有了大量的报道, 不仅参与了炎症反应的发生、发展, 而且在感染早期宿主的防御中起重要的作用, 本文就PLA₂的结构、生物学特点、在炎症反应中的活化、与其他炎症因子的相互调控作用及临床意义进行了综述。

■同行评价

本文介绍了磷脂酶A₂结构特点及其与炎症反应的关系,认为磷脂酶A₂在调控多种主要的炎性介质生成的过程中发挥着举足轻重的作用。内容较为全面,学术价值较高,有一定新颖性。

V和sPLA₂X在活体动脉粥样硬化损害中的作用,因此Makoto Murakami推断他们在动脉粥样硬化发展过程中起很大作用^[7]。

1.2 胞质型(cPLA₂) 该型包括cPLA₂A、cPLA₂B、cPLA₂C、cPLA₂D和PLA₂-IV。cPLA₂A的分子质量为85 ku,广泛存在于体内各种组织的细胞中,其催化活性不依赖于Ca²⁺。该酶含有一个CaLB区,类似于一些信号转导蛋白的C-2结合区域。cPLA₂和其他PLA₂没有同源性,是唯一一个已明确对Sn-2位的花生四烯酸(AA)具有优先选择性的PLA₂。该酶具有溶血磷脂酶和转酰基酶的作用。当小于毫摩尔级浓度的Ca²⁺存在时,有助于他向膜的转位,已经证明以CaLB区介导的cPLA₂从细胞质移位到核周膜是激动剂刺激细胞产生脂质介质和AA所必需的。cPLA₂可能在精神分裂症的发病过程中起一定作用^[11];也是唯一一个在促性腺素刺激下产生花生四烯酸的过程中起作用的PLA₂^[12];cPLA₂C被发现有辅酶A(CoA)依赖性的转酰基和溶血磷脂超氧化物歧化酶的作用,参与磷脂的脂肪酸的重塑和细胞内的有毒性的溶血磷脂的清除^[13];最近又发现cPLA₂D可能在银屑病的发病机制中有着重要的意义^[14]。

1.3 Ca²⁺非依赖型(iPLA₂) 包括PLA₂-VI、VII和VIII。VI型是非钙离子依赖性的胞浆型PLA₂,分子质量为80-85 ku,他可以被ATP激活,并且以聚合体的方式起作用。VII型存在于血浆中,为45 ku的不依赖于Ca²⁺的分泌型PLA₂。VIII型也是胞浆型和Ca²⁺非依赖性的。PLA₂-VIA被认为是一种细胞凋亡的调控器,缺氧细胞死亡不依赖于胱蛋白酶,而和PLA₂-VIA诱导的核固缩有关,缺氧引起PLA₂-VIA活性升高,PLA₂-VIA移位到核内,这种核萎缩和细胞死亡能被PLA₂-VIA的抑制剂BEL所抑制^[15]。这表明PLA₂-VIA在不依赖于胱蛋白酶而诱导的细胞核固缩的凋亡途径中起重要作用。近来又有学者发现PLA₂-VIA不仅对各种类型细胞的膜磷脂的稳定性起作用,而且在细胞的刺激-应激偶联中发挥重要的作用^[16]。

PLA₂-VIB因为翻译过程中起始位点的不同,导致有88 ku、77 ku、74 ku和63 ku蛋白变体,他有一个定位于溶酶体的碳端^[17]。在鼠的肝脏中,PLA₂-VIB以一个63 ku的蛋白存在,并且定位于溶酶体^[18],溶酶体膜富含含有包括游离脂肪酸的磷脂,可能这有助于类花生酸的产生^[7]。

2 PLA₂在炎症反应中的作用及其机制

业已证实,AP时伴有促炎细胞因子升高,且其升

高幅度与AP的严重程度密切相关^[19];而PLA₂的激活及异常表达也与多种细胞因子如肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)及IL-8等的表达诱导相关。因此,PLA₂及TNF-α、血小板活化因子(PAF)、IL-1 IL-6及IL-8等CKs网络在危重病进展中起着十分重要的作用,而PLA₂或许是其网络中的中心环节^[20]。PLA₂作为一个重要的炎症因子,特别是II型PLA₂和cPLA₂A,这两个细胞信号转导的重量级分子,像“扳机”(trigger)一样,在调控多种主要的炎性介质生成的过程中发挥着举足轻重的作用。

2.1 II型PLA₂的作用及其机制

2.1.1 水解膜磷脂 外界细胞刺激因子改变细胞膜磷脂的分布,最适底物转位于细胞外,II型PLA₂水解之,产生并释放溶血磷脂和AA。与此同时II型PLA₂可激活环氧化酶的同工酶COX₂的活性而引发PG的合成。II型PLA₂也可作用于特异的受体后,刺激AA代谢,生成炎性介质,通过炎性信号传递,启动和放大信号而加重炎症反应^[4,6]。

2.1.2 脱粒作用 由IgE、Ca²⁺、载体A23187和P物质诱导的大鼠腹膜肥大细胞释放的组胺可有效的被特异性的II型PLA₂抑制剂所抑制,表明II型PLA₂可能在脱粒过程中起重要作用。在肥大细胞活化后,II型PLA₂在细胞表面的表达瞬息高效产生,最终分泌到培养基^[21]。以一种自分泌和旁分泌方式产生某种融合分子作用于细胞膜,也有利于膜与分泌颗粒的融合^[6]。II型PLA₂引起组胺释放的作用也可被肝素抑制,说明肝素对II型PLA₂活性调节也起一定作用^[22]。

2.1.3 抗菌作用 中性粒细胞分泌的II型PLA₂对感染初期阶段宿主的防御起重要作用^[6,21]。II型PLA₂不能直接降解完整细菌的细胞膜显示抗菌作用,而要与细胞渗透性增加蛋白(BPI)结合才能降低微生物的活力。BPI与II型PLA₂结合有高度的特异性,可能与末端的碱性氨基酸残基的序列有关。

2.2 cPLA₂A的作用及其机制

2.2.1 cPLA₂A诱导促炎性细胞因子及趋化因子生成 以脂多糖(LPS)为激活剂,通过反义寡核苷酸技术减少Hela细胞中cPLA₂A表达,同时检测细胞上清液中IL-1B和IL-6的浓度,结果发现IL-1B和IL-6含量与cPLA₂A的产生具有明显的剂量关系^[23]。cPLA₂A水解膜磷脂产生的AA和溶血磷脂酰胆碱,AA代谢生成的血栓素A₂(TXA₂)可促进肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和IL-1B的合成。白

三烯B₄(LTB₄)能够增加单核细胞、巨噬细胞生成IL-1、IL-2、肿瘤坏死因子-C(TNF-C)的能力^[24]。研究表明LPC可诱导产生TNF- α 等多种促炎性细胞因子、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF); 反过来, 这些因素可通过正反馈方式继续上调cPLA₂A的表达, 导致更多的炎性因子产生^[25]。

2.2.2 cPLA₂A在氧自由基产生中的作用 在细菌感染时引发的中性粒细胞呼吸爆发以及缺血再灌注损伤等炎性病理过程中, 伴有大量氧自由基的产生。还原型辅酶(NADPH)氧化酶是诱导氧分子生成超氧化阴离子的关键酶, 活化后定位于质膜。AA是调节氧化酶活性的重要因素, 可能是通过含有受体酪氨酸激酶以及磷脂酶C(PLC)的信号转导通路介导的。此外, 产生超氧化阴离子的同时会产生相同数量的H⁺, 这些H⁺必须经过H⁺通道清除到细胞外, 如果H⁺通道活性被抑制, 超氧化阴离子将无法完成。AA可以激活H⁺通道, 而氧化酶复合体中的GP91^{phox}恰恰参与了H⁺通道的构成, 这也表明NADPH氧化酶的活性是AA依赖性的^[26]。于是, 在某些刺激因素的作用下, cPLA₂A可以通过“cPLA₂A-AA-NADPH氧化酶-超氧阴离子”途径产生大量的氧自由基, 促进炎性病变的进一步加剧。最新的研究提示, NADPH氧化酶也可以通过促进cPLA₂A向质膜聚集与其结合来激活NADPH氧化酶本身; 但二者结合位点及AA的作用靶点有待进一步的明确^[27]。

2.2.3 cPLA₂A促进病理状态下诱导型一氧化氮合酶(NOS)生成 炎性状态下, NOS表达的增多在多种脏器组织损伤中起重要作用。这是由于在NOS作用下, 产生过量的一氧化氮(NO)使血管扩张, 通透性增加, 导致黏膜充血、水肿; 同时还具有趋化中性粒细胞和单核细胞的作用; NO为弱自由基, 与固有层的炎性细胞产生的O₂⁻发生反应, 生成具有高度细胞毒性的过氧化亚硝酸盐, 导致细胞脂质过氧化、蛋白质巯基氧化、亚硝基化、芳香族氨基酸的硝基化、以及DNA键的断裂^[28]等细胞毒作用。可能是由于5-LOX作为cPLA₂A下游的酶, 可通过产生中介质活性氧来激活核转录因子 κ B(NF- κ B), 而NOS基因的启动子带有NF- κ B的结合元件。因此, 在炎症时cPLA₂A活化, 可以通过5-LOX上调NOS的表达产生过量的NO, 从而造成组织损伤。

2.3 其他类型PLA₂的活化以及在炎症中的作用

其他类型PLA₂的活化以及在炎症中的作用仍未明确, 现在观点认为iPLA₂不直接参与激活剂诱导的AA释放, 他通过影响细胞内AA的分布, 为其他PLA₂的作用底物提供AA来源; 此外还有一类PLA₂, 叫PAF乙酰水解酶(PAF-AHs), 可特异性的水解PAF及氧化磷脂^[18]。

2.4 在炎症中sPLA₂和cPLA₂A间的“对话”(cross-talk) 在炎症反应中AA的大量出现是通过cPLA₂A与sPLA₂两者相互作用而产生的。越来越多的研究表明, 炎症时大量AA的产生受cPLA₂A的调控。实验结果显示, 在同时表达cPLA₂A和sPLA₂细胞中, AA的大量产生在某种程度上取决于cPLA₂A的活化^[29-30]。虽然其中的机制有待阐明, 但是已有报道推测, 上述现象是因为sPLA₂的水解能力需要12、15-LOX的代谢产物来诱导(即通过cPLA₂-12、15-LOX途径), 可能是通过活化转录因子来增加sPLA₂的基因表达及提高膜的敏感程度来实现的^[29-30]。由此说明sPLA₂产生AA的能力是cPLA₂A依赖性的。反过来, sPLA₂也可以通过激活上游的MAPK使得cPLA₂A进一步活化。另外, sPLA₂的胞吐作用可通过促进LTP₄形成来调节cPLA₂活性, 后者释放后能刺激自身受体, 从而激活cPLA₂。而在大鼠3Y1纤维细胞中, COX₂依赖性PGE₂生成延迟过程中, cPLA₂有助于II型PLA₂的表达。

3 PLA₂的活化方式及其在炎症反应中意义

3.1 II型PLA₂的活化 II型PLA₂的活化主要有两条途径。一条是经受体连接的G蛋白途径; 另一条是依赖于磷脂酶C(PLC)介导的间接途径, 致使Ca²⁺增加和蛋白激酶C激活。第一条途径其激活机制类似于对腺苷环化酶的激活, 许多激活剂如肾上腺素能激动剂、凝血酶、Ras癌基因产物、内毒素等均涉及到G蛋白的调节, 既而通过受体介导PLA₂的释放^[31]。II型PLA₂的激活对Ca²⁺有依赖性, II型PLA₂激活后可在Sn-22位酯键处水解膜磷脂, 引起膜损害, 细胞膜通透性增加, 进一步加重Ca²⁺升高, 使细胞内Ca²⁺转运失控, 线粒体内代偿性Ca²⁺蓄积, 从而激活ATP合成酶的抑制剂, 使ATP合成减少。而细胞内Ca²⁺增加, 又可使PLA₂活性放大, 形成恶性循环, II型PLA₂在这个炎症级联反应中处于中心位置^[21]。作为高阳离子的II型PLA₂优先结合到阴离子磷脂界面进行水解, 因此磷脂和其他磷脂酶对该酶活性的影响是不容忽视的, 目前正在被进一步研究^[22]。

3.2 cPLA₂A的活化 cPLA₂A的活化完全是通过受体后信号转导机制实现的,并依赖多种因素的共同调节.激动剂与受体结合后,通过特定的转导通路使细胞内Ca²⁺浓度升高, Ca²⁺与cPLA₂A氨基端的C2区域结合,使酶从胞质转移到细胞内膜,这种转位可促使cPLA₂A与膜磷脂结合,同时产生的AA可被分布在核周围COX-2及5-脂氧化酶(5-LOX)非常方便的利用^[32].与此同时, cPLA₂A的活化也需要促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)磷酸化作用. cPLA₂A两个催化中心连接区域的Ser⁵⁰⁵和Ser⁷²⁷是影响cPLA₂A活性的最重要的两个磷酸化位点,在激动剂引起的胞外信号调节激酶(ERK)及P38 MAPK途径被激活后,这两个位点被磷酸化,从而激活 cPLA₂A.另外,存在于质膜的磷脂酰肌醇-4,5二磷酸(PIP₂)通过诱导cPLA₂A构象的改变来促使酶的活性中心与膜磷脂底物的结合.通过以上途径的协同作用,可使cPLA₂A长时间激活,因此, cPLA₂A在AA、溶血磷脂及下游多种炎症因子的释放中发挥着“轴心”作用.

总之, PLA₂种类繁多,结构功能复杂,机制尚不完全清楚,在炎症病变的发生和发展中起重要的作用,特别是通过激活 II 型PLA₂和cPLA₂A来促进一系列炎症介质释放和激活,促进炎症病变的发生和发展,因此在炎症反应过程中 II 型PLA₂和cPLA₂A这两个细胞信号转导的重量级分子,像“扳机”一样,在调控多种主要的炎症介质生成的过程中发挥着举足轻重的作用.因此,研究 II 型PLA₂和cPLA₂A的特异性的抑制剂可以为治疗炎症性疾病提供一个重要的措施.

4 参考文献

- Sadurska B, Szumilo M. Phospholipases A in mammalian cells: structure, properties, physiological and pathological role. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2005; 59: 116-123
- Huggins KW, Boileau AC, Hui DY. Protection against diet-induced obesity and obesity-related insulin resistance in Group 1B PLA₂-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E994-E1001
- Arai K, Ikegaya Y, Nakatani Y, Kudo I, Nishiyama N, Matsuki N. Phospholipase A2 mediates ischemic injury in the hippocampus: a regional difference of neuronal vulnerability. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 2319-2323
- Farooqui AA, Horrocks LA. Plasmalogens, phospholipase A2, and docosahexaenoic acid turnover in brain tissue. *J Mol Neurosci* 2001; 16: 263-272
- Landi L, Galli MC, Cabrini L, Hakim G, Carru C, Fiorentini D. HPLC and light scattering detection allow the determination of phospholipids in biological samples and the assay of phospholipase A2. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 44: 1157-1166
- Murakami M, Kudo I, Inoue K. Secretory phospholipases A2. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1995; 12: 119-130
- Murakami M. Hot topics in phospholipase A2 field. *Biol Pharm Bull* 2004; 27: 1179-1182
- Graff JR, Konicek BW, Deddens JA, Chedid M, Hurst BM, Colligan B, Neubauer BL, Carter HW, Carter JH. Expression of group IIa secretory phospholipase A2 increases with prostate tumor grade. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3857-3861
- Kihara Y, Yoshikawa H, Honda H, Fukumitsu K, Yamaguchi T, Otsuki M. Natural disruption of group 2 phospholipase A2 gene protects against choline-deficient ethionine-supplemented diet-induced acute pancreatitis and lung injury. *Pancreas* 2005; 31: 48-53
- Satake Y, Diaz BL, Balestrieri B, Lam BK, Kanaoka Y, Grusby MJ, Arm JP. Role of group V phospholipase A2 in zymosan-induced eicosanoid generation and vascular permeability revealed by targeted gene disruption. *J Biol Chem* 2004; 279: 16488-16494
- Tao R, Yu Y, Zhang X, Guo Y, Shi J, Zhang X, Xie L, Liu S, Ju G, Xu Q, Shen Y, Wei J. Cytosolic PLA2 genes possibly contribute to the etiology of schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 137: 56-58
- Duffy DM, Seachord CL, Dozier BL. An ovulatory gonadotropin stimulus increases cytosolic phospholipase A2 expression and activity in granulosa cells of primate periovulatory follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5858-5865
- Yamashita A, Kamata R, Kawagishi N, Nakanishi H, Suzuki H, Sugiura T, Waku K. Roles of C-terminal processing, and involvement in transacylation reaction of human group IVC phospholipase A2 (cPLA₂gamma). *J Biochem (Tokyo)* 2005; 137: 557-567
- Gilroy DW, Newson J, Sawmynaden P, Willoughby DA, Croxtall JD. A novel role for phospholipase A2 isoforms in the checkpoint control of acute inflammation. *FASEB J* 2004; 18: 489-498
- Shinzawa K, Tsujimoto Y. PLA2 activity is required for nuclear shrinkage in caspase-independent cell death. *J Cell Biol* 2003; 163: 1219-1230
- Balsinde J, Balboa MA. Cellular regulation and proposed biological functions of group VIA calcium-independent phospholipase A2 in activated cells. *Cell Signal* 2005; 17: 1052-1062
- Mancuso DJ, Jenkins CM, Gross RW. The genomic organization, complete mRNA sequence, cloning, and expression of a novel human intracellular membrane-associated calcium-independent phospholipase A(2). *J Biol Chem* 2000; 275: 9937-9945
- Yang J, Han X, Gross RW. Identification of hepatic peroxisomal phospholipase A(2) and characterization of arachidonic acid-containing choline glycerophospholipids in hepatic peroxisomes. *FEBS Lett* 2003; 546: 247-250
- 夏时海, 赵晓晏, 郭萍. 急性胰腺炎促炎细胞因子和抗炎细胞因子的动态变化及其作用. *临床消化杂志* 2001; 13: 51-53
- Vadas P, Pruzanski W. Induction of group II phospholipase A2 expression and pathogenesis of the sepsis syndrome. *Circ Shock* 1993; 39: 160-167
- Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Cellular mechanisms of hypoxic injury in the developing brain.

- Brain Res Bull* 1999; 48: 233-238
- 22 Thomet OA, Wiesmann UN, Blaser K, Simon HU. Differential inhibition of inflammatory effector functions by petasin, isopetasin and neopetasin in human eosinophils. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1310-1320
- 23 Wang XH, Yan GT, Wang LH, Hao XH, Zhang K, Xue H. The mediating role of cPLA2 in IL-1 beta and IL-6 release in LPS-induced HeLa cells. *Cell Biochem Funct* 2004; 22: 41-44
- 24 Rocha PN, Plumb TJ, Coffman TM. Eicosanoids: lipid mediators of inflammation in transplantation. *Springer Semin Immunopathol* 2003; 25: 215-227
- 25 Ousman SS, David S. MIP-1alpha, MCP-1, GM-CSF, and TNF-alpha control the immune cell response that mediates rapid phagocytosis of myelin from the adult mouse spinal cord. *J Neurosci* 2001; 21: 4649-4656
- 26 Brash AR. Arachidonic acid as a bioactive molecule. *J Clin Invest* 2001; 107: 1339-1345
- 27 Shmelzer Z, Haddad N, Admon E, Pessach I, Leto TL, Eitan-Hazan Z, Hershfinkel M, Levy R. Unique targeting of cytosolic phospholipase A2 to plasma membranes mediated by the NADPH oxidase in phagocytes. *J Cell Biol* 2003; 162: 683-692
- 28 Wang S, Zhou W, Wei M, Zhang G. Effects of lead on NO, NOS, SOD, MDA in rat cerebral cortex. *Weisheng Yanjiu* 2002; 31: 226-228
- 29 Kuwata H, Yamamoto S, Miyazaki Y, Shimbara S, Nakatani Y, Suzuki H, Ueda N, Yamamoto S, Murakami M, Kudo I. Studies on a mechanism by which cytosolic phospholipase A2 regulates the expression and function of type IIA secretory phospholipase A2. *J Immunol* 2000; 165: 4024-4031
- 30 Morioka N, Takeda K, Kumagai K, Hanada T, Ikoma K, Hide I, Inoue A, Nakata Y. Interleukin-1beta-induced substance P release from rat cultured primary afferent neurons driven by two phospholipase A2 enzymes: secretory type IIA and cytosolic type IV. *J Neurochem* 2002; 80: 989-997
- 31 Ma Z, Turk J. The molecular biology of the group VIA Ca²⁺ independent phospholipase A2. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 2001; 67: 1-33
- 32 Evans JH, Spencer DM, Zweifach A, Leslie CC. Intracellular calcium signals regulating cytosolic phospholipase A2 translocation to internal membranes. *J Biol Chem* 2001; 276: 30150-30160

电编 李琪 编辑 王瑾晖

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

• 消息 •

第二次全国中晚期消化肿瘤学术会议

本刊讯 第二次全国中晚期消化肿瘤学术会议将于2006-08在哈尔滨举行, 现将征文通知公布如下:

1 稿件要求及截稿日期

全文3 000字及摘要800字各1份, 电脑打印(附软盘), 2006-06-15截稿。

2 联系方式

哈尔滨市哈尔滨医科大学二院消化内科 刘冰熔 教授, 电话: 13313695959, E-mail: liubingrong@medmail.com.cn.