

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体与肝细胞凋亡的相关性

曹丽丽, 李幼平

■背景资料

TRAIL是肿瘤坏死因子家族新成员, 参与多种肝脏病理过程. 本文就TRAIL/死亡受体途径的特性、致凋亡的机制及其在多种疾病中肝细胞凋亡中的作用作一综述, 希望对明确发病机理及针对关键环节予以干预有所帮助.

曹丽丽, 四川大学华西第二医院 四川省成都市 610040
李幼平, 四川大学华西医院移植免疫与移植工程学实验室
四川省成都市 610040
作者贡献分布: 本文由曹丽丽设计及执笔, 李幼平指导下完成.
通讯作者: 曹丽丽, 610040, 四川省成都市, 四川大学华西第二医院. lurex50@hotmail.com
电话: 028-80308050
收稿日期: 2008-04-17 修回日期: 2008-07-24
接受日期: 2008-07-29 在线出版日期: 2008-08-18

Relationship between tumor necrosis factor related apoptosis induced ligand and hepatocyte apoptosis

Li-Li Cao, You-Ping Li

Li-Li Cao, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610040, Sichuan Province, China
You-Ping Li, Lab of Transplant Engineering and Immunology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610040, Sichuan Province, China
Correspondence to: Li-Li Cao, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610040, Sichuan Province, China. lurex50@hotmail.com
Received: 2008-04-17 Revised: 2008-07-24
Accepted: 2008-07-29 Published online: 2008-08-18

Abstract

Tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (Apo2L/TRAIL) is a member of the tumor necrosis factor gene superfamily that induces apoptosis through engagement of death receptors (DRs). Recent studies have clarified that TRAIL/DR pathway was involved in severe liver diseases. In this review, we focus on the apoptosis signaling pathways stimulated by Apo2L/TRAIL and summarise its relationship with apoptosis of hepatocytes.

Key Words: Tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand; Apoptosis; Hepatocyte

Cao LL, Li YP. Relationship between tumor necrosis factor related apoptosis induced ligand and hepatocyte apoptosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(23): 2626-2630

摘要

肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体是TNF家

族成员之一, 通过其死亡受体诱导凋亡. 研究显示TRAIL/死亡受体途径参与多种肝脏病理过程, 本文就TRAIL/死亡受体途径的特性、致凋亡的机制及与肝细胞凋亡关系的最新进展作一综述.

关键词: 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体; 凋亡; 肝细胞

曹丽丽, 李幼平. 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体与肝细胞凋亡的相关性. 世界华人消化杂志 2008; 16(23): 2626-2630
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2626.asp>

0 引言

肝细胞凋亡是多种肝脏疾病的共同病理表现, 明确肝细胞凋亡的机制及其在疾病发生发展中的作用, 有助于进一步寻求潜在的治疗方法, 具有重要意义. 肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体(tumor necrosis factor related apoptosis induced ligand, TRAIL)是近年来发现的肿瘤坏死因子家族新成员, 能快速诱导不同种类的转化细胞、肿瘤细胞和病毒感染细胞凋亡. 并且在多种肝脏疾病中参与诱导肝细胞凋亡. 本文就TRAIL/死亡受体途径与肝脏损伤的相关性作一综述.

1 TRAIL/死亡受体途径

TRAIL又称凋亡素2配体(apo2 ligand, Apo2L), 属II型跨膜蛋白. 最早由Wiley *et al*^[1]在1995年从表达序列标签库(expressed sequenced tag, EST)中发现、克隆并命名. 其氨基酸序列具有TNF超家族的结构特征. TRAIL最重要的生物学特点是选择性细胞毒作用^[2], 即能够诱导肿瘤细胞、病毒感染细胞或转化细胞发生凋亡, 但对绝大多数正常细胞无此作用. TRAIL表达广泛, 如人外周血淋巴细胞、单核细胞、肺、脾脏、前列腺、卵巢、小肠、结肠和胎盘等有表达, 但脑、肝和睾丸无表达. TRAIL对正常生理状态下的机体组织没有毒性, 病理状态下被激活参与机体的免疫反应, 被认为是机体的一个典型的免疫监视分子.

■同行评议者

邱双健, 副教授, 复旦大学附属中山医院肝病研究所、肝肿瘤外科

TRAIL另一个重要特征是诱导凋亡具有种属特异性^[3], 重组人TRAIL蛋白能够诱导人类肝细胞大量凋亡, 而对小鼠和非人类灵长目正常组织及器官无明显毒性作用。

TRAIL通过特异性地与靶细胞表面的受体结合发挥作用。TRAIL组织学分布的广泛性和选择性细胞毒作用, 暗示其诱导细胞凋亡是通过严格的受体表达来调控^[4-5]。目前已发现TRAIL的受体有5种: 二种死亡受体DR4和DR5、二种诱骗受体DcR1、DcR2及可溶性受体骨保护素(osteoprotegerin, OPG)^[6]。DR4和DR5含有细胞质死亡区域(death domain, DD)通过caspase依赖的信号途径凋亡。DcR1和DcR2胞内缺乏功能性死亡域, 与TRAIL结合后不介导凋亡, 故又称为诱骗受体, 其过度表达能够阻止TRAIL诱导细胞凋亡。以上4个受体的胞外区域有高度同源性。第5种受体是OPG, 作为诱骗受体也能够阻止TRAIL诱导的凋亡。受体的正常表达与否, 是TRAIL诱导凋亡的关键调节因素。死亡受体DR4、DR5通过其胞外区与TRAIL结合并活化后, 其胞内的死亡结构域相互聚集, 并进一步募集接头蛋白。接头蛋白接收到死亡受体传递的凋亡信号后, 引起胞内caspase的前体(即procaspase)在其末端的局部募集和串联结合, 从而形成“TRAIL-DR4、DR5-接头蛋白-Procaspase分子”大分子复合体, 即凋亡酶体(apotosome)。而后分子中的procaspase通过自身水解而成为有活性的caspase, 并进一步激活caspase级联反应, 启动凋亡。

2 TRAIL/死亡受体途径与肝细胞凋亡

细胞凋亡以DNA发生特异性降解, 形态上出现核固缩、胞膜发泡和凋亡小体为特征。以往研究显示TRAIL/死亡受体途径参与多种肝脏损伤过程, 下面着重介绍TRAIL在各种肝脏病理损伤中的作用。

2.1 TRAIL与病毒性肝炎 TRAIL及其死亡受体可以特异地杀伤病毒感染的肝细胞, 而体内未感染病毒的肝细胞仍对TRAIL诱导的凋亡耐受。Mundt *et al*^[7-8]利用病毒性肝炎的小鼠模型和肝炎患者的病理标本发现, 慢性丙肝患者的肝脏上TRAIL表达增高, 而急性肝炎病毒感染使肝细胞DR5表达上调。病毒感染后的肝脏中TRAIL的高表达不依赖于淋巴细胞或NK细胞, 提示TRAIL可能是机体通过肝细胞旁分泌的方式对抗病毒感染。Harry *et al*^[9]研究提示, 人肝

细胞感染HBV后, 细胞内HBV复制水平增加, TRAIL诱导凋亡作用随之增强, 这种作用部分依赖于死亡受体表达的上调。另有研究者^[10-11]发现HBV转基因鼠的肝炎和肝细胞死亡可以被一种可溶性的TRAIL受体通过拮抗TRAIL的功能而抑制。sDR5能够通过阻断TRAIL诱导的HBV感染的肝细胞的凋亡从而缓解肝脏损伤^[12]。肝炎病毒感染后组织TRAIL及其受体表达增高、可溶性TRAIL受体对肝脏损伤的拮抗作用从两方面说明了TRAIL/死亡受体途径在病毒性肝炎造成的肝细胞凋亡中发挥重要作用。Bax蛋白和HBX蛋白在TRAIL诱导的凋亡中有重要作用。在肝癌细胞转染HBV或HBX能明显提高细胞对TRAIL诱导凋亡的敏感性, 这与Bax蛋白的表达的明显上调相关。应用RNA干扰技术敲除Bax, 可以阻断HBV诱导的肝炎和肝细胞凋亡^[10]。HBX能够以剂量依赖的形式增加HepG2细胞的TRAIL的表达和mRNA转录。HBX转染的HepG2细胞通过TRAIL介导的形式杀伤原代人肝细胞。

总之, HBV感染机体后, 激活机体的免疫监视功能, 众多免疫分子参与清除HBV感染细胞。TRAIL对于HBV感染来说是一把双刃剑。一方面HBV激活TRAIL的表达, TRAIL作为机体的一个有效的免疫监视分子, 及时清除突变细胞和转化细胞; 另一方面, TRAIL在杀伤靶细胞的同时也有可能进一步加剧肝脏的损伤^[12]。

2.2 TRAIL与酒精性肝病 酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是因长期过量饮酒引起的中毒性肝脏疾病。给大鼠长期喂饲酒精, 肝细胞凋亡比例会明显增加, 且主要集中在肝小叶中央静脉末端的周围, 这些病变在终止酒精给予后可逆。临床各期的酒精性肝病患者活检标本均发现细胞凋亡^[13]。既往研究显示, ALD引起的肝细胞凋亡与可溶性TNF- α 及细胞毒性T细胞的膜性TNF- β 有关, 他通过与TNF受体1、2结合后诱导细胞凋亡。另外, 酒精性肝炎患者的肝脏Fas受体表达阳性, 且肝细胞FasL表达增强^[14]。而细胞毒性T淋巴细胞也可以通过Fas受体-配体相互作用, 促进肝细胞凋亡^[15]。近期研究显示, TRAIL/死亡受体途径也参与了ALD引起的肝脏病理损伤。Mundt研究提示^[7], 酒精摄入后鼠肝TRAIL表达上调且出现脂肪变性, 这个过程可以被TRAIL的拮抗剂所阻断。TRAIL引起的凋亡和脂肪变性可能是病毒感染和酒精摄入后单独调节的结果。TRAIL是酒精摄入后肝脏脂肪变性和

■研发前沿

近年研究者发现TRAIL及相关配体在肝脏肿瘤、病毒性肝炎、酒精性肝炎等多种肝脏病理组织中表达升高。该途径还参与缺血再灌注损伤及肝移植排斥反应。但是该途径在这些疾病中的确切作用机制及其与其他途径之间的联系有待进一步研究。

■创新盘点

首次对TRAIL/死亡受体途径参与多种肝脏疾病加以综述。

凋亡的新的调节因子。

2.3 TRAIL与胆源性肝损伤 胆道梗阻引起肝细胞分泌及排泄胆汁发生障碍,肝细胞内外胆汁浓度升高。体外实验表现,胆红素与胆汁酸可使鼠肝细胞发生凋亡且呈浓度依赖与时间依赖效应^[16]。尽管已明确Fas/FasL在胆酸的细胞毒性作用中起重要作用,研究显示其他死亡受体途径也参与其中。Hajime *et al*^[16]应用Fas缺失的细胞HuH-7发现胆酸诱导的细胞凋亡呈时间和浓度依赖。通过转染显性负相FADD可以缓解细胞凋亡和线粒体细胞色素C的释放。RT-PCR证实,胆酸刺激使肝细胞表达TNFR1、DR5和TRAIL,但不表达TNF- α 。胆酸刺激引起DR5在细胞内聚集。通过上调DR5表达致敏肝细胞发生TRAIL诱导的凋亡。DR5 mRNA和蛋白表达上调10倍,而DR4没有变化。此过程主要通过细胞内JNK信号途径^[17]调节,JNK抑制剂SP600125可以阻断胆酸诱导的DR5 mRNA和蛋白的上调表达。

2.4 TRAIL与肝脏肿瘤 TRAIL/死亡受体途径是目前肿瘤学领域的研究热点。一方面,TRAIL介导的凋亡直接通过激活级联反应,与基因无关;另一方面,FasL与TNF的临床应用因其严重毒副作用而受到限制,而TRAIL具有选择性细胞毒作用,对大多正常细胞无损伤,利用TRAIL诱导恶变细胞凋亡治疗肿瘤的报道越来越多。何松青 *et al*^[18]采用原位杂交法检测了60例肝癌组织和2种肝癌细胞株的TRAIL表达,发现肝癌组织中死亡受体的表达量显著强于正常肝组织,两种肝癌细胞株中检测到DR5、DR4、DcR2的表达,但DcR1表达缺失。Walczak *et al*^[19]发现将TRAIL注入肿瘤小鼠体内可抑制肿瘤生长,而无任何明显毒副作用。Ashkenazi *et al*^[20]将TRAIL注入猴体内亦发现同样的现象,且发现TRAIL与化疗药物有协同抗肿瘤作用。体外实验同样显示,许多化疗药物可增强TRAIL抗肿瘤的作用,对TRAIL不敏感的肿瘤细胞株在化疗药物作用下可变得对TRAIL敏感^[21-22]。TRAIL选择性杀伤靶细胞的特性使其在肿瘤治疗方面有着诱人的前景。

2.5 TRAIL与肝脏缺血再灌注损伤 肝脏缺血再灌注损伤(hepatic ischemia-reperfusion injury, HIRI)见于多种临床病理和手术过程,是多细胞参与、多介质共同作用的、复杂的病理过程。Borghi *et al*^[23]观察了16例临床原位肝移植术后细胞凋亡情况,整个切片肝细胞凋亡指数为18.7%,肝

被膜下区为30.4%,小叶中央区为14.5%,门静脉周围区10.3%。缺血再灌注损伤是肝细胞凋亡的原因^[24]。Feldman报道,在人同种异体肝移植短暂缺血再灌注后的凋亡定量分析中,有约20%的肝细胞发生凋亡,提示凋亡是早期移植物损害的表现,细胞凋亡与肝缺血再灌注损伤密切相关。Cao *et al*^[25]利用正常人肝细胞株HL-7702建立体外缺氧/再给氧的细胞模型,单纯模拟缺血再灌注损伤过程。研究发现,缺氧处理后再给氧各时间点(0-20 h)DR5 mRNA和蛋白表达明显上调,再给氧2 h达峰值。缺氧明显提高外源性TRAIL活性蛋白对肝细胞的毒性。缺氧后给予TRAIL,肝细胞凋亡率较未缺氧组明显增加。实验结果提示HIRI通过TRAIL/死亡受体途径引起肝细胞凋亡。此方面的研究目前甚少,有待进一步深入。

2.6 TRAIL与肝移植排斥反应 TRAIL作为机体免疫调节和免疫监视分子之一,与移植排斥反应密切相关。一方面,TRAIL参与CD4⁺T细胞、NK细胞、巨噬细胞和树状细胞等多种免疫细胞的毒性作用,促进排斥反应引起的组织损伤。Song *et al*^[26]通过免疫组织化学染色和ELISA检测肾移植手术后发生排斥反应的患者的组织和血清中TRAIL、DR4和DR5的表达情况。研究结果提示TRAIL、DR4和DR5在病理组织中的表达以及血清中sTRAIL水平明显增高。由于膜性和分泌性TRAIL都可以诱导表达DR4/DR5的细胞发生凋亡,TRAIL/死亡受体可能参与移植物排斥反应。肝脏移植术后排斥反应也有相似表现^[27-28]。Strehlau *et al*^[28]检测了39名肾移植排斥的病理标本和14名肝移植排斥的57份肝活检标本中TRAIL的表达情况,结果显示TRAIL在98%的肾移植急性排斥标本和99%的肝移植急性排斥的标本中都有表达。9名伴有再发性、灶性硬化的肾移植急性排斥患者都有TRAIL mRNA的表达。Tashiro *et al*^[27]发现活体肝移植中移植物损伤与TNFR1和DR5有关,而与Fas无关。移植肝组织中TNFR1和DR5基因和蛋白水平表达升高,但Fas表达没有改变。与FasL不同,TRAIL基因表达的增高不仅局限于急性排斥,在脓毒血症、其他原因引起的移植物损伤以及移植物慢性失功也发现TRAIL的升高。另一方面,TRAIL可以诱导活化T细胞、巨噬细胞、NK细胞等多种免疫细胞发生凋亡^[29-31]。通过清除上述免疫细胞,可以诱导免疫耐受,减轻移植物排斥反应。因此TRAIL/死亡受体途径在移植物排斥反应中发挥双刃剑作用,诱导移植物细

胞凋亡加重排斥反应, 诱导宿主活化T细胞凋亡则促进免疫耐受。

3 结论

细胞凋亡涉及许多不同的介导因子, 如Fas、TNF- α 、TNF- β 1和Bcl-2家族, 他们在许多不同的肝损伤中均可发挥作用”, 而TRAIL/死亡受体途径参与多种肝脏病理损伤。深入研究TRAIL/死亡受体途径在肝损伤中的作用机制具有重大的理论和实际意义。

4 参考文献

- 1 Wiley SR, Schooley K, Smolak PJ, Din WS, Huang CP, Nicholl JK, Sutherland GR, Smith TD, Rauch C, Smith CA. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity* 1995; 3: 673-682
- 2 Griffith TS, Lynch DH. TRAIL: a molecule with multiple receptors and control mechanisms. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 559-563
- 3 Jo M, Kim TH, Seol DW, Esplen JE, Dorko K, Billiar TR, Strom SC. Apoptosis induced in normal human hepatocytes by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *Nat Med* 2000; 6: 564-567
- 4 Marsters SA, Pitti RA, Sheridan JP, Ashkenazi A. Control of apoptosis signaling by Apo2 ligand. *Recent Prog Horm Res* 1999; 54: 225-234
- 5 Golstein P. Cell death: TRAIL and its receptors. *Curr Biol* 1997; 7: R750-R753
- 6 Sheridan JP, Marsters SA, Pitti RM, Gurney A, Skubatch M, Baldwin D, Ramakrishnan L, Gray CL, Baker K, Wood WI, Goddard AD, Godowski P, Ashkenazi A. Control of TRAIL-induced apoptosis by a family of signaling and decoy receptors. *Science* 1997; 277: 818-821
- 7 Mundt B, Wirth T, Zender L, Waltemathe M, Trautwein C, Manns MP, Kühnel F, Kubicka S. Tumour necrosis factor related apoptosis inducing ligand (TRAIL) induces hepatic steatosis in viral hepatitis and after alcohol intake. *Gut* 2005; 54: 1590-1596
- 8 Mundt B, Kühnel F, Zender L, Paul Y, Tillmann H, Trautwein C, Manns MP, Kubicka S. Involvement of TRAIL and its receptors in viral hepatitis. *FASEB J* 2003; 17: 94-96
- 9 Janssen HL, Higuchi H, Abdulkarim A, Gores GJ. Hepatitis B virus enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) cytotoxicity by increasing TRAIL-R1/death receptor 4 expression. *J Hepatol* 2003; 39: 414-420
- 10 Liang X, Liu Y, Zhang Q, Gao L, Han L, Ma C, Zhang L, Chen YH, Sun W. Hepatitis B virus sensitizes hepatocytes to TRAIL-induced apoptosis through Bax. *J Immunol* 2007; 178: 503-510
- 11 Liu YG, Liu SX, Liang XH, Zhang Q, Gao LF, Han LH, Cao YL, Hou N, Du J, Sun WS. Blockade of TRAIL pathway ameliorates HBV-induced hepatocyte apoptosis in an acute hepatitis model. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 352: 329-334
- 12 Yang Y, Zheng L, Lv G, Jin X, Sheng J. Hepatocytes treated with HBV X protein as cytotoxic effectors kill primary hepatocytes by TNF-alpha-related apoptosis-induced ligand-mediated mechanism. *Intervirology* 2007; 50: 323-327
- 13 Nanji AA. Apoptosis and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1998; 18: 187-190
- 14 Ogasawara J, Watanabe-Fukunaga R, Adachi M, Matsuzawa A, Kasugai T, Kitamura Y, Itoh N, Suda T, Nagata S. Lethal effect of the anti-Fas antibody in mice. *Nature* 1993; 364: 806-809
- 15 Ando K, Guidotti LG, Wirth S, Ishikawa T, Missale G, Moriyama T, Schreiber RD, Schlicht HJ, Huang SN, Chisari FV. Class I-restricted cytotoxic T lymphocytes are directly cytopathic for their target cells in vivo. *J Immunol* 1994; 152: 3245-3253
- 16 Higuchi H, Bronk SF, Takikawa Y, Werneburg N, Takimoto R, El-Deiry W, Gores GJ. The bile acid glycochenodeoxycholate induces trail-receptor 2/DR5 expression and apoptosis. *J Biol Chem* 2001; 276: 38610-38618
- 17 Higuchi H, Grambihler A, Canbay A, Bronk SF, Gores GJ. Bile acids up-regulate death receptor 5/TRAIL-receptor 2 expression via a c-Jun N-terminal kinase-dependent pathway involving Sp1. *J Biol Chem* 2004; 279: 51-60
- 18 He SQ, Chen XP, Zhao YZ, Zhang WG, Wang HP, Yang CH, Wang SF. Expression Profiles of TRAIL Receptors and Their Clinical Significance in Human Hepatocellular Carcinoma. *Chinese-German J Clin Oncol* 2003; 2: 25-29
- 19 Walczak H, Miller RE, Ariail K, Gliniak B, Griffith TS, Kubin M, Chin W, Jones J, Woodward A, Le T, Smith C, Smolak P, Goodwin RG, Rauch CT, Schuh JC, Lynch DH. Tumoricidal activity of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in vivo. *Nat Med* 1999; 5: 157-163
- 20 Ashkenazi A, Pai RC, Fong S, Leung S, Lawrence DA, Marsters SA, Blackie C, Chang L, McMurtry AE, Hebert A, DeForge L, Koumenis IL, Lewis D, Harris L, Bussiere J, Koeppen H, Shahrokh Z, Schwall RH. Safety and antitumor activity of recombinant soluble Apo2 ligand. *J Clin Invest* 1999; 104: 155-162
- 21 Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) and its receptors in tumor surveillance and cancer therapy. *Apoptosis* 2002; 7: 449-459
- 22 Naka T, Sugamura K, Hylander BL, Widmer MB, Rustum YM, Repasky EA. Effects of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand alone and in combination with chemotherapeutic agents on patients' colon tumors grown in SCID mice. *Cancer Res* 2002; 62: 5800-5806
- 23 Borghi-Scoazec G, Scoazec JY, Durand F, Bernuau J, Belghiti J, Feldmann G, Henin D, Degott C. Apoptosis after ischemia-reperfusion in human liver allografts. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 407-415
- 24 Rudiger HA, Graf R, Clavien PA. Liver ischemia: apoptosis as a central mechanism of injury. *J Invest Surg* 2003; 16: 149-159
- 25 Cao L, Li Y, Cheng F, Li S, Long D. Hypoxia/reoxygenation up-regulated the expression of death receptor 5 and enhanced apoptosis in human hepatocyte line. *Transplant Proc* 2006; 38: 2207-2209
- 26 Song CJ, Liu XS, Zhu Y, Chen LH, Jia W, Li YN, Cao YX, Xie X, Zhuang R, Zhu CS, Jin BQ. Expression of TRAIL, DR4, and DR5 in kidney and serum from patients receiving renal transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 1340-1343
- 27 Tashiro H, Itamoto T, Ohdan H, Arihiro K, Tateaki Y, Nakahara H, Ochi M, Hino H, Mizunuma K, Hara

■应用要点

明确TRAIL在各种肝脏疾病中诱导肝细胞凋亡的机制, 有助于进一步寻求潜在的治疗方法, 具有重要意义。

■同行评价

本文就TRAIL/死亡受体途径的特性、致凋亡的机制及与不同病理状态下肝细胞凋亡的关系的最新进展做了比较全面、系统的综述,行为条理清晰,层次清楚,具有一定的指导意义。

- H, Tokita D, Onoe T, Ishiyama K, Mitsuta H, Sugino K, Asahara T. Involvement of tumor necrosis factor- α receptor 1 and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-(TRAIL) receptor-2/DR-5, but not Fas, in graft injury in live-donor liver transplantation. *Transpl Int* 2004; 17: 626-633
- 28 Strehlau J, Nashan B, v Schnakenburg C, Demirci, Stras-burg A, Offner G, Ehrich JHH. Increased intra-graft TRAIL/Apo-2L gene expression in renal and liver transplantation. American Society of Transplantation online, 1999-04-10, cited: 2008-04-17; 1(1): 24 screens. Available from: URL: <http://www.a-s-t.org/library/abstracts99/299.htm>
- 29 Phillips TA, Ni J, Pan G, Ruben SM, Wei YF, Pace JL, Hunt JS. TRAIL (Apo-2L) and TRAIL receptors in human placentas: implications for immune privilege. *J Immunol* 1999; 162: 6053-6059
- 30 Kayagaki N, Yamaguchi N, Nakayama M, Takeda K, Akiba H, Tsutsui H, Okamura H, Nakanishi K, Okumura K, Yagita H. Expression and function of TNF-related apoptosis-inducing ligand on murine activated NK cells. *J Immunol* 1999; 163: 1906-1913
- 31 Griffith TS, Wiley SR, Kubin MZ, Sedger LM, Maliszewski CR, Fanger NA. Monocyte-mediated tumoricidal activity via the tumor necrosis factor-related cytokine, TRAIL. *J Exp Med* 1999; 189: 1343-1354

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

● 消息 ●

第八届全国消化道恶性病变介入诊疗暨消化介入新技术研讨会征文通知

本刊讯 为满足全国专家、学者和临床一线医师对消化性病变介入/内镜新技术研究、探讨和交流的需求,进一步提升国内消化系疾病尤其是消化道恶性病变介入/内镜诊治的技术水平,上海同仁医院联合福建省肿瘤医院,定于2008-11-7/12在福建省福州市举办第八届全国消化道恶性病变介入诊疗暨消化介入新技术研讨会。会议由福建省抗癌协会、福建省消化内镜学会和福建省放射学会介入学组具体承办。中华消化内镜学杂志、中华放射学杂志、世界华人消化杂志和介入放射学杂志共同参与协办。会议将着重介绍消化道病变内镜治疗、介入放射学治疗、肿瘤内外科治疗的新理论、新技术和新方法,为各相关交叉学科之间的相互交流和研讨搭建一个平台。本次会议拟安排相关学科的著名专家围绕食管、胆管和胃肠道等消化道管腔内支架治疗应用技术和发生的问题,以及消化道病变的消化内镜、介入放射和内外科治疗新进展等热点课题进行精彩演讲及深入研讨。会议中还将安排疑难案例讨论及手术操作演示,内容精彩。参会者将授予国家级一类继续医学教育学分10分。

1 征稿内容

消化道恶性病变内镜治疗、介入放射治疗、外科治疗、肿瘤化学治疗、生物治疗及免疫治疗等;消化系良性疾病(如:门静脉高压、胆道结石和消化道出血等)的内镜及介入新技术应用;消化病诊治边缘交叉学科与消化介入诊治新技术相关的论著、文献综述、临床经验和个案报告等稿件。

2 征稿要求

(1)专题讲座由组委会约稿,也可自荐,需全文;(2)论著需1000字以内的标准论文摘要,包括目的、方法、结果和结论四要素。经验交流、短篇报道等全文限1000字以内;(3)所有稿件内容应科学、创新、实用、数据准确,书写规范,稿件应是未发表过的论文。优秀论文将安排在国家级杂志上发表;(4)邮寄稿件要求Word格式打印,并附软盘,特别鼓励E-mail投稿(以附件Word格式传送);(5)截稿日期:2008-08-31。

3 联系方式

林海澜, 350014, 福州市福马路凤坂马路顶91号福建省肿瘤医院介入科。hailan@pub2.fz.fj.cn; 手机: 13850171973, 电话: 0591-83660063-8428, 8017, 传真: 0591-83546120

施宏, 350014, 福州市福马路凤坂马路顶91号福建省肿瘤医院内镜科。endoshihong@hotmail.com; 手机: 13959105615, 电话: 0591-83660063-8428, 8017, 传真: 0591-83546120