

# Kupffer细胞与肝脏缺血再灌注损害的研究进展

刘作金, 严律南

刘作金, 严律南, 四川大学华西医院普外二科 四川省成都市 610041

国家自然科学基金资助课题, No. 30500473

中国博士后科学基金资助课题, No. 20070411152

重庆市自然科学基金资助课题, No. 2005BB5242

作者贡献分布: 本综述相关课题文献采集、归纳、写作由刘作金完成; 修改和审校由严律南教授完成。

通讯作者: 严律南, 610041, 四川省成都市, 四川大学华西医院普外二科. yanlunan688@163.com

电话: 028-81812479 传真: 028-81812479

收稿日期: 2008-04-02 修回日期: 2008-07-07

接受日期: 2008-07-14 在线出版日期: 2008-08-28

## Advances in the relationship between Kupffer cells and liver ischemia reperfusion injury

Zuo-Jin Liu, Lv-Nan Yan

Zuo-Jin Liu, Lv-Nan Yan, Department of General Surgery, West China Hospital of Sicuan University, Chengdu 610041, Sicuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30500473; the Postdoctoral Science Foundation of Ministry of Personnel of China, No. 20070411152; and the Natural Science Foundation of Chongqing Municipality, No. 2005BB524

Correspondence to: Lv-Nan Yan, Department of General Surgery, West China Hospital of Sicuan University, Chengdu 610041, Sicuan Province, China. yanlunan688@163.com

Received: 2008-04-02 Revised: 2008-07-07

Accepted: 2008-07-14 Published online: 2008-08-28

## Abstract

Kupffer cells, residing within the lumen of liver sinusoids, constitute 80%-90% of tissue macrophages present in the body. Upon activation Kupffer cells release various products, including cytokines, prostanoides, nitric oxide and reactive oxygen species. These factors regulate the phenotype of Kupffer cells themselves, and the phenotypes of neighboring cells, such as hepatocytes, stellate cells, endothelial cells and other immune cells that traffic through the liver. Therefore, Kupffer cells are intimately involved in the liver's response to warm or cold ischemia reperfusion injury (IRI). This review summarizes the role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver IRI to explore the reasonable therapeutic target.

Key Words: Kupffer cell; Liver; Ischemia reper-

www.wjgnet.com

fusion injury

Liu ZJ, Yan LN. Advances in the relationship between Kupffer cells and liver ischemia reperfusion injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(24): 2741-2745

## 摘要

全身80%-90%的巨噬细胞为位于肝血窦内的Kupffer细胞(KC)。KC激活后将诱发TNF- $\alpha$ 、前列腺素、一氧化氮及氧自由基等各种炎症细胞因子的大量形成,除导致自身功能形态发生改变外,还直接影响邻近的肝细胞,血管内皮细胞以及位于血窦腔内的中性粒细胞等多种细胞,进而启动热缺血或冷缺血后肝脏的缺血再灌注损害(ischemia reperfusion injury, IRI)。本文拟就KC与肝脏IRI的关系进行综述,以期对IRI的防治寻求到适宜的治疗靶点及途径。

关键词: Kupffer细胞; 肝脏; 缺血-再灌注损害

刘作金, 严律南. Kupffer细胞与肝脏缺血再灌注损害的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(24): 2741-2745

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2741.asp>

## 0 引言

肝脏具有独特的双重血供系统,是一个充满血液的器官。肝移植或肝切除时多需阻断入肝血流,由此导致的肝脏热缺血或冷缺血以及随即发生的缺血-再灌注损害(ischemia reperfusion injury, IRI),是造成术后死亡率及并发症增高的重要原因之一。因此IRI仍是肝脏外科需要长期面临的难题。IRI发生机制十分复杂,IRI后枯否细胞(Kupffer cells, KC)激活,导致TNF- $\alpha$ 等各种炎症细胞因子的过度表达、钙超载以及氧自由基的大量形成是启动IRI的主要原因,而各种凋亡通路则在介导缺血后的细胞死亡中起到关键性作用<sup>[1-4]</sup>。本文拟就KC与肝脏IRI的关系进行综述,以期对IRI的防治寻求到适宜的治疗靶点及途径。

## 1 KC概述

KC位于肝血窦内,除由髓系单核-巨噬细胞经血

## ■背景资料

KC位于肝血窦内,除由髓系单核-巨噬细胞经血循环迁徙到肝脏构成外,还可由定居于肝内的外周造血祖细胞产生,但其半衰期尚不清楚,文献报道从几周

## ■同行评议者

殷正丰,教授,中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院;陈积圣,教授,中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科

## ■研究前沿

肝脏IRI的发生机制十分复杂,各种凋亡通路在介导缺血后的细胞死亡中起到关键性作用,再灌注后细胞因子的过表达、钙超载与氧自由基的大量形成是造成IRI的主要原因。

循环迁徙到肝脏构成外,还可由定居于肝内的外周造血祖细胞产生,但其半衰期尚不清楚,文献报道从几周到1年不等。KC虽仅占肝脏体积的2%,肝细胞总数的15%,但其数目却占全身单核-巨噬细胞系统细胞总量的80%-90%,是肝脏中参与吞噬和非特异免疫功能的最重要细胞<sup>[5-6]</sup>。KC多呈蠕虫样外型不规则,其细胞核多为梭形或犬牙交错型。KC具有绒毛状或指状突起,以丝状(filopodia)或者板状伪足(lamellipodia)附于肝血窦内皮细胞(sinusoidal endothelial cell, SLE)表面,并可以借突起穿过内皮窗孔或者内皮间隙伸入到Disse腔内。成熟的KC可表达大量的受体,如富含半胱氨酸清道夫受体(scavenger receptor cystein- rich, SRCR)超家族。CD163是SRCR超家族成员之一,也被称为血红蛋白清道夫受体(hemoglobin scavenger receptor, HbSR)、M130或p155。小鼠的CD163又被称为ED2抗原,已广泛用于KC的免疫组织化学鉴定<sup>[7]</sup>。CD163的表达水平受很多因素调节,糖皮质激素及抗炎介质如IL-10以及IL-6能上调CD163,而促炎介质如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )以及TNF- $\alpha$ 则抑制CD163表达。尽管整个肝脏均有KC存在,但其分布不均,且不同部位KC的形态及产生的细胞因子也不尽相同。大KC多位于首先接触血源性抗原的肝小叶外周区域,和位于小叶中央区的小KC及外周巨噬细胞相比,具有很高的溶酶体活性及很强的胞饮、吞噬能力。大KC能产生大量的TNF- $\alpha$ 、MCP-1、PGE2和白介素-1(interleukin-1, IL-1),而小KC则能产生大量的一氧化氮(nitric oxide, NO)<sup>[8]</sup>。

## 2 再灌注时KC的激活机制

KC黏附于肝血窦腔内,易于变形,并可沿肝血窦内皮间隙缓慢向Disse腔迁移,常导致肝窦血流出现涡流甚至短暂血流停滞,进而能和过路淋巴细胞发生密切接触并发生抗原递呈作用,具有特异性免疫应答和调节作用。可吞噬颗粒以及可溶性物质与KC胞膜受体结合后,经多条信号转导通路间复杂的相互作用,而将其激活。目前已知的最重要的KC激活物为源于LPS的 $\beta$ -葡聚糖及补体C3a, C5a<sup>[9-10]</sup>。

由于其特殊的器官分布, KC成为防御肠源性细菌及LPS进入体循环的一道重要防线,由胃肠道或者外周血循环进入门静脉的细菌及毒素,大部分在肝脏被KC清除。目前关于LPS导

致的KC激活机制备受关注<sup>[11-12]</sup>。接受肝脏手术尤其是肝移植手术的患者多存在不同程度的肝功能不全,对LPS清除能力明显下降,术前常有不同程度的内毒素血症;其次,从病肝切除到供体植入门静脉复流这一时期,受体常需阻断门静脉血流1 h以上,造成门静脉的LPS蓄积性升高;同时供肝也面临数小时的门静脉供血中断期,而KC会因门静脉血流中断而对LPS特别敏感,其表面LPS受体表达明显增强<sup>[13]</sup>。KC处于高敏状态或血液LPS浓度升高是KC过度激活的前提,因而再灌注期极易被LPS过度激活。再灌注后,无肝期时门静脉内蓄积的LPS通过激活补体而进一步促使KC激活、细胞损害。补体系统激活产生的C3a及C5a结合于KC的特异性受体C3aR及C5aR后即可激活G蛋白,继而激活KC内的磷脂酶C。磷脂酶C活化导致蛋白激酶C激活(protein kinase C, PKC),引发经细胞膜上的L型钙通道的Ca<sup>2+</sup>向细胞内迁移以及Ca<sup>2+</sup>由胞质内质网释放,引起Ca<sup>2+</sup>超载。KC因Ca<sup>2+</sup>超载而活化,分泌释放大量的TNF- $\alpha$ 。Ca<sup>2+</sup>内流还是NADPH氧化酶(磷酸化酶)活化以及二十烷酸合成的必需条件。二十烷酸的血栓烷素A<sub>2</sub>能诱导肝星型细胞收缩有收缩血管的作用,而PGE<sub>2</sub>则发挥自动反馈调节作用,抑制前列腺素以及TNF- $\alpha$ 的合成。前列腺素增强肝细胞的糖原分解活性以提供KC葡萄糖,进而通过一磷酸己糖循环途径产生NADPH氧化酶。NADPH氧化酶产生的过氧离子能破坏内吞的物质,但同时也可能损伤邻近的细胞<sup>[14-15]</sup>。

虽然高浓度LPS可通过触发补体活化来间接激活KC,但其主要还是通过Toll样受体(toll-like receptor, TLR)直接激活KC,此过程似乎由LPS结合蛋白(LPS-binding protein, LBP), CD14以及TLR4介导。LBP是一个60 kDa的急性期反应蛋白,主要由肝脏产生并分泌入血。虽然LBP不是LPS与CD14相结合的必需条件,但LBP的存在明显降低了LPS激活KC所需的最低浓度。CD14的表达量决定了肝脏对LPS毒性的敏感性。然而,通过糖化磷脂酰肌醇的尾部锚定于细胞膜上的糖蛋白CD14并不是跨膜蛋白。因此,CD14必须和一些跨膜蛋白组成受体复合物后,信号才能传入细胞内。Toll蛋白是一种跨膜蛋白,成年果蝇可通过Toll蛋白诱导产生抗细菌、真菌的肽类而参与果蝇的天然性免疫。在人类也发现了10种与Toll蛋白同源的类似物,称为TLRs,其中5种和识别病原相关分子模式

(pathogen associated molecular patterns, PAMPs) 相关. PAMPs是指存在于低等微生物或其细胞壁上的一些保守成分, 很少发生变异, 对维持微生物基本的生物学特性极其重要, 包括LPS、肽聚糖、脂蛋白、酵母多糖和细菌DNA, 病毒在感染的细胞内复制产生的双链RNA等. 其中LPS的受体主要是TLR4. 此外, 位于细胞表面的可溶性蛋白MD-2尽管不是跨膜蛋白, 但TLR4必须与其相结合, 才能进行有效的LPS信号转导<sup>[15]</sup>.

跨膜蛋白TLR4具有富含亮氨酸的重复结构体的胞膜外结合域, 以及胞内的和IL-1受体相同的约200氨基酸的被称为TLR/IL-1R保守同源区的胞质区域, 此区具有与信号转导至关重要的3个保守的结合域, 可诱发一系列共同的胞内信号转导, 故两者又被统称为TLR/IL-1R家族. 该信号转导也是通过一系列蛋白质级联反应完成的. 首先TLR4通过胞内段与髓性分化蛋白88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)C末端的TLR结构域相作用, 进而白细胞介素受体相关激酶-1(interleukin receptor associated kinase-1, IRAK-1)通过其死亡结构域(death domain)结合到MyD88的N末端. 随即IRAK-4也结合到受体复合物, IRAK-4和IRAK-1发生密切接触, 并诱发IRAK-1磷酸化. IRAK-1随即构型改变, 与受体复合物的亲和力下降而分离, 并与肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor associated factor 6, TRAF6)形成复合物, 最终激活丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)以及核因子NF- $\kappa$ B(通过TGF- $\beta$ 活化激酶-1和NF- $\kappa$ B诱导激酶激活I $\kappa$ B激酶 $\alpha$ 及 $\beta$ , 后者的活化又导致I $\kappa$ B激酶的丝氨酸残基磷酸化, I $\kappa$ B激酶 $\alpha$ 第32和36位的丝氨酸, I $\kappa$ B激酶 $\beta$ 第19和23位的丝氨酸, 并随之降解并释放出活化的NF- $\kappa$ B复合物-NF- $\kappa$ Bp50p65异二聚体或者p50p50同二聚体). MAPK通路包括c-Jun N末端激酶(c-Jun N terminal kinase, JNK), 应激活化蛋白激酶p38(stress-activated protein kinase, p38)和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK). MAPK及NF- $\kappa$ B活化最终导致TNF- $\alpha$ 等一系列促炎症细胞因子基因的转录和表达<sup>[16-19]</sup>. 显然, MyD88和TRAF6是KC内毒素信号通路中关键的转接蛋白, 而MyD88与TRAF6之间的最佳信号转导必需IRAK-1介导. IRAK-4不仅促使IRAK-1磷酸化而活化, 还是IRAK-1募集于受体复合物的必要条

件, 从而成为调控LPS信号转导中的最关键分子<sup>[20-21]</sup>.

### 3 KC活化与肝脏IRI的关系

肝脏IRI的发生机制十分复杂, 各种凋亡通路在介导缺血后的细胞死亡中起到关键性作用, 再灌注后细胞因子的过表达、钙超载与氧自由基的大量形成是造成IRI的主要原因. 肝脏IRI分为早期及晚期损伤两个阶段, 早期损伤是因活化的KC释放的大量氧自由基和TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>和IL-1等细胞因子对肝细胞的中等程度的直接损害所致. 晚期损伤则是由于中性粒细胞浸润到再灌注肝脏, 释放大量的氧自由基以及蛋白酶造成复杂的炎症瀑布效应所致肝细胞的严重损害, 而活化KC所释放的大量炎症因子, 是中性粒细胞黏附SLE以及浸润到肝实质细胞间的始动因素. 因此, KC激活后导致的过度炎症反应被认为是导致肝脏IRI的最重要原因之一<sup>[1-4]</sup>.

活化的KC是IL-12的主要来源, 在众多炎症因子中, 肝脏在缺血期即可出现IL-12表达增强. 虽然此过程仅维持到再灌注后4-5 h. TNF- $\alpha$ 是触发IRI时炎症瀑布效应的关键因子, 其表达高度依赖于IL-12或IL-23, 如果他们的表达被抑制, 则再灌注时TNF- $\alpha$ 合成及IRI程度均明显减轻<sup>[22-23]</sup>. TNF- $\alpha$ 的过表达直接导致SLE肿胀、肝血窦微循环障碍, 并激发KC产生过氧化物, 引起大量肝细胞的炎性坏死. 移植前储存于0-4℃保存液内的供肝还将面临冷缺血性损害, 主要损伤的靶细胞为非实质细胞, 如SLE等. SLE凋亡的程度与供肝能否存活密切相关. SLE损害表现为细胞骨架及细胞外基质改变, 进而脱落、变圆. 氧自由基及基质金属蛋白酶激活是造成SLE损伤, 介导SLE凋亡的关键因子. 长时间的冷保存后再灌注, SLE迅速凋亡(再灌注后30-60 min), 而肝细胞仍能保持较好的形态, 稍晚发生的肝细胞损伤其实是SLE受损后的继发性损害<sup>[24-25]</sup>.

肝脏热缺血后再灌注, 活化的KC释放的大量高浓度的氧自由基通过诱导脂质过氧化, 导致细胞膜功能破坏, 进一步放大TNF- $\alpha$ 信号通路的损伤效应, 促使肝细胞凋亡. TNF- $\alpha$ 和肝细胞膜表面的特异受体TNF-R1结合, 激活半胱氨酸酶Caspase-8, 随即导致一系列的蛋白酶活化的瀑布效应触发凋亡信号. 首先激活蛋白Bid并将其转运到线粒体, 诱导细胞色素C释放并结合于因子APAF-1. 该复合物随即导致Caspase-9、

#### ■应用要点

本文从多方面, 多角度深入探讨KC过度活化和肝脏IRI发生的关系, 明确其关键性作用机制及具体环节, 将为临床肝脏切除和移植过程中IRI的防治的临床药物研发打下坚实的理论基础, 具有广泛的应用前景和价值.

## ■同行评价

本文科学性、创新性 and 可读性均较好, 具有很好的学术价值.

Caspase-3激活, DNA破裂细胞凋亡. 由于上述特殊凋亡蛋白均以非活化形式存在, 无需临时合成, 因此一旦激活, 细胞凋亡过程即迅速发生. 线粒体在此过程中起到信号放大器的作用, 即使微弱刺激也能导致损伤效应发生. 热缺血后再灌注, 肝细胞凋亡发生早(3-6 h)而且广泛<sup>[26-27]</sup>.

激活的KC还能诱导自身及SLE, 中性粒细胞合成分泌大量黏附分子, 参与白细胞在血管内皮上的滚动、黏附、移行及渗出过程, 造成再灌注肝脏内中性粒细胞的大量浸润. 血管内皮细胞黏附分子包括3类: 糖蛋白选择素, 表达于SLE(E-选择素、P-选择素)、血小板(P-选择素)及中性粒细胞(L-选择素), 促使中性粒细胞黏附于SLE: 表达于中性粒细胞的整合素(如: CD11b/CD18); 表达于SLE的糖蛋白样黏附分子(如: ICAM-1)后两者的相互作用进一步促使了IRI时的中性粒细胞浸润到肝脏, 导致SLE损伤. 再灌注早期阶段, KC与SLE及中性粒白细胞的接触率上升, 导致肝血窦网中的血流淤滞, 微循环障碍. 微循环障碍在IRI的发病机制中具有重要作用, 并最终决定肝组织的损伤程度<sup>[28-29]</sup>. 阻断TNF- $\alpha$ 信号转导通路将抑制血管内皮细胞黏附分子及化学趋向因子CXC表达, 进而抑制中性粒细胞浸润. 用含抗TNF- $\alpha$ 血浆、methyl-xanthine(能阻止KC的TNF- $\alpha$ 合成与释放)预处理, 或者TNF- $\alpha$ 基因敲除鼠均能有效的减轻肝脏IRI<sup>[3]</sup>. KC源性NADPH氧化酶导致的血管过氧化损伤, 通过增强NF- $\kappa$ B活性, 激活TNF- $\alpha$ 及黏附分子基因表达等, 也是造成肝脏IRI的最重要原因之一, 而肝细胞通过血窦GSH运输器释放的GSH能部分中和KC的这种血管过氧化损伤作用. 不过, 由于GSH转运器的转运能力有限以及血浆GSH的快速清除(细胞内的GSH浓度是血管内的GSH浓度的1000倍), 这种内源性保护作用极其有限. 此外, 抗ICAM-1单抗可显著减少缺血后白细胞与SLE的黏附, 明显减轻肝组织损伤程度. 心钠素(atrial natriuretic peptide, ANP)虽然对KC产生的过氧化产物没有作用, 但通过抑制伴随过氧化损伤的肝细胞的钙内流效应及TNF- $\alpha$ 释放, 仍能减轻KC导致的肝脏IRI<sup>[30]</sup>.

#### 4 防治、减轻肝脏IRI的策略

从多方面, 多角度深入探讨KC过度活化和肝脏IRI发生的关系, 明确其关键性作用机制及具体环节, 将为临床肝脏切除和移植过程中IRI的防治的临床药物研发打下坚实的理论基础, 具有

广泛的应用前景和价值.

#### 5 结论

再灌注后LPS等因素诱发的KC激活所致的过度炎症反应被是导致肝脏IRI的最重要原因之一, TNF- $\alpha$ 是触发IRI时炎症瀑布效应的关键因子, TNF- $\alpha$ 效应发生在在肝脏细胞出现形态学改变的早期阶段, 因而减少再灌注时LPS对KC的激活, 阻断KC的内毒素信号转导通路, 减少TNF- $\alpha$ 释放是预防IRI的有效目标之一.

#### 6 参考文献

- 1 Hirsch J, Hansen KC, Choi S, Noh J, Hirose R, Roberts JP, Matthay MA, Burlingame AL, Maher JJ, Niemann CU. Warm ischemia-induced alterations in oxidative and inflammatory proteins in hepatic Kupffer cells in rats. *Mol Cell Proteomics* 2006; 5: 979-986
- 2 Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G15-G26
- 3 Tian Y, Jochum W, Georgiev P, Moritz W, Graf R, Clavien PA. Kupffer cell-dependent TNF- $\alpha$  signaling mediates injury in the arterialized small-for-size liver transplantation in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 4598-4603
- 4 Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, Piña E, Geller DA. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res* 2008; 147: 153-159
- 5 Wake K. Cell-cell organization and functions of 'sinusoids' in liver microcirculation system. *J Electron Microsc* (Tokyo) 1999; 48: 89-98
- 6 Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. Schiff's Diseases of the Liver. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999: 33-38
- 7 Polfliet MM, Fabriek BO, Daniëls WP, Dijkstra CD, van den Berg TK. The rat macrophage scavenger receptor CD163: expression, regulation and role in inflammatory mediator production. *Immunobiology* 2006; 211: 419-425
- 8 Kono H, Fujii H, Amemiya H, Asakawa M, Hirai Y, Maki A, Tsuchiya M, Matsuda M, Yamamoto M. Role of Kupffer cells in lung injury in rats administered endotoxin 1. *J Surg Res* 2005; 129: 176-189
- 9 Markiewski MM, DeAngelis RA, Lambris JD. Liver inflammation and regeneration: two distinct biological phenomena or parallel pathophysiologic processes? *Mol Immunol* 2006; 43: 45-56
- 10 Pritchard MT, McMullen MR, Stavitsky AB, Cohen JL, Lin F, Medof ME, Nagy LE. Differential contributions of C3, C5, and decay-accelerating factor to ethanol-induced fatty liver in mice. *Gastroenterology* 2007; 132: 1117-1126
- 11 Shen XD, Ke B, Zhai Y, Gao F, Busuttil RW, Cheng G, Kupiec-Weglinski JW. Toll-like receptor and heme oxygenase-1 signaling in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Am J Transplant* 2005; 5: 1793-1800
- 12 Liu ZJ, Yan LN, Li SW, You HB, Gong JP. Glycine blunts transplantative liver ischemia-reperfusion injury by downregulating interleukin 1 receptor associated kinase-4. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27:

- 1479-1486
- 13 彭勇, 刘作金, 龚建平, 刘海忠, 甘霖, 李寿柏. Kupffer 细胞CD14及Toll样受体4介导大鼠肝移植缺血再灌注损伤的机制. *中华外科杂志* 2005; 43: 226-268
  - 14 Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 1175-1186
  - 15 Schieferdecker HL, Rothermel E, Timmermann A, Götze O, Jungermann K. Anaphylatoxin C5a receptor mRNA is strongly expressed in Kupffer and stellate cells and weakly in sinusoidal endothelial cells but not in hepatocytes of normal rat liver. *FEBS Lett* 1997; 406: 305-309
  - 16 Lye E, Mirtsos C, Suzuki N, Suzuki S, Yeh WC. The role of interleukin 1 receptor-associated kinase-4 (IRAK-4) kinase activity in IRAK-4-mediated signaling. *J Biol Chem* 2004; 279: 40653-40658
  - 17 Hatao F, Muroi M, Hiki N, Ogawa T, Mimura Y, Kaminishi M, Tanamoto K. Prolonged Toll-like receptor stimulation leads to down-regulation of IRAK-4 protein. *J Leukoc Biol* 2004; 76: 904-908
  - 18 Zhou Z, Wang L, Song Z, Saari JT, McClain CJ, Kang YJ. Abrogation of nuclear factor-kappaB activation is involved in zinc inhibition of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production and liver injury. *Am J Pathol* 2004; 164: 1547-1556
  - 19 Wietek C, O'Neill LA. IRAK-4: a new drug target in inflammation, sepsis, and autoimmunity. *Mol Interv* 2002; 2: 212-215
  - 20 刘作金, 刘长安, 龚建平. IRAK-4: TLR/IL-1R家族共同信号转导系统中的关键因子. *生理科学进展* 2005; 36: 276-279
  - 21 刘作金, 李生伟, 刘长安, 游海波, 彭勇, 李旭宏, 陈先锋, 龚建平. 白细胞介素-1受体相关激酶-4短发夹RNA阻断库普弗细胞激活效应的实验研究. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 819-822
  - 22 Lentsch AB, Yoshidome H, Kato A, Warner RL, Cheadle WG, Ward PA, Edwards MJ. Requirement for interleukin-12 in the pathogenesis of warm hepatic ischemia/reperfusion injury in mice. *Hepatology* 1999; 30: 1448-1453
  - 23 Husted TL, Blanchard J, Schuster R, Shen H, Lentsch AB. Potential role for IL-23 in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Inflamm Res* 2006; 55: 177-178
  - 24 Zhu X, Qiu Y, Shi M, Ding Y. Matrine protects sinusoidal endothelial cells from cold ischemia and reperfusion injury in rat orthotopic liver transplantation. *Ann Clin Lab Sci* 2003; 33: 216-225
  - 25 Zhu XH, Qiu YD, Shen H, Shi MK, Ding YT. Effect of matrine on Kupffer cell activation in cold ischemia reperfusion injury of rat liver. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 1112-1116
  - 26 Teoh NC, Farrell GC. Hepatic ischemia reperfusion injury: pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 891-902
  - 27 Tejima K, Arai M, Ikeda H, Tomiya T, Yanase M, Inoue Y, Nagashima K, Nishikawa T, Watanabe N, Omata M, Fujiwara K. Ischemic preconditioning protects hepatocytes via reactive oxygen species derived from Kupffer cells in rats. *Gastroenterology* 2004; 127: 1488-1496
  - 28 Kincius M, Liang R, Nickkholgh A, Hoffmann K, Flechtenmacher C, Ryschich E, Gutt CN, Gebhard MM, Schmidt J, Büchler MW, Schemmer P. Taurine protects from liver injury after warm ischemia in rats: the role of kupffer cells. *Eur Surg Res* 2007; 39: 275-283
  - 29 Zhu H, Guo YZ, Zhang J, Hu MD, Tang JH, Tian DG, A YJ, Sun F, Wei XP. Donor denervation and elimination of Kupffer cells affect expression of P-selectin and ICAM-1 in liver graft. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 379-382
  - 30 Kierner AK, Gerwig T, Gerbes AL, Meissner H, Bilzer M, Vollmar AM. Kupffer-cell specific induction of heme oxygenase 1 (hsp32) by the atrial natriuretic peptide--role of cGMP. *J Hepatol* 2003; 38: 490-498

编辑 李军亮 电编 何基才

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

## • 消息 •

### 世界华人消化杂志被收录情况

**本刊讯** 世界华人消化杂志被国际权威检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBase/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录. 国内为中国科技论文统计与分析(科技部遴选为中国科技论文统计源期刊)、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国学术期刊文摘、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、解放军医学图书馆CMCC系统、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)收录. (常务副总编辑: 张海宁 2008-08-28)