

肝脏屏障功能及其损伤的研究进展

张明, 秦环龙

■背景资料

肝脏是人体最大的腺体也是最大的实质性脏器在人体内扮演着去氧化、储存肝糖、分泌性蛋白质的合成、胆汁的分泌等重要作用。其自身的保护作用也受到大家的瞩目, 肝脏屏障的功能即是保护肝脏免受内毒素、氧化应激、胆汁酸的损害。肝脏屏障主要有3部分: 机械屏障、肝细胞-血液屏障、血液-胆汁屏障。

张明, 秦环龙, 上海交通大学附属第六人民医院外科 上海市 200233

作者贡献分布: 本文由张明综述, 秦环龙审校。

通讯作者: 秦环龙, 教授, 200233, 上海市宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院普外科. hlqin@sjtu.edu.cn

电话: 021-64361349 传真: 021-64368920

收稿日期: 2008-12-21 修回日期: 2009-03-09

接受日期: 2009-03-16 在线出版日期: 2009-04-08

Advances in hepatic barrier function and injury

Ming Zhang, Huan-Long Qin

Ming Zhang, Huan-Long Qin, Department of Surgery, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Correspondence to: Professor Huan-Long Qin, Department of Surgery, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China. hlqin@sjtu.edu.cn

Received: 2008-12-21 Revised: 2009-03-09

Accepted: 2009-03-16 Published online: 2009-04-08

Abstract

Hepatic barrier is a very important structure to protect hepar, and also considerable to protect liver's function. It can prevent endotoxin and virus from entering hepar to damage hepatocyte. The primary aim of this review is to introduce the research status of hepatic barrier and analyze its function and structure. We also introduce several kinds of factors that can induce the failure of the barrier's structure and function and some countermeasures that can resist this factors.

Key Words: Hepatic barrier; Gap junction; Tight junction; Blood-biliary barrier

Zhang M, Qin HL. Advances in hepatic barrier function and injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2009; 17(10): 1008-1013

摘要

肝屏障是保护肝脏的非常重要的结构, 对于维护肝脏正常功能有重要意义。其可阻止内毒素、病毒等进入肝脏损伤肝细胞。本文主要阐述肝屏障的概念, 分析肝屏障的结构与功能,

以及介绍导致肝屏障功能和结构破坏的几种因素和对抗这些因素的对策。

关键词: 肝屏障; 紧密连接; 缝隙连接; 血液-胆汁屏障

张明, 秦环龙. 肝脏屏障功能及其损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2009; 17(10): 1008-1013

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1008.asp>

0 引言

肝脏作为人体的一个最大的解毒器官, 可以通过结合、氧化、保护性合成等方式使进入体内的毒物解毒, 对人体的整个循环系统起保护作用^[1]。而肝脏本身亦会受到体内和外界的各种因素的影响和破坏。肝屏障就是抵御病毒、细菌、内毒素等对肝脏的损伤, 对于维持肝脏的正常功能起重要作用。肝屏障结构功能较为复杂, 包括细胞-细胞屏障、肝细胞-血液屏障和血液-胆汁屏障; 既要维持肝脏分泌功能, 又要维护胆汁转运及血液与肝细胞间物质交换, 这三种屏障的相互协调正常运作维持了肝脏的正常功能。本综述着重阐述其功能及其损伤的研究进展。

1 肝脏的机械屏障

肝细胞为高度极化的多角形细胞, 细胞核居中, 其顶端分泌区只占细胞表面积10%-15%。细胞膜的主要部分包括朝向肝血窦的基底膜和朝向细胞间隙的外侧膜, 单层肝细胞排列成板状, 两侧为充满血液的窦状隙, 其表面覆盖一层内皮细胞, 窦状隙面(基底侧面)上有许多微绒毛, 相邻肝细胞的顶膜由紧密连接密封形成毛细胆管腔, 毛细胆管经融合后引流到门管区的胆管^[2]。紧密连接作为血液和毛细胆管之间的唯一解剖屏障, 他既限定了一个可使原始胆汁形成于此的空间, 又确定了血液和胆汁之间的屏障通透性, 在控制阻塞性黄疸中胆汁的通透性方面起着决定性作用^[3]。

1.1 紧密连接 哺乳动物细胞间的连接(cell junction)方式有四种: 紧密连接(TJ)、缝隙连接

■同行评议者

秦成勇, 教授, 山东省立医院消化内科

(GJ)、黏附连接(AJ)、桥粒(DS), 这些结构都得到了电子显微镜的证实. TJ是肝细胞连接的最重要形式之一, 其孔径大小为0.8-2 nm, 也是维持组织细胞完整性的最重要结构之一^[4], 其吻合点构成了连续的渔网状结构, 并成为一物理性的屏障可阻止水和溶质等自由通过细胞微孔^[5]. 紧密连接的基本结构由Occludin, Claudin和胞质中的ZO-1构成^[6-7], 这些蛋白依赖钙离子保持黏附, 如果去除细胞外钙离子则连接屏障被破坏. 除上述结构蛋白外, 在TJ周围还有一些蛋白质, 如GTP结合蛋白、Rab3b和13、扣带蛋白、sympleskin、7H6、AF-6、ASIP、非典型蛋白激酶C作用蛋白以及非受体酪氨酸激酶等, 这些蛋白(尤其是富含胆固醇的微结构)与细胞膜发生作用, 并受脂质修饰, 这种富含胆固醇的微结构可影响到TJ功能的发挥. 紧密连接对细胞间隙的通透性起主控作用且受多种方式的调控, 包括酪氨酸激酶系统、蛋白激酶C(PKC)、Ca²⁺、cAMP、磷脂酶C和G蛋白^[8-9].

1.2 紧密连接中主要屏障蛋白 Occludin和Claudin都为跨膜蛋白, 在肝脏紧密连接中有特定的集中表达^[10]. Claudin蛋白由多基因家族组成, 包含有24个成员参与TJ的组成^[11]. Van Itallie *et al*^[12]研究发现Claudin蛋白控制着屏障和其选择性. Higashi *et al*^[13]研究发现Claudin-1蛋白的表达减少与肝细胞癌的低分化与浸润有关, 其表达减少可作为肝细胞癌预后不好的潜在指标. ZO蛋白属于膜相关的鸟苷酸激酶(MAGUK)家族, 有三种异构体ZO-1、ZO-2、ZO-3, 这些蛋白可能具有结构和信号传导的双重功能^[14]. ZO-1蛋白的C末端可接合肌动蛋白和应激纤维, 将Occludin蛋白和肌动蛋白骨架系统连接在一起, 构成稳定的连接系统. 最近的研究显示Claudins聚集到紧密连接需要依靠ZO-1和ZO-2^[15], 在胆管结扎(BDL)后肝细胞的ZO-1、ZO-2都有增量调节且ZO-2最为明显, 静脉周围的紧密连接网络系统被彻底改变且至少有部分的ZO-1蛋白被ZO-2蛋白取代, 这些变化的确切原理尚不清楚^[3].

缝隙连接的范围占肝细胞总表面积超过3%, 其中Cx32(缝隙连接蛋白)、Cx43、Cx26是肝细胞缝隙连接的重要组成蛋白, Cx43是其中最突出的一个^[16]. 同效价基因连接组成的Cx32对cAMP和cGMP都具有通透性, 而非同效价基因组成的Cx32和Cx26对cAMP失去通透性但对cGMP没有变化^[17]. 用蓝菌素破坏高尔基体

后对Cx26运送到质膜的影响很小, 相反却破坏了Cx32的转运作用^[18], 这说明了在胞膜上转运Cx26的通道是在高尔基体系统之外的通路, 而Cx32的转运则是经典的途径(内质网-内囊-高尔基体-质膜)^[19].

2 肝细胞-血液屏障

肝血窦由肝脏的毛细血管组成, 其内有肝非实质细胞、包括肝窦内皮细胞(LSEC), 枯否细胞等, 并通过血管周围淋巴间隙(Disse间隙)^[20]与肝细胞分离. 肝窦表面的内皮细胞构成肝窦的壁并封闭Disse间隙, 具有直径大约150-175 nm的孔隙^[21-22], 整个窗孔面积约占内皮细胞表面积的6%-8%^[23]. 肝窦内皮细胞形成的内皮细胞网络既是肝细胞与血液之间的屏障. 总的来说LSEC有以下功能: (1)当物质从血液到肝实质细胞时作为“选择性筛网”, 反之亦然. (2)作为“净化剂系统”清除血液中不同组织代谢的大分子废弃物^[24].

2.1 LSEC的选择性筛网作用 肝窦内皮细胞无基底膜, 无细胞间的连接, 内皮细胞的孔隙聚集成簇称筛板. LSEC成群的筛孔可视为动态的过滤器^[23], 可在窦状隙和Disse间隙间滤过液体溶质和颗粒物, 且只允许比窗孔小的颗粒到达肝实质细胞或Disse间隙内. 实验中即使是小于15 nm的蛋白包裹的金颗粒, 仍不能自由通过LSEC的窗孔与肝细胞接触^[25]. 由静脉注入的金颗粒仅能在LSEC的表面观察到, 他们绝不会到达Disse间隙和肝窦的细胞侧. LSEC另外一个特征性功能是内含大量的微胞饮小泡, 细胞核周围含有一些溶酶体样空泡, 后者通过受体介导的胞转作用和胞吞作用从血液中摄取多种物质, 说明其具有一定的清除能力^[26].

2.2 LSEC对大分子物质的清除 LSEC具有很高的胞吞能力, 其胞质中含有大量的硬膜包被的微胞饮小泡和微囊泡^[27]. 如静脉内注射二氧化钍颗粒则大部分被微囊泡吸收. LSEC不仅可通过受体介导的胞吞作用从血液循环中清除大量的可溶性废弃物, 而且可吸收非生理修饰的血清蛋白等大分子物质, 包括乙酰化低密度脂蛋白、甲醛处理的血清白蛋白^[24].

细胞外基质的主要成分也主要由LSEC内吞清除. LSEC表面有两种分别为175 kDa和300 kDa的透明质酸受体^[28]. 胶原等细胞外基质成分也通过肝血流而由内皮细胞清除. I型胶原主要通过LSEC的内吞作用清除, 但其受体尚不清

■研发前沿

如何增强肝脏的自我保护功能一直是当前研究的热点. 而肝脏所具有的多个屏障通过相互之间的协作保护肝脏, 但目前对肝脏屏障的具体组成仍没有达成共识.

■相关报道

Takashi *et al*研究了肝脏中血液和胆汁之间的屏障作用, 包括肝细胞之间的紧密连接和缝隙连接组成及特点, 其共同组成的混合体阻止了胆汁漏出到血液, 维持肝脏正常生理功能.

■创新盘点

本文综述了肝脏屏障的具体组成,探讨其功能状态,分析屏障收到损伤的机制及保护屏障功能的几种对策,重点介绍了屏障的组成成分,在其他文献中还没有具体的总结出其组成。

楚,可是LSEC在变性胶原的清除中起的重要作用不容忽视^[29]。

在肝脏、血中的抗原主要由LSEC表面受体介导的内吞清除,肝窦内皮细胞受体介导的内吞作用中大分子受体有透明质酸受体、 α 链胶原受体、清道夫受体、甘露醇受体,配体有透明质酸、硫酸盐软骨素、 α 链胶原、氨基末端前胶原(I、II型)、羧基末端前胶原I型。其能表达多种抗原提呈所需的分子如CD54、CD80、CD86、CD40、MHC I类和II类抗原,并对CD4⁺T和CD8⁺T细胞行使抗原提呈功能。

3 血液-胆汁屏障

肝脏细胞通过紧密连接连接在一起形成细胞板,值得注意的是紧密连接还作为屏障使胆汁在胆小管内与血液循环分离开,因此视紧密连接为肝脏的血液-胆汁屏障是非常合理的^[16]。但是另一方面肝细胞的缝隙连接可通过其控制细胞间的通讯功能,有序地收缩肝脏中的胆小管。缝隙连接和紧密连接在肝脏分泌胆汁中起到极其重要的作用,缝隙连接控制了细胞间的通讯系统,紧密连接严格密封胆小管确保胆汁无漏出。在肝内胆汁淤积中缝隙和紧密连接的功能都受到影响,可导致细胞间信号传递受阻^[30]、紧密连接出现漏隙^[31],肌动肌球蛋白束解聚致小管膜丧失完整性,皱缩功能出现障碍^[32],最终导致阻黄时胆管膨胀。因此血液与胆汁间屏障与缝隙连接也息息相关。

肝细胞间的紧密连接围绕在胆小管周围封闭了细胞旁空间,维持细胞的极性,紧密连接的功能是在水和溶质进入或漏出胆小管时提供较高的抗性阻碍(这阻力用电流来测量大概有50千欧姆^[33]),在胆小管周围紧密连接的高表达形成了一个牢固的渗透性屏障,因此在这个细胞间的区域里允许高浓度的胆汁分泌。胆汁在胆小管内流动需要小管周期性的收缩,细胞间收缩信号是由缝隙连接通道传递。在实验大鼠肝脏中,由胰高血糖素和抗利尿激素引起的胆汁分泌可以被缝隙连接的通讯通道调控^[34]。

3.1 缝隙和紧密连接与肌动蛋白丝的相互关系在肝细胞中缝隙连接与紧密连接是相关的(在冷冻断裂电镜中缝隙连接被观测到密布于紧密连接周围或紧密连接网络的内部),在大鼠肝细胞的原代培养中Cx32与Occludin和Claudin-1蛋白部分共区域化形成紧密连接的基本结构^[31]。为了检测缝隙连接蛋白对紧密连接表达和结构

的作用, Kojima *et al*将人类的Cx32的cDNA转录到Cx32基因被敲除的小鼠肝细胞基因片段(CHST8细胞)中^[35],在转染子Cx32中诱导的紧密连接条带和主要的紧密连接蛋白Occludin、Claudin都能被发现。小的缝隙连接也出现在诱导的紧密连接条带内部,在转染子内诱导的内生性Occludin蛋白与外源性Cx32蛋白相互结合。而且紧密连接的结构及屏障功能在Cx32转染子中都增强了。这说明缝隙连接和紧密连接在肝细胞中是密切相关的,可见缝隙连接通过调节紧密连接蛋白,在建立细胞极性中起到了重要作用。更重要的是现在研究证实Occludin和Cx32有直接的联系,这说明缝隙连接蛋白与紧密连接蛋白间有特异的选择性^[36]。经证实,通过这些蛋白与细胞支架、信号蛋白间的连接,不同的缝隙连接蛋白会促进特定的缝隙连接蛋白支架聚集在结合部位,提供不仅是细胞间还有细胞内部的信号传导^[37]。在电镜中,肌动蛋白丝集中在近胞质的紧密连接部位,一些整体的和外周的紧密连接蛋白与肌动蛋白丝相连在电镜中也被观察到^[38]。ZO-1和ZO-2也与肌动蛋白丝相连,说明紧密连接在形成肌动蛋白细胞骨架中起一定作用。缝隙连接也与肌动蛋白丝相关联。研究证明肝细胞中新的联系通过组建肌动蛋白细胞骨架存在于缝隙连接和细胞形态之间。

3.2 信号传导 在信号传导途径中,细胞分裂素活化蛋白激酶、磷酸肌醇3激酶信号级联放大系统,调节多种细胞进程包括增值、分化、转化^[39]。缝隙和紧密连接在细胞间和细胞内的信号传导中起到一定作用。最近研究表明生长因子(表皮生长因子和转化生长因子 β)或致炎性细胞因子(IL-1 β)可通过信号传导途径引起Cx32和Claudin-1的减量调节或Claudin-2的增量调节,例如细胞分裂素活化蛋白激酶(MAP)、P38MAP激酶、磷酸肌醇3激酶(P13)。因此在胆汁淤积的肝细胞中损坏的缝隙连接和有漏隙的紧密连接可能由不同的生长因子和促炎性细胞因子通过信号途径引起^[16]。

4 影响屏障结构的因素

4.1 肝外组织损伤对肝脏影响 多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)一种常见的引起患者死亡的疾病,其产生的全身炎症反应失调最终导致多器官大量的实质细胞功能障碍,紧密连接结构和功能的破坏可能是导致肝脏等器官损伤的主要因素^[40]。肿

瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白介素-10(interleukin-10, IL-10)是非常重要的炎症因子. 肝脏富含TNF- α 受体, 是TNF- α 作用的主要靶器官, TNF- α 的过表达可引起大量肝细胞的炎性坏死, 其通过抑制细胞间紧密连接蛋白ZO-1表达引起紧密连接破坏, 并且通过抑制ZO-1 mRNA引起细胞ZO-1蛋白表达降低. IL-10作为抑炎因子可抑制NF- κ B的作用以及趋化性细胞因子、胞间黏附分子的表达, 减轻肝脏损伤. 临床有很多疾病会导致MODS, 如肝脏缺血再灌注损伤、急性胰腺炎等, 从而引起肝脏损伤导致肝屏障功能的破坏.

肝脏缺血再灌注损伤(hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI)是指肝脏缺血重获血流灌注或氧供后, 肝脏损伤会在缺血缺氧损伤的基础上加重^[41]. 其损伤主要有代谢障碍, 氧化应激和炎症介质作用有关. P38信号转导途径的激活可能是导致离体肝缺血再灌注损伤的重要机制^[42], TNF- α 和IL-10是主要致病因素.

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)^[43]尤其是重症急性胰腺炎临床表现凶险, 并发症多, 早期死亡的主要原因是心、肝、肾、等多器官功能障碍, 许多研究证实胰酶对胰腺组织的损伤并诱导细胞因子的释放是导致MODS的主要原因. AP患者出现MODS时, 肝脏最早受累, 也是常见受累脏器, 重症胰腺炎患者肝功能损害更明显, 与轻症相比差异有显著性.

4.2 肝脏实质细胞病变 脂肪肝目前已成为肝功能异常最常见的病因之一. 一旦肝脏脂肪化, 肝细胞对氧化攻击非常敏感, 研究认为, 氧化攻击是脂肪肝转变为肝细胞脂肪变性肝炎的重要因素^[44]. 在脂肪氧化代谢过程中, 产生大量活氧自由基(ROS), 为防止氧化攻击的发生, 通常肝细胞内存在大量抗氧化剂与之维持平衡, 一旦平衡被打破, ROS可引发脂质过氧化诱导产生并释放各种细胞因子, 例如核转录因子NF- κ B、TNF- α 等导致细胞屏障的破坏或引起凋亡坏死. 肝纤维化, 是在各种慢性肝病进展中肝内纤维生成和降解失去平衡, 使过多的胶原在肝内沉积所致, 常伴有炎症, 并可发展为肝硬化. 其形成的病因有病毒性肝炎、酒精性肝病、血吸虫病等. 在肝纤维化的发展中窦状隙会获得体循环毛细血管的一些解剖特点, 即Disse间隙变宽并有胶原基底膜物质沉淀、内皮孔隙变小且少、肝细胞微绒毛变得不明显^[45], 这些改变称为肝窦毛细血管化破坏了肝细胞-血液屏障, 直接

影响到肝细胞摄取物质降低肝脏的功能. 肝窦毛细血管化减弱了肝细胞和血液之间的氧和营养物质的交换, 最终导致肝细胞萎缩和肝窦塌陷, 而肝细胞的损伤会促使Disse间隙细胞外基质进一步沉积, 加重肝纤维化向肝硬化转变, 从而造成恶性循环^[46].

4.3 肝外胆管病变 肝外胆管病变有很多种类, 如胆道结石、胆管肿瘤、胆管炎等, 引起肝脏最常见的病变即为阻塞性黄疸(obstructive jaundice, OJ). 胆汁酸的毒性是导致肝脏损伤和肝功能受损的主要因素, 这与细胞能量衰竭及氧自由基的作用有关. 实验中阻黄大鼠模型肠道内丙二醛水平升高, 超氧化物歧化酶水平降低, 肠黏膜厚度及肠绒毛高度均降低, 说明阻黄时大鼠肠道存在过氧化损伤引起组织结构破坏削弱了屏障功能. 阻黄时肠黏膜屏障产生破坏导致细菌和内毒素进入到门脉系统和肠系膜淋巴结, 肝脏网状内皮系统和免疫系统受损允许细菌和内毒素“漏出”到体循环即产生细菌移位(BT)^[47]. 随着BT而产生的多种细胞因子和炎症介质的释放会导致败血症, 多器官功能衰竭. 阻黄时胆汁酸进入细胞, 抑制线粒体的氧化磷酸化, 细胞内ATP合成下降, 钙泵失活; 同时细胞膜对钙离子的通透性增加^[48], 在钙离子和钙调蛋白存在下, 肌球蛋白轻链激酶对肌球蛋白轻链进行磷酸化作用, 诱导连接周围的肌动蛋白和肌球蛋白丝收缩, 对紧密连接和细胞表面产生张力, 开放紧密连接. 同时紧密连接蛋白ZO-1和Occludin表达下降, 且分布紊乱破坏了紧密连接的屏障功能.

5 保护屏障功能对策

对肝屏障造成损害的因素很多, 目前对其治疗和保护的措施也有很大的进展, 现简要论述一下.

鉴于外科感染是引起MODS的重要原因, 防治感染对预防MODS有非常重要的作用. 在感染控制的情况下在进行不同器官的对症治疗. n-3脂肪酸可以抑制肝脏及肝外组织TNF- α 的释放并可以减轻预防大鼠MODS的发生.

脂肪肝, 生活方式干预是成功治疗的主要方法, 包括减少碳水化合物和饱和脂肪酸的摄入, 有规律进行减轻体质量的物理锻炼. 重度肥胖的脂肪肝患者通过胃成形术后引起适度或过度减重改善了糖尿病、肝功能和肝脏组织学改变(炎症反应和纤维化), 但外科手术应个体化. 降脂药物阿伐他汀等治疗也有显著效果.

■应用要点

本文对肝脏屏障的结构、功能、损伤机制及保护措施进行了全面的论述, 为进一步加强对肝脏保护提供了一个新的研究方向.

■名词解释

肝屏障:是保护肝脏的重要结构包括机械屏障、肝细胞-血液屏障、血液-胆汁屏障几个部分,可阻止内毒素,病毒等进入肝脏损伤肝细胞。

肝纤维化在我国主要是由慢性肝炎造成。干扰素(Interferon, IFN)- α 、拉米夫定、阿德福韦等是目前临床上广泛应用的抗肝炎病毒药物。用拉米夫定治疗3年后,大多数患者肝脏炎症活动度下降,肝纤维化发生逆转^[49]。IFN-B、血管紧张素转换酶抑制剂、18 β -甘草次酸的靶向治疗、转化生长因子- β 1、血小板源生长因子等细胞因子的受体阻断剂等均可显著减轻实验性肝纤维化,但这些治疗策略仍处于实验阶段,距离临床应用还有较长的过程。

阻塞性黄疸对肝细胞造成的损害有多种方法可以治疗,目前最直接也是最主要的是解除胆道梗阻。经皮肝胆管引流术(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)用来减轻恶性阻塞的胆道梗阻已经被证明是安全有效的方法^[50]。Vassilios *et al*给阻塞性黄疸大鼠口服谷氨酰胺作为主要营养剂发现其在全身循环系统中显著的减少了细菌移位和内毒素水平,且降低了肝细胞的凋亡,说明在实验水平谷氨酰胺对肝脏的恢复有很大帮助^[51]。N-乙酰半胱氨酸(NAC)谷胱甘肽的前体,别嘌呤醇,维生素E等都具有一定的保肝抗氧化作用。Kilicoglu *et al*^[52]发现蜂蜜在阻塞性黄疸患者中也具有抗组织氧化的能力还可以通过增强免疫功能来抵抗炎症因子引起的肝组织损伤。

6 结论

本文总结了关于肝屏障的一些结构特点和功能作用,在掌握其结构的基础上分析引起屏障损伤的因素及治疗方法可以更好的保护屏障功能。在以后的工作中还要加深对屏障保护方法的研究,从而为肝脏疾病的治疗提出新的观点和方法。

7 参考文献

- Gao B, Jeong WI, Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology* 2008; 47: 729-736
- Theise ND, Saxena R, Portmann BC, Thung SN, Yee H, Chiriboga L, Kumar A, Crawford JM. The canals of Hering and hepatic stem cells in humans. *Hepatology* 1999; 30: 1425-1433
- Maly IP, Landmann L. Bile duct ligation in the rat causes upregulation of ZO-2 and decreased colocalization of claudins with ZO-1 and occludin. *Histochem Cell Biol* 2008; 129: 289-299
- Mitic LL, Anderson JM. Molecular architecture of tight junctions. *Annu Rev Physiol* 1998; 60: 121-142
- Anderson JM, Van Itallie CM. Tight junctions and the molecular basis for regulation of paracellular permeability. *Am J Physiol* 1995; 269: G467-G475
- Kojima T, Murata M, Go M, Spray DC, Sawada N. Connexins induce and maintain tight junctions in epithelial cells. *J Membr Biol* 2007; 217: 13-19
- Mitic LL, Van Itallie CM, Anderson JM. Molecular

- physiology and pathophysiology of tight junctions I. Tight junction structure and function: lessons from mutant animals and proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279: G250-G254
- Balda MS, Gonzalez-Mariscal L, Matter K, Cereijido M, Anderson JM. Assembly of the tight junction: the role of diacylglycerol. *J Cell Biol* 1993; 123: 293-302
 - Madara JL, Parkos C, Colgan S, Nusrat A, Atisook K, Kaoutzani P. The movement of solutes and cells across tight junctions. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 664: 47-60
 - Furuse M, Fujita K, Hiragi T, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol* 1998; 141: 1539-1550
 - Morita K, Furuse M, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin multigene family encoding four-transmembrane domain protein components of tight junction strands. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 511-516
 - Van Itallie CM, Anderson JM. Claudins and epithelial paracellular transport. *Annu Rev Physiol* 2006; 68: 403-429
 - Higashi Y, Suzuki S, Sakaguchi T, Nakamura T, Baba S, Reinecker HC, Nakamura S, Konno H. Loss of claudin-1 expression correlates with malignancy of hepatocellular carcinoma. *J Surg Res* 2007; 139: 68-76
 - Fanning AS, Mitic LL, Anderson JM. Transmembrane proteins in the tight junction barrier. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1337-1345
 - Umeda K, Ikenouchi J, Katahira-Tayama S, Furuse K, Sasaki H, Nakayama M, Matsui T, Tsukita S, Furuse M, Tsukita S. ZO-1 and ZO-2 independently determine where claudins are polymerized in tight-junction strand formation. *Cell* 2006; 126: 741-754
 - Kojima T, Yamamoto T, Murata M, Chiba H, Kokai Y, Sawada N. Regulation of the blood-biliary barrier: interaction between gap and tight junctions in hepatocytes. *Med Electron Microsc* 2003; 36: 157-164
 - Bevans CG, Kordel M, Rhee SK, Harris AL. Isoform composition of connexin channels determines selectivity among second messengers and uncharged molecules. *J Biol Chem* 1998; 273: 2808-2816
 - Evans WH, Ahmad S, Diez J, George CH, Kendall JM, Martin PE. Trafficking pathways leading to the formation of gap junctions. *Novartis Found Symp* 1999; 219: 44-54; discussion 54-59
 - Lee SW, Tomasetto C, Paul D, Keyomarsi K, Sager R. Transcriptional downregulation of gap-junction proteins blocks junctional communication in human mammary tumor cell lines. *J Cell Biol* 1992; 118: 1213-1221
 - Wisse E, De Zanger RB, Charels K, Van Der Smissen P, McCuskey RS. The liver sieve: considerations concerning the structure and function of endothelial fenestrae, the sinusoidal wall and the space of Disse. *Hepatology* 1985; 5: 683-692
 - Braet F, Spector I, De Zanger R, Wisse E. A novel structure involved in the formation of liver endothelial cell fenestrae revealed by using the actin inhibitor misakinolide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 13635-13640
 - Braet F, Spector I, Shochet N, Crews P, Higa T, Menu E, de Zanger R, Wisse E. The new anti-actin agent dihydrohalichondramide reveals fenestrae-forming centers in hepatic endothelial cells. *BMC*

- Cell Biol* 2002; 3: 7
- 23 Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol* 2002; 1: 1
 - 24 Smedsrød B, De Bleser PJ, Braet F, Lovisetti P, Vanderkerken K, Wisse E, Geerts A. Cell biology of liver endothelial and Kupffer cells. *Gut* 1994; 35: 1509-1516
 - 25 Fraser R, Dobbs BR, Rogers GW. Lipoproteins and the liver sieve: the role of the fenestrated sinusoidal endothelium in lipoprotein metabolism, atherosclerosis, and cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 863-874
 - 26 Smedsrød B, De Bleser PJ, Braet F, Lovisetti P, Vanderkerken K, Wisse E, Geerts A. Cell biology of liver endothelial and Kupffer cells. *Gut* 1994; 35: 1509-1516
 - 27 Smedsrød B, Pertoft H, Gustafson S, Laurent TC. Scavenger functions of the liver endothelial cell. *Biochem J* 1990; 266: 313-327
 - 28 Weigel JA, Weigel PH. Characterization of the recombinant rat 175-kDa hyaluronan receptor for endocytosis (HARE). *J Biol Chem* 2003; 278: 42802-42811
 - 29 Seternes T, Sørensen K, Smedsrød B. Scavenger endothelial cells of vertebrates: a nonperipheral leukocyte system for high-capacity elimination of waste macromolecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 7594-7597
 - 30 Fallon MB, Nathanson MH, Mennone A, Sáez JC, Burgstahler AD, Anderson JM. Altered expression and function of hepatocyte gap junctions after common bile duct ligation in the rat. *Am J Physiol* 1995; 268: C1186-C1194
 - 31 Takakuwa Y, Kokai Y, Sasaki K, Chiba H, Tobioka H, Mori M, Sawada N. Bile canalicular barrier function and expression of tight-junctional molecules in rat hepatocytes during common bile duct ligation. *Cell Tissue Res* 2002; 307: 181-189
 - 32 Song JY, Van Noorden CJ, Frederiks WM. Rearrangement of hepatocellular F-actin precedes the formation of rosette-like structures in parenchyma of cholestatic rat liver. *Hepatology* 1998; 27: 765-771
 - 33 Graf J, Gautam A, Boyer JL. Isolated rat hepatocyte couplets: a primary secretory unit for electrophysiologic studies of bile secretory function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81: 6516-6520
 - 34 Nathanson MH, Rios-Velez L, Burgstahler AD, Mennone A. Communication via gap junctions modulates bile secretion in the isolated perfused rat liver. *Gastroenterology* 1999; 116: 1176-1183
 - 35 Kojima T, Spray DC, Kokai Y, Chiba H, Mochizuki Y, Sawada N. Cx32 formation and/or Cx32-mediated intercellular communication induces expression and function of tight junctions in hepatocytic cell line. *Exp Cell Res* 2002; 276: 40-51
 - 36 Giepmans BN, Moolenaar WH. The gap junction protein connexin43 interacts with the second PDZ domain of the zona occludens-1 protein. *Curr Biol* 1998; 8: 931-934
 - 37 Spray DC, Duffy HS, Scemes E. Gap junctions in glia. Types, roles, and plasticity. *Adv Exp Med Biol* 1999; 468: 339-359
 - 38 Tsukita S, Furuse M, Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 285-293
 - 39 Cobb MH, Hepler JE, Cheng M, Robbins D. The mitogen-activated protein kinases, ERK1 and ERK2. *Semin Cancer Biol* 1994; 5: 261-268
 - 40 Fink MP, Delude RL. Epithelial barrier dysfunction: a unifying theme to explain the pathogenesis of multiple organ dysfunction at the cellular level. *Crit Care Clin* 2005; 21: 177-196
 - 41 Serafín A, Fernández-Zabalegui L, Prats N, Wu ZY, Roselló-Catafau J, Peralta C. Ischemic preconditioning: tolerance to hepatic ischemia-reperfusion injury. *Histol Histopathol* 2004; 19: 281-289
 - 42 Jiang Y, Gram H, Zhao M, New L, Gu J, Feng L, Di Padova F, Ulevitch RJ, Han J. Characterization of the structure and function of the fourth member of p38 group mitogen-activated protein kinases, p38delta. *J Biol Chem* 1997; 272: 30122-30128
 - 43 Kingsnorth A. Role of cytokines and their inhibitors in acute pancreatitis. *Gut* 1997; 40: 1-4
 - 44 Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: S186-S190
 - 45 Cogger VC, Warren A, Fraser R, Ngu M, McLean AJ, Le Couteur DG. Hepatic sinusoidal pseudocapillarization with aging in the non-human primate. *Exp Gerontol* 2003; 38: 1101-1107
 - 46 Lu X, Liu P, Liu C, Xu G, Wang X, Chen W, Li F. [Role of hepatic sinusoidal endothelium injury in hepatic fibrogenesis induced by dimethylnitrosamine in rats] *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2002; 10: 441-444
 - 47 Deitch EA, Sittig K, Li M, Berg R, Specian RD. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am J Surg* 1990; 159: 79-84
 - 48 Rolo AP, Palmeira CM, Wallace KB. Mitochondrially mediated synergistic cell killing by bile acids. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1637: 127-132
 - 49 van Zonneveld M, Zondervan PE, Cakaloglu Y, Simon C, Akarca US, So TM, Flink HJ, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Peg-interferon improves liver histology in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: no additional benefit of combination with lamivudine. *Liver Int* 2006; 26: 399-405
 - 50 van Delden OM, Laméris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol* 2008; 18: 448-456
 - 51 Margaritis VG, Filos KS, Michalaki MA, Scopa CD, Spiliopoulou I, Nikolopoulou VN, Vagianos CE. Effect of oral glutamine administration on bacterial translocation, endotoxemia, liver and ileal morphology, and apoptosis in rats with obstructive jaundice. *World J Surg* 2005; 29: 1329-1334
 - 52 Kilicoglu B, Gencay C, Kismet K, Serin Kilicoglu S, Erguder I, Erel S, Sunay AE, Erdemli E, Durak I, Akkus MA. The ultrastructural research of liver in experimental obstructive jaundice and effect of honey. *Am J Surg* 2008; 195: 249-256

■同行评价

本文选题尚可, 内容丰富, 参考文献引用合理, 具有一定的可读性。

编辑 李军亮 电编 何基才