预处理后,机体或培养的单核巨噬细胞在再次 LPS 刺激时,炎症应答反应明显减弱,这一现象被称为ET。ET 是机体对损伤刺激产生的一系列复杂的反向调节性适应反应,就本质而言,ET 并非机体的应答耗竭,而是通过下调 NF-κB、TNF-α,IL-6 和 NO 的表达等,体现了一种重要的调节机制[4]。Lush 等[11]的研究表明,内毒素耐受的单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞的 NF-κB 不能转位入核;体外的实验也表明,LPS 预处理可抑制小鼠巨噬细胞 I-κB(NF-κB 的抑制蛋白)的降解及 LPS 再次刺激时 NF-κB 的激活[12]。刘贵明等[13]研究大鼠内毒素血症肺损伤时,发现 LPS 预处理可显著抑制 ICAM-1 的产生,从而减少中性粒细胞的浸润,且这种抑制作用是发生在转录前水平。

本实验结果表明,在缺血期(再灌注 0 min),LPS 组和 OLT 组的 NF-κB 活性、ICAM-1/ LFA-1 分子表达、ALT 和 AST 水平均明显高于 Sham 组,显然门静脉血流阻断还诱导 KCs 的 LPS 胞内信号转导通路的 NF-κB 活性增强、产生炎性介质和粘附分子以及缺血氧化应急反应等机制造成肝脏损害;再灌注 60、180 min,OLT 组的 NF-κB 活性、ICAM-1/ LFA-1 分子表达、ALT 和 AST 水平迅速升高,说明供肝组织中的 NF-κB 在移植后再灌注早期迅速被诱导激活,上调 ICAM-1/ LFA-1 分子表达,介导中性粒细胞粘附和活化对肝脏造成损害;而再灌注 60、180 min LPS 组的上述指标虽然也有所升高,但较 OLT 组有明显下降,说明 LPS 预处理可通过抑制 NF-κB 活性,下调 ICAM-1/ LFA-1 分子表达途径来减轻大鼠肝移植再灌注早期肝损伤,对临床肝移植保护肝 I/RT 具有重要意义。

参 考 文 献

[1] Schmidt K N,Traenckner E B,Meier B,et al. Induction of oxidative stress by okadaic acid is required for activation of transcription factor NF-kappa [J]. J Biol Chem,1995,270(45): 27136-27142.

[2] El-Wahsh M,Seifaliam A M,Fuller B J,et al. Induction of adhesion molecule expression in liver ischemia-reperfusion injury is associated with impaired hepatic parenchymal microcirculation[J]. Br J Surg,2004,91(8): 1034-1039.

[3] 张宝良,刘 彤,朱理玮,等.实验性大鼠原位肝移植供肝热缺血损伤研究[J].天津医科大学学报,2006,12(1): 8-10.

[4] Fan H,Cook J A. Molecular mechanisms of endotoxin tolerance [J]. J Endotoxin Res,2004,10(2): 71-84.

[5] 彭 勇,龚建平,涂 兵,等. 改良"二袖套法"制备大鼠原位肝移植动物模型[J].中国现代普通外科进展,2003,6(2):87-89.

[6] Karik ó K,Weissman D,Welsh F A. Inhibition of toll-like receptor and cytokine signaling-a unifying theme in ischemic tolerance [J]. J Cereb Blood Flow Metab,2004,24(11): 1288-1304.

[7] Zwacka R M,Zhou W,Zhang Y,et al. Redox gene therapy for ischemia/reperfusion injury of the liver reduces AP1 and NF-kappaB activation [J]. Nat Med,1998,4(6): 698-704.

[8] Lee J I,Burckart G J. Nuclear factor kappa B: important transcription factor and therapeutic target [J]. J Clin Pharmacol,1998,38(11): 981-993.

[9] Serracino-Inglott F,Habib N A,Mathie R T. Hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. Am J Surg,2001,181(2): 160-166.

[10] 俞卫锋,曹云飞,朱海英,等. 核因子 κB 活性抑制对再灌注早期供肝损伤的保护作用[J]. 第二军医大学学报,2002,23(7):741-744.

[11] Lush C W,Cepinskas G,Kvietys P R. LPS tolerance in human endothelial cells: reduced PMN adhension,E-selection expression,and NF-kappa B mobilization [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2000,278(3): H853-861.

[12] Medvedev A E,Kopydlowski K M,Vogel S N. Inhibition of lipopolysaccaride-induced signal transduction in endotoxin-tolerized mouse macrophages: dysregulation of cytokine,chemokine,and toll-like receptor 2 and 4 gene expression[J]. J Immunol,2000,164(11): 5564-5574.

[13] 刘贵明,丁学琴,许国忠,等. 内毒素预处理对内毒素血症大鼠肺的作用及机制探讨[J]. 中华外科杂志,2003,41(11): 856-860.

(责任编辑:冉明会)

本刊作者署名须知

医学论文作者署名的条件是:①必须参与本研究课题的实验设计和开创工作,若在后期参加工作,则必须赞同该研究的设计。②必须参加论文中某项观察和获取数据的工作。③必须参与过观察所见和取得数据的解释,并从中导出论文的结论。④必须参加过论文的撰写。⑤必须阅读论文的全文,并同意其发表。本刊要求作者署名应按其贡献的大小、工作的多少依次排列,最多不得多于 6 名,作者单位用角码注于作者姓名下另起一行。作者单位要求写全称,第一作者要求注明其所在的市名及邮政编码。第一作者须提供出生年份、性别、学位(硕士及以上)、职称以及通讯作者等信息。请作者来稿时遵照执行。