

细胞间粘附分子-1与慢性肝病

杨兰兰, 张永合

(河北大学医学部, 河北 保定 071000)

中图分类号: R575.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-6692(2008)-03-0063-04

病毒感染、有毒物质及自身免疫等多种因素均可引起肝脏的慢性炎症损伤, 进而发展为肝纤维化甚至肝硬化。但是, 对于慢性肝病的病程检测和疗效评价, 人们一直缺乏特异性的指标。近年来多项研究证实细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 与肝脏的炎症、免疫损伤存在着密切的关系, 这对慢性肝病的发病机理及临床辅助诊断和疗效的考核有着重要的参考价值。

1 ICAM-1 概述

ICAM-1 属免疫球蛋白超家族成员, 由含五个功能区的胞外片段, 穿膜片段和胞浆片段组成。ICAM-1 是一种单链细胞膜糖蛋白, 能促使靶细胞和白细胞之间的粘附, 表达于人体内皮细胞和快速分裂期及静止期细胞表面。在炎症时, 可大量表达于多种细胞表面。其配体是细胞功能相关抗原-1 (lymphocyte function-associated antigen-1, LFA-1) 和巨噬细胞抗原复合体-1 (macrophage differentiation antigen associated with complement receptor function-1, Mac-1), 二者均属于整合素家族成员。LFA-1 表达于淋巴细胞表面, 包括细胞毒淋巴细胞 (CTL), Mac-1 表达于中性粒细胞表面。在炎症反应和免疫反应的发生过程中, ICAM-1 的表达增强, 并且有利于机体免疫系统清除外来抗原及肿瘤细胞, 但其持久增强表达又是慢性炎症持久存在的原因^[1]。

ICAM-1 分布广泛, 各种上皮细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞、网状细胞、单核巨噬细胞和淋巴细胞中均有表达。

正常情况下, ICAM-1 具有细胞性和可溶性 (sICAM-1) 两种存在形式。Rothlein 等^[2]在培养淋巴瘤细胞系的上清液中检测出 sICAM-1, 证明 sICAM-1 可能来自炎症细胞如单核细胞。sICAM 具有与 LFA-1、Mac-1 结合的能力。游离的 sICAM-1 与膜上

的 ICAM-1 竞争地与活化白细胞上的 LFA-1 结合, 从而对免疫应答反应起到一定的抑制作用^[3]。研究表明^[4], 肝病时, 肝细胞是 sICAM-1 的主要来源, sICAM-1 与 ICAM-1 的细胞外部分结构相似, 具有与 ICAM-1 相似的生物学活性。

2 ICAM-1 在慢性肝病中的作用

肝脏是 T 细胞分化的重要场所, 肝脏内的 T 细胞比外周的 T 细胞表达更多的 LFA-1 抗原, 并且 LFA-1/ICAM-1 相互作用有利于 T 细胞在肝脏的分化。T 淋巴细胞在识别靶细胞、杀伤靶细胞过程中除受主要组织相容性复合物 (MHC) 限制外, 必须有粘附分子参与, 而 ICAM-1 是细胞与细胞接触过程中起中心作用的一种粘附分子, 介导抗原提呈细胞与 T 细胞, T 细胞与靶细胞粘附及细胞间的信息传递。肝脏疾病时, 除致病因子所致的肝细胞变性外, 淋巴细胞与靶细胞之间的相互作用尤为重要, 其中包括 CTL 与被感染的肝细胞之间的相互作用, CTL 在发挥其细胞毒作用时, 细胞膜上的 LFA-1 必须与靶细胞膜所表达的 ICAM-1 结合才能发挥作用。ICAM-1 和 LFA-1 之间的相互作用能促进炎细胞向肝组织中浸润、加强细胞毒性 T 细胞与靶细胞的粘附, 参与介导免疫性肝损伤。

核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是一种多效性的转录因子, 能调节促炎细胞分泌和肝细胞再生, 诱导 ICAM-1 的产生。实验证明^[5], NF- κ B 激活后可进一步调控前炎症介质或炎症介质、粘附分子等的过度或持续表达, 使大量的炎性细胞积聚于炎症部位, 导致持续或放大的炎症反应。在各种肝病, NF- κ B 激活后可诱导 ICAM-1、TNF- α 等炎症介质产生, ICAM-1 通过与 LFA-1 或 Mac-1 结合, 介导白细胞迁移和粘附。大量白细胞聚集造成微循环障碍, 通过呼吸爆发产生大量氧自由基, 破坏生物膜, 并通过释放溶酶体酶、前列腺酶及白三烯等多种炎症介质, 引起毛细血管内皮细胞进一步损伤和通

收稿日期: 2008-01-14

作者简介: 杨兰兰 (1981-), 女, 河北保定人, 助教, 硕士。

透性持续增高,并引起或加重实质细胞损伤^[6]。研究表明,在各种肝炎、肝硬化组织不管病因如何,ICAM-1表达增强,且肝细胞、胆管上皮细胞、淋巴细胞、成纤维细胞均表达阳性^[7-9]。慢性肝病患者血清ICAM-1水平较正常明显升高,且其升高程度与慢性肝病严重程度及肝炎的活动性有密切关系,肝损伤越重,血清ICAM-1水平越高^[10]。

2.1 ICAM-1与慢性病毒性肝炎 研究发现CTL介导的细胞毒作用是乙型肝炎肝细胞发生坏死的重要机制。在乙型肝炎的发病机理中,CTL对肝细胞损伤起重要作用。在正常人和无炎症肝病的HbsAg健康携带者,其肝细胞无ICAM-1表达,在慢性乙型肝炎,肝细胞膜ICAM-1表达水平与其HLA I类抗原表达相关联^[8]。肝组织内浸润炎细胞释放的TNF- α 、IL-1能增强肝细胞HLA I类抗原和ICAM-1的表达。在轻微炎细胞浸润部位,ICAM-1局限在胆小管表面;但在有严重炎细胞浸润的碎屑状坏死和灶性坏死区域,ICAM-1表达分布在整个肝细胞表面。细胞膜上ICAM-1的位置改变可以调节后来的炎症过程,而且肝窦内外侧膜上ICAM-1的持久表达可以导致这些细胞对CTL的敏感性增加。

HBV感染后,肝窦内皮细胞增强表达ICAM-1,有助于淋巴细胞经肝窦内皮细胞从血流向肝组织浸润;肝细胞表达ICAM-1和MHC-1则有利于T细胞与肝细胞的粘附及对病毒抗原的识别,并通过细胞毒作用达到清除病毒的目的,相反则利于病毒的存在。

Horiike等^[11]发现,慢性乙型肝炎患者的肝细胞表达ICAM-1明显升高,并且与谷丙转氨酶(ALT)及肝脏组织学分级密切相关,肝窦内皮细胞ICAM-1的增强表达与肝组织炎症严重程度有关;在肝脏ICAM-1阳性区域发现丰富的CTL,提示ICAM-1在CTL介导的肝细胞损害中起着重要的作用。该作者同时研究发现丙型肝炎肝组织ICAM-1表达也明显增强,ICAM-1阳性肝细胞周围浸润的炎细胞大多是LFA-1阳性的CD8⁺细胞,因此认为ICAM-1/LFA-1在丙型肝炎免疫发病机理中起着重要作用。Capra等^[12]研究发现慢性丙型肝炎患者sICAM-1水平显著高于正常,且与谷草转氨酶(AST)、ALT、球蛋白水平等呈正相关,也与抗病毒药物的疗效及组织学分级有关。Warakomska等^[13]通过对19名丙型肝炎患者的研究发现,其肝细胞组织和血清中ICAM-1的水平升高,经干扰素治疗后能减弱肝细胞的炎症反应和血清ICAM-1的水平。已有研究认为,

ICAM-1可作为反应肝细胞坏死和慢性肝炎程度的一个重要指标^[14,15]。

正常人血清中sICAM-1主要来自肝窦内皮和血管内皮细胞,肝细胞由于缺乏sICAM-1表达,所以血清中sICAM-1水平较低。在患有肝炎时,某些因素可刺激肝细胞、肝胆管和肝血窦内皮细胞、以及肝组织内活化的淋巴细胞等产生sICAM-1。研究发现^[16],慢性肝病病人,血清sICAM-1水平明显增高,并且这一升高与TNF- α 升高呈明确的正相关。罗宏等^[17]研究发现,病毒性肝炎患者血清中sICAM-1水平增加,而且其增加程度随着组织炎症损害的加重而增强,提示肝组织炎症存在和严重程度与血清中sICAM-1水平有关,说明血清中sICAM-1水平能较好反映病毒性肝炎患者肝损害和肝功能状况。慢性乙型肝炎肝血管内皮和肝窦内皮ICAM-1 mRNA和ICAM-1增强表达有利于淋巴细胞通过上述类似机制向肝组织中浸润,为CTL攻击靶细胞创造必要的条件。

2.2 ICAM-1与酒精性肝病 动物实验研究发现,动物饮酒后引起的酒精性肝病,其肝组织内ICAM-1的表达与肝损伤程度相一致。酒精性肝病患者肝组织中ICAM-1的表达明显高于脂肪组织,且其表达与肝细胞损伤程度相关。Bautista等^[18]对离体肝脏组织的研究发现酒精可致ICAM-1的表达增加43%-50%,并在肝细胞、Kuffer细胞、内皮细胞的表达程度增加3-5倍。

在慢性酒精中毒患者中sICAM-1浓度与肝病状态和饮酒史有重大关系^[19,20],与血清AST、胆红素、白蛋白、外周血白细胞计数及Child分级有显著相关性,酒精性肝炎患者水平最高,而无严重酒精性肝炎但仍持续饮酒者,其ICAM-1水平也明显高于戒酒者。研究发现,酒精肝的损害越重,血清sICAM-1的水平越高,其原因除肝内多种细胞大量产生sICAM-1外,还与肝脏对其清除功能受损有关。Mandi等^[20]研究发现25名酒精性肝病患者中,以急性酒精性肝炎患者血清sICAM-1水平最高,认为sICAM-1水平可能是酒精性肝硬化活动度的一个监测指标。Spahr等^[21]报道,26例重症酒精性肝炎患者经短期糖皮质激素治疗后,肝细胞ICAM-1及血清sICAM-1水平明显下降。

2.3 ICAM-1与自身免疫性肝病 ICAM-1很少表达在胆管上皮细胞及肝细胞上,但在自身免疫性肝炎(AIH)的肝细胞上则可出现ICAM-1的表达。AIH、原发性胆汁性肝硬化(PBC)和原发性硬化性

胆管炎 (PSC) 患者与正常个体比较具有较高水平的 sICAM-1, 并累及肝细胞。

Thomson 等^[22] 研究发现 AIH 患者的 sICAM-1 水平明显高于正常人群。原发性胆汁性肝硬化患者的平均 sICAM-1 水平明显高于正常人, 并随病情进展而升高, 且与 Child-Pugh 分级相关, 与 AST、ALT、碱性磷酸酶、血清胆红素等肝功能生化指标存在显著相关性。Adams^[23] 检测血清中 ICAM-1 浓度时发现原发性胆汁性肝硬化患者其水平增高, 它的出现被认为是肝细胞损伤和肝纤维化加重的一个重要因素。

2.4 ICAM-1 与肝细胞癌 大多数肝细胞癌 (HCC) 患者肝癌细胞表面有 ICAM-1 表达, 而非癌区域的肝细胞无 ICAM-1 表达, ICAM-1 在介导 CTL 杀伤肿瘤细胞中起着重要作用^[24]。 癌组织中浸润的淋巴细胞能释放 TNF- α 和 IL-1, 这些细胞因子能诱导部分肝癌细胞增强表达 ICAM-1, 同时诱导癌细胞分泌大量的 sICAM-1。原发性肝癌患者 sICAM-1 水平明显高于慢性肝炎和肝硬化患者, 其水平与癌肿体积、血清胆红素和 ALT 呈正相关, 并随肝癌病情恶化而升高, 所以血清 sICAM-1 水平能反映肝癌患者的预后, 水平越低其存活时间越长^[25], 并且血清 sICAM-1 < 1000 mg/L 的肝细胞癌患者存活期长于那些具有更高水平者。研究发现^[26], 早期 HCC 患者血清 sICAM-1 水平明显高于晚期患者, 有肝内转移者明显高于无肝内转移者, 说明血清高水平 sICAM-1 是 HCC 病情进展的一个标志, 可用于判断预后。临床上还发现血清 sICAM-1 与疗效有关, 化学栓塞治疗 HCC 瘤变小后, 血清 sICAM-1 水平降低, 且下降的程度与远期生存期成正比。肿瘤切除后血清 sICAM-1 的水平也明显下降, 进一步证明血清 sICAM-1 在 HCC 患者用于判断疗效的价值。而 Parasole 等^[27] 则认为血清 sICAM-1 水平不能作为判断肝癌预后的指标。

3 细胞因子网络及 ICAM-1 的表达调节

近年来的研究表明, 细胞因子在慢性肝病的发生、发展过程中起着重要作用, 因引起慢性肝病的原因不同、肝脏病变程度的不同, 细胞因子网络的构成及其作用所产生的生物学效应也不同。在肝脏功能受到损害后, 免疫细胞和相关细胞分泌某些细胞因子的能力发生改变, 体内细胞因子网络的构成及其作用所产生的生物学效应亦发生了相应的变化。

正常肝脏细胞表面通常无 ICAM-1 表达, 而只

在肝窦内皮细胞、门脉内皮细胞、枯否氏细胞上有较弱的表达^[8]。一些细胞因子可促进 ICAM-1 的表达, 尤其是炎症因子, 如 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 可促进其在上皮细胞的表达。现已知道, IL-1 刺激的单核细胞趋化肽-1 (MCP-1) 对 ICAM-1 的合成有明显的促进作用^[28], 上述炎症细胞因子可能直接或间接诱导 ICAM-1 的表达^[29]。

各种肝病时, 体内持续存在的肝炎病毒、感染免疫复合物或内毒素血症可刺激单核细胞、淋巴细胞、枯否氏细胞、储脂细胞及内皮细胞等产生炎症细胞因子, 这些细胞因子增多又可刺激肝内多种炎症细胞因子表达 ICAM-1。同样 ICAM-1 也能影响细胞因子的合成与分泌。ICAM-1 与炎症细胞因子之间构成复杂的分子网络, 它们在肝脏疾病的发生与发展过程中和肝功能变化方向可能起着重要作用。

总之, 在体内由于多种细胞因子相互作用的细胞因子网络的存在, 一种细胞因子的减少必然会引起某几种细胞因子的增多或减少。因此, 在慢性肝病的治疗中, 单用一种细胞因子、或用一种细胞因子抗体或其受体拮抗剂均不能有效地阻止疾病的发展过程。而对细胞因子网络的整体调整使其构成和所产生的生物学效应趋向正常化, 或同时结合采用消除病因等综合措施, 才有可能取得较好的治疗效果。由于在各种不同的慢性肝病中, 细胞因子网络的构成和作用发生了相应的变化而具有自身的特点, 因此, 对慢性肝病中细胞因子网络特点的深入研究, 可能为慢性肝病的防治提供新思路。

参考文献:

- [1] Staunton DE, Marlin SD, Stytowa C, et al. Primary structure of ICAM-1 demonstrates interaction between members of the immunoglobulin and integrin supergens families J. Cell, 1988, 52 (6): 925-933.
- [2] Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, et al. A form of circulating ICAM-1 in human serum J. J Immunol, 1991, 147 (11): 3788-3793.
- [3] Adams DH, Mainolfi E, Burra P, et al. Detection of circulating intercellular adhesion-1 in chronic liver diseases J. Hepatology, 1992, 16 (3): 810-814.
- [4] Hyodo I, Jinno K, Tanimizu M, et al. Detection of circulating intercellular adhesion-1 in hepatocellular carcinoma J. Int J Cancer, 1993, 53 (5): 775-776.
- [5] Chen FE, Huang DB, Chen YQ, et al. Crystal structure of p50/p65 heterodimer NF- κ B bound to DNA J. Nature, 1998, 391 (22): 410-413.

- [6] Vainer B. Role of cell adhesion molecules in inflammatory bowel disease[J]. Scand J Gastroenterol, 1997, 32(5): 401-410.
- [7] Malizia G, Dino O, Pisa R, et al. Expression of leukocyte adhesion molecules in the liver of patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Gastroenterology, 1991, 100(3): 749-755.
- [8] Volpes R, Joost J, Oord VD. Hepatic expression of intercellular adhesion molecule- 1 (ICAM- 1) in viral hepatitis B[J]. Hepatology, 1990, 12(1): 148- 154.
- [9] Doi T, Yamada G, Mizuno M, et al. Immunohistochemical study of the distribution of intercellular adhesion molecule- 1 and lymphocyte function associated chronic type B hepatitis[J]. J Gastroenterol, 1994, 29(2): 164- 171.
- [10] 孙自动, 王要军, 权启镇, 等. 慢性肝病患者血清 ICAM- 1 和炎症细胞因子测定[J]. 免疫学杂志, 1999, 15(3): 197-199.
- [11] Horiike N, Onji M, Kumon I, et al. Intercellular adhesion molecule- 1 expression on the hepatocyte of patients with chronic hepatitis B and C[J]. Liver, 1993, 13(1): 10- 14.
- [12] Capra F, De Maria E, Lunardi C, et al. Serum level of soluble intercellular adhesion molecule- 1 in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus: a prognostic marker for responses to interferon treatment[J]. J Infect Dis, 2000, 181(2): 425- 431.
- [13] Warakomska I, Wiczowski A, Kepa L, et al. Serum intercellular adhesion molecule ICAM- 1 concentration in interferon alpha treated patients with chronic viral C hepatitis[J]. Wiad Lek, 2004, 57(11- 12): 641- 646.
- [14] Cosimo MB, Claudio S, Danila C, et al. Circulation adhesion molecule in patients with virus- related chronic diseases of the liver[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(29): 4566-4569.
- [15] 代小松, 孙琦, 袁红. 慢性乙型肝炎血清可溶性 L- 选择素及细胞间粘附分子- 1 与肝功能损害的相关性研究[J]. 华西医学, 2004, 19(3): 412- 412.
- [16] 刘琳, 严新民, 华映昆, 等. 血清 IL- 6、TNF- α 、sICAM- 1 与肝细胞损伤的相关性观察[J]. 现代检验医学杂志, 2003, 18(4): 54- 55.
- [17] 罗宏, 郑雪莲, 毛咏秋. 病毒性肝炎患者细胞因子和粘附分子的检测及其意义[J]. 泸州医学院学报, 2003, 26(2): 142- 144.
- [18] Bautista AP. Chronic alcohol intoxication induces hepatic injury through enhanced macrophage inflammatory protein- 2 production and intercellular adhesion molecule- 1 expression in the liver[J]. Hepatology, 1997, 25(2): 335- 342.
- [19] Nagy I, Mandi Y. Serum and ascitic level of soluble intercellular adhesion molecule- 1 in patients with alcoholic liver cirrhosis: relation to biochemical markers of disease activity and alcohol intake[J]. Alcohol Clin Exp Res, 1996, 20(5): 929- 933.
- [20] Mandi Y, Nagy I, Krenacs L, et al. Relevance of ICAM- 1 to alcoholic liver cirrhosis[J]. Pathobiology, 1996, 64(1): 46- 52.
- [21] Spar L, Rubbia- Brandt L, Rugin J, et al. Rapid changes in alcoholic hepatitis histology under steroids: correlation with soluble intercellular adhesion molecule- 1 in hepatic venous blood[J]. J Hepatol, 2001, 35(5): 582- 589.
- [22] Thomson AW, Satoh S, Nussler AK, et al. Circulating intercellular adhesion molecule- 1 (ICAM- 1) in autoimmune liver disease and evidence for the production of ICAM- 1 by cytokine- stimulated human hepatocytes[J]. Clin Exp Immunol, 1994, 95(1): 83- 90.
- [23] Adams DH. Lymphocyte- endothelial cell interactions in hepatic inflammation[J]. Hepato- Gastroenterology, 1996, 43(1): 32- 43.
- [24] 曲建慧, 韩絮琳, 万谟彬. 细胞间粘附分子- 1 在刀豆蛋白 A 诱导小鼠急性肝损伤中的表达[J]. 中华急诊医学杂志, 2002, 11(1): 10- 12.
- [25] Shimizu Y, Minecuma M, Tsukishiro T, et al. Serum concentration of intercellular adhesion molecule- 1 in patients with hepatocellular carcinoma is a marker of the disease progression and prognosis[J]. Hepatology, 1995, 22(2): 525- 531.
- [26] 孙婧景, 周信达, 冯久贤, 等. 肝癌组织及血清中细胞间粘附分子- 1 表达的研究[J]. 中华肝脏病杂志, 1998, 6(4): 224- 226.
- [27] Parasole R, Izzo F, Perrone F, et al. Prognostic value of serum biological markers in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(11): 3504- 3509.
- [28] Yamaguchi Y, Mastumura F, Takey M, et al. Monocyte chemoattractant protein- 1 enhances expression of intercellular adhesion molecule- 1 following ischemia- reperfusion of the liver in rat[J]. Hepatology, 1998, 27(3): 727 - 734.
- [29] Marita M, Watanabe Y, Akaide T, et al. Inflammatory cytokines up- regulate intercellular adhesion molecule- 1 expression on primary cultured mouse hepatocytes and T lymphocyte adhesion[J]. Hepatology, 1994, 19(2): 426- 431.