

肝细胞钙离子通道及其在乙醇诱导肝细胞损伤中作用研究进展

崔瑞冰, 阎明 (山东大学, 济南 250012)

肝细胞内钙离子(Ca^{2+})平衡对维持肝细胞正常生理活动具有十分重要的作用。病理情况下, Ca^{2+} 代谢紊乱将导致肝细胞发生可逆或不可逆的损伤,继而引起肝细胞结构功能失调。近年来,随着细胞内 Ca^{2+} 检测技术的改进,对肝细胞钙通道分布及调节的认识不断深入,在 Ca^{2+} 失衡引起肝细胞损伤机制方面也取得了很大进展,本文就肝细胞 Ca^{2+} 通道及其在乙醇诱导肝细胞损伤作用的研究进展作一综述。

1 Ca^{2+} 在肝细胞中的生理作用

细胞内游离钙离子浓度(cytoplasmic free Ca^{2+} concentration, $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$)是细胞增殖、分裂、运动、能量代谢、氧代谢、细胞膜通透性及稳定性、细胞的信息传递等生理功能正常发挥的物质基础。肝细胞内 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ 参与调节葡萄糖、脂肪酸、氨基酸和异生物质的代谢,同时参与胆汁酸分泌、蛋白合成和分泌、溶酶体和其他囊泡的运动、细胞周期和细胞增殖、凋亡和坏死^[1-6]等过程。线粒体基质中的 Ca^{2+} 参与调节三羧酸循环、ATP合成^[1]及细胞凋亡^[7]、内质网(endoplasmic reticulum, ER)中 Ca^{2+} 调节蛋白质合成及无机物代谢^[8]、核 Ca^{2+} 调节细胞增殖^[9]等。

Ca^{2+} 重要的生理功能是作为第二信使、通过钙信使系统(calcium messenger system, CMS)调节肝细胞的生理功能。肝细胞内的 Ca^{2+} 作为第二信使的主要细胞外信号是激素,包括肾上腺素、去

甲肾上腺素、加压素、血管紧张素II、胰高血糖素、胰岛素;局部激素包括ATP、ADP、一氧化氮、前列腺素、血清素、细胞因子和细胞外 Ca^{2+} ^[10-13]。钙信使系统在肝细胞的糖原合成与分解、电解质转运、以致肝细胞的生长过程中都起着核心作用^[14]。

2 肝细胞中的 Ca^{2+} 离子通道

肝细胞内液 Ca^{2+} 浓度约为0.2 $\mu\text{mol/L}$,细胞外液 Ca^{2+} 浓度为1.3 mmol/L左右。胞质中 Ca^{2+} 浓度平衡和稳定是跨细胞膜 Ca^{2+} 转运和细胞内“钙库”摄取和释放 Ca^{2+} 等过程动态平衡的结果^[15]。具体来说,介导肝细胞膜 Ca^{2+} 内流的通道主要有受体激活的 Ca^{2+} 通道、配体门控 Ca^{2+} 通道、牵拉激活 Ca^{2+} 通道及钙池操纵的钙离子通道(store-operated Ca^{2+} channels, SOCs) 4种^[14,16],其中SOCs是非兴奋细胞 Ca^{2+} 内流的主要通道^[17];介导肝细胞膜 Ca^{2+} 流出的通道主要包括(Ca^{2+} - Mg^{2+}) ATP酶、胞膜钙离子ATP酶(plasmamembrane Ca^{2+} ATPases, PMCA) 1、PMCA2w、PMCA4b及 Na^{+} - Ca^{2+} 交换体^[18,19]。肝细胞内有两个被称为“钙库”或“钙池”的 Ca^{2+} 主要储存区域,即ER和线粒体。ER钙摄取通道为ER(Ca^{2+} - Mg^{2+}) ATP酶,钙释放通道为IP3受体^[20]及斯里兰卡肉桂碱受体(ryanodine receptor, RyR)介导的 Ca^{2+} 通道^[18];线粒体钙摄取通道为 Ca^{2+} 单向转运体(unipporter),释放通道则包括 $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{H}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 反向转运体及PTP^[21,22]。

3 钙池操纵的钙离子通道(SOCs)

稳态时,细胞内 Ca^{2+} 浓度不到 10^{-7}mol/L ,大约是细胞外 Ca^{2+} 浓度(10^{-3}mol/L)的 $1/10^4$,当细胞受到刺激时,通过细胞内钙池的释放使细

胞内 Ca^{2+} 浓度迅速增加(约为 10^{-6}mol/L)。细胞外 Ca^{2+} 的进入是由ER中 Ca^{2+} 池耗竭引发的,即钙池操纵的钙通道(SOCs), Ca^{2+} 释放激活的 Ca^{2+} 通道(calcium release-activated calcium channel, CRAC)是SOCE的一种类型。CRAR通道是确保细胞外 Ca^{2+} 持续进入细胞的必要环节^[23,24]。

间接证据显示ER和SOCs之间的关系是通过一系列可扩散的介质联系起来的,研究发现了组成SOCs的关键分子:间质相互作用因子(stromal interaction molecule, STIM)家族蛋白(STIM1、STIM 2),是ER上的 Ca^{2+} 感受器;钙释放激活钙通道蛋白(calcium release-activated calcium channel protein, CRACM/Orai)家族蛋白(Orai1、Orai2、Orai3,即CRACM1、CRACM2、CRACM3)的功能是组成质膜上的SOCs通道^[25-28],其主要组成分子为STIM1和Orai1,见图1^[29]。SOCs的组成说明钙池耗竭和SOCs开放之间存在直接联系。钙池耗竭使得STIM1从ER移动到距离质膜10~25 nm处,与此同时Orai1聚集在质膜的特定区域,与STIM1直接相对,导致SOCs开放^[30],见图2^[31]。

3.1 间质相互作用因子1——内质网 Ca^{2+} 水平的

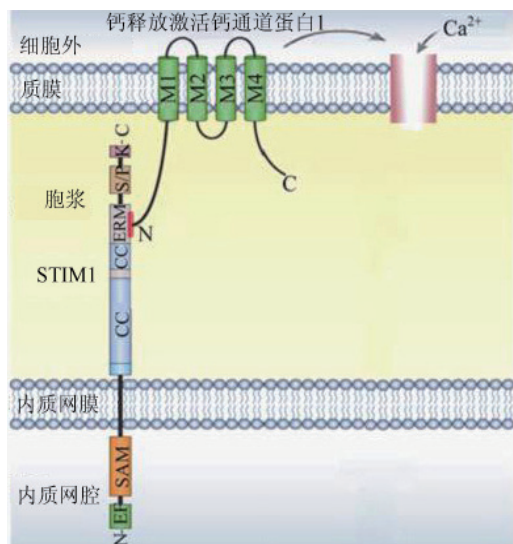


图1 STIM1和Orai1分子结构示意图

注: STIM1蛋白被其单跨膜区分成两段: N-末端包括EF手钙结合结构域和SAM结构域(sterile- α motif, SAM),两者朝向内质网腔; C-末端包括两个重叠卷曲螺旋区、ERM区(ezrin-radixin-moesin)、丝氨酸/脯氨酸富含区、赖氨酸富含区域,均朝向胞浆。Orai1蛋白是33 kDa大小的细胞膜蛋白,其有4个跨膜结构域,其N-和C-末端均位于细胞膜的胞浆侧

感受器 STIM1是一种从果蝇到哺乳动物细胞均广泛存在的表达蛋白,最初被定义为“基质调节分子”^[32]。研究表明, RNAi作用的STIM1敲除明显减少了毒胡萝卜素(TG)诱导的 Ca^{2+} 进入,且几乎完全抑制了 Ca^{2+} 释放激活 Ca^{2+} 通道的电流(Icara),人类同源染色体STIM1敲除明显降低了Jurkat T细胞的CARA通道活性;反之, STIM1的过表达会适当增加TG诱导的 Ca^{2+} 进入。上述发现充分说明STIM1在CARA通道中扮演着重要的角色^[33,34]。Abdullaev等^[35]发现STIM1通过鲁米那-N末端- Ca^{2+} 结合EF手区域来感受ER中 Ca^{2+} 的储存状态,并且在钙池耗竭时,集聚在靠近质膜的ER区域,偶联CARA通道的激活,导致持续性细胞外

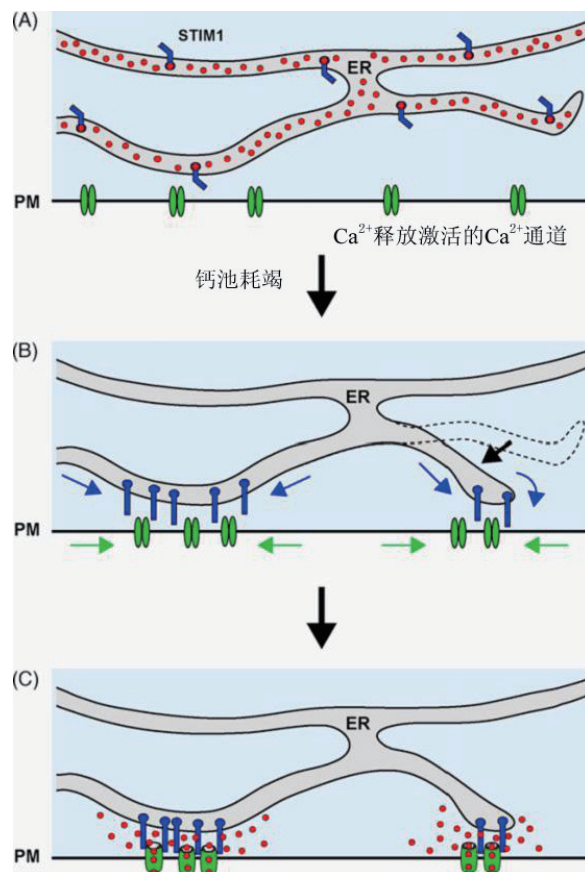


图2 SOCs开放过程示意图

注: SOCs开放过程假说,即当各种刺激引起ER钙库排空时, STIM1蛋白的EF手钙结合结构域与 Ca^{2+} 解离,导致EF手/SAM结构改变,继而迅速引起多个STIM1分子结合形成STIM1寡聚体, STIM1寡聚体在其C-末端富含碱性氨基酸靶向细胞膜序列引导下易位至ER-细胞膜连接处的STIM1斑点, STIM1斑点直接或者通过某种分子激发Orai1集合至STIM1斑点的胞膜对应处并激活Orai1开放,胞外 Ca^{2+} 顺浓度化学梯度迅速内流引起胞浆 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ 持续性增高

Ca^{2+} 内流。因此, STIM1有双重功能, 即ER上 Ca^{2+} 水平的感受器, 质膜上 Ca^{2+} 通道的激活剂。

3.2 钙释放激活钙通道蛋白1——CRAR (SOCs) 通道分子 Feske等^[36]识别了一种新的蛋白——Orai1, 其是4次跨膜、N-端和C-端均定位在细胞胞质中且在跨膜处拥有高度保守羧酸盐残基helix1和helix3的蛋白。果蝇RNAi作用的Orai1敲除可显著减少CRAC电流, 证明了 Ca^{2+} 内流是通过Orai1实现的。因此, Orai1对于CRAC通道的功能具有决定性作用, 至少是CRAC通道复合体的亚基或者关键调节器。

3.3 STIM1、Orai1偶联与SOCs产生 细胞外刺激与肝细胞上的相关受体结合后, 最初激活了络氨酸激酶, 结合体分子的氧化磷酸化, 导致磷脂酶C (PLC) 的活化^[37]。之后, PLC水解磷脂酰肌醇-4, 5-磷酸双脂变成肌醇-1, 4, 5-三磷酸胞苷 (IP3) 和甘油二酯 (DAG), IP3与IP3受体结合, 激活了ER膜上IP3门控的细胞内 Ca^{2+} 通道, 因此导致内质网腔储存的 Ca^{2+} 释放^[38]。因为ER中的 Ca^{2+} 容量有限, 故从ER中释放的 Ca^{2+} 数量小且短暂, 此时细胞外 Ca^{2+} 的进入对于维持增加的 Ca^{2+} 水平和持续的 Ca^{2+} 信号是必不可少的^[39]。而SOCs是非兴奋细胞 Ca^{2+} 内流的主要通道并具有被内质网腔 Ca^{2+} 浓度下降所激活的生物学特性^[40], 故ER钙池耗竭使得STIM1从ER移动到距离质膜10~25 nm处, 与此同时Orai1聚集在质膜的特定区域, 与STIM1直接相对, 激活了质膜上的SOCs, 导致SOCs的开放, 通过细胞外的 Ca^{2+} 内流以补充钙池。SOCs不仅能够使ER释放 Ca^{2+} 超过正常范围, 导致持续的 Ca^{2+} 震荡^[40], 而且能够直接导致胞浆内 Ca^{2+} 水平升高^[41]。

3.4 SOC的其他分子 STIM2是包含833个氨基酸残基的I型跨膜蛋白, 但仅存在于ER中。STIM2的死亡结构域, N-端的EF手和SAM区域均在内质网腔内, C-端在胞浆中^[42,43]。Liou等报道称STIM2敲除后SOCs内流会有轻微的减少^[34]。Soboloff等通过使用免疫沉淀法研究STIM1和STIM2相互作用, 发现在不同细胞表达时, STIM2有抑制STIM1激活SOCs的作用^[44,45]。

Feske等^[36]描述了Orai1的两个同源基因——Orai2/3。Mercer等^[46]发现当与STIM1共同表达时, 所有Orai蛋白均增加SOCs内流, 效应顺序是Orai1 > Orai2 > Orai3。Lis等描述了Orai1、Orai2、Orai3的离子选择性、药理学性质, 被细胞内 Ca^{2+} 调节的不同模式^[47]。De Haven等^[48]证实Orai1、Orai2、Orai3均可被细胞外 Ca^{2+} 抑制, 但是Orai3不同于Orai1、Orai2, 可在某些程度上抵抗 Ca^{2+} 的去长时程增强过程, 而且可以在Orai1敲除细胞中起补救作用。

4 Ca^{2+} 代谢异常导致肝细胞损伤

在病理情况下, Ca^{2+} 也参与了细胞的损伤过程, 在心血管疾病、肝细胞损伤等方面也起着重要作用^[49]。肝细胞的 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ 过高即钙超载是引起肝细胞损伤的重要原因^[50]。钙超载可干扰线粒体ATP合成、促进线粒体渗透性转换孔 (mitochondria permeability transition pore, MPTP) 持续开放^[51]、协同启动凋亡信号、加重氧化应激、激活胞内磷脂酶、蛋白水解酶与核酸酶, 最终导致细胞坏死与凋亡。

钙超载导致肝细胞损伤的具体机制如下: ①激活 Ca^{2+} 依赖性磷脂酶, 水解膜磷脂生成溶血磷脂和花生四烯酸, 导致肝细胞胞膜及细胞器膜通透性增加, 溶酶体胞吐, 胞膜泡形成^[52]; ②激活蛋白水解酶, 干扰肝细胞有丝分裂, 使细胞骨架成分分解^[53]; ③线粒体 Ca^{2+} 摄取代偿性增多, 导致线粒体损伤, 线粒体膜电位丧失, 氧化磷酸化及呼吸链过程障碍, 氧自由基生成增多, ATP合成障碍^[54,55]; ④调节凋亡的蛋白 (Bcl-2、Bcl-X、Mcl-L、Bad、Bid、Bim、Bax), 协同作用引起线粒体基质内细胞色素c释放, 继而与凋亡蛋白激活因子结合, 引起胱冬肽酶水解级联激活反应, 细胞核DNA断裂^[56,57]。

5 钙超载与酒精性肝病

酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 是由于长期过量饮酒所致的慢性疾病, 随饮酒量的增加及饮酒史的延长而逐渐表现为脂肪肝→酒精性肝炎→酒精性肝纤维化→酒精性肝硬化等^[58]。随

着全球酒精消费量的猛增,酒精性肝病的发病率不断攀升,在我国已成为继病毒性肝炎后的第二大肝病^[59]。ALD的发病机制较为复杂,可能与酒精及其代谢产物对肝脏的毒性作用、氧化应激、免疫介导和细胞因子、细胞凋亡、内毒素、遗传多态性以及病毒的叠加作用等多种因素有关^[60]。近些年研究发现,乙醇快速诱导原代培养大鼠肝细胞,可导致肝细胞极性紊乱、细胞损伤,肝细胞 $[Ca^{2+}]_{cyt}$ 呈乙醛浓度依赖性升高^[61]。体外乙醇刺激Wistar大鼠原代肝细胞,维拉帕米、地尔硫草、硝苯地平钙通道阻断剂预处理可降低乙醇所致的肝细胞丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)释放增多,并改善脂质过氧化损伤^[62],说明肝细胞钙超载是乙醇诱导肝脏损伤的重要途径^[63]。

Ca^{2+} 稳态的改变在各种因素导致的肝细胞损伤中是常见并且是关键性的。酒精影响了细胞内的 Ca^{2+} 稳态,通常表现为细胞内 Ca^{2+} 浓度持续上升,而细胞内增高的 Ca^{2+} 含量与肝细胞凋亡与坏死有关^[64-66]。病理性 $[Ca^{2+}]_{cyt}$ 升高通常源于增加的质膜 Ca^{2+} 内流,细胞内储存 Ca^{2+} 的重新分配,或者上述的联合。而酒精诱导的 $[Ca^{2+}]_{cyt}$ 增加被认为是 Ca^{2+} 通过质膜上的钙离子通道内流^[67,68],细胞内钙池的释放,例如ER和线粒体^[69,70],或者两者并存^[71]。但从细胞内钙池释放的 Ca^{2+} 是短暂的,一些 Ca^{2+} 内流的机制推测与之有关。研究表明,酒精能够上调STIM1, Orai1的蛋白水平,酒精诱导的 $[Ca^{2+}]_{cyt}$ 升高可能更多的依赖于通过STIM1调节增加SOCs开放的频率,而不是Orai1调节增加SOCs开放的数量。尽管酒精直接增加了STIM1、Orai1的mRNA和蛋白表达,但不能排除因为酒精严重抑制蛋白酶体的活性而干扰蛋白降解的可能。因此细胞外 Ca^{2+} 内流可能是通过SOCs进入的^[72],即SOCs可能涉及酒精诱导的细胞内 Ca^{2+} 增加的发病机制并导致肝细胞损伤^[73]。

6 结论

综上所述, Ca^{2+} 是维持肝细胞生理功能稳定的重要第二信使,肝细胞 Ca^{2+} 选择性SOCs在胞外

Ca^{2+} 内流中发挥着至关重要的作用。外界损伤因素引起肝细胞内 Ca^{2+} 超载是肝细胞损伤的关键原因,而且肝细胞钙超载是乙醇诱导肝脏损伤的重要途径。通过SOCs的 Ca^{2+} 内流不仅参与了乙醇诱导的肝细胞钙超载,且与乙醇诱导的相关肝细胞损伤密切相关。进一步探讨肝细胞内钙超载的变化机制将是未来肝病临床与基础研究的重要方向,这有赖于对肝细胞所有钙离子通道分子构成、活化机制及精确生理功能的不断研究。

参考文献

- [1] Nieuwenhuijs VB, De Bruijn MT, Padbury RT, et al. Hepatic ischemia-reperfusion injury: roles of Ca^{2+} and other intracellular mediators of impaired bile flow and hepatocyte damage[J]. Dig Dis Sci, 2006, 51: 1087-1102.
- [2] Eugene RS, Michael FS, Willis CM. Schiff's diseases of the liver[M]. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006. 135-165.
- [3] Leite MF, Nathanson MH. The Liver Biology and Pathobiology[M]. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006. 135-165.
- [4] Dixon CJ, White PJ, Hall JF, et al. Regulation of human hepatocytes by P2Y receptors: control of glycogen phosphorylase, Ca^{2+} , and mitogen-activated protein kinases[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 313: 1305-1313.
- [5] O'Brien EM, Gomes DA, Sehgal S, et al. Hormonal regulation of nuclear permeability[J]. J Biol Chem, 2007, 282: 4210-4217.
- [6] Enfissi A, Prigent S, Colosetti P, et al. The blocking of capacitative calcium entry by 2-aminoethyl diphenylborate (2-APB) and carboxyamidotriazole (CAI) inhibits proliferation in HepG2 and Huh-7 human hepatoma cells[J]. Cell Calcium, 2004, 36: 459-467.
- [7] Robb-Gaspers LD, Burnett P, Rutter GA, et al. Integrating cytosolic calcium signals into mitochondrial metabolic responses[J]. EMBO J, 1998, 17: 4987-5000.
- [8] Berridge MJ. The endoplasmic reticulum: a multifunctional signaling organelle[J]. Cell Calcium, 2002, 32: 235-249.
- [9] Rodrigues MA, Gomes DA, Leite MF, et al. Nucleoplasmic calcium is required for cell proliferation[J]. J Biol Chem, 2007, 282: 17061-17068.
- [10] Canaff L, Petit JL, Kisiel M, et al. Extracellular calcium-sensing receptor is expressed in rat hepatocytes. coupling to intracellular calcium mobilization and stimulation of bile flow[J]. J Biol Chem, 2001, 276: 4070-4079.
- [11] Lesurtel M, Graf R, Aleil B, et al. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration[J]. Science, 2006, 312: 104-107.
- [12] Patel S, Robb-Gaspers LD, Stellato KA, et al. Coordination of calcium signaling by endothelial-derived nitric oxide in the intact liver[J]. Nat Cell Biol, 1999, 1: 467-471.
- [13] Schofl C, Ponczek M, Mader T, et al. Regulation of cytosolic free calcium concentration by extracellular nucleotides in

- human hepatocytes[J]. *Am J Physiol*,1999,276:G164-G172.
- [14] Barritt GJ, Chen J, Rychkov GY. Ca^{2+} -permeable channels in the hepatocyte plasma membrane and their roles in hepatocyte physiology[J]. *Biochim Biophys Acta*,2008,1783:651-672.
- [15] 岳媛媛, 冯志杰. 肝脏缺血再灌注损伤与钙超载[J]. *世界华人消化杂志*,2008,16:3654-3658.
- [16] Graf J, Haussinger D. Ion transport in hepatocytes: mechanisms and correlations to cell volume, hormone actions and metabolism[J]. *J Hepatol*,1996,24 Suppl 1:53-77.
- [17] Cahalan MD. Stimulating store-operated Ca^{2+} entry[J]. *Nature cell biology*,2009,11:669-677.
- [18] Howard A, Barley NF, Legon S, et al. Plasma-membrane calcium-pump p150 forms in human and rat liver[J]. *Biochem J*,1994,303:275-279.
- [19] Delgado-Coello B, Trejo R, Mas-Oliva J. Is there a specific role for the plasma membrane Ca^{2+} -ATPase in the hepatocyte?[J]. *Mol Cell Biochem*,2006,285:1-15.
- [20] Barritt GJ, Litjens TL, Castro J, et al. Store-operated Ca^{2+} channels and microdomains of Ca^{2+} in liver cells[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*,2009,36:77-83.
- [21] Pierobon N, Renard-Rooney DC, Gaspers LD, et al. Ryanodine receptors in liver[J]. *J Biol Chem*,2006,281:34086-34095.
- [22] Gaspers LD, Thomas AP. Calcium signaling in liver[J]. *Cell Calcium*,2005,38:329-342.
- [23] Lewis R. The molecular choreography of a store-operated calcium channel[J]. *Nature*,2007,446:284-287.
- [24] Putney JW Jr. Recent breakthroughs in the molecular mechanism of capacitative calcium entry (with thought on how we got here)[J]. *Cell Calcium*,2007,42:103-110.
- [25] Cahalan MD, Zhang SL, Yeromin AV, et al. Molecular basis of the CRAC channel[J]. *Cell Calcium*,2007,42:133-144.
- [26] Vig M, Kinet JP. The long and arduous road to CRAC[J]. *Cell Calcium*,2007,42:157-162.
- [27] Gwack Y, Feske S, Srikanth S, et al. Signaling to transcription: Store-operated Ca^{2+} entry and NFAT activation in lymphocytes[J]. *Cell Calcium*,2007,42:145-156.
- [28] Lewis RS. The molecular choreography of a store-operated calcium channel[J]. *Nature*,2007,446:284-287.
- [29] Rui-wei G, Lan H. New insights into the activation mechanism of store-operated calcium channels: roles of STIM and Orai[J]. *Univ Sci B*,2008,9:591-601.
- [30] Wu MM, Luik RM, Lewis RS. Some assembly required: Constructing the elementary units of store-operated Ca^{2+} entry[J]. *Cell Calcium*,2007,42:163-172.
- [31] Minnie MW, Riina M, Richard S. Some assembly required: Constructing the elementary units of store-operated Ca^{2+} entry[J]. *Cell Calcium*,2007,42:163-172.
- [32] Oritani, K, Kincade, PW. Identification of stromal cell products that interact with pre-B cells[J]. *J Cell Biol*,1996,134:771-782.
- [33] Liou J, Kim ML, Heo WD, et al. STIM is a Ca^{2+} sensor essential for Ca^{2+} -store-depletion-triggered Ca^{2+} influx[J]. *Curr Biol*,2005,15:1235-1241.
- [34] Roos J, DiGregorio PJ, Yeromin AV, et al. STIM1, an essential and conserved component of store-operated Ca^{2+} channel function[J]. *J Cell Biol*,2005,169:435-445.
- [35] Abdullaev IF, Bisailon JM, Potier M, et al. STIM1 and Orai1 mediate CRAC currents and store-operated calcium entry important for endothelial cell proliferation[J]. *Circ Res*,2008,103:1289-1299.
- [36] Feske S, Gwack Y, Prakriya M, et al. A mutation in Orai1 causes immune deficiency by abrogating CRAC channel function[J]. *Nature*,2006,441:179-185.
- [37] Kurosaki T. Genetic analysis of B cell antigen receptor signaling[J]. *Annu Rev Immunol*,1999,17:555-592.
- [38] Ando H, Mizutani A, Kiefer H, et al. IRBIT suppresses IP3 receptor activity by competing with IP3 for the common binding site on the IP3 receptor[J]. *Mol Cell*,2006,22:795-806.
- [39] Kurosaki T, Baba Y. Ca^{2+} signaling and STIM1[J]. *Prog Biophys Mol Biol*,2010,103:51-58.
- [40] Parekh AB, Putney Jr. Store-operated calcium channels[J]. *Physiol Rev*,2005,85:757-810.
- [41] Lewis RS. Calcium signaling mechanisms in T lymphocytes[J]. *Annu Rev Immunol*,2001,19:497-521.
- [42] Hewavitharana T, Deng X, Soboloff J, et al. Role of STIM and Orai proteins in the store-operated calcium signaling pathway[J]. *Cell Calcium*,2007,42:173-182.
- [43] Zheng L, Stathopoulos PB, Li GY, et al. Biophysical characterization of the EF-hand and SAM domain containing Ca^{2+} sensory region of STIM1 and STIM2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2008,369:240-246.
- [44] Soboloff J, Spassova MA, Hewavitharana T, et al. STIM2 is an inhibitor of STIM1-mediated store-operated Ca^{2+} entry[J]. *Curr Biol*,2006,16:1465-1470.
- [45] Brandman O, Liou J, Park WS, et al. STIM2 is a feedback regulator that stabilizes basal cytosolic and endoplasmic reticulum Ca^{2+} levels[J]. *Cell*,2007,131:1327-1339.
- [46] Mercer JC, Dehaven WI, Smyth JT, et al. Large store-operated calcium selective currents due to co-expression of Orai1 or Orai2 with the intracellular calcium sensor stromal derived molecule 1[J]. *J Biol Chem*,2006,281:24979-24990.
- [47] Lis A, Peinelt C, Beck A, et al. CRACM1, CRACM2, and CRACM3 are store-operated Ca^{2+} channels with distinct functional properties[J]. *Curr Biol*,2007,17:794-800.
- [48] DeHaven WI, Smyth JT, Boyles RR, et al. Calcium inhibition and calcium potentiation of Orai1, Orai2, and Orai3 calcium release-activated calcium channels[J]. *J Biol Chem*,2007,282:17548-17556.
- [49] 李靖. Ca^{2+} 与肝细胞损伤[J]. *国外医学生理、病理科学与临床分册*,1996,16:159-161.
- [50] 陈全明. 钙离子在顿抑心肌发病中的作用[J]. *国外医学生理、病理科学与临床分册*,1995,15:30-33.
- [51] Lemasters JJ, Theruvath TP, Zhong Z, et al. Mitochondrial calcium and the permeability transition in cell death[J]. *Biochim Biophys Acta*,2009,1787:1395-1401.
- [52] Chien KR, Abrams J, Serroni A, et al. Accelerated phospholipid degradation and associated membrane dysfunction in irreversible, ischemic liver cell injury[J]. *J Biol Chem*,1978,253:4809-4817.
- [53] Cho PW, Miescher EA, Clemens MG. Calcium-free reperfusion prevents mitochondrial calcium accumulation but exacerbates

- injury[J]. Circ Shock,1990,32:43-53.
- [54] Lemasters JJ, DiGuiseppi J, Nieminen AL, et al. Bl ebbing, free Ca^{2+} and mitochondrial membrane potential preceding cell death in hepatocytes[J]. Nature,1987,325:78-81.
- [55] Murata M, Monden M, Umeshita K, et al. Role of intracellular calcium in superoxide-induced hepatocyte injury[J]. Hepatology,1994,19:1223-1228.
- [56] Chami M, Prandini A, Campanella M, et al. Bcl-2 and Bax exert opposing effects on Ca^{2+} signaling, which do not depend on their putative pore-forming region[J]. J Biol Chem,2004,279:54581-54589.
- [57] Boehning D, Patterson RL, Sedaghat L, et al. Cytochrome c binds to inositol (1,4,5) triphosphate receptors, amplifying calcium-dependent apoptosis[J]. Nat Cell Biol,2003,5:1051-1061.
- [58] 姚树坤, 高春. 酒精性肝病与非酒精性脂肪性肝病的鉴别诊断[J]. 世界华人消化杂志,2010,18:1456.
- [59] 陈晓超, 刘树滔, 陈躬瑞, 等. 酒精性肝炎的治疗进展[J]. 世界华人消化杂志,2007,15:1130.
- [60] Wang HJ, Zakhari S, Jung MK. Alcohol, inflammation, and gut -liver -brain interactions in tissue damage and disease development[J]. World J Gastroenterol,2010,16:1304.
- [61] 王晓英, 阎明. 肝细胞的体外培养及乙醛对肝细胞的形态影响[J]. 中国实用医药,2008,4:13-15.
- [62] Cobreros A, Sainz L, Lasheras B, et al. Hepatotoxicity of ethanol: protective effect of calcium channel blockers in isolated hepatocytes[J]. Liver,1997,17:76-82.
- [63] Ming Y, Ping Z, Huimin L, et al. Ethanol induced mitochondria injury and permeability transition pore opening: role of mitochondria in alcoholic liver disease[J]. World J Gastroenterol,2007,13:2352-2356.
- [64] Eisner DA, Venetucci LA, Trafford AW. Life, sudden death, and intracellular calcium[J]. Circ Res,2006,99:223-224.
- [65] Verkhratsky A. Calcium and cell death[J]. Subcell Biochem,2008,45:465-480.
- [66] Zhivotovsky B, Orrenius S. Calcium and cell death mechanisms: a perspective from the cell death community[J]. Cell Calcium,2011,50:211-221.
- [67] Catlin MC, Guizzetti M, Costa LG. Effects of ethanol on calcium homeostasis in the nervous system: implications for astrocytes[J]. Mol Neurobiol,1999,19:1-24.
- [68] Graef JD, Huitt TW, Nordskog BK, et al. Disrupted thalamic T-type Ca^{2+} channel expression and function during ethanol exposure and withdrawal[J]. J Neurophysiol,2011,105:528-540.
- [69] Gerasimenko JV, Lur G, Sherwood MW, et al. Pancreatic protease activation by alcohol metabolite depends on Ca^{2+} release via acid store IP_3 receptors[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2009,106:10758-10763.
- [70] Oba T, Maeno Y. Acetaldehyde alters Ca^{2+} -release channel gating and muscle contraction in a dose-dependent manner[J]. Am J Physiol Cell Physiol,2004,286:C1188-C1194.
- [71] Dondas NY, Kaplan M, Kaya D, et al. The impact of extracellular and intracellular Ca^{2+} on ethanol-induced smooth muscle contraction[J]. Acta Pharmacol.Sin,2009,30:1421-1427.
- [72] Bousquet-Dubouch MP, Nguen S, Bouyssie D, et al. Chronic ethanol feeding affects proteasome-interacting proteins[J]. Proteomics,2009,9:3609-3622.
- [73] Liu H, Jia X, Luo Z, et al. Inhibition of store-operated Ca^{2+} channels prevent ethanol-induced intracellular Ca^{2+} increase and cell injury in a human hepatoma cell line[J]. Toxicol Lett,2012,208:254-261.

收稿日期: 2012-09-18

• 消息 •

与本刊编辑部互动方式

尊敬的作者、尊敬的读者, 有关投稿、稿件查询、杂志订阅、地坛国际感染病学术会议消息、肝脏病和感染病诊疗指南等有关咨询或学术疑难问题, 您可以登陆本刊网站<http://www.j-ditan.com>、发送邮件至Email: editordt@163.com; 或拨打电话010-84322058/84322059与编辑部联系。

本刊编辑部