

细胞黏附分子-1与胆汁淤积关系研究进展

李晓玲, 孙凤霞 (首都医科大学附属北京中医医院 感染科, 北京 100010)

摘要: 细胞黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 是存在于细胞膜上的一种具有多类效应的糖蛋白, 可介导细胞间的趋化和黏附。ICAM-1可与肝脏内皮细胞膜表面相对应的受体结合, 使内皮细胞通透性上升并分泌大量介质, 促使细胞间的聚集, 进而提高炎性细胞与内皮细胞间的黏附效应。近期研究表明, ICAM-1诱发及加重胆汁淤积的机制与ICAM-1同炎性因子、巨噬细胞分子 (molecular-1, Mac-1) /淋巴功能相关抗原1 (lymphocyte functional antigen-1, LFA-1) 以及钠/氢交换调节因子-1 (Na^+/H^+ exchange regulator factor 1, NHERF-1) /埃兹蛋白-根蛋白-膜突蛋白 (ezrin-radixin-moesin, ERM) 的相互作用有关。ICAM-1的表达与各类原因所致的胆汁淤积症严重程度密切相关, 可在一定程度上反映胆汁淤积炎症因子的活动程度和肝细胞受损程度, 大量研究表明ICAM-1在人类胆汁淤积相关疾病和动物胆汁淤积模型中均高表达。本文从ICAM-1在胆汁淤积发生发展过程中的作用及意义进行综述。

关键词: 细胞黏附分子-1; 胆汁淤积; 研究进展

Progress on the relationship between intercellular adhesion molecule-1 and cholestasis

Li Xiaoling, Sun Fengxia (Department of Infectious Diseases, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

Abstract: Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a kind of glycoprotein with many kinds of effects on cell membrane, which can mediate chemotaxis and adhesion between cells. ICAM-1 can bind to the corresponding receptors on the surface of hepatic endothelial cells, which can increase the permeability of endothelial cells and secrete a large number of mediators and promote cell aggregation, thereby enhancing the adhesion effects between inflammatory cells and endothelial cells. Recent studies showed that the mechanism of ICAM-1 inducing and aggravating cholestasis was related to the interaction among ICAM-1, inflammatory factors, molecular-1 (Mac-1) / lymphocyte functional antigen-1 (LFA-1) and Na^+/H^+ exchange regulator factor 1 (NHERF-1) / ezrin-radixin-moesin (ERM). The expression of ICAM-1 is closely related to the severity of cholestasis caused by various causes, which reflects the degree of cholestasis inflammatory factors activity and hepatocyte damage to a certain extent. A large number of studies showed that ICAM-1 was highly expressed in human cholestasis-related diseases and animal cholestasis models. This article reviewed the role and significance of ICAM-1 on the occurrence and development of cholestasis.

Key words: Intercellular adhesion molecule-1; Cholestasis; Progress

1 胆汁淤积概述

从解剖学角度胆汁淤积症可分为肝内和肝外两种类型, 是由各种原因导致的肝细胞和肝内胆管胆汁生成、分泌及排泄异常引起一系列连锁反应的临床症状, 常表现为四黄 (面部、眼部、全身皮肤及尿黄), 多数伴有瘙痒症^[1]; 生物化学

指标方面, 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 高于1.5倍正常值上限且 γ -谷氨酰转移酶 (γ -glutamyltranspeptidase, GGT) 高于3倍正常值上限即可诊断为胆汁淤积性肝病。常见的胆汁淤积性肝病包括原发性胆汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis, PBC)、原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC)、妊娠期肝内胆汁淤积 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 及药物性胆汁淤积等。胆汁淤积过程中, 大量胆汁酸分泌浸染肝细胞, 诱发肝细胞产生毒性, 最终导致

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.01.004

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81573897); 北京市属医院科研培育计划项目 (PZ2018023)

通讯作者: 孙凤霞 Email: sunfengxia01969@163.com

肝细胞坏死。通过美国药物性肝损伤网络数据库查询到的肝病患者肝组织活检的结果,发现确诊胆汁淤积的患者占48%,胆汁淤积性肝炎患者占29%,慢性胆汁淤积和急性胆汁淤积患者比例几乎相同,分别为10%和9%^[2,3]。目前,胆汁淤积的具体发病机制尚未完全明确,胆汁的生成及排泄障碍是胆汁淤积形成的重要因素。近年来,有关细胞黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 在胆汁淤积症发病中的作用已有较多研究,本文现对相关文献进行综述。

2 ICAM-1 在机体中表达的意义

ICAM-1是免疫球蛋白超家族成员之一,是众多介导细胞间和细胞与细胞外基质互相结合、接触分子的统称,在机体的各类细胞中均有不同程度的表达,如T/B细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、树突状细胞和内皮细胞等。ICAM-1可与肝脏内皮细胞膜表面相应的受体结合,使机体内皮细胞通透性增加并分泌大量介质,促使细胞间的聚集,进而提高炎性细胞与内皮细胞间的黏附效应。

ICAM-1作为一种重要的黏附分子可介导巨噬细胞和中性粒细胞等炎性细胞向肝细胞浸润,加重胆汁淤积^[4,5]。可溶性ICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1) 是ICAM-1在血液中的主要存在形式。健康人群sICAM-1表达水平较低甚至检测不到,当机体处在炎性状态时,sICAM-1水平急剧增高。人体炎症反应发展的整个病理过程与ICAM-1表达密切相关,sICAM-1是体内感染及评价患者是否感染复发的有效指标。sICAM-1主要通过与人淋巴细胞功能相关抗原的协同作用促进白细胞聚集,最终加剧炎症效应。当组织出现缺氧和损伤等情况时,血清中sICAM-1水平会迅速升高^[6,7]。

3 ICAM-1 在胆汁淤积发病中的作用

3.1 ICAM-1通过炎症因子影响胆汁淤积的进展 肝损伤状态下,炎症因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)-8及IL-1 β 分泌刺激肝细胞高表达ICAM-1,又因ICAM-1的炎症趋化作用,促使中性粒细胞趋化黏附于肝损伤部位,肝内皮细胞表面大量中性粒细胞聚集,阻塞肝胆管,促使胆汁淤积形成。

胆红素及胆盐途经肝血窦时可刺激窦壁上的库普弗 (Kupffer) 细胞分泌TNF- α ,后者可刺激肝细胞、内皮细胞及肝间质细胞,肝间质细胞分泌单核细胞趋化蛋白-1和具有黏附中性粒细胞作用的化学

吸附剂,致使肝细胞和内皮细胞上黏附大量中性粒细胞。包括TNF- α 和IL-8在内的各类炎症细胞因子激活病灶微血管内皮细胞上的ICAM-1,促使其转移到细胞膜表面,提高细胞膜表面ICAM-1水平,同时促进细胞内ICAM-1的合成。包括ICAM-1在内的大多数炎性细胞因子 (IL-1 β 、IL-6) 均受核转录因子 (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 的调控^[8]。NF- κ B信号转导通路作为一条经典的炎性信号转导通路,在机体免疫调节和炎症反应中发挥重要作用,TNF- α 可激活此通路从而表达ICAM-1^[9]。一般情况下,健康肝细胞膜表面无ICAM-1表达,只在肝窦内、门脉内皮细胞和Kupffer细胞上表达^[10]。在白细胞向内皮屏障渗出及向炎症反应区域趋化过程中,ICAM-1起到黏附白细胞与血管内皮细胞的桥梁作用^[11,12]。综上所述,ICAM-1与炎症因子相互作用会加重胆汁淤积的进展。

3.2 ICAM-1与巨噬细胞分子 (molecular-1, Mac-1) /淋巴功能相关抗原1 (lymphocyte functional antigen-1, LFA-1) 共同促进胆汁淤积 ICAM-1能通过ICAM-1/Mac-1和ICAM-1/LFA-1黏附通路介导中性粒细胞通过内皮细胞聚集到炎症部位,中性粒细胞聚集于肝脏实质损伤部位是胆汁淤积主要表现之一。

Mac-1是位于白细胞表面的一种重要的黏附分子,是ICAM-1的高亲和力配体,Mac-1和ICAM-1的作用是激活中性粒细胞并促使其与肝细胞紧密贴合。研究已证实Mac-1可通过增强中性粒细胞的迁移黏附诱导组织损伤的加重,且Mac-1与ICAM-1的结合可加重白细胞的游走黏附^[13]。胆汁淤积大鼠体内Mac-1过表达是导致白细胞黏附能力提升、胆管炎症和损伤以及胆汁淤积加重的重要原因之一^[14]。ICAM-1与Mac-1间的相互作用是白细胞黏附于内皮细胞的主要决定因素,是白细胞跨内皮屏障进入炎症区域的前奏。LFA-1属于 β 2家族整合蛋白,跟Mac-1同为 β 2整合素家族成员之一,主要表达于淋巴细胞、中性粒细胞等免疫细胞表面,T细胞上存在白细胞整合素LFA-1受体,其配体为ICAM-1,LFA-1与ICAM-1的结合是促使T细胞运动的触发因素之一,活化的T细胞在内皮细胞滚动黏附爬行,通过血管壁迁移到感染或受损组织处,进而阻塞血管^[15]。内皮细胞的激活是胆汁淤积症的典型特征之一,内皮细胞的继发黏附效应可通过LFA-1/Mac-1、ICAM-1以及中性粒细胞互相作用实现^[16]。

3.3 ICAM-1通过钠/氢交换调节因子-1 (Na⁺/H⁺ exchange regulator factor 1, NHERF-1) /埃兹蛋白-

根蛋白-膜突蛋白(ezrin-radixin-moesin, ERM)加重胆汁淤积。NHERF-1在极化上皮细胞膜上大量表达,如肝细胞和胆管上皮细胞等,参与胆汁的形成。ERM蛋白是一种细胞骨架-膜连接蛋白,可与膜蛋白和磷脂等多种分子相互作用形成蛋白复合物,具有黏附和迁移效应。TNF- α 可刺激内皮细胞,激活ERM蛋白与ICAM-1的相互作用,共同促进白细胞跨细胞迁移,并在炎症反应中增加细胞通透性。Li等^[17]利用胆管结扎(bile duct ligation, BDL)构建胆汁淤积小鼠模型,与BDL小鼠相比,NHERF-1缺失BDL小鼠肝脏ERM蛋白和ICAM-1的表达显著减少,中性粒细胞蓄积减少,肝脏坏死程度降低,进一步证实了NHERF-1在胆汁淤积性肝炎中的作用。研究还表明,BDL小鼠肝脏内ICAM-1、细胞骨架间ERM蛋白和NHERF-1彼此相互作用形成的ICAM-1/ERM/NHERF-1免疫交融复合物是形成胆汁淤积的重要因素,ICAM-1/ERM/NHERF-1免疫交融复合物可促进中性粒细胞的集结,导致肝血管损伤及胆汁淤积加重。

4 ICAM-1与胆汁淤积相关疾病的研究进展

4.1 ICAM-1与人类胆汁淤积相关疾病 胆汁淤积性肝炎的特征包括内皮细胞的激活、细胞ICAM-1过表达以及中性粒细胞在肝损伤部位的聚集等,三者间联系紧密。正常情况下,内皮细胞中ICAM-1呈低表达,肝脏出现炎症释放的TNF- α 和IL-8等可上调ICAM-1在内皮细胞的表达,上调的ICAM-1进而促进中性粒细胞在肝损伤部位的黏附效应。ICAM-1表达水平与胆汁淤积及肝细胞损伤程度一致。

血液中sICAM-1的分子数量与肝细胞表面表达的ICAM-1浓度高度统一,检测血中sICAM水平可反映肝内皮细胞的损伤程度,内皮细胞与具有相关免疫活性的细胞在血清中sICAM-1的作用下紧密结合^[18],从而引起肝血管损伤及胆汁淤积的加重。Thomson等^[19]研究表明,原发性PBC患者血清sICAM-1水平是正常健康人的7倍,且sICAM-1水平与胆汁淤积、肝细胞损伤程度和疾病严重程度呈正相关。ICAM-1在免疫应答过程中可介导白细胞黏附,在中性粒细胞跨膜迁移和T细胞活化中发挥关键作用,在晚期PSC增生胆管及小叶间胆管中均有表达^[20]。ICAM-1在胆管上皮细胞和肝细胞上表达是胆汁淤积性肝炎的重要病理表现之一,血清sICAM-1水平可用于评价疾病的严重程度。Polzien等^[21]采用熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)治疗42例PBC肝内胆汁淤积症患者和18例

胆总管结石肝外胆汁淤积症患者,于治疗前后检测sICAM-1、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、GGT及胆红素水平,并行肝组织活检判断病理学分期(I期:胆管炎期;II期:汇管区周围炎期;III期:进行性纤维化期;IV期:肝硬化期)。结果表明,经UDCA治疗后,sICAM-1、ALP、GGT及胆红素水平均显著下降,sICAM-1水平(I~IV期对应中位数分别为468 $\mu\text{g/L}$ 、608 $\mu\text{g/L}$ 、1518 $\mu\text{g/L}$ 和1650 $\mu\text{g/L}$)与PBC分期高度相关,与ALP、GGT和胆红素等经典胆汁淤积指标相比,sICAM-1 > 840 $\mu\text{g/L}$ 预测PBC组织学III期或IV期的特异性更高。上述研究还表明,胆总管结石肝外胆汁淤积症患者行胆管结石切除术后,在胆汁中可检测到sICAM-1,且术后血清sICAM-1水平显著下降,提示血清sICAM-1水平高低与胆汁淤积及肝细胞损伤程度有关,胆汁中存在一定量的sICAM-1且sICAM-1水平在肝内和肝外胆汁淤积患者血清中均有升高,表明sICAM-1参与了胆汁淤积的形成,其经胆汁清除排泄。Gulubova^[22]对ICAM-1在肝外胆汁淤积患者肝脏中的表达部位进行定位分析,结果表明ICAM-1在肝窦血管内皮细胞和Kupffer细胞上表达增加,肝脏门脉区、门静脉内皮表面、肝动脉及胆管上皮表面均可见ICAM-1的表达。

ICP是临床常见病症,可引起胎儿窒息和早产等一系列严重并发症。崔德慧等^[23]对98例ICP患者的研究表明,ICP患者血清sICAM-1表达异常升高,且与ICP的严重程度呈正相关,可作为评估ICP病情轻重的有效指标。

4.2 ICAM-1与动物胆汁淤积模型相关研究进展 异硫氰酸萘酯(naphthalene isothiocyanate, ANIT)常用于动物实验中肝内胆汁淤积模型的造模^[24],动物肝损伤的典型表现为肝细胞坏死、胆管上皮细胞受损及胆管阻塞。刘方乐等^[25]通过ANIT构建肝内胆汁淤积大鼠模型,造模后90 min内模型组大鼠胆汁流量显著减少,血清ICAM-1水平迅速上升,药物干预组各时间点胆汁流量均较模型组增多且血清ICAM-1水平显著降低。曾惠芬等^[26]利用ANIT构建胆汁淤积型肝炎大鼠模型,造模后24 h、48 h和72 h模型组大鼠血清ICAM-1水平均较同期正常组升高,中药干预组大鼠血清ICAM-1水平均较同期模型组降低,差异有统计学意义。蔡丹莉等^[27]通过ANIT灌胃构建胆汁淤积大鼠模型,应用三黄柴术方及UDCA干预,分别在1 d、2 d及3 d检测血清sICAM-1及肝组织ICAM-1水平,结果表明,不同时间点血清sICAM-1和肝脏中ICAM-1表达显著低

于模型组,提示两种药物组合可通过抑制ICAM-1的表达而治疗胆汁淤积。

BDL也是构建胆汁淤积模型的常用方法。有研究^[28,29]表明,动物经BDL处理后,中性粒细胞介导的炎症反应可导致胆汁淤积并发肝损伤。经BDL处理的小鼠肝微血管灌流减少,小静脉中白细胞黏附加剧,肝脏和肝细胞的ICAM-1表达急剧上升^[30]。Kobayashi等^[31]构建肝缺血后的再灌注损伤大鼠模型,分别阻断肝脏血供30 min(可逆性)和60 min(致死性),发现大鼠肝细胞ICAM-1蛋白表达上调,与60 min缺血再灌注损伤组相比,30 min缺血再灌注损伤组ICAM-1蛋白上调水平更显著,提示中性粒细胞浸润加重了肝脏缺血再灌注损伤的进展。研究表明,ICAM-1与ERM蛋白及NHERF-1/EBP50具有相互作用。Man等^[32]同样对小鼠肝脏进行BDL处理,结果表明与野生型小鼠相比,假手术组及NHERF-1^{-/-}组小鼠ERM蛋白及ICAM-1蛋白水平更低,伴随的肝脏中性粒细胞聚集减少、血清ALT水平降低及BDL造成的肝损伤减轻提示胆汁淤积所致肝损伤的严重程度与ICAM-1的表达密切相关。

研究表明,石胆酸喂养小鼠后,胆汁淤积导致胆道压力增高,进而致使胆管破裂,胆汁漏入肝细胞及间质,胆汁酸触发ICAM-1基因在肝脏及胆道中表达,小鼠肝脏ICAM-1 mRNA和蛋白质表达增加^[33]。中性粒细胞可通过还原型辅酶II氧化酶形成超氧化物来介导杀死入侵的病原体,清除过氧化物有助于消除中性粒细胞的聚集效应^[34]。ICAM-1的表达有助于中性粒细胞的浸润。胆汁淤积所导致的各类物质排泄受阻可诱发过氧化反应和细胞的应激反应,各类效应叠加使肝细胞膜受损,从而使细胞内线粒体功能受到抑制,加速了胆汁淤积的进展和肝细胞的凋亡。Feng等^[35]对肝外胆汁淤积大鼠模型进行缺血再灌注处理,发现肝外胆汁淤积大鼠肝窦中聚集了大量中性粒细胞。TNF- α 能上调ICAM-1的表达,后者能够促进中性粒细胞炎症反应区域的聚集及浸润,且前列腺素E1可从部分抑制TNF- α 的释放及直接抑制ICAM-1的表达两方面改善肝脏微循环,抑制肝内中性粒细胞聚集,缓解肝细胞的凋亡速度,起到保护肝外胆汁淤积症缺血再灌注肝损伤的作用。

内毒素所致肝损伤常会导致胆汁淤积,胆汁淤积也是肝细胞受损甚至肝衰竭的主要因素之一。Tong等^[36]通过构建内毒素肝损伤模型发现,中性粒细胞大量聚集的肝损伤部位上的ICAM-1蛋

白及基因呈强阳性表达,且ICAM-1蛋白及基因高表达于严重部位肝损伤。内毒素可诱导机体产生TNF- α 等炎性介质,使ICAM在肝细胞膜和内皮细胞上表达,中性粒细胞和不同类型白细胞聚集于毛细血管,加重了肝内胆汁淤积程度。肝星状细胞ICAM-1的表达是其活化的特有生物学特性之一,而肝星状细胞的激活是肝纤维化的中心环节^[37]。宣佑等^[38]研究表明,胆汁淤积性肝硬化模型组大鼠肝脏中ICAM-1蛋白的表达显著上升,治疗组大鼠显著下降,肝组织纤维化水平和炎性细胞活动度均有改善,提示肝脏ICAM-1浓度与胆汁淤积性肝硬化的进展具有一定相关性。

综上,各种原因导致的胆汁淤积多与胆汁分泌运输相关蛋白基因受损或获得性因素有关,病因机制复杂。ICAM-1作为细胞膜上的一类介导细胞间相互黏附的糖蛋白,可介导中性粒细胞参与肝脏炎症反应。炎性因子(TNF- α 、IL-8、IL-1 β)可刺激肝细胞高表达ICAM-1,同时Mac-1/LFA-1、NHERF-1/与ICAM-1的相互作用能进一步加重中性粒细胞趋化黏附于肝损伤部位,过量的中性粒细胞黏附于肝内皮细胞表面使白细胞的再循环过程受阻,降低机体免疫的同时阻塞了肝胆管,加重胆汁淤积。ICAM-1作为胆汁淤积的高敏检测指标之一,在人体胆汁淤积相关疾病和动物胆汁淤积模型中均高表达。肝脏炎症反应的整个病理过程均伴随ICAM-1的表达,肝脏中ICAM-1的激活程度与胆汁淤积严重程度密切相关,是反映胆汁淤积症炎症因子活动程度和肝细胞受损程度的有效指标。对ICAM-1的深入研究有助于临床工作中对肝胆疾病的辅助诊疗,并为胆汁淤积的诊断和治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] 于乐成,陈成伟.胆汁淤积性肝病的诊治现状及研究方向[J].临床肝胆病杂志,2019,35(2):241-246.
- [2] KLEINER D E. Drug-induced liver injury: the hepatic pathologist's approach[J]. Gastroenterol Clin North Am,2017,46(2):273-296.
- [3] KLEINER D E, CHALASANI N P, LEE W M, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: Systematic evaluation and clinical associations[J]. Hepatology,2014,59(2):661-670.
- [4] 陈新瑜,李小青,况舸,等.退黄合剂对ANIT致胆汁淤积性肝损伤的保护作用及机制研究[J].中国中医急症,2014,23(9):1614-1616.
- [5] LUYENDYK J P, FLANAGAN K C, WILLIAMS C D, et al. Tissue factor contributes to neutrophil CD11b expression in alpha-naphthylisothiocyanate-treated mice[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2011,250(3):256-262.
- [6] 张换正,冯国惠,李小英.早产胎膜早破孕妇血清中IL-6、TNF- α 、sICAM-1的水平及临床意义[J].医学理论与实践,2016,29(7):856-

- 858.
- [7] 林蔚, 洪伟力, 梁伟, 等. 可溶性细胞间黏附分子-1和白细胞介素-6在全膝关节置换术后感染诊断中的意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(13): 3017-3020.
 - [8] ZHUANG Z, SUN X J, ZHANG X, et al. Nuclear factor- κ B/Bcl-XL pathway is involved in the protective effect of hydrogen-rich saline on the brain following experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits[J]. *J Neurosci Res*, 2013, 91(12): 1599-1608.
 - [9] 韩玉梅, 谢晶莹, 邓盈盈, 等. ICAM-1在NF- κ B通路中表达的研究进展[J]. 西北民族大学学报(自然科学版), 2018, 39(3): 40-45.
 - [10] IWASAWA K, KAMEYAMA T, ISHIKAWA H, et al. Induction of ICAM-1 and VCAM-1 on the mouse lingual lymphatic endothelium with TNF- α [J]. *Acta Histochem Cytochem*, 2008, 41(5): 115-120.
 - [11] KILGORE A, MACK C L, et al. Update on investigations pertaining to the pathogenesis of biliary atresia[J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33(12): 1233-1241.
 - [12] AVERBUKH L D, WU G Y. Evidence for viral induction of biliary atresia: a review[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6(4): 410-419.
 - [13] SUN W, WATANABE Y, WANG Z Q. Expression and significance of ICAM-1 and its counter receptors LFA-1 and Mac-1 in experimental acute pancreatitis of rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(31): 5005-5009.
 - [14] 董伟, 梁爱华, 李春英, 等. 龙胆泻肝丸对胆汁淤积大鼠肝脏多药耐药蛋白及中性粒细胞CD18表达影响的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 214-217.
 - [15] VERMA N K, KELLEHER D. An introduction to LFA-1/ICAM-1 interactions in T-cell motility[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1930: 1-9.
 - [16] 黄欣, 黄志华. 细胞因子介导肝内胆汁淤积的分子机制[J]. 国外医学(消化系疾病分册), 2003, 23(1): 43-45.
 - [17] LI M, MENNONE A, SOROKA C J, et al. NHERF-1 knockout mice have an attenuated hepatic inflammatory response and are protected from cholestatic liver injury[J]. *Hepatology*, 2015, 62(4): 1227-1236.
 - [18] CHEN V L, LE A K, PODLAHA O, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 is associated with hepatocellular carcinoma risk: multiplex analysis of serum markers[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11169.
 - [19] THOMSON A W, SATOH S, NÜSSLER A K, 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.
 - [20] AOKI C A, BOWLUS C L, GERSHWIN M E. The immunobiology of primary sclerosing cholangitis[J]. *Autoimmun Rev*, 2005, 4(3): 137-143.
 - [21] POLZIEN F, RAMADORI G. Increased intercellular adhesion molecule-1 serum concentration in cholestasis[J]. *J Hepatol*, 1997, 25(6): 877-886.
 - [22] GULUBOVA M V. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in the liver of patients with extrahepatic cholestasis[J]. *Acta Histochemica*, 1998, 100(1): 59-74.
 - [23] 崔德慧, 张丽明. TSH、FT4、IL-12及sICAM-1在妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清中表达水平及意义[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(6): 762-764.
 - [24] GOLBAR H M, IZAWA T, BONDOC A, et al. Attenuation of alpha-naphthylisothiocyanate (ANIT)-induced biliary fibrosis by depletion of hepatic macrophages in rats[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2017, 69(4): 221-230.
 - [25] 刘方乐, 林朝展, 赵威, 等. 消炎利胆片对ANIT致肝内胆汁淤积大鼠模型的干预作用[J]. 中药材, 2016, 39(4): 898-901.
 - [26] 曾惠芬, 戴卫波, 欧焕娇, 等. 素馨护肝方对ANIT诱导胆汁淤积型肝炎大鼠炎症损伤的保护作用研究[J]. 中药材, 2019, 42(2): 426-429.
 - [27] 蔡丹莉, 陈芝芸, 于芳芳, 等. 三黄柴术方对急性肝内胆汁淤积大鼠ICAM-1、TNF- α 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(10): 2428-2430.
 - [28] LI M, CAI S Y, BOYER J L. Mechanisms of bile acid mediated inflammation in the liver[J]. *Mol Aspects Med*, 2017, 56: 45-53.
 - [29] PABLO ARAB J, CABRERA D, ARRESE M. Bile acids in cholestasis and its treatment[J]. *Ann Hepatol*, 2017, Suppl 1: S53-S57.
 - [30] MARIOTTI V, STRAZZABOSCO M, FABRIS L, et al. Animal models of biliary injury and altered bile acid metabolism[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4 Pt B): 1254-1261.
 - [31] KOBAYASHI A, IMAMURA H, ISOBE M, et al. Mac-1 (CD11b/CD18) and intercellular adhesion molecule-1 in ischemia-reperfusion injury of rat liver[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 281(2): 577-585.
 - [32] LI M, MENNONE A, SOROKA C J, et al. Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor 1 knockout mice have an attenuated hepatic inflammatory response and are protected from cholestatic liver injury[J]. *Hepatology*, 2015, 62(4): 1227-1236.
 - [33] WOOLBRIGHT B L, LI F, XIE Y, et al. Lithocholic acid feeding results in direct hepato-toxicity independent of neutrophil function in mice[J]. *Toxicol Lett*, 2014, 228(1): 56-66.
 - [34] WANG Y, AOKI H, YANG J, et al. The role of sphingosine 1-phosphate receptor 2 in bile-acid-induced cholangiocyte proliferation and cholestasis-induced liver injury in mice[J]. *Hepatology*, 2017, 65(6): 2005-2018.
 - [35] XU F, LIU X, WANG C, et al. Prostaglandin E1 preconditioning attenuates liver ischemia reperfusion injury in a rat model of extrahepatic cholestasis[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 3812424.
 - [36] TONG C F, ZHANG Y, LÜ S Q, et al. Binding of intercellular adhesion molecule 1 to β 2-integrin regulates distinct cell adhesion processes on hepatic and cerebral endothelium[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(3): C409-C421.
 - [37] 杨丹. 受体靶向肝星状细胞治疗肝纤维化研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(8): 630-632.
 - [38] 宣佑, 田耀洲, 曹鹏, 等. 化肝通络方对胆汁性肝硬化模型大鼠的抗纤维化作用及其机制研究[J]. 江苏中医药, 2014, 46(3): 73-75.

收稿日期: 2019-09-07

李晓玲, 孙凤霞. 细胞黏附分子-1与胆汁淤积关系研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021, 13(1): 22-26.