

长期慢性饮酒致“肠漏”病因被发现 TLR4蛋白可能成为治疗酒精性肝病新靶点

2014年04月02日

据中国医药报北京讯 首都医科大学附属北京天坛医院消化内科主任医师徐有青教授团队经过两年完成的一项研究显示,慢性饮酒可增加肠道通透性,Toll样受体4

(TLR4)蛋白在其中介导了酒精性肝病“肠漏”的发生。这一发现可能为临床治疗酒精性肝病提供一个新靶点。相关研究论文近日发表在美国《酒精》杂志上。

酗酒引起的众多不良后果中,最严重的是酒精性肝炎和酒精性肝纤维化。多项研究均表明,慢性饮酒可引起肠道菌群失调和肠内毒素聚集,内毒素从肠道进入血液循环导致肠源性内毒素血症并进而导致酒精性肝病。但引发“肠漏”的病因,目前尚无医学报道。

徐有青等将不同浓度的酒精加入体外培养的人工克隆结肠腺癌Caco-2细胞中,结果发现,酒精剂量依赖性地增加了TLR4的表达和细胞间的通透性。TLR4作为机体发生免疫应答的细胞表面受体分子,参与了消化道黏膜的损伤、修复和通透性的改变。特别是在胃肠道,TLR4通过诱导环氧合酶2对急性酗酒相关性胃黏膜损伤起保护作用;通过激活MyD88参与急性坏死性小肠结肠炎和右旋硫酸钠诱导的结肠炎。

研究发现,当发生酒精性肝病时,酒精及代谢产物刺激肠道产生大量核转录因子NF- κ B和诱导性一氧化氮合酶(iNOS),通过细胞内非特异性蛋白酶C的激活,引起肠上皮细胞骨架磷酸化和细胞构型改变,使得细胞间通透性增加。由此提示,TLR4介导了细胞因子的合成与释放,并引发炎症因子大量释放,使抗病毒感染及全身免疫调节功能受到损伤,进而导致酒精性肝病“肠漏”的发生。而NF- κ B、iNOS和这些蛋白激酶都是TLR4通路的下游信号分子。

另外,研究者通过同期建立的酒精性肝炎小鼠模型,观察到发生酒精性肝炎的小鼠均伴有高内毒素血症和肠道TLR4高表达,以及肠上皮细胞肠黏膜紧密连接蛋白的去磷酸化现象,也印证了上述研究结果。

徐有青说,该研究首次阐明了慢性饮酒导致肠道高通透性的发病机制,对临床酒精性肝病的防治提供了新的思路。

来源:中国医药报

作者:匡远深 石静

责编:kthh

字号  [大 中 小] 【推荐给朋友】 【关闭窗口】

 相关文章

版权所有 食品药品安全网

地址:北京市海淀区文慧园南路甲2号 邮编:100082

电话:(010)62265202

京ICP备 09082713号