

• 论著 •

# 白细胞介素-1 受体相关激酶 1 蛋白过表达对细菌脂蛋白耐受的影响

李崇辉 王金晶 高丽杰 汪江淮 黄志强

**【摘要】** 目的 探讨细菌脂蛋白(BLP)信号转导分子 Toll 样受体 2(TLR2)和白细胞介素-1 受体相关激酶 1(IRAK-1)与 BLP 耐受发生的关系。方法 在人胚肾 293(HEK293)细胞中过表达 TLR2 以及 IRAK-1 蛋白,利用蛋白质免疫印迹法和双荧光素酶报告基因检测实验观察其对 BLP 耐受的影响。结果 以 BLP 刺激稳定转染并表达 TLR2 的 HEK293 细胞可以剂量依赖性地诱导 NF- $\kappa$ B 活化,而且 BLP 预处理 HEK-TLR2 细胞可诱导 BLP 耐受的发生。在 HEK-TLR2 细胞中过表达 IRAK-1 可以剂量依赖性地增加 NF- $\kappa$ B 的活化并逆转 BLP 耐受;转染前 BLP 活化组与耐受组的 NF- $\kappa$ B 活化程度分别为  $0.329 \pm 0.010$  和  $0.168 \pm 0.010$ ;转染  $0.02 \mu\text{g}$  IRAK-1 质粒后活化组与耐受组的 NF- $\kappa$ B 活化程度分别为  $0.493 \pm 0.010$  和  $0.427 \pm 0.035$ ,均比转染前明显升高,差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。结论 HEK293 细胞中过表达 TLR2 不能阻止 BLP 耐受的诱导,但是在 HEK-TLR2 细胞中过表达 IRAK-1 可部分逆转 BLP 耐受,提示 IRAK-1 蛋白表达水平的变化在 BLP 耐受发生中起关键作用;IRAK-1 可作为细菌感染和脓毒症治疗的重要靶点。

**【关键词】** 白细胞介素-1 受体相关激酶 1; 细菌脂蛋白耐受; 信号转导

**The influence of over expression of interleukin-1 receptor-associated kinase 1 on bacterial lipoprotein-induced tolerance** LI Chong-hui \*, WANG Jin-jing, GAO Li-jie, WANG Jiang-huai, HUANG Zhi-qi.

\*Hepatobiliary Surgery Institute, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

**【Abstract】 Objective** To investigate Toll-like receptor 2 (TLR2) and interleukin-1 receptor-associated kinase 1 (IRAK-1) in bacterial lipoprotein (BLP) tolerance. **Methods** Western blotting was used to confirm the over expression of TLR2 and IRAK-1 in human embryo kidney 293 (HEK293) cells. Plasmids for dual luciferase reporter gene with nuclear factor- $\kappa$ B promoter (pNF- $\kappa$ B-Luc) or CMV promoter (pHRL-CMV internal control vector) were used to detect the NF- $\kappa$ B activation and the induction of BLP tolerance in HEK-TLR2 cells. **Results** BLP stimulation resulted in dose-dependent NF- $\kappa$ B activation in HEK293 cells stably expressing TLR2. And BLP pretreatment could reduce NF- $\kappa$ B activation and induce BLP tolerance in HEK-TLR2 cells. The NF- $\kappa$ B activation was  $0.329 \pm 0.010$  and  $0.168 \pm 0.010$  in BLP-activated and BLP-tolerant HEK-TLR2 cells, respectively. After transfection with  $0.02 \mu\text{g}$  IRAK-1 plasmid, NF- $\kappa$ B activation in the two groups was  $0.493 \pm 0.010$  and  $0.427 \pm 0.035$ , respectively (both  $P < 0.01$ ). So over expression of IRAK-1 could increase NF- $\kappa$ B activation in a dose-dependent manner. **Conclusion** These results demonstrated that over expression of IRAK-1 could reverse BLP tolerance, whereas over expression of TLR2 failed to prevent the induction of BLP tolerance. Therefore reduced IRAK-1 protein expression is an important mechanism in the development of BLP-induced tolerance, suggesting that it could be a potentially important target for future therapeutic strategies in bacterial infection and sepsis.

**【Key words】** Interleukin-1 receptor-associated kinase 1; Bacterial lipoprotein tolerance; Signal transduction

细菌脂蛋白(BLP)是革兰阳性和革兰阴性细菌外膜中最丰富的蛋白,在启动抗感染先天免疫中发挥重要作用。BLP 在体内是通过细胞表面受体 Toll 样受体 2(TLR2)以及一系列胞内信号转导分子活

化核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)依赖的基因转录和细胞因子产生<sup>[1]</sup>。BLP 不但可以诱导炎症细胞因子产生,导致休克甚至死亡,而且还可以诱导自我耐受以及对脂多糖(LPS)的交叉耐受<sup>[2-3]</sup>。诱导 BLP 耐受可以使小鼠抵抗活细菌或盲肠结扎穿孔造成的脓毒症而免于死亡<sup>[4]</sup>。因此,阐明 BLP 耐受的分子机制对于理解机体的抗感染免疫调节,以及对于脓毒症的防治均具有重要意义。

我们前期研究表明,BLP 耐受的人单核细胞系 THP-1 中表现为抑制的 NF- $\kappa$ B 活化以及丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)磷酸化,而且白细胞介素-1 受

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.01.006

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30100174);爱尔兰科学工程技术委员会资助项目(SC/2003/27)

作者单位:100853 北京,解放军总医院全军肝胆外科研究所(李崇辉、高丽杰、黄志强),普通外科研究所(王金晶);爱尔兰科克大学外科学系(汪江淮)

Email:Lichonghui720@yahoo.com.cn

体相关激酶 1 (IRAK-1) 的蛋白表达、髓样分化因子 88 (MyD88)-IRAK-1 复合物的形成以及 I $\kappa$ B- $\alpha$  磷酸化在 BLP 耐受的细胞中均明显减少<sup>[5-6]</sup>。为了进一步阐明这些信号分子的变化是被动发生还是通过主动调节在 BLP 耐受中发挥关键作用,同时考虑到一般用于 BLP 活化及耐受研究的单核/巨噬细胞的基因转染效率非常低,故本研究中通过在高转染效率的人胚肾 293 (HEK293) 细胞中过表达 TLR2 和 IRAK-1,探讨其对 BLP 耐受发生的影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料: BLP (合成的细菌脂多肽 Pam3-Cys-Ser-Lys4-OH) 购自德国罗氏分子生化公司。抗 IRAK-1 兔多克隆抗体 (多抗) 购自美国 Santa Cruz 公司, 抗 TLR2 兔多抗购自美国 Abcam 公司。质粒 pNF- $\kappa$ B-Luc 和 phRL-CMV 分别购自美国 Clontech 和 Promega 公司。质粒 pCDNA3-Flag-huTLR2、pCDNA3-IRAK-1 和人胚肾 HEK-TLR2、HEK-TLR4 细胞由爱尔兰科克大学外科学系汪江淮实验室提供。将细胞培养于含 10% 胎牛血清、0.5 mg/ml G418 (一种氨基糖苷类抗生素, 用于维持转染基因的稳定表达) 的 DMEM 培养基中。

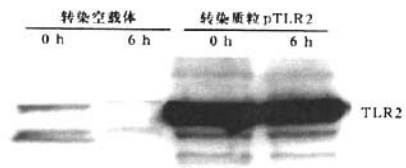
1.2 细胞转染及双荧光素酶报告基因检测实验: 质粒 pNF- $\kappa$ B-Luc 是以 NF- $\kappa$ B 为转录启动子的萤火虫荧光素酶表达质粒, 质粒 phRL-CMV 是以 CMV 为启动子的海肾荧光素酶表达质粒; 前者表达水平的高低表示 NF- $\kappa$ B 的活化程度, 以后者的表达水平作为转染内对照。转染或诱导 BLP 耐受前 1 d 将 HEK-TLR2 细胞以每孔 (1~2)  $\times 10^5$  个细胞接种于 24 孔板, 按照转染试剂 FuGENE 6 (美国罗氏应用科学公司) 的要求进行转染。转染 DNA 复合物含有 400 ng pNF- $\kappa$ B-Luc、10 ng phRL-CMV 以及浓度为每孔 2~200 ng 的 TLR2 或 IRAK-1 真核表达质粒, 以 pCDNA3 空载体将质粒 DNA 总量补齐到每孔 0.6  $\mu$ g。将转染的细胞孵育过夜, 以不同浓度 BLP (0、10、100、1 000 ng/ml) 刺激 6 h, 提取细胞裂解物, 以 Dual-Glo<sup>TM</sup> 荧光素酶检测系统 (美国 Promega 公司) 测定转染细胞的荧光素酶活性 (RLU), 以 NF- $\kappa$ B 依赖的萤火虫荧光素酶活性与 CMV 依赖的海肾荧光素酶活性比值表示 NF- $\kappa$ B 的活化程度, 取 3 孔的均值。当诱导 BLP 耐受时, 在转染前或转染后以 100 ng/ml BLP (耐受组) 或培养基 (活化组) 预处理 20 h, 磷酸盐缓冲液 (PBS) 洗 2 遍, 然后以 1 000 ng/ml BLP 再刺激 6 h。

1.3 蛋白质免疫印迹法 (Western blotting) 检测

IRAK-1 蛋白表达: 收集各种处理后 HEK-TLR2 细胞, 以裂解缓冲液提取细胞总蛋白, 以微量 BCA 蛋白试剂盒 (美国 Pierce 公司) 确定蛋白浓度, 每个样品取 40~60  $\mu$ g 蛋白进行变性十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE), 然后转移到硝酸纤维素膜上, 与相应的一抗于 4  $^{\circ}$ C 孵育过夜, 再与对应的辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的二抗孵育 1 h, 应用皮克级超敏化学发光底物 (美国 Pierce 公司) 在化学发光成像仪上照相, 记录蛋白条带的表达。

2 结果

2.1 稳定表达 TLR2 的 HEK293 细胞获得 BLP 的反应性: 具有高转染效率的 HEK293 细胞本身不表达 TLR2 和 TLR4 受体, 因此该细胞对 BLP 和 LPS 刺激无反应性。将其稳定转染人 TLR2 基因获得 HEK-TLR2 细胞, 然后以 100 ng/ml 细菌脂多肽 BLP 刺激 0 h 和 6 h 后的 TLR2 蛋白表达 (图 1), 结果显示, 与空载体转染的细胞相比, 转染 TLR2 质粒 (pTLR2) 的细胞高表达人 TLR2 蛋白, 证明 TLR2 蛋白在 HEK-TLR2 细胞中获得稳定过表达。



TLR2: Toll 样受体 2, pTLR2: 表达 TLR2 的质粒  
图 1 分别以空载体和 pTLR2 稳定转染人胚肾 293 细胞后 TLR2 的蛋白表达

转录因子依赖的双荧光素酶报告基因表达结果 (表 1) 显示, BLP 刺激可剂量依赖性地增加 NF- $\kappa$ B 的活化, 表明 BLP 可以诱导 HEK-TLR2 细胞活化, 而对稳定转染人 TLR4 的 HEK-TLR4 细胞则无活化作用, 证明 HEK-TLR2 细胞在保持高转染效率的同时获得了对 BLP 的特异性反应性。

表 1 不同浓度 BLP 刺激 HEK-TLR2 和 HEK-TLR4 细胞 6 h 后 NF- $\kappa$ B 的活化程度 ( $\bar{x} \pm s$ )

细胞类型	样本数	NF- $\kappa$ B 活化程度 (荧光素酶活性比值)			
		BLP0	BLP10	BLP100	BLP1 000
HEK-TLR2	3	0.037 $\pm$ 0.002	0.063 $\pm$ 0.011 <sup>a</sup>	0.152 $\pm$ 0.015 <sup>b</sup>	0.205 $\pm$ 0.016 <sup>b</sup>
HEK-TLR4	3	0.031 $\pm$ 0.003	0.032 $\pm$ 0.002	0.040 $\pm$ 0.005	0.039 $\pm$ 0.006

注: HEK-TLR2/HEK-TLR4: 人胚肾 293-Toll 样受体 2/Toll 样受体 4, NF- $\kappa$ B: 核转录因子- $\kappa$ B, BLP0、10、100、1 000 为细菌脂蛋白 0、10、100、1 000 ng/ml 刺激 6 h; 与相同细胞 BLP0 比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$

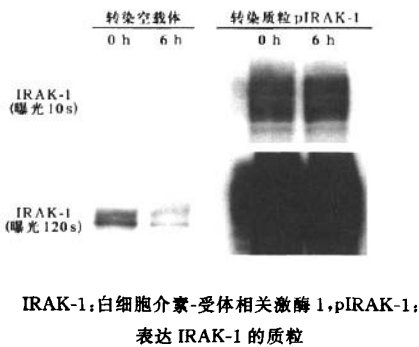
**2.2 HEK293 细胞稳定过表达 TLR2 不影响 BLP 耐受的诱导:**以双荧光 NF-κB 报告质粒转染 HEK-TLR2 细胞,分别以 0、10 和 100 ng/ml BLP 预处理诱导 BLP 耐受,再以 10 倍剂量 BLP 刺激。表 2 结果显示,在以不含 BLP 的培养基预处理对照组, NF-κB 的活化程度随 BLP 剂量增加而增强,而经 10 ng/ml、100 ng/ml BLP 预处理的 HEK-TLR2 细胞,再次受到高剂量 BLP 刺激时, NF-κB 活化却无剂量依赖性增强,而且低于无 BLP 预处理的对照组,表明 HEK-TLR2 细胞仍可发生 BLP 耐受,过表达 TLR2 并不影响 BLP 耐受的发生。

**表 2 不同浓度 BLP 预处理 HEK-TLR2 细胞诱导 BLP 耐受的比较( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	样本数	NF-κB 活化程度(荧光素酶活性比值)			
		BLP0	BLP10	BLP100	BLP1 000
BLP0 ng/ml 组	3	0.037±0.003	0.060±0.001 <sup>a</sup>	0.110±0.009 <sup>a</sup>	0.123±0.004 <sup>a</sup>
BLP10 ng/ml 组	3	0.079±0.005	0.070±0.005	0.084±0.002 <sup>b</sup>	0.082±0.004 <sup>b</sup>
BLP100 ng/ml 组	3	0.077±0.005	0.084±0.005	0.075±0.008 <sup>b</sup>	0.091±0.004 <sup>b</sup>

注: HEK-TLR2; 人胚肾 HEK293-Toll 样受体 2, NF-κB; 核转录因子-κB, BLP0、10、100、1 000; 细菌脂蛋白 0、10、100、1 000 ng/ml 刺激 6 h; 与本组 BLP0 比较, <sup>a</sup>P<0.01; 与 BLP 0 ng/ml 组比较, <sup>b</sup>P<0.01

**2.3 过表达 IRAK-1 可部分逆转 BLP 耐受:**图 2 的 Western blotting 检测结果显示,经较长时间曝光(120 s)后,可见转染 IRAK-1 质粒(pIRAK-1)的细胞中 IRAK-1 蛋白水平明显高于空载体转染细胞本身的 IRAK-1 蛋白水平,表明以 IRAK-1 真核表达质粒转染 HEK-TLR2 细胞可以获得高水平表达的 IRAK-1 蛋白。



IRAK-1; 白细胞介素-受体相关激酶 1, pIRAK-1; 表达 IRAK-1 的质粒  
**图 2 人胚肾 293-Toll 样受体 2 细胞转染 IRAK-1 后曝光 10 s(上)和 120 s(下)的蛋白质免疫印迹结果**

将正常 HEK-TLR2 细胞或 100 ng/ml BLP 预处理的 HEK-TLR2 细胞转染不同剂量的 IRAK-1 质粒,再以 1 000 ng/ml BLP 刺激 6 h,结果显示

(表 3),以空载体转染时,经 BLP 预处理的耐受组 NF-κB 活化程度明显低于未经 BLP 预处理的活化组;以不同剂量 IRAK-1 质粒转染后, BLP 活化组和耐受组的 NF-κB 活化程度均剂量依赖性增加,表明增加 IRAK-1 蛋白表达可增强 NF-κB 的活化。特别是在 BLP 耐受组,当用高剂量质粒(0.02 μg 和 0.2 μg)转染后, BLP 耐受组和活化组的 NF-κB 活化程度差异不再显著,提示过表达 IRAK-1 可部分逆转 HEK-TLR2 细胞的 BLP 耐受状态。

**表 3 IRAK-1 过表达部分逆转 HEK-TLR2 细胞 BLP 耐受的比较( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	样本数	NF-κB 活化程度(荧光素酶活性比值)			
		IRAK0	IRAK0.002	IRAK0.02	IRAK0.2
BLP 活化组	3	0.329±0.010	0.359±0.010 <sup>b</sup>	0.493±0.010 <sup>c</sup>	0.518±0.030 <sup>c</sup>
BLP 耐受组	3	0.168±0.010 <sup>a</sup>	0.233±0.014 <sup>ac</sup>	0.427±0.035 <sup>c</sup>	0.458±0.017 <sup>c</sup>

注: IRAK-1; 白细胞介素-1 受体相关激酶 1, HEK-TLR2; 人胚肾 293-Toll 样受体 2, BLP; 细菌脂蛋白, IRAK0、0.002、0.02、0.2; 每孔转染 0、0.002、0.02、0.2 μg 的 IRAK-1; 与 BLP 活化组比较, <sup>a</sup>P<0.01; 与本组 IRAK0 比较, <sup>b</sup>P<0.05, <sup>c</sup>P<0.01

**3 讨论**

我们前期的研究工作一直致力于细菌内毒素耐受<sup>[7-8]</sup>和脂蛋白耐受<sup>[5-6]</sup>及其分子机制的研究,分析其细胞表面特异性受体以及细胞内信号转导机制的改变,发现在 THP-1 人单核细胞中, BLP 耐受时 TLR2 表达下调,但本研究在 HEK293 中过表达 TLR2 并不能阻止 BLP 耐受的发生,证明细胞表面 TLR2 表达水平的变化只是与 BLP 耐受相关,并不是导致 BLP 耐受发生的关键调节蛋白。IRAK-1 是 NF-κB、活化蛋白 1(AP-1)、MAPKs 等信号通路上游共同的关键信号转导分子。上游受体活化后, IRAK-1 的降解还是 NF-κB 活化的负调节环节<sup>[9]</sup>。我们以前的研究发现,在 THP-1 细胞中 BLP 刺激可以导致 IRAK-1 蛋白的减少,而且在 BLP 耐受的细胞中 IRAK-1 蛋白一直维持在低水平。为了进一步阐明 IRAK-1 蛋白降解在 BLP 耐受发生中的作用,本研究结果表明,在 HEK-TLR2 细胞中转染不同剂量的 IRAK-1,过表达 IRAK-1 可增加 NF-κB 的活化,并部分逆转 BLP 耐受,证明 IRAK-1 表达水平的变化的确在 TLR2 介导的 BLP 信号通路中发挥关键的调节作用。

由于 TLR2 介导的细胞内信号转导途径包括一系列级联反应, BLP 耐受的细胞中许多信号转导分子和效应基因的表达水平发生了明显变化,但是

有些变化可能是被动发生于另一些关键改变之后,如本研究发现,TLR2 虽然是这一系列反应的启动蛋白,但是在 BLP 耐受的发展中并不起关键作用。由于在 BLP 预处理的 HEK-TLR2 细胞中过表达 IRAK-1 可以部分逆转 BLP 耐受,表明 IRAK-1 表达水平的改变在 BLP 耐受发生中发挥关键作用,可作为细菌感染和脓毒症防治研究的重要靶点。

参考文献

[1] Aliprantis AO, Yang RB, Mark MR, et al. Cell activation and apoptosis by bacterial lipoproteins through toll-like receptor-2. *Science*, 1999, 285:736-739.

[2] Sato S, Nomura F, Kawai T, et al. Synergy and cross-tolerance between toll-like receptor (TLR) 2- and TLR4-mediated signaling pathways. *J Immunol*, 2000, 165:7096-7101.

[3] Wang JH, Doyle M, Manning BJ, et al. Cutting edge: bacterial lipoprotein induces endotoxin-independent tolerance to septic shock. *J Immunol*, 2003, 170:14-18.

[4] O'Brien GC, Wang JH, Redmond HP. Bacterial lipoprotein in-

duces resistance to Gram-negative sepsis in TLR4-deficient mice via enhanced bacterial clearance. *J Immunol*, 2005, 174: 1020-1026.

[5] Wang JH, Doyle M, Manning BJ, et al. Induction of bacterial lipoprotein tolerance is associated with suppression of toll-like receptor 2 expression. *J Biol Chem*, 2002, 277:36068-36075.

[6] Li CH, Wang JH, Redmond HP. Bacterial lipoprotein-induced self-tolerance and cross-tolerance to LPS are associated with reduced IRAK-1 expression and MyD88-IRAK complex formation. *J Leukoc Biol*, 2006, 79:867-875.

[7] 李崇辉, 张爱群, 刘巨超, 等. 内毒素活化巨噬细胞早期和晚期基因表达的 cDNA 芯片分析. *中国危重病急救医学*, 2004, 16: 338-344.

[8] 李崇辉, 刘巨超, 藏传波, 等. 巨噬细胞内毒素耐受时 TLR4/MD-2 的基因表达调节作用. *中华实验外科杂志*, 2004, 21:28-30.

[9] Yamin TT, Miller DK. The interleukin-1 receptor-associated kinase is degraded by proteasomes following its phosphorylation. *J Biol Chem*, 1997, 272:21540-21547.

(收稿日期:2009-11-08)

(本文编辑:李银平)

• 病例报告 •

腹腔镜胆囊切除术后胆瘘分析(附 3 例报告)

艾依热提·买买提 顾杰 李刚 刘燕

【关键词】 腹腔镜胆囊切除术; 胆道损伤; 胆瘘并发症

本院自 1994 年至 2007 年共实施腹腔镜胆囊切除术 1 756 例,其中发生胆瘘 3 例,现将患者的临床资料分析如下。

1 病历资料

1.1 例 1:患者男性,67 岁,因反复右上腹疼痛 2 年,进食油腻食物腹痛明显入院,查体:生命体征平稳,全身皮肤、黏膜无黄染,腹部无局限性压痛,上腹部未触及肿块,腹部 B 超示:结石性胆囊炎,胆囊多发结石。入院第 3 日行腹腔镜胆囊切除术,开腹见胆囊与网膜粘连,钝性分离后显露出胆囊,胆囊大小、形态基本正常,仔细分离后显露“三管”关系,切除胆囊后,肝床采用电凝止血,冲洗创面后未见活动性出血及胆瘘,术后 3 d 出院。术后 10 d,患者因右上腹疼痛加重,伴恶心、呕吐复诊,拟诊为“胆囊切除术后”,再次收入院。入院时查体:体温 37.9℃,脉搏 89 次/min,血压 115/70 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。主要体征为剑

突下压痛,反跳痛,肌紧张;血白细胞及中性粒细胞均明显升高;B 超示:肝床下包裹性积液。完善术前准备后予剖腹探查,腹腔内有少量胆汁样腹水,肝床下有较大量胆汁性腹水约 200 ml,术中发现胆囊管残端、胆总管、肝总管解剖关系清晰,于肝床下端可见一小的迷走胆管瘘,予小针细线逢扎,反复冲洗创面,观察确无胆瘘,留置一根腹腔引流管,结束手术。术后 4 d 拔管,1 周后出院。

1.2 例 2、例 3:患者均为女性,年龄 49 岁、64 岁。有多年腹痛病史,未提示有皮肤黏膜黄染,入院时查体腹部无阳性体征,同前完善术前准备后,均行腹腔镜胆囊切除术,但与例 1 不同的是,因胆囊及胆总管与周围组织粘连明显,手术难度较大,手术野出血较多,解剖关系欠清,术后均于肝床下留置一根腹腔引流管。术后均出现胆瘘,予全身静脉支持的同时,密切观察引流胆汁的量及色泽,2 例患者 3 周内胆汁量逐渐减少,并完全停止,拔管后痊愈出院。

2 讨论

腹腔镜胆囊切除术,术中发生胆道

损伤及胆瘘较常见,文献报道其发生率在 0.1%~0.5%<sup>[1]</sup>多与以下因素有关。

2.1 手术医师思想麻痹:目前,腹腔镜胆囊切除术是普外科的常规手术之一,但部分医师认为腹腔镜胆囊术是小手术,操作不够熟练,往往易导致胆道损伤,成为胆瘘发生的根本原因。

2.2 损伤肝床内小的迷走胆管:迷走胆管占正常人群比率 25%~30%,引起迷走胆管损伤通常是过多的分离解剖肝外胆管及胆道,且早期损伤的胆管少或不向外溢出胆汁,考虑原因是局部肝床电凝引起,迷走胆管损伤致胆瘘早期不易被发现也是主要原因之一。

2.3 胆囊三角区解剖关系不清或肥胖患者肝门区脂肪堆积:术中创面出血较多者,因避免盲目止血损伤胆管及动静脉,必要时予留置腹腔引流,有助于进一步观察及治疗术后胆瘘。

参考文献

[1] 黄志强.胆道外科学.2 版.北京:人民卫生出版社,2001:1032.

(收稿日期:2009-11-19)

(本文编辑:李银平)

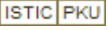
DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.01.007

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆油田公司明园职工医院

## 影响

作者: [李崇辉](#), [王金晶](#), [高丽杰](#), [汪江淮](#), [黄志强](#), [LI Chong-hui](#), [WANG Jin-jing](#), [GAO Li-jie](#), [WANG Jiang-huai](#), [HUANG Zhi-qiang](#)

作者单位: [李崇辉,高丽杰,黄志强,LI Chong-hui,GAO Li-jie,HUANG Zhi-qiang\(解放军总医院全军肝胆外科研究所,北京,100853\)](#), [王金晶,WANG Jin-jing\(解放军总医院普通外科研究所,北京,100853\)](#), [汪江淮,WANG Jiang-huai\(爱尔兰科克大学外科学系\)](#)

刊名: [中国危重病急救医学](#) 

英文刊名: [CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE](#)

年, 卷(期): 2010, 22(1)

## 参考文献(9条)

1. [Aliprantis AO, Yang RB, Mark MR](#) Cell activation and apoptosis by bacterial lipoproteins through toll-like receptor-2 1999
2. [Sato S, Nomura F, Kawai T](#) Synergy and cross-tolerance between toll-like receptor (TLR) 2-and TLR4-mediated signaling pathways 2000
3. [Wang JH, Doyle M, Manning BJ](#) Cutting edge: bacterial lipoprotein induces endotoxin-independent tolerance to septic shock 2003
4. [O' Brien GC, Wang JH, Redmond HP](#) Bacterial lipoprotein induces resistance to Gram-negative sepsis in TLR4-deficient mice via enhanced bacterial clearance 2005
5. [Wang JH, Doyle M, Manning BJ](#) Induction of bacterial lipoprotein tolerance is associated with suppression of toll-like receptor 2 expression 2002
6. [Li CH, Wang JH, Redmond HP](#) Bacterial lipoprotein-induced self-tolerance and cross-tolerance to LPS are associated with reduced IRAK-1 expression and MyD88-IRAK complex formation 2006
7. [李崇辉, 张爱群, 刘巨超, 臧传波, 陈明易, 徐迎新, 黄志强](#) 内毒素活化巨噬细胞早期和晚期基因表达的cDNA芯片分析[期刊论文]-[中国危重病急救医学](#) 2004(6)
8. [李崇辉, 刘巨超, 臧传波, 陈明易, 吴荣谦, 徐迎新, 黄志强](#) 巨噬细胞内毒素耐受时TLR4/MD-2的基因表达调节作用[期刊论文]-[中华实验外科杂志](#) 2004(1)
9. [Yamin TT, Miller DK](#) The interleukin-1 receptor-associated kinase is degraded by proteasomes following its phosphorylation 1997

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zgwzbjyx201001005.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyx201001005.aspx)