

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 5 月 15 日 第 11 卷 第 5 期

(Volume 11 Number 5)



5/2003

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

名誉总编辑
潘伯荣
总编辑
马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 1.445. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

目次

2003 年 5 月 15 日 第 11 卷 第 5 期 (总第 109 期)

述 评	497 刮吸解剖法在肝门胆管癌手术切除中的应用 彭淑牖,刘颖斌 499 我国小肠疾病的研究现状 智发朝 502 2003 年度国家自然科学基金医学和生物学项目指南概述 崔慧斐,江学良,马连生
食 管 癌	508 食管上皮癌变过程中环氧化酶-2 表达上调 齐凤英,张林西,韩彩丽,左连富,林培中,郭建文 512 腺病毒介导的 p27kip1 对食管癌裸鼠模型抑制的作用 张卫国,吴清明,童强,于皆平 517 腺病毒介导的 cox-2 反义 RNA 对食管癌细胞株 DNA 和蛋白质合成的影响 李胜保,吴清明,王强,王小虎,谢国建
胃 癌	522 胃癌 SMAD4/DPC4 杂合性丢失的研究 朱亚青,尹浩然,朱正纲,刘炳亚,张奕,陈雪华,于颖彦,林言箴 526 胃癌增生凋亡与调节基因的表达 潘传敬,刘宽宇 531 慢性萎缩性胃炎胃泌素、生长抑素、表皮生长因子、血管活性肠肽的测定及临床意义 郭昱,郭霞,姚希贤
大 肠 癌	535 CD/5-FC 系统对结肠癌细胞的杀伤作用 黎成金,马庆久,赖大年,鲁建国,王小军,王青,潘伯荣,武永忠,李金茂 540 大肠腺癌组织 Survivin 蛋白的表达意义 肖军,邓长生,朱尤庆
幽门螺杆菌	544 胃癌细胞系幽门螺杆菌感染对金属蛋白酶表达的影响 李新华,张桂英,罗非君,徐美华,李乾 547 表达幽门螺杆菌热休克蛋白 60 克隆的构建 白杨,黄文,林焕健,王继德,陈烨,张兆山,周殿元,张亚历 551 幽门螺杆菌感染者胃黏膜中内质网分子伴侣 Grp94 的表达 王孟春,方文刚,顾金歌,李岩 554 幽门螺杆菌 CagA 蛋白与胃癌组织中 Bcl-2、p53 蛋白表达的关系 杜雅菊,赵晶,赵瑞波,李宝杰 558 根除 <i>H. pylori</i> 后应用灭 <i>Hp</i> 煎剂对慢性胃炎病变的影响 王娜,姚希贤,张琳,白文元,冯丽英 562 <i>Hp</i> 对慢性萎缩性胃炎内皮素及一氧化氮水平影响的实验与临床研究 郭昱,郭霞,姚希贤
基 础 研 究	565 大蒜素对大鼠溃疡性结肠炎淋巴细胞凋亡及其调控蛋白的影响 徐细明,于皆平,何小飞,李军华,郑敏,於亮亮 569 泻剂结肠大鼠结肠中的 μ 、 κ 阿片受体变化 刘宝华,莫平,张胜本 571 香砂平胃散对小鼠胃排空的影响 王学清,王秀杰,李岩 575 术香冲剂对小鼠胃肠动力的影响 李岩,王学清,张卫卫,王江玥 578 EGF 对小肠缺血再灌注后磷酸化 p44/42 MAPK 表达的影响 李平,邢峰,付小兵,杨银辉,郭宝琛
焦 点 论 坛	583 吻合方法对防止胰肠吻合口漏的重要性 彭淑牖,刘颖斌 584 胰十二指肠切除术的适应证 许斌,刘颖斌,王建伟,曹利平,彭淑牖 587 胰十二指肠切除术的主要并发症及诊断与治疗 邓贵龙,李海军,刘颖斌,牟一平,彭淑牖 589 胰十二指肠切除术后胰漏的发生机制 王建伟,许斌,蔡秀军,李海军,刘颖斌,彭淑牖 591 胰肠吻合方法的演进 白明东,刘颖斌,李海军,彭淑牖 593 彭氏捆绑式胰肠吻合术的临床应用 陈晓鹏,刘颖斌,李海军,许斌,王建伟,李江涛,王新保,吴育连 595 彭氏型捆绑式胰肠吻合术 史留斌,方河清,刘颖斌,李海军,王建伟,许斌 596 捆绑式胰肠吻合术防止胰漏的机制 刘颖斌,彭淑牖
文 献 综 述	598 人工肝生物反应器研究进展 向德栋,王英杰,王宇明 601 肝纤维化治疗的新热点-TIMPs 谢玉梅,聂青和 606 p63 基因研究进展 司少艳,张建中 610 老年期消化系疾病的诊疗特点 宋于刚

文献综述	613 胆道系统运动调节及功能性胆道运动异常的诊治 陈仕珠 619 肠黏膜屏障研究进展 武金宝,王继德,张亚历 624 线粒体 DNA 与消化性肿瘤关系的研究进展 韩琤波,李凡,辛彦 628 热休克蛋白在胃溃疡中的表达及意义 向廷秀,王丕龙 632 内镜技术在消化系疾病诊疗中的应用 韩英 635 幽门螺杆菌的研究进展 徐智民,张万岱,周殿元 640 肠镜检查在早期大肠癌诊断中的重要作用 张亚历,周殿元 643 超声内镜检查在胃肠疾病中的临床应用 郭文 646 老年期消化道出血的鉴别诊断与治疗措施 宋卫生,杨希山 649 老年期消化性溃疡临床用药的合理选择 白岚 651 肥大细胞与功能性胃肠疾病 彭丽华,杨云生 654 肝门胆管癌的超声影像学诊断 王彬,陈路增,赵建勋,孙占祺 656 Budd-Chiari 综合征的分型及诊断 许伟华,朱菊人 658 部分脾栓塞术国内应用现状 朱晓玲
研究快报	663 FAK 在大肠癌中的表达及其临床意义 杨红军,丁彦青 665 大黄对大鼠结肠动力及肠神经系统的影响 董卫东,张胜本,刘宝华,张连阳,黄显凯,高峰 668 胃癌患者血清 TNF- α 的水平及意义 陈剑群,许统俭,安侠,王营,陈玉林
临床经验	670 前列腺素 E ₁ 对急性胰腺炎二十碳烯酸异常代谢调节的临床研究 李庭赞,孙丹莉,孙士其 671 肝硬化腹水并发肝肾综合征及低渗性脑病与限钠治疗关系的研究 刘建军,智红,吴晓英,李楠 673 金属夹联合内镜注射治疗胃肠道出血 王孟春,李立,常桂艳,孙思予,孙素云 675 内镜诊疗实现无痛苦操作的临床评价 游旭东,陈玲玲,郑晓蕾,王鹏,吴永伟,孔晓丽,许元印 677 经皮经肝胆囊引流治疗急性胆囊炎和重症胆管炎的价值 张国梁,朱春兰,任旭 679 进展期胰腺癌 299 例 王成锋,赵平,李文波,宋德余 681 食管、贲门癌染色体异常分析及意义 武珊珊,刘吉福,王明荣 684 空回肠出血 27 例 石力,田伏洲,李旭,周庆贤,赵碧,薛刚 686 食管鳞癌免疫组化彩色图像定量分析 韩永,徐燕杰,李宁,布和,宋晶莹,赵敏
病例报告	662 大肠 3 原癌 1 例 姚红兵,吴爱国,朱卉娟
封面故事	605 浙江大学医学院附属第二医院外科

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
 陈可冀 题写版权刊名
 (月刊)
 创刊 1993-01-15
 改刊 1998-01-25
 出版 2003-05-15
 原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀	张金哲
黄象谦	张学庸
黄志强	赵东海
黎介寿	周殿元
刘耕陶	社长总编辑 马连生
裘法祖	中文编辑 潘伯荣
汤钊猷	王瑾晖
王宝恩	英文编辑 张建中
危北海	排版 李少华
吴孟超	校对 李天华
吴咸中	

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
 030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
 E-mail: wcjd@wjgnet.com
 出版 世界胃肠病学杂志社
 100023, 北京市 2345 信箱
 E-mail: wcjd@wjgnet.com
 http://www.wjgnet.com
 电话 (010)85381892
 传真 (010)85381893
 印刷 北京科信印刷厂
 发行 国内 北京报刊发行局
 国外 中国国际图书贸易总公司
 (100044, 北京 399 信箱)
 订购 全国各地邮电局
 邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
 (100023, 北京市 2345 信箱)
 电话: (010)85381892
 传真: (010)85381893
 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外
 检索系统收录
 美国《化学文摘(CA)》
 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
 俄罗斯《文摘杂志()》
 中国科技论文统计与分析
 中国学术期刊文摘
 中国中医药信息资源网
 中国生物医学文献光盘数据库
 《中文科技资料目录(医药卫生)》
 中国生物医学期刊目次数据库
 中国医学文摘外科学分册(英文版)
 中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明
 本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079	邮发代号 82-262	国外代号 M 4481	国内定价 每份 24.00 元 全年 288.00 元	广告经营许可证 1401004000050
----------------	-------------	-------------	-----------------------------	-----------------------

COMMENTARY

Application of scraping and suctioning dissection in surgical remove of cholangiocarcinoma in porta hepatis

Peng SY, Liu YB 497

Current status of intestinal diseases in China

Zhi FC 499

Introduction to application directory of National Natural Science Foundation of China (Medicine and Biology, 2003)

Cui HW, Jiang XL, Ma LS 502

ESOPHAGEAL CANCER

Up-regulation of cyclooxygenase-2 in carcinogenesis of esophageal epithelia

Qi FY, Zhang LX, Han CL, Zuo LF, Lin PZ, Guo JW 508

Inhibitory effect of p27kip1 mediated by adenovirus on model of esophageal carcinoma in nude mice

Zhang WG, Wu QM, Tong Q, Yu JP 512

Effects of adenovirus-mediated human cox-2 antisense RNA on synthesis of DNA and proteins in esophageal carcinoma cell line

Li SB, Wu QM, Wang Q, Wang XH, Xie GJ 517

GASTRIC CANCER

Loss of heterozygosity of SMAD4/DPC4 in gastric carcinoma

Zhu YQ, Yin HR, Zhu ZG, Liu BY, Zhang Y, Chen XH, Yu YY, Lin YZ 522

Proliferation/apoptosis and expression of P53 and Bcl-2 in gastric carcinoma

Pan CJ, Liu KY 526

Changes of gastrointestinal hormones in chronic atrophic gastritis and their clinical significance

Guo Y, Guo X, Yao XX 531

LARGE INTESTINAL CANCER

Killing effect of CD/5-FC system on human colon cancer cell lines SW 480 and LoVo

Li CJ, Ma QJ, Lai DN, Lu JG, Wang XJ, Wang Q, Pan BR, Wu YZ, Li JM 535

Expression of survivin protein in colorectal adenocarcinoma

Xiao J, Deng CS, Zhu YQ 540

H.pylori

Influence of expression of matrix metalloproteinase induced by *H. pylori* infection in gastric cancer cell line

Li XH, Zhang GY, Luo FJ, Xu MH, Li Q 544

Construction of clone expressing adhesin Hsp60 of *Helicobacter pylori*

Bai Y, Huang W, Lin HJ, Wang JD, Chen Y, Zhang ZS, Zhou DY, Zhang YL 547

Expression of glucose-regulation protein 94 in gastric mucosa infected

with *Helicobacter pylori*

Wang MC, Fang WG, Gu JG, Li Y 551

Relationship between expression of Bcl-2 and p53 protein and CagA⁺ *Helicobacter pylori* in gastric cancer

Du YJ, Zhao J, Zhao RB, Li BJ 554

Histologic changes after *H.pylori* eradication with Killing *Hp* decoction for chronic gastritis

Wang N, Yao XX, Zhang L, Bai WY, Feng LY 558

Changes of nitricoxide and endothelin in *Helicobacter pylori* associated chronic atrophic gastritis before and after eradication: an experimental and clinical study

Guo Y, Guo X, Yao XX 562

BASIC RESEARCH

Effects of allitridi on lymphocyte apoptosis and its regulatory gene expression in rat ulcerative colitis

Xu XM, Yu JP, He XF, Li JH, Zheng M, Yu LL 565

Changes of mu and kappa opioid receptors in cathartic colon of rats

Liu BH, Mo P, Zhang SB 569

Effect of Xiangsha Pingweisan on gastric emptying motility in mice

Wang XQ, Wang XJ, Li Y 571

Effect of Zhuxiang powder on gastric and intestinal motility in mice

Li Y, Wang XQ, Zhang WW, Wang JY 575

Effects of EGF on expression of phosphorylated p44/42 MAPK in rat small intestine after ischemia-reperfusion injury

Li P, Xin F, Fu XB, Yang YH, Guo BC 578

FOCUSED FORUM

The significance of pancreaticojejunostomy method on prevention of pancreatic leakage

Peng SY, Liu YB 583

Diagnosis and treatment of principal complications of pancreaticojejunostomy

Deng GL, Li HJ, Liu YB, Mou YP, Peng SY 587

Mechanisms of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy

Wang JW, Xu bin, Cai XJ, Li HJ, Liu YB, Peng SY 589

The development of pancreaticojejunostomy methods

Bai MD, Peng CH, Liu YB, Peng SY, Li HJ 591

The clinic application of Peng's binding pancreaticojejunostomy

Cheng XP, Wu YL, Liu YB, Peng SY, Li HJ 593

Type Peng's binding pancreaticojejunostomy

Shi LB, Fang HQ, Liu YB, Li HJ, Wang JW, Xu B 595

Mechanisms of binding pancreaticojejunostomy to prevent pancreatic leakage

Liu YB, Peng SY 596

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi \$

World Chinese Journal of Digestology
Monthly \$ \$

Founded on 15th January, 1993

Renamed on 25th January, 1998

Publication date 15th May, 2003

Honorary-Editor-in-Chief

Bo-Rong Pan

President and Editor-in-Chief

Lian-Sheng Ma

ISSN 1009-3079 **CN** 14-1260/R

Edited by Editorial Board of World Chinese Journal of Digestology
P.O.Box 2345, Beijing 100023, China

Published by The WJG Press

77, Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Overseas Distributor China International Book Trading Corporation
P.O.Box 399, Beijing 100044, China **Code No.** M4481

Mail-Order Circulation Section, The WJG Press

P.O.Box 2345, Beijing 100023, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

Email: wcjd @ wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

Copyright © 2003 by The WJG Press

Indexed/**Abstracted by**

Chemical Abstracts

EMBASE/

Excerpta Medica

Abstract Journal

FAK 在大肠癌中的表达及其临床意义

杨红军,丁彦青

杨红军,丁彦青,中国人民解放军第一军医大学病理学教研室
广东省广州市 510515
国家自然科学基金及国家“973”资助课题, No.30170423, No.2001C13510208
项目负责人:丁彦青,510515,广东省广州市,中国人民解放军第一军医大学病理学教研室. dyq@fimmu.com
电话:020-61642148 传真:020-87705671
收稿日期:2002-10-09 接受日期:2002-11-04

摘要

目的:研究黏着斑激酶(FAK)在大肠癌及癌旁组织中的表达及其与肿瘤细胞分化、浸润、转移等生物学行为的关系。

方法:应用免疫组织化学LSAB法检测 60例大肠癌及癌旁组织石蜡标本中 FAK 蛋白的表达水平。

结果:FAK在癌组织中的表达明显高于癌旁组织($\chi^2=42.553$, $P=0.000$),低分化癌组织较高分化、中分化组织中 FAK 的表达水平高($\chi^2=4.848$, $P=0.028$),浸润程度越深表达越高($\chi^2=11.518$, $P=0.001$),有淋巴结转移较无转移的组织表达水平高($\chi^2=9.613$, $P=0.002$)。

结论:FAK可能既是一种转化相关酶又是一种演变相关酶。FAK的表达量可作为肿瘤发生、发展过程中一种较有价值的病理指标。

杨红军,丁彦青. FAK 在大肠癌中的表达及其临床意义. 世界华人消化杂志 2003;11(5):663-665

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/663.htm>

0 引言

大肠癌是一种常见的恶性肿瘤,侵袭与远处转移是导致大肠癌患者临床治疗失败和死亡的主要原因之一。肿瘤侵袭转移是一个多步骤肿瘤细胞与宿主细胞相互作用的生物学过程。由整合素(integrin)激活 FAK 介导的信号转导在此过程中发挥着重要作用^[1,2]。

整合素是一类跨膜糖蛋白受体,他与配体(大部分为 ECM 成分)的连接促使 FAP 即黏着斑的形成。FAP 是整合素转导信号的结构基础。除细胞骨架蛋白外,在 FAP 内还存在多种重要的信号转导分子,如 FAK、Src 等。可以说 FAP 的存在为这些信号分子间的反应提供了一个支架,便利了整合素介导的信号传递^[3,4]。FAK(黏着斑激酶)是一非受体酪氨酸蛋白激酶^[5]。FAP 形成后,FAK 发生自主磷酸化而活化并且与 Src 形成信号转导复合物。Src 与 FAK 结合后能够相互激活,使 FAK 完全活化。活化的 FAK 进而通过 paxillin、Grb2、Cas、PI-3K 及 STAT 等与信号转导有关的分子,激活多条信号转导通路^[6-8]。从而参与细胞分化、增生、伸展和迁移,

以及肿瘤的侵袭和转移等。因此,FAK 被认为是整合素依赖性信号转导通路的基础分子,在整合素介导的信号转导途径中起着关键作用^[9,10]。

本研究采用免疫组织化学方法检测了大肠癌及相应癌旁组织中 FAK 的表达,以此了解 FAK 在大肠癌组织及相应癌旁组织中的表达情况,并分析他们与癌细胞分化程度及侵袭转移间的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 收集我校附属南方医院外科手术标本共 60 例,全部为腺癌,其中男性 46 例,女性 14 例。年龄 26-75 岁,组织经 100 mL/L 甲醛常规固定,石蜡包埋,5 μ m 连续切片,分别进行 H E 染色和免疫组化染色。FAK(H-1)抗体(小鼠抗人单克隆抗体)及生物素标记的羊抗小鼠 IgG 为 Santa Cruz 公司产品。LSAB(SP)试剂为美国 Vector Laboratories 公司产品,其余试剂为国产分析纯。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学方法 采用我室创立的真空负压链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法(LSAB 或 SP 法)^[11]。具体步骤如下:(1)石蜡切片常规脱蜡至水 10 min;(2)置于 3 mL/L H₂O₂ 甲醇中真空负压 5 min;(3)水洗 1 min;(4)切片置入 0.01 mol/L 柠檬酸盐缓冲液(pH6.0)中,放入已预先将温度调到 95 左右的真空恒温干燥箱中,真空负压 10 min,室温静置 10 min;(5)PBS 洗 3 次,共 3 min;(6)加 1 滴或 50 μ L 10 mL/L 正常羊血清(第二抗体动物血清),真空负压 5 min;(7)加 1 滴或 50 μ L 一抗(1:100 稀释),真空负压 5 min;(8)PBS 冲洗 3 次,共 3 min;(9)加 1 滴或 50 μ L 二抗(1:100),真空负压 5 min;(10)PBS 洗 3 次,共 2 min;(11)加 1 滴或 50 μ L SP 复合物,真空负压 5 min;(12)PBS 洗 2 次,共 2 min;(13)DAB-H₂O₂ 显色 5 min;(14)PBS 洗 1 min,水洗 1 min,苏木素复染 1 min,中性树脂封固。每例均取 1 片用 PBS 取代一抗作阴性对照。

1.2.2 分化分级标准 参照 WHO 癌细胞分化分级标准:低分化(级),中分化(级),高分化(级)。

1.2.3 半定量结果判断^[12] 免疫组化染色,无棕黄色为(-);淡棕黄色为(+);棕黄色为(++);棕褐色为(+++)。同样物镜下观察阳性细胞数(-):无阳性细胞;(+):阳性细胞 10%;(++):阳性细胞为 11-50%;(+++):阳性细胞 >50%。

统计学处理 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 FAK在大肠癌及癌旁组织中的表达 在60例癌组织中有35例FAK表达为强阳性(+++)或较强阳性(++),在60例癌旁组织中仅有2例较强阳性,二者有显著性差异($\chi^2=42.553$, $P=0.000$). 大肠癌与癌旁组织的FAK表达阳性率有显著性差异($\chi^2=8.711$, $P=0.003$),见表1.

表1 FAK在大肠癌及癌旁组织中的表达

组织	n	FAK				阳性率(%)
		-	+	++	+++	
组织类别						
癌旁组织	60	22	36	2	0	63.3
癌组织	60	8	17	23	12	86.7
分化程度						
低分化	35	4	7	15	9	88.6
高或中分化	25	5	10	7	3	80.0
浸润程度						
黏膜或浅肌层	13	7	4	2	0	46.2
深肌层或全层	47	2	13	20	12	95.7
转移情况						
无淋巴结转移	29	8	10	10	1	72.4
有淋巴结转移	31	0	7	13	11	100.0

2.2 FAK的表达与大肠癌分化程度的关系 在35例低分化大肠癌组织中,表达为强阳性或较强阳性者共24例,在25例高、中分化组织中表达为强阳性或较强阳性者共10例,二者有显著性差异($\chi^2=4.848$, $P=0.028$). 但低分化组与高中分化组的FAK表达阳性率相比无显著性差异($\chi^2=0.840$, $P=0.359$),见表1.

2.3 FAK的表达与大肠癌浸润程度的关系 在13例有浅肌层或黏膜浸润的癌组织中,2例为较强阳性.在47例有深肌层或全层浸润的癌组织中,表达为强阳性或较强阳性者共32例.可见FAK在深肌层或全层浸润的癌组织中的表达明显高于浸润较浅的组织,有显著性差异($\chi^2=11.518$, $P=0.001$). 2组间的FAK表达阳性率有显著性差异($\chi^2=19.642$, $P=0.000$),见表1.

2.4 FAK的表达与大肠癌转移的关系 在29例无淋巴结转移的癌组织中,表达为强阳性或较强阳性者共11例.31例有淋巴结转移的癌组织中,表达为强阳性或较强阳性者共24例,说明转移组与非转移组之间表达量有显著性差异($\chi^2=9.613$, $P=0.002$),且2组间的FAK表达阳性率也有显著性差异($\chi^2=9.867$, $P=0.002$),见表1.

3 讨论

FAK是一种非受体酪氨酸蛋白激酶,主要在细胞质中表达,与肿瘤关系密切.本研究显示,FAK在大肠癌组织中的表达量明显高于癌旁组织,二者的阳性率有

显著性差异;低分化大肠癌组织的FAK表达量比高、中分化癌组织的表达量高,但他们的阳性率无显著性差异;FAK的表达与癌细胞浸润、转移有关,浸润程度越深,FAK的表达越强,同时有淋巴结转移的癌组织FAK的表达较无转移组高,他们的阳性率有显著性差异.此结果与其他学者的相关研究类似^[13-15].

尽管目前关于FAK在癌组织及低分化癌组织中表达比癌旁及高、中分化癌组织高的原因尚未明了,但通常认为包括以下几个方面:(1)FAK分子中有6个酪氨酸的磷酸化位点,其中Tyr397为自身磷酸化位点,对Src有调控作用.在正常组织中,ECM蛋白含量较低,而在肿瘤基质中,ECM蛋白含量升高,同时,癌旁组织整合素 $\alpha_5\beta_1$ 等亚基高表达,造成基质蛋白相对更少,使整合素不能有效地与基质结合,此时FAK的Tyr397虽然被磷酸化,但FAK的活性并不高,FAK表达较低;另外,在癌旁组织中可能Src的表达本身较低,使Src不能与FAK进行有效的结合,从而使FAK的活性更低,FAK的表达下降^[16].当然,就本实验而言,Src及整合素 $\alpha_5\beta_1$ 等的表达水平尚需实验加以证实;(2)在癌旁组织中还存在着与FAK连接的PTEN等对整合素介导的信号转导起负调控作用的因子,使FAK的活性降低,FAK的表达下降^[17]; (3)也有研究认为FAK的过度表达与其基因量的增加有关^[18].如前所述,FAK的磷酸化在信号转导过程中起着关键作用,因此,FAK表达的上调或下调对此过程也具有深远的影响.癌组织中FAK处于过度表达,从而将存活信号不断放大,导致癌细胞不断地以非锚定生长的方式增生.而肿瘤细胞的不断增生和运动是肿瘤浸润的前提,即肿瘤细胞的增生和运动有利于细胞侵袭和浸润,肿瘤浸润是转移的前奏.所以上述原因也导致了浸润及转移组大肠癌中FAK的表达升高.高、中分化癌与低分化癌的FAK表达阳性率无显著性差异的原因,可能由于FAK是一种在大多数正常组织中都存在的基因^[15,19],可能在正常组织中FAK有表达,但表达水平较低,如本研究所见,癌旁组织FAK表达大多为弱阳性,而在癌组织中表达明显升高.

由此可见,FAK作为整合素介导的信号转导过程中的基础分子,是一种与细胞的癌变、分化、转移相关的蛋白激酶,他可能既是一种转化相关酶,又是一种演变相关酶.FAK表达的高低可能作为肿瘤发生、发展过程中一种较有价值的病理指标,而对FAK表达量及活性的调控对改变癌细胞的发展将有积极作用.

4 参考文献

- 1 Kumar CC. Signaling by integrin receptors. *Oncogene* 1998; 17:1365-1373
- 2 Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling. *Science* 1999; 285: 1028-1032
- 3 Cary LA, Han DC, Guan JL. Integrin-mediated signal transduction pathways. *Histol Histopathol* 1999; 14: 1001-1009
- 4 Calderwood DA, Shattil SJ, Ginsberg MH. Integrins and actin

- filaments: reciprocal regulation of cell adhesion and signaling. *J Biol Chem* 2000;275:22607-22610
- 5 Schaller MD, Parsons JT. Focal adhesion kinase and associated proteins. *Curr Opin Cell Biol* 1994;6:705-710
- 6 Schlaepfer DD, Hunter T. Integrin signalling and tyrosine phosphorylation: just the FAKs? *Trends Cell Biol* 1998; 8: 151-157
- 7 Liu G, Guibao CD, Zheng J. Structural insight into the mechanisms of targeting and signaling of focal adhesion kinase. *Mol Cell Biol* 2002;22:2751-2760
- 8 Hayashi I, Vuori K, Liddington RC. The focal adhesion targeting (FAT) region of focal adhesion kinase is a four-helix bundle that binds paxillin. *Nat Struct Biol* 2002;9:101-106
- 9 Roy S, Ruest PJ, Hanks SK. FAK regulates tyrosine phosphorylation of CAS, paxillin, and PYK2 in cells expressing v-Src, but is not a critical determinant of v-Src transformation. *J Cell Biochem* 2002;84:377-388
- 10 Salazar EP, Rozengurt E. Src family kinases are required for integrin-mediated but not for G protein-coupled receptor stimulation of focal adhesion kinase autophosphorylation at Tyr-397. *J Biol Chem* 2001;276:17788-17795
- 11 蔡俊杰,邱红明,张盛.应用真空负压LSAB法快速显示各种组织相关抗原的研究. *中国组织化学与细胞化学杂志* 1996;5:109-111
- 12 许良中,杨文涛.免疫组织化学反应结果的判断标准. *中国癌症杂志* 1996;6:229-231
- 13 Ayaki M, Komatsu K, Mukai M, Murata K, Kameyama M, Ishiguro S, Miyoshi J, Tatsuta M, Nakamura H. Reduced expression of focal adhesion kinase in liver metastases compared with matched primary human colorectal adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2001; 7:3106-3112
- 14 Brunton VG, Fincham VJ, McLean GW, Winder SJ, Paraskeva C, Marshall JF, Frame MC. The protrusive phase and full development of integrin-dependent adhesions in colon epithelial cells require FAK- and ERK-mediated actin spike formation: deregulation in cancer cells. *Neoplasia* 2001;3:215-226
- 15 Cance WG, Harris JE, Iacocca MV, Roche E, Yang X, Chang J, Simkins S, Xu L. Immunohistochemical analyses of focal adhesion kinase expression in benign and malignant human breast and colon tissues: correlation with preinvasive and invasive phenotypes. *Clin Cancer Res* 2000;6:2417-2423
- 16 Schlaepfer DD, Hauck CR, Sieg DJ. Signaling through focal adhesion kinase. *Prog Biophys Mol Biol* 1999;71:435-478
- 17 Tamura M, Gu J, Matsumoto K, Aota S, Parsons R, Yamada KM. Inhibition of cell migration, spreading and focal adhesions by tumor suppressor PTEN. *Science* 1998;280:1614-1617
- 18 Agochiya M, Brunton VG, Owens DW, Parkinson EK, Paraskeva C, Keith WN, Frame MC. Increased dosage and amplification of the focal adhesion kinase gene in human cancer cells. *Oncogene* 1999;18:5646-5653
- 19 Hanks SK, Calalb MB, Harper MC, Patel SK. Focal adhesion protein-tyrosine kinase phosphorylated in response to cell attachment to fibronectin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89: 8487-8491

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 研究快报 •

大黄对大鼠结肠动力及肠神经系统的影响

童卫东,张胜本,刘宝华,张连阳,黄显凯,高峰

童卫东,张胜本,刘宝华,张连阳,黄显凯,中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所普外科 重庆市 400042
高峰,兰州军区总医院普外科 甘肃省兰州市 730001
项目负责人:童卫东,400042,重庆市长江支路10号,中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所普外科. vdtong@hotmail.com
电话:023-68757248
收稿日期:2002-11-19 接受日期:2002-11-29

摘要

目的:探讨长期应用大黄对结肠肌电、肠神经系统的影响。

方法:建立大鼠“泻剂结肠”模型,应用电生理、组化及免疫组化技术研究大黄对大鼠结肠动力、ENS多种神经递质及Cajal间质细胞(ICC)的影响。

结果:大鼠饲养大黄3 mo后,结肠慢波频率减慢;结肠肌间丛NADPH阳性神经细胞数目增多,AchE阳性神经细胞数目减少;NOS免疫反应性增强,SOM免疫反应性减弱;肌间丛ICC分布不均匀,突起连接杂乱。

结论:长期应用大黄对结肠动力和ENS有损害作用,在临床治疗顽固性便秘时应避免长期应用大黄等刺激性泻剂。

童卫东,张胜本,刘宝华,张连阳,黄显凯,高峰.大黄对大鼠结肠动力及肠神经系统的影响. *世界华人消化杂志* 2003;11(5):665-667

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/665.htm>

0 引言

大黄是慢传输性便秘(slow transit constipation, STC)患者常用的一种泻剂,STC结肠动力和多种肠神经递质有异常变化,但这些变化是否继发于长期服用大黄等刺激性泻剂争议较多^[1]。我们用大黄建立大鼠“泻剂结肠”模型,用电生理、肌间神经丛铺片、免疫组化、碘化锌-锇酸(zinc iodide-osmic acid, ZIO)染色等方法,检测结肠肌电、肠神经递质及Cajal间质细胞(interstitial cells of cajal, ICC)变化,探讨大黄对结肠动力和肠神经系统(enteric nervous system, ENS)的影响及其可能机制。

1 材料和方法

1.1 材料 成年Wistar大鼠32只随机分为对照组和大黄组,每组16只。

1.2 方法

1.2.1 模型建立 对照组饲以普通干饲料。大黄组饲以含大黄饲料,起始剂量为200 mg/(kg·d),半数致泻剂量为1 000 mg/(kg·d),维持此剂量直到稀便消失,再按200 mg/(kg·d)递增,如此保持半数以上动物有下泻作用饲养3 mo,最终调整剂量为2 400 mg/(kg·d)。

1.2.2 结肠肌电测定 禁食24 h,在结肠近段(距盲肠约



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

