

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年11月15日 第11卷 第11期 (Volume 11 Number 11)



11/2003

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。2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532。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 11 月 15 日 第 11 卷 第 11 期 (总第 115 期)

述 评

- 1661 创办具有中国特色的国际先进水平的 WJG: 2004 年由月刊改为半月刊 马连生, 潘伯荣, 马景云, 徐家祚, 应协中, 王先林, 陆汉明, 夏华向, 张建中, 苏勤, 任师颜, 朱立, 朱丽虹, 吕有勇
1665 细胞分化与食管鳞状细胞癌 孔建平, 刘芝华, 吴昊
1670 轮状病毒致病机制研究进展 王大燕, 王健伟, 于修平, 洪涛

肝 癌

- 1674 小鼠甲胎蛋白基因的克隆真核表达载体构建及表达鉴定 田耕, 马继林
1677 原发性肝细胞癌中 PITG 和 c-myc 基因表达的研究 金中元, 程瑞雪, 郑长黎, 郑晖
1682 肝细胞癌变过程中 cyclin D1 的异常表达与端粒酶活性的相关分析及意义 李宝杰, 王新红, 曲波
1686 HCC 合并阻塞性黄疸 ERCP164 例 樊彪, 潘亚敏, 沈丽, 胡冰, 吴萍, 王书智, 周岱云

基础研究

- 1690 巨噬细胞 Smad4 反义基因转移及对细胞外基质合成的抑制作用 徐新保, 冷希圣, 何振平, 梁志清
1694 冷冻保存再灌注期间离体肝组织内氧自由基及 $[Ca^{2+}]_i$ 对 p38MAPK 激活的影响 王西, 田伏洲, 汤礼军, 张晓璋
1699 大黄素对大鼠结肠环行平滑肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响 马涛, 齐清会, 简序, 费乃昕
1703 大肠癌细胞可产生趋化因子 IP-10 杨春康, 陈道达, 田源, 张景辉
1706 干扰素对野生型 p53 转染的结肠癌细胞株 SW480 的影响 张桂英, 徐美华, 谢兆霞, 何春梅
1711 大鼠胃黏膜损伤修复时早期应答基因 c-Jun 及 c-met 的表达 姚永莉, 徐波, 宋子刚, 张万岱

临床研究

- 1715 功能性消化不良患者症状分型、胃排空功能、胃肠激素水平的相关性 唐红卫, 黄裕新, 徐海峰, 高巍, 周润锁, 尚磊, 王庆莉, 高峰, 安晓丽
1720 肝硬化患者血清和腹水 CA125 升高 肖文斌, 刘玉兰
1723 α -2b 干扰素治疗慢性乙型肝炎的前瞻性研究 熊锦华, 胡大荣, 张成平, 范公愚, 刘勇, 闻炜

焦点论坛

- 1727 胃干细胞 王天德, 展玉涛
1730 肠道干细胞 姜佳丽, 王虹, 展玉涛
1732 胃肠道间质瘤干细胞 王虹, 展玉涛
1735 肝性干细胞 展玉涛, 任继萍
1738 肝脏干细胞 展玉涛, 毕泰山
1740 胰腺干细胞 姜佳丽, 万小平, 张敏, 展玉涛

文献综述

- 1743 乙型肝炎病毒 e 抗原阴性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗 董青, 成军
1749 HGF/SF、c-met 基因信号异常与胃肠道恶性肿瘤 李宏武, 单吉贤
1752 幽门螺杆菌对胃激素的影响 郭玉, 郭霞, 姚希贤
1755 胃癌组织生长抑素及其受体的表达与 EGF、VEGF 的影响 李秋萍, 徐军全, 李红梅, 张利华
1760 结、直肠癌临床病理分期系统及其临床意义 卿三华
1764 铂佐剂机制及其纳米化前景 何萍, 吕凤林, 任建敏, 何凤恩
1769 RNA 干扰的抗病毒效应 李中, 范学工
1773 Peutz-Jeghers 综合征 赵喜荣, 康进春, 吕有勇
1777 食管癌中的等位基因缺失 李洁, 刘芝华
1782 溃疡性结肠炎发病机制及其研究进展 周琦, 林平, 潘慧, 梅林
1787 蛋白酶激活受体-2 与胃肠道疾病的研究进展 朱雄伟, 王强, 温光保, 李兆申

研究快报

- 1793 轮状病毒胃肠炎与表皮生长因子关系初步研究 吴建春, 姚英民
1794 尿毒症患者透析前后胃肌电活动的研究 武立群, 王虹, 顾清, 张悦, 李松扬
1796 消炎痛和幽门螺杆菌在胃溃疡致病中的相互作用研究 迟晶, 赵金满, 于继红, 傅宝玉
1797 原发性肝癌乙型肝炎病毒 mRNA 的表达及其意义 陈晓晓, 刘颖斌, 时开同, 彭淑娟, 彭承宏, 史留斌, 沈宏伟
1800 MDM2 基因扩增和蛋白表达与胃癌相关性的研究 孙利平, 李岩, 张宁, 姜乃佳, 付伟, 薛一雷
1802 HBsAg 疫苗对非溶细胞性和溶细胞性细胞免疫应答的影响 熊一力, 贾彦征, 施理, 张宜俊

研究快报

- 1804 P27kip1、CyclinE 和 CyclinA 在胃癌中的表达及意义 金顺花, 朴熙雄, 金海峰, 朴凤顺, 许强
1807 血管紧张素 II 对大鼠 HSC 合成 PAI-I 的影响及 NO 的干预作用 张磊, 李定国, 尤汉宇, 刘清华, 宗喜华, 陆汉明

临床经验

- 1809 TTF1 在正常及损伤胃黏膜中的表达改变 任建林, 卢维正, 王琳, 陈建民, 施华芳, 叶震世, 吴艳环, 钟燕, 林进江, 林琛, 潘金水, 罗金燕
1811 肝性脊髓病 8 例 王春平, 冯永毅, 苏淑慧, 李迎新, 彭晓君
1812 直肠癌前哨淋巴结检测 102 例 魏寿江, 王树树, 赵国刚, 侯华芳
1814 功能性消化不良患者胃排空障碍与胃肠激素的关系 何美蓉, 宋子刚, 何春容
1816 上消化道流行病学研究 黄中平
1818 胃液抗 Hp IgA 测定对 Hp 根除治疗效果的判断 谢勇, 吕农华, 黄德强, 陈江, 徐泽, 王崇文
1820 原发性十二指肠癌 16 例 谢磊, 刘之武, 王志川
1822 丙型肝炎病毒母婴传播及羊水、乳汁和唾液的作用 王占英, 牛美智, 曹学强, 李颖, 乔光彦
1824 十二指肠癌 120 例 吴江, 邓长生
1825 乙肝病毒感染相关原发性肝癌 320 例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
1827 胆管癌组织 p53 和血管内皮生长因子表达与血管生成的相关性研究 陈勇军, 俞亚红, 丁志强
1830 奥曲肽治疗肠梗阻 25 例 张长青, 张聚珍, 吴伟岗, 黄永毅
1832 理学检查慢性胃十二指肠炎 280 例 谭允熙, 李增芬, 谭汇泉
1835 艾滋病患者中 HCV、HBV 及 HGV 的感染状况 骆嘉社, 桂希恩, 庄柯
1837 胆心反射及胆心综合征的诊治 卫洪波, 汪壮流, 杨柳, 李文胜, 陈勇, 唐秋林
1839 陕西部分农村 0-18 月婴幼儿肠道内微生物菌群状况研究 孙晓魁, 刘黎明, 郝炳华, 杨文方, 贾梅, Acheson K
1841 糖尿病患者胆囊排空功能与胃肠激素的关系 王艳军, 徐永泉, 林艳, 李士星
1843 慢性小肠性腹泻中的 IBS 吴杰, 邓昊, 贾贵贵, 陈时
1844 矿区居民幽门螺杆菌感染状况及危险因素分析 雷静静, 周力, 谭玉洁, 杨斌, 刘星峰, 杜纪恩
1848 直视微创胆道手术 52 例 姜伟青, 周建明, 陆军

病例报告

- 1851 分体联合手术治疗小儿原发性肝静脉海绵样变 1 例 方艳华, 朱新勇, 方石岗
1852 马内非青霉素 1 例 尹雯, 汪光强, 郑晓平, 彭国林
1853 胰性胸内 8 例 王平, 廖勇, 古敏, 刘子沛, 李晓璐
1855 胃移植术后回肠结肠并出血、梗阻 1 例报告 金红旭, 张雪峰, 王正强

读者来信

- 1698 徐新保
1705 Ferenc SZALAY

封面故事

- 1664 复方健脾胃胃胶囊 II 期临床研究方案讨论会在福州举行

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 2003-11-15
原名 新消化病学杂志

- 总编辑 陈可冀
黄家骝
黄志强
廖介寿
刘耕陶
袁法强
汤树敏
王宝恩
危北海
关益超
关成中

- 社长兼编辑 马进荣
中文编辑 潘柏松
王理晖
英文编辑 朱丽红
排版 廖少华
校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会

030001, 山西省太原市迎泽西大街 77 号
E-mail: wjgd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wjgd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 010185381892
传真 010185381893

印刷 北京科德印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局

国外 中国图书贸易总公司
(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: 010185381892
传真: 010185381893

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/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》
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录数据库
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

本刊刊登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, 本刊如有印刷质量问题, 请向本刊编辑部联系。

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
国外代号 M 4481

国内定价 每册 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
1401004000

肝脏卵圆细胞

展玉涛, 毕春山

展玉涛, 毕春山, 首都医科大学附属同仁医院消化科 北京市 100730
项目负责人: 展玉涛, 100730, 北京市崇文大街2号, 首都医科大学附属同仁医院消化科. yutaozhan@263
电话: 65129911-2463
收稿日期: 2003-03-21 接受日期: 2003-05-29

展玉涛, 毕春山. 肝脏卵圆细胞. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1738-1740
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1738.asp>

0 引言

Farber 于 1950 年发现, 乙硫氨基酸、2-氨基乙酰苄及 3-甲基-4-二甲基胺苯等致癌物质可导致大鼠肝脏门脉周围区的上皮细胞增生, 因这些增生的上皮细胞细胞核呈卵圆形, 故将其命名为卵圆细胞(oval cells). 后来研究发现其他组织器官在某些病理条件下也出现细胞核为卵圆形的细胞, 为与其他组织器官的卵圆形细胞相区别, 常将肝脏的这种卵圆形细胞称为肝脏卵圆细胞(hepatic oval cells, HOC). 一般认为, 肝脏卵圆细胞直径为 10-15 μm , 表达 OV-6、细胞角蛋白 19、谷氨酰转氨酶、部分表达白蛋白及甲胎球蛋白, 但不表达过氧化物酶^[1], 近年来研究发现, 肝脏卵圆细胞膜表面也表达造血干细胞标志 Thy-1^[2], 并被认为是肝脏祖细胞^[3,4]. 随着干细胞技术及研究的迅速发展, 肝脏卵圆细胞已成为肝病学中的研究热点之一, 本文将近年来的有关研究进行综述.

1 卵圆细胞的来源

一般认为肝脏卵圆细胞来源于位于Hering管的肝脏干细胞^[5-7]. 最近, Paku et al^[8]研究也支持这种观点, 他们应用共聚焦显微镜、免疫组化等方法研究 2-氨基乙酰苄/部分肝切除模型中早期出现的肝脏卵圆细胞, 发现肝脏卵圆细胞能分化形成胆小管, 且后者被起源于Hering管中止于肝板末端肝细胞的基底膜包绕, 在基底膜外无肝脏卵圆细胞存在. Petersen et al^[9]将 δ 大鼠骨髓细胞移植到 η 大鼠体内, 结果现 η 大鼠肝脏出现了Y染色体阳性细胞, 且这些细胞表达肝脏卵圆细胞标志, 提示骨髓来源的细胞在肝脏中能分化为肝脏卵圆细胞, 骨髓干细胞可能是肝脏卵圆细胞的另一重要来源^[10].

2 肝脏卵圆细胞形成的动物模型

肝脏卵圆细胞形成的原理主要是通过部分肝切除或肝细胞毒性物质使部分肝细胞损害或丧失, 形成肝细胞再生环境, 应用肝细胞增生抑制物质使存活肝细胞的再生能力完全或严重丧失. 文献报道多种方法可诱导肝脏产生肝脏卵圆细胞: (1)氨基乙酰苄/部分肝切除(2/3肝切除)模型: 为最常用的模型, 方法为给大鼠 2-氨基乙

酰苄灌胃 7 d, 行 2/3 肝切除, 再继续用 2-氨基乙酰苄 7 d, 在肝部分切除第 9 d, 即可从门脉区发现肝脏卵圆细胞, 在肝部分切除第 14 d, 肝脏卵圆细胞分布于新生门脉周围肝细胞的外周边沿, 在肝部分切除第 21 d, 肝脏卵圆细胞消失^[11,12]. 目前已有 2-氨基乙酰苄缓释剂可代替 2-氨基乙酰苄灌胃, 该缓释剂每粒为 70 mg, 每天释放 2.5 mg, 持续 28 d. (2)氨基乙酰苄/四氯化碳模型^[13,14]: 氨基乙酰苄的用法同上, 应用氨基乙酰苄 7 d 一次性腹腔内注射半数致死量的四氯化碳(剂量为 1.9 mL/kg, 按体积比 1:1 溶于玉蜀黍油). (3)氨基乙酰苄/烯丙基乙醇模型^[15]: 氨基乙酰苄的用法同上, 应用氨基乙酰苄 7 d 一次性腹腔内注射半数致死量的烯丙基乙醇(剂量为 0.05 mL/kg, 按体积比 1:50 溶于 90 g/L 盐水). 在 2-氨基乙酰苄/部分肝切除、2-氨基乙酰苄/四氯化碳和 2-氨基乙酰苄/烯丙基乙醇三种模型中, 形成肝脏卵圆细胞反应的顺序为 2-氨基乙酰苄/四氯化碳大于或等于 2-氨基乙酰苄/部分肝切除大于 2-氨基乙酰苄/烯丙基乙醇^[16]. (4)胆碱缺乏氨基乙酰苄模型: 胆碱缺乏含 0.5 g/L 氨基乙酰苄饮食 14 d, 第 7 d 门脉周围出现肝脏卵圆细胞, 第 14 d 门脉周围区小肝脏卵圆细胞明显增加, 第 21 d 肝实质出现大量的肝脏卵圆细胞, 第 28 d 后肝脏卵圆细胞逐渐减少, 第 42 d 肝实质内仍可见肝脏卵圆细胞^[17]. (5) D-半乳糖胺诱导肝损伤: 一次性腹腔内注射 D-半乳糖胺(70-80 mg/100 g 体重)使尿苷核糖和尿苷二磷酸糖进入肝细胞, 从而抑制 RNA、蛋白质合成导致肝损伤, 在尿苷三磷酸丧失后, 残存肝细胞不能增生且动物存活依赖于未成熟的不能代谢 D-半乳糖胺的上皮细胞活化从而抵抗肝损伤, 应用 D-半乳糖胺 48 h 后在门脉周围区出现 AFP 阳性的肝脏卵圆细胞. 此外, 胆碱缺乏已硫氨基酸饮食、胆碱缺乏乙醇饮食、黄曲霉素等也能诱导肝脏卵圆细胞产生^[18], 铜中毒大鼠肝脏可自发出现肝脏卵圆细胞.

3 肝脏卵圆细胞的分化特性

许多研究证实肝脏卵圆细胞具有向肝细胞和胆管细胞分化的能力, 因此, 一般认为, 肝脏卵圆细胞为双潜能细胞^[19-22]. Yasui et al^[23]采用 Percoll 梯度离心分离大鼠肝脏卵圆细胞, 并将这些肝脏卵圆细胞移植到肝脏, 结果发现他们能转化为肝细胞, 为评价肝脏卵圆细胞分化形成的肝细胞的白蛋白合成功能, 将肝脏卵圆细胞移植到白蛋白基因缺陷突变大鼠, 结果移植大鼠血清白蛋白水平升高并维持 10 wk 以上. 肝脏卵圆细胞从 Hering 到肝板可能通过下列途径: 当肝脏卵圆细胞接触 Hering 管的基底膜时释放蛋白酶, 后者消化基底膜破坏其连续性, 肝脏卵圆细胞从基底膜不连续处移居到肝实质并向肝细胞分化. 肝脏卵圆细胞除能分化为胆管细胞和肝细胞外, 还具有未定型胃肠干细胞的分化能力, 他们能分化为肠吸收细胞、杯状细胞、内分泌细胞. 资料^[24]还表明, 肝脏卵圆细胞增生的肝脏可

发生胰腺分化或化生, 体外实验^[25]也证实肝脏卵圆细胞能形成胰腺内分泌激素产生细胞, 提示肝脏卵圆细胞还具有向胰腺细胞分化的能力. Steinberg et al^[26]分别从胆碱缺乏含乙硫氨酸饮食 6 wk 及 22 wk 大鼠肝脏中分离肝脏卵圆细胞系 OC/CDE6 及 OC/CDE22, OC/CDE6 经长期混合培养而自动转化, 即经不传代、不进行每 3 d 更换培养基培养 4 wk, 然后再进行传代 1 次, 但不进行每 3 d 更换培养基培养 4 wk, OC/CDE22 经烷基化物 N-甲基-N-硝基-N-亚硝基胍干预而转化, 即当 OC/CDE22 细胞进入对数生长期时加用 4 $\mu\text{g/mL}$ N-甲基-N-硝基-N-亚硝基胍培养 24 h, 然后进行分离培养, 重复此过程 14 次. 将上述转化的两株细胞系按每只大鼠 1×10^6 个细胞皮下接种于出生 1 d 的大鼠, 结果转化的两株细胞系在接种部位能形成肿瘤, 该肿瘤具有胆管细胞癌、腺癌及硬癌样结构, 且多数为未分化性肿瘤, 提示肝脏卵圆细胞具有向肿瘤细胞分化的能力. 永久性肝脏卵圆细胞株的建立和应用对研究肝细胞系分化及肿瘤形成具有重要价值, P^{53} 缺失能使细胞循环超过培养细胞生命的自然极限(称之为永久性), P^{53} 敲除小鼠经胆碱缺乏含酒精饮食导致肝脏卵圆细胞(表达白蛋白、转铁蛋白及肝脏卵圆细胞标志如甲胎球蛋白、丙酮酸激酶等)增加, 分离、培养这些肝脏卵圆细胞并将其注射到无胸腺的裸鼠体内, 发现这些细胞能形成表现型与肝细胞癌相似的肿瘤, 因此, 应用 P^{53} 裸鼠肝脏细胞能成功地产生永久性和致瘤性的肝脏卵圆细胞, 这种细胞的致瘤性是肝脏卵圆细胞参与肝细胞癌形成的直接证据^[27]. 上述资料提示, 肝脏卵圆细胞是肝脏的多能性干/祖细胞^[28].

4 肝脏卵圆细胞的调控

细胞因子对肝脏卵圆细胞的生长和分化具有调控作用^[29]. 为明确肝细胞生长因子对肝脏卵圆细胞的影响, Shiota et al^[30]将肝细胞生长因子基因转染 2-氨基乙酰苄/部分肝切除模型大鼠体内, 结果 4 d 后肝细胞生长因子 mRNA 达高峰, 而后下降. 增生细胞核阳性的肝脏卵圆细胞明显增加, 且干细胞因子及其受体 mRNA 增加, 结果提示体外肝细胞生长因子基因转染能促进肝脏卵圆细胞增生. Isfort et al^[31]研究两类生长因子对肝脏卵圆细胞增生的影响, 结果上皮生长因子家族(包括上皮生长因子、肝素结合上皮生长因子和转化生长因子- α 等)对肝脏卵圆细胞系具有丝裂源作用, 而转化生长因子- β 家族(包括转化生长因子- $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 3$)能抑制肝脏卵圆细胞分裂并诱导其凋亡, 进一步研究发现上述两家族生长因子联合应用既不促进肝脏卵圆细胞增生也不诱导其凋亡而是一种新的细胞反应, 即在组织培养中细胞发生了形态学分化, 本资料提示组织损伤和再生后各生长分化因子对肝脏卵圆细胞的作用是十分复杂的.

5 肝脏卵圆细胞与肝脏疾病

人肝脏卵圆细胞表达 OV-6. Crosby et al^[32]发现原发性胆汁性肝硬化及原发性硬化性胆管炎患者增生的胆管细胞、胆管周围细胞及小叶性肝细胞表达 OV-6, 在原发性胆汁性肝硬化中, 散在的具有成熟胆管细胞样形态的 OV-6 阳性细胞及偶有小的不成熟的肝脏卵圆细胞样细胞整合进入一些完好的胆管, 在原发性硬化性胆管炎中, 再生小叶肝细胞强烈表达 OV-6, 在这两种疾病患者中, 再生肝小叶边沿的肝脏卵圆细胞强烈表达 OV-6, 推测小的 OV-6 阳性肝脏卵圆细胞可能是人肝脏中的祖细胞, 他可进一步分化为胆管细胞和小叶性肝细胞. Crosby et al^[33]还发现正常儿童肝脏中胆管和小胆管上皮细胞抗原-125(即成熟胆管细胞标志)和角蛋白 19 免疫染色阳性, 而肝脏卵圆细胞标志 OV-6 染色阴性, 在胆管闭锁及抗胰蛋白缺乏患者中, 增生性胆管细胞上皮细胞抗原-125 及角蛋白 19 阳性, 门脉边缘有散在的 OV-6 阳性细胞, 在病变肝脏中, 肝小叶 OV-6 阳性染色且在间隔周围区染色最浓. Roskams et al^[17]观察了亚巨块性肝坏死后增生肝脏 OV-6 的表达, 规定急性肝坏死后 24 h 内为肝增生早期, 24 h 后为肝增生晚期, 结果亚巨块性肝坏死后增生早期肝脏门脉附近有细胞核呈卵圆形的小的单个细胞, 且这些细胞表达 OV-6、角蛋白 7、角蛋白 19 及细胞色素 A, 在亚巨块性肝坏死后增生晚期肝脏也可发现局灶性卵圆样细胞. Hsia et al^[34]观察了 14 例乙型肝炎病毒相关肝细胞癌患者非肿瘤性肝组织的肝脏卵圆细胞形成情况, 结果发现 14 例患者非肿瘤性肝组织中肝脏卵圆细胞明显增生, 这些肝脏卵圆细胞从门脉区向肝实质扩展, 围绕在再生病灶或再生结节周围, 并与纤维化组织中的炎细胞有关, 肝脏卵圆细胞偶可形成假小叶, 该结果提示肝脏卵圆细胞可能参与肝细胞癌的形成. 上述结果表明, 肝脏卵圆细胞参与多种病理过程, 其作用及其机制有待于进一步研究.

6 肝脏卵圆细胞研究的意义

肝脏卵圆细胞参与肝脏的多种病理过程, 肝脏卵圆细胞对从细胞分化角度研究肝病的发病机制具有重要的理论意义. 随着肝脏卵圆细胞分离、培养技术的发展和运用, 肝脏卵圆细胞定向分化研究将取得重要进展, 探讨诱导肝脏卵圆细胞向肝细胞和胆管细胞分化的因素对肝脏疾病防治研究具有重要意义, 诱导肝脏卵圆细胞向肝细胞和胆管细胞分化的药物将可能成为治疗一些肝病的新途径^[35].

7 参考文献

- 1 Kaplanski C, Pauley CJ, Griffiths TG, Kawabata TT, Ledwith BJ. Differentiation of rat oval cells after activation of peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha 43$. *Cancer Res* 2000; 60:580-587
- 2 Petersen BE, Goff JP, Greenberger JS, Michalopoulos GK. Hepatic oval cells express the hematopoietic stem cell marker

- Thy-1 in the rat. *Hepatology* 1998;27:433-445
- 3 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Li Z, Torbenson M, Huang J, Guarino P, Kafrouni M, Diehl AM. Sympathetic nervous system inhibition increases hepatic progenitors and reduces liver injury. *Hepatology* 2003;38:664-673
 - 4 Petersen BE, Grossbard B, Hatch H, Pi L, Deng J, Scott EW. Mouse A6-positive hepatic oval cells also express several hematopoietic stem cell markers. *Hepatology* 2003;37:632-640
 - 5 Zhang Y, Bai XF, Huang CX. Hepatic stem cells: existence and origin. *World J Gastroenterol* 2003;9:201-204
 - 6 Lorenti AS. Hepatic stem cells. *Medicina (B Aires)* 2001;61:614-620
 - 7 Factor VM, Radaeva SA, Thorgeirsson SS. Origin and fate of oval cells in dipin-induced hepatocarcinogenesis in the mouse. *Am J Pathol* 1994;145:409-422
 - 8 Paku S, Schnur J, Nagy P, Thorgeirsson SS. Origin and structural evolution of the early proliferating oval cells in rat liver. *Am J Pathol* 2001;158:1313-1323
 - 9 Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N, Boggs SS, Greenberger JS, Goff JP. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999;284:1168-1170
 - 10 Petersen BE. Hepatic "stem" cells: coming full circle. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:590-600
 - 11 Alison M, Golding M, Lalani EN, Nagy P, Thorgeirsson S, Sarraf C. Wholesale hepatocytic differentiation in the rat from ductular oval cells, the progeny of biliary stem cells. *J Hepatol* 1997;26:343-352
 - 12 Nagy P, Kiss A, Schnur J, Thorgeirsson SS. Dexamethasone inhibits the proliferation of hepatocytes and oval cells but not bile duct cells in rat liver. *Hepatology* 1998;28:423-429
 - 13 Ghoshal AK, Mullen B, Medline A, Farber E. Sequential analysis of hepatic carcinogenesis. Regeneration of liver after carbon tetrachloride-induced liver necrosis when hepatocyte proliferation is inhibited by 2-acetylaminofluorene. *Lab Invest* 1983;48:224-230
 - 14 Petersen BE, Zajac VF, Michalopoulos GK. Bile ductular damage induced by methylene dianiline inhibits oval cell activation. *Am J Pathol* 1997;151:905-909
 - 15 Yin L, Lynch D, Ilic Z, Sell S. Proliferation and differentiation of ductular progenitor cells and littoral cells during the regeneration of the rat liver to CCl₄/2-AAF injury. *Histol Histopathol* 2002;17:65-81
 - 16 Petersen BE, Zajac VF, Michalopoulos GK. Hepatic oval cell activation in response to injury following chemically induced periportal or pericentral damage in rats. *Hepatology* 1998;27:1030-1038
 - 17 Roskams T, De Vos R, Van Eyken P, Myazaki H, Van Damme B, Desmet V. Hepatic OV-6 expression in human liver disease and rat experiments: evidence for hepatic progenitor cells in man. *J Hepatol* 1998;29:455-463
 - 18 Lemmer ER, de la Motte Hall P, Omori N, Omori M, Shephard EG, Gelderblom WC, Cruse JP, Barnard RA, Marasas WF, Kirsch RE, Thorgeirsson SS. Histopathology and gene expression changes in rat liver during feeding of fumonisin B1, a carcinogenic mycotoxin produced by *Fusarium moniliforme*. *Carcinogenesis* 1999;20:817-824
 - 19 Yoon BI, Jung SY, Hur K, Lee JH, Joo KH, Lee YS, Kim DY. Differentiation of hamster liver oval cell following *Clonorchis sinensis* infection. *J Vet Med Sci* 2000;62:1303-1310
 - 20 Wang X, Foster M, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M, Grompe M. The origin and liver repopulating capacity of murine oval cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;5 [Epub ahead of print]
 - 21 Oh SH, Hatch HM, Petersen BE. Hepatic oval 'stem' cell in liver regeneration. *Semin Cell Dev Biol* 2002;13:405-409
 - 22 Forbes S, Vig P, Poulsom R, Thomas H, Alison M. Hepatic stem cells. *J Pathol* 2002;197:510-518
 - 23 Yasui O, Miura N, Terada K, Kawarada Y, Koyama K, Sugiyama T. Isolation of oval cells from Long-Evans Cinnamon rats and their transformation into hepatocytes in vivo in the rat liver. *Hepatology* 1997;25:329-324
 - 24 Alison MR, Golding M, Sarraf CE. Liver stem cells: when the going gets tough they get going. *Int J Exp Pathol* 1997;78:365-381
 - 25 Yang L, Li S, Hatch H, Ahrens K, Cornelius JG, Petersen BE, Peck AB. In vitro trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:8078-8083
 - 26 Steinberg P, Steinbrecher R, Radaeva S, Schirmacher P, Dienes HP, Oesch F, Bannasch P. Oval cell lines OC/CDE6 and OC/CDE22 Give rise to cholangio-cellular and undifferentiated carcinomas after transformation. *Lab Invest* 1994;71:700-709
 - 27 Dumble ML, Croager EJ, Yeoh GC, Quail EA. Generation and characterization of P53 null transformed hepatic progenitor cells: oval cells give rise to hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2002;23:435-445
 - 28 Feldmann G. Liver transplantation of hepatic stem cells: potential use for treating liver diseases. *Cell Biol Toxicol* 2001;17:77-85
 - 29 Lowes KN, Croager EJ, Olynyk JK, Abraham LJ, Yeoh GC. Oval cell-mediated liver regeneration: Role of cytokines and growth factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:4-12
 - 30 Shiota G, Kunisada T, Oyama K, Udagawa A, Nomi T, Tanaka K, Tsutsumi A, Isono M, Nakamura T, Hamada H, Sakatani T, Sell S, Sato K, Ito H, Kawasaki H. In vivo transfer of hepatocyte growth factor gene accelerates proliferation of hepatic oval cells in a 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy model in rats. *FEBS Lett* 2000;470:325-330
 - 31 Isfort RJ, Cody DB, Stuard SB, Randall CJ, Miller C, Ridder GM, Doersen CJ, Richards WG, Yoder BK, Wilkinson JE, Woychik RP. The combination of epidermal growth factor and transforming growth factor-beta induces novel phenotypic changes in mouse liver stem cell lines. *J Cell Sci* 1997;110:3117-3129
 - 32 Crosby HA, Hubscher S, Fabris L, Joplin R, Sell S, Kelly D, Strain AJ. Immunolocalization of putative human liver progenitor cells in livers from patients with end-stage primary biliary cirrhosis and sclerosing cholangitis using the monoclonal antibody OV-6. *Am J Pathol* 1998;152:771-779
 - 33 Crosby HA, Hubscher SG, Joplin RE, Kelly DA, Strain AJ. Immunolocalization of OV-6, a putative progenitor cell marker in human fetal and diseased pediatric liver. *Hepatology* 1998;2:980-985
 - 34 Hsia CC, Evarts RP, Nakatsukasa H, Marsden ER, Thorgeirsson SS. Occurrence of oval-type cells in hepatitis B virus-associated human hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 1992;16:1327-1333
 - 35 Vessey CJ, de la Hall PM. Hepatic stem cells: a review. *Pathology* 2001;33:130-141

胰腺干细胞

姜佳丽, 万小平, 张琳, 展玉涛

姜佳丽, 万小平, 张琳, 展玉涛, 首都医科大学附属北京同仁医院消化内科 北京市 100730

项目负责人: 姜佳丽, 100730, 北京市, 首都医科大学附属北京同仁医院消化内科.

电话: 65129911-2463

收稿日期: 2003-03-21 接受日期: 2003-05-29

姜佳丽, 万小平, 张琳, 展玉涛. 胰腺干细胞. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1740-1742

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1740.asp>

0 引言

近年研究发现, 成年胰腺中存在干细胞, 胰腺干细胞能分化形成胰腺导管、胰岛及胰腺外分泌腺泡等特定的胰腺组织细胞, 并具有无限分裂和自我更新能力, 胰腺干细胞属未分化细胞, 可表达干细胞的一些分子



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

