

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年8月15日 第11卷 第8期

(Volume 11 Number 8)



8/2003

ISSN 1009-3079



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 8 月 15 日 第 11 卷 第 8 期 (总第 112 期)

述 评

- 1073 乙型肝炎病毒基因组结构与功能复杂性的新认识 成军, 董菁
1081 重视溃疡性结肠炎的诊断和个体化规范化治疗 江学良

病毒性肝炎

- 1083 乙型肝炎病毒中国流行株全基因的克隆与序列分析 成军, 董菁, 洪源, 钟彦伟, 刘妍, 王刚, 王琳
1091 乙型肝炎病毒基因组中前-S 区编码基因的界定 董菁, 成军
1097 乙型肝炎病毒基因组中前-X 编码基因的界定 董菁, 成军
1102 羧基末端截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式激活基因 1 的克隆化研究 刘妍, 成军, 王琳, 王建军, 陆荫英, 李克
1107 乙型肝炎病毒 X 蛋白激活基因 1 的克隆化与序列分析 刘妍, 成军, 王琳, 王建军, 陆荫英, 李克
1114 乙型肝炎病毒前-S2 蛋白结合蛋白基因 S2-29 的克隆化研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 李克, 张健, 邵清, 张玲霞
1118 酵母双杂交技术筛选鉴定乙型肝炎病毒 e 抗原结合蛋白 E-19 的研究 陆荫英, 邵清, 成军, 陈天艳, 王琳, 梁耀东, 刘妍, 张健, 李克, 张玲霞
1122 酵母双杂交技术筛选鉴定乙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白新基因 C-12 的研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 邵清, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 张健, 李克, 张玲霞
1126 乙型肝炎病毒 X 蛋白与去唾液酸糖蛋白受体 2 突变体相互作用的研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 张健, 邵清, 李克, 张玲霞
1131 羧肽酶 N 调节乙型肝炎病毒核心启动子表达活性的研究 张忠东, 成军, 钟彦伟, 杨倩, 王业东, 董菁, 杨艳杰, 张树林
1135 丙型肝炎病毒 NS5A 基因变异与干扰素疗效的关系 张琳, 赵桂珍, 石理兰, 曹丽
1139 汉族人 IL-12b 和 IL-10 启动子区基因多态性与 HBV 感染的相关性 李永纲, 刘明旭, 王福生, 金磊, 洪卫国

基础 研 究

- 1144 肝外胆管癌组织 BAG-1 与 BAD 表达与凋亡调控的原位定量研究 闫庆国, 师建国, 黄高昇, 张传山, 李青, 胡沛臻, 王文亮
1148 牛磺酸脱氧胆酸损伤线粒体诱导 HepG2 细胞凋亡 李光明, 谢青, 周霞秋, 俞红, 郭清, 廖丹, 李定国
1152 肝硬化大鼠肝部分切除后肝细胞生长周期的调控 陈平, 李昆, 董家鸿, 韩本立
1156 苦参碱对大鼠原位肝移植冷缺血再灌注中肝窦内皮细胞损伤的影响 仇毓东, 朱新华, 史敏科, 丁义涛
1160 犬肝动脉输注阿霉素联合血液灌流的研究 张志友, 张文怡, 钱绍诚
1164 中国人金属基质蛋白酶组织抑制因子-1 基因的克隆与表达 刘双虎, 谭德明, 侯珏, 胡国龄
1168 卡托普利对肝纤维化模型鼠 MMP-2, 3 TIMP-2, 3 表达的影响 李乾, 张桂英, 李新华, 徐美华
1172 垂体后叶素和特利加压素降低门胆汁性肝硬化大鼠门静脉高压对肝组织氧分压的影响 祝建波, 邓利群, 王思元
1175 电泳法检测肝和血清中醇脱氢酶同工酶 宓庆梅, 曹鲁宁, 高春芳
1178 肝细胞生成素核受体的确定及特性 王阁, 陈东风, 胡铭, 王军, 樊丽琳, 张晓荣
1182 PD98059 对乙醛刺激的大鼠肝星状细胞增生的影响 马洪德, 蒋明德, 钟显飞, 解方为, 曾维政
1185 雌二醇对肝纤维化大鼠 I, III 型胶原及 TGF β_1 表达的影响 许君望, 龚均, 冯新利, 茆新明, 罗金燕, 董蕾, 贾皓, 徐贵平
1189 大鼠急性酒精性脂肪肝造模方法的改进 冯志强, 沈志祥, 谭诗云, 罗和生, 漆楚波, 郭洁, 李海霞
1193 丁酸钠联合穿琥宁对人大肠癌细胞 HCT-8 增生的影响 布立民, 纪欣, 韩英, 陈刚, 王志红, 孙淑红
1197 大肠癌组织胸苷磷酸化酶 / 血小板衍生内皮细胞生长因子的表达及意义 余细球, 邓长生, 朱尤庆, 程芳洲
1200 多粘菌素 B 及其模拟肽体外抗内毒素的实验研究 万志红, 王宇明, 刘国栋
1203 肥大细胞在胃嗜酸性肉芽肿发病中的作用 高振军, 罗和生, 操寄望, 余保平, 宋刘来

临床研究	1207 鱼腥草治疗初发型溃疡性结肠炎的临床研究 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1211 奥沙拉秦钠治疗慢性反复发作型溃疡性结肠炎随机对照研究 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1214 抗栓灵含片治疗伴有血小板活化的难治性溃疡性结肠炎 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1219 胃癌前病变演变过程中凋亡相关蛋白和PCNA的表达意义 伍银桥, 王孟薇, 吴本俨, 尤纬缔, 祝庆孚 1223 汉防己甲素抑制肝癌细胞增生的作用 荆绪斌, 李涛, 杨绮华, 郭光华, 胡辉, 陈素钻 1227 美蓝染色放大电子结肠镜观察结肠息肉与组织病理学的关系 苏鲁, 潘洪珍, 翁敬飏, 徐艺华, 陈芳, 洪梅燕 1230 肝硬化患者血浆胃动素、胆囊收缩素、生长抑素及其胃电的改变 张蓉, 闻勤生, 黄裕新, 赵海峰, 田力 1234 肠易激综合征 402 例发病时间分布及症状特征 许小幸, 李定国, 宋光辉, 周惠清, 刘清华
焦点论坛	1237 乙型肝炎病毒基因组结构与功能复杂性的研究进展 成军 1238 准种是乙型肝炎病毒存在的基本方式 成军, 董菁, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚 1240 乙型肝炎病毒 X 基因启动子结构及调节研究 邵清, 成军, 白雪帆 1242 乙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白的研究 梁耀东, 成军, 陆荫英, 吴君, 程明亮 1245 羧基末端截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式激活作用的研究 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩 1248 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活作用的研究 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 洪源, 张树林 1250 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对于细胞周期素 A 的调节研究 成军, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚 1255 乙型和丙型肝炎病毒对细胞周期素及细胞周期素依赖性蛋白激酶的调节 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩 1258 乙型和丙型肝炎病毒对 MAPKK 信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林 1261 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对蛋白酪氨酸激酶信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林 1264 RNA 干扰与抗肝炎病毒治疗前景的研究 成军, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚
临床经验	1222 一氧化碳中毒伴筋膜间隙综合征的综合治疗 邹淑杭, 马丽萍, 金镇勋, 贺红, 王一玲, 李冰 1267 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 21 例 樊丽琳, 陈东风
病例报告	1143 成人不典型郎格罕组织细胞增生症 1 例 王巍峰, 黄启阳, 王志强, 杨云生 1147 慢性酒精性肝损伤致 Gilbert 综合征样改变 1 例 张文瑾, 王晓峰, 赵景民 1192 小肠血管结构不良 2 例 冯瑞娥, 赵大春, 陈杰
消 息	1080 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志 1090 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology® 1130 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1155 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助 1226 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台
封面故事	1138 溃疡性结肠炎的基础和临床研究

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 2003-08-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 朱丽虹
排版 李少华
校对 李天华

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元

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(PJ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
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
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262

国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营 14010040

50

www.wjgnet.com

肝硬化大鼠肝部分切除后肝细胞生长周期的调控

陈平, 李昆, 董家鸿, 韩本立

陈平, 李昆, 董家鸿, 韩本立, 中国人民解放军第三军医大学西南医院
全军肝胆外科研究所 重庆市 400038

陈平, 男, 1964年生, 四川省眉山市人, 汉族, 1997年第三军医大学肝胆外科
博士研究生毕业. 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事肝胆外
科、腹腔镜外科临床及肝再生的实验研究.

国家自然科学基金课题, No. 30070746

项目负责人: 陈平, 400038, 重庆市沙坪坝区高滩岩正街30号, 中国人民解放军第三军医大学西南医院全军肝胆外科研究所. chenping@263.net
电话: 023-65318301-73078

收稿日期: 2002-12-24 接受日期: 2003-01-14

Changes of hepatocyte cell cycle after partial hepatectomy in cirrhotic rat liver

Ping Chen, Kun Li, Jia-Hong Dong, Ben-Li Han

Ping Chen, Kun Li, Jia-Hong Dong, Ben-Li Han, Hepatobiliary Surgery,
Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing
400038, China

Supported by National Natural Science Foundation, No. 30070746

Correspondence to: Dr. Ping Chen, Department of Hepatobiliary
Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University,
Chongqing 400038 China. chenping@263.net

Received: 2002-12-24 Accepted: 2003-01-14

Abstract

AIM: To investigate the effects of cyclins and oncogene proteins on liver regeneration after partial hepatectomy in cirrhotic rats.

METHODS: By employing immunohistochemistry and *in situ* hybridization, we observed the changes of liver cyclin A, D and oncogene proteins in the model of rat liver cirrhosis (CCL₄) after partial hepatectomy.

RESULTS: The expressions and distributions of hepatocyte cyclin A and D were similar, which were mainly in the cytoplasm and nuclei of the cells. Around the central veins, the expressions were high and early at about 6 h postoperation. During liver regeneration, the expressions of cyclin A and D mRNA were marked and locally distributed. Cyclin B and Rb proteins were distributed in the cytoplasm and nuclei of the cells. Cyclin B and Rb proteins had stronger expressions in the liver at 6-24 h after operation. P27 expressions occurred at 24 h after operation, and were most marked at 1 wk after operation. RB protein also showed stronger expressions.

CONCLUSION: Liver regeneration is dependent on a multi-pathway mechanism.

Chen P, Li K, Dong JH, Han BL. Changes of hepatocyte cell cycle after partial hepatectomy in cirrhotic rat liver. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(8):1152-1155

摘要

目的: 本实验通过检测肝硬化大鼠肝部分切除术动物模型肝

组织内细胞周期蛋白(Cyclin)A、B和D的表达以及癌基因调节蛋白的变化, 研究 Cyclin 及其癌基因调节蛋白在肝细胞再生中的作用.

方法: 采用CCL₄制作大鼠肝硬模型, 切除大鼠肝脏的左叶和中叶. 采用免疫组化和原位杂交的方法, 观察大鼠肝脏 Cyclin A 和 Cyclin D 及相关因子变化.

结果: 术后肝细胞 Cyclin A 和 D mRNA 的表达和分布基本相似, 主要在胞质和胞核内. 在中央静脉等静脉血管的周围, 其阳性表达量高且表达出现时间早, 在术后 6 h 已有明显的表达出现. 在肝细胞再生过程中, Cyclin A 和 D mRNA 的表达明显, 呈局灶样分布. Cyclin B 和 Rb 蛋白主要分布在细胞核和胞质内, 在术后 6-24 h, Cyclin B 和 Rb 在肝细胞有较强的阳性表达. P27 的表达在术后 24 h 开始出现, 术后 1 wk 最显著, RB 蛋白也呈现较强的阳性表达.

结论: 肝细胞再生机制可能是通过多种途径共同作用的结果.

陈平, 李昆, 董家鸿, 韩本立. 肝硬化大鼠肝部分切除后肝细胞生长周期的调控. *世界华人消化杂志* 2003;11(8):1152-1155

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1152.asp>

0 引言

肝硬状态下行肝部分切除术后肝细胞再生的机制, 目前尚不清楚^[1-3]. 虽经几十年的努力, 肝细胞再生是如何启动的, 又是如何中止的, 肝细胞再生过程主要受何种因素的影响等问题, 目前尚无很好的答案^[4,5]. 我们通过检测肝硬化大鼠肝部分切除术后肝组织内细胞周期蛋白(Cyclin)A、B和D的表达以及癌基因调节蛋白的变化, 研究 Cyclin 及其癌基因调节蛋白在肝细胞再生中的作用.

1 材料和方法

1.1 材料 P27 单克隆抗体(兔抗血清)由美国的 Sherr 教授赠送. Cyclin D cDNA 质粒: 由丹麦 Tygstrup 教授赠送. Cyclin A cDNA 质粒: 由法国 Patrizia Paterlini 教授赠送. Cyclin B 单克隆抗体(兔抗血清): 由美国 Ruderman 博士赠送. RB 单克隆抗体由北京中山生物技术有限公司提供.

1.2 方法 健康、♂ Wistar 大鼠, 质量 220-250 g, 皮下注射 CCL₄ 油溶液(600 ml/L)加口服乙醇的方法制作肝硬模型, 在动物稳定 1 wk 后进行实验^[6]. 肝部分切除采用乙醚麻醉, 腹部正中切口, 切除大鼠肝脏的左叶和中叶, 切除量占全肝的 70 %. 手术后大鼠自由进食、饮水.

观察点为术后 6, 24, 48, 72 h 和术后 1 wk. Cyclin A 和 D 探针的质粒 DNA 的提取采用 Promega 公司提供的试剂盒进行. Cyclin A 用 EcoR I, Cyclin D 用 Not I 酶切, 琼脂糖凝胶电泳, 电泳凝胶中回收 DNA 片段采用原平公司生产的 DNA 回收试剂盒, 按使用说明书进行. 于 254 nm 波长的紫外灯下观察电泳结果. Cyclin A 和 D 探针的标记, 采用 Boehringer 公司地高辛标记试剂盒, 参照其说明书进行. 原位杂交采用常规的方法进行^[7,8]. 从液氮罐内取出冻存的肝组织标本, 在冰冻切片机上切片, 切片厚度为 5 μ m. 采用福建迈新的免疫组化试剂盒和 DAB 染剂, 加入抗大鼠 Cyclin B, Rb 和 P27 一抗. 凡切片内见细胞或细胞核呈棕黄色颗粒或染色, 视为阳性.

2 结果

2.1 肝细胞 Cyclin A 和 D 的变化 我们应用原位杂交技术观察肝硬化大鼠肝部分切除术后肝细胞 Cyclin A 和 D mRNA 的表达和分布基本相似, 主要在细胞的胞质内, 特别在中央静脉等静脉血管的周围, 其阳性表达量高且表达出现时间早, 在术后 6h 已有明显的表达出现. 正常组肝细胞 Cyclin A 和 D mRNA 的表达较低, 阳性反应不明显(图 1-3).

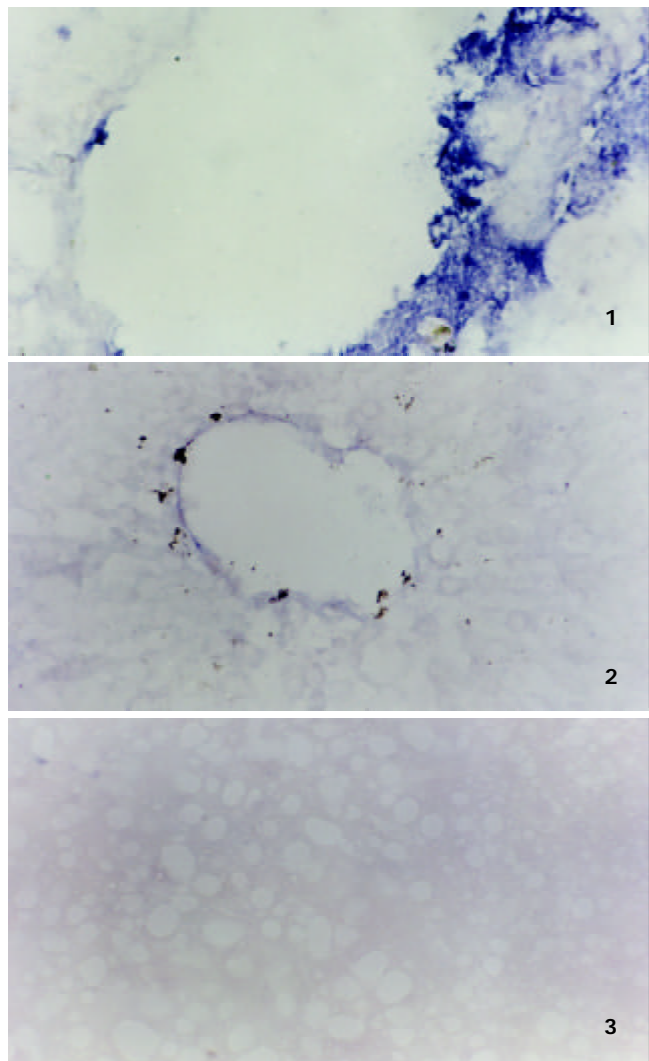


图 1 C-PH 组术后 6 h, cyclin D 在血管周围有明显表达. 原位杂交 $\times 200$.
图 2 C-PH 组术后 6 h, cyclin A 在血管周围有轻微表达. 原位杂交 $\times 200$.
图 3 原位杂交阴性对照 $\times 200$.

2.2 肝细胞 Cyclin B, Rb, P27 Cyclin B, Rb, P27 主要分布在细胞核和细胞质内, 在术后 6-24 h, Cyclin B 和 Rb 在肝细胞有较强的阳性表达. 而 RB 较强的阳性表达一致持续到术后 1 wk, 也就是说 RB 在肝细胞再生过程中一直都有较强的阳性表达. P27 的表达出现晚于前二者, 在术后 24h 点以后开始明显, 术后 1 wk 点最为显著. 在正常对照组, 肝细胞 Cyclin B, Rb, P27 未见阳性表达(图 4-6).

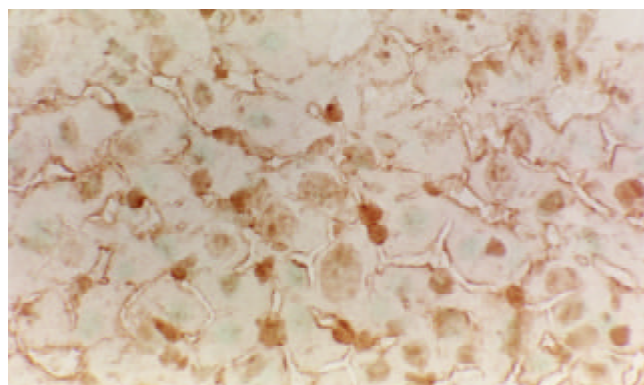


图 4 C-PH 组术后 48 h, cyclin B 在肝细胞表达明显. SP 染色, 甲基绿复染 $\times 400$.

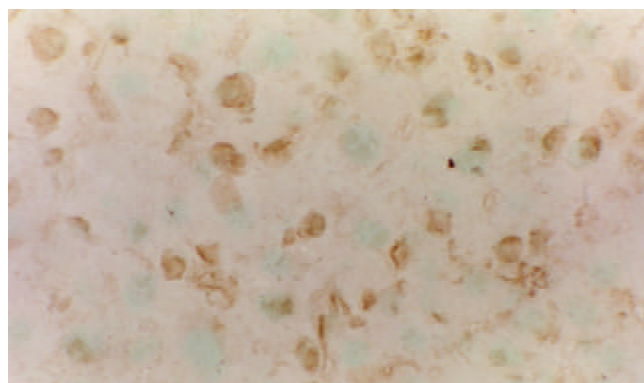


图 5 C-PH 组术后 1 wk, RB 在肝细胞表达仍明显. SP 染色, 甲基绿复染 $\times 400$.

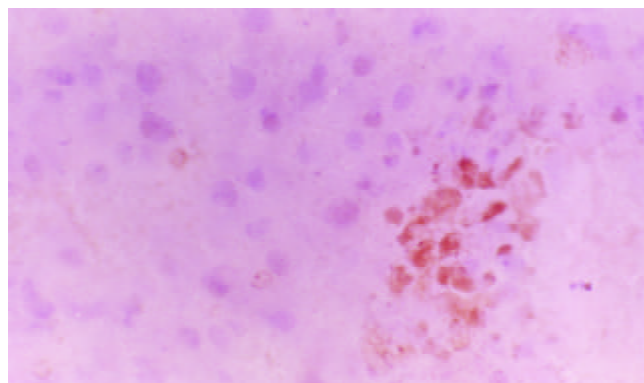


图 6 C-PH 组术后 24 h, P27 在肝细胞内开始出现表达. SP 染色, HE $\times 200$

3 讨论

生长激素、细胞因子和一些癌基因产物在细胞增生过程中发挥重要作用^[9-12]. 然而单纯应用细胞生长因子并不能很好促进肝细胞再生, 有时得到自相矛盾的结果^[13-15].

细胞再生有两个最关键的问题是 DNA 的复制和有丝分裂, 他们由 Cyclin 依赖激酶(CDKs)、Cyclin 调节亚基和 CDC-2 家族激酶控制^[16-19]. 在哺乳类动物的真核细胞中, Cyclin 有 5 种类型, 即 A、B、C、D 和 E 5 种类型. 他是细胞分裂周期基因的调节单位, 其含量在细胞的不同时期呈周期性的变化, 激活其相关蛋白激酶, 使之具有特定的蛋白激酶活性^[20]. G1 期是细胞分裂增生的关键时期. 在哺乳类动物的 G1 期, Cyclin (C, D 和 E) 表达的量 and 活性均为最大, 推动着 G1 期向 S 期发展, 而其中 Cyclin D 发挥着更为重要的作用^[21-23]. Cyclin A/B 分别在细胞周期的 S 后期和 M 期起作用, 推动细胞周期的进程^[24]. 在 70 % 的肝切除大鼠模型上, Cyclin D 的表达高于对照组 20 倍以上, 且先于 DNA 合成. 在 HGF 等细胞因子的刺激下, Cyclin D mRNA 的表达高于对照 3-5 倍. 细胞因子能刺激 Cyclin, 促使其发生变化, 因此 Sherr 也认为 Cyclin D 作为细胞因子的效应器^[25]. 我们结果显示, 术后肝细胞 Cyclin A 和 D mRNA 的表达和分布基本相似, 他们主要分布在细胞的胞质和胞核内. 在中央静脉等静脉血管的周围, 其阳性表达量高且表达出现时间早, 在术后 6 h 已有明显的表达出现. 在肝细胞再生过程中, 肝细胞 Cyclin A 和 D mRNA 的表达明显, 呈局灶样分布. 这些结果表明, Cyclin A 和 D 在肝细胞再生过程中发挥重要作用. 其肝细胞的增生很可能从中央静脉等静脉血管周围开始的. 我们同时观察了肝细胞 Cyclin B 和 Rb 蛋白, 主要分布在细胞核和细胞内, 在术后 6-24 h, Cyclin B 和 Rb 在肝细胞有较强的阳性表达. 而正常对照组 Cyclin B 和 Rb 蛋白肝细胞未见表达. 这些结果都提示 Cyclin B 和 Rb 蛋白参与肝细胞再生, 促进细胞周期的进程.

肝细胞再生中止具有相当的精确性, 行肝部分切除术后其肝细胞再生的中止均有其相似性^[26]. 当再生到术前肝脏重量的 10 % 的范围内时, 肝细胞生长就停止了, 这提示肝细胞内有一整套系统来管理肝细胞再生. 但目前对肝细胞再生中止的机制远未弄清. 阻止细胞周期进程的因素主要是 CKIs, 对哺乳类动物细胞起作用的是 P27、P21 和 P16^[27, 28]. P27、P21 和 P16 这 3 种 CKIs 阻止细胞周期进程的机制不一样, 其中最重要的是 P27, P27 的功能: 阻止 G1 期的进程; TGF- β 活化和细胞之间的接触抑制; P27 通过胞外信号的刺激, 如细胞因子 TGF- β 的刺激使 P27 活化. 当然细胞周期内在的变化也可活化 P27. TGF- β 能抑制肝细胞 DNA 的合成, 从而阻止肝细胞再生. 同时还发现 TGF- β 能活化 P27. 研究表明, 在肝细胞再生的后期(术后 72 h 点以后), TGF- β 出现较高表达, 在术后 1 wk 时, 其表达量仍然很高, 明显高于对照, 这样高表达的 TGF- β 完全有可能和有能力刺激 P27, 促使其活化. 我们免疫组化结果显示, P27 的表达出现较晚, 在术后 24 h 以后开始出现, 术后 1 wk 最为显著. 提示 P27 很可能是肝细胞再生中止的重要因素之一.

RB 蛋白是视网膜母细胞瘤蛋白抑制基因产物, 他的主要作用是中止细胞周期进程, 他能调控细胞周期关键点的基因表达^[29, 30]. 在细胞从 G1 期向 S 期转变时, 其表达水平非常高. Cyclin D 可使 RB 蛋白失活, 从而使细胞进入 S 期和进行 DNA 的复制. 也说明 Cyclin D 和 RB 的共同作用, 在细胞的增生和分化方面起重要的开关作用. 我们的结果显示, 肝硬变大鼠术后 1 wk 内肝细胞 RB 蛋白均呈现较强的阳性表达, 这支持以上的研究, 提示 RB 蛋白在肝细胞再生过程中起促进或抑制肝细胞增生的作用.

我们认为, 增生细胞在生长因子的刺激之下, 使 Cyclin D 和 A 在 G1 期适当的表达, 从而启动肝细胞再生. Cyclin D 同一些癌基因产物, 如 RB 等, 共同作用, 调节细胞周期的进程. 肝细胞通过 RB 蛋白的磷酸化和去磷酸化来影响 Cyclin 功能的活性, 同时肝细胞再生过程中, TGF- β 的高表达将促使肝细胞 P27 的活化, 抑制肝细胞再生. 因此肝细胞再生的中止的机制可能是通过多种途径共同作用的结果.

4 参考文献

- 1 Fausto N. Liver regeneration. *J Hepatol* 2000;32(Suppl 1):19-31
- 2 Court FG, Wemyss-Holden SA, Dennison AR, Maddern GJ. The mystery of liver regeneration. *Br J Surg* 2002;89:1089-1095
- 3 Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science* 1997;276:60-66
- 4 Kountouras J, Boura P, Lygidakis NJ. Liver regeneration after hepatectomy. *Hepatogastroentero* 2001;48:556-562
- 5 Tilg H. Cytokines and liver diseases. *Can J Gastroenterol* 2001; 15:661-668
- 6 陈平, 李昆, 董家鸿. 肝硬变大鼠肝部分切除术动物模型的制作及评价. 第三军医大学学报 2002;24:488-490
- 7 蔡文琴. 实用免疫细胞化学与核酸分子杂交技术. 第 1 版. 成都: 四川科学技术出版社, 1994:406-432
- 8 J. 萨姆布鲁克, EF. 弗里奇, T. 曼尼阿蒂斯. 分子克隆实验指南. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 1996:362-371
- 9 Diehl AM. Liver regeneration. *Front Biosci* 2002;7:301-314
- 10 Moriuchi A, Hirono S, Ido A, Ochiai T, Nakama T, Uto H, Hori T, Hayashi K, Tsubouchi H. Additive and inhibitory effects of simultaneous treatment with growth factors on DNA synthesis through MAPK pathway and G1 cyclins in rat hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280:368-373
- 11 Trautwein C, Rakemann T, Malek NP, Plumpe J, Tiegs G, Manns MP. Concanavalin A-induced liver injury triggers hepatocyte proliferation. *J Clin Invest* 1998;101:1960-1969
- 12 Leu JI, Crissey MA, Craig LE, Taub R. Impaired hepatocyte DNA synthetic response posthepatectomy in insulin-like growth factor binding protein 1-deficient mice with defects in C/EBP beta and mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase regulation. *Mol Cell Biol* 2003; 23:1251-1259
- 13 Talarmin H, Rescan C, Cariou S, Glaize D, Zanninelli G, Bilodeau M, Loyer P, Guguen-Guillouzo C, Baffet G. The mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase cascade activation is a key signalling pathway involved in the regulation of G(1) phase progression in proliferating hepatocytes. *Mol Cell Biol* 1999;19: 6003-6011
- 14 Weglarz TC, Sandgren EP. Timing of hepatocyte entry into DNA synthesis after partial hepatectomy is cell autonomous. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:12595-12600
- 15 Drixler TA, Vogten MJ, Ritchie ED, van Vroonhoven TJ, Gebbink MF, Voest EE, Borel Rinkes IH. Liver regeneration is an angiogenesis-associated phenomenon. *Ann Surg* 2002;236:703-711

- 16 Albrecht JH, Rieland BM, Nelsen CJ, Ahonen CL. Regulation of G(1) cyclin-dependent kinases in the liver: role of nuclear localization and p27 sequestration. *Am J Physiol* 1999;277(6 Pt 1): G1207-1216
- 17 Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev* 1999;13: 1501-1512
- 18 Jaumot M, Estanyol JM, Serratos J, Agell N, Bachs O. Activation of cdk4 and cdk2 during rat liver regeneration is associated with intranuclear rearrangements of cyclin-cdk complexes. *Hepatology* 1999;29:385-395
- 19 Wang X, Kiyokawa H, Dennewitz MB, Costa RH. The Forkhead Box m1b transcription factor is essential for hepatocyte DNA replication and mitosis during mouse liver regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:16881-16886
- 20 Nelsen CJ, Hansen LK, Rickheim DG, Chen C, Stanley MW, Krek W, Albrecht JH. Induction of hepatocyte proliferation and liver hyperplasia by the targeted expression of cyclin E and skp2. *Oncogene* 2001;20:1825-1831
- 21 Rickheim DG, Nelsen CJ, Fassett JT, Timchenko NA, Hansen LK, Albrecht JH. Differential regulation of cyclins D1 and D3 in hepatocyte proliferation. *Hepatology* 2002;36:30-38
- 22 Nelsen CJ, Rickheim DG, Timchenko NA, Stanley MW, Albrecht JH. Transient expression of cyclin D1 is sufficient to promote hepatocyte replication and liver growth in vivo. *Cancer Res* 2001;61:8564-8568
- 23 Hansen LK, Albrecht JH. Regulation of the hepatocyte cell cycle by type I collagen matrix: role of cyclin D1. *J Cell Sci* 1999;112(Pt 17):2971-2981
- 24 Greenbaum LE, Li W, Cressman DE, Peng Y, Ciliberto G, Poli V, Taub R. CCAAT enhancer-binding protein beta is required for normal hepatocyte proliferation in mice after partial hepatectomy. *J Clin Invest* 1998;102:996-1007
- 25 Sherr CJ. Cell cycle control and cancer. *Harvey Lect* 2000-2001; 96:73-92
- 26 Nagy P, Bisgaard HC, Schnur J, Thorgeirsson SS. Studies on hepatic gene expression in different liver regenerative models. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;272:591-595
- 27 Albrecht JH, Poon RY, Ahonen CL, Rieland BM, Deng C, Crary GS. Involvement of p21 and p27 in the regulation of CDK activity and cell cycle progression in the regenerating liver. *Oncogene* 1998;16:2141-2150
- 28 Morita T, Togo S, Kubota T, Kamimukai N, Nishizuka I, Kobayashi T, Ichikawa Y, Ishikawa T, Takahashi S, Matsuo K, Tomaru Y, Okazaki Y, Hayashizaki Y, Shimada H. Mechanism of postoperative liver failure after excessive hepatectomy investigated using a cDNA microarray. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:352-359
- 29 Deguchi M, Shiraki K, Inoue H, Okano H, Ito T, Yamanaka T, Sugimoto K, Sakai T, Ohmori S, Murata K, Furusaka A, Hisatomi H, Nakano T. Expression of survivin during liver regeneration. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;297:59-64
- 30 Qu Z, Weiss JN, MacLellan WR. Regulation of the mammalian cell cycle: a model of the G1-to-S transition. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003;284:C349-364

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

• 消 息 •

世界胃肠病学杂志英文版获得 2003 - 2004 年 国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助

本刊讯 世界胃肠病学杂志英文版(*World Journal of Gastroenterology*)申报的2002年度国家自然科学基金重点学术期刊专项基金项目,经专家评审,国家自然科学基金委员会委会议审定,予以批准资助(项目批准号: 30224801).资助期限2年,2003 - 2004年,资助强度每年8万元。

2002 年度重点学术期刊专项基金资助 30 本学术期刊,分别为天体物理学报(英),计算数学(英),理论物理通讯(英)中国物理快报(英),力学学报(英),分析化学,高等学校化学学报,化学学报,化学通报,中国化学工程学报(英),世界胃肠病学杂志(英),作物学报,中国农业科学,中国中西医结合杂志,中国药理学报(英),生物化学与生物物理学报,细胞研究(英),植物学报(英),大气科学进展(英),地球物理学报,地质学报(英),金属学报,稀土学报(英),材料科学技术(英),稀有金属材料与工程,电力系统自动化,计算机科学技术学报(英),管理科学学报,中国科学(中、英),科学通报(中、英)。

(世界胃肠病学杂志社2002-10-18)



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

