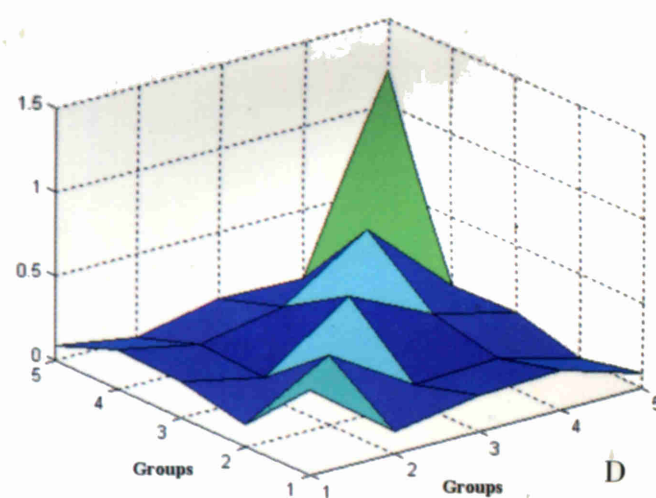
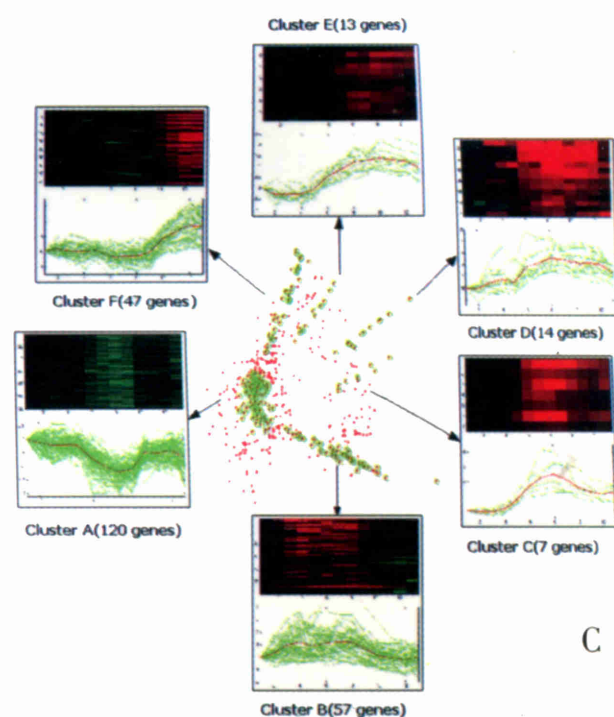
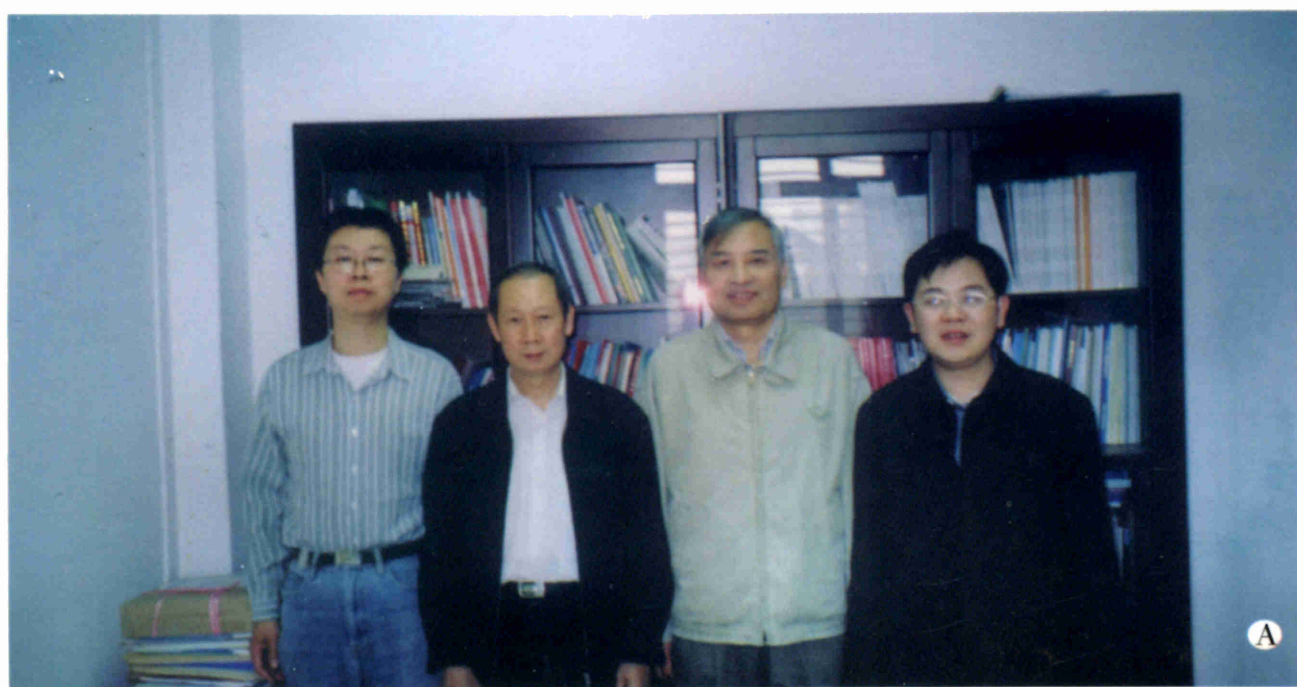


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

2003 年 10 月 15 日 第 11 卷 第 10 期 (Volume 11 Number 10)



**10/2003**

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 10 月 15 日	第 11 卷	第 10 期 (总第 114 期)
述 评	1465	复杂性疾病生物信息学研究的策略与方法	李梢, 张学工, 季梁, 李衍达	
幽门螺杆菌	1470	幽门螺杆菌黏附素基因 babA <sub>2</sub> 的克隆、序列测定及其生物信息学分析	白杨, 黄文, 王继德, 张兆山, 周殿元, 张亚历	
	1475	幽门螺杆菌 HspA 与大肠杆菌 LTB 基因融合及表达	郭红, 邹全明, 赵晓晏, 吴超	
	1480	人幽门螺杆菌热休克蛋白 A 编码基因的克隆、表达及抗原性研究	姜政, 蒲丹, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙	
	1485	幽门螺杆菌对克拉霉素耐药的分子基础	郝庆, 李岩, 高红, 张显忠	
基础研究	1488	氧化苦参碱对四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化 I, III, IV 型胶原表达的影响	陆伦根, 曾民德, 茅益民, 李继强, 邱德凯, 杨文卓, 贾一韬, 曹爱平	
	1492	粉防己碱、大黄与潘生丁抗肝纤维化作用比较	王如涛, 陈颖伟, 卫新革, 徐芹芳, 李定国	
	1497	珍珠梅水提物对大鼠肝损伤的保护作用	张学武, 朴龙, 刘超, 孙权, 金海玲, 尹宗柱	
	1500	乙型肝炎病毒 S 基因系列单突变克隆人工构建	余祖江, 杨东亮, 张俊, 郝友华, 王宝菊, 郝连杰	
	1505	急性胰腺炎大鼠肝脏 NF-κB 对 ICAM-1 表达的调控及其意义	石力, 田伏洲, 黄大熔, 李旭, 赵碧, 顾大勇, 唐旭东, 王雨	
	1508	丁酸钠对结肠癌细胞株 HT-29 组织蛋白酶 D 表达水平的影响	李曦, 罗和生, 李凡	
	1511	国人青年结直肠癌解剖部位分布及临床病理特点	谢正勇, 卿三华	
	1515	慢性乙型肝炎病毒清除自杀基因平衡制约载体系统的构建	阚全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰	
	1520	人工构建含丙型肝炎病毒核糖体插入位点的双顺反子表达载体	阚全程, 余祖江, 雷延昌, 杨东亮, 郝连杰	
	1524	溃疡性结肠炎患者肠黏膜 Th1/Th2 类细胞因子 m-RNA 的表达	崔海宏, 陈村龙, 杨玉捷, 张祚建, 张耀东, 崔耀升	
临床研究	1528	自膨胀金属支架治疗晚期食管癌吞咽困难 26 例	张朋彬, 赵晓晏, 李宜辉, 达四平	
	1531	胃癌组织 CD <sub>44</sub> v9 和 MMP-2 基因的表达	张翠萍, 田宇彬, 赵清喜, 武军, 梁永信	
	1535	奥沙利铂综合治疗胃癌的疗效及机制	林万隆, 李定国, 陈强, 陆汉民, 马小明, 孙培龙	
	1540	聚合酶链反应检测 SEN 病毒 D 型和 H 型方法的建立及初步应用	唐蔚, 彭晓谋, 张瑛, 王辉, 蒋晓玲, 周伯平	
	1544	肝病患者血清 IGF-I 和 IGF-II 的变化	邵静鸣, 俞丽芬, 张曙, 吴云林	
	1547	ERCP 对儿童胰腺炎的诊断与治疗价值	李兆申, 许国铭, 施新岗, 邹晓平, 金震东, 孙振兴	
	1550	急性胆源性胰腺炎内镜诊治疗效及安全性	王东, 李兆申, 张文俊, 潘雪, 孙振兴, 邹晓平	
	1554	胰腺癌组织 ChAT, GAD65 和 PKC 酶活性的表达	杨竹林, 王群伟, 邓星辉, 李代强, 吕芳, 李永国	
	1558	国人胆囊结石的形态结构特征	吴杰, 杨海珉, 李静仪, 宋一德, 刘刚	
	1563	结核性腹膜炎与恶性腹水端粒酶活性	赵金满, 李福才, 于继红, 崔巍, 傅宝玉, 沙文阁	
科研方法	1566	山莨菪碱联用地塞米松治疗腹部外科疾病并发 MODS 临床研究的操作方案	岳茂兴	
文献综述	1569	门脉高压性肠病	尹朝晖, 刘浔阳	
	1572	肝纤维化治疗研究进展	叶方鹏, 肖冰, 张万岱	
	1576	现代肝脏局部解剖在活体部分肝移植应用的研究进展	方驰华, 朱新勇	
	1581	生长抑素类似物治疗肝细胞肝癌的抗肿瘤作用及其机制	冒海蕾, 黄介飞	
	1588	胰头部解剖在扩大胰十二指肠切除术中的应用	方驰华, 马俊勋, 钟世镇	
	1593	p53 基因在肿瘤基因治疗中的研究进展	张艳, 何凤田	
	1597	血管抑素的研究进展	陈建发, 黄宗海	
	1601	TGF β-Smad 信号转导通路与肝纤维化	吴晓玲, 曾维政, 王丕龙	
	1606	消化管发育中上皮细胞凋亡研究进展	李均, 汪维伟	
	1609	生物芯片技术及其在消化系统疾病研究中的应用	蒋业贵, 李兆申	



文献综述	1614 Wilson病的诊断和治疗 林连捷, 郑长青 1618 E- 钙粘蛋白与食管癌侵袭转移的关系 吴静, 薛群基, 刘维民, 王爱勤, 寇伟 1621 胰腺癌的光动力学治疗 丁新民, 顾瑛, 刘凡光 1624 Ets 转录因子家族在发育和肿瘤发生中作用的研究进展 张健, 高福禄, 刘芝华 1628 核因子-κB 与细胞凋亡关系的研究进展 於亮亮, 于皆平, 罗和生, 于红刚
研究快报	1632 paxillin 在胃腺癌中的表达及临床意义 田素芳, 熊永炎, 余少平, 汪必成 1634 丹参对 TGF-β1 刺激的 NIH/3T3 细胞 <i>c-fos</i> mRNA 表达和 AP1 蛋白结合活性的影响 胡旭东, 王晓玲, 童普德, 吴小江, 刘平 1636 左旋精氨酸对大鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用 郝悦, 周新民 1638 端粒酶在大肠癌细胞中的活性表达及临床意义 鲁明良, 林富林, 郑国宝, 姜朝晖 1640 多种因子在门脉高压大鼠结肠黏膜中的表达 尹朝晖, 刘浚阳, 黄飞舟, 黄穰浪, 任树平 1642 黄连素对 HT-29 人结肠癌细胞系 Ca <sup>2+</sup> 的抑制作用 台卫平, 罗和生 1645 DPC4 蛋白在不同病理分期的结肠肿瘤中的表达 唐朝晖, 邹声泉, 杨想平, 陈启奇 1646 Genistein 和 PD98059 对 aFGF 及 bFGF 诱导的 CCL229 细胞增生的抑制作用 尚海, 张颐, 单吉贤 1649 CO <sub>2</sub> 气腹对肠道菌群生物学特性影响的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1652 CO <sub>2</sub> 气腹对大鼠胃肠肌电作用的实验研究 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿 1654 CO <sub>2</sub> 气腹对胃黏膜血管活性肠肽及 P 物质含量的影响 周丁华, 卫冰, 李宁, 黎介寿
临床经验	1656 腹腔严重感染致多器官功能障碍的临床救治新对策 岳茂兴 1657 解毒固本冲剂治疗腹腔感染合并全身炎性反应综合征的临床研究 姜玉峰, 岳茂兴 1659 TIPSS 和 EVS 治疗食管静脉曲张破裂出血的临床分析 诸葛宇征, 王英德, 刘丽娜, 宫爱霞, 赵钢
消 息	1504 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 1568 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1571 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1580 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1613 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1655 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
封面故事	1553 清华大学生物信息学研究所、生物信息学教育部重点实验室

# 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 2003-10-15  
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(PЖ)》  
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	邮发代号	国外代号	国内定价	广告经营许可证
CN 14-1260/R	82-262	M 4481	每期 24.00 元 全年 288.00 元	1401004000050

www.wjgnet.com



# 消化管发育中上皮细胞凋亡研究进展

李 均, 汪维伟

李均, 汪维伟, 重庆医科大学组胚教研室 重庆市 400016  
项目负责人: 汪维伟, 400016, 重庆市, 重庆医科大学组胚教研室.  
www.wpzn@163.com  
电话: 023-68485050  
收稿日期: 2002-05-22 接受日期: 2002-10-22

## 摘要

细胞凋亡是在某些生理或病理条件下, 细胞接受到某种信号的触发后主动参与并遵循一定程序的较慢的死亡过程. 消化管在发育过程中, 消化管上皮广泛存在着细胞凋亡现象. 胎鼠肠上皮中凋亡小体主要分布在近上皮的肠腔面, 但在食管中则广泛分布于上皮各层. 食管, 十二指肠和结肠上皮凋亡小体密度的峰值分别出现在胚胎 12 d、15 d、16 d, 食管上皮的凋亡小体密度峰值明显高于十二指肠和结肠. 细胞凋亡对消化管形态发生起着重要的作用, 是适应发育进程的需要, 在消化管发育过程中, 细胞自然凋亡规律一旦失常, 个体即不能正常发育或发生畸形. 消化管发育中上皮细胞凋亡受到多种因素的调控, 其中基因调控起着关键的作用. Bcl-2 家族、p53 和 c-myc 等多种基因以及细胞因子共同参与了其调控. 胚胎发育过程中发生的增生和凋亡, 并不是随机出现的, 而是发生在胚胎发育过程特定部位和特定时间, 并有着严格的时空程序.

李均, 汪维伟. 消化管发育中上皮细胞凋亡研究进展. 世界华人消化杂志 2003; 11(10):1606-1608  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1606.asp>

## 0 引言

细胞凋亡(apoptosis)首先是由英国病理学家 Kerr et al 在 1972 年提出的, 用以描述一种在形态学上有别于细胞坏死(necrosis)的细胞死亡过程. 细胞凋亡是在某些生理或病理条件下, 细胞接受到某种信号的触发后主动参与并遵循一定程序的较慢的死亡过程. 它是机体的一种基本生理机制, 贯穿于机体的整个生命活动过程<sup>[1, 2]</sup>. 关于胚胎消化管上皮发生的调控机制, 多认为与肠上皮细胞增生与凋亡, 肠壁平滑肌的限制作用, 间充质及某些活性物质的诱导作用等因素有关<sup>[3-6]</sup>. 细胞凋亡在消化管发育过程中具有重要的生物学意义. 消化管发育中上皮细胞凋亡受到多种因素的调控, 其中基因调控起着关键的作用. Bcl-2 家族、p53 和 c-myc 等多种基因以及细胞因子共同参与了其调控.

## 1 消化管发育中的细胞凋亡

### 1.1 早在十九纪末就有人报道胚胎发育过程中肠上皮细

胞中有颗粒状的包含物, 被称为胎粪小体(meconium corpuscle), 认为是肠上皮细胞吸收肠腔内物质形成的<sup>[7]</sup>. 1980 年代通过大鼠和人胚胎结肠发生的电镜观察, 揭示了胎粪小体实属肠上皮细胞凋亡崩解后所形成的有膜被的凋亡小体(apoptosis bodies), 可被邻近的上皮细胞吞噬或脱入肠腔内<sup>[8, 9]</sup>. 胚胎发育至一定阶段, 肠腔表面的上皮细胞核固缩浓染, 细胞退变脱落<sup>[10]</sup>. 凋亡细胞在电镜下有其形态特征, 早期细胞凋亡表现为核固缩并凝集成块; 晚期时核染色质固缩在核膜周边成半月状或环状, 内质网极度扩张, 线粒体改变不明显. 以后凋亡细胞形成多个有膜包裹的凋亡小体<sup>[11-14]</sup>. 用TUNEL (In-situ dTdT-mediated dUTP nick end labeling)法可原位标记凋亡细胞的核及含核碎片的凋亡小体. Hall et al<sup>[15]</sup>还在光镜下计数小鼠HE染色切片中胃肠上皮的凋亡小体. 汪维伟 et al<sup>[16]</sup>报道在胎鼠 HE 染色石蜡切片中见消化管上皮内凋亡小体直径在 1.20  $\mu$ m-6.25  $\mu$ m, 圆形, 内含 1 至多个深染核碎片和强嗜酸性胞质或仅含强嗜酸性胞质, 外有清楚晕环, 在未见淋巴细胞浸润的胚胎消化管上皮中较易识别, 其分布与TUNEL法原位标记的凋亡细胞在上皮中分布一致. 胎鼠肠上皮中凋亡小体主要分布在近上皮的肠腔面, 但在食管中则广泛分布于上皮各层. 食管, 十二指肠和结肠上皮凋亡小体密度的峰值分别出现在胚胎 12 d、15 d、16 d, 食管上皮的凋亡小体密度峰值明显高于十二指肠和结肠.

1.2 凋亡不是可有可无, 无规律的现象, 而是多细胞动物生命活动过程中不可缺少的部分<sup>[17]</sup>. 一方面是个体正常发育成熟过程所必需的, 另一方面也是动物维持个体正常细胞数量所必须的. 在消化管发育过程中的凋亡具有重要的生物学意义, 首先是适应发育进程的需要. 在胎鼠发育过程中肠上皮近游离面和食管上皮各层均有大量凋亡小体出现, 说明细胞凋亡在消化管上皮发生中起着重要作用. 在胚胎发育至人胚第7-8 wk以及鼠胚第 13-14 d 时, 肠上皮细胞大量分裂增生, 上皮变为复层, 肠腔变小或“闭塞”; 随后复层上皮内的细胞间出现次级腔, 并渐与原发腔相通连并融合, 肠腔扩大, 是肠绒毛形成的基础. 原发腔和次级腔的扩大, 肠绒毛的形成以及复层上皮向单层上皮的转变中均依赖于细胞凋亡. 消化管的发育是在消化管上皮细胞的增生与自然凋亡的动态平衡中进行的. 可以说, 没有凋亡就没有消化管的发育. 其次, 在消化管发育过程中, 细胞自然凋亡规律一旦失常, 个体即不能正常发育或发生畸形, 例如, 先天性肠狭窄或闭锁, 就是由于应

该凋亡的细胞没有凋亡而造成的; 而不应该凋亡的细胞出现凋亡则可造成如气管 - 食管瘘这样的畸形. 此外, 胚胎消化管发育过程中存在广泛的细胞迁移现象也可以通过凋亡清除异常迁移的细胞, 以保证胚胎的正常发育<sup>[18]</sup>. 但也有人认为细胞凋亡在结肠上皮的组织发生中意义不大<sup>[19]</sup>.

## 2 消化管发育中凋亡相关基因的表达和调节

2.1 由于分子生物学的飞速发展, 近年来有关消化管上皮发生中凋亡分子机制的研究取得了可喜的进展, 有关凋亡的新基因不断被发现. Bcl-2<sup>[20, 21]</sup> (B-cell lymphoma/leukemia-2) 基因是 1984 年 Tsujimoto et al 从滤泡性淋巴瘤中分离出来的一种癌基因. Bcl-2 蛋白是调节凋亡的关键元件, 他通过抑制半胱天冬蛋白酶 Caspase (又称为死亡蛋白酶) 激活所需的配体(adaptor)活性而使细胞生存, 所以 Bcl-2 又称生存蛋白. 基因 Bcl-2 及 Bcl-2 蛋白不影响细胞的增生率而是抑制或阻断多种因素引起的细胞凋亡. 随着研究的深入, Bcl-2 基因家族不断扩大, 他们有的对凋亡起抑制作用, 例如: Bcl-2、Bcl-xl、A1、Mcl-1、ced-9 等; 有的则为凋亡的促进者, 例如: Bcl-x、Bax、Bad、Mcl-1 等. 这些基因均与 Bcl-2 有较高同源性. Novack 和 Korsmeyer et al<sup>[22]</sup> 在 C3H 10T1/2-Cl8 小鼠中观察到: 在胚胎 14.5 d 时, 肠上皮细胞尚未分化, Bcl-2 在肠管上皮中所有的细胞均有高水平表达; 到胚胎 16.5 时, 肠管已有绒毛形成, 但所有肠管上皮细胞继续表达 Bcl-2, 其表达水平可能比 14.5 d 时有所下降; 到胚胎 18.5 d 时, 绒毛更明显, 细胞已经开始分化, Bcl-2 表达于是局限在绒毛基底部. Bcl-2 表达于全部未分化肠上皮细胞, 却在发育成熟的绒毛里局限表达于未分化祖细胞带. 研究表明 Bcl-2 在人胚胎组织中表达比在成年后更为广泛. 因此, 未成熟细胞表达 Bcl-2 是为了克服特殊时期的细胞凋亡. 尽管 Bcl-2 在正常胚胎中有广泛表达, 但在 Bcl-2 缺陷小鼠中除了肾脏以外的许多器官仍正常发育, 这可能是由于 Bcl-2 相关分子家族在胚胎发生过程中提供了过剩的死亡抑制<sup>[22]</sup>. Vachon 和 Cardin et al<sup>[23]</sup> 利用原位末端标记(in situ terminal uridine deoxynucleotidy1 nick-end labelling, ISEL)方法检测人胚胎 9-20 wk 空肠发育过程中肠细胞的凋亡. 在 9-17 wk 时肠细胞凋亡不明显. 但是, 从 18 wk 开始, ISEL 阳性细胞可在绒毛顶部上皮规则地检测到. 利用免疫荧光方法发现 Bcl-2 蛋白家族, 包括 Bcl-2、Bcl-X(L)、Mcl-1、Bax、Bak、Bad 六个同系物和一个非同系物分子 Bag-1 全部表达于 19-20 wk 肠上皮细胞. 而 Bcl-2 同系物在 18-20 wk 以前沿着肠腺 - 绒毛轴上皮中呈区域化的梯度表达. Western blot 分析表明在肠腺 - 绒毛轴形态发生过程中, Bcl-2 同系物表达的调节是与其区域化的上皮表达相平行的.

2.2 c-myc 是凋亡调节有关基因中的成员之一, 他有直接调节 Bcl-2 基因转录的作用, 在胃肠的胚胎发育

中, c-myc 和 Bcl-2 经常是联合表达. c-myc 在胎鼠结肠黏膜早期中有所表达, 在鼠和人的结肠上皮中表达一直持续到成年. Zorbas et al<sup>[24]</sup> 等用 c-myc 基因剔除小鼠观察到: 在结肠上皮腔面和腺体中的细胞凋亡都增加, 而 Bcl-2 表达显著减少. 因此认为 c-myc 是通过控制 Bcl-2 的转录而调节凋亡的. c-myc 在成年小鼠小肠上皮中的表达水平与结肠表达相似. 但是, 在发育过程中, c-myc 基因缺失小鼠在胚胎 14 d 时, 小肠 Bcl-2 的表达却不受影响. 因此, 虽然 Bcl-2 可能在结肠中部分被 c-myc 所调节, 但这种情况不出现在小肠中.

2.3 p53 是一种典型的抑癌基因, 对细胞生长起负调节作用(negative regulation), 促进细胞凋亡<sup>[25-27]</sup>. 大量文献表明 p53 基因虽可诱导细胞凋亡, 但并非所有细胞的凋亡过程均必须. 小鼠肺发育的任何阶段均未见 p53 的阳性表达, 对不同发育阶段的人胎肺组织的检测也出现同一结果<sup>[28]</sup>. p53 缺失小鼠肠腺中细胞凋亡水平保持正常<sup>[29]</sup>. 在小鼠胚胎 14.5 d 时, 所有复层肠上皮均表达 p53, 到胚胎 16.5 天时, 肠隐窝里的上皮细胞表达 p53 明显强于覆盖绒毛上的细胞; 形成黏膜下层的中胚层细胞仅表达低水平的 p53 mRNA. 在胎鼠肠腺/绒毛轴形成后, p53 的表达就局限于腺上皮<sup>[30]</sup>. 胚胎发育过程中, p53 高水平表达于未分化和增生细胞中. 因此 p53 可能与细胞分化过程调节及细胞成熟有关<sup>[31]</sup>. p53 基因家族, 包括 p63 和 p73, 他们具有相互重叠的功能又各有其不同的特点. 这些家族成员都具有相似的结构, 此结构在诱导发育凋亡中具有重要作用. 与正常小鼠相比, 在 p53 缺失小鼠的食管复层上皮有 p63 高表达, 因此 p63 表达可能与 p53 缺陷有关<sup>[32]</sup>.

2.4 抑制凋亡的基因 Survivin et al<sup>[33]</sup> 是 IAP 基因家族成员之一, 在胎鼠 11.5 d 胃肠管上皮中有表达. 同样, 在人胎胃和肠腺体底部表达水平很高, 而在绒毛上皮中没有表达. 由此可见, Survivin 基因在胃肠发育过程中具有重要作用. 此外, Merritti 的研究结果显示啮齿类动物胃肠道上皮细胞在转化的原癌基因 p53 的介导下, 细胞凋亡的数量增加. 将原癌基因 c-myc, c-Ha-ras 转染第 14 d 大鼠胚胎细胞后, 在放射诱导下, 转染 c-myc 或 c-Ha-ras 和 c-myc 的胚胎细胞凋亡数量增加, 而只转染 c-Ha-ras 的胚胎细胞有抗放射诱导细胞凋亡的作用.

3 消化管发育中与细胞凋亡相关的细胞因子的调节  
细胞因子与消化管发育中凋亡密切相关. 文献报道, 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)和转化生长因子 -  $\alpha$  (transforming growth factor -  $\alpha$ , TGF -  $\alpha$ ) 在胚胎生长发育过程中, 通过与相应膜受体结合具有调控上皮细胞生长的作用. EGF 在肠上皮中有阻止 TGF -  $\beta$  诱导的凋亡的作用. Iwanaga et al 对成年大鼠肠上皮细胞凋亡的研究, 见绒毛顶部的细胞发生凋亡, 可能与巨噬细胞分泌的肿瘤坏死因子 -  $\alpha$  (TNF -  $\alpha$ ) 等细胞因子的

化学作用等因素有关。TGF- $\beta$ 是一种多功能多肽,调节肠上皮细胞增生、移行、分化及细胞外基质的形成。Barnard 报告了TGF- $\beta$ 可能在上皮细胞离开增生区时,阻止细胞增生并维持其最终的分化状态。TGF- $\beta$ 还对体外培养IEC-6肠上皮细胞增生有强烈的抑制作用。TGF- $\beta$ 可以诱导结肠上皮细胞凋亡,免疫组化研究表明,TGF- $\beta$ 1主要表达于小肠绒毛顶部,而在结肠组织中,则主要表达于结肠腺顶部不再分裂的细胞。在腺顶部的细胞中TGF- $\beta$ 的阳性表达和Bcl-2的阴性表达则表明这些细胞处于凋亡状态中。

#### 4 细胞增生与细胞凋亡

细胞分裂增生与细胞凋亡,从功能的角度来看是两个截然相反的生物学现象。然而近年来随着人们对这两个过程研究的深入,有越来越多的证据表明:这两个原来截然相反的过程,实际上有着非常密切的联系。Vachon et al<sup>[23]</sup>报道人胚胎肠细胞的凋亡与腺体-绒毛轴的细胞增生和分化有关。发育生物学认为,许多精细器官的胚胎发生,无一例外地包含着细胞凋亡的机制。而胚胎发育过程中发生的增生和凋亡,并不是随机出现的,而是发生在胚胎发育过程特定部位和特定时间,并有着严格的时空程序。关于二者的相互影响和联系,尚未见到系统的报道。

关于胚胎肠上皮凋亡的机制,Sbarbati et al 认为与表层上皮细胞血供不足有关;Knox et al 认为远离基底层细胞可能因接受基膜的生存信息减弱而易发生凋亡<sup>[26]</sup>;Iwannaga et al 则报道成体大鼠小肠绒毛固有层的巨噬细胞能诱导上皮细胞凋亡。更多资料表明,凋亡在胚胎消化管发育过程中受多种基因和生长因子调节。随着分子生物学的迅速发展,已发现了许多与细胞凋亡有关的调控基因,初步说明细胞凋亡是受基因控制的,是主动连续的程序化反应。但是,凋亡的调控机制是个十分复杂的过程,许多新基因还有待发现,许多调节因素以及基因间的相互作用关系尚需研究。

#### 5 参考文献

- Correa P, Miller MJ. Carcinogenesis, apoptosis and cell proliferation. *Br Med Bull* 1998;54:151-162
- Sugamura K, Makino M, Shirai H, Kimura O, Maeta M, Itoh H, Kaibara N. Enhanced induction of apoptosis of human gastric carcinoma cells after preoperative treatment with 5-fluorouracil. *Cancer* 1997;79:12-17
- Kaestner KH, Silberg DG, Traber PG, Schutz G. The mesenchymal winged helix transcription factor Fkh6 is required for the control of gastrointestinal proliferation and differentiation. *Genes Dev* 1997;11:1583-1595
- Hocker M, Wiedenmann B. Molecular mechanisms of enteroendocrine differentiation. *Ann N Y Acad Sci* 1998;859:160-174
- Kedinger M, Duluc I, Fritsch C, Lorentz O, Plateroti M, Freund JN. Intestinal epithelial-mesenchymal cell interactions. *Ann N Y Acad Sci* 1998;859:1-17
- Aliaga JC, Deschenes C, Beaulieu JF, Calvo EL, Rivard N. Requirement of the MAP kinase cascade for cell cycle progression and differentiation of human intestinal cells. *Am J Physiol* 1999;277(3 Pt 1):G631-641
- Ruebner BH, Kanayama R, Bronson RT, Blumenthal S. Meconium corpuscles in intestinal epithelium of fetal and newborn primates. *Arch Pathol* 1974;98:396-399
- Harmon B, Bell L, Williams L. An ultrastructural study on the "meconium corpuscles" in rat foetal intestinal epithelium with particular reference to apoptosis. *Anat Embryol* 1984;170:119-124
- Williams L, Bell L. An ultrastructural study of meconium corpuscles in human foetal colon. *Anat Embryol* 1985;171:373-376
- Mathan M, Moxey PC, Trier JS. Morphogenesis of fetal rat duodenal villi. *Am J Anat* 1976;146:73-92
- 郭敏, 杜靖, 穆长征, 邵佑之. 小鼠肾脏发育中的细胞凋亡. *解剖学报* 2001;32:268-270
- Camp V, Martin P. The role of macrophages in clearing programmed cell death in the developing kidney. *Anat Embryol (Berl)* 1996;194:341-348
- Kim J, Lee GS, Tisher CC, Madsen KM. Role of apoptosis in development of the ascending thin limb of the loop of Henle in rat kidney. *Am J Physiol* 1996;271(4 Pt 2):F831-845
- Kim J, Cha JH, Tisher CC, Madsen KM. Role of apoptotic and nonapoptotic cell death in removal of intercalated cells from developing rat kidney. *Am J Physiol* 1996;270(4 Pt 2):F575-592
- Hall PA, Coates PJ, Ansari B, Hopwood D. Regulation of cell number in the mammalian gastrointestinal tract: the importance of apoptosis. *J Cell Sci* 1994;107(Pt 12):3569-3577
- 汪维伟, 曾小川. 小鼠胚胎食管和肠上皮的电镜学研究. *解剖学报* 2000;31:73-76
- Ramachandran A, Madesh M, Balasubramanian KA. Apoptosis in the intestinal epithelium: its relevance in normal and pathophysiological conditions. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:109-120
- Potten CS. Epithelial cell growth and differentiation. II. Intestinal apoptosis. *Am J Physiol* 1997;273:G253-G257
- Colony PC, Conforti JC. Morphogenesis in the fetal rat proximal colon effects of cytochalasin D. *Anat Rec* 1993;235:241-252
- Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998;281:1322-1326
- Ichimiya M, Chang SH, Liu H, Berezsky IK, Trump BF, Amstad PA. Effect of Bcl-2 on oxidant-induced cell death and intracellular Ca<sup>2+</sup> mobilization. *Am J Physiol* 1998;275(3 Pt 1):C832-839
- Novack DV, Korsmeyer SJ. Bcl-2 protein expression during murine development. *Am J Pathol* 1994;145:61-73
- Vachon PH, Cardin E, Harnosis C, Reed JC, Vezina A. Early establishment of epithelial apoptosis in the developing human small intestine. *Int J Dev Biol* 2000;44:891-898
- Zorbas M, Sicurella C, Bertonecello I, Venter D, Ellis S, Mucenski ML, Ramsay RG. C-myb is critical for murine colon Development. *Oncogene* 1999;18:5821-5830
- Reiser M, Neumann I, Schmiegel W, Wu PC, Lau JY. Induction of cell proliferation arrest and apoptosis in hepatoma cells through adenoviral-mediated transfer of p53 gene. *J Hepatol* 2000;32:771-782
- Reed JC. Double identity for proteins of the Bcl-2 family. *Nature* 1997;387:773-776
- Vousden KH. p53: death star. *Cell* 2000;103:691-694
- 王樯, 黄中新, 夏潮涌. 小鼠肺发育中细胞增生与凋亡及相关调控基因的表达. *解剖学报* 2000;31:372-374
- Donehower LA, Harvey M, Slagle BL, McArthur MJ, Montgomery CA Jr, Butel JS, Bradley A. Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumors. *Nature* 1992;356:215-221
- Sattar A, Robson SC, Patel HR, Angus B, Campbell FC. Expression of growth regulatory genes in a SCID mouse-human model of intestinal epithelial regeneration. *J Pathol* 1999;187:229-236
- Schmid P, Lorenz A, Hameister H, Montenarh M. Expression of p53 during mouse embryogenesis. *Development* 1991;113:857-865
- Suliman Y, Opitz OG, Avadhani A, Burns TC, El-Deiry W, Wong DT, Rustgi AK. P63 expression is associated with p53 loss in oral-esophageal epithelia of p53-deficient mice. *Cancer Res* 2001;61:6467-6473
- Adida C, Crotty PL, McGrath J, Berrebi D, Diebold J, Altieri DC. Developmentally regulated expression of the novel cancer anti-apoptosis gene survivin in human and mouse differentiation. *Am J Pathol* 1998;152:43-49



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](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

