

# 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	<p>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</p> <p>1665 细胞分化与食管鳞状细胞癌 孔建平, 刘芝华, 吴昊</p> <p>1670 轮状病毒致病机制研究进展 王大燕, 王健伟, 于修平, 洪涛</p>
肝 癌	<p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>
基础研究	<p>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</p> <p>1694 冷冻保存再灌注期间离体肝组织内氧自由基及 <math>[Ca^{2+}]_i</math> 对 p38MAPK 激活的影响 王西, 田伏洲, 汤礼军, 张晓璋</p> <p>1699 大黄素对大鼠结肠环行平滑肌细胞 <math>[Ca^{2+}]_i</math> 的影响 马涛, 齐清会, 简序, 费乃昕</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>
临床研究	<p>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</p> <p>1720 肝硬化患者血清和腹水 CA125 升高 肖文斌, 刘玉兰</p> <p>1723 <math>\alpha</math>-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</p>
焦点论坛	<p>1727 胃干细胞 王天德, 展玉涛</p> <p>1730 肠道干细胞 姜佳丽, 王虹, 展玉涛</p> <p>1732 胃肠道间质瘤干细胞 王虹, 展玉涛</p> <p>1735 肝性干细胞 展玉涛, 任继萍</p> <p>1738 肝脏干细胞 展玉涛, 毕泰山</p> <p>1740 胰腺干细胞 姜佳丽, 万小平, 张敏, 展玉涛</p>
文献综述	<p>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</p> <p>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</p> <p>1752 幽门螺杆菌对胃激素的影响 郭玉, 郭霞, 姚希贤</p> <p>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</p> <p>1760 结、直肠癌临床病理分期系统及其临床意义 卿三华</p> <p>1764 铂佐剂机制及其纳米化前景 何萍, 吕凤林, 任建敏, 何凤恩</p> <p>1769 RNA 干扰的抗病毒效应 李中, 范学工</p> <p>1773 Peutz-Jeghers 综合征 赵喜荣, 康进春, 吕有勇</p> <p>1777 食管癌中的等位基因缺失 李洁, 刘芝华</p> <p>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</p> <p>1787 蛋白酶激活受体-2 与胃癌疾病的研究进展 朱雄伟, 王强, 温光保, 李兆申</p>
研究快报	<p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p>

## 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, 林近江, 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, 张荣珍, 吴伟岗, 黄贵毅  
1832 理学检查慢性胃十二指肠炎症 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门静脉海绵样变 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 胰性胸膈 8 例 王平, 崔彦, 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 复方健脾胃散 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  
袁法祖  
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: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱

E-mail: wjcd@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 全国各地邮局

邮编 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)》

中国生物医学文献数据库

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

www.wjgnet.com

# 轮状病毒致病机制研究进展

王大燕, 王健伟, 于修平, 洪 涛

王大燕, 王健伟, 洪涛, 中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所  
北京市 100052  
王大燕, 于修平, 山东大学医学院 山东省济南市 250012  
国家自然科学基金资助项目, No. 30000145  
国家“八六三”计划生物和现代农业技术领域资助项目, No. 2001AA  
215011, No. 2002AA206641  
项目负责人: 王健伟, 100052, 北京市, 中国疾病预防控制中心病毒病预防  
控制所. wangjw28@vip.sina.com  
电话: 010-63578244  
收稿日期: 2003-03-06 接受日期: 2003-05-21

## 摘要

轮状病毒是婴幼儿腹泻的主要病原, 主要感染位于小肠绒毛中部和上部的成熟肠上皮细胞, 导致腹泻. 轮状病毒腹泻不是单一机制引起的, 腹泻可以看作是病毒扩散和生存的方式, 病毒通过引发腹泻而得以复制和扩散, 同时腹泻也是宿主的黏膜防御机制, 激活机体内源性机制以从肠道清除病毒感染. 近年来研究发现轮状病毒的非结构蛋白NSP4在病毒的致病性中发挥着重要作用, 被认为是病毒的肠毒素, 能够从内质网转运  $\text{Ca}^{2+}$  来增加细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 促进氯离子分泌及增加胞质膜的通透性. 宿主的肠道神经系统受到刺激后也能够促进肠液的分泌, 引发腹泻. 本文从病毒和宿主两个方面对轮状病毒的致病机制加以综述. 轮状病毒腹泻的防治及疫苗研制均有赖于病毒致病机制的阐明.

王大燕, 王健伟, 于修平, 洪涛. 轮状病毒致病机制研究进展. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1670-1673

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1670.asp>

## 0 引言

轮状病毒(Rotavirus, RV)1973年由澳大利亚科学家Bishop首次发现, 根据抗原性的不同分为7个组(A-G), 并进一步可分为不同的G、P血清型<sup>[1-4]</sup>. A、B、C组RV同时感染人和动物, 而D-G组只感染动物. 在感染人类的三组轮状病毒中, B组主要感染青壮年, 呈大规模暴发流行, 因此又被称为成人腹泻轮状病毒(ADRV), 由我国洪涛 et al<sup>[5-7]</sup>于1983年首次发现, 因为已弄清其水源暴发流行规律, 无需疫苗. C组只在青少年中偶有流行, 不构成威胁. A组RV是全世界婴幼儿严重腹泻的最主要病因, 在发展中国家引起的儿童严重腹泻约占腹泻住院病例的1/3, 每年引起2岁以下儿童死亡的人数达87.3万, 占儿童总死亡率的6%<sup>[8]</sup>. 对轮状病毒的致病机制研究近年来取得了较大进展, 但是也仍然存在很多尚未解决的环节.

## 1 RV侵入肠上皮细胞的机制

RV感染位于小肠绒毛中部和上部的成熟肠上皮细胞,

最终导致腹泻. 最近的研究显示RV最先与唾液酸受体相互作用, 继而与一不依赖于唾液酸的受体相互作用<sup>[9-11]</sup>. 有人曾推测受体可能是脂质微区(lipid microdomains)的一部分, 能识别整合素<sup>[12-16]</sup>, 综合这一点及其他的资料, 提出了两种关于RV进入靶细胞的机制: (1)通过直接或融合进入<sup>[17]</sup>; (2)通过 $\text{Ca}^{2+}$ 依赖的内吞作用<sup>[18]</sup>. 后者似乎更有说服力, 因为感染性的RV内吞进入时导致了从内吞小体(vesicles)向胞质的 $\text{Ca}^{2+}$ 流, 而胞质原来的 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度是极低的. 一旦内吞小体中 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度与胞质 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度相同而达到平衡, 则低于使病毒外壳蛋白稳定所需要的 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度, 病毒失去其外壳蛋白, 随着内吞小泡膜的溶解而进入胞质<sup>[19, 20]</sup>.

## 2 RV致腹泻的机制

RV腹泻的机制可以从两个方面理解: (1)RV腹泻可以看作是病毒扩散和生存的方式, 病毒通过与宿主相互作用引发腹泻; (2)RV腹泻是宿主的黏膜防御机制, 激活内源性机制以从肠道清除其感染.

2.1 病毒直接介导的腹泻 - RV肠毒素与腹泻 Ball et al<sup>[21]</sup>发现新生小鼠腹腔注射猴RV SA11株非结构蛋白NSP4可致腹泻, 这导致了对NSP4是否是肠毒素的研究<sup>[22-24]</sup>. NSP4是内质网特异性跨膜糖蛋白<sup>[25]</sup>, 是目前已知惟一能引起 $\text{Ca}^{2+}$ 转运的RV蛋白. NSP4主要通过从内质网转运 $\text{Ca}^{2+}$ 来增加细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度<sup>[19, 26, 27]</sup>, 而进一步的研究发现NSP4可增加胞质膜的通透性, 导致诸如乳酸脱氢酶泄漏<sup>[28, 29]</sup>. SA11株NSP4 C端的22个氨基酸的肽(NSP4<sub>114-135</sub>)也能引发腹泻, 但是96-135氨基酸之外的区域则不能引发腹泻. NSP4引起的腹泻类似于毒力株RV, 但是持续时间较短. 在小鼠, 通过检测细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度及观察腹泻发生, 发现aa131-140的突变似乎对毒力改变特别重要<sup>[30]</sup>.

最近从猴轮状病毒SA11株和猪OSU株感染细胞早期培养液中可以检测到C末端活性区的一7 KD的肽(aa112-175), 他经过非经典的不依赖于高尔基体的途径释放<sup>[31]</sup>. 细胞外NSP4可以与胞膜相互作用而发挥作用<sup>[32]</sup>. 重组NSP4蛋白的研究表明这一细胞内生成释放到细胞外的肽与目前未知的膜受体结合, 通过PLC信号途径促进 $\text{Ca}^{2+}$ 转运, 并且选择性的刺激 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度敏感的卤化物进入新生小鼠的小肠和结肠细胞.  $\text{Ca}^{2+}$ 的转运与年龄无关, 但腹泻的发生又是年龄依赖的, 因而认为腹泻的发生是通过引发年龄依赖的 $\text{Ca}^{2+}$ 敏感的鲁米那阴离子通道导致的.

NSP4 作为第一个病毒肠毒素, 其介导的  $\text{Ca}^{2+}$  信号传导还只是其功能的冰山一角. 原位杂交发现 NSP4 在 RV 感染 24 h 后在细胞内表达最多, 在这期间持续  $\text{Ca}^{2+}$  转运的病理生理影响可以解释许多 RV 感染后的细胞反应. 伴随着病毒导致的内源性宿主蛋白合成的减少,  $\text{Ca}^{2+}$  转运将影响宿主的一系列  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  敏感的酶和转运蛋白等. 现在认为在 RV 感染期间顶端水解酶的极化指数降低<sup>[33]</sup> 及糖吸收的改变<sup>[34, 35]</sup> 是由于  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  和 G 蛋白敏感的细胞内囊泡转运及蛋白折叠的抑制<sup>[36, 37]</sup> 造成的. 最近的证据进一步证明 NSP4 可以直接抑制细胞  $\text{Na}^+$  依赖的葡萄糖转运蛋白 SGLT-4<sup>[34]</sup>. 细胞外和 / 或细胞内的 NSP4 可以进一步通过改变细胞内肌动蛋白的分布及影响细胞间通透性改变来发挥致病作用<sup>[38-41]</sup>.

另一个最新的主要发现是基于对 NSP4<sub>95-137</sub> 晶体结构的研究结果<sup>[42]</sup>, 这一区域包含内毒素活性区(aa114-135). 研究发现这一区段 NSP4 可以形成一个同源四聚体孔道, 从而推测可以扩大细胞内质网膜并可作为  $\text{Ca}^{2+}$  通道. 当然, 还没有关于这一推测的直接证据. 不过, 这一孔道的亲水性内表面含有一个金属( $\text{Ca}^{2+}$ )结合区域<sup>[42]</sup>; 内源性表达的 NSP4 尽管没有改变胞质膜二价阳离子的通透性, 但可以导致非 PLC 依赖的 ER 膜  $\text{Ca}^{2+}$  释放, 细胞内 NSP4 可以增强细胞外 NSP4 的肠毒素作用或者其本身在感染的较晚期促进腹泻发生.

也有报道表明 NSP4 并不是 RV 腹泻的关键性致病因素, Angel et al<sup>[43]</sup> 指出 NSP4 的 131-140 位氨基酸高度变异, 并且发现在小鼠, NSP4 的氨基酸序列与毒力无相关性, 有人在 HRV 的研究中也观察到相似的现象<sup>[44-48]</sup>. 目前对 NSP4 的基因特征已进行了比较深入的研究<sup>[49, 50]</sup>, 但对 NSP4 的变异与致病性改变的关系还有待进一步阐明.

2.2 宿主介导的继发性腹泻 - 肠道神经系统与腹泻 胃肠道受肠神经系统(enteric nervous system, ENS)控制. 对霍乱毒素(cholera toxin, CT)的研究表明, 至少 60 % 的肠液分泌反应是由于刺激了 ENS 引起的<sup>[51]</sup>. CT 的实验促使人们联想 RV 产生的肠液分泌是否也是由于激活了 ENS 而导致的? 为了验证这一点, 人们进行了一系列实验<sup>[52, 53]</sup>, 表明: (1)河豚毒素(神经阳离子通道抑制剂), 利多卡因(局麻剂) 和美加明(尼古丁受体阻断剂)可阻断由 RV 引起的肠电位差增加. (2)河豚毒素, 利多卡因和六甲双胺可使体外培养的肠段的肠腔面电位差降低, 并可以使感染病毒的肠腔面由分泌转为吸收, 数据分析显示分泌的液体至少 2/3 是由 ENS 促分泌神经反射弧引起的. (3)给 RV 感染的小鼠反复腹腔注射利多卡因可以阻止腹泻发生, 提示在动物整体水平与器官水平的一致性. 总之, 对新生小鼠 RV 肠炎的研究表明, 部分分泌反应是由于 ENS 激活引起的. ENS 的参与可以解释为什么只有少数绒毛顶端细胞被病毒感染就可以引起肠隐窝细胞水电解质分泌的大量增加.

关于 ENS 在 RV 腹泻中作用的许多方面的细节还有待阐明. 一个重要问题是病毒如何激活 ENS. 细菌肠毒素

可通过影响细胞内第二信使导致肠上皮的内分泌细胞释放胺 / 肽, 进而激活位于肠上皮下的神经树突, RV 的肠毒素 NSP4 可能通过引起细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高而发挥类似的功能. 当然其他的机制也可能解释 RV 如何激活 ENS: 现在认为正常的上皮细胞是微生物感染的传感器, 当接触到细菌或病毒时, 细胞释放大量的生物活性物质, 如细胞因子, 前列腺素及  $\text{NO}$ <sup>[54-61]</sup>. 在神经元上有这些物质的受体, 从而可能导致树突膜去极化引发动作电位<sup>[62-64]</sup>. 实际上, 由化学因子激活肠神经元还可以解释为什么 RV 仅引起 15 d 以下的小鼠腹泻, 因为已经证明只有出生 2 wk 内的小鼠的肠上皮细胞释放这些化学因子<sup>[58]</sup>.

总之, ENS 的参与可能增强了 NSP4 引起的初期腹泻, 可以看作是宿主清除病毒的保护防御机制.

总之, RV 引发的腹泻不是单一机制引起的. 从病毒方面而言, NSP4 是一个因素, 不过 NSP4 如何作用于肠隐窝细胞还有待证明, 在体内从肠腔到达似乎不可能, 因为 NSP4 扩散需要对抗隐窝细胞的分泌流; 从宿主方面而言, 刺激 ENS 是引起分泌增加的方式, 但 ENS 的激活机制还不是很清楚, NSP4 可能间接参与了这一过程, 可能通过影响细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平导致绒毛内分泌细胞释放胺 / 肽, 从而刺激了 ENS, 同时必然还有其他许多由上皮细胞或免疫细胞释放的生物活性分子参与了 ENS 的激活. RV 致泻机制的许多未知环节有待进一步研究.

### 3 参考文献

- Hoshino Y, Kapikian AZ. Rotavirus serotypes: classification and importance in epidemiology, immunity, and vaccine development. *J Health Popul Nutr* 2000;18:5-14
- Jain V, Das BK, Bhan MK, Glass RI, Gentsch JR. Great diversity of group A rotavirus strains and high prevalence of mixed rotavirus infections in India. *J Clin Microbiol* 2001;39:3524-3529
- Sen A, Kobayashi N, Das S, Krishnan T, Bhattacharya SK, Urasawa S, Naik TN. Amplification of various genes of human group B rotavirus from stool specimens by RT-PCR. *J Clin Virol* 2000;17:177-181
- Jiang B, Saif LJ, Gentsch JR, Glass RI. Completion of the four large gene sequences of porcine group C Cowden rotavirus. *Virus Genes* 2000;20:193-194
- Hung T, Chen GM, Wang CG, Yao HL, Fang ZY, Chao TX, Chou ZY, Ye W, Chang XJ, Den SS. Waterborne outbreak of rotavirus diarrhoea in adults in China caused by a novel rotavirus. *Lancet* 1984;1:1139-1142
- Chen GM, Hung T, Mackow ER. cDNA cloning of each genomic segment of the group B rotavirus ADRV: molecular characterization of the 11th RNA segment. *Virology* 1990;175:605-609
- Mackow ER, Fay ME, Werner-Eckert R, Hung T, Wang ZJ, Chen G. Baculovirus expression of the ADRV gene 5 encoded protein produces an oligomerized, antigenic, and immunogenic VP6 protein. *Virology* 1993;193:537-542
- Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, Jin S, Smith JC, Woods PA, Clarke MJ, Ho MS, Gentsch JR. The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis* 1996;174(Suppl 1):S5-S11
- Jolly CL, Beisner BM, Ozser E, Holmes IH. Non-lytic extraction and characterisation of receptors for multiple strains of rotavirus. *Virology* 2000;275:89-97

- 10 Jolly CL, Huang JA, Holmes IH. Selection of rotavirus VP4 cell receptor binding domains for MA104 cells using a phage display library. *J Virol Methods* 2001;98:41-51
- 11 Jolly CL, Beisner BM, Holmes IH. Rotavirus infection of MA104 cells is inhibited by Ricinus lectin and separately expressed single binding domains. *Virology* 2000;275:89-97
- 12 Zarate S, Espinosa R, Romero P, Guerrero CA, Arias CF, Lopez S. Integrin  $\alpha 2 \beta 1$  mediates the cell attachment of the rotavirus neuraminidase-resistant variant nar3. *Virology* 2000;278:50-54
- 13 Guerrero CA, Mendez E, Zarate S, Isa P, Lopez S, Arias CF. Integrin  $\alpha (v) \beta (3)$  mediates rotavirus cell entry. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:14644-14649
- 14 Arias CF, Guerrero CA, Mendez E, Zarate S, Isa P, Espinosa R, Romero P, Lopez S. Early events of rotavirus infection: the search for the receptor(s). *Novartis Found Symp* 2001;238:47-60
- 15 Arias CF, Isa P, Guerrero CA, Mendez E, Zarate S, Lopez T, Espinosa R, Romero P, Lopez S. Molecular biology of rotavirus cell entry. *Arch Med Res* 2002;33:356-361
- 16 Guerrero CA, Zarate S, Corkidi G, Lopez S, Arias CF. Biochemical characterization of rotavirus receptors in MA104 cells. *J Virol* 2000;74:9362-9371
- 17 Kaljot KT, Shaw RD, Rubin DH, Greenberg HB. Infectious rotavirus enters cells by direct cell membrane penetration, not by endocytosis. *J Virol* 1988;62:1136-1144
- 18 Chemello ME, Aristimuno OC, Michelangeli F, Ruiz MC. Requirement for vacuolar  $H^{+}$ -ATPase activity and  $Ca^{2+}$  gradient during entry of rotavirus into MA104 cells. *J Virol* 2002;76:13083-13087
- 19 Ruiz MC, Cohen J, Michelangeli F. Role of  $Ca^{2+}$  in the replication and pathogenesis of rotavirus and other viral infections. *Cell Calcium* 2000;28:137-149
- 20 Estes MK, Kang G, Zeng CQ, Crawford SE, Ciarlet M. Pathogenesis of rotavirus gastroenteritis. *Novartis Found Symp* 2001;238:82-96
- 21 Ball JM, Tian P, Zeng CQ, Morris AP, Estes MK. Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. *Science* 1996;272:101-104
- 22 Sasaki S, Horie Y, Nakagomi T, Oseto M, Nakagomi O. Group C rotavirus NSP4 induces diarrhea in neonatal mice. *Arch Virol* 2001;146:801-806
- 23 Mori Y, Borgan MA, Ito N, Sugiyama M, Minamoto N. Diarrhea-inducing activity of avian rotavirus NSP4 glycoproteins, which differ greatly from mammalian rotavirus NSP4 glycoproteins in deduced amino acid sequence in suckling mice. *J Virol* 2002;76:5829-5834
- 24 Horie Y, Nakagomi O, Koshimura Y, Nakagomi T, Suzuki Y, Oka T, Sasaki S, Matsuda Y, Watanabe S. Diarrhea induction by rotavirus NSP4 in the homologous mouse model system. *Virology* 1999;262:398-407
- 25 Mirazimi A, Magnusson KE, Svensson L. A cytoplasmic region of the NSP4 enterotoxin of rotavirus is involved in retention in the endoplasmic reticulum. *J Gen Virol* 2003;84:875-883
- 26 Tian P, Estes MK, Hu Y, Ball JM, Zeng CQ, Schilling WP. The rotavirus nonstructural glycoprotein NSP4 mobilizes  $Ca^{2+}$  from the endoplasmic reticulum. *J Virol* 1995;69:5763-5772
- 27 Dong Y, Zeng CQ, Ball JM, Estes MK, Morris AP. The rotavirus enterotoxin NSP4 mobilizes intracellular calcium in human intestinal cells by stimulating phospholipase C-mediated inositol 1, 4, 5-trisphosphate production. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3960-3965
- 28 Tian P, Ball JM, Zeng CQ, Estes MK. The rotavirus nonstructural glycoprotein NSP4 possesses membrane destabilization activity. *J Virol* 1996;70:6973-6981
- 29 Browne EP, Bellamy AR, Taylor JA. Membrane-destabilizing activity of rotavirus NSP4 is mediated by a membrane-proximal amphipathic domain. *J Gen Virol* 2000;81:1955-1959
- 30 Zhang M, Zeng CQ, Dong Y, Ball JM, Saif LJ, Morris AP, Estes MK. Mutations in rotavirus nonstructural glycoprotein NSP4 are associated with altered virus virulence. *J Virol* 1998;72:3666-3672
- 31 Zhang M, Zeng CQ, Morris AP, Estes MK. A functional NSP4 enterotoxin peptide secreted from rotavirus-infected cells. *J Virol* 2000;74:11663-11670
- 32 Huang H, Schroeder F, Zeng C, Estes MK, Schoer JK, Ball JM. Membrane interactions of a novel viral enterotoxin: rotavirus nonstructural glycoprotein NSP4. *Biochemistry* 2001;40:4169-4180
- 33 Jourdan N, Brunet JP, Sapin C, Blais A, Cotte-Laffitte J, Forestier F, Quero AM, Trugnan G, Servin AL. Rotavirus infection reduces sucrase-isomaltase expression in human intestinal epithelial cells by perturbing protein targeting and organization of microvillar cytoskeleton. *J Virol* 1998;72:7228-7236
- 34 Halaihel N, Lievin V, Ball JM, Estes MK, Alvarado F, Vasseur M. Direct inhibitory effect of rotavirus NSP4(114-135) peptide on the  $Na^{+}$ -D-glucose symporter of rabbit intestinal brush border membrane. *J Virol* 2000;74:9464-9470
- 35 Halaihel N, Lievin V, Alvarado F, Vasseur M. Rotavirus infection impairs intestinal brush-border membrane  $Na^{+}$ -solute cotransport activities in young rabbits. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G587-G596
- 36 Ashby MC, Tepikin AV. ER calcium and the functions of intracellular organelles. *Semin Cell Dev Biol* 2001;12:11-17
- 37 Corbett EF, Michalak M. Calcium, a signaling molecule in the endoplasmic reticulum? *Trends Biochem Sci* 2000;25:307-311
- 38 Brunet JP, Cotte-Laffitte J, Linxe C, Quero AM, Geniteau-Legendre M, Servin A. Rotavirus infection induces an increase in intracellular calcium concentration in human intestinal epithelial cells: role in microvillar actin alteration. *J Virol* 2000;74:2323-2332
- 39 Ma TY, Tran D, Hoa N, Nguyen D, Merryfield M, Tarnawski A. Mechanism of extracellular calcium regulation of intestinal epithelial tight junction permeability: role of cytoskeletal involvement. *Microsc Res Tech* 2000;51:156-168
- 40 Obert G, Peiffer I, Servin AL. Rotavirus-induced structural and functional alterations in tight junctions of polarized intestinal Caco-2 cell monolayers. *J Virol* 2000;74:4645-4651
- 41 Dickman KG, Hempson SJ, Anderson J, Lippe S, Zhao L, Burakoff R, Shaw RD. Rotavirus alters paracellular permeability and energy metabolism in Caco-2 cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G757-G766
- 42 Bowman GD, Nodelman IM, Levy O, Lin SL, Tian P, Zamb TJ, Udem SA, Venkataraghavan B, Schutt CE. Crystal structure of the oligomerization domain of NSP4 from rotavirus reveals a core metal-binding site. *J Mol Biol* 2000;304:861-871
- 43 Angel J, Tang B, Feng N, Greenberg HB, Bass D. Studies of the role for NSP4 in the pathogenesis of homologous murine rotavirus diarrhea. *J Infect Dis* 1998;177:455-458
- 44 Horie Y, Masamune O, Nakagomi O. Three major alleles of rotavirus NSP4 proteins identified by sequence analysis. *J Gen Virol* 1997;78:2341-2346
- 45 Mori Y, Borgan MA, Ito N, Sugiyama M, Minamoto N. Sequential analysis of nonstructural protein NSP4s derived from Group A avian rotaviruses. *Virus Res* 2002;89:145-151
- 46 Mohan KV, Kulkarni S, Glass RI, Zhisheng B, Atreya CD. A human vaccine strain of lamb rotavirus (Chinese) NSP4 gene: complete nucleotide sequence and phylogenetic analyses. *Virus Genes* 2003;26:185-192
- 47 Ciarlet M, Liprandi F, Conner ME, Estes MK. Species specificity and interspecies relatedness of NSP4 genetic groups by comparative NSP4 sequence analyses of animal rotaviruses. *Arch Virol* 2000;145:371-383
- 48 Lee CN, Wang YL, Kao CL, Zao CL, Lee CY, Chen HN. NSP4 gene analysis of rotaviruses recovered from infected children with and without diarrhea. *J Clin Microbiol* 2000;38:4471-4477
- 49 Tian P, Ottaiano A, Reilly PA, Udem S, Zamb T. The authentic sequence of rotavirus SA11 nonstructural protein NSP4. *Virus Res* 2000;66:117-122
- 50 Kirkwood CD, Gentsch JR, Glass RI. Sequence analysis of the NSP4 gene from human rotavirus strains isolated in the United States. *Virus Genes* 1999;19:113-122

- 51 Jaup EA, Timar Peregrin A, Jodal M, Lundgren O. Nervous control of alkaline secretion in the duodenum as studied by the use of cholera toxin in the anaesthetized rat. *Acta Physiol Scand* 1998;162:165-174
- 52 Lundgren O, Peregrin AT, Persson K, Kordasti S, Uhnöo I, Svensson L. Role of the enteric nervous system in the fluid and electrolyte secretion of rotavirus diarrhea. *Science* 2000;287:491-495
- 53 Lundgren O, Jodal M. The enteric nervous system and cholera toxin-induced secretion. *Comp Biochem Physiol A Physiol* 1997; 118:319-327
- 54 Kagnoff MF, Eckmann L. Epithelial cells as sensors for microbial infection. *J Clin Invest* 1997;100:6-10
- 55 Sansonetti P. Host-pathogen interactions: the seduction of molecular cross talk. *Gut* 2002;50(Suppl 3):III2-III8
- 56 Neish AS. The gut microflora and intestinal epithelial cells: a continuing dialogue. *Microbes Infect* 2002;4:309-317
- 57 Philpott DJ, Girardin SE, Sansonetti PJ. Innate immune responses of epithelial cells following infection with bacterial pathogens. *Curr Opin Immunol* 2001;13:410-416
- 58 Rollo EE, Kumar KP, Reich NC, Cohen J, Angel J, Greenberg HB, Sheth R, Anderson J, Oh B, Hempson SJ, Mackow ER, Shaw RD. The epithelial cell response to rotavirus infection. *J Immunol* 1999;163:4442-4452
- 59 Casola A, Garofalo RP, Crawford SE, Estes MK, Mercurio F, Crowe SE, Brasier AR. Interleukin-8 gene regulation in intestinal epithelial cells infected with rotavirus: role of viral-induced IkappaB kinase activation. *Virology* 2002;298:8-19
- 60 Kim J, Sanders SP, Siekierski ES, Casolaro V, Proud D. Role of NF-kappa B in cytokine production induced from human airway epithelial cells by rhinovirus infection. *J Immunol* 2000; 165:3384-3392
- 61 Sugawara T, Yamabe H, Osawa H, Kaizuka M, Shirato K, Nakamura M, Tamura M, Okumura K. Tissue factor pathway inhibitor production by human proximal tubular epithelial cells in culture. *Thromb Res* 2003;110:141-147
- 62 Kirkup AJ, Brunsden AM, Grundy D. Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies. I. Receptors on visceral afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G787-G794
- 63 Booth CE, Kirkup AJ, Hicks GA, Humphrey PP, Grundy D. Somatostatin sst(2) receptor-mediated inhibition of mesenteric afferent nerves of the jejunum in the anesthetized rat. *Gastroenterology* 2001;121:358-369
- 64 Kirkup AJ, Booth CE, Chessell IP, Humphrey PP, Grundy D. Excitatory effect of P2X receptor activation on mesenteric afferent nerves in the anaesthetised rat. *J Physiol* 1999;520:551-563

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

• 消息 •

## 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志®

本刊讯 世界华人消化杂志®被美国《化学文摘》(Chemical Abstracts,CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica,EM)》和俄罗斯《文摘杂志》(Abstract Journal)收录. 国内被以下检索系统收录, 分别为中国科技论文统计与分析(科技部预选为中国科技论文统计源期刊之一), 中国学术期刊文摘, 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, 解放军医学图书馆CMCC系统, 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), 国家级火炬计划项目中国学术期刊综合评价数据库来源期刊. 世界华人消化杂志®(原刊名新消化病学杂志)1995年度, 1998年度, 1999年度, 2000年度2001年度, 分别被评为山西省一级期刊. 中国科技信息研究所信息分析研究中心期刊检索报告: 2001年度世界华人消化杂志®总被引频次6468, 影响因子3.733, 即年指标0.747, 他引总引比0.2, 海外作者论文比0.012, 地区分布数29, 基金和资助论文比例0.176, 指标综合加权评分76.96. 世界华人消化杂志®大16开, 200页, 月刊, 定价24.00元/期, 邮发代号82-262. E-mail: wcjd@wjgnet.com <http://www.wjgnet.com>

(世界胃肠病学杂志社 2002-11-08)



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

