

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, 易继林</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 $[Ca^{2+}]_i$ 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 $[Ca^{2+}]_i$ 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 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</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, 张荣珍, 吴伟岗, 黄贵毅
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, 崔彦, 古敏, 刘子沛, 李锐鸣
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: 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 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

1401004001

www.wjgnet.com

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

李宝杰, 王新红, 曲波, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科
黑龙江省哈尔滨市 150086
李宝杰, 男, 1942-10-16生, 黑龙江省哈尔滨市人, 汉族. 1968年哈尔滨医科大学毕业, 消化内科主任, 教授, 主任医师, 主要从事消化系统疾病的诊治研究. 哈尔滨医科大学附属第二医院基金资助课题, No. 2000-11
项目负责人: 李宝杰, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科. iwillbehappy@163.com
电话: 0451-86605143
收稿日期: 2003-03-08 接受日期: 2003-03-29

Correlation analysis of cyclin D₁ aberrant expression and telomerase activity during hepatocellular canceration and its significance

Bao-Jie Li, Xin-Hong Wang, Bo Qu

Bao-Jie Li, Xin-Hong Wang, Bo Qu, Department of Gastroenterology, the 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China
Supported by the Fund of the 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, No.2000-11
Correspondence to: Bao-Jie Li, Department of Gastroenterology, the 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. iwillbehappy@163.com
Received: 2003-03-08 Accepted: 2003-03-29

Abstract

AIM: To explore the relationship between cyclin D₁ aberrant expression and telomerase activity during hepatocellular canceration and its significance.

METHODS: 0.5 g/L 2-AAF was used to induce rat (Wistar) hepatocellular carcinoma. Cyclin D₁ and telomerase were examined respectively by *in situ* hybridization techniques and PCR-TRAP-ELISA.

RESULTS: Eight rats in control group showed normal expression of cyclin D₁ and negative telomerase activity. In 16 rats with liver cirrhosis, 12 showed overexpression of cyclin D₁ and 9 showed positive telomerase activity. In 11 rats with hepatocellular carcinoma, 4 showed overexpression of cyclin D₁ and 10 showed positive telomerase activity.

CONCLUSION: Expression of cyclin D₁ and telomerase activity in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma were higher than those in control group. Cyclin D₁ overexpression was associated with a high telomerase activity in liver cirrhosis. There was a negative correlation between cyclin D₁ expression and telomerase activity in hepatocellular carcinoma.

Li BJ, Wang XH, Qu B. Correlation analysis of cyclin D₁ aberrant expression and telomerase activity during hepatocellular canceration and its significance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(11):1682-1685

摘要

目的: 探讨肝细胞癌变过程中cyclin D₁的异常表达与端粒酶活性之间的关系及其意义.

方法: 用0.5 g/L的2-AAF诱导Wistar大鼠建立肝癌动物模型,应用原位杂交法和PCR-TRAP-ELISA法检测大鼠肝脏在癌变过程中cyclin D₁的异常表达和端粒酶的活性.

结果: 正常组8例中cyclin D₁表达均正常,端粒酶均阴性.肝硬化组16例中有12例cyclin D₁过表达,有4例cyclin D₁表达正常;有9例端粒酶阳性,有7例端粒酶阴性.肝癌组11例中有4例cyclin D₁过表达,有7例cyclin D₁表达正常;有10例端粒酶阳性,有1例端粒酶阴性.

结论: 肝硬化组和肝癌组的cyclin D₁异常表达、端粒酶活性均高于正常组,而且肝硬化组的cyclin D₁异常表达与端粒酶活性呈正相关,肝癌组的cyclin D₁异常表达与端粒酶活性呈负相关.

李宝杰, 王新红, 曲波. 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. *世界华人消化杂志* 2003;11(11):1682-1685
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1682.asp>

0 引言

肝细胞癌是人类常见的一种恶性肿瘤,研究其发病机制以便于更好的治疗则是目前人们研究的重点之一.因为肝细胞癌的形成与端粒酶的活性及cyclin D₁异常表达均有密切关系,而且cyclin D₁作为细胞周期调节因子,是调节细胞周期的关键^[1],所以本实验通过研究大鼠肝脏在癌变的动态过程中端粒酶与cyclin D₁之间的关系,来探讨端粒酶的活性与细胞周期的关系,从而为肿瘤的预防、诊断、治疗提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 Wistar大鼠及饲料购自哈尔滨医科大学附属第二医院动物中心,2-乙酰氨基芴(2-AAF)和DEPC购自美国Sigma公司,PCR-TRAP-ELISA试剂盒购自瑞士Roche公司,cyclin D₁原位杂交试剂盒购自天津T.B.D生物制品有限公司,DAB购自武汉博士德生物公司.
1.2 方法 选取♂ Wistar大鼠39只,质量140 ± 20 g.随机选取9只大鼠为正常对照组,给予标准颗粒饲料喂养;其余为实验组,以含0.5 g/L 2-AAF的颗粒饲料喂

养. 分别于 8, 12, 16 wk 随机取鼠 13 只处死(正常组 3 只和实验组 10 只). 取部分肝组织放于 40 g/L 多聚甲醛中固定, 做成蜡块留做病理学检查及原位杂交; 取部分肝组织放入液氮中速冻, 再移入 -80 °C 冰箱, 留做端粒酶活性检测.

1.2.1 原位杂交法检测 cyclin D₁ 的 mRNA 含量 石蜡切片经脱蜡、脱水后, 用 30 mL/L H₂O₂ 室温孵育 10 min 以消除内源性过氧化物酶的活性. 把组织放入细胞打孔液中浸泡 40 min, PBS 冲洗, 再放入抗原修复液中修复组织, PBS 冲洗, 滤纸吸干. 滴加 3 % 柠檬酸新鲜稀释液, PBS 冲洗, 滤纸吸干. 滴加预杂交液 37 °C 过夜, SSC 冲洗, 滤纸吸干. 滴加含探针的杂交液 37 °C 5 h, SSC 冲洗, 滤纸吸干. 滴加封闭液、生物素化兔/小鼠抗地高辛、SABC-POD、DAB 显色剂等, 苏木素复染, 脱水、透明、封片. Cyclin D₁ 原位杂交以细胞质出现棕黄色颗粒为阳性. 计数 10 个高倍镜视野, 根据阳性细胞在同类细胞中所占比例的多少将染色结果分为 4 个等级: 阴性(-)为无阳性细胞或 <5 % 的细胞呈阳性反应; 弱阳性(+)为 5-24 % 的细胞呈阳性反应; 中度阳性(++)为 25-50 % 的细胞呈阳性反应; 强阳性反应(+++)为 >50 % 的细胞呈阳性反应. - ~ + 为表达正常, ++ ~ +++ 为过表达.

1.2.2 PCR-TRAP-ELISA 法检测端粒酶的活性 取 4 mm³ 的肝组织放入加有 200 μL 裂解液的研磨器中, 研碎后倒入 eppendorf 管中, 冰浴 30 min. 然后 4 °C 16 000 g 离心 20 min, 取上清液. 部分用于检测蛋白含量, 部分放入液氮中速冻, 然后 -80 °C 保存. 将反应混合物、无菌蒸馏水、组织提取物加入 PCR 扩增管中, 然后按下述 PCR 循环进行扩增. 循环 1: 25 °C 10 min. 循环 2: 94 °C 5 min. 循环 3-32: 94 °C 30 s; 50 °C 30 s; 72 °C 90 s. 循环 33: 72 °C 10 min. 将变性液与扩增产物常温孵育 10 min, 再加入杂交液涡旋混匀. 取 100 μL 混合物放入 MTP 板, 依次加入抗 DIG-POD 工作液、底物显色液、终止液, 30 min 内用酶标仪测定 450 nm 处的吸光度(用 630 nm 波长作对照). 端粒酶的结果按吸光度(A)的值分级. 阳性对照: $A_{450} - A_{630} > 1.5$ 为阳性合格. 阴性对照: $A_{450} - A_{630} < 0.25$ 为阴性合格. 样本: $A_{450} - A_{630} - A_{阴} > 0.2$ 为阳性, 否则为阴性. $A > 0.2$ 为 +, $1 < A < 1.5$ 为 ++, $A > 1.5$ 为 +++.

统计学处理 采用秩和检验和相关分析的统计学方法.

2 结果

正常对照组 9 只大鼠中, 有 1 只大鼠在 16 wk 处死时肝脏有部分发生轻度脂肪变性而排除, 其余 8 只大鼠均正常. 实验组在 8 wk 处死时, 10 只大鼠均为肝硬化, 轻重略有不同. 在 12 wk 处死时, 有 1 只大鼠死亡而排除, 有 5 只大鼠为肝硬化, 有 4 只大鼠为肝癌. 在 16 wk 处死时, 有 2 只大鼠死亡而排除, 有 1 只大鼠为肝硬化, 有 7 只大鼠为肝癌. 即正常对照组 8 只大鼠, 肝硬化组 16 只大鼠, 肝癌组 11 只大鼠. 正常对照组可见肝细胞大

小形态均匀一致. 肝硬化组可见肝细胞的变性坏死, 假小叶的形成, 但纤维化的程度不同, 为轻至重度纤维化, 结节处的核分裂像增多, 但异型性不明显. 肝癌组可见肝细胞大小不等, 核分裂像增多, 异型性明显(图 1).

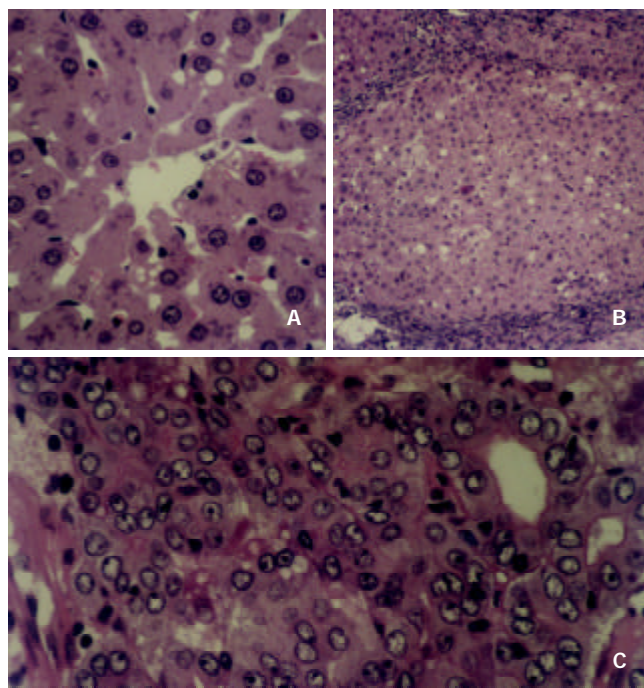


图 1 Wistar 大鼠肝组织 HE 染色. A: 正常 × 40; B: 肝硬化 × 10; C: 肝癌 × 40.

2.1 Cyclin D₁ 的原位杂交表达 正常组 8 例 cyclin D₁ 表达均正常. 肝硬化组 16 例中有 12 例 cyclin D₁ 过表达, 阳性率为 75.0 %. 肝癌组 11 例中有 4 例 cyclin D₁ 过表达, 阳性率为 36.4 %. 肝硬化组和肝癌组的 cyclin D₁ 异常表达均高于正常组, 而且肝硬化组的 cyclin D₁ 异常表达又高于肝癌组(图 2).

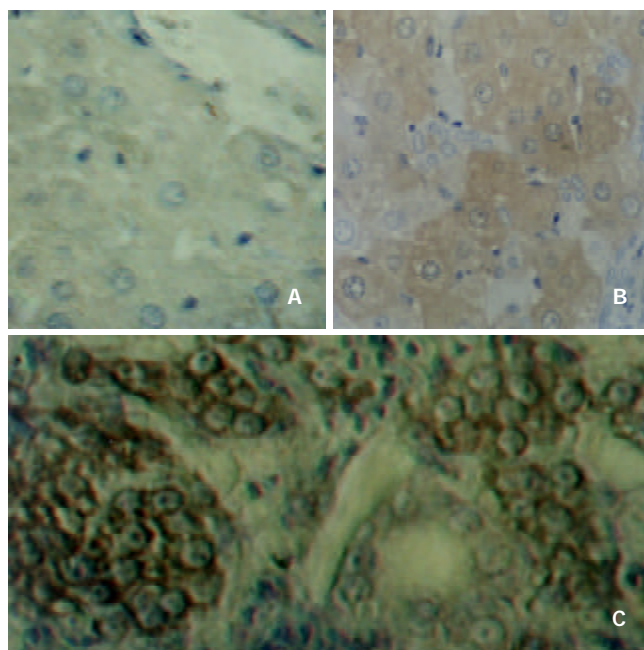


图 2 cyclin D₁ 的原位杂交结果 × 40. A: 正常; B: 肝硬化; C: 肝癌.

2.2 端粒酶活性的检测 正常组8例端粒酶活性均为阴性.肝硬化组16例中有9例端粒酶活性阳性,阳性率为56.3%.肝癌组11例中有10例端粒酶活性阳性,阳性率为90.9%.肝硬化组和肝癌组的端粒酶活性均高于正常组,而且肝硬化组的端粒酶活性又低于肝癌组.

2.3 Cyclin D₁异常表达与端粒酶活性的关系 正常组8例cyclin D₁表达均正常,而且端粒酶活性均为阴性.肝硬化组12例cyclin D₁过表达中有8例端粒酶活性阳性,4例cyclin D₁表达正常中有1例端粒酶活性阳性.肝癌组4例cyclin D₁过表达中有3例端粒酶活性阳性,7例cyclin D₁表达正常中端粒酶活性均阳性.肝硬化组的cyclin D₁异常表达与端粒酶活性呈正相关,肝癌组的cyclin D₁异常表达与端粒酶活性呈负相关(表1).

表1 肝硬化和肝癌 cyclin D₁异常表达与端粒酶活性的关系

分组	cyclin D ₁ 表达	端粒酶活性				合计
		-	+	++	+++	
肝硬化	-	0	0	0	0	0
	+	3	1	0	0	4
	++	4	1	1	1	7
	+++	0	1	3	1	5
	合计	7	3	4	2	16
肝癌	-	0	0	1	2	3
	+	0	0	2	2	4
	++	0	2	1	0	3
	+++	1	0	0	0	1
	合计	1	2	4	4	11

肝硬化: $r=0.671$, $P<0.01$; 肝癌: $r=-0.771$, $P<0.02$.

3 讨论

因为肿瘤细胞的永生化和端粒酶的活化和细胞周期的调控失常均有密切关系^[1-10],而且端粒酶与细胞周期的异常变化常同时出现在人类肿瘤中,如:在头颈癌^[11]和皮肤黑色素瘤^[12]等的研究中,常发现端粒酶的活性增加和细胞周期调节因子 cyclin D₁ 等的异常改变,所以二者的关系引起人们的广泛关注.

本实验的结果表明在肝细胞癌变过程中,肝硬化组与肝癌组均有 cyclin D₁ 过表达和端粒酶活性增加,而且高于正常组,这与文献[13-29]报导一致.另外,肝细胞癌变过程中端粒酶活性越来越强,肝癌组高于肝硬化组.这可能是因为肝硬化时细胞逐渐增生,端粒逐渐缩短,部分激活端粒酶,至肝癌时端粒酶活性更高.肝细胞癌变过程中 cyclin D₁ 的表达先升高后下降,肝硬化组高于肝癌组,这可能与癌变程度有关.一些研究认为 cyclin D₁ 过表达是肝癌发生的早期事件^[20],另一些研究发现肝癌中 cyclin D₁ 下调与大肝癌、低分化(Ⅲ~Ⅳ级)有关,在微小肝癌中未见, cyclin D₁ 下调发生在肝癌的晚期.本实验的结果表明,随着肝硬化的逐

渐加重, cyclin D₁ 的过表达逐渐增多,至肝癌早期达到高峰,然后逐渐下降,至肝癌晚期下调,这似乎与他们的研究一致.没有看到肝癌早期的高峰,可能与肝癌组例数较少有关.

肝硬化组的cyclin D₁异常表达与端粒酶活性呈正相关,肝癌组的 cyclin D₁ 异常表达与端粒酶活性呈负相关,这可能是因为 cyclin D₁ 在 G₁ 期开始积累,在 G₁ 晚期达到高峰,进入 S 期后迅速分解,而端粒酶活性在 G₁/S 期进行性增加并于 S 期达到最大,在 G₂/M 期活性极低,所以 cyclin D₁ 的过表达促进了细胞周期的进程,加速细胞周期进入 S 期,然后 cyclin D₁ 迅速分解,从而促进了端粒酶的活性达高峰.

肝细胞癌中细胞周期的调控失常与端粒酶的活性有关,与乳腺癌、卵巢癌^[30]、子宫内膜癌^[31]等多种肿瘤的研究结果相似,这为人们进一步研究肿瘤的发病机制、端粒酶抑制剂及细胞周期阻断剂在肿瘤治疗中的作用提供了理论依据.

4 参考文献

- Yamanishi Y, Hiyama K, Ishioka S, Maeda H, Yamanaka T, Kurose Y, Yamakido M. Telomerase activity in the synovial tissues of chronic inflammatory and non-inflammatory rheumatic diseases. *Int J Mol Med* 1999;4:513-517
- Li Z, Kong C, Wang P, Liu X, Liu T. Telomerase activity in urine in diagnosis and recurrence surveillance of urothelial carcinoma. *Chin Med J* 2002;115:1650-1652
- Segawa N, Gohji K, Azuma H, Iwamoto Y, Ohnishi K, Katsuo Y. Telomerase activity in renal cell carcinoma by modified telomeric repeat amplification protocol assay. *Int J Urol* 2003;10:153-159
- Shao JC, Wu JF, Wang DB, Qin R, Zhang H. Relationship between the expression of human telomerase reverse transcriptase gene and cell cycle regulators in gastric cancer and its significance. *World J Gastroenterol* 2003;9:427-431
- Masuda M, Suzui M, Yasumatu R, Nakashima T, Kuratomi Y, Azuma K, Tomita K, Komiyama S, Weinstein IB. Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription 3 correlates with cyclin D1 overexpression and may provide a novel prognostic marker in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2002;62:3351-3355
- Gugger M, Kappeler A, Vonlanthen S, Altermatt HJ, Ris HB, Lardinois D, Borner MM, Heighway J, Betticher DC. Alterations of cell cycle regulators are less frequent in advanced non-small cell lung cancer than in resectable tumours. *Lung Cancer* 2001;33:229-239
- Umekita Y, Ohi Y, Sagara Y, Yoshida H. Overexpression of cyclinD1 predicts for poor prognosis in estrogen receptor-negative breast cancer patients. *Int J Cancer* 2002;98:415-418
- Zhang YJ, Chen SY, Chen CJ, Santella RM. Polymorphisms in cyclin D1 gene and hepatocellular carcinoma. *Mol Carcinog* 2002;33:125-129
- Itami A, Shimada Y, Watanabe G, Imamura M. Prognostic value of p27(Kip1) and CyclinD1 expression in esophageal cancer. *Oncology* 1999;57:311-317
- Sundarajan M, Gupta S, Rao KV. Overexpression of cyclin D1 is associated with the decondensation of chromatin during den-induced sequential hepatocarcinogenesis. *Cell Biol Int* 2002;26:699-706
- Soria JC, Morat L, Commo F, Dabit D, Perie S, Sabatier L, Fouret P. Telomerase activation cooperates with inactivation of p16 in early head and neck tumorigenesis. *Br J Cancer* 2001;84:504-511

- 12 Miracco C, Pacenti L, Santopietro R, Biagioli M, Fimiani M, Perotti R, Rubegni P, Pirtoli L, Luzi P. Detection of telomerase activity and correlation with mitotic and apoptotic indices, Ki-67 and expression of cyclins D1 and A in cutaneous melanoma. *Int J Cancer* 2000;88:411-416
- 13 Pascale RM, Simile MM, De Miglio MR, Muroi MR, Calvisi DF, Asara G, Casabona D, Frau M, Seddaiu MA, Feo F. Cell cycle deregulation in liver lesions of rats with and without genetic predisposition to hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2002;35:1341-1350
- 14 Sun BH, Wang T, Wu ZB, Ruan YB, Yang ML. Expression of cyclinD1 gene in primary hepatocellular carcinoma and its relationship with P16 and CDK4 expression. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:307-309
- 15 Jung YJ, Lee KH, Choi DW, Han CJ, Jeong SH, Kim KC, Oh JW, Park TK, Kim CM. Reciprocal expressions of cyclin E and cyclin D1 in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2001;168:57-63
- 16 Ueta T, Ikeguchi M, Hirooka Y, Kaibara N, Terada T. Beta-catenin and cyclin D1 expression in human hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2002;9:1197-1203
- 17 Choi YL, Park SH, Jang JJ, Park CK. Expression of the G1-S modulators in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma and dysplastic nodule: association of cyclin D1 and p53 proteins with the progression of hepatocellular carcinoma. *J Korean Med Sci* 2001;16:424-432
- 18 Azechi H, Nishida N, Fukuda Y, Nishimura T, Minata M, Katsuma H, Kuno M, Ito T, Komeda T, Kita R, Takahashi R, Nakao K. Disruption of the p16/cyclin D1/retinoblastoma protein pathway in the majority of human hepatocellular carcinomas. *Oncology* 2001;60:346-354
- 19 Joo M, Kang YK, Kim MR, Lee HK, Jang JJ. Cyclin D1 overexpression in hepatocellular carcinoma. *Liver* 2001;21:89-95
- 20 Ito Y, Matsuura N, Sakon M, Miyoshi E, Noda K, Takeda T, Umeshita K, Nagano H, Nakamori S, Dono K, Tsujimoto M, Nakahara M, Nakao K, Taniguchi N, Monden M. Expression and prognostic roles of the G1-S modulators in hepatocellular carcinoma: p27 independently predicts the recurrence. *Hepatology* 1999;30:90-99
- 21 Deane NG, Parker MA, Aramandla R, Diehl L, Lee WJ, Washington MK, Nanney LB, Shyr Y, Beauchamp RD. Hepatocellular carcinoma results from chronic cyclin D1 overexpression in transgenic mice. *Cancer Res* 2001;61:5389-5395
- 22 Jong HS, Lee HS, Kim TY, Im YH, Park JW, Kim NK, Bang YJ. Attenuation of transforming growth factor beta-induced growth inhibition in human hepatocellular carcinoma cell lines by cyclin D1 overexpression. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;292:383-389
- 23 Shimada M, Hasegawa H, Gion T, Utsunomiya T, Shirabe K, Takenaka K, Otsuka T, Maehara Y, Sugimachi K. The role of telomerase activity in hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000;95:748-752
- 24 陈兵, 刘为纹, 房殿春. 端粒酶研究概况. *世界华人消化杂志* 2001;9:441-446
- 25 王伟, 刘俊平. 端粒酶与肿瘤. *世界华人消化杂志* 2002;10:683-688
- 26 Wang HY, Yan RQ, Long JB, Wu QL. CyclinD1 amplification is associated with HBV DNA integration and pathology in human hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:98-100
- 27 卢斌, 戴益民. 肝癌发生中细胞周期调控的异常. *世界华人消化杂志* 2001;9:205-208
- 28 傅建民, 余小舫, 邵永孚. 端粒酶与原发肝癌. *世界华人消化杂志* 2000;8:461-463
- 29 范公忍, 汪毅, 邬光惠, 黄苏里. 端粒酶在原发肝癌中的表达. *世界华人消化杂志* 2000;8:573
- 30 Terasawa K, Sagae S, Takeda T, Ishioka S, Kobayashi K, Kudo R. Telomerase activity in malignant ovarian tumors with deregulation of cell cycle regulatory proteins. *Cancer Lett* 1999;142:207-217
- 31 Bonatz G, Frahm SO, Klapper W, Helfenstein A, Heidorn K, Jonat W, Krupp G, Parwaresch R, Rudolph P. High telomerase activity is associated with cell cycle deregulation and rapid progression in endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Hum Pathol* 2001;32:605-614



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

