

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 唐虹卫, 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 郭王, 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, 何凤慈</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 (010)85381892
传真 (010)85381893

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/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

www.wjgnet.com

消化系统干细胞

刘 宾

刘宾, 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: 刘宾, 100730, 北京市崇文内大街2号, 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

编者按 干细胞研究于1999年度和2000年度连续两次被美国科学杂志评为世界十大科技成果之一, 成为当今世界生命科学研究最前沿、最活跃的领域之一. 由于(1)干细胞有自我更新和向多种细胞分化的能力, 将为组织器官再生提供新的细胞来源途径; (2)目前研究认为, 成年组织含有三个不同层次的细胞, 即干细胞、祖细胞和成熟细胞, 探讨疾病情况下干细胞、祖细胞的分化将很可能从细胞发育学的角度阐明一些疾病的发病机制; (3)研究如何促进干/祖细胞向所在组织的成熟细胞分化将可能成为疾病防治研究的新思路. 因此, 干/祖细胞研究具有重要的理论意义和潜在的临床应用价值. 消化系统由多个器官组成, 近年来国外对消化系统干/祖细胞的研究较多, 为了了解国外消化系统干/祖细胞的研究状况、促进我国在该领域的研究, 我们对消化系统主要器官胃、肠、肝脏及胰腺的干/祖细胞的研究文献进行了综述.

1	胃干细胞.....	1727
2	肠道干细胞.....	1730
3	胃肠道肌纤维母细胞.....	1732
4	肝脏干细胞.....	1735
5	肝脏卵圆细胞.....	1738
6	胰腺干细胞.....	1740

胃干细胞

王天佑, 展玉涛

王天佑, 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: 王天佑, 100730, 北京市崇文内大街2号, 首都医科大学附属北京同仁医院消化内科. sunny_peipei@sina.com.cn
电话: 010-65129911-2463
收稿日期: 2003-03-21 接受日期: 2003-05-29

王天佑, 展玉涛. 胃干细胞. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1727-1730
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1727.asp>

0 引言

哺乳动物的干细胞一般分为两种类型: 一是全能干细胞, 即胚胎干细胞, 可增生分化为体内各种组织细胞; 二是组织特异性干细胞, 可增生分化为相应组织或器官的各种细胞. 干细胞研究已经成为目前研究的热点之一, 消化系统(包括肝脏、胰腺、胃、肠道等)干细胞的研究也越来越多. 本文对国内外有关胃干细胞的研究进行综述.

1 人体胃的组织胚胎学

1.1 胃的发生 胃起源于胚胎4 wk末至5 wk初前肠尾端形成的一个梭形膨大部分. (1)胃壁的分化: 胚胎4-7 wk, 胃上皮为复层柱状类型, 上皮细胞内含大量糖原颗粒, 基膜平整, 上皮细胞外为厚层间充质, 间充质层外是发育中的肌纤维和间皮, 8-9 wk, 黏膜表面出现胃小凹, 部分上皮转变为单层柱状, 9-12 wk, 胃小凹底部出现芽状胃腺及有腔原始胃腺, 12-13 wk, 表面上皮和胃小凹上皮均转变为单层柱状上皮, 14-15 wk, 间充质层出现黏膜肌, 将黏膜与黏膜下层分隔, 胃壁出现成人消化管的四层结构. (2)胃腺的分化: 胃腺的发育可分四个阶段: 9-12 wk为腺芽阶段, 腺芽为无腔的细胞索; 12-16 wk为原始胃腺阶段, 腺体粗短, 末端成泡状, 中心有腔; 16-20 wk为发育中胃腺, 腺管增长, 成单管状腺; 20 wk后发育成较完善的胃腺, 腺管有分支, 腺细胞仍处于继续分化中. 胃底腺壁细胞分化较早, 发生于原始胃腺阶段, 主细胞出现较迟, 20 wk后才见于分化较完善的腺底部^[1].

1.2 胃的组织学 胃的组织结构分为四层,由腔面向外依次为黏膜层、黏膜下层、肌层和浆膜层。黏膜层的最内层是单层柱状上皮,单层柱状上皮向内凹陷,形成管的管状腺,管状腺再细分为凹部、峡部、颈部和基底部。胃小凹的黏液细胞位于黏膜表面和小凹内,其顶部胞浆含大量的黏原颗粒。颈黏液细胞位于胃腺颈部及峡部,其顶部含可分泌的黏原颗粒。主细胞主要位于胃体部和胃底部腺体的基底部,其卵圆形的分泌胃酶颗粒以胞吐的方式释放出胃蛋白酶原。壁细胞位于胃体腺的基底部,壁细胞腔面质膜凹陷成小管,小管包绕细胞核,直抵细胞的基底部,形成一个网状结构。内分泌细胞家族主要包括:(1)肠嗜铬细胞样(ECL)细胞:分泌组织胺,位于胃体和胃底部;(2)D细胞:分泌生长抑素,广泛分布于胃肠道,以胃窦部为多;(3)G细胞:分泌胃泌素和脑啡肽,主要分布于胃窦部的幽门腺中^[2-4]。肠腺和胃的腺体位于肠上皮肌成纤维细胞(intestinal subepithelial myofibroblasts, ISEMFs)形成的保护性孔鞘中,ISEMFs可通过分泌肝细胞生长因子、转化生长因子- β 和角细胞生长因子,来调节上皮细胞的分化^[2]。典型的ISEMFs表达 α -平滑肌肌动蛋白,不表达结蛋白,但一些ISEMFs可表达肌凝蛋白重链。另一种ISEMFs是Cajal间质细胞,这些细胞与壁神经元毗邻,是胃肠道平滑肌活动的起搏细胞,并通过传播电活动调整神经传递。研究发现Cajal间质细胞表达 α -平滑肌肌动蛋白、结蛋白、c-kit和CD45^[2]。

2 胃干细胞的起源及其分化

胃黏膜上皮细胞的更新是一个持续过程^[5-7],正常情况下每2-7 d更新一次,损伤时更新加速,这个过程是由胃的多能干细胞分化完成的^[8],多能干细胞能分化形成胃各种上皮细胞^[9,10],并能产生完整的胃腺体^[2]。虽然普遍认为胃的干细胞位于胃腺的凹部,但对胃干细胞的起源目前意见尚不统一。

一元论假说认为所有的胃肠道上皮细胞系有共同的干细胞起源^[11]。Pearse et al^[12]认为胃肠道内分泌细胞来自于神经嵴的神经内分泌干细胞。将鹌鹑神经嵴细胞移植到鸡胚胎的实验显示消化道的内分泌细胞起源于内胚层^[13,14]。

胃腺体多能干细胞位于腺体峡部,干细胞通过向祖细胞分化,后者进一步分化形成胃的各种腺体细胞^[2]。Yang et al^[15]研究表明:发育中鼠的胃底腺干细胞最初分散在上皮各层,随后集中在小凹深层,随着胃底腺的成熟,干细胞离开腺体基底部向胃腔方向移居。出生4 wk后胃底腺发育渐趋完善,干细胞被限制在腺体峡部。成年鼠胃底腺峡部的干细胞分化形成黏膜表面黏液细胞和腺细胞。干细胞从腺体峡部移至黏膜表面大约需要1 wk时间。干细胞从腺体峡部移至颈部大约需要2 wk时间,到达腺管盲端大约需要30-36 wk。

3 胃干细胞与消化性溃疡愈合

胃黏膜细胞增生在维持胃黏膜完整性方面具有非常重要的作用^[10]。胃黏膜损伤后,上皮细胞增生加速,以使损伤愈合,胃的多能干细胞参与该过程^[2]。近来研究^[16,17]发现胃的纤维母细胞在胃黏膜损伤的愈合过程中起重要作用。胃的纤维母细胞是目前公认的前列腺素的靶细胞^[16],前列腺素诱导胃纤维母细胞产生的肝细胞生长因子可能是抗溃疡作用的关键因素之一。

Watanabe et al^[18]认为碱性成纤维细胞生长因子通过刺激纤维母细胞增生和移位加速黏膜损伤的修复,促进消化性溃疡的愈合。Terasaki et al^[19]研究了胃溃疡在修复过程中的病理生理学变化。分别在活动性溃疡周边部(未愈合组)、红色瘢痕中心(红色瘢痕组)和白色瘢痕中心(白色瘢痕组)取黏膜组织活检,发现未愈合组碱性成纤维细胞生长因子阳性的纤维母细胞、ISEMFs及血管内皮细胞含量最高,红色瘢痕组次之,白色瘢痕组与对照组相近。未愈合组及红色瘢痕组黏膜血红蛋白含量均升高。

4 胃干细胞与上皮化生及肿瘤

在正常情况下,组织特异性干细胞产生适应其微环境的特定组织细胞类型。组织化生几乎都伴随着慢性损伤和再生,例如:胃的肠上皮化生通常伴随着慢性胃炎^[20,21]。上皮化生过程是由组织细胞分化异常所致,这种细胞分化异常是发生在干细胞水平而不是在终末分化细胞之间。有证据表明干细胞分化异常不是通过突变机制实现的^[22]。

Inada et al^[23]认为人胃的肠上皮化生分为两种类型:一种是胃肠混合型,另一种是单纯肠型。胃肠混合型中既有胃表型细胞(胃小凹和幽门腺细胞),也有肠表型细胞(杯状、肠吸收和潘氏细胞)。胃细胞类型分析研究表明同一个干细胞可产生胃、肠表型细胞,结果提示胃的干细胞在肠上皮化生过程中表现出异常的细胞分化。

Alison et al^[20]认为:肿瘤实际上是干细胞疾病,因为仅持续存在于组织的细胞才能有足够充分的时间来接受肿瘤形成所必须的遗传改变信息。Kirchner et al^[24]认为胃癌起源于胃肠道干细胞,这些干细胞从胚胎发育开始保持在一个未分化状态,或是起源于成熟细胞的去分化,成熟细胞的去分化可以使细胞回到具有增生和更新潜能的胚胎细胞类型。

为了解ISEMFs在胃癌浸润性生长中的作用,Nakayama et al^[25]检测了78例浸润性胃癌(48例肠型胃癌和30例弥漫型胃癌)浸润边界的ISEMFs数量。在肠型胃癌中,肿瘤局限于黏膜下层和固有肌层,肿瘤与黏膜下层及固有肌层交界处没有或有极少量ISEMFs。然而,浸润到浆膜下层的胃癌与浆膜下层交界处有中等量或大量ISEMFs。在弥漫型胃癌,无论其浸润程度如何,胃癌与黏膜下层、固有肌层及浆膜下层交界处没有或

有少量ISEMFs. 这些结果提示肠型胃癌浸润到浆膜下层可以诱导胃浆膜基质的纤维母细胞向ISEMFs的转化.

Watanabe et al^[26]应用免疫组织化学和免疫电子显微镜技术对28例人类胃癌手术标本(15例分化良好、13例分化不良)进行了ISEMFs增生和I、III型胶原蛋白合成的研究,发现ISEMFs表达 α -平滑肌肌动蛋白及波形蛋白,且他们广泛分布于胃癌基质中.在分化不良及浸润性胃癌中ISEMFs增生尤为突出,多位于癌巢的边缘而不是癌巢的中心.III型胶原蛋白的分布与ISEMFs的分布非常相似.这些发现表明,在胃肿瘤中ISEMFs增生和胶原蛋白合成具有抑癌作用.

5 胃与造血干细胞移植

造血干细胞移植对胃的功能有一定影响^[27, 28], Tzung et al^[29]观察了197例自体同源造血干细胞移植患者的胃肠道症状,并对持续恶心、呕吐、厌食的患者于造血干细胞移植后20 d进行上消化道内镜下取胃黏膜活检,其中8例患者内镜下为胃黏膜弥漫水肿、红斑,并有隐窝上皮灶状细胞凋亡的淋巴细胞性胃炎等典型急性移植物抗宿主病的组织学证据.上述患者接受口服强的松(每天1 mg/kg)治疗10 d,开始数天内,症状明显改善,治疗结束后8例患者的上述症状完全缓解,随访3 mo,所有患者未再出现胃肠道症状.提示接受自体同源造血干细胞移植的患者,可以出现急性移植物抗宿主病性淋巴细胞性胃炎的胃肠道症状.自体同源造血干细胞移植所产生的胃黏膜上皮损伤的发病机制尚不清楚, Xu et al^[30]认为骨髓及造血干细胞移植可以减弱胃的慢波节律并引起消化不良症状.

Brittan et al^[2]对接受 δ 小鼠骨髓移植的 η 小鼠胃肠道组织活检进行研究发现:骨髓干细胞通常移居到肠并分化为固有层的ISEMFs. Krause et al^[31]研究发现在纯化的单一小鼠骨髓造血干细胞移植11 mo后,骨髓造血干细胞可分化为肺、胃肠道及皮肤的上皮细胞.在胃肠道,分化的细胞可存在于食管、小肠绒毛、结肠腺窝及胃小凹.对接受异性外周血干细胞移植的女性患者活检组织,通过特异Y染色体探针进行原位杂交和免疫组织化学染色研究证实,表皮细胞、肝细胞及胃贲门黏膜细胞为供体细胞来源^[32],提示外周血干细胞能分化为表皮细胞、肝细胞及胃黏膜细胞.

虽然人们对胃的干细胞进行了一些研究,但目前关于胃的干细胞还有许多问题不十分清楚,如:胃干细胞对胃黏膜损伤修复的具体过程及其调节因素,在胃黏膜异型化生过程中的作用,向肿瘤细胞分化的调控因素以及如何利用对胃干细胞分化的控制来预防和治疗胃的肿瘤等.随着干细胞水平理论技术的发展及应用,对胃干细胞进行研究在胃部疾病防治方面有着广阔的前景.

6 参考文献

- 刘斌, 高英茂. 人体胚胎学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 247-269
- Brittan M, Wright NA. Gastrointestinal stem cells. *J Pathol* 2002;197:492-509
- Kinoshita Y, Ishihara S. Mechanism of gastric mucosal proliferation induced by gastrin. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15 (Suppl):D7-D11
- Nomura S, Esumi H, Job C, Tan SS. Lineage and clonal development of gastric glands. *Dev Biol* 1998;204:124-135
- Mills JC, Andersson N, Hong CV, Stappenbeck TS, Gordon JL. Molecular characterization of mouse gastric epithelial progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:14819-14824
- Piscaglia AC, Di Campi C, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Stem cells: new tools in gastroenterology and hepatology. *Dig Liver Dis* 2003;35:507-514
- Modlin IM, Kidd M, Lye KD, Wright NA. Gastric stem cells: an update. *Keio J Med* 2003;52:134-137
- Bjerknes M, Cheng H. Multipotential stem cells in adult mouse gastric epithelium. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G767-G777
- Wright NA. Epithelial stem cell repertoire in the gut: clues to the origin of cell lineages, proliferative units and cancer. *Int J Exp Pathol* 2000;81:117-143
- Wong WM, Wright NA. Cell proliferation in gastrointestinal mucosa. *J Clin Pathol* 1999;52:321-333
- Kirkland SC. Clonal origin of columnar, mucous, and endocrine cell lineages in human colorectal epithelium. *Cancer* 1988; 61:1359-1363
- Pearse AG, Takor TT. Neuroendocrine embryology and the APUD concept. *Clin Endocrinol (oxf)* 1976;5:299-344
- Le Douarin NM, Teillet MA. The migration of neural crest cells to the wall of the digestive tract in avian embryo. *J Embryol Exp Morphol* 1973;30:31-38
- Andrew A, Kramer B, Rawdon BB. The origin of gut and pancreatic neuroendocrine (APUD) cells - the last word? *J Pathol* 1998;186:117-118
- Yang DH, Tsuyama S, Ge YB, Wakamatsu D, Ohmori J, Murata F. Proliferation and migration kinetics of stem cells in the rat fundic gland. *Histol Histopathol* 1997;12:719-727
- Takahashi M, Ota S, Hata Y, Mikami Y, Azuma N, Nakamura T, Terano A, Omata M. Hepatocyte growth factor as a key to modulate anti-ulcer action of prostaglandins in stomach. *J Clin Invest* 1996;98:2604-2611
- Lanas A, Garcia-Gonzalez A, Esteve F, Piazuolo E, Jimenez P, Morandeira JR. Collagen secretion by human gastric and skin fibroblasts: implications for ulcer healing. *Eur Surg Res* 1998;30:48-54
- Watanabe S, Wang XE, Hirose M, Oide H, Kitamura T, Miyazaki A, Sato N. Basic fibroblast growth factor accelerates gastric mucosal restoration in vitro by promoting mesenchymal cell migration and proliferation. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:627-632
- Terasaki T, Shimada K, Wakabayashi H, Tanaka M, Watanabe A. Study of the repairing process of gastric ulcer using multivariate analysis of bFGF-positive cells, haemodynamics, PAS-positive mucus amount and glandular index in the gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol* 1996;11:928-940
- Alison MR, Poulsom R, Forbes S, Wright NA. An introduction to stem cells. *J Pathol* 2002;197:419-423
- Tatematsu M, Tsukamoto T, Inada K. Stem cells and gastric cancer: role of gastric and intestinal mixed intestinal metaplasia. *Cancer Sci* 2003;94:135-141
- Slack JM. Stem cells in epithelial tissues. *Science* 2000;287: 1431-1433
- Inada K, Tanaka H, Nakanishi H, Tsukamoto T, Ikehara Y, Tatematsu K, Nakamura S, Porter EM, Tatematsu M. Identification of Paneth cells in pyloric glands associated with gastric and intestinal mixed-type intestinal metaplasia of the human stomach. *Virchows Arch* 2001;439:14-20
- Kirchner T, Muller S, Hattori T, Mukaiyo K, Papadopoulos T, Brabletz T, Jung A. Metaplasia, intraepithelial neoplasia and early cancer of the stomach are related to dedifferentiated epithelial cells defined by cytokeratin-7 expression in gastritis. *Virchows Arch* 2001;439:512-522
- Nakayama H, Enzan H, Miyazaki E, Kuroda N, Naruse K, Kiyoku H, Hiroi M. Myofibroblasts at the tumor border of

- invasive gastric carcinomas: with special reference to histological type and tumor depth. *Oncol Rep* 2000;7:1011-1015
- 26 Watanabe M, Hirano T, Asano G. Roles of myofibroblasts in the stroma of human gastric carcinoma. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1995;96:10-18
- 27 Johansson JE, Brune M, Ekman T. The gut mucosa barrier is preserved during allogeneic, haemopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:737-742
- 28 Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL, Leitz GJ, Territo MC. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;138:705-713
- 29 Tzung SP, Hackman RC, Hockenbery DM, Bensinger W, Schiffman K, McDonald GB. Lymphocytic gastritis resembling graft-vs.-host disease following autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998;4:43-48
- 30 Xu X, Mandanas RA, Lin X, Chen JD. Impaired gastric slow wave rhythmicity in patients after bone marrow or stem cell transplant. *Dig Dis Sci* 2002;47:1746-1751
- 31 Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, Neutzel S, Sharkis SJ. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell* 2001;105:369-377
- 32 Korbiling M, Katz RL, Khanna A, Ruifrok AC, Rondon G, Albitar M, Champlin RE, Estrov Z. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells. *N Engl J Med* 2002;346:738-746

肠道干细胞

姜佳丽, 王虹, 展玉涛

姜佳丽, 王虹, 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, 王虹, 展玉涛. 肠道干细胞. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1730-1732
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1730.asp>

0 引言

干细胞具有自我更新能力和向多种分化的潜能, 其中造血干细胞向多种血细胞分化及造血干细胞移植对某些血液病的治疗作用已被认识和熟悉, 近年来研究认为, 肠道也存在干细胞, 且肠道干细胞研究取得了一些进展, 肠道干细胞可分化为肠上皮的所有细胞系, 参与正常肠黏膜组织更新的生理过程及一些病理过程. 迄今国内对肠道干细胞的研究报道较少, 本文复习了近年来国外有关肠道干细胞研究的文献并综述如下:

1 肠道干细胞的起源、增生和分化

肠道是指始于胃幽门止于肛门的连续性消化道, 肠壁结构由内向外分为黏膜、黏膜下层、肌层和外膜, 其中肠黏膜是一种更新很快的组织, 目前认为肠道干

细胞增生、分化是肠黏膜更新的主要细胞学基础.

肠道干细胞的存在已成共识, 研究认为^[1], 肠道干细胞位于肠黏膜隐窝基底部, 即基底隐窝是肠道干细胞的细胞库. 关于肠隐窝中的干细胞是单克隆还是多克隆一直存在着争议^[2-4]. Potten et al^[5]认为每个隐窝均含有几种祖系的干细胞, 可发展为肠上皮细胞及黏液细胞等, 即隐窝干细胞为多克隆性; 而 Mills et al^[6]则认为隐窝干细胞是单克隆的, 肠上皮细胞来源于同一种干/祖细胞, Wong et al^[7]认为肠上皮在形成隐窝时就已经形成了干细胞体系, 基本上只有一种干细胞存活、继续分化, 并认为 beta-catenin 在干细胞体系形成过程中起重要作用.

正常情况下, 位于隐窝基底部的肠道干细胞不断向隐窝顶部(肠腔方向)迁移, 整个迁移过程大约 3-5 d, 在迁移过程中肠道干细胞分化形成不同的肠黏膜细胞, Bjerknes 和 Cheng^[8]研究发现隐窝基底部多能干细胞可分化为两种形式的子代细胞, 即柱状的肠上皮细胞和产生黏液的杯状细胞、潘氏细胞及肠内分泌细胞; 另有研究表明, 肠道干细胞能分化形成 5 种不同表型的肠黏膜细胞, 即潘氏细胞、杯状细胞、内分泌细胞、M 细胞及肠吸收细胞^[6]. 肠道干细胞向各种肠黏膜细胞分化是一个极为复杂的过程, 影响因素及具体机制尚不明了, 局部微环境可能在肠道干细胞分化过程中起决定性作用, 体外实验研究结果表明, 在隐窝干细胞分化为不同表型细胞的同时, 来自环行肌远端的间充质细胞移向肠上皮, 肠上皮细胞也向间充质迁移, 使肠隐窝被肌成纤维细胞包围, 成熟的肠道肌成纤维细胞围绕着少量的隐窝上皮, 提示肌成纤维细胞可能介导或调节肠道干细胞的增生和分化^[9]. 此外, 肠损伤时局部能够产生大量在细胞增生和转移中起重要作用的肽, 可诱导肠道干细胞分化形成修复细胞, 促进肠黏膜的再生和修复. 如放射损伤可引起肠黏膜 FGF-2 表达, 重组人 FGF-2 可促进肠损伤时隐窝干细胞的存活和分化^[10].

肠道干细胞象其他细胞一样具有分裂增生能力, 肠道干细胞的增生能力与其在隐窝中所处的位置有关, 越靠近隐窝基底部, 细胞增生能力越强, 越靠近肠腔, 细胞增生能力越弱. 损伤可刺激肠道干细胞增生, Martin et al^[11]人研究发现接受辐射后, 肠道隐窝干细胞增生加速, 且其增生能力与年龄相关. 肠道干细胞增生、数量增加可诱导隐窝裂变, 使隐窝数量增加.

2 肠道干细胞与肿瘤

近年来研究结果表明, 肠道干细胞与某些肠道肿瘤形成有关^[12-14]. 正常情况下肠道隐窝干细胞既能不断增生、分化, 同时也可自发凋亡, 干细胞增生分化对于补充不断丧失的各种肠黏膜细胞具有重要意义, 而干细胞凋亡在保持数量稳定及对抗 DNA 损伤保护肠黏膜上皮中起重要作用. 当肠道干细胞异常增生、数量增



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

