

# 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 <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, 于晓红, 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  
黄忠强  
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: 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  
1401004000

www.wjgnet.com

- testinal stem cell function and regeneration. *J Cell Sci* 1999; 112(Pt 18):3029-3038
- 10 Houchen CW, George RJ, Sturmoski MA, Cohn SM. FGF-2 enhances intestinal stem cell survival and its expression is induced after radiation injury. *Am J Physiol* 1999;276(1 Pt 1):G249-G258
  - 11 Martin K, Potten CS, Roberts SA, Kirkwood TB. Altered stem cell regeneration in irradiated intestinal crypts of senescent mice. *J Cell Sci* 1998;111(Pt 16):2297-2303
  - 12 Anne Cook H, Williams D, Anne Thomas G. Crypt-restricted metallothionein immunopositivity in murine colon: validation of a model for studies of somatic stem cell mutation. *J Pathol* 2000;191:306-312
  - 13 Kuraguchi M, Thomas GA, Williams ED. Somatic mutation of the glucose-6-phosphate dehydrogenase(g6pd) gene in colonic stem cells and crypt restrictal loss of G6PD activity. *Mutat Res* 1997; 379:69-75
  - 14 Kuraguchi M, Cook H, Williams ED, Thomas GA. Differences in susceptibility to colonic stem cell somatic mutation in three strains of mice. *J Pathol* 2001;193:517-521
  - 15 Wong WM, Wright NA. Cell proliferation in gastrointestinal mucosa. *J Clin Pathol* 1999;52:321-333
  - 16 Zhang T, Otevrel T, Gao Z, Gao Z, Ehrlich SM, Fields JZ, Boman BM. Evidence that APC regulates surviving expression: a possible mechanism contributing to the stem cell origin of colon cancer. *Cancer Res* 2001;62:8664-8667
  - 17 Boman BM, Fields JZ, Bonham-Carter O, Runquist OA. Computer modeling implicates stem cell overproduction in colon cancer initiation. *Cancer Res* 2001;61:8408-8411
  - 18 Delattre O, Olschwang S, Law DJ, Melot T, Remvikos Y, Salmon RJ, Sastre X, Validire P, Feinberg AP, Thomas G. Multiple genetic alterations in distal and proximal colorectal cancer. *Lancet* 1989;2:353-356
  - 19 Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260:816-819
  - 20 Kim HG, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR. Clinical and pathological characteristics of sporadic colorectal carcinomas with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am J Pathol* 1994;145:148-156
  - 21 Lanza G Jr, Maestri I, Ballotta RB, Dubini A, Cavazzini L. Relationship of nuclear DNA content to clinicopathologic features in colorectal cancer. *Mod Pathol* 1994;7:161-165
  - 22 Watatani M, Yoshida T, Kuroda K, Ieda S, Yasutomi M. Allelic loss of chromosome 17p, mutation of the p53 gene, and microsatellite instability in right- and left-sided colorectal cancer. *Cancer* 1996;77:1688-1693
  - 23 Kern SE, Fearon ER, Tersmette KW, Enterline JP, Leppert M, Nakamura Y, White R, Vogelstein B, Hamilton SR. Clinical and pathological associations with allelic loss in colorectal carcinoma [Corrected]. *J Am Med Assoc* 1989;261:3099-3103
  - 24 Campbell F, Appleton MA, Shields CJ, Williams GT. No difference in stem cell somatic mutation between the background mucosa of right- and left-sided sporadic colorectal carcinomas. *J Pathol* 1998;186:31-35
  - 25 Campbell F, Geraghty JM, Appleton MA, Williams ED, Williams GT. Increased stem cell somatic mutation in the non-neoplastic colorectal mucosa of patients with familial adenomatous polyposis. *Hum Pathol* 1998;29:1531-1535
  - 26 Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282:1145-1147
  - 27 Kawaguchi AL, Dunn JC, Fonkalsrud EW. In vivo growth of transplanted genetically altered intestinal stem cells. *J Pediatr Surg* 1998;33:559-563
  - 28 Brittan M, Hunt T, Jeffery R, Poulsom R, Forbes SJ, Hodivala-Dilke K, Goldman J, Alison MR, Wright NA. Bone marrow derivation of pericryptal myofibroblasts in the mouse and human small intestine and colon. *Gut* 2002;50:752-757
  - 29 Lopez-Cubero SO, Sullivan KM, McDonald GB. Course of Crohn's disease after allogeneic marrow transplantation. *Gastroenterology* 1998;114:433-440
  - 30 Tyndall A, Gratwohl A. Blood and marrow stem cell transplants in autoimmune disease. A consensus report written on behalf of the European League Against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Rheumatol* 1997;36:390-392
  - 31 Hawkey CJ, Snowden JA, Lobo A, Beglinger C, Tyndall A. Stem cell transplantation for inflammatory bowel disease: practical and ethical issues. *Gut* 2000;46:869-872

## 胃肠道肌纤维母细胞

王虹, 展玉涛

王虹, 展玉涛, 首都医科大学附属北京同仁医院 北京市 100730  
项目负责人: 王虹, 100730, 北京市崇文大街2号, 首都医科大学附属北京同仁医院消化内科.  
收稿日期: 2003-03-21 接受日期: 2003-05-29

王虹, 展玉涛. 胃肠道肌纤维母细胞. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1732-1735  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1732.asp>

### 0 引言

肌纤维母细胞由纤维母细胞分化而来, 首先在肉芽组织中发现. 目前认为胃肠道黏膜下肌纤维母细胞(gastrointestinal subepithelial myofibroblast cells ISEMFs)和Cajal间质细胞(ICC)是胃肠道肌纤维母细胞的两种类型. 肌纤维母细胞在胃肠道的器官发生、创伤愈合、控制肠道运动以及一些肠道炎症性疾病和肿瘤性疾病的发生、发展中起重要作用, 通过分泌炎症因子、抗炎因子、化学增殖素、生长因子、细胞外基质蛋白以及蛋白酶影响器官发生、细胞分化、炎症反应、组织器官的创伤修复以及纤维化形成过程.

### 1 肠道黏膜下肌纤维母细胞

1.1 ISEMFs 来源、分布及特点 肌纤维母细胞是一组独特的平滑肌样纤维母细胞. 目前认为 ISEMFs 由胃肠道多能性前体细胞分化而来, 后者可以来源于骨髓多能干细胞. 一些实验发现, 骨髓移植后, 受体内的供体骨髓细胞除了能够分化成为造血细胞外, 还可以分化成为肝、肺、肠组织细胞<sup>[1]</sup>. Brittan et al<sup>[2]</sup>应用原位杂交技术证实: 骨髓细胞可以移居肠道, 并进一步分化成为肌纤维母细胞. 在骨髓移植后发生宿主抗移植反应的患者的肠道壁内可见到大量肌成纤维母细胞增生.

ISEMFs 位于大部分肠黏膜上皮与固有层组织之间(贴近上皮侧). 具有以下特点: (1)细胞呈扁盘状或星状多形性, 且两种细胞形态可以互相转化; (2)细胞内细胞器十分丰富, 除了具有与纤维母细胞同样多的粗面内质网和线粒体外, 还有类似平滑肌细胞所含有肌微丝和致密斑; (3)胞质内有细胞收缩的物质基础 -  $\alpha$  - 平滑肌肌动蛋白表达; (4)细胞膜上有内皮素和尿钠素肽受体; (5)可以通过旁分泌作用, 调节上皮对钙依赖性促分泌作用的敏感性<sup>[3]</sup>.

1.2 ISEMFs 的调控 ISEMFs 具有收缩性、移行性和增生性, 在肠道炎症反应和创伤愈合过程中起十分重要的作用. ISEMF 通过自分泌细胞外基质蛋白、各种细胞因子和生长因子调控自身的迁移和增生. ISEMFs 的激活和增生受多种生长因子的影响<sup>[4]</sup>, 尤其受来源于血小板的生长因子家族如 PDGF-BB 和干细胞因子(SCF)的影响, 这种影响是通过结合 PDGF 受体和 SCF 受体

(c-kit)启动 PDGF 和 SCF 的信息途径中各种中介因子的活动来实现的. Jobson et al<sup>[5]</sup>认为, 炎症及一些炎症因子参与 ISEMFs 的增生调节. 另外, 血小板生长因子、IL-1、IL-6、IL-8 和 IL-10 具有诱导细胞增生作用, 但无调节收缩的作用. 内皮素对 ISEMFs 收缩性影响的研究表明, 内皮素-1 能够诱导 ISEMFs 快速、强有力的收缩, 这种作用是通过内皮素受体介导完成的, 细胞内钙和肌凝蛋白酶也参与对 ISEMFs 收缩调节<sup>[6]</sup>.

1.3 对胃肠道上皮功能的影响 ISEMFs 对上皮细胞功能的影响已逐渐被认识<sup>[7]</sup>. ISEMFs 表达 IV 胶原蛋白、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和环氧化酶-1、2 (COX-1、COX-2). 成人肌纤维母细胞通过产生 COX-1、COX-2、前列腺素 2 和细胞外基质影响上皮细胞功能. 运送离子和水分是胃肠道上皮的重要功能, ISEMFs 可以调节这种功能, 但作用机制尚不清楚. Beltinger et al<sup>[8]</sup>对成人结肠肌纤维母细胞液培养上清液研究发现, ISEMFs 通过分泌环氧化酶-1 和环氧化酶-2 和转移生长因子- $\beta$  等生物活性物质, 增强上皮细胞的抵抗能力, 调节肠上皮的通透性及滤出功能; ISEMFs 还可通过 COX-1、COX-2 的作用, 增强一些促分泌素对肠道离子的分泌作用. 上述资料表明, ISEMFs 通过分泌生物活性物质增强上皮的屏障功能, 调节胃肠道的离子分泌.

1.4 与肠道炎症及炎症性肠病的关系 肠道组织炎症的基本病理变化包括: (1)局部组织的变性坏死; (2)炎症局部组织的血管内物质通过血管壁渗入到组织; (3)炎症因子和组织崩解产物及理化因素的作用下, 炎症局部的巨噬细胞、内皮细胞、成纤维母细胞形成肉芽组织和实质细胞增生的过程. ISEMFs 是肉芽组织的主要成分, 在肠道炎症过程中起重要作用<sup>[4, 6, 9]</sup>. 生理情况下, ISEMFs 数量增加对于创伤愈合是必要的, 细胞收缩可以使创面减小, 有利于修复和抗感染. 但 ISEMFs 病理性持续增生, 可导致过多的间质细胞堆积, 易导致病变部瘢痕形成、极化、组织粘连, 甚至腔道狭窄, 这是一些间质性疾病发生、发展的病理基础. 有人认为, 肠道炎症时, 在 IL-17 诱导下, ISEMFs 迅速分泌 IL-6、IL-8 和趋化因子-1 等促炎症因子, 从而介导炎症反应<sup>[9]</sup>. 也有人认为, ISEMFs 一方面通过分泌一些生长因子和细胞因子调节炎症性肠病的纤维化过程, 另一方面也受一些活性物质的影响, 直接参与炎症反应. 有研究表明, 克罗恩病肠腔狭窄的发生与 ISEMFs 增生及释放 TGF- $\beta$  水平的改变有关<sup>[10]</sup>.

1.5 与肠道肿瘤性疾病的关系 对于肿瘤与 ISEMFs 的关系仍存在有不同观点. 目前大多数研究认为, ISEMFs 不但能通过增生、收缩及产生胶原纤维包绕肿瘤组织, 限制瘤细胞生长、瘤体扩大及向周围组织浸润, 进而阻止肿瘤细胞向血管和淋巴管的扩散, 而且可通过分泌 TGF- $\beta$ , 抑制肿瘤细胞生长作用, 控制胃肠道肿瘤的发生和进展<sup>[11]</sup>. 而 Powell et al<sup>[9]</sup>认为, ISEMFs 产生前列腺素及生长因子可促进肠道肿瘤发生和转移.

有关环氧化酶与 ISEMFs 的关系已经引起人们的注意. Shattuck-Brandt et al<sup>[12]</sup>研究发现, COX-1、2 在炎症相关性肿瘤和结肠癌组织中高表达, 而 COX-2 表达增高的肿瘤区域与具有  $\alpha$ -肌动蛋白表达的 ISEMFs 分布区域具有一致性. 通过对正常人和结肠息肉组的结肠黏膜平滑肌肌动蛋白、结蛋白等表达情况进行观察发现, 过度增生性息肉和肿瘤性息肉患者的间质中, 纤维母细胞有被 ISEMFs 替代的趋势<sup>[13]</sup>, 提示 ISEMFs 可能参与过度增生性结肠息肉和腺瘤性息肉以及一些肿瘤的发生、发展过程. 近年来研究表明, 非甾体类消炎药通过抑制 ISEMFs 的 COX-2 而治疗家族性息肉病和控制散发性肠息肉. 抑制 COX-2 可以减少组织内前列腺素 E<sub>2</sub>, 后者具有较强的免疫抑制和刺激癌发生活性.

1.6 临床研究展望 关于 ISEMFs 及肠道干细胞的起源和细胞学方面仍然存在着许多问题. 骨髓干细胞能分化形成 ISEMFs, 并参与损伤组织器官的重建和修复, 提示肠道外细胞能够参与肠道组织的修复和更新, 并可能成为治疗遗传性或难治性胃肠道疾病的理想细胞来源, 也许骨髓细胞移植治疗肠道疾病尤其是一些间质性疾病如肠管纤维化、克罗恩病在不远的将来会成为事实.

## 2 Cajal 间质细胞

2.1 起源、标志及分布 Cajal 间质细胞的起源尚不十分清楚. 目前认为 ICC 起源于间质前体细胞, 是肌纤维母细胞的一个亚型, 属胃肠道 c-Kit 免疫阳性细胞的一种. ICC 形成滞后于胃肠道神经元和平滑肌细胞. 目前公认 c-kit 胃肠道 ICC 的标志. ICC 有酪氨酸激酶受体和干细胞因子配体<sup>[14]</sup>. ICC 的形成和分化依赖于干细胞因子 (SCF) 与 kit 的相互作用, 同时需要 kit 细胞簇的存在, 后者与神经细胞、平滑肌细胞标志有相似之处<sup>[15]</sup>. 实验证明, c-kit 基因发生突变的野生突变鼠, 既可以丧失胃肠道电起搏传导功能, 也缺乏 ICC 网状结构. c-kit 能被 SCF 激活, 但关于 SCF 的来源问题仍存在一些争议. Ward et al<sup>[16]</sup>认为, 环形平滑肌可能产生形成 ICC 所需要的 SCF.

在正常结肠组织中, c-kit 阳性细胞多位于黏膜下层的外侧缘、肌间神经丛周围及肌层<sup>[17]</sup>, 远端结肠黏膜下层、肌层内及降结肠肠黏膜内数量较多<sup>[18]</sup>.

2.2 超微结构 1980 年代, Cajal 发现了 ICC, 当时认为是一种神经细胞, 后通过电镜观察发现他们是一种间质细胞, 并具有以下超微结构特点: (1)细胞内含有丰富的线粒体、微丝和致密斑; (2)ICC 之间及与平滑肌细胞之间存在着大的缝隙连接, 与平滑肌共同构成大的电合胞体, 有助于电-收缩耦联的发生; (3)不同种属的和位于肠道不同位置的 ICC 具有明显的形态差异, 一些细胞酷似平滑肌细胞, 另外一些则类似纤维母细胞.

2.3 与胃肠神经和平滑肌的关系 ICC 是胃肠道的间质细胞, 与肠平滑肌和肠运动神经纤维功能及走行关系密切<sup>[19]</sup>. ICC 是胃肠道慢波电位的起搏细胞, 产生并传

导慢波活动至胃肠道平滑肌. 通过 ICC 细胞之间和与环行肌、纵行肌之间的缝隙连接与胃肠壁的环行肌、纵行肌联系, 使之产生同步电-机械活动. ICC 位于肠神经与平滑肌细胞之间, 并把肌间神经丛的神经元与胃肠道平滑肌细胞分隔开来. 一方面与肌间丛神经元的突触末端接触, 另一方面与平滑肌在许多部位形成缝隙连接, 以利于不同组织间分子的交换<sup>[20]</sup>. 一些学者通过电镜和免疫组化方法研究发现: 环行肌内Cajal间质细胞(IC-IM)形成独立的网络结构, 这种结构的分布与肠神经干及其分支的分布是一致的, 同时又与平滑肌关系密切, 而肠神经与平滑肌之间则不存在这种组织结构关系<sup>[21]</sup>, 这些结果提示, IC-IM 是胃肠道神经与肌肉之间连接所不可缺少的细胞, 肠神经对肌肉的调节可能是通过 IC-IM 完成的. 另外, ICC 也许参与一氧化氮(NO)诱发的平滑肌松弛.

**2.4 生理功能** ICC 的生理功能一直是学术界研究的热点. 早在 1980 年代, Thwneberg 就提出了有关“ICC 具有消化道运动起搏和调整环行肌神经冲动的作用”假说. 迄今, 该假说仍不失其应用价值. 大量的研究已经证明: c-kit 阳性的 ICC 细胞在肠道发育及运动中起重要作用: 这些细胞是胃肠道慢波电位的起搏细胞; 他们参与肠道慢波电活动的传导; 调节肠神经-肌肉之间神经信号的传递; 能够对来自于肠神经系统产生的信息发生反应<sup>[22]</sup>. 体外实验发现, ICC 膜上有电压门控性离子通道, 通过膜离子的运输产生细胞的电活动; ICC 能够产生节律性膜慢波电位活动, 并将这种电活动传至平滑肌, 使之产生同步电活动, 最终导致胃肠道协调的机械性运动, 参与食物的消化、吸收过程<sup>[23]</sup>. 环行肌内Cajal间质细胞(IC-MY)是胃肠道产生自主节律和平滑肌收缩活动的必要结构; 也许能产生 NO 并增强抑制性神经的传导. ICC 独特的离子转运形式是其产生胃肠道慢波运动及传导神经冲动的基础<sup>[24]</sup>. 一些直接的证据表明, 单个 ICC 可以产生具有节律性的内向电流, 而这种电活动对 L 型钙通道阻断剂不敏感. 下列试验可以证实 ICC 的作用: 应用手术方法或化学手段去除 ICC 的组织结构, 胃肠道慢波电位不能发生; 突变鼠或经 c-kit 抗体处理的小鼠胃肠道慢波活动受到破坏<sup>[25]</sup>. 由此可见, ICC 缺乏是导致肠管运动障碍性疾病的重要原因之一.

**2.5 病理改变与临床** ICC 数目、分布或功能的异常可引起消化道运动异常性疾病, 如婴儿肥厚性幽门梗阻、先天性巨结肠病、假性肠梗阻等<sup>[26]</sup>. 先天性巨结肠症是由于发育过程中神经母细胞移行中断, 导致肠肌间神经丛的神经结细胞缺如, 其特点是病变的肠管只有收缩, 而缺乏正常的推进性蠕动, 使病变肠段处于持续痉挛状态, 造成功能性肠梗阻, 痉挛的近端结肠扩张, 并形成局限性的巨结肠. Meiter et al 对 35 例先天性巨结肠病患者的结肠手术标本应用光电图像处理系统研究发现, 结肠神经结区减少或缺如以及神经数量减少是先天性巨结肠症的主要病理改变, 而无神

经结区中, ICC 明显缺乏使其最重要的特点, 因此可以认为 ICC 网状结构受到破坏是先天性巨结肠病运动障碍的原因之一. 另外, 可以见到病变部位肌间神经丛缺乏并有被NADPH弱染色的神经取代的现象. 对假性肠梗阻的足月婴儿观察结果表明, 肠肌间神经丛和神经结缺乏, 神经纤维发育不良及深部肌和肌间 ICC 缺乏是其共同点. 提示正常的 ICC 缺乏可能与该病发病有关. 关于贲门失弛缓的发病机制, 目前人们普遍接受神经源性学说, 即贲门不能有效松弛是由支配食管下括约肌(LES)的肌间神经减少或缺如所致. 近年来多数研究表明, NO 是调节 LES 松弛的主要神经递质, NO 可促进 ICC 再合成 NO, 从而放大 NO 对 LES 的信号传导作用, 但是否 ICC 参与贲门失弛缓的发病尚无定论.

胃肠道 ICC 表达 c-kit 和 CD34. 研究发现, 肠道间质肿瘤细胞 c-kit 的表达率可高达 1 001 %, CD34 表达率超过 50 %, 其中 70 % 以上的恶性间质瘤 CD34 为阳性, 而良性间质瘤 CD34 均为阴性. 结果提示, 胃肠道间质瘤可能起源于 CD34 阳性干细胞, 良性间质瘤可能含有更多成熟的 ICC, 而恶性间质瘤则来源于 CD34 阳性、未分化的 ICC. 但 Vanderwinden et al 则认为人类肠道中的 ICC 不表达 CD34, 而普通的纤维母细胞表达 CD34.

随着免疫组化技术和电镜检查技术的进步等基础医学的发展和应用, 对 ICC 细胞类型、ICC 网状结构、ICC 与肠道其他细胞之间的相互作用及 ICC 缺失导致的一些临床疾病的认识有了不断地深入, 这将会给我们今后科研和临床工作提供新的思路, 带来新的希望.

### 3 参考文献

- 1 Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T, Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA, Verfaillie CM. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002;418:41-49
- 2 Brittan M, Hunt T, Jeffery R, Poulsom R, Forbes SJ, Hodivala-Dilke K, Goldman J, Alison MR, Wright NA. Bone marrow derivation of pericryptal myofibroblasts in the mouse and human small intestine and colon. *Gut* 2002;50:752-757
- 3 Valentich JD, Popov V, Saada JJ, Powell DW. Phenotypic characterization of an intestinal subepithelial myofibroblast cell line. *Am J Physiol* 1997;272(5 Pt 1):C1513-C1524
- 4 Brittan M, Wright NA. Gastrointestinal stem cell. *J Pathol* 2002;197:492-509
- 5 Jobson TM, Billington CK, Hall IP. Regulation of proliferation of human colonic subepithelial myofibroblasts by mediators important in intestinal inflammation. *J Clin Invest* 1998;101:2650-2657
- 6 Kernochan LE, Tran BN, Tangkijcanich P, Melton AC, Tam SP, Yee HF Jr. Endothelin-1 stimulates human colonic myofibroblast contraction and migration. *Gut* 2002;50:65-70
- 7 Mahida YR, Beltinger J, Makh S, Goke M, Gray T, Podolsky DK, Hawkey CJ. Adult human colonic subepithelial myofibroblasts express extracellular matrix proteins and cyclooxygenase-1 and-2. *Am J Physiol* 1997;273(6 Pt 1):G1341-1348
- 8 Beltinger J, Mckaig BC, Makh S, Stack WA, Hawkey CJ, Mahida YR. Human colonic subepithelial myofibroblasts modulate transepithelial resistance and secretory response. *Am J Physiol* 1999;277:C271-C279
- 9 Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD, Crowe SE, Saada JJ, West AB. Myofibroblasts II. Intestinal subepithelial myofibroblasts. *Am J Physiol* 1999;277(2 Pt 1):C183-C201

- 10 Mckaig BC, Makh SS, Hawkey CJ, Podolsky DK, Mahida YR. Normal human colonic subepithelial myofibroblasts enhance epithelial migration (restitution) via TGF- $\beta$  3. *Am J Physiol* 1999;276(5 Pt 1):G1087-G1093
- 11 Park K, Kim SJ, Bang YJ, Park JG, Kim NK, Roberts AB, Sprn MB. Genetic changes in the transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) type II receptor gene in human gastric cancer cells: Correlation with sensitivity to growth inhibition by TGF- $\beta$ . *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:8772-8776
- 12 Shattuck-Brandt RL, Varilek GW, Radhika A, Yang F, Washington MK, DuBois RN. Cyclooxygenase 2 expression is increased in the stroma of colon carcinomas from IL-10(-/-) mice. *Gastroenterology* 2000;118:337-345
- 13 Adegboyege PA, Mifflin RC, Di Mari JF, Saada JJ, Powell DW. Immunohistochemical study of myofibroblasts in normal colonic mucosa, hyperplastic polyps, and adenomatous colorectal polyps. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:829-836
- 14 Wang L, Vargas H, Prench SW. Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors: a study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1471-1475
- 15 Kluppel M, Huizinga JD, Malysz J, Bernstein A. Developmental origin and Kid-dependent development of the interstitial cells of cajal in the mammalian small intestine. *Dev Dyn* 1998;211:60-71
- 16 Ward SM, Ordog T, Bayguinov JR, Horowitz B, Epperson A, Shen L, Westphal H, Sanders KM. Development of interstitial cells of Cajal and pacemaking in mice lacking enteric nerves. *Gastroenterology* 1999;117:584-594
- 17 Vanderwinden JM, Rumessen JJ, Liu H, Descamps D, De Laet MH, Vanderhaeghen JJ. Interstitial cells of Cajal in human colon and in Hirschsprung's disease. *Gastroenterology* 1996;111:901-910
- 18 Horisawa M, Watanabe Y, Torihashi S. Distribution of c-Kit immunopositive cells in normal human colon and in Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1998;33:1209-1214
- 19 Vanderwinden JM. Role of interstitial cells of cajal and their relationship with the enteric nervous system. *Eur J Morphol* 1999;37:250-256
- 20 周吕, 柯美云. 胃肠动力学. 第1版. 北京: 科学出版社, 1999:62-67
- 21 Wang XY, Sanders KM, Ward SM. Relationship between interstitial cells of Cajal and enteric motor neurons in the murine proximal colon. *Cell Tissue Res* 2000;302:331-342
- 22 Sanders KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1996;111:492-515
- 23 Thomsen L, Robinson TL, Lee JC, Farraway LA, Hughes MJ, Andrews DW, Huizinga JD. Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current. *Nat Med* 1998;4:765-767
- 24 Sanders KM, Ordog T, Koh SD, Torihashi S, Ward SM. Development and plasticity of interstitial cells of Cajal. *Neurogastroenterol Motil* 2001;13:109
- 25 Hanani M, Freund HR. Interstitial cells of Cajal-their role in pacing and signal transmission in the digestive system. *Acta Physiol Scand* 2000;170:177-190
- 26 Vanderwinden JM. Role of interstitial cells of Cajal and their relationship with the enteric nervous system. *Eur J Morphol* 1999;37:250-256

仁医院消化科. yutaozhan@263

收稿日期: 2003-03-21 接受日期: 2003-05-29

展玉涛, 任继萍. 肝脏干细胞. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1735-1737

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1735.asp>

## 0 引言

近年来干细胞研究已成为世界生命科学领域的热点并取得了较大进展, 目前研究认为, 不仅胚胎组织含有干细胞, 而且成年器官组织中也存在干细胞, 如骨髓、中枢神经系统、皮肤、胰腺、胃肠、肝脏等都具有干细胞, 本文将近年来肝脏干细胞的有关研究进行综述.

## 1 肝脏干细胞的概念

什么是干细胞? 目前尚无精确的定义, 但根据功能进行干细胞定义已成共识, 一般认为干细胞是指具有自我更新能力和向多种细胞分化能力的细胞<sup>[1]</sup>. (1)部分肝切除 1-2 wk 后肝脏迅速再生并能恢复到原来肝脏的大小, 提示肝细胞有较强的再生能力, 早期研究发现肝细胞分裂次数可达 18 次, 而最近 Overturf et al<sup>[2]</sup>应用肝细胞连续移植方法研究发现肝细胞分裂次数可高达 69 次, 提示肝细胞具有强大的更新复制能力, 因此有人认为, 就功能而言肝细胞也可视为肝脏干细胞<sup>[3]</sup>, 但肝细胞没有向多种细胞分化的能力, 至少现在没有证实.故认为肝细胞是肝脏干细胞显然不恰当. (2)在肝脏严重损伤且残存肝细胞分裂增生受阻的情况下, 肝脏中出现细胞核呈卵圆形的细胞称为卵圆细胞, 已经证实, 卵圆细胞能向肝细胞和胆管细胞分化<sup>[4-6]</sup>, 且有资料提示, 卵圆细胞也可分化为肝脏肿瘤细胞<sup>[7]</sup>, 因此, 有人认为卵圆细胞是肝脏的干细胞, 但一般认为, 卵圆细胞是位于肝脏终末胆管(Hering)管干细胞的后代, 且近来研究提示, 卵圆细胞来源于骨髓中的干细胞, 可见卵圆细胞是干细胞的后代, 卵圆细胞是肝脏的祖细胞. (3)最近, 有人<sup>[8, 9]</sup>认为, 肝脏中含有 3 个层次的细胞: (1)成熟的肝细胞; (2)最初原始的决定组织特异性的干细胞, 即成年肝脏 Hering 管细胞; (3)来源于骨髓干细胞的肝脏多潜能干细胞. 除了成熟的肝细胞, 肝脏还有两种起源的组织更新干细胞: 胆管中的内源性干细胞和骨髓来源的外源性干细胞. 根据上述资料我们认为: (1)肝细胞尽管具有强大的自我更新能力, 但不是肝脏的干细胞; (2)卵圆细胞来源于肝脏干细胞, 具有向肝细胞和胆管细胞分化的能力, 是肝脏的祖细胞; (3)来源于血液循环并定居于肝脏的骨髓干细胞是肝脏的外源性干细胞; (4)肝脏内源性干细胞位于 Hering 管.

## 2 肝脏内源性干细胞

由于不明确肝脏干细胞特异性的标志及缺乏可靠的实验方法, 因此, 几十年来, 对肝脏中是否存在干细胞一直存在着争议. 近年来, 随着基础医学科学的发展及

## 肝脏干细胞

展玉涛, 任继萍

展玉涛, 任继萍, 首都医科大学附属同仁医院消化科 北京市 100730  
国家 863 计划资助课题, No. 2001AA216031  
项目负责人: 展玉涛, 100730, 北京市崇内大街 2 号, 首都医科大学附属同





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

