

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 $[Ca^{2+}]_i$ 对 p38MAPK 激活的影响 王丽, 田伏洲, 汤礼军, 张晓琼</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 吴建森, 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 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 肾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
虎北超
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

邮局 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

- Thy-1 in the rat. *Hepatology* 1998;27:433-445
- 3 Oben JA, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Li Z, Torbenson M, Huang J, Guarino P, Kafrouni M, Diehl AM. Sympathetic nervous system inhibition increases hepatic progenitors and reduces liver injury. *Hepatology* 2003;38:664-673
- 4 Petersen BE, Grossbard B, Hatch H, Pi L, Deng J, Scott EW. Mouse A6-positive hepatic oval cells also express several hematopoietic stem cell markers. *Hepatology* 2003;37:632-640
- 5 Zhang Y, Bai XF, Huang CX. Hepatic stem cells: existence and origin. *World J Gastroenterol* 2003;9:201-204
- 6 Lorenti AS. Hepatic stem cells. *Medicina (B Aires)* 2001;61:614-620
- 7 Factor VM, Radaeva SA, Thorgeirsson SS. Origin and fate of oval cells in dipin-induced hepatocarcinogenesis in the mouse. *Am J Pathol* 1994;145:409-422
- 8 Paku S, Schnur J, Nagy P, Thorgeirsson SS. Origin and structural evolution of the early proliferating oval cells in rat liver. *Am J Pathol* 2001;158:1313-1323
- 9 Petersen BE, Bowen WC, Patrene KD, Mars WM, Sullivan AK, Murase N, Boggs SS, Greenberger JS, Goff JP. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science* 1999;284:1168-1170
- 10 Petersen BE. Hepatic "stem" cells: coming full circle. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:590-600
- 11 Alison M, Golding M, Lalani EN, Nagy P, Thorgeirsson S, Sarraf C. Wholesale hepatocytic differentiation in the rat from ductular oval cells, the progeny of biliary stem cells. *J Hepatol* 1997;26:343-352
- 12 Nagy P, Kiss A, Schnur J, Thorgeirsson SS. Dexamethasone inhibits the proliferation of hepatocytes and oval cells but not bile duct cells in rat liver. *Hepatology* 1998;28:423-429
- 13 Ghoshal AK, Mullen B, Medline A, Farber E. Sequential analysis of hepatic carcinogenesis. Regeneration of liver after carbon tetrachloride-induced liver necrosis when hepatocyte proliferation is inhibited by 2-acetylaminofluorene. *Lab Invest* 1983;48:224-230
- 14 Petersen BE, Zajac VF, Michalopoulos GK. Bile ductular damage induced by methylene dianiline inhibits oval cell activation. *Am J Pathol* 1997;151:905-909
- 15 Yin L, Lynch D, Ilic Z, Sell S. Proliferation and differentiation of ductular progenitor cells and littoral cells during the regeneration of the rat liver to CCl₄/2-AAF injury. *Histol Histopathol* 2002;17:65-81
- 16 Petersen BE, Zajac VF, Michalopoulos GK. Hepatic oval cell activation in response to injury following chemically induced periportal or pericentral damage in rats. *Hepatology* 1998;27:1030-1038
- 17 Roskams T, De Vos R, Van Eyken P, Myazaki H, Van Damme B, Desmet V. Hepatic OV-6 expression in human liver disease and rat experiments: evidence for hepatic progenitor cells in man. *J Hepatol* 1998;29:455-463
- 18 Lemmer ER, de la Motte Hall P, Omori N, Omori M, Shephard EG, Gelderblom WC, Cruse JP, Barnard RA, Marasas WF, Kirsch RE, Thorgeirsson SS. Histopathology and gene expression changes in rat liver during feeding of fumonisin B₁, a carcinogenic mycotoxin produced by *Fusarium moniliforme*. *Carcinogenesis* 1999;20:817-824
- 19 Yoon BI, Jung SY, Hur K, Lee JH, Joo KH, Lee YS, Kim DY. Differentiation of hamster liver oval cell following *Clonorchis sinensis* infection. *J Vet Med Sci* 2000;62:1303-1310
- 20 Wang X, Foster M, Al-Dhalimy M, Lagasse E, Finegold M, Grompe M. The origin and liver repopulating capacity of murine oval cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;5 [Epub ahead of print]
- 21 Oh SH, Hatch HM, Petersen BE. Hepatic oval 'stem' cell in liver regeneration. *Semin Cell Dev Biol* 2002;13:405-409
- 22 Forbes S, Vig P, Poulsom R, Thomas H, Alison M. Hepatic stem cells. *J Pathol* 2002;197:510-518
- 23 Yasui O, Miura N, Terada K, Kawarada Y, Koyama K, Sugiyama T. Isolation of oval cells from Long-Evans Cinnamon rats and their transformation into hepatocytes in vivo in the rat liver. *Hepatology* 1997;25:329-324
- 24 Alison MR, Golding M, Sarraf CE. Liver stem cells: when the going gets tough they get going. *Int J Exp Pathol* 1997;78:365-381
- 25 Yang L, Li S, Hatch H, Ahrens K, Cornelius JG, Petersen BE, Peck AB. In vitro trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:8078-8083
- 26 Steinberg P, Steinbrecher R, Radaeva S, Schirmacher P, Dienes HP, Oesch F, Bannasch P. Oval cell lines OC/CDE6 and OC/CDE22 Give rise to cholangio-cellular and undifferentiated carcinomas after transformation. *Lab Invest* 1994;71:700-709
- 27 Dumble ML, Croager EJ, Yeoh GC, Quail EA. Generation and characterization of P53 null transformed hepatic progenitor cells: oval cells give rise to hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2002;23:435-445
- 28 Feldmann G. Liver transplantation of hepatic stem cells: potential use for treating liver diseases. *Cell Biol Toxicol* 2001;17:77-85
- 29 Lowes KN, Croager EJ, Olynyk JK, Abraham LJ, Yeoh GC. Oval cell-mediated liver regeneration: Role of cytokines and growth factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:4-12
- 30 Shiota G, Kunisada T, Oyama K, Udagawa A, Nomi T, Tanaka K, Tsutsumi A, Isono M, Nakamura T, Hamada H, Sakatani T, Sell S, Sato K, Ito H, Kawasaki H. In vivo transfer of hepatocyte growth factor gene accelerates proliferation of hepatic oval cells in a 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy model in rats. *FEBS Lett* 2000;470:325-330
- 31 Isfort RJ, Cody DB, Stuard SB, Randall CJ, Miller C, Ridder GM, Doersen CJ, Richards WG, Yoder BK, Wilkinson JE, Woychik RP. The combination of epidermal growth factor and transforming growth factor-beta induces novel phenotypic changes in mouse liver stem cell lines. *J Cell Sci* 1997;110:3117-3129
- 32 Crosby HA, Hubscher S, Fabris L, Joplin R, Sell S, Kelly D, Strain AJ. Immunolocalization of putative human liver progenitor cells in livers from patients with end-stage primary biliary cirrhosis and sclerosing cholangitis using the monoclonal antibody OV-6. *Am J Pathol* 1998;152:771-779
- 33 Crosby HA, Hubscher SG, Joplin RE, Kelly DA, Strain AJ. Immunolocalization of OV-6, a putative progenitor cell marker in human fetal and diseased pediatric liver. *Hepatology* 1998;2:980-985
- 34 Hsia CC, Evarts RP, Nakatsukasa H, Marsden ER, Thorgeirsson SS. Occurrence of oval-type cells in hepatitis B virus-associated human hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 1992;16:1327-1333
- 35 Vessey CJ, de la Hall PM. Hepatic stem cells: a review. *Pathology* 2001;33:130-141

胰腺干细胞

姜佳丽, 万小平, 张琳, 展玉涛

姜佳丽, 万小平, 张琳, 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, 万小平, 张琳, 展玉涛. 胰腺干细胞. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1740-1742

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1740.asp>

0 引言

近年研究发现, 成年胰腺中存在干细胞, 胰腺干细胞能分化形成胰腺导管、胰岛及胰腺外分泌腺泡等特定的胰腺组织细胞, 并具有无限分裂和自我更新能力, 胰腺干细胞属未分化细胞, 可表达干细胞的一些分子

标志, 但尚未发现其特异性分子标志, 胰腺干细胞参与胰腺的病理生理过程, 胰腺干细胞研究为糖尿病的治疗开辟了新的领域. 本文就近年有关胰腺干细胞研究的文献进行了综述.

1 胰腺干细胞定位与分化

干细胞具有两种特性即自我更新能力和向多种细胞分化的能力, 他存在于成人及胎儿组织中, 其中哺乳动物胚胎早期的具有多潜能的干细胞称为胚胎干细胞, 已证明鼠胚胎干细胞在一定诱导条件下可分化形成血液、心脏、肌肉、血管及脑组织细胞. 胰腺包括内分泌腺、外分泌腺、树枝状的导管三部分, 内分泌腺主要由胰岛构成, 胰岛细胞有四种类型: α 细胞(分泌胰岛素)、 β 细胞(分泌胰高血糖素)、 δ 细胞(分泌生长抑素)和PP细胞(分泌胰多肽). Fernandes et al^[1]证实胚胎干细胞可有效地分化为胰腺的各种细胞, 胚胎干细胞体外分化为胰腺组织细胞分为以下五个阶段: 第一阶段: 2-3 d, 胚胎干细胞的扩增; 第二阶段: 4 d, Nestin 阳性胚胎干细胞产生; 第三阶段: 6-7 d, Nestin (神经干细胞的标志之一)阳性细胞优势生长以及其他细胞的死亡; 第四阶段: 6 d, 胰腺祖细胞的扩增; 第五阶段: 6 d 后, 诱导分化以及分泌胰岛素细胞的产生.

成人胰腺存在胰腺干细胞已成共识, 证据如下: (1) Plachot et al^[2]发现切除 90 % 的胰腺组织后, 有自发的 β 细胞产生、复制, β 细胞来源于导管前体细胞. (2) Fernandes et al^[1]利用链脲霉素破坏鼠胚胎胰岛 β 细胞后, 发现胚胎胰岛胰十二指肠同源异型基因盒基因 - 1(PDX-1)阳性细胞出现, 而 PDX-1 是干细胞的标志之一, 提示胰岛内部可能有干细胞存在. 但胰腺干细胞在成人胰腺中的定位存在着争议, 多数研究认为胰腺干细胞来源于胰腺导管上皮的基底层, 因为: (1)胰腺导管上皮细胞表达干细胞标志基因PDX-1^[3, 4]; (2)分离的胰腺导管上皮细胞经体外培养, 可分化为胰岛的各种细胞, 包括 α 、 β 、 δ 和 PP 细胞, 并可生成成熟的胰腺组织^[5, 6]; (3)Peck et al^[10]将人或鼠胰腺导管上皮细胞体外培养产生的胰腺移植到糖尿病鼠, 可使鼠血糖水平降至正常. 最近, Zulewski et al^[7]发现给鼠应用胰岛营养因子(糖或胰高血糖素样肽)后 1-48 h, 胰岛数量增加一倍, 他们还发现鼠和人的胰岛均存在一种表达 Nestin 的细胞, 体外培养的 Nestin 阳性细胞可不断增生、克隆, 且具有向多种细胞分化的潜能, 在一定条件下能分化为肝细胞和胰腺细胞, 因此, 胰岛内可能存在干细胞.

2 胰腺干细胞的标志

探讨胰腺干细胞的分子学标志对其鉴定、分离及纯化有重要意义. 近年来有关胰腺干细胞标志的研究取得了较大进展, 其中胰十二指肠同源异型基因盒基因 - 1(PDX-1)、Nestin 及神经元素 3 (Ngn3) 3 种分子是研究

较多的胰腺干细胞标志: (1)PDX-1 是胰腺干细胞发育过程中表达的第一个分子标志, PDX-1 阳性细胞可分化为胰腺组织的 3 种细胞: 内分泌细胞、外分泌细胞、导管细胞, 成年人及鼠的胰腺导管上皮细胞表达 PDX-1^[4, 8-10], 经诱导可分化成胰腺的 4 种内分泌细胞, 被认为是胰腺干细胞^[11, 12]. 但Fernanders et al^[1]发现成鼠胰腺导管上皮内的干细胞不具备胚胎胰腺干细胞的所有抗原标志, 二者可能起源于 PDX-1 阳性干细胞的不同亚群; (2)Nestin 系一种高分子量中间丝蛋白, 是中枢神经系统神经干细胞的标志之一, 胰腺内 Nestin 阳性细胞经体外培养、诱导可分化形成胰岛 β 细胞, 将其移植入糖尿病鼠体内可有效地控制血糖^[13], 胰腺内 Nestin 阳性细胞还可分化为胰腺的其他细胞, 因此, 胰岛 Nestin阳性细胞被认为是胰腺干细胞^[7, 14-16], Nestin是胰腺干细胞的重要标志之一; (3)Ngn 是 bHLH 转录因子家族的成员之一, 研究发现 PDX-1 阳性细胞同时表达 Ngn3^[17], Gu et al^[18]认为胚胎及成鼠中 Ngn 3 阳性细胞是胰岛的祖细胞, 因此, Ngn3 可能是胰腺干细胞标志物之一. 资料表明胰腺干细胞标志还包括: (1)角蛋白 20 即成熟导管细胞的特异标志; (2)MSX-2 即同源异型转录基因盒家族的成员之一; (3)波形蛋白, 在胰岛形态发生过程中与角蛋白 20 短暂同时表达于胚胎导管上皮细胞; (4) β -gal 即 β -半乳糖苷酶, 在人胚胎胰腺导管上皮细胞高水平表达, 且 β -gal 阳性未分化细胞有很强的增生、分化能力; (5) bcl-2, 是一种线粒体原癌蛋白, 又称凋亡抑制因子, 表达于胚胎和成人胰腺导管上皮细胞. 尽管胰腺干细胞表达某些细胞分子, 但至今尚未发现十分特异的胰腺干细胞标志.

3 胰腺干细胞与胰腺肿瘤

Meszoely et al^[19]认为, 关于胰腺上皮细胞肿瘤及胰腺导管腺癌的来源仍不清楚, 但在熟的胰腺组织内发现有胰腺的前体细胞, 他们对胰腺新生组织形成及组织化生具有重要影响, 胰腺干细胞在胰腺肿瘤的发生、发展过程中起十分重要的作用^[20-22]. 詹勇 et al^[23]应用免疫组织化学技术对 57 例胰腺内分泌肿瘤进行上皮膜抗原(EMA)的染色, 并对肿瘤中外分泌细胞成分的存在和分布进行观察, 结果发现 21 例(36.8 %)胰腺内分泌肿瘤中具有 EMA 阳性染色, 阳性细胞多为导管或腺泡样组织学结构, 部分阳性细胞具有与正常外分泌细胞不一致的组织学形态和 EMA 染色特征, 提示胰腺内分泌肿瘤中具有一些胰腺外分泌组织学结构和细胞成分, 胰腺肿瘤可能起源于同一种细胞 - 胰腺多能干细胞.

4 干细胞移植与胰腺疾病

胰腺内分泌细胞即 β 细胞可分泌胰岛素调整体内血糖水平, 其功能缺陷或丧失可导致糖尿病, 糖尿病是一种自身免疫性疾病已达成共识, 由经典的口服降糖药、胰岛素替代, 到胰岛移植, 其治疗已取得巨大

突破,但胰岛移植对供体要求较高,临床上大量患者因缺乏合适的胰岛供源而得不到应有的治疗.近年来干细胞研究为糖尿病治疗带来了新的希望.

胚胎干细胞为全能性干细胞,在个体发育过程中可分化为骨、软骨、消化道上皮及平滑肌等各种组织器官的细胞,为移植医学奠定了理论基础.尽管尚未发现胰腺干细胞的确切的特异标志,但人们就几种候选的胰腺干细胞进行了不断的探索和研究,胚胎干细胞在体外可被成功诱导分化成为胰腺组织,为胚胎干细胞移植治疗糖尿病提供了依据. Lumelsky et al^[24]以小鼠胚胎 nestin 阳性细胞为研究对象,先用无血清培养,再以碱性成纤维细胞生长因子干预,然后应用碱性成纤维细胞生长因子进行终止,结果发现31.5%的细胞分泌胰岛素,将这些细胞移植到糖尿病小鼠的皮下,定期测定该小鼠的血糖水平及体重,分别于细胞移植后7、12、28及42 d收集并检测标本,结果第12 d移植部位细胞开始出现毛细血管化并产生胰岛素,而且产生胰岛素的细胞不断增加. Peck et al 将在体外由胰腺导管细胞分化产生的胰岛组织移植入糖尿病鼠体内,可诱发新的血管生成并能逆转胰岛素依赖型糖尿病.

糖尿病分为1型糖尿病、2型糖尿病、其他类型糖尿病和妊娠期糖尿病,1型糖尿病是由胰岛 β 细胞破坏引起胰岛素绝对缺乏所致,从理论上诱导干细胞向胰岛 β 细胞分化是治疗1型糖尿病较为理想的方法,近年来干细胞移植治疗糖尿病尤其是1型糖尿病已成为干细胞研究领域中的热点之一.且1型糖尿病是一种系统性的自身免疫病,近年来发现,在骨髓干细胞移植治疗恶性血液病的同时能治愈或缓解所伴随的自身免疫性疾病,其机制可能为诱发免疫耐受和逆转自身免疫反应的过程.因此,骨髓干细胞移植治疗糖尿病很可能成为干细胞移植领域的重要发展方向.

总之,胰腺干细胞的分离是胰腺干细胞移植的关键,而胰腺干细胞的确切定位及特异性分子标志仍不十分清楚,明确胰腺干细胞的确切来源及特异性标志是今后努力的方向之一^[25].胰腺干细胞参与胰腺疾病的病理、生理过程,从胰腺干细胞水平探讨胰腺疾病尤其是胰腺肿瘤的发病机制可能是今后的发展方向.干细胞定向分化理论为干细胞移植治疗糖尿病奠定了理论基础,随着干细胞技术的发展和运用,干细胞定向分化研究将不断深入,干细胞向胰岛 β 细胞分化及其移植将成为治疗糖尿病的理想方法.此外,干细胞移植治疗也可能为治疗胰腺其他疾病开辟新途径.

5 参考文献

- 1 Fernandes A, King LC, Guz Y, Stein R, Wright CV, Teitelman G. Differentiation of new insulin-producing cells is induced by injury in adult pancreatic islets. *Endocrinology* 1997;138:1750-1762
- 2 Plachot C, Movassat J, Portha B. Impaired beta-cell regeneration after partial pancreatectomy in the adult Goto-Kakizaki rat, a spontaneous model of type II diabetes. *Histochem Cell Biol* 2001;116:131-139

- 3 Taguchi M, Yamaguchi T, Otsuki M. Induction of PDX-1-positive cells in the main duct during regeneration after acute necrotizing pancreatitis in rats. *J Pathol* 2002;197:638-646
- 4 McKinnon CM, Docherty K. Pancreatic duodenal homeobox-1, PDX-1, a major regulator of beta cell identity and function. *Diabetologia* 2001;44:1203-1214
- 5 Drach KM, Wientzen J, Ricci LR. The diagnostic utility of sexual behavior problems in diagnosing sexual abuse in a forensic child abuse evaluation clinic. *Child Abuse Negl* 2001;25:489-503
- 6 Schmied BM, Ulrich A, Matsuzaki H, Ding X, Ricordi C, Weide L, Moyer MP, Batra SK, Adrian TE, Pour PM. Transdifferentiation of human islet cells in a long-term culture. *Pancreas* 2001;23:157-171
- 7 Zulewski H, Abraham EJ, Gerlach MJ. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes. *Diabetes* 2001;50:521-533
- 8 Zulewski H, Abraham EJ, Gerlach MJ, Daniel PB, Moritz W, Muller B, Vallejo M, Thomas MK, Habener JF. Multipotential nestin-positive stem cells isolated from adult pancreatic islets differentiate ex vivo into pancreatic endocrine, exocrine, and hepatic phenotypes. *Diabetes* 2001;50:521-533
- 9 Ferber S. Can we create new organs from our own tissues? *Isr Med Assoc J* 2000;(2 Suppl):32-36
- 10 Kritzik MR, Jones E, Chen Z, Krakowski M, Krah T, Good A, Wright C, Fox H, Sarvetnick N. PDX-1 and Msx-2 expression in the regenerating and developing pancreas. *J Endocrinol* 1999;163:523-530
- 11 Gu G, Dubauskaite J, Melton DA. Direct evidence for the pancreatic lineage: NGN3+ cells are islet progenitors and are distinct from duct progenitors. *Development* 2002;129:2447-2457
- 12 Herrera PL, Nepote V, Delacour A. Pancreatic cell lineage analyses in mice. *Endocrine* 2002;19:267-278
- 13 Huang H, Tang X. Phenotypic determination and characterization of nestin-positive precursors derived from human fetal pancreas. *Lab Invest* 2003;83:539-547
- 14 Lechner A, Leech CA, Abraham EJ, Nolan AL, Habener JF. Nestin-positive progenitor cells derived from adult human pancreatic islets of Langerhans contain side population (SP) cells defined by expression of the ABCG2 (BCRP1) ATP-binding cassette transporter. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;293:670-674
- 15 Schwitzgebel VM, Scheel DW, Connors JR, Kalamaras J, Lee JE, Anderson DJ, Sussel L, Johnson JD, German MS. Expression of neurogenin3 reveals an islet cell precursor population in the pancreas. *Development* 2000;127:3533-3542
- 16 Hunziker E, Stein M. Nestin-expressing cells in the pancreatic islets of Langerhans. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;271:116-119
- 17 Jensen J, Heller RS, Funder NT. Independent development of pancreatic alpha- and beta-cells from neurogenin3-expressing precursors: a role for the notch pathway in repression of premature differentiation. *Diabetes* 2000;49:163-176
- 18 Jensen J, Heller RS, Funder-Nielsen T, Pedersen EE, Lindsell C, Weinmaster G, Madsen OD, Serup P. Independent development of pancreatic alpha- and beta-cells from neurogenin3-expressing precursors: a role for the notch pathway in repression of premature differentiation. *Diabetes* 2000;49:163-176
- 19 Meszoely IM, Means AL, Scoggins CR, Leach SD. Developmental aspects of early pancreatic cancer. *Cancer J* 2001;7:242-250
- 20 Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Ishiwata J, Tsuruta K, Okamoto A, Hayashi Y, Koike M, Yamaguchi T. Ductal and acinar differentiation in pancreatic endocrine tumors. *Dig Dis Sci* 2002;47:2254-2261
- 21 Regitnig P, Spuller E, Denk H. Insulinoma of the pancreas with insular-ductular differentiation in its liver metastasis: indication of a common stem-cell origin of the exocrine and endocrine components. *Virchows Arch* 2001;438:624-628
- 22 Argani P, Rosty C, Reiter RE, Wilentz RE, Murugesan SR, Leach SD, Ryu B, Skinner HG, Goggins M, Jaffee EM, Yeo CJ, Cameron JL, Kern SE, Hruban RH. Discovery of new markers of cancer through serial analysis of gene expression: prostate stem cell antigen is overexpressed in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res* 2001;61:4320-4324
- 23 詹勇, 周建平, 李继光, 郭克建, 佟玉兰, 郑新宇, 田雨霖, 郭仁宣. 胰腺内分泌肿瘤中外分泌细胞成分的免疫组织化学研究. *中华实验外科杂志* 2000;17:112-113
- 24 Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, Velasco I, Ravin R, Mckay R. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science* 2001;292:1389-1394



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

