

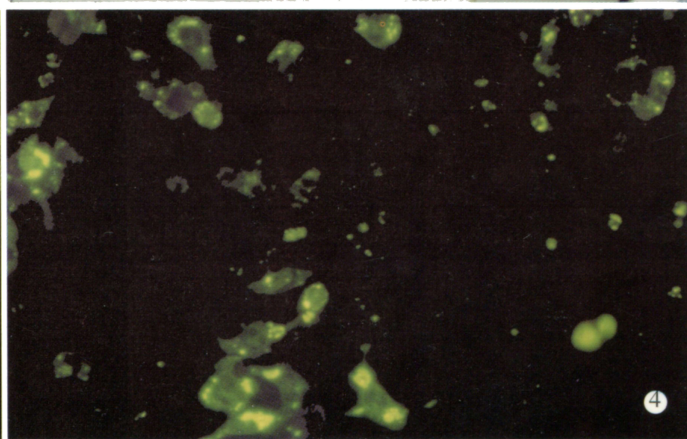
世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 4 月 15 日 第 11 卷 第 4 期

(Volume 11 Number 4)



4/2003

ISSN 1009-3079

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. 2001 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 1.445. 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 4 月 15 日 第 11 卷 第 4 期 (总第 108 期)

述评

373 新基因结构与功能研究的策略 成军

病毒性肝炎

- 378 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 基因和蛋白的生物信息学分析 成军,李克,陆荫英,王琳,刘妍
385 酵母双杂交技术筛选 Hcbp6 结合的肝细胞蛋白编码基因 王琳,李克,成军,陆荫英,张健,陈天艳,洪源,刘妍,王刚,钟彦伟
389 噬菌体表面展示技术筛选 HCBP6 人源单链可变区抗体 钟彦伟,成军,张忠东,孙敏,李强,李克,王琳,李莉,张玲霞,陈菊梅
394 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 基因转染肝癌细胞的基因表达谱芯片分析 刘妍,成军,李克,杨倩,陆荫英,王琳,王建军
399 应用抑制性消减杂交技术克隆丙型肝炎病毒非结构蛋白 NS3 反式激活的相关基因 牟劲松,刘妍,王刚,成军,段惠娟,李克,陆荫英,王琳,王惠芬

肝 癌

- 404 单克隆抗体 3A5- 复方中药安迪偶联物的肝癌导向治疗 梁军,孙纪元,谢艳华,栗燕,闫露,王四旺
408 树突状细胞内外对肝癌细胞的抑制作用 郭建巍,秦力维,蔡美英,吕同德
411 肝癌组织中 survivin 蛋白表达的意义 陈涛,贾玉容,田伏洲,蔡忠红,李广阔
415 热休克蛋白 70 与 IL-2 对小鼠肝癌移植模型的治疗比较 傅庆国,沈晓东,孟凡东,郭仁宣
419 肝癌 DC 疫苗活化的 CTL 对人肝癌裸鼠皮下移植瘤的抑制作用 郭建巍,秦力维,蔡美英

基 础 研 究

- 422 HBeAg 肝细胞结合蛋白基因的筛选与克隆 陆荫英,王琳,李克,刘妍,成军,张玲霞
426 酵母双杂交技术筛选 HBeAg 肝细胞结合蛋白基因 陆荫英,王琳,成军,李克,刘妍,张玲霞
430 大鼠肝卵圆细胞的生物学特征 陈耀凯,王宇明,李俊刚,郎松
434 肝硬变大鼠肝部分切除术后残肝 TGF- α 、HGF、PCNA 和 IGFBP-1s mRNA 的变化 陈平,李昆,董家鸿,韩本立
438 细菌内同源重组法构建 HBV S 区和 C 区基因非复制型腺病毒载体及其体外表达 黄呈辉,欧阳玲,马会慧,汤正好,李刚,姚集鲁
442 大鼠肠巨噬细胞 TNF α 表达及复方大承气汤的影响 陈海龙,王辉,李文利,范琦
446 家兔回肠淋巴管铸型的扫描电镜研究 滕诚毅,王晓平,魏双艳,王广友,汤凤彩

焦 点 论 坛

- 450 酵母单杂交技术的原理及应用 马守东,洪源,成军
451 酵母双杂交系统的原理及应用 陈天艳,成军,张树林
456 抑制性消减杂交技术原理及应用 杨倩,成军,刘妍,王建军,张树林
459 噬菌体展示技术的原理及应用 张忠东,成军,张树林
461 基因芯片技术在肝炎病毒研究中的应用 刘妍,成军,王建军,杨倩,陆荫英
464 丙型肝炎病毒与 JAK-STAT 信号转导系统 成军,刘妍,陆荫英,李克,王琳
466 丙型肝炎病毒与 MAPK 信号转导系统 成军,刘妍,陆荫英,李克,王琳
469 肿瘤抑制因子 p21/waf1 与肝炎病毒复制与表达的调节研究 成军,刘妍,陆荫英,李克,王琳
472 乙型肝炎病毒对细胞信号转导的影响 成军,刘妍,陆荫英,李克,王琳
474 生物信息学技术与新基因的研究 成军,刘妍,陆荫英,李克,王琳

研 究 快 报

- 478 中药复方肠安泰对肠癌肺转移模型小鼠肠黏膜固有层 B 细胞及 IL-12 的影响 王文萍,王垂杰,姜良铎,饭乡正明
481 细胞外信号调节激酶在胃癌组织中的表达及其与幽门螺杆菌感染的关系 褚传莲,李延青,张燕,李文婕,赵宪邨

研究快报	483 实验性肝纤维化形成过程中几种基质金属蛋白酶表达的研究 李保森,游绍莉,赵志海,辛绍杰,赵景民,王松山 486 鼠肝移植对胃黏膜损伤的实验研究 褚延魁,马庆久,鲁建国,刘维,何显力,杜锡林,乔庆,王胜智
临床经验	488 重叠丙型肝炎病毒感染在慢性乙型肝炎患者肝脏病变中的作用 商庆华,于建国,徐传镇,肖德明,尹燕明,陈崇兴,张光曙 491 正常人胃左静脉的声象图及血流动力学特征 夏建国,董胜翔,李凤华 494 手术与非手术治疗重症急性胰腺炎 120 例 金世龙,侯庆福,顾红光,王仁云,廖维健
消息	388 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志 393 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology® 398 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 403 世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版目次 407 提供您使用世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版 414 世界华人消化杂志和 WJG 获得商标注册 418 美国国立医学图书馆 2002 年度收录中国医学期刊名单 425 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助 433 WJG 搭建我国消化化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 437 世界胃肠病学杂志英文版获得第二届国家期刊奖百种重点期刊 477 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊
征文通知	429 第五届上海国际肝癌肝炎会议征文启事 480 全国第八届中西医结合普通外科学术研讨会征文通知
电子版	2003 世界华人消化杂志电子版 http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/2003.htm 2002 世界华人消化杂志电子版 http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/2002.htm 2001 世界华人消化杂志电子版 http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/2001.htm 2003 World J Gastroenterol 电子版 http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/2003.htm 2002 World J Gastroenterol 电子版 http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/2002.htm 2001 World J Gastroenterol 电子版 http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/2001.htm
读者来信	493
封面故事	377 中国人民解放军第 302 医院传染病研究所、基因治疗研究中心

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 2003-04-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀 张金哲
黄象谦 张学庸
黄志强 赵东海
黎介寿 周殿元
刘耕陶 社长总编辑 马连生
裘法祖 中文编辑 潘伯荣
汤钊猷 王瑾晖
王宝恩 英文编辑 任师颜
危北海 排版 李少华
吴孟超 校对 李天华
吴咸中

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail: wcjd@wjgnet.com
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893
印刷 北京科信印刷厂
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: (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《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志()》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
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次数据库
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
本刊刊出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. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079 邮发代号 国外代号 国内定价 广告经营许可证
CN 14-1260/R 82-262 M 4481 每期 24.00 元 全年 288.00 元 1401004000050

COMMENTARY

Strategy in study the structure and function of novel gene

Cheng J 373

VIRAL HEPATITIS

Bioinformatics analysis of human hepatitis C virus core protein-binding protein 6 gene and protein

Cheng J, Li K, Lu YY, Wang L, Liu Y 378

Screening of gene encoding of hepatic proteins interacting with Hcbp6 via yeast two hybridization

Wang L, Li K, Cheng J, Lu YY, Zhang J, Chen TY, Hong Y, Liu Y, Wang G, Zhong YW 385

Screen for human single chain variable region in antibody against human hepatitis C virus core protein binding protein 6

Zhong YW, Cheng J, Zhang ZD, Sun M, Li Q, Li K, Wang L, Li L, Zhang LX, Chen JM 389

Gene expression profile of HepG2 cell transfected with hepatitis C virus core protein-binding protein 6 gene

Liu Y, Cheng J, Li K, Yang Q, Lu YY, Wang L, Wang JJ 394

Cloning of genes transactivated by NS3 protein of HCV with suppressive and subtractive hybridization

Mu JS, Liu Y, Wang G, Cheng J, Duan HJ, Li K, Lu YY, Wang L, Wang HF 399

LIVER CANCER

Effect of monoclonal antibody 3A5 coupled with Chinese medicine compound Andi in targeted treatment of hepatocellular carcinoma

Liang J, Sun JY, Xie YH, Li Y, Yan L, Wang SW 404

Inhibition of dendritic cells against hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo*

Guo JW, Qin LW, Cai MY, Lu TD 408

Expression of survivin protein in hepatocellular carcinoma tissues and its relationship with clinical pathological features and prognosis.

Chen T, Jia YR, Tian FZ, Cai ZH, Li GK 411

Comparison of therapeutic efficacy between tumor-derived heat shock protein 70 and interleukine-2

Fu QG, Shen XD, Meng FD, Guo RX 415

Cytotoxic lymphocytes primed by DC based hepatocellular carcinoma vaccine against growth of carcinoma xenograft on nude mice

Guo JW, Qin LW, Cai MY 419

BASIC RESEARCH

Screening and cloning of gene encoding HBcAg interacting protein in hepatocytes

Lu YY, Wang L, Li K, Cheng J, Liu Y, Zhang LX 422

Screening of HBcAg interacting proteins in hepatocytes with yeast-two hybrid technique

Lu YY, Wang L, Li K, Liu Y, Cheng J, Zhang LX 426

Biological characteristics of rat hepatic oval cells

Chen YK, Wang YM, Li JG, Lang S 430

Changes of TGF- α , HGF, PCNA and IGFBP-1s mRNA after partial hepatectomy in rat liver

Chen P, Li K, Dong JH, Han BL 434

Construction of replication-deficient recombinant adenoviral vector carrying HBV S and C region gene by homologous recombination in bacteria and its expression *in vitro*

Huang CH, Ou-Yang L, Ma HH, Tang ZH, Li G, Yao JL 438

TNF α expression and effects of Dachengqi Decoction compound in gut macrophages

Chen HL, Wang H, Li WL, Fan Q 442

Lymphatic corrosion casts in rabbit ileum: scanning electronmicroscopic studies

Teng CY, Wang XP, Wei SY, Wang GY, Tang FC 446

FOCUSED FORUM

Principle and applications of yeast single hybridization

Ma SD, Hong Y, Cheng J 450

Principle of yeast two hybridization and its applications

Chen TY, Cheng J, Zhang SL 451

Principle and applications of suppressive and subtractive hybridization technique

Yang Q, Cheng J, Liu Y, Wang JJ, Wang SL 456

Principle of phage display technique and its application

Zhang ZD, Cheng J, Zhong YW, Zhang SL 459

Gene chip technique in the pathogenesis of viral hepatitis

Liu Y, Cheng J, Wang JJ, Yang Q, Lu YY 461

Hepatitis C virus and signal transduction system of JAK-STAT

Cheng J, Liu Y, Lu YY, Li K, Wang L 464

Hepatitis C virus and signal transduction system of MAPK

Cheng J, Liu Y, Lu YY, Li K, Wang L 466

Tumor inhibitive factor p21/waf1 and regulation of replication and expression of hepatitis virus

Cheng J, Liu Y, Lu YY, Li K, Wang L 469

Effect of Hepatitis B virus on cellular signal transduction

Cheng J, Liu Y, Lu YY, Li K, Wang L 472

Study on Bioinformatics and new gene

Cheng J, Liu Y, Lu YY, Li K, Wang L 474

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi \$

World Chinese Journal of Digestology
Monthly \$ \$

Founded on 15th January, 1993

Renamed on 25th January, 1998

Publication date 15th April, 2003

Honorary-Editor-in-Chief

Bo-Rong Pan

President and Editor-in-Chief

Lian-Sheng Ma

ISSN 1009-3079 **CN** 14-1260/R

Edited by Editorial Board of World Chinese Journal of Digestology
P.O.Box 2345, Beijing 100023, China

Published by The WJG Press

77, Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Overseas Distributor China International Book Trading Corporation
P.O.Box 399, Beijing 100044, China **Code No.** M4481

Mail-Order Circulation Section, The WJG Press

P.O.Box 2345, Beijing 100023, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

Email: wcjd @ wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

Copyright © 2003 by The WJG Press

Indexed/

Abstracted by

Chemical Abstracts

EMBASE/

Excerpta Medica

Abstract Journal

大鼠肝卵圆细胞的生物学特征

陈耀凯,王宇明,李俊刚,郎松

陈耀凯,王宇明,李俊刚,郎松,中国人民解放军第三军医大学西南医院全军感染病研究所 重庆市 400038
陈耀凯,男,1966-12-27生,河南省固始县人,博士后,副教授,副主任医师,发表
论文50篇,参加编著8部,获军队科技进步奖1项,目前主要从事生物人工肝细
胞材料的研究。
国家自然科学基金资助课题, No. 30070347 和全军“十五”计划面上
项目资助课题, No. 01MA177
项目负责人:王宇明,400038,重庆市沙坪坝区高滩岩正街30号,中国人民解放军
第三军医大学西南医院全军感染病研究所。wym417@mail.tmmu.com.cn
电话:023-68754141
收稿日期:2002-11-11 接受日期:2002-11-29

Biological characteristics of rat hepatic oval cells

Yao-Kai Chen, Yu-Ming Wang, Jun-Gang Li, Song Lang

Yao-Kai Chen, Yu-Ming Wang, Jun-Gang Li, Song Lang, Institute of
Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical
University, Chongqing 400038, China
Supported by grants from National Natural Science Foundation of China,
No. 30070347
Correspondence to: Yu-Ming Wang, Institute of Infectious Diseases,
Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing
400038, China. wym417@mail.tmmu.com.cn
Received: 2002-11-11 Accepted: 2002-11-29

Abstract

AIM: To observe the morphological parameters, phenotypes
and evolution of hepatic oval cells in rats.

METHODS: Rat models for hepatic oval cell proliferation were
established, and cell image analysis and immunohistochemical
staining of hepatic oval cells were performed on the tissue
sections.

RESULTS: Hepatic oval cells were characterized by small size,
oval shape and ovoid nuclei. The plasma of the cells was
positive for cytokeratin (CK) 19, OV6, α -fetoprotein (AFP)
and vimentin staining, and negative for leucocyte common
antigen (LCA) staining. The nuclei were positive for proliferating
cell nuclear antigen (PCNA). Some hepatocyte-like cells were
discerned around the portal tracts and these cells were positive
for CK19 and OV6 staining.

CONCLUSION: Hepatic oval cells differ from hepatocytes
morphologically and express the phenotypes of ductular cells
and hepatocytes. Hepatocyte-like cells are most likely the
intermediate transition cells between hepatic oval cells and
hepatocytes.

Chen YK, Wang YM, Li JG, Lang S. Biological characteristics of rat hepatic oval
cells. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(4):430-433

摘要

目的: 观察大鼠肝卵圆细胞的形态学参数、细胞表型及分
化演变等生物学特征。

方法: 建立大鼠肝卵圆细胞增生模型, 在肝组织切片上对
大鼠肝卵圆细胞进行细胞图像分析及免疫组化染色。

结果: 肝卵圆细胞体积小、外形及胞核为椭圆形; 胞质对
细胞角蛋白(CK)19, OV6, 甲胎蛋白(AFP)及波形蛋白染
色呈阳性, 对白细胞共同抗原(LCA)染色呈阴性, 胞核对
增生细胞核抗原(PCNA)染色呈阳性; 在汇管区外周部位
可见肝细胞样细胞, CK19 及 OV6 染色呈阳性。

结论: 肝卵圆细胞在形态学上明显不同于肝细胞, 同时具
有胆管细胞及肝细胞的表型; 肝细胞样细胞为肝卵圆细胞
向肝细胞演变的中间过渡细胞。

陈耀凯,王宇明,李俊刚,郎松. 大鼠肝卵圆细胞的生物学特征. 世界华人消化杂
志 2003;11(4):430-433
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/430.htm>

0 引言

肝卵圆细胞(hepatic oval cells)等肝干/祖细胞(liver stem/
progenitor cells)有可能借助细胞移植、生物人工肝及肝
组织工程技术在肝衰竭及遗传性肝病治疗中发挥重要
作用^[1-20]。为进一步了解肝卵圆细胞的主要生物学特征,
我们在已建立的大鼠肝卵圆细胞增生模型基础上^[21], 对
大鼠肝卵圆细胞的形态学参数、细胞表型及分化演变
等生物学特征进行了研究。

1 材料和方法

1.1 材料 小鼠抗大鼠细胞角蛋白CK19抗体为Chemicon
公司产品(克隆号 E6), 小鼠抗大鼠 OV6 抗体由美国
Brown 大学 Hixson 教授惠赠, 小鼠波形蛋白抗体为 Dako
公司产品(克隆号 V9), 小鼠抗大鼠增生细胞核抗原
(PCNA)抗体为 Zymed 公司产品(克隆号 PC10), 小鼠抗
大鼠白细胞共同抗原(LCA)抗体及小鼠抗大鼠甲胎蛋白
(AFP)抗体购自北京中山生物制品公司。

1.2 方法 选择体质量 150 g 左右的 Wistar 大鼠(第三军
医大学动物研究所提供), 2-3 月龄, 单只分笼饲养 1wk 以
上, 通过胃管灌喂 2-乙酰氨基苄(2-acetaminofluorene,
AAF, Sigma 公司), 1 次/d, 连续 4 d, 第 5 天在戊
巴比妥全身麻醉下行 2/3 肝切除(手术当日不灌喂
AAF), 第 6 天继续灌喂, 连续 1 wk. AAF 溶于 M400
的聚乙二醇, 给予 20 mg/kg. 手术后 10-14 d 处死大
鼠, 留取肝组织以 40 g/L 甲醛溶液固定, 常规石蜡包
埋, 5 μ m 连续切片备用. 连续石蜡切片经脱蜡后, 以
30 ml/L 过氧化氢溶液浸泡 10 min 灭活内源性过氧化物

酶; 抗原热修复后以正常山羊血清封闭, 然后加第一抗体工作液 4 过夜; 加生物素标记的第二抗体 37 45 min; 加结合过氧化物酶链霉亲和素 37 45 min; 加新鲜配制的 DAB, 显微镜下观察 5-10 min, 棕黄色染色为阳性信号; 以 PBS 代替第一抗体作为阴性对照. 肝卵圆细胞图像分析采用 Tiger 细胞图像分析仪(重庆大学 ICT 中心研制)在肝组织切片上测定肝卵圆细胞的面积(A)、最大直径(D)及形态因子(Q).

统计学处理 u 检验.

2 结果

术后10-14 d大鼠肝组织内可见明显的肝卵圆细胞增生反应, 细胞增生部位多位于汇管区及小叶间胆管附近. 所见到的肝卵圆细胞核呈卵圆形, 胞质较少, 细胞体积较小, 约相当于肝细胞体积的 1/4-1/6, 细胞直径约 8-15 μm . 增生的肝卵圆细胞大小及分布不均匀, 呈簇状分布, 且由汇管区向肝实质内延伸(图 1). 采用细胞图像分析仪分别测定肝卵圆细胞及肝细胞的形态学参数, 结果见表 1. 选择肝卵圆细胞增生反应明显的 6 个区域的肝卵圆细胞的形态学参数进行图像分析, 结果见表 2. 免疫组化染色结果显示, 肝卵圆细胞胞质 CK19 ,OV6 ,AFP 及波形蛋白染色均呈阳性信号(图2) ,LCA 染色呈阴性, 肝卵圆细胞胞核 PCNA 染色呈阳性信号. 远离汇管区的部位, 存在部分肝细胞样细胞(hepatocyte-like cells), 这类细胞的形态学特征介于肝卵圆细胞与肝细胞之间, 且具细胞肝卵圆细胞表型, CK19 及 OV6 染色呈弱阳性(图 3 , 图 4).

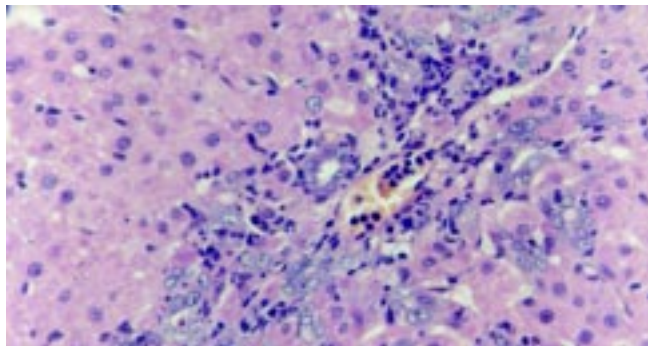


图1 术后6d,汇管区肝卵圆细胞大小及分布不均一向肝实质内延伸HE $\times 200$.

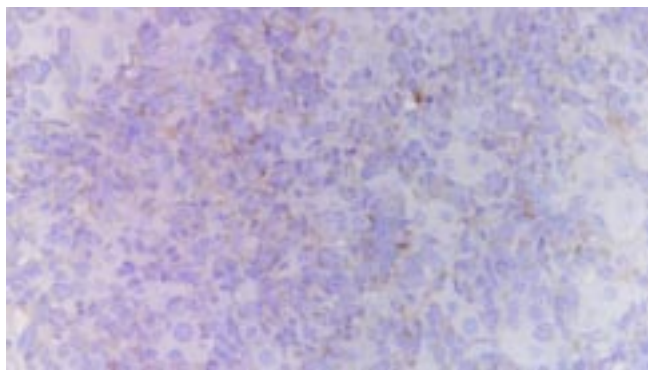


图2 部分肝卵圆细胞 AFP 阳性 $\times 200$.

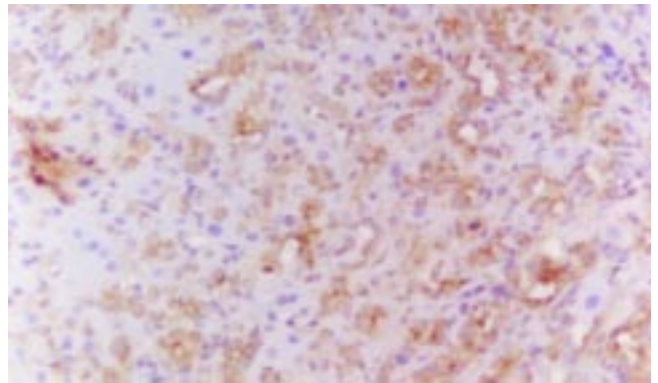


图3 增生的肝卵圆细胞 CK19 阳性,肝细胞 CK19 阴性,远离汇管区的部分肝细胞样细胞 CK19 弱阳性 $\times 200$.

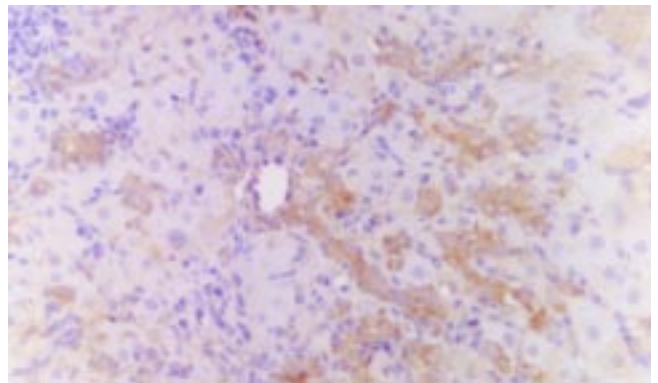


图4 增生的肝卵圆细胞 OV6 阳性,肝细胞 OV6 阴性,远离汇管区的部分肝细胞样细胞 OV6 弱阳性 $\times 200$.

表 1 肝卵圆细胞与肝细胞图像分析结果比较($\bar{x} \pm s$)

细胞类型	测定细胞数	A(μm^2)	D(μm)	Q
肝细胞	61	38.6 \pm 1.1	22.3 \pm 4.3	1.1 \pm 0.1
肝卵圆细胞	97	19.5 \pm 5.9 ^b	12.4 \pm 7.4 ^b	1.8 \pm 0.5 ^b

^bP <0.001, vs 肝细胞; Q 为最大直径与最小直径的比值.

表 2 大鼠肝内增生的肝卵圆细胞图像分析结果($\bar{x} \pm s$)

区域	测定细胞数	A(μm^2)	D(μm)	Q
1	67	22.1 \pm 18.6	12.8 \pm 5.2	1.9 \pm 0.6
2	45	20.9 \pm 12.0	14.2 \pm 5.9	1.9 \pm 0.8
3	59	19.4 \pm 12.6	13.7 \pm 3.8	2.0 \pm 0.9
4	91	21.4 \pm 13.0	14.2 \pm 4.8	1.9 \pm 0.7
5	38	17.4 \pm 15.1	9.2 \pm 4.9	2.3 \pm 1.1
6	74	19.5 \pm 12.3	10.4 \pm 8.7	1.8 \pm 0.7

3 讨论

1956 年 Farber 在研究大鼠肝细胞癌变机制时, 发现一类体积小、卵圆形核、胞核大、胞质少且浅染的细胞, 常见于肝致癌剂处理的大鼠肝内, 于是首次提出“卵圆细胞”这一名词用来描述、区分此类细胞. 后来的研究发现, 卵圆细胞同时具有胆管细胞与肝细胞的表型, 且可进一步分化为肝细胞及胆管上皮细胞, 因而认为其是一种肝干 / 祖细胞^[22-26]. 我们在以卵圆细胞

为关键词查阅 Medline 时,发现约 1/3 的文献并非特指肝脏内的卵圆细胞,所有外形呈卵圆形的细胞均被称为卵圆细胞,因此我们提出肝脏内的卵圆细胞应称为肝卵圆细胞更为贴切,以免引起概念上的混淆. 在近的国外文献中,肝卵圆细胞这一名称的使用越来越多^[1-31].

本研究结果显示,肝卵圆细胞具有以下形态学特征: (1)细胞体积明显小于肝细胞; (2)细胞呈卵圆细胞或椭圆形,与肝细胞差异显著; (3)细胞体积不均一,大小差异较大; (4)细胞核所占比重大,核/浆比例较大. 由表1可直观地看出,肝卵圆细胞与肝细胞在形态学方面有很大的差异,前者最大直径及细胞截面积均明显小于后者,肝细胞基本为圆形,形状因子(最大直径/最小直径)接近 1,而肝卵圆细胞的形状因子明显大于 1. 由表2可明显地看出肝卵圆细胞的不均一性,6个区域内的细胞形态学参数有一定差异(尽管无统计学意义),同一区域的细胞形态学参数间有较大的标准差,这些都说明肝卵圆细胞是个不均一的细胞群体,这一结果与肝卵圆细胞的异质性是一致的.

肝卵圆细胞表达的多种抗原可经免疫组化方法检测,但细胞标志物缺乏特异性.目前已筛选出一些肝卵圆细胞高度表达的标志物,主要有实质中间丝波形蛋白、CK(包括CK7、CK8、K18及CK19等)、OV6,以及干细胞因子(stem cell factor, SCF)及其受体 c-kit 等,其中以 CK19 及 OV6 表达最强.特异性较差的标志物主要有: CK14 仅见于少数肝卵圆细胞; OC2 和 OC3 见于肝卵圆细胞亚群; BD1 仅见于成熟胆管上皮而非肝卵圆细胞,细胞表面糖蛋白 Thy-1、SCF 及其受体 c-kit 以及唾液粘蛋白 CD34 亦见于血液干细胞;有多种标志物与骨髓相似,这可解释为何骨髓外造血常见于肝卵圆细胞活化的肝脏,当肝卵圆细胞分化成肝细胞后这些标志物亦随之消失.当肝卵圆细胞侵入肝实质时常表达 AFP 和白蛋白,此后随着肝细胞分化 AFP 不再表达. LCA 是炎症细胞的重要标志之一,本研究中肝卵圆细胞 LCA 染色呈阴性反应,也证实本文结果中所见的目标细胞为肝卵圆细胞而非炎症细胞.本研究结果显示,采用 CK19、OV6、AFP、波形蛋白、PCNA 及 LCA 等细胞标志进行免疫组织化学染色取得了较好的效果,结合细胞的形态学特征,可很好地了解肝卵圆细胞的增生情况.本研究结果还显示,肝卵圆细胞对同一细胞标志的染色存在强弱差异,这种差异可能与细胞的分化状态不同有关,也是细胞异质性的重要表现形式.

关于肝卵圆细胞向肝细胞的演变过程,本研究的初步观察结果显示肝卵圆细胞增生反应多开始于汇管区,并由此向肝小叶内延伸与扩展,这不仅提示肝卵圆细胞起源于胆管,而且还提示肝卵圆细胞有向肝细胞分化与演变的趋势.从细胞表型上看,随着肝卵圆细胞向肝小叶的延伸,CK19 与 OV6 表达有减弱倾向,位于汇管区与肝小叶之间的部分肝细胞样细胞CK19及

OV6 染色呈弱阳性,再加上其细胞形态介于肝卵圆细胞与肝细胞之间,因而可以推断这些细胞是肝卵圆细胞向肝细胞分化与演变的中间过渡细胞.

4 参考文献

- 1 Xiao JC, Ruck P, Adam A, Wang TX, Kaiserling E. Small epithelial cells in human liver cirrhosis exhibit features of hepatic stem-like cells: immunohistochemical, electron microscopic and immunoelectron microscopic findings. *Histopathology* 2003;42: 141-149
- 2 Zhang Y, Bai XF, Huang CX. Hepatic stem cells: existence and origin. *World J Gastroenterol* 2003;9: 201-204
- 3 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
- 4 Braun KM, Thompson AW, Sandgren EP. Hepatic microenvironment affects oval cell localization in albumin-urokinase-type plasminogen activator transgenic mice. *Am J Pathol* 2003;162: 195-202
- 5 Fausto N, Campbell JS. The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mech Dev* 2003;120:117-130
- 6 Oh SH, Hatch HM, Petersen BE. Hepatic oval 'stem' cell in liver regeneration. *Semin Cell Dev Biol* 2002;13:405-409
- 7 Crosby HA, Nijjar SS, de Goyet Jde V, Kelly DA, Strain AJ. Progenitor cells of the biliary epithelial cell lineage. *Semin Cell Dev Biol* 2002;13:397-403
- 8 Libbrecht L, Roskams T. Hepatic progenitor cells in human liver diseases. *Semin Cell Dev Biol* 2002;13:389-396
- 9 Cao Y, Merling A, Crocker PR, Keller R, Schwartz-Albiez R. Differential expression of beta-galactoside alpha2,6 sialyltransferase and sialoglycans in normal and cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma. *Lab Invest* 2002;82: 1515-1524
- 10 Naves MM, Silveira ER, Dagli ML, Moreno FS. Effects of beta-carotene and vitamin A on oval cell proliferation and connexin 43 expression during hepatic differentiation in the rat(1). *J Nutr Biochem* 2001;12: 685-692
- 11 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
- 12 Gournay J, Auvigne I, Pichard V, Ligeza C, Bralet MP, Ferry N. In vivo cell lineage analysis during chemical hepatocarcinogenesis in rats using retroviral-mediated gene transfer: evidence for dedifferentiation of mature hepatocytes. *Lab Invest* 2002;82: 781-788
- 13 Svetlov SI, Sautin YY, Crawford JM. EDG receptors and hepatic pathophysiology of LPA and S1P: EDG-ology of liver injury. *Biochim Biophys Acta* 2002;1582: 251-256
- 14 Tan J, Hytioglou P, Wiczorek R, Park YN, Thung SN, Arias B, Theise ND. Immunohistochemical evidence for hepatic progenitor cells in liver diseases. *Liver* 2002;22:365-373
- 15 Croager EJ, Smith PG, Yeoh GC. Ethanol interactions with a choline-deficient, ethionine-supplemented feeding regime potentiate pre-neoplastic cellular alterations in rat liver. *Carcinogenesis* 2002; 23:1685-1693
- 16 Bisgaard HC, Holmskov U, Santoni-Rugiu E, Nagy P, Nielsen O, Ott P, Hage E, Dalhoff K, Rasmussen LJ, Tygstrup N. Heterogeneity of ductular reactions in adult rat and human liver revealed by novel expression of deleted in malignant brain tumor 1. *Am J Pathol* 2002;161:1187-1198
- 17 Forbes S, Vig P, Poulsom R, Thomas H, Alison M. Hepatic stem cells. *J Pathol* 2002;197:510-518
- 18 Sautin YY, Jorgensen M, Petersen BE, Saulnier-Blache JS, Crawford JM, Svetlov SI. Hepatic oval (stem) cell expression of endothelial differentiation gene receptors for lysophosphatidic acid in mouse chronic liver injury. *J Hematother Stem Cell Res* 2002;11:643-649
- 19 Cassiman D, Libbrecht L, Sinelli N, Desmet V, Denef C, Roskams T. The vagal nerve stimulates activation of the hepatic progenitor cell compartment via muscarinic acetylcholine receptor type 3. *Am J Pathol* 2002;161: 521-530

- 20 Ruck P, Xiao JC. Stem-like cells in hepatoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2002;39: 504-507
- 21 陈耀凯, 王宇明, 李俊刚, 郎松. 大鼠肝卵圆细胞增生模型的建立与优化. *中华肝脏病杂志* 2002;10:185-188
- 22 Thami GP, Kaur S, Kanwar AJ. Association of juvenile xanthogranuloma with cafe-au-lait macules. *Int J Dermatol* 2001;40: 283-285
- 23 Faris RA, Konkin T, Halpert G. Liver stem cells: a potential source of hepatocytes for the treatment of human liver disease. *Artif Organs* 2001;25: 513-521
- 24 Petersen BE. Hepatic "stem" cells: coming full circle. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27: 590-600
- 25 Libbrecht L, De Vos R, Cassiman D, Desmet V, Aerts R, Roskams T. Hepatic progenitor cells in hepatocellular adenomas. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1388-1396
- 26 Feldmann G. Liver transplantation of hepatic stem cells: potential use for treating liver diseases. *Cell Biol Toxicol* 2001;17: 77-85
- 27 Ma X, Qiu DK, Peng YS. Immunohistochemical study of hepatic oval cells in human chronic viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2001;7: 238-242
- 28 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
- 29 Gordon GJ, Butz GM, Grisham JW, Coleman WB. Isolation, short-term culture, and transplantation of small hepatocyte-like progenitor cells from retrorsine-exposed rats. *Transplantation* 2002; 73: 1236-1243
- 30 Vessey CJ, de la Hall PM. Hepatic stem cells: a review. *Pathology* 2001; 33:130-141
- 31 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

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

• 消息 •

WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台

World Journal of Gastroenterology® (ISSN 1007-9327 CN 14-1219/R) 2003 年由双月刊改为月刊, 加快刊出周期, 展示我国在国际上的食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、*Hp* 等方面基础和临床研究的成果。

WJG 1998 年被美国科学引文索引(SCI-E)收录。SCI-E 收录文献的作者、题目、源期刊、摘要、关键词等以外, 还收录论文的参考文献, 从而把一篇论文和其他论文之间有意义的联系勾画出来, 也就是把发表论文的两位作者和两位作者群体之间的学术联系显示出来等特点。作为一种比较客观和定量的评价方式之一, 已愈来愈受到科学界的重视。当 WJG 出版 20 天后, 国际上的胃肠病学和肝病专家即可在 ISI Web of SCIENCE(<http://www.isinet.com/isi/journals/index.html>)上看到论文的摘要、参考文献、被引用的次数、关键词、单位名称、通讯地址等信息。

WJG 1998 年被美国《医学索引》(*Index Medicus* / MEDLINE)收录。WJG 电子版摘要及全文在印刷版出版前 15 天, 国际上的胃肠病学和肝病专家即可在 PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jrbrowser.cgi>)上阅读到论文的摘要及全文, 包括彩色、黑白、线条图照片。世界胃肠病学杂志社将 WJG 和世界华人消化杂志出版的过刊和现刊全部放在 www.wjgnet.com 上供国际和国内消化病学专家免费使用。WJG 是惟一全面反映我国消化学专家研究成果的平台之一, 让世界更多的学者在 PubMed 或 www.wjgnet.com 上免费看到来自我国胃肠病学和肝病专家撰写的具有中国特色的创新原始论文。

总之, WJG 提供了一个与世界胃肠病学和肝病专家进行有效的学术交流平台, 促进消化病学研究成果的快速发展。

(世界胃肠病学杂志社)



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

