

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 5 月 15 日 第 11 卷 第 5 期

(Volume 11 Number 5)



**5/2003**

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5月15日 第11卷 第5期(总第109期)

述 评	497 刮吸解剖法在肝门胆管癌手术切除中的应用 彭淑牖,刘颖斌 499 我国小肠疾病的研究现状 智发朝 502 2003年度国家自然科学基金医学和生物学项目指南概述 崔慧斐,江学良,马连生
食 管 癌	508 食管上皮癌变过程中环氧化酶-2表达上调 齐凤英,张林西,韩彩丽,左连富,林培中,郭建文 512 腺病毒介导的 p27kip1 对食管癌裸鼠模型抑制的作用 张卫国,吴清明,童强,于皆平 517 腺病毒介导的 cox-2 反义 RNA 对食管癌细胞株 DNA 和蛋白质合成的影响 李胜保,吴清明,王强,王小虎,谢国建
胃 癌	522 胃癌 SMAD4/DPC4 杂合性丢失的研究 朱亚青,尹浩然,朱正纲,刘炳亚,张奕,陈雪华,于颖彦,林言箴 526 胃癌增生凋亡与调节基因的表达 潘传敬,刘宽宇 531 慢性萎缩性胃炎胃泌素、生长抑素、表皮生长因子、血管活性肠肽的测定及临床意义 郭昱,郭霞,姚希贤
大 肠 癌	535 CD/5-FC系统对结肠癌细胞的杀伤作用 黎成金,马庆久,赖大年,鲁建国,王小军,王青,潘伯荣,武永忠,李金茂 540 大肠腺癌组织 Survivin 蛋白的表达意义 肖军,邓长生,朱尤庆
幽门螺杆菌	544 胃癌细胞系幽门螺杆菌感染对金属蛋白酶表达的影响 李新华,张桂英,罗非君,徐美华,李乾 547 表达幽门螺杆菌热休克蛋白 60 克隆的构建 白杨,黄文,林焕健,王继德,陈烨,张兆山,周殿元,张亚历 551 幽门螺杆菌感染者胃黏膜中内质网分子伴侣 Grp94 的表达 王孟春,方文刚,顾金歌,李岩 554 幽门螺杆菌 CagA 蛋白与胃癌组织中 Bcl-2、p53 蛋白表达的关系 杜雅菊,赵晶,赵瑞波,李宝杰 558 根除 <i>H. pylori</i> 后应用灭 <i>Hp</i> 煎剂对慢性胃炎病变的影响 王娜,姚希贤,张琳,白文元,冯丽英 562 <i>Hp</i> 对慢性萎缩性胃炎内皮素及一氧化氮水平影响的实验与临床研究 郭昱,郭霞,姚希贤
基 础 研 究	565 大蒜素对大鼠溃疡性结肠炎淋巴细胞凋亡及其调控蛋白的影响 徐细明,于皆平,何小飞,李军华,郑敏,於亮亮 569 泻剂结肠大鼠结肠中的 $\mu$ 、 $\kappa$ 阿片受体变化 刘宝华,莫平,张胜本 571 香砂平胃散对小鼠胃排空的影响 王学清,王秀杰,李岩 575 术香冲剂对小鼠胃肠动力的影响 李岩,王学清,张卫卫,王江玥 578 EGF 对小肠缺血再灌注后磷酸化 p44/42 MAPK 表达的影响 李平,邢峰,付小兵,杨银辉,郭宝琛
焦 点 论 坛	583 吻合方法对防止胰肠吻合口漏的重要性 彭淑牖,刘颖斌 584 胰十二指肠切除术的适应证 许斌,刘颖斌,王建伟,曹利平,彭淑牖 587 胰十二指肠切除术的主要并发症及诊断与治疗 邓贵龙,李海军,刘颖斌,牟一平,彭淑牖 589 胰十二指肠切除术后胰漏的发生机制 王建伟,许斌,蔡秀军,李海军,刘颖斌,彭淑牖 591 胰肠吻合方法的演进 白明东,刘颖斌,李海军,彭淑牖 593 彭氏捆绑式胰肠吻合术的临床应用 陈晓鹏,刘颖斌,李海军,许斌,王建伟,李江涛,王新保,吴育连 595 彭氏型捆绑式胰肠吻合术 史留斌,方河清,刘颖斌,李海军,王建伟,许斌 596 捆绑式胰肠吻合术防止胰漏的机制 刘颖斌,彭淑牖
文 献 综 述	598 人工肝生物反应器研究进展 向德栋,王英杰,王宇明 601 肝纤维化治疗的新热点-TIMPs 谢玉梅,聂青和 606 p63 基因研究进展 司少艳,张建中 610 老年期消化系疾病的诊疗特点 宋于刚

文献综述	613 胆道系统运动调节及功能性胆道运动异常的诊治 陈仕珠 619 肠黏膜屏障研究进展 武金宝,王继德,张亚历 624 线粒体 DNA 与消化性肿瘤关系的研究进展 韩琤波,李凡,辛彦 628 热休克蛋白在胃溃疡中的表达及意义 向廷秀,王丕龙 632 内镜技术在消化系疾病诊疗中的应用 韩英 635 幽门螺杆菌的研究进展 徐智民,张万岱,周殿元 640 肠镜检查在早期大肠癌诊断中的重要作用 张亚历,周殿元 643 超声内镜检查在胃肠疾病中的临床应用 郭文 646 老年期消化道出血的鉴别诊断与治疗措施 宋卫生,杨希山 649 老年期消化性溃疡临床用药的合理选择 白岚 651 肥大细胞与功能性胃肠疾病 彭丽华,杨云生 654 肝门胆管癌的超声影像学诊断 王彬,陈路增,赵建勋,孙占祺 656 Budd-Chiari 综合征的分型及诊断 许伟华,朱菊人 658 部分脾栓塞术国内应用现状 朱晓玲
研究快报	663 FAK 在大肠癌中的表达及其临床意义 杨红军,丁彦青 665 大黄对大鼠结肠动力及肠神经系统的影响 董卫东,张胜本,刘宝华,张连阳,黄显凯,高峰 668 胃癌患者血清 TNF- $\alpha$ 的水平及意义 陈剑群,许统俭,安侠,王营,陈玉林
临床经验	670 前列腺素 E <sub>1</sub> 对急性胰腺炎二十碳烯酸异常代谢调节的临床研究 李庭赞,孙丹莉,孙士其 671 肝硬化腹水并发肝肾综合征及低渗性脑病与限钠治疗关系的研究 刘建军,智红,吴晓英,李楠 673 金属夹联合内镜注射治疗胃肠道出血 王孟春,李立,常桂艳,孙思予,孙素云 675 内镜诊疗实现无痛苦操作的临床评价 游旭东,陈玲玲,郑晓蕾,王鹏,吴永伟,孔晓丽,许元印 677 经皮经肝胆囊引流治疗急性胆囊炎和重症胆管炎的价值 张国梁,朱春兰,任旭 679 进展期胰腺癌 299 例 王成锋,赵平,李文波,宋德余 681 食管、贲门癌染色体异常分析及意义 武珊珊,刘吉福,王明荣 684 空回肠出血 27 例 石力,田伏洲,李旭,周庆贤,赵碧,薛刚 686 食管鳞癌免疫组化彩色图像定量分析 韩永,徐燕杰,李宁,布和,宋晶莹,赵敏
病例报告	662 大肠 3 原癌 1 例 姚红兵,吴爱国,朱卉娟
封面故事	605 浙江大学医学院附属第二医院外科

# 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 2003-05-15  
 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 张建中
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  
 CN 14-1260/R

邮发代号 82-262  
 国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证  
 1401004000050



## COMMENTARY

Application of scraping and suctioning dissection in surgical remove of cholangiocarcinoma in porta hepatis

Peng SY, Liu YB 497

Current status of intestinal diseases in China

Zhi FC 499

Introduction to application directory of National Natural Science Foundation of China (Medicine and Biology, 2003)

Cui HW, Jiang XL, Ma LS 502

## ESOPHAGEAL CANCER

Up-regulation of cyclooxygenase-2 in carcinogenesis of esophageal epithelia

Qi FY, Zhang LX, Han CL, Zuo LF, Lin PZ, Guo JW 508

Inhibitory effect of p27kip1 mediated by adenovirus on model of esophageal carcinoma in nude mice

Zhang WG, Wu QM, Tong Q, Yu JP 512

Effects of adenovirus-mediated human cox-2 antisense RNA on synthesis of DNA and proteins in esophageal carcinoma cell line

Li SB, Wu QM, Wang Q, Wang XH, Xie GJ 517

## GASTRIC CANCER

Loss of heterozygosity of SMAD4/DPC4 in gastric carcinoma

Zhu YQ, Yin HR, Zhu ZG, Liu BY, Zhang Y, Chen XH, Yu YY, Lin YZ 522

Proliferation/apoptosis and expression of P53 and Bcl-2 in gastric carcinoma

Pan CJ, Liu KY 526

Changes of gastrointestinal hormones in chronic atrophic gastritis and their clinical significance

Guo Y, Guo X, Yao XX 531

## LARGE INTESTINAL CANCER

Killing effect of CD/5-FC system on human colon cancer cell lines SW 480 and LoVo

Li CJ, Ma QJ, Lai DN, Lu JG, Wang XJ, Wang Q, Pan BR, Wu YZ, Li JM 535

Expression of survivin protein in colorectal adenocarcinoma

Xiao J, Deng CS, Zhu YQ 540

## *H.pylori*

Influence of expression of matrix metalloproteinase induced by *H. pylori* infection in gastric cancer cell line

Li XH, Zhang GY, Luo FJ, Xu MH, Li Q 544

Construction of clone expressing adhesin Hsp60 of *Helicobacter pylori*

Bai Y, Huang W, Lin HJ, Wang JD, Chen Y, Zhang ZS, Zhou DY, Zhang YL 547

Expression of glucose-regulation protein 94 in gastric mucosa infected

with *Helicobacter pylori*

Wang MC, Fang WG, Gu JG, Li Y 551

Relationship between expression of Bcl-2 and p53 protein and CagA<sup>+</sup> *Helicobacter pylori* in gastric cancer

Du YJ, Zhao J, Zhao RB, Li BJ 554

Histologic changes after *H.pylori* eradication with Killing *Hp* decoction for chronic gastritis

Wang N, Yao XX, Zhang L, Bai WY, Feng LY 558

Changes of nitricoxide and endothelin in *Helicobacter pylori* associated chronic atrophic gastritis before and after eradication: an experimental and clinical study

Guo Y, Guo X, Yao XX 562

## BASIC RESEARCH

Effects of allitridi on lymphocyte apoptosis and its regulatory gene expression in rat ulcerative colitis

Xu XM, Yu JP, He XF, Li JH, Zheng M, Yu LL 565

Changes of mu and kappa opioid receptors in cathartic colon of rats

Liu BH, Mo P, Zhang SB 569

Effect of Xiangsha Pingweisan on gastric emptying motility in mice

Wang XQ, Wang XJ, Li Y 571

Effect of Zhuxiang powder on gastric and intestinal motility in mice

Li Y, Wang XQ, Zhang WW, Wang JY 575

Effects of EGF on expression of phosphorylated p44/42 MAPK in rat small intestine after ischemia-reperfusion injury

Li P, Xin F, Fu XB, Yang YH, Guo BC 578

## FOCUSED FORUM

The significance of pancreaticojejunostomy method on prevention of pancreatic leakage

Peng SY, Liu YB 583

Diagnosis and treatment of principal complications of pancreaticojejunostomy

Deng GL, Li HJ, Liu YB, Mou YP, Peng SY 587

Mechanisms of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy

Wang JW, Xu bin, Cai XJ, Li HJ, Liu YB, Peng SY 589

The development of pancreaticojejunostomy methods

Bai MD, Peng CH, Liu YB, Peng SY, Li HJ 591

The clinic application of Peng's binding pancreaticojejunostomy

Cheng XP, Wu YL, Liu YB, Peng SY, Li HJ 593

Type Peng's binding pancreaticojejunostomy

Shi LB, Fang HQ, Liu YB, Li HJ, Wang JW, Xu B 595

Mechanisms of binding pancreaticojejunostomy to prevent pancreatic leakage

Liu YB, Peng SY 596

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi \$

World Chinese Journal of Digestology  
Monthly \$ \$

**Founded** on 15th January, 1993

**Renamed** on 25th January, 1998

**Publication** date 15th May, 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

# 线粒体 DNA 与消化性肿瘤关系的研究进展

韩铮波, 李 凡, 辛 彦

韩铮波, 辛彦, 中国医科大学附属一院肿瘤研究所 辽宁省沈阳市 110001  
李凡, 中国医科大学医学基础教研室 辽宁省沈阳市 110001  
国家自然科学基金资助项目, No.30070845  
项目负责人: 辛彦, 110001, 辽宁省沈阳市和平区南京北街 155 号, 中国医科大学附属一院肿瘤研究所第四研究室. xiny@hotmail.com  
电话: 024-23256666 转 6351 传真: 024-23252377  
收稿日期: 2003-01-04 接受日期: 2003-01-13

## 摘要

线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)编码参与氧化磷酸化和ATP生成所必需的多肽,与核基因组相比mtDNA突变率非常高,加之本身缺乏有效的损伤修复系统,所以mtDNA被认为与肿瘤发生有密切的关系.mtDNA的编码区内缺乏内含子,大多数突变发生于此编码序列,突变的积累可能导致肿瘤的发生.mtDNA的表达改变可能是癌细胞的一个特性.近年来对线粒体基因组的不稳定性(mitochondrial genome instability, mtGI)及mtDNA与核基因组的整合研究逐渐增多,尤其针对消化性肿瘤的研究逐渐增多.肿瘤mtDNA的研究将成为对消化性肿瘤研究的又一项重要课题.本文将对线粒体基因组的突变、表达异常、整合和不稳定性与消化性肿瘤发病机制的关系,尤其是在近年所取得的进展作一综述.

韩铮波, 李凡, 辛彦. 线粒体 DNA 与消化性肿瘤关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2003;11(5):624-627

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/624.htm>

## 0 引言

目前认为肿瘤的生物学特征不仅取决于核内遗传物质,而且与核外的线粒体DNA(Mitochondrial DNA, mtDNA)也有一定的关系.与核基因组相比,mtDNA缺乏组蛋白保护,而且没有有效的损伤修复系统,因此mtDNA极易受致癌物攻击,是致癌物作用的重要靶点<sup>[1]</sup>,各种因素所致的mtDNA损伤(包括突变、整合和不稳定性等)与细胞的癌变、肿瘤的发生之间可能存在一定的关系.在结肠癌、胃癌和肝癌等消化性肿瘤中都有线粒体DNA畸变的报道,但结论不尽相同.

## 1 mtDNA 的结构特点

mtDNA是细胞核外唯一存在的DNA,人的mtDNA是一条长为16 569 bp的双链闭环分子,编码了13种蛋白质(疏水性强,和内膜结合在一起)、22种tRNA和2种rRNA.mtDNA非编码控制区(control region)包括HV区(hypervariable region)、D-loop区及复制转录区,除此外,mtDNA各基因之间很少有非编码碱基的存在.

mtDNA的基因结构全部是外显子,而不包含内含子.哺乳动物细胞mtDNA仅占整个细胞DNA的0.1-1%,1个线粒体中可含有2-10个mtDNA,而整个细胞可含有1 000多个mtDNA.

## 2 mtDNA 遗传系统与细胞核遗传系统的相互作用

整个氧化磷酸化系统(oxidative phosphorylation)是由5个呼吸酶复合体(complex, COX)组成,由核和线粒体基因组的87个基因共同编码合成,其中线粒体有13个基因参与,编码内膜5个酶复合体中的13个亚单位.线粒体中其余的蛋白质(包括外膜和基质中的蛋白质)都由核基因编码,由胞质内的核糖体合成并运送到线粒体内.线粒体基因组的复制和转录都接受了细胞核的指导和调控,因为线粒体DNA和RNA的聚合酶等都是由细胞核内基因所编码,所以线粒体是一种半自主性的细胞器,亦即mtDNA遗传系统只有依靠核基因所合成的大量多肽类物质的协调作用才能发挥作用<sup>[2]</sup>.

## 3 消化性肿瘤中线粒体 DNA 的畸变

3.1 结直肠癌 Polyak et al<sup>[3]</sup>在对10个结肠癌细胞系的mtDNA突变研究中,发现有7个系存在突变(12 SrRNA, 16SrRNA, ND1, ND4L, ND5, cty-b, cyt-c氧化酶亚单位),在12种体细胞突变形式当中,有11种是单个碱基的替换,一个是插入突变.序列分析发现mtDNA的突变比核的突变至少多10倍.线粒体HV1和HV2区存在体细胞突变,Alonso et al<sup>[4]</sup>用单链构象多态结合异源双链分析方法分析了13例结肠癌组织的HV区,结果有2发生了HV1区A T/G C的置换,1例HV2区C G的缺失.另外, Savre-Train et al<sup>[5]</sup>在结肠腺癌细胞系Caco-2中检测到2 583 bp大片的缺失,缺失率为1%.在Habano et al<sup>[6]</sup>的另一项研究中,发现有7/45(16%)存在突变,包括3例编码区ND1和ND5移码突变,2例错义突变,1例15 bp的缺失,没有发现大片的缺失.Lu et al<sup>[7]</sup>应用差异杂交法对结肠癌细胞系HT-29的mtDNA表达作了研究,结果显示癌细胞mtDNA转录水平(mtRNA)要比正常细胞高,而且ND4、ND4L的mRNA转录水平可能与细胞的分化有关,对结肠癌预后判定作用.在另一项实验中Chester et al<sup>[8]</sup>用原位杂交的方法对15例结肠癌患者mRNA水平和其在组织中的分布情况进行了检测和分析,发现ND2的mRNA水平也比正常组织多,作者认为增多的原因可能与组织的呼吸作用增加有关.Yamamoto et al<sup>[9]</sup>

用斑点杂交法在家族性结肠息肉病(familial polyposis coli, FPC)细胞中也检测到 ND1 和 16 S rRNA 的转录水平的增高。线粒体基因组不稳定性(mitochondrial genomic instability, mtGI)是 Habano et al<sup>[10]</sup>在结肠癌中发现的。作者用 PCR-SSCP 检测 45 对结肠癌和正常组织 mtDNA 突变时发现 20/45(44%)D-loop 区存在(CA)<sub>n</sub> 不稳定和多聚 C(PolyC)不稳定, 分析后者可能是由于 C 的插入或缺失引起的。mtGI 与突变一样有异质性和同质性之分, 因为研究中发现有的结肠癌全是由突变的 mtDNA 所组成(同质性), 而没有正常的 mtDNA, 这很可能跟细胞的转化有关。可见结肠癌 mtDNA 点突变的发生比较普遍, 没有大片段的缺失。mtGI 同质性和异质性都可能出现, 但似乎 mtGI 与 MSI(microsatellite instability, MSI)关系不大。

3.2 胃癌 Alonso et al<sup>[4]</sup>发现 3 例(3/8)胃癌患者癌细胞 mtDNA 的 D-loop 区存在突变, 其中 2 例是 C/G/T A 的置换, 另 1 例是 A/T/G C 的置换和 CC/GG 的插入。Tamura et al<sup>[11]</sup>采用 PCR-SSCP 和 DNA 测序(DNA direct sequencing)方法对 45 例日本人胃癌、胃腺瘤的 mtDNA 突变进行了检测, 发现仅 2 例(4.4%)发生突变, 未发现大片段的缺失。Maximo et al<sup>[12]</sup>在对 32 例原发胃癌的研究中发现 17 例(53%)mtDNA 存在 4 977 bp 大片段的缺失, 其另一项研究还发现 MSI 和 mtDNA 突变之间没有关系, 而且几乎所有的 mtDNA 大片短缺失发生于 MSI 阴性肿瘤中<sup>[13]</sup>。Burgart et al<sup>[14]</sup>对 32 例胃腺癌 mtDNA 也进行了突变检测, 发现 4/32(12.5%)D-loop 区存在 50 bp 的缺失, 并且都是在胃贲门附近癌组织中检测到的, 胃远端未检测到。Habano et al<sup>[15]</sup>对 62 例胃癌的 mtGI 和核 MSI 进行检测, 发现有 10 例(16%)存在多聚 C(PolyC)的不稳定, 5 例当中出现 mtDNA 突变(其中 4 例存在 mtGI), 7 例存在 MSI-H(其中有 4 例同时存在 mtGI, 具有统计学意义), 5 例点突变(都是发生于 PolyC 不稳定的患者当中)。而且发现, 肠型胃癌从早期到进展期, 其 mtGI、MSI 以及 p53 改变出现的频率非常高; 弥漫型胃癌只在进展期(浆膜或浆膜下侵袭)检测出 MSI。7 例 MSI 中的 6 例和所有 mtDNA 编码区突变的胃癌都含有大量的肠型肿瘤细胞。Habano 认为 mtDNA 突变对肠型胃癌的发病可能起作用。Schwartz et al<sup>[16]</sup>在研究胃癌 MSI、mtGI 和 mtDNA 突变之间的关系时并未发现 MSI 和 mtGI 之间存在联系。Hibi et al<sup>[17]</sup>的研究认为血清中 mtDNA 的改变可以用作肿瘤标志物来监测肿瘤 DNA 的变异情况。根据目前的多数研究结果, 胃癌可能更倾向于发生 mtDNA 大片段的缺失, 这与结肠癌多倾向于点突变的发生有所不同。与结肠癌另外一点不同是胃癌发生的 mtGI 和核 MSI 二者之间关系比较密切, 但是意义还不清楚。

3.3 肝癌 Luciakova et al<sup>[18]</sup>对鼠静止肝癌细胞与非恶性细胞做了 mtDNA 和核 DNA(nDNA)转录水平(mRNA)的对比研究, 发现前者 ND2、cyt-c 氧化酶亚单位、

转录水平增高, 而线粒体的数量却减少, 分析其减少的原因可能与线粒体蛋白质分解代谢增强有关。另外从莫里斯鼠肝细胞系中建立的 cDNA 文库中, 检测到 mtDNA 所编码的 DN5、cyt-c 氧化酶和 16SrRNA 转录水平增高, 而在正常肝细胞中没有检测到。Yamamoto et al<sup>[19]</sup>的一项实验结果显示, 在肝癌周围硬化的组织中存在 mtDNA 的缺失, 而在癌组织中却没有检测到。Nishikawa et al<sup>[20]</sup>发现肝癌 mtDNA 突变的发生率较其他类型癌要高, 而且无论是肝癌组织还是癌旁组织都存在 mtDNA 突变, 原因可能是由于肝炎病毒导致肝组织反复破坏和重建, 致使 mtDNA 突变大量积累。而且突变的程度不同, 程度越高恶性度越高。但在 Kotake et al<sup>[21]</sup>的研究中却发现肝硬化、肝癌组织的 mtDNA 点突变和缺失的发生率明显低于正常肝组织。Okochi et al<sup>[22]</sup>对肝细胞肝癌患者的 D-loop 区的遗传改变进行了检测, 发现 17/50(34%)患者存在线粒体 D-loop 区体细胞突变, 并且其中 5/15(33%)配对的血清样品检测也出现与原发癌相同的突变结果。预示着 mtDNA 突变可能成为肝癌诊断的一个新的肿瘤标志物, 同时也可能是在血清中进行肿瘤 DNA 检测的有效方法<sup>[22]</sup>。

## 4 讨论

4.1 mtDNA 的易损伤性和不易修复性 mtDNA 缺乏有效的基因修复系统, 而且由于线粒体自身的特点使之极易受损。原因可能有以下几点: (1)mtDNA 几乎不受 DNA 结合蛋白质(组蛋白)的保护, 即是裸露的, 所以致癌物容易与之结合。(2)线粒体内脂肪/DNA 的比值很高, 使具有嗜脂性的致癌物优先在占细胞总 DNA 量很少的 mtDNA 上聚集。(3)mtDNA 在整个细胞周期中处于不停的合成状态, 易受外界因素的干扰, 稳定性差。(4)线粒体内氧浓度很高, 易产生氧自由基(oxygen-derived free radicals)及过氧化氢(hydrogen peroxide)等活性氧簇, 他本身又不能合成谷胱甘肽(glutathione)将其有效去除, 因此 mtDNA 易受活性氧损伤, 造成核酸片段的丢失, 碱基修饰以及插入突变等, 尤以核酸片段的丢失最为常见。(5)mtDNA 在复制时由于 mtDNA 多聚酶的校对性差, 以及 tRNA 基因部位易形成发夹样结构导致其复制错配频率明显高于核 DNA<sup>[23]</sup>。

### 4.2 mtDNA 诱发细胞癌变的机制

4.2.1 mtDNA 突变和表达异常 由于 mtDNA 缺乏内含子, 突变大都发生于编码区。包括单个碱基的置换、插入、缺失以及大片段的缺失。mtDNA 在各种与之结合高效的内源性损伤因子和外源性致癌物的作用下, 通过上述损伤机制使 mtDNA 发生突变, 突变的累积增加了肿瘤的发生危险性。已知活性氧簇(ROS)与 ATP 的生成和肿瘤的启动、进展有关<sup>[24]</sup>。正常细胞线粒体可摄取机体 90% 以上的氧, 1-2% 用于转化为 ROS 超氧化物和过氧化物等; mtDNA 的突变可以增加 ROS 的产生, 而 ROS 的增多又加重了突变效应, 从而加剧了 ROS 超

氧化物和过氧化物的氧化损伤作用,影响线粒体基因组的生物发生并激活核基因组<sup>[25]</sup>. 肿瘤细胞mtDNA的转录水平(mRNA)常常增高,而过氧化氢等ROS可以影响mtDNA的表达<sup>[26]</sup>; Wang et al<sup>[27]</sup>认为mtDNA的转录水平增高,可以造成细胞凋亡降低,可能与其致癌有关;而表达降低可能与衰老更有关. 胃肠黏膜癌变及肝癌的发生过程中不仅存在细胞的增生增强,同时存在细胞凋亡的减少,而且细胞凋亡异常与胃肠癌和肝癌的生长、浸润转移和预后均有一定的关系<sup>[28]</sup>. 有作者用三氧化砷<sup>[29]</sup>和大黄酸<sup>[30]</sup>分别研究了食管癌和胃癌细胞凋亡的发生情况,发现线粒体发生了形态和功能上的改变,并且与细胞的增生有一定的联系,更证实了mtDNA与凋亡及肿瘤发生之间的密切关系. 另外在许多肿瘤中还发现编码呼吸链复合体的mtDNA表达增加,这也可能是对肿瘤细胞能量需求增多的一种适应反应. 至于mtDNA的水平,增加和降低的报道都有,还没有统一的认识. 比较清楚的是mtDNA含量与由核基因组编码的线粒体转录因子A(TFAM)和线粒体单链结合蛋白有直接的关系. 各种消化性肿瘤mtDNA的缺失及表达情况见表1.

表1 各种消化性肿瘤 mtDNA 的缺失及表达情况

肿瘤类型	缺失片段		mRNA 表达增高的复合体
	长度(bp)	缺失率(%)	
结肠癌	2 583	15.6	复合体 (ND4,ND4L), (cyt-c 氧化酶), (ATP 酶6,8)
胃癌	4 977	30	-
	50	0.3	
肝癌	-	-	复合体 (ND2,ND5) (cyt-c 氧化酶 和 )

“-”表示未发现缺失和 mtDNA 表达改变.

4.2.2 线粒体基因组不稳定 微卫星不稳定(MSI)是核基因组的不稳定性(NGI)中最常见且仅在肿瘤组织中发生的事件.线粒体基因组也可以出现不稳定(mitochondrial genome instability, mtGI). 活性氧簇(ROS)的破坏、滑链错配(slipped-strand mispairing)和不平衡交换(unequal crossing-over)可能是mtGI产生的主要原因<sup>[31]</sup>. mtGI以D-loop区的(CA)<sub>n</sub>和PolyC为最常见. PolyC有两种形式:一种是稳定型,在个体中他的长度是相同的(通常为10 bp);另一种是不稳定型,个体中可含有镶嵌型的多聚C(8-14 bp),16 189位点T-C的置换可能是造成不稳定的主要原因. 在同一母系中PolyC稳定型和不稳定型之间的比例相似,而在不相关的个体间差别却很大. 由于mtDNA是单倍体,所以可能出现有差异的mtDNA共存于同一个体中(异质体, heteroplasmy). 解释肿瘤细胞 mtGI 同质体和异质体产生的原因可能有以下四种情况: (1)线粒体遗传过程中同样也存在mtDNA的重组<sup>[32]</sup>; (2)突变型mtDNA具有选择性优势,在细胞连续分裂过程中逐渐取代了野生型 mtDNA,导致细胞向恶性转化; (3)由于 mtDNA

的突变导致线粒体功能缺陷,只有过度复制使之从数量上增加才能补偿线粒体的功能缺陷; (4)瓶颈假说<sup>[31]</sup>: 可以解释正常野生型 mtDNA 细胞为何会出现肿瘤细胞中同质的突变型 mtDNA. “正常细胞”中也存在突变型线粒体,只不过野生型占绝对优势,突变型检测不出来而已. 野生型和微量的突变型mtDNA在多次分裂后分别得到5-10个mtDNA单倍体拷贝数,在细胞分裂时由于野生型和突变型mtDNA在细胞中易形成各自的集合域,所以两个子细胞分别分享了野生型和突变型 mtDNA的情况是完全可能的,最终形成了同质性 mtDNA 的两个子细胞,一个是同质野生型,一个是同质突变型,后者在不断扩增的情况下,将使细胞性质发生转化.

4.2.3 mtDNA 与核内 DNA 间的整合作用 在生物的不断进化过程中,适当的线粒体基因组成分对核基因组的插入整合作用对生物进化有意义,但不良的插入可能是某些遗传病、畸形甚至肿瘤易感性的主要病因之一<sup>[33]</sup>. 在内源性和(或)外源性损伤因子的直接或间接作用下会造成线粒体的肿胀裂解,mtDNA 损伤片段产生过多,同时由于胞质中DNA酶活性较正常细胞明显下降,甚至丧失,导致mtDNA的降解失调,使游离于线粒体外的mtDNA片段得以大量产生. 获得游离的mtDNA在一定的条件下就可能会具有类似致癌病毒的作用,穿过核孔,随机整合到核基因组中. 假如这种整合抑制了肿瘤抑制基因或激活了癌基因的活性,就可能导致细胞的恶性转化<sup>[35]</sup>. 胡义德 et al<sup>[34]</sup>用基因转入技术将mtDNA片断转染至小鼠胚胎成纤维细胞(NTH3T3)中,发现转染后的细胞具有在裸鼠体内的成瘤能力. 并从荧光原位杂交和病理染色两方面实验得到证实.

Shay et al<sup>[35]</sup>在对HelaTG细胞的研究中发现一段mtDNA的整合源于mtDNA上几段不相连的基因(12SrRNA, COX 及ND4L/ND4)中一部分相连而成. 整合位点在myc基因附近. Hadler et al<sup>[36]</sup>的动物实验结果显示,鼠肿瘤组织的核基因组中存在大量的类mtDNA样的整合. 另外Michikawa et al<sup>[37]</sup>将来自于人细胞系的核DNA(不含线粒体基因组成分)作模板,一段特定线粒体序列作引物,用PCR方法扩增出插入到核基因组并与线粒体D-loop、tRNA<sup>leu</sup>和tRNA<sup>phe</sup>同源的一段假基因(pseudogene),这种插入是生物进化的结果,插入到核基因组的假基因与同源线粒体基因组序列不能结合.

总之目前认为,肿瘤是一种在多因素作用下多基因受损累积致使正常细胞周期异常的一种细胞周期疾病,而其中线粒体可能起着非常重要的作用. 线粒体损伤突变时ROS的产生会增多,异常增多的ROS具有使mtDNA和核DNA致突变作用,并参与癌的启动和演进. 实验证明mtDNA转录水平增高与消化性肿瘤有的一定的关系,而且血清中mtRNA的改变可以间接反映出肿瘤DNA的变异情况,可以作为肿瘤诊断的标志物. 消化性肿瘤mtDNA的突变和不稳定性不很一致,整体分析他们之间的关系不太成熟,胃癌细胞线粒体基因组

倾向于较大片段的缺失, 且其 mtGI 与 NGI 之间存在一定的联系, 但证据还不足; 结肠癌细胞线粒体基因组更倾向于点突变, 少有大片段的缺失; 对于肝癌比较有意义的是他们片段的缺失. 对于线粒体基因组整合与肿瘤的关系的研究还不多, 但一些实验结果被证明是假基因, 所以实验和分析时应排除假基因的影响.

消化性肿瘤包括胃肠癌、肝癌等的生物学特征不仅取决于核内遗传物质, 而且与核外的 mtDNA 也有一定的关系. 由于肿瘤与线粒体的研究, 特别是 mtDNA 与核整合对肿瘤发生作用的研究才刚起步, 所以许多问题还不清楚. 本文对 mtDNA 与消化性肿瘤的关系作了阐述, 研究的资料和数据表明 mtDNA 参与癌的发生是毫无疑问的. 但 mtDNA 的突变、表达异常、不稳定性以及 mtDNA 与核基因组的整合在消化性肿瘤的发生究竟充当什么样的角色? 如何发挥其致癌作用? 这些问题都有待于进一步研究.

## 5 参考文献

- Heddi A, Stepien G, Benke PJ, Wallace DC. Coordinate induction of energy gene expression in tissues of mitochondrial disease patients. *J Biol Chem* 1999;274:22968-22976
- Taanman JW. The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. *Biochim Biophys Acta* 1999;1410:103-123
- Polyak K, Li Y, Zhu H, Lengauer C, Willson JK, Markowitz SD, Trush MA, Kinzler KW, Vogelstein B. Somatic mutations of the mitochondrial genome in human colorectal tumours. *Nature Genet* 1998;20:291-293
- Alonso A, Martin P, Albarran C, Aquilera B, Garcia O, Guzman A, Oliva H, Sancho M. Detection of somatic mutations in the mitochondrial DNA control region of colorectal and gastric tumors by heteroduplex and single-strand conformation analysis. *Electrophoresis* 1997;18:682-685
- Savre-Train L, Piatyszek MA, Shay JW. Transcription of deleted mitochondrial DNA in human colon adenocarcinoma cells. *Human Mol Genet* 1992;1:203-204
- Habano W, Sugai T, Yoshida T, Nakamura S. Mitochondrial gene mutation, but not large-scale deletion, is a feature of colorectal carcinomas with mitochondrial microsatellite instability. *Int J Cancer* 1999;83:625-629
- Lu X, Walker T, MacManus JP, Seligy VL. Differentiation of HT-29 human colonic adenocarcinoma cells correlates with increased expression of mitochondrial RNA. *Cancer Res* 1992;52:3718-3725
- Chester KA, Robson L, Beget RH, Pringle H, Primrose L, Talbot IC, Macpherson AJ, Owen SL, Boxer G, Malcolm AD. In situ and slot hybridization analysis of RNA in colorectal tumours and normal colon shows distinct distributions of mitochondrial sequences. *J Pathol* 1990;162:309-315
- Yamamoto A, Horai S, Yuasa Y. Increased level of mitochondrial gene expression in polyps of familial polyposis coli patients. *Cancer* 1989;159:1100-1106
- Habano W, Nakamura S, Sugai T. Microsatellite instability in the mitochondrial DNA of colorectal carcinomas: evidence for mismatch repair systems in mitochondrial genome. *Oncogene* 1998;17:1931-1937
- Tamura G, Nishizuka S, Maesawa C, Suzuki Y, Iwata T, Sakata K, Endoh Y, Motoyama T. Mutations in mitochondrial control region DNA in gastric tumors of Japanese patients. *Eur J Cancer* 1999;35:316-319
- Maximo V, Soares P, Seruca R, Sobrinho-Simoes M. Comments on: Mutations in mitochondrial control region DNA in gastric tumours of Japanese patients. *Eur J Cancer* 1999; 35:316-319
- Maximo V, Soares P, Seruca R, Rocha AS, Castro P, Sobrinho-Simoes M. Microsatellite instability, mitochondrial DNA large deletions, and mitochondrial DNA mutations in gastric carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2001;32:136-143
- Burgart LJ, Zheng J, Shu H, Strickler JG, Shibata D. Somatic Mitochondrial mutations in gastric cancer of the mitochondrial genome in human colorectal tumors. *Am J Pathol* 1995;147:1105-1111
- Habano W, Sugai T, Nakamura SI, Uesugi N, Yoshida T, Sasou S. Microsatellite instability and mutation of mitochondrial and nuclear DNA in gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2000;118: 835-841
- Schwartz S Jr, Perucho M. Somatic mutations in mitochondrial DNA do not associate with nuclear microsatellite instability in gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2000;119: 1806-1808
- Hibi K, Nakayama H, Yamazaki T, Takase T, Taguchi M, Kasai Y, Ito K, Akiyama S, Nakao A. Detection of mitochondrial DNA alterations in primary tumors and corresponding serum of colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 2001; 94: 429-431
- Luciakova K, Kuzela S. Increased steady state levels of several mitochondrial and nuclear gene transcripts in rat hepatoma with a low content of mitochondria. *Eur J Biochem* 1992;205:1187-1193
- Yamamoto H, Tanaka M, Katayama M, Obayashi T, Nimura Y, Ozawa T. Significant existence of deleted mitochondrial DNA in cirrhotic liver surrounding hepatic tumor. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;182:913-920
- Nishikawa M, Nishiguchi S, Shiomis S, Tamori A, Koh N, Takeda T, Kubo S, Hirohashi K, Kinoshita H, Sato E, Inoue M. Somatic mutation of mitochondrial DNA in cancerous and noncancerous liver tissue in individuals with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2001;61:1843-1845
- Kotake K, Nonami T, Kurokawa T, Nakao A, Murakami T, Shimomura Y. Human livers with cirrhosis and hepatocellular carcinoma have less mitochondrial DNA deletion than normal human livers. *Life Sci* 1999;64:1785-1791
- Okochi O, Hibi K, Uemura T, Inoue S, Takeda S, Kaneko T, Nakao A. Detection of mitochondrial DNA alterations in the serum of hepatocellular carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2002;8:2875-2878
- Pinz KG, Shibutani S, Bogenhagen DF. Action of mitochondrial DNA polymerase gamma at sites of base loss or oxidative damage. *J Biol Chem* 1995;270:9202-9206
- Toyokuni S, Sagripanti JL. Iron chelators modulate the production of DNA strand breaks and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. *Free Radic Res* 1999; 31:123-128
- Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 1999; 283:1482-1488
- Li JM, Cai Q, Zhou H, Xiao GX. Effects of hydrogen peroxide on mitochondrial gene expression of intestinal epithelial cells. *World J Gastroenterol* 2002;8:1117-1122
- Wang J, Silva JP, Gustafsson CM, Rustin P, Larsson NG. Increased in vivo apoptosis in cells lacking mitochondrial DNA gene expression. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:4038-4043
- Zhou HP, Wang X, Zhang NZ. Early apoptosis in intestinal and diffuse gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 2000;6:898-901
- 邹世洁, 崔巍, 张宇鹏, 樊雅莉, 李玉梅, 王肃. 大黄酸对胃黏膜上皮细胞生长、增生和凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2001;9:447-448
- Shen ZY, Shen J, Li QS. Morphological and functional changes of mitochondria in apoptotic esophageal carcinoma cells induced by arsenic trioxide. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 31-35
- Awadalla P, Eyre-Walker A, Smith JM, Chen CY, Chen JY, Yi Z. Linkage disequilibrium and recombination in hominid mitochondrial DNA. *Science* 1999; 286:2524-2525
- Bianchi NO, Bianchi MS, Richard SM. Mitochondrial genome instability in human cancers. *Mutat Res* 2001;488:9-23
- Ingman M, Kaessmann H, Paabo S, Gyllenstein U. Mitochondrial genome variation and the origin of modern humans. *Nature* 2000;408:708-713
- 胡义德, 钱桂生, 毛宝龄, 肖桃元, 李露, 曹世龙. 线粒体 DNA 片断诱导小鼠胚胎成纤维细胞恶性转化. *中华病理学杂志* 2000;29:39-43
- Shay JW, Werbin H. New evidence for the insertion of mitochondrial DNA into the human genome: significance for cancer and aging. *Mutat Res* 1992;275:227-235
- Hadler HI, Devadas K, Mahalingam R. Selected nuclear Line elements with mitochondrial -DNA-like inserts are more plentiful and mobile in tumor than in normal tissue of mouse and rat. *J Cell Biochem* 1998;68:100-109
- Michikawa Y, Mazzucchelli F, Bresolin N, Scarlato G, Attardi G. Aging-dependent large accumulation of point mutations in the human mtDNA control region for replication. *Science* 1999;286:774-779





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

