

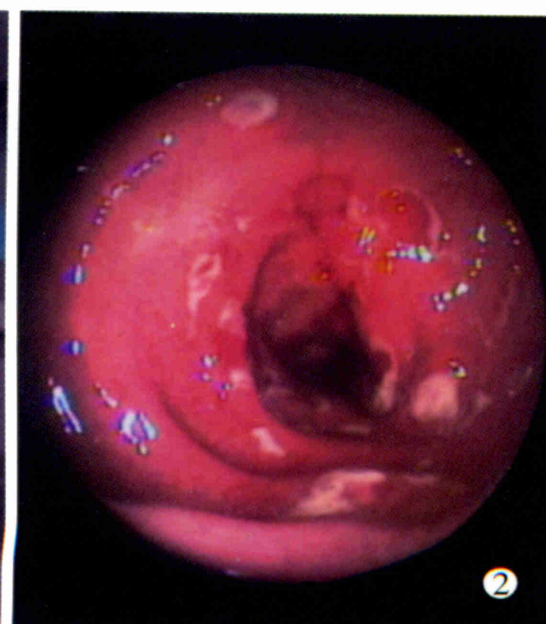
世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年8月15日 第11卷 第8期

(Volume 11 Number 8)



8/2003

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. 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 8 月 15 日 第 11 卷 第 8 期 (总第 112 期)

述 评

- 1073 乙型肝炎病毒基因组结构与功能复杂性的新认识 成军, 董菁
1081 重视溃疡性结肠炎的诊断和个体化规范化治疗 江学良

病毒性肝炎

- 1083 乙型肝炎病毒中国流行株全基因的克隆与序列分析 成军, 董菁, 洪源, 钟彦伟, 刘妍, 王刚, 王琳
1091 乙型肝炎病毒基因组中前-S 区编码基因的界定 董菁, 成军
1097 乙型肝炎病毒基因组中前-X 编码基因的界定 董菁, 成军
1102 羧基末端截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式激活基因 1 的克隆化研究 刘妍, 成军, 王琳, 王建军, 陆荫英, 李克
1107 乙型肝炎病毒 X 蛋白激活基因 1 的克隆化与序列分析 刘妍, 成军, 王琳, 王建军, 陆荫英, 李克
1114 乙型肝炎病毒前-S2 蛋白结合蛋白基因 S2-29 的克隆化研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 李克, 张健, 邵清, 张玲霞
1118 酵母双杂交技术筛选鉴定乙型肝炎病毒 e 抗原结合蛋白 E-19 的研究 陆荫英, 邵清, 成军, 陈天艳, 王琳, 梁耀东, 刘妍, 张健, 李克, 张玲霞
1122 酵母双杂交技术筛选鉴定乙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白新基因 C-12 的研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 邵清, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 张健, 李克, 张玲霞
1126 乙型肝炎病毒 X 蛋白与去唾液酸糖蛋白受体 2 突变体相互作用的研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 张健, 邵清, 李克, 张玲霞
1131 羧肽酶 N 调节乙型肝炎病毒核心启动子表达活性的研究 张忠东, 成军, 钟彦伟, 杨倩, 王业东, 董菁, 杨艳杰, 张树林
1135 丙型肝炎病毒 NS5A 基因变异与干扰素疗效的关系 张琳, 赵桂珍, 石理兰, 曹丽
1139 汉族人 IL-12b 和 IL-10 启动子区基因多态性与 HBV 感染的相关性 李永纲, 刘明旭, 王福生, 金磊, 洪卫国

基础 研 究

- 1144 肝外胆管癌组织 BAG-1 与 BAD 表达与凋亡调控的原位定量研究 闫庆国, 师建国, 黄高昇, 张传山, 李青, 胡沛臻, 王文亮
1148 牛磺酸脱氧胆酸损伤线粒体诱导 HepG2 细胞凋亡 李光明, 谢青, 周霞秋, 俞红, 郭清, 廖丹, 李定国
1152 肝硬化大鼠肝部分切除后肝细胞生长周期的调控 陈平, 李昆, 董家鸿, 韩本立
1156 苦参碱对大鼠原位肝移植冷缺血再灌注中肝窦内皮细胞损伤的影响 仇毓东, 朱新华, 史敏科, 丁义涛
1160 犬肝动脉输注阿霉素联合血液灌流的研究 张志友, 张文怡, 钱绍诚
1164 中国人金属基质蛋白酶组织抑制因子-1 基因的克隆与表达 刘双虎, 谭德明, 侯珏, 胡国龄
1168 卡托普利对肝纤维化模型鼠 MMP-2, 3 TIMP-2, 3 表达的影响 李乾, 张桂英, 李新华, 徐美华
1172 垂体后叶素和特利加压素降低门胆汁性肝硬化大鼠门静脉高压对肝组织氧分压的影响 祝建波, 邓利群, 王思元
1175 电泳法检测肝和血清中醇脱氢酶同工酶 宓庆梅, 曹鲁宁, 高春芳
1178 肝细胞生成素核受体的确定及特性 王阁, 陈东风, 胡铭, 王军, 樊丽琳, 张晓荣
1182 PD98059 对乙醛刺激的大鼠肝星状细胞增生的影响 马洪德, 蒋明德, 钟显飞, 解方为, 曾维政
1185 雌二醇对肝纤维化大鼠 I, III 型胶原及 TGF β_1 表达的影响 许君望, 龚均, 冯新利, 茆新明, 罗金燕, 董蕾, 贾皓, 徐贵平
1189 大鼠急性酒精性脂肪肝造模方法的改进 冯志强, 沈志祥, 谭诗云, 罗和生, 漆楚波, 郭洁, 李海霞
1193 丁酸钠联合穿琥宁对人大肠癌细胞 HCT-8 增生的影响 布立民, 纪欣, 韩英, 陈刚, 王志红, 孙淑红
1197 大肠癌组织胸苷磷酸化酶 / 血小板衍生内皮细胞生长因子的表达及意义 余细球, 邓长生, 朱尤庆, 程芳洲
1200 多粘菌素 B 及其模拟肽体外抗内毒素的实验研究 万志红, 王宇明, 刘国栋
1203 肥大细胞在胃嗜酸性肉芽肿发病中的作用 高振军, 罗和生, 操寄望, 余保平, 宋刘来

临床研究	1207 鱼腥草治疗初发型溃疡性结肠炎的临床研究 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1211 奥沙拉秦钠治疗慢性反复发作型溃疡性结肠炎随机对照研究 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1214 抗栓灵含片治疗伴有血小板活化的难治性溃疡性结肠炎 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1219 胃癌前病变演变过程中凋亡相关蛋白和PCNA的表达意义 伍银桥, 王孟薇, 吴本俨, 尤纬缔, 祝庆孚 1223 汉防己甲素抑制肝癌细胞增生的作用 荆绪斌, 李涛, 杨绮华, 郭光华, 胡辉, 陈素钻 1227 美蓝染色放大电子结肠镜观察结肠息肉与组织病理学的关系 苏鲁, 潘洪珍, 翁敬飏, 徐艺华, 陈芳, 洪梅燕 1230 肝硬化患者血浆胃动素、胆囊收缩素、生长抑素及其胃电的改变 张蓉, 闻勤生, 黄裕新, 赵海峰, 田力 1234 肠易激综合征 402 例发病时间分布及症状特征 许小幸, 李定国, 宋光辉, 周惠清, 刘清华
焦点论坛	1237 乙型肝炎病毒基因组结构与功能复杂性的研究进展 成军 1238 准种是乙型肝炎病毒存在的基本方式 成军, 董菁, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚 1240 乙型肝炎病毒 X 基因启动子结构及调节研究 邵清, 成军, 白雪帆 1242 乙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白的研究 梁耀东, 成军, 陆荫英, 吴君, 程明亮 1245 羧基末端截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式激活作用的研究 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩 1248 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活作用的研究 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 洪源, 张树林 1250 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对于细胞周期素 A 的调节研究 成军, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚 1255 乙型和丙型肝炎病毒对细胞周期素及细胞周期素依赖性蛋白激酶的调节 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩 1258 乙型和丙型肝炎病毒对 MAPKK 信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林 1261 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对蛋白酪氨酸激酶信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林 1264 RNA 干扰与抗肝炎病毒治疗前景的研究 成军, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚
临床经验	1222 一氧化碳中毒伴筋膜间隙综合征的综合治疗 邹淑杭, 马丽萍, 金镇勋, 贺红, 王一玲, 李冰 1267 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 21 例 樊丽琳, 陈东风
病例报告	1143 成人不典型郎格罕组织细胞增生症 1 例 王巍峰, 黄启阳, 王志强, 杨云生 1147 慢性酒精性肝损伤致 Gilbert 综合征样改变 1 例 张文瑾, 王晓峰, 赵景民 1192 小肠血管结构不良 2 例 冯瑞娥, 赵大春, 陈杰
消 息	1080 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志 1090 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology® 1130 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1155 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 1226 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台
封面故事	1138 溃疡性结肠炎的基础和临床研究

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 2003-08-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元
社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 朱丽虹
排版 李少华
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(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
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 14010040

50

www.wjgnet.com

肝细胞生成素核受体的确定及特性

王 阁, 陈东风, 胡 谔, 王 军, 樊丽琳, 张晓荣

王阁, 陈东风, 胡谔, 王军, 樊丽琳, 张晓荣, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院消化内科 重庆市 400042
王阁, 男, 34岁, 副教授、副主任医师, 硕士生导师, 发表论文24篇, 2002年“全国百篇优秀博士学位论文”获得者。主要从事肝再生方面研究。
国家自然科学基金, No.29900073
项目负责人: 王阁, 400042, 重庆市, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院消化内科。 wangge70@hotmail.com
电话: 023-68757342
收稿日期: 2002-12-24 接受日期: 2003-02-18

Identification and characterization of nuclear receptor for hepatopoietin

Ge Wang, Dong-Feng Chen, Lu Hu, Jun Wang, Li-Lin Fan, Xiao-Rong Zhang

Ge Wang, Dong-Feng Chen, Lu Hu, Jun Wang, Li-Lin Fan, Xiao-Rong Zhang, Department of Gastroenterology, Daping Hospital of the Third Military Medical College, Chongqing 400042, China
Supported by the China National Natural Science Foundation, No. 29900073
Correspondence to: Dr. Ge Wang, Department of Gastroenterology, Daping Hospital of the Third Military Medical College, Chongqing 400042, China. wangge70@hotmail.com
Received: 2002-12-24 Accepted: 2003-02-18

Abstract

AIM: To determine whether Hepatopoietin(HPO) acts via a novel nuclear receptor based signal transduction pathway.

METHODS: ^{125}I -HPO was used to characterize its binding activity by specific displacement test and Scatchard analysis in nuclear extracts of primarily cultured rat hepatocytes and human hepatoma cells. ^{125}I -HPO bound to its receptor complex by micro autoradiograph for the HPO receptor in HepG2 cells.

RESULTS: The binding was saturable and specific since it was replaceable by HPO but not by EGF, thyroid hormone or growth hormone. Scatchard analysis indicated the presence of a single class of high affinity receptor with dissociation constant (Kd) of 35 pmol and 12 pmol, and a receptor density of about 1.7×10^9 sites/g and 5.0×10^9 sites/g, in the rat hepatocytes and human hepatoma cells, respectively. Autoradiograph of the receptor showed that the receptor grains were well distributed around hepatocytes nuclei.

CONCLUSION: These data demonstrate the existence of HPO nuclear receptor in hepatocytes and hepatoma cells, which involves in hepatocytes proliferation signal transduction.

Wang G, Chen DF, Hu L, Wang J, Fan LL, Zhang XR. Identification and characterization of nuclear receptor for hepatopoietin. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(8):1178-1181

摘要

目的: 肝细胞生成素(HPO)特异性刺激肝细胞增生的信号转

导存在特异性核受体信号转导途径。

方法: 利用 ^{125}I 标记的HPO, 通过受体结合和特异性竞争抑制实验及Scatchard分析原代培养大鼠肝细胞和肝癌细胞核抽提物中核受体。

结果: 原代培养大鼠肝细胞和肝癌细胞核抽提物中存在核受体, 核受体数量分别为 $1.7 \times 10^9/\text{g}$ 和 $5.0 \times 10^9/\text{g}$, 平衡解离常数(Kd)分别为 35 pmol 及 12 pmol, 且存在数量上和亲和力的差异, 此结合不能被EGF、生长激素和甲状腺激素所竞争抑制。HepG2细胞放射自显影显示HPO核受体的存在。

结论: HPO促肝细胞增生作用可以通过肝细胞核受体介导。

王阁, 陈东风, 胡谔, 王军, 樊丽琳, 张晓荣. 肝细胞生成素核受体的确定及特性. 世界华人消化杂志 2003;11(8):1178-1181

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1178.asp>

0 引言

肝细胞生成素(HPO)是一类来源于肝脏自身、特异性刺激肝细胞增生的小分子物质。前面实验结果证实HPO通过膜受体介导在体外不仅对原代培养的大鼠肝细胞、人胎肝细胞有刺激DNA合成作用, 而且对肝癌细胞也有直接刺激增生作用。HPO可促使肝细胞从G₀/G₁期进入S期^[1-24], 进一步发现在HepG2肝癌细胞生长中, HPO以一种自分泌和旁分泌作用机制发挥生物学效应。许多的生长因子具有核转位(nuclear translocation)现象, 并且在核内有相应的受体或结合蛋白的存在, 其中有与肝再生密切相关的细胞因子, 如EGF, TGF- α 和aFGF等, 他们不仅有膜受体, 也有核受体^[25, 26]。HPO是否存在核受体, 国内外至今未见任何报道。放射配基结合分析法是研究受体特性的经典方法, 因此我们利用前面具有高活性低失活已碘标记的HPO^[4], 通过受体配基结合竞争实验和放射自显影方法, 首次证实HPO核受体的存在, 并对核HPO受体的特性进行初步的研究。

1 材料和方法

1.1 材料 ♂ Wistar大鼠, 体质量200 \pm 20 g, 本院实验中心提供。HepG2细胞本科室保存。IV型核乳胶、Na¹²⁵I购自Amersham公司。HPO为自行构建的PBV-hHPO表达菌株, 经诱导表达, 纯化, 获纯度>95% HPO^[8]。利用氯胺T法¹²⁵I标记HPO。IV型胶原酶为Sigma产品。

细胞培养耗材均为 GIBCO 产品。

1.2 方法

1.2.1 大鼠原代肝细胞和细胞株的分离及培养 大鼠原代肝细胞分离参考 Seglen 方法^[27, 28], 将细胞悬液于含 100 ml/L FCS、青链霉素的 DMEM 中, 计数后将细胞铺于 10 cm 培养皿, 在 37 °C, 50 ml/L CO₂ 的孵箱中培养, 细胞密度为 5×10^5 /ml. 分离及培养 HepG2 细胞株, 将细胞悬液置于 100 ml/L FCS、DMEM 培养液中, 铺于 10 cm 培养皿, 在 37 °C, 50 ml/L CO₂ 的孵箱中培养, 细胞密度为 5×10^8 /L.

1.2.2 ¹²⁵I-HPO 受体结合实验^[29-31] 原代大鼠肝细胞、HepG2、COS-7 细胞、K562 细胞和 Hep2 细胞培养 24 h 后, 观察细胞贴壁生长良好, 利用蔗糖密度离心获得细胞核抽提物(50 g/L), 用结合缓冲液(20 mmol/L Hepes, 2 g/L BSA/Hanks, pH=7.0)冲洗 2 遍, 一组用不同浓度的 ¹²⁵I-HPO 加入每孔反应, 另一组在加入不同浓度的 ¹²⁵I-HPO 的同时加入相应浓度为 1 000 倍的未标记 HPO 进行反应, 在 4 °C 下摇床内反应 24 h, 再用 4 °C 的结合缓冲液冲洗 5 遍, 进行 *g*-计数仪计数, 完成受体结合曲线及 Scatchard 作图。

选择一组 ¹²⁵I-HPO 浓度为恒定反应浓度(1 pmol), 再分别加入 500 倍, 100 倍, 50 倍, 20 倍, 10 倍, 5 倍, 2 倍于 ¹²⁵I-HPO 反应浓度的未标记 HPO, 另外一组加入不同浓度的 EGF、甲状腺激素和生长激素, 反应条件同前, 最后收集细胞进行 *g*-计数仪计数, 制作特异性竞争抑制曲线。

1.2.3 HepG2 上 HPO 受体的放射自显影 接种 HepG2 细胞悬液于加有盖玻片的 35 mm 平皿中, 细胞密度为 5×10^2 /孔, 每孔加入含 100 ml/L FCS 的 DMEM 1ml, 37 °C, 50 ml/L CO₂ 孵箱培养 24 h 后, 用 Hanks 液冲洗细胞 1 次, 加入预先在 37 °C 预热 20 min 的含 ¹²⁵I-HPO, 50 ml/L FCS 的 DMEM 培养液, 浓度为 37 k Bq/L, 37 °C 孵育 24 h, 用 Hanks 液冲洗 3 次, 再用 70 % 酒精固定 30 min, 暗室中涂抹核乳胶, -20 °C 暗盒曝光 3-5 d, 显影定影后用 Giemsa 染色 5 min, 酒精逐级脱水, 二甲苯透明, 中性树脂封片, 光镜观察。

2 结果

2.1 ¹²⁵I-HPO 与核受体结合 通过受体结合实验和结合竞争抑制实验发现, 肝源性细胞包括正常肝细胞(原代培养大鼠肝细胞)与非正常肝细胞(HepG2 肝癌细胞等) 核抽提物与 ¹²⁵I-HPO 反应具有剂量效应关系, 以原代培养大鼠肝细胞和 HepG2 细胞核抽提物为代表进行分析。图 1A 示 ¹²⁵I-HPO 原代培养大鼠肝细胞核抽提物结合实验的典型饱和结合曲线, 图 1B 为 Scatchard 作图分析, 其最大结合位点数量为 1.7×10^9 /g, K_d 值为 35 pmol; 图 1C 代表 ¹²⁵I-HPO 与 HepG2 肝癌细胞受体结合实验的典型饱和曲线, 图 1D 为 Scatchard 作图分析其最大结合位点 5.0×10^9 /g, K_d 值为 12 pmol; 来源于其他组织的非肝

源性细胞, 如 COS-7 细胞、K562 细胞、Hep2 细胞和 CHO 细胞核抽提物与 ¹²⁵I-HPO 均无明显的剂量效应关系。

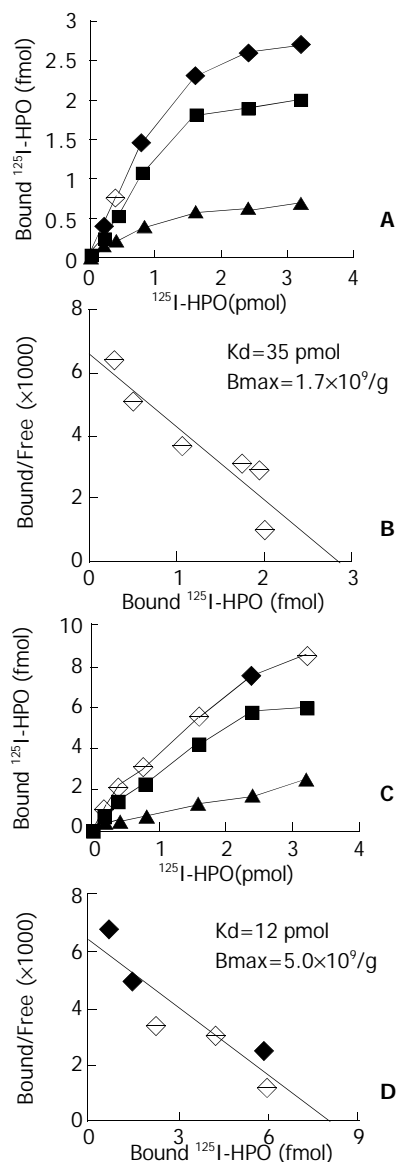


图 1 ¹²⁵I-HPO 与肝细胞受体结合典型饱和结合曲线和 Scatchard 作图。(◆) 总结合曲线(■)特异性曲线(▲)非特异性曲线。

2.2 ¹²⁵I-HPO 与核受体结合的特异性实验 只有未标记的 HPO 可竞争抑制 ¹²⁵I-HPO 与核受体的结合(图 2), 并呈剂量效应关系, 在浓度为反应浓度的 100 倍左右时可发生完全竞争抑制, 而 EGF、生长激素和甲状腺激素却不能竞争抑制 ¹²⁵I-HPO 与核受体的结合。

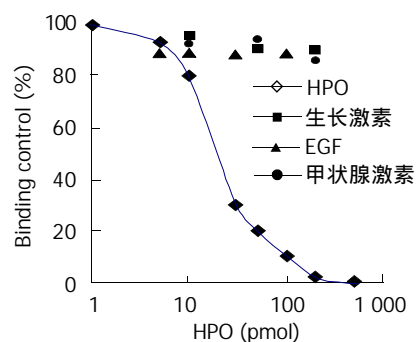


图 2 ¹²⁵I-HPO 与核受体特异性结合典型的竞争抑制曲线。

2.3 HepG2细胞HPO核受体的放射自显影 在受体与配基已发生结合的HepG2细胞上,可见一部分以细胞质为中心簇集着直径为1-2 μm 的黑色圆形颗粒,代表

^{125}I -HPO与膜受体结合后形成的复合物^[4],一部分以细胞核为中心簇集,代表 ^{125}I -HPO与核受体结合后形成的复合物,表明HPO核受体的存在(图3).



图3 HepG2细胞HPO核受体的放射自显影($\times 600$).

3 讨论

HPO刺激肝细胞增生通过与靶细胞膜上特异性受体结合而发挥生物学效应的,HPO受体具有高度特异性,可逆性和饱和性,其组织分布和细胞定位具有特异性,原代大鼠肝细胞、肝癌细胞和人胎肝细胞上均有HPO的受体,但在数量和亲和力上存在明显的差异.通过调节受体的数量和亲和力发挥着HPO在肝细胞生长发育中的重要作用.HPO可能通过自分泌和旁分泌方式调控肝细胞的生长发育,受体数目与亲和力的变化或HPO产生的异常可能是肝癌发生的机制之一.通过 ^{125}I 标记的HPO,观察 ^{125}I -HPO与大鼠肝细胞和肝癌细胞核抽提物的结合,发现 ^{125}I -HPO与核抽提物有剂量效应关系,且有饱和趋向及可逆性,即结合后若再加入大量未标记HPO,则 ^{125}I -HPO与细胞核结合位点的结合下降;另外,其结合具有特异性,即加入EGF、生长激素和甲状腺激素, ^{125}I -HPO与肝细胞结合位点不受影响,与核抽提物均无明显的剂量效应关系,结果证明肝细胞核抽提物中的特异性位点可能就是HPO的核受体,具有特异性,可逆性和饱和性.

核受体具有转录活性,结构中有与特异配体结合的功能域,在配体存在或不存在的条件下与不同的蛋白分子作用,调控相关基因的转录^[32-34].肝细胞可自分泌HPO,HPO的核受体的存在提示,在肝细胞处于增生静息(G_0)期时,HPO核受体可能以同源或异源二聚体(辅助因子)的形式与DNA相应作用区段结合,抑制DNA的转录;在外源性肝再生信号或HPO配体转运到达肝细胞核内,HPO核受体同源或异源二聚体发生构象的变化,DNA转录抑制的解除,发生肝细胞DNA的转录,产生肝细胞增生效应.在虽然原代大鼠肝细胞和肝癌细胞上核抽提物中均有HPO的受体,但在数量和亲和力上存在明显的差异.原代大鼠肝细胞上核抽提物中受体的数量少,亲和力低;肝癌细胞上受体的数量多,亲和力高;肝细胞HPO核受体在不同生理病理状态下所表现的不同状况,提示肝细胞中HPO核受体数目

与亲和力的变化可能是肝癌发生有关.

4 参考文献

- Li Y, Xing G, Wang Q, Li M, Wei H, Fan G, Chen J, Yang X, Wu C, Chen H, He F. Hepatopoietin acts as an autocrine growth factor in hepatoma cells. *DNA Cell Biol* 2001;20:791-795
- Wang G, Zhang XR, Hu L, Wang J, Leng ER, Fang DC, Yang XM, Zhang Y, He FC. Rapid induction of mRNAs for liver regeneration genes by hepatopoietin and partial hepatectomy. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2002;10:256-259
- An W, Du HJ, Chen L. Increased cellular proliferation in BEL-7402 hepatoma cells transfected by human hepatic stimulator substance gene. *Shengli Xuebao* 2001;53:473-477
- Wang G, Yang X, Zhang Y, Wang Q, Chen H, Wei H, Xing G, Xie L, Hu Z, Zhang C, Fang D, Wu C, He F. Identification and characterization of receptor for mammalian hepatopoietin that is homologous to yeast ERV1. *J Biol Chem* 1999;174:11469-11472
- Cheng J, Zhong Y. Cloning and sequence analysis of human genomic DNA of augmentor of liver regeneration hepatitis. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2000;8:12-14
- Tanigawa K, Sakaida I, Masuhara M, Hagiya M, Okita K. Augmenter of liver regeneration (ALR) may promote liver regeneration by reducing natural killer (NK) cell activity in human liver diseases. *J Gastroenterol* 2000;35:112-119
- Li Y, Li M, Xing G, Hu Z, Wang Q, Dong C, Wei H, Fan G, Chen J, Yang X, Zhao S, Chen H, Guan K, Wu C, Zhang C, He F. Stimulation of the mitogen-activated protein kinase cascade and tyrosine phosphorylation of the epidermal growth factor receptor by hepatopoietin. *J Biol Chem* 2000;275:37443-37447
- Adams GA, Maestri M, Squiers EC, Alfrey EJ, Starzl TE, Dafoe DC. Augmenter of liver regeneration enhances the success rate of fetal pancreas transplantation in rodents. *Transplantation* 1998;65:32-36
- Stein G, Lisowsky T. Functional comparison of the yeast scERV1 and scERV2 genes. *Yeast* 1998;14:171-180
- Li Y, Wang HY, Cho CH. Effects of heparin on hepatic regeneration and function after partial hepatectomy in rats. *World J Gastroenterol* 1999;5:305-307
- Gandhi CR, Kuddus R, Subbotin VM, Prelich J, Murase N, Rao AS, Nalesnik MA, Watkins SC, DeLeo A, Trucco M, Starzl TE. A fresh look at augmentor of liver regeneration in rats. *Hepatology* 1999;29:1435-1445
- Hofhaus G, Stein G, Polimeno L, Francavilla A, Lisowsky T. Highly divergent amino termini of the homologous human ALR and yeast scERV1 gene products define species specific differences in cellular localization. *Eur J Cell Biol* 1999;78:349-356
- Becher D, Kricke J, Stein G, Lisowsky T. A mutant for the yeast scERV1 gene displays a new defect in mitochondrial morphology and distribution. *Yeast* 1999;15:1171-1181

- 14 Liu Q, Wang Z, Luo Y. The cDNA clone and sequence analysis of the coding region of human augments of liver regeneration (hALR) gene. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 1999;7:156-158
- 15 Yang X, Wang A, Zhou P, Wang Q, Wei H, Wu Z, He F. Protective effect of recombinant human augments of liver regeneration on CCl₄-induced hepatitis in mice. *Chin Med J* 1998;111:625-629
- 16 Dong J, Cheng J, Liu Y, Wang Q, Wang G, Shi S, Si C. Cloning and sequence analysis of a pseudogene of liver regeneration augments in rats. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2001;9:105-107
- 17 Lu C, Li Y, Zhao Y, Xing G, Tang F, Wang Q, Sun Y, Wei H, Yang X, Wu C, Chen J, Guan KL, Zhang C, Chen H, He F. Intracrine hepatopoietin potentiates AP-1 activity through JAB1 independent of MAPK pathway. *FASEB J* 2002;16:90-92
- 18 Theocharis SE, Margeli AP, Agapitos EV, Mykoniatis MG, Kittas CN, Davaris PS. Effect of hepatic stimulator substance administration on tissue regeneration due to thioacetamide-induced liver injury in rats. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:656-663
- 19 Liakos AA, Mykoniatis MG, Kokala ME, Papadimitriou DG, Liatsos GD. Levels of hepatic stimulator substance in liver regenerating process of partially hepatectomized rats pretreated with a single dose of carbon tetrachloride. *Dig Dis Sci* 1999;44:1046-1053
- 20 Zhang BH, Gong DZ, Mei MH. Protection of regenerating liver after partial hepatectomy from carbon tetrachloride hepatotoxicity in rats: role of hepatic stimulator substance. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:1010-1017
- 21 Margeli AP, Skaltsas SD, Spiliopoulou CA, Mykoniatis MG, Theocharis SE. Hepatic stimulator substance activity in the liver of thioacetamide-intoxicated rats. *Liver* 1999;19:519-525
- 22 Margeli AP, Manolis E, Skaltsas SN, Tsarpalis KS, Mykoniatis MG, Theocharis SE. Hepatic stimulator substance activity in animal model of fulminant hepatic failure and encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2002;47:2170-2178
- 23 Zhang Y, Yang XM, Wang G, He FC. Biological activity of recombinant human hepatopoietin. *Shengli Xuebao* 1999;51:347-350
- 24 Brenner DA. Signal transduction during liver regeneration. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13(Suppl):S93-95
- 25 Tomassoni ML, Albi E, Magni MV. Changes of nuclear membrane fluidity during rat liver regeneration. *Biochem Mol Biol Int* 1999;47:1049-1059
- 26 Grasl-Kraupp B, Schausberger E, Hufnagl K, Gerner C, Low-Baselli A, Rossmanith W, Parzefall W, Schulte-Hermann R. A novel mechanism for mitogenic signaling via pro-transforming growth factor alpha within hepatocyte nuclei. *Hepatology* 2002;35:1372-1380
- 27 Yan JP, Jia JB, Ma XH, Wu XR, Zhao YC, Han DW. Immunohistochemical study on expression of epidermal growth factor receptor at hepatocyte nuclei in experimental rat liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 1998;4:143
- 28 Jia JB, Han DW, Xu RL, Gao F, Zhao LF, Zhao YC, Yan JP, Ma XH. Effect of endotoxin on fibronectin synthesis of rat primary cultured hepatocytes. *World J Gastroenterol* 1998;4:329-331
- 29 Huang ZS, Wang ZW, Liu MP, Zhong SQ, Li QM, Rong XL. Protective effects of polydatin against CCl₄ induced injury to primary cultured rat hepatocytes. *World J Gastroenterol* 1999;5:41-44
- 30 Higuchi O, Nakamura T. Identification and change in the receptor for hepatocyte growth factor in rat liver after partial hepatectomy or induced hepatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;176:599-607
- 31 Zarnegar R, DeFrances MC, Oliver L, Michalopoulos G. Identification and partial characterization of receptor binding sites for HGF on rat hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;176:1179-1185
- 32 Torchia J, Rose DW, Inostroza J, Kamei Y, Westin S, Glass CK, Rosenfeld MG. The transcriptional co-activator p/CIP binds CBP and mediates nuclear-receptor function. *Nature* 1997;387:677-684
- 33 Lobie PE, Wood TJ, Chen CM, Waters MJ, Norstedt G. Nuclear translocation and anchorage of the growth hormone receptor. *J Biol Chem* 1994;269:31735-31746
- 34 Lobie PE, Mertani H, Morel G, Morales-Bustos O, Norstedt G, Waters MJ. Receptor-mediated nuclear translocation of growth hormone. *J Biol Chem* 1994;269:21330-21339



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

