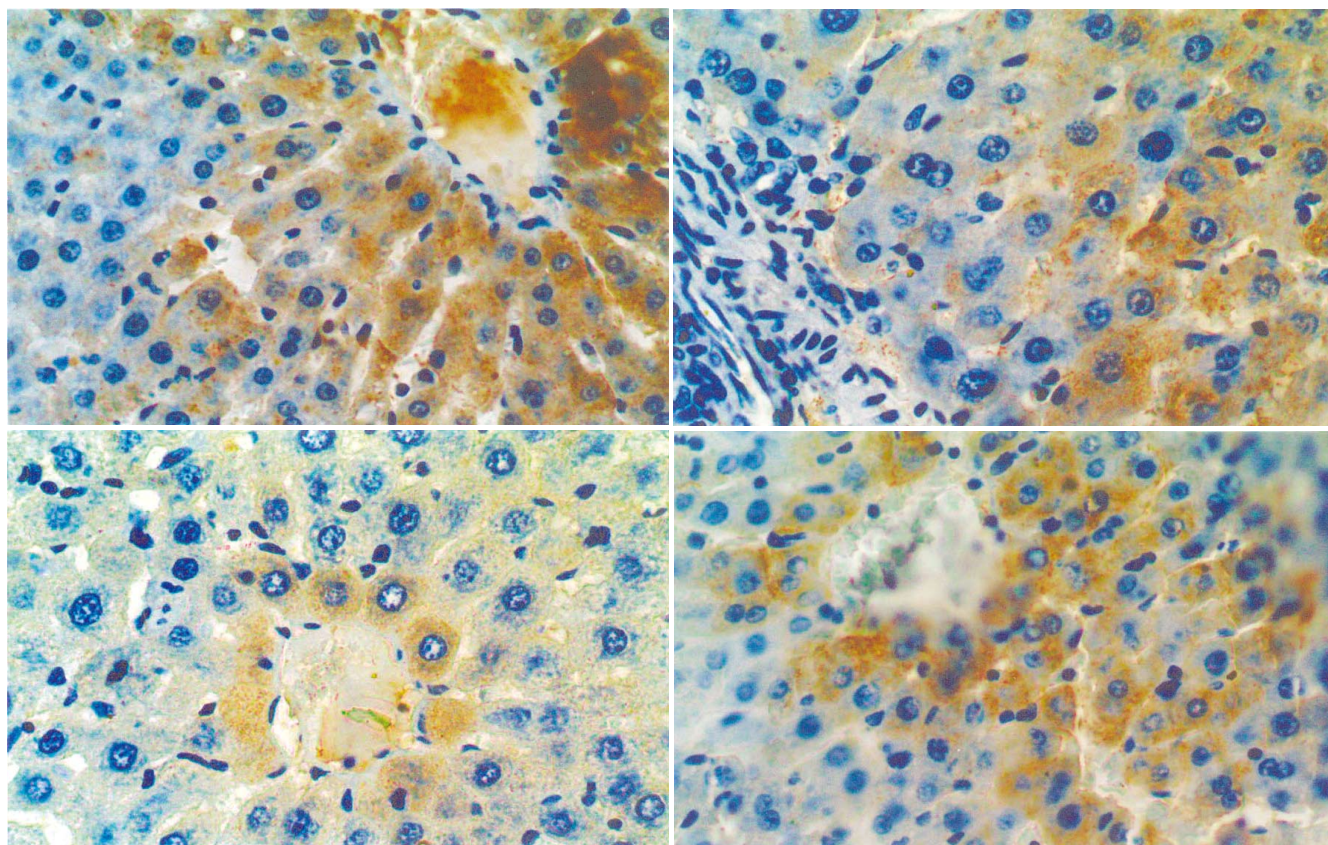


世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2005 年 10 月 15 日 第 13 卷 第 19 期 (Volume 13 Number 19)



19/2005

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,
2003年百种中国杰出学术期刊,

《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.

世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,
俄罗斯《文摘杂志》收录.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

目次

2005年10月15日

第13卷

第19期

(总第147期)

述

评

- 2289 胃癌表遗传学的研究进展 滕玥, 戴冬秋
2294 胃肠癌术后应用抗生素致伪膜性肠炎 马振海, 戴冬秋, 徐惠绵

基础 研究

- 2297 谷氨酰胺对大鼠肝脏缺血再灌注损伤时肝组织谷胱甘肽含量和Bcl-2、Bax蛋白表达的影响
贾昌俊, 戴朝六, 张旭, 徐锋, 崔凯, 许永庆
2302 生存素siRNA表达质粒对MGC-803细胞增殖的影响
赵伟红, 郭俊明, 肖丙秀, 管忠, 肖东升
2306 人F3-GRIM19基因的克隆与表达 孙厚良, 刘洋, 李甲初, 曾昭淳
2310 解偶联蛋白-2在大鼠非酒精性脂肪肝中的表达
顾小红, 张云东, 冯爱娟
2314 COX-2在Barrett食管和食管腺癌中的表达及意义
刘心娟, 王邦茂, 阎雪燕, 刘文天, 吕宗舜, 张洁
2318 奥曲肽联合汉防己甲素对人胃癌细胞增殖的影响
王龙, 朱金水, 陈维雄, 朱励, 达伟, 王秀玲
2323 EB潜伏膜蛋白表达与肠上皮化生胃黏膜幽门螺杆菌感染的相关性
刘东屏, 于继红, 李茵茵, 王炳元
2327 瘦素及硬脂酰CoA去饱和酶-1在高脂饮食大鼠非酒精性脂肪肝发病中的作用
陆元善, 范建高, 方继伟, 丁晓东, 杨兆瑞
2332 从肠肌间神经丛抑制性神经递质的改变探讨IBS不同亚型的发病机制
徐俊荣, 罗金燕, 尚磊, 孔武明

临 床 研究

- 2339 便秘型肠易激综合征结肠黏膜组织蛋白质组双向凝胶电泳分析
彭丽华, 杨云生, 孙刚, 王巍峰
2343 生理盐水冲洗提高多层CT门脉造影图像质量的临床研究 肖亮, 徐克

文 献 综 述

- 2349 与胃癌相关的DNA甲基化研究进展 张晔, 袁媛
2355 胃肠黏膜抗损伤和修复新进展 王玮, 孙梅
2360 钙和维生素D预防结直肠癌的机制及其临床应用 陆嵘, 房静远
2364 重症急性胰腺炎并发肾损害的发病机制 张喜平, 王蕾

研究 快报

- 2371 应用抑制性消减杂交技术克隆乙型肝炎病毒DNA PTP1的反式调节基因
高学松, 成军, 甄真, 郭江, 张黎颖, 陶明亮
2375 活血健脾补肾法对结肠炎小鼠结肠组织TNF- α 及其mRNA表达的影响
张永锋, 陈如山, 吴正治, 李明, 陈曼茵
2378 蜜调通关散及其拆方对家兔肠道作用机制 梁劲军, 黄阳勇, 庆方
2381 复方甘草甜素下调细胞周期素依赖性激酶1启动子表达
王志凌, 成军, 张连峰, 邵凤娟, 刘蔚, 刘妍, 陶明亮

临 床 经 验

- 2386 内镜下双重色素法联合超声内镜对食管早期癌及癌前病变的诊断价值
刘一品, 黄留业, 李延青
2389 中医药对乙型肝炎患者肝癌前期状态的干预17例
屠红, 张菁, 成伟中, 韩镭, 陆敏, 曹宏伟, 陈复华, 耿沁
2392 奥沙拉秦钠对溃疡性结肠炎一氧化氮合酶表达的影响 郝俊鸣, 江学良, 佟艳铭
2395 应用SELDI-TOF-MS技术建立直肠癌筛选血清蛋白质指纹图谱模型
闫志勇, 钱冬萌, 丁守怡, 宋旭霞, 王斌
2398 消化道肿瘤CT动脉造影分析83例 朱晓玲, 冯妹婷
2401 脐血与新鲜冰冻血浆治疗慢性重型肝炎的疗效比较
卢家桀, 唐红, 王晓辉, 刘真真, 叶慧

致 谢	2404 致谢世界华人消化杂志编委
消 息	2293 欢迎订阅2006年《世界华人消化杂志》 2301 第11届全国中西医结合结直肠肛门病学术会议征文通知 2309 2006年世界华人消化杂志由半月刊改为旬刊出版发行 2317 第一届全国临床营养支持学术会议通知 2326 2006年即将召开的国际会议 2331 消化道肿瘤外科治疗2006高级论坛征文通知 2338 《世界华人消化杂志》欢迎投稿 2348 WJG和世界华人消化杂志全文网站免费开通 2363 首届北京地坛感染病学术会议 2385 2006年第5届全国肝脏疾病学术研讨会议征文通知
封面故事	贾昌俊, 戴朝六, 张旭, 徐锋, 崔凯, 许永庆. 谷氨酰胺对大鼠肝脏缺血再灌注损伤时肝组织谷胱甘肽含量和 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响. 世界华人消化杂志 2005;13(19):2297-2301 http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2297.asp
国际会议	13th United European Gastroenterology Week, UEGW October 15-20, 2005 American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting October 28-November 2, 2005 ISGCON 2005 November 11-15, 2005 isgcon2005@yahoo.co.in isgcon2005.com Advanced Capsule Endoscopy Users Course November 18-19, 2005 www.asge.org/education II Latvian Gastroenterology Congress November 29, 2005 gec@stradini.lv www.gastroenterologs.lv 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases December 1-3, 2005 c.chase@imedex.com www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus February 22-25, 2006 isde@sapmea.asn.au www.isde.net

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
(半月刊)

创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2005-10-15
原刊名 新消化病学杂志

名 誉 总 编 辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生
编 辑 部 主 任 张海宁 中文 编 辑 潘伯荣 张海宁
英 文 编 辑 张海宁 排 版 校 对 张敏 张勇 李琪

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
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: 010-85381901
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, 北京市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: 010-85381901
传真: 010-85381893

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.

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.

2005年版权归世界胃肠病学杂志社所有

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576.00元

广告经营许可证
1401004000050

www.wjgnet.com

World Chinese Journal of Digestology

October 2005 Contents in Brief Volume 13 Number 19

EDITORIAL

Advancement in research of gastric cancer epigenetics

Teng Y, Dai DQ 2289

Pseudomembrane colitis induced by usage of antibiotic after gastric intestinal cancer operation

Ma ZH, Dai DQ, Xu HM 2294

BASIC RESEARCH

Effects of glutamine on glutathione content and expression of Bcl-2 and Bax protein during hepatic ischemia and reperfusion injury in rats

Jia CJ, Dai CL, Zhang X, Xu F, Cui K, XU YQ 2297

Effects of survivin siRNA expression plasmid on proliferation of MGC-803 cells

Zhao WH, Guo JM, XIAO BX, Guan Z, Xiao DS 2302

Cloning and expression of human F3-GRIM19 gene

Sun HL, Liu Y, Li JC, Zeng ZC 2306

Expression of uncoupling protein 2 in nonalcoholic fatty liver of rats

Gu XH, Zhang YD, Feng AJ 2310

Expression of COX-2 in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma and its significance

Liu XJ, Wang BM, Yan XY, Liu WT, LV ZS, Zhang J 2314

Inhibitory effects of tetrandrine combined with octreotide on proliferation of gastric cancer cell lines cultured *in vitro*

Wang L, Zhu JS, Chen WX, Zhu L, Da W, Wang XL 2318

Relationship between expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein and *H pylori* infection in gastric mucosa with intestinal metaplasia

Liu DP, Yu JH, Li YY, Wang BY 2323

Roles of leptin and stearyl-CoA desaturase-1 in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease induced by a fat-rich diet

Lu YS, Fan JG, Fang JW, Ding XD, Yang ZR 2327

Role of inhibitory neurotransmitter of myoenteric plexus in carcinogenesis of irritable bowel syndrome with different subtypes

Xu JR, Luo JY, Shang L, Kong WM 2332

CLINICAL RESEARCH

Proteomic analysis of colonic mucosa by two-dimensional gel electrophoresis in constipation-predominant irritable bowel syndrome

Peng LH, Yang YS, Sun G, Wang WF 2339

Clinical application of normal saline flush in multi-detector CT photography on portal vein

Xiao L, Xu K 2343

REVIEW

Advancement in research of gastric cancer related DNA methylation

Zhang Y, Yuan Y 2349

New advancement in rehabilitation and anti-damage of gastric intestinal mucosa

Wang W, Sun M 2355

Mechanism and clinical usage of calcium and vitamin D in prevention of rectal cancer

Lu R, Fang JY 2360

Mechanism of severe acute pancreatitis combined with renal damage

Zhang XP, Wang L 2364

BRIEF REPORT

Cloning of hepatitis B virus DNA PTP1 transactivating genes by suppression subtractive hybridization technique

Gao XS, Cheng J, Zhen Z, Guo J, Zhang LY, Tao ML 2371

Effects of *Huoxue*, *Jianpi* and *Bushen* recipe on expression of TNF- α and its mRNA in mice with colitis

Zhang YF, Chen RS, Wu ZZ, Li M, Chen MY 2375

Effects of *Mitiao Tongguansan* decoction and its different ingredients on function of intestinal tract in rabbits

Liang JJ, Huang YY, Qing F 2378

Down-regulatory effects of glycyrrhizin on expression of cyclin-dependent kinase 1 gene promoter

Wang ZL, Cheng J, Zhang LF, Shao FJ, Liu W, Liu Yan, Tao ML 2381

CLINICAL PRACTICE

Evaluation of double staining combined with endosonography in detection of early esophageal cancer and precancerous lesions

Liu YP, Huang LY, Li YQ 2386

Traditional Chinese Medicine intervention for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: an analysis of 17 cases

Tu H, Zhang J, Cheng WZ, Han L, Lu M, Cao HW, Chen FH, Geng Q 2389

Effects of olsalazine sodium on expression of nitric oxide synthase in patients with ulcerative colitis: an analysis of 36 cases

Hao JM, Jiang XL, Tong YM 2392

Establishment of serum protein pattern model for screening rectal carcinoma by SELDI-TOF-MS

Yan ZY, Qian DM, Ding SY, Song XX, Wang B 2395

Analysis of artery computed tomography angiography for digestive tumor in 83 cases

Zhu XL, Feng ST 2398

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/ Excerpta Medica and Abstract Journals

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

World Chinese Journal of Digestology Monthly
Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date October 15, 2005

Honorary-Editor-in-Chief

Bo-Rong Pan

President and Editor-in-Chief

Lian-Sheng Ma

Edited by Editorial Board of

World Chinese Journal of Digestology
PO Box 2345, Beijing 100023, China

Published by The WJG Press

PO Box 2345, Beijing 100023, China

Overseas Distributor

China International Book Trading Corporation
PO Box 399, Beijing 100044, China

Code No.M4481

Mail-Order Circulation Section, The WJG Press
PO Box 2345, Beijing 100023, China

Telephone: +86-10-85381901

Fax: +86-10-85381893

Email: wcjd @ wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R

Copyright © 2005 by The WJG Press

解偶联蛋白-2在大鼠非酒精性脂肪肝中的表达

顾小红, 张云东, 冯爱娟

顾小红, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化科 重庆市 400042

张云东, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经外科 重庆市 400042

冯爱娟, 北京军区白求恩国际和平医院干部一科 河北省石家庄市 050082
顾小红, 女, 1968-06-01生, 四川省绵阳盐亭县人, 汉族, 2004年第三军医大学在读博士, 现任副主任医师, 副教授, 发表论文30多篇, 参编专著7部, 主要从事肝炎发病机制研究。

重庆市自然科学基金应用基础研究项目, No. 8108

通讯作者: 顾小红, 400042, 重庆市, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化科, zhanggxh68@sina.com

电话: 023-66690688

收稿日期: 2005-08-01 接受日期: 2005-08-03

Expression of uncoupling protein 2 in nonalcoholic fatty liver of rats

Xiao-Hong Gu, Yun-Dong Zhang, Ai-Juan Feng

Xiao-Hong Gu, Yun-Dong Zhang, Department of Gastroenterology, Daping Hospital of the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Yun-Dong Zhang, Department of Neurological Surgery, Daping Hospital of the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Ai-Juan Feng, the First Department of Cadre, Baiqiuen International Peace Hospital of Beijing Military Compound, Shijiazhuang 050082, Hebei Province, China

Supported by the Science Foundation of Chongqing for Basic Applied Project, No.8108

Correspondence to: Xiao-Hong Gu, Department of Gastroenterology, Daping Hospital of the Third Military Medical University, Chongqing 400042, China. zhanggxh68@sina.com

Received: 2005-08-01 Accepted: 2005-08-03

Abstract

AIM: To investigate the role of uncoupling protein 2 (UCP2) in the nonalcoholic fatty liver (NAFL) of rats.

METHODS: Sixty-four Wistar rats were randomly divided into two groups: the control group and high-fat diet induced fatty liver group. The expression of UCP2 antigen in the hepatocytes was examined by immunohistochemistry and Western blot. Meanwhile, the levels of serum triglyceride (TG), free fatty acid (FAA), and alanine aminotransferase (ALT) were measured by biochemical method.

RESULTS: The expression of UCP2 antigen and the number of UCP2 positive cell were progressively increased at 2, 4, 8, and 12 wk, and the levels of serum TG (0.78 ± 0.05 , 0.85 ± 0.10 , 1.16 ± 0.10 , 1.39 ± 0.07 mmol/L), FAA (371.3 ± 13.7 , 439.2 ± 14.1 , 486.3 ± 13.6 , 636.7 ± 20.3 μ mol/L), and ALT (630.1 ± 41.7 , 713.5 ± 75.0 , $925.2 \pm$

105.0 , $1\ 090.2 \pm 65.0$ nkat/L) in the fatty liver rats were increased as compared with those in the normal controls. Significant increase appeared at 8 and 12 wk ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Typical features of denaturation were observed in each animal.

CONCLUSION: The increase of UCP2 expression in NAFL is closely associated with the severity of liver inflammation and damages. UCP2 may play an important role in the progression of rat NAFL.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver; Uncoupling protein-2; Immunohistochemistry; Western blot

Gu XH, Zhang YD, Feng AJ. Expression of uncoupling protein 2 in nonalcoholic fatty liver of rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(19):2310-2313

摘要

目的: 探讨解偶联蛋白-2(uncoupling protein 2, UCP2)在大鼠非酒精性脂肪肝发生中的作用。

方法: Wistar大鼠64只, 随机分为高脂饮食诱导脂肪肝组和正常对照组, 分别于2, 4, 8, 12 wk用免疫组织化学和Western blot技术检测肝组织中UCP2表达变化, 生化检测大鼠血清甘油三酯(TG)、游离脂肪酸(FAA)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)含量。

结果: 大鼠非酒精性脂肪形成过程中UCP2阳性细胞数和表达强度逐渐增加, 所有动物肝组织均出现不同程度的肝细胞脂肪变性, 并逐渐加重。2, 4, 8, 12 wk血清TG(0.78 ± 0.05 , 0.85 ± 0.10 , 1.16 ± 0.10 , 1.39 ± 0.07 mmol/L)、FAA(371.3 ± 13.7 , 439.2 ± 14.1 , 486.3 ± 13.6 , 636.7 ± 20.3 μ mol/L)和ALT(630.1 ± 41.7 , 713.5 ± 75.0 , 925.2 ± 105.0 , $1\ 090.2 \pm 65.0$ nkat/L)含量较对照组增高, 其中TG、FAA 4, 8, 12 wk均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), ALT 8, 12 wk有显著性($P < 0.01$)。

结论: 随着非酒精性脂肪的形成和程度加重, UCP2表达逐渐增强, 其介导的酶活性显著增高, 启动脂质过氧化反应, 促进脂肪肝的形成和发展。

关键词: 非酒精性脂肪; 解偶联蛋白-2; 免疫组化; Western blot

顾小红, 张云东, 冯爱娟. 解偶联蛋白-2在大鼠非酒精性脂肪肝中的表达. 世界华人消化杂志. 2005;13(19):2310-2313
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2310.asp>

0 引言

随着人们生活水平的提高、饮食结构和生活方式的改变, 由肥胖、高脂血症等引起的非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver, NAFL)不断增多. 过去认为NAFL是一种良性可逆性病变, 但随着研究的深入, 现认为NAFL不再是一种良性及静止不变的病变, 它可在短期内发展为不可逆的肝损害, 如脂肪性肝炎、肝纤维化和肝硬化等. 但至今NAFL的发病机制并不十分清楚, 为了阐明线粒体膜上的解偶联蛋白-2(uncoupling protein 2, UCP2)在NAFL中的独特作用, 我们通过建立大鼠NAFL模型, 探讨UCP2在大鼠肝组织中的表达和作用.

1 材料和方法

1.1 材料 Wistar成年、♂大鼠64只, 体质量150-200 g, 普通饲料正常喂养1 wk, 随机分为二组, 模型组(F)喂高脂饮食(基础饲料88%、猪油10%、胆固醇2%)饲养12 wk, 正常对照组(C)普通饲料喂养, 实验动物自由进食和饮水, 分笼(每笼6只)饲养. 正常组, 模型组于2, 4, 8, 12 wk以20 g/L戊巴比妥钠1 mg/kg体质量腹腔注射麻醉, 从腹腔静脉采血后处死动物, 迅速取出肝脏, 按常规制备血清, 取肝组织于-70℃低温冰箱保存和石蜡或冰冻切片备用. UCP2免疫组化试剂盒及DAB显色试剂盒由武汉博士德公司提供.

1.2 方法

1.2.1 生化指标检测 血清甘油三酯(TG)、游离脂肪酸(FAA)和丙氨酸氨基转移酶(ALT), 按产品说明书操作步骤进行检测, 及全自动生化分析仪检测.

1.2.2 病理学检查和免疫组织化学染色 取肝组织石蜡切片, 常规HE、PAS染色, 观察肝细胞脂肪变程度. 冰冻切片UCP2免疫组织化学染色, UCP2表达程度判断标准: (1)+: 肝小叶内约有1/3以下细胞阳性染色, 着色为浅黄色; (2)++: 肝小叶内有1/3-2/3肝细胞阳性染色, 着色为棕

黄色或棕色; (3)+++: 肝小叶内约有2/3以上细胞阳性染色, 着色为棕褐色或深棕色.

1.2.3 Western blot 右肝组织200 mg加入含蛋白酶抑制剂complete mini的PBS缓冲液, 4℃匀浆后10 000 g离心15 min, 上清蛋白定量后, 取50 mg蛋白变性, 行聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转移至硝酸纤维素膜(BIO-Rad, Hercules, CA), 60 g/L脱脂奶粉室温封闭1 h, 4℃过夜, 洗涤后膜和UCP2抗体(1:400)作用, 4℃过夜, 洗涤后加入辣根过氧化物酶结合的抗兔IgG(1:4 000), 化学发光试剂检测, X光片显影. 定量分析采用分子生物学图像分析系统测定各条目的带积分灰度值, 所测结果为扣除背景的积分光密度.

统计学处理 实验结果用mean±SD表示, 采用SPSS10.0软件行方差分析, $P<0.05$ 为有显著性差异.

2 结果

2.1 血清生化指标检测 TG、FAA和ALT变化与正常对照组相比, 高脂饮食组血清TG、FAA和ALT水平明显升高, 以8, 12 wk变化最明显(表1).

2.2 肝组织病理学变化 光镜下HE、PAS染色显示, 正常对照组大鼠肝组织的形态学表现正常, 而高脂饮食组2, 4, 8, 12 wk所有动物肝组织均出现不同程度的肝细胞脂肪变性, 肝细胞体积变大, 细胞质内可见大小不等的脂滴空泡, 脂肪肝程度与高脂饮食时间相关, 2, 4 wk为轻-中度, 8, 12 wk为中-重度(图1).

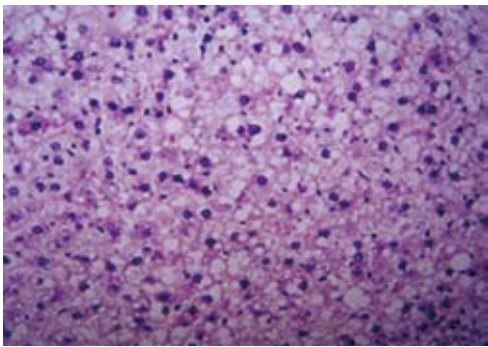


图 1 高脂组12 wk大鼠肝细胞弥漫性脂肪变, 少量炎细胞浸润 (HE×100).

表1 各组大鼠血清TG、FAA和ALT变化 ($n = 8$, mean±SD)

指标	分组	2 wk	4 wk	8 wk	12 wk
TG (mmol/L)	模型组	0.78 ± 0.05	0.85 ± 0.10 ^a	1.16 ± 0.10 ^a	1.39 ± 0.07 ^b
	对照组	0.72 ± 0.06	0.73 ± 0.03	0.74 ± 0.03	0.75 ± 0.04
FAA (μmol/L)	模型组	371.3 ± 13.7	439.2 ± 14.1 ^a	486.3 ± 13.6 ^b	636.7 ± 20.3 ^b
	对照组	364.6 ± 12.5	361.4 ± 12.0	372.1 ± 10.9	371.7 ± 12.5
ALT (nkat/L)	模型组	630.1 ± 41.7	713.5 ± 75.0	925.2 ± 105.0 ^b	1 090.2 ± 65.0 ^b
	对照组	626.8 ± 45.0	638.5 ± 41.7	668.5 ± 75.0	713.5 ± 91.7

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 对照组.

2.3 免疫组织化学 免疫组织化学染色显示正常对照组几乎不见UCP2阳性肝细胞, 仅见少数阳性细胞位于肝血窦中, 为细胞核大, 形态不规则的细胞. 高脂饮食组大鼠的肝组织UCP2阳性肝细胞的表达则呈弥散性分布, 阳性颗粒主要位于细胞质中, 且分布与脂肪肝的严重程度相一致(图2).

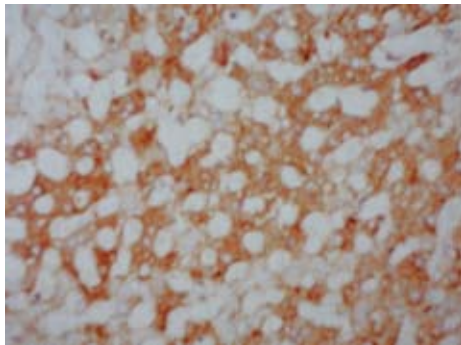


图2 高脂组12 wk大鼠肝细胞UCP2表达, 免疫组化, 肝细胞质黄褐色阳性染色 (DAB×200).

2.4 Western blot免疫印迹 高脂饮食组UCP2蛋白表达随脂肪肝程度的加重, 其表达逐渐增强, 而正常对照组几乎阴性表达(图3).

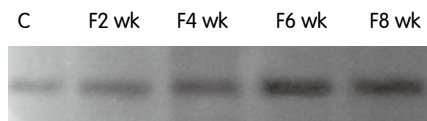


图3 脂肪肝大鼠肝脏UCP2 Westernblot电泳结果. C: 正常对照组; F: 脂肪肝模型组.

3 讨论

近年研究发现, 线粒体膜上的解偶联蛋白(uncoupling protein, UCP)及其同类物可使线粒体氧化磷酸化解偶联, 导致线粒体合成ATP的效率降低, 使机体内的能量以热能的形式放散, 提示了UCP与线粒体的能量储备有关^[1-5].

UCP2是解偶联蛋白家族的一员, 目前发现的解偶联蛋白家族共有5种, 分别为UCP1、UCP2、UCP3、StUCP和AtUCP. UCP2是一种位于线粒体内膜上的载体蛋白, 起质子通道作用. 尽管UCP2广泛表达于各种组织中, 但正常肝组织中只有库普弗细胞表达UCP2, 而肝细胞不表达或表达水平很低甚至无法检测出来^[6-8]. 某些情况如肥胖患者的肝细胞^[9], 以及内毒素、脂多糖刺激均可以诱导肝细胞内UCP2 mRNA表达^[10], 说明肝细胞UCP2是一种可诱导的基因. 肥胖、游离脂肪酸、活性氧、脂质过氧化物、胰岛素、瘦素等因子可以调节UCP2的上调表达, 阻止脂质在肝细胞内沉积, 防止脂肪性肝炎发生, 产生一种适应性反应^[11, 12, 20]. 脂肪

肝细胞UCP2蛋白表达上调, 可降低肝细胞氧化底物产生ATP的效率, 有利肥胖性脂肪肝者平衡非应激状态下肝细胞的能量需求^[13, 14]; 另一方面, UCP2具有多种功能: (1)介导质子的跨膜内流, 降低线粒体内膜的电化学梯度, 使ATP合成酶催化ADP磷酸化为ATP所需要的 $\Delta_{M_H}^+$ 降低, 导致线粒体合成ATP能力下降, 肝细胞线粒体ATP储备降低; (2)调节脂肪酸的 β 氧化. 介导脂肪酸的跨膜转运, 有利脂肪酸在线粒体氧化利用, 减轻蓄积脂质毒性; (3)限制ROS的合成; (4)有一定的抗凋亡、促坏死作用, 线粒体能量储备降低使肝细胞对坏死敏感性增加, 易致肝细胞坏死. 肝细胞脂肪变时供给线粒体电子传递链的底物堆积, 易于被氧化形成更多ROS、LPO, 使UCP2的产生进一步增多^[15]. UCP2的表达增多一方面是一种适应性机制, 另一方面所致的线粒体能量储备降低, 使肝细胞对二次打击(禁食、缺血再灌注、果糖注射应激等)的耐受力降低, 对坏死敏感性增加, 促进肝细胞坏死, 进一步促进脂肪性肝炎和肝纤维化等的发生. 因此, 在脂肪肝中UCP2表达增加是一把“双刃剑”^[18-21].

实验发现大鼠非酒精性脂肪肝形成过程中UCP2阳性细胞数和表达强度逐渐增加, 血清TG、FAA和肝组织TG、MDA含量较对照组增高, 以高脂饮食喂养8, 12 wk为著. 在非酒精性脂肪肝时, 随着其程度的加重, 出现肝细胞形态和功能的损害, 脂质过氧化反应加剧. UCP2活性和表达明显增高, 非酒精性脂肪肝大鼠肝细胞UCP2表达变化与脂肪肝引起的肝脏病理损害程度以及脂质过氧化反应密切相关.

肥胖和脂质代谢障碍引起甘油三酯和游离脂肪酸在肝细胞内蓄积^[7, 22-24], 引起脂肪肝发生. UCP2具有调节脂质代谢的作用, 并受脂质的反馈调节, 从而抑制肥胖或脂质代谢障碍时脂质在肝脏沉积, 阻止肝细胞脂肪变性, 在脂肪肝的发生过程中起保护作用. 脂质代谢障碍诱导组织上调表达UCP2, 从而对脂肪酸供给增加, 产生代谢性适应^[25-31], UCP2诱导的本来目的是一个抗氧化的保护机制, 但是, 这有益的反应却可通过减少ATP合成的效率而提高了肝损伤的可能性.

4 参考文献

- 1 Fan JG, Ding XD, Wang GL, Xu ZJ, Tian LY, Zheng XY. Expression of uncoupling protein and its relationship to the content of adenosine triphosphate in the nonalcoholic fatty livers of rats fed a high-fat diet. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2005; 13: 374-377
- 2 代东伶, 沈薇. 解偶联蛋白2与非酒精性脂肪肝. *中华肝病杂志* 2004; 12: 574-575
- 3 韩萍, 成军, 李莉. 非酒精性脂肪肝的研究. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 1038-1040
- 4 Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Yamashiro T, Maeshiro T, Miyagi S, Shiroma J, Toyama 2 Nakayoshi T, Kinjo F, Saito A. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World*

- J Gastroenterol* 2005; 11: 255-259
- 5 Bahrami H. Nonalcoholic fatty liver disease in developing countries. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3808-3809
- 6 Voci A, Demori I, Franzi AT, Fugassa E, Goglia F, Lanni A. Uncoupling protein 2 mRNA expression and respiratory parameters in Kupffer cells isolated from euthyroid and hyperthyroid rat livers. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 317-322
- 7 Cortez-Pinto H, Zhi Lin H, Qi Yang S, Odwin Da Costa S, Diehl AM. Lipids up-regulate uncoupling protein 2 expression in rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1999; 116: 1184-1193
- 8 Dong H, Lu FE, Gao ZQ, Xu LJ, Wang KF, Zou X. Effects of emodin on treating murine nonalcoholic fatty liver induced by high caloric laboratory chaw. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1339-1344
- 9 Nakatani T, Tsuboyama-Kasaoka N, Takahashi M, Miura S, Ezaki O. Mechanism for peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activator-induced up-regulation of UCP2 mRNA in rodent hepatocytes. *J Biol Chem* 2002; 277: 9562-9569
- 10 Faggioni R, Shigenaga J, Moser A, Feingold KR, Grunfeld C. Induction of UCP2 gene expression by LPS: a potential mechanism for increased thermogenesis during infection. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244: 75-78
- 11 祝炼, 袁莉. 胰岛素信号转导与肝胰岛素抵抗. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2420-2423
- 12 张桂英, 聂磊. 瘦素和雌激素在成年男性非酒精性脂肪肝发病中的作用. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1897-1899
- 13 Baffy G, Zhang CY, Glickman JN, Lowell BB. Obesity-related fatty liver is unchanged in mice deficient for mitochondrial uncoupling protein 2. *Hepatology* 2002; 35: 753-761
- 14 Caldwell SH, Chang CY, Nakamoto RK, Krugner-Higby L. Mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 595-617
- 15 Uchino S, Yamaguchi Y, Furuhashi T, Wang FS, Zhang JL, Okabe K, Kihara S, Yamada S, Mori K, Ogawa M. Steatotic liver allografts up-regulate UCP-2 expression and suffer necrosis in rats. *J Surg Res* 2004; 120: 73-82
- 16 Yang SQ, Lin HZ, Mandal AK, Huang J, Diehl AM. Disrupted signaling and inhibited regeneration in obese mice with fatty livers: implications for nonalcoholic fatty liver disease pathophysiology. *Hepatology* 2001; 34: 694-706
- 17 Rashid A, Wu TC, Huang CC, Chen CH, Lin HZ, Yang SQ, Lee FY, Diehl AM. Mitochondrial proteins that regulate apoptosis and necrosis are induced in mouse fatty liver. *Hepatology* 1999; 29: 1131-1138
- 18 Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, Desimone C, Song XY, Diehl AM. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37: 343-50
- 19 张洁, 陈晓宇, 彭延申, 李继强. 大鼠非酒精性脂肪性肝炎肝组织 MMP-13及TIMP-1表达变化与肝纤维化的关系. 世界华人消化杂志 2005; 13: 512-515
- 20 陈其奎, 陈海英, 王凌云, 陈为宪, 黄志清. 高脂血症表型与脂肪肝的关系. 世界华人消化杂志 2004; 12: 914-916
- 21 董菁, 成军. 脂肪肝形成分子机制的研究. 世界华人消化杂志 2002; 10: 1035-1037
- 22 Chavin KD, Yang S, Lin HZ, Chatham J, Chacko VP, Hoek JB, Walajtys-Rode E, Rashid A, Chen CH, Huang CC, WU TC, Lane MD, Diehl AM. Obesity induces expression of uncoupling protein-2 in hepatocytes and promotes liver ATP depletion. *J Bio Chem* 1999; 274: 5692-5700
- 23 Chen QK, Chen HY, Huang KH, Zhong YQ, Han JA, Zhu ZH, Zhou XD. Clinical features and risk factors of patients with fatty liver in Guangzhou area. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 899-902
- 24 Shen L, Fan JG, Shao Y, Zeng MD, Wang JR, Luo GH, Li JQ, Chen SY. Prevalence of nonalcoholic fatty liver among administrative officers in Shanghai: an epidemiological survey. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1106-1110
- 25 Volzke H, Robinson DM, Kleine V, Deutscher R, Hoffmann W, Ludemann J, Schminke U, Kessler C, John U. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1848-1853
- 26 Lin TJ, Lin CL, Wang CS, Liu SO, Liao LY. Prevalence of HFE mutations and relation to serum iron status in patients with chronic hepatitis C and patients with nonalcoholic fatty liver disease in Taiwan. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3905-3908
- 27 Ribeiro PS, Cortez-Pinto H, Sola S, Castro RE, Ramalho RM, Baptista A, Moura MC, Camilo ME, Rodrigues CM. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF-kappaB in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1708-1717
- 28 Fan JG, Zheng XY, Tian LY, Qian Y, Ding XD, Xu ZJ. Dynamic changes of plasma levels of prostacycline and thromboxane A2 and their correlation with the severity of hepatic injury in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2004; 12: 681-683
- 29 陈国凤, 成军, 李莉. 脂肪肝的诊断研究. 世界华人消化杂志 2002; 10: 1040-1042
- 30 李莉, 成军, 陈国凤. 脂肪肝的治疗研究. 世界华人消化杂志 2002; 10: 1042-1044
- 31 Sun C, Fu R, Liu R, Sun W. Effects of different diet composition on the expression of UCP2 mRNA in different tissues of rat. *Weisheng Yanjiu* 2004; 33: 55-58

电编 李琪 编辑 张海宁