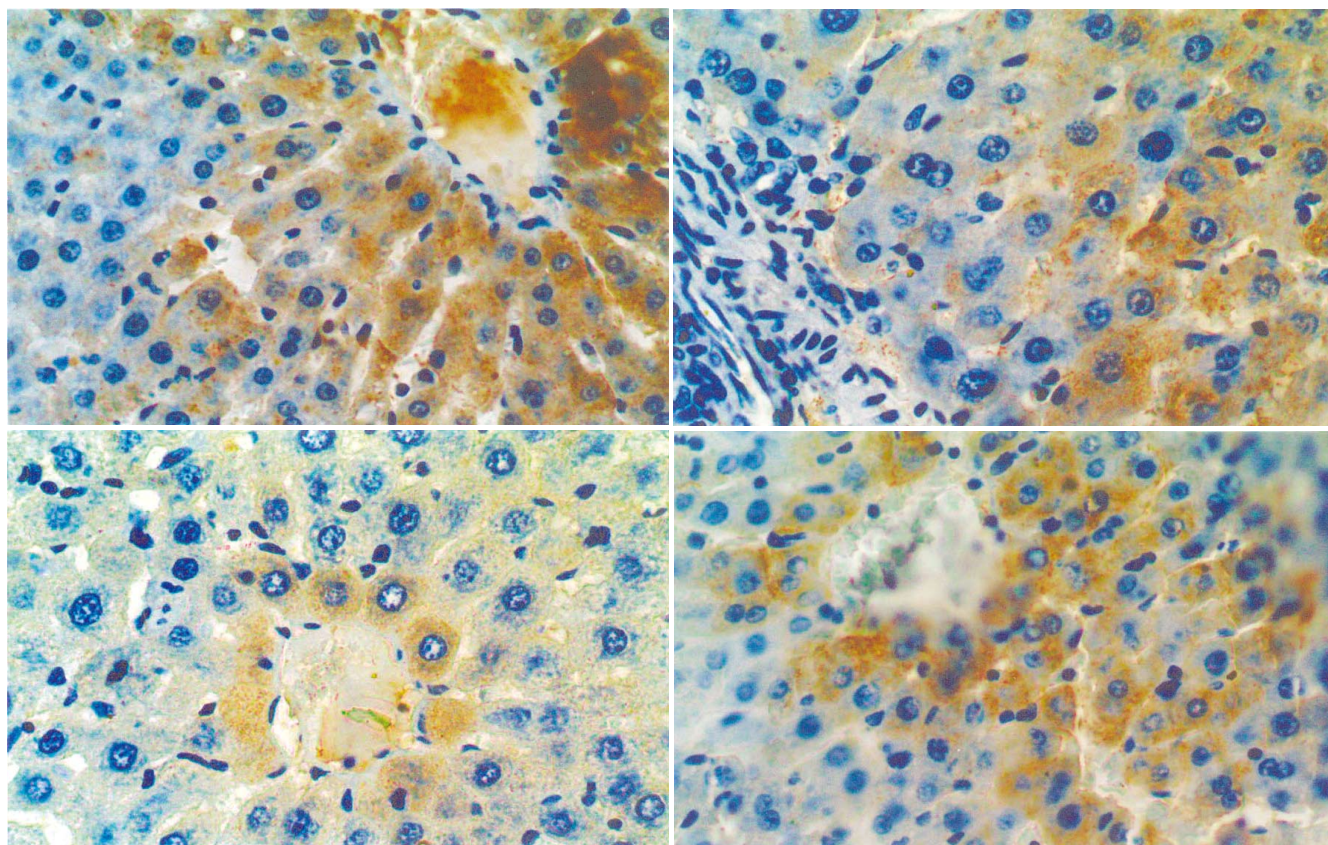


世界华人消化杂志

**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 www.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: wjgd@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

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

陆元善, 上海交通大学附属第一人民医院检验科 上海市 200080
范建高, 方继伟, 丁晓东, 上海交通大学附属第一人民医院消化科 上海市 200080
杨兆瑞, 上海交通大学附属第一人民医院病理科 上海市 200080
陆元善, 男, 1965-06-10生, 江苏泰县人, 汉族, 1998年上海医科大学硕士研究生, 主任技师, 主要从事血脂及其相关疾病研究.
通讯作者: 陆元善, 200080, 上海市虹口区武进路85号, 上海交通大学附属第一人民医院检验科. luyuanshan@126.com
电话: 021-63240090-4306 传真: 021-63240825
收稿日期: 2005-08-29 接受日期: 2005-09-06

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

Yuan-Shan Lu, Jian-Gao Fan, Ji-Wei Fang, Xiao-Dong Ding, Zhao-Rui Yang

Yuan-Shan Lu, Department of Laboratory, the First Affiliated People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China
Jian-Gao Fan, Ji-Wei Fang, Xiao-Dong Ding, Department of Gastroenterology and Hepatology, the First Affiliated People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China
Zhao-Rui Yang, Department of Pathology, the First Affiliated People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China
Correspondence to: Yuan-Shan Lu, Department of Laboratory, the First Affiliated People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, 85 Wujin Road, Hongkou District, Shanghai 200080, China. luyuanshan@126.com
Received: 2005-08-29 Accepted: 2005-09-06

Abstract

AIM: To explore the roles of leptin and stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1) in the formation of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) induced by a fat-rich diet, and their responses after medication.

METHODS: Forty-two SD rats were divided into control, experimental, and therapeutic group. The rats in the experimental and therapeutic group were fed with a fat-rich diet to establish NAFLD model, and the rats in the therapeutic group were treated with rosiglitazone for 16 wk from the 9th week of the fat-rich diet. The concentration of serum leptin was measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The ratio of liver SCD-1 mRNA to β -actin mRNA was analyzed by real-time fluorescence reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR).

RESULTS: Diffusive hepatic steatosis was observed under light microscope in the rats fed by the fat-rich diet at 8 wk. The serum leptin level of rats was notably higher in the experimental group than that in control group at 8 and 24 wk (8 wk: $5.29 \pm 1.83 \mu\text{g/L}$ vs $3.06 \pm 1.35 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$; 24 wk: $7.89 \pm 3.01 \mu\text{g/L}$ vs $3.09 \pm 1.52 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$), and the ratio of SCD-1 mRNA/ β -actin mRNA was significantly decreased (8 wk: 0.37 ± 0.25 vs 0.82 ± 0.34 , $P < 0.05$). The concentration of serum leptin in the rosiglitazone treated rats was decreased as compared with that in the experimental rats ($5.95 \pm 3.31 \mu\text{g/L}$ vs $7.89 \pm 3.01 \mu\text{g/L}$, $P > 0.05$), and the expression of SCD-1 mRNA in liver were increased (SCD-1/ β -actin: 1.02 ± 0.11 vs 0.52 ± 0.22 , $P < 0.01$).

CONCLUSION: A fat-rich diet can lead to the increase of serum leptin, which may promote the formation of NAFLD by down-regulation of SCD-1. Rosiglitazone can decrease the level of serum leptin, so as to protect the liver against NAFLD to some extent.

Key Words: Fat-rich diet; Nonalcoholic fatty liver disease; Rosiglitazone; Leptin; Stearoyl-CoA desaturase-1

Lu YS, Fan JG, Fang JW, Ding XD, Yang ZR. Roles of leptin and stearoyl-CoA desaturase-1 in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease induced by a fat-rich diet. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(19):2327-2331

摘要

目的: 研究瘦素及SCD-1在高脂饮食引起非酒精性脂肪肝形成及其药物治疗中的作用。

方法: 42只SD大鼠分成正常组、高脂组和干预组(自高脂饮食喂养8 wk起用罗格列酮进行干预16 wk)。酶联免疫法测定血清瘦素, RT-PCR实时荧光分析大鼠肝SCD-1 mRNA与 β -actin mRNA的比值。

结果: 肝组织HE染色显示高脂组大鼠肝脏内有弥漫性肝细胞脂肪变性, 8 wk达到脂肪肝诊断标准。8, 24 wk高脂组大鼠血清瘦素水平升高, 与正常组相比有显著性差异(8 wk: $5.29 \pm 1.83 \mu\text{g/L}$ vs $3.06 \pm 1.35 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$; 24 wk: $7.89 \pm 3.01 \mu\text{g/L}$ vs $3.09 \pm 1.52 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$); 肝SCD-1 mRNA与 β -actin mRNA的比值明显

下降(8 wk: 0.37 ± 0.25 vs 0.82 ± 0.34 , $P < 0.05$). 干预组与高脂组相比, 血清瘦素水平下降(5.95 ± 3.31 $\mu\text{g/L}$ vs 7.89 ± 3.01 $\mu\text{g/L}$, $P > 0.05$); 肝SCD-1 mRNA表达明显增强(SCD-1/ β -actin: 1.02 ± 0.11 vs 0.52 ± 0.22 , $P < 0.01$).

结论: 长期高脂饮食可导致血清瘦素水平升高, 其通过下调肝SCD-1表达促进非酒精性脂肪肝的形成. 罗格列酮可降低血清瘦素水平, 上调肝SCD-1的表达, 减轻因高脂饮食引起的非酒精性肝脂肪变.

关键词: 高脂饮食; 非酒精性脂肪肝; 罗格列酮; 瘦素; 硬脂酰CoA去饱和酶-1

陆元善, 范建高, 方继伟, 丁晓东, 杨兆端. 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. 世界华人消化杂志 2005;13(19):2327-2331

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2327.asp>

0 引言

非酒精性脂肪肝主要是由于中性脂肪在肝脏中沉积所引起, 而高脂饮食是非酒精性脂肪肝形成的原因之一^[1]. 瘦素是由脂肪细胞分泌的抑制进食、刺激能量消耗、维持体质量、防止脂毒性对非脂肪组织损伤的激素^[2-4]. 硬脂酰CoA去饱和酶(stearoyl-CoA desaturase, SCD)是单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid, MUFA)生物合成的限速酶, 是瘦素作用目的基因之一, 在脂肪酸代谢中起中心调节作用^[3,5-8]. 以往的研究均采用突变小鼠或大鼠探讨瘦素或SCD对脂肪肝形成的影响^[9-13], 我们通过对高脂饮食引起肝脏脂肪病变及非酒精性脂肪肝形成后治疗SD大鼠动物模型的研究, 以阐明瘦素和SCD在脂肪肝形成、发展及治疗中作用, 从而为非酒精性脂肪肝的预防和治疗提供理论指导.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 动物 δ SD大鼠, 购自于中科院上海实验动物中心斯莱克公司, 体质量150 g左右(140-160 g).

1.1.2 试剂 胆固醇纯品: 上海生化试剂商店. 猪油: 自备. Taq DNA聚合酶、dNTP及逆转录试剂均为Promega产品. 大鼠瘦素酶联免疫测定试剂: 美国DSL公司.

1.1.3 仪器 MJ扩增仪、低温离心机和全自动酶标仪.

1.2 方法

1.2.1 非酒精性脂肪肝模型 42只大鼠正常喂养1 wk后, 随机分成2组, 对照组18只, 高脂组24只. 对照组以普通饲料喂养, 高脂组以2%胆固醇、10%猪油和88%标准大鼠饲料构成的高脂饲料喂养. 于实验开始后第4、8和24 wk分别处死6只对照组和6只高脂组大鼠. 大鼠

以0.1 g/kg体质量氯胺酮予以麻醉, 腹主动脉采血. 称取肝湿质量后, 迅速从肝右叶固定部位切取1块肝组织, 以40 g/L的中性甲醛固定后制备成石蜡切片, 剩余肝组织经标记后投入液氮罐中冷冻保存备用. 治疗组为高脂喂养8 wk起, 在饮水中加入2.7 mg/(kg·d)的罗格列酮干预.

1.2.2 总RNA提取 从液氮中取出肝组织, 称取0.1 g, 放入Eppendorf管中, 加入1 mL Trizol, 研磨匀浆. 匀浆中加入0.2 mL氯仿, 剧烈震荡15 s, 室温孵育5 min. 4℃, 12 000 g离心15 min, 将无色水相移至另一Eppendorf管. 加入0.5 mL异丙醇, 室温孵育15 min, 再4℃ 12 000 g离心10 min, 弃上清. 沉淀加入750 mL/L乙醇1 mL, 洗涤沉淀物. 4℃ 7 500 g离心5 min, 弃上清. 沉淀用20 μL DEPC水溶解. 取1 μL 溶解好的RNA溶液, DEPC水稀释至100 μL , 微量分光光度计检测RNA纯度和浓度.

1.2.3 RT-PCR

1.2.3.1 RT 按产品说明书操作. 取总RNA 2 μg , 加入随机引物2 μL , 用无RNA酶去离子水添至总体积12 μL , 70℃ 5 min. 取出立即置冰中, 快速冷却. 然后加入10 mmol/L dNTP 0.8 μL 、10×缓冲液2 μL 、25 mmol/L MgCl_2 3 μL 、RNA酶抑制剂0.7 μL 和逆转录酶0.5 μL , 37℃ 20 min, 42℃ 30 min, 最后95℃ 3 min, 4℃ 5 min. 产物cDNA -80℃保存备用.

1.2.3.2 Real-time PCR 取10×缓冲液2.5 μL 、25 mmol/L MgCl_2 3 μL 、10 mmol/L dNTP 0.8 μL 、cDNA 2 μL 、25 $\mu\text{mol/L}$ 引物各0.5 μL 、Taq DNA聚合酶1 U, 20× SYBR green I 1.25 μL , 去离子水加至25 μL . 按95℃, 3 min变性, 然后95℃, 20 s、56℃, 30 s和72℃, 30 s, 40个循环. β -actin的引物为: 5'-AACCCTAAGGCCAACCGTGAAAAG-3'和5'-TCATGAGTAGTCTGTCTCAGGT-3'; SCD-1的引物为: 5'-TGCTGATGTGCTTCATCCTG-3'和5'-GGGAAACCAGGATATTCTCC-3'.

1.2.4 瘦素测定 按试剂盒规定的操作规程在全自动酶标仪上完成测试, 测定波长450 nm.

统计学处理 4 wk及8 wk的对照组与高脂组对应指标用 t 检验, 24 wk的对照组、高脂组及罗格列酮干预组对应指标用ANOVA分析, 统计软件为SPSS 9.0.

2 结果

2.1 一般情况及肝脏病理 实验过程中未发生大鼠死亡, 2组大鼠质量均呈进行性增长. 4 wk高脂组大鼠的肝脏湿质量与对照组有显著差异. 8 wk高脂组大鼠的质量、肝脏湿质量和腹腔内脂肪均显著高于对照组(表1). 肝脏大体观察, 对照组大鼠肝脏形态、质地、

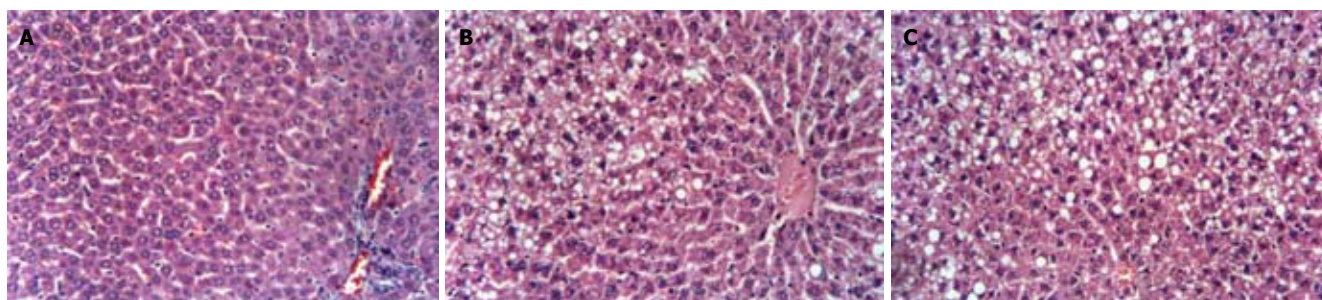


图1 大鼠肝脏HE染色. A: 正常组; B: 高脂组4 wk; C: 高脂组8 wk.

颜色均正常; 高脂组大鼠的肝脏体积增大, 外形饱满圆钝, 色泽灰黄, 切面油腻, 质地较脆. 光镜下, 肝组织HE染色显示高脂组大鼠肝脏内有弥漫性肝细胞脂肪变, 8 wk达到脂肪肝诊断标准(图1). 24 wk高脂组呈中重度脂肪肝, 肝脏炎症程度较重^[14].

2.2 对照组与高脂组血清瘦素、肝SCD-1 mRNA水平的比较 SCD-1和 β -actin的扩增产物分别为201 bp和241 bp. 两组大鼠血清瘦素水平及肝脏SCD-1 mRNA水平在4 wk虽有差异, 但无统计学意义; 8 wk高脂组大鼠血清瘦素水平显著高于对照组, 肝脏SCD-1 mRNA水平明显低于对照组(表1).

2.3 罗格列酮干预后血清瘦素、肝SCD-1 mRNA水平的变化 经24 wk喂养后, 高脂组大鼠的质量、肝湿质量、血清瘦素水平及腹腔内脂肪的质量均高于对照组, 而肝SCD-1 mRNA水平则低于对照组(表2); 高脂饮食喂养大鼠经16 wk的罗格列酮干预, 其质量及腹腔内脂肪含量较对照组和高脂组均有明显下降($P<0.01$), 血清瘦素水平较高脂组有所下降, 肝SCD-1 mRNA水平显著升高($P<0.01$)(表2).

3 讨论

瘦素是由脂肪细胞分泌的抑制进食、刺激能量消

耗、维持体质量、防止脂毒性对非脂肪组织损伤的激素^[2-4,15], 正常情况下, 脂肪堆积引起瘦素分泌增多, 可诱导胰岛 β 细胞超极化, 抑制胰岛素分泌, 减少脂肪合成及储存^[12,16,17]. Cohen *et al*研究显示SCD-1基因是瘦素信号的靶基因^[18]. SCD-1通过无氧氧化催化硬脂酰和软脂酰CoA形成油酰CoA和棕榈油酰CoA, 油酸是肝合成甘油三酯和胆固醇酯的必需脂肪酸, 甘油三酯和胆固醇酯是肝内装配和分泌极低密度脂蛋白(VLDL)的必需成分, 控制VLDL形成^[3,7,18-20], SCD是调节VLDL水平的控制点. SCD主要有四种同工酶: SCD-1、SCD-2、SCD-3和SCD-4^[19-21]. SCD-1主要存在于肝、肾、肺、心脏和脾. 因而, 研究瘦素及SCD-1与高脂饮食引起的脂肪肝及其治疗的关系, 对了解脂肪肝的形成机制及临床治疗均有帮助.

我们发现高脂饮食喂养可成功地塑造非酒精性脂肪肝模型. 大鼠腹腔内脂肪增多, 肝脏明显增大, 肝细胞内有脂肪颗粒沉积, 肝细胞的超微结构受到不同程度的损坏^[22]. 大鼠质量增加, 同时血清瘦素水平升高, 与其他学者的研究结果相一致^[23,24]. 瘦素增高可能与高脂喂养引起腹腔内脂肪增多或肝细胞发生了成脂性改变有关.

同时发现经一段时间喂养高脂饮食大鼠肝SCD-1

表1 大鼠体质量、肝湿质量、腹腔内脂肪、血清瘦素水平及SCD-1/ β -actin mRNA比值 (mean \pm SD)

组别	<i>n</i>	体质量 (g)	肝湿质量 (g)	脂肪质量 (g)	瘦素 (μ g/L)	SCD-1/ β -actin比值
对照组4 wk	6	345.14 \pm 23.11	11.98 \pm 1.05	4.25 \pm 5.32	2.11 \pm 0.42	0.72 \pm 0.36
高脂组4 wk	6	368.48 \pm 18.21	14.12 \pm 1.54 ^a	8.42 \pm 4.55	1.84 \pm 0.59	0.84 \pm 0.21
对照组8 wk	6	373.33 \pm 12.64	11.86 \pm 1.54	12.78 \pm 0.98	3.06 \pm 1.35	0.82 \pm 0.34
高脂组8 wk	6	420.00 \pm 26.65 ^a	15.65 \pm 2.51 ^a	15.65 \pm 1.63 ^b	5.29 \pm 1.83 ^a	0.37 \pm 0.25 ^a

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 对照组.

表2 干预前后大鼠体质量、肝湿质量、腹腔内脂肪质量、血清瘦素水平及SCD-1/ β -actin mRNA比值 (mean \pm SD)

组别 (24 wk)	<i>n</i>	体质量 (g) ^d	肝湿质量 (g) ^d	脂肪重质量 (g) ^d	瘦素 (μ g/L) ^c	SCD-1/ β -actin比值 ^d
对照组	6	486.12 \pm 21.10	12.16 \pm 1.14	13.25 \pm 2.77	3.09 \pm 1.52	0.86 \pm 0.21
高脂组	6	561.51 \pm 29.92 ^{af}	17.88 \pm 1.65 ^{bf}	18.49 \pm 1.62 ^{af}	7.89 \pm 3.01 ^a	0.52 \pm 0.22 ^{af}
罗格列酮组	6	478.50 \pm 82.87	13.14 \pm 2.08	10.42 \pm 3.76	5.95 \pm 3.31	1.02 \pm 0.11

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 对照组; ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$. ^f $P<0.01$ vs 干预组.

mRNA水平下降, SCD-1 mRNA水平下降可能与高脂喂养引起的内源性高瘦素血症有关, Cohen *et al*^[18]最近研究显示SCD-1基因是瘦素信号的靶基因, 瘦素抑制SCD-1基因的表达. 瘦素通过转录因子SREBP对SCD-1表达进行调节^[17]. SCD是一种膜蛋白, 位于内质网上. 内质网的调节环路确保了与脂质平衡有关酶在转录和转录后水平的调节^[19]. 腺病毒-导入引起高瘦素血症的大鼠可引起脂肪组织和非脂肪组织中脂肪的减少和SREBP减少^[23]. SREBP-1c是SREBP-1在肝中表达的主要异构体, 并调节成脂基因的表达, 更偏重于增强肝内包括SCD-1在内的有关脂肪酸合成必需基因的转录^[25,26]. SREBP-1c下降使肝细胞内SCD-1和脂肪组织的SCD-2转录降低^[10], 血浆游离脂肪酸增加, 肝内多余的脂肪不能重新酯化并装配成VLDL排出, 脂质在肝内沉积; 血浆游离脂肪酸增加, 使肝细胞易受具有脂毒性的游离脂肪酸的损伤^[12,16,17], 加速了脂肪肝的形成^[27]. 瘦素对SCD-1的影响也可能通过神经肽(neuropeptide Y, NPY)起作用, NPY诱导肝乙酰CoA羧化酶和其它成脂酶基因的表达. 瘦素水平增高抑制下丘脑NPY基因表达, 使SCD-1表达下降^[28,29]. 第4 wk高脂组血清瘦素水平较对照组低, 而肝SCD-1 mRNA水平高于对照组, 但均无显著性差异, 可能与检测误差有关, 或由于高脂饮食引起血浆脂质水平升高, 肝SCD-1的表达代偿性升高.

研究发现罗格列酮治疗后, 大鼠体质量、脂肪含量及血清瘦素水平均有所下降, 同时SCD-1 mRNA与 β -actin mRNA比值上升. 这可能与罗格列酮的药理作用有关. 作为胰岛素敏感增强剂, 可增加细胞对胰岛素的敏感性, 调节细胞内SERBP的表达^[30,31], 使SCD-1表达增加, 肝内多余的饱和脂肪酸转变成不饱和脂肪酸, 经VLDL排出. SCD-1催化活性与其表达呈正比, SCD-1催化软脂酰CoA形成棕榈油酰CoA, 减少了软脂酰CoA与L-丝氨酸缩合成神经酰胺^[12,16,17], 阻止了脂凋亡对肝细胞的损伤. 同时不饱和的十八碳脂肪酸是PPAR α 的内源性配体, 通过PPAR α 介导增强脂肪酸氧化, 减轻脂肪变性^[23].

通过在大鼠普通饲料中添加脂肪, 经一段时间喂养后可成功地构建非酒精性脂肪肝模型. 高脂饮食引起大鼠血清瘦素水平升高和肝SCD-1 mRNA水平下降, 使脂肪在肝内蓄积形成非酒精性脂肪肝. 罗格列酮干预后, 大鼠血清瘦素水平下降和肝SCD-1 mRNA水平显著升高, 可减轻因高脂饮食引起的非酒精性肝脏脂肪病变. 瘦素和SCD-1在高脂饮食引起的非酒精性脂肪肝的形成和治疗中起中枢调节作用, 有望成为临床非酒精性脂肪肝的预防和药物开发的一个较为合适的监测指标.

4 参考文献

- Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Li L, Dai F, Li F, Chen SY. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatol* 2005; 43: 508-514
- Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 404: 632-634
- Cohen P, Friedman JM. Leptin and the control of metabolism: role for stearoyl-CoA desaturase-1(SCD-1). *J Nutr* 2004; 134: 2455S-2463S
- Larsson H, Elmstahl S, Berglund G, Ahren B. Evidence for leptin regulation of food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4382-4385
- Miyazaki M, Kim YC, Ntambi JM. A lipogenic diet in mice with a disruption of the stearoyl-CoA desaturase 1 gene reveals a stringent requirement of endogenous monounsaturated fatty acids for triglyceride synthesis. *J Lipid Res* 2001; 42: 1018-1024
- Attie AD, Krauss RM, Gray-Keller MP, Brownlie A, Miyazaki M, Kastelein JJ, Lusis AJ, Stalenhoef AF, Stoehr JP, Hayden MR, Ntambi JM. Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 2002; 43: 1899-1907
- Dobrzyn A, Ntambi JM. The role of stearoyl-CoA desaturase in body weight regulation. *Trends Cardiovasc Med* 2004; 14: 77-81
- Cohen P, Ntambi JM, Friedman JM. Stearoyl-CoA desaturase-1 and the metabolic syndrome. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2003; 3: 271-280
- Madiehe AM, Schaffhauser AO, Braymer DH, Bray GA, York DA. Differential expression of leptin receptor in high- and low-fat-fed Osborne-Mendel and S5B/Pl rats. *Obes Res* 2000; 8: 467-474
- Ntambi JM, Miyazaki M, Stoehr JP, Lan H, Kendzierski CM, Yandell BS, Song Y, Cohen P, Friedman JM, Attie AD. Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 11482-11486
- Hu CC, Qing K, Chen Y. Diet-induced changes in stearoyl-CoA desaturase 1 expression in obesity-prone and -resistant mice. *Obes Res* 2004; 12: 1264-1270
- Unger RH, Orci L. Lipoapoptosis: its mechanism and its diseases. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1585: 202-212
- Miyazaki M, Kim YC, Gray-Keller MP, Attie AD, Ntambi JM. The biosynthesis of hepatic cholesterol esters and triglycerides is impaired in mice with a disruption of the gene for stearoyl-CoA desaturase 1. *J Biol Chem* 2000; 275: 30132-30138
- 陆元善, 范建高, 方继伟, 杨兆瑞. 高脂饮食大鼠肝脏硬脂酰辅酶A去饱和酶表达及罗格列酮的干预作用. *肝脏* 2004; 9: 159-162
- Harris RB, Mitchell TD, Hebert S. Leptin-induced changes in body composition in high fat-fed mice. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228: 24-32
- Unger RH, Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (Suppl 4): S28-S32
- Kakuma T, Lee Y, Higa M, Wang Z, Pan W, Shimomura I, Unger RH. Leptin, troglitazone, and the expression of sterol regulatory element binding proteins in liver and pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8536-8541
- Cohen P, Miyazaki M, Succi ND, Hagge-Greenberg A, Liedtke W, Soukas AA, Sharma R, Hudgins LC, Ntambi JM, Friedman JM. Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss. *Science* 2002; 297: 240-243
- Heinemann FS, Ozols J. Stearoyl-CoA desaturase, a short-lived protein of endoplasmic reticulum with multiple control mechanisms. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 68: 123-133
- Miyazaki M, Ntambi JM. Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in lipid metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003; 68: 113-121
- Miyazaki M, Jacobson MJ, Man WC, Cohen P, Asilmaz E, Friedman JM, Ntambi JM. Identification and characterization of murine SCD4, a novel heart-specific stearoyl-CoA desaturase isoform regulated by leptin and dietary factors. *J Biol Chem* 2003; 278: 33904-33911
- Fan JG, Zhong L, Xu ZJ, Tia LY, Ding XD, Li MS, Wang GL. Effects of low-calorie diet on steatohepatitis in rats with obesity

- and hyperlipidemia. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2045-2049
- 23 Kakuma T, Lee Y, Unger RH. Effects of leptin, troglitazone, and dietary fat on stearoyl CoA desaturase. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 297: 1259-1263
- 24 El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjorbaek C, Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2000; 105: 1827-1832
- 25 Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002; 109: 1125-1131
- 26 Shimomura I, Shimano H, Korn BS, Bashmakov Y, Horton JD. Nuclear sterol regulatory element-binding proteins activate genes responsible for the entire program of unsaturated fatty acid biosynthesis in transgenic mouse liver. *J Biol Chem* 1998; 273: 35299-35306
- 27 Gibbons GF, Wiggins D, Brown AM, Hebbachi AM. Synthesis and function of hepatic very-low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans* 2004; 32: 59-64
- 28 Wang H, Storlien LH, Huang XF. Effects of dietary fat types on body fatness, leptin, and ARC leptin receptor, NPY, and AgRP mRNA expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: E1352-E1359
- 29 Asilmaz E, Cohen P, Miyazaki M, Dobrzyn P, Ueki K, Fayzikhodjaeva G, Soukas AA, Kahn CR, Ntambi JM, Socci ND, Friedman JM. Site and mechanism of leptin action in a rodent form of congenital lipodystrophy. *J Clin Invest* 2004; 113: 414-424
- 30 Mayerson AB, Hundal RS, Dufour S, Lebon V, Befroy D, Cline GW, Enocksson S, Inzucchi SE, Shulman GI, Petersen KF. The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 797-802
- 31 Hung YJ, Hsieh CH, Pei D, Kuo SW, Lee JT, Wu LY, He CT, Lee CH, Fan SC, Sheu WH. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and glucose tolerance in subjects with impaired glucose tolerance. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 85-91

电编 张勇 编辑 管鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

消化道肿瘤外科治疗2006高级论坛征文通知

本刊讯 《中华胃肠外科杂志》与浙江省人民医院定于2006-04-21/25在杭州共同举办“消化道肿瘤外科治疗专题”高级论坛, 主要探讨消化道肿瘤手术治疗的有关问题, 包括不同术式的选择手术的规范化问题、腹腔镜下进行各种手术的选择及相关问题. 为活跃学术论坛, 促进消化道肿瘤外科治疗的发展, 特向广大普外科工作者征稿.

1 会议具体内容

论坛的具体内容包括: (1) 肝移植手术适应证及相关问题(黄洁夫主讲); 肝胆系统肿瘤手术的选择(郑树森主讲); (3) 消化系统肿瘤的综合治疗(樊代明主讲); (4) 胰腺肿瘤外科治疗进展(赵玉沛主讲); (5) 胃癌的根治性手术(詹文华主讲); (6) 腹腔镜下的胃癌根治术(余佩武主讲); (7) 胃癌腹膜转移的外科治疗(朱正纲主讲); (8) 低位直肠癌的保肛手术(汪建平主讲); (9) 腹腔镜下的结直肠癌手术(郑民华主讲); (10) 规范的TME手术及相关问题(顾晋主讲); 胃癌外科治疗的新进展(叶再元主讲).

2 征文要求

内容应与消化道肿瘤(以胃肠道为主)外科治疗有关. 采用word文档格式, 字数3500字符左右, 摘要500字左右(宋体、小四号).

3 文章投送形式

分两种: (1) 电子邮件投稿: 将征文以附件形式提交, 注明“消化道肿瘤外科治疗2006高级论坛”征文, 文件名为会议名称加第一作者姓名; 电子信箱: zhwcwk@21cn.com. (2) 邮寄: 打印稿用A4(附软盘), 软盘请注明研讨题目、作者.

4 联系地址及截稿

截稿日期: 2006-01-31 (以当地邮戳为准). 联系地址: 广州市中山二路58号(510080)中山大学附属第一医院《中华胃肠外科杂志》编辑部一室, 电话: 020-87335945.