

# AMP-18, 一种新发现的胃黏膜保护因子

陈美娅, 任建林, 潘金水

陈美娅, 任建林, 潘金水, 厦门大学附属中山医院消化内科  
厦门市消化疾病研究所 福建省厦门市 361004

通讯作者: 任建林, 361004, 福建省厦门市湖滨南路201号, 厦门大学附属中山医院消化内科, 厦门市消化疾病研究所. jianlinr@msn.com

电话: 0592-2292017 传真: 0592-2292017

收稿日期: 2006-02-14 接受日期: 2006-02-21

## 摘要

AMP-18是一种新发现的由胃腺体上皮细胞合成的小分子蛋白质, 独特表达于胃黏膜, 机体其他部位少见, 胃癌组织中表达缺失. AMP-18由185个氨基酸组成, 除去N端信号肽(20个氨基酸)后大小约18 ku, 第54-150个氨基酸组成高度保守的结构域(BRICHOS区域)承担主要的生理功能. AMP-18由胃腺体上皮细胞以胞吐的方式分泌到胃黏液中, 他的合成和分泌与个体生长发育有关, 并受福斯高林、吡哌美辛、地塞米松等药物的影响. 目前发现AMP-18的生理功能主要有促进胃黏膜上皮细胞的有丝分裂, 促进细胞的迁徙, 促胃肠黏膜损伤的修复, 保持胃肠黏膜的完整等.

**关键词:** AMP-18; 胃黏膜保护; 细胞有丝分裂; 细胞迁徙

陈美娅, 任建林, 潘金水. AMP-18, 一种新发现的胃黏膜保护因子. 世界华人消化杂志 2006;14(8):805-809

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/805.asp>

## 0 引言

胃腔内的多种复杂环境, 如食物、胃酸、胃蛋白酶、消化食物时胃腔内的高流量、高渗透压, 这些都对胃黏膜造成不可避免的损伤. 然而, 胃黏膜有一套完整而强有力的防御机制以抵抗这些理化因素的侵袭. 从解剖结构上看, 胃黏膜保护因素可分为5个层次: 第1层次由分泌入胃腔的成分组成, 包括酸、碱、黏液、免疫球蛋白和其他抗菌成分(如乳铁蛋白)、表面活性磷脂(surface active phospholipid, SAPL)等. 第2层次是上皮层, 具有显著的抗酸损伤功能并形成紧密连接防止被动扩散. 如果上皮层连续性破坏, 能够快速修复. 第3层次由黏膜微循环与

黏膜、黏膜下感觉传入神经组成. 酸或其他损伤因子逆流黏膜引起神经介导的胃黏膜血流(gastric mucosal blood flow, GMBF)升高, 这对局部损伤和促进修复有重要意义. 第4层次由黏膜免疫细胞构成, 包括肥大细胞、巨噬细胞, 可感受进入黏膜的异物成分, 产生适当的炎症反应. 第5层次即胃黏膜自身修复机能包括胃腺的生长和重建、外来和内在神经系统的再生、微循环的重建, 许多生长因子在其中发挥了重要的作用<sup>[1]</sup>. 多年来, 胃黏膜保护的机制一直是学者们研究的热点, 而黏膜保护因子, 如AMP-18、三叶因子(trefoil peptides)<sup>[2]</sup>、热休克蛋白<sup>[3]</sup>、防御素(defensin)、表皮生长因子(EGF)等是目前胃黏膜保护研究领域的焦点之一. 学者们从分子水平对这些黏膜保护因子的结构及功能进行了深入的研究. AMP-18是近年来发现的一种具有胃黏膜保护作用的蛋白质. 本文结合近年来的研究成果对这一蛋白质进行初步的阐述.

AMP-18(也称为Gastorkine-1, CA11蛋白, foveolin)是新近发现的一种对胃肠黏膜有保护作用的蛋白质. 这个蛋白质的发现起源于胃泌素的研究过程中, 学者们发现有一种mRNA独特表达于胃窦黏膜, 并且其序列在猪、人类、小鼠中高度保守, 但当时对其编码的蛋白质并无具体了解<sup>[4]</sup>. 近年来通过对上述这种高度保守的基因(GKN1)在DNA、mRNA水平及其翻译的蛋白质进行了研究, 发现其mRNA及翻译的蛋白质(AMP-18)独特位于胃黏膜(主要位于胃窦黏膜, 其次胃体黏膜), 较少见于Barrett食管的胃黏膜化生、大小肠黏膜损伤修复过程中的溃疡相关细胞谱系、慢性胰腺炎的胰胆管、胰腺癌、卵巢黏液癌中, 其他组织中未见表达<sup>[5-6]</sup>, 提示其对胃肠黏膜的发育、修复有着重要作用.

## 1 结构, 合成和分泌

**1.1 结构** AMP-18基因定位于2p13.3, 长6 407个碱基对, 其mRNA长750个碱基, 翻译出的肽链由185个氨基酸组成, 其氨基酸的排列顺序高度保守(人、猪序列之间的一致性达75.3%, 人、

## ■背景资料

胃腔内多种复杂因素对胃黏膜不可避免造成损伤, 而胃黏膜自身有一套强有力的保护机制避免这些因素的侵袭. 胃黏膜保护的分子机制如三叶因子、防御素、表皮生长因子等一直是目前研究的热点. AMP-18作为一种新发现的胃黏膜保护因子, 其作用原理对于进一步了解胃黏膜保护机制有重要意义.

## ■研究前沿

AMP-18作为一种小分子蛋白质,有促进黏膜细胞增殖、迁徙,并可稳定紧密连接蛋白,保护胃肠黏膜的完整,研究还发现癌变的胃黏膜中AMP-18缺失,经转染CA11的MKN28细胞集落形成数量减少,说明其在肿瘤发生中有一定的作用,但目前具体作用机制尚不明。

鼠序列之间的一致性为63.9%<sup>[5]</sup>。N端的20个氨基酸构成信号肽,经过内质网后被切除<sup>[5]</sup>,之后21-185个氨基酸构成肽链的主体,大小约18 ku,其中第54-150个氨基酸形成一个高度保守的称为BRICHOS的区域<sup>[7]</sup>为一个螺旋环状结构,目前推测其功能有:(1)帮助分泌旁路的定位;(2)协助细胞内特定蛋白酶处理系统的工作;(3)可能扮演分子内伴侣的角色,保护、避免C端富含半胱氨酸的肽段或N端高度疏水肽段的聚集]可能承担着AMP-18主要的生理功能。

**1.2 合成和分泌** 目前相关研究都认为AMP-18由胃腺体的上皮细胞合成,但进一步研究发现,AMP-18仅在当胃腺上皮细胞自腺隐窝底部向上移动过程中才逐渐表达,位于隐窝基底的细胞中并未检出AMP-18<sup>[5-6]</sup>,提示AMP-18可能是细胞生长分化过程中的一种产物,并且他产生于细胞有丝分裂期后。Oien *et al*<sup>[6]</sup>通过运用原位杂交及免疫组织化学的方法,而Martin *et al*<sup>[5]</sup>通过免疫电子显微镜检查法均证实了AMP-18聚集成颗粒状主要存在于黏膜细胞顶端细胞膜下方的细胞质中,这提示了黏膜细胞分泌AMP-18是通过胞吐的方式进行的,并与胃黏液一同分泌,存在于胃黏膜表面的弹性胶层中,构成胃黏液层的一部分。Toback *et al*<sup>[8]</sup>通过免疫印迹的方法分析狗胃黏液层和胃黏膜细胞中AMP-18和细胞角蛋白-18含量,发现狗胃黏液层中AMP-18的含量明显高于黏膜细胞中的含量,而胃黏膜细胞中细胞角蛋白-18的含量反而明显高于胃黏液层,进一步支持AMP-18是被分泌出来的,而不是贮存于细胞中,等细胞脱落、破坏后才被释放出来的。AMP-18的分泌是受多种因素调控的。Toback *et al*<sup>[8]</sup>通过在狗胃窦黏膜细胞的单细胞层中加入福斯高林(一种CAMP激动剂),发现细胞中AMP-18含量减少,这说明CAMP在促AMP-18的分泌中可能起着第二信使的作用。此外,给小鼠胃中灌注吡啶美辛,发现胃黏膜在出现组织学损伤之前就已出现黏膜细胞中AMP-18含量的明显减少,减少量可达70%,这可能是因为吡啶美辛促进了AMP-18的被分泌,但并非所有非甾体类消炎药均能导致黏膜细胞中AMP-18含量的变化,试验中加入COX-2选择性阻滞剂罗非西布,并未发现胃黏膜细胞中AMP-18的减少<sup>[8]</sup>,故可以推测吡啶美辛可能通过阻断COX-1而引起AMP-18分泌的增加。Petri *et al*<sup>[9]</sup>通过给小鼠注射地塞米松后发现其胃组织中AMP-18的含量明显上升,提示地塞米松对

AMP-18的分泌也有调节作用。此外,这一过程被RU-486(糖皮质激素Ⅱ类受体特异性拮抗剂)阻断,但并不被螺内酯(糖皮质激素Ⅰ类受体特异性拮抗剂)阻断,提示地塞米松可能通过糖皮质激素Ⅱ类受体来诱导AMP-18的合成。

## 2 AMP-18的生理作用

**2.1 促胃黏膜细胞有丝分裂** Petri *et al*<sup>[9]</sup>运用Western blots方法测定出生后不同生长阶段小鼠胃组织中AMP-18的含量,发现出生时AMP-18含量较高,之后逐渐下降,生后7 d达低谷水平,然后逐渐上升,第15 d再达高峰,并以这种水平持续至断乳期(20-22 d),第20 d后下降,之后稳定保持于整个发育期,实验中观察到,在20-22 d左右大部分胃腺体的生长也达到一个高峰阶段,而贲门腺生长则呈滞后状态,这提示AMP-18可能有助于胃腺体的发育。AMP-18有促进细胞有丝分裂的功能。Martin *et al*<sup>[5]</sup>在BSC-1上皮细胞培养基中加入猪或小鼠胃窦黏膜细胞的提取物,发现细胞数增加,并且增加幅度为其他促细胞有丝分裂因子如EGF、IGF-I、aFGF、bFGF及vasopressin的2倍,提示提取物中含有促细胞有丝分裂因子,而当在上述实验细胞培养基中加入该提取物及3H-thymidine,发现当逐渐加大提取物的浓度时,3H-thymidine掺入量增加,且这种现象能完全被AMP-18的血清抗体所阻断,这进一步说明了促细胞有丝分裂的物质为AMP-18。但AMP-18的这种促增殖作用是有细胞特异性的,在人成纤维细胞、HeLa细胞中均未发现有促细胞有丝分裂效应<sup>[8]</sup>。Toback *et al*<sup>[8]</sup>进一步分析AMP-18肽段的不同区域,发现其促细胞有丝分裂作用定位于第77-97氨基酸,并且,发现当在AGS细胞培养基中同时加入EGF和AMP-18第77-97氨基酸肽段,并使他们促细胞有丝分裂浓度均达最大时,细胞的增殖率较单种因素作用时明显加强,这提示了这两种促细胞生长因子的受体可能并不相同,或者他们的细胞内信号传导途径并不相同。有趣的是,AMP-18具有耐热的特性,在65℃下其促细胞有丝分裂作用仍能持续5 min<sup>[5]</sup>。曾有报道胃窦黏膜细胞的更新时间很快,为3 d左右<sup>[10]</sup>,这可能与胃内多重损伤因素有关,而胃窦黏膜细胞的快速更新可能与AMP-18的定位、促细胞有丝分裂作用密切相关,提示他可能作为胃黏膜细胞的一种旁分泌细胞生长因子。

**2.2 促细胞迁徙作用** AMP-18还能促进胃黏膜表面创伤部位单细胞层的修复,这种损伤的修复不

仅通过促细胞的有丝分裂, 而且通过促进细胞的迁徙运动而完成. Toback *et al*<sup>[8]</sup>在HAE细胞和IEC-18细胞的单细胞层中造成局部缺损, 然后加入AMP-18, 观察损伤边缘细胞的迁移运动, 发现在细胞数增加之前损伤边缘的细胞已有明显的迁移, 并且同样的, AMP-18与EGF的促细胞迁徙作用也有相加性. AMP-18与细胞相结合的部位据推测位于黏膜细胞的两侧, 而非顶端<sup>[11]</sup>. 当黏膜受损时, 包含AMP-18的胃黏液流动, 接触到损伤黏膜边缘的细胞, AMP-18与细胞侧面的受体结合, 诱导细胞的迁移、增殖, 参与了胃黏膜损伤的迅速修复<sup>[12]</sup>.

2.3 与胃黏膜病变的关系 Oien *et al*<sup>[6]</sup>通过检测胃黏膜表面AMP-18的含量, 发现他在单纯胃炎(包括HP相关性胃炎)或萎缩性胃炎胃黏膜表面的表达并未见减少. 而关于AMP-18与胃癌的关系, 目前已有多方面报道通过免疫组织化学、差异显示、蛋白质组学等实验方法比较正常胃黏膜及胃癌组织中AMP-18 mRNA及蛋白的含量, 发现两者在胃癌组织中的表达均明显下降或缺失<sup>[6,16-19]</sup>, 并且这种表达缺失见于各种病理类型的胃癌细胞<sup>[18]</sup>. Shiozaki *et al*<sup>[19]</sup>发现, 经转染CA11的MKN28细胞其集落形成数量较正常对照组明显下降, 因此, 可以推测CA11与胃癌发生有一定的相关性, 有可能作为抑癌基因的角色抑制胃癌的发生. 因此, AMP-18有可能发展成为一种新的检测手段和治疗方法应用于胃癌的诊断和治疗. 但目前尚未发现AMP-18的表达与肿瘤的组织学分型、浸润深度、淋巴结转移、临床分型等影响预后因素具有相关性<sup>[19]</sup>.

2.4 对肠黏膜的保护作用 最近有研究发现AMP-18对肠黏膜也有保护作用. Walsh-Reitz *et al*<sup>[11]</sup>给小鼠sc AMP-18后, 发现可明显延迟右旋糖酐硫酸酯钠(DSS)引起的直肠黏膜损伤(如血便发生)的发生并可减少体质量下降的程度. 进一步在细胞水平对上述现象进行研究, 发现氯乙烷、吡啶美辛或DSS黏膜损伤剂能引起人结肠上皮C2细胞单细胞层跨上皮电阻(TER)的下降, 及细胞周围紧密连接蛋白、结合前肌动蛋白(perijunctional actin)含量的减少<sup>[11]</sup>. 而当在该细胞培养基中预先加入AMP-18后可明显减少黏膜损伤剂引起的TER下降, 并促使TER的回复, 此外, 也能增加细胞周围紧密连接(TJ)相关蛋白(occludin, claudin-5, ZO-1、ZO-2)、上皮细胞钙黏蛋白的积累并减少他们的丢失, 和通过稳定结合前肌动蛋白(perijunctional actin)来保持

细胞层的完整性, 由此可见, AMP-18对肠黏膜具有保护作用<sup>[11]</sup>. 该实验中还发现AMP-18增加细胞周围occludin, ZO-1蛋白不是通过增加合成, 而是把已破坏细胞周围的上述蛋白重定位于未破坏细胞的周围, 并防止其再受破坏, 因为当在细胞培养基中加入cycloheximide(一种蛋白质合成抑制剂)后并没有阻止细胞周围occludin, ZO-1量的增加<sup>[11]</sup>. occludin, ZO-1蛋白的重聚集是通过酪氨酸磷酸化进行的<sup>[13]</sup>, 因此推测AMP-18可能通过激活酪氨酸激酶使酪氨酸磷酸化, 从而引起occludin, ZO-1蛋白的重聚集. 实验中并未发现加入AMP-18后hsc-73的含量有变化<sup>[11]</sup>, 提示AMP-18的肠黏膜保护作用可能并非通过热休克蛋白70家族<sup>[14]</sup>来实现. 与AMP-18相比, EGF虽然也有促进细胞增殖和迁徙的作用, 但在Walsh-Reitz *et al*<sup>[11]</sup>的实验中并未发现他有减少TER下降的作用, 也未发现有促进细胞周围occludin和ZO-1积累的作用. 此外, 三叶因子家族对肠黏膜也有保护作用, 但这种保护作用主要通过与其肠黏膜表面的糖蛋白相互作用而实现<sup>[15]</sup>. 从此也可以看出, AMP-18虽然作为一种胃黏膜独特分泌的蛋白质, 但他的受体可能并不局限于胃黏膜处, 在整个胃肠道甚至其他部位可能都有表达, 血液中也可能存在AMP-18的转运体, AMP-18对整个胃肠道甚至其他器官可能有着极其广泛的生理功能.

与三叶因子、防御素、表皮生长因子、热休克蛋白相比较, AMP-18也具有促进上皮细胞增殖、迁移的功能, 不同的是, 他发挥最大生物学效应所需的浓度远较其他细胞因子低, 并且他的生物学效应并不弱于其他细胞因子. 此外, 在胃癌组织中AMP-18、ITF表达下降<sup>[6,16-19,26-27]</sup>, 而防御素、EGF、热休克蛋白则表达上升<sup>[28-30]</sup>, 提示这些细胞因子可能与胃黏膜的癌变有关(表1). 总的来说, AMP-18作为一种近年来发现的胃黏膜保护因子, 能使胃肠黏膜对各种损伤因子的防御能力增强, 并且对胃肠黏膜保护及损伤后修复具有重要作用. 但目前对于AMP-18的研究尚处于起步阶段, 还有多方面问题尚未阐明, 如AMP-18与受体相互作用方式及其信号传导途径、是否存在其他生理功能, 与胃肠疾患、胃癌发生的具体关系如何等等, 这些尚需进一步探讨. 目前国外已有相关机构着眼于AMP-18的研制, 他有望成为一种有效的新型药物应用于胃肠黏膜损伤如胃溃疡、十二指肠溃疡、炎症性肠病等, 并作为肿瘤诊断及治疗的手段之一.

#### ■创新盘点

本文收集了近年关于AMP-18研究方面的一些进展内容, 对目前发现的AMP-18生理作用做了归纳, 并与其他胃黏膜保护因子相比较, 突出了AMP-18的作用特点.

## ■应用要点

本文概括了AMP-18对胃肠黏膜的保护作用,提示他有可能作为一种新型药物运用于治疗胃肠黏膜损伤。

表 1 AMP-18与三叶因子、防御素、表皮生长因子、热休克蛋白比较

	三叶因子Trefol Peptides (ITF, pS2, SP)	防御素 ( $\alpha$ , $\beta$ )	AMP-18	表皮生长 因子 (EGF)	热休克蛋白 (HSPs)
蛋白质长度	60 aa (ITF)	29 – 42 aa	165 aa	53 aa	640–650 aa左右
合成部位	胃肠黏膜杯状细胞	小肠潘氏细胞	胃窦黏液 细胞	唾液腺、十二 指肠腺、胃肠 道潘氏细胞、 胰腺、肾脏 部分	体内的一切细胞
是否分泌到黏膜 表面黏液中	是	是	是	是	无
发挥最大生物活 性所需浓度	1–5 g/L – 150 –750 $\mu$ mol/L <sup>[8]</sup>	600 mg/L – 140 $\mu$ mol/L (防御素 $\alpha$ ) <sup>[8]</sup>	0.5–1 $\mu$ g AMP peptide/mL <sup>[8]</sup>	10–50 $\mu$ g/ L <sup>[8,20]</sup>	尚无报道
是否促进上皮细 胞的迁移	是 <sup>[21]</sup>	尚无发现	是	是 <sup>[22]</sup>	是 <sup>[23]</sup>
是否诱导氯离子 分泌	尚无发现	是 (防御素 $\alpha$ ) <sup>[24]</sup>	尚无发现	尚无发现	尚无发现
是否促进细胞分裂	可能没有	尚无发现	是	是 <sup>[22]</sup>	是 <sup>[23]</sup>
是否介导黏膜免疫	未发现	有 <sup>[25]</sup>	未发现	未发现	可能有 <sup>[26]</sup>
与胃癌组织的关系	ITF在胃癌组织中表达 下降 <sup>[27–28]</sup>	增加 (防御 素 $\beta$ ) <sup>[29]</sup>	缺失	表达增加 <sup>[30]</sup>	表达增加 <sup>[31]</sup>

## 3 参考文献

- 任建林, 卢雅丕, 潘金水. 胃黏膜保护的基础与临床研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2521-2529
- Bi LC, Kaunitz JD. Gastroduodenal mucosal defense: an integrated protective response. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 526-532
- Tsukimi Y, Okabe S. Recent advances in gastrointestinal pathophysiology: role of heat shock proteins in mucosal defense and ulcer healing. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 1-9
- Powell CT. Characterization of a Novel Messenger RNA and Immunochemical Detection of its Protein From Porcine Gastric Mucosa (PhD dissertation). Chicago IUOCP, 1987
- Martin TE, Powell CT, Wang Z, Bhattacharyya S, Walsh-Reitz MM, Agarwal K, Toback FG. A novel mitogenic protein that is highly expressed in cells of the gastric antrum mucosa. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G332-G343
- Oien KA, McGregor F, Butler S, Ferrier RK, Downie I, Bryce S, Burns S, Keith WN. Gastrokine 1 is abundantly and specifically expressed in superficial gastric epithelium, down-regulated in gastric carcinoma, and shows high evolutionary conservation. *J Pathol* 2004; 203: 789-797
- Sanchez-Pulido L, Devos D, Valencia A. BRICHOS: a conserved domain in proteins associated with dementia, respiratory distress and cancer. *Trends Biochem Sci* 2002; 27: 329-332
- Toback FG, Walsh-Reitz MM, Musch MW, Chang EB, Del Valle J, Ren H, Huang E, Martin TE. Peptide fragments of AMP-18, a novel secreted gastric antrum mucosal protein, are mitogenic and motogenic. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G344-G353
- Petri MK, Lee PC. Effects of dexamethasone on antral mucosal protein and gastric development in postnatal rats. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 461-466
- Lee ER. Dynamic histology of the antral epithelium in the mouse stomach: III. Ultrastructure and renewal of pit cells. *Am J Anat* 1985; 172: 225-240
- Walsh-Reitz MM, Huang EF, Musch MW, Chang EB, Martin TE, Kartha S, Toback FG. AMP-18 protects barrier function of colonic epithelial cells: role of tight junction proteins. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G163-G171
- Lacy ER, Morris GP, Cohen MM. Rapid repair of the surface epithelium in human gastric mucosa after acute superficial injury. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: S125-S135
- Tsukamoto T, Nigam SK. Role of tyrosine phosphorylation in the reassembly of occludin and other tight junction proteins. *Am J Physiol* 1999; 276: F737-F750
- Musch MW, Sugi K, Straus D, Chang EB. Heat-shock protein 72 protects against oxidant-induced injury of barrier function of human colonic epithelial Caco2/bbe cells. *Gastroenterology* 1999; 117: 115-122
- Kindon H, Pothoulakis C, Thim L, Lynch-Devaney K, Podolsky DK. Trefol peptide protection of intestinal epithelial barrier function: cooperative interaction with mucin glycoprotein. *Gastroenterology* 1995; 109: 516-523
- Jang JS, Cho HY, Lee YJ, Ha WS, Kim HW. The differential proteome profile of stomach cancer: identification of the biomarker candidates. *Oncol Res* 2004; 14: 491-499
- He QY, Cheung YH, Leung SY, Yuen ST, Chu KM, Chiu JF. Diverse proteomic alterations in gastric adenocarcinoma. *Proteomics* 2004; 4: 3276-3287
- Yoshikawa Y, Mukai H, Hino F, Asada K, Kato I. Isolation of two novel genes, down-regulated in

- gastric cancer. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 459-463
- 19 Shiozaki K, Nakamori S, Tsujie M, Okami J, Yamamoto H, Nagano H, Dono K, Umeshita K, Sakon M, Furukawa H, Hiratsuka M, Kasugai T, Ishiguro S, Monden M. Human stomach-specific gene, CA11, is down-regulated in gastric cancer. *Int J Oncol* 2001; 19: 701-707
- 20 Coskun S, Lin YC. Mechanism of action of epidermal growth factor-induced porcine oocyte maturation. *Mol Reprod Dev* 1995; 42: 311-317
- 21 Dignass A, Lynch-Devaney K, Kindon H, Thim L, Podolsky DK. Trefoil peptides promote epithelial migration through a transforming growth factor beta-independent pathway. *J Clin Invest* 1994; 94: 376-383
- 22 Tarnawski AS, Jones MK. The role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in mucosal protection, adaptation to injury, and ulcer healing: involvement of EGF-R signal transduction pathways. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27: S12-S20
- 23 Laplante AF, Moulin V, Auger FA, Landry J, Li H, Morrow G, Tanguay RM, Germain L. Expression of heat shock proteins in mouse skin during wound healing. *J Histochem Cytochem* 1998; 46: 1291-1301
- 24 Lencer WI, Cheung G, Strohmeier GR, Currie MG, Ouellette AJ, Selsted ME, Madara JL. Induction of epithelial chloride secretion by channel-forming cryptidins 2 and 3. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 8585-8589
- 25 Ouellette AJ. IV. Paneth cell antimicrobial peptides and the biology of the mucosal barrier. *Am J Physiol* 1999; 277: G257-G261
- 26 Gastpar R, Gross C, Roszbacher L, Ellwart J, Riegger J, Multhoff G. The cell surface-localized heat shock protein 70 epitope TKD induces migration and cytolytic activity selectively in human NK cells. *J Immunol* 2004; 172: 972-980
- 27 Beckler AD, Roche JK, Harper JC, Petroni G, Frierson HF Jr, Moskaluk CA, El-Rifai W, Powell SM. Decreased abundance of trefoil factor 1 transcript in the majority of gastric carcinomas. *Cancer* 2003; 98: 2184-2191
- 28 Leung WK, Yu J, Chan FK, To KF, Chan MW, Ebert MP, Ng EK, Chung SC, Malfertheiner P, Sung JJ. Expression of trefoil peptides (TFF1, TFF2, and TFF3) in gastric carcinomas, intestinal metaplasia, and non-neoplastic gastric tissues. *J Pathol* 2002; 197: 582-588
- 29 Markeeva N, Lisovskiy I, Lyzogubov V, Usenko V, Soldatkina M, Merentsev S, Zaitsev S, Kondratskii Y, Tofan A, Osinskiy S, Pogrebnoy P. Expression of beta-defensin-2 in human gastric tumors: a pilot study. *Exp Oncol* 2005; 27: 130-135
- 30 Yoshida K, Kyo E, Tsujino T, Sano T, Niimoto M, Tahara E. Expression of epidermal growth factor, transforming growth factor-alpha and their receptor genes in human gastric carcinomas; implication for autocrine growth. *Jpn J Cancer Res* 1990; 81: 43-51
- 31 Ryu JW, Kim HJ, Lee YS, Myong NH, Hwang CH, Lee GS, Yom HC. The proteomics approach to find biomarkers in gastric cancer. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 505-509

## ■同行评价

内容新颖, 清楚地表达了AMP-18的结构, 功能以及与其他保护因子的作用, 有指导意义。

电编 张敏 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

## • 消息 •

## 第十五次全国中西医结合肝病学术会议

本刊讯 第十五次全国中西医结合肝病学术会议将于2006-09在天津举行, 现将征文通知公布如下:

## 1 截稿日期

2006-06-15截稿

## 2 联系方式

上海中医药大学 胡义扬; 邮编: 201203