

# PTEN与肝脏疾病研究进展

郝礼森, 张晓岚

## ■背景资料

PTEN是迄今发现的第一个具有磷酸酶活性的肿瘤抑制基因。通过对细胞内多条信号转导通路的负性调控, 抑制肿瘤细胞的增殖、迁移, 诱导肿瘤细胞凋亡。近年来, 对PTEN的研究逐渐从肿瘤领域延伸到一些非肿瘤领域, 其在某些非肿瘤肝脏疾病中的作用正逐渐被揭示。

郝礼森, 张晓岚, 河北医科大学第二医院消化内科 河北省石家庄市 050000

郝礼森, 华北煤炭医学院附属医院 河北省唐山市 063000

作者贡献分布: 本文由郝礼森综述, 张晓岚审校。

通讯作者: 张晓岚, 050000, 河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院消化内科, lanz63@163.com

电话: 0311-66002954

收稿日期: 2008-03-11 修回日期: 2008-04-12

## Advances in PTEN and hepatic diseases

Li-Sen Hao, Xiao-Lan Zhang

Li-Sen Hao, Xiao-Lan Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China  
Correspondence to: Dr. Xiao-Lan Zhang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. lanz63@163

Received: 2008-03-11 Revised: 2008-04-12

## Abstract

Role of PTEN in tumorigenesis has been a hotspot of research in tumor domain. Researchers have recently been concerned about its additional role in non-tumor diseases. For liver diseases, apart from researches of PTEN effects on hepatic cellular cancer pathogenesis, there have been some other studies on relationship between PTEN and other liver diseases. This paper reviewed relationship between PTEN and liver diseases as well as its identification, structure and function.

**Key Words:** PTEN; Liver diseases; Hepatocellular carcinoma

Hao LS, Zhang XL. Advances in PTEN and hepatic diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(17): 1904-1911

## 摘要

过去, PTEN在肿瘤发生发展中的作用是研究的热点。近年来, 一些学者广泛关注PTEN在某些非肿瘤疾病中的作用。肝脏疾病方面, 除对PTEN在肝细胞癌发生发展中的作用进行研究外, 也有一些PTEN与其他肝脏疾病关系的研

究。本文就PTEN的发现、结构、功能及与肝脏疾病的关系等作一综述。

**关键词:** PTEN; 肝脏疾病; 肝细胞癌

郝礼森, 张晓岚. PTEN与肝脏疾病研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16(17): 1904-1911

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1904.asp>

## 0 引言

PTEN是迄今发现的第一个具有双重特性磷酸酶活性的肿瘤抑制基因, 通过对细胞内多条信号转导通路的负性调控, 抑制肿瘤细胞的增殖、迁移, 诱导肿瘤细胞凋亡, 对维持细胞的正常生理活动发挥重要作用。PTEN在肿瘤发生发展中的作用备受关注, 已成为研究的热点。在肝脏疾病方面, 除了对肝细胞癌的研究外, 近年来, 对PTEN与肝细胞癌以外的其他肝脏疾病, 如非酒精性脂肪性肝炎、肝脂肪变性等的相关性也进行了探讨。本文就PTEN的发现、结构、功能及与肝脏疾病的关系等作一综述。

## 1 PTEN的发现

PTEN(PTEN/MMAC1/TEP1)是1997年由美国三家实验室先后发现并克隆的一个新的肿瘤抑制基因。1997-03 Li *et al*<sup>[1]</sup>在浸润性乳腺癌转移灶中发现了染色体10q23特定区域的纯合性缺失, 并分离出一种新的基因, 通过对其开放性读码框序列进行分析, 发现他可编码蛋白质酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase, PTP), 并与张力蛋白、辅助蛋白有大片同源区, 因此, 将其命名为第10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, PTEN)。同时, Steck *et al*<sup>[2]</sup>在胶质母细胞瘤中克隆到定位于10q23.3, 与多种进展期肿瘤突变相关的基因, 称之为多种进展期肿瘤突变基因(mutated in multiply advanced cancer 1, MMAC1)。同年4月, 另一研究小组<sup>[3]</sup>在研究细胞内PTP时分离克隆到一种新的酪氨酸磷酸酶, 该酶在人的上皮细胞中表达丰

## ■同行评议者

林志辉, 教授, 福建省立医院消化内科

富,并可被转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor, TGF- $\beta$ )下调,因而将其命名为TGF- $\beta$ 调节的上皮细胞富含的磷酸酶(TGF- $\beta$  regulated and epithelial cell-enriched phosphatase 1, TEP1)。现已证明,PTEN、MMAC1、TEP1为同一基因,编码同一种蛋白质,统称为PTEN。

## 2 PTEN的结构及分布

**2.1 PTEN基因结构** PTEN基因定位于10q23.3,全长200 kb,包含9个外显子和8个内含子;其cDNA的5'端是由804个核苷酸组成的非编码区,含多个CGG重复序列,为甲基化提供了基础,PTEN的高甲基化使基因处于静止状态,导致PTEN低水平转录及PTEN蛋白的减少甚至缺失;非编码区后是开放阅读框,由1209个核苷酸组成,mRNA长5.5 kb,编码403个氨基酸的蛋白产物;PTEN基因的第5外显子十分重要,编码PTEN蛋白磷酸酶核心基序<sup>[2-4]</sup>。

**2.2 PTEN蛋白结构** PTEN蛋白是具有脂质磷酸酶活性及蛋白磷酸酶活性的双重特异性磷酸酶,在酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶介导的信号转导过程中发挥重要作用,PTEN功能的实现和调节与其蛋白结构域密切相关。从结构上看,PTEN蛋白是由403个氨基酸组成的多肽,相对分子质量55 kDa,由N端的磷酸酶结构域、C2结构域及C端的尾部结构域组成<sup>[4-5]</sup>。

PTEN蛋白的磷酸酶结构域由N端第1-185位氨基酸组成,其中第123-130位氨基酸构成了其磷酸酶核心,具有与脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶的双重特异性磷酸酶催化中心同源的HCXXGRXXR序列,表明其具有双重特异性磷酸酶功能。其中124位半胱氨酸及130位精氨酸是其催化活性不可缺少的<sup>[4]</sup>。值得注意的是,磷酸酶结构域尤其是磷酸酶核心内的点突变可导致PTEN蛋白的脂质磷酸酶和/或蛋白磷酸酶活性丧失,例如H123Y(第123位上的组氨酸被酪氨酸取代)、C124S(第124位上的半胱氨酸被丝氨酸取代)突变导致磷酸酶活性完全丧失,而G129E(第129位上的甘氨酸被谷氨酸取代)突变仅丧失脂质磷酸酶活性,保留蛋白磷酸酶活性。同时,磷酸酶结构域在PTEN与细胞膜的静电结合中也发挥重要作用<sup>[5]</sup>。另外,PTEN蛋白的N末端区域179个氨基酸序列(第7-185位氨基酸)与细胞骨架中的张力蛋白和辅助蛋白具有高度的同源性<sup>[4]</sup>。辅助蛋白与神经突触小泡的运输有关;而张力蛋白在细胞聚集黏着时,在锚着点通过

黏着斑与肌动蛋白细丝形成复合体,共同参与细胞生长调节,也可能在肿瘤细胞浸润、血管发生及肿瘤转移中发挥一定作用。

C2结构域位于磷酸酶结构域后,由C末端区域的第186-351位氨基酸构成,无Ca<sup>2+</sup>配体,因而类似蛋白激酶C的C2结构域<sup>[5]</sup>;C2结构域与磷酸酶结构域之间有密切的接触面,二者共同组成催化单位,如剪除C2结构域C端少数残基可使磷酸酶活性完全丧失。C2结构域的作用可概括为<sup>[5-7]</sup>:(1)介导胞质内PTEN与细胞膜的瞬间结合,保证PTEN生物活性作用的发挥;(2)增加PTEN蛋白的稳定性;(3)保证磷酸酶结构域催化基团正有效的空间定位,以发挥其对底物的作用。因此,C2结构域的完整性对PTEN蛋白的磷酸酶活性具有重要意义。

PTEN蛋白的C端尾部结构域是一个由约50个氨基酸组成的C末端,含有2个氨基酸单字母编码(proline-glutamic-acid-serine-threonine, PEST)结构域序列和一个PDZ(PSD-95/Dlg/ZO1)同源结构域结合序列及一些能够被磷酸化修饰的位点<sup>[4-5]</sup>。

PEST结构域序列为一富含脯氨酸(P)、谷氨酰胺(E)、丝氨酸(S)、苏氨酸(T)的约10个氨基酸组成的结构序列。C端的2个PEST序列分别位于第350-375位和第379-396位氨基酸。PEST结构域序列有助于蛋白折叠,缺失将导致PTEN的降解速度加快。因此,PEST序列的存在对PTEN的稳定性和细胞膜定位起到一定作用,如果敲除PEST序列可通过影响蛋白折叠导致PTEN表达下降<sup>[8]</sup>。

PDZ同源结构域结合序列位于C末端的第400-403位氨基酸,是一蛋白间相互作用的结构域<sup>[5]</sup>。其作用主要是通过参与蛋白质间的相互作用增强PTEN的磷酸酶活性和信号通路的转导效率,也就是说,PTEN蛋白可通过PDZ结构域结合序列与其他含有PDZ结构域结合序列的蛋白相互作用而影响PTEN的功能<sup>[9]</sup>。如PTEN蛋白能够与具有多个PDZ结构域结合序列的反向膜关联鸟苷酸激酶(membrane associated guanylate kinase inverted, MAGI)相结合,从而增强PTEN对下游丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶B(serine-threonine protein kinase B, Akt)活性的抑制作用,当敲除PDZ结构域结合序列则PTEN对Akt的抑制能力明显下降<sup>[10]</sup>。此外,PDZ结构域结合序列亦参与维护PTEN蛋白的稳定性<sup>[4-5]</sup>。

PTEN蛋白C端尾部的一些氨基酸残基,如

## ■研究前沿

近年来,在PTEN与肝脏疾病的研究方面,除了仍集中于肝细胞癌的研究外,PTEN与NASH、肝脂肪变性等非肿瘤肝脏疾病的相关性也受到了一定的关注。

### ■创新盘点

本文就PTEN的结构、生物学功能、与肝脏疾病的关系及目前在肝脏疾病领域的最新研究等作了较全面的阐述。

丝氨酸370、丝氨酸385、酪氨酸240、酪氨酸315、酪氨酸336、苏氨酸382和苏氨酸383等是能够被磷酸化修饰的位点,这些位点的突变将缩短PTEN蛋白的半衰期,降低PTEN蛋白的稳定性<sup>[4-5,11]</sup>。但也有报道认为蛋白酪氨酸激酶(protein casein kinase, CK2)对PTEN蛋白C端尾部的丝氨酸/苏氨酸残基的磷酸化修饰可负性调节caspase-3在C端尾部区域对PTEN的裂解,从而增加PTEN蛋白的稳定性<sup>[8]</sup>。另外,C末端磷酸化修饰也可导致PTEN蛋白的构象改变,进而掩盖PDZ结合序列的结合位点,抑制PTEN被募集入细胞膜内形成复合物<sup>[5]</sup>,并且C末端磷酸化能够干扰PTEN与细胞膜的静电结合<sup>[8]</sup>。这提示C末端磷酸化修饰可能影响PTEN的亚细胞定位。

**2.3 PTEN的亚细胞定位** 过去认为PTEN蛋白主要定位于细胞质<sup>[3]</sup>,后来发现PTEN蛋白的亚细胞定位可能与PTEN蛋白的功能及某些肿瘤的发生有关,其不同的细胞内分布可能损害了PTEN的功能,亚细胞定位的改变可能是肿瘤形成的首要步骤。Perren *et al*<sup>[12]</sup>发现正常胰岛细胞中PTEN蛋白主要分布在胞核内,而大部分内分泌性胰腺肿瘤细胞的PTEN蛋白则主要分布在胞质;Liu *et al*<sup>[13]</sup>也认为PTEN在胞核和胞质定位的不同对细胞的生长调节起着不同的作用,在肿瘤细胞中主要定位于细胞质,而在已分化或静止期细胞主要定位于细胞核。Whiteman *et al*<sup>[14]</sup>对皮肤黑色素瘤PTEN蛋白表达进行研究时发现胞核内PTEN下降的程度明显大于胞质内下降的程度。近年来的研究显示胞质和胞核的PTEN蛋白执行着不同的功能,胞质PTEN蛋白下调Akt的磷酸化、上调p27的表达,并且是细胞凋亡所必需;而胞核PTEN蛋白则下调细胞周期素D1(cyclin D1)、阻止丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的磷酸化,为阻止细胞生长于G<sub>0</sub>-G<sub>1</sub>期所必需<sup>[15-16]</sup>。这进一步表明PTEN的亚细胞定位与其功能的发挥有关。此外,PTEN蛋白的C末端结构域也可能影响PTEN的亚细胞定位<sup>[5]</sup>。

### 3 PTEN的生物学功能

PTEN编码具有脂质磷酸酶活性和蛋白磷酸酶活性的双重特异性磷酸酶,使某些磷脂或蛋白激酶相应位点去磷酸化,通过负性调控磷脂酰肌醇-3激酶(phosphoinositol-3-kinase, PI3K)/Akt、黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)及MAPK细胞外信号调节激酶

(extracellular signal-regulated kinase, ERK)等信号转导抑制肿瘤细胞周期的运行,诱导肿瘤细胞凋亡,并抑制肿瘤细胞的黏附、迁移和分化<sup>[17-22]</sup>。

PTEN负性调控肿瘤细胞周期的作用主要是通过其磷酸酶活性对PI3K/Akt及MAPK/ERK1/2信号通路负性调控实现的<sup>[18,23-24]</sup>,并且主要是细胞核的PTEN参与了细胞周期的调控<sup>[16,25-26]</sup>。其机制可概括为<sup>[25-30]</sup>:(1)通过抑制PI3K/Akt或MAPK/ERK1/2信号通路特异性诱导细胞周期素依赖激酶抑制因子p21、p27和p51的产生。(2)下调MAPK/ERK1/2介导的胞核cyclinD1水平。(3)通过Akt、糖原合成酶激酶3β(glycogen synthase kinase-3beta, GSK-3beta)途径降解胞核cyclin D1。

PTEN蛋白的脂质磷酸酶活性可使磷脂酰肌醇三磷酸(phosphatidylinositol-3, 4, 5-triphosphate, PIP3)去磷酸化转变为磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol-4, 5-triphosphate, PIP2)而失活,继而降低Akt的磷酸化,抑制PI3K/Akt信号,激活caspase-3、caspase-7、caspase-9,发挥诱导肿瘤细胞凋亡的作用<sup>[4,15,20]</sup>。有趣的是,PTEN蛋白的亚细胞定位也参与了对细胞凋亡的诱导,与其调控细胞周期的作用发生在细胞核相反,诱导细胞凋亡主要是胞质PTEN的作用<sup>[14-15]</sup>。在最近的研究中,Lin *et al*<sup>[31]</sup>发现PTEN缺失使肾癌细胞的抗凋亡能力增强,并且抗凋亡能力的增强与胞质PI3K/Akt依赖的p12水平及稳定性增加有关,因为p12可调节DNA损坏后的修复和凋亡倾向。

PTEN抑制肿瘤细胞黏附和迁移的作用主要与其蛋白磷酸酶活性有关。其机制可能为<sup>[4,32-33]</sup>:(1)使FAK去磷酸化,负性调控FAK/p130相关底物(PI30 Crk2 associated substrate, p130cas)途径,影响肌动蛋白骨架重构和黏着斑复合体的形成,从而抑制肿瘤细胞的黏附、迁移;(2)PTEN蛋白的N端含有一段与细胞辅助蛋白和张力蛋白的同源序列,张力蛋白在锚着点通过黏着斑与肌动蛋白细丝形成复合体,PTEN通过肌动蛋白与FAK、Src、酪氨酸激酶、生长因子受体和整合素等形成复合物并降低其磷酸化作用。(3)抑制Shc磷酸化,进而抑制Shc介导的肿瘤细胞迁移;(4)抑制整合素和生长因子介导的Ras/MAPK通路,抑制肿瘤细胞迁移。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)可降解细胞外间质,在一些纤维化疾病及肿瘤的侵袭力方面发挥重要作用。研究发

现, 一些肿瘤如胰腺癌、胃癌及恶性胶质瘤等的PTEN表达与MMP-2及MMP-9的表达呈负相关, 并且过表达的PTEN可通过抑制肿瘤细胞MMP-2及MMP-9的表达、上调基质金属蛋白酶组织抑制因子-2(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP-2)的表达抑制肿瘤的侵袭和转移<sup>[34-36]</sup>。而对PTEN调控MMP的机制进行的研究显示, PTEN可通过下调PI3K/Akt信号负调控核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)及下调ERK1/2信号负调控转录激活蛋白-1(activating protein, AP-1), 进而抑制MMP-9表达及细胞侵袭力<sup>[37-38]</sup>。这些资料表明PTEN可通过负性调控MMPs的表达, 抑制肿瘤细胞的侵袭力。

研究发现, 狗血管肉瘤的发生发展存在PTEN的异常, PTEN的点突变或C端结构域缺失将导致血管肉瘤细胞获得生存优势<sup>[39]</sup>。在最近的研究中, Suzuki *et al*<sup>[40]</sup>在对特异性内皮细胞PTEN突变小鼠进行研究时发现, PTEN杂合性丢失使小鼠新生血管增加, 纯合性丢失则由于内皮细胞的过度增生损害了心血管的形成和重塑而死于胚胎期。PTEN对血管生长的影响可能是通过调控PI3K信号级联来实现的, 研究发现当PI3K被抑制后由PTEN表达缺失或降低导致的血管增生症状则消失<sup>[40-41]</sup>。

免疫系统是重要的监护系统, 其功能紊乱可导致机体对细胞恶变的免疫监视失控, PTEN对维持免疫系统的稳定性具有重要作用。研究发现, 特异性B细胞PTEN基因突变小鼠出现外周血B细胞及CD4<sup>+</sup> T细胞增多, 产生大量自身抗体, 胸腺结构及外周免疫系统也遭到破坏, 增多的B细胞迁移能力增强, 抵抗凋亡, 并可发生子宫内膜癌、前列腺癌及乳腺癌<sup>[42]</sup>; 而特异性T细胞PTEN基因缺失的小鼠也出现胸腺增生及T细胞淋巴瘤<sup>[43]</sup>。进一步的研究显示, 无论是T细胞还是B细胞, 其生长、增殖及存活与PI3K/PIP3信号密切相关, PTEN可通过对PIP3的调控发挥对T细胞和B细胞的影响<sup>[44-45]</sup>。

#### 4 PTEN与肝细胞癌

正常人体的肝组织中存在PTEN的基因及蛋白表达, 且表达水平较高<sup>[2]</sup>; 而一系列研究显示肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中存在PTEN的表达异常。Fujiwara *et al*<sup>[46]</sup>在37例HCC标本中发现有12例的10q上存在至少有1个位点的等位基因缺失, 8例存在部分缺失; Yu *et al*<sup>[47]</sup>在检测HCC中PTEN 5'端的甲基化状态时发现, PTEN表达降

低与促甲基化因素有关, 提示PTEN失活可能发生在转录和转录后的全过程; 而Ma *et al*<sup>[48]</sup>在对外培养的肝癌细胞系进行检测时发现, PTEN的低表达可能部分是由于其启动子的活性丧失所致; Zhang *et al*<sup>[49]</sup>在34例HCC中没有发现PTEN基因纯合性和杂合性丢失, 但有4例样本存在点突变, 10例HCC组织中有5例表现出PTEN在mRNA水平表达的降低; 在最近的研究中, Wang *et al*<sup>[50]</sup>对56例肝癌标本和6个肝癌细胞系的PTEN蛋白表达、第5和第8外显子的基因突变、启动子甲基化等进行了检测, 结果显示, 56例肝癌标本中只有24例有PTEN蛋白表达(占42.9%)、32例癌旁肝组织的PTEN蛋白表达阳性, 6个肝癌细胞系中有3个PTEN蛋白表达低下; 56例肝癌标本中有5例发现在内含子4上存在突变, 9例(16.1%)存在启动子甲基化, 而无第5和第8外显子的基因突变。这些资料表明PTEN基因的缺失、突变或表达产物的失活与肝细胞癌的发生发展密切相关。

PTEN的表达低下不仅参与了HCC的发生与发展, 也与HCC的转移有关。Dong-Dong *et al*<sup>[51]</sup>用免疫组织化学SP法对120例HCC(其中有33例有淋巴结转移)标本及其癌旁肝组织和10例正常肝组织的PTEN表达进行了检测, 结果发现PTEN在所有癌旁肝组织和正常肝组织均有表达, 定位于细胞质, 而在120例HCC的表达率分别为: 12.5%阴性、17.5%弱阳性及70%强阳性, 主要定位于细胞核, 与其对应的含淋巴结转移例数的百分率分别为: 80%(12/15)、57.14%(12/21)及10.71%(9/84), 提示PTEN丢失可能与HCC的转移有关。

一系列研究显示HCC组织的PTEN表达状况在预测HCC的预后方面具有潜在的应用价值, 甚至可作为HCC的预后指标之一。Hu *et al*<sup>[52]</sup>为了研究PTEN的表达对HCC患者的预测作用, 应用免疫组织化学检测了105例HCC标本的PTEN蛋白表达, 并结合病情进展进行了分析, 结果发现PTEN表达低下的患者较表达正常的患者总的生存率缩短, 而复发率增高; 在另一项关于PTEN表达对HCC患者的预测作用的研究中显示<sup>[53]</sup>, PTEN蛋白表达低下的HCC患者, 门静脉分支侵犯、血清AFP水平异常的发生率较高, PTEN蛋白表达阴性的HCC患者中, ChildB或ChildC患者显著多于ChildA患者; 在最近的研究中发现PTEN的低表达不仅参与了HCC的发病机制, 而且与P27、P53的高表达一起可作为预

#### ■名词解释

乙型肝炎病毒X蛋白(HBx): 乙型肝炎病毒基因含有4个开放读码框, 分别为S、C、P和X, 其中由X基因编码的蛋白质即为HBx, HBx由154个氨基酸组成, 相对分子量为17 kDa, 与乙型肝炎病毒感染和肝癌的发生密切相关。

### ■同行评价

本文用大量篇幅介绍PTEN的一般生物学特性,并对其与肝脏疾病的关系进行了论述,具有一定的可读性。

测HCC患者病程的指标<sup>[54-55]</sup>。这些资料证实HCC组织的PTEN表达缺失或低下的HCC患者预后较表达正常的差, PTEN的表达与HCC的预后有关。此外, PTEN蛋白在HCC组织中的表达水平与肿瘤的病理学分级和疾病进程呈负相关<sup>[56-57]</sup>。

另外, PTEN在HCC的表达也与HCC的治疗有关, 某些药物可通过上调PTEN的表达而发挥对HCC的治疗作用。在最近一项为了解扶正解毒汤对患HCC的无胸腺小鼠的作用而进行的研究显示, 扶正解毒汤能延长患HCC小鼠的存活时间并减少肿瘤的转移, 其治疗作用部分是通过上调肝脏PTEN的表达而实现的<sup>[58]</sup>; 而Lah *et al*<sup>[59]</sup>在研究水飞蓟素对体外培养的肝癌细胞的影响时也发现, 水飞蓟素抑制肝癌细胞生长的作用与其增加PTEN的活力和降低Akt的磷酸化密切相关。这表明PTEN表达的变化与HCC的治疗密切相关。

## 5 PTEN与其他肝脏疾病

国内外有关PTEN与肝细胞癌以外的肝脏疾病的报道甚少。在非肿瘤肝脏疾病中, 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)由于其可进展为肝硬化和肝细胞癌而越来越引起人们的重视<sup>[60]</sup>。研究发现特异性肝细胞PTEN缺陷小鼠在40周龄时肝细胞出现大泡样脂肪变及气球样变、肝小叶有炎细胞浸润以及肝窦周围发生纤维化等类似人NASH的组织学表现, 在80周龄时, 所有的PTEN缺陷小鼠出现肝脏腺瘤, 66%的发生肝细胞癌<sup>[61-63]</sup>。这似乎表明PTEN在NASH的形成中扮演重要角色。进一步的研究发现特异性肝细胞PTEN缺陷小鼠的肝脏组织学表现及其产生机制与人非酒精性脂肪性肝病一致<sup>[64-65]</sup>, 在引起肝细胞PTEN缺陷小鼠的肝脏脂肪性炎症损害中主要是脂肪酸合成的基因表达上调, 脂肪酸 $\beta$ 氧化的相关基因表达增加, 肝细胞膜的脂质过氧化物引起肝细胞的氧化应激导致了肝脏炎症损害。这可能为我们弄清NASH的发病机制及进行有效的治疗提供了启示。

一些研究显示PTEN的表达异常参与了肝脂肪变性的发生。在PTEN缺失的鼠类肝脏表现出脂肪酸的合成增加、肝脏肿大和脂肪肝形成的变化<sup>[66]</sup>, 而Waris *et al*<sup>[67]</sup>在研究慢性丙型肝炎引起的肝脂肪变性时发现丙型肝炎诱发氧化应激, 继而引起PTEN的失活和PI3K/Akt信号的活化<sup>[67]</sup>; 进一步的研究表明在人和大鼠脂肪变性的肝组织中PTEN的表达均下调, 受高水平不饱

和脂肪酸影响的肝细胞的PTEN表达下调能诱导肝脂肪变性, 并且哺乳动物雷帕霉素靶分子(mammalian target of rapamycin, mTOR)和NF- $\kappa$ B也参与了此过程<sup>[68]</sup>。这表明PTEN的低表达与肝脂肪变性的发生有相关性。

乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)在乙型肝炎患者发生肝细胞癌的过程中扮演重要作用, 而HBx可能是通过抑制PTEN的作用导致了肝细胞癌的发生<sup>[37,69]</sup>。近年的研究<sup>[70]</sup>进一步证实PTEN的表达可降低HBx诱导的PI3K/Akt活性、Akt及Bad的磷酸化, 以及HBx对凋亡蛋白caspase 3的抑制和对DNA裂解的保护等一系列HBx产生的抗肝细胞凋亡信号; 同时PTEN还能使HBx介导的肝细胞生长阻止于G<sub>1</sub>期。这些结果表明PTEN对HBx介导的信号有强烈的调节作用, PTEN可能是一个阻止乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染引起肝细胞癌的重要靶点。

## 6 结论

PTEN是迄今发现的第一个具有双重特性磷酸酶活性的肿瘤抑制基因, 自发现以来受到众多学者的关注, 对于PTEN的磷酸酶活性及其作用底物、对细胞内信号转导的影响、在肿瘤发生发展中的作用等研究已取得初步进展。近年来, 对PTEN的研究已从肿瘤领域逐渐延伸到一些非肿瘤领域, 在肝脏疾病方面, 除了对肝细胞癌的研究外, 一些学者也对PTEN与NASH、肝脂肪变性等非肿瘤肝脏疾病的关系进行了探讨。研究表明, PTEN的表达异常参与了肝细胞癌的发生发展, 并与其病理学分级和预后有关; PTEN的缺失或低表达也可能与NASH、肝脂肪变性的发生具有相关性。但对于PTEN在肝纤维化形成和发展中的作用国内外尚无研究报道。总之, PTEN在非肿瘤肝脏疾病中的研究甚少, 在肝纤维化中的作用尚不清楚, 有待进一步研究探讨。

## 7 参考文献

- 1 Li J, Yen C, Liaw D, Podyspanina K, Bose S, Wang SI, Puc J, Miliareis C, Rodgers L, McCombie R, Bigner SH, Giovanella BC, Ittmann M, Tycko B, Hibshoosh H, Wigler MH, Parsons R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997; 275: 1943-1947
- 2 Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WK, Lin H, Ligon AH, Langford LA, Baumgard ML, Hattier T, Davis T, Frye C, Hu R, Swedlund B, Teng DH, Tavtigian SV. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat*

- Genet* 1997; 15: 356-362
- 3 Li DM, Sun H. TEP1, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta. *Cancer Res* 1997; 57: 2124-2129
  - 4 Hlobilkova A, Knillova J, Bartek J, Lukas J, Kolar Z. The mechanism of action of the tumour suppressor gene PTEN. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003; 147: 19-25
  - 5 Das S, Dixon JE, Cho W. Membrane-binding and activation mechanism of PTEN. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 7491-7496
  - 6 Georgescu MM, Kirsch KH, Kaloudis P, Yang H, Pavletich NP, Hanafusa H. Stabilization and productive positioning roles of the C2 domain of PTEN tumor suppressor. *Cancer Res* 2000; 60: 7033-7038
  - 7 Murray D, Honig B. Electrostatic control of the membrane targeting of C2 domains. *Mol Cell* 2002; 9: 145-154
  - 8 Torres J, Rodriguez J, Myers MP, Valiente M, Graves JD, Tonks NK, Pulido R. Phosphorylation-regulated cleavage of the tumor suppressor PTEN by caspase-3: implications for the control of protein stability and PTEN-protein interactions. *J Biol Chem* 2003; 278: 30652-30660
  - 9 Valiente M, Andres-Pons A, Gomar B, Torres J, Gil A, Tapparel C, Antonarakis SE, Pulido R. Binding of PTEN to specific PDZ domains contributes to PTEN protein stability and phosphorylation by microtubule-associated serine/threonine kinases. *J Biol Chem* 2005; 280: 28936-28943
  - 10 Vazquez F, Grossman SR, Takahashi Y, Rokas MV, Nakamura N, Sellers WR. Phosphorylation of the PTEN tail acts as an inhibitory switch by preventing its recruitment into a protein complex. *J Biol Chem* 2001; 276: 48627-48630
  - 11 Torres J, Pulido R. The tumor suppressor PTEN is phosphorylated by the protein kinase CK2 at its C terminus. Implications for PTEN stability to proteasome-mediated degradation. *J Biol Chem* 2001; 276: 993-998
  - 12 Perren A, Komminoth P, Saremaslani P, Matter C, Feurer S, Lees JA, Heitz PU, Eng C. Mutation and expression analyses reveal differential subcellular compartmentalization of PTEN in endocrine pancreatic tumors compared to normal islet cells. *Am J Pathol* 2000; 157: 1097-1103
  - 13 Liu JL, Mao Z, LaFortune TA, Alonso MM, Gallick GE, Fueyo J, Yung WK. Cell cycle-dependent nuclear export of phosphatase and tensin homologue tumor suppressor is regulated by the phosphoinositide-3-kinase signaling cascade. *Cancer Res* 2007; 67: 11054-11063
  - 14 Whiteman DC, Zhou XP, Cummings MC, Pavay S, Hayward NK, Eng C. Nuclear PTEN expression and clinicopathologic features in a population-based series of primary cutaneous melanoma. *Int J Cancer* 2002; 99: 63-67
  - 15 Chung JH, Eng C. Nuclear-cytoplasmic partitioning of phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (PTEN) differentially regulates the cell cycle and apoptosis. *Cancer Res* 2005; 65: 8096-8100
  - 16 Minaguchi T, Waite KA, Eng C. Nuclear localization of PTEN is regulated by Ca(2+) through a tyrosyl phosphorylation-independent conformational modification in major vault protein. *Cancer Res* 2006; 66: 11677-11682
  - 17 Yi HK, Kim SY, Hwang PH, Kim CY, Yang DH, Oh Y, Lee DY. Impact of PTEN on the expression of insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in human gastric adenocarcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 330: 760-767
  - 18 Weng LP, Smith WM, Brown JL, Eng C. PTEN inhibits insulin-stimulated MEK/MAPK activation and cell growth by blocking IRS-1 phosphorylation and IRS-1/Grb-2/Sos complex formation in a breast cancer model. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 605-616
  - 19 Weng LP, Brown JL, Baker KM, Ostrowski MC, Eng C. PTEN blocks insulin-mediated ETS-2 phosphorylation through MAP kinase, independently of the phosphoinositide 3-kinase pathway. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1687-1696
  - 20 Selvendiran K, Tong L, Vishwanath S, Bratasz A, Trigg NJ, Kutala VK, Hideg K, Kuppusamy P. EF24 induces G2/M arrest and apoptosis in cisplatin-resistant human ovarian cancer cells by increasing PTEN expression. *J Biol Chem* 2007; 282: 28609-28618
  - 21 Gautam A, Li ZR, Bepler G. RRM1-induced metastasis suppression through PTEN-regulated pathways. *Oncogene* 2003; 22: 2135-2142
  - 22 Davies MA, Kim SJ, Parikh NU, Dong Z, Bucana CD, Gallick GE. Adenoviral-mediated expression of MMAC/PTEN inhibits proliferation and metastasis of human prostate cancer cells. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1904-1914
  - 23 Park JK, Jung HY, Park SH, Kang SY, Yi MR, Um HD, Hong SH. Combination of PTEN and gamma-ionizing radiation enhances cell death and G(2)/M arrest through regulation of AKT activity and p21 induction in non-small-cell lung cancer cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1552-1560
  - 24 Hlobilkova A, Ehrmann J, Sedlakova E, Krejci V, Knizetova P, Fiuraskova M, Kala M, Kalita O, Kolar Z. Could changes in the regulation of the PI3K/PKB/Akt signaling pathway and cell cycle be involved in astrocytic tumor pathogenesis and progression? *Neoplasma* 2007; 54: 334-341
  - 25 Ginn-Pease ME, Eng C. Increased nuclear phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 is associated with G0-G1 in MCF-7 cells. *Cancer Res* 2003; 63: 282-286
  - 26 Chung JH, Ostrowski MC, Romigh T, Minaguchi T, Waite KA, Eng C. The ERK1/2 pathway modulates nuclear PTEN-mediated cell cycle arrest by cyclin D1 transcriptional regulation. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2553-2559
  - 27 Wu RC, Li X, Schonthal AH. Transcriptional activation of p21WAF1 by PTEN/MMAC1 tumor suppressor. *Mol Cell Biochem* 2000; 203: 59-71
  - 28 Choi HJ, Chung TW, Kang SK, Lee YC, Ko JH, Kim JG, Kim CH. Ganglioside GM3 modulates tumor suppressor PTEN-mediated cell cycle progression-transcriptional induction of p21(WAF1) and p27(kip1) by inhibition of PI-3K/AKT pathway. *Glycobiology* 2006; 16: 573-583
  - 29 Diehl JA, Cheng M, Roussel MF, Sherr CJ. Glycogen synthase kinase-3beta regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization. *Genes Dev* 1998; 12: 3499-3511
  - 30 Moon SK, Kim HM, Kim CH. PTEN induces G1 cell cycle arrest and inhibits MMP-9 expression via the regulation of NF-kappaB and AP-1 in vascular smooth muscle cells. *Arch Biochem Biophys* 2004; 421:



- 267-276
- 31 Lin PY, Fosmire SP, Park SH, Park JY, Baksh S, Modiano JF, Weiss RH. Attenuation of PTEN increases p21 stability and cytosolic localization in kidney cancer cells: a potential mechanism of apoptosis resistance. *Mol Cancer* 2007; 6: 16
  - 32 Cai XM, Tao BB, Wang LY, Liang YL, Jin JW, Yang Y, Hu YL, Zha XL. Protein phosphatase activity of PTEN inhibited the invasion of glioma cells with epidermal growth factor receptor mutation type III expression. *Int J Cancer* 2005; 117: 905-912
  - 33 Rinker-Schaeffer CW, O'Keefe JP, Welch DR, Theodorescu D. Metastasis suppressor proteins: discovery, molecular mechanisms, and clinical application. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3882-3889
  - 34 Tao J, Xiong J, Li T, Yang Z, Li X, Li K, Wu H, Wang C. Correlation between protein expression of PTEN in human pancreatic cancer and the proliferation, infiltration, metastasis and prognosis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2006; 26: 444-447
  - 35 Zheng H, Takahashi H, Murai Y, Cui Z, Nomoto K, Niwa H, Tsuneyama K, Takano Y. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma. *Anticancer Res* 2006; 26: 3579-3583
  - 36 Furukawa K, Kumon Y, Harada H, Kohno S, Nagato S, Teraoka M, Fujiwara S, Nakagawa K, Hamada K, Ohnishi T. PTEN gene transfer suppresses the invasive potential of human malignant gliomas by regulating cell invasion-related molecules. *Int J Oncol* 2006; 29: 73-81
  - 37 Chung TW, Lee YC, Kim CH. Hepatitis B viral HBx induces matrix metalloproteinase-9 gene expression through activation of ERK and PI-3K/AKT pathways: involvement of invasive potential. *FASEB J* 2004; 18: 1123-1125
  - 38 Shukla S, MacLennan GT, Hartman DJ, Fu P, Resnick MI, Gupta S. Activation of PI3K-Akt signaling pathway promotes prostate cancer cell invasion. *Int J Cancer* 2007; 121: 1424-1432
  - 39 Dickerson EB, Thomas R, Fosmire SP, Lamerato-Kozicki AR, Bianco SR, Wojcieszyn JW, Breen M, Helfand SC, Modiano JF. Mutations of phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10 in canine hemangiosarcoma. *Vet Pathol* 2005; 42: 618-632
  - 40 Suzuki A, Hamada K, Sasaki T, Mak TW, Nakano T. Role of PTEN/PI3K pathway in endothelial cells. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 172-176
  - 41 Li YM, Zhou BP, Deng J, Pan Y, Hay N, Hung MC. A hypoxia-independent hypoxia-inducible factor-1 activation pathway induced by phosphatidylinositol-3 kinase/Akt in HER2 overexpressing cells. *Cancer Res* 2005; 65: 3257-3263
  - 42 Suzuki A, Kaisho T, Ohishi M, Tsukio-Yamaguchi M, Tsubata T, Koni PA, Sasaki T, Mak TW, Nakano T. Critical roles of Pten in B cell homeostasis and immunoglobulin class switch recombination. *J Exp Med* 2003; 197: 657-667
  - 43 Hagenbeek TJ, Spits H. T-cell lymphomas in T-cell-specific Pten-deficient mice originate in the thymus. *Leukemia* 2008; 22: 608-619
  - 44 Janas ML, Hodson D, Stamataki Z, Hill S, Welch K, Gambardella L, Trotman LC, Pandolfi PP, Vigorito E, Turner M. The effect of deleting p110delta on the phenotype and function of PTEN-deficient B cells. *J Immunol* 2008; 180: 739-746
  - 45 Harris SJ, Parry RV, Westwick J, Ward SG. Phosphoinositide lipid phosphatases: natural regulators of phosphoinositide 3-kinase signaling in T lymphocytes. *J Biol Chem* 2008; 283: 2465-2469
  - 46 Fujiwara Y, Hoon DS, Yamada T, Umeshita K, Gotoh M, Sakon M, Nishisho I, Monden M. PTEN / MMAC1 mutation and frequent loss of heterozygosity identified in chromosome 10q in a subset of hepatocellular carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 287-292
  - 47 Yu J, Ni M, Xu J, Zhang H, Gao B, Gu J, Chen J, Zhang L, Wu M, Zhen S, Zhu J. Methylation profiling of twenty promoter-CpG islands of genes which may contribute to hepatocellular carcinogenesis. *BMC Cancer* 2002; 2: 29
  - 48 Ma DZ, Xu Z, Liang YL, Su JM, Li ZX, Zhang W, Wang LY, Zha XL. Down-regulation of PTEN expression due to loss of promoter activity in human hepatocellular carcinoma cell lines. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4472-4477
  - 49 Zhang L, Yu Q, He J, Zha X. Study of the PTEN gene expression and FAK phosphorylation in human hepatocarcinoma tissues and cell lines. *Mol Cell Biochem* 2004; 262: 25-33
  - 50 Wang L, Wang WL, Zhang Y, Guo SP, Zhang J, Li QL. Epigenetic and genetic alterations of PTEN in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2007; 37: 389-396
  - 51 Dong-Dong L, Xi-Ran Z, Xiang-Rong C. Expression and significance of new tumor suppressor gene PTEN in primary liver cancer. *J Cell Mol Med* 2003; 7: 67-71
  - 52 Hu TH, Huang CC, Lin PR, Chang HW, Ger LP, Lin YW, Changchien CS, Lee CM, Tai MH. Expression and prognostic role of tumor suppressor gene PTEN/MMAC1/TEP1 in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 1929-1940
  - 53 Rahman MA, Kyriazanos ID, Ono T, Yamanoi A, Kohno H, Tsuchiya M, Nagasue N. Impact of PTEN expression on the outcome of hepatitis C virus-positive cirrhotic hepatocellular carcinoma patients: possible relationship with COX II and inducible nitric oxide synthase. *Int J Cancer* 2002; 100: 152-157
  - 54 Huang AM, Ding Y, Liu JF, Gao LY, Zang SB, Chen SP. Expression of survivin, p27 and PTEN in hepatocellular carcinoma and their clinical significances. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2008; 16: 17-20
  - 55 Hu TH, Wang CC, Huang CC, Chen CL, Hung CH, Chen CH, Wang JH, Lu SN, Lee CM, Changchien CS, Tai MH. Down-regulation of tumor suppressor gene PTEN, overexpression of p53, plus high proliferating cell nuclear antigen index predict poor patient outcome of hepatocellular carcinoma after resection. *Oncol Rep* 2007; 18: 1417-1426
  - 56 Wan XW, Jiang M, Cao HF, He YQ, Liu SQ, Qiu XH, Wu MC, Wang HY. The alteration of PTEN tumor suppressor expression and its association with the histopathological features of human primary hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 100-106
  - 57 Wu SK, Wang BJ, Yang Y, Tian YJ, Bao JJ, Feng XH, Yang DL. Expressions of phosphorylated-Smad2 and PTEN in hepatocellular carcinomas and adjacent liver tissues. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2007; 15: 567-571
  - 58 Yin LR, Chen ZX, Zhang SJ, Sun BG, Liu YD, Huang HZ. Expression of phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten in liver of athymic mice with hepatocellular carcinoma and the effect of Fuzheng Jiedu Decoction. *World J Gastroenterol* 2008;

- 14: 108-113
- 59 Lah JJ, Cui W, Hu KQ. Effects and mechanisms of silibinin on human hepatoma cell lines. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5299-5305
- 60 Cuadrado A, Orive A, Garcia-Suarez C, Dominguez A, Fernandez-Escalante JC, Crespo J, Pons-Romero F. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and hepatocellular carcinoma. *Obes Surg* 2005; 15: 442-446
- 61 Horie Y, Suzuki A, Kataoka E, Sasaki T, Hamada K, Sasaki J, Mizuno K, Hasegawa G, Kishimoto H, Iizuka M, Naito M, Enomoto K, Watanabe S, Mak TW, Nakano T. Hepatocyte-specific Pten deficiency results in steatohepatitis and hepatocellular carcinomas. *J Clin Invest* 2004; 113: 1774-1783
- 62 Sato W, Horie Y, Watanabe S, Suzuki A. Tumor suppressor gene PTEN and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Nippon Rinsho* 2005; 63: 1475-1483
- 63 Watanabe S, Horie Y, Suzuki A. Hepatocyte-specific Pten-deficient mice as a novel model for nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2005; 33: 161-166
- 64 Horie Y, Ohshima S, Sato W, Suzuki A, Watanabe S. Hepatocyte-specific Pten deficient mice. *Nippon Rinsho* 2006; 64: 1033-1042
- 65 Watanabe S, Horie Y, Kataoka E, Sato W, Dohmen T, Ohshima S, Goto T, Suzuki A. Non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: lessons from hepatocyte-specific phosphatase and tensin homolog (PTEN)-deficient mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 Suppl 1: S96-S100
- 66 Stiles B, Wang Y, Stahl A, Bassilian S, Lee WP, Kim YJ, Sherwin R, Devaskar S, Lesche R, Magnuson MA, Wu H. Liver-specific deletion of negative regulator Pten results in fatty liver and insulin hypersensitivity [corrected]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 2082-2087
- 67 Waris G, Felmlee DJ, Negro F, Siddiqui A. Hepatitis C virus induces proteolytic cleavage of sterol regulatory element binding proteins and stimulates their phosphorylation via oxidative stress. *J Virol* 2007; 81: 8122-8130
- 68 Vinciguerra M, Veyrat-Durebex C, Moukil MA, Rubbia-Brandt L, Rohner-Jeanrenaud F, Foti M. PTEN down-regulation by unsaturated fatty acids triggers hepatic steatosis via an NF-kappaBp65/mTOR-dependent mechanism. *Gastroenterology* 2008; 134: 268-280
- 69 Chung TW, Lee YC, Ko JH, Kim CH. Hepatitis B Virus X protein modulates the expression of PTEN by inhibiting the function of p53, a transcriptional activator in liver cells. *Cancer Res* 2003; 63: 3453-3458
- 70 Kang-Park S, Im JH, Lee JH, Lee YI. PTEN modulates hepatitis B virus-X protein induced survival signaling in Chang liver cells. *Virus Res* 2006; 122: 53-60

编辑 李军亮 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 世界华人消化杂志名词术语标准

**本刊讯** 本刊名词术语一律标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD<sub>50</sub>, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤). 通常应小写. (常务副总编辑: 张海宁 2008-06-18)