

胰岛素对结肠平滑肌细胞增殖及其表达干细胞因子的影响

余盈娟, 袁玉丰, 林琳

■背景资料

糖尿病、胃肠道病严重影响患者生活质量, 目前其机制尚不明确, 胰岛素信号通路的缺失及其引发的Cajal间质细胞功能障碍可能与之有关。

余盈娟, 袁玉丰, 林琳, 南京医科大学第一附属医院消化科江苏省南京市 210029

余盈娟, 在读硕士, 主要从事胃肠道动力性疾病方面的研究。

作者贡献分布: 该课题由余盈娟与林琳共同设计; 研究过程由余盈娟与袁玉丰合作完成; 研究所用试剂及分析工具由余盈娟提供; 数据分析及论文撰写由余盈娟完成; 林琳修改论文。

通讯作者: 林琳, 教授, 210029, 江苏省南京市广州路300号, 南京医科大学第一附属医院消化科. lin9100@yahoo.com.cn

收稿日期: 2010-11-23 修回日期: 2011-01-20

接受日期: 2011-01-26 在线出版日期: 2011-03-08

Insulin regulates the expression of stem cell factor in rat colonic smooth muscle cells

Ying-Juan Yu, Yu-Feng Yuan, Lin Lin

Ying-Juan Yu, Yu-Feng Yuan, Lin Lin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Professor Lin Lin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 300 Guangzhou Road, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. lin9100@yahoo.com.cn

Received: 2010-11-23 Revised: 2011-01-20

Accepted: 2011-01-26 Published online: 2011-03-08

Abstract

AIM: To investigate the effect of insulin on the expression of stem cell factor (SCF) in rat colonic smooth muscle cells.

METHODS: Rat colonic smooth muscle cells (SMCs) were separated by mechanical and enzymatic methods and identified by immunofluorescence staining of α -actin. Identified colonic SMCs were randomly divided into two groups: cells treated with different concentrations of insulin (0, 2.5, 5, 20, 40, 80 mg/L) and those treated with insulin for different durations (0, 8, 16, 24 h). The expression of SCF was detected by Western blot and RT-PCR. MTT assay was used to measure the proliferation of colonic SMCs.

RESULTS: At a concentration of 5 mg/L, insulin remarkably promoted the proliferation of colonic SMCs (0.052 ± 0.006 vs 0.018 ± 0.006 , $P < 0.05$).

Insulin at a concentration of 2.5, 5 or 20 mg/L promoted SCF expression in colonic SMCs (protein: 0.735 ± 0.035 , 0.754 ± 0.057 , 0.741 ± 0.051 vs 0.658 ± 0.024 ; mRNA: 0.688 ± 0.077 , 0.690 ± 0.080 , 0.698 ± 0.074 vs 0.528 ± 0.053 ; all $P < 0.05$), but there were no marked differences in the expression levels of SCF protein and mRNA among these three groups of cells. When the dosage of insulin was elevated to 40 mg/L, SCF expression reached its peak (protein: 0.899 ± 0.048 vs 0.658 ± 0.024 ; mRNA: 0.938 ± 0.117 vs 0.528 ± 0.053 ; both $P < 0.05$). The expression of SCF reached the peak at 16 hours after insulin treatment (protein: 0.899 ± 0.011 vs 0.628 ± 0.015 ; mRNA: 1.038 ± 0.053 vs 0.709 ± 0.042 ; both $P < 0.05$).

CONCLUSION: Insulin promotes cell proliferation and up-regulates SCF expression in rat colonic SMCs.

Key Words: Insulin; Smooth muscle cell; Stem cell factor; Rat

Yu YJ, Yuan YF, Lin L. Insulin regulates the expression of stem cell factor in rat colonic smooth muscle cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(7): 674-679

摘要

目的: 探讨胰岛素(Ins)对大鼠结肠平滑肌细胞(SMCs)增殖及其表达干细胞因子(SCF)的影响。

方法: 酶解法结合机械刮除法分离培养SD大鼠结肠SMCs, α -actin免疫荧光鉴定。将SMC随机分为Ins剂量组(0、2.5、5、20、40、80 mg/L)与时间组(0、8、16、24 h), 观察Ins作用下SMCs的增殖及其合成SCF的情况。MTT法检测SMCs的增殖, Western blot及RT-PCR法检测SCF的表达。

结果: (1)5 mg/L时Ins即有显著的促SMCs增殖效应(0.052 ± 0.006 vs 0.018 ± 0.006 , $P < 0.05$); (2)低、中剂量Ins(2.5、5、20 mg/L)能促进结肠SMCs表达SCF(蛋白: 0.735 ± 0.035 , 0.754 ± 0.057 , 0.741 ± 0.051 vs 0.658 ± 0.024 ; mRNA: 0.688 ± 0.077 , 0.690 ± 0.080 , 0.698 ± 0.074 vs 0.528 ± 0.053 , 均 $P < 0.05$); 高剂量Ins(40 mg/L)

■同行评议者

许文燮, 教授, 上海交通大学生命科学院生物医学工程系

使SCF的表达达到最高峰(蛋白: 0.899 ± 0.048 vs 0.658 ± 0.024 ; mRNA: 0.938 ± 0.117 vs 0.528 ± 0.053 ; 均 $P < 0.05$); (3) SMC表达SCF在Ins作用16 h后达到峰值(蛋白: 0.899 ± 0.011 vs 0.628 ± 0.015 ; mRNA: 1.038 ± 0.053 vs 0.709 ± 0.042 ; 均 $P < 0.05$).

结论: Ins能促进结肠SMCs增殖, 并在一定范围内呈剂量与时间依赖性促进结肠SMCs表达SCF.

关键词: 胰岛素; 平滑肌细胞; 干细胞因子; 大鼠

余盈娟, 袁玉丰, 林琳. 胰岛素对结肠平滑肌细胞增殖及其表达干细胞因子的影响. 世界华人消化杂志 2011; 19(7): 674-679
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/674.asp>

0 引言

Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)、平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)和肠神经系统(enteric nervous system, ENS)组成特殊的功能元件调节胃肠运动. ICC是一种呈网络状遍布于胃肠肌层的特殊间质细胞, 作为胃肠起搏细胞^[1,2], 兼有感受平滑肌压力、传导神经信号的作用^[3,4], 其形态与功能需要多种细胞因子的维持^[5,6], 其中干细胞因子(stem cell factor, SCF)起着重要作用^[7-9]. SCF是一种髓源性的多功能细胞生长因子, 亦能由胃肠SMC合成^[10], 对多种细胞的生长与发育有重要调控作用. 研究离体胃肠组织发现^[11,12], 胰岛素(insulin, Ins)对ICC有保护作用, 同时伴有SCF表达的增加, 但ICC表面缺乏胰岛素受体(insulin receptor, IR), 推测Ins可能通过促进SCF的表达进而对ICC起保护作用. 在胃肠道, 营养并维持ICC的SCF主要来自平滑肌^[11], 该研究旨在从细胞水平探讨Ins是否能促进大鼠结肠SMC合成SCF并探讨Ins对结肠SMC增殖的影响.

1 材料和方法

1.1 材料 SD大鼠, 雌雄不限, 体质量150-200 g, 由南京医科大学实验动物中心提供. DMEM培养液、胎牛血清(Gibco, USA), II型胶原酶、大豆胰蛋白酶抑制剂、牛胰岛素(Sigma, USA), SCF抗体(Santa Cruz, USA), α -actin抗体(北京博奥森公司), SCF引物(南京博尔迪生物科技公司).

1.2 方法

1.2.1 结肠SMC的分离和培养: SD大鼠10%水合氯醛麻醉致死, 自肛门上2 cm取结肠肠段10 cm

左右, 用含抗生素的Hepes-Ringer缓冲液反复冲洗, 机械刮除黏膜层和浆膜层. 将平滑肌组织剪碎匀浆, 置入消化液(0.1%的II型胶原酶和0.01%的大豆胰蛋白酶抑制剂)中, 30 °C孵育20 min、离心、弃消化液(此过程重复1次), 加含100 mL/L胎牛血清的DMEM培养液中中止消化、离心, DMEM培养液重悬细胞, 过筛; 台盼蓝染色确认细胞活力>90%, 于37 °C 950 mL/L O₂和50 mL/L CO₂条件下培养, SMC长至致密单层时, 传代培养, 采用第3-5代SMC进行实验.

1.2.2 结肠SMC的鉴定: 通过光学显微镜观察细胞形态及免疫荧光法进行鉴定. 细胞培养至7-10 d光镜下观察SMC的形态; 取对数生长的SMC, 胰蛋白酶消化, 制成单细胞悬液; 将SMC接种到放置载玻片的培养皿中, 培养1-3 d, 待SMC长至单层时, 取出载玻片. PBS缓冲液冲洗、丙酮固定, 3% H₂O₂阻断内源性过氧化物酶; 滴加 α -actin一抗(1:100), 4 °C过夜, PBS冲洗, 滴加罗丹明标记的羊抗兔IgG二抗, 室温避光湿盒中孵育1 h, PBS冲洗, 滴加Hoechst染核, PBS缓冲液冲洗、封片, 观察特异性荧光.

1.2.3 MTT比色法检测SMC的增殖: 结肠SMC按 4×10^3 /孔接种至96孔培养板, 贴壁后换入Ins浓度分别为0、2.5、5、20、40、80 mg/L的培养液, 24 h后加入5 g/L MTT溶液20 μ L/孔, 继续孵育4 h, 吸弃上清液, 加入二甲基亚砜(DMSO)150 μ L/孔, 37 °C振荡10 min, 置酶标仪492 nm波长处比色, 记录每孔吸光度(A值). 每组设5复孔, 去掉最大值与最小值.

1.2.4 分组与处理: 取对数生长期的SMC加入无胎牛血清的DMEM培养液饥饿24 h, 研究Ins对结肠SMC合成SCF的影响. (1) Ins不同浓度组: SMC+Ins(0、2.5、5、20、40、80 mg/L)分别培养16 h; (2) Ins不同时间组: SMC+Ins(40 mg/L)分别培养0、8、16、24 h; 以上实验所用细胞来自同一大鼠, 每次实验重复3次.

1.2.5 Western blot法检测SMC中SCF蛋白表达: 蛋白裂解液提取各组细胞蛋白, 离心、超声破碎后BCA法测定蛋白浓度. 60 μ g蛋白/泳道加样, 恒流30 mA电泳, 恒压100 V转膜70 min, 封闭2 h. 加入SCF一抗(1:100), 4 °C过夜; 二抗1:5 000, 37 °C孵育, 曝光、显影.

1.2.6 RT-PCR法检测SMC中SCF mRNA表达: 按TRIzol试剂说明提取各组细胞总mRNA, 逆转录为cDNA, 以此cDNA为模板行PCR扩增. PCR反应条件: 94 °C预变性5 min、94 °C变性15 s、

■ **研发前沿**
胃肠动力障碍与胃肠起搏细胞ICC密切相关, 对ICC及其相关因素的研究成为热点.

■创新盘点

本文首次探讨了Ins对结肠SMC增殖的影响,并首次在细胞水平探讨Ins对结肠SMC合成SCF的影响,为下一步探讨其可能机制奠定基础。

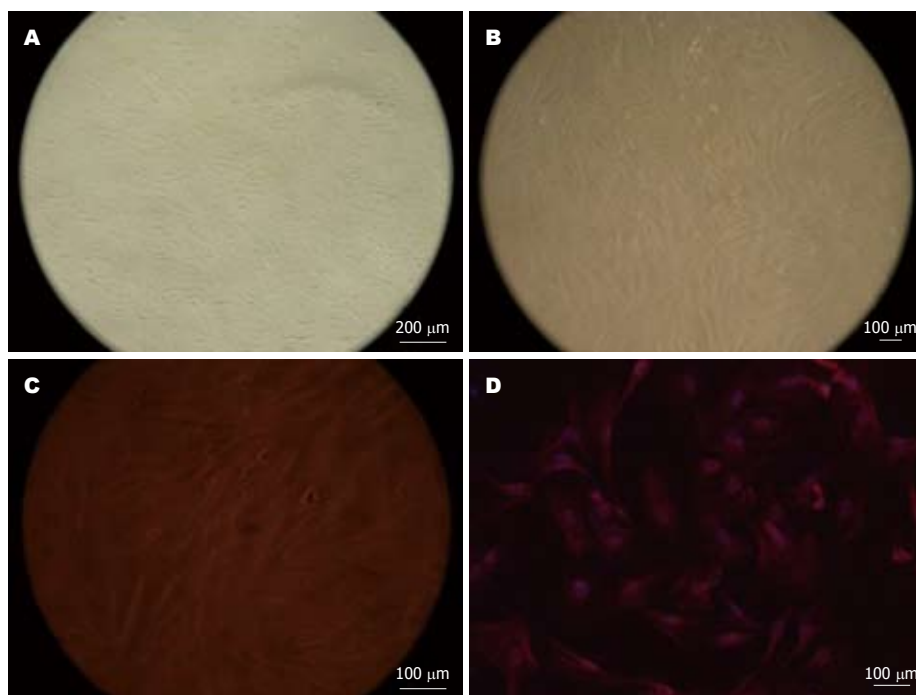


图1 结肠SMC的鉴定. A: SMC培养3-5 d开始增殖($\times 100$); B: SMC培养14 d峰谷样生长($\times 100$); C: 高倍显微镜下SMC的形态($\times 200$); D: SMC免疫荧光鉴定($\times 400$).

55 °C退火30 s、72 °C延伸15 s、共循环30次,最后于72 °C延伸8 min, PCR产物经2%琼脂糖凝胶电泳,观测、拍照. SCF上游引物: 5'-TTC GCT TGT AAT TGG CTT TGC-3'; 下游引物: 5'-CAA CTG CCC TTG TAA GAC TTGA-3'(76 bp, NM_021843); GAPDH上游引物: 5'-CCC CCA ATG TAT CCG TTG TG-3'; 下游引物: 5'-TAG CCC AGG ATG CCC TTT AGT-3'(118 bp, BC059110).

统计学处理 所有数据录入SPSS10.0软件包分析,以mean \pm SD表示,采用方差分析和成组 t 检验, $P<0.05$ 为有显著性差异.

2 结果

2.1 结肠SMC的鉴定

2.1.1 结肠SMC显微镜下观察: 培养24 h后,可见细胞贴壁,呈三角形或梭形,有少量突起,3-5 d开始增殖(图1A); 14 d后细胞密集,呈峰谷样生长(图1B); 200倍显微镜下SMC的突起清晰可见(图1C).

2.1.2 α -actin免疫荧光阳性反应: 大部分多角形细胞胞质内见红色荧光,细胞核Hoechst染色呈蓝色(图1D).

2.2 Ins对结肠SMC增殖的影响 2.5 mg/L Ins对结肠SMC的增殖无影响(0.023 ± 0.012 vs 0.018 ± 0.006 , $P>0.05$), 5 mg/L时能显著地促进SMC生长(0.052 ± 0.006 vs 0.018 ± 0.006 , $P<0.05$), Ins在20、40、80 mg/L与5 mg/L时促SMC的增殖效

表1 不同浓度Ins对结肠SMC合成SCF的影响 (mean \pm SD)

Ins浓度(mg/L)	SCF蛋白	SCF mRNA
0	0.658 ± 0.024	0.528 ± 0.053
2.5	0.735 ± 0.035^a	0.688 ± 0.077^a
5	0.754 ± 0.057^a	0.690 ± 0.080^a
20	0.741 ± 0.051^a	0.698 ± 0.074^a
40	0.899 ± 0.048	0.938 ± 0.117
80	0.903 ± 0.040	0.910 ± 0.105

^a $P<0.05$ vs Ins(0, 40, 80 mg/L).

表2 40 mg/L Ins作用不同时间对结肠SMC合成SCF的影响 (mean \pm SD)

作用时间(h)	SCF蛋白	SCF mRNA
0	0.628 ± 0.015	0.709 ± 0.042
8	0.762 ± 0.018^a	0.834 ± 0.046^a
16	0.899 ± 0.011^b	1.038 ± 0.053^b
24	0.852 ± 0.015	0.937 ± 0.030

^a $P<0.05$ vs Ins(0, 40, 80 mg/L).

应无差异(0.052 ± 0.009 , 0.046 ± 0.013 , 0.040 ± 0.004 vs 0.052 ± 0.006 , $P>0.05$).

2.3 不同浓度Ins对结肠SMC表达SCF的影响 低剂量Ins(2.5 mg/L)即开始促进结肠SMC表达SCF, 至40 mg/L时SCF的表达量最大($P<0.05$, 表1, 图2), 80 mg/L时SCF的表达量与40 mg/L时无差异($P>0.05$, 表1, 图2).

2.4 不同时间点Ins对结肠SMC表达SCF的影响

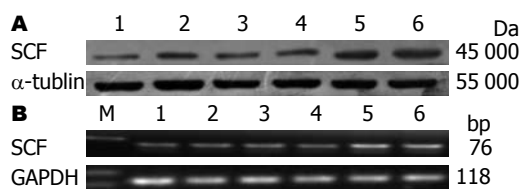


图 2 不同浓度Ins对结肠SMC表达SCF的影响. A: Western blot检测蛋白表达; B: RT-PCR检测mRNA表达; M: Marker; 1: Ins 0 mg/L; 2: Ins 2.5 mg/L; 3: Ins 5 mg/L; 4: Ins 20 mg/L; 5: Ins 40 mg/L; 6: Ins 80 mg/L.

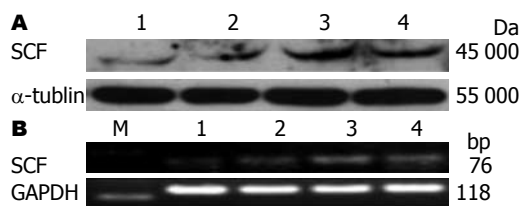


图 3 Ins(40 mg/L)不同时间点对结肠SMC表达SCF的影响. A: Western blot检测蛋白表达; B: RT-PCR检测mRNA表达. M: Marker; 1: Ins作用0 h; 2: Ins作用8 h; 3: Ins作用16 h; 4: Ins作用24 h.

Ins(40 mg/L)诱导SMC合成SCF的峰值在16 h后 ($P < 0.05$, 表2, 图3), 24 h与16 h时SCF的表达无统计学差异 ($P > 0.05$, 表2, 图3).

3 讨论

糖尿病(diabetes mellitus, DM)相关的胃肠动力障碍常见的包括消化不良、胃轻瘫、便秘,可累及全胃肠道,严重影响患者的生活质量^[13],其发生与ICC的异常密切相关. 2型DM人体胃肠标本研究显示ICC核膜皱缩、内质网扩张、自噬体增加并有慢波电节律的异常^[14]; DM模型鼠亦发现有ICC及SCF的减少^[15,16]. ICC的发育与功能的维持与c-Kit信号系统密切相关^[17,18], 阻断c-Kit受体后, ICC几乎消失并伴有慢波的丧失. c-Kit的天然配体SCF是一种重要的造血生长因子,在多种组织和细胞中均有表达,具有多种生物学功能,如维持造血干细胞和肥大细胞的生存^[19],调节红细胞、黑素、精子的生成并调节T淋巴细胞的分化^[20,21],调节其他一些细胞的生长周期^[22],在肿瘤与炎症疾病的发生发展中亦可能有一定的作用^[23,24]. 无论是阻断c-Kit信号通路后还是在DM动物模型,添加外源性SCF后ICC的数量、超微结构、慢波的振幅与频率均得到不同程度的改善^[25,26]. 对离体胃肠组织的研究表明^[27],胃肠道平滑肌、肠神经均表达IR,但仅在平滑肌表面检测到SCF;另有研究显示^[11],在仅发生肠神经元缺失的小鼠胃肠道内,ICC的分布、SCF的表达、慢波的活动均无明显异常,离体的肠

道平滑肌依然能检测到SCF的表达. 综上所述推测在胃肠道维持ICC功能的SCF主要由SMC合成. Ins是胰岛β细胞分泌的蛋白质激素,相对分子质量约为5 700 Da,由两条氨基酸肽链组成,由其前体Ins原在高尔基复合体内转化而成,最主要的生理作用是调节机体细胞对葡萄糖、氨基酸、脂肪酸等的摄取、利用和储存. IR是一种酪氨酸激酶,目前发现4种亚型IR1、IR2、IR3、IR4,在机体不同组织及不同发育阶段表达量亦不相同^[28],Ins与IR结合后IR进一步磷酸化Ins底物受体IRS^[29],进而发挥其生物学效应. Horváth等^[12]对离体胃肠组织的培养中发现Ins/IGF-1信号通路的缺失同样能导致ICC数量的减少与功能异常;外源性Ins/IGF-1能一定程度地改善DM时ICC的数量/结构异常,并同时增加SCF的表达^[30,31]. 但是ICC缺乏IR,Ins可能通过其他途径间接地对ICC起保护作用,例如通过诱导SMC合成SCF. 本实验研究显示,2.5 mg/L Ins即能一定程度地促进SMC表达SCF,40 mg/L时达到最高峰,并在16 h后作用最明显,提示Ins在一定的范围内能呈剂量与时间依赖方式诱导SMC合成SCF. 另外,Ins对SMC尚有一定的促增殖作用,2.5 mg/L Ins对SMC的促增殖效应与空白对照组无统计学差异,但是5 mg/L Ins即有显著的促进SMC增殖的效应,20、40、80 mg/L其效应与5 mg/L时无差异,可能是IR饱和的原因. 本实验中Ins对SMC的促增殖效应与促SCF合成效应并不完全一致,考虑MTT及Western blot是两种不同的实验方法,其评估目的亦不相同;另外还有可能由于实验条件所限存在一定的实验误差. 胰岛素样生长因子(insulin like growth factor 1, IGF-1)是Ins样生长因子家族中的一种,其分子结构与Ins类似,在某些方面有与Ins类似的生理功能. 本课题组研究显示IGF-1能促进结肠SMC分泌SCF,与Ins一样在第16小时作用最强^[32]. Ins与IGF-1有共同的信号通路PI3K/AKT与MEK/ERKs^[33,34],结肠SMC研究显示,IGF-1可能通过MAPK信号通路促进SMC表达SCF^[35],Ins可能的信号通路是什么,是否与PI3K、MAPK两条通路中的一条或两条或是其他Ins信号通路有关则有待进一步的研究与证实.

总之,本实验从细胞水平证实Ins能促进SMC增殖并合成SCF,为以后更进一步地探讨Ins、IGF-1、SCF、SMC、ICC之间的关系提供了一定的实验依据,为研究糖尿病胃肠动力障碍提供理论依据.

■应用要点

本研究证实,Ins能促进结肠SMC增殖,并能诱导SMC表达SCF,为胃肠动力障碍性疾病的治疗提供一定的理论依据.

■同行评价

本文选题恰当, 对研究胃肠道平滑肌起搏细胞Cajal间质细胞与胃肠动力障碍关系研究具有一定的理论意义。

4 参考文献

- Koh SD, Sanders KM, Ward SM. Spontaneous electrical rhythmicity in cultured interstitial cells of cajal from the murine small intestine. *J Physiol* 1998; 513 (Pt 1): 203-213
- Huizinga JD, Thuneberg L, Klüppel M, Malysz J, Mikkelsen HB, Bernstein A. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 1995; 373: 347-349
- Iino S, Horiguchi K, Nojyo Y, Ward SM, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal contain signalling molecules for transduction of nitrergic stimulation in guinea pig caecum. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 542-50, e12-e13
- Beckett EA, Takeda Y, Yanase H, Sanders KM, Ward SM. Synaptic specializations exist between enteric motor nerves and interstitial cells of Cajal in the murine stomach. *J Comp Neurol* 2005; 493: 193-206
- Choi KM, Gibbons SJ, Roeder JL, Lurken MS, Zhu J, Wouters MM, Miller SM, Szurszewski JH, Farrugia G. Regulation of interstitial cells of Cajal in the mouse gastric body by neuronal nitric oxide. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 585-595
- Wouters MM, Gibbons SJ, Roeder JL, Distad M, Ou Y, Strege PR, Szurszewski JH, Farrugia G. Exogenous serotonin regulates proliferation of interstitial cells of Cajal in mouse jejunum through 5-HT2B receptors. *Gastroenterology* 2007; 133: 897-906
- Takeda M, Takayama I, Terada N, Baba T, Ward SM, Ohno S, Fujino MA. Immunoelectron-microscopic study of Kit-expressing cells in the jejunum of wildtype and Ws/Ws rats. *Cell Tissue Res* 2001; 304: 21-30
- Torihashi S, Nishi K, Tokutomi Y, Nishi T, Ward S, Sanders KM. Blockade of kit signaling induces transdifferentiation of interstitial cells of cajal to a smooth muscle phenotype. *Gastroenterology* 1999; 117: 140-148
- Nakahara M, Isozaki K, Vanderwinden JM, Shinomura Y, Kitamura Y, Hirota S, Matsuzawa Y. Dose-dependent and time-limited proliferation of cultured murine interstitial cells of Cajal in response to stem cell factor. *Life Sci* 2002; 70: 2367-2376
- Morimoto M. Intestinal Smooth Muscle Cells Enhance Stem Cell Factor (SCF) Production Locally against Gastrointestinal Nematode Infections. *J Vet Med Sci* 2011 Jan 7. [Epub ahead of print]
- Ward SM, Ordög T, Bayguinov JR, Horowitz B, Epperson A, Shen L, Westphal H, Sanders KM. Development of interstitial cells of Cajal and pacemaking in mice lacking enteric nerves. *Gastroenterology* 1999; 117: 584-594
- Horváth VJ, Vittal H, Ordög T. Reduced insulin and IGF-I signaling, not hyperglycemia, underlies the diabetes-associated depletion of interstitial cells of Cajal in the murine stomach. *Diabetes* 2005; 54: 1528-1533
- 柯美云, 蓝宇. 糖尿病胃肠并发症的动力障碍及其机制. *中华内分泌代谢杂志* 2003; 19: 164-165
- Kim ER, Kim KM, Lee JY, Joo M, Kim S, Noh JH, Ward SM, Koh SD, Rhee PL. The clue of Interstitial Cell of Cajalopathy (ICCPathy) in human diabetic gastropathy The ultrastructural and electrical clues of ICCPathy in human diabetic gastropathy. *Exp Toxicol Pathol* 2010 Dec 22. [Epub ahead of print]
- Yamamoto T, Watabe K, Nakahara M, Ogiyama H, Kiyohara T, Tsutsui S, Tamura S, Shinomura Y, Hayashi N. Disturbed gastrointestinal motility and decreased interstitial cells of Cajal in diabetic db/db mice. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 660-667
- 罗云, 林琳, 张红杰, 李学良, 吴高珏, 王美峰. 糖尿病慢传输运动结肠Cajal间质细胞和干细胞因子的变化. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 458-463
- 贾后军, 童卫东, 刘宝华. 胃肠道Cajal间质细胞与干细胞因子/c-kit信号途径关系. *医学研究生学报* 2010; 23: 192-195
- 龙庆林, 房殿春, 史洪涛, 向国春, 罗元辉. 糖尿病大鼠胃窦SCF-Kit信号改变及其对Cajal间质细胞的影响. *第三军医大学学报* 2007; 29: 141-143
- 张小丽, 朱道银, 唐恩. 干细胞因子研究进展. *川北医学院学报* 2006; 21: 91-95
- Tsiftoglou AS, Vizirianakis IS, Strouboulis J. Erythropoiesis: model systems, molecular regulators, and developmental programs. *IUBMB Life* 2009; 61: 800-830
- Ray P, Krishnamoorthy N, Ray A. Emerging functions of c-kit and its ligand stem cell factor in dendritic cells: regulators of T cell differentiation. *Cell Cycle* 2008; 7: 2826-2832
- Skaar JR, Pagano M. Control of cell growth by the SCF and APC/C ubiquitin ligases. *Curr Opin Cell Biol* 2009; 21: 816-824
- Ali S, Ali S. Role of c-kit/SCF in cause and treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Gene* 2007; 401: 38-45
- Reber L, Da Silva CA, Frossard N. Stem cell factor and its receptor c-Kit as targets for inflammatory diseases. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 327-340
- Tong W, Jia H, Zhang L, Li C, Ridolfi TJ, Liu B. Exogenous stem cell factor improves interstitial cells of Cajal restoration after blockade of c-kit signaling pathway. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 844-851
- 徐丽明, 林琳, 汤玉蓉, 张红杰, 李学良. 干细胞因子对糖尿病小鼠结肠Cajal间质细胞的干预效应. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1294-1298
- Horváth VJ, Vittal H, Lörincz A, Chen H, Almeida-Porada G, Redelman D, Ordög T. Reduced stem cell factor links smooth myopathy and loss of interstitial cells of cajal in murine diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2006; 130: 759-770
- Caruso MA, Blaufuss PC, Kittilson JD, Raine J, Sheridan MA. Isolation and characterization of a mRNA encoding a novel insulin receptor (IR) subtype, IR2, from rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) and patterns of expression of the four IR subtypes, IR1-IR4, in tissues and during embryonic development. *Gen Comp Endocrinol* 2010; 169: 258-268
- 赵海燕, 王勇, 马永平, 陈宇红. 胰岛素信号转导障碍与胰岛素抵抗. *新医学* 2010; 41: 267-271
- 徐丽明, 林琳, 汤玉蓉, 张红杰, 李学良. 干细胞因子对糖尿病结肠Cajal间质细胞的影响. *中华消化杂志* 2008; 28: 388-391
- 林琳, 徐丽明, 罗云, 吴高珏, 汤玉蓉, 张红杰, 李学良. 糖尿病结肠动力障碍时Cajal间质细胞和干细胞因子的变化以及胰岛素的干预效应. *胃肠病学* 2008; 13: 200-204
- 宁月季, 张蔚, 成家飞, 李学良, 王美峰, 林琳. 胰岛素样生长因子1对大鼠结肠平滑肌细胞中干细胞因子表达的影响. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3502-3506
- Picinato MC, Hirata AE, Cipolla-Neto J, Curi R, Carvalho CR, Anhe GF, Carpinelli AR. Activation of insulin and IGF-1 signaling pathways by melato-

- nin through MT1 receptor in isolated rat pancreatic islets. *J Pineal Res* 2008; 44: 88-94
- 34 Lessmann E, Grochow G, Weingarten L, Giesemann T, Aktories K, Leitges M, Krystal G, Huber M. Insulin and insulin-like growth factor-1 promote mast cell survival via activation of the phosphatidylinositol-3-kinase pathway. *Exp Hematol* 2006; 34: 1532-1541
- 35 宁月季, 张蔚, 成家飞, 李学良, 王美峰, 林琳. 胰岛素样生长因子1调节胃平滑肌细胞表达干细胞因子的ERKMAPK通路. *中华医学杂志* 2010; 90: 2402-2406

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), CN 14-1260/R]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原创文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章16 wk内完成. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-18)