

ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 2 月 28 日      第 24 卷      第 6 期      (Volume 24 Number 6)



## 6/2016

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

## 目次

2016年2月28日 第24卷 第6期 (总第518期)

## 述评

- 827 胶质细胞源性神经营养因子在肠道炎性疾病中作用的研究进展

吴志平, 张德奎

- 833 超声内镜在消化系统疾病介入诊断和治疗研究的新进展

沈妍华, 刘爱群

## 基础研究

- 842 蓝莓对非酒精性脂肪性肝病大鼠Bcl-2、Bax表达的影响

禹萍, 任婷婷, 程明亮, 赵旦博

- 851 丁酸钠在大鼠肠缺血/再灌注小肠损伤中的作用

唐富波, 张文华, 李雨梦, 胡森, 白晓东

- 858 叶黄素介导Nrf-2/ARE信号途径抑制人结肠癌HT29细胞增殖的作用机制

刘志方, 吴凤秀, 王丽平, 王明臣, 付蕾

## 临床研究

- 866 miR-409-3b通过下调表皮生长因子蛋白7抑制胃癌侵袭和转移的分子机制

计钰亮, 朱建华, 杨君寅

## 文献综述

- 873 非生物型人工肝治疗重型肝炎的常见问题及护理对策

罗玲, 张运芝, 袁春兰, 蒋祖利

- 879 胆石症诊疗的荟萃分析进展

邹怡新, 余德才

- 886 功能性消化不良平滑肌舒缩障碍中G蛋白偶联信号转导机制的研究进展

尹晓岚, 唐旭东, 王凤云, 陈婷, 吕林, 马祥雪, 田亚欣

- 894 炎症性肠病肠外临床表现及对应治疗策略的研究进展

张夏璐, 李冶夫, 周平

- 902 粪便标志物在炎症性肠病中的应用进展

朱秀丽, 王巧民

## 研究快报

- 909 去甲肾上腺素各受体亚型在非酒精性脂肪肝大鼠肝组织的表达

刘娜, 穆华, 郑吉敏, 梁传栋

- 915 利用微阵列芯片技术探究基因
- $FOXQ1$
- 与大肠癌的关系

郑极, 唐慧, 白璇, 岳柯琳, 郭强

## 临床经验

- 923 放疗在 I E/II E期胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤中的预后价值评价

张廷友, 牛绍青, 张玉晶

- 928 miR-638在胃癌中的表达及其临床意义

黄诗良, 叶桦, 唐有为, 邬丽娜, 郭雯莹, 沈晓伶, 董显文, 张谢

- 933 肝硬化门静脉高压患者B超与胃镜特点相关性分析76例

马琳, 梁陶媛, 张晓

- 938 血管加压素V2受体拮抗剂托伐普坦治疗肝硬化并低钠血症和肝性水肿的系统评价

郭皓, 吴利娟, 金哲, 李小珍, 金建军

- 947 胃液回输对住院ICU患者肠内营养支持效果的影响

王红玉, 晏东波, 刘威威, 段美玲

- 952 广西基层医生功能性胃肠病知识的知晓情况

何宛蓉, 张法灿, 梁列新, 吴柏瑶, 李任富

- 957 结肠息肉临床病理特点分析313例

何洁瑶, 胡以恒, 胡梦成, 洪嘉雯, 张军

- 962 粪便中钙卫蛋白水平对溃疡性结肠炎患者疾病严重程度和复发的评估价值

林松挺

- 967 细致化护理在老年消化系统肿瘤护理中的应用

夏华琴, 章建芳, 沈彩芳

- 972 微创外科疾病谱规律

刘成远, 张豫峰

- 978 国内外肛瘘诊疗现状的对比与启示

陈豪, 冷强, 金黑鹰, 章蓓

## 病例报告

- 983 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤1例

谢俏, 魏晟, 董丽凤, 蔡辉

## 附录

I - V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2016年国内国际会议预告

## 志谢

I - II 志谢《世界华人消化杂志》编委



## 消 息

- 841 《世界华人消化杂志》栏目设置  
850 《世界华人消化杂志》参考文献要求  
865 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
872 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
885 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
951 《世界华人消化杂志》正文要求  
971 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
982 《世界华人消化杂志》外文字符标准

## 封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 张德奎, 教授, 主任医师, 博士生导师, 730030, 甘肃省兰州市城关区萃英门82号, 兰州大学第二医院消化二科. 现任消化二科与食道胃病亚科主任、科技处副处长等多项职务, 为甘肃省卫生厅领军人才, 国家自然科学基金函评专家, 科技部专家库专家. 主要研究方向为肠神经系统在炎症性肠病中作用及机制、消化系统肿瘤侵袭转移的分子机制及消化疾病微创治疗. 其中, 对肠神经系统与炎症性肠病关系的研究在国内处于领先地位, 集中在肠神经胶质细胞(EGC)对肠黏膜屏障作用, EGC对UC相关结肠癌作用, EGC中GDNF自分泌环路作用等研究. 现为《中国现代医学杂志》等国内多种期刊的编委及审稿专家. 主持国家及省自然科学基金面上项目共4项, 省卫生行业基金1项, 参与国家科技惠民项目1项, 共计课题10余项, 在*J path*等国内外刊物发表文章40余篇.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 都珍珍; 组版编辑 闫晋利; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 郭鹏;  
形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

## 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

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-02-28

原刊名 新消化病学杂志

## 期刊名称

世界华人消化杂志

## 国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

## 主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

## 编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

## 出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

## 制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

## 特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部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.

## 定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

## Contents

Volume 24 Number 6 February 28, 2016

### EDITORIAL

- 827 Role of glial cell line-derived neurotrophic factor in intestinal inflammatory diseases  
*Wu ZP, Zhang DK*
- 833 Endoscopic ultrasonography in interventional diagnosis and treatment of digestive diseases  
*Shen YH, Liu AQ*

### BASIC RESEARCH

- 842 Effect of blueberry on expression of Bcl-2 and Bax in non-alcoholic fatty liver disease in mice  
*Yu P, Ren TT, Cheng ML, Zhao DB*
- 851 Effect of sodium butyrate on small intestinal injury following intestinal ischemia-reperfusion in rats  
*Tang FB, Zhang WH, Li YM, Hu S, Bai XD*
- 858 Lutein suppresses cell proliferation in human colon cancer cell line HT29 via Nrf-2/ARE signal transduction pathway  
*Liu ZF, Wu FX, Wang LP, Wang MC, Fu L*

### CLINICAL RESEARCH

- 866 miR-409-3b inhibits invasion and metastasis of gastric cancer by downregulating EGFL7 protein expression  
*Ji YL, Zhu JH, Yang JY*

### REVIEW

- 873 Non-bioartificial liver support system for treating patients with severe hepatitis: Common problems and nursing countermeasures  
*Luo L, Zhang YZ, Yuan CL, Jiang ZL*
- 879 Diagnosis and treatment of cholelithiasis: A review based on meta-analyses  
*Zou YX, Yu DC*
- 886 G protein coupled signal transduction mechanisms in malfunction of smooth muscle relaxation and contraction in functional dyspepsia  
*Yin XL, Tang XD, Wang FY, Chen T, Lv L, Ma XX, Tian YX*
- 894 Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and their treatment strategies  
*Zhang XL, Li YF, Zhou P*
- 902 Application of fecal markers in inflammatory bowel disease  
*Zhu XL, Wang QM*

### **RAPID COMMUNICATION**

- 909 Expression of  $\alpha$ -adrenergic receptor (AR),  $\beta_1$ -AR and  $\beta_2$ -AR in liver tissue of nonalcoholic fatty liver disease rats  
*Liu N, Mu H, Zheng JM, Liang CD*
- 915 Exploring relationship between *FOXQ1* gene and colorectal cancer using microarray technology  
*Zheng J, Tang H, Bai X, Yue KL, Guo Q*

### **CLINICAL PRACTICE**

- 923 Effect of radiotherapy on prognosis of stage I E/II E gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma  
*Zhang TY, Niu SQ, Zhang YJ*
- 928 Clinical significance of expression of miR-638 in gastric carcinoma  
*Huang SL, Ye H, Tang YW, Wu LN, Guo WY, Shen XL, Dong XW, Zhang X*
- 933 Correlations between ultrasonographic and gastroscopic findings of portal hypertension in patients with liver cirrhosis  
*Ma L, Liang TY, Zhang X*
- 938 Vasopressin V2-receptor antagonist tolvaptan for treating cirrhotic patients with hyponatremia and hepatic edema: A systemic review  
*Guo H, Wu LJ, Jin Z, Li XZ, Jin JJ*
- 947 Influence of gastric fluid reinfusion on enteral nutrition support in intensive care unit patients  
*Wang HY, Yan DB, Liu WW, Duan ML*
- 952 Awareness of functional gastrointestinal disorders among primary hospital doctors in Guangxi  
*He WR, Zhang FC, Liang LX, Wu BY, Li RF*
- 957 Clinical and pathologic features of colorectal polyps: Analysis of 313 cases  
*He JY, Hu YH, Hu MC, Hong JW, Zhang J*
- 962 Role of fecal calprotectin in evaluation of disease activity and recurrence of ulcerative colitis  
*Lin ST*
- 967 Application of meticulous nursing care in elderly patients with gastrointestinal tumors  
*Xia HQ, Zhang JF, Shen CF*
- 972 Spectrum of diseases encountered in minimally invasive surgery department  
*Liu CY, Zhang YF*
- 978 Current situation of diagnosis and treatment of anal fistula: Comparison between China and other countries  
*Chen H, Leng Q, Jin HY, Zhang B*

### **CASE REPORT**

- 983 Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A case report  
*Xie Q, Wei S, Dong LF, Cai H*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 24 Number 6 February 28, 2016

### APPENDIX

I – V Instructions to authors  
I Calendar of meetings and events in 2016

### ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, De-Kui Zhang, Professor, Chief Physician, Second Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Lanzhou University, 82 Cuiyingmen, Chengguan District, Lanzhou 730030, Gansu Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan, Zhen-Zhen Du* Electronic Editor: *Jin-Li Yan*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Peng Guo* Proof Editor: *Peng Guo*  
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** February 28, 2016

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-59080035 13901166126  
Fax: +86-10-85381893  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892  
Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at [www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp](http://www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp). If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 功能性消化不良平滑肌舒缩障碍中G蛋白偶联信号转导机制的研究进展

尹晓岚, 唐旭东, 王凤云, 陈婷, 吕林, 马祥雪, 田亚欣

### ■背景资料

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)既往研究多从胃动力紊乱、胃十二指肠内脏高敏感性、脑肠轴功能失调、炎症及免疫反应、精神心理异常、遗传易感性等方面探究本病。其中除了遗传易感因素以外,其他的病理生理机制均可作为前期因素最终导致胃肠动力紊乱。

尹晓岚, 唐旭东, 王凤云, 陈婷, 吕林, 马祥雪, 田亚欣, 中国中医科学院西苑医院脾胃病科 北京市 100091

尹晓岚, 主要从事中医内科学消化系统疾病的研究。

国家重点基础研究发展计划(973计划)基金资助项目, No. 2013CB531703

作者贡献分布: 本文由唐旭东与尹晓岚设计; 王凤云、陈婷、吕林、马祥雪及田亚欣参与评价; 论文写作由尹晓岚完成。

通讯作者: 唐旭东, 教授, 100091, 北京市海淀区西苑操场1号, 中国中医科学院西苑医院脾胃病科. txdlly@sina.com  
电话: 010-62835001

收稿日期: 2015-12-25

修回日期: 2016-01-13

接受日期: 2016-01-31

在线出版日期: 2016-02-28

Received: 2015-12-25

Revised: 2016-01-13

Accepted: 2016-01-31

Published online: 2016-02-28

### Abstract

Functional dyspepsia (FD) is a heterogeneous disease associated with gastrointestinal dysmotility, and it relates to malfunction of smooth muscle relaxation and contraction that is mainly mediated by G protein coupled signal transduction mechanisms involving phosphatidylinositol (PI) signal transduction pathway, cyclic nucleus signal transduction pathway and small G protein signal transduction pathway. By discussing different components and signal pathways of G protein coupled signal transduction system and their associations with malfunction of smooth muscle relaxation and contraction in FD, this review aims to provide a new thought about the treatment of FD through the regulation of gastrointestinal motility from a microcosmic perspective.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: G protein; G-protein coupled receptor; Functional dyspepsia; Smooth muscle relaxation and contraction; 20 kDa of myosin light chain; Myosin light chain kinase; Myosin light chain phosphatase

Yin XL, Tang XD, Wang FY, Chen T, Lv L, Ma XX, Tian YX. G protein coupled signal transduction mechanisms in malfunction of smooth muscle relaxation and contraction in functional dyspepsia. Shijie Huaren

### G protein coupled signal transduction mechanisms in malfunction of smooth muscle relaxation and contraction in functional dyspepsia

Xiao-Lan Yin, Xu-Dong Tang, Feng-Yun Wang, Ting Chen, Lin Lv, Xiang-Xue Ma, Ya-Xin Tian

Xiao-Lan Yin, Xu-Dong Tang, Feng-Yun Wang, Ting Chen, Lin Lv, Xiang-Xue Ma, Ya-Xin Tian, Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Supported by: National Basic Research Program of China (973 Program), No. 2013CB531703

Correspondence to: Xu-Dong Tang, Professor, Department of Gastroenterology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Xiyuan Play Ground 1, Haidian District, Beijing 100091, China. txdlly@sina.com

### ■同行评议者

薛博瑜, 教授, 南京中医药大学第一临床医学院中医内科学教研室



Xiaohua Zazhi 2016; 24(6): 886-893 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/886.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i6.886>

## 摘要

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种异质性胃肠动力紊乱性疾病, 胃肠道平滑肌舒缩障碍与之关系密切。G蛋白偶联的信号转导机制主要通过磷脂酰肌醇信号转导通路、环核苷酸信号转导通路、小G蛋白信号转导通路参与调控平滑肌舒缩。本文就G蛋白偶联的信号转导系统不同的组成、信号通路及其与FD胃肠动力紊乱平滑肌舒缩障碍的相关性作一综述, 以期从微观角度调整胃肠动力异常为治疗FD提供新的思考。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** G蛋白; G蛋白偶联受体; 功能性消化不良; 平滑肌舒缩; 肌球蛋白轻链; 肌球蛋白轻链激酶; 肌球蛋白轻链磷酸酶

**核心提示:** G蛋白偶联的信号转导系统在胃肠道平滑肌细胞舒缩调节过程中具有重要作用, 并且G蛋白偶联的不同信号转导通路、信号分子和效应分子不同亚型之间相互作用失调, 引起平滑肌舒缩功能紊乱, 可能是导致功能性消化不良(functional dyspepsia)胃肠动力障碍表现的内在机制。

尹晓岚, 唐旭东, 王凤云, 陈婷, 吕林, 马祥雪, 田亚欣. 功能性消化不良平滑肌舒缩障碍中G蛋白偶联信号转导机制的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(6): 886-893 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/886.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i6.886>

## 0 引言

功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一类异质性胃肠功能紊乱性疾病, 其症状来源于胃十二指肠区域, 主要表现为餐后饱胀不适、疼痛及烧灼感等, 并缺少可以解释此类症状的器质性、系统性、代谢性疾病, 其在全球范围内发病率可达11.5%-29.2%<sup>[1,2]</sup>。根据2006年罗马III共识对FD亚型的修订, 将其分为餐后不适综合征(postprandial distress syndrome, PDS)和上腹痛综合征(epigastric pain syndrome, EPS)。因素分析法表明, 罗马III共识中对进餐及疼痛相关症状的分组体现了这两类疾病具备不同的病理生理学机制, PDS多与胃肠动力

紊乱相关, 而EPS多与胃酸分泌异常相关<sup>[3,4]</sup>。近年逐渐发现PDS-EPS症状重叠患者较单纯某个FD亚型患者餐后上腹痛及恶心等症状发生率更高, 此类重叠综合征患者常常表现为以餐后不适为主的病症<sup>[5]</sup>。临床上, FD患者餐后不适症状是促成了患者就医的主要因素之一, 进食或不良饮食习惯可诱导或加重消化不良症状<sup>[6]</sup>。

究其发病机制, 目前研究多集中在胃动力紊乱、胃十二指肠内脏高敏感性、脑肠轴功能失调、炎症及免疫反应、精神心理异常、遗传易感性等方面<sup>[7]</sup>。其中除了遗传易感因素以外, 其他的病理生理机制均可作为前期因素最终导致胃肠动力紊乱<sup>[8]</sup>。胃平滑肌细胞舒缩功能是由内在的肠神经系统和外来的自主神经系统在相关神经递质的综合调控下激活钙离子参与的相关信号转导通路, 最终在肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)与肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)相互作用下, 肌球蛋白轻链(20 kDa of myosin light chain, MLC<sub>20</sub>)发生磷酸化/去磷酸化完成平滑肌舒缩过程<sup>[9]</sup>。胞浆游离钙离子浓度的升高过程是瞬间发生的, 在低钙水平下通过抑制MLCP的活性, 保证MLC<sub>20</sub>磷酸化状态的持续, 此类非钙依赖性收缩机制在胃平滑肌舒缩调节中所起的作用也逐渐为人们所重视<sup>[10]</sup>。目前已知的大多数脑肠肽、胺类等物质通过作用于G蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, GPCR)参与调控上述平滑肌舒缩机制。此外, FD遗传学研究也发现了许多与G蛋白及GPCR功能相关的候选基因多态性改变<sup>[11,12]</sup>。因此, G蛋白偶联的信号转导途径对FD胃动力异常的平滑肌舒缩过程起到重要作用。

## 1 G蛋白偶联的信号转导系统参与介导平滑肌舒缩

G蛋白是一种由 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 三个亚基组成的异源三聚体GTP结合蛋白, 位于质膜的胞浆面, 其中 $\alpha$ 亚基具有GTP酶作用,  $\beta$ 亚基和 $\gamma$ 亚基形成二聚体共价结合于质膜起着稳定 $\alpha$ 亚基的作用。G蛋白通过其 $\alpha$ 亚基与GDP/GTP结合的非活化/活化状态起着分子开关样作用, 从而调控跨膜信号转导。GPCR是人体内最大的一类膜蛋白受体家族, 由单一肽链形成7个跨膜 $\alpha$ 螺

## ■ 研究前沿

FD是一类异质性胃肠功能紊乱性疾病, G蛋白偶联的信号转导途径对调节FD胃动力异常的平滑肌舒缩过程起到重要作用, 了解G蛋白偶联的信号转导系统组成及当前研究现状, 可能为FD的治疗提供新的思考。

## ■ 相关报道

近年来不断有研究发现G蛋白偶联的信号转导系统参与消化系平滑肌舒缩调节, 许多与FD相关的脑肠肽、神经胺等物质通过与G蛋白偶联受体相结合进而参与不同的信号转导通路。

旋, 其N端位于细胞外, C端位于胞浆面. 通过与不同的配体(如生物胺, 肽类, 蛋白酶等)结合, 使其空间结构发生改变, 在鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF)的作用下, 促进G蛋白 $\alpha$ 亚基的GDP/GTP交换,  $\alpha$ 亚基构象改变, 与G蛋白 $\beta$ 亚基和 $\gamma$ 亚基所构成的二聚体解离形成G $\alpha$ 和G $\beta\gamma$ , 进而各自调控下游的效应器<sup>[13]</sup>.

**1.1 磷脂酰肌醇信号转导通路** G $\alpha_q/11$ 激活磷脂酶C $\beta$ (phospholipase C $\beta$ , PLC $\beta$ ), 后者将位于细胞膜上的脂酰肌醇4,5-二磷酸(phosphatidylinositol biphosphate, PIP2)水解为1,4,5-三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3)和磷脂酰甘油(diacylglycerol, DAG). 之后IP3和DAG继续调节着两条完全不同但平行的信号通路, 胞外信号转位胞内信号, 最终升高细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度, 使得MLC<sub>20</sub>达到最大的磷酸化<sup>[14,15]</sup>. 一方面, IP3从胞膜转至胞浆, 可通过结合IP3受体参与调节肌浆网钙库内钙离子的释放, IP3受体本质是对IP3敏感的钙离子通道, 此外位于肌浆网膜上的另一类钙释放通道Ryanodine受体(Ryanodine receptor, RyR)可调节IP3的效能, 活化的RyRs可促进IP3和IP3受体达到最佳结合状态, 引起胞浆内Ca<sup>2+</sup>浓度迅速升高. 细胞钙内流导致的胞浆游离钙离子水平迅速增高可激活内质网膜的RyRs受体从而提高了Ca<sup>2+</sup>诱导的Ca<sup>2+</sup>释放, 胞内升高的Ca<sup>2+</sup>可与含有EF-hand结构域的钙调蛋白(calmodulin, CaM)结合形成Ca<sup>2+</sup>-CaM复合物, 而后激活MLCK<sup>[16]</sup>. 另一方面, DAG仍位于细胞膜上, 通过激活与之结合的蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)调节平滑肌收缩过程. 正常情况下, PKC以非活性形式分布于胞浆中, 当PIP2信号通路激活, 产生IP3, 胞浆游离Ca<sup>2+</sup>浓度升高, PKC便转位到质膜内表面, 被DAG所活化. PKC可通过间接激活MLCK, 或激活其他蛋白(如Rho激酶, 钙调蛋白依赖蛋白激酶2等)、部分离子通道及离子通道转运蛋白参与平滑肌收缩. PKC是一类丝/苏氨酸激酶, 存在多种亚型, 其中PKC $\alpha$ 、PKC $\beta$ 依赖DAG和胞浆Ca<sup>2+</sup>浓度的激活, PKC $\epsilon$ 只依赖DAG的激活. 近年来有学者却发现非钙依赖性PKC $\epsilon$ 可抑制MLCK活性, 从而抑制平滑肌收缩<sup>[17]</sup>. 因此无论上述哪一种途径, 最终主要引起MLCK的磷酸化, 激活的MLCK继续参与下游分子MLC<sub>20</sub>的磷酸化过程, 激活

ATP酶, 水解并释放ATP, 促进肌动球蛋白和横桥周期的产生, 使得平滑肌收缩.

在正常情况下, MLC<sub>20</sub>的磷酸化水平主要由MLCK和MLCP共同作用而成. MLCP是一类异源三聚体磷酸酶, 由一个38 kDa的1型蛋白磷酸酶催化亚基(protein phosphatase 1 catalytic subunit, PP1c)和110-130 kDa的肌球蛋白结合亚基(myosin phosphatase target subunit 1, MYPT1)、20 kDa功能不明的亚基构成, 一般认为, MLCP可通过移除MLC<sub>20</sub>上的高能磷酸基团失活MLC<sub>20</sub>, 拮抗MLCK的作用, 促进平滑肌舒张. 活化的PKC可在胞内Ca<sup>2+</sup>浓度升高时迅速磷酸化一种内源性肽类-MLCP抑制蛋白(PKC-potentiated phosphatase inhibitor protein 17 ku, CPI-17), 磷酸化的CPI-17可抑制PP1c并磷酸化MYPT1, 使MLCP失活, 保证平滑肌位相性收缩状态. 此外, 当胞内Ca<sup>2+</sup>浓度降低时, CPI-17还可继续通过非钙依赖性调节机制参与对MLCP的活性调节<sup>[10]</sup>. Patil等<sup>[18,19]</sup>在一系列体外培养兔结肠平滑肌细胞乙酰胆碱诱导实验中发现, 用PKC $\alpha$ 抑制剂calphostin C可抑制CPI-17及RhoA的活性, 并抑制了MYPT苏氨酸696上的磷酸化, 激活MLCP; ROCK II抑制剂Y-27632可抑制CPI-17的磷酸化水平, 并且, RhoA蛋白表达阴性的细胞也表现出了CPI-17磷酸化水平的抑制状态, 提示了PKC通路和RhoA通路都可能独立参与调控CPI-17的磷酸化状态, 从而调节MLCP的活性, 两条信号通路之间存在交联. 此外, 在新鲜分离培养的兔结肠平滑肌细胞匀浆中, 针对乙酰胆碱的刺激, MYPT可移位至颗粒性组分, 其磷酸化状态与HPS27共同转位相关. 同时, MYPT的磷酸化水平和转位活动可被Y-27632和calphostin C所抑制, 提示了RhoA通路和PKC通路对MYPT的平行调节. 无论抑制RhoA-或PKC-介导的任何一条通路, 都不能完全抑制MLCP的活性, 说明RhoA和PKC在平滑肌收缩兴奋剂的刺激下独立激活, 最终他们各自介导的信号通路在MYPT磷酸化节点上汇合.

**1.2 环核苷酸信号转导通路** 环核苷酸(cAMP和cGMP)是参与调节生理条件下平滑肌舒张的主要信使. 当外源第一信使(如神经递质、激素、药物等)结合激活GPCR, 胞浆面与G蛋白偶联的腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)/鸟苷酸环化酶(guanylate cyclase, GC)活

化后可使得ATP/GTP转化为cAMP/cGMP. 在cAMP信号转导系统中, GPCR激活后通过G蛋白偶联到AC才能使AC得以活化, 因此cAMP的浓度主要受到G蛋白的调控<sup>[20]</sup>; 而在cGMP信号转导系统中, 可溶性GC(soluble GC, sGC)可被一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)和NO供体激活, NO作为其特异的内源性活化因子可调控胞内cGMP的浓度<sup>[21]</sup>. cAMP/cGMP可通过激活PKA/PKG后, 磷酸化下游目标效应分子发挥作用, 但环核苷酸也可直接结合激活离子通道, 并且当cAMP/cGMP各自胞内浓度高于对方100倍时, PKA/PKG之间可产生交叉激活<sup>[22]</sup>. 最终, 胞浆cAMP/cGMP可被磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)降解为无活性代谢物5-AMP/5-GMP, 从而抑制PKA/PKG活化.

根据目前的研究, 环核苷酸以及与之相关的蛋白激酶调控平滑肌舒张过程的机制<sup>[23-26]</sup>主要有: (1)降低胞浆游离钙离子浓度: 通过磷酸化肌浆网IP<sub>3</sub>受体或抑制IP<sub>3</sub>合成减少内质网释放钙离子; 受磷蛋白(phospholamban, PLB)磷酸化以激活Ca<sup>2+</sup>-ATP酶, 提高肌浆网钙摄取; 通过抑制L型钙离子通道(L-type Ca<sup>2+</sup> channel, LTCC)减少细胞内Ca<sup>2+</sup>内流; 通过刺激胞膜Ca<sup>2+</sup>-ATP酶, 增加细胞内Ca<sup>2+</sup>流出; (2)激活钙敏感的K<sup>+</sup>外向通道, 使平滑肌细胞膜存在超极化; (3)cAMP依赖的MLCK磷酸化可降低磷酸化MLC<sub>20</sub>的钙敏感性: 环核苷酸可以降低磷酸化MLC<sub>20</sub>对Ca<sup>2+</sup>的敏感性, 一方面使MLCK发生磷酸化而降低了对Ca<sup>2+</sup>-CaM复合物的亲和力, 降低MLC<sub>20</sub>磷酸化水平, 另一方面PKG/PKA直接磷酸化MYPT1, 增强MLCP活性, 最终加速MLC<sub>20</sub>的去磷酸化. 此外, cGMP对PKA的交叉激活也可能参与其中, 但目前缺少确凿证据证实cGMP依赖的MLCK磷酸化可抑制MLCK活性<sup>[21]</sup>. 值得注意的是, 尽管体外实验显示PKA可磷酸化MLCK使其失活, 但活体内MLCK主要由钙调蛋白激酶II(calmodlin kinase II, CaMK II)磷酸化, 通过减少磷酸化MLC<sub>20</sub>的Ca<sup>2+</sup>敏感性在Ca<sup>2+</sup>信号中起到重要的生理作用; (4)RhoA/RhoK信号通路可直接介导cGMP诱导的钙敏化抑制: PKG对RhoASer188位点的磷酸化阻止了他与ROCK的结合, 也抑制了RhoA诱导的钙敏化和肌动蛋白细胞骨架组装, 起到平滑肌舒张作用. 无论上述何种机制, 最终都是通过降低MLC<sub>20</sub>的磷酸化水平, 保

证平滑肌细胞的舒张. 但有学者通过观察到硝基类扩血管药物在舒张血管平滑肌的同时不影响MLC<sub>20</sub>的磷酸化水平的现象, 在鼠胃底平滑肌细胞上进行了重复试验, 发现MLC<sub>20</sub>上Ser19的去磷酸化将导致Thr18发生单磷酸化, 后者保证了EFS诱导的平滑肌细胞的持续舒张状态<sup>[27]</sup>, 因此单纯通过MLC<sub>20</sub>磷酸化/去磷酸化状态判断平滑肌收缩/舒张状态可能尚存在争议.

**1.3 小G蛋白信号转导通路** 小G蛋白(small G protein)是一类分子量只有20-30 kDa的G蛋白, 其同样具有GTP酶活性, 在多种细胞反应中起到开关作用. 一般存在两种状态: GDP结合的非活化状态和GTP结合的活化状态. GEFs通过结合GTP, 交换释放GDP, 从而活化小G蛋白; 当小G蛋白与GTP酶活化蛋白(GTPase activating protein, GAP)相互作用时, GAP通过水解GTP, 使其转化为GDP而抑制RhoA活性<sup>[15,28]</sup>.

平滑肌收缩力的产生依赖MLCK的激活, 但胞内Ca<sup>2+</sup>浓度升高及MLCK钙依赖性MLC<sub>20</sub>磷酸化过程是短暂的, 在胞内Ca<sup>2+</sup>浓度降低时, 平滑肌收缩力的维持主要由MLCP负性参与的非钙依赖性机制调控<sup>[10]</sup>. Gα、G13介导RhoA/Rho激酶通路可抑制MLCP对MLC<sub>20</sub>的去磷酸作用, 其中RhoA就属于Ras相关小G蛋白家族成员. RhoA-GTP复合物可激活Rho激酶, Rho激酶作为一种丝/苏氨酸激酶, 可以磷酸化MYPT1, 导致MLCP的去磷酸化, 维持平滑肌收缩状态<sup>[29]</sup>.

## 2 胃动力异常与平滑肌舒缩障碍

平滑肌舒缩是胃运动的基础, 与电-机械偶联和药物-机械偶联相关. FD胃动力紊乱主要表现在进食后胃底和胃体的容受性舒张障碍、胃窦动力低下、胃排空延缓及消化间期胃窦、幽门及十二指肠的移行性复合运动(migrating myoelectric complexes, MMC)失常<sup>[30]</sup>. 其中, PDS患者胃排空延迟、近端胃扩张功能及顺应性受损更为明显<sup>[31]</sup>.

**2.1 近端胃容受性舒张改变** 正常情况下, 摄食后胃内接受大量食物, 胃底、胃体平滑肌反射性舒张, 使得胃内压力轻度升高称为容受性舒张. FD患者多因近端胃容受功能损伤而出现以早饱为主的消化不良症状<sup>[32]</sup>.

目前公认较为经典的通路是迷走神经节前纤维末端释放乙酰胆碱至肠神经系统

### ■ 创新盘点

通过论述G蛋白偶联的信号转导系统对胃肠道平滑肌细胞舒缩调控的作用, 以国内外相关研究成果为证, 探讨FD发生发展中胃动力异常的可能机制.



## 应用要点

通过研究G蛋白偶联的信号转导机制在胃肠道平滑肌细胞舒缩调控中所参与的不同信号通路间的交联反应及相互影响, 有助于寻找有效治疗靶点, 为FD的治疗提供新策略。

中的非肾上腺素能非胆碱能(nonadrenergic, noncholinergic, NANC)神经元上的烟碱类受体形成突触, 使神经元型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)基因表达和蛋白质合成升高. nNOS催化L-精氨酸合成NO, 神经元释放NO至平滑肌细胞, NO通过与质膜上的GPCR结合激活GC/cGMP信号通路引起平滑肌的舒张<sup>[33]</sup>. VIP经肠肌间神经丛中的NANC神经元释放结合于平滑肌细胞表面GPCR, 激活Gs, 通过AC/cAMP/PKA通路减少Ca<sup>2+</sup>内流, 发挥舒张作用. 此外, 胃平滑肌肌条在电场位的刺激下, VIP也可由黏膜下神经丛中具有分泌作用的肠运动神经元释放以刺激电解液的分泌, 并且此过程与胃平滑肌舒张活动相关<sup>[34]</sup>. 但近年来, 逐渐发现VIP的调节途径与nNOS/NO相关. Brehmer等<sup>[35]</sup>观察到VIP、nNOS和神经丝共表达于大多数人肠肌间神经元中, 此类神经元具备棘细胞特征, 考虑其多是抑制性的运动神经元或下行中间神经元. 因此, VIP与NO可能组成平行的共传递分子, 主要传导机制为VIP作用于突触前膜上的VPAC受体从而激活nNOS, 使之催化产生NO. NO自突触前膜释放后亦可刺激VIP的释放, 通过各自作用于靶细胞上特定的GPCR, 两者可各自通过GC/cGMP、AC/cAMP通路发挥作用. 此外在靶细胞中, NO与VIP之间又可产生交联反应, 形成串行交联模型, 即VIP作用于突触后膜上的NPR-C受体激活平滑肌细胞中的NOS, 后者亦可催化产生NO, 通过GC/cGMP通路发挥作用<sup>[34]</sup>. H<sub>2</sub>S同NO、CO同属肠神经释放的气体递质, 主要由L-半胱氨酸经胱硫醚β-合成酶(cystathione beta synthase, CBS)和胱硫醚-γ-裂解酶(cystathionine gamma lyase, CSE)催化产生<sup>[36]</sup>. Nagao等<sup>[37]</sup>发现内源性H<sub>2</sub>S在生理浓度下可逆性抑制大鼠空肠和结肠纵行平滑肌自发性收缩, 主要通过K<sub>ATP</sub><sup>+</sup>通道和激活MLCP, 而在大鼠空肠环形平滑肌则通过产生NO的内脏神经传入纤维或激活K<sub>Ca</sub><sup>+</sup>通道, 抑制LTCC产生超极化致使平滑肌舒张. 同时也发现CBS和CSE存在于大鼠小肠肌层的神经纤维中, 但未寻找到内源性NO直接释放的证据, 考虑H<sub>2</sub>S可能被共同释放的NO和/或VIP的显著平滑肌舒张效应所掩盖.

2.2 远端胃动力低下 FD患者常因近端胃排空过快, 远端胃内容物积滞, 导致胃内容物分布

异常, 食物排空延迟, 引起以早饱为主的上消化系不适症状<sup>[3]</sup>. 远端胃内容物积滞的形成与胃窦运动能力低下, 胃排空延缓密切相关. Devanarayana等<sup>[38]</sup>发现FD患者与正常组相比胃窦动力损伤, 禁食期间胃窦横截面积增大, 提示消化期胃排空能力减弱致使食物积滞于胃窦中. 肠神经系统可直接经过兴奋性或抑制性神经纤维投射分布于平滑肌层中调节平滑肌舒缩, 目前已知, 消化管壁外侧平滑肌层的收缩与舒张主要由肌间神经丛和黏膜下外侧神经丛调控<sup>[39]</sup>.

在大多数哺乳动物消化系内, 乙酰胆碱能神经元对于平滑肌收缩起到最基本的作用, 主要是肠运动神经元释放乙酰胆碱与平滑肌细胞上的代谢型M受体相结合, 发挥兴奋性活动<sup>[40]</sup>. 近年来Tanahashi等<sup>[41]</sup>在小鼠回肠纵行肌中发现ICC-MY参与其中介导乙酰胆碱神经肌肉的传递. 迷走神经通过迷走神经阵列(intramuscular arrays, IMAs)集中分布于前端的环纵形肌、食管下段和幽门括约肌的环形肌中, 当其产生兴奋性收缩时不直接作用于平滑肌细胞, 却主要通过IMAs/ICC-MY/SMC单位发挥作用, Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)作为中间神经元和胃肠道起搏细胞起到调节平滑肌收缩的重要作用, 这可能与平滑肌细胞上的受体闲置及ICC的整合调控有关<sup>[42,43]</sup>. 随着对ICC研究的深入, 逐渐发现ICC细胞膜表面表达多种调节平滑肌舒缩相关的GPCR, 如嘌呤能受体、胆碱能受体、神经激肽受体、5-羟色胺能受体等<sup>[44]</sup>. 因此胃电节律的紊乱可能与ICC上的G蛋白偶联的信号转导通路改变有关. 此外, 部分脑肠肽对远端胃排空具有重要作用<sup>[45]</sup>. Huang等<sup>[46]</sup>研究发现胃动素受体可选择性地结合激活Gαq、Gα13, 从而参与发动短暂的Gαq介导的刺激PI水解产生的IP<sub>3</sub>依赖钙释放级联反应以及之后持续的Gαq、Gα13介导的包括Rho激酶和PKC依赖的MLCP磷酸化过程, 最终使得MLC<sub>20</sub>维持磷酸化水平, 引起平滑肌收缩. 胃泌素(gastrin)和缩胆囊素(cholecystokinin, CCK)都可通过结合特定的GPCR亚型发挥生物学效应. GPCR对结构上和功能上相近的CCK-gastrin肽类家族具有一致的亲和力及羧基末端五肽序列, 但其结合gastrin和CCK分别在第6/7位酪氨酸残基发生硫酸化, 并且针对特定拮抗剂发生的



反应不同. 目前将其分为两类亚型CCK-1和CCK-2, CCK-1受体与CCK结合能力是gastrin的500-1000倍, CCK-2受体对CCK和gastrin具有相同的结合力. 通过与GPCR结合, 二者均可通过 $G\alpha_q/PI3/Ca^{2+}$ 通路调节平滑肌收缩<sup>[47]</sup>. 近年来Sabbatini等<sup>[48]</sup>首次提出 $PKC\alpha$ 是CCK诱导产生的RhoA细胞膜转位过程所必须的. 通常无活性的RhoA-GDP在胞浆中与Rho鸟苷酸解离抑制因子(Rho guanine nucleotide dissociation inhibitor, RhoGDI1)相互结合, 当RhoGDI1上丝氨酸96位点被 $PKC\alpha$ 激活后, RhoA-GDP被释放并转位至细胞膜上, 经过RhoGEF激活转变为有活性的RhoA-GTP. 在此过程中RhoGEF由 $G\alpha_{13}$ 激活后介导产生. 最终, GAP水解RhoA上的GTP, 使之失活并重新与RhoGDI1相结合形成周期循环. 因此, CCK可通过激活 $G\alpha_{13}$ 信号通路和 $G\alpha_q/PI3/Ca^{2+}$ 信号通路, 刺激产生RhoA细胞膜移位, 但该通路是否在胃肠道发生激活目前尚需进一步研究. Mondal等<sup>[49]</sup>发现X/A样细胞释放的Ghrelin可通过胆碱能、肾上腺素能、5-羟色胺能、阿片类神经元刺激臭鼬胃收缩, 其中, 初级传入神经元作为中间神经元在黏膜至肌间神经丛的传递信号过程中起到重要作用. 胆碱能受体、肾上腺素能受体、血清素能受体、阿片类受体均为GPCR, 提示Ghrelin通过G蛋白偶联的信号转导通路调节平滑肌收缩功能.

事实上FD患者胃肠动力紊乱并不仅仅是单纯的平滑肌细胞舒张或收缩障碍的问题, 两者之间相互影响, 共同发生障碍可能性大, 目前已知平滑肌舒缩障碍的同向性损伤严重影响消化系的蠕动推进, 如窖蛋白的缺失可能通过上调PDE5, 一方面降低PKC、Rho激酶的活性, 减少MLC<sub>20</sub>磷酸化水平; 另一方面降低cGMP水平和NO供体的反应活性, 最终共同降低平滑肌细胞收缩和舒张能力<sup>[50]</sup>.

### 3 结论

FD是一类常见的上消化道功能性胃肠病, 目前对其发病机制的研究纷繁复杂尚无定论, 缺乏较好的治疗方法, 这在一定程度上影响了患者的生活质量, 并对社会医疗保障系统带来了较大的经济负担. G蛋白偶联的信号转导机制在胃肠道平滑肌舒缩调控中起着重要作用, 尤其是多种脑肠肽、胺类物质、气体递质作为

配体参与其中. G蛋白偶联的不同信号转导通路、信号分子和效应器分子不同亚型之间相互作用、相互整合失调, 引起平滑肌舒缩功能紊乱, 最终可能导致FD胃肠动力障碍的宏观表现. 单纯的把平滑肌细胞舒缩障碍的单个通路作为治疗靶点已经过时, 信号通路之间的交联反应、相互影响是研究的趋势. 但是, G蛋白偶联的信号转导系统参与体内多种病理生理反应, 其对FD胃肠道平滑肌细胞的调控是否具有特异性; 在已经确定胃动力异常的FD患者中常常缺乏具有预测性的特定症状<sup>[8]</sup>, 这是否与G蛋白偶联的信号转导通路交联引发的代偿机制相关, 此类问题仍需进一步研究.

### 4 参考文献

- 1 Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. The Rome III criteria for the diagnosis of functional dyspepsia in secondary care are not superior to previous definitions. *Gastroenterology* 2014; 146: 932-940; quiz e14-e15 [PMID: 24417817 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.01.014]
- 2 Zhang S, Zhao L, Wang H, Wang C, Huang S, Shen H, Wei W, Tao L, Zhou T. Efficacy of modified LiuJunZi decoction on functional dyspepsia of spleen-deficiency and qi-stagnation syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13: 54 [PMID: 23453018 DOI: 10.1186/1472-6882-13-54]
- 3 Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia--symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 134-141 [PMID: 23399526 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.14]
- 4 Halder SL, Talley NJ. Functional dyspepsia: A new Rome III Paradigm. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 259-272 [PMID: 17761119]
- 5 Carbone F, Holvoet L, Tack J. Rome III functional dyspepsia subdivision in PDS and EPS: recognizing postprandial symptoms reduces overlap. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1069-1074 [PMID: 26220647 DOI: 10.1111/nmo.12585]
- 6 Feinle-Bisset C, Vozzo R, Horowitz M, Talley NJ. Diet, food intake, and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 170-181 [PMID: 14687160]
- 7 全甲钊, 曲波, 王蓓蓓, 白梅. 功能性消化不良的发病机制. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 785-790
- 8 Mizuta Y, Shikuwa S, Isomoto H, Mishima R, Akazawa Y, Masuda J, Omagari K, Takeshima F, Kohno S. Recent insights into digestive motility in functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2006; 41: 1025-1040 [PMID: 17160514]
- 9 Bhetwal BP, An C, Baker SA, Lyon KL, Perrino BA. Impaired contractile responses and altered expression and phosphorylation of Ca(2+) sensitization proteins in gastric antrum smooth muscles from ob/ob mice. *J Muscle Res Cell Motil* 2013; 34: 137-149 [PMID: 23576331 DOI: 10.1007/

### ■名词解释

G蛋白偶联的信号转导系统: 包括各类由G蛋白及G蛋白偶联受体共同参与调节的信号转导通路. G蛋白是一种由 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 三个亚基组成的异源三聚体GTP结合蛋白; G蛋白偶联受体通过与不同的配体相结合, 参与调控下游的效应分子.

# 同行评价

本文着重论述近几年国内外有关G蛋白偶联的信号转导机制在消化系平滑肌舒缩调控中的作用, 及其参与FD发生发展中的可能机制, 全文总体评价学术价值好。

- s10974-013-9341-1]
- 10 Kitazawa T, Eto M, Woodsome TP, Brautigan DL. Agonists trigger G protein-mediated activation of the CPI-17 inhibitor phosphoprotein of myosin light chain phosphatase to enhance vascular smooth muscle contractility. *J Biol Chem* 2000; 275: 9897-9900 [PMID: 10744661]
- 11 Kourikou A, Karamanolis GP, Dimitriadis GD, Triantafyllou K. Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7672-7682 [PMID: 26167069 DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7672]
- 12 Dai F, Liu Y, Shi H, Ge S, Song J, Dong L, Yang J. Association of genetic variants in GN $\beta$ 3 with functional dyspepsia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1823-1830 [PMID: 24557575 DOI: 10.1007/s10620-014-3057-y]
- 13 Neer EJ. G proteins: critical control points for transmembrane signals. *Protein Sci* 1994; 3: 3-14 [PMID: 8142895]
- 14 Murthy KS, Zhou H, Grider JR, Brautigan DL, Eto M, Makhlouf GM. Differential signalling by muscarinic receptors in smooth muscle: m2-mediated inactivation of myosin light chain kinase via Gi3, Cdc42/Rac1 and p21-activated kinase 1 pathway, and m3-mediated MLC20 (20 kDa regulatory light chain of myosin II) phosphorylation via Rho-associated kinase/myosin phosphatase targeting subunit 1 and protein kinase C/CPI-17 pathway. *Biochem J* 2003; 374: 145-155 [PMID: 12733988 DOI: 10.1042/BJ20021274]
- 15 Wynne BM, Chiao CW, Webb RC. Vascular smooth muscle cell signaling mechanisms for contraction to angiotensin II and endothelin-1. *J Am Soc Hypertens* 2009; 3: 84-95 [PMID: 20161229 DOI: 10.1016/j.jash.2008.09.002]
- 16 Kinoshita SM, Kogure A, Taguchi S, Nolan GP. Snapin, positive regulator of stimulation-induced Ca<sup>2+</sup> release through RyR, is necessary for HIV-1 replication in T cells. *PLoS One* 2013; 8: e75297 [PMID: 24130701 DOI: 10.1371/journal.pone.0075297]
- 17 Grimm M, Mahnecke N, Soja F, El-Armouche A, Haas P, Treede H, Reichenspurner H, Eschenhagen T. The MLCK-mediated alpha1-adrenergic inotropic effect in atrial myocardium is negatively modulated by PKCepsilon signaling. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 991-1000 [PMID: 16783412]
- 18 Patil SB, Pawar MD, Bitar KN. Phosphorylated HSP27 essential for acetylcholine-induced association of RhoA with PKCalpha. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G635-G644 [PMID: 14592945]
- 19 Patil SB, Bitar KN. RhoA- and PKC-alpha-mediated phosphorylation of MYPT and its association with HSP27 in colonic smooth muscle cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G83-G95 [PMID: 16179599]
- 20 Amer MS. Cyclic AMP and gastric secretion. *Am J Dig Dis* 1972; 17: 945-953 [PMID: 4342206]
- 21 Chaudhury A, Cristofaro V, Carew JA, Goyal RK, Sullivan MP. Myosin Va plays a role in nitregeric smooth muscle relaxation in gastric fundus and corpora cavernosa of penis. *PLoS One* 2014; 9: e86778 [PMID: 24516539 DOI: 10.1371/journal.pone.0086778]
- 22 Guo D, Zhang JJ, Huang XY. A new Rac/PAK/GC/cGMP signaling pathway. *Mol Cell Biochem* 2010; 334: 99-103 [PMID: 19937092 DOI: 10.1007/s11010-009-0327-7]
- 23 Morgado M, Cairrão E, Santos-Silva AJ, Verde I. Cyclic nucleotide-dependent relaxation pathways in vascular smooth muscle. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 247-266 [PMID: 21947498 DOI: 10.1007/s00018-011-0815-2]
- 24 Ozaki H, Gerthoffer WT, Hori M, Karaki H, Sanders KM, Publicover NG. Ca<sup>2+</sup> regulation of the contractile apparatus in canine gastric smooth muscle. *J Physiol* 1993; 460: 33-50 [PMID: 7683717]
- 25 Li SJ, Sun NL. Regulation of intracellular Ca<sup>2+</sup> and calcineurin by NO/PKG in proliferation of vascular smooth muscle cells. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 323-328 [PMID: 15715928]
- 26 Thorneeloe KS, Nelson MT. Ion channels in smooth muscle: regulators of intracellular calcium and contractility. *Can J Physiol Pharmacol* 2005; 83: 215-242 [PMID: 15870837]
- 27 Puetz S, Schroeter MM, Piechura H, Reimann L, Hunger MS, Lubomirov LT, Metzler D, Warscheid B, Pfitzer G. New insights into myosin phosphorylation during cyclic nucleotide-mediated smooth muscle relaxation. *J Muscle Res Cell Motil* 2012; 33: 471-483 [PMID: 22711245 DOI: 10.1007/s10974-012-9306-9]
- 28 Ye X, Carew TJ. Small G protein signaling in neuronal plasticity and memory formation: the specific role of ras family proteins. *Neuron* 2010; 68: 340-361 [PMID: 21040840 DOI: 10.1016/j.neuron.2010.09.013]
- 29 Matsuoka T, Yashiro M, Kato Y, Shinto O, Kashiwagi S, Hirakawa K. RhoA/ROCK signaling mediates plasticity of scirrhous gastric carcinoma motility. *Clin Exp Metastasis* 2011; 28: 627-636 [PMID: 21667311 DOI: 10.1007/s10585-011-9396-6]
- 30 Talley NJ, Holtmann G, Walker MM. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on pathophysiology. *J Gastroenterol* 2015; 50: 601-613 [PMID: 25917563 DOI: 10.1007/s00535-015-1076-x]
- 31 吴改玲, 蓝宇, 王玘, 闫冰, 张小晋. 胃运动和感觉功能在符合罗马Ⅲ标准的功能性消化不良患者中的特点. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 734-738
- 32 郭文娟, 张艳丽, 姚树坤, 尹立杰, 颜珏, 李红磊. 功能性消化不良症状和近端胃功能的关系. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1623-1629
- 33 Nakamura K, Takahashi T, Taniuchi M, Hsu CX, Owyang C. Nicotinic receptor mediates nitric oxide synthase expression in the rat gastric myenteric plexus. *J Clin Invest* 1998; 101: 1479-1489 [PMID: 9525991]
- 34 Van Geldre LA, Lefebvre RA. Interaction of NO and VIP in gastrointestinal smooth muscle relaxation. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 2483-2497 [PMID: 15320758]
- 35 Brehmer A, Schrödl F, Neuhuber W. Morphology of VIP/nNOS-immunoreactive myenteric neurons in the human gut. *Histochem Cell Biol* 2006; 125: 557-565 [PMID: 16328433]
- 36 Lynn EG, Austin RC. Hydrogen sulfide in the pathogenesis of atherosclerosis and its therapeutic potential. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011; 4: 97-108

- [PMID: 22115351 DOI: 10.1586/ecp.10.130]
- 37 Nagao M, Duenes JA, Sarr MG. Role of hydrogen sulfide as a gasotransmitter in modulating contractile activity of circular muscle of rat jejunum. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 334-343 [PMID: 22058041 DOI: 10.1007/s11605-011-1734-0]
  - 38 Devanarayana NM, Rajindrajith S, Perera MS, Nishanthan SW, Benninga MA. Gastric emptying and antral motility parameters in children with functional dyspepsia: association with symptom severity. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 1161-1166 [PMID: 23517336 DOI: 10.1111/jgh.12205]
  - 39 Hens J, Gajda M, Scheuermann DW, Adriaensen D, Timmermans JP. The longitudinal smooth muscle layer of the pig small intestine is innervated by both myenteric and submucous neurons. *Histochem Cell Biol* 2002; 117: 481-492 [PMID: 12107499]
  - 40 Minami K, Uezono Y. The recent progress in research on effects of anesthetics and analgesics on G protein-coupled receptors. *J Anesth* 2013; 27: 284-292 [PMID: 23099434 DOI: 10.1007/s00540-012-1507-2]
  - 41 Tanahashi Y, Ichimura Y, Kimura K, Matsuyama H, Iino S, Komori S, Unno T. Cholinergic neuromuscular transmission mediated by interstitial cells of Cajal in the myenteric layer in mouse ileal longitudinal smooth muscles. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2014; 387: 377-388 [PMID: 24322587 DOI: 10.1007/s00210-013-0944-2]
  - 42 Fox EA, Phillips RJ, Byerly MS, Baronowsky EA, Chi MM, Powley TL. Selective loss of vagal intramuscular mechanoreceptors in mice mutant for steel factor, the c-Kit receptor ligand. *Anat Embryol (Berl)* 2002; 205: 325-342 [PMID: 12136263]
  - 43 Marunaka Y, Niisato N, Miyazaki H. New concept of spare receptors and effectors. *J Membr Biol* 2005; 203: 31-39 [PMID: 15834687]
  - 44 Lavin ST, Southwell BR, Murphy R, Jenkinson KM, Furness JB. Activation of neurokinin 1 receptors on interstitial cells of Cajal of the guinea-pig small intestine by substance P. *Histochem Cell Biol* 1998; 110: 263-271 [PMID: 9749960]
  - 45 毛兰芳, 汪龙德, 张宏伟, 刘俊宏, 杜晓娟, 彭志恒. 功能性消化不良与脑肠肽的研究进展. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 570-576
  - 46 Huang J, Zhou H, Mahavadi S, Sriwai W, Lyall V, Murthy KS. Signaling pathways mediating gastrointestinal smooth muscle contraction and MLC20 phosphorylation by motilin receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G23-G31 [PMID: 15591586]
  - 47 Guilloteau P, Le Meuth-Metzinger V, Morisset J, Zabielski R. Gastrin, cholecystokinin and gastrointestinal tract functions in mammals. *Nutr Res Rev* 2006; 19: 254-283 [PMID: 19079889 DOI: 10.1017/S0954422407334082]
  - 48 Sabbatini ME, Williams JA. Cholecystokinin-mediated RhoGDI phosphorylation via PKC $\alpha$  promotes both RhoA and Rac1 signaling. *PLoS One* 2013; 8: e66029 [PMID: 23776598 DOI: 10.1371/journal.pone.0066029]
  - 49 Mondal A, Aizawa S, Sakata I, Goswami C, Oda S, Sakai T. Mechanism of ghrelin-induced gastric contractions in *Suncus murinus* (house musk shrew): involvement of intrinsic primary afferent neurons. *PLoS One* 2013; 8: e60365 [PMID: 23565235 DOI: 10.1371/journal.pone.0060365]
  - 50 Mahavadi S, Bhattacharya S, Kumar DP, Clay C, Ross G, Akbarali HI, Grider JR, Murthy KS. Increased PDE5 activity and decreased Rho kinase and PKC activities in colonic muscle from caveolin-1-/- mice impair the peristaltic reflex and propulsion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G964-G974 [PMID: 24157969 DOI: 10.1152/ajpgi.00165.2013]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

