

## 上皮-间质转化与肝胆管结石病的研究进展

赵礼金, 王芳

赵礼金, 王芳, 遵义医学院附属医院肝胆外科 贵州省遵义市 563003

赵礼金, 教授, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 主要从事肝胆管结石基础与临床, 胆管纤维化方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81260085  
贵州省优秀科技人才省长专项基金资助项目, No. 黔省专合字[2011]26号

作者贡献分布: 本文由赵礼金指导及修订; 王芳负责复习文献, 撰写述评。

通讯作者: 赵礼金, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 563003, 贵州省遵义市汇川区大连路149号, 遵义医学院附属医院肝胆外科. 386421696@qq.com  
电话: 0852-8608244

收稿日期: 2015-12-15  
修回日期: 2016-01-12  
接受日期: 2016-01-19  
在线出版日期: 2016-03-18

### Epithelial-to-mesenchymal transition and hepatolithiasis

Li-Jin Zhao, Fang Wang

Li-Jin Zhao, Fang Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, Guizhou Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260085; Governor Foundation of Guizhou Province for Science and Technology Talents, No. [2011]26

Correspondence to: Li-Jin Zhao, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, 149 Dalian Road, Huichuan District, Zunyi 563003, Guizhou Province, China. 386421696@qq.com

Received: 2015-12-15  
Revised: 2016-01-12  
Accepted: 2016-01-19  
Published online: 2016-03-18

### Abstract

Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) is a complex physiological and pathological process in which epithelial cells acquire mesenchymal characteristics. EMT occurs during embryogenesis and organ development, wound healing and organ regeneration, tumor migration and invasion. In recent years, cholangiocytes have been shown to undergo EMT in different cholangiopathies including hepatolithiasis. Transforming growth factor- $\beta$ /Smads signaling is considered the master regulator. The purpose of this article is to introduce the concept and type of EMT, summarize recent advances that support or refute the concept that cholangiocytes are capable of phenotype transition of hepatolithiasis and discuss the probable mechanism.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Epithelial-to-mesenchymal transition; Hepatolithiasis; Cholangiocytes

Zhao LJ, Wang F. Epithelial-to-mesenchymal transition and hepatolithiasis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(8): 1153-1158 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1153.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i8.1153>

### 摘要

上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)是一个上皮细胞转分化成间质细胞的复杂生理病理过程, 参与胚胎形成、组织器官纤维化、肿瘤发生、转移等。近年来研究显示胆管细胞发生上皮-间质转化在多种胆管病包括肝胆管结石病中

### ■背景资料

近年来研究发现持续损伤可导致胆管上皮细胞(bile duct epithelial cells, BDECs)增殖, 同时发生上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT), 获得间质细胞表型及功能, 参与肝胆管纤维化进程。EMT既是胚胎发育时期的正常生理过程, 也是促进肿瘤及纤维化疾病发展的病理过程。

### ■同行评议者

陈晓鹏, 教授, 主任医师, 皖南医学院附属弋矶山医院肝胆外科; 王海成, 主治医师, 天津市南开医院微创外科

## ■ 相关报道

Sung等报道肝胆管结石病患者肝组织中小胆管的BDECs可发生增殖, EMT样现象, 或与肌纤维母细胞相互作用, 促进疾病的发生发展。

发挥着重要作用, 并涉及 $\beta$ -转化生长因子/Smads信号通路的调节。文章着重介绍上皮-间质转化的概念、类型, 总结胆管上皮细胞(bile duct epithelia cells, BDECs)发生EMT的研究现状及在肝胆管结石病中的作用及可能机制。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 上皮-间质转化; 肝胆管结石病; 胆管细胞

**核心提示:** 胆管上皮细胞在肝胆管结石病发生发展过程中, 不仅是首当其冲的被害对象, 而且他可能被激活发生上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition)促进肝胆管纤维化。

赵礼金, 王芳. 上皮-间质转化与肝胆管结石病的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(8): 1153-1158 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1153.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i8.1153>

## 0 引言

肝胆管结石病指原发于肝内胆道系统, 存在于肝总管分叉以上的胆管内结石, 又称原发性肝内胆管结石。该病是东亚地区的常见病, 在韩国、日本、我国均高发, 发病率达2%-25%, 我国主要分布于华东、华南及西南地区<sup>[1,2]</sup>。肝胆管结石病病变广泛、病情复杂、复发率高, 常引起严重的并发症如胆汁性肝硬化, 胆管癌等, 是我国良性胆管疾病引起患者死亡的主要原因<sup>[3]</sup>。目前肝胆管结石病病因尚不完全清楚, 可能与胆汁淤留、胆道感染、胆道寄生虫等有关, 临床研究<sup>[4]</sup>表明胆管内炎症是结石形成重要因素, 胆汁淤积是结石形成的必要条件。近年来研究<sup>[5,6]</sup>发现持续炎症损伤可导致胆管上皮细胞(bile duct epithelia cells, BDECs)增殖, 同时发生上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT), 获得间质细胞表型及功能, 参与肝胆管纤维化进程。本文将对BDECs发生EMT的研究现状及在肝胆管结石病中的作用及可能机制作一综述。

## 1 EMT的定义和类型

EMT是指相互毗邻、具有极性的上皮细胞转化或缺乏细胞间连接、非极性、具有自由移动能力的间质细胞的病理生理过程<sup>[6,7]</sup>。他涉及一系列复杂的细胞、分子事件, 最终导致基因表达及细胞表型的改变<sup>[8-10]</sup>。在此过程中, 上

皮细胞逐渐失去细胞间连接, 细胞形态发生梭形改变, 细胞表面及细胞骨架蛋白表达和分布改变, 同时获得间质细胞自由移动的能力, 甚至具有间质细胞产生细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)的功能。细胞发生EMT一般表现为上皮细胞标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)、细胞角蛋白(cytokeratin)等表达下调, 间质细胞标志物N-钙黏蛋白(N-cadherin)、纤维特异性蛋白1(fibroblast-specific protein1, FSP1)也被称作S100A4、波形蛋白(vimentin)、 $\alpha$ -平滑肌激动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、I型胶原蛋白(collagen 1)以及转录因子如SNAIL(snail)、SNAI2(slug)和Twist等表达上调<sup>[6,11,12]</sup>。近年来研究<sup>[13-15]</sup>发现多种微小RNA(microRNA, miRNA)在EMT中的作用更是极为重要, 如miRNA21、miRNA211可促进胆管癌细胞EMT的发生, 而miRNA34a则能抑制胆管癌细胞发生EMT。

EMT既是胚胎发育时期的正常生理过程, 也是促进肿瘤及纤维化疾病发展的病理过程。根据发生过程中不同的生物学行为, EMT被分为三型<sup>[11,12,16]</sup>: I型发生于胚胎形成及发育过程中, 参与器官、组织的生成与发育; II型发生于组织损伤修复过程中, 可导致组织、器官的纤维化; III型与多种肿瘤的发生、侵袭、转移、血管生成密切相关。I型和III型都是以后续间质-上皮转化(mesenchymal-to-epithelial transition, MET)形成新的上皮细胞为结局, 而II型则是以组织器官的纤维化为结局。

## 2 胆管细胞与EMT

EMT最早发现于胚胎原肠胚及神经脊的发生过程中, 新近研究<sup>[17]</sup>表明人胚胎肝胆管发育过程中存在MET, 参与胆管的形成。EMT在各种肿瘤中的作用也极少受到争议<sup>[18]</sup>, 几篇近期的综述<sup>[19,20]</sup>详细地讨论了EMT在肝脏肿瘤中的作用。研究报道胆管癌组织中也存在EMT现象, 同时丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)核心蛋白可诱导胆管癌细胞系发生EMT, 促进其转移、侵袭能力<sup>[21]</sup>。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)也可诱导胆管癌细胞系发生EMT, 在胆管癌转移侵袭过程中发挥重要作用<sup>[22]</sup>。随着EMT在各种纤维化疾病中的作用被认识, 如研究报道心脏<sup>[23]</sup>、肺<sup>[24]</sup>、肾脏<sup>[25,26]</sup>等组织器官损伤修复过程中, 均存在EMT促进器官纤维化, 目前大量

体内外实验也证实了EMT在肝脏纤维化中的作用<sup>[27]</sup>。国内外学者均有报道通过免疫组织化学技术, 体外证实了肝细胞、BDECs、肝祖细胞等肝脏细胞能通过EMT/MET参与肝脏纤维化, 此结论在体内实验通过细胞谱系示踪技术也得到一些支持, 而通过该技术对肝脏细胞在体内是否发生EMT的研究也得到了一些阴性结果<sup>[6]</sup>。

早期国外学者<sup>[28-32]</sup>通过免疫组织化学方法, 检测胆汁淤积性肝硬化、慢性HCV感染、硬化性胆管炎、胆道闭锁等患者肝脏病理标本BDECs上皮间质标志物, 发现一些上皮标志物缺失、伴随间质标志物过表达, 这证明BDECs发生了EMT, 而且I型胶原蛋白高表达还表明BDECs可能参与了ECM的分泌; 同时将大鼠胆管结扎(bile duct ligation, BDL), 观察到近端胆管BDECs增生及EMT现象。Rygiel等<sup>[33]</sup>报道慢性肝脏疾病中, 中小胆管的BDECs可对 $\beta$ -转化生长因子(transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ )产生应答, 发生EMT转化成为纤维母细胞(fibroblasts)。SD大鼠行肝移植术后1 wk, BDECs也如慢性淤胆性肝硬化一样发生增殖和EMT, 促进胆管纤维化<sup>[34]</sup>。以上实验均表明EMT在各种慢性淤胆性肝脏疾病中的促纤维化作用。但通过细胞谱系示踪技术, 将两只转基因小鼠杂交, 拟观察BDECs在体内发生EMT的情况, 结果却令人遗憾。Scholten等<sup>[35]</sup>和Chu等<sup>[36]</sup>两个实验团队通过该技术, 检测BDL、CCl<sub>4</sub>诱导肝纤维化, 均未发现BDECs发生EMT的阳性结果。

### 3 胆管细胞EMT的调控

EMT是经转录及翻译水平调控的一系列复杂过程, 并非一蹴而就, 多种信号通路可介导EMT发生, 包括转TGF- $\beta$ 超家族、Hh、Wnt、Notch、上皮生长因子、促纤维生长因子、促血小板生长因子等<sup>[37-40]</sup>。肝脏纤维化EMT相关信号通路的实验证实, TGF- $\beta$ 1是诱导EMT发生的主要调节因子<sup>[41]</sup>。

TGF- $\beta$ 1是一个同源二聚体分子, 分子量25 kDa。TGF- $\beta$ 1与I/II型TGF- $\beta$ 1受体结合后, 磷酸化Smad2/3, 与Smad4形成复合物转移细胞核, 作用于*SNAIL*、*SNAIL2*、*Twist*等控制转录的目标基因, 抑制上皮细胞标志物表达, 诱导间质细胞标志物表达<sup>[42]</sup>; TGF- $\beta$ 1还可通过

活化丝裂原活化蛋白激酶、三磷酸酶、磷脂酰肌-3激酶促进EMT<sup>[43]</sup>。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein 7, BMP-7)作为TGF- $\beta$ 超家族的一员, 可与Smad2/3竞争性结合Smad4从而拮抗TGF- $\beta$ 1信号通路, 阻断各种类型器官损伤后EMT过程, 抑制器官的纤维化。在CCl<sub>4</sub>诱导的肝脏损伤动物模型中, BMP-7通过阻断TGF- $\beta$ 激发的EMT过程, 减弱了肝脏纤维化的表现<sup>[44]</sup>。

### 4 肝胆管结石病与EMT的关系

我们早期研究<sup>[45]</sup>发现, 肝胆管结石病患者胆管组织中上皮标志物E-cadherin、 $\alpha$ -catenin出现缺失, 伴随间质标志物vimentin、 $\alpha$ -SMA、S100A4出现, 这说明肝胆管结石病作为一种常见的胆汁淤积型疾病, 也存在EMT现象, 而且其转化程度与肝胆管结石病的病理分级呈正相关。该实验还检测到TGF- $\beta$ 、Smad高表达, 表明此过程可能是通过TGF- $\beta$ /Smads信号通路介导。随后体外试验<sup>[46,47]</sup>利用LPS与人肝内胆管细胞共培养模拟胆道感染的微环境, 观察到BDECs上皮标志物下调, 间叶标志物上调, 证实了BDECs具有发生EMT的潜能; 该过程可能是由增高的TGF- $\beta$ 水平诱导Smad2/3后, 导致下游间质标志物基因及蛋白的表达; 通过TGF- $\beta$ 阻断剂紫杉醇干扰该信号通路, 可使EMT发生逆转也证明了TGF- $\beta$ 在胆管纤维化EMT中的重要作用。最终, 体外动物实验中经LPS刺激SD大鼠胆管, 证实了BDECs发生EMT的能力<sup>[48]</sup>。国外学者Sung等<sup>[49]</sup>报道肝胆管结石病患者肝组织中小胆管的BDECs可发生增殖, 通过EMT样现象, 或与肌纤维母细胞相互作用, 促进疾病的发生发展。根据以上实验我们认为BDECs通过EMT获得纤维细胞特性主动参与了胆管周围纤维化的过程, 这对阐明原发性肝胆管结石的发生、发展具有重要提示意义, 同时TGF- $\beta$ 及Smads可作为预防胆管纤维化的潜在靶点。

### 5 结论

目前体外实验采用免疫组织化学技术检测肝胆管结石病患者肝胆管组织标本以及一定条件诱导体外培养肝胆管细胞提供了大量数据, 支持BDECs在肝胆管结石病发生发展过程中, 不仅是首当其冲的被害对象, 而且他可能被

### ■创新盘点

本文着重介绍EMT的概念、类型, 总结BDECs发生EMT的研究现状及在肝胆管结石病中的作用及可能机制。



## 应用要点

BDECs通过EMT获得纤维细胞特性主动参与了胆管周围纤维化的过程, 这对阐明原发性肝胆管结石的发生、发展具有重要意义, 同时转化生长因子 $\beta$ 及Smads可作为预防胆管纤维化的潜在靶点。

激活发生EMT, 参与胆汁淤积性肝胆管纤维化, 研究其信号通路的实验也不少, 但在体内实验通过细胞谱系示踪技术得出的结论却背道而驰, 这可能与以下原因密切相关: (1)EMT是一个连续发生的可逆过程, 因而细胞可能在较短时间内外界刺激下未完全发生EMT, 或者解除刺激后, 发生了MET可逆过程继续表达上皮细胞特性; (2)用于判断EMT发生的标志物不同, 而不同的细胞可能表达不同的间质标志物, 且一些标志物缺乏特异性; (3)免疫组织化学技术检测某个时间点细胞表达几种蛋白标志物存在技术上的挑战, 可能一个细胞同时表达了两种不同的标志物实际上是相邻的两个不同细胞的表现; (4)体外的培养条件未必能反应体内的情况, 因此, 体外细胞培养得出的结论不能用来推断在体内的结果; (5)遗传谱系示踪技术作为一种强有力的工具, 通过遗传标记细胞, 能在任何经遗传标记的细胞后代中都可以检测到标志物, 但该技术仍然存在一定的缺陷, 如重组效率问题, 依赖免疫组织化学技术的检测、标志物缺乏特异性或者表达过少导致检测不到等; (6)发生EMT转化后的胆管细胞, 不一定获得了间质细胞产生细胞外基质的能力, 因此BDECs是否通过EMT最终促进胆管纤维化值得商榷。各种机械性损伤、微生物诱导BDECs发生EMT的作用可能涉及多种细胞因子的参与, 同时受多种信号通路的复杂调控。因而肝胆管结石病是否通过EMT导致肝胆管纤维化以及其全面的调节机制还需要更多更深入的实验研究证实。这将有助于从新的角度了解肝胆管结石病的发生机制, 以及选择可能的作用靶点预防、甚至逆转胆管纤维化。

## 6 参考文献

- Kim HJ, Kim JS, Joo MK, Lee BJ, Kim JH, Yeon JE, Park JJ, Byun KS, Bak YT. Hepatolithiasis and intrahepatic cholangiocarcinoma: A review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 13418-13431 [PMID: 26730152 DOI: 10.3748/wjg.v21.i48.13418]
- Li FY, Cheng NS, Mao H, Jiang LS, Cheng JQ, Li QS, Munireddy S. Significance of controlling chronic proliferative cholangitis in the treatment of hepatolithiasis. *World J Surg* 2009; 33: 2155-2160 [PMID: 19641953 DOI: 10.1007/s00268-009-0154-8]
- 程南生. 肝胆管结石并发症的防治. 中国普外基础与临床杂志 2006; 13: 380-381
- 中华医学会外科学分会胆道外科学组. 肝胆管结石病诊断治疗指南. 中华消化外科杂志 2007; 6: 156-160
- Glaser SS, Gaudio E, Miller T, Alvaro D, Alpini G. Cholangiocyte proliferation and liver fibrosis. *Expert Rev Mol Med* 2009; 11: e7 [PMID: 19239726 DOI: 10.1017/S1462399409000994]
- Xie G, Diehl AM. Evidence for and against epithelial-to-mesenchymal transition in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G881-G890 [PMID: 24157970 DOI: 10.1152/ajpgi.00289.2013]
- Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, Brooks M, Reinhard F, Zhang CC, Shipitsin M, Campbell LL, Polyak K, Briskin C, Yang J, Weinberg RA. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; 133: 704-715 [PMID: 18485877 DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.027]
- Meyer C, Dzieran J, Liu Y, Schindler F, Munker S, Müller A, Coulouarn C, Dooley S. Distinct dedifferentiation processes affect caveolin-1 expression in hepatocytes. *Cell Commun Signal* 2013; 11: 6 [PMID: 23339737 DOI: 10.1186/1478-811X-11-6]
- Meyer C, Liu Y, Kaul A, Peipe I, Dooley S. Caveolin-1 abrogates TGF- $\beta$  mediated hepatocyte apoptosis. *Cell Death Dis* 2013; 4: e466 [PMID: 23328673 DOI: 10.1038/cddis.2012.204]
- Choi SS, Diehl AM. Epithelial-to-mesenchymal transitions in the liver. *Hepatology* 2009; 50: 2007-2013 [PMID: 19824076 DOI: 10.1002/hep.23196]
- Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2009; 119: 1420-1428 [PMID: 19487818 DOI: 10.1172/JCI39104]
- Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions. *J Clin Invest* 2009; 119: 1429-1437 [PMID: 19487819 DOI: 10.1172/JCI36183]
- Liu Z, Jin ZY, Liu CH, Xie F, Lin XS, Huang Q. MicroRNA-21 regulates biological behavior by inducing EMT in human cholangiocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 4684-4694 [PMID: 26191158]
- Qiao P, Li G, Bi W, Yang L, Yao L, Wu D. microRNA-34a inhibits epithelial mesenchymal transition in human cholangiocarcinoma by targeting Smad4 through transforming growth factor-beta/Smad pathway. *BMC Cancer* 2015; 15: 469 [PMID: 26077733 DOI: 10.1186/s12885-015-1359-x]
- Li J, Yao L, Li G, Ma D, Sun C, Gao S, Zhang P, Gao F. miR-221 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition through Targeting PTEN and Forms a Positive Feedback Loop with  $\beta$ -catenin/c-Jun Signaling Pathway in Extra-Hepatic Cholangiocarcinoma. *PLoS One* 2015; 10: e0141168 [PMID: 26501139 DOI: 10.1371/journal.pone.0141168]
- Acloque H, Adams MS, Fishwick K, Bronner-Fraser M, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J Clin Invest* 2009; 119: 1438-1449 [PMID: 19487820 DOI: 10.1172/JCI38019]
- 徐军, 周继, 张世芬, 王健, 胡勇, 余宏宇. 上皮间质转化在人胚胎肝胆管发育过程中的发生情况及其意义. 第二军医大学学报 2014; 35: 1378-1381
- Cao H, Xu E, Liu H, Wan L, Lai M. Epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer metastasis: A system review. *Pathol Res Pract* 2015; 211: 557-569 [PMID: 26092594 DOI: 10.1016/

- j.prp.2015.05.010]
- 19 Ogunwobi OO, Liu C. Therapeutic and prognostic importance of epithelial-mesenchymal transition in liver cancers: insights from experimental models. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 83: 319-328 [PMID: 22178416 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2011.11.007]
  - 20 van Zijl F, Zulehner G, Petz M, Schneller D, Kornauth C, Hau M, Machat G, Grubinger M, Huber H, Mikulits W. Epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2009; 5: 1169-1179 [PMID: 19852728 DOI: 10.2217/fon.09.91]
  - 21 Li T, Li D, Cheng L, Wu H, Gao Z, Liu Z, Jiang W, Gao YH, Tian F, Zhao L, Wang S. Epithelial-mesenchymal transition induced by hepatitis C virus core protein in cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1937-1944 [PMID: 20162464 DOI: 10.1245/s10434-010-0925-3]
  - 22 李航宇, 李岩, 刘丹, 孙宏治, 刘金钢. LPS通过p38/MAPK调控胆管癌细胞系ICBD的上皮间质转化. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 2070-2075
  - 23 von Gise A, Pu WT. Endocardial and epicardial epithelial to mesenchymal transitions in heart development and disease. *Circ Res* 2012; 110: 1628-1645 [PMID: 22679138 DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.259960]
  - 24 Nowrin K, Sohal SS, Peterson G, Patel R, Walters EH. Epithelial-mesenchymal transition as a fundamental underlying pathogenic process in COPD airways: fibrosis, remodeling and cancer. *Expert Rev Respir Med* 2014; 8: 547-559 [PMID: 25113142 DOI: 10.1586/17476348]
  - 25 Kriz W, Kaissling B, Le Hir M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in kidney fibrosis: fact or fantasy? *J Clin Invest* 2011; 121: 468-474 [PMID: 21370523]
  - 26 Carew RM, Wang B, Kantharidis P. The role of EMT in renal fibrosis. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 103-116 [PMID: 21845400 DOI: 10.1007/s00441-011-1227-1]
  - 27 Lee SJ, Kim KH, Park KK. Mechanisms of fibrogenesis in liver cirrhosis: The molecular aspects of epithelial-mesenchymal transition. *World J Hepatol* 2014; 6: 207-216 [PMID: 24799989 DOI: 10.4254/wjh.v6.i4.207]
  - 28 Schulze F, Schardt K, Wedemeyer I, Konze E, Wendland K, Dirsch O, Töx U, Dienes HP, Odenthal M. [Epithelial-mesenchymal transition of biliary epithelial cells in advanced liver fibrosis]. *Verh Dtsch Ges Pathol* 2007; 91: 250-256 [PMID: 18314622]
  - 29 Omenetti A, Porrello A, Jung Y, Yang L, Popov Y, Choi SS, Witek RP, Alpini G, Venter J, Vandongen HM, Syn WK, Baroni GS, Benedetti A, Schuppan D, Diehl AM. Hedgehog signaling regulates epithelial-mesenchymal transition during biliary fibrosis in rodents and humans. *J Clin Invest* 2008; 118: 3331-3342 [PMID: 18802480 DOI: 10.1172/JCI35875]
  - 30 Harada K, Sato Y, Ikeda H, Isse K, Ozaki S, Enomae M, Ohama K, Katayanagi K, Kurumaya H, Matsui A, Nakanuma Y. Epithelial-mesenchymal transition induced by biliary innate immunity contributes to the sclerosing cholangiopathy of biliary atresia. *J Pathol* 2009; 217: 654-664 [PMID: 19116990 DOI: 10.1002/path.2488]
  - 31 Deng YH, Pu CL, Li YC, Zhu J, Xiang C, Zhang MM, Guo CB. Analysis of biliary epithelial-mesenchymal transition in portal tract fibrogenesis in biliary atresia. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 731-740 [PMID: 20725787 DOI: 10.1007/s10620-010-1347-6]
  - 32 Omenetti A, Bass LM, Anders RA, Clemente MG, Francis H, Guy CD, McCall S, Choi SS, Alpini G, Schwarz KB, Diehl AM, Whittington PF. Hedgehog activity, epithelial-mesenchymal transitions, and biliary dysmorphogenesis in biliary atresia. *Hepatology* 2011; 53: 1246-1258 [PMID: 21480329 DOI: 10.1002/hep.24156]
  - 33 Rygiel KA, Robertson H, Marshall HL, Pekalski M, Zhao L, Booth TA, Jones DE, Burt AD, Kirby JA. Epithelial-mesenchymal transition contributes to portal tract fibrogenesis during human chronic liver disease. *Lab Invest* 2008; 88: 112-123 [PMID: 18059363]
  - 34 Liu X, Li J, Xiong J, Li M, Zhang Y, Zheng Q. Notch-dependent expression of epithelial-mesenchymal transition markers in cholangiocytes after liver transplantation. *Hepatol Res* 2012; 42: 1024-1038 [PMID: 22594800 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2012.01011.x]
  - 35 Scholten D, Osterreicher CH, Scholten A, Iwaisako K, Gu G, Brenner DA, Kisseleva T. Genetic labeling does not detect epithelial-to-mesenchymal transition of cholangiocytes in liver fibrosis in mice. *Gastroenterology* 2010; 139: 987-998 [PMID: 20546735 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.05.005]
  - 36 Chu AS, Diaz R, Hui JJ, Yanger K, Zong Y, Alpini G, Stanger BZ, Wells RG. Lineage tracing demonstrates no evidence of cholangiocyte epithelial-to-mesenchymal transition in murine models of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2011; 53: 1685-1695 [PMID: 21520179 DOI: 10.1002/hep.24206]
  - 37 Zavadil J, Böttinger EP. TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions. *Oncogene* 2005; 24: 5764-5774 [PMID: 16123809]
  - 38 Kaimori A, Potter J, Kaimori JY, Wang C, Mezey E, Koteish A. Transforming growth factor-beta1 induces an epithelial-to-mesenchymal transition state in mouse hepatocytes in vitro. *J Biol Chem* 2007; 282: 22089-22101 [PMID: 17513865]
  - 39 Choi SS, Omenetti A, Syn WK, Diehl AM. The role of Hedgehog signaling in fibrogenic liver repair. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43: 238-244 [PMID: 21056686 DOI: 10.1016/j.biocel.2010.10.015]
  - 40 Omenetti A, Diehl AM. Hedgehog signaling in cholangiocytes. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 268-275 [PMID: 21423008 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32834550b4]
  - 41 Liu J, Eischeid AN, Chen XM. Col1A1 production and apoptotic resistance in TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition-like phenotype of 603B cells. *PLoS One* 2012; 7: e51371 [PMID: 23236489 DOI: 10.1371/journal.pone.0051371]
  - 42 Mejlvang J, Kriaevska M, Berdichevski F, Bronstein I, Lukanidin EM, Pringle JH, Mellon JK, Tulchinsky EM. Characterization of E-cadherin-dependent and -independent events in a new model of c-Fos-mediated epithelial-mesenchymal transition. *Exp Cell Res* 2007; 313: 380-393 [PMID: 17141758]
  - 43 Derynck R, Muthusamy BP, Saetern KY. Signaling pathway cooperation in TGF-beta-induced

## ■名词解释

上皮-间质转化 (EMT): 是指相互毗邻、具有极性的上皮细胞转变成缺乏细胞间连接、非极性、具有自由移动能力间质细胞的病理生理过程。

## ■ 同行评价

肝胆管结石临床复发为临床难题, 预防复发是肝胆外科医生的理想, 本文对肝胆管结石的成因提出了新的研究方向.

- epithelial-mesenchymal transition. *Curr Opin Cell Biol* 2014; 31: 56-66 [PMID: 25240174 DOI: 10.1016/j.ceb.2014.09.001]
- 44 Dooley S, Hamzavi J, Ciucan L, Godoy P, Ilkavets I, Ehnert S, Ueberham E, Gebhardt R, Kanzler S, Geier A, Breitkopf K, Weng H, Mertens PR. Hepatocyte-specific Smad7 expression attenuates TGF-beta-mediated fibrogenesis and protects against liver damage. *Gastroenterology* 2008; 135: 642-659 [PMID: 18602923 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.04.038]
- 45 Zhao L, Yang R, Cheng L, Wang M, Jiang Y, Wang S. Epithelial-mesenchymal transitions of bile duct epithelial cells in primary hepatolithiasis. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1066-1070 [PMID: 20592900 DOI: 10.3346/jkms.2010.25.7]
- 46 赵礼金, 杨日高, 程龙, 王麦建, 江艳, 余德刚, 周廷梅, 王曙光. 肝内胆管上皮细胞上皮-间叶转化的实验研究. *第三军医大学学报* 2010; 32: 214-219
- 47 Zhao L, Yang R, Cheng L, Wang M, Jiang Y, Wang S. LPS-induced epithelial-mesenchymal transition of intrahepatic biliary epithelial cells. *J Surg Res* 2011; 171: 819-825 [PMID: 20691985]
- 48 王麦建, 杨雪峰, 周廷梅, 余得刚, 江燕, 王曙光, 赵礼金. LPS刺激SD大鼠胆管上皮细胞表型转化的动物实验研究. *重庆医科大学学报* 2010; 35: 1662-1665
- 49 Sung R, Lee SH, Ji M, Han JH, Kang MH, Kim JH, Choi JW, Kim YC, Park SM. Epithelial-mesenchymal transition-related protein expression in biliary epithelial cells associated with hepatolithiasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 395-402 [PMID: 23927024 DOI: 10.1111/jgh.12349]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: … 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: <sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01(*P*>0.05 不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则<sup>c</sup>*P*<0.05, <sup>d</sup>*P*<0.01; 第3套为<sup>e</sup>*P*<0.05, <sup>f</sup>*P*<0.01. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如<sup>a</sup>*P*<0.01, *t* = 4.56 vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 *t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/°C 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 7.5 cm × 4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.