

## • 综述 •

## 胃液颈细胞分化增殖的调控

陆晓凤 王良静 姒健敏

**摘要:**黏液颈细胞(MNC)被认为是胃黏膜中具有分化和增殖能力的细胞,研究显示再生基因 RegI 可促进 MNC 向壁细胞和主细胞分化,在胃黏膜细胞增生、移行、分化以及维持胃黏膜完整性中发挥重要作用。研究发现表皮生长因子(EGF)、胃泌素和促炎性因子 CINC-2 $\beta$  可能都通过刺激 RegI 来调节 MNC 的细胞分化和胃腺体增殖。胃泌素促进 ECL 细胞中 RegI 的表达,胃黏膜 MNC 抗 EGF 抗体强染色,而其他胃黏膜细胞(主细胞、壁细胞等)均无阳性表达。在转基因大鼠实验中,转化生长因子表达后,MNC 细胞和腺体黏液细胞数量明显增加。此文综述并提出了 MNC 分化和增殖对胃黏膜良恶性病变影响的机制。

**关键词:**胃黏液颈细胞;RegI;表皮生长因子;胃泌素

胃黏液颈细胞(MNC)位于胃底腺颈部,数量少,形态上细胞呈柱状,核扁平,染色深,胞质中充满糖原颗粒。MNC 能分泌多种活性肽和黏液,包括胰腺分泌肽抑制物(PSTI)及三叶肽 TFF1/ PS、TFF2/ pS2、PAS 和黏蛋白 MUC6<sup>[1]</sup>。研究显示 MNC 在颈部的时间大约为 1~2 周,逐渐向下迁移至腺体底部,最终分化形成成熟的主细胞<sup>[2]</sup>,同时发现部分壁细胞也来源于 MNC<sup>[3]</sup>。所以 MNC 被认为是胃黏膜中具有分化和增殖能力的细胞。Dixon 等<sup>[4]</sup>研究发现,在慢性萎缩性胃炎(CAG)病理形成过程中,当 MNC 所在增殖区受到明显损害,MNC 分化为主细胞和壁细胞数减少,被吸收细胞和潘氏细胞取代,形成腺体萎缩和肠化改变。有效保护 MNC 并恢复其功能,可能使腺体修复再生,有望逆转萎缩和肠化的病理改变。另外,研究表明 K-ras 基因突变的转基因小鼠,MNC 的过度增殖和分化异常,形成胃癌前病变,可能会导致肿瘤的形成<sup>[5]</sup>。

目前认为有多种机制参与 MNC 向其他胃黏膜细胞分化增殖,但国内外尚缺乏对 MNC 细胞分化和增殖影响的系统研究。RegI 蛋白能促进 MNC 细胞分化,促进胃腺体再生。G 细胞分泌的胃泌素作用于 ECL 细胞上的胃泌素受体,激活 MAPK、Jun、Fos 信号转导通路,从而促进了 ECL 的增殖及 RegI 蛋白的表达。RegI 与受体结合后,促进腺体颈部 MNC 的增殖<sup>[6]</sup>。另外,促炎性因子 CINC-2 $\beta$

能通过增强 Reg 在胃黏膜中的表达而间接促进 MNC 的增殖。

### 1 RegI 对 MNC 的调控

1984 年,Reg 蛋白首次被证实存在于再生的  $\beta$  胰岛细胞<sup>[7]</sup>。Reg 属于一个超基因家族,含四个亚类,属于钙依赖性凝集素超家族。人类和鼠归属于 RegI 亚型,由 166 个氨基酸组成,其基因定位于第 2 条染色体上,由 6 个外显子和 5 个内因子组成<sup>[7-8]</sup>。Watanabe 等<sup>[9]</sup>首次报道了胃组织 Reg 的表达,发现 ECL 细胞是大鼠胃黏膜合成 RegI 蛋白的重要细胞;在人类胃黏膜,ECL 细胞和主细胞均表达 RegI 蛋白。RegI 蛋白作为新的内源性生物活性物质,能直接促进 MNC 向壁细胞和主细胞分化。Miyaoaka 等<sup>[10]</sup>发现 Reg 转基因小鼠胃底黏膜显著增厚,增殖细胞核抗原(PCNA)增殖区明显扩大,壁细胞和主细胞群合成增加。但表面黏液细胞、ECL 细胞和 G 细胞群数量无显著变化。研究发现大鼠胃黏膜的 Reg 受体主要位于黏膜深层的壁细胞和主细胞,Reg 可能通过其受体介导信号途径调节 MNC 的生长分化<sup>[11]</sup>。Chiharu 等<sup>[12]</sup>以吡啶美辛诱导大鼠胃黏膜炎症损伤后,RegI mRNA 不仅存在于 ECL 细胞,在修复过程中,胃黏膜中层增殖细胞也开始表达 Reg。吡啶美辛注射 1 h 后 Reg 表达增加,6 h 达最高峰;c-fos(一种早期反应基因,与细胞增殖起始有关)表达落后于 Reg,在吡啶美辛注射 3 h 后 c-fos 表达上调,24 h 达高峰,因此认为 Reg 可能通过刺激 c-fos 表达,从而促进胃黏膜修复。另外,Fukui 等<sup>[13]</sup>研究发现 37.7% 的胃癌患者有 RegI $\alpha$  蛋白的明显表达,Reg 阴性患者的腺癌分化程度高于阳性患者。Reg 家族是编码一组涉及胃黏膜对损伤反应的重要蛋白,它可能是刺激 MNC 细胞分化和胃腺

基金项目:课题资助浙江省自然科学基金(Y206280);浙江省教育厅科研项目(Y200702882)

作者单位:310006 浙江大学邵逸夫临床医学研究所胃肠病实验室 浙江省生物治疗重点实验室(陆晓凤,姒健敏);310009 浙江大学医学院附属第二医院消化科(王良静)

通信作者:王良静,Email:wanglj2001@tom.com

体增殖的独特生长因子。同时 Reg 及其受体的异常或异位表达又与胃癌发生发展密切相关,有望成为胃癌前病变及癌变监测和治疗的分子靶目标。

## 2 胃泌素对 MNC 的调控

胃泌素是目前研究较为广泛的影响 RegI 表达的调节因子。胃泌素受体只存在于 ECL 细胞和壁细胞上,因此推测胃泌素通过调节释放某一生长因子发挥作用。研究发现 Reg 基因蛋白是一种与胃泌素密切相关的生长因子。Reg 蛋白能直接刺激培养的大鼠胃黏膜细胞生长,而胃泌素本身无此作用。利用兰索拉唑诱发大鼠高胃泌素血症后,大鼠胃黏膜明显增厚,Reg 表达显著增加。但若联合给予兰索拉唑和胃泌素受体拮抗剂 AG-041R,虽然诱发了高胃泌素血症,但大鼠胃黏膜无增厚,AG-041R 阻断了高胃泌素血症诱导的 Reg 表达<sup>[14]</sup>。进一步研究发现,胃泌素能刺激 ECL 细胞增殖,从而促进 ECL 细胞表达 Reg 蛋白。此外,在体内外进行的有关胃泌素对 ECL 细胞生成 Reg 的作用研究中,培养的 ECL 细胞或大鼠皮下予胃泌素后均能直接诱导生成 Reg<sup>[15-16]</sup>。蒙古沙鼠 *Hp* 感染后,胃酸分泌减少,胃泌素和 Reg 显著增加,并可见大量炎性细胞因子浸润。Reg 表达程度与胃泌素水平和黏膜炎性反应程度成正比。根除 *Hp* 后,胃泌素和 Reg mRNA 水平下降,提示 Reg 高表达可能与高胃泌素血症和黏膜炎性反应相关<sup>[16]</sup>。同样,*Hp* 阳性慢性胃炎患者的 Reg 水平亦明显高于阴性者。小鼠自身免疫性胃炎是一类以高胃泌素血症和胃黏膜增生为特征性疾病,高胃泌素诱导了胃黏膜增生。但有作者在对胃泌素缺陷小鼠的自身免疫性胃炎的研究中发现,虽然缺乏胃泌素,但小鼠胃腺仍增生肥大,并检测到 RegIII $\beta$  和 RegIII $\gamma$  mRNA 显著升高。由此推断 Reg 家族成员是炎症状态下的胃黏膜细胞促有丝分裂因子<sup>[17]</sup>。这些研究提示在胃黏膜受到炎症刺激后,胃泌素能促进 Reg 生成增加,并能促进上皮细胞特别是 MNC 的增生,胃泌素以这种间接调控的方式影响 MNC 的分化增殖。

## 3 EGF 对 MNC 的调控

研究发现,胃黏膜 MNC 抗 EGF 抗体强染色,而其他胃黏膜细胞(主细胞、壁细胞等)均无阳性表达,而抗 EGFR 抗体阴性。在转基因大鼠实验中,转化生长因子高表达后,MNC 细胞和腺体黏液细胞数量明显增加<sup>[18]</sup>。提示 EGF 可能通过某种间接途径影响 MNC 的分化增殖。我们的细胞实验研究发现重组人 EGF(rhEGF)可以刺激 AGS 细胞胃泌

素基因的表达,MAPK 阻断剂 PD98095 可以完全阻断 EGF 对胃泌素表达的上调作用,而其他阻断剂对其无明显抑制作用。Playford 等<sup>[19]</sup>证明在相同剂量下 EGF 较 TGF- $\alpha$  而言,能明显提高血浆胃泌素水平。动物实验发现萎缩性胃炎大鼠胃黏膜 G 细胞及其分泌的血胃泌素水平较正常大鼠明显下降,注射 rhEGF 后血清胃泌素水平升高,大鼠黏膜层增厚,腺体数目增加,EGF 和受体表达也适应性增加。研究发现 rhEGF 促进胃泌素合成主要是通过调节细胞外信号蛋白激酶(ERK 1/2)和促分裂激活的 MAPK 信号转导通路实现的<sup>[20]</sup>。

## 4 促炎性因子 CINC-2 $\beta$ 对 MNC 的调控

胃黏膜受到炎症刺激后细胞所释放的促炎性因子受到研究者的关注。Masakyo 等<sup>[21]</sup>发现大鼠急性胃黏膜病变周围 Reg 蛋白表达显著增高。在各种细胞因子如 CINC-2 $\beta$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、TGF- $\alpha$ 、EGF 及肝细胞生长因子(HGF)对 Reg 生成作用的研究中,Hideaki 等<sup>[22]</sup>发现 CINC-2 $\beta$  是唯一能在体内及体外实验中促进 ECL 细胞生成 Reg 的细胞炎性因子。胃黏膜炎性损害后 CINC-2 $\beta$  表达水平上调,其后 Reg 蛋白表达增加,Reg 的表达程度与 CINC-2 $\beta$  有剂量依赖性。表明细胞炎性因子可能作为 ECL 生成 Reg 的调节因子,并能使胃黏膜炎症病灶周围 Reg 表达增强。炎性因子主要是由胃黏膜损伤部位附近的细胞所生成,在这些部位的 ECL 细胞就会暴露在高浓度的炎性因子环境下,Reg 表达增强。研究提示促炎性因子以这种间接调控的方式影响 MNC 的分化增殖。

虽然 MNC 增殖分化机制已有研究报道,但是有关其在炎症损伤后胃黏膜修复或恶性增殖中所起的作用尚不明确。目前尚无有关从慢性浅表性胃炎-肠上皮化生/不典型增生-胃癌病理过程中胃黏膜 MNC 动态变化的研究报告。综合文献资料,我们认为可能存在有两条重要细胞因子调控胃黏膜 MNC 增殖的途径,即胃泌素、EGF 和 CINC-2 $\beta$  与胃黏膜细胞相应受体或靶点结合后通过间接调控的方式,刺激胃黏膜 RegI 表达变化,调节胃黏膜 MNC 向其他胃黏膜细胞分化,最终影响胃腺体良性修复或恶性增殖。有关 MNC 细胞分化和腺体增殖更多的调控方式和细胞因子还有待进一步的研究和发现,从而为揭示胃癌前病变发生发展的规律提供新的发病机制。

## 参 考 文 献

- 1 Hanby AM, Poulosom R, Playford RJ, et al. The mucous neck

- cell in the human gastric corpus; a distinctive, functional cell lineage. *J Pathol*, 1999, 187;331-337.
- 2 Karam SM, Leblond CP. Dynamics of epithelial cells in the corpus of the mouse stomach. III. Inward migration of neck cells followed by progressive transformation into zymogenic cells. *Anat Rec*, 1993, 236;297-313.
  - 3 Karam SM. Dynamics of epithelial cells in the corpus of the mouse stomach. IV. Bidirectional migration of parietal cells ending in their gradual degeneration and loss. *Anat Rec*, 1993, 236;314-332.
  - 4 Dixon MF. Prospects for intervention in gastric carcinogenesis; reversibility of gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Gut*, 2001, 49;2-4.
  - 5 Brembeck FH, Schreiber FS, Deramaudt TB, et al. The mutant K-ras oncogene causes pancreatic periductal lymphocytic infiltration and gastric mucous neck cell hyperplasia in transgenic mice. *Cancer Res*, 2003, 63;2005-2009.
  - 6 Yoshikazu K, Shunji I. Mechanism of gastric mucosal proliferation induced by gastrin. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15(Suppl): 7-11.
  - 7 Yonemura Y, Takashima T, Miwa K, et al. Amelioration of diabetes mellitus in partially depancreatized rats by poly(ADP-ribose) synthetase inhibitors. *Diabetes*, 1984, 263;2111-2114.
  - 8 Hartupce JC, Zhang H, Bonaldo MF, et al. Isolation and characterization of a cDNA encoding a novel member of the human regenerating protein family; RegIV. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1518;287-293.
  - 9 Watanabe T, Yonekura H, Terazono K, et al. Complete nucleotide sequence of human reg gene and its expression in normal and tumoral tissues. *J Biol Chem*, 1990, 265;7432-7439.
  - 10 Miyaoka Y, Kadowaki Y, Ishihara S, et al. Transgenic overexpression of Reg protein caused gastric cell proliferation and differentiation along parietal cell and chief cell lineages. *Oncogene*, 2004, 23;3572.
  - 11 Kazumori H, Ishihara S, Fukuda R, et al. Localization of Reg receptor in rat fundic mucosa. *J Lab Clin Med*, 2002, 139;101-108.
  - 12 Chiharu K, Hirokazu F, Yoshikazu K, et al. Regenerating gene expression in normal gastric mucosa and indomethacin-induced mucosal lesions of the rat. *J Gastroenterol*, 1997, 32;12-18.
  - 13 Fukui H, Fujii S, Takeda J, et al. Expression of regI alpha protein in human gastric cancers. *Digestion*, 2004;69;177-184.
  - 14 Tsutomu C, Hirokazu F, Yoshikazu K, et al. Reg protein: a possible mediator of gastrin-induced mucosal cell growth. *J Gastroenterol*, 2000, 35;52-56.
  - 15 Sekikawa A, Fukui H, Fujii S, et al. REGI alpha protein may function as a trophic and/or antiapoptotic factor in the development of gastric cancer. *Gastroenterology*, 2005, 128;642-653.
  - 16 Fukui H, Franceschi F, Penland RL, et al. Effects of helicobacter pylori infection on the link between regenerating gene expression and serum gastrin levels in Mongolian gerbils. *Lab Invest*, 2003, 83;1777-1786.
  - 17 Teo VF, Louise MJ, Nhung VN, et al. Growth factors associated with gastric mucosal hypertrophy in autoimmune gastritis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 287;G910-918.
  - 18 Bockman DE, Sharp R, Merlino G, et al. Regulation of terminal differentiation of zymogenic cells by transforming growth factor  $\alpha$  in transgenic mice. *Gastroenterology*, 1995, 108;447 - 454.
  - 19 Playford RJ, Boulton R, Ghatei MA, et al. Comparison of the effects of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor on gastrointestinal proliferation and hormone release. *Digestion*, 1996, 57;362-367.
  - 20 袁庆丰, 姒健敏, 周雯, 等. 表皮生长因子促细胞增殖的量-效关系及对萎缩性胃炎大鼠胃粘膜的保护作用. *中华老年医学杂志*, 2006, 25;459-462.
  - 21 Masakyo A, Sotaro M, Shoichi S, et al. Reg gene expression is increased in rat gastric enterochromaffin-like cells following water immersion stress. *Gastroenterology*, 1996, 111;45-55.
  - 22 Hideaki K, Shunji I, Eiichi H, et al. Neutrophil chemoattractant  $2\beta$  regulations expression of the Reg gene in injured gastric mucosa in rats. *Gastroenterology*, 2000, 119;1610-1622.

(收稿日期:2008-08-22)

(本文编辑:王立明)

(上接第 102 页)

- 14 Otagawa K, Kinoshita K, Fujii H, et al. Erythrophagocytosis by liver macrophages (Kupffer cells) promotes oxidative stress, inflammation, and fibrosis in a rabbit model of steatohepatitis; implications for the pathogenesis of human non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol*, 2007, 170;967-980.
- 15 Tsukamoto H. Iron regulation of hepatic macrophage TNF- $\alpha$  expression. *Free Radic Biol Med*, 2002, 32;309-313.
- 16 Kawada N, Otagawa K. Role of oxidative stress and Kupffer cells in hepatic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22; S85-S86.
- 17 Esposito K, Giugliano D. Diet and inflammation; a link to metabolic and cardiovascular diseases. *Eur Heart J*, 2006, 27;15-20.
- 18 Lambeth JD. Nox enzymes, ROS, and chronic disease; an example of antagonistic pleiotropy. *Free Radic Biol Med*, 2007, 43; 332-347.
- 19 Tomita K, Tamiya G, Ando S, et al. Tumour necrosis factor  $\alpha$  signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Gut*, 2006, 55;415-424.
- 20 Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant*, 2004, 4;686-693.

(收稿日期:2008-04-28)

(本文编辑:周骏)