

· 论 著 ·

胰岛素对大鼠创伤性脑损伤后脑 GLUT-3 表达的影响

王 亮, 唐文渊[△], 杨 刚, 朱 继, 陈 亮
(重庆医科大学附属第一医院神经外科 400016)

摘要:目的 探讨大鼠创伤性脑损伤急性期胰岛素降糖治疗的脑保护作用机制。方法 成年雄性 SD 大鼠随机分成正常对照组、创伤性脑损伤(TBI)组和胰岛素治疗组,分别测定各组伤前、伤后血糖值,逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)法测定伤后伤侧及健侧皮层葡萄糖转运蛋白 3(GLUT-3)基因表达,免疫组化法测定伤后伤侧及健侧皮层 GLUT-3 蛋白表达量和神经元神经特异性烯醇化酶(NSE)阳性染色细胞数。结果 TBI 组伤后血糖升高,伤侧皮层 GLUT-3 表达增加,NSE 阳性染色细胞数明显减少;胰岛素治疗组伤后血糖变化不明显,12、24、48、72 h GLUT-3 表达量,NSE 阳性染色细胞数明显多于 TBI 组;各组伤后健侧皮层 GLUT-3 表达量和 NSE 阳性染色细胞数未见明显变化。结论 创伤性脑损伤急性期胰岛素降糖治疗可减少伤后脑神经元缺失,对脑有保护作用,其机制可能与其降低高血糖所致的 GLUT-3 表达下调有关。

关键词:创伤性脑损伤;高血糖;葡萄糖转运蛋白 3;神经元特异性烯醇化酶

中图分类号:R741.02;R977.15

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)12-1508-03

Effect of hyperglycemia on the expression of glucose transporter 3 in rats following traumatic brain injury

WANG Liang, TANG Wen-yuan[△], YANG Gang, et al.

(Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To explore the mechanism about neuroprotection of insulin therapy in rats at the acute stage of traumatic brain injury. **Methods** Adult male SD rats were randomly divided into 3 groups: normal control group, traumatic brain injury group and insulin therapy group, the blood glucose concentration was measured before and after injury. RT-PCR was applied to detect the expression of GLUT3 genes. The changes of GLUT-3 and NSE positive-staining cells were examined by immunohistochemistry. **Results** The blood glucose concentration only increased markedly in traumatic brain injury group. through the expression of GLUT-3 and NSE positive- Staining cells decreased in the injured cortical both in traumatic brain injury group and insulin therapy group, there was much more expression of GLUT-3 but less NSE positive-Staining cells loss was assessed at 12 h, 24 h, 48 h, 72 h after injury in the insulin therapy group. There were no changes were found in the uninjured side of each group. **Conclusion** Insulin therapy at the acute stage of traumatic brain injury shows certainly neuroprotection by decreasing the neurons loss, the mechanism may be associated with down regulation of GLUT-3 expression which depressed by hyperglycemia.

Key words: traumatic brain injury; hyperglycemia; glucose transporter 3; neuron-specific enolase

葡萄糖是神经元代谢的主要能源底物,因其是极性分子,必须通过分布于神经元胞膜的葡萄糖转运蛋白 3 (glucose transporter 3, GLUT-3) 介导才能进入神经元胞浆内代谢产能以维持神经元结构和功能的完整。正常情况下, GLUT-3 的表达可受其周围葡萄糖浓度的影响^[1]。创伤性脑损伤后 (traumatic brain injury, TBI) 神经元无氧酵解的增加使得其对葡萄糖的需求增加,作为葡萄糖转运载体的 GLUT-3 能否相应增加就成为 TBI 后神经元耐受因能量耗竭所致损伤的关键。目前研究表明,脑损伤后高血糖对脑有损害作用^[2],胰岛素强化治疗能显著改善高血糖患者的预后^[3-4]。本文拟通过检测正常对照组、TBI 组和胰岛素治疗组伤后 GLUT-3 表达,神经特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE) 阳性染色细胞数及神经瘫痪程度的差异,探讨 TBI 急性期胰岛素降糖治疗的脑保护作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组 清洁级雄性 SD 大鼠 180 只,体质量 (250.5±12.8)g,采用随机数字抽样法分成正常对照组、TBI 组和胰岛素治疗组,每组又分为受伤前以及伤后 6、12、24、48、72 h 共 6 个时间点,每组每个时间点各 10 只,5 只用于免疫组

化标本的采集,5 只用于逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 标本的采集。大鼠均取造模前及处死前 10 min 尾静脉血,采用美国 Johnson 公司 One-Touch II 型微型血糖仪测定其血糖值。

1.2 主要仪器与试剂 脑外伤头帽打击装置、One-Touch II 型微型血糖仪、PCR 仪、LEICA 光学显微镜、凝胶成像仪、NSE 和 GLUT-3 多克隆抗体、Trizol 试剂、RT-PCR 试剂盒、SABC 法免疫组化试剂盒、中效低精蛋白锌胰岛素 (NPH)。

1.3 动物模型的制作和标本的收集 伤前动物禁食禁水 8 h。采用刘媛等^[5]的方法制作中型脑外伤模型,打击冲量 50 g/cm 术后以撞击区出现明显硬膜下血肿,动物苏醒即刻行走向左转圈或偏倒,术后 HE 染色撞击区出现明显挫裂伤作为造模成功的标志。伤后动物均采用鼻饲法喂养。胰岛素治疗组于伤后即刻皮下注射 NPH 1.0 u,后每 12 h 追加 1.0 u^[6]。正常对照组动物不做致伤处理,但禁食禁水和鼻饲法喂养同 TBI 组和胰岛素治疗组。选取伤侧损伤周围 2 mm 内及健侧对称部位脑皮层为观察兴趣区^[8],免疫组化标本经心灌注 4% 冷多聚甲醛固定后断头取脑,以前后脑连线中点为基线冠状位切取 4 mm 厚 (基线前后各 2 mm) 完整脑片按常规制作成石蜡包埋块。RT-PCR 标本于深度麻醉动物后断头取脑,迅速选取损伤

[△] 通讯作者,电话:13908308771, E-mail: TT198345@163.com。

表 1 大鼠创伤性脑损伤急性期血糖值变化 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	受伤前	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h
正常对照组	4.41±0.36	4.45±0.37	4.43±0.40	4.40±0.34	4.52±0.39	4.47±0.35
TBI 组	4.53±0.31	4.88±0.34▲★●	5.23±0.40△☆○	5.78±0.44△☆○	5.40±0.34△☆○	4.94±0.42▲★●
胰岛素治疗组	4.50±0.44	4.56±0.32	4.50±0.35	4.40±0.40	4.52±0.27	4.60±0.36

与正常对照组相比较,▲: $P<0.05$,△: $P<0.01$;与胰岛素治疗组相比较,★: $P<0.05$,☆: $P<0.01$;与自身受伤前相比较,●: $P<0.05$,○: $P<0.01$ 。

周围 2 mm 范围内及健侧对称部位皮层脑组织置于液氮中保存。

1.4 相关指标的测定

1.4.1 兴趣区皮层脑组织 GLUT-3 mRNA 表达测定 按 Trizol 试剂说明书提取总 RNA, -80°C 保存备用。采用 Primer 5 引物设计软件设计 GLUT-3 和 β -actin 上下游引物,委托上海生物技术有限公司合成。GLUT-3 上游引物序列 5'-AGC GGA GTC GGT TGA AAT-3',下游引物序列 5'-CCT CAG AGC CCA GAA TAA AG-3',产物长度 206 bp。 β -actin 上游引物序列 5'-TCA GGT CAT CAC TAT CGG CAA T-3',下游引物序列 5'-AAA GAA AGG GTG TAA AAC GCA-3',产物长度 483 bp。按试剂盒说明书加样。RT 反应条件: 30°C 10 min, 50°C 30 min, 94°C 5 min;PCR 反应条件: 94°C 2 min, 94°C 30 s, 55°C 30 s, 72°C 30 s,循环 30 次。产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳分离;采用 Quantity-one 软件分析 RT-PCR 产物带、本底吸光度和条带面积,计算出条带吸光度值 A,用 GLUT-3 条带 A 值与内参 β -actin A 值比值表示 GLUT-3 mRNA 的相对表达量。

1.4.2 兴趣区皮层脑组织 GLUT-3、NSE 免疫组化测定 石蜡包埋块 5 μm 厚冠状位切片,按 SABC 法试剂盒说明书进行 GLUT-3(抗体 1:200 倍稀释)和 NSE(抗体 1:100 倍稀释)免疫组化染色,显微镜下观察摄像保存。采用 impro-plus6.0 软件分析图像,计算出伤侧及健侧相应部位兴趣区皮层脑组织 GLUT-3 表达的平均光密度值和 NSE 阳性染色细胞数;各组阴性对照均采用 0.01 mmol/L PBS 液代替一抗,其余步骤同前。

1.5 统计学方法 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS13.0 统计软件进行 t 检验和方差分析,以 $P<0.05$ 为差别具有统计学意义。

2 结 果

2.1 创伤性脑损伤急性期血糖变化 正常对照组各时间点血糖变化不明显($P>0.05$);TBI 组血糖于伤后 6 h 开始升高,一直持续到伤后 72 h;胰岛素治疗组伤后各时间点血糖升高不明显(与伤前比较, $P>0.05$;与正常对照组相应时间点比较, $P>0.05$);各组伤前血糖差异不明显($P>0.05$)。见表 1。

2.2 创伤性脑损伤急性期兴趣区皮层 GLUT-3 mRNA 表达

正常对照组伤侧兴趣区皮层脑组织各时间点 GLUT-3 表达变化不明显($P>0.05$);TBI 组伤侧兴趣区皮层脑组织 GLUT-3 表达于伤后 12 h 开始增加(0.34 ± 0.03 ,与正常对照组 0.29 ± 0.01 相比, $P<0.05$),一直持续到伤后 72 h(0.35 ± 0.03 ,与正常对照组 0.28 ± 0.02 相比, $P<0.01$),如图 1。胰岛素治疗组伤后 12 h(0.38 ± 0.01 ,与 TBI 组相比, $P<0.05$),24 h(0.43 ± 0.02 ,与 TBI 组 0.40 ± 0.02 相比, $P<0.05$),48 h(0.46 ± 0.01 ,与 TBI 组 0.43 ± 0.02 相比, $P<0.05$),72 h(0.40 ± 0.03 ,与 TBI 组 0.35 ± 0.03 相比, $P<0.05$)伤侧兴趣区皮层 GLUT-3 表达明显高于 TBI 组,如图 2。各组健侧皮层相应部

位 GLUT-3 表达变化不明显($P>0.05$)。

2.3 创伤性脑损伤急性期兴趣区皮层 GLUT-3 蛋白表达

GLUT-3 表达于神经元胞膜,免疫组化染色可见其胞膜被染成棕黄色。正常对照组各时间点伤侧兴趣区皮层脑组织 GLUT-3 表达量差异无统计学意义($P>0.05$);TBI 组伤侧兴趣区皮层 GLUT-3 蛋白表达于伤后 12 h 开始升高(0.28 ± 0.02 ,与正常对照组 0.23 ± 0.02 相比, $P<0.05$),48 h 达到顶峰(0.34 ± 0.01 ,与其他各时间点相比, $P<0.01$),72 h 仍处于较高水平(0.29 ± 0.03 ,与正常对照组相比, $P<0.05$)。胰岛素治疗组动物伤后 12 h(0.31 ± 0.02 ,与 TBI 组相比, $P<0.05$),24 h(0.35 ± 0.02 ,与 TBI 组 0.31 ± 0.02 相比, $P<0.05$),48 h(0.38 ± 0.02 ,与 TBI 组相比, $P<0.01$),72 h(0.33 ± 0.01 ,与 TBI 组相比, $P<0.05$)伤侧兴趣区皮层 GLUT-3 表达量明显高于 TBI 组;各组健侧相应部位脑皮层 GLUT-3 表达变化均无统计学意义($P>0.05$)。

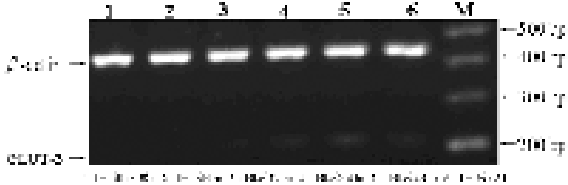


图 1 RT-PCR 法测 TBI 组大鼠伤侧兴趣区皮层 GLUT-3 mRNA 表达

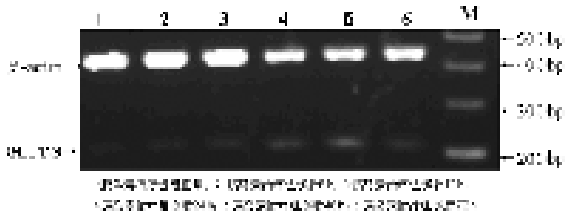


图 2 RT-PCR 法测胰岛素治疗组大鼠伤侧兴趣区皮层 GLUT-3 mRNA 表达

2.4 创伤性脑损伤急性期兴趣区皮层 NSE 阳性染色细胞数

NSE 分布于神经元胞浆,免疫组化染色可见其胞浆被染成棕黄色。正常对照组伤侧兴趣区皮层脑组织各时间点 NSE 阳性染色细胞数差异无统计学意义($P>0.05$);TBI 组伤侧兴趣区皮层 NSE 阳性染色细胞数于伤后 6 h 开始降低(36.14 ± 4.91 ,与正常对照组 45.31 ± 3.76 相比, $P<0.05$),一直持续到伤后 72 h(9.07 ± 2.41 ,与正常对照组 46.30 ± 4.11 相比, $P<0.01$);胰岛素治疗组动物伤后 12 h(34.65 ± 5.24 ,与 TBI 组 27.52 ± 4.17 相比, $P<0.05$),24 h(28.97 ± 5.30 ,与 TBI 组 18.15 ± 3.52 相比, $P<0.01$),48 h(24.57 ± 4.41 ,与 TBI 组 10.47 ± 3.00 相比, $P<0.01$),72 h(20.16 ± 3.55 ,与 TBI 组相比, $P<0.05$),NSE 阳性染色细胞数明显多于 TBI 组;各组健侧皮层 NSE 阳性染色细胞数变化均不明显,差异无统计学意

义($P>0.05$)。

3 讨 论

脑的生理代谢特点决定了其必须依靠细胞内持续的葡萄糖代谢供能才能维持结构和功能的完整。TBI 后,效率极低的无氧酵解成为局部主要甚至是惟一的供能方式,使得局部葡萄糖的需求量大幅度增加。葡萄糖是极性分子,其从细胞外进入细胞内的过程必须依靠 GLUT 的介导,同时因葡萄糖的摄取是无氧糖酵解的限速步骤,所以脑外伤后局部 GLUT 的表达一方面可以反映脑摄取葡萄糖的能力^[8],另一方面也间接反映了损伤局部脑细胞对葡萄糖的需求程度和局部葡萄糖的代谢率^[9]。NSE 是糖酵解过程中催化 2-磷酸甘油酸脱水生成磷酸烯醇式丙酮酸的一种关键酶,特异性地存在于神经元胞浆^[10],脑损伤后,NSE 从神经元胞浆漏出,通过受损的血脑屏障进入脑脊液和血液,导致受损部位 NSE 阳性染色细胞数减少,因此,受损部位神经元和血浆中 NSE 的变化可作为判断神经元损伤的特异性指标之一^[11]。近年来,临床和基础研究均指出,中重度颅脑损伤后血糖会不同程度的升高,且伤后早期升高水平可作为判断预后的独立危险指标^[12-13]。虽然血糖升高从理论上可增加脑组织葡萄糖供应量,但胡卫星和顾培元^[14]研究却发现 TBI 后伤侧葡萄糖代谢量降低,这种降低是否与伤后高血糖导致 GLUT 表达变化有关,现仍不清楚。故本文通过测定伤后正常对照组、TBI 组和胰岛素治疗组伤后 GLUT 表达的差异,探讨 TBI 后胰岛素降糖治疗脑保护作用的可能机制。同时,因神经元是永生细胞,自身糖元储备少,细胞代谢率高,受损后后果严重,且 NSE 染色后可计算其细胞数,便于评估损伤程度,故本文以其为研究对象,观察 TBI 后胰岛素降糖对其胞膜 GLUT-3 表达的影响,从神经元角度探讨 TBI 后胰岛素降糖治疗脑保护作用的可能机制。

本研究资料表明,TBI 后 6 h 就有血糖的升高,48 h 到达顶峰,72 h 仍明显高于正常水平;正常对照组各时间点血糖升高不明显,说明 TBI 是导致伤后血糖升高的直接原因。关于 TBI 导致伤后血糖升高的相关机制现仍不清楚,目前研究提示其可能与以下几个方面有关:(1)TBI 应激兴奋交感神经-肾上腺髓质系统和下丘脑-垂体-肾上腺糖皮质激素系统,产生大量的儿茶酚胺和糖皮质激素^[15],增加了伤后糖原的分解和糖异生作用。(2)TBI 应激产生的儿茶酚胺和糖皮质激素可促使胰腺 α 细胞大量分泌胰高血糖素^[14],促使伤后血糖进一步升高。(3)TBI 后胰岛素、细胞膜胰岛素受体结合活性下降^[16],胰岛素作用相对减弱所致的伤后血糖升高。(4)高血糖的形成也可能与 TBI 所致的伤后胰岛素抵抗^[17]有关。

本研究资料亦显示,TBI 后 12 h 就有伤侧兴趣区皮层 GLUT-3 表达的上调,且持续高表达至伤后 72 h;正常对照组伤侧皮层各时间点 GLUT-3 表达变化不明显,说明 TBI 是导致伤后 GLUT-3 表达增加的直接原因。关于 TBI 导致伤后 GLUT-3 表达上调的相关机制尚不明确,推测可能因应激反应产生的大量糖皮质激素会减弱 GLUT-3 转运葡萄糖的能力^[18],TBI 后早期 GLUT-3 表达的增加很有可能是机体应对 GLUT-3 转运能力下调所做出的一种代偿性的反应^[19]。应用胰岛素控制大鼠血糖后,伤后 12、24、48、72 h GLUT-3 表达量明显增加,提示 TBI 后高血糖对伤后神经元 GLUT-3 表达的增加有明显的抑制作用。同时控制 TBI 后高血糖在增加 GLUT-3 表达的同时,神经元缺失(表现为 NSE 阳性染色细胞数减少)和神经瘫痪程度均明显减轻,说明 TBI 后高血糖可通过抑制伤后 GLUT-3 表达的增加,进而加重 TBI 后神经元的

损伤。目前,关于 TBI 后高血糖抑制 GLUT-3 表达增加的相关机制尚不清楚,对其的深入探讨也将是作者下一步研究的重点和方向之一。

参考文献:

- [1] Bruekner BA, Ammini CV, Otal MP, et al. Regulation of brain glucosetransporters by glucose and oxygen deprivation[J]. J Metabolism, 1999, 48(4): 422.
- [2] Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, et al. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury[J]. J Trauma, 2005, 58(1): 47.
- [3] Yoder J. Tight control of blood glucose in the brain-injured patient is important and desirable[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2009, 21(1): 52.
- [4] Azevedo JR, Lima ER, Cossetti RJ, et al. Intensive insulin therapy versus conventional glycemic control in patients with acute neurological injury: a prospective controlled trial[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2007, 65(3B): 733.
- [5] 刘媛,王莉,王正国,等.一种改良的创伤性脑损伤模型的建立[J].中国临床神经外科杂志,2008,13(7):416.
- [6] Uehara Y, Nipper V, Mc Call AL. Chronic insulin hypoglycemia induces GLUT-3 protein in rat brain neurons[J]. Am J Physiol, 1997, 272(4Pt1): E716.
- [7] 刘科,唐文渊.创伤性脑损伤后动态 CT 灌注像的实验研究[J].第三军医大学学报,2008,30(13):1299.
- [8] Vannucci SJ, Simpson IA. Developmental switch in brain nutrient transport expression in the rat[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003, 285(5): 1127.
- [9] Ismail BF. Metabolic regulation of glucose transport[J]. J Membr Biol, 1993, 135(1): 1.
- [10] Mc Aleese SM, Dunbar B, Fothergill JE, et al. Complete amino acid sequence of the neurone-specific gamma isozyme of enolase from human brain and comparison with the non-neuronal alpha form (NNE)[J]. Eur J Biochem, 1988, 15: 178.
- [11] Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, et al. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury[J]. Neurology, 2004, 62(8): 1303.
- [12] 胡怡,刘岚.儿童严重颅脑损伤急性期血糖水平与预后的相关性分析[J].重庆医学,2002,31(4):318.
- [13] Salim A, Hadjizacharia P, Dabose J, et al. Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: an independent predictor of outcome[J]. Am Surg, 2009, 75(1): 25.
- [14] 胡卫星,顾培元.实验性脑损伤超急性期脑糖代谢的变化[J].中华实验外科杂志,1998,15(6):553.
- [15] 屈强,史忠.严重颅脑外伤患者早期外周血 TNF-α、IL-1β、ACTH、皮质醇和淋巴细胞 GR 的变化[J].重庆医学,2007,36(18):1801.
- [16] 路红杜,栗波,朱诚,等.大鼠颅脑外伤后胰岛素与胰岛素受体的变化[J].第二军医大学学报,1998,19(1):36.
- [17] 何朝晖,支兴刚,孙晓川,等.大鼠创伤性脑损伤后胰岛素抵抗与伤后高血糖的相关分析[J].南方医科大学学报,2007,27(3):315.
- [18] Reagan LP, Magarinos AM, Lucas (下转第 1513 页)

3 讨 论

胃癌的发生是一个多基因、多途径相互作用的过程, TGF- β 1 信号转导通路的异常是胃癌发生、发展以及浸润和转移的重要因素, Liang 等^[1]通过研究认为 P38 信号转导通路的激活与胃癌的形成有密切的关系。本研究结果显示 TGF- β 1 与 P38 蛋白在胃癌组织中高表达, T β R II 则低表达, 与正常胃组织相比, 差异均有统计学意义 ($P < 0.017$), 而在胃腺瘤中三者表达介于胃癌与正常胃组织之间。这些结果提示 TGF- β 1 和 P38 蛋白的增加及 T β R II 的减少可能在胃癌的形成过程中发挥重要作用。

到目前为止, 对于 TGF- β 1 与胃癌的生物学行为有无相关性, 能否促进胃癌发生和转移的研究仍有分歧, 国内有研究发现, TGF- β 1 的表达与胃癌组织分化程度、浸润深度、有无淋巴结转移相关^[2-3]。另外国外有文献报道^[4-5], TGF- β 1 增加与肿瘤生物学行为无相关性。本实验研究发现, 在胃癌组织中 TGF- β 1、T β R II 及 P38 蛋白之间均有相关性 ($P < 0.05$)。另外本研究还提示在胃癌组织中 TGF- β 1、T β R II 及 P38 表达水平与年龄及性别均无相关性 ($P > 0.05$), 而与浸润深度、有无淋巴结转移以及临床分期均有相关性 ($P < 0.05$), 提示这三者在胃癌的发生、发展及转移过程中起到重要作用。作者认为胃癌组织中 TGF- β 1 及 P38 蛋白表达增多的原因是由于 T β R II 表达减少导致二者反馈性升高, 同时推断由于 T β R II 的减少, 导致增加的 TGF- β 1 所产生的抑制肿瘤细胞生长的信号不能传递到胞内, 从而导致肿瘤的发生、发展。有研究认为^[6], 肿瘤晚期 TGF- β 1 可诱导表达 VEGF、金属蛋白酶 MMP-2 和 MMP-9, 负调控金属蛋白酶抑制因子, 从而提供蛋白酶丰富的微环境, 有利于肿瘤细胞的迁移和浸润到适当的血管上皮细胞, 这与本实验中 TGF- β 1 在有无淋巴结转移的胃癌组织中的表达差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 的结果是一致的。但在胃癌组织中只有 T β R II 表达水平与分化程度有相关性 ($P < 0.05$), 而 TGF- β 1、P38 表达水平和分化程度无相关性 ($P > 0.05$), 故 TGF- β 1、T β R II 及 P38 蛋白在胃癌组织分化过程中的确切作用有待于进一步探讨。

细胞的失控性增殖是肿瘤组织最显著的特点, 有研究表明^[7-10], TGF- β 1 信号转导通路与其他信号转导通路如 (P38MAPK 通路) 之间存在着串话现象 (Cross-talk) 现象, 结合本实验, 作者认为 TGF- β 1 通过 T β R II、P38 传递信号的通路可成为包括胃癌在内的各类恶性肿瘤诊断、治疗的新靶点, 这与 Deacu 等^[11]研究表明 T β R II 基因转入肿瘤细胞后可抑制其生长, 说明 T β R II 具有潜在的肿瘤治疗意义的结果是一致的。

综上所述, TGF- β 1 和 P38 的高表达与 T β R II 的低表达与胃癌的发生、发展以及恶性程度是密切相关的, 三者均可作为独立反映胃癌生物学行为的指标, 临床上同时分析这些标志物

在肿瘤细胞中的表达, 有助于判断胃癌的病理学分级, 并有助于进一步评估预后及指导临床治疗。

参考文献:

- [1] Liang B, Wang S, Zhu XG, et al. Increased expression of mitogen-activated protein kinase and its upstream regulating signal in human gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11: 623.
- [2] 唐华, 张才全. 胃癌 TGF- β 1 蛋白表达及与细胞增殖和血管生成的关系[J]. 重庆医学, 2004, 33(7): 1020.
- [3] 王先升, 陈建, 周涛, 等. TGF- β 1 在胃癌中的表达及意义[J]. 山东医药, 2006, 46(16): 49.
- [4] Von Rahden BH, Stein HJ, Feith M, et al. Overexpression of TGF-beta1 in esophageal Barrett's adenocarcinoma is associated with advanced stage of disease and poor prognosis[J]. MolCarcinog, 2006, 45(10): 786.
- [5] Shariat SF, Meneses-Diaz A, Kim IY, et al. Tissue expression of transforming growth factor-beta1 and its receptors: correlation with pathologic features and biochemical progression in patients undergoing radical prostatectomy[J]. Urology, 2004, 63 (6): 11912.
- [6] Pasche B. Role of transforming growth factor beta in cancer[J]. J Cell Physiol, 2001, 186(2): 153.
- [7] Javelaud D, Mauviel A. Cross talk mechanisms between the mitogen-activated protein kinase pathways and Smad signaling downstream of TGF-beta: implications for carcinogenesis[J]. Oncogene, 2005, 24(37): 5742.
- [8] Furukawa F, Matsuzaki K, Mori S, et al. P38MAPK mediates fibrogenic signal through Smad3 phosphorylation in rat myofibroblasts[J]. Hepatology, 2003, 38(4): 879.
- [9] Noht U, Tuli R, Seghatolleslami R, et al. Activation of p38 and Smads mediates BMP-2 effects on human trabecular bone-derived osteoblasts[J]. Exp Cell Res, 2003, 291(1): 201.
- [10] Fu Y, O'Connor LM, Shepherd TG, et al. The P38 MAPK inhibitor, PD169316, inhibits transforming growth factor beta-induced Smad signaling in human ovarian cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 310(2): 391.
- [11] Deacu E, Mori Y, Sato F, et al. Activin type II receptor restoration in ACVR2-deficient colon cancer cells induces transforming growth factor-beta response pathway genes[J]. Cancer Res, 2004, 64(21): 7690.

(收稿日期: 2009-05-06 修回日期: 2009-11-29)

(上接第 1510 页)

LR, et al. Regulation of GLUT-3 glucose transporter in the hippocampus of diabetic rats subjected to stress[J]. Am J Physiol, 1999, 276(5Pt1): E879.

[19] Miyazawa T, Hossmann KA. Methodological requirement

for accurate measurement of brain and body temperature during global fore brain ischemia of rat[J]. J Cereb Flow Metab, 1996, 12: 817.

(收稿日期: 2009-09-21 修回日期: 2009-11-20)