

# MTA1 基因沉默对宫颈癌细胞增殖及转移能力的影响

顾青 赵艳 陈华

(上海市宝山区中西医结合医院妇产科 上海 201999)

**摘要:**目的:探讨 MTA1 基因沉默对宫颈癌细胞转移增殖的影响。方法:用慢病毒转染法稳定转染 Siha 细胞,转染同时进行实验分组。用 RT-PCR 技术和蛋白印迹法测定宫颈癌 Siha、Hela 细胞中 MTA1 mRNA 和蛋白的表达。Transwell 体外侵袭实验检测转染后 Siha 细胞的迁移能力,MTT 检测法和克隆形成实验法检测转染后 Siha 细胞的细胞增殖能力,FACS 细胞凋亡法检测转染后 Siha 细胞的细胞凋亡率,PI-FACS 细胞周期法检测转染后 Siha 细胞的各个生长周期的细胞数。结果:(1)Transwell 体外侵袭实验:相比 NC 组,KD 组 Transwell 转移率经 T-Test 分析  $P=2.61E-08 < 0.05$ 。(2)MTT 检测结果表明:相比 NC 组,KD 组细胞增殖减缓。(3)克隆形成实验结果显示:相比 NC 组,KD 组克隆数经 T-Test 分析  $P$  值  $=0.0006 < 0.05$ 。(4)FACS 细胞凋亡:相比两个对照组,KD 组凋亡率经 T-Test 分析  $P < 0.05$ 。结论:MTA1 基因促进宫颈癌细胞的转移和增殖,沉默 MTA1 基因表达能使宫颈癌细胞增殖及迁移能力下降,加速宫颈癌细胞的凋亡,为抑制肿瘤转移奠定实验基础,最后为宫颈癌的新型药物性靶向治疗提供有力的实验依据。

**关键词:**宫颈癌;肿瘤转移;MTA1 基因

**Effects of MTA1 Gene Silencing on the Metastatic and Proliferation of Cervical Cancer Cell**

**GU Qing, ZHAO Yan, CHEN Hua**

(Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai Baoshan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201999)

**Abstract:** Objective: To investigate the effects of MTA1 gene silencing on the metastatic and proliferation ability of cervical cancer cell. Methods: The experiment was divided into three groups when the Siha cells were infected by lentivirus. Reverse transcription (RT)-PCR and western blot were used to detect MTA1 mRNA and protein expressions in Siha cell and Hela cell of cervical cancer. Transwell assay detected the migration ability of transfected Siha cells. The proliferation ability of transfected Siha cells were determined by methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) and clone formation experiment. FACS cell apoptosis method detected apoptosis rate of transfected Siha cell. Flow cytometry detected transfected Siha cells at different growth periods. Results: (1) Transwell assay: Compared with NC group, the transfer rate in the KD group were analyzed by T Test ( $P=2.61 < 0.05$ ). (2) MTT test: Compared with NC group, the proliferation index of cells was significantly decreased in KD group. (3) Clone formation experiment: Compared with NC group, the numbers of cloning were significantly less than KD group ( $P=0.0006 < 0.05$ ). (4) FACS: Compared with NC group and Mock group, the apoptosis rate was significantly lower than KD group ( $P < 0.05$ ). Conclusions: MTA1 gene may promote the metastasis and proliferation ability of cervical cancer cell. MTA1 gene silencing may decrease the proliferation and migration of cervical cancer cell, while accelerating the apoptosis of cervical cancer cell. It provides experiential basis for the inhibition of neoplasm metastasis, and powerful new experimental basis for cervical cancer drug targeted therapy finally.

**Key words:** Cervical cancer; MTA1 gene; Neoplasm metastasis

中图分类号: R737.33

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2017.06.001

转移是恶性肿瘤的主要特征之一,其间涉及多种机制,包括癌细胞离开原有部位,通过血管和淋巴管浸润,在内皮细胞和基质中滞留,诱导新的血管形成,逃避机体的肿瘤免疫监视而形成新的转移灶。宫颈癌是威胁全球妇女生命的第二常见肿瘤,转移仍然是致死的主要原因。近年来,随着肿瘤机制的深入研究,肿瘤形成和转移的信号通路中的关键调控因子被一一发现,肿瘤的靶向治疗发展迅速,可能为宫颈治疗带来突破。大量研究表明,某些蛋白在肿瘤的转移过程中起着重要的作用,其中转移相关基因 1 (Metastasis Associated Gene 1, MTA1) 是近年来发现的与肿瘤发生、发展及转移有密切关系的蛋白之一。本实验通过慢病毒感染技术沉默宫颈癌细胞中 MTA1 的表达,检测宫颈癌细胞生物学行为的改变,为深入研究 MTA1 基因在宫颈癌浸润转移中

的作用奠定基础。现介绍如下:

## 1 材料与方法

**1.1 材料来源** 人宫颈癌细胞系 Siha (HPV16 阳性的宫颈癌细胞)、Hela (HPV18 阳性的宫颈癌细胞) 由上海吉凯基因公司提供保存, Siha、Hela 细胞采用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基培养。

## 1.2 方法

**1.2.1 高表达 MTA1 mRNA 和蛋白的宫颈癌细胞系的筛选** (1) 逆转录 (RT)-PCR 技术检测 Siha、Hela 细胞中 MTA1 mRNA 的表达: 分别提取 Siha、Hela 细胞总 RNA, 逆转录成 cDNA, PCR 方法扩增 MTA1。MTA1 基因的上游引物序列: AAGAAGGCGAGGAGGATGG, 下游引物序列: ATCTGCTTGTCTGTGAGTGG, 扩增片段长 85 bp。循环参数: 94 °C 预变性 5 min, 94 °C, 40 s, 60 °C, 40 s, 72 °C, 40 s, 27 个循环, 72 °C 延伸 7 min。

以  $\beta$ -actin 为内参基因, 扩增片段长 210 bp, 1.5% 琼脂糖凝胶电泳。(2) Western Blot 的方法检测 Siha、Hela 细胞中目的基因的蛋白表达量。分别提取 Siha、Hela 细胞总蛋白, 以  $\beta$ -actin 为内参照, 进行 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转膜后与 1:1 000 稀释的 MTA1 单克隆抗体(美国 CST 公司), 4 °C 孵育过夜后, 加入 rabbit IgG 二抗(美国 Santa Cruz 公司) 孵育 1.5 h, 曝光显影。选择相对高表达 MTA1 mRNA 和蛋白的宫颈癌细胞系进行后续的基因沉默实验。

1.2.2 Siha 细胞的转染及分组 将 Siha 细胞胰酶消化, 完全培养基制成  $(3\sim 5)\times 10^4$  个/ml 细胞悬液, 按照预实验结果, 更换感染培养基, 加入最适病毒量进行感染。选择感染后 8~12 h 更换为常规培养基继续培养, 细胞感染效率达到 80% 以上。于感染 48~72 h 后, 换用含抗生素 (5  $\mu$ g/ml puromycin) 的培养基筛选细胞。转染同时进行实验分组: (1) Mock 组: 正常 Siha 细胞、未加病毒感染的细胞组; (2) NC 组: 正常 Siha 细胞、加阴性对照病毒 CON077 感染的细胞组; (3) KD 组: 正常 Siha 细胞、加 MTA1 基因 shRNA 病毒感染感染的细胞组。

1.2.3 转染后 Siha 细胞的迁移能力检测 Transwell 体外侵袭实验法: 将 Transwell 小室置于 24 孔板中, 每个孔上室加入 100  $\mu$ l 细胞悬液, 下室内加入 600  $\mu$ l 30% FBS 培养基, 每组设 3 个重复孔, 常规培养 12 h。取出 Transwell 小室, 95% 乙醇固定, 用棉拭子轻轻移去小室内非转移细胞, Giemsa 染色液进行细胞染色。显微镜下观察并照相。以 200 X 的照片来计数, 进行数据分析。

1.2.4 转染后 Siha 细胞的细胞增殖能力检测 (1) MTT 检测法: 将各实验组细胞分别接种于 96 孔板中, 进行细胞培养。分别在种植细胞后 1、2、3、4、5 d 收集细胞, 置酶标仪检测 OD490 值(反映了具有活力的细胞数量)。每组设 5 个平行孔, 实验重复 3 次。(2) 克隆形成实验法: 将各实验组细胞胰酶消化, 于 6 孔板培养板中进行细胞接种, 继续培养到 14 d, 中途每隔 3 d 进行换液并观察细胞状态。实验终止前荧光显微镜下对细胞克隆进行拍照, PBS 洗涤细胞 1 次。每孔加入 1 ml 4% 多聚甲醛, 固定细胞 30~60 min, PBS 洗涤细胞 1 次。GIEMSA 细胞染色, 显微镜下进行克隆计数(镜下每 50 个细胞算 1 个克隆)并照相。

1.2.5 转染后 Siha 细胞的细胞凋亡率检测 Siha 细胞经相应处理后, 胰酶消化, 收集细胞, 预冷的 D-Hanks 洗涤细胞。200  $\mu$ l 结合缓冲液重悬细胞, 加入

10  $\mu$ l Annexin V-APC 染色, 室温避光 10~15 min。根据细胞量, 补加 400~800  $\mu$ l 结合缓冲液, 上机检测。

1.2.6 转染后 Siha 细胞的生长周期检测 Siha 细胞经相应处理后, 进行胰酶消化, 收集细胞, 预冷的 D-Hanks 洗涤细胞沉淀 1 次。1 300 rpm、5 min 离心, 4 °C 预冷的 75% 乙醇固定细胞至少 1 h, 进行细胞染色, 上流式细胞仪进行检测。

1.3 统计学处理 数据处理采用 SPSS13.0 统计软件, 计数资料间的比较用方差分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 高表达 MTA1 mRNA 和蛋白的宫颈癌细胞系的筛选结果 RT-PCR 技术和蛋白印迹法检测显示, Siha 细胞中 MTA1 mRNA 及蛋白的表达强度明显高于 Hela 细胞。因此, 本研究选择相对高表达 MTA1 mRNA 和 MTA1 蛋白的 Siha 细胞进行后续的基因沉默实验。见图 1, 图 2。

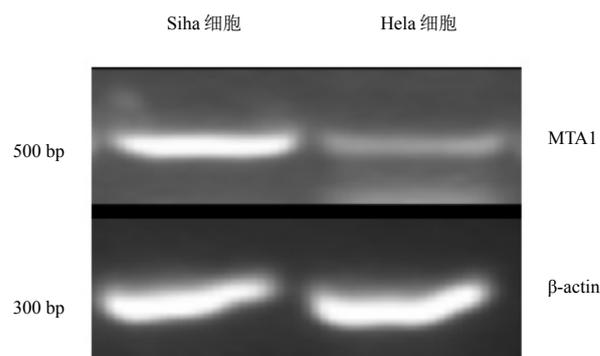


图 1 RT-PCR 测定两种细胞中 MTA1 mRNA 的表达

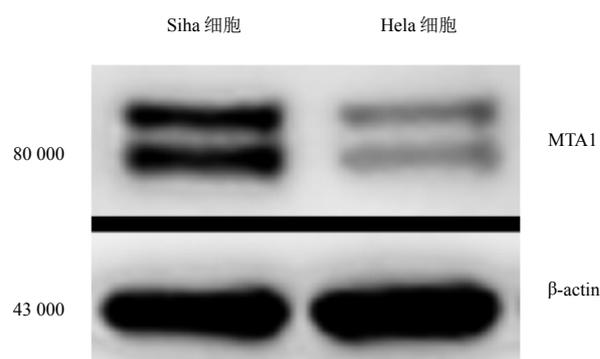
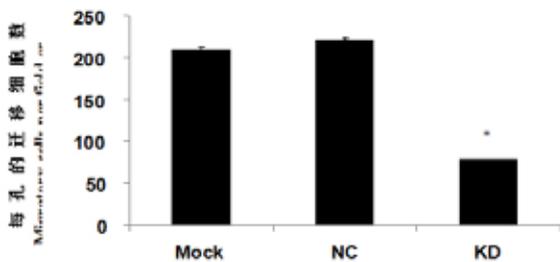


图 2 WB 测定两种细胞中 MTA1 mRNA 的表达

## 2.2 转染后 Siha 细胞生物学行为的改变

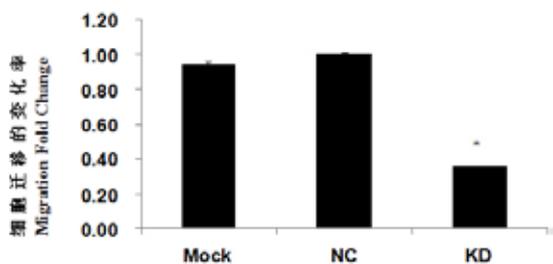
2.2.1 转染后 Siha 细胞的迁移能力检测 每孔的迁移细胞数 (Migratory Cells Per Field) Mock 组 ( $209 \pm 3.82$ ), NC 组 ( $222 \pm 1.87$ ), KD 组 ( $78 \pm 0.78$ )。Migration Fold Change (细胞迁移的变化率) Mock 组 ( $0.94 \pm 0.02$ ), NC 组 ( $1.00 \pm 0.01$ ), KD 组

( $0.35 \pm 0.01$ )。Mock 组与 NC 组对比,  $P$  值 = 0.06。Mock 与 KD 对比,  $P$  值 =  $5.262 \times 10^{-7}$ 。KD 与 NC 组对比,  $P$  值 =  $2.61 \times 10^{-8}$ 。相比 NC 组, KD 组 Transwell 转移率经 T-Test 分析  $P < 0.05$ 。见图 3~5。



注: 与 NC 组比较,  $P < 0.05$ 。

图 3 各实验组在 transwell 小室内孵育 24 h 后的转移细胞数对比



注: 与 NC 组比较,  $P < 0.05$ 。

图 4 各实验组在 transwell 小室内孵育 24 h 后的转移细胞数与 NC 的变化值对比

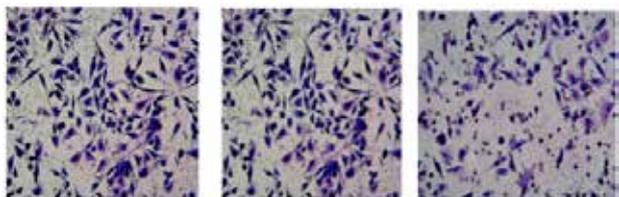
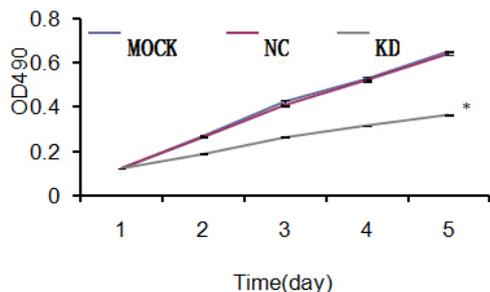


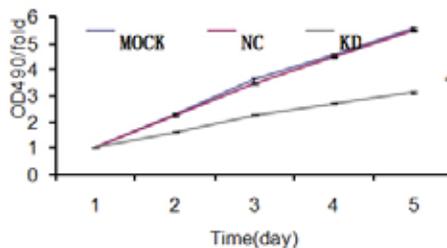
图 5 Mock x 200      NC x 200      KD x 200

2.2.2 转染后 Siha 细胞的细胞增殖能力检测 (1) MTT 检测法: 第 5 天的 Mock 组的 OD490 为 ( $0.647 \pm 0.0039$ ), NC 组 ( $0.637 \pm 0.0036$ ), KD 组 ( $0.363 \pm 0.0057$ )。Mock 组与 NC 组对比,  $P$  值 = 0.0229。Mock 组与 KD 组对比,  $P$  值 =  $3.77 \times 10^{-7}$ 。KD 组与 NC 组对比,  $P$  值 =  $2.5 \times 10^{-7}$ 。MTT 检测结果表明: 相比 NC 组, KD 组细胞增殖减缓。见图 6, 图 7。



注: 与 NC 组比较,  $P < 0.01$ 。

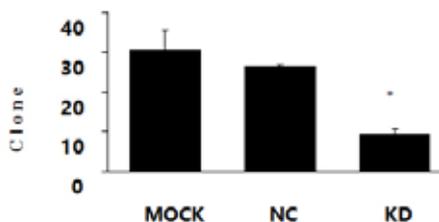
图 6 各实验组在酶标仪对波长 490 nm 的光的吸收率随时间变化的对比



注: 与 NC 组比较,  $P < 0.01$ 。

图 7 各实验组在酶标仪对波长 490 nm 的光的吸收率变化倍数的对比

(2) 克隆形成实验法: Mock 组的克隆数 ( $30 \pm 5$ ), NC 组 ( $26 \pm 1$ ), KD 组 ( $9 \pm 2$ )。Mock 组与 NC 组对比,  $P$  值 = 0.309。Mock 组与 KD 组对比,  $P$  值 = 0.0025。KD 组与 NC 组对比,  $P$  值 = 0.0006。克隆形成实验结果显示: 相比 NC 组, KD 组克隆数经 T-Test 分析  $P < 0.05$ 。见图 8, 图 9。



注: 与 NC 组比较,  $P < 0.01$ 。

图 8 各实验组形成克隆数量的对比

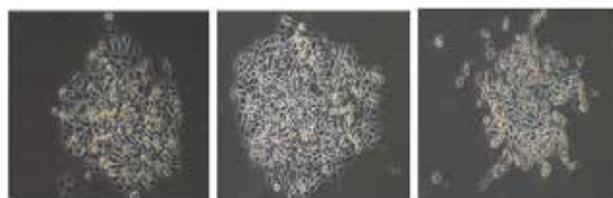
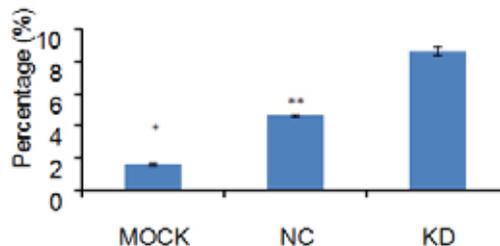


图 9 Mock x 100      NC x 100      KD x 100

(3) 转染后 Siha 细胞的 FACS 细胞凋亡检测: Mock 组的凋亡率 ( $1.65 \pm 0.0643$ )%, NC 组 ( $4.66 \pm 0.0587$ )%, KD 组 ( $8.63 \pm 0.2719$ )%。Mock 组与 KD 组对比,  $P$  值 =  $1.7 \times 10^{-6}$ 。KD 组与 NC 组对比,  $P$  值 =  $1.6 \times 10^{-5}$ 。相比两个对照组, KD 组凋亡率经 T-Test 分析  $P < 0.05$ 。见图 10。



注: 与 KD 组比较,  $P < 0.05$ ; 与 KD 组比较,  $P < 0.05$ 。

图 10 MOCK、NC、KD 组凋亡率对比

(4) 转染后 Siha 细胞的 PI-FACS 细胞周期检测: Mock 组在 G1 期 (DNA 合成前期) 的细胞百分比为  $(55.15 \pm 1.0376)\%$ , S 期 (DNA 合成期)  $(18.8 \pm 1.8143)\%$ , G2/M 期 (DNA 复制结束)  $(26.06 \pm 1.1647)\%$ , NC 组在 G1 期的细胞百分比为  $(57.34 \pm 0.4159)\%$ , S 期  $(20.45 \pm 1.055)\%$ , G2/M 期  $(22.22 \pm 0.5645)\%$ . KD 组与 NC 组对比, G1 期的  $P$  值 = 0.716, S 期  $P$  值 = 0.908, G2/M 期  $P$  值 = 0.0656, 相比 NC 组, KD 组处于 S 期、G1 期和 G2/M 期的细胞数 T-test 分析  $P > 0.05$ . 见图 11。

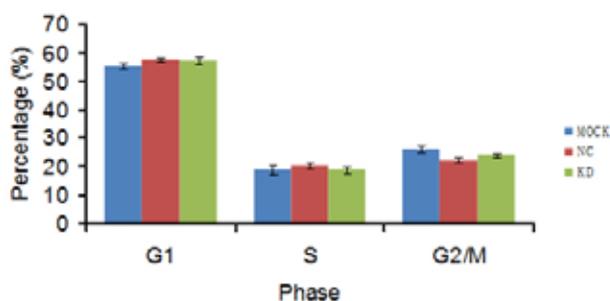


图 11 各实验组处在 G1、S 以及 G2/M 期的细胞占细胞总数的比例对比

### 3 讨论

MTA1 基因是 MTA 家族成员之一, 参与细胞核小体重组和组氨酸去乙酰化复合物 NuRD 的形成, 与组蛋白的去乙酰化呈正相关, 是转录过程中的一个辅助抑制因子。MTA1 最初是 Pencil 等<sup>[1]</sup>于 1990 年首次应用差异 cDNA 杂交技术从 13762 NF 大鼠乳腺癌转移系统筛选克隆出, 继后在人类高转移乳腺癌细胞株中发现其对应的人类同源物 MTA1。因该基因的表达与乳腺肿瘤转移能力成正相关, 故被命名为转移相关基因 1<sup>[2]</sup>。人的 MTA1 基因位于染色体 14q32.3, 编码 1 个含 715 个氨基酸残基的蛋白, 分子量为 82 kD。MTA1 蛋白具有明显的亲水性, 不具有跨膜或膜相关的区域, 表明它并非细胞表面蛋白或分泌蛋白。因此, MTA1 可通过此种功能直接或者间接作用于某些抑制肿瘤浸润转移的基因, 下调其转录。有研究表明, MTA1 在人类喉癌<sup>[3]</sup>、口腔鳞癌<sup>[4]</sup>、食管鳞癌<sup>[5]</sup>、鼻咽癌<sup>[6]</sup>及骨肉瘤<sup>[7]</sup>、子宫内膜癌<sup>[8]</sup>、膀胱癌<sup>[9]</sup>等多种恶性肿瘤组织中均有不同程度的高表达, 并与肿瘤的浸润和淋巴转移相关。Rao 等<sup>[10]</sup>发现 Siha 细胞株所表达的 MTA1 蛋白明显高于 HeLa 细胞株, 且与这两株细胞的迁移及侵袭能力呈正比, 用 MTA1-siRNA 转染 Siha 细胞株减少 MTA1 蛋白表达后, 癌细胞的迁移、侵袭、黏附能力也明显下降, 而细胞的凋亡、增殖及细胞周期未受到

影响。他们发现, MTA1-siRNA 转染的肿瘤细胞中的 P53 蛋白表达明显增多,  $\beta$ -catenin 蛋白表达明显减少。 $\beta$ -catenin 在细胞内有 E-cadherin/ $\beta$ -catenin 复合物与游离  $\beta$ -catenin 两种存在形式, 其黏附功能主要是与 E-cadherin 的 C 末端直接作用, 将其连接到细胞骨架的肌动蛋白上, 形成细胞间稳定连接。

在本研究中选用了 RT-PCR 技术和蛋白印迹法测定了宫颈癌 Siha、Hela 细胞中 MTA1 mRNA 和蛋白的表达, 选择了相对高表达 MTA1 mRNA 和蛋白的 Siha 细胞进行后续的基因沉默实验。用慢病毒转染法稳定转染 Siha 细胞, 转染同时进行了实验分组: (1)Mock 组: 正常 Siha 细胞、未加病毒感染的细胞组; (2)NC 组: 正常 Siha 细胞、加阴性对照病毒 CON0 77 感染的细胞组; (3)KD 组: 正常 Siha 细胞、加 MTA1 基因 shRNA 病毒感染的细胞组。经研究发现: 在 Transwell 体外侵袭实验中: KD 组相比 NC 组, Transwell 转移率经 T-Test 分析  $P = 2.61E-08 < 0.05$ , 结果表明沉默 MTA1 基因表达能使宫颈癌细胞迁移能力下降。在 MTT 检测及克隆形成实验中显示, MTA1 基因促进宫颈癌细胞的增殖, 沉默 MTA1 基因表达能使宫颈癌细胞增殖能力下降。对转染后 Siha 细胞的 PI-FACS 细胞周期检测发现: KD 组处于 S 期、G1 期和 G2/M 期的细胞数与 NC 组相比,  $P > 0.05$ , 无明显差异性。在本研究中, 对转染后 Siha 细胞的 FACS 细胞凋亡进行检测, Mock 组的凋亡率  $(1.65 \pm 0.0643)\%$ , NC 组  $(4.66 \pm 0.0587)\%$ , KD 组  $(8.63 \pm 0.2719)\%$ , 相比两个对照组, KD 组凋亡率经 T-Test 分析  $P < 0.05$ , 从而证明了沉默 MTA1 基因表达能加速宫颈癌细胞的凋亡, 这与韩肖燕等<sup>[11]</sup>在以往这方面的研究发现有所不同。

总之, 本研究结果表明, MTA1 基因可以促进宫颈癌细胞的转移和增殖, 沉默 MTA1 基因表达能使宫颈癌细胞增殖及迁移能力下降, 加速宫颈癌细胞的凋亡, 为抑制肿瘤转移奠定实验基础, 最后为宫颈癌的新型药物性靶向治疗提供有力的实验依据。相信在不久的将来, 我们将一步步揭开 MTA1 的完整作用机制, MTA1 基因也有望成为肿瘤诊断与治疗的重要参考指标。

#### 参考文献

- [1]Pencil SD, Toh Y, Nicolson GL. Candidate metastasis-associated genes of the rat 13762 NF mammary adenocarcinoma[J]. Breast Cancer Research and Treatment, 1993, 25(2):165-174
- [2]Toh Y, Pencil SD, Nicolson GL. Analysis of the complete sequence of the novel metastasis-associated candidate gene, mta1, differentially

(下转第 56 页)

素、IL-6、TNF- $\alpha$ 、ALT(谷丙转氨酶)、AST(谷草转氨酶)及GGT(谷氨酰转肽酶)水平。

1.4 统计学方法 数据处理采用 SPSS17.0 统计学软件,计数资料以 % 表示,采用  $\chi^2$  检验,计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,采用 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者治疗前后血浆内毒素、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平比较 治疗前,两组患者血浆内毒素、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平比较无显著性差异,  $P > 0.05$ ; 治疗后,观察组血浆内毒素、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平显著低于对照组,差异具有统计学意义,  $P < 0.05$ 。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后血浆内毒素、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平比较 (ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	n	治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d
内毒素	对照组	23	2.78 $\pm$ 0.29	3.04 $\pm$ 0.19	1.98 $\pm$ 0.23
	观察组	23	2.82 $\pm$ 0.36	2.71 $\pm$ 0.12*	1.27 $\pm$ 0.18*
TNF- $\alpha$	对照组	23	483.31 $\pm$ 143.73	254.36 $\pm$ 90.33	97.62 $\pm$ 36.83
	观察组	23	472.56 $\pm$ 129.21	116.29 $\pm$ 46.62*	30.22 $\pm$ 18.12*
IL-6	对照组	23	339.26 $\pm$ 28.79	283.16 $\pm$ 12.34	93.38 $\pm$ 8.26
	观察组	23	341.29 $\pm$ 33.96	281.01 $\pm$ 12.63*	36.86 $\pm$ 6.01*

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后肝功能指标比较 两组患者治疗前及治疗 7 d 后 ALT、AST、GGT 水平比较无显著性差异,  $P > 0.05$ ; 治疗 14 d 后,观察组 ALT、AST、GGT 水平显著低于对照组,差异具有统计学意义,  $P < 0.05$ 。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肝功能指标比较 (U/L,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	组别	n	治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d
ALT	对照组	23	117.29 $\pm$ 58.36	63.46 $\pm$ 19.28	41.26 $\pm$ 11.28
	观察组	23	116.62 $\pm$ 62.39	61.23 $\pm$ 20.21	33.45 $\pm$ 9.76*
AST	对照组	23	152.33 $\pm$ 30.21	106.61 $\pm$ 11.33	83.28 $\pm$ 12.96
	观察组	23	156.02 $\pm$ 28.13	101.31 $\pm$ 10.96	66.23 $\pm$ 11.79*
GGT	对照组	23	324.32 $\pm$ 22.46	230.16 $\pm$ 19.62	40.96 $\pm$ 10.96
	观察组	23	312.47 $\pm$ 20.96	156.37 $\pm$ 20.26	19.69 $\pm$ 6.31*

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

SPA 是临床常见急腹症,若未得到及时有效的治疗,极易导致患者死亡<sup>[3]</sup>。肝损害是 SPA 最主要的

并发症,肠内营养支持为 SPA 所致肝损害的主要治疗方法。研究表明<sup>[4-5]</sup>,肠源性内毒素是加重 SPA 肝损害的主要因素。SPA 患者肠道组织严重缺血,加上静脉营养治疗,患者肠道内食物刺激减少,肠黏膜严重受损,肠道屏障功能减弱,引起肠道内毒素和细菌易位,引发内毒素血症,从而导致肝脏损害。三联活菌剂中含有乳酸杆菌、双歧杆菌及谷氨酰胺等微生态成分,可维持肠道菌落正常,减轻细菌、毒素易位,防止内毒素血症形成,达到保护肝脏的效果<sup>[6]</sup>。

研究结果显示,治疗前,两组患者血浆内毒素、IL-6、TNF- $\alpha$  水平及肝功能各项指标比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ ); 治疗后,观察组血浆内毒素、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗 7 d 后,两组患者 ALT、AST、GGT 水平等肝功能指标均降低,但两组比较无显著性差异 ( $P > 0.05$ ); 治疗 14 d 后,观察组 ALT、AST、GGT 水平显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。综上所述,肠内免疫微生态营养可有效减轻肠道内毒素易位,防止肝功能损害,对 SPA 肝损害患者具有积极的作用,值得临床推广应用。

### 参考文献

- [1]谢凤梅,张海蓉.益生菌治疗重症急性胰腺炎的研究现状[J].世界华人消化杂志,2014,22(22):3232-3238
- [2]陈勇,曾艳凌,林志辉.早期肝功能损害对急性胰腺炎病因判定的临床价值[J].世界华人消化杂志,2012,20(34):3390-3393
- [3]董文舒,范旻,姚俊英,等.益生菌肠内营养治疗重症急性胰腺炎临床效果分析[J].现代医药卫生,2014,30(5):664-665+667
- [4]盘毅辉,邓孙林,吕艳春.肠内免疫微生态营养对重症急性胰腺炎患者内毒素、炎症因子及肝损害的影响[J].中国医学创新,2013,10(19):4-6
- [5]陈磊,王璐,朱振,等.早期不同肠内营养对重症急性胰腺炎肠道屏障功能及肝损害的影响[J].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(05):1986-1990
- [6]康利民,潘明新,高毅,等.肠内免疫微生态营养对重症急性胰腺炎患者免疫功能及治疗效果的影响[J].实用医学杂志,2013,29(18):3014-3016

(收稿日期:2017-05-10)

(上接第 4 页)

expressed in mammary adenocarcinoma and breast cancer cell lines[J].Gene,1995,159(1):97-104

- [3]黄春蓓,胡国华,董浦江,等.喉癌中 MTA1 分布特点及其与 MMP-9、VEGF-C 蛋白表达的相关性分析[J].重庆医学,2014,43(26):3418-3421
- [4]王永霞,裴华,刘珊,等.MTA1 基因表达在口腔鳞癌发生、发展中作用的研究[J].重庆医学,2012,41(28):2905-2906
- [5]郑文凤,李颖霞,陈奎生,等.USP22、MTA1 及 Ki-67 蛋白在食管鳞癌中的表达及相关性[J].世界华人消化杂志,2013,21(28):2915-2921
- [6]周敬淳,刘明,张伟,等.Ezrin 与 MTA1 在鼻咽癌组织中的表达研究[J].白求恩医学杂志,2015,13(3):296-297

- [7]朱江,陈福来,迟月明,等.CD44v6 和 MTA1 在骨肉瘤组织中的表达及意义[J].哈尔滨医科大学学报,2014,48(3):186-190
- [8]张山岭,郝权,孙和熙,等.MTA1 表达与子宫内膜癌相关性研究[J].中国肿瘤临床,2012,39(4):208-211
- [9]侯二文,王禾,马建军,等.MTA1 在膀胱癌的表达及其与预后的相关性[J].现代泌尿外科杂志,2014,19(4):263-266
- [10]Rao Y,Wang H,Fan L,et al. Silencing MTA1 by RNAi reverses adhesion,migration and invasiveness of cervical cancer cells(SiHa) via altered expression of p53, and E-cadherin/ $\beta$ -catenin complex[J].J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci,2011,31(1):1-9
- [11]韩肖燕,杨隽钧,向阳,等.基因沉默 MTA1 对宫颈癌细胞生物学效应的影响[J].现代妇产科进展,2011,20(8):593-596

(收稿日期:2017-05-04)