· 论著 ·

# 冷保存对肝内胆管 GATA 因子表达的影响

刘巍 田峰 江鹏 王曙光

【摘要】 **目的** 探讨冷保存对大鼠肝内胆管 GATA 因子表达的影响。**方法** 用酶消化辅助机械分离方法获得 15 只 SD 大鼠肝内胆管组织,将所得胆管片断培养于鼠尾胶原溶液中 48 h 后进行实验。将 SD 大鼠按照随机数字表法分为冷保存 1 h 组、冷保存 12 h 组和对照组,每组 5 只。采用 Real-Time PCR 和 Western blot 检测 GATA 因子的 mRNA 和蛋白表达水平。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。3 组比较采用方差分析,两两比较采用 LSD 检验。**结果** 对照组胆管表达 GATA3、GATA4、GATA6 mRNA,不表达 GATA1、GATA2、GATA5 mRNA。冷保存 1 h 组、冷保存 12 h 组和对照组 GATA4 mRNA 的表达水平分别为 0.72 ± 0.08、0.56 ± 0.07 和 0.96 ± 0.06,3 组比较,差异有统计学意义($F = 38.981, P < 0.05$)。冷保存 12 h 组 GATA4 mRNA 的表达水平显著低于冷保存 1 h 组和对照组($P < 0.05$),冷保存 1 h 组 GATA4 mRNA 的表达水平显著低于对照组($P < 0.05$)。冷保存 1 h 组、冷保存 12 h 组和对照组 GATA6 mRNA 的表达水平分别为 0.83 ± 0.07、0.68 ± 0.12 和 0.98 ± 0.12,3 组比较,差异有统计学意义($F = 10.175, P < 0.05$)。冷保存 12 h 组 GATA6 mRNA 的表达水平显著低于冷保存 1 h 组和对照组($P < 0.05$),冷保存 1 h 组 GATA6 mRNA 的表达水平显著低于对照组($P < 0.05$)。冷保存 1 h 组、冷保存 12 h 组和对照组 GATA3 mRNA 的表达水平变化不明显,分别为 0.92 ± 0.06、0.89 ± 0.05 和 0.98 ± 0.11,3 组比较,差异无统计学意义($F = 1.674, P > 0.05$)。冷保存 1 h 组、冷保存 12 h 组和对照组 GATA4 蛋白的表达水平分别为 0.78 ± 0.07、0.64 ± 0.06 和 0.99 ± 0.10,3 组比较,差异有统计学意义($F = 24.211, P < 0.05$)。冷保存 12 h 组 GATA4 蛋白的表达水平显著低于冷保存 1 h 组和对照组($P < 0.05$),冷保存 1 h 组 GATA4 蛋白的表达水平显著低于对照组($P < 0.05$)。冷保存 1 h 组、冷保存 12 h 组和对照组 GATA6 蛋白的表达水平分别为 0.90 ± 0.04、0.75 ± 0.06 和 0.98 ± 0.11,3 组比较,差异有统计学意义($F = 11.651, P < 0.05$)。冷保存 12 h 组 GATA6 蛋白的表达水平显著低于冷保存 1 h 组和对照组($P < 0.05$)。**结论** 长时间冷保存后大鼠肝内胆管 GATA4 和 GATA6 的表达显著降低,提示 GATA4 和 GATA6 参与了冷保存后胆管的病理生理改变过程。

【关键词】 缺血性胆道病变; 冷保存; GATA 因子; 肝内胆管

**Effects of cold preservation on the expression of GATA in intrahepatic bile duct** 

*Liu Wei, Tian Feng, Jiang Peng, Wang Shuguang. Institute of Hepatobiliary Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China*

*Corresponding author: Wang Shuguang, Email: sgwang90@yahoo.com*

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the effects of cold preservation on the expression of GATA in intrahepatic bile duct. **Methods** The intrahepatic bile duct tissues of SD rats were obtained by collagenase perfusion combined with mechanical separation. After being cut into fragments, the intrahepatic bile duct tissues were cultured in rat tail collagen gel for 48 hours before experiment. All the rats were divided into the control group, cold preservation 1 hour (CP1 h) group and cold preservation 12 hours (CP12 h) group. There were 5 rats in each group. The mRNA and protein expressions of GATA were detected by Real-Time polymerase chain reaction and Western blot. Measurement data with normal distribution were presented as $\bar{x} \pm s$. Comparison among 3 groups was done by ANOVA and pairwise comparisons were done by LSD test. **Results** The mRNA expressions of GATA3, GATA4, GATA6 were detected, while the mRNA expressions of GATA1, GATA2 and GATA5 were undetectable in intrahepatic bile duct tissue of the control group. The mRNA expressions of GATA4 in the CP1 h group, CP12 h group and the control group were 0.72 ± 0.08, 0.56 ± 0.07 and 0.96 ± 0.06, with significant difference among the 3 groups ($F = 38.981$, $P < 0.05$). The mRNA expression of GATA4 in the CP12 h group was significantly lower than that in the CP1 h group and the control group, and the mRNA expression of GATA4 in

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.08.016

基金项目:国家自然科学基金(81071729)

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院肝胆外科研究所 中国人民解放军西南肝胆外科医院

通信作者:王曙光,Email:sgwang90@yahoo.com

the CP1 h group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The mRNA expression of GATA6 in the CP1 h group, CP12 h group and the control group were $0.83 \pm 0.07$, $0.68 \pm 0.12$ and $0.98 \pm 0.12$, with significant difference among the 3 groups ($F=10.175$, $P<0.05$). The mRNA expression of GATA6 in the CP12 group was significantly lower than that in the CP1 h group and the control group, and the mRNA expression of GATA6 in the CP1 h group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The mRNA expressions of GATA3 in the CP1 h group, CP12 h group and the control group were $0.92 \pm 0.06$, $0.89 \pm 0.05$ and $0.98 \pm 0.11$, with no significant difference among the 3 groups ($F=1.674$, $P>0.05$). The protein expressions of GATA4 in the CP1 h group, CP12 h group and the control group were $0.78 \pm 0.07$, $0.64 \pm 0.06$ and $0.99 \pm 0.10$, with significant difference among the 3 groups ($F=24.211$, $P<0.05$). The protein expression of GATA4 in the CP12 h group was significantly lower than that in the CP1 h group and the control group, and the protein expression of GATA4 in the CP1 h group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The protein expressions of GATA6 in the CP1 h group, CP12 h group and the control group were $0.90 \pm 0.04$, $0.75 \pm 0.06$ and $0.98 \pm 0.11$, with significant difference among the 3 groups ($F=11.651$, $P<0.05$). The protein expression of GATA6 in the CP12 h group was significantly lower than that in the CP1 h group and the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The expressions of GATA4 and GATA6 in the intrahepatic bile duct tissues are decreased significantly after cold preservation, which indicate that GATA4 and GATA6 might be involved in the pathophysiological process of the bile duct after cold preservation.

**【Key words】** Ischemic-type biliary lesions; Cold preservation; GATA; Intrahepatic bile duct

缺血型胆道病变(ischemic-type biliary lesions, ITBL)是肝移植术后难以处理的胆道并发症之一，其发病机制尚不清楚[1]。胆管损伤是 ITBL 早期主要病理改变。继往研究结果表明:长时间冷保存后，大鼠移植肝胆管和体外组织培养的胆管黏蛋白 Muc1 和 Muc3A 表达明显降低,加重胆管损伤,促进 ITBL 发生[2]。而其上游调控机制尚不清楚。既往关于小肠和肺上皮细胞的研究结果提示:GATA 转录因子是黏蛋白潜在的上游调控分子[3-4],其包括 6 名成员(GATA1 ~ GATA6)。由于 GATA 因子表达具有组织特异性,胆管组织表达何种 GATA 因子以及肝移植后 Muc1、Muc3A 下调受何种 GATA 因子调控目前尚不清楚。本研究拟在体外培养的大鼠胆管组织中,观察冷保存处理对 GATA 因子的影响,筛选黏蛋白 Muc1、Muc3A 下调的潜在调控分子。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

健康 SD 大鼠 15 只[实验动物许可证号:SYXK(渝)2007-0010],体质量 200 ~ 250 g,由第三军医大学大坪医院动物中心提供。术前禁食 12 h,不禁水。实验方法符合动物伦理学所规定的要求。

### 1.2 肝内胆管分离培养

参考前期研究中肝内胆管分离方法[3]。SD 大鼠腹腔注射 0.3% 戊巴比妥溶液(50 μg/g),麻醉成功后,酒精消毒皮肤表面,使用 8% $Na_2S$ 脱毛,腹上区横切口逐层进腹。肝素化下腔静脉,门静脉处使用 22 G 留置针穿刺置管后结扎固定。采用 D-Hank′s 液灌注冲洗肝脏,迅速剪开下腔静脉,肝脏变为土黄色。持续灌注 5 min 后,使用预热的 37 ℃ 胶原酶灌注液(D-Hank′s 液含 0.05% Ⅳ型胶原酶)继续灌注以消化胶原等结缔组织。灌注 10 min 后,肝脏软化,包膜开始脱离,迅速移出肝脏置于胆管细胞生长培养基中(含 DMEM/F12 = 1:1 基础培养基中加入 10% 胎牛血清、100 U/L 青-链霉素双抗、400 μg/L 地塞米松、10 g/L 胰岛素、25 μg/L 表皮生长因子),钝性分离以去除肝实质及肝静脉,剩余肝内胆管树部分。将其剪成小于 1 mm 片段,悬于裂解液(D-Hank′s 液含 0.02% Ⅳ型胶原酶和 0.032% 透明质酸酶)中,37 ℃水浴 30 min,1 000 r/min(离心半径 15 cm)离心 5 min。弃上清液,沉淀悬于 1 mL 1.5 g/L 鼠尾胶原溶液(用基础培养基配置),铺于 35 mm 培养皿中,置 37 ℃孵育箱 30 min,待胶原溶液凝固后加入 4 mL 胆管细胞生长培养基,置 37 ℃ 孵育箱(5% $CO_2$、95% % 空气),24 h 换液 1 次,48 h 后按照下述分组方法及处理方案进行后续实验。

### 1.3 实验分组

将 15 只 SD 大鼠按照随机数字表法分为 3 组,每组5 只,分别为(1)冷保存 1 h 组:去除培养基,加入3 mL 4 ℃ UW 液,保存 1 h 后去除 UW 液,PBS 清洗 3 次,加入 4 mL 培养基,放置 37 ℃孵育箱培养 24 h;(2)冷保存 12 h 组:3 mL 4 ℃ UW 液保存 12 h,余同冷保存 1 h 组;(3)对照组:将胆管细胞放置于 37 ℃孵育箱培养 24 h。

### 1.4 RNA 提取和 Real-Time PCR 检测

采用 RNAiso Plus 提取总 RNA,Primscript™ RT reagent Kit 逆转录,SYBR Premix Ex Taq™ Ⅲ试剂盒行 Real-time PCR,引物序列和产物长度见表 1。反

**表 1**　PCR 引物序列和扩增片段长度

| 基因 | 上游引物 | 下游引物 | 产物长度(bp) |
|---|---|---|---|
| GATA1 | CAGCATCTTCCTCCACTTC | CTGGGATTCCCTCCATAC | 138 |
| GATA2 | ATGTCTCCCAGATCATTCC | GTATTTACAGGGGTCCAACT | 105 |
| GATA3 | TTCCTGTGCGAACTGTCAGACCA | CCTTTTTGCACTTTTTCGATTTGCTA | 188 |
| GATA4 | TCAAACCAGAAAACGGAAGC | GCATCTCTTCACTGCTGCTG | 143 |
| GATA5 | CCACAACCTACCCAGCATA | GGAACTCCTCCAAGAAGTCA | 153 |
| GATA6 | GTAGAAACGCTGAGGGTGA | GGAAGTTGGAGTCATAGGAAC | 182 |
| β-actin | ATATCGCTGCGCTCGTC | GTCTCTTGCTCTGGGCCTCGTC | 174 |

应条件及试剂均参照说明书进行。根据电泳结果确保所得产物,采用制作标准曲线的方法得到数据。

### 1.5　胆管组织蛋白提取和 Western blot 检测

胆管组织蛋白的提取参照文献[5]。提取蛋白置于 −80 ℃保存。应用 BCA 试剂盒检测蛋白浓度。每孔道上样 50 μg,8% SDS-PAGE 凝胶电泳 20 V,2 h 后80 V 持续 3 h。200 mA 转膜 2 h 至 PVDF 膜,5%脱脂奶粉封闭过夜,室温下孵育一抗(GATA4, Abcam,1∶200;GATA6, Abcam,1∶200;β-actin, Abcam,1∶1 000)、二抗 2 h,应用发光试剂显影及 X 胶片成像。扫描胶片后应用 Quantity One 软件进行灰度测定。

### 1.6　统计学分析

应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。3 组比较采用方差分析,两两比较采用 LSD 法检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2　结果

Real-Time PCR 检测结果显示:对照组大鼠胆管组织表达 GATA3、GATA4、GATA6 mRNA,而不表达 GATA1、GATA2、GATA5 mRNA。冷保存 1 h 组、冷保存 12 h 组和对照组 GATA4 mRNA 的表达水平分别为 0.72 ± 0.08、0.56 ± 0.07 和 0.96 ± 0.06,3 组比较,差异有统计学意义($F=38.981$, $P<0.05$)。冷保存 12 h 组 GATA4 mRNA 的表达水平显著低于冷保存 1 h 组和对照组($P<0.05$),冷保存 1 h 组 GATA4 mRNA 的表达水平显著低于对照组($P<0.05$)。冷保存 1 h 组、冷保存 12 h 组和对照组 GATA6 mRNA 的表达水平分别为 0.83 ± 0.07、0.68 ± 0.12 和 0.98 ± 0.12,3 组比较,差异有统计学意义($F=10.175$, $P<0.05$)。冷保存 12 h 组 GATA6 mRNA 的表达水平显著低于冷保存 1 h 组和对照组($P<0.05$),冷保存 1 h 组 GATA6 mRNA 的表达水平显著低于对照组($P<0.05$)。冷保存 1 h 组、冷保存 12 h 组和对照组 GATA3 mRNA 的表达水平变化不明显,分别为 0.92 ± 0.06、0.89 ± 0.05 和 0.98 ± 0.11,3 组比较,差异无统计学意义($F=1.674$, $P>0.05$)。

Western blot 检测结果显示:冷保存 1 h 组、冷保存 12 h 组和对照组大鼠胆管组织中 GATA4 蛋白的表达水平分别为 0.78 ± 0.07、0.64 ± 0.06 和 0.99 ± 0.10,3 组比较,差异有统计学意义($F=24.211$, $P<0.05$)。冷保存 12 h 组 GATA4 蛋白的表达水平显著低于冷保存 1 h 组和对照组($P<0.05$),冷保存 1 h 组 GATA4 蛋白的表达水平显著低于对照组($P<0.05$)。冷保存 1 h 组、冷保存 12 h 组和对照组 GATA6 蛋白的表达水平分别为 0.90 ± 0.04、0.75 ± 0.06 和 0.98 ± 0.11,3 组比较,差异有统计学意义($F=11.651$, $P<0.05$)。冷保存 12 h 组 GATA6 蛋白的表达水平显著低于冷保存 1 h 组和对照组($P<0.05$)。

## 3　讨论

### 3.1　IBTL 的病理学机制

ITBL 是肝移植术后难以处理的胆道并发症之一,因缺乏有效治疗手段,约 50% ITBL 患者最终死亡或接受再次肝移植[6]。虽然 ITBL 准确的发病机制目前尚不清楚,但近 10 年来国内外相关的临床和基础研究结果提示:ITBL 的发生是多因素共同作用的结果,胆管损伤是 ITBL 的早期病理学改变。目前研究结果表明:ITBL 的发生与缺血相关性损伤、免疫相关性损伤以及疏水性胆盐导致的损伤相关[1]。前期研究成果提示胆管上皮细胞在生理情况下处于保护措施(血供、胆盐转运蛋白、黏蛋白等)和损伤因素(疏水性胆盐、细菌毒素等)两者相对平衡的微环境中,这种平衡是维持胆管结构和功能的重要前提[2,5,7-11]。在缺血相关性损伤的研究中发现,供肝长时间冷保存使保护因素下降,胆管上皮细胞所处的微环境发生变化,加重胆管损伤,这是促进 ITBL 发生的主要原因之一[2,5,8,12-13]。

**3.2 黏蛋白在冷保存后胆管损伤中的作用**

黏蛋白是一类大分子量的糖蛋白,包括跨模型黏蛋白(Muc1、Muc3A、Muc4 等)和分泌型黏蛋白(Muc2、Muc5AC、Muc6 等)。其主要表达于消化道、呼吸道和泌尿生殖道等黏膜组织,对黏膜上皮细胞起保护和润滑作用[14]。正常胆管上皮细胞存在黏蛋白的表达,对胆管细胞起到保护作用,同时维持胆管细胞微环境的稳定[15]。长时间冷保存后,体外培养胆管和移植肝胆管黏蛋白 Muc1 和 Muc3A 表达显著降低,减弱了其对胆管上皮细胞的保护作用,加重胆管损伤;另外胆管上皮细胞损伤同样加剧了黏蛋白 Muc1 和 Muc3A 的表达下调,促进 ITBL 的发生[2]。而黏蛋白表达的下调受何种分子机制调控目前尚不清楚。

**3.3 GATA 在冷保存后胆管损伤中的作用**

GATA 是一类进化保守的转录因子家族,包括 6 名成员(GATA1 ~ GATA6),每名成员都含有两个锌指结构的高度保守的 DNA 结合区域(A/T)GATA(A/G)[16]。GATA1 ~ GATA3 主要表达于造血系统细胞,参与调控造血细胞中基因的表达[17]。GATA4 ~ GATA6 主要表达于心脏组织,在心脏发育和心肌细胞分化过程中,参与调控基因的表达[18-19]。GATA 因子主要与基因启动子区 GATA 模序结合,调控转录活性,并且在细胞的增殖及定向分化方面有重要的调控作用[20-21]。既往在肺和小肠上皮细胞中的研究结果提示:GATA 因子是黏蛋白潜在的上游调控分子[3-4]。由于 GATA 表达具有组织特异性,胆管上皮细胞中 GATA 因子表达情况及肝移植后黏蛋白 Muc1 和 Muc3A 下调受哪个 GATA 因子调控目前尚不清楚[22]。笔者在前期研究中分别采用大鼠肝移植模型和体外胆管组织培养模型均发现:冷保存后大鼠胆管 Muc1 和 Muc3A mRNA 表达降低,提示其表达的下调主要受转录水平的调控。既往文献报道在人肝胆管上皮细胞存在 GATA4 的表达,并且证实 Muc1 和 Muc3A 基因启动子区域存在 GATA 因子的结合位点[23-25]。有研究结果证实:长时间冷保存后,大鼠移植肝胆管 GATA4 和 GATA6 mRNA 表达显著降低,并且参与了肝移植后胆管病理生理改变的过程[2]。本研究结果表明:正常胆管组织表达 GATA3、GATA4、GATA6 mRNA,不表达 GATA1、GATA2、GATA5 mRNA;冷保存后,胆管组织中 GATA4、GATA6 mRNA 和蛋白表达水平显著降低,且冷保存 12 h 组 GATA4、GATA6 mRNA 和蛋白表达显著低于冷保存 1 h 组。因此,冷保存后大鼠胆管组织中 GATA4、GATA6 可能与 Muc1 和 Muc3A 启动子区 GATA 模序结合,调控其转录活性,从而下调 Muc1 和 Muc3A 的表达,加重胆管损伤。由于各实验组 GATA3 mRNA 的表达水平比较,差异无统计学意义,故本研究未对 GATA3 蛋白的表达水平进行进一步检测分析。本次研究采用体外胆管组织培养模型,其结果与前期动物实验结果一致,提示体外胆管组织培养是研究 GATA 因子调控黏蛋白较理想的体外模型,这便于今后开展相关机制研究。

综上所述,长时间冷保存导致大鼠肝内胆管组织中 GATA4 和 GATA6 表达显著降低,提示 GATA4 和 GATA6 参与了冷保存后的胆管病理生理改变过程,可能是黏蛋白 Muc1 和 Muc3A 下调的调控分子。

**参考文献**

[1] Op den Dries S, Sutton ME, Lisman T, et al. Protection of bile ducts in liver transplantation: looking beyond ischemia[J]. Transplantation, 2011, 92(4): 373-379.

[2] Tian F, Cheng L, Li D, et al. Downregulation of mucins in graft bile ducts after liver transplantation in rats[J]. Transplantation, 2011, 92(5): 529-535.

[3] Ren CY, Akiyama Y, Miyake S, et al. Transcription factor GATA-5 selectively up-regulates mucin gene expression[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2004, 130(5): 245-252.

[4] Jonckheere N, Velghe A, Ducourouble MP, et al. The mouse Muc5b mucin gene is transcriptionally regulated by thyroid transcription factor-1 (TTF-1) and GATA-6 transcription factors[J]. FEBS J, 2011, 278(2): 282-294.

[5] Cheng L, Zhao L, Li D, et al. Role of cholangiocyte bile Acid transporters in large bile duct injury after rat liver transplantation[J]. Transplantation, 2010, 90(2): 127-134.

[6] Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, et al. Biliary complications after liver transplantation: a review[J]. Scand J Gastroenterol Suppl, 2006, (243): 89-101.

[7] Zhu J, Wang S, Bie P, et al. Apoptosis and regeneration of sinusoidal endothelial cells after extended cold preservation and transplantation of rat liver[J]. Transplantation, 2007, 84(11): 1483-1491.

[8] 董家鸿,张雷达,王曙光,等. 肝移植术后缺血型胆道病变的预防和治疗[J]. 中华医学杂志,2006,86(18):1236-1240.

[9] Chen G, Wang S, Bie P, et al. Endogenous bile salts are associated with bile duct injury in the rat liver transplantation[J]. Transplantation, 2009, 87(3): 330-339.

[10] 蒋卫伟,王曙光,陈耿,等. 辛伐他汀对大鼠移植肝胆管损伤的防治作用[J]. 第三军医大学学报,2010,32(12):1325-1329.

[11] Zheng S, Feng X, Qing D, et al. The tolerance time limits of biliary tracts of liver grafts subjected to warm ischemia and cold preservation: an experimental study in swine[J]. Transplant Proc, 2008, 40(5): 1629-1634.

[12] 傅斌生,李敏如,张彤,等. 肝移植后长期存活受者远期并发症的发生情况及其防治措施[J]. 中华器官移植杂志,2012,33(9):552-555.

[13] 陈莉萍,王雅文,肖漓,等. 5-羟色胺受体 2A 在大鼠肝移植术后胆管行纤维化中的作用[J]. 中华器官移植杂志,2014,35

(9):555-560.

[14] Hollingsworth MA, Swanson BJ. Mucins in cancer: protection and control of the cell surface[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(1):45-60.

[15] Sasaki M, Ikeda H, Nakanuma Y. Expression profiles of MUC mucins and trefoil factor family (TFF) peptides in the intrahepatic biliary system: physiological distribution and pathological significance[J]. Prog Histochem Cytochem, 2007, 42(2):61-110.

[16] Jonckheere N, Vincent A, PerraisM, et al. The human mucin MUC4 is transcriptionally regulated by caudal-related homeobox, hepatocyte nuclear factors, forkhead box A, and GATA endodermal transcription factors in epithelial cancer cells[J]. J Biol Chem, 2007, 282(31):22638-22650.

[17] Wu X, Li Y, Zhu K, et al. GATA-1, -2 and -3 genes expression in bone marrow microenvironment with chronic aplastic anemia [J]. Hematology, 2007, 12(4):331-335.

[18] Peterkin T, Gibson A, Loose M, et al. The roles of GATA-4, -5 and -6 in vertebrate heart development[J]. Semin Cell Dev Biol, 2005, 16(1):83-94.

[19] Crispino JD, Lodish MB, Thurberg BL, et al. Proper coronary vascular development and heart morphogenesis depend on interaction of GATA-4 with FOG cofactors[J]. Genes Dev, 2001, 15 (7):839-844.

[20] Bresnick EH, Lee HY, Fujiwara T, et al. GATA switches as developmental drivers[J]. J Biol Chem, 2010, 285(41):31087-31093.

[21] Beuling E, Baffour-Awuah NY, Stapleton KA, et al. GATA factors regulate proliferation, differentiation, and gene expression in small intestine of mature mice[J]. Gastroenterology, 2011, 140 (4):1219-1229.

[22] Molkentin JD. The zinc finger-containing transcription factors GATA-4, -5, and -6. Ubiquitously expressed regulators oftissue-specific gene expression[J]. J Biol Chem, 2000, 275(50):38949-38952.

[23] Dame C, Sola MC, Lim KC, et al. Hepatic erythropoietin gene regulation by GATA-4[J]. J Biol Chem, 2004, 279(4):2955-2961.

[24] Gum JR Jr, Hicks JW, Crawley SC, et al. Initiation of transcription of the MUC3A human intestinal mucin from a TATA-less promoter and comparison with the MUC3B amino terminus[J]. J Biol Chem, 2003, 278(49):49600-49609.

[25] Abba MC, Nunez MI, Colussi AG, et al. GATA3 protein as a MUC1 transcriptional regulator in breast cancer cells[J]. Breast Cancer Res, 2006, 8(6):R64.

(收稿日期：2015-05-27)
(本文编辑：王雪梅)

·读者·作者·编者·

## 本刊2015年第9期重点内容介绍

腹主动脉瘤腔内治疗历史与进展 …… 景在平　陆清声　李振江
急腹症中血管疾病的诊断与治疗 …… 陆清声　陈燕清
孤立性肠系膜上动脉夹层的诊断与治疗策略 …… 李文岗　刘斌　陈福真
腹主动脉瘤腔内修复与开腹手术治疗的临床疗效 …… 唐佃俊　张健　辛世杰等
脾动脉瘤的介入治疗 …… 袁福康　张志华　陆信武等
腔内介入治疗在急性肠系膜上动脉缺血中的应用价值 …… 李凤贺　赵渝　代远斌等
肿瘤累及肾上段下腔静脉的手术治疗 …… 冯翔　宋超　张雷
肝血管瘤大小与手术风险的关系 …… 肖年军　余强　段伟东等
单源双能CT最佳单能量成像技术对直肠癌供血动脉血管成像质量的价值 …… 田士峰　刘爱连　陈安良等
联合血管切除重建的胰十二指肠切除术治疗胰头癌 …… 张雷达　陈曦　王槐志等
门静脉病变的多排螺旋CT检查诊断 …… 任小军　潘高争　王霞等
异位辅助性肝移植门静脉动脉化的研究进展 …… 李军　任建军　张俊晶等