

钙离子激活的氯离子通道蛋白 TMEM16A 在女性生殖系统中的研究进展

吴开林 综述 谢青贞 审校

(武汉大学人民医院生殖医学中心,湖北 武汉 430060)

【摘要】 作为钙离子激活的氯离子通道(CaCCs)分子基础的跨膜蛋白 16A(TMEM16A)分布于人体多种组织器官中,对许多生理和病理过程具有重要意义。近年来,对 TMEM16A 在女性生殖系统中分布和作用的研究逐渐增多,比如参与子宫平滑肌的收缩、影响卵巢颗粒细胞雌激素的合成以及调节卵母细胞的形态等,这些都提示了 TMEM16A 在女性生殖系统中的生理重要性。现本文将就 TMEM16A 在女性生殖系统各方面的最新研究进展进行综述。

【关键词】 钙离子激活的氯离子通道;跨膜蛋白 16A;女性生殖系统

【中图分类号】 R711 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)20-3360-05

Research progress of calcium-activated chloride channel TMEM16A in female reproductive system. WU Kai-lin, XIE Qing-zhen. Reproductive Medicine Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, CHINA

【Abstract】 Transmembrane protein 16A (TMEM16A), the molecular basis of calcium-activated chloride channels (CaCCs), is distributed in various tissues and organs of human body and has important significance in many physiological and pathological processes. In recent years, study on distribution and function of TMEM16A in female reproductive system has gradually increased, such as the contraction of uterine smooth muscle, the synthesis of estrogen in ovarian granulosa cells and the regulation of oocyte morphology, all of which suggest the physiological importance of TMEM16A in female reproductive system. This article will review the latest research progress of TMEM16A in the female reproductive system.

【Key words】 Calcium-activated chloride channels (CaCCs); Transmembrane protein 16A; Female reproductive system

钙激活氯通道(calcium-activated chloride channels, CaCCs)是一类受细胞内钙离子调节的氯离子通道,早于 20 世纪 80 年代便由 Miledi 在非洲爪蟾卵母细胞中发现^[1],因其参与许多生理和病理过程而备受关注。然而,人类当时只是从功能层面认识到了这种类型氯离子通道的存在,对其分子基础的认识经历了将近三十年的艰难探索,直到 2008 年才最终被确定。三个独立的团队分别采用不同的研究方法都证明了跨膜蛋白 16A (transmembrane protein 16A, TMEM16A)是 CaCCs 的分子基础^[2-4]。自此之后,这个领域进入了一个非常活跃的阶段,有大量文章发表强调 TMEM16A 在我们身体中的重要性,比如跨上皮离子转运、平滑肌收缩、神经元兴奋性调控、伤害感受、嗅觉生理、视觉光传导以及细胞增殖等^[5]。近年来,对 TMEM16A 在女性生殖系统中分布和作用的研究逐渐增多,比如参与子宫平滑肌的收缩、影响卵巢颗粒细胞雌激素的合成以及调节卵母细胞的形态等,这些都提示了 TMEM16A 在女性生殖系统中的生理重要性。因此,本文将就 TMEM16A 在女性生殖系统各方面的最新研究进展进

行综述。

1 TMEM16A 的结构和功能

TMEM16A 属于“未知功能的跨膜蛋白 16”家族 10 个成员中的一种(TMEM16A-K,但不包括 TMEM16A-I)。TMEM16 家族蛋白通常含有 800~1 000 个氨基酸残基,定位于细胞质膜或细胞器膜上,涉及离子运输、磷脂爬行以及调节其他膜蛋白等功能,而其中的一些成员已演变为纯通道功能,例如 TMEM16A 和 TMEM16B。因为阴离子通道(Anion)功能和推测含有 8 个(Octa)跨膜片段, TMEM16 家族蛋白也被称为 anoctamin (ANO1-10)。尽管如此,但是并不能确定所有 TMEM16 家族蛋白都具有离子通道的功能^[4]。TMEM16A 蛋白含有 8 个跨膜结构域,并且氨基(-NH₂)和羧基(-COOH)末端都在膜内。其中跨膜区段 1~4 和 7~8 的定位是明确的,而跨膜区段 4 和 7 之间区域的情况尚存争议。有研究提出第 5 和第 6 跨膜结构域之间的区域只是部分地穿过质膜,从而形成一个折返环结构,这个结构相当于离子通道的孔。但这个折返环模型被另一项研究质疑:所推测的折返环结构的

基金项目:国家自然科学基金(编号:81471456)

通讯作者:谢青贞。E-mail:qingzhenxie@hotmail.com

一部分实际上完全地穿过质膜,并形成了第 6 跨膜结构域^[4,6]。TMEM16A 作为一个阴离子通道,它的激活严格地依赖于细胞内游离钙离子水平。但通过检测 TMEM16A 的一级结构(即蛋白质多肽链中氨基酸残基的排列顺序),并没有发现存在常见的钙离子结合位点(例如 EF 手形结构域)。尽管如此,带有负电荷氨基酸残基的多个区域都可能是潜在的钙离子结合位点,例如第 3 个细胞内环或 EEEEAVK 序列等。TMEM16A 除了受到细胞质钙离子的直接调节外,也受到其与钙调蛋白相互作用的间接调节。此外,磷酸化也可能参与 TMEM16A 通道的门控和调节^[4]。TMEM16A 通道能被胞内钙离子(钙离子浓度通常在 100~600 nM 范围内)激活产生氯离子电流,其也受到膜电位的影响,即正膜电位引发激活电流,而负膜电位引发失活电流,从而产生外向整流电流-电压关系。这种影响主要源于膜电位的去极化能够增强通道对钙离子的敏感性^[2-4]。此外,有研究发现钙离子对 TMEM16A 通道也可能具有抑制作用,特别是在钙离子浓度高达微摩尔级别的情况下。该机制未知,但可能涉及由钙/钙调蛋白激酶 II 所致的磷酸化^[7]。TMEM16A 通道有着许多可用的药理调节剂,包括典型的 CaCCs 阻滞剂(如尼氟灭酸、NPPB、DIDS)、新型的 TMEM16A 抑制剂(如 T16inh-A01、CaCCinh-A01、丹宁酸、丁香酚、苯溴马隆)以及一种 TMEM16A 激动剂(Eact)^[8-10]。这些药物除了应用于对 TMEM16A 通道功能的实验研究中外,还可能有着广泛的治疗应用,特别是针对 TMEM16A 所参与到的病理过程。

TMEM16A 分布于人体多种组织器官中,对许多生理和病理过程具有重要意义。其中上皮是 TMEM16A 表达和发挥功能最重要的位置。TMEM16A 表达在气道上皮细胞中,并借助其离子转运功能调节气道表面液体水平,这对黏液的水合作用以及移除刺激物和病原体至关重要^[11]。在胰腺和唾液腺的腺泡细胞中也发现了 TMEM16A 的表达。TMEM16A 主要参与了这些外分泌腺液体和酶的分泌^[12-13]。TMEM16A 在肠上皮细胞顶侧膜表达和发挥功能,可能是轮状病毒感染引起的分泌性腹泻的病理基础。TMEM16A 的另一个表达位点是肾小管。研究表明, TMEM16A 是一个促进多囊肾病进展的重要蛋白。TMEM16A 还存在于多种组织器官的平滑肌细胞中,与许多病理生理过程相关。在一项研究中, TMEM16A 参与了哮喘样条件下的气道平滑肌细胞的高反应性^[14]。在另一项研究中,自发性高血压的动脉平滑肌高表达 TMEM16A,其可能参与了依赖血管紧张素 II 的血管重塑^[15]。有动物实验发现,缺氧条件下肺动脉平滑肌细胞的 TMEM16A 表达上调。依赖 TMEM16A 的 CaCCs 活性在肺动脉高压中也增高。在一些感觉神经元的电生理活动中也有 TMEM16A 的参与。绝大部分背根神经节的感觉神经元都能检测到

TMEM16A 的免疫染色信号,并且背根神经节的 CaCCs 电流介导了缓激肽引发的急性伤害性疼痛^[16]。此外,在嗅觉感受神经元的单纤毛中以及视网膜的光感受器中都能记录到 CaCCs 电流^[17]。TMEM16A 还参与到肿瘤的发生中。在被确认为 CaCCs 之前, TMEM16A 因为在不同类型的肿瘤中高表达,所以也被描述成其他名称,例如胃肠道间质瘤蛋白(DOG1)、口腔癌过表达蛋白 2 (ORAOV2) 和肿瘤扩增和过表达序列 2 (TAOS2)^[18-21]。TMEM16A 位于染色体 11q13,该区域是人类肿瘤及相关不良预后发生中最常见的扩增染色体区段之一。现在 TMEM16A 还被作为某些特定肿瘤的生物标志物^[22]。

2 TMEM16A 在女性生殖系统中的作用

2.1 在子宫平滑肌中的作用 子宫是一个肌性器官,其肌层甚厚,由成束或成片的平滑肌组成。子宫平滑肌的收缩受激素的调节,其收缩活动有助于精子向输卵管的运送以及经血的排出,特别是在分娩时子宫平滑肌能对脑垂体后叶产生的催产素发生反应而收缩,这对胎儿的娩出意义重大。而最近, Bernstein 等^[23]就研究了 ANO1 (即 TMEM16A) 和 ANO2 (即 TMEM16B) 在子宫收缩活动中的作用。他们用逆转录聚合酶链反应确定了在人和小鼠子宫平滑肌中 ANO1 和 ANO2 的表达。随后,在小鼠子宫肌层组织中进行 ANO1 和 ANO2 的免疫组化染色,进一步确定了它们的蛋白表达。功能性的研究表明选择性阻滞 ANO1 和 ANO2 能够减少小鼠子宫平滑肌的自发性收缩。此外, ANO1 和 ANO2 通道的阻滞能够抑制自发性的和激动剂诱导的瞬时内向电流,并消除 G 蛋白耦联受体(催产素)所调控的细胞内钙离子升高。这些发现使 ANO1 和 ANO2 成为参与子宫收缩正常生理活动的新通道。同时,阻滞 ANO1 和 ANO2 所带来的强力抑制宫缩的作用提示了我们在体内以 ANO1 和 ANO2 为目标可能阻止自发性早产进程中的宫缩作用,这为完成有效的保胎提供了新的潜在治疗靶点。

2.2 在子宫内膜癌中的作用 国内两位学者利用免疫组化方法检测到了在子宫内膜癌组织中存在 TMEM16A 的表达,并且子宫内膜癌组织中 TMEM16A 的表达显著高于正常子宫内膜组织,与 TMEM16A 在肿瘤组织中高表达的结论相一致;此外,对子宫内膜癌样本不同病理特征的研究结果显示, TMEM16A 在组织学分级高的子宫内膜癌组织中表达高于组织学分级低者^[24-25]。这些都说明 TMEM16A 参与了子宫内膜癌的恶变和进展的病理过程,与疾病的发生具有相关性,其机制可能有如下几种: ① TMEM16A 通过激活 ERK1/2 和 cYlinD1 信号通路促进肿瘤细胞增殖^[4]; ② TMEM16A 可能调节 EGFR 和 CAMK II 两条途径影响下游 MAPK、AKT 以及 SRC 信号通路的表达,进而影响肿瘤细胞的增殖和凋亡^[26]; ③ 有关于子宫内膜癌的信号通路研究表明雌激素可以

通过细胞膜受体快速激活子宫内膜癌的 MAPK 通路^[27],因此 TMEM16A 也可能通过激活 MAPK 信号通路参与子宫内膜癌的发生发展过程;④也有研究认为 TMEM16A 并非通过细胞增殖促进肿瘤发展,而是其过表达导致肿瘤细胞本身形态改变,进而影响肿瘤细胞粘附能力,促进肿瘤扩散、脱离和浸润^[28]。

2.3 在输卵管平滑肌中的作用 输卵管在受精过程中有着重要作用,其主要通过管壁平滑肌的收缩来完成对卵子和精子的运输。Huang 等^[11]在研究不同组织的平滑肌后,发现在输卵管的平滑肌中 TMEM16A 有显著的表达。一个早期的研究表明前列腺素 F2 α (PGF2 α)能够导致输卵管肌层的收缩增加,其机制可能在于 PGF2 α 能够激活磷脂酶 C(PLC)-IP3 通路和 Ca²⁺动员,这些又能够激活 CaCCs,进而引起膜去极化和电压门控钙通道的开放^[29-30]。由此,我们可以推测作为 CaCCs 分子基础的 TMEM16A 可能参与输卵管平滑肌的收缩。此外,有报告称在小鼠输卵管平滑肌中记录到了慢波,它来源于一群专门的起搏细胞——Cajal 间质细胞(ICCs),是引起输卵管肌层收缩的重要电信号^[31]。Dixon 等^[32]研究了由 Tmem16a 编码的 CaCCs 在输卵管慢波形成中的作用。他们通过逆转录聚合酶链反应证实了在输卵管的所有部分都存在 Tmem16a 的转录表达。电生理研究显示两种药理特性不同的氯离子通道阻滞剂“9-蒽甲酸”和“尼氟灭酸”都能够引起膜电位超极化,减少慢波的持续时间,最终抑制起搏点活动。其中,“尼氟灭酸”还能够抑制输卵管肌层中 Ca²⁺波的传播。在 Tmem16a^{-/-}小鼠中能够观察到输卵管慢波活动从一开始就不能发展起来。这些结果都说明了 TMEM16A 对输卵管 ICCs 的起搏点活动是必需的。

2.4 在卵巢颗粒细胞中的作用 卵巢颗粒细胞能够产生雌激素,对维持卵泡正常发育以及调节雌性生殖系统的结构和功能有着重要的作用^[33]。一些早期的研究发现钙离子依赖的氯离子电导在鸡和人的颗粒细胞(GCs)中存在,并可能参与甾体类激素的合成^[34-37]。有研究证实卵巢颗粒细胞中表达一种氯离子通道——囊性纤维化跨膜转运体(CFTR),它可以通过放大 FSH 刺激的芳香化酶的表达量进而促进雌激素的合成,其机制主要是以 HCO₃⁻ 依赖的瀑布式反应激活核内腺苷酸环化酶来促进芳香化酶的合成^[38]。而最近, Sun 等^[39]也发现了同样作为氯离子通道的 TMEM16A 在小鼠卵巢颗粒细胞中的表达。在新鲜分离的 GCs 上用膜片钳可以检测到一个外向整流的钙离子激活的氯离子电流,并且这个电流能被 TMEM16A 的选择性抑制剂 T16Ainh-A01 完全阻断。在卵巢 GCs 中抑制 TMEM16A 的表达或者使用 T16Ainh-A01 后能够促进 GCs 中雌激素的合成;而使用选择性激动剂 Eact 后,雌激素的合成被抑制。此外,还发现在卵巢 GCs 中由 TMEM16A 调节的 ERK1/2 的磷酸化可以负性调

节芳香化酶的表达,而芳香化酶是雌激素合成的关键酶。因此,ERK 信号通路的激活很可能就是卵巢 GCs 中 TMEM16A 下调雌激素合成的机制。在小鼠的动情周期中可以观察到卵巢 GCs 中 TMEM16A 的表达水平在发情前期和发情期显著升高,在发情后期和发情间期表达量明显下调。在孕马血清促性腺激素(PMSG)诱导卵巢 GCs 中 TMEM16A 表达量上调以后, TMEM16A 表达量在随后的 hCG 注射后再一次显著增加。这些现象都说明,在发情前期和发情期,卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)都可以显著上调 TMEM16A 的表达量,提示它可能参与了 LH 峰后的排卵过程。在脱氢表雄酮(DHEA)诱导的小鼠多囊卵巢综合征(PCOS)模型的卵巢中, TMEM16A 的表达量显著下降,这说明了 TMEM16A 可能与异常排卵有关。这些研究为卵泡发育和排卵调节的分子机制提供了新的思路。

2.5 在卵母细胞中的作用 两栖动物的卵母细胞表现出各种各样的离子电导特性,对 Na⁺、K⁺、Ca²⁺ 和 Cl⁻ 具有选择性,并被不同机制所激活,如电压改变、机械刺激或细胞内钙离子浓度的变化^[40]。卵母细胞的阴离子通道包括钙离子依赖的氯离子通道,如 bestrophins 和 TMEM16A,以及电压依赖的氯离子通道/转运体,如 ClCs。在非洲爪蟾中,当卵母细胞受精后几乎马上产生一个快速的防止多精受精反应,这就来源于由 TMEM16A 介导的 CaCCs 受刺激后引起一个瞬时外向电流,导致细胞膜电位去极化,这能防止进一步的精卵融合^[41-42]。TMEM16A 除了在蛙类卵母细胞中的防止多精受精作用,还在最近 Courjaret 等^[42]的研究中展示出调节卵母细胞形态的新功能。共聚焦成像的结果显示 TMEM16A 会增加卵母细胞微绒毛的长度,这个是依靠 TMEM16A 连接到 ERM 蛋白和细胞骨架蛋白实现的。微绒毛的延长反过来就扩大了细胞膜的表面积。值得注意的是, TMEM16A 的这个新作用是不依赖于它的离子通道功能的。卵母细胞的成熟与内吞作用介导的微绒毛减少有关,这一过程对第一极化上皮的形成至关重要,而第一极化上皮可导致囊胚腔的形成。因此, TMEM16A 塑造细胞膜的作用可能在卵子发生的过程中有一定的参与。此外,考虑到 TMEM16A 在富含微绒毛的不同上皮广泛表达以及 ERM 蛋白和细胞骨架蛋白的功能保守性,这些发现对上皮微绒毛的调节具有巨大的启示作用,有可能转化到多数上皮中。

3 展望

综上所述,在女性生殖系统中, TMEM16A 蛋白的生理特点、生理作用以及与女性生殖系统疾病病理联系的研究都已取得了显著进展。当前的研究表现出了 TMEM16A 蛋白在女性生育过程中的潜在功能,这将为今后不孕不育方面的治疗提供新的靶点和途

径。同时,我们也应该考虑到由于人类组织取材的困难及伦理学限制,这些研究大部分都是建立在动物模型基础之上的,对人体 TMEM16A 缺乏深入的研究,尚有很多问题亟待解决,如:在妊娠状态的子宫中, TMEM16A 能否调控子宫平滑肌的收缩; TMEM16A 在人正常子宫内膜中的表达是否随月经周期发生动态变化; PCOS 患者的卵巢颗粒细胞中 TMEM16A 的表达是否下调等。未来的研究仍需在 TMEM16A 与女性生殖系统某些生理过程的关系和调节机制以及特异性阻断和激活药物方面进行大量深入的探索。随着研究的不断增多,人们对 TMEM16A 的认识也将更加全面。

参考文献

- [1] Miledi R. A calcium-dependent transient outward current in *Xenopus laevis* oocytes [J]. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 1982, 215(1201): 491-497.
- [2] Caputo A, Caci E, Ferrera L, et al. TMEM16A, a membrane protein associated with calcium-dependent chloride channel activity [J]. *Science*, 2008, 322(5901): 590-594.
- [3] Schroeder BC, Cheng T, Jan YN, et al. Expression cloning of TMEM16A as a calcium-activated chloride channel subunit [J]. *Cell*, 2008, 134(6): 1019-1029.
- [4] Yang YD, Cho H, Koo JY, et al. TMEM16A confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance [J]. *Nature*, 2008, 455(7217): 1210-1215.
- [5] Picollo A, Malvezzi M, Accardi A. TMEM16 proteins: unknown structure and confusing functions [J]. *J Mol Biol*, 2015, 427(1): 94-105.
- [6] Gritli-Linde A, Vaziri Sani F, Rock JR, et al. Expression patterns of the *Tmem16* gene family during cephalic development in the mouse [J]. *Gene Expr Patterns*, 2009, 9(3): 178-191.
- [7] Hartzell HC, Yu K, Xiao Q, et al. Anoctamin/TMEM16 family members are Ca^{2+} -activated Cl^{-} channels [J]. *J Physiol*, 2009, 587(Pt 10): 2127-2139.
- [8] Namkung W, Thiagarajah JR, Phuan PW, et al. Inhibition of Ca^{2+} -activated Cl^{-} channels by gallotannins as a possible molecular basis for health benefits of red wine and green tea [J]. *FASEB J*, 2010, 24(11): 4178-4186.
- [9] Namkung W, Phuan PW, Verkman AS. TMEM16A inhibitors reveal TMEM16A as a minor component of calcium-activated chloride channel conductance in airway and intestinal epithelial cells [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(3): 2365-2374.
- [10] Namkung W, Yao Z, Finkbeiner WE, et al. Small-molecule activators of TMEM16A, a calcium-activated chloride channel, stimulate epithelial chloride secretion and intestinal contraction [J]. *FASEB J*, 2011, 25(11): 4048-4062.
- [11] Huang F, Rock JR, Harfe BD, et al. Studies on expression and function of the TMEM16A calcium-activated chloride channel [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(50): 21413-21418.
- [12] Melvin JE, Yule D, Shuttleworth T, et al. Regulation of fluid and electrolyte secretion in salivary gland acinar cells [J]. *Annu Rev Physiol*, 2005, 67: 445-469.
- [13] Thevenod F. Ion channels in secretory granules of the pancreas and their role in exocytosis and release of secretory proteins [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 283(3): C651-C672.
- [14] Rock JR, Futtner CR, Harfe BD. The transmembrane protein TMEM16A is required for normal development of the murine trachea [J]. *Dev Biol*, 2008, 321(1): 141-149.
- [15] Wang B, Li C, Huai R, et al. Overexpression of ANO1/TMEM16A, an arterial Ca^{2+} -activated Cl^{-} channel, contributes to spontaneous hypertension [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 82: 22-32.
- [16] Liu B, Linley JE, Du X, et al. The acute nociceptive signals induced by bradykinin in rat sensory neurons are mediated by inhibition of M-type K^{+} channels and activation of Ca^{2+} -activated Cl^{-} channels [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(4): 1240-1252.
- [17] Lalonde MR, Kelly ME, Barnes S. Calcium-activated chloride channels in the retina [J]. *Channels (Austin)*, 2008, 2(4): 252-260.
- [18] West RB, Corless CL, Chen X, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status [J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(1): 107-113.
- [19] Espinosa I, Lee C, Kim MK, et al. A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors [J]. *Am J Surg Pathol*, 2008, 32(2): 210-218.
- [20] Huang X, Godfrey TE, Gooding WE, et al. Comprehensive genome and transcriptome analysis of the 11q13 amplicon in human oral cancer and synteny to the 7F5 amplicon in murine oral carcinoma [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006, 45(11): 1058-1069.
- [21] Kashyap MK, Marimuthu A, Kishore CJ, et al. Genomewide mRNA profiling of esophageal squamous cell carcinoma for identification of cancer biomarkers [J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(1): 36-46.
- [22] Qu Z, Yao W, Yao R, et al. The Ca^{2+} -activated Cl^{-} channel, ANO1 (TMEM16A), is a double-edged sword in cell proliferation and tumorigenesis [J]. *Cancer Med*, 2014, 3(3): 453-461.
- [23] Bernstein K, Vink JY, Fu XW, et al. Calcium-activated chloride channels anoctamin 1 and 2 promote murine uterine smooth muscle contractility [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 211(6): 688.
- [24] 许琦, 王悦, 王建六. 钙激活氯通道 TMEM16A 在子宫内膜癌组织中的表达及其临床意义的初步研究 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2014, 15(3): 241-244.
- [25] 盖俊峰, 寇明捷, 毛莉, 等. 钙激活氯通道 TMEM16A 在子宫内膜癌组织中的表达及其临床意义 [J]. *中国实用医刊*, 2016, 43(4): 56-58.
- [26] Britschgi A, Bill A, Brinkhaus H, et al. Calcium-activated chloride channel ANO1 promotes breast cancer progression by activating EGFR and CAMK signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(11): E1026-E1034.
- [27] 张丽丽, 李小平, 王建六, 等. 雌激素通过子宫内膜癌细胞膜受体激活丝裂原活化蛋白激酶通路快速效应的初步研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2008, 43(8): 615-618.
- [28] Ayoub C, Wasyluk C, Li Y, et al. ANO1 amplification and expression in HNSCC with a high propensity for future distant metastasis and its functions in HNSCC cell lines [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(5): 715-726.
- [29] Sinback CN, Shain W. Electrophysiological properties of human oviduct smooth muscle cells in dissociated cell culture [J]. *J Cell Physiol*, 1979, 98(2): 377-393.
- [30] Berridge MJ. Smooth muscle cell calcium activation mechanisms [J]. *J Physiol*, 2008, 586(21): 5047-5061.
- [31] Talo A, Hodgson BJ. Electrical slow waves in oviductal smooth muscle of the guinea-pig, mouse and the immature baboon [J]. *Experientia*, 1978, 34(2): 198-200.
- [32] Dixon RE, Hennig GW, Baker SA, et al. Electrical slow waves in the mouse oviduct are dependent upon a calcium activated chloride conductance encoded by *Tmem16a* [J]. *Biol Reprod*, 2012, 86(1): 1-7.
- [33] Drummond AE. The role of steroids in follicular growth [J]. *Reprod*

益生菌在幽门螺杆菌根除治疗中的应用进展

周义, 李昌平

(西南医科大学附属医院消化内科, 四川 泸州 646000)

【摘要】 幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染与消化性溃疡、慢性胃炎、胃癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)等疾病相关。目前有多种治疗方法,但随着抗生素耐药率的增加及药物不良反应的出现,研究者们迫切希望找到新的治疗方案。研究显示益生菌辅助治疗幽门螺杆菌感染可以提高根除率、降低抗生素不良反应发生率,这为根除幽门螺杆菌感染提供了新思路。本文就益生菌根除幽门螺杆菌感染可能的机制及研究进展做一综述。

【关键词】 幽门螺杆菌; 益生菌; 治疗机制; 不良反应

【中图分类号】 R378.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2017)20—3364—04

Advances in application of probiotics in eradication of *Helicobacter pylori*. ZHOU Yi, LI Chang-ping. Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, CHINA

【Abstract】 Infection with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) has been reported to be associated with several diseases, such as peptic ulcer, chronic gastritis, gastric adenocarcinoma and mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Currently, there were many therapeutic regimens for *H. pylori* eradication. However, because of the increase of antibiotic resistance and occurrence of adverse drug reactions, the researchers are eager to find new treatments. Studies showed that probiotics as an adjuvant may improve the eradication rate and reduce side-effects of the antibiotics, which provide a new way of thinking for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. This article reviewed the advances in study and mechanism on application of probiotics in eradication of *H. pylori*.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; Probiotics; Therapy mechanism; Adverse effect

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是一种定植在胃黏膜、弯曲状、革兰阴性的微需氧细菌。1982年 Marshall 和 Warren 首次从胃黏膜标本中分离出 *H. pylori*, 并证实其与消化性溃疡、慢性胃炎、胃癌、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)等消化道疾病相关^[1]。流行病学显示, *H. pylori* 与血液系统、肝胆、胰腺、皮肤、自身免疫疾病

及神经变性疾病等胃外疾病也有关^[1]。李博璋等^[2]指出 *H. pylori* 的感染是慢性乙型肝炎十二指肠溃疡的重要影响因素。Hassan 等^[3]发现 *H. pylori* 感染往往发生在人们的童年时期,常常引起各种消化道症状,如:反复腹痛、腹胀、消化不良、慢性出血性胃炎、慢性滤泡性胃炎、消化性溃疡等。据统计全球 50%~70% 的人口感染 *H. pylori*^[4], 感染者大多数是无症状的, 10%~20%

通讯作者:李昌平。E-mail:506854209@qq.com

Biol Endocrinol, 2006, 4: 16.

- [34] Mealing G, Morley P, Whitfield JF, et al. Granulosa cells have calcium-dependent action potentials and a calcium-dependent chloride conductance [J]. Pflugers Arch, 1994, 428(3-4): 307-314.
- [35] Chiang M, Strong JA, Asem EK. Luteinizing hormone activates chloride currents in hen ovarian granulosa cells [J]. Comp Biochem Physiol A Physiol, 1997, 116(4): 361-368.
- [36] Qin WX, Rane SG, Asem EK. Low extracellular Ca²⁺ activates a transient Cl⁻ current in chicken ovarian granulosa cells [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2000, 279(2): C319-C325.
- [37] Olivero P, Leiva-Salcedo E, Devoto L, et al. Activation of Cl⁻ channels by human chorionic gonadotropin in luteinized granulosa cells of the human ovary modulates progesterone biosynthesis [J]. Endocrinology, 2008, 149(9): 4680-4687.
- [38] Chen H, Guo JH, Lu YC, et al. Impaired CFTR-dependent amplification of FSH-stimulated estrogen production in cystic fibrosis and

PCOS [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(3): 923-932.

- [39] Sun M, Sui Y, Li L, et al. Anoctamin 1 calcium-activated chloride channel downregulates estrogen production in mouse ovarian granulosa cells [J]. Endocrinology, 2014, 155(8): 2787-2796.
- [40] Ochoa-de la Paz LD, Espino-Saldaña AE, Arellano-Ostoa R, et al. Characterization of an outward rectifying chloride current of *Xenopus tropicalis* oocytes [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1828(8): 1743-1753.
- [41] Huanosta-Gutierrez A, Espino-Saldana AE, Reyes JP, et al. TMEM16A alternative splicing isoforms in *Xenopus tropicalis*: distribution and functional properties [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 446(4): 1096-1101.
- [42] Courjaret R, Hodeify R, Hubrack S, et al. The Ca²⁺-activated Cl⁻ channel Ano1 controls microvilli length and membrane surface area in the oocyte [J]. J Cell Sci, 2016, 129(13): 2548-2558.

(收稿日期:2017-02-16)