

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 5 月 15 日 第 11 卷 第 5 期

(Volume 11 Number 5)



**5/2003**

ISSN 1009-3079

名誉总编辑  
潘伯荣  
总编辑  
马连生



World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 1.445. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

## 目次

2003 年 5 月 15 日 第 11 卷 第 5 期 (总第 109 期)

述 评	497 刮吸解剖法在肝门胆管癌手术切除中的应用 彭淑牖,刘颖斌 499 我国小肠疾病的研究现状 智发朝 502 2003 年度国家自然科学基金医学和生物学项目指南概述 崔慧斐,江学良,马连生
食 管 癌	508 食管上皮癌变过程中环氧化酶-2 表达上调 齐凤英,张林西,韩彩丽,左连富,林培中,郭建文 512 腺病毒介导的 p27kip1 对食管癌裸鼠模型抑制的作用 张卫国,吴清明,童强,于皆平 517 腺病毒介导的 cox-2 反义 RNA 对食管癌细胞株 DNA 和蛋白质合成的影响 李胜保,吴清明,王强,王小虎,谢国建
胃 癌	522 胃癌 SMAD4/DPC4 杂合性丢失的研究 朱亚青,尹浩然,朱正纲,刘炳亚,张奕,陈雪华,于颖彦,林言箴 526 胃癌增生凋亡与调节基因的表达 潘传敬,刘宽宇 531 慢性萎缩性胃炎胃泌素、生长抑素、表皮生长因子、血管活性肠肽的测定及临床意义 郭昱,郭霞,姚希贤
大 肠 癌	535 CD/5-FC 系统对结肠癌细胞的杀伤作用 黎成金,马庆久,赖大年,鲁建国,王小军,王青,潘伯荣,武永忠,李金茂 540 大肠腺癌组织 Survivin 蛋白的表达意义 肖军,邓长生,朱尤庆
幽门螺杆菌	544 胃癌细胞系幽门螺杆菌感染对金属蛋白酶表达的影响 李新华,张桂英,罗非君,徐美华,李乾 547 表达幽门螺杆菌热休克蛋白 60 克隆的构建 白杨,黄文,林焕健,王继德,陈烨,张兆山,周殿元,张亚历 551 幽门螺杆菌感染者胃黏膜中内质网分子伴侣 Grp94 的表达 王孟春,方文刚,顾金歌,李岩 554 幽门螺杆菌 CagA 蛋白与胃癌组织中 Bcl-2、p53 蛋白表达的关系 杜雅菊,赵晶,赵瑞波,李宝杰 558 根除 <i>H. pylori</i> 后应用灭 <i>Hp</i> 煎剂对慢性胃炎病变的影响 王娜,姚希贤,张琳,白文元,冯丽英 562 <i>Hp</i> 对慢性萎缩性胃炎内皮素及一氧化氮水平影响的实验与临床研究 郭昱,郭霞,姚希贤
基 础 研 究	565 大蒜素对大鼠溃疡性结肠炎淋巴细胞凋亡及其调控蛋白的影响 徐细明,于皆平,何小飞,李军华,郑敏,於亮亮 569 泻剂结肠大鼠结肠中的 mu、kappa 阿片受体变化 刘宝华,莫平,张胜本 571 香砂平胃散对小鼠胃排空的影响 王学清,王秀杰,李岩 575 术香冲剂对小鼠胃肠动力的影响 李岩,王学清,张卫卫,王江玥 578 EGF 对小肠缺血再灌注后磷酸化 p44/42 MAPK 表达的影响 李平,邢峰,付小兵,杨银辉,郭宝琛
焦 点 论 坛	583 吻合方法对防止胰肠吻合口漏的重要性 彭淑牖,刘颖斌 584 胰十二指肠切除术的适应证 许斌,刘颖斌,王建伟,曹利平,彭淑牖 587 胰十二指肠切除术的主要并发症及诊断与治疗 邓贵龙,李海军,刘颖斌,牟一平,彭淑牖 589 胰十二指肠切除术后胰漏的发生机制 王建伟,许斌,蔡秀军,李海军,刘颖斌,彭淑牖 591 胰肠吻合方法的演进 白明东,刘颖斌,李海军,彭淑牖 593 彭氏捆绑式胰肠吻合术的临床应用 陈晓鹏,刘颖斌,李海军,许斌,王建伟,李江涛,王新保,吴育连 595 彭氏型捆绑式胰肠吻合术 史留斌,方河清,刘颖斌,李海军,王建伟,许斌 596 捆绑式胰肠吻合术防止胰漏的机制 刘颖斌,彭淑牖
文 献 综 述	598 人工肝生物反应器研究进展 向德栋,王英杰,王宇明 601 肝纤维化治疗的新热点-TIMPs 谢玉梅,聂青和 606 p63 基因研究进展 司少艳,张建中 610 老年期消化系疾病的诊疗特点 宋于刚

文献综述	613 胆道系统运动调节及功能性胆道运动异常的诊治 陈仕珠 619 肠黏膜屏障研究进展 武金宝,王继德,张亚历 624 线粒体 DNA 与消化性肿瘤关系的研究进展 韩琤波,李凡,辛彦 628 热休克蛋白在胃溃疡中的表达及意义 向廷秀,王丕龙 632 内镜技术在消化系疾病诊疗中的应用 韩英 635 幽门螺杆菌的研究进展 徐智民,张万岱,周殿元 640 肠镜检查在早期大肠癌诊断中的重要作用 张亚历,周殿元 643 超声内镜检查在胃肠疾病中的临床应用 郭文 646 老年期消化道出血的鉴别诊断与治疗措施 宋卫生,杨希山 649 老年期消化性溃疡临床用药的合理选择 白岚 651 肥大细胞与功能性胃肠疾病 彭丽华,杨云生 654 肝门胆管癌的超声影像学诊断 王彬,陈路增,赵建勋,孙占祺 656 Budd-Chiari 综合征的分型及诊断 许伟华,朱菊人 658 部分脾栓塞术国内应用现状 朱晓玲
研究快报	663 FAK 在大肠癌中的表达及其临床意义 杨红军,丁彦青 665 大黄对大鼠结肠动力及肠神经系统的影响 董卫东,张胜本,刘宝华,张连阳,黄显凯,高峰 668 胃癌患者血清 TNF- $\alpha$ 的水平及意义 陈剑群,许统俭,安侠,王营,陈玉林
临床经验	670 前列腺素 E <sub>1</sub> 对急性胰腺炎二十碳烯酸异常代谢调节的临床研究 李庭赞,孙丹莉,孙士其 671 肝硬化腹水并发肝肾综合征及低渗性脑病与限钠治疗关系的研究 刘建军,智红,吴晓英,李楠 673 金属夹联合内镜注射治疗胃肠道出血 王孟春,李立,常桂艳,孙思予,孙素云 675 内镜诊疗实现无痛苦操作的临床评价 游旭东,陈玲玲,郑晓蕾,王鹏,吴永伟,孔晓丽,许元印 677 经皮经肝胆囊引流治疗急性胆囊炎和重症胆管炎的价值 张国梁,朱春兰,任旭 679 进展期胰腺癌 299 例 王成锋,赵平,李文波,宋德余 681 食管、贲门癌染色体异常分析及意义 武珊珊,刘吉福,王明荣 684 空回肠出血 27 例 石力,田伏洲,李旭,周庆贤,赵碧,薛刚 686 食管鳞癌免疫组化彩色图像定量分析 韩永,徐燕杰,李宁,布和,宋晶莹,赵敏
病例报告	662 大肠 3 原癌 1 例 姚红兵,吴爱国,朱卉娟
封面故事	605 浙江大学医学院附属第二医院外科

# 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名  
 陈可冀 题写版权刊名  
 (月刊)  
 创刊 1993-01-15  
 改刊 1998-01-25  
 出版 2003-05-15  
 原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀	张金哲
黄象谦	张学庸
黄志强	赵东海
黎介寿	周殿元
刘耕陶	社长总编辑 马连生
裘法祖	中文编辑 潘伯荣
汤钊猷	王瑾晖
王宝恩	英文编辑 张建中
危北海	排版 李少华
吴孟超	校对 李天华
吴咸中	

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会  
 030001, 山西省太原市双塔西街 77 号  
 E-mail: wcjd@wjgnet.com  
 出版 世界胃肠病学杂志社  
 100023, 北京市 2345 信箱  
 E-mail: wcjd@wjgnet.com  
 http://www.wjgnet.com  
 电话 (010)85381892  
 传真 (010)85381893  
 印刷 北京科信印刷厂  
 发行 国内 北京报刊发行局  
 国外 中国国际图书贸易总公司  
 (100044, 北京 399 信箱)  
 订购 全国各地邮电局  
 邮购 世界胃肠病学杂志社发行部  
 (100023, 北京市 2345 信箱)  
 电话: (010)85381892  
 传真: (010)85381893  
 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外  
 检索系统收录  
 美国《化学文摘(CA)》  
 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》  
 俄罗斯《文摘杂志( )》  
 中国科技论文统计与分析  
 中国学术期刊文摘  
 中国中医药信息服务网  
 中国生物医学文献光盘数据库  
 《中文科技资料目录(医药卫生)》  
 中国生物医学期刊目次数据库  
 中国医学文摘外科学分册(英文版)  
 中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明  
 本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠  
 病学杂志社和本刊编委会的观点, 除  
 非特别声明. 本刊如有印装质量问题,  
 请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079  
 CN 14-1260/R

邮发代号 82-262  
 国外代号 M 4481

国内定价  
 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证  
 1401004000050



## COMMENTARY

Application of scraping and suctioning dissection in surgical remove of cholangiocarcinoma in porta hepatis

Peng SY, Liu YB 497

Current status of intestinal diseases in China

Zhi FC 499

Introduction to application directory of National Natural Science Foundation of China (Medicine and Biology, 2003)

Cui HW, Jiang XL, Ma LS 502

## ESOPHAGEAL CANCER

Up-regulation of cyclooxygenase-2 in carcinogenesis of esophageal epithelia

Qi FY, Zhang LX, Han CL, Zuo LF, Lin PZ, Guo JW 508

Inhibitory effect of p27kip1 mediated by adenovirus on model of esophageal carcinoma in nude mice

Zhang WG, Wu QM, Tong Q, Yu JP 512

Effects of adenovirus-mediated human cox-2 antisense RNA on synthesis of DNA and proteins in esophageal carcinoma cell line

Li SB, Wu QM, Wang Q, Wang XH, Xie GJ 517

## GASTRIC CANCER

Loss of heterozygosity of SMAD4/DPC4 in gastric carcinoma

Zhu YQ, Yin HR, Zhu ZG, Liu BY, Zhang Y, Chen XH, Yu YY, Lin YZ 522

Proliferation/apoptosis and expression of P53 and Bcl-2 in gastric carcinoma

Pan CJ, Liu KY 526

Changes of gastrointestinal hormones in chronic atrophic gastritis and their clinical significance

Guo Y, Guo X, Yao XX 531

## LARGE INTESTINAL CANCER

Killing effect of CD/5-FC system on human colon cancer cell lines SW 480 and LoVo

Li CJ, Ma QJ, Lai DN, Lu JG, Wang XJ, Wang Q, Pan BR, Wu YZ, Li JM 535

Expression of survivin protein in colorectal adenocarcinoma

Xiao J, Deng CS, Zhu YQ 540

## *H.pylori*

Influence of expression of matrix metalloproteinase induced by *H. pylori* infection in gastric cancer cell line

Li XH, Zhang GY, Luo FJ, Xu MH, Li Q 544

Construction of clone expressing adhesin Hsp60 of *Helicobacter pylori*

Bai Y, Huang W, Lin HJ, Wang JD, Chen Y, Zhang ZS, Zhou DY, Zhang YL 547

Expression of glucose-regulation protein 94 in gastric mucosa infected

with *Helicobacter pylori*

Wang MC, Fang WG, Gu JG, Li Y 551

Relationship between expression of Bcl-2 and p53 protein and CagA<sup>+</sup> *Helicobacter pylori* in gastric cancer

Du YJ, Zhao J, Zhao RB, Li BJ 554

Histologic changes after *H.pylori* eradication with Killing *Hp* decoction for chronic gastritis

Wang N, Yao XX, Zhang L, Bai WY, Feng LY 558

Changes of nitricoxide and endothelin in *Helicobacter pylori* associated chronic atrophic gastritis before and after eradication: an experimental and clinical study

Guo Y, Guo X, Yao XX 562

## BASIC RESEARCH

Effects of allitridi on lymphocyte apoptosis and its regulatory gene expression in rat ulcerative colitis

Xu XM, Yu JP, He XF, Li JH, Zheng M, Yu LL 565

Changes of mu and kappa opioid receptors in cathartic colon of rats

Liu BH, Mo P, Zhang SB 569

Effect of Xiangsha Pingweisan on gastric emptying motility in mice

Wang XQ, Wang XJ, Li Y 571

Effect of Zhuxiang powder on gastric and intestinal motility in mice

Li Y, Wang XQ, Zhang WW, Wang JY 575

Effects of EGF on expression of phosphorylated p44/42 MAPK in rat small intestine after ischemia-reperfusion injury

Li P, Xin F, Fu XB, Yang YH, Guo BC 578

## FOCUSED FORUM

The significance of pancreaticojejunostomy method on prevention of pancreatic leakage

Peng SY, Liu YB 583

Diagnosis and treatment of principal complications of pancreaticojejunostomy

Deng GL, Li HJ, Liu YB, Mou YP, Peng SY 587

Mechanisms of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy

Wang JW, Xu bin, Cai XJ, Li HJ, Liu YB, Peng SY 589

The development of pancreaticojejunostomy methods

Bai MD, Peng CH, Liu YB, Peng SY, Li HJ 591

The clinic application of Peng's binding pancreaticojejunostomy

Cheng XP, Wu YL, Liu YB, Peng SY, Li HJ 593

Type Peng's binding pancreaticojejunostomy

Shi LB, Fang HQ, Liu YB, Li HJ, Wang JW, Xu B 595

Mechanisms of binding pancreaticojejunostomy to prevent pancreatic leakage

Liu YB, Peng SY 596

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi \$

World Chinese Journal of Digestology  
Monthly \$ \$

**Founded** on 15th January, 1993

**Renamed** on 25th January, 1998

**Publication** date 15th May, 2003

**Honorary-Editor-in-Chief**

Bo-Rong Pan

**President and Editor-in-Chief**

Lian-Sheng Ma

**ISSN** 1009-3079 **CN** 14-1260/R

**Edited by** Editorial Board of World Chinese Journal of Digestology  
P.O.Box 2345, Beijing 100023, China

**Published by** The WJG Press

77, Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Overseas Distributor** China International Book Trading Corporation  
P.O.Box 399, Beijing 100044, China **Code No.** M4481

**Mail-Order** Circulation Section, The WJG Press

P.O.Box 2345, Beijing 100023, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

Email: wcjd @ wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

**Copyright © 2003 by The WJG Press**

**Indexed/**

**Abstracted by**

Chemical Abstracts

EMBASE/

Excerpta Medica

Abstract Journal

# 幽门螺杆菌 CagA 蛋白与胃癌组织中 Bcl-2、p53 蛋白表达的关系

杜雅菊,赵 晶,赵瑞波,李宝杰

杜雅菊,赵晶,李宝杰,哈尔滨医科大学附属第二临床医学院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150086  
赵瑞波,哈尔滨医科大学基础医学院病理教研室 黑龙江省哈尔滨市 150086  
杜雅菊,女,1964-09-25生,黑龙江省哈尔滨市人,汉族,1987年哈尔滨医科大学本科毕业,1993年哈尔滨医科大学硕士研究生毕业,副教授,副主任医师,主要从事消化系统疾病的肿瘤临床研究。  
项目负责人:杜雅菊,150086,黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号,哈尔滨医科大学附属第二临床医学院消化内科。duyajuhydeyxh@hotmail.com  
电话:0451-6605143  
收稿日期:2002-09-13 接受日期:2002-10-03

## Relationship between expression of Bcl-2 and p53 protein and CagA<sup>+</sup> *Helicobacter pylori* in gastric cancer

Ya-Ju Du, Jing Zhao, Rui-Bo Zhao, Bao-Jie Li

Ya-Ju Du, Jing Zhao, Bao-Jie Li, Department of Digestive Disease, The Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China  
Rui-Bo Zhao, Department of Pathology, Harbin Medical University, Harbin 150086, China  
Correspondence to: Dr. Ya-Ju Du, Department of Digestive Disease, The Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, 246 Xuefulu, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. duyajuhydeyxh@hotmail.com  
Received: 2002-09-13 Accepted: 2002-10-03

## Abstract

**AIM:** The relationship between cytotoxin-associated protein (CagA)<sup>+</sup> *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection and gastric cancer in China was reported inconsistently. Using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to detect serum anti-CagA antibody and ABC immunohistochemical staining to detect the expression of Bcl-2 and p53 proteins, this study is to explore the relationship between CagA *H.pylori* infection and expressions of p53 and Bcl-2 proteins in gastric cancer and chronic gastric diseases.

**METHODS:** Seventy-nine patients (50 with gastric cancer, 17 with chronic atrophic gastritis, 5 with gastric ulcer and 7 with chronic superficial gastritis) were diagnosed by endoscopy and biopsied under endoscopy for detection of *H.pylori* infection, and confirmed by pathological examination. Expression of Bcl-2 and p53 proteins was detected by immunohistochemistry. Rapid urease test and serum *H.pylori* antibodies with ELISA or Warthin-Starry silver stains were used for *H.pylori* diagnosis. *H.pylori* was defined as positive when 2 or 3 of these tests were positive. ELISA was used for the detection of serum anti-CagA antibody.

**RESULTS:** Anti-CagA antibody was present in 43/50 (86 %) gastric cancer and in 13/29 (41 %) chronic gastric disease, CagA<sup>+</sup> *H.pylori* rate in gastric cancer was higher than those in chronic gastric diseases ( $P < 0.01$ ). The positive rate of Bcl-2 expression in gastric cancer was higher than that in

chronic gastric diseases (62 % vs 41 %,  $P > 0.05$ ). In CagA<sup>+</sup> gastric cancer it was higher than that in CagA<sup>-</sup> one (65 % vs 43 %,  $P > 0.05$ ), and in CagA<sup>+</sup> chronic gastric diseases it was higher than that in CagA<sup>-</sup> one (77 % vs 12 %,  $P < 0.01$ ). The positive rate of mutant p53 expression in gastric cancer was higher than that in chronic gastric diseases (54 % vs 28 %,  $P < 0.05$ ), in CagA<sup>+</sup> gastric cancer it was significantly higher than that in CagA<sup>-</sup> one (60 % vs 14 %,  $P < 0.05$ ), and in CagA<sup>+</sup> chronic gastric diseases it was significantly higher than that in CagA<sup>-</sup> ones (46 % vs 12 %,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Expression of anti-CagA antibody is present in a significantly higher percentage of gastric cancer subjects than that in chronic gastric diseases. It is suggested that CagA<sup>+</sup> *H.pylori* infection may increase the risk of gastric cancer. The CagA factor may be involved in the development of gastric cancer through influencing the expression of Bcl-2 gene and mutant p53 gene.

Du YJ, Zhao J, Zhao RB, Li BJ. Relationship between expression of Bcl-2 and p53 protein and CagA<sup>+</sup> *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(5):554-557

## 摘要

**目的:** CagA<sup>+</sup> *H.pylori* 感染与胃癌的相关性在我国报道不一,且致癌机制不祥。本研究应用 ELISA 法检测 *H.pylori* 相关胃癌和慢性胃病血清中抗 CagA 抗体和免疫组化方法检测全部组织标本中 Bcl-2、p53 蛋白的表达,研究 *H.pylori* CagA 阳性株感染与胃癌、慢性胃病的相关性及与胃黏膜组织中 Bcl-2、p53 蛋白表达的相互关系,探讨 *H.pylori* 的致癌机制。

**方法:** 79 例患者(胃癌 50 例、萎缩性胃炎 17 例、胃溃疡伴不典型增生 5 例、浅表性胃炎 7 例)胃镜诊断明确后取胃窦或病变部位活检,用于 *H.pylori* 的诊断、病理诊断及免疫组化检测 Bcl-2、p53 蛋白的表达。*H.pylori* 的诊断采用快速尿素酶试验和 ELISA 法血清 *H.pylori* 抗体或病理 Warthin-Starry 银染色,两项阳性诊断为 *H.pylori* 阳性。用 ELISA 法检测患者血清 CagA-*H.pylori* 抗体,用免疫组化方法检测全部组织标本中 Bcl-2、p53 蛋白的表达。

**结果:** 胃癌组 CagA<sup>+</sup> *H.pylori* 感染阳性率 86 % (43/50) 高于慢性胃病组 45 % (13/29) ( $P < 0.01$ ), 有显著性差异。Bcl-2 蛋白表达: 胃癌组高于慢性胃病组 (62 % vs 41 %;  $P > 0.05$ ), 胃癌 CagA<sup>+</sup> 组高于 CagA<sup>-</sup> 组 (65 % vs 43 %;  $P > 0.05$ ), 慢性胃病 CagA<sup>+</sup> 组显著高于 CagA<sup>-</sup> 组 (77 % vs 12 %;  $P < 0.01$ )。p53 蛋白表达: 胃癌组显著高于慢性胃病组 (54 % vs 28 %;

$P < 0.05$ ), 胃癌 CagA<sup>+</sup> 组显著高于 CagA<sup>-</sup> 组(60 % vs 14 % ;  $P < 0.05$ ), 慢性胃病 CagA<sup>+</sup> 组显著高于 CagA<sup>-</sup> 组(46 % vs 12 % ;  $P < 0.05$ ) .

结论:胃癌患者 CagA<sup>+</sup> H.pylori 感染明显高于慢性胃病患者, CagA<sup>+</sup> H.pylori 感染与胃癌发生明显相关, 而 H.pylori 的 CagA 可使癌前疾病组织中出现 Bcl-2 蛋白表达, 且随着 Bcl-2 蛋白表达增加疾病的严重程度也增加, 即在细胞恶性转化的早期阶段就发挥作用, 并逐渐增强, 导致胃上皮细胞增生增加, 凋亡减少. 增生的过程中继而出现 p53 基因的突变, 即突变型 p53 蛋白表达增强, 诱导凋亡作用减弱.

杜雅菊, 赵晶, 赵瑞波, 李宝杰. 幽门螺杆菌 CagA 蛋白与胃癌组织中 Bcl-2、p53 蛋白表达的关系. 世界华人消化杂志 2003;11(5):554-557  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/554.htm>

## 0 引言

大量临床研究已证明幽门螺杆菌(H.pylori)感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌以及胃 MALT 淋巴瘤等胃部疾病的发生有关<sup>[1-12]</sup>, 尤其在胃癌发病中的作用越来越受到人们的重视<sup>[13-19]</sup>. 细胞毒素相关蛋白 A(cytotoxin-associated protein, CagA)是由 H.pylori 相应的 CagA 基因编码产生的一种外膜蛋白, 是 H.pylori 的重要致病因子<sup>[20-25]</sup>. 在感染 H.pylori CagA<sup>+</sup> 株患者的血清中可监测到抗 CagA 抗体<sup>[26,27]</sup>. 胃癌的形成是一个多因素、多阶段、长期相互作用的正常细胞恶性转化的过程. 细胞增生和凋亡的失衡与肿瘤的发生发展有密切关系. H.pylori 亦可能通过其毒力因子使癌基因活化或肿瘤抑制基因失活导致胃黏膜上皮细胞增生和凋亡之间失衡, 最终导致胃癌的发生. 本文将通过检测 H.pylori 阳性胃癌与慢性胃病患者血清中 CagA-H.pylori 抗体和组织细胞中癌基因 Bcl-2 和抑癌基因 p53 蛋白表达, 进一步探讨 H.pylori CagA 与胃癌的相关性及致胃癌的可能分子机制.

## 1 材料和方法

1.1 材料 2001-02/10 我院就诊胃镜下诊断为胃癌、萎缩性胃炎、胃溃疡、浅表性胃炎, 距幽门 5 cm 以内钳取胃黏膜组织作快速尿素酶试纸测定, 阳性者为研究对象, 并钳取病变组织 2 块保存于 40 g/L 甲醛溶液中. 同时抽取患者静脉血 2 ml 静置 4 h, 离心后取血清置于 -40 °C 保存. ELISA 法血清 H.pylori 抗体或病理 Warthin-Starry 银染色, 两项阳性为 H.pylori 感染, 入选本实验胃癌组 50 例:男 40 例, 女 10 例;慢性胃病组 29 例:其中萎缩性胃炎 17 例, 胃溃疡 5 例, 浅表性胃炎 7 例, 男 18 例, 女 11 例.

1.2 方法 CagA 蛋白的检测试剂盒购自上海晶莹生物技术有限公司. 其抗体采用基因工程表达 CagA 抗原并经纯化而成. 首先将待测血清及试剂盒平衡至室温, 血清样品作 1 : 21 倍稀释后, 将阳性对照液、阴性

对照液及血清稀释标本各 100  $\mu$ L 依次加入包被小孔中, A1 孔作空白对照. 37 °C 保温 30 min. 洗涤后各孔加入酶标应用液 100  $\mu$ L, 37 °C 保温 30 min. 洗涤后加入底物 A 液、底物 B 液各 50  $\mu$ L, 37 °C 保温 15 min. 各孔加入终止液 50  $\mu$ L, 在 450 nm 处读取 A 值. 免疫组化方法测定 Bcl-2 和 p53 蛋白的表达. 将标本用石蜡包埋后切成 4  $\mu$ m 的切片, 其中一张切片进行常规 HE 染色作组织学诊断, 另外的切片保存作免疫组化 ABC 法染色检测, Bcl-2、p53 单克隆抗体被用作第一抗体. 用缓冲盐液做阴性对照. 每个组织切片于高倍镜下计数 1 000 个细胞以评价阳性细胞的百分数,  $< 5$  % 为阴性,  $> 5$  % 为阳性.

统计学处理 感染率和基因蛋白表达率用百分数表示, 比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  有显著性差异.

## 2 结果

2.1 CagA<sup>+</sup> H.pylori 感染 胃癌组 CagA<sup>+</sup> 株感染阳性率 86 % (43/50) 高于慢性胃病组 45 % (13/29), 有显著性差异 ( $P < 0.01$ ). CagA<sup>+</sup> H.pylori 感染与胃癌明显相关.

2.2 Bcl-2 和 p53 蛋白表达 Bcl-2 蛋白表达:胃癌组高于慢性胃病组 (62 % vs 41 % ;  $P > 0.05$ ), 胃癌 CagA<sup>+</sup> 组高于 CagA<sup>-</sup> 组 (65 % vs 43 % ;  $P > 0.05$ ), 慢性胃病 CagA<sup>+</sup> 组显著高于 CagA<sup>-</sup> 组 (77 % vs 12 % ;  $P < 0.01$ ). p53 蛋白表达:胃癌组显著高于慢性胃病组 (54 % vs 28 % ;  $P < 0.05$ ), 胃癌 CagA<sup>+</sup> 组显著高于 CagA<sup>-</sup> 组 (60 % vs 14 % ;  $P < 0.05$ ), 慢性胃病 CagA<sup>+</sup> 组显著高于 CagA<sup>-</sup> 组 (46 % vs 12 % ;  $P < 0.05$ ).

## 3 讨论

H.pylori 感染的结局不同是由其基因多态性决定的, 只有 60 % 的 H.pylori 有 CagA 基因. CagA 进入细胞后, 被细胞内特定的激酶磷酸化, 从而引起细胞骨架的重排以及细胞内信号传导系统的变化, 最终导致更严重的炎症及免疫反应, 而长期的慢性炎症易导致胃黏膜萎缩, 并发展成为慢性萎缩性胃炎, 甚至胃癌<sup>[28]</sup>. Blaser et al<sup>[20]</sup> 比较了 H.pylori 感染的 103 例胃癌患者和 103 例非胃癌患者, 在长达 23 a 时间内经血清学检查发现 CagA 抗体阳性者胃癌发生率比 CagA 阴性者危险性增加 2 倍, 尤其对发展为肠型胃癌的患者更显著. Parsonnet et al<sup>[24]</sup> 研究发现 H.pylori 感染的胃癌患者 CagA 抗体阳性为 77.8 %, 感染 CagA<sup>+</sup> H.pylori 的患者发生胃癌的危险性是对照组的 5.8 倍, 认为 CagA<sup>+</sup> H.pylori 与胃癌明显相关. 我国学者<sup>[25]</sup> 在胃癌高发区福州对 CagA 蛋白与胃腺癌关系的研究也证实了上述观点, 认为 CagA<sup>+</sup> H.pylori 的感染在胃癌发生的起始阶段起了“启动子”的作用. Crabtree et al<sup>[29]</sup> 研究了 55 例 H.pylori 感染的胃癌患者, 其中 50 例 (91 %) 血清抗 CagA 阳性, 明显高于 H.pylori 感染的非溃疡性消化不良患者 (72 %), 二者有显著的统计学差异. 本结果显示, 胃癌组中 CagA<sup>+</sup>

*H.pylori* 的感染率明显高于慢性胃病组(86 % vs 45 %), 萎缩性胃炎和胃溃疡 *CagA* + *H.pylori* 的感染率(12/22, 54.6 %)明显高于浅表性胃炎者(1/7, 14.3 %), 认为 *CagA* + *H.pylori* 的感染在胃癌发生的起始阶段起作用, 与上述研究结果相似。

胃癌的发生与细胞增生和凋亡的不平衡有关, 如果细胞凋亡活跃, 而增生减少, 可导致胃黏膜萎缩, 形成萎缩性胃炎; 如果细胞凋亡减少, 而增生活跃, 增加了自发性 DNA 复制错误的产生机率, 同时增加了内外源性致癌因子致 DNA 突变的机会, 导致肿瘤的发生。*H.pylori* 的感染, 特别是 *CagA* + *H.pylori* 感染的慢性浅表性胃炎其胃上皮细胞凋亡与增生均明显增加, 二者呈正相关, *CagA* + *H.pylori* 感染的萎缩性胃炎、不典型增生、胃癌, 细胞凋亡逐渐减少, 在胃癌时低于正常胃黏膜, 但细胞增生指数在萎缩性胃炎、不典型增生时减少, 在胃癌时明显增加<sup>[22-25]</sup>。

Bcl-2 基因是发现的第一个抑制细胞凋亡的基因, 是通过抵抗细胞凋亡、延长细胞的生命、促进细胞生存, 从而使肿瘤发生发展。Bcl-2 表达可增加细胞对多种促凋亡因素的抵抗性, 在细胞的程序化死亡中起着非常重要的作用。野生型 p53 蛋白正常情况下是一种不稳定的调节蛋白, 其半衰期仅有 15-30 min。因此在正常细胞中几乎测不到, 故对细胞的生长无抑制作用。当细胞中的 DNA 受到损伤后, p53 蛋白出现积聚现象, 并诱导细胞凋亡。p53 基因突变型蛋白表达增加, 但失去了诱导凋亡的作用, 细胞聚集增加, 最终导致癌变形成。野生型 p53 基因缺陷细胞中 Bcl-2 的表达水平升高<sup>[27-30]</sup>。

王思平 et al<sup>[31]</sup> 的实验中显示胃癌 *CagA* + 株感染病例 p53、bcl-2 的阳性率(前者为 57.4 %, 后者为 61.8 %)均显著高于 *CagA* - 患者(0 %)。所以推测其可能机制为 *H.pylori* 及其 *CagA* 蛋白可通过促进 Bax、bcl-2、p16、p21 的表达, 从而影响胃黏膜的增生和凋亡, 增加了 DNA 损伤的可能性, DNA 的损伤又可引起 p53 的高表达又进一步促进了 Bax、p16、p21 的表达。随着 DNA 的损伤、基因突变的累积、p53 亦可能随之突变, 引起细胞增生与凋亡的失衡, 进而发生胃癌。本研究结果提示, Bcl-2 和 p53 蛋白表达在 *CagA* + *H.pylori* 感染者均高于 *CagA* - *H.pylori* 感染者(胃癌组和慢性胃病组), 说明 *CagA* + *H.pylori* 可能导致 Bcl-2 蛋白表达增强和 p53 基因突变, 细胞凋亡抑制, 使慢性炎症导致的细胞增生无法控制, 促进胃癌的发生。7 例浅表性胃炎 *CagA* + *H.pylori* 感染仅 1 例, 且组织中 Bcl-2 和 p53 的表达均阴性。17 例萎缩性胃炎和 5 例胃溃疡 *CagA* + *H.pylori* 感染 12 例, Bcl-2 的表达率最高, 为 83 %, 且 Bcl-2 在 *CagA* + 组中表达率显著高于 *CagA* - 组, 说明 Bcl-2 蛋白在癌前疾病阶段已开始发挥作用, 且与 *CagA* 相关, 与其他研究结果相似<sup>[32-34]</sup>。这提示我们, *CagA* + *H.pylori* 作为高毒株能够引起胃黏膜严重而持续的炎

症, 导致胃上皮细胞 Bcl-2 的表达增强, 抑制细胞凋亡, 继而反应性增生增加<sup>[34]</sup>。增生和凋亡的失衡增加了 DNA 损伤的可能性<sup>[35]</sup>, 导致 p53 基因突变<sup>[32-34]</sup>。但确切机制有待于进一步的研究。

因此, 我们可以认为 *CagA* + *H.pylori* 是 *H.pylori* 的高毒株, *H.pylori* 的 *CagA* 是与胃癌形成密切相关的原因之一, 可能通过 Bcl-2 和 p53 蛋白表达增强使细胞增生与凋亡失衡, 导致细胞恶变。

#### 4 参考文献

- 1 姚永莉, 张万岱. 幽门螺杆菌致病因子研究进展. 世界华人消化杂志 2002;10:455-458
- 2 叶桂安, 张万岱, 刘利民, 施理, 徐智民, 陈烨, 周殿元. 幽门螺杆菌 *vacA* 基因和多态性与慢性胃病. 世界华人消化杂志 2001;9:593-594
- 3 Wang J, Chi DS, Kalin GB, Sosinski C, Miller LE, Burja I, Thomas E. *Helicobacter pylori* infection and oncogene expressions in gastric carcinoma and its precursor lesions. *Dig Dis Sci* 2002;47:107-113
- 4 Sepulveda A, Peterson LE, Shelton J, Gutierrez O, Graham DY. Histological patterns of gastritis in *H. pylori*-infected individuals with a family history of gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1365-1370
- 5 Gao HJ, Yu LZ, Bai JF, Peng YS, Sun G, Zhao HL, Miu K, Lü XZ, Zhang XY, Zhao ZQ. Multiple genetic alterations and behavior of cellular biology in gastric cancer and other gastric mucosal lesions: *H.pylori* infection, histological types and staging. *World J Gastroenterol* 2000;6:848-854
- 6 Ohashi S, Segawa K, Okamura S, Urano H, Kanamori S, Ishikawa H, Hara K, Hikutomi Peek RM Jr, Miller GG, Tham A, Shirai K, Maeda M. A clinicopathologic study of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer* 2000;88:2210-2219
- 7 Yamaoka Y, Kodama T, Kita M, Imanishi J, Kashima K, Graham DY. Relation between cytokines and *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Helicobacter* 2001;6:116-124
- 8 Graham DY. *Helicobacter pylori* infection is the primary cause of gastric cancer. *J Gastroenterol* 2000;35(Suppl):90-97
- 9 Jung HC, Kim JM, Song IS, Kim CY. Increased motility of *Helicobacter pylori* by methylcellulose could upregulate the expression of proinflammatory cytokines in human gastric epithelial cells. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57:263-270
- 10 于君, 沈祖尧. 幽门螺杆菌感染所致胃黏膜分子生物学行为改变在胃癌发生中的作用. 世界华人消化杂志 2002;10:499-502
- 11 邵恒骏, 白剑峰, 彭延申, 孙谷, 赵翰林, 缪锱, 吕秀珍, 赵志泉, 萧树东. 幽门螺杆菌感染胃黏膜病变基因表达和细胞生物学行为. 中华消化杂志 2001;21:18-21
- 12 Nardone G, Staibano S, Rocco A, Mezza E, D'armiento FP, Insabato L, Coppola A, Salvatore G, Lucariello A, Figura N, De Rosa G, Budillon G. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on cell proliferation, DNA status, and oncogene expression in patients with chronic gastritis. *Gut* 1999;44:789-799
- 13 萧树东. 幽门螺杆菌与胃癌. 世界华人消化杂志 1998;6:4
- 14 胡品津. 幽门螺杆菌与胃癌: 研究面临的挑战. 世界华人消化杂志 1999;7:1-2
- 15 全俊, 范学工. 幽门螺杆菌与胃癌发生的实验研究进展. 世界华人消化杂志 1999;7:1068-1069
- 16 庄小强, 林三仁. 胃癌及癌前病变中幽门螺杆菌分布的感染研究. 世界华人消化杂志 2000;8:710-711
- 17 庄小强, 林三仁. 幽门螺杆菌与胃癌的研究进展. 世界华人消化杂志 2000;9:206-207
- 18 姚永莉, 张万岱. 幽门螺杆菌与胃癌关系. 世界华人消化杂志 2001;9:1045-1049
- 19 刘海峰, 刘为纹, 房殿春, 王国安, 滕小春. 幽门螺杆菌感染与胃癌前病变演化的关系. 世界华人消化杂志 2002;10:912-915
- 20 Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, Stemmermann GN, Nomura A. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an

- increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995;55:2111-2115
- 21 张玲霞,张沥,刘永国,张宁霞,阎小君,韩峰产,侯瑜. 幽门螺杆菌细胞毒素相关蛋白A与胃十二指肠溃疡关系的病例对照研究. 世界华人消化杂志 2000;8:733-736
- 22 张沥,张玲霞,张宁霞,刘永国,阎小君,韩峰产,侯瑜. 幽门螺杆菌细胞毒素相关蛋白A与胃癌关系的病例对照研究. 世界华人消化杂志 2002;10:593-594
- 23 Perez-Perez GI, Peek RM, Legath AJ, Heine PR, Graff LB. The role of CagA status in gastric and extragastric complications of *Helicobacter pylori*. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:833-845
- 24 Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297-301
- 25 陈奕贵,陈玉丽,吴婷,王承党,刘豫瑞,庄则豪,潘玉凤. 幽门螺杆菌及其CagA因子对胃黏膜中原癌基因蛋白表达的影响. 癌症 2000;19:419-422
- 26 李娟君,阎小君,刘智广,苏成芝. 幽门螺杆菌细胞毒素相关抗原A的表达纯化及其临床研究. 世界华人消化杂志 2002;10:271-274
- 27 Cover TL, Glupczynski Y, Lage AP, Burette A, Tummuru MK, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Serologic detection of infection with cagA<sup>+</sup> *Helicobacter pylori* strains. *J Clin Microbiol* 1995;33:1496-1500
- 28 Konturek PC, Konturek SJ, Bielanski W, Karczewska E, Pierzchalski P, Duda A, Starzynska T, Marlicz K, Popiela T, Hartwich A, Hahn EG. Role of gastrin in gastric cancerogenesis in *Helicobacter pylori* infected humans. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50:857-873
- 29 Crabtree JE, Wyatt JJ, Sobala GM, Miller G, Tompkins DS, Primrose JN, Morgan AG. Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Gut* 1993;34:1339-1343
- 30 Konturek PC, Konturek SJ, Pierzchalski P, Bielanski W, Duda A, Marlicz K, Starzynska T, Hahn EG. Cancerogenesis in *Helicobacter pylori* infected stomach-role of growth factors, apoptosis and cyclooxygenases. *Med Sci Monit* 2001;7:1092-1107
- 31 王思平,王孟薇,尤纬绵,刘爱军,邵勇,吴本俨. 幽门螺杆菌 CagA 基因株与胃癌 p53、bcl-2 表达的研究. 中华老年医学杂志 1999;18:302-305
- 32 Miyashita T, Krajewski S, Krajewska M, Wang HG, Lin HK, Liebermann DA, Hoffman B, Reed JC. Tumor suppressor p53 is a regulator of bcl-2 and bax gene expression in vitro and in vivo. *Oncogene* 1994;9:1799-1805
- 33 Konturek PC, Konturek SJ, Sulekova Z, Meixner H, Bielanski W, Starzynska T, Karczewska E, Marlicz K, Stachura J, Hahn EG. Expression of hepatocyte growth factor, transforming growth factor alpha, apoptosis related proteins Bax and Bcl-2, and gastrin in human gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:989-999
- 34 梁玮,卢世云,蔡鹏威,李乐,何利平,彭孝伟,潘秀珍. CagA基因对胃黏膜上皮细胞增生的影响. 世界华人消化杂志 2002;10:856-857
- 35 Kim JJ, Tao H, Carloni E, Leung WK, Graham DY, Sepulveda AR. *Helicobacter pylori* impairs DNA mismatch repair in gastric epithelial cells. *Gastroenterology* 2002;123:542-553

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊

**本刊讯** 期刊的学术质量是一个综合指标, 1999 年中国科技信息所研制了中国科技期刊综合指标评价体系, 该指标体系已应用于中国科协一年一度的期刊择优资助工作中. 综合指标评价体系是根据期刊的多项重要指标, 如被引总频次、影响因子、即年指标、基金论文比、他引总引比、扩散因子等对期刊分学科进行综合打分. 通过对中国科技论文与引文数据库收录的科技期刊进行综合评定, 今年中国科学技术信息研究所首次评出了中国百种杰出学术期刊. 世界华人消化杂志荣获 2001 年度百种中国杰出学术期刊称号.

(世界胃肠病学杂志 2002-12-18)





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

