

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 *H. pylori* 后应用灭 *Hp* 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 *Hp* 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 μ 、 κ 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- α 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 ₁ 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⁺ *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

热休克蛋白在胃溃疡中的表达及意义

向廷秀,王丕龙

向廷秀,王丕龙,重庆医科大学附属第一医院消化科 重庆市 400016
项目负责人:王丕龙,400016,重庆市医学院路1号,重庆医科大学附属第一医院
消化科. xiang68733201@yahoo.com.cn
电话:023-68733201
收稿日期:2002-10-07 接受日期:2002-10-18

摘要

随着对热休克蛋白研究的深入,热休克蛋白对胃黏膜的保护作用引起越来越起人们的重视,各种热休克蛋白在胃溃疡不同时期的表达,在保护胃黏膜抵御应激损伤中起着重要作用,特别是热休克蛋白与幽门螺杆菌之间存在着天然联系,参与胃溃疡的发生、发展。因此,构建热休克蛋白疫苗和采用非毒性HSPs诱导剂对溃疡的预防及促进溃疡愈合具有重要的治疗价值。

向廷秀,王丕龙. 热休克蛋白在胃溃疡中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2003;11(5):628-631

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/628.htm>

0 引言

热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)又称应激蛋白(stress protein, SP)是生物细胞在某些环境因素或多种应激条件下,特别是热刺激下均可诱导新合成或合成增加的一类高度保守的应激蛋白质。HSPs与多种蛋白质在细胞中形成复合体并通过其形成或解离而参与有关蛋白质的折叠、组装、细胞内运输及降解等过程,以调节靶蛋白的活性和功能。因此,HSPs又被称为“分子伴侣”(molecular chaperone)。HSPs在细胞周期调节、DNA损伤修复、基因产物代谢等过程中起重要作用。近年来研究发现HSPs可保护胃黏膜免受非甾体类抗炎药引起的损害,在胃溃疡的愈合和维持黏膜完整、细胞重建中有重要的作用。消化性溃疡是消化系统常见病,尽管治疗上已取得突破性进展,但治疗时间长,应激刺激下易复发,如能找出非毒性HSPs诱导剂,不仅可减少应激性溃疡的发生,而且可以缩短治疗时间,提高疗效。本文就HSPs在胃溃疡愈合过程中的表达和意义作一综述。

1 热休克蛋白的产生及分类

热休克现象是1962年由遗传学家Ritossa在观察受热应激的果蝇唾液腺细胞多丝染色体形态变化时发现,1974年Tissiers et al发现热休克蛋白广泛存在于人、动物、微生物和植物细胞内,主要在细胞内发挥功能,属非分泌型蛋白质,在细胞内含量相当高,占细胞内总蛋白的5%,热休克蛋白家族由多种蛋白组成,分

类方法很多,目前主要根据分子量大小将热休克蛋白分为4个家族,即:热休克蛋白90家族(83-90 KD)、热休克蛋白70家族(66-78 KD)、热休克蛋白60家族和小热休克蛋白家族(15-39 KD)。不同的HSPs家族不但分子量大小不同,而且其生物学功能亦有差异,其中HSP70、HSP60、HSP47、HSP32与胃溃疡关系密切。HSP70家族最丰富最重要,在高温及各种因素刺激下,HSP70合成明显增加,参与蛋白的折叠、组装、转运与蛋白复合物的降解DNA的复制与修复等过程,且广泛参与机体热耐受、炎症及自身免疫等生理、病理过程,与某些蛋白一起参与细胞增生及凋亡过程,在维持细胞稳定方面具重要作用。

2 热休克蛋白与幽门螺杆菌

幽门螺旋杆菌(Hp)是专嗜人胃黏膜的致病菌,研究表明Hp与HSPs之间存在着天然的联系,将Hp菌株置于42℃环境下,采用放射自显影法可观察到细菌表面有HSP60表达。Hp合成的热休克蛋白主要有HSP60s、HSP10和HSP70。HSP60(又称HspB)在细菌的致病机制中起着重要的作用,他可介导免疫调节,触发胃上皮细胞的自身免疫反应,在胃黏膜病变的发生、发展中充当启动因子;介导病原与宿主的识别与黏附。有研究认为HspB、HspA是Hp的又一类重要的定植因子,在极端不利的理化条件中,能维持菌体活性蛋白的稳定性,显著增强尿素酶的活性。Huesca et al提出HSPs与胃黏膜黏附的双受体模型:即胃内低pH环境上调热休克蛋白70的表达,表达的热休克蛋白70呈现到细菌表面介导Hp与黏液层的硫苷酯结合,Hp穿过黏膜层后与胃上皮的结合^[1,2]。人类HSP60与Hp的HSPB具有较高同源性,且与抗Hp多克隆抗体存在交叉反应^[3]。Hp感染的胃黏膜疾病中,以色谱扫描测定HSP70表达水平显示由低到高依次为胃腺癌、慢性胃炎和胃溃疡^[4]。Hp(+)的胃炎、DU患者胃黏膜中HSP72的表达明显高于Hp(-)的胃炎、DU患者。其机制可能为胃黏膜细胞受到Hp感染刺激时所产生的自身保护机制,Hp感染引起的外源性刺激因素(Hp脂多糖,尿素酶,空泡毒素等)和内源性刺激因素,使细胞内蛋白质构型发生改变,产生变性蛋白,激发细胞的应激反应,激活热休克基因编码HSP72,诱导合成的HSP72能促进细胞内蛋白质的合成、折叠、装配、转位,促使细胞从应激中恢复,减少黏膜细胞的损伤,保护胃黏膜^[5,6]。但Konturek et al^[7]采用给大鼠阿司匹林2 g/d,14 d后,用

定量 RT-PCR、Western blot 和免疫组化方法检测 Hp 感染大鼠、Hp 根除 3 mo 后的大鼠 HSP70 的表达, 结果发现 Hp 感染鼠的胃黏膜 Hsp70 的表达下降, 根除鼠有较高的表达, 基础 HSP70 和阿司匹林诱导的 HSP70 的表达的减少, 干扰了胃黏膜对 Hp 的适应性, 削弱了 Hp 感染者对阿司匹林的适应性. 因此在胃溃疡的形成中起着重要作用.

3 热休克蛋白在胃溃疡中的表达及意义

在正常大鼠胃组织中, 均可检测到 HSP70、HSP60、HSP47、HSP32 的少量表达, 以黏膜上皮表达较为明显, HSP70 存在胞质及细胞膜周围, 而 HSP60 主要存在胞质, HSP47 主要分布于成纤维细胞和血管内皮细胞, 正常胃黏膜胃腺基底的主细胞有微量 HSP32 表达. 在应激条件下, 胃腺体有多种、大量 HSPs 表达, 并且核中可见表达. Tsukimi et al^[8]发现高水平的 HSC70 (73 KD) 在正常黏膜和乙酸诱导的大鼠胃溃疡组织表达, 在溃疡和溃疡愈合时水平无改变. 而 HSP70、HSP47 是在溃疡期基底部表达尤为明显, 随溃疡的愈合而减少, HSP70 在溃疡的边缘的表达随溃疡愈合渐增加, 奥美拉唑通过促进 HSP70 在溃疡的边缘和基底的表达、诱导 HSP47 在溃疡基底的表达、强烈抑制胃酸分泌而加速溃疡的愈合, 而消炎痛轻微抑制胃酸分泌、明显诱导 HSP47 在胃溃疡基底部的超表达, 延长胃溃疡的愈合. 因此, HSC70 的表达与胃溃疡愈合无关, HSP70 表达的增加可加速胃溃疡的愈合, 而 HSP47 的超表达可延缓胃溃疡的愈合. Guo et al^[9]发现乙酸诱导的胃溃疡基底肉芽组织中的主要组成细胞(成纤维细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞)HSP47 大量表达; HSP32 在溃疡模型诱导 2 h 后丢失, 在 6 h 后又重现, 以后超过正常值, 3-5 d 达高峰, 在溃疡愈合期一直保持高水平, 此期间伴随胃溃疡面积缩小和上皮化; 在溃疡基底 HSP70 从 2 h-5 d 减少, 以后恢复正常, 从而提示 HSP47 作为一种胶原特异的分子伴侣, 积极参与了胃溃疡愈合过程中溃疡组织的修复和重建, HSP32 的抗炎作用可能涉及溃疡愈合时内皮细胞的活化增生、血管生成和肉芽组织的形成. Kawai et al^[10]发现, 大鼠束缚水浸应激时, 30 min 内 HSP70 和 HSP70 mRNA 在胃黏膜被诱导合成, 诱导的程度与黏膜损伤程度呈负相关, 表明 HSP70 在保护胃黏膜抵御应激损伤中起重要作用, 李定国 et al^[11]采用免疫组化方法检测大鼠束缚水浸应激后 HSP 的表达, 发现腺体存在 HSP70 和 HSP60 大量表达, 并且可见核中表达. 如果采用 JPYQR 和丽珠得乐预处理, 随后束缚水浸应激, 结果预处理组溃疡指数明显小于模型组, HSP70 水平明显高于模型组. 其机制可能为预处理表达的 HSP 与应激状态下产生的变性蛋白结合, 发挥分子伴侣作用, 从而减少了胃黏膜的损伤.

4 热休克蛋白与溃疡发生的关系

热休克蛋白可提高胃黏膜细胞对应激原的耐受力, 如

果热休克蛋白缺乏可降低胃黏膜对攻击因子的防御功能, 易形成溃疡. 用离体的原代培养的豚鼠胃黏膜细胞, 给予 43℃ 热应激 1 h, 细胞内 HSP70 合成明显增加, HSP70 编码基因转录显著加速, 而且细胞对随后给予的无水乙醇的抵抗耐受力明显加强; 预先给予大鼠高温处理及中药 JPYQ 或 GGA 处理均可显著提高 HSPs 的表达, 并防止大鼠束缚水浸时发生严重胃溃疡, 这种保护作用可被蛋白质合成抑制剂 CHM 抑制 HSPs 的表达所阻断^[12,13]. Ari ci et al^[14]研究发现阿司匹林可通过诱导和延长 HSF(heat shock transcription factor) 结合到 Hsp70 基因的热休克元件上; 抑制环氧化酶, 使细胞膜上花生四烯酸代谢障碍, 从而降低 HSF 被激活的温度阈值; 增强细胞内 HSP70 的转录水平, 使 HSP70 表达明显增高, 从而使胃黏膜对阿司匹林的适应能力增强. 1999 年 Jin et al^[15]也证实: 胃黏膜对阿司匹林(aspirin)诱导的胃黏膜损害的抵抗力增强与胃黏膜中 HSP72 表达增加密切相关. 前列腺素是生物体内主要的炎症递质, 近年发现前列腺素及相关物, 如花生四烯酸, 环氧化酶抑制剂, 水杨酸钠, 阿司匹林, 消炎痛等都参与机体热休克蛋白的表达的调控. Nagayama et al^[16]研究发现如果用低浓度(30 ml⁻¹)的乙醇预处理细胞, 也可诱导 HSP 的表达, 使细胞增加抵御应激引起的损伤, 减少应激性溃疡的发生.

5 热休克蛋白促进溃疡愈合机制的探讨

近年来大多数实验已证实热休克蛋白作为一种细胞内源性保护蛋白, 在防止应激引起的细胞损害或使受损的细胞恢复起重要作用, 但其保护作用机制尚不清楚. 可能有以下几个方面的原因:

5.1 分子伴侣作用 HSP70 是研究最多, 也是最重要的内源性保护细胞和组织在病理条件下免受损伤的因子之一, HSP70 家族能作为“分子伴侣”与应激状态下变性的蛋白分子结合, 可修复被损伤的前核糖体、防止溶酶体破坏、稳定细胞膜, 从而减轻某些蛋白质的变性和聚合, 维持细胞正常的形态和功能, 对抗有害因素. HSP32 在溃疡愈合中持续升高, 参与内皮细胞的活化、增生和血管生成的调节、抗炎、促血管生成和肉芽组织的形成.

5.2 抗凋亡 细胞内的 HSP70 的增加可抑制蛋白激酶 p38 (HOG1) 和 JNK(junN-terminal kinase) 的活性、抑制凋亡激活基因 p53 和 Bax 的表达、抑制氧自由基的生成、抑制凋亡信号转导中蛋白水解酶(caspases)的活性^[17]等多种途径抑制细胞的凋亡, 还能防止线粒体损伤、核碎裂等, 使细胞的生长抑制效应和死亡效应减弱. 有学者将 HSPs 视为抗凋亡蛋白.

5.3 抵抗损伤 HSPs 除能增加细胞的热耐受抵抗损伤外, 还与其他因素损伤细胞时的保护有关, 一氧化氮(NO)对胃黏膜血液供应的调节, 可通过凋亡机制清除中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞, 加速急性炎症的

吸收. 但 NO 过量产生, 会导致过氧化自由基的形成, 对宿主细胞具有毒性作用, 是细胞受损的重要因素, 在溃疡中表现为组织和炎症细胞的坏死、溃疡面积的增大. 正常胃组织无 iNOS 的 mRNA 和蛋白质的表达, 溃疡诱导 6 h 后, 溃疡基底 iNOS mRNA 和蛋白质的表达快速增加, 1-3 d 高峰期, 在溃疡愈合期间快速下降. 其原因可能为 HSP70 能抑制 iNOS 基因转录和 iNOS 的合成, 降低 iNOS 活性, 减少 NO 合成, 从而减轻 NO 等炎症因子对机体的损害作用^[18]. 溃疡诱导初期 NO 和 NO 供体可在 RNA 和蛋白质水平诱导 HSP32 的表达, 还能稳定 HSP32 mRNA, 使其发挥抗氧自由基和促炎症吸收的作用, HSP32 对 NOS 又具有负反馈调节作用^[19], 有助于限制过于强烈的 iNOS 的活性和 NO 的产生, 减少组织损伤和启动溃疡愈合过程. 因此, HSPs 与 NOS 的相互调节有利于胃黏膜抵抗损伤.

5.4 加速修复 HSPs 可识别和清除异常的蛋白质, 加速损害严重、不能修复的蛋白质的降解. 创伤的愈合中修复细胞即以成纤维细胞为主, 有赖于细胞的增生及迁移. 在溃疡的愈合过程中, HSP47 作为胶原特异的分子伴侣, 涉及溃疡愈合中肉芽组织和细胞外基质的形成, 细胞外基质在正常的损伤修复和愈合中有重要作用, 促进细胞-细胞间相互作用的调节, 利于细胞移居的几何框架的构建, 但 HSP47 的过度表达可能破坏正常结构和功能导致纤维化. 近来有学者用可诱导 HSP70 的药物作用于糖尿病大鼠的背部创面, 结果发现创面愈合加速^[20], 说明 HSP70 能促进创伤愈合.

6 热休克蛋白在胃溃疡治疗中的应用前景

6.1 促进胃溃疡的愈合 基于热休克蛋白能保护细胞、组织、器官及其与胃溃疡愈合的密切关系, 如果能发现临床上安全又能诱导热休克蛋白表达的药, 可望为促进胃溃疡的愈合寻找新的途径, Ooie et al^[21]使用一种抗溃疡药二香叶基丙酮 GGA(200 mg·kg⁻¹)口服可诱导 HSP72 在心脏的表达, 预防心肌受损. Hirakawa et al^[13]预先给予二香叶基丙酮(GGA)可诱导 HSP 更高水平的表达并防止胃黏膜发生严重损伤. 近年来有研究者发现生胃酮也能诱导热休克蛋白和 mRNA 的表达而起促进溃疡愈合的作用^[16]. 如果联用硫糖铝或奥美拉唑可明显加速胃溃疡的自然愈合过程. 健脾益气中药也可通过 HSPs 机制促进溃疡愈合^[11].

6.2 减少非甾体类抗炎药的副作用 目前临床治疗时使用非甾体类抗炎药往往会出现胃黏膜损伤, 表现为出血、局灶性坏死、甚至发生溃疡和穿孔, 如果同时使用诱导热休克蛋白表达的药, 可望避免消化道副反应发生. Tomisato et al^[22]用乙醇、过氧化氢或盐酸短期处理胃黏膜细胞, 发现细胞膜失去完整性, 致死亡, 而 GGA 可通过诱导热休克蛋白的表达而保护豚鼠胃黏膜免受应激的损伤. 如果必须使用 NSAID, 辅以 GGA 等 HSPs 诱导剂, 有望减少副作用.

6.3 保护胃黏膜 Kawai et al^[10]认为长期给予 GGA 可刺激低蛋白质营养失调的大鼠的胃黏膜的热休克反应, 这种作用对由于基础疾病影响而很难改善营养状况的慢性消耗性疾病有很好的胃黏膜保护作用.

6.4 构建 Hp 疫苗 Hp 纯化的尿素酶(urease, ure)和热休克蛋白及其亚单位成分可作为抗原刺激机体产生保护性的免疫防御和治疗作用. 李明峰 et al^[23]将 HspA 和 UreB 两个目的基因插入同一表达载体, 已在大肠杆菌得到高效表达, HspA-UreB 融合蛋白可能作为一种有效的蛋白质疫苗用于 Hp 的预防和治疗. 为临床应用提供了新的途径.

7 参考文献

- 1 Yamaguchi H, Osaki T, Kurihara N, Taguchi H, Kamiya S. The role of heat shock protein 60(HSP60) of *Helicobacter pylori* in adhesion *H.pylori* to human gastric epithelial cell. *Kansenshogaku Zasshi* 1998;72:487-492
- 2 Huesca M, Goodwin A, Bhagwansingh A, Hoffman P, Lingwood CA. Characterization of an acidic-pH-inducible stress protein (hsp70), a putative sulfatide binding adhesin, from *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1998;66:4061-4067
- 3 Kobayashi K, Yokota K, Yoshino T, Kawahara Y, Dey A, Hirai Y, Oguma K, Akagi T. Detection of *Helicobacter pylori* associated antigen and heat shock protein 60 on follicular dendritic cells in the germinal centres of low grade B cell lymphoma of gastric mucosa associated lymphoid tissue(MALT). *J Clin Pathol* 1998;51:396-398
- 4 任宏宇, 易粹琼, 张锦坤. 幽门螺杆菌感染胃黏膜的 PCNA 和 HSP70 表达. *同济医科大学学报* 1999;28:135-137
- 5 Leri O, Teichner A, Sinopoli MT, Abbolito MR, Pustorino R, Nicosia R, Paparo Barbaro S. Heat-shock-proteins-antibodies in patients with *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1996;18:45-47
- 6 易屏, 李国成, 刘胜洪, 罗树星, 陶秀良. HSP72、HSPB 在幽门螺杆菌感染的十二指肠球部溃疡患者胃黏膜中的表达. *中国中西医结合脾胃杂志* 2000;8:336-338
- 7 Konturek JW, Fischer H, Konturek PC, Huber V, Boknik P, Luess H, Neumann J, Brzozowski T, Schmitz W, Hahn EG, Domschke W, Konturek SJ. Heat shock protein 70 (HSP70) in gastric adaptation to aspirin in *Helicobacter pylori* infection. *J Physiol Pharmacol* 2001;52:153-164
- 8 Tsukimi Y, Nakai H, Itoh S, Amagase K, Okabe S. Involvement of heat shock proteins in the healing of acetic acid-induced gastric ulcers in rats. *J Physiol Pharmacol* 2001;52:391-406
- 9 Guo JS, Cho CH, Wang JY, Koo MWL. Expression and immunolocalization of heat shock proteins in the healing of gastric ulcers in rats. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:17-22
- 10 Kawai T, Teshima S, Kusumoto K, Kawahara T, Kondo K, Kishi K, Rokutan K. A non-toxic heat shock protein 70 inducer, geranyl-geranyl-acetone, restores the heat shock response in gastric mucosa of protein-malnourished rats. *J Lab Clin Med* 2000;2:138-148
- 11 李国成, 罗树星, 黄燊, 陈训武, 邱琦玉. 健脾益气方对急性胃黏膜损伤大鼠热休克蛋白的影响. *中国中西医结合杂志* 1998;18:162-164
- 12 罗树星, 李国成, 陈训武, 黄燊. 中药对大鼠血浆及胃黏膜热休克蛋白的影响. *中国中西医结合脾胃杂志* 1997;5:220-223
- 13 Hirakawa T, Rokutan K, Nikawa T, Kishi K. Geranylgeranylacetone induces heat shock proteins in cultured guinea pig gastric mucosal cells and rat gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996;111:345-357
- 14 Amici C, Rossi A, Santoro MG. Aspirin enhances thermotolerance in human erythroleukemic cells: an effect associated with the modulation of the heat shock response. *Cancer Res* 1995;55:4452-4457
- 15 Jin M, Otaka M, Okuyama A, Itoh S, Otani S, Odashima M, Iwabuchi A, Konishi N, Wada I, Pacheco I, Itoh H, Tashima Y, Masamune O, Watanabes S. Association of 72-kDa heat shock protein expression with adaptation to aspirin in rat gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 1999;44:1401-1407

- 16 Nagayama SI, Jono H, Suzaki H, Sakai K, Tsuruya E, Yamatsu I, Isohama Y, Miyata T, Kai H. Carbenoxolone, a new inducer of heat shock protein 70. *Life Sci* 2001; 69:2867-2873
- 17 Mosser DD, Caron AW, Bourget L, Meriin AB, Sherman MY, Morimoto RI, Massie B. The chaperone function of hsp70 is required for protection against stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 2000;20:7146-159
- 18 Hauser GJ, Dayao EK, Wasserloos K, Pitt BR, Wong HR. HSP induction inhibits iNOS mRNA expression and attenuates hypotension in endotoxin-challenged rats. *Am J Physiol* 1996;271: H2529-2535
- 19 Cavicchi M, Gibbs L, Whittle BJR. Inhibition of inducible nitric oxide synthase in the human intestinal epithelial cell line, DLD-1, by the inducers of heme oxygenase 1, bismuth salts, heme, and nitric oxide donors. *Gut* 2000;47:771-778
- 20 Vigh L, Literati PN, Horvath I, Torok Z, Balogh G, Glatz A, Kovacs E, Boros I, Ferdinandy P, Farkas B, Jaszalts L, Jednakovits A, Koranyi L, Maresca B. Bimoclonol: a nontoxic, hydroxylamine derivative with stress protein-inducing activity and cytoprotective effects. *Nat Med* 1997;3:1150-1154
- 21 Ooie T, Takahashi N, Saikawa T, Nawata T, Arikawa M, Yamanaka K, Hara M, Shimada T, Sakata T. Single oral dose of geranylgeranylacetone induces heat-shock protein 72 and renders protection against ischemia/reperfusion injury in rat heart. *Circulation* 2001;104:1837-1843
- 22 Tomisato W, Tsutsumi S, Tsuchiya T, Mizushima T. Geranylgeranylacetone protects guinea pig gastric mucosal cells from gastric stressor-induced necrosis by induction of heat-shock proteins. *Biol Pharm Bull* 2001;24:887-891
- 23 李明峰, 何志勇, 凌贞, 张迎春, 沈旭东, 吴祥甫. 幽门螺杆菌 HspA 和 UreB 双价候选疫苗株的构建. *中华微生物和免疫学杂志* 2000; 20:232-235

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

• 消息 •

WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台

World Journal of Gastroenterology® (ISSN 1007-9327 CN 14-1219/R) 2003 年由双月刊改为月刊, 加快刊出周期, 展示我国在国际上的食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、Hp 等方面基础和临床研究的成果。

WJG 1998 年被美国科学引文索引(SCI-E)收录。SCI-E 收录文献的作者、题目、源期刊、摘要、关键词等以外, 还收录论文的参考文献, 从而把一篇论文和其他论文之间有意义的联系勾画出来, 也就是把发表论文的两位作者和两位作者群体之间的学术联系显示出来等特点。作为一种比较客观和定量的评价方式之一, 已愈来愈受到科学界的重视。当 WJG 出版 20 天后, 国际上的胃肠病学和肝病专家即可在 ISI Web of SCIENCE(<http://www.isinet.com/isi/journals/index.html>)上看到论文的摘要、参考文献、被引用的次数、关键词、单位名称、通讯地址等信息。

WJG 1998 年被美国《医学索引》(*Index Medicus* / MEDLINE)收录。WJG 电子版摘要及全文在印刷版出版前 15 天, 国际上的胃肠病学和肝病专家即可在 PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jrbrowser.cgi>)上阅读到论文的摘要及全文, 包括彩色、黑白、线条图照片。世界胃肠病学杂志社将 WJG 和世界华人消化杂志出版的过刊和现刊全部放在 www.wjgnet.com 上供国际和国内消化病学者免费使用。WJG 是惟一全面反映我国消化学专家研究成果的平台之一, 让世界更多的学者在 PubMed 或 www.wjgnet.com 上免费看到来自我国胃肠病学和肝病专家撰写的具有中国特色的创新原始论文。

总之, WJG 提供了一个与世界胃肠病学和肝病专家进行有效的学术交流平台, 促进消化病学研究成果的快速发展。

(世界胃肠病学杂志社)



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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

