

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- 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
 中国中医药信息资源网
 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

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

李新华,张桂英,徐美华,李乾,中南大学湘雅医院消化内科
湖南省长沙市 410008
罗非君,中南大学湘雅医学院肿瘤所 湖南省长沙市 410078
李新华,女,1969-10-19生,湖南省邵东县人,汉族,1993年湖南医科大学本科
毕业,2001年中南大学湘雅医学院硕士研究生毕业,主要从事消化系统肿瘤的分
子机制研究。
湖南省科技厅资助项目, No.01SSY2008-9 ;
湖南省卫生厅资助项目, No.2001-Y23/1.0
项目负责人:张桂英,410008,湖南省长沙市湘雅路 141 号,中南大学湘雅医院
消化内科。
电话:0731-4327249
收稿日期:2002-07-23 接受日期:2002-08-02

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

Xin-Hua Li, Gui-Ying Zhang, Fei-Jun Luo, Mei-Hua Xu, Qian Li

Xin-Hua Li,Gui-Ying Zhang,Mei-Hua Xu,Qian Li,Department of
Gastroenterology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha
410008, Hunan Province, China
Fei-Jun Luo, Cancer Research Institute, Xiangya Medical College, Central
South University, Changsha 410078, Hunan Province, China
Supported by the Natural Scientific Foundation of Hunan Province,
No.01SSY2008-9, and the Foundation of Hunan Province, No. 2001-Y23/1.0
Correspondence to: Prof. Gui-Ying Zhang, Department of Gastroenterology,
Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan
Province, China.
Received:2002-07-23 Accepted:2002-08-02

Abstract

AIM:To establish an animal model to study the effect of *H. pylori* on metastasis, and to explore the possible mechanism and the relationship between *H. pylori* and gastric cancer metastasis.

METHODS:Using BGC-823 cell cocultured with *H. pylori*, the growth of tumors and metastasis were observed in 8-week nude mice after the first intra-tumoral injection of the group of *H.pylori* infection and the group of no infection. The expression of MMP-2, MMP-3, TIMP-2 and TIMP-3 were investigated by immunohistochemical staining.

RESULTS:There was a significant difference in the weight of tumors between the group of *H.pylori* infection and the group without *H.pylori* infection in 8-week nude mice after the first intra-tumoral injection ($P < 0.05$). There were two lung metastases in group of *H.pylori* infection. The positive rates of MMP-2, MMP-3, TIMP-2 and TIMP-3 in the group of *H.pylori* infection by immunohistochemical staining were $77.8 \pm 9.6\%$, $64.5 \pm 6.9\%$, $57.6 \pm 12.2\%$ and $40.0 \pm 9.2\%$, and $61.2 \pm 9.7\%$, $53.1 \pm 5.8\%$, $54.3 \pm 10.9\%$ and $53.0 \pm 6.6\%$ in the group without *H.pylori* infection, respectively. The expression of MMP-2, MMP-3 and TIMP-2 were significantly higher in the group of *H.pylori* infection than those in the group without *H.pylori* infection ($P < 0.05$), but the expression of

TIMP-3 has no significantly change.

CONCLUSION:*H.pylori* infection can accelerate the tumor growth in nude mouse and lung metastasis. The expression of MMP-2 and MMP-3 increases and TIMP-2 decreases in *H.pylori* infection, suggesting *H.pylori* may enhance gastric cancer metastasis by regulating the expression of metastasis-correlated factors.

Li XH, Zhang GY, Luo FJ, Xu MH, Li Q. Influence of expression of matrix metalloproteinase induced by *H.pylori* infection in gastric cancer cell line. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(5):544-546

摘要

目的:建立胃癌细胞系H.pylori感染动物转移体外模型,初步探讨H.pylori感染在胃癌转移过程中的可能作用及其机制。

方法:将H.pylori活菌与胃癌细胞系BGC-823低转移细胞株C8细胞共培养后,行裸鼠接种,观察H.pylori感染组与未感染组移植瘤生长情况及裸鼠肝、肺转移情况,免疫组化检测两组移植瘤中MMP-2, MMP-3, TIMP-2及TIMP-3蛋白的表达。

结果:H.pylori感染组移植瘤重量与未感染组比较有差异($P < 0.05$),病理检查示感染组2个肺转移,而未感染组无转移。免疫组化结果示感染组MMP-2, MMP-3, TIMP-2, TIMP-3蛋白的表达阳性率分别为: $77.8 \pm 9.6\%$, $64.5 \pm 6.9\%$, $57.6 \pm 12.2\%$, $40.0 \pm 9.2\%$;而未感染组分别为 $61.2 \pm 9.7\%$, $53.1 \pm 5.8\%$, $54.3 \pm 10.9\%$, $53.0 \pm 6.6\%$,二者比较除TIMP-3蛋白的表达无显著性差异外,MMP-2、MMP-3、TIMP-2蛋白的表达均有显著性差异($P < 0.05$)。

结论:H.pylori感染能促使裸鼠移植瘤的生长及肺转移,建立了H.pylori感染与胃癌的动物转移体外模型;H.pylori感染可能通过促使转移正相关因子MMP-2、MMP-3表达增高,转移负相关因子TIMP-2蛋白表达降低,而在胃癌转移过程中发挥重要作用。

李新华,张桂英,罗非君,徐美华,李乾. 胃癌细胞系幽门螺杆菌感染对金属蛋白酶表达的影响. 世界华人消化杂志 2003;11(5):544-546

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/544.htm>

0 引言

幽门螺杆菌(*H.pylori*)感染是胃癌发生的重要环境因素^[1-11],可能参与胃癌的转移过程^[12]。细胞外基质成分的降解对于肿瘤细胞侵犯周围组织和向远处转移是必不可少

的, 而基底膜基质的降解与 MMPs(matrix metalloproteinase, MMPs)和 TIMP(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP)的活性紧密相关^[13]. 为此, 我们用 H.pylori 与细胞体外共培养技术, 建立动物转移实验体外模型, 观察 H.pylori 感染组与未感染组的裸鼠移植瘤生长情况及裸鼠肝、肺转移情况, 确定 H.pylori 感染能否促进人胃癌细胞的转移潜能. 利用裸鼠移植瘤标本, 采取免疫组织化学 SABC 法检测在 H.pylori 感染和无 H.pylori 感染时的裸鼠移植瘤中, 转移相关因子 MMP-2, MMP-3, TIMP-2 及 TIMP-3 蛋白表达的差异. 从而对 H.pylori 感染在胃癌转移过程中的作用及机制作一初步探讨.

1 材料和方法

1.1 材料 空肠弯曲菌选择性培养基(上海市疾病预防控制中心); 羊血(湖南临检中心及益阳生化试剂厂); RPMI 1640(Gibco); 免疫组化主要试剂: 兔抗鼠 MMP-2, MMP-3, TIMP-2, TIMP-3, 生物素化羊抗兔 IgG; SABC 试剂盒; DAB 显色试剂盒(武汉博士德公司). H.pylori 标准株 ATCC49503, 由中南大学湘雅医院范学工教授馈赠; 人胃癌细胞系 BGC-823 低转移单克隆株 C8(以下简称 BGC-823), 购自北京肿瘤研究所遗传室. BALB/c 裸鼠由北京军事医学科学院提供, 3-4 周龄, 雌雄各半. 置中南大学湘雅医学院动物学部 SPF 环境中饲养.

1.2 方法 H.pylori 与细胞的共同孵育 参照文献^[14]方法. 取对数生长期的 BGC-823 细胞用含 0.2 g/L EDTA 和 1.5 g/L 胰蛋白酶消化后计数, 接种于培养瓶或培养板中, 在 37℃, 50 mL/L CO₂ 培养箱培养 24 h 后, 弃去原有细胞培养液, 加入用含 40 mL/L 小牛血清的 RPMI-1640 培养液稀释的不同浓度的 H.pylori 活菌菌液后继续置于 37℃, 5% CO₂ 培养箱培养. 收集处于对数生长期的 BGC-823 细胞, 以每只裸鼠 2 × 10⁶ 个/只接种于裸鼠右腋皮下, 每组 5, 6 只, 雌雄各半. 8 wk 后处死裸鼠, 剥离肿瘤称重, 并对肿瘤组织学进行检查, 同时, 取小鼠的肝、肺进行病理切片分析, 寻找微转移灶. 免疫组化检测裸鼠移植瘤中 MMP-2, MMP-3, TIMP-2 及 TIMP-3 蛋白的表达 采用链亲和素-生物素-过氧化氢酶法(SABC 法)稍加修改, 用冰冷切片取代石蜡切片染色. 用 PBS 代替一抗作阴性对照, 结果判定: 光学显微镜下观察组织切片的显色反应. 阳性产物主要位于胞质, 阳性判断标准为细胞质内出现了明确的棕黄色颗粒. 免疫组化评分标准: 每张切片在光学显微镜下取 5 个高倍视野, 各计数 200 个细胞, 计算阳性细胞百分比, 得阳性表达率;

统计学处理 采用统计学软件 SPSS10.0, 计量资料采用 t 检验或单因素方差分析(one-way ANOVA), 计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确分析. P < 0.05 有统计学意义.

2 结果

H.pylori 活菌与 BGC-823 C₈ 细胞共同培养后, 接种裸鼠, 结果发现所有均能致瘤, 实验组与对照组的瘤体重量有显著性差异(6.9±1.7 vs 4.9±0.8 g, P < 0.05), 实验组瘤体有大量坏死. 大体上可见与接种原发瘤包膜完全分开或转移生长于颈部、腹股沟等处的转移瘤, 实验组: 对照组为 4/6 2/5, 分别取两组肝、肺切片, 发现实验组有 2 个肺转移, 而对照组未发现. 免疫组化结果示, H.pylori 感染组 MMP-2, MMP-3, TIMP-2, TIMP-3 蛋白的表达阳性率分别为: 77.8±9.6%, 64.5±6.9%, 57.6±12.2%, 40.0±9.2%, 而未感染组分别为 61.2±9.7%, 53.1±5.8%, 54.3±10.9%, 53.0±6.6%, 二者比较除 TIMP-3 蛋白的表达无显著性差异外, MMP-2、MMP-3、TIMP-2 蛋白的表达均有显著性差异(P < 0.05).

3 讨论

近年来随着 H.pylori 感染与胃癌的关系的研究深入, 发现 H.pylori 感染使与转移相关的 C-Ha-ras 基因发生突变、IL-8、钙连接素及 TNF 等表达增加^[15,16], 将 H.pylori 与 AGS 细胞一起培养后, 可引起 AGS 细胞分泌 MMP-3、TIMP-3 增加^[17], 推测 H.pylori 感染可能通过引起 MMPs、TIMP 表达的改变而参与胃癌的转移过程. 因此推测 H.pylori 感染与胃癌转移过程有关. H.pylori 感染不仅能诱导胃癌细胞凋亡, 而且能促进胃癌细胞增生^[18-30]. H.pylori 低浓度能促进细胞增生的作用, 为动物转移试验提供了基础. 本实验用低转移的胃癌细胞株与 H.pylori 共同培养后接种裸鼠, 结果显示, 低浓度 H.pylori 感染胃癌细胞后可能引起胃癌细胞生长转移能力的增强, 成瘤大小与对照组相比有差异, 且大体转移数及肺转移亦增多, 为进一步的致癌机制研究提供了很好的体外模型.

为进一步研究 H.pylori 促胃癌转移的机制, 本研究用免疫组织化学的方法检测了 H.pylori 感染组和未感染组裸鼠移植瘤中转移相关因子 MMP-2、MMP-3、TIMP-2 及 TIMP-3 蛋白的表达. 结果显示: H.pylori 感染组 MMP-2、MMP-3 蛋白表达增高、TIMP-2 蛋白表达降低, 与未感染组相比有显著性差异(P < 0.05). 因 TIMP-2 除了能选择性地与 MMP-2 形成复合物外, 还可抑制金属蛋白酶家族所有成员的水解活性, 故可出现 MMP-2、MMP-3 蛋白表达均增高, 而只有 TIMP-2 蛋白表达降低的趋势. 已有研究发现, MMP-2 的激活与胃癌进展密切相关, 可作为胃癌的预后因素; H.pylori 感染可引起胃癌细胞 MMP-3 的分泌增加及活性增强^[17]. 而 TIMP-2 过度表达, 能抑制转移性 ras 转化小鼠胚胎成纤维细胞裸鼠静脉注射后肺转移灶的形成, 以及体内肿瘤的生长速度和癌细胞的浸润特性^[31]. 用 TIMP-2 基因转染胃癌细胞系 SGC-7901, 可减弱肿瘤细胞的侵袭^[32]. 临床研究亦证实 MMP-2、MMP-3 表达增加、TIMP-2 表达降低与胃癌的转移及预后密切相关,

MMP-2、MMP-3 和 TIMP-2 在胃癌中的负相关作用作为整体调节胃癌细胞的浸润转移,可能具有重要的预后意义^[33,34]。本结果提示:H.pylori 感染与胃癌的转移有关,H.pylori 感染时通过调节 MMPs 及 TIMP 的表达,可能是其参与胃癌转移过程的机制之一。

4 参考文献

- Zhuang XQ, Lin SR. Progress in research on the relationsh between *H.pylori* and stomach cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:206-207
- Kohda K, Tanaka K, Aiba Y, Yasuda M, Miwa T, Koga Y. Role of apoptosis induced by *Helicobacter pylori* infection in the development of duodenal ulcer. *Gut* 1999; 44:456-462
- Zhuang XQ, Lin SR. Research of *Helicobacter pylori* infection in precancerous gastric lesions. *World J Gastroenterol* 2000;6:428-429
- Cai L, Yu SZ, Zhang ZF. *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric cancer in changle county, Fujian Province, China. *World J Gastroenterol* 2000;6:374-376
- Zhang L, Yan XJ, Zhang LX, Han FC, Zhang NX, Hou Y, Liu YG. Seroepidemiological study of *H.pylori* and CagA+*H.pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:389-392
- Brenner H, Bode G, Boeing H. *Helicobacter pylori* infection among offspring of patients with stomach cancer. *Gastroenterology* 2000; 118:31-35
- El-Omar EM, Oien K, Murray LS, El-Nujumi A, Wirz A, Gillen D, Williams C, Fullarton G, McColl KE. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H.pylori*. *Gastroenterology* 2000;118:22-30
- Wang DX, Fang DC, Liu WW. Study on alteration of multiple genes in intestinal metaplasia, atypical hyperplasia and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:855-859
- Vandenplas Y. *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol* 2000;6:20-31
- Peña AS. Genetic factors determining the host response to *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2000;6:624-625
- 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
- Shun CT, Wu MS, Lin MT, Chang MC, Lin JT, Chuang SM. Immunohistochemical evaluation of cadherin and catenin expression in early gastric carcinomas: correlation with clinicopathologic characteristics and *Helicobacter pylori* infection. *Oncology* 2001;60:339-345
- Matsui H, Kubochi K, Shimada A, Hasumi A. Desmoplastic response in scirrhous gastric carcinoma: imbalance between collagen synthesis and degradation. *Anticancer Res* 2000;20:4733-4738
- Li XH, Luo FJ, Zhang GY, Li Q, Shu MH. Experimental studies on gastric cancer metastasis induced by *Helicobacter pylori* infection. *China J Mod Med* 2002;12:34-37
- Chan AO, Luk JM, Hui WM, Lam SK. Molecular biology of gastric carcinoma: from laboratory to bedside. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:1150-1160
- 陆和平,郑银宝. 肠化生、胃癌组织中幽门螺杆菌感染与 ras 基因表达. *世界华人消化杂志* 2001;9:218-219
- Gooz M, Gooz P, Smolka AJ. Epithelial and bacterial metalloproteinases and their inhibitors in *H. pylori* infection of human gastric cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281:G823-832
- Coyle WJ, Sedlack RE, Nemec R, Peterson R, Duntemann T, Murphy M, Lawson JM. Eradication of *Helicobacter pylori* normalizes elevated mucosal levels of epidermal growth factor and its receptor. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2885-2889
- Smoot DT, Wynn Z, Elliott TB, Allen CR, Mekasha G, Naab T, Ashktorab H. Effect of *Helicobacter pylori* on proliferation of gastric epithelial cells in vitro. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1508-1511
- Smoot DT, Elliott TB, Verspaget HW, Jones D, Allen CR, Vernon KG, Bremner T, Kidd LC, Kim KS, Groupman JD, Ashktorab H. Influence of *Helicobacter pylori* on reactive oxygen-induced gastric epithelial cell injury. *Carcinogenesis* 2000;21:2091-2095
- Domek MJ, Netzer P, Prins B, Nguyen T, Liang D, Wyle FA, Warner A. *Helicobacter pylori* induces apoptosis in human epithelial gastric cells by stress activated protein kinase pathway. *Helicobacter* 2001;6:110-115
- Hua JS. Effect of *H.pylori*: cell proliferation and apoptosis on stomach cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:647-648
- Yang Y, Deng CS, Yao XJ, Liu HY, Chen M. Effect of *Helicobacter pylori* on morphology and growth of gastric epithelial cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:500-504
- Nardone G, Staibano S, Rocco A, Mezza E, D'armiento FP, Insabato L, Coppola A, Salvatore G, Lucariello A, Figura N, DeRosa 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
- Lu W, Chen LY, Gong HS. PCNA and c-erbB-2 expression in gastric mucosal intestinal metaplasia with *Helicobacter pylori* infection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:111-113
- He XX, Wang JL, Wu JL, Yuan SY, Ai L. Telomerase expression, *H.pylori* infection and gastric mucosal carcinogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:505-508
- Liu HF, Liu WW, Fang DC, Yang SM, Zhao L. Gastric epithelial apoptosis induced by *Helicobacter pylori* and its relationship with Bax protein expression. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:860-862
- Wang DX, Fang DC, Li W, Du QX, Liu WW. A study on relationship between infection of *Helicobacter pylori* and inactivation of antioncogenes in cancer and pre-cancerous lesion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:984-987
- Chen SY, Wang JY, Ji Y, Zhang XD, Zhu CW. Effects of *Helicobacter pylori* and protein kinase C on gene mutation in gastric cancer and precancerous lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:302-307
- Rigg AS, Lemoine NR. Adenoviral delivery of TIMP1 or TIMP2 can modify the invasive behavior of pancreatic cancer and can have a significant antitumor effect in vivo. *Cancer Gene Ther* 2001; 8:869-878
- 张莉,秦北宁,任爱琴,张志明,古彩喆,耿洪刚. 大肠癌患者基质分解素-1 基因表达增强. *世界华人消化杂志* 2001;9:1210-1212
- 朱人敏,汪芳裕,王琳. 型胶原酶及 TIMP-2 在人胃癌中表达及其意义. *中华消化杂志* 1999;19:129-130
- 冀明,李龙霞,于中麟. 胃癌患者明胶酶 A 基因表达的研究. *中华内科杂志* 2001;40:336-337
- Spina D, Vindigni C, Presenti L, Schurfeld K, Stumpo M, Tosi P. Cell proliferation, cell death, E-cadherin, metalloproteinase expression and angiogenesis in gastric cancer precursors and early cancer of the intestinal type. *Int J Oncol* 2001;18:1251-1258



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

