

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



9 771009 307001

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 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

胃癌增生凋亡与调节基因的表达

潘传敬,刘宽宇

潘传敬,刘宽宇,中国人民解放军成都军区总医院病理科 四川省成都市 610083
潘传敬,男,1945-12-18生,四川省达州市人,汉族. 1970年华西医科大学医学系本科毕业,1982年第三军医大学硕士,主任医师,主要从事肿瘤的病理诊断和癌前病变的研究,发表论文 58 篇.

项目负责人:潘传敬,610083,四川省成都市,中国人民解放军成都军区总医院病理科. kent120@etang.com.

电话:028-86570457 传真:028-86570480

收稿日期:2002-07-16 接受日期:2002-07-31

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

Chuan-Jing Pan, Kuan-Yu Liu

Chuan-Jing Pan, Kuan-Yu Liu, Department of Pathology, Chinese PLA General Hospital of Chengdu Command Area, Chengdu 610083, Sichuan Province, China

Correspondence to: Chuan-Jing Pan, Department of Pathology, Chinese PLA General Hospital of Chengdu Command Area, Chengdu 610083, Sichuan Province, China. kent120@etang.com.

Received:2002-07-16 Accepted:2002-07-31

Abstract

AIM:To study proliferation and apoptosis in gastric carcinoma (GC) and precancerous lesions and expression of their regulating genes.

METHODS:Total 24 cases of GC, 14 dysplasia (DP), 24 chronic gastritis (10 superficial gastritis, SG, 14 atrophic gastritis, AG) and 32 intestinal metaplasia (IM) were studied by histopathological, immunohistochemical techniques with Ki67, P53 and Bcl-2 antibodies, and by TUNEL for apoptosis. Proliferation index (PI), apoptosis index (AI), apoptosis/proliferation ratio, apoptosis degree and positive percent of P53 and Bcl-2 were counted.

RESULTS:The PI of GC, DP, IM, AG were $12.4 \pm 6.8\%$, $6.4 \pm 4.2\%$, $6.6 \pm 3.4\%$, $3.8 \pm 2.9\%$ respectively. There was a significant difference between SG and GC, DP, IM, and AG ($P < 0.01$). The AI of GC, DP, IM, and AG was $2.4 \pm 1.4\%$, $2.6 \pm 1.6\%$, $3.1 \pm 1.2\%$ and $3.8 \pm 2.0\%$ respectively. The apoptosis degree of AG was the highest, and significantly higher than that of GC, DP, and IM ($P < 0.01$). There was no significantly different among GC, moderate and severe DP ($P > 0.05$). Mucosa in AG showed excessive apoptosis, however the apoptosis degree in severe DP and early gastric carcinoma was about 1/3 of SG, and in advanced GC was its 1/5. The positive percentages of P53 in GC, DP, IM and AG were 25.0%, 14.3%, 3.1% and 0% respectively. The positive rate of Bcl-2 was 58.3%, 42.8%, 9.4% and 7.1% respectively. There was a significant correlation between P53 and Bcl-2.

CONCLUSION:Mutated P53 gene and Bcl-2 apoptosis regulating gene not only express in GC, also partly express in DP, IM, and in those precancerous lesions in which gastric carcinogenesis may have been initialized. The imbalance

between proliferation and apoptosis is manifestation of the gene mutations on the cytodynamics. The DP and IM may be the different stages in gastric carcinogenesis.

Pan CJ, Liu KY. Proliferation/apoptosis and expression of P53 and Bcl-2 in gastric carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(5):526-530

摘要

目的:研究胃癌、癌前病变(异型增生、肠化生、萎缩性胃炎)细胞增生凋亡及其调节基因表达,探讨胃癌多阶段发生.

方法:采用病理组织学对 24 例胃癌、14 例癌旁异型增生、24 例远离癌灶的慢性胃炎和 32 例肠化生胃黏膜进行分类、分期、分度, Ki67, P53 及 Bcl-2 免疫组化染色, TUNEL(ISEL)技术检测细胞凋亡. 计算各种病变的 Ki67 增生指数和凋亡指数、凋亡增生比、凋亡强度, 和 P53, Bcl-2 的阳性例数和百分比.

结果:胃癌、异型增生、肠化生和萎缩性胃炎的增生指数分别是 $12.4 \pm 6.8\%$, $6.4 \pm 4.2\%$, $6.6 \pm 3.4\%$ 和 $3.8 \pm 2.9\%$, 浅表性胃炎与各组均有非常显著差异($P < 0.01$). 凋亡指数分别是 $2.4 \pm 1.4\%$, $2.6 \pm 1.6\%$, $3.1 \pm 1.2\%$ 和 $3.8 \pm 2.0\%$; 凋亡强度分别是 0.3, 0.6, 0.79 和 1.3. 以萎缩性胃炎最高, 与其他各组间均有非常显著差异($P < 0.01$), 中、重度异型增生和胃癌相互间无显著性差异($P > 0.05$). 重度异型增生和早期胃癌的凋亡强度是浅表性胃炎的 1/3, 进展期胃癌仅为其 1/5. P53 蛋白在胃癌、异型增生、肠化生、萎缩性胃炎分别是 25.0%, 14.3%, 3.1% 和 0%. Bcl-2 的表达分别是 58.3%, 42.8%, 9.4% 和 7.1%, 在胃癌和异型增生 P53 蛋白和 Bcl-2 表达相互间存在显著相关性($P < 0.05$).

结论:P53 和 Bcl-2 基因不仅在胃癌表达, 在癌前病变异型增生、肠化生也有部分表达, 萎缩性胃炎不具有上述特点.

潘传敬,刘宽宇. 胃癌增生凋亡与调节基因的表达. 世界华人消化杂志 2003; 11(5):526-530

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/526.htm>

0 引言

胃癌的发生发展是一个多基因突变累积, 逐渐演变多步骤发生的复杂过程^[1-13]. 萎缩性胃炎、肠化生和异型增生等癌前病变与胃癌的发生关系密切^[14-40]. 肠化生微卫星不稳定性的阳性率和分布、细胞凋亡障碍等都与

胃癌的表现相似, 显示肠化生等癌前病变在细胞动力学和癌发生早期分子生物学与胃癌有内在关系^[16-22]. 为此, 我们观察了胃癌、癌旁异型增生、肠化生、萎缩性胃炎等癌前病变的细胞增生与凋亡改变, 以及他们对抑癌基因 P53 和凋亡调节基因 Bcl-2 表达, 探讨他们的内在关系.

1 材料和方法

1.1 材料 本院 2000-04/2001-09 手术切除胃癌 24 例, 男 17 例, 女 7 例, 年龄 35-76(平均 49)岁, 每例在胃癌、癌旁和远离癌灶的胃黏膜组织各取 3 块. 另选同期胃镜活检病理诊断为肠化生的 32 例, 男 24 例, 女 8 例, 年龄 31-72(平均 45)岁, 每例在胃窦钳取 3-4 块黏膜组织. 胃癌中早期胃癌 5 例, 进展期 19 例, 其中 11 例有淋巴结转移. 癌旁胃黏膜中有 14 例不同程度的异型增生, 其中轻度 3 例, 中度 6 例, 重度 5 例, 10 例伴有肠化生. 远离癌灶的胃黏膜呈慢性胃炎改变, 浅表性 10 例, 萎缩性 14 例. 32 例肠化生均在中度以上广泛肠化.

1.2 方法 所有组织用中性甲醛固定, 常规脱水, 石蜡包埋, 制备 5 μ m 连续切片 6 张, 分别作 HE 染色组织学诊断, 作 Ki67、P53 蛋白、Bcl-2 免疫组织化学染色. TUNEL(ISEL)技术检测细胞凋亡. ISEL 技术用 Boehringer 产品, 为石蜡切片脱蜡至水干燥; 10 mg/L 蛋白酶 K(Gibco)消化, 37 $^{\circ}$ C, 1 h, 漂洗 2 次, 擦干组织周围水分, 用 DAKO 笔划圈; 末端标记: 10 mmol/L Tris 盐酸缓冲液(PH7.63)内含 50 mmol/L 氯化镁 10 mmol/L

- 巯基嘌呤醇, 0.5 g/L 血清清蛋白及 20 ku/L DNA 多聚酶 0.01 mmol/L dATP, dCTP, dGTP 和 0.01 mmol/L 地高辛标记的 dUTP, 每片切片滴标记混合液 50 μ L, 37 $^{\circ}$ C, 1 h, 漂洗 3 次, 滴碱性磷酸酶标记的羊抗地高辛多克隆抗体 50 μ L, 37 $^{\circ}$ C, 30 min, NBT/BCIP 显色, 室温 10 min, 流水洗, 用 20 g/L 甲基绿复染, 加拿大胶封片观察. ISEL 标记细胞凋亡阳性清晰地显示在洁净的背景上, 核呈兰黑色, 轮廓清楚, 致密成团块状, 有的呈新月形, 有空晕, 阴性胞核作淡绿色(图 1). Ki67 免疫组化染色阳性集中在核呈棕黄色, 致密均匀一致(图 2). P53 染色阳性分布于胞核呈棕黄色至深棕黄色(图 3). Bcl-2 染色阳性分布于胞质, 呈棕黄色颗粒状(图 4). 对 Ki67 染色和 ISEL 进行定量计数, 选染色典型的连续 5 个高倍视野计数 1 000 个胃癌细胞或黏膜上皮细胞和其中的阳性细胞. 计算每 100 个细胞中的阳性数, 所得 Ki67 参数为增生指数 (PI), ISEL 参数为凋亡指数 (AI). 用各组 PI, AI 求凋亡增生比; 以浅表性胃炎为基数 1, 求各组的凋亡强度. P53 和 Bcl-2 的阳性细胞数在 10 % 以上者为阳性例数, 按例计数. 对各组检测数据进行统计学处理, 进行显著性检验.

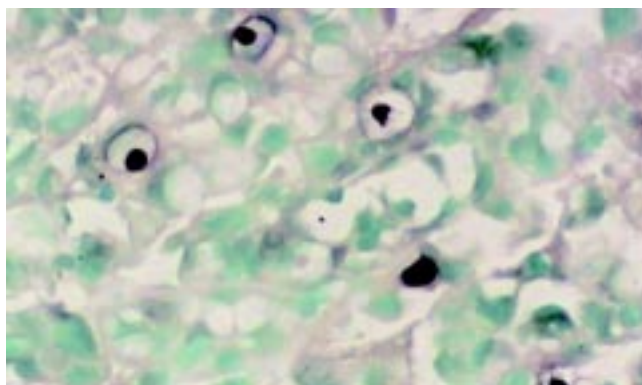


图1 胃癌凋亡细胞稀少,核呈兰黑色、轮廓清楚的致密团块状,有新月形空晕,阴性胞核作淡绿色(ISEL \times 400).

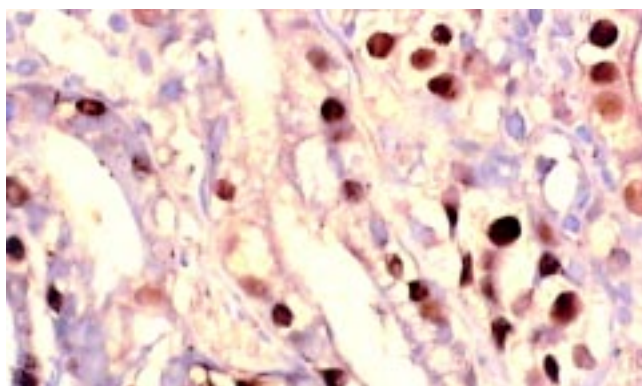


图2 重度异型增生 Ki67 免疫组化染色阳性细胞核呈棕黄色,致密均匀一致(SP \times 400).

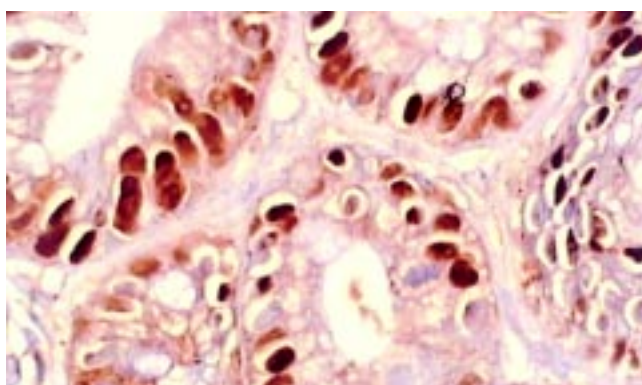


图3 肠化生伴中度异型增生 P53 蛋白免疫组化染色阳性细胞核呈棕黄色至深棕黄色(SP \times 400).

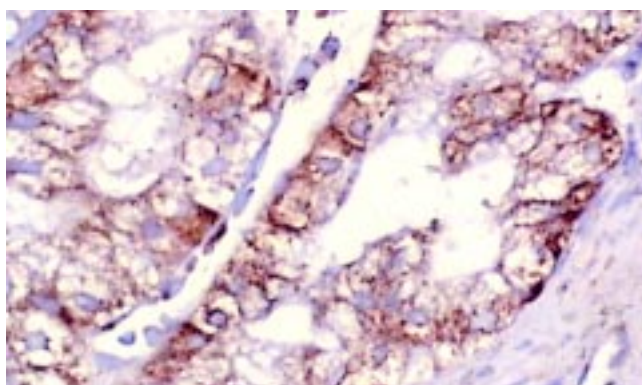


图4 中度异型增生 Bcl-2 免疫组化染色阳性位于胞质,呈黄色细颗粒状(SP \times 400).

2 结果

2.1 胃癌增生和凋亡 依浅表性胃炎、萎缩性胃炎、肠化生、异型增生、胃癌的顺序随疾病的进展, Ki67 检测的增生指数逐渐升高. 以进展期胃癌为最高, 达 $13.0 \pm 7.4\%$, 浅表性胃炎与萎缩性胃炎、肠化生、异型增生、胃癌均有非常显著的差异($P < 0.01$), 他们的细胞增生显著加速. 凋亡指数以萎缩性胃炎为最高 $3.8 \pm 2.0\%$, 与各组均有非常显著差异($P < 0.01$), 其余各组凋亡指数均较低, 中、重度异型增生和胃癌相互间无显著性差异($P > 0.05$, 表 1). 凋亡增生比和凋亡强度以萎缩性胃炎凋亡强度最大, 是浅表性胃炎的 1.34 倍; 其余肠化生、异型增生和胃癌均比浅表性胃炎低. 重度异型增生和早期胃癌是浅表性胃炎的 1/3; 进展期胃癌仅为其 1/5. 胃癌和癌前病变都出现明显的凋亡障碍(表 1).

表 1 胃癌癌前病变增生和凋亡参数(% , $\bar{x} \pm s$)

病变类型	<i>n</i>	增生指数	凋亡指数	AI/AP	凋亡强度
胃癌	24	12.4 ± 6.8^b	2.4 ± 1.4^a	0.2	0.3
早期	5	11.9 ± 6.1	2.8 ± 0.9	0.2	0.3
进展期	19	13.0 ± 7.4	2.1 ± 1.7	0.2	0.2
异型增生	14	6.4 ± 4.3^b	2.6 ± 1.6^a	0.4	0.6
轻度	3	4.7 ± 2.0	2.9 ± 1.2	0.6	0.9
中度	6	5.7 ± 3.2	2.8 ± 1.1	0.5	0.7
重度	5	9.5 ± 5.0	2.1 ± 0.9	0.2	0.3
肠化生	32	6.6 ± 3.4^b	3.1 ± 1.2^a	0.5	0.7
慢性胃炎	24	3.8 ± 2.9	3.4 ± 1.3	0.9	1.2
浅表性	10	2.3 ± 1.5	1.6 ± 0.7	0.7	1.0
萎缩性	14	4.1 ± 2.8	3.8 ± 2.0	0.9	1.3

^a $P < 0.01$ vs 浅表性胃炎, ^b $P < 0.05$ vs 萎缩性胃炎.

2.2 胃癌 P53 和 Bcl-2 表达 P53 蛋白在胃癌、异型增生、肠化生和萎缩性胃炎中表达率分别是 25.0%, 14.3%, 3.1% 和 0%. 肠化生与异型增生、胃癌之间有非常显著差异($P < 0.01$), 异型增生和胃癌之间有显著性差异($P < 0.05$). Bcl-2 在胃癌、异型增生、肠化生和萎缩性胃炎中的表达分别是 58.3%, 42.8%, 9.4% 和 7.1%. 肠化生与异型增生、胃癌之间均有非常显著差异($P < 0.01$), 异型增生与胃癌之间有显著性差异($P < 0.05$, 表 2).

表 2 胃癌癌前病变 P53 Bcl-2 染色结果 *n* (%)

病变类型	<i>n</i>	P53	Bcl-2
胃癌	24	6(25.0)	14(58.3)
异型增生	14	2(14.3) ^b	6(42.8) ^a
肠化生	32	1(3.1) ^b	3(9.4)
萎缩性胃炎	14	0(0)	1(7.1)

^a $P < 0.05$ vs 胃癌, ^b $P < 0.01$ vs 胃癌.

3 讨论

胃癌是严重危害人类健康最常见的癌症之一^[1], 占我国癌发病和死亡率之首^[41]. 且有逐年上升趋势. 对他的研究已深入到多种基因突变和蛋白分子表达^[1,4-7,9-13,16]. 有的通过反义基因治疗达到抑制肿瘤增生生长的作用^[1,3,8]. 利用胃癌和癌前病变细胞动力学和细胞生物学表现规律^[15,17,18], 探讨及早发现病理组织学的微小变化, 是胃癌早防早治的关键, 也是科学研究和临床诊治的良好结合点. 我们将二者结合对照分析, 发现浅表性胃炎、萎缩性胃炎、肠化生、异型增生随病变加重, 细胞增生指数逐渐升高. 在发展的不同阶段, 细胞增生指数有显著差异. 胃癌的增生指数最高. 细胞凋亡指数显示: 除萎缩性胃炎凋亡明显增加外, 肠化生、异型增生凋亡指数较低, 有的与胃癌相近. 出现较高水平的增生和低水平的凋亡. 特别是他们的凋亡增生比和凋亡强度更清楚地显示增生和凋亡已明显失去平衡. 这大大增加了病变细胞的不稳定性, 促进病变细胞基因突变, 导致胃癌发生发展. 在癌前病变出现过高水平的增生和凋亡障碍会引起细胞聚积, 可能是形成微小胃癌和早期胃癌的重要细胞动力学基础. 本组 5 例早期胃癌, 有 3 例都在肠化生、异型增生背景下出现多灶性微小癌, 而主要癌灶出现黏膜内浸润. 这是对胃癌早期发生细胞动力学的佐证. 进展期胃癌过度的细胞增生和严重的凋亡障碍是肿瘤迅速生长和广泛扩散的病理学基础. 表现为细胞核分裂、增生极为活跃和去分化、异质性分化、出现异型核、巨核癌细胞等中晚期癌的鲜明特征.

免疫组化染色检出的 P53 蛋白异常表达常代表突变型 P53 基因, 已丧失了抑制肿瘤生长, 反而具有致癌作用, 成为癌基因. 最常见于胃癌^[1,11,19,20,29,32]. 我们发现 P53 蛋白不仅表达在胃癌(25.0%), 癌前病变也有部分表达. 除萎缩性胃炎无表达外, 肠化生表达 3.1%, 异型增生 14.3%. 提示肠化生、异型增生有抑癌基因突变存在, 可能是引起他们增生加快和凋亡受阻的重要原因之一. Bcl-2 基因抑制细胞凋亡, 延长细胞寿命, 促进肿瘤的发生、发展. 我们发现除胃癌 Bcl-2 有高达 58.3% 外, 萎缩性胃炎、肠化生、异型增生也有不同程度表达, 异型增生达 42.8%, 提示 Bcl-2 表达与胃癌的发生密切相关, 在癌前病变即有 Bcl-2 基因的广泛参与. 在这个过程中由于凋亡抑制基因的多重作用, 少数永生细胞已经产生, 他们实际上是一种癌前细胞. 检测同时发现 P53 蛋白表达和 Bcl-2 蛋白表达之间存在显著相关性($P < 0.05$). 与以往研究结果一致^[11,20,22,26,32], 在胃癌发生过程中 P53 基因突变, 其蛋白产物增加, 细胞增生加快, 凋亡受阻, 使高度增生的幼稚细胞聚积. 相应凋亡抑制基因 Bcl-2 表达也增加, 又使增生的幼稚细胞生存延长, 处于不稳定状态, 还可致该细胞群 P53 基因突变加剧, 引起细胞恶性增生、癌形成. 二者之间存在着既独立、又协同促进胃癌发生发展的

作用. 胃癌很高的增生和严重的凋亡受阻, 导致分化幼稚不成熟的肿瘤性细胞聚积, 成为病理组织学诊断胃癌的形态依据, 相应得到 P53 基因突变和 Bcl-2 凋亡抑制基因表达一致的佐证和支持. P53 基因突变和 Bcl-2 凋亡抑制基因表达在癌前病变肠化生和异型增生也有部分表达. 这些病变已有少数永生化细胞产生. 从基因水平分析这些病变癌发生的过程已经启动, 细胞增生和凋亡的严重失衡是其细胞动力学上的表现. 随着癌发生过程的进展, 病变程度加重其基因表达和细胞动力学失衡越明显. 永生化的癌前细胞演变成癌细胞, 相应病理形态上也出现早期癌特征^[1,14,15]. 提示肠化生、异型增生的不同程度可能是胃癌发生多步骤中不同阶段的表现. 萎缩性胃炎与肠化生、异型增生有所不同, 虽有较高水平的细胞增生, 也伴有高水平的凋亡, 其结果是黏膜上皮细胞减少^[14,15], 不存在凋亡障碍和幼稚细胞聚积, 更重要的是无明显基因突变表达, 缺乏癌发生发展的基础, 不具有癌前病变的特点. 因此萎缩性胃炎不伴有广泛肠化生或异型增生者, 不宜归于癌前病变的范围.

4 参考文献

- Wang GT. Progress in studies of mechanism of gastric precancerous lesions, carcinogenesis and their reversion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:1-4
- Wang RQ, Fang DC, Liu WW. MUC 2 gene expression in gastric cancer and preneoplastic lesion tissues. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:285-288
- Du JJ, Dou KF, Cao YX, Wang ZH, Wang WZ, Gao ZQ. CAll, a down-regulated gene in gastric cancer: a functional study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:525-529
- Zhang YM, Deng CS, Zhu YQ, Mao YR, Zhang K, Yang YP. Correlation between expression of hypoxia-inducible factor-1 α mRNA and angiogenesis in gastric adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:633-637
- He XX, Wang JL, Wu JL, Yuan SY, Ai L. Telomerase expression, *Hp* infection and gastric mucosal carcinogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:505-508
- He XX, Wang JL, Wu JL, Yuan SY, Ai L. Telomere, cellular DNA content and gastric mucosal carcinogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:509-512
- Wang W, Luo HS, Yu BP. Expression of human telomerase reverse transcriptase gene and *c-myc* protein in gastric carcinogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:258-261
- Yang SM, Fang DC, Yang JL, Luo YH, Lu R, Liu WW. Effect of antisense gene to human telomerase reverse transcriptase on telomerase activity and expression of apoptosis-associated gene. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:149-152
- Liu HF, Liu WW, Fang DC, Yang SM, Wang RQ. Bax gene expression and its relationship with apoptosis in human gastric carcinoma and precancerous lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:665-668
- Zheng ZH, Sun XJ, Qiu GR, Liu YH, Wang MX, Sun KL. E-cadherin gene mutation in precancerous condition early and advanced stages of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:153-156
- 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
- Luo ZB, Luo YH, Lu R, Jin HY, Zhang PB, Xu CP. Immunohistochemical study on dendritic cells in gastric mucosa of patients with gastric cancer and precancerous lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:400-402
- Guo YQ, Zhu ZH, Li JF. Flow cytometric analysis of apoptosis and proliferation in gastric cancer and precancerous lesion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:983-987
- Pan CJ, Zhong P, Huang XR, Liu KY, Wang SX. Study on the correlation between proliferation and apoptosis in atrophy and intestinal metaplasia of gastric mucosa. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:143-146
- Lu SY, Pan XZ, Peng XW, Shi ZL, Lin L, Chen MH. Effect of *Hp* infection on gastric epithelial cell kinetics in stomach diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:386-388
- Fang DC, Zhou XD, Luo YH, Wang DX, Lu R, Yang SM, Liu WW. Microsatellite instability and loss of heterozygosity of suppressor gene in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:479-481
- Mi JQ, Zhang ZH, Shen MC. Significance of CD44v6 protein expression in gastric carcinoma and precancerous lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:156-158
- Liang WJ, Ma YJ, Zhang WD, Chen YP. Relationship between classification of spleen syndromes of patients with chronic gastric diseases and gastric carcinoma and cyclin E expression. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:513-515
- Wang DX, Fang DC, Li W, Du QX, Liu WW. A study on relationship between infection of *Helicobacter pylori* and inactivation of antionogenes in cancer and pre-cancerous lesion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:984-987
- Cheng 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
- Bajtai A, Hidvegi J. The role of gastric mucosal dysplasia in the development of gastric carcinoma. *Pathol Oncol Res* 1998;4:297-300
- Leung WK, Kim JJ, Ki JG, Graham DR, Sepulveda AY. Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. *Am J Pathol* 2000;156:537-542
- Kim YH, Kim NG, Lim JG, Park C, Kim H. Chromosomal alterations in paired gastric adenomas and carcinomas. *Am J Pathol* 2001;158:655-662
- Ruol A, Parenti A, Zaninotto G, Merigliano S, Costantini M, Cagol M, Alfieri R, Bonavina L, Peracchia A, Ancona E. Intestinal metaplasia is the probable common precursor of adenocarcinoma in barrett esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *Cancer* 2000;88:2520-2528
- Liu HF, Liu WW, Fang DC. Study of the relationship between apoptosis and proliferation in gastric carcinoma and its precancerous lesion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:649-651
- Zhou Y, Gao SS, Li YX, Fan ZM, Zhao X, Qi YI, Wei JP, Zou JX, Liu G, Jiao LH, Bai YM, Wang LD. Tumor suppressor gene P16 and Rb expression in gastric cardia precancerous lesions from subjects at a high incidence area in northern China. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;8:423-425
- Lin CK, Lai KH, Lo GH, Cheng JS, Hsu PI, Mok KT, Tseng HH. Cathepsin E and subtypes of intestinal metaplasia in carcinogenesis of the human stomach. *Zhonghua Yixue Zazhi (Taipei)* 2001;64:331-336
- Yang SM, Fang DC, Luo YH, Lu R, Battle PD, Liu WW. Alterations of telomerase activity and terminal restriction fragment in gastric cancer and its premalignant lesions. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:876-882
- Xu A, Li S, Liu J. Correlation between apoptosis and proliferation in gastric pre-carcinoma. *Zhonghua Yixue Zazhi* 1999;79:185-186
- Mingchao, Devereux TR, Stockton P, Sun K, Sills RC, Clayton N, Portier M, Flake G. Loss of E-cadherin expression in gastric intestinal metaplasia and later stage p53 altered expression in gastric carcinogenesis. *Exp Toxicol Pathol* 2001;53:237-246
- Wang D, Fang D, Liu W. Induction of intestinal mataplasia in stomach of dogs and expression of tumor-related proteins in animal gastric mucosa lesions. *Chin Med J* 2000;113:336-339
- Lu W, Chen L, Dong H. *Helicobacter pylori* infection and expression of PCNA, p53, c-erbB-2 in carcinoma and precancerous lesions of the stomach. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 1999;21:125-127
- Wang J, Chi DS, Kalin GB, Sosinski C, Miller LE, Burja I, Thomas E. *Helicobacter pylori* infection and oncogene expressions in gastric carcinoma and precursor lesions. *Dig Dis Sci* 2002;47:7-13
- Conchillo JM, Houben G, de Bruine A, Stockbrugger R. Is type III intestinal metaplasia an obligatory precancerous lesion in intestinal-type gastric carcinoma? *Eur J Cancer Prev* 2001;10:307-312

- 35 Lu SY, Pan XZ, Pen XW, Shi ZL. Effect of *Hp* infection on gastric epithelial cell kinetics in stomach diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:760-762
- 36 Ushijima T, Yamamoto M, Suzui M, Kuramoto T, Yoshida Y, Nomoto T, Tatematsu M, Sugimura T, Nagao M. Chromosomal mapping of genes controlling development, histological grade, depth of invasion, and size of rat stomach carcinomas. *Cancer Res* 2000;60:1092-1096
- 37 Ge CQ, Wang YP, Liu GY, Ma SW, Ding G, Li JC. Study on *Helicobacter pylori* infection and p53, c-erbB-2 gene expression in carcinogenesis of gastric mucosa. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:313-315
- 38 Qing LJ. In situ hybridization of p53 tumor suppressor gene in human gastric precancerous lesions and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:494-497
- 39 Liu HF, Liu WW, Fang DC, Men YP, Wang ZH. Apoptosis and its relationship with Fas ligand expression in gastric carcinoma and its precancerous lesion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:561-563
- 40 Yang L, Wang YP, Wu DY, Zhang SM, Li JY, Zhang YC, Xin Y. Pathological behaviors and molecular mechanisms of signet-ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of stomach: a comparative study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:516-524
- 41 Deng DJ, Z E. Overview on recent studies of gastric carcinogenesis :human exposure of N-nitrosamides. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:250-252

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

• 消息 •

欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志®

本刊讯 世界华人消化杂志®被美国《化学文摘》(Chemical Abstracts,CA),荷兰《医学文摘/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica,EM)》,俄罗斯《文摘杂志》收录.国内被以下检索系统收录,分别为中国科技论文统计与分析(科技部列选为中国科技论文统计源期刊之一),中国学术期刊文摘,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,解放军医学图书馆CMCC系统,世界消化学网数据库,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),国家级火炬计划项目中国学术期刊综合评价数据库来源期刊.世界华人消化杂志®(原刊名新消化病学杂志)1995年度,1998年度,1999年度,2000年度2001年度,分别被评为山西省一级期刊.中国科技信息研究所信息分析研究中心期刊检索报告:2001年度世界华人消化杂志®总被引频次6468,影响因子3.733,即年指标0.747,他引总引比0.2,海外作者论文比0.012,地区分布数29,基金和资助论文比例0.176,指标综合加权评分76.96.世界华人消化杂志®大16开,200页,月刊,定价24.00元/期,邮发代号82-262.E-mail: wcjd@wjgnet.com <http://www.wjgnet.com>

(世界胃肠病学杂志社 2002-11-08)



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

