ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2018 年 11 月 8 日　　第 26 卷　　第 31 期　　(Volume 26 Number 31)



31/2018

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
9 771009 307056 31>

世界华人消化杂志 www.wjgnet.com 二零一八年十一月八日 第二十六卷 第三十一期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2018年11月8日 第26卷 第31期 (总第615期)

述评

1789 驱动蛋白家族在消化道肿瘤中的研究进展

董晓骅, 杨晓军

基础研究

1795 miR-708-5p靶向GAGE12I抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭

李晶晶, 强锋, 邓中民

1805 非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病大鼠模型的建立

柯淑红, 郑承红, 彭聪, 周扬, 马威

临床研究

1812 慢性萎缩性胃炎发生胃癌的危险因素: 一项长期随访研究

张华颖, 黄鑫宇, 薛会光, 杨爱华, 孙学国, 刘希双

1818 *SERPINE1*基因在胃癌中的表达及临床意义

沈苗, 钟兴伟

1825 西藏各地市健康人群*H. pylori*菌感染状况分析

陈茉, 刘超, 李晓萍, 宦徽, 胡仁伟, 吴浩, 邓凯

文献综述

1832 幽门螺杆菌感染引起的免疫应答与免疫逃逸机制研究进展

张鑫, 刘纯杰

临床实践

1843 血清同型半胱氨酸水平、幽门螺杆菌感染在重症阻塞性睡眠呼吸暂停综合征中的作用

赵云青

消　　息

1804　《世界华人消化杂志》正文要求
1817　《世界华人消化杂志》修回稿须知
1824　《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
1831　《世界华人消化杂志》栏目设置
1848　《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

封面故事

陈凤媛, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 200240, 上海市闵行区鹤庆路801号, 复旦大学附属上海市第五人民医院消化内科. 擅长肠道炎症性疾病诊治、消化内镜技术、循证医学在消化病诊断与治疗中的应用. 上海市闵行区领军人才. 上海市医学会消化系专科分会第九届委员会青年委员, 中华医学会内科学分会临床循证医学组委员, 中华医学会消化病学分会临床流行病学协作组委员, 上海市浦东新区科学技术专家库评审专家. 曾在美国Georgia State University和Emory University做访问学者. 《世界华人消化杂志》编委. 主持和参与课题14项, 在国内外期刊发表论文30余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

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

(旬刊)

创　刊 1993-01-15
改　刊 1998-01-25
出　版 2018-11-08
原刊名 新消化病学杂志

期刊名称
世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编
程英升, **教授**, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科
党双锁, **教授**, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科
江学良, **教授**, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科
刘连新, **教授**, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科
刘占举, **教授**, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科
吕宾, **教授**, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科
马大烈, **教授**, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, **教授**, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科
王小众, **教授**, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科
姚登福, **教授**, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心
张宗明, **教授**, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会
编辑委员会成员在线名单, 详见:
http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

编辑部
马亚娟, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
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: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

出版
百世登出版集团有限公司
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

制作
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部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.

定价
每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents

Volume 26 Number 31 Nov 8, 2018

EDITORIAL

1789 Role of kinesin superfamily in gastrointestinal cancer

Dong XH, Yang XJ

BASIC RESEARCH

1795 *MiR-708-5p* inhibits proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by targeting *GAGE12I*

Li JJ, Qiang F, Deng ZM

1805 Establishment of a rat model of non-alcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes

Ke SH, Zheng CH, Peng C, Zhou Y, Ma W

CLINICAL RESEARCH

1812 Risk factors for development of gastric cancer in chronic atrophic gastritis: A long-term follow-up study

Zhang HY, Huang XY, Xue HG, Yang AH, Sun XG, Liu XS

1818 Clinical significance of expression of *SERPINE1* gene in gastric cancer

Shen M, Zhong XW

1825 Prevalence of *H. pylori* infection in healthy population in Tibet

Chen M, Liu C, Li XP, Huan H, Hu RW, Wu H, Deng K

REVIEW

1832 Immune response and immune escape mechanism in *Helicobacter pylori* infection

Zhang X, Liu CJ

CLINICAL PRACTICE

1843 Significance of serum homocysteine levels and *Helicobacter pylori* infection in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome

Zhao YQ

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 26 Number 31 Nov 8, 2018

COVER Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Feng-Yuan Chen, Chief Physician, Department of gastroenterology, Shanghai Fifth People's Hospital Fudan University, 801 Heqing Road, Minhang District, Shanghai 200240, China

Indexed/Abstracted by Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date November 8, 2018

NAME OF JOURNAL
World Chinese Journal of Digestology

ISSN
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF
Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China
Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China
Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China
Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China
Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China
Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China
Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China
Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China
Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China
Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China
Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS
All editorial board members resources online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm

EDITORIAL OFFICE
Ya-Juan Ma, Director
World Chinese Journal of Digestology
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: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

PUBLISHER
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

PRODUCTION CENTER
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D,
Ocean International Center,
No. 62 Dongsihuan Zhonglu,
Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION
RMB 90.67 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT
© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT
All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS
Full instructions are available online at http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年11月8日; 26(31): 1789-1794

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i31.1789

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

述评 EDITORIAL

驱动蛋白家族在消化道肿瘤中的研究进展

董晓骅, 杨晓军

董晓骅, 宁夏医科大学 宁夏回族自治区银川市 750000

杨晓军, 甘肃省人民医院普外科 甘肃省兰州市 730000

杨晓军, 副主任医师, 主要从事肝胆胰肿瘤的基础与临床研究.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81260326.

作者贡献分布: 本文由董晓骅综述; 杨晓军审校.

通讯作者: 杨晓军, 副主任医师, 730000, 甘肃省兰州市城关区东岗西路204号, 甘肃省人民医院普外科. yangxjmd@aliyun.com
电话: 0931-8281011

收稿日期: 2018-05-25
修回日期: 2018-07-16
接受日期: 2018-07-22
在线出版日期: 2018-11-08

Role of kinesin superfamily in gastrointestinal cancer

Xiao-Hua Dong, Xiao-Jun Yang

Xiao-Hua Dong, Ningxia Medical University, Yinchuan 750000, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Xiao-Jun Yang, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Supported by: National Natural Science Fund from China, No. 81260326.

Corresponding to: Xiao-Jun Yang, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, Gansu Provincial Hospital, 204 Donggang West Road, Chengguan District, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. yangxjmd@aliyun.com

Received: 2018-05-25
Revised: 2018-07-16
Accepted: 2018-07-22
Published online: 2018-11-08

Abstract

Kinesins constitute a protein superfamily that belongs to motor proteins. Kinesins move along microtubules to exert their functions. They play a crucial role in intracellular transportation, mitosis, cell formation, and cell function. Kinesin are not only responsible for the transport of various membrane organelles, protein complexes, mRNA and so on to ensure the basic activity of cells, but also can regulate intracellular molecular signal pathways. Numerous studies have shown that kinesins are closely associated with the development of a variety of human diseases, especially the formation and development of gastrointestinal tumors. This article reviews the role of kinesins in gastrointestinal cancer.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Kinesin; Molecular motor; Gastrointestinal cancer

Dong XH, Yang XJ. Role of kinesin superfamily in gastrointestinal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(31): 1789-1794 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1789.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1789

摘要

驱动蛋白是一类蛋白超家族, 属于分子马达的一种, 它沿着微管行动以行驶其功能. 它在胞内运输、有丝分裂、细胞形成、细胞功能等方面起着至关重要的作用. 驱动蛋白不仅负责运输各种膜细胞器、蛋白复合体、mRNA等以保证细胞的基本活性, 同时其自身也可对部分细胞内分子信号通路起调节作用. 大量研究表明, 驱动蛋白广泛地参与了机体多种疾病的发生发展过程, 尤其是消化道肿瘤的形成与发展, 本文将对近年来诸多关于驱动蛋白与消化道肿瘤疾病的研究进行综述.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 驱动蛋白; 分子马达; 消化道肿瘤

核心提要: 大量研究证实驱动蛋白调控失衡与消化道肿瘤的发生和转移有关. 进一步深入研究消化道肿瘤细胞中各种驱动蛋白的具体作用机制, 可以为消化道肿瘤的靶向治疗提供理论支持, 从而为肿瘤的基因治疗提供一种新的选择, 改善肿瘤患者预后.

董晓骅, 杨晓军. 驱动蛋白家族在消化道肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(31): 1789-1794 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1789.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1789

0 引言

驱动蛋白家族(kinesin superfamilys, KIFs)是一类分子马达, 在细胞内负责沿着微管, 向其正极运送不同的分子货物, 是细胞内小泡、细胞器、蛋白复合物和RNA等货物转运的重要分子之一[1,2]. 1985年, Hirokawa等[3]首次通过高精度显微技术(快速冷冻深度 蚀刻)观察到在微管和细胞器之间有一些链接结构. 这些链接结构后来被证实可能是负责细胞内运输的分子马达蛋白, 包括驱动蛋白(kinesin)、动力蛋白(dynein)、肌球蛋白(myosin)等. 驱动蛋白与其他的分子马达一起, 在细胞水平发挥运输工具的作用, 以微管等细胞骨架为依托, 将不同的分子货物运送到指定的细胞内位置, 从而发挥其生物学作用[4].

驱动蛋白有3个结构域: 马达区、FHA结构域和PH结构域, 马达区在KIFs中高度保守[1], 可与ATP和微管结合水解提供能量, 缺失该结构域的驱动蛋白对货物的运输能力显著下降; FHA结构域的功能未知; PH结构域参与货物的运输, 且决定结合货物的特异性. KIFs及其参与的细胞内物质运输对维持细胞的基本功能起到极其重要的作用.

自1985年首次发现以来, KIFs已发现了14个亚家族的45个成员[1]分别为kinesin1到kinesin14B(表1)[5]. 驱动蛋白广泛地分布于各种组织细胞, 对于维持细胞的正常形态和功能发挥重要作用. 目前对驱动蛋白的功能已经有了很多认识, 证实KIFs与神经退行性变、糖尿病、肾病等的发生密切相关[6-8]. 此外, 大量研究表明, 驱动蛋白广泛地参与了多种肿瘤的发生发展, 其表达水平的变化和很多肿瘤的发生发展有直接关联[9-11]. 所有类型的肿瘤都有一个基本特征就是过度的细胞增殖, 后者源于细胞周期失控[9]. 异常的驱动蛋白表达可以通过染色体过度凝集、纺锤体形成异常、细胞分裂缺陷、形成后期桥或非整倍体及有丝分裂阻滞改变细胞内遗传物质的分布. 遗传物质的增加或减少都会引起子代细胞的众多功能异常, 最终可能渐进性地导致肿瘤发生.

消化道肿瘤是人类常见的恶性肿瘤, 共同点是起病隐匿, 病情发展迅速, 易转移, 恶性程度通常较高, 诊断时大多已处于进展期或晚期, 丧失了治疗的最佳时机. 目前临床上主要诊断方法是消化道内镜与影像学检查, 而对于CA19-9、CEA、AFP等肿瘤相关抗原, 由于其敏感性与特异性有限, 临床上只作为辅助诊断或筛查指标. 因此, 如若有一种同时具有高敏感性与高特异性的指标, 对于消化道肿瘤的诊断及预后有着重要的意义.

1 驱动蛋白家族与肝癌

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第五大常见癌症, 也是导致癌症相关死亡的第二大常见病因[12]. KIFs的过度表达常常与HCC进展和预后显着相关, 表明KIF可能是HCC的预后和治疗性生物标志物. 很多驱动蛋白的过表达与细胞侵袭和迁移的生物标志物呈正相关如: KIF3B、KIF18A、KIF14、KIF4A、KIF20A、KIF23等[13-17]. 有研究证实与邻近的非肿瘤组织相比, HCC组织中KIF3B蛋白水平增加, 且KIF3B过表达与生存率差有关; 此外, 抑制KIF3B不仅减少癌细胞生长, 而且诱导细胞凋亡; KIF3B过表达涉及肝细胞癌的发病机制, 可能作为人类HCC的潜在治疗靶点[15]. Huang等[17]通过敲除KIF4A相关基因发现在细胞中通过消耗KIF4A可诱导G2/M期阻滞并抑制有丝分裂进程; 此外, 研究显示在细胞中消耗KIF4A可抑制HCC细胞中的Akt激酶活性来诱导细胞凋亡; 因此我们认为KIF4A过表达可能导致肝细胞失控的细胞周期进程和分裂, 这可能导致HCC的发生和发展. Lu等[18]的研究显示生存率和无复发生存率的Kaplan-Meier曲线表明高KIF20A表达与较差的存活结果相关, 原发性HCC组织的KIF20A表达显着高于正常肝组织. Liao等[19]研究表明癌组织中KIF18A蛋白水平高于癌旁组织; 在SMMC-7721和HepG2细胞中沉默KIF18A后, 细胞生长受到明显抑制并且迁移和侵袭能力显着降低, KIF18A可通过促进细胞周期信号通路以及Akt和MMP-7/MMP-9相关信号通路促进HCC细胞的增殖, 侵袭和转移, 并可作为HCC诊断和治疗的新靶点.

尽管多数KIF家族成员在HCC组织中呈高表达, 且与肿瘤细胞的增殖于侵袭呈显著相关, 但Zhang等[20]的研究显示KIF1B蛋白表达与静脉侵袭和肿瘤复发状态有关, 且KIF1B 表达下调的患者复发风险显著增加, 提示我们KIF1B是肝癌抑制基因, KIF1B mRNA水平可能是预后生物标志物. 但仍需进一步大规模的临床验证.

表 1 驱动蛋白超家族的分类

Kinesin	KIF家族
Kinesin1	KIF5A KIF5B KIF5C
Kinesin2	KIF3A KIF3B KIF3C KIF17
Kinesin3	KIF1A KIF1B KIF1C KIF13A KIF13B KIF14 KIF16A KIF16B
Kinesin4	KIF4A KIF4B KIF7 KIF21A KIF21B KIF27
Kinesin5	KIF11
Kinesin6	KIF20A KIF20B KIF23
Kinesin7	KIF10
Kinesin8	KIF18A KIF18B KIF19A KIF19B
Kinesin9	KIF6 KIF9
Kinesin10	KIF22
Kinesin11	KIF26A KIF26B
Kinesin12	KIF12 KIF15
Kinesin13	KIF2A KIF2B KIF2C KIF24
Kinesin14A	KIFC1
Kinesin14B	KIF25 KIFC2 KIFC3

2 驱动蛋白家族与胃癌

胃癌(gastric cancer, GC)是世界上癌症相关死亡的第二大原因[21]. GC的高侵袭性和快速转移导致其高死亡率[22]. 胃癌的转移是早期影响患者生存率及生存率的重要因素. KIF14和KIF18A、有丝分裂着丝粒相关驱动蛋白(mitotic centromere associated protein, MCAK)、KIF2A在胃癌组织中的表达水平显著高于癌旁组织[23-26]; KIF14 mRNA高表达者较低表达者恶性度更高, 发生复发转移的风险是低表达者的6.9倍. 然而, 驱动蛋白在肿瘤组织的抑制中同样也发挥着重要作用, 有研究检查了KIF4在胃癌样本中的表达谱, 并且产生了稳定表达GFP-KIF4融合蛋白(称为BGC-GFP-KIF4细胞, KIF4低表达与肿瘤分化差有显着相关性, KIF4在BGC细胞中的过表达抑制了体外细胞增殖, 以及它们在体内形成肿瘤的能力. 人类chromosinesin KIF4作为胃癌细胞增殖的抑制剂, 可能作为治疗人类胃癌的新型生物靶点[27]. 以上说明驱动蛋白可用作胃癌诊断可靠的非创伤性指标及新的治疗作用靶点.

3 驱动蛋白家族与食管癌

食管癌是全球第八大常见癌症, 在死亡率方面排名第六[28]. 这种癌症最常发生在非西方世界, 伊朗北部和中国北部的死亡率为1000/100-180万[29]. 尽管在手术和辅助放化疗方面取得了突破, 但患有ESCC的患者预后不佳. 因此, 早期诊断对其预后很重要. 驱动蛋白家族成员2C(KIF-2C)也称为MCAK, 定位于整个细胞周期的细胞质中, 尤其在中心体, 着丝粒以及有丝分裂期间的纺锤体中区[30-32], KIF-2C有助于正确形成纺锤体[33-36]微管对染色体的附着和染色体分离[31,32,37,38]. KIF-2C异常表达与异常有丝分裂, 染色体畸变和恶性转化有关[36,38,39]. 因此, KIF-2C表达的失调可能在癌症发展和进展中起作用. Duan等[40]对415个手术切除的原发性肿瘤组织和40个邻近的非癌组织进行了免疫组织化学分析, 研究发现较高的KIF-2C表达与较高的病理性肿瘤状态和较差的肿瘤分化显着增加的风险相关. 基于这些发现, KIF-2C在食管肿瘤组织中的表达有望作为男性患者的独立预后标志物. 对于KIF-2C高表达的男性患者, 与具有相同病理性肿瘤-淋巴结转移的患者相比, 预后更差. Imai等[41]对105例食管鳞癌(oesophageal squamous cell carcinoma, ESCC)患者的病理组织进行免疫组化分析, 结果显示105例ESCC病例中有61例(58)为KIF11阳性; 研究结果表明KIF11在ESCC和CRC的发病机制中起重要作用, 抑制KIF11可能对治疗抵抗性ESCC具有积极作用. 目前关于食管癌中驱动蛋白的研究相对较少, 有待进一步研究.

4 驱动蛋白家族与结直肠癌

结直肠癌是一种常见的消化道癌症, 是肿瘤死亡的第三大原因[42-45]. 每年有超过一百万的新病人被诊断出来, 这种疾病在全球范围内是一个严重的经济和人口问题[46-48].

有研究发现KIF4A在CRC患者的肿瘤组织中表达上调, 并且KIF4A的下调在CRC细胞中可减少肿瘤细胞增殖, 说明KIF4A可能有促进肿瘤细胞增殖的功能[49]. Fan等[50]研究发现KIF2A mRNA和蛋白质产物均表现出CRC组织优先表达, 且高KIF2A表达与TNM分期和肿

瘤状态成显着正相关, 提示KIF2A可作为结直肠癌预后评估的重要指标. Wang等[51]研究表明KIF26B表达在原发性CRC组织中上调. 在免疫组织化学分析中, 直肠癌组织中高表达的KIF26B与其他恶性肿瘤特征如肿瘤大小, AJCC分期, 肿瘤深度, 分化组织学和淋巴结转移显着相关, 暗示KIF26B是恶性肿瘤的生物标志物. 在研究中, 还发现高KIF26B表达与Ki67表达正相关, Ki67是评估肿瘤细胞增殖的最常用标志物之一, 对某些类型的癌症具有预后价值[52-55], 表明KIF26B参与肿瘤细胞增殖. 另外利用PCR技术测定KIF26B和增殖相关基因(Ki67; cyclinD1)的表达显示在KIF26B敲低细胞中显着下调, 提示KIF26B作为CRC的潜在治疗靶标.

驱动蛋白家族在结直肠癌的侵袭转移中发挥重要作用. 研究发现KIF20B在CRC细胞中过表达并促进了由胶质瘤相关致癌基因1(Gli1)介导的上皮-间充质转变(EMT)过程以及CRC细胞迁移和侵袭[56]. MCAK是KIF-13家族的最佳特征成员, 并在有丝分裂期间的微管动力学中起重要作用, Ritter等[57]研究MCAK对于肿瘤细胞的迁移和侵袭非常重要, 其可能参与调节细胞骨架中的MT动力学. 干扰S19 zzx2磷酸化可阻碍肿瘤细胞的迁移和侵袭, 表明这种残基在细胞运动中起作用, 这种功能可能受Rac1-Aurora A-MCAK信号通路的调控. 结肠癌HCT116细胞通过敲低内源性MCAK显示出显著降低的侵袭能力, 表明MCAK的过度表达与结肠直肠癌患者中的淋巴侵袭和淋巴结转移相关. 因此结直肠癌组织中异常表达的驱动蛋白, 不仅可以作为诊断标志物, 还可以成为结直肠癌治疗新的治疗靶点.

5 结论

驱动蛋白与肿瘤之间的关系近些年来一直是研究的热点, 它在癌组织和正常组织中呈差异性表达, 可以作为多种肿瘤的诊断标志物. 目前可以肯定的是驱动蛋白的异常表达参与了肿瘤细胞的增殖、去分化、侵袭转移和抗凋亡等过程但具体分子机制的研究仍不十分明了, 如果能够明确驱动蛋白在肿瘤发生发展以及侵袭转移中所起的作用, 那么对于肿瘤的早期诊断治疗将十分有帮助. 目前关于驱动蛋白与肿瘤关系的报道, 也有不一致之处, 考虑可能与取材、实验方法以及肿瘤类型等多种因素有关. 因此, 驱动蛋白应用于消化系统肿瘤的诊断及靶向治疗还有很长一段路要走.

6 参考文献

1 Miki H, Setou M, Kaneshiro K, Hirokawa N. All kinesin superfamily protein, KIF, genes in mouse and human. *Proc Natl Acad Sci* USA 2001; 98: 7004-7011 [PMID: 11416179 DOI: 10.1073/pnas.111145398]

2 Yu Y, Feng YM. The role of kinesin family proteins in tumorigenesis and progression: potential biomarkers and molecular targets for cancer therapy. *Cancer* 2010; 116: 5150-5160 [PMID: 20661912 DOI: 10.1002/cncr.25461]

3 Hirokawa N, Bloom GS, Vallee RB. Cytoskeletal architecture and immunocytochemical localization of microtubule-associated proteins in regions of axons associated with rapid axonal transport: the beta, beta'-iminodipropionitrile-intoxicated axon as a model system. *J Cell Biol* 1985; 101: 227-239 [PMID: 2409096]

4 Hirokawa N, Niwa S, Tanaka Y. Molecular motors in neurons: transport mechanisms and roles in brain function, development, and disease. *Neuron* 2010; 68: 610-638 [PMID: 21092854 DOI: 10.1016/j.neuron.2010.09.039]

5 Hirokawa N, Noda Y, Tanaka Y, Niwa S. Kinesin superfamily motor proteins and intracellular transport. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 682-696 [PMID: 19773780 DOI: 10.1038/nrm2774]

6 Ari C, Borysov SI, Wu J, Padmanabhan J, Potter H. Alzheimer amyloid beta inhibition of Eg5/kinesin 5 reduces neurotrophin and/or transmitter receptor function. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 1839-1849 [PMID: 24636920 DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.006]

7 Lockerbie RO, Eddé B, Prochiantz A. Cyclic AMP-dependent protein phosphorylation in isolated neuronal growth cones from developing rat forebrain. *J Neurochem* 1989; 52: 786-796 [PMID: 2537377 DOI: 10.1016/j.devcel.2014.08.028]

8 Duangtum N, Junking M, Sawasdee N, Cheunsuchon B, Limjindaporn T, Yenchitsomanus PT. Human kidney anion exchanger 1 interacts with kinesin family member 3B (KIF3B). *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 413: 69-74 [PMID: 21871436 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.08.050]

9 Chandrasekaran G, Tátrai P, Gergely F. Hitting the brakes: targeting microtubule motors in cancer. *Br J Cancer* 2015; 113: 693-698 [PMID: 26180922 DOI: 10.1038/bjc.2015.264]

10 Chen S, Stout JR, Dharmaiah S, Yde S, Calvi BR, Walczak CE. Transient endoreplication down-regulates the kinesin-14 HSET and contributes to genomic instability. *Mol Biol Cell* 2016; 27: 2911-2923 [PMID: 27489338 DOI: 10.1091/mbc.E16-03-0159]

11 Kato T, Lee D, Wu L, Patel P, Young AJ, Wada H, Hu HP, Ujiie H, Kaji M, Kano S, Matsuge S, Domen H, Kaga K, Matsui Y, Kanno H, Hatanaka Y, Hatanaka KC, Matsuno Y, de Perrot M, Yasufuku K. Kinesin family members KIF11 and KIF23 as potential therapeutic targets in malignant pleural mesothelioma. *Int J Oncol* 2016; 49: 448-456 [PMID: 27279560 DOI: 10.3892/ijo.2016.3566]

12 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

13 Chen J, Li S, Zhou S, Cao S, Lou Y, Shen H, Yin J, Li G. Kinesin superfamily protein expression and its association with progression and prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Ther* 2017; 13: 651-659 [PMID: 28901309 DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_491_17]

14 Huang X, Liu F, Zhu C, Cai J, Wang H, Wang X, He S, Liu C, Yao L, Ding Z, Zhang Y, Zhang T. Suppression of KIF3B expression inhibits human hepatocellular carcinoma proliferation. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 795-806 [PMID: 24368420 DOI: 10.1007/s10620-013-2969-2.]

15 Sun X, Jin Z, Song X, Wang J, Li Y, Qian X, zhang Y, Yin Y. Evaluation of KIF23 variant 1 expression and relevance as a novel prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2015; 15: 961 [PMID: 26674738 DOI: 10.1186/s12885-015-1987-1]

16 Huang Y, Wang H, Lian Y, Wu X, Zhou L, Wang J, Deng M, Huang Y. Upregulation of kinesin family member 4A

enhanced cell proliferation via activation of Akt signaling and predicted a poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cell Death Dis* 2018; 9: 141 [PMID: 29396392 DOI: 10.1038/s41419-017-0114-4]
17 Xu H, Choe C, Shin SH, Park SW, Kim HS, Jung SH, Yim SH, Kim TM, Chung YJ. Silencing of KIF14 interferes with cell cycle progression and cytokinesis by blocking the p27(Kip1) ubiquitination pathway in hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Med* 2014; 46: e97 [PMID: 24854087 DOI: 10.1038/emm.2014.23]
18 Lu M, Huang X, Chen Y, Fu Y, Xu C, Xiang W, Li C, Zhang S, Yu C. Aberrant KIF20A expression might independently predict poor overall survival and recurrence-free survival of hepatocellular carcinoma. *IUBMB Life* 2018; 70: 328-335 [PMID: 29500859 DOI: 10.1002/iub.1726]
19 Liao W, Huang G, Liao Y, Yang J, Chen Q, Xiao S, Jin J, He S, Wang C. High KIF18A expression correlates with unfavorable prognosis in primary hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2014; **5**: 10271-10279 [PMID: 25431949 DOI: 10.18632/oncotarget.2082]
20 Yang SZ, Wang JT, Yu WW, Liu Q, Wu YF, Chen SG. Downregulation of KIF1B mRNA in hepatocellular carcinoma tissues correlates with poor prognosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8418-8424 [PMID: 26217094 DOI: 10.3748/wjg.v21.i27.8418]
21 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108 [PMID: 15761078]
22 Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 19 [PMID: 21385469 DOI: 10.1186/1471-230X-11-19]
23 Tong H, Wang J, Chen H, Wang Z, Fan H, Ni Z. Transcriptomic analysis of gene expression profiles of stomach carcinoma reveal abnormal expression of mitotic components. *Life Sci* 2017; 170: 41-49 [PMID: 27923621 DOI: 10.1016/j.lfs.2016.12.001]
24 Wang L, Yang S, Sun R, Lu M, Wu Y, Li Y. Expression of KIF18A in gastric cancer and its association with prognosis. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2016; 19: 585-589 [PMID: 27215532]
25 Gao J, Sai N, Wang C, Sheng X, Shao Q, Zhou C, Shi Y, Sun S, Qu X, Zhu C. Overexpression of chromokinesin KIF4 inhibits proliferation of human gastric carcinoma cells both in vitro and in vivo. *Tumour Biol* 2011; 32: 53-61 [PMID: 20711700 DOI: 10.1007/s13277-010-0090-0]
26 Nakamura Y, Tanaka F, Haraguchi N, Mimori K, Matsumoto T, Inoue H, Yanaga K, Mori M. Clinicopathological and biological significance of mitotic centromere-associated kinesin overexpression in human gastric cancer. *Br J Cancer* 2007; 97: 543-549 [PMID: 17653072 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603905]
27 Zhang S, Huang F, Wang Y, Song Q, Yang X, Wu H. KIF2A Overexpression and Its Association with Clinicopathologic Characteristics and Poor Prognoses in Patients with Gastric Cancer. *Dis Markers* 2016; 2016: 7484516 [PMID: 27773961 DOI: 10.1155/2016/7484516]
28 Dawsey SP, Tonui S, Parker RK, Fitzwater JW, Dawsey SM, White RE, Abnet CC. Esophageal cancer in young people: a case series of 109 cases and review of the literature. *PLoS One* 2010; 5: e14080 [PMID: 21124934 DOI: 10.1371/journal.pone.0014080]
29 Rafiemanesh H, Maleki F, Mohammadian-Hafshejani A, Salemi M, Salehiniya H. The Trend in Histological Changes and the Incidence of Esophagus Cancer in Iran (2003-2008). *Int J Prev Med* 2016; 7: 31 [PMID: 26955461 DOI: 10.4103/2008-7802.175990]
30 Wordeman L, Mitchison TJ. Identification and partial characterization of mitotic centromere-associated kinesin, a kinesin-related protein that associates with centromeres during mitosis. *J Cell Biol* 1995; 128: 95-104 [PMID: 7822426]
31 Walczak CE, Mitchison TJ, Desai A. XKCM1: a Xenopus kinesin-related protein that regulates microtubule dynamics during mitotic spindle assembly. *Cell* 1996; 84: 37-47 [PMID: 8548824]
32 Maney T, Hunter AW, Wagenbach M, Wordeman L. Mitotic centromere-associated kinesin is important for anaphase chromosome segregation. *J Cell Biol* 1998; 142: 787-801 [PMID: 9700166]
33 Stout JR, Rizk RS, Kline SL, Walczak CE. Deciphering protein function during mitosis in PtK cells using RNAi. *BMC Cell Biol* 2006; 7: 26 [PMID: 16796742 DOI: 10.1186/1471-2121-7-26]
34 Holmfeldt P, Stenmark S, Gullberg M. Differential functional interplay of TOGp/XMAP215 and the KinI kinesin MCAK during interphase and mitosis. *EMBO J* 2004; 23: 627-637 [PMID: 14749730 DOI: 10.1038/sj.emboj.7600076]
35 Ganem NJ, Compton DA. The KinI kinesin Kif2a is required for bipolar spindle assembly through a functional relationship with MCAK. *J Cell Biol* 2004; 166: 473-478 [PMID: 15302853 DOI: 10.1083/jcb.200404012]
36 Cassimeris L, Morabito J. TOGp, the human homolog of XMAP215/Dis1, is required for centrosome integrity, spindle pole organization, and bipolar spindle assembly. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 1580-1590 [PMID: 14718566 DOI: 10.1091/mbc.e03-07-0544]
37 Andrews PD, Ovechkina Y, Morrice N, Wagenbach M, Duncan K, Wordeman L, Swedlow JR. Aurora B regulates MCAK at the mitotic centromere. *Dev Cell* 2004; 6: 253-268 [PMID: 14960279]
38 Kline-Smith SL, Khodjakov A, Hergert P, Walczak CE. Depletion of centromeric MCAK leads to chromosome congression and segregation defects due to improper kinetochore attachments. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 1146-1159 [PMID: 14699064 DOI: 10.1091/mbc.e03-08-0581]
39 Gnjatic S, Cao Y, Reichelt U, Yekebas EF, Nölker C, Marx AH, Erbersdobler A, Nishikawa H, Hildebrandt Y, Bartels K, Horn C, Stahl T, Gout I, Filonenko V, Ling KL, Cerundolo V, Luetkens T, Ritter G, Friedrichs K, Leuwer R, Hegewisch-Becker S, Izbicki JR, Bokemeyer C, Old LJ, Atanackovic D. NY-CO-58/KIF2C is overexpressed in a variety of solid tumors and induces frequent T cell responses in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010; 127: 381-393 [PMID: 19937794 DOI: 10.1002/ijc.25058]
40 Duan H, Zhang X, Wang FX, Cai MY, Ma GW, Yang H, Fu JH, Tan ZH, Fu XY, Ma QL, Wang XY, Lin P. KIF-2C expression is correlated with poor prognosis of operable esophageal squamous cell carcinoma male patients. *Oncotarget* 2016; 7: 80493-80507 [PMID: 27563815 DOI: 10.18632/oncotarget.11492]
41 Imai T, Oue N, Sentani K, Sakamoto N, Uraoka N, Egi H, Hinoi T, Ohdan H, Yoshida K, Yasui W. KIF11 Is Required for Spheroid Formation by Oesophageal and Colorectal Cancer Cells. *Anticancer Res* 2017; 37: 47-55 [PMID: 28011472 DOI: 10.21873/anticanres.11287]
42 Li P, Xue WJ, Feng Y, Mao QS. MicroRNA-205 functions as a tumor suppressor in colorectal cancer by targeting cAMP responsive element binding protein 1 (CREB1). *Am J Transl Res* 2015; 7: 2053-2059 [PMID: 26692949]
43 Yu X, Li Z, Yu J, Chan MT, Wu WK. MicroRNAs predict and modulate responses to chemotherapy in colorectal cancer. *Cell Prolif* 2015; 48: 503-510 [PMID: 26202377 DOI: 10.1111/cpr.12202]
44 Zhang Y, Zheng L, Huang J, Gao F, Lin X, He L, Li D, Li Z, Ding Y, Chen L. MiR-124 Radiosensitizes human colorectal

cancer cells by targeting PRRX1. *PLoS One* 2014; 9: e93917 [PMID: 24705396 DOI: 10.1371/journal.pone.0093917]
45 Bachmayr-Heyda A, Reiner AT, Auer K, Sukhbaatar N, Aust S, Bachleitner-Hofmann T, Mesteri I, Grunt TW, Zeillinger R, Pils D. Correlation of circular RNA abundance with proliferation--exemplified with colorectal and ovarian cancer, idiopathic lung fibrosis, and normal human tissues. *Sci Rep* 2015; 5: 8057 [PMID: 25624062 DOI: 10.1038/srep08057]
46 Perilli L, Vicentini C, Agostini M, Pizzini S, Pizzi M, D'Angelo E, Bortoluzzi S, Mandruzzato S, Mammano E, Rugge M, Nitti D, Scarpa A, Fassan M, Zanovello P. Circulating miR-182 is a biomarker of colorectal adenocarcinoma progression. *Oncotarget* 2014; 5: 6611-6619 [PMID: 25115394 DOI: 10.18632/oncotarget.2245]
47 Zhang C, Liu J, Wang X, Wu R, Lin M, Laddha SV, Yang Q, Chan CS, Feng Z. MicroRNA-339-5p inhibits colorectal tumorigenesis through regulation of the MDM2/p53 signaling. *Oncotarget* 2014; 5: 9106-9117 [PMID: 25193859 DOI: 10.18632/oncotarget.2379]
48 Svoboda M, Slyskova J, Schneiderova M, Makovicky P, Bielik L, Levy M, Lipska L, Hemmelova B, Kala Z, Protivankova M, Vycital O, Liska V, Schwarzova L, Vodickova L, Vodicka P. HOTAIR long non-coding RNA is a negative prognostic factor not only in primary tumors, but also in the blood of colorectal cancer patients. *Carcinogenesis* 2014; 35: 1510-1515 [PMID: 24583926 DOI: 10.1093/carcin/bgu055]
49 Matsumoto Y, Saito M, Saito K, Kanke Y, Watanabe Y, Onozawa H, Hayase S, Sakamoto W, Ishigame T, Momma T, Kumamoto K, Ohki S, Takenoshita S. Enhanced expression of KIF4A in colorectal cancer is associated with lymph node metastasis. *Oncol Lett* 2018; 15: 2188-2194 [PMID: 29434924 DOI: 10.3892/ol.2017.7555]
50 Fan X, Wang X, Zhu H, Wang W, Zhang S, Wang Z. KIF2A overexpression and its association with clinicopathologic characteristics and unfavorable prognosis in colorectal cancer. *Tumour Biol* 2015; 36: 8895-8902 [PMID: 26070867 DOI: 10.1007/s13277-015-3603-z]
51 Wang J, Cui F, Wang X, Xue Y, Chen J, Yu Y, Lu H, Zhang M, Tang H, Peng Z. Elevated kinesin family member 26B is a prognostic biomarker and a potential therapeutic target for colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 13 [PMID: 25652119 DOI: 10.1186/s13046-015-0129-6]
52 Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010; 11: 174-183 [PMID: 20152769 DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70262-1]
53 Allegra CJ, Paik S, Colangelo LH, Parr AL, Kirsch I, Kim G, Klein P, Johnston PG, Wolmark N, Wieand HS. Prognostic value of thymidylate synthase, Ki-67, and p53 in patients with Dukes' B and C colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project collaborative study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 241-250 [PMID: 12525515 DOI: 10.1200/JCO.2003.05.044]
54 Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathology* 2002; 40: 2-11 [PMID: 11903593 DOI: 10.1046/j.1365-2559.2002.01343.x.]
55 Amini A, Masoumi-Moghaddam S, Ehteda A, Morris DL. Bromelain and N-acetylcysteine inhibit proliferation and survival of gastrointestinal cancer cells in vitro: significance of combination therapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 92 [PMID: 25425315 DOI: 10.1186/s13046-014-0092-7]
56 Lin WF, Lin XL, Fu SW, Yang L, Tang CT, Gao YJ, Chen HY, Ge ZZ. Pseudopod-associated protein KIF20B promotes Gli1-induced epithelial-mesenchymal transition modulated by pseudopodial actin dynamic in human colorectal cancer. *Mol Carcinog* 2018; 57: 911-925 [PMID: 29573464 DOI: 10.1002/mc.22812]
57 Ritter A, Sanhaji M, Friemel A, Roth S, Rolle U, Louwen F, Yuan J. Functional analysis of phosphorylation of the mitotic centromere-associated kinesin by Aurora B kinase in human tumor cells. *Cell Cycle* 2015; 14: 3755-3767 [PMID: 26148251 DOI: 10.1080/15384101.2015.1068481]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年11月8日; 26(31): 1795-1804

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i31.1795

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

基础研究 BASIC RESEARCH

miR-708-5p靶向GAGE12I抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭

李晶晶, 强 锋, 邓中民

李晶晶, 强锋, 邓中民, 湖州市第一人民医院消化内科 浙江省湖州市 313000

李晶晶, 主治医师, 研究方向为消化道肿瘤.

作者贡献分布: 本文由李晶晶与强锋共同设计; 数据分析由邓中民与李晶晶共同完成; 写作由李晶晶、邓中民及强锋协作完成.

通讯作者: 强锋, 副主任医师, 313000, 浙江省湖州市吴兴区广场后路158号, 湖州市第一人民医院消化内科. 20886959@qq.com
电话: 05722039427

收稿日期: 2018-09-07
修回日期: 2018-10-10
接受日期: 2018-10-19
在线出版日期: 2018-11-08

MiR-708-5p inhibits proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by targeting *GAGE12I*

Jing-Jing Li, Feng Qiang, Zhong-Min Deng

Jing-Jing Li, Feng Qiang, Zhong-Min Deng, Department of Gastroenterology, Huzhou First People's Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Feng Qiang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Huzhou First People's Hospital, 158 Gonghou Road, Wuxing District, Huzhou 313000, Zhejiang Province, China. 20886959@qq.com

Received: 2018-09-07
Revised: 2018-10-10
Accepted: 2018-10-19
Published online: 2018-11-08

Abstract

AIM

To explore the effect of *miR-708-5p* on the proliferation, migration and invasion of gastric cancer (GC) cells and the possible mechanism involved.

METHODS

qRT-PCR was used to detect the expression of *miR-708-5p* in GC cell lines AGS and BGC-823. MTT, colony formation and Transwell chamber assays were performed to detect the effect of overexpression of *miR-708-5p* and silencing of *GAGE12I* on the proliferation, migration and invasion of AGS and BGC-823 cells. The double luciferase reporter gene experiment was performed to confirm the relationship between *miR-708-5p* and *GAGE12I*. Western blot analysis was used to detect the effect of *miR-708-5p* on the expression of *GAGE12I*. Target response assay was used to confirm the effect of *GAGE12I* on the inhibition of proliferation, migration and invasion of AGS and BGC-823 cells by *miR-708-5p*.

RESULTS

MiR-708-5p was downregulated in GC tissues and GC cell lines AGS and BGC-823. Upregulation of *miR-708-5p* and silencing of *GAGE12I* inhibited the proliferation, migration and invasion of AGS cells. *GAGE12I* was a target gene of *miR-708-5p*, and *miR-708-5p* negatively regulated *GAGE12I* expression. Overexpression of *GAGE12I* partly reversed the inhibitory effect of *miR-708-5p* on proliferation, migration and invasion of AGS and BGC-823 cells.

CONCLUSION

MiR-708-5p inhibits the proliferation, migration and invasion of GC cells by targeting *GAGE12I*.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *miR-708-5p*; *GAGE12I*; Gastric cancer; Proliferation

Li JJ, Qiang F, Deng ZM. *MiR-708-5p* inhibits proliferation, migration and invasion of gastric cancer cells by targeting *GAGE12I*. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(31): 1795-1804 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1795.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1795

摘要

目的

探讨miR-708-5p靶向GAGE12I对胃癌(gastric cancer, GC)细胞增殖、迁移和侵袭的影响.

方法

qRT-PCR检测miR-708-5p在GC组织和GC细胞AGS和BGC-823中的表达; MTT法、克隆形成实验和Transwell小室法检测miR-708-5p和GAGE12I对GC细胞AGS和BGC-823增殖、迁移和侵袭的影响; 双荧光素酶报告基因实验验证miR-708-5p与GAGE12I之间的靶向关系; Western blot检测miR-708-5p对GAGE12I表达的影响; 靶标回复实验验证GAGE12I对miR-708-5p抑制GC细胞AGS和BGC-823增殖、迁移和侵袭作用的影响.

结果

miR-708-5p在GC组织和GC细胞AGS和BGC-823中低表达; 上调miR-708-5p和沉默GAGE12I抑制GC细胞AGS增殖、迁移和侵袭; GAGE12I是miR-708-5p的靶基因, 且miR-708-5p负性调节GAGE12I表达, 过表达GAGE12I可部分逆转miR-708-5p对GC细胞AGS和BGC-823增殖、迁移和侵袭的抑制作用.

结论

miR-708-5p可靶向GAGE12I抑制GC细胞增殖、迁移和侵袭.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: miR-708-5p; GAGE12I; **胃癌**; **增殖**

核心提要: miR-708-5p可靶向GAGE12I抑制胃癌(gastric cancer, GC)细胞增殖、迁移和侵袭, GAGE12I是miR-708-5p的靶基因且miR-708-5p负性调节GAGE12I表达, 过表达GAGE12I可部分逆转miR-708-5p对GC细胞AGS和BGC-823增殖、迁移和侵袭的抑制作用.

李晶晶, 强锋, 邓中民. miR-708-5p靶向GAGE12I抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭. 世界华人消化杂志 2018; 26(31): 1795-1804 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1795.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1795

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是一种发病率和致死率极高的恶性肿瘤[1,2], 研究GC发生发展的分子机制具有重要意义. miRNA, 可通过调控其靶基因, 在GC细胞发生发展中发挥作用[3]. 研究发现, GAGE12I在GC组织中表达上调[4]. 本研究, 发现miR-708-5p可靶向GAGE12I影响GC细胞增殖、迁移侵袭, 为明确GC发生发展机制提供科学依据.

1 材料和方法

1.1 材料 人GC细胞AGS和BGC-823及人正常胃黏膜细胞GES-1购美国自ScienCell研究实验室; F12K培养基、RPMI-1640培养基、DMEM培养基、胎牛血清、青链霉素(双抗)、胰蛋白酶购于哈灵生物; miR-708-5p mimic(miR-708-5p)和miR-NC, miR-708-5p inhibitor(anti-miR-708-5p)和negative control inhibittor(anti-miR-NC)、pcDNA3.0vector和pcDNA GAGE12I购于广州瑞博生物科技有限公司, GAGE12I基因特异性慢病毒包装载体shGAGE12I及对照载体购于上海吉玛生物公司; 细胞裂解和蛋白抽提试剂盒、BCA蛋白定量试剂盒、ECL化学发光检测试剂和抗小鼠IgG-HRP辣根过氧化物酶标记的羊抗小鼠IgG购于碧云天生物科技公司; miRNeasy EFPE试剂盒购于BioTeke公司、Trizol试剂为广州豪凯生物公司产品; 反转录试剂盒和实时定量提取试剂盒购于TAKARA公司; 细胞培养板和羊Transwell小室分别购于Nest公司和Corning 公司; Matrigel胶为BD公司产品; Lipofectamine2000转染试剂为赛默飞公司产品. GAPDH一抗、GAGE12I抗体为Epitomics公司产品; CCK8试剂为上海晶抗生物公司产品; 双荧光素酶报告基因质粒为吉满生物科技公司合成构建; 所有的引物合成为金唯智公司合成.

采用2017/2018年浙江省湖州市第一人民医院经病理专家证实为GC的石蜡包埋标本30例. 所有患者术前均未接受过放化疗. 收集患者肿瘤组织前获得患者知情并签署知情同意书. 本研究经浙江省湖州市第一人民医院医学伦理委员会批准.

1.2 方法

1.2.1 细胞培养: 人GC细胞AGS和BGC-823分别培养于含有10%胎牛血清的F12K培养基和RPMI-1640培养基中; 人正常胃黏膜细胞GES-1培养于10%胎牛血清的DMEM培养基中, 培养基中双抗浓度为1%, 培养于95% CO_2 37 ℃温箱中.

1.2.2 qRT-PCR检测miR-708-5p和GAGE12I表达: 按照实验要求, 取对数生长的细胞, 利用miRNeasy EFPE试剂盒和Trizol法提取GC组织或细胞miRNA和总RNA, 并参照对应的反转录试剂盒及引物进行操作将RNA反转成cDNA, 进行实时荧光定量PCR检测, 以U6和GAPDH作为内参, 各基因引物如下: U6

引物: U6-F: 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3', U6-R: 5'-AACGCTTCACGA-ATTTGCGT-3', GAPDH引物: GAPDH-F: 5'-CCACTCCT CCACCTTTGAC-3', GDF11-R: 5′-CCCAGTTAGGGGTTTC-AGTC GGT-3′, miR-708-5p引物: miR-708-5p-F: 5′-GGCGC GCAAGCAGCTTACAATC-3′, miR-708-5p-R: 5′-CTGCA GGGTCCCAGGTAT-3′. 根据$2^{-\triangle\triangle Ct}$法分析目的基因的相对表达水平.

1.2.3 细胞转染: 将对数生长期的AGS和BGC-823细胞进行转染实验, 按照实验目的将AGS细胞按如下转染分组分为8组, miR-NC组(转染miR-NC组)、miR-708-5p组(转染miR-708-5p mimic组)、anti-miR-708-5p组(转染miR-708-5p inhibitor组)、anti-miR-NC组(转染inhibitor-NC组)、shGAGE12I组(转染慢病毒质粒shGAGE12I组)、Scrambled组(对照质粒组)、vector+miR-708-5p组(共转染pcDNA和miR-708-5p mimic)和GAGE12I+miR-708-5p组(共转染pcDNAGAGE12I和miR-708-5p mimic), 按照lipo2000转染试剂说明书进行转染, 根据实验目的进行MTT和克隆形成实验检测、Transwell小室法检测、qRT-PCR检测和Westerrn blot检测.

1.2.4 CCK-8法检测细胞增殖: 取上述转染24 h后的细胞, 将其制备呈1×10^4个/mL的单细胞悬液后, 每孔100 μL接种至96孔板中, 每组设置6个复孔, 观察细胞1-3 d细胞增殖特征. 将96孔板置于37 ℃恒温培养箱内继续培养, 待细胞贴壁24 h、后加入CCK-8试剂, 2 h后用酶标仪检测450 nm波长检测吸光度值, 之后48 h、72 h按照同样操作进行检测.

1.2.5 克隆形成实验: 取转染后的AGS和BGC-823细胞, 胰蛋白酶消化处理, 用含有10%胎牛血清的完全培养基终止消化制备细胞悬液, 以适当的细胞密度接种于含有10 mL 37 ℃预温好的培养皿中, 轻轻转动, 使细胞分布均匀, 置于上述培养环境下继续培养10-14 d, 每隔3 d更换一次新鲜培养液, 直至生成肉眼可见的细胞克隆为止; 弃去培养基, PBS清洗3次, 2 mL甲醇室温固定10 min, 弃去甲醇, 等量吉姆萨染色液染色30 min, 计算克隆形成数.

1.2.6 Transwell小室法检测细胞迁移侵袭: 迁移实验: 取上述转染后48 h后细胞, 将细胞制备成密度为1×10^5个/mL的悬液, 将200 μL细胞悬液接种至Transwell小室上室中, 下室中加入600 μL含有15%血清的DMEM培养液, 37 ℃恒温培养箱内培养48 h, 每组设置3个复孔, 弃去培养液, PBS洗涤, 4%的多聚甲醛固定细胞, PBS洗涤去除固定液, 结晶紫染色后PBS洗涤, 使用棉签擦去膜上层细胞, 显微镜下观察, 随机选取5个视野进行细胞技术并做相应分析. 侵袭实验: 在小室底部用Matrigel胶处理, 其它步骤同迁移实验.

1.2.7 双荧光素酶报告基因实验验证miR-708-5p与GAGE12I之间的靶向关系: 通过Targetscan在线分析网站预测到miR-708-5p与GAGE12I的3′UTR存在结合位点, 构建野生型GAGE12I的3′UTR的全长质粒, 分别与miR-NC、miR-708-5p mimic、negative control inhibitor、miR-708-5p inhibitor进行共转染, 按照双荧光素酶报告基因试剂盒操作步骤进行检测.

1.2.8 Western blot检测GAGE12I表达: 收集细胞, 用RIPA蛋白裂解液提取蛋白, BCA蛋白定量试剂盒检测蛋白浓度, 100 ℃变性 10 min, 采用SDS-PAGE电泳进行蛋白, 湿转法转膜, 5%脱脂奶粉4 ℃封闭过夜, GAGE12I和GAPDH的一抗4 ℃孵育过夜, 37 ℃相应羊抗鼠二抗孵育1 h, 使用ECL发光液进行显影、曝光.

统计学处理 实验结果用mean±SD表示, 应用SPSS 19.0软件对实验中所得原始数据进行统计学分析, 使用统计软件GraphPad Prism 6.0进行分析. 两组之间的均数比较采用配对*t*检验; 均数之间两两比较采用LSD-*t*检验; $P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 miR-708-5p在GC组织和细胞中低表达 qRT-PCR检测miR-708-5p在人GC组织及其癌旁组织, 人GC细胞AGS和BGC-823及人正常胃黏膜细胞GES-1中的表达, 结果显示, 与癌旁组织和人正常胃黏膜细胞GES-1相比, miR-708-5pGC组织和GC细胞AGS和BGC-823中低表达, 差异显著($P<0.05$), 见图1.

2.2 上调miR-708-5p抑制GC细胞增殖 将miR-708-5p mimics转染至AGS和BGC-823细胞, qRT-PCR结果发现, 与miR-NC组相比, miR-708-5p在AGS细胞中表达上调($P<0.05$)(图2A和B); CCK检测结果显示, miR-708-5p能够显著抑制细胞的生长活力($P<0.05$)(图2C和D); 克隆形成实验结果显示, miR-708-5p可显著减少AGS和BGC-823细胞的克隆形成数.

2.3 上调miR-708-5p抑制GC细胞迁移和侵袭 将miR-708-5p mimics转染至AGS和BGC-823细胞, Transwell法检测细胞迁移和侵袭能力. 结果显示, 与miR-NC组相比, 转染了miR-708-5p mimic的AGS和BGC-823细胞的迁移和侵袭能力显著降低. 见图3.

2.4 GAGE12I是miR-708-5p的靶基因 通过Targetscan在线预测分析网站预测miR-708-5p与GAGE12I的3′UTR存在结合位点(图4A), 双荧光素酶报告基因实验验证二者之间的靶向关系, 结果显示: 与miR-NC组相比, miR-708-5p mimic可显著抑制野生型MRTFA-WT的荧光素酶活性显著($P<0.05$), 与anti-miR-NC组相比, miR-20a-

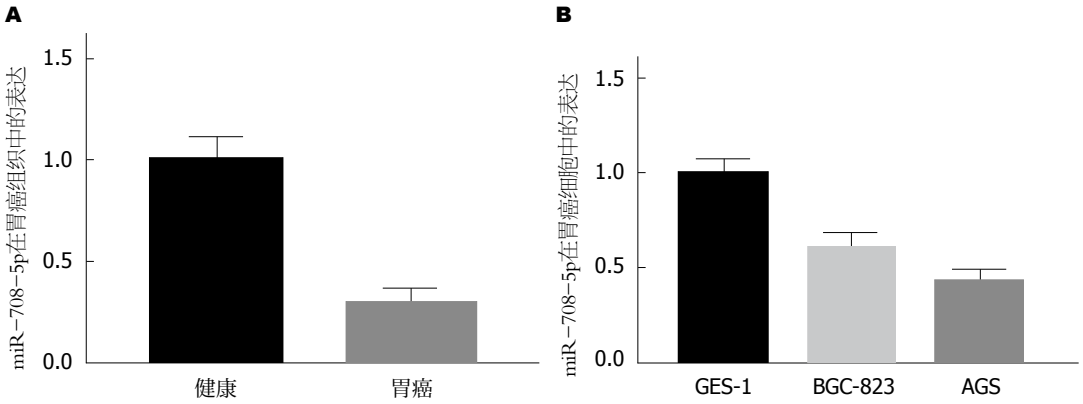
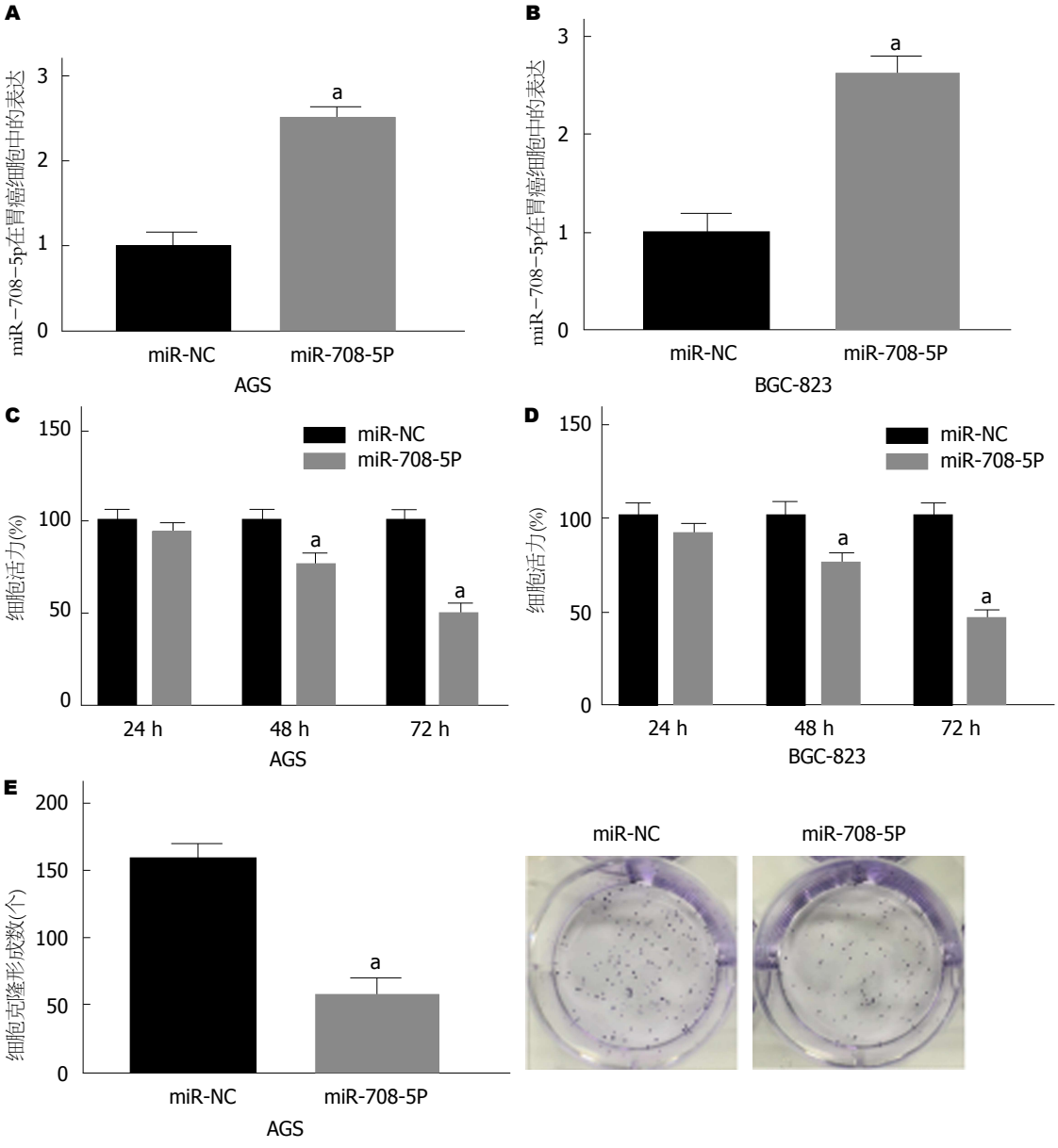


图 1　miR-708-5p在胃癌组织和细胞中的表达. A: miR-708-5p在胃癌组织中的表达, 与对照组相比, $P<0.05$; B: miR-708-5p在胃癌细胞中的表达; 与癌旁组织、GES-1细胞相比, $P<0.05$.



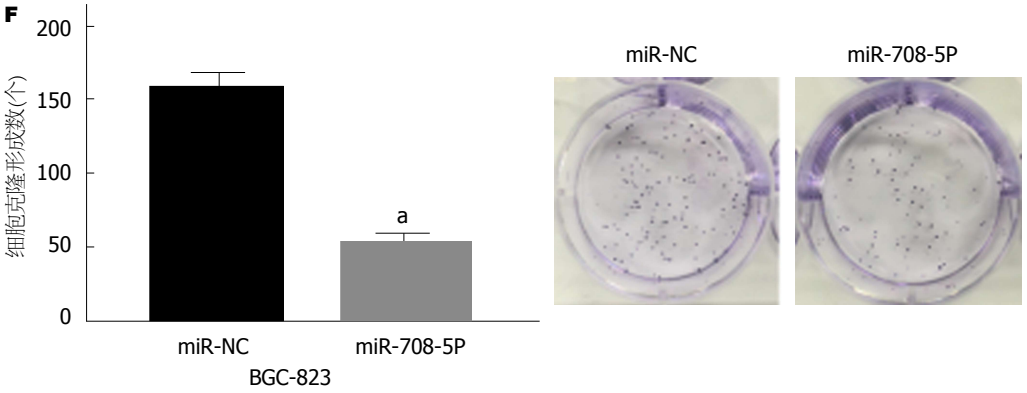


图 2　上调miR-708-5p对胃癌细胞AGS和BGC-823增殖的影响. A和B: qRT-PCR检测miR-708-5p在AGS, BGC-823细胞中的表达; C和D: CCK法检测不同时间点下的细胞活力; E和F: 克隆形成实验. $^aP<0.05$, 与miR-NC组相比.

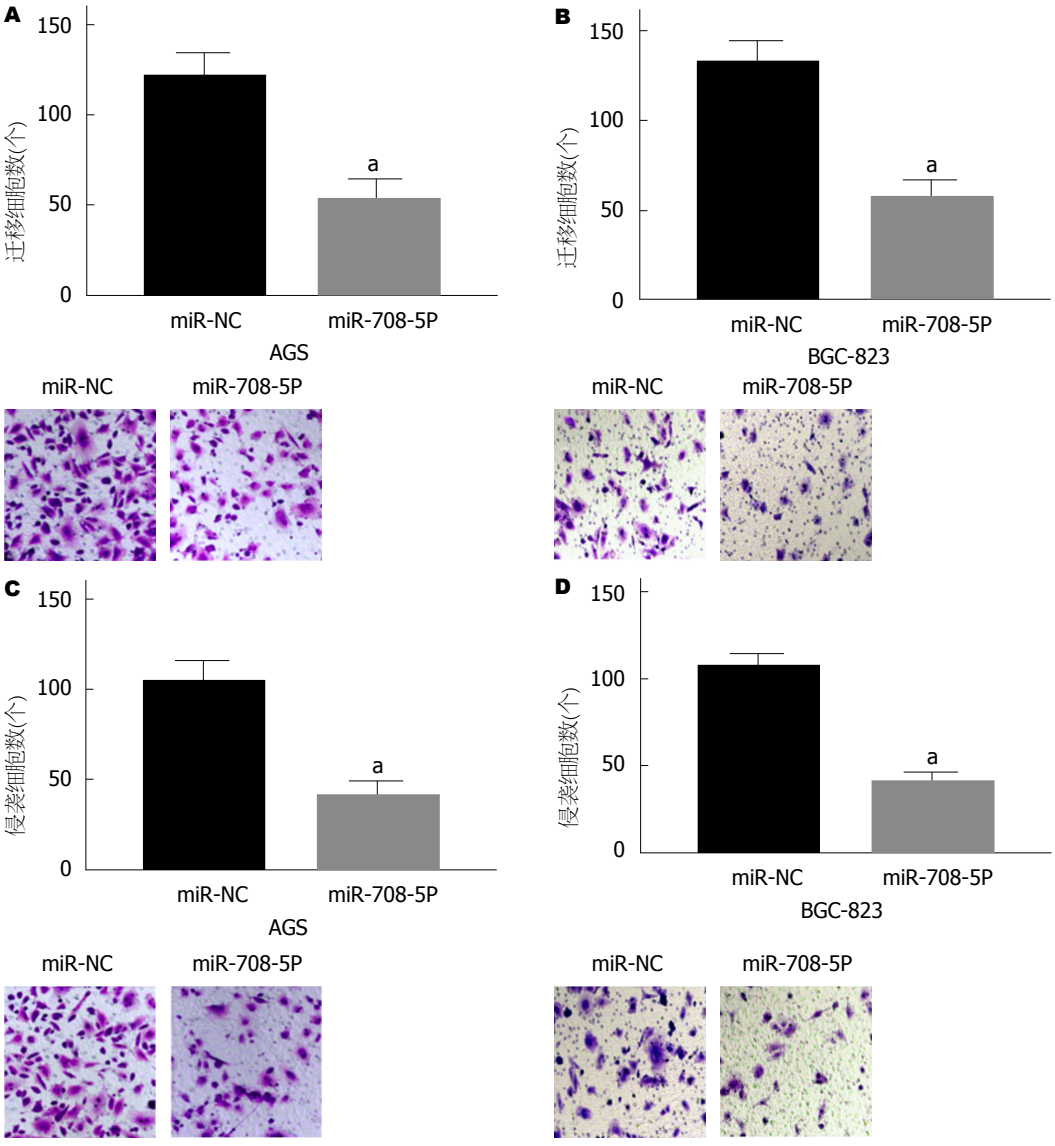


图 3　上调miR-708-5p对胃癌细胞AGS和BGC-823迁移侵袭的影响. A和B: Transwell法检测上调miR-708-5p对AGS, BGC-823细胞迁移的影响; C和D: Transwell法检测上调miR-708-5p对AGS, BGC-823细胞侵袭的影响. $^aP<0.05$, 与miR-NC组相比.

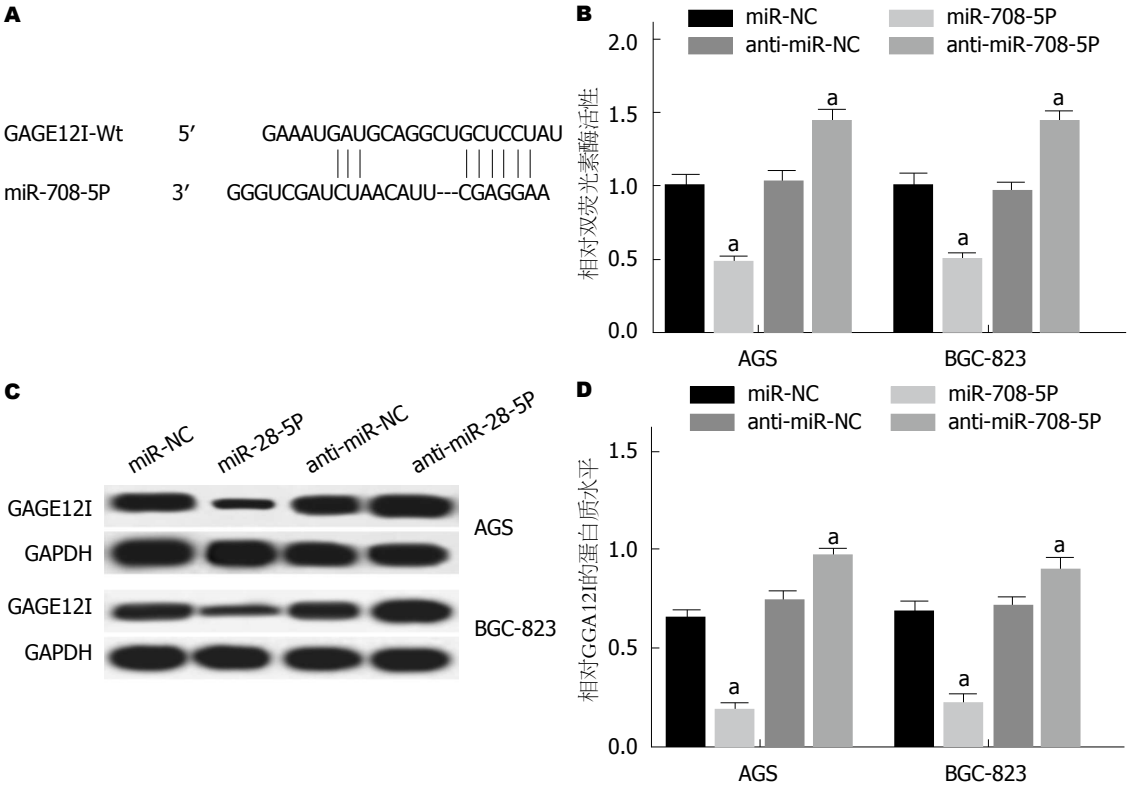


图 4 GAGE12I与miR-708-5p之间的靶向关系. A: miR-708-5p与GAGE12I的3′UTR结合位点; B: 双荧光素酶报告基因验证GAGE12I与miR-708-5p之间的靶向作用关系. $^{a}P<0.05$, 与miR-NC组相比; C和D: Western blot检测miR-708-5p对GAGE12I表达的影响. $^{a}P<0.05$, 与anti-miR-NC组相比.

5p inhibitor可显著增强野生型MRTFA-WT的荧光素酶活性($P<0.05$)(图4B); Western blot检测miR-708-5p对GAGE12I表达的影响, 检测结果显示, 与miR-NC组相比, GAGE12I在miR-708-5p组细胞中表达显著下降($P<0.05$), 与anti-miR-NC组相比, GAGE12I在miR-708-5p组细胞中表达显著升高, $P<0.05$)(图4C和D).

2.5 沉默GAGE12I抑制GC细胞的增殖、迁移和侵袭 将shGAGE12I转染至AGS和BGC-823细胞中, 与Scrambled组相比, shGAGE12I组细胞中GAGE12I mRNA和蛋白水平显著下调($P<0.05$)(图5A、B和C); CCK法和克隆形成实验结果显示, 与Scrambled组相比, 在转染后48 h, shGAGE12I组细胞的增殖能力降低, 克隆形成数降低($P<0.05$)(图5D和E), 迁移和侵袭能力显著降低($P<0.05$)(图5F和G).

2.6 GAGE12I逆转miR-708-5对GC细胞的增殖、迁移和侵袭的抑制作用 将miR-708-5p mimic和pcDNA GAGE12I共转染至AGS和BGC-823细胞. Western blot检测结果发现, 与pcDNAVector+miR-708-5p mimic转染组相比, miR-708-5p mimic和pcDNA GAGE12I共转染组细胞中GAGE12I表达显著上调($P<0.05$)(图6A和B); CCK和克隆形成实验结果显示, 与pcDNAVector+miR-708-5p mimic转染组相比, miR-708-5p mimic和pcDNA GAGE12I共转染组细胞生长活力升高, 细胞克隆形成数增加($P<0.05$)(图6C和D); Transwell法检测细胞迁移和侵袭能力, 结果显示, 与pcDNAVector+miR-708-5p mimic转染组相比, miR-708-5p mimic和pcDNA GAGE12I共转染组细胞的迁移和侵袭能力显著增加($P<0.05$)(图6E和F).

3 讨论

近些年来, 不断有研究表明miRNA与GC的发生发展密切相关[5], 如miR-1294在GC中表达下调, 可作为GC预后不良的分子标记[6], miRNA与其靶基因的相互作用可参与调控GC细胞的增殖、迁移侵袭和凋亡等生物学过程[7-12]. 如有研究发现miR520d-3p通过EphA2抑制GC细胞增殖, 迁移和侵袭[10], miR-6852可通过BOXJ1抑制细胞增殖和侵袭[11], miR-543可通过SPOP促进细胞迁移和侵袭[12]. miR-708-5p是近些年新发现的miRNA, 有研究表明miR-708-5p在多种癌症中差异表达[13], 在肺癌、人胶质瘤和乳癌中作为促肿瘤生长和疾病进展的癌基因[14-16], 但是关于miR-708-5p在GC细胞中的表达水平、生物学作用和机制尚不明确. GAGE是新近发现的与肿瘤密切相关的基因家族, 因其表达的特异性和引发免疫系统应答的特性而被认为是人体肿瘤免疫治疗的潜在

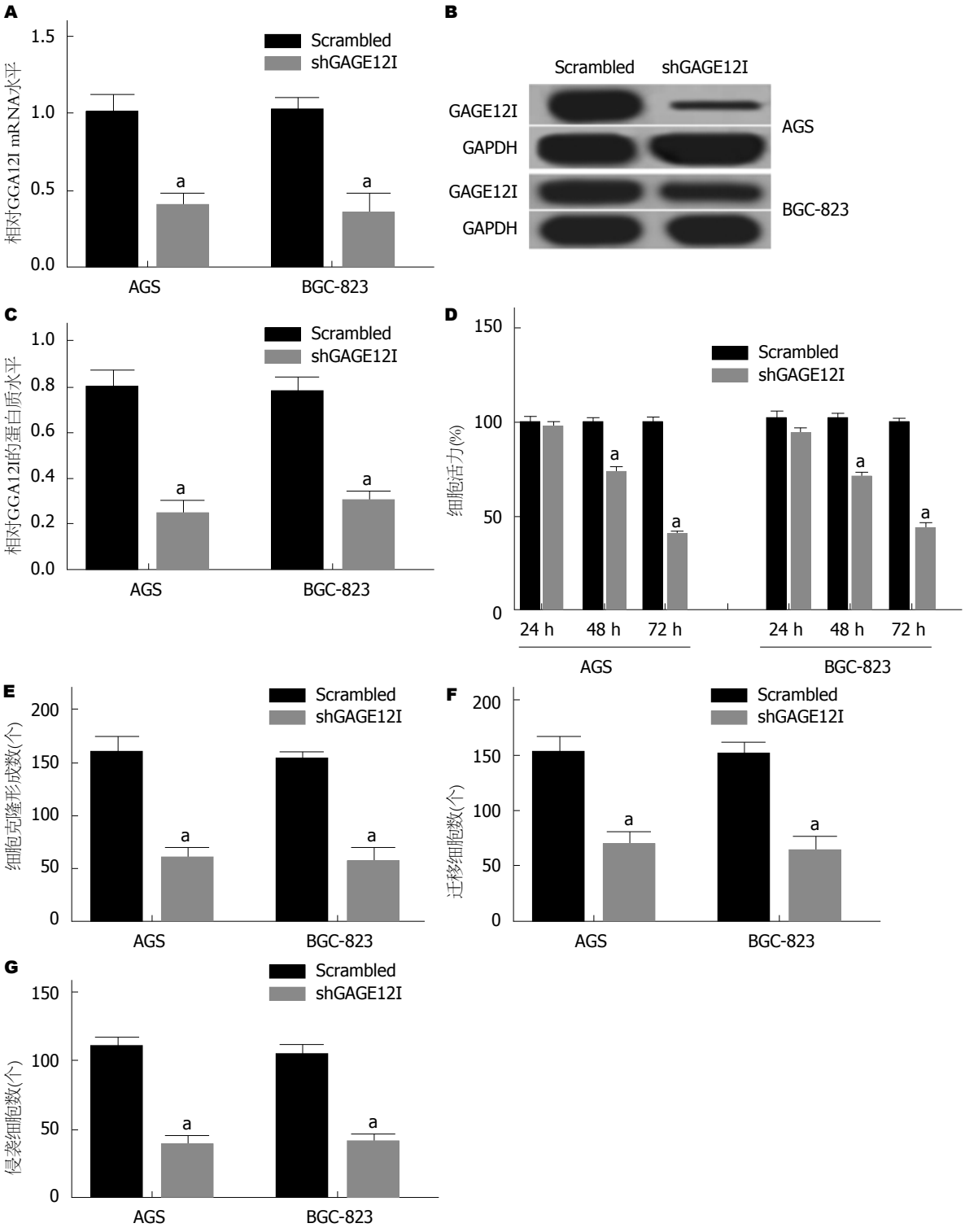


图 5　沉默GAGE12I对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响. A-C: qRT-PCR和Western blot检测AGS和BGC-823细胞的转染效果; D: CCK法检测AGS和BGC-823细胞增殖能力; E: AGS, BGC-823细胞克隆形成实验; F和G: Transwell法检测AGS和BGC-823细胞迁移侵袭能力. $^aP<0.05$, 与Scrambled组相比.

靶点[17,18], 但关于GAGE的肿瘤生物学功能研究十分少. GAGE12I是GAGE基因家族中新近发现的一个具有促癌作用的基因, 有研究表明GAGE12I在非转移性和转移性GC组织中表达上调[4,19], 但关于GAGE12I在GC细胞的增殖、迁移侵袭过程中的作用仍报道较少.

本研究进一步揭示miR-708-5p参与调控GC增殖、迁移侵袭的分子机制, 为GC的靶向治疗提供实验数据, 为GC的治疗和预后提供科学依据.

本研究通过qRT-PCR、CCK法和迁移侵袭等实验验证了miR-708-5pGC细胞的增殖、迁移和侵袭的抑制

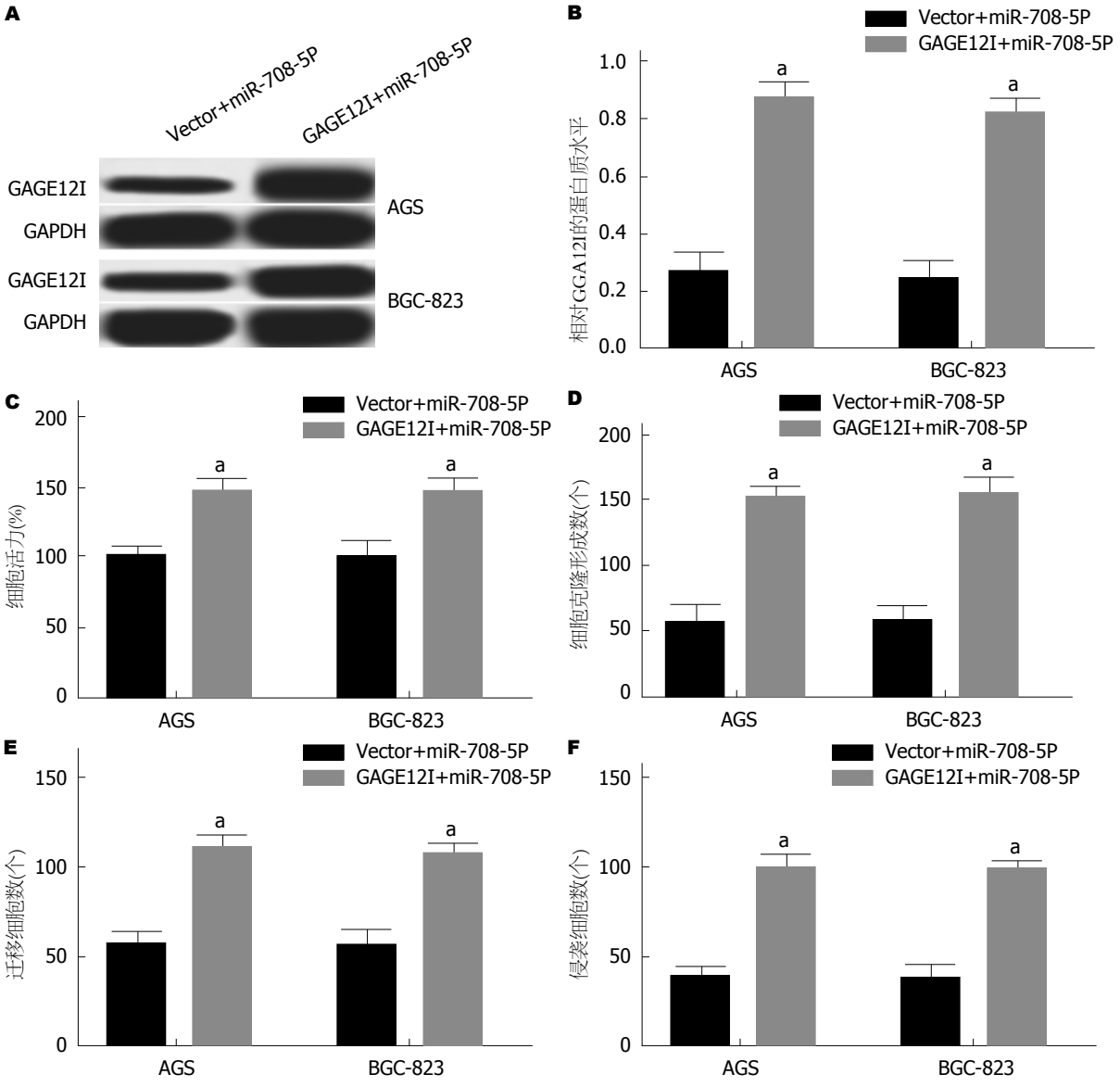


图 6　过表达GAGE12I逆转了miR-708-5p对胃癌细胞增殖迁移侵袭的影响. A和B: Western blot检测GAGE12I在AGS和BGC-823细胞中的表达; C: CCK法检测AGS和BGC-823细胞增殖能力; D: AGS, BGC-823细胞克隆形成实验; E和F: Transwell法检测AGS和BGC-823细胞迁移侵袭能力. 与Vector+miR-708-5p转染组相比, $^aP<0.05$.

效应. 同时发现miR-708-5p可通过GAGE12I参与调控GC细胞的增殖、迁移和侵袭过程, 进一步揭示了miR-708-5p参与调控GC发生发展的分子机制.

首先, 我们收集临床上30例GC组织及其癌旁组织, qRT-PCR分析miR-708-5p在GC组织中的表达情况, 结果显示miR-708-5p在GC组织中低表达, 后续研究中继续检测GC细胞中miR-708-5p的表达, 发现miR-708-5p在GC细胞AGS和BGC-823中表达同样显著下调, 提示我们miR-708-5p可能在GC的发生发展中发挥重要作用. 为了进一步揭示miR-708-5p对GC细胞的影响, 通过CCK法、克隆形成实验和Transwell小室法检测miR-708-5p对GC细胞增殖、迁移和侵袭的影响. 将miR-708-5p mimic转染至AGS和BGC-823细胞, 上调miR-708-5p表达, CCK法检测细胞增殖情况, 结果显示, 在48 h后miR-708-5p组细胞增殖活力降低; 克隆形成实验结果显示, miR-708-5p组细胞形成数显著降低; Transwell小室法检测迁移侵袭能力, 结果显示, miR-708-5p组细胞的迁移侵袭能力显著降低, 上述结果表明, miR-708-5p在GC发生发展中发挥抑癌作用. 本研究通过生物信息学在线分析软件预测到miR-708-5p与GAGE12I可能存在结合位点, 后续实验中双荧光素酶报告基因实验证实二者之间的靶向关系, Western blot检测结果显示, 在AGS细胞中, miR-708-5p mimic转染组细胞GAGE12I表达下降, 而miR-708-5p inhibitor转染组细胞中GAGE12I表达上调, 上述结果表明miR-708-5p可靶向并负性调节GAGE12I表达. CCK法、克隆形成实验和Transwell

法检测沉默GAGE12I对AGS细胞增殖和迁移侵袭的影响, shGAGE12I转染组细胞的增殖、迁移和侵袭显著降低, 与上调miR-708-5p对GC细胞的影响一致. 为了进一步验证miR-708-5p是否可通过GAGE12I参与GC细胞增殖、迁移和侵袭的调控, 我们将miR-708-5p mimic和pcDNA GAGE12I共转染至AGS和BGC-823细胞; CCK法、克隆形成实验和Transwell法结果证实将pcDNA GAGE12I转染至GC细胞AGS和BGC-823, 可显著逆转miR-708-5p mimic转染组细胞增殖, 迁移和侵袭的抑制作用. 上述结果表明miR-708-5p可靶向GAGE12I抑制GC细胞AGS和BGC-823的增殖, 迁移和侵袭.

本研究发现miR-708-5p在GC组织和GC细胞AGS和BGC-823中miR-708-5p表达下调, 且上调miR-708-5p和沉默GAGE12I可抑制GC细胞AGS和BGC-823的增殖, 迁移和侵袭. miR-708-5p可靶向调控GAGE12I表达, 进而参与GC细胞增殖、迁移侵袭, 为GC的发生发展机制和靶向治疗提供依据.

总之, 本研究首次发现miR-708-5p在GC组织和细胞中低表达, 并首次在GC细胞中验证miR-708-5p与GAGE12I之间的靶向关系, 以此为基础进一步阐明了miR-708-5p靶向调控GAGE12I对GC细胞增殖、迁移侵袭的影响机制, 为miRNA参与调控GC细胞生物学功能的分子机制提供了新的实验依据.

本研究只探讨了miR-708-5p在GC细胞增殖, 迁移和侵袭的影响, 其对GC细胞凋亡及其它细胞生物学过程仍有待后续进一步研究.

文章亮点

实验背景

近些年来, 不断有研究表明miRNA与胃癌(gastric cancer, GC)的发生发展密切相关, 如miR-1294在GC中表达下调, 可作为GC预后不良的分子标记, miRNA与其靶基因的相互作用可参与调控GC细胞的增殖、迁移侵袭和凋亡等生物学过程.

实验动机

为GC的发生发展机制和靶向治疗提供依据, 为miRNA参与调控GC细胞生物学功能的分子机制提供了新的实验依据.

实验目标

miR-708-5p可靶向调控GAGE12I表达, 进而参与GC细胞增殖、迁移侵袭, 为GC的发生发展机制和靶向治疗提供依据.

实验方法

qRT-PCR检测miR-708-5p和GAGE12I表达, CCK-8法检测细胞增殖, Transwell小室法检测细胞迁移侵袭, Western blot 检测GAGE12I表达.

实验结果

miR-708-5p在GC组织和GC细胞AGS和BGC-823中miR-708-5p表达下调, 且上调miR-708-5p和沉默GAGE12I可抑制GC细胞AGS和BGC-823的增殖, 迁移和侵袭. miR-708-5p可靶向调控GAGE12I表达, 进而参与GC细胞增殖、迁移侵袭.

实验结论

miR-708-5p可靶向调控GAGE12I表达, 进而参与GC细胞增殖、迁移侵袭.

展望前景

miR-708-5p可靶向调控GAGE12I表达, 进而参与GC细胞增殖、迁移侵袭, 为GC的发生发展机制和靶向治疗提供依据, 为miRNA参与调控GC细胞生物学功能的分子机制提供了新的实验依据, 其对GC细胞凋亡及其它细胞生物学过程仍有待后续进一步研究.

4 参考文献

1 吕伟, 陈凛. 胃癌分子靶向治疗的现状与进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 2672-2678 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2007.25.003]

2 Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 700-713 [PMID: 24618998 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057]

3 Shin VY, Chu KM. MiRNA as potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10432-10439 [PMID: 25132759 DOI: 10.3748/wjg.v20.i30.10432]

4 Lee EK, Song KA, Chae JH, Kim KM, Kim SH, Kang MS. GAGE12 mediates human gastric carcinoma growth and metastasis. *Int J Cancer* 2015; 136: 2284-2292 [PMID: 25346337 DOI: 10.1002/ijc.29286]

5 杜亚琼, 姜波健, 俞继卫. miRNA在胃癌发生发展中的作用. 中国普外基础与临床杂志 2016; 23: 499-502 [DOI: 10.7507/1007-9424.20160132]

6 Shi YX, Ye BL, Hu BR, Ruan XJ. Expression of miR-1294 is downregulated and predicts a poor prognosis in gastric cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22: 5525-5530 [PMID: 30229824 DOI: 10.26355/eurrev_201809_15813]

7 蒯君, 秦咏梅, 郭晓鹤. miRNA-24通过靶向CARMA3基因调控胃癌AGS细胞的增殖和凋亡. 中国肿瘤生物治疗杂志 2017; 24: 1093-1100 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.10.009]

8 王栓虎, 骆杰, 刘牧林. MiRNA-509-5p靶向MDM2抑制胃癌细胞的侵袭和迁移. 中国组织化学与细胞化学杂志 2016; 25: 1-7 [DOI: 10.16705/j.cnki.1004-1850.2016.01.001]

9 Han C, Zhou Y, An Q, Li F, Li D, Zhang X, Yu Z, Zheng L,

Duan Z, Kan Q. MicroRNA-1 (miR-1) inhibits gastric cancer cell proliferation and migration by targeting MET. *Tumour Biol* 2015; 36: 6715-6723 [PMID: 25874496 DOI: 10.1007/s13277-015-3358-6]
10 Li R, Yuan W, Mei W, Yang K, Chen Z. MicroRNA 520d-3p inhibits gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion by downregulating EphA2 expression. *Mol Cell Biochem* 2014; 396: 295-305 [PMID: 25063221 DOI: 10.1007/s11010-014-2164-6]
11 Yu H, Zhang J, Wen Q, Dai Y, Zhang W, Li F, Li J. MicroRNA-6852 suppresses cell proliferation and invasion via targeting forkhead box J1 in gastric cancer. *Exp Ther Med* 2018; 16: 3249-3255 [PMID: 30214548 DOI: 10.3892/etm.2018.6569]
12 Xu J, Wang F, Wang X, He Z, Zhu X. miRNA-543 promotes cell migration and invasion by targeting SPOP in gastric cancer. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 5075-5082 [PMID: 30174445 DOI: 10.2147/OTT.S161316]
13 Monteleone NJ, Lutz CS. miR-708-5p: a microRNA with emerging roles in cancer. *Oncotarget* 2017; 8: 71292-71316 [PMID: 29050362 DOI: 10.18632/oncotarget.19772]
14 Wu X, Liu T, Fang O, Dong W, Zhang F, Leach L, Hu X, Luo Z. MicroRNA-708-5p acts as a therapeutic agent against metastatic lung cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 2417-2432 [PMID: 26678031 DOI: 10.18632/oncotarget.6594]
15 Guo P, Lan J, Ge J, Nie Q, Mao Q, Qiu Y. miR-708 acts as a tumor suppressor in human glioblastoma cells. *Oncol Rep* 2013; 30: 870-876 [PMID: 23754151 DOI: 10.3892/or.2013.2526.]
16 Ma L, Ma S, Zhao G, Yang L, Zhang P, Yi Q, Cheng S. miR-708/LSD1 axis regulates the proliferation and invasion of breast cancer cells. *Cancer Med* 2016; 5: 684-692 [PMID: 26833707 DOI: 10.1002/cam4.623]
17 诸奇赟, 刘洋, 朱乃硕. GAGE基因家族的分子进化特征的研究. 遗传 2007; 29: 559-564 [DOI: 10.1360/yc-007-0559]
18 赵飞兰, 蓝玲, 罗国容. 肝癌细胞株中肿瘤特异性抗原GAGE基因mRNA的表达. 华夏医学 2006; 19: 392-393
19 Gjerstorff MF, Besir H, Larsen MR, Ditzel HJ. Expression, purification and characterization of the cancer-germline antigen GAGE12I: a candidate for cancer immunotherapy. *Protein Expr Purif* 2010; 73: 217-222 [PMID: 20546897 DOI: 10.1016/j.pep.2010.05.010]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 以下逐条陈述: (1)引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2)材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3)结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4)讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: $^{a}P<0.05$, $^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套P值, 则$^{c}P<0.05$, $^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$, $^{f}P<0.01$. P值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs* 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用t/min, c/(mol/L), p/kPa, V/mL, t/℃表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小7.5 cm ×4.5 cm, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5)志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年11月8日; 26(31): 1805-1811

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i31.1805

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

基础研究 BASIC RESEARCH

非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病大鼠模型的建立

柯淑红, 郑承红, 彭 聪, 周 扬, 马 威

柯淑红, 彭聪, 周扬, 武汉市第一医院内分泌科 湖北省武汉市 430022

郑承红, 武汉市中医院内分泌科 湖北省武汉市 430000

马威, 武汉市第一医院中心实验室 湖北省武汉市 430022

柯淑红, 主治医师, 主要从事糖尿病及代谢综合征的病理研究.

基金项目: 武汉市卫生科研基金, No. 武卫[2010]42号.

作者贡献分布: 此课题由郑承红与柯淑红设计; 研究过程由郑承红指导; 柯淑红、彭聪、周扬及马威操作完成; 研究所用试剂及分析工具由马威提供; 数据分析由柯淑红与彭聪完成; 本论文写作由柯淑红完成; 郑承红修改指导.

通讯作者: 郑承红, 主任医师, 430000, 湖北省武汉市江岸区黎黄陂路49号, 武汉市中医院内分泌科. keshu1980@aliyun.com
电话: 0278-5332130

收稿日期: 2018-08-22
修回日期: 2018-09-29
接受日期: 2018-10-19
在线出版日期: 2018-11-08

Establishment of a rat model of non-alcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes

Shu-Hong Ke, Cheng-Hong Zheng, Cong Peng, Yang Zhou, Wei Ma

Shu-Hong Ke, Cong Peng, Yang Zhou, Department of Endocrinology, the First hospital of Wuhan, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Cheng-Hong Zheng, Department of Endocrinology, Wuhan Chinese Medicine Hospital, Wuhan 430000, Hubei Province, China

Wei Ma, Central Laboratory, the First hospital of Wuhan, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Supported by: Wuhan City Health Research Fund, No. [2010]42.

Correspondence to: Cheng-Hong Zheng, Chief Physician, Department of Endocrinology, Wuhan Chinese Medicine Hospital, 49 Lihuangyu Road, Jiang'an District, Wuhan 430000, Hubei Province, China. keshu1980@aliyun.com

Received: 2018-08-22
Revised: 2018-09-29
Accepted: 2018-10-19
Published online: 2018-11-08

Abstract

AIM

To develop a rat model of non-alcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes (T2DM).

METHODS

T2DM combined with nonalcoholic fatty liver disease was induced in rats by feeding a high-glucose and high-fat diet and injection of low dose streptozotocin. Seventy specific pathogen free female Wistar rats (200-220 g) were randomly divided into two groups: a model group (injection with 30 mg/kg streptozotocin after feeding a high-glucose and high-fat diet, n = 55) and a normal control group (n = 15). At 4 wk and 7 wk, the level of blood glucose was evaluated by the oral glucose tolerance test (OGTT), and body weight (BW), food intake, and water intake were measured. At 7 wk, fasting serum insulin (FINs), triglyceride (TG) , total cholesterol (TC), alanine aminotransferase (ALT), glutamic-oxalacetic transaminase (AST), procollagen III amino-terminal peptide (PIIINP), and hyaluronic acid (HA) were tested, and insulin resistance index (HOMA-IR) and the area under the curve (AUC) were calculated. At 2 wk, 4 wk, and 7 wk, pathological changes of liver tissues were detected by Masson staining and HE staining.

RESULTS

At 7 wk, the levels of OGTT, AUC, BW, food intake, and water intake were significantly higher in the model group compared with the normal control group (P < 0.01). The levels of serum TG, TC, FINs, HOMA-IR, ALT, AST, PIII NP, and HA were also significantly higher (P < 0.01) in the model group than in the normal control group (P < 0.01).

With the prolongation of model making time, simple fatty degeneration of hepatocytes observed under a light microscope was aggravated as large vacuole type or large vacuole predominant mixed type fatty degeneration, with obviously increased collagen deposition, which were consistent with typical pathological changes of non-alcoholic fatty liver disease. These findings indicated that a rat model of nonalcoholic fatty liver disease combined with T2DM was successfully developed.

CONCLUSION

Low dose STZ injection plus a high-glucose and high-fat diet can induce nonalcoholic fatty liver disease combined with T2DM in rats.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Streptozotocin; High-glucose and high-fat diet; Type 2 diabetes

Ke SH, Zheng CH, Peng C, Zhou Y, Ma W. Establishment of a rat model of non-alcoholic fatty liver disease combined with type 2 diabetes. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(31): 1805-1811 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1805.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1805

摘要

目的

诱导非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)合并2型糖尿病(type 2 diabetes,T2DM)大鼠模型.

方法

高脂高糖饮食结合小剂量链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)腹腔注射建立非酒精性脂肪肝T2DM-大鼠模型. 70只无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级200-220 g雌性Wistar大鼠随机分为2组: 正常对照组(普通饮食喂养, n = 15)及模型组(高糖高脂喂养后腹腔注射30 mg/kg STZ, n = 55). 比较喂养4 wk、7 wk时,各组大鼠饮食量、饮水量、体重、葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)及其曲线下面积(area under the curve, AUC)变化, 比较喂养7 wk时各组大鼠血清甘油三酯(triglyceride, TG)、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、谷丙转氨酶(alanine amino transferase, ALT)、谷草转氨酶(glutamic-oxalacetic transaminase, AST)、Ⅲ型前胶原氨端肽(procollagen Ⅲ amino-terminal peptide, PⅢNP)及透明质酸(hyal- uronic acid, HA)、胰岛素(fasting serum insulin, FINs)、胰岛素抵抗指数(insulin resistence index, HOMA-IR)水平变化, 并于喂养2 wk、4 wk和7 wk时观察各组大鼠肝脏病理结构的改变.

结果

喂养7 wk时, 与正常对照组相比, 模型组大鼠OGTT及其AUC、体重、饮食量、饮水量、TG、TC、FINs、HOMA-IR、ALT、AST、PⅢNP、HA明显高升高有显著统计学差异(P<0.01), 随着造模时间的延长, 光镜下肝细胞由单纯脂肪变性加重, 最终出现大泡型或以大泡为主的混合性肝细胞脂肪变, 胶原蛋白明显增多, 为典型NAFLD病理改变.

结论

小剂量腹腔注射STZ并高糖高脂饲料喂养可诱导稳定的NAFLD T2DM大鼠模型.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 链脲佐菌素; 高糖高脂饮食; 2型糖尿病

核心提要: 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)并非单一的肝脏疾病, 是胰岛素抵抗及2型糖尿病等代谢综合征相关组分在肝脏集中表现, 目前营养和药物复合诱导的NAFLD动物模型, 因能涵盖NAFLD疾病特征, 广泛应用于基础研究, 但仍普遍存在造模方法及判定模型成功标准不统一的问题, 以葡萄糖耐量试验及时间-血糖曲线下面积作为判定模型成功标准之一, 能模拟NAFLD代谢紊乱背景并尽可能减少诱导药物的不良影响.

柯淑红, 郑承红, 彭聪, 周扬, 马威. 非酒精性脂肪性肝病合并2型糖尿病大鼠模型的建立. 世界华人消化杂志 2018; 26(31): 1805-1811 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1805.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1805

0 引言

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是种以肝细胞脂质过多为特征的连续性疾病, 包括非酒精性单纯性肝脂肪变、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steato hepatitis, NASH)、肝硬化和肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感密切相关的代谢应激性肝损伤[1], 目前已成为我国第一大慢性肝病和健康查体肝酶异常的首要原因[2,3], 而2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是引起NAFLD主要病因之一, 两种疾病经常相伴出现, 根据NAFLD的临床特点及其复杂的发病机制, 本文以高脂高糖饮食结合小剂量链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)注射方法, 模拟与临床人类T2DM并发NAFLD病变相似的动物模型.

1 材料和方法

1.1 材料 ♀Wistar大鼠70只, SPF级, 体重200-220 g, 购于湖

北省实验动物研究中心, 合格证号SCXK(鄂)2003-0005, 饲养于SPF动物房, 自由摄食, 12 h光照周期. 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)(Sigma, 39H1482); 高糖高脂饲料: 按如下配方(基础饲料:蔗糖:猪油:胆固醇:胆酸盐:奶粉:鸡蛋 = 66.5:20:10:2.5:1:4:1.5, 于湖北省疾病控制中心订购、加工); FINS剂盒(北京北方生物技术有限公司提供); 甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLO)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(glutamic-oxalacetic transaminase, AST)(本院岛津CL-7200全自动生化分析仪检测); 血糖(美国强生稳步倍加型血糖仪和配套试纸, CODE 008); PⅢNP及HA试剂盒(上海太阳生物技术有限公司). 岛津CL-7200全自动生化分析仪检测血液生化指标; DFM-96型多管放射免疫计数器(安徽众成机电技术公司); 日立H-600型透射电镜; LKB-V型超薄切片机(瑞典); 华中科技大学同济医学院千屏影像工程公司HPIAS-1000高清晰度彩色病理图文分析系统; 美国Thermo公司Multiskan MK3型酶标仪; 美国Thermo公司Wellwash4 MK2型洗板机.

1.2 方法

1.2.1 造模方法: 将实验动物先适应性喂养1 wk, 随机选择15只作为正常对照组, 喂以普通饲料(动湖北省疾病控制中心物房提供); 其余55只用于制备模型, 喂以高糖高脂饲料(湖北省疾病控制中心订购), 饲养4 wk时, 所有大鼠行第一次糖耐量检测后, 模型组按30 mg/kg的剂量, 腹腔注射1% STZ(0.1 mol/L柠檬酸缓冲液配制, pH为4.5)[4], 正常对照组仅注射等体积柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液, 继续喂养3 wk后, 所有大鼠行第二次糖耐量检测, 按2 g/kg葡萄糖的剂量灌胃, 测0 h、0.5 h、1 h、2 h血糖值, 将三个点血糖值高于正常大鼠相应点均数2个标准差以上者认为是糖尿病大鼠[5], 分别于实验第2、4、7周, 随机抽取造模组大鼠1只, 禁食8 h以上, 按40 mg/kg腹腔注射2%戊巴比妥钠, 麻醉满意后, 分离肝脏, 取0.5 cm固定于4%多聚甲醛, 经石蜡包埋后切片备用, 行HE及Masson染色, 观察光镜下肝脏病理结构的改变. 将出现大泡性或以大泡为主的混合性肝细胞脂肪变,伴或不伴有肝细胞气球样变、小叶内混合性炎症细胞浸润以及窦周纤维化者认为是NAFLD T2DM大鼠模型(参照《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》2010年修订版)[6]. 共有50只成模(3只大鼠分别于第2、4、7周被处死行肝脏病理检查, 2只大鼠死亡, 活检均未见明显异常, 考虑STZ毒性或血糖过高导致死亡).

1.2.2 标本的收集: 分别于实验第4周、7周分别称体重、记录饮水量及饮食量, 行糖耐量试验并计算OGTT时间-血糖曲线的AUC值, 大鼠禁食10 h后, 按2 g/kg剂量, 用50%葡萄糖溶液灌胃, 于0 h、0.5 h、1 h、2 h取尾静脉血测血糖; 于实验第7周空腹尾静脉采血, 分离血清, 测血清FINs并计算HOMA-IR、TG、TC、TP、ALB、GLO、ALT、AST、PⅢNP、HA; 分别于第2、4、7周随机抽取造模组大鼠1只, 禁食8 h以上, 按40 mg/kg腹腔注射2%戊巴比妥钠, 麻醉满意后, 分离肝脏, 用冷等渗盐水洗净, 滤纸吸干. 取0.5 cm固定于4%多聚甲醛, 经石蜡包埋后切片备用, 行HE及Masson染色.

1.2.3 生化指标的测定: (1)OGTT: 葡萄糖氧化酶法检测; (2)TG、TC和TP、ALB、GLO、ALT、AST: 自动生化分析仪检测; (3)FINs用放免法检测; (4)HOMA-IR = FBG×FINS/22.5; AUC(mmol/L·h) = 0.5 h×(o hBG+0.5 hBG)/2+0.5 h×(0.5 hBG+1 hBG)/2+1 h×(1 hBG+2 hBG)/2; (5)PⅢNP、HA: 均采用ELISA法检测.

1.2.4 肝组织HE染色石蜡包埋切片: 厚度约1 μm, 常规HE染色, 先用低倍镜观察肝脏的大体情况, 再调至高倍镜下观察.

1.2.5 肝脏Masson染色: 石蜡包埋切片, 厚度约1 μm, 常规Masson染色, 先用低倍镜观察肝脏的大体情况, 再调至高倍镜下观察.

统计学处理 采用SPSS 17.00统计软件, 计量数据以mean±SD表示, 组间对比采用样本t检验; 以$P<0.05$为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组大鼠体重、饮水量、饮食量、OGTT及其AUC、TG、TC、FINs、HOMA-IR的变化 喂养4 wk后, 与正常对照组相比, 模型组大鼠0 h及2 h血糖无明显差异, 0.5 h及1 h血糖增高($P<0.01$), AUC值增高, 体重、饮水量、饮食量增加($P<0.01$或$P<0.05$), 喂养7 wk后, 与正常对照组相比, 模型组大鼠0 h、0.5 h、1 h、2 h血糖明显升高有显著性差异($P<0.01$), 且体重、饮水量、饮食量明显增加有显著性差异($P<0.01$), TG、TC、FINs、HOMA-IR、AUC值明显升高有显著性差异($P<0.01$)(表1-3).

2.2 各组大鼠TP、ALB、GLO、ALT、AST、PⅢNP、HA水平的变化 与正常组比较, 模型组大鼠血浆AST、ALT、PⅢNP、HA、TP、GLO水平明显升高有显著性差异($P<0.01$), 但ALB变化不大($P>0.05$)(表4和5).

2.3 肝脏病理改变 于实验第2、4、7周末, 肝脏HE染色, 观察光镜下肝脏病理结构的改变: 正常对照组: 肝脏光滑, 色泽无显著变化. 镜下见肝细胞呈多角形, 细胞核呈椭圆形, 位于中央大小均一, 胞浆染色均匀. 小叶结构和汇管区未见异常. 2 wk末模型组肝肝细胞变大, 胞质内

表 1　4 wk、7 wk末各组动物体重、饮食量、饮水量比较(mean ± SD)

分组	n	0 wk	4 wk			7 wk		
		体重(g)	体重(g)	饮食量(g)	饮水量(mL)	体重(g)	饮食量(g)	饮水量(mL)
模型组	50	203.24 ± 6.78	268.3 ± 15.35[b]	16.35 ± 2.89[b]	24.41 ± 7.13[a]	279.2 ± 22.42[b]	23.41 ± 3.12[b]	87.31 ± 10.62[b]
正常对照组	15	204.91 ± 6.92	247.06 ± 3.46	13.12 ± 1.03	20.23 ± 3.15	259.9 ± 8.46	14.21 ± 2.03	22.02 ± 4.51

[a]P<0.05, [b]P<0.01, 与正常对照组相比.

表 2　4 wk、7 wk末各组动物OGTT及其AUC值比较(mean ± SD)

分组	n	4 wk(mmol/L)				AUC	7 wk(mmol/L)				AUC
		0 h	0.5 h	1 h	2 h		0 h	0.5 h	1 h	2 h	
模型组	50	3.95 ± 0.42	10.49 ± 2.17[b]	6.12 ± 0.78[b]	4.9 ± 0.46	13.31 ± 1.42[b]	6.11 ± 2.11[b]	19.03 ± 5.94[b]	18.7 ± 6.75[b]	10.88 ± 6.21[b]	30.54 ± 10.26[b]
正常对照组	15	4.05 ± 0.24	6.14 ± 0.63	5.5 ± 0.32	4.35 ± 0.21	10.42 ± 0.56	3.63 ± 0.42	6.97 ± 0.84	7.02 ± 0.66	4.91 ± 0.47	12.13 ± 1.01

[b]P<0.01, 与正常对照组相比. OGTT: 葡萄糖耐量试验; AUC: 曲线下面积.

表 3　7 wk末各组动物TG、TC、FINs、HOMA-IR比较(mean ± SD)

分组	n	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	FINs (uIU/mL)	HOMA-IR
模型组	50	1.92 ± 0.37[b]	9.79 ± 1.35[b]	55.11 ± 14.37[b]	7.39 ± 3.12[b]
正常对照组	15	0.59 ± 0.12	1.35 ± 0.13	13.99 ± 4.11	2.90 ± 0.51

[b]P<0.01, 与正常对照组相比. TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; FINs: 胰岛素; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数.

表 4　7 wk末各组动物TP、ALB、GLO、ALT、AST比较(mean ± SD)

分组	n	TP(g/L)	ALB(g/L)	GLO(g/L)	AST(U)	ALT(U)
模型组	50	69.92 ± 6.17[b]	34.22 ± 1.84	33.25 ± 6.76[b]	306.91 ± 46.09[b]	58.00 ± 18.38[b]
正常对照组	15	57.89 ± 4.48	32.66 ± 2.07	24.03 ± 3.59	194.50 ± 33.69	21.60 ± 3.31

[b]P<0.01, 与正常对照组相比. TP: 总蛋白; ALB: 白蛋白; GLO: 球蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶.

表 5　7 wk末各组动物PIIINP、HA水平比较(mean ± SD)

分组	n	HA(ng/mL)	PIIINP(μg/mL)
模型组	50	467.568 ± 49.102[b]	93.352 ± 21.874[b]
正常对照组	15	261.837 ± 74.167	59.676 ± 10.831

[b]P<0.01, 与正常对照组相比. PIIINP: III型前胶原氨端肽; HA: 透明质酸.

充满大量大小不等的圆形脂滴, 4 wk末模型组肝肝细胞逐渐出现小泡型脂肪变, 7 wk末模型组肝肝细胞最终出现大泡型或以大泡为主的混合性肝细胞脂肪变, 伴有肝细胞气球样变, 小叶内混合性炎症细胞浸润, 窦周纤维化(图1); 肝脏Masson染色, 观察光镜下肝脏病理结构的改变: 正常对照组: 未见胶原纤维, 2 wk、4 wk及7 wk末模型组: 肝脏内胶原组织逐渐增多, 围绕肝细胞的胶原纤维排列紊乱, 染色呈亮绿色(图2).

3 讨论

根据流行病学调查显示中国NAFLD患病率变化与肥胖症、T2DM和代谢综合征(MetS)流行趋势相平行[7,8], 而

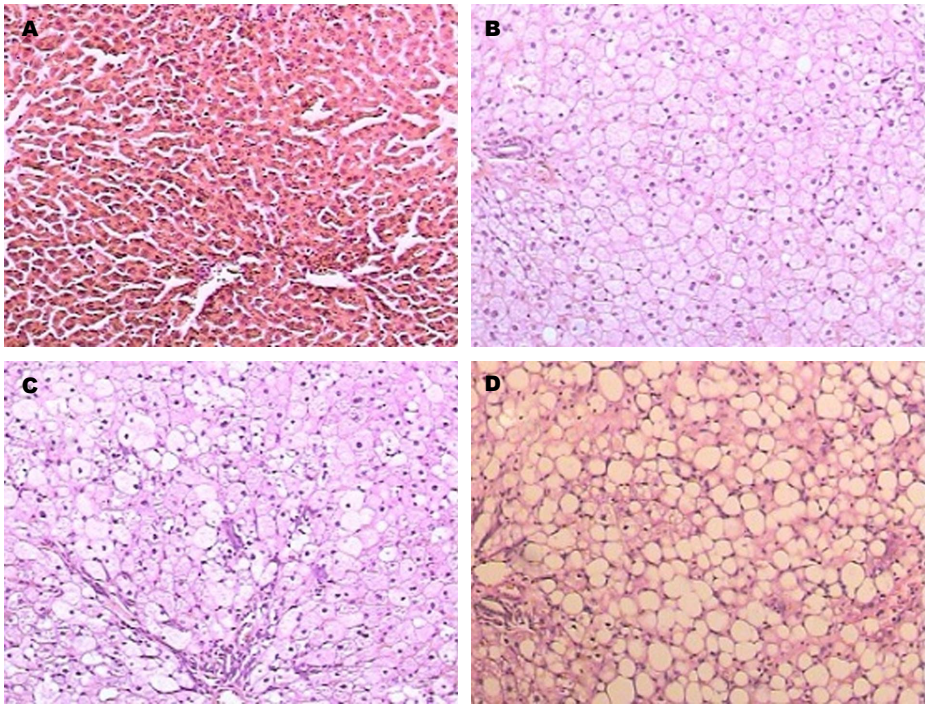


图 1　各组大鼠肝脏病理变化(HE × 200). A: 正常对照组; B: 2 wk模型组; C: 4 wk模型组; D: 7 wk模型组.

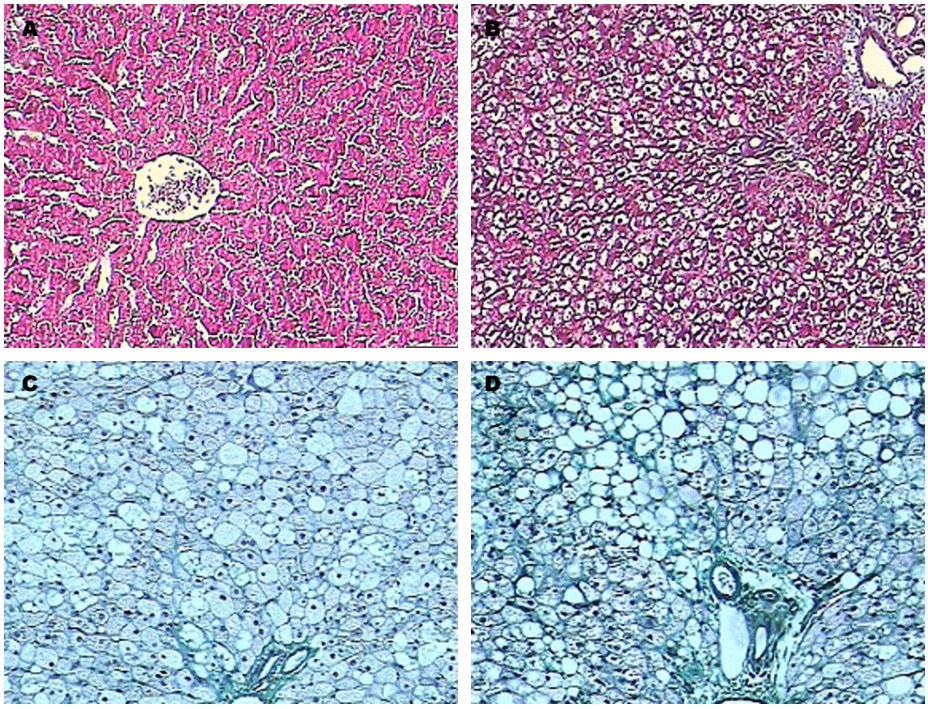


图 2　各组大鼠肝脏病理变化(Masson × 200). A: 正常对照组; B: 2 wk模型组; C: 4 wk模型组; D: 7 wk模型组.

“胰岛素抵抗”是上述疾病发病机制的“共同土壤”, 为进一步研究NAFLD疾病的发病机制, 建立一个接近于临床的NAFLD合并T2DM动物模型极为重要. 目前NAFLD合并T2DM动物模型造模方法很多, 然而大部分模型只是部分模拟了人类NAFLD合并T2DM的发病特征, 药物中毒性脂肪肝模型与人类脂肪肝的发病机制和病理生理学改变有着本质的区别, 营养失调性脂肪肝模型, 病变过程与人类脂肪肝形成过程类似, 但是造模时间长, 实验动物易产生厌食、腹泻等不良反应[9-11], 所以, 在实际研究中需要联合应用营养及药物诱发模型, 最大程度地模拟人类NAFLD的复杂性, 高糖高脂饮食结合剂量STZ注射是目前NAFLD基础研究中应用最

广泛的动物模型, 但具体操作方法及判定模型成功的标准仍不统一, 导致动物模型最终临床表现仍与人类NAFLD临床表现差异较大, 本实验在经典造模方法上进行了操作方法及模型判定标准的改进, 先以更符合东方人饮食习惯的高糖高脂饮食(蔗糖含量66.5%, 胆固醇含量10%)喂养Wistar大鼠4 wk, 成功诱导肥胖、胰岛素抵抗及脂肪肝, 再以小剂量STZ(30 mg/kg)破坏胰腺B细胞, 造成大鼠胰岛素代偿性分泌障碍, 引发高血糖, 从而加速非酒精性脂肪肝病模型形成, STZ注射3 wk后, 摒弃既往以随机血糖或空腹血糖作为血糖水平判定标准的做法, 以阳性率更高的OGTT以及时间-血糖曲线的AUC作为新的血糖水平判定标准, 并在造模第2周、4周和7周末, 联合HE染色及Masson染色动态观察大鼠肝脏病理改变过程.

本实验的结果显示: 喂养4 wk时, 0 h及2 h血糖变化不明显(P>0.05), 体重及饮食量增加(P<0.01), 饮水量轻度增加(P<0.05), AUC、0.5 h及1 h血糖升高(P<0.01), 4 wk时模型组大鼠已有肥胖, 但血糖变化不明显, OGTT中仅0.5 h及1 h血糖升高, 但AUC已有明显升高, AUC作为OGTT中4点血糖的几何平均值, 更能体现血糖水平的变化趋势及时间的累积效应, 相较空腹血糖或随机血糖具有更高敏感性, 既往空腹血糖或随机血糖10-16.7 mmol/L常作为血糖判定标准, 此标准下造模成功的糖尿病大鼠, 通常胰岛B细胞损伤过重, 胰岛素抵抗不明显; 而在喂养7 wk(STZ注射3 wk后)时体重增加更明显、饮食量及饮水量明显增加、OGTT任一点血糖明显增高(均P<0.01), 肥胖T2DM大鼠模型造模成功, 加用STZ注射后, 血糖明显增高, 进一步缩短造模时间并保证了动物模型稳定性, 在实际造模过程中, 常因胰岛B细胞存在自身修复可能, 导致STZ注射后3 wk内血糖可能会逐渐恢复接近正常, 既往选择在STZ注射后48 h、72 h或1 wk后等血糖监测方式均可能导致动物模型不稳定; 同时血清TG、TC、FINs水平及HOMA-IR明显增高(P<0.01), 大鼠出现高脂血症并伴有明显胰岛素抵抗, 而且, 喂养7 wk时模型组大鼠血浆AST、ALT、PⅢNP及HA水平明显升高有显著性差异(P<0.01), 说明脂质流向肝脏, 脂质在肝脏沉积, 导致肝细胞机构及功能损伤, 使肝细胞内AST及ALT释放入血, 同时肝纤维化指标PⅢNP及HA也明显增高, 上述血清生化指标变化均表明了T2DM大鼠存在肝损伤.

血清生化指标只能反应肝脏存在损伤, 但不一定是NAFLD所致, 不能反应具体病因, 也不能确定NAFLD的疾病病程及严重程度, 病理改变是才是诊断NAFLD的金标准[12,13], 本实验在模型组大鼠喂养2 wk、4 wk和7 wk时分别通过HE染色观察肝细胞脂肪变性, 肝脏炎症反应、肝纤维化等病理改变, 并通过Masson染色进一步观察肝纤维病理改变, 病理改变显示, 模型组大鼠呈现出从“单纯性脂肪肝→脂肪性肝炎→肝纤维化”典型病理改变过程, 同时Masson染色在造模4 wk时就可看到肝组织纤维化改变, 较HE染色敏感性更高.

本模型是根据流行病学调查及临床研究确定胰岛素抵抗是NAFLD重要发病机制之一, 而T2DM是常见的发病原因, 通过高脂高糖饮食结合小剂量STZ注射方法建立的T2DM并发NAFLD动物模型, 基于本模型的发病原因、病理改变、肝功能及肝纤维化指标、糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗与临床NAFLD合并T2DM表现一致, 因此可以作为NAFLD发病机制及药物研发的良好的动物模型. 然而, 遗传易感密切是NAFLD发病机制中不可忽视的原因之一, 下一步研究, 如果能在遗传因素模型基础上联合应用营养及药物建立三因素复合模型, 将能最大限度模拟人类NAFLD发病机制的复杂性, 将具有更广阔的应用前景.

文章亮点

实验背景

高脂高糖饮食结合小剂量链脲佐菌素注射诱导非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)合并2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)动物模型是目前常用的造模方法, 该方法因普遍存在具体实验操作及判定模型成功标准不统一, 导致成模后动物临床表现差异较大, 不利于NAFLD的标准化研究.

实验动机

目前大部分血糖判定标准过高, 导致成模后动物的临床表现接近1型糖尿病, 并缺乏NAFLD典型的病理改变进程, 本实在常用造模方法基础上对血糖判定标准进行改进.

实验目标

诱导出更接近人类临床表现的NAFLD合并T2DM动物模型.

实验方法

本实验目标是诱导具备胰岛素抵抗、肥胖、高血糖、高脂血症等代谢紊乱特征及NAFLD典型的病理改变进程的NAFLD合并T2DM动物模型, 以便更好的研究和治疗NAFLD. 本实验采用葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)及其时间-血糖其曲线下面积(area under the curve, AUC)作为血糖判定标准, 以肝功能、血脂、肝纤维化、空腹胰岛素等血清学指标反映代谢紊

乱, 以动态HE染色及Masson染色反应肝脏病理改变.

实验结果

本实验结果显示: 单纯高糖高脂饮食4 wk, 可以成功诱导胰岛素抵抗, 虽然此时0 h及2 h血糖无明显变化, 但OGTT时间-血糖曲线的AUC已有明显变化, AUC比点血糖更敏感; 研究还发现HE染色对早期轻度肝纤维化反应不敏感, 但Masson染色示造模第4 wk时就可见肝组织纤维化, 因此, Masson染色方法可以更早观察到纤维化.

实验结论

(1)联合营养及药物因素制备的NAFLD合并T2DM动物模型, 稳定好, 而且可呈现出典型的NAFLD病理发展过程, 具备多种代谢综合征的相关组分, 充分模拟了人类代谢紊乱背景, 成模率高, 死亡率低, 操作简单, 造模时间相对较短, 价格低廉, 可以广泛应用于NAFLD的基础研究; (2)以OGTT及其AUC作为模型成功血糖判定标准, 可以避免胰岛B细胞损伤过重, 胰岛素抵抗不明显; (3)动态HE染色及Masson染色观察病理改变, 可以更早发现关键的肝纤维病理改变, 判断疾病的预后.

展望前景

本实验不足之处是诱导的动物模型未能涵盖遗传因素, 因此, 有必要在遗传因素基础上联合应用营养、药物又发模型建立三因素复合模型, 最大程度模拟人类NAFLD发病机制的复杂性及典型发病进程, 更好的用于NAFLD的基础研究.

4 参考文献

1 Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2017; 377: 2063-2072 [PMID: 29166236 DOI: 10.1056/NEJMra1503519]

2 Guo Y, Wang H, Tian Y, Wang Y, Lip GYH. Time Trends of Aspirin and Warfarin Use on Stroke and Bleeding Events in Chinese Patients With New-Onset Atrial Fibrillation. *Chest* 2015; 148: 62-72 [PMID: 25501045 DOI: 10.1002/hep.27406]

3 Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol* 2017; 67: 862-873 [PMID: 28642059 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.06.003]

4 Holmes A, Coppey LJ, Davidson EP, Yorek MA. Rat Models of Diet-Induced Obesity and High Fat/Low Dose Streptozotocin Type 2 Diabetes: Effect of Reversal of High Fat Diet Compared to Treatment with Enalapril or Menhaden Oil on Glucose Utilization and Neuropathic Endpoints. *J Diabetes Res* 2015; 2015: 307285 [PMID: 26229968 DOI: 10.1155/2015/307285]

5 廖二元, 超楚生主编, 内分泌学. 第一版, 北京: 人民卫生出版 2001; 1413-1414

6 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 胃肠病学和肝病学杂志 2010; 19: 483-487 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2010.06.001]

7 Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, Shu SS, Chan AW, Yeung MW, Chan JC, Kong AP, Wong VW. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut* 2016; 65: 1359-1368 [PMID: 25873639 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309265]

8 Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol* 2017; 9: 715-732 [PMID: 28652891 DOI: 10.4254/wjh.v9.i16.715]

9 Kucera O, Cervinkova Z. Experimental models of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8364-8376 [PMID: 25024595 DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8364]

10 Santhekadur PK, Kumar DP, Sanyal AJ. Preclinical models of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018; 68: 230-237 [PMID: 29128391 DOI: 10.1016/j.Jhep.2017.10.031]

11 Hodges FR. Barodontalgia at 12,000 feet. *J Am Dent Assoc* 1978; 97: 66-68 [PMID: 277579 DOI: 10.1002/path.4829]

12 Dumitrascu DL, Neuman MG. Non-alcoholic fatty liver disease: an update on diagnosis. *Clujul Med* 2018; 91: 147-150 [PMID: 29785151 DOI: 10.15386/cjmed-993]

13 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版). 临床肝胆病杂志 2018; 34: 947-957 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.05.007]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年11月8日; 26(31): 1812-1817

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i31.1812

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

慢性萎缩性胃炎发生胃癌的危险因素: 一项长期随访研究

张华颖, 黄鑫宇, 薛会光, 杨爱华, 孙学国, 刘希双

张华颖, 黄鑫宇, 青岛大学在读硕士 山东省青岛市 266071

薛会光, 孙学国, 刘希双, 青岛大学附属医院消化内科 山东省青岛市 266100

杨爱华, 青岛大学附属医院检验科 山东省青岛市 266100

张华颖, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

作者贡献分布: 本文撰写、文献检索及收集资料由张华颖完成; 此课题由张华颖与薛会光共同设计; 统计分析由黄鑫宇与杨爱华完成; 内镜操作由孙学国与刘希双完成; 审校由薛会光完成.

通讯作者: 薛会光, 副教授, 266100, 山东省青岛市海尔路59号, 青岛大学附属医院消化内科. xuehgqd@163.com
电话: 0532-82913151

收稿日期: 2018-08-22
修回日期: 2018-09-27
接受日期: 2018-10-19
在线出版日期: 2018-11-08

Risk factors for development of gastric cancer in chronic atrophic gastritis: A long-term follow-up study

Hua-Ying Zhang, Xin-Yu Huang, Hui-Guang Xue, Ai-Hua Yang, Xue-Guo Sun, Xi-Shuang Liu

Hua-Ying Zhang, Xin-Yu Huang, Qingdao university, Qingdao 266071, Shandong Province, China

Hui-Guang Xue, Xue-Guo Sun, Xi-Shuang Liu, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266100, Shandong Province, China

Ai-Hua Yang, Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266100, Shandong Province, China

Correspondence to: Hui-Guang Xue, Associate Professor, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, 59 Haier Road, Qingdao 266100, Shandong Province, China. xuehgqd@163.com

Received: 2018-08-22
Revised: 2018-09-27
Accepted: 2018-10-19
Published online: 2018-11-08

Abstract

AIM

To identify the risk factors for the development of gastric cancer (GC) in atrophic gastritis patients during a long-term follow-up.

METHODS

This study enrolled 522 chronic atrophic gastritis patients who underwent gastroscopy and pathological diagnosis and completed endoscopic follow-up for more than 5 years in the Affiliated Hospital of Qingdao University from 2003 to 2007. The following parameters were collected: age, gender, degree of gastric mucosal lesions, survival time, and survival status. Baseline clinical and histological features are analyzed as potential risk factors for the development of GC by Cox regression analysis.

RESULTS

After an average follow-up period of 7.57 years ± 1.74 years, 23 of 522 patients with chronic atrophic gastritis were diagnosed with GC, with an incidence of 4.41% (23/522), of whom 11 had poorly differentiated adenocarcinomas, 7 had moderately differentiated adenocarcinomas, 2 had well differentiated adenocarcinomas, 2 had neuroendocrine carcinoma, and 1 had malignant lymphoma. Male gender (P = 0.030, HR = 2.464), age > 55 years (P = 0.021, HR = 2.584), CAG with intestinal metaplasia (P = 0.014, HR = 6.261), CAG with mild to moderate atypical hyperplasia (P = 0.020, HR = 6.504), and CAG with severe atypical hyperplasia (P = 0.015, HR = 22.314) were identified to be risk factors for the development of GC in patients with chronic atrophic gastritis.

CONCLUSION

Male gender, age > 55 years, and the degree of gastric mucosal lesions are risk factors for GC in underlying mucosal atrophy. Patients with chronic atrophic gastritis with severe dysplasia are at the highest risk, and early endoscopic treatment is recommended after diagnosis.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic atrophic gastritis; Gastric cancer; Risk factor; Follow-up

Zhang HY, Huang XY, Xue HG, Yang AH, Sun XG, Liu XS. Risk factors for development of gastric cancer in chronic atrophic gastritis: A long-term follow-up study. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(31): 1812-1817 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1812.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1812

摘要

目的

回顾性调查了慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)患者在长期随访期间胃癌(gastric cancer, GC)的发生情况, 并评估CAG发生GC的危险因素.

方法

本研究纳入了青岛大学附属医院2003年-2007年期间经胃镜及病理诊断为CAG并完成5年以上内镜随访的患者522例, 记录患者的年龄、性别、胃黏膜病变程度、生存时间及生存状态, 运用COX回归分析影响CAG发生GC的危险因素.

结果

在平均随访7.57年±1.74年后, 522例CAG患者中23例患者诊断为胃恶性肿瘤, 发病率为4.41%(23/522), 其中低分化腺癌11例, 中分化腺癌7例, 高分化腺癌2例, 神经内分泌癌2例, 恶性淋巴瘤1例. 男性(P = 0.030, HR = 2.464), 年龄大于55岁(P = 0.021, HR = 2.584), CAG伴肠上皮化生(P = 0.014, HR = 6.261), CAG伴轻至中度不典型增生(P = 0.020, HR = 6.504), CAG伴重度不典型增生(P = 0.015, HR = 22.314)为CAG发生GC的危险因素.

结论

男性、年龄大于55岁、胃黏膜病变程度为CAG发生GC的危险因素. 伴有重度不典型增生的CAG为最重要的危险因素, 确诊后建议早期内镜下治疗.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性萎缩性胃炎; 胃癌; 危险因素; 随访研究

核心提要: 慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是胃癌的癌前疾病, 对于男性、年龄>55岁、伴有肠上皮化生或/和轻-中度不典型增生的CAG患者, 应加强内镜和病理组织学检查随访, 而对于伴有重度不典型增生患者, 癌变率较, 建议早期内镜下治疗.

张华颖, 黄鑫宇, 薛会光, 杨爱华, 孙学国, 刘希双. 慢性萎缩性胃炎发生胃癌的危险因素: 一项长期随访研究. 世界华人消化杂志 2018; 26(31): 1812-1817 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1812.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1812

0 引言

近年来, 胃癌(gastric cancer, GC)的发病率有所降低, 但其仍居恶性肿瘤发病率的第四位及恶性肿瘤死亡率的第二位[1], 临床研究显示早期GC的5年生存率可达90%以上,而进展期GC5年生存率不足20%[2]. GC具有高度侵袭性, 通常伴有淋巴结和远处器官转移, 大多数晚期GC的患者, 预后很差[3], 据CONCORD-2(一项癌症生存期的全球监测)报道中国GC患者的5年相对生存率为27.4%, 较韩国、日本等国家仍然较低[4]. 因此, 防治GC的关键应是降低发生率和提高早期诊断率, 对已经确诊的慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)患者进行长期追踪观察, 可以提高早期GC的诊断率.

韩国的最近一项研究表明[5], CAG年筛查组早期GC的诊断率高于两年筛查组(98.6% *vs* 80.7%, P<0.01); 2012年的一项日本病例对照研究表明, 3年内镜筛查组与未筛查组相比, GC的死亡率降低30%[6]. 上述研究表明强化胃镜筛查与监测, 可在一定程度上提高早期GC的诊断率, 降低死亡率, 但目前在中国, 多数萎缩性胃炎患者依从性较差, 不能完成定期随访. 因此, 为了既减少GC的发生, 又方便患者且符合医药经济学要求, 早期识别CAG的高风险患者, 并有效的控制其危险因素是减少胃肿瘤发生率最有效的方法. 然而, 目前国内很少有研究调查CAG发生GC的危险因素. 在本研究中, 我们通过对经内镜及病理确诊为CAG患者进行5年以上的长期的胃镜检查及追踪分析, 调查了CAG患者中GC的发生情况, 以评估CAG发生GC的危险因素.

1 材料和方法

1.1 材料 本研究纳入了青岛大学附属医院2003年至2007年间经胃镜检查及病理诊断为CAG522例患者. 纳入标准: CAG伴或不伴肠上皮化生及不典型增生的患者, 并且随访时间至少为5年. 排除标准: 患者已确诊GC, GC术后; 出血性疾病、存在严重的心肺等系统疾病不能耐受胃镜检查者; 存在精神疾病不能合作者. 本研究

通过青岛大学附属医院伦理委员会审批, 入选患者均签署知情同意书.

1.2 方法

1.2.1 随访情况: 随访时间至少为5年, 次数为1-2年/次或消化道症状明显时随诊, 随访终点指标为经胃镜及病理检查确诊为胃恶性肿瘤. 随诊过程中给予相似的间歇、综合对症治疗. 每次胃镜检查和病理检查均由我院高年资内镜医师和病理医师完成.

1.2.2 胃镜及病理学诊断标准: 所有病例均经胃镜及黏膜活组织检查证实有CAG存在, 胃镜检查及病理学诊断符合中华医学会消化病学分会2012年“中国慢性胃炎共识意见”中胃镜及病理学诊断标准.

统计学处理 应用SPSS23.0软件进行统计分析, 计量资料以mean±SD表示, 分类值表示为计数和比例, 运用Cox比例风险回归模型分析CAG患者进展至GC的危险因素, 当单因素分析有统计学意义(P<0.05)时纳入多因素分析. 对于所有分析, P<0.05(双侧)被认为有统计学差异.

2 结果

2.1 研究对象的一般情况 522例患者纳入该研究中, 男性279例, 女性243例, 平均年龄50.3±4.27岁. 首次胃镜及病理诊断为CAG患者150例(28.7%), CAG伴肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)患者293例(56.1%), CAG伴ATP(轻-中度)患者65例(12.5%), CAG伴中度不典型增生(atypical hyperplasia, ATP)(重度)患者14例(2.7%), 见表1.

2.2 23例患者癌变情况 平均随访7.57年±1.74年后, 23例患者(13例男性, 10例女性, 平均年龄54.96岁±4.50岁)经胃镜及病理诊断为胃恶性肿瘤, 发病率为4.41%(23/522), 其中低分化腺癌11例, 中分化腺癌7例, 胃高分化腺癌2例, 神经内分泌癌2例, 恶性淋巴瘤1例, 其癌变时间距开始随访时间5-11年不等. 在随访期间, CAG伴ATP(重)患者GC的发生率为35.71%(5/14), CAG伴ATP(轻-中)患者GC的发生率为10.77%(7/65), CAG伴IM的发生率为3.41%(10/293), 而CAG患者GC的发生率仅为0.67%(1/150), 见表2.

2.3 慢性萎缩性胃炎发生胃癌的单因素和多因素COX回归分析 将单因素分析中, 具有统计学差异的变量纳入COX回归模型进行多因素回归分析, 结果显示男性(P = 0.030, HR = 2.464), 年龄大于55岁(P = 0.021, HR = 2.584;), CAG伴IM(P = 0.014, HR = 6.261), CAG伴ATP(轻-中)(P = 0.020, HR = 6.504), CAG伴ATP(重)(P = 0.015, HR = 22.314)为CAG发生GC的危险因素, 见表3.

3 讨论

本研究结果显示, 在多变量Cox回归分析中, 男性、年龄>55岁为CAG发生GC的危险因素. 与女性相比, 男性患者发生GC的风险明显高于女性, 相对危险度为女性的2.46倍. 有研究表明[7], 男性GC的年发生率比女性高两倍, 其他前瞻性研究也发现男性和老年人发生GC的风险较高[8,9]. 国内的研究发现[10,11], 男性GC的发病率高于女性, 可能与男性暴露的危险因素有关, 如吸烟、饮酒、不良饮食习惯以及工作生活压力相对较大等. GC发生率男女性别差异的存在提示了在CAG患者随访过程中, 应重点加强对男性高危人群的内镜筛查与监测. 此外, 我们研究发现年龄大于55岁的CAG患者发生GC的风险较高, 这说明老年人群仍然是GC的高发群体. 有研究报道[12], 年龄>45岁的患者发生GC的风险明显高于年轻患者, 另一项大型队列研究表明[13], 年龄的增长和GC的发生有关, 并且随着年龄增长, GC发病率和死亡率亦随之增加. 因此我们建议年龄大于55岁的CAG患者, 无论有无反酸、恶心、呕吐、上腹部不适等消化道症状, 均需定期复查胃镜和胃黏膜活检.

另外, COX模型多因素分析表明, 胃黏膜病变程度是影响GC发生的重要危险因素, CAG伴IM、CAG伴ATP(轻-中)、CAG伴ATP(重)发生GC的风险分别为CAG患者的6.261倍、6.504倍、22.314倍. 我们的研究表明随着胃黏膜病变严重程度的增加, GC的发生风险不断增加, 其中CAG伴ATP(重)的患者发生GC的风险最高, 为最重要的危险因素. 据报道[14], 在CAG患者中每年GC的发生率在0%-2%, 然而, 对于存在肠上皮化生和不典型增生者, 每年GC的发生率为0%-10%、0%-73%; 另一项全国性队列研究报告显示CAG、IM、轻度至中度不典型增生及严重不典型增生患者的5年胃恶性肿瘤的年发病率分别为0.1%, 0.25%, 0.6%和6%[13]. Correa模式显示GC的发生发展经历多个步骤, 从慢性非萎缩性胃炎→CAG→肠上皮化生→不典型增生→黏膜内癌→浸润性癌[15]. 我们的研究结果与先前的研究结果相似, 并且与Correa等人提出的GC发生模式一致[16,17]. 因此, 对于CAG伴IM、CAG伴ATP(轻-中)的患者应加强内镜和病理组织学检查随访. 本研究数据显示, 对于CAG伴ATP(重)患者, 发生GC的风险性最高, 修订后的胃肠道上皮性肿瘤的维也纳分类也表明, 目前严重不典型增生患者在随访2年内发生GC的风险很高[18,19]. 因此, 我们建议一旦胃镜及病理确诊为伴有重度不典型增生的患者, 证实后依据指征及时行内镜下黏膜切除术并需短期内进行内镜和组织学的重新评估. 新的内镜技术(如窄带成像和放大内镜), 可以更清晰的显示黏膜表面的细微结构, 识别早期病变, 实现有针对性的活检[20,21].

总之, 男性、年龄大于55岁、胃黏膜病变程度为CAG发生GC的危险因素. 我们建议对于男性、年龄>55岁、伴有肠上皮化生或/和轻-中度不典型增生的

表 1　研究对象的一般情况 *n* (%)

	总数	CAG	CAG伴IM	CAG伴ATP(轻–中)	CAG伴ATP(重)
人数	522	150 (28.7)	293 (56.1)	65 (12.45)	14 (2.68)
男/女	279/243	66/84	157/136	36/29	8/6
平均年龄	50.3 ± 4.27	49.7 ± 3.86	50.5 ± 4.19	51.9 ± 3.89	53.1 ± 5.24

CAG: 慢性萎缩性胃炎; IM: 肠上皮化生; ATP: 不典型增生.

表 2　23例患者癌变情况

类型	性别	年龄	癌变距开始随访时间 (年)	病理结果
CAG	女	48	11	胃窦低分化腺癌
	女	57	7	胃角中分化腺癌
	男	52	11	胃窦中分化腺癌
	女	53	10	胃贲门高分化癌
CAG 伴IM	男	60	8	胃窦低分化腺癌
	男	54	10	胃角中分化腺癌
	女	52	9	胃窦低分化腺癌
	男	54	10	胃角低分化腺癌
	男	62	9	胃窦低分化腺癌
	女	53	11	胃神经内分泌癌
CAG伴ATP (轻–中)	女	54	9	胃窦低分化腺癌
	男	61	8	胃窦低分化腺癌
	男	51	9	胃角低分化腺癌
	男	58	7	胃窦中分化腺癌
	男	59	8	胃角中分化腺癌
	男	61	7	胃窦低分化腺癌
	女	51	12	胃贲门中分化癌
CAG伴ATP (重)	女	58	8	胃恶性淋巴瘤
	男	60	5	胃窦高分化腺癌
	男	48	6	胃窦中分化腺癌
	女	47	5	胃窦低分化腺癌
	女	58	5	胃窦低分化腺癌
	男	53	6	神经内分泌癌

CAG: 慢性萎缩性胃炎; IM: 肠上皮化生; ATP: 不典型增生.

CAG患者, 应加强内镜和病理组织学检查随访. 而对于伴有重度不典型增生患者, 癌变率较高, 需严格监测并重复多次胃黏膜活检, 证实后建议早期内镜下治疗.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)的发病率较高, 且具有高度侵袭性, 晚期GC患者, 预后不佳. 早期识别慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的高风险患者, 并有效的控制其危险因素可在一定程度上降低GC的发生率(对于减少胃恶性肿瘤发生具有一定的临床意义).

实验动机

本研究通过回顾性分析CAG患者进行长期的追踪随访, 探讨CAG发生GC的危险因素, 对于早期识别CAG高风险患者具有一定的临床意义.

实验目标

本研究通过回顾性分析CAG瞒着的临床资料, 确定了CAG发生GC的危险因素, 为临床内镜随访提供参考.

实验方法

回顾性分析522例CAG患者的年龄、性别、胃黏膜病变程度、生存时间及生存状态, 运用COX风险比例模

表 3 慢性萎缩性胃炎发生胃癌的单因素和多因素COX回归分析

	HR(单因素)	95%CI	HR(多因素)	95%CI
性别				
女	12.525	11.789–13.261	1.0	
男	12.543	11.545–13.540	2.464	1.091–5.565
年龄				
≤55	12.428	11.821–13.035	1.0	
>55	12.162	9.892–13.509	2.584	1.152–5.798
胃黏膜病变程度				
CAG	11.816	11.560–12.073	1.0	
CAG伴IM	11.876	10.875–12.876	6.261	1.453–26.986
CAG伴ATP (轻–中)	12.347	11.817–12.877	6.504	1.338–31.602
CAG伴ATP (重)	8.692	8.113–9.272	22.314	1.813–274.571

CAG: 慢性萎缩性胃炎; IM: 肠上皮化生; ATP: 不典型增生.

型分析影响CAG发生GC的危险因素.

实验结果

随访过程中, 522例CAG患者中23例患者诊断为胃恶性肿瘤, 发病率为4.41%(23/522), 多变量Cox回归分析显示, 男性、年龄>55岁、胃黏膜病变程度为CAG发生GC的危险因素.

实验结论

男性、年龄>55岁、伴有肠上皮化生或/和轻-中度不典型增生的CAG患者, 应加强内镜和病理组织学检查随访, 而对于伴有重度不典型增生患者, 发生GC的风险性最高, 建议早期内镜下治疗.

展望前景

本研究缺乏大样本数据和统计, 随访年限相对较短, 后续研究中需扩大病例数, 增加随访年限, 减少误差, 提高准确性.

4 参考文献

1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]

2 Borie F, Rigau V, Fingerhut A, Millat B; French Association for Surgical Research. Prognostic factors for early gastric cancer in France: Cox regression analysis of 332 cases. *World J Surg* 2004; 28: 686-691 [PMID: 15383869 DOI: 10.1007/s00268-004-7127-8]

3 Jin X, Zhu Z, Shi Y. Metastasis mechanism and gene/protein expression in gastric cancer with distant organs metastasis. *Bull Cancer* 2014; 101: E1-12 [PMID: 24649494]

4 Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen WQ, Ogunbiyi OJ, Rachet B, Soeberg MJ, You H, Matsuda T, Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385: 977-1010 [PMID: 25467588 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9]

5 Chung SJ, Park MJ, Kang SJ, Kang HY, Chung GE, Kim SG, Jung HC. Effect of annual endoscopic screening on clinicopathologic characteristics and treatment modality of gastric cancer in a high-incidence region of Korea. *Int J Cancer* 2012; 131: 2376-2384 [PMID: 22362223 DOI: 10.1002/ijc.27501]

6 Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, Shabana M, Kishimoto T, Fukao A. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PLoS One* 2013; 8: e79088 [PMID: 24236091 DOI: 10.1371/journal.pone.0079088]

7 Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 253-256 [PMID: 18452640 DOI: 10.1017/S002966510800712X]

8 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 87-108 [PMID: 25651787 DOI: 10.3322/caac.21262]

9 Chen J, Gong TT, Wu QJ. Parity and gastric cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep* 2016; 6: 18766 [PMID: 26727146 DOI: 10.1038/srep18766]

10 韩雪, 赵佳, 黄辰曦, 谢梦, 丁一波, 马立业, 张宏伟, 曹广文. 2002~2012年上海市杨浦区原发性胃癌发病及生存情况分析. 中华临床医师杂志(电子版) 2013; 7: 8169-8175 [DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.18.019]

11 王晓辉, 张小栋, 李辉玲, 刘玉琴. 2005-2007年兰州市恶性肿瘤发病状况分析. 中华疾病控制杂志 2012; 16: 113-116

12 Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, Lau JY, Sung JJ. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. *Gut* 2004; 53: 1244-1249 [PMID: 15306578 DOI: 10.1136/gut.2003.034629]

13 De Vries AC, Van Grieken NCT, Looman CWN, Casparie MK, De Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: A nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134: 945-952 [PMID: 18395075 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.071]

14 de Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2007; 12: 1-15 [PMID: 17241295 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2007.00475.x]
15 Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554-3560 [PMID: 3288329]
16 Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-6740 [PMID: 1458460]
17 Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007; 117: 60-69 [DOI: 10.1172/JCI30111]
18 Stolte M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages. *Virchows Arch* 2003; 442: 99-106 [PMID: 12596058 DOI: 10.1007/s00428-002-0680-3]
19 Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002; 51: 130-131 [PMID: 12077106]
20 Steele SR, Johnson EK, Champagne B, Davis B, Lee S, Rivadeneira D, Ross H, Hayden DA, Maykel JA. Endoscopy and polyps-diagnostic and therapeutic advances in management. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4277-4288 [PMID: 23885138 DOI: 10.3748/wjg.v19.i27.4277]
21 Kikuchi D, Iizuka T, Hoteya S, Yamada A, Furuhata T, Yamashita S, Domon K, Nakamura M, Matsui A, Mitani T, Ogawa O, Watanabe S, Kaise M. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for determining tumor invasion depth in early gastric cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 217695 [PMID: 23401676 DOI: 10.1155/2013/217695]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版出版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年11月8日; 26(31): 1818-1824

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i31.1818

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

*SERPINE1*基因在胃癌中的表达及临床意义

沈 苗, 钟兴伟

沈苗, 浙江德清县人民医院病理科 浙江省湖州市 313200

钟兴伟, 浙江德清县人民医院消化内科 浙江省湖州市 313200

沈苗, 主治医师, 研究方向为临床病例.

作者贡献分布: 此课题数据的分析与实验部分由沈苗完成; 数据校对、课题设计及审校由钟兴伟完成.

通讯作者: 钟兴伟, 主治医师, 313200, 浙江省湖州市德清县武康镇英溪南路120号, 浙江德清县人民医院消化内科. bai59525@163.com

收稿日期: 2018-09-03
修回日期: 2018-10-08
接受日期: 2018-10-19
在线出版日期: 2018-11-08

Clinical significance of expression of *SERPINE1* gene in gastric cancer

Miao Shen, Xing-Wei Zhong

Miao Shen, Department of Pathology, Deqing County People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Xing-Wei Zhong, Department of Gastroenterology, Deqing County People's Hospital, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Xing-Wei Zhong, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Deqing County People's Hospital, 120 Yingxi South Road, Wukang Town of Deqing County, Huzhou 313200, Zhejiang Province, China. bai59525@163.com

Received: 2018-09-03
Revised: 2018-10-08
Accepted: 2018-10-19
Published online: 2018-11-08

Abstract

AIM

To detect the expression of the *SERPINE1* gene and analyze its clinical significance in gastric cancer (GC).

METHODS

The patients with GC were selected from the TCGA database. K-M survival curve, COX proportional hazards model, χ^2 test and logistic regression were used to analyze the patients' data.

RESULTS

COX proportional risk model analysis showed that *SERPINE1* expression, age, T stage, N stage, M stage, and TNM stage were prognostic factors for overall survival. Among them, *SERPINE1* expression, age and M stage were independent risk factors affecting tumor prognosis. Chi-square test and logistic regression were used to analyze the risk factors affecting the expression of the *SERPINE1* gene. The results showed that the age, sex, tumor differentiation and tumor stage in GC patients did not affect the expression of the *SERPINE1* gene, while the expression in the gastric antrum was lower than that in other sites. *SERPINE1* expression was significantly higher in GC tissues than in adjacent normal tissues.

CONCLUSION

The expression of the *SERPINE1* gene in GC increases, which is associated with a poor prognosis of GC. *SERPINE1* may become a target for GC screening and treatment.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Prognosis; *SERPINE1*

Shen M, Zhong XW. Clinical significance of expression of *SERPINE1* gene in gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(31): 1818-1824 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1818.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1818

摘要

目的

分析*SERPINE1*基因在胃癌中的表达及临床意义.

方法

选取TCGA数据库中胃癌数据集, 采用K-M生存曲线、COX比例风险模型、χ^2检验(单因素分析)、Logistic回归对患者资料进行分析.

结果

COX风险比例模型对影响胃癌患者预后的因素进行了分析. 结果显示*SERPINE1*表达情况、年龄、T分期、N分期、M分期、TNM分期均能影响胃癌患者的预后. 而其中*SERPINE1*表达情况、年龄和M分期是影响肿瘤预后的独立危险因素. χ^2检验及Logistic回归对影响*SERPINE1*基因表达的危险因素进行了分析. 结果显示, 胃癌患者的基本年龄、性别、肿瘤分化程度及肿瘤分期均不会影响*SERPINE1*基因的表达, 而位于胃窦处胃癌的表达量较其它部位低. 我们分析了*SERPINE1*在胃癌组织中表达显著高于癌旁正常组织.

结论

本研究分析发现, *SERPINE1*基因在胃癌中表达增高, 与胃癌的不良预后相关. *SERPINE1*可能成为胃癌筛查及治疗靶点.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃癌; 预后; *SERPINE1*

核心提要: 癌症的精准治疗成为现今热议的话题. 我们分析发现*SERPINE1*在胃癌中高表达, 与胃癌的不良预后显著相关. 并且*SERPINE1*在胃癌组织中表达显著高于癌旁正常组织. 这提示*SERPINE1*可能成为预测胃癌预后及胃癌筛查指标.

沈苗, 钟兴伟. *SERPINE1*基因在胃癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2018; 26(31): 1818-1824 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1818.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1818

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一, 同时也是致死率最高的肿瘤之一[1]. 在中国, 尽管多年来发病率有所下降, 但GC在所有肿瘤中发病率和死亡率均排在第三位[2], 对公共健康构成严重威胁. GC可能由多种因素引起, 如饮食习惯, 激素营养素水平和其他引起慢性胃炎的因素[3,4]. 到目前为止, 目前的GC治疗技术已有明显改善, 但晚期患者 GC剩下的五年存活率仅为20%[5]. 因此, 鉴定新的治疗靶点和更好地理解GC发展的分子机制将对疾病的诊断和治疗有很大帮助.

SERPINE1, 也称为纤溶酶原激活物抑制剂1型(plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1), 作为组织纤溶酶原激活物(tPA)和尿激酶(uPA)的抑制剂起作用, 因此是纤维蛋白溶解抑制剂. 许多研究已经发现其在癌症中的异常表达. 例如, *SERPINE1*被发现在结直肠癌中高表达并且与肿瘤侵袭性和侵袭性有关[6]. 在许多其他癌症中也发现了*SERPINE1*的过度表达, 包括结直肠瘤[7], 食道癌[8], 膀胱癌[9], 胶质瘤[10]和肺癌[11]. 它可被视为预后不良的生物标志物. 同时, 我们进行的GC生物信息学分析也发现, *SELPINE1*高表达, 与患者的预后相关.

1 材料和方法

1.1 *材料* 我们利用TCGA数据库(https://portal.gdc.cancer.gov/)下载GC数据集的临床信息和基因表达信息. 临床信息包括: 性别、年龄、肿瘤位置、分化程度、T分期、N分期、M分期、TNM分期、总生存期、生存状态、无病生存期. 总生存期(overall survival, OS)定义为从手术到死亡或最后失访日期为止. 无病生存期(disease-free survival, DFS)的定义是指从随机化开始至疾病复发或由于疾病进展导致患者死亡的时间. 基因表达量根据中位数分为低表达组和高表达组.

1.2 *方法* 对下载的TCGA数据集进行筛选, 保留包含患者临床信息及生存信息的资料, 并将临床资料与患者基因资料整合, 删除仅有临床资料或基因资料的患者数据. 根据表达谱数据, 将*SERPINE1*表达从低到高排序, 取中位数作为节点, 将患者分为低表达组和高表达组. 实验中所用的GC标本来自于浙江省湖州市德清县人民医院, 并经过患者及家属知情同意. 所有标本在采集后与液氮中进行保存. 组织RNA的提取采用Qiagen RNeasy mini kit试剂盒.

统计学处理 应用SPSS 21.0对数据进行分析. 使用χ^2检验(单因素分析)或logistic回归模型(多变量分析)分析影响GC患者*SERPINE1*表达的危险因素. 生存分析采用Kaplan-Meier法(Log-rank检验)和COX比例风险模型, 分析影响肺癌患者生存的危险因素. *P*值小于0.05被认为具有统计学意义.

2 结果

2.1 *患者临床特征* 表1总结了TCGA数据库中患者基本信息. 在本项研究中基因和临床信息相匹配的患者一共有375例. 男性241(64.3%), 女性134(35.7%); >60岁患者250(66.7%), ≤60患者为121(32.3%). 发病部位主要为胃

表 1 胃癌患者基本临床信息

变量	*n* (%)
SLC52A3	
低表达	187 (49.90)
高表达	188 (50.10)
性别	
男性	241 (64.30)
女性	134 (35.70)
年龄	
≤60岁	121 (32.30)
>60岁	250 (66.70)
缺失	4 (1.10)
位置	
胃食管连接处	41 (10.90)
贲门	48 (12.80)
胃底/胃体	130 (34.70)
胃窦	138 (36.80)
缺失	18 (4.80)
分化程度	
G1+G2	147 (39.20)
G3+G4	219 (58.40)
缺失	9 (2.40)
T分期	
T1+T2	99 (26.40)
T3+T4	268 (71.50)
缺失	8 (2.10)
N分期	
N0	111 (29.60)
N1+N2+N3	246 (65.60)
缺失	18 (4.80)
M分期	
M0	330 (88.00)
M1	25 (6.70)
缺失	20 (5.30)
TNM分期	
Ⅰ+Ⅱ	164 (43.70)
Ⅲ+Ⅳ	188 (50.10)
缺失	23 (6.10)

体(34.7%)和胃窦(36.8)部; 有39.2%患者分化程度较低; T3及T4期患者占71.4%; 伴有淋巴结转移患者占65.5%; 6.7%患者伴有远处转移; 晚期患者占50.1%.

2.2 影响GC患者预后因素分析 我们COX风险比例模型对影响GC患者预后的因素进行了分析. 结果显示*SERPINE1*表达情况、年龄、T分期、N分期、M分期、TNM分期均能影响GC患者的预后. 而其中*SERPINE1*表达情况、年龄和M分期是影响肿瘤预后的独立危险因素(表2). 我们应用K-M曲线对不同*SERPINE1*表达患者进行了生存分析, 可以看出高表达*SERPINE1*患者预示一个不良预后(图1A), 而且高表达

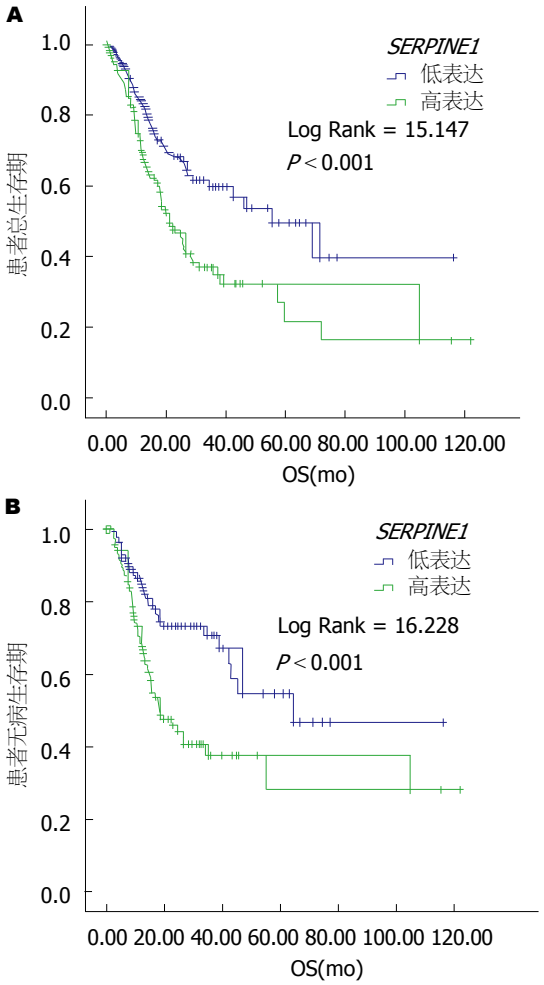


图 1 *SERPINE1*高表达及低表达患者总生存期(A)及无病生存期(B)分析.

*SERPINE1*患者更容易发生肿瘤复发(图1B).

2.3 影响*SERPINE1*基因表达的危险因素分析 我们应用χ^2检验及Logistic回归对影响*SERPINE1*基因表达的危险因素进行了分析. 结果显示(表3), GC患者的基本年龄、性别、肿瘤分化程度及肿瘤分期均不会影响*SERPINE1*基因的表达, 而位于胃窦处GC的表达量较其它部位低. 这些结果提示*SERPINE*的表达量不因肿瘤的分期及年龄、性别的不同而有所差异, 这提示*SERPINE1*基因可以独立的预测GC患者的预后.

2.4 *SERPINE1*基因在正常胃组织及GC组织中表达对比 我们在TCGA数据库中筛选出了32例GC旁组织*SERPINE1*表达情况, 与375例GC组织*SERPINE1*表达情况进行了对比, 发现GC组织中*SERPINE1*表达显著增高(图2). 接着我们对本院10例GC及癌旁组织进行了RNA提取, 应用qRT-PCR对样本*SERPINE1*表达情况进行了检测分析, 结果显示其中有9例患者的GC组织中的*SERPINE1*表达显著增高, 1例有所降低(采用*SERPINE1*相对表达量计算, 癌旁组织表达为1, 癌组织表达为4.9±2.8)(图3). 这提示*SERPINE1*基因表达情况可能作为

表 2　胃癌患者单因素及多因素COX比例风险模型分析

变量	单因素COX			多因素COX		
	HR	95%CI	*P*	HR	95%CI	*P*
SERPINE1			< 0.001			0.008
低表达	1			1		
高表达	1.928	1.377–2.699		1.66	1.139–2.418	
性别			0.168			0.187
男性	1			1		
女性	0.781	0.549–1.11		0.762	0.509–1.141	
年龄			0.018			0.002
≤60岁	1			1		
> 60岁	1.566	1.08–2.271		1.935	1.271–2.946	
位置						
胃食管连接处	1		0.572	1		0.617
贲门	1.592	0.795–3.188	0.19	1.651	0.739–3.69	0.222
胃底/胃体	1.216	0.647–2.286	0.543	1.261	0.593–2.682	0.547
胃窦	1.251	0.666–2.347	0.486	1.298	0.606–2.777	0.502
分化程度			0.079			0.076
G1+G2	1			1		
G3+G4	1.364	0.965–1.928		1.437	0.963–2.144	
T分期			0.011			0.333
T1+T2	1			1		
T3+T4	1.726	1.136–2.622		1.322	0.751–2.33	
N分期			0.003			0.244
N0	1			1		
N1+N2+N3	1.862	1.231–2.818		1.438	0.78–2.652	
M分期			0.004			0.04
M0	1			1		
M1	2.237	1.286–3.894		2.07	1.034–4.144	
TNM分期			< 0.001			0.638
Ⅰ+Ⅱ	1			1		
Ⅲ+Ⅳ	1.902	1.33–2.722		1.153	0.637–2.089	

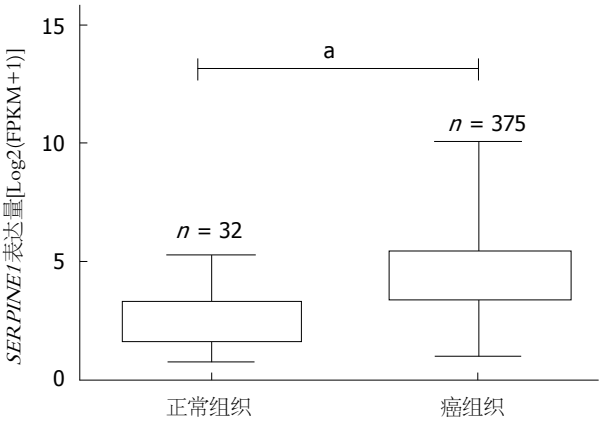


图 2　TCGA胃癌数据集中癌旁正常组织(32例)及胃癌组织(375例)*SERPINE1*表达量对比. *P<0.05, 与正常组织相比.

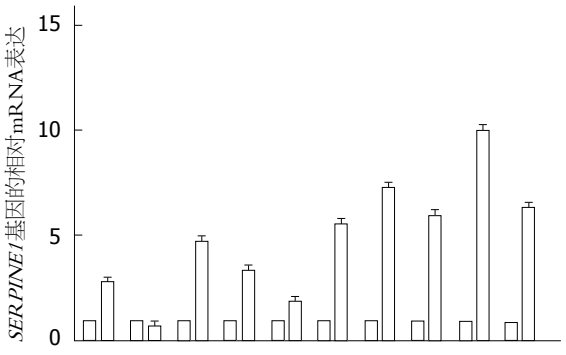


图 3　10例胃癌患者癌旁正常胃组织及相匹配胃癌组织*SERPINE1*表达量比较.

表 3　胃癌χ^2检验(单因素)及Logistic回归模型分析影响*SERPINE1*表达因素

变量	单因素		多因素		
	n	*P*	HR	95%CI	*P*
性别		0.799			0.465
男性	241		1		
女性	134		0.836	0.518–1.351	
年龄		0.941			0.765
≤60岁	121		1		
>60岁	250		1.078	0.657–1.769	
位置		0.061			
胃食管连接处	41		1		0.015
贲门	48		0.789	0.309–2.016	0.62
胃底/胃体	130		0.862	0.377–1.971	0.724
胃窦	138		0.397	0.174–0.904	0.028
分化程度		0.359			0.254
G1+G2	147		1		
G3+G4	219		1.334	0.813–2.188	
T分期		0.231			0.765
T1+T2	99		1		
T3+T4	268		1.1	0.588–2.059	
N分期		0.758			0.851
N0	111		1		
N1+N2+N3	246		0.937	0.474–1.852	
M分期		0.505			0.364
M0	330		1		
M1	25		1.574	0.591–4.194	
TNM分期		0.450			0.768
Ⅰ+Ⅱ	164		1		
Ⅲ+Ⅳ	188		1.113	0.547–2.265	

一个GC筛查的指标.

3 讨论

GC是当今世界上发病率和死亡率最高的肿瘤之一. 在中国, GC每年新发病例约为410000人, 每年死亡病例约为294000人[12]. GC的发病机制目前仍不明确, 可能与遗传背景及环境因素相关. 虽然近年来GC诊治疗效已经有了很大进展, 但在中国GC的5年生存率仅为35.9%, 远低于日本的60.3%和韩国的68.9%[13]. 早期GC患者进行根治性切除术后的5年生存率可达90%[14], GC患者预后不佳, 一方面是由于早期阶段的GC患者通常没有症状, 许多患者在去医院寻求胃病帮助时被诊断为晚期GC[15]; 另一方面可能是因为GC的治疗效果不佳. 目前GC的治疗仍以手术加放化疗为主, 并且中晚期GC化疗仍是主要治疗手段, 但是晚期GC化疗反应率仍处于较低水平[16-18]. 近年来, 随着基因组学及生物信息学技术的发展, 肿瘤的精准治疗成为目前研究的热点. GC的发病机制、驱动基因、生物标志物及靶向治疗成为目前GC相关研究的方向. 因此, 探索与GC预后的分子标志物, 以改善GC患者的预后非常重要.

SERPINE1, 也称为PAI-1, 作为组织纤溶酶原激活剂的诱饵, 用于调节纤维蛋白溶解. 许多研究表明, PAI-1可作为促肿瘤发生因子的影响因素, 有证据证明PAI-1的产生受促肿瘤因子如转化生长因子b, 白细胞介素-6和肿瘤坏死因子a[19]目前在结直肠癌[7], 食道癌[8], 膀胱癌[9], 胶质瘤[10]和肺癌[11]均发现了*SERPINE1*基因的表达增高, 是影响这些肿瘤预后的不良因素. 在结直肠癌中, *SERPINE1*表达水平与淋巴结受累, 血管侵犯和微卫星不稳定性相关, *SERPINE1*可能是通过抑制蛋白水解活性的促血管生成作用及通过纤溶酶原系统的蛋白水解作用和被蛋白水解机制调节基质重塑的功能促进肿瘤的转移[7,20]. 在胶质瘤中, *SERPINE1*高表达能够促进肿瘤的迁移、侵袭及增殖, 而高表达miR-1275能够得到相反的结果. 进一步研究发现, miR-1275能够靶向作用于*SERPINE1*基因, 进而激活p53信号通路, 从而抑制胶质瘤细胞的迁移、侵袭及增殖, 促进细胞凋亡[10]. 在

非小细胞肺癌(NSCLC)中, *SERPINE1*在NSCLC复发转移患者中升高, 与NSCLC预后呈负相关. miR-34a在NSCLC转移患者中下降, 与NSCLC预后呈正相关. 此外, PAI-1证实为miR-34a的靶基因并激活Stat3信号传导途径以促进NSCLC细胞中的上皮-间质转化. PAI-1与PIAS3相互作用以调节Stat3依赖性基因表达, 并且StatR3转录抑制miR-34a通过Stat3信号传导形成正调节环[11].

本研究分析发现, *SERPINE1*基因在GC中表达增高, 与GC的不良预后相关. 在对SERPINE1基因表达影响因素分析中发现, *SERPINE1*基因表达除可能与肿瘤位置相关外, 与其他临床因素并不相关, 这提示*SERPINE1*表达情况可以独立的预测GC的预后. 另外, 研究发现GC组织中*SERPINE1*基因表达显著高于癌旁组织, 这提示*SERPINE1*可能成为GC筛查的指标. 总之, *SERPINE1*可能成为GC筛查及治疗靶点.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是世界上发病率及死亡率最高的肿瘤之一. 因此GC的诊断和治疗成为热点及难点. 近年来癌症的精准治疗成为了研究热点, 寻找GC筛查及治疗的基因靶点成为亟待解决的问题.

实验动机

本研究拟通过目前TCGA数据分析寻找GC早期筛查及治疗的基因靶点.

实验目标

通过TCGAGC相关数据集的分析, 寻找影响GC预后的基因靶点.

实验方法

通过对TCGAGC数据集临床资料及相对应的基因资料的分析, 获得GC预后独立危险因素. 探讨不同临床特征对于基因表达的影响. 分析GC组织基因表达与癌旁正常组织基因表达的差异.

实验结果

*SERPINE1*表达情况、年龄、T分期、N分期、M分期、TNM分期均能影响GC患者的预后. 而其中*SERPINE1*表达情况、年龄和M分期是影响肿瘤预后的独立危险因素. GC患者的基本年龄、性别、肿瘤分化程度及肿瘤分期均不会影响*SERPINE1*在GC组织中表达显著高于癌旁正常组织.

实验结论

我们的研究结果提示, *SERPINE1*是影响GC患者预后的独立因素. GC组织中*SERPINE1*基因表达显著高于癌旁组织.

展望前景

*SERPINE1*的高表达与GC的不良预后相关. *SERPINE1*可能成为GC筛查及治疗靶点.

4 参考文献

1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7-30 [PMID: 29313949 DOI: 10.3322/caac.21442]

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]

3 Yasui W, Oue N, Sentani K, Sakamoto N, Motoshita J. Transcriptome dissection of gastric cancer: identification of novel diagnostic and therapeutic targets from pathology specimens. *Pathol Int* 2009; 59: 121-136 [PMID: 19261089 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2009.02329.x]

4 Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137-2150 [PMID: 16682732]

5 Zambon CF, Basso D, Navaglia F, Falda A, Belluco C, Fogar P, Greco E, Gallo N, Farinati F, Cardin R, Rugge M, Di Mario F, Plebani M. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2004; 126: 382-384 [PMID: 14753224]

6 Zhou Q, Wang X, Yu Z, Wu X, Chen X, Li J, Zhu Z, Liu B, Su L. Transducin (β)-like 1 X-linked receptor 1 promotes gastric cancer progression via the ERK1/2 pathway. *Oncogene* 2017; 36: 1873-1886

7 Mazzoccoli G, Pazienza V, Panza A, Valvano MR, Benegiamo G, Vinciguerra M, Andriulli A, Piepoli A. ARNTL2 and SERPINE1: potential biomarkers for tumor aggressiveness in colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 501-511 [PMID: 22198637 DOI: 10.1007/s00432-011-1126-6]

8 Klimczak-Bitner AA, Kordek R, Bitner J, Musiał J, Szemraj J. Expression of MMP9, SERPINE1 and miR-134 as prognostic factors in esophageal cancer. *Oncol Lett* 2016; 12: 4133-4138 [PMID: 27895782 DOI: 10.3892/ol.2016.5211]

9 Zhang G, Gomes-Giacoia E, Dai Y, Lawton A, Miyake M, Furuya H, Goodison S, Rosser CJ. Validation and clinicopathologic associations of a urine-based bladder cancer biomarker signature. *Diagn Pathol* 2014; 9: 200 [PMID: 25387487 DOI: 10.1186/s13000-014-0200-1]

10 Wu DM, Wang S, Wen X, Han XR, Wang YJ, Fan SH, Zhang ZF, Shan Q, Lu J, Zheng YL. MircoRNA-1275 promotes proliferation, invasion and migration of glioma cells via SERPINE1. *J Cell Mol Med* 2018; 22: 4963-4974 [PMID: 30024092 DOI: 10.1111/jcmm.13760]

11 Lin X, Lin BW, Chen XL, Zhang BL, Xiao XJ, Shi JS, Lin JD, Chen X. PAI-1/PIAS3/Stat3/miR-34a forms a positive feedback loop to promote EMT-mediated metastasis through Stat3 signaling in Non-small cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 493: 1464-1470 [PMID: 28988111 DOI:

10.1016/j.bbrc.2017.10.014]
12 Yang L, Zheng R, Wang N, Yuan Y, Liu S, Li H, Zhang S, Zeng H, Chen W. Incidence and mortality of stomach cancer in China, 2014. *Chin J Cancer Res* 2018; 30: 291-298 [PMID: 30046223 DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.03.01]
13 Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018; 391: 1023-1075 [PMID: 29395269 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3]
14 Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 211-217 [PMID: 23639637 DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.002]
15 季加孚. 我国胃癌防治研究三十年回顾. 中国肿瘤临床 2013; 1345-1351 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20131950]
16 Yashiro M, Matsuoka T. Sentinel node navigation surgery for gastric cancer: Overview and perspective. *World J Gastrointest Surg* 2015; 7: 1-9 [PMID: 25625004 DOI: 10.4240/wjgs.v7.i1.1]
17 Wong R, Cunningham D. Optimising treatment regimens for the management of advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 605-608 [PMID: 19321659 DOI: 10.1093/annonc/mdp203]
18 Zheng L, Tan W, Zhang J, Yuan D, Yang J, Liu H. Combining trastuzumab and cetuximab combats trastuzumab-resistant gastric cancer by effective inhibition of EGFR/ErbB2 heterodimerization and signaling. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63: 581-586 [PMID: 24668364 DOI: 10.1007/s00262-014-1541-z]
19 Placencio VR, DeClerck YA. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Cancer: Rationale and Insight for Future Therapeutic Testing. *Cancer Res* 2015; 75: 2969-2974 [PMID: 26180080 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0876]
20 Vial D, McKeown-Longo PJ. PAI1 stimulates assembly of the fibronectin matrix in osteosarcoma cells through crosstalk between the alphavbeta5 and alpha5beta1 integrins. *J Cell Sci* 2008; 121: 1661-1670 [PMID: 18445685 DOI: 10.1242/jcs.020149]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年11月8日; 26(31): 1825-1831

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i31.1825

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床研究 CLINICAL RESEARCH

西藏各地市健康人群*H. pylori*菌感染状况分析

陈 茉, 刘 超, 李晓萍, 宦 徽, 胡仁伟, 吴 浩, 邓 凯

陈茉, 刘超, 李晓萍, 宦徽, 四川大学华西医院西藏成办分院消化内科 四川省成都市 610041

胡仁伟, 吴浩, 邓凯, 四川大学华西医院消化内科 四川省成都市 610041

陈茉, 主治医师, 主要从事幽门螺杆菌及消化系统常见疾病诊疗方面的研究.

作者贡献分布: 此课题由陈茉与邓凯设计; 研究过程数据收集由陈茉、刘超、李晓萍及宦徽完成; 数据分析由陈茉、胡仁伟、吴浩及邓凯完成; 本论文写作由陈茉与刘超完成; 胡仁伟、吴浩及邓凯指导审校.

基金项目: 国家自然科学基金青年项目, No. 81600511; 四川大学青年启动基金, No. 2017SCU11073.

通讯作者: 邓凯, 副教授, 610041, 四川省成都市武侯区国学巷37号, 四川大学华西医院消化内科. dengkai11111@qq.com
电话: 028-85423387

收稿日期: 2018-09-10
修回日期: 2018-10-08
接受日期: 2018-10-19
在线出版日期: 2018-11-08

Prevalence of *H. pylori* infection in healthy population in Tibet

Mo Chen, Chao Liu, Xiao-Ping Li, Hui Huan, Ren-Wei Hu, Hao Wu, Kai Deng

Mo Chen, Chao Liu, Xiao-Ping Li, Hui Huan, Department of Gastroenterology, Tibetan Chengdu Branch of West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Ren-Wei Hu, Hao Wu, Kai Deng, Department of Gastroenterology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81600511; Sichuan University Youth Startup Fund, No. 2017SCU11073.

Correspondence to: Kai Deng, Associate Professor, Department of Gastroenterology, West China Hospital of Sichuan University, 37 Guoxue Lane, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. dengkai11111@qq.com

Received: 2018-09-10
Revised: 2018-10-08
Accepted: 2018-10-19
Published online: 2018-11-08

Abstract

AIM

To investigate the prevalence rate of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in Tibet, so as to provide an epidemiological basis for the management of *H. pylori* infection.

METHODS

A retrospective study was performed for investigating *H. pylori* infection among the healthy population who underwent ^{13}C-urea breath test at the Hospital of Tibetan Chengdu Branch of West China Hospital during 2017. The data of clinical characteristics, residential address and *H. pylori* infection status were collected and recorded.

RESULTS

A total of 931 subjects were enrolled in this retrospective study, of which 480 (51.6%, 95%CI: 48.3%-54.8%) were *H. pylori* positive, including 331 in the Tibetan ethnic group (331/586, 56.5%, 95%CI: 52.5%-60.5%) and 149 in the Han ethnic group (149/345, 43.2%, 95%CI: 37.9%-48.4%). The prevalence rate of *H. pylori* infection in the Tibetan ethnic group was significantly higher than that of the Han ethnic group ($P < 0.001$). The prevalence rate of *H. pylori* infection in different regions of Tibet were as follows: Lhasa 99/219 (45.2%, 95%CI: 38.6%-51.8%), Qamdo 213/372 (57.3%, 95%CI: 52.2%-62.3%), Linzhi 56/110 (50.9%, 95%CI: 41.4%-60.4%), Shannan 25/63 (39.7%, 95%CI: 27.3%-52.1%), Shigatse 21/51 (41.2%,

95%CI: 27.2%-55.2%), Nagqu Prefecture 17/40 (42.5%, 95%CI: 26.5%-58.5%), Ngari Prefecture 49/76 (64.5%, 95%CI 53.5%-75.5%). The prevalence rates of *H. pylori* infection were significantly different among the above regions ($P = 0.002$).

CONCLUSION

Nowadays, the prevalence rate of *H. pylori* infection in Tibet has nearly declined to the national level. The prevalence rates of *H. pylori* infection are different between Tibetan and Han ethnic groups and among different regions in Tibet.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori* infection; Prevalence rate; ^{13}C-urea breath test; Tibet; Retrospective study

Chen M, Liu C, Li XP, Huan H, Hu RW, Wu H, Deng K. Prevalence of *H. pylori* infection in healthy population in Tibet. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(31): 1825-1831 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1825.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1825

摘要

目的

了解目前西藏地区人群幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)的感染状况, 为西藏地区幽门螺杆菌感染的防治提供临床数据.

方法

回顾2017年于西藏自治区人民政府驻成都办事处医院就诊且同时完成^{13}C-尿素呼气试验的西藏地区体检者, 收集临床资料、常居留地及*H. pylori*检测结果等.

结果

共纳入931例病例, *H. pylori*总体阳性率为480/931(51.6%, 95%CI: 48.3%-54.8%), 其中藏族586例, *H. pylori*阳性率为331/586(56.5%, 95%CI: 52.5%-60.5%); 汉族345例, *H. pylori*阳性率为149/345(43.2%, 95%CI: 37.9%-48.4%). 藏汉族之间*H. pylori*阳性率存在显著差异($P<0.001$). 西藏地区各地市的*H. pylori*阳性率分别为: 拉萨市99/219(45.2%, 95%CI: 38.6%-51.8%), 昌都市213/372(57.3%, 95%CI: 52.2%-62.3%), 林芝市56/110(50.9%, 95%CI: 41.4%-60.4%), 山南市25/63(39.7%, 95%CI: 27.3%-52.1%), 日喀则市21/51(41.2%, 95%CI: 27.2%-55.2%), 那曲地区17/40(42.5%, 95%CI: 26.5%-58.5%), 阿里地区49/76(64.5%, 95%CI: 53.5%-75.5%), 各地市之间的*H. pylori*阳性率存在差异($P = 0.002$).

结论

西藏地区*H. pylori*现患率已下降趋于全国水平, 藏汉族之间现患率存在差异, 各地市*H. pylori*现患率亦存在差异.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺旋杆菌感染; 现患率; ^{13}C-尿素呼气试验; 西藏; 回顾性研究

核心提要: 幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)在西藏地区感染率尤其高, 然而西藏地广人稀, 居住分散且流动性大, 大范围流行病学调查较困难. 本研究通过健康体检人群*H. pylori*感染的情况间接反映各地区藏汉族间*H. pylori*现患率的状况, 从而为有效地制定差异化的*H. pylori*防治策略提供依据, 推进西藏各地区民众健康水平改善.

陈茉, 刘超, 李晓萍, 宦徽, 胡仁伟, 吴浩, 邓凯. 西藏各地市健康人群*H. pylori*菌感染状况分析. 世界华人消化杂志 2018; 26(31): 1825-1831
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1825.htm
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1825

0 引言

幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)感染不仅是慢性胃炎[1-3]、消化性溃疡[1-3]、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤[4-6]等消化道疾病的主要致病因子, 而且还与血液病、心血管疾病、自身免疫性疾病及皮肤病等胃肠外相关性疾病[4]密切相关, 是严重危害我国人民健康的公共卫生问题. 西藏自治区地处青藏高原, 位于我国西南部, 以藏族为主, 因特殊的地理环境、生活方式以及饮食习惯与内地存在着一定的差异, 从而使得幽门螺杆菌感染的流行病学特点也存在一定差异. 十余年前全国流行调查显示西藏地区*H. pylori*感染率高达84.62%±8.70%, 居全国首位[7]. 随着西藏各地区经济、卫生健康意识近年持续地提升, *H. pylori*感染的分布也将会发生改变, 因此探明西藏各地区目前*H. pylori*感染情况和分布特征将有助于西藏各地区制定针对性的*H. pylori*防治策略. 然而西藏地域辽阔, 约占国土面积的1/8, 全区人口三百余万, 居住分散且流动性大, 各地市人口仅数万至数十万之间, 使得针对西藏地区*H. pylori*流行学调查工作

的开展较为困难. 我院为西藏自治区直属定点医院, 主要为西藏地区民众提供内地就医及医疗保健服务, 所服务的对象覆盖全区各地市. 因此基于上述人群所得数据对于反映西藏地区*H. pylori*流行状况将具有一定的代表性. 我们回顾性分析西藏自治区人民政府驻成都办事处医院2017年西藏地区健康体检者*H. pylori*感染的情况, 旨在为西藏各地区制定差异化的*H. pylori*防控策略提供数据支持.

1 材料和方法

1.1 材料 2017-01/2017-12于西藏自治区人民政府驻成都办事处医院就诊的来自于西藏各地区的健康体检者. 排除标准: (1)年龄＜16岁; (2)既往或现症消化性溃疡和胃癌者; (3)有严重的其他系统慢性疾病或肿瘤者; (4)近4 wk内使用抗生素、质子泵抑制剂、H_2受体拮抗剂及铋剂等药物者. 共筛选出931例患者, 年龄51.1岁±12.2岁, 其中男性520例, 女性411例, 藏族586例, 汉族345例.

1.2 方法 体检者在进行^{13}C-尿素呼气试验前4 wk内均未服用抗生素、质子泵抑制剂、H_2受体拮抗剂及铋剂等药物. 检查前禁食6 h以上, 先采集基线呼气样本, 然后口服^{13}C-尿素呼气试验胶囊1粒(不能咬破胶囊), 静坐30 min后进行呼气试验, 采用碳13呼气试验测试仪(海得威HCBT-01型)测定口服^{13}C尿素前后气体标本. 当DOB值<4.0可判断体检者*H. pylori*为阴性; DOB≥4.0可判断体检者*H. pylori*为阳性.

收集并记录^{13}C尿素呼气实验结果以及患者的相关信息(年龄、性别、民族、长期居住地等). 本研究已获得四川大学华西医院成办分院的伦理委员会批准, 临床资料的收集均征得所纳入体检者的同意.

统计学处理 运用SPSS 13.0软件进行统计学分析, 计数资料以*n*(%)及95%CI表示, 使用χ^2检验进行比较; 计量资料以mean±SD表示, 若正态分布且方差齐, 使用单因素方差分析(one-way ANOVA)进行比较; 若方差不齐则采用Welch与Brown-Forsythe检验, 检验水准$\alpha = 0.05$, $P<0.05$表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 纳入对象的一般情况 本研究共纳入931例来自西藏地区的健康体检者, 藏、汉族年龄分别为49.7岁±12.6岁和53.4岁±11.1岁, 其中藏族组略年轻(Welch与Brown-Forsythe检验, $P<0.001$). 本研究共纳入女性411例与男性520例, 其中女性组*H. pylori*阳性率略高于男性组(228/411 *vs* 252/520, $\chi^2 = 4.520$, $P = 0.033$), 而依据藏族(156/258 *vs* 175/328, $\chi^2 = 2.971$, $P = 0.085$)与汉族(72/153 *vs* 77/192, $\chi^2 = 1.678$, $P = 0.195$)亚组分析仅发现稍升高的趋势, 但均未达统计学差异.

2.2 西藏地区藏汉族间*H. pylori*阳性率 本研究共纳入931例体检者, 西藏地区目前的*H. pylori*总体阳性率为480/931(51.6%, 95%CI: 48.3%-54.8%), 其中藏族586例, *H. pylori*阳性率为331/586(56.5%, 95%CI: 52.5%-60.5%); 汉族345例, *H. pylori*阳性率为149/345(43.2%, 95%CI: 37.9%-48.4%). 藏汉族之间*H. pylori*阳性率存在显著差异($P<0.001$, 表1).

2.3 不同地区*H. pylori*阳性率 本研究纳入了来自西藏各地区的体检者931例, 包括: 拉萨市219例, 昌都市372例, 林芝市110例, 山南市63例, 日喀则市51例, 那曲地区 40例, 阿里地区76例. *H. pylori*阳性率分别为: 拉萨市99/219(45.2%, 95%CI: 38.6%-51.8%), 昌都市213/372(57.3%, 95%CI: 52.2%-62.3%), 林芝市56/110(50.9%, 95%CI: 41.4%-60.4%), 山南市25/63(39.7%, 95%CI: 27.3%-52.1%), 日喀则市21/51(41.2%, 95%CI: 27.2%-55.2%), 那曲地区17/40(42.5%, 95%CI: 26.5%-58.5%), 阿里地区49/76(64.5%, 95%CI: 53.5%-75.5%), 各地市之间的*H. pylori*阳性率存在明显差异($\chi^2 = 20.525$, $P = 0.002$, 表1), 其中阿里地区及昌都市*H. pylori*阳性率相对高于西藏其他地区(图1).

3 讨论

*H. pylori*是一种螺旋形、微需氧的革兰阴性杆菌, 主要定植于胃黏膜引起*H. pylori*的感染, 可引起胃癌等胃十二指肠疾病及胃肠外疾病, 在1994年世界卫生组织国际癌症研究机构将幽门螺杆菌定义为Ⅰ类致癌原, 且将根除*H. pylori*作为预防胃癌的一级预防策略. 胃癌作为我国发病率最高的恶性肿瘤之一, 如果从病因学角度对其进行预防干预, 那么检测和治疗*H. pylori*感染对胃癌的预防显得尤为重要. 同时, 对*H. pylori*的积极预防, 也可减轻或避免*H. pylori*相关疾病的发生.

总体而言, 发展中国家的*H. pylori*感染率高于发达国家, 不同地理区域的 *H. pylori*感染率存在差异, 个人卫生习惯、公共卫生条件、人口密集程度、水源供应、社会经济状况、个体教育程度、婚姻状况等均与*H. pylori*感染密切相关. *H. pylori*感染在我国人群中普遍存在, 平均感染为54.8%, 西藏地区感染率尤为高. 2002-2004年中国幽门螺杆科研协作组曾对全国19各省、市、区26341人的*H. pylori*感染情况进行了调查, 显示自然人群*H. pylori*感染率为56.2%, 其中广东地区最低42.0%±4.1%, 西藏地区高达84.6%±8.7%[7]. 近年

表 1 西藏各地区*H. pylori*感染状况

分组	*H. pylori*阴性	*H. pylori*阳性	*H. pylori*阳性率(95%CI)	χ^2	*P*值
藏族	255	331	56.5% (52.5%–60.5%)	15.371	< 0.001
汉族	196	149	43.2% (37.9%–48.4%)		
合计	451	480	51.6% (48.3%–54.8%)		
西藏各地市之间*H. pylori*阳性率比较				20.525	0.002
拉萨	120	99	45.2% (38.6%–51.8%)		
藏族	40	46	53.5% (42.7%–64.2%)	3.922	0.048
汉族	80	53	39.8% (31.4%–48.3%)		
昌都	159	213	57.3% (52.2%–62.3%)		
藏族	109	157	59.0% (53.1%–65.0%)	1.188	0.276
汉族	50	56	52.8% (43.2%–62.5%)		
日喀则	30	21	41.2% (27.2%–55.2%)		
藏族	22	14	38.9% (22.2%–55.6%)	0.264	0.607
汉族	8	7	46.7% (18.1%–75.3%)		
山南	38	25	39.7% (27.3%–52.1%)		
藏族	20	18	47.4% (30.7%–64.0%)	2.363	0.124
汉族	18	7	28.0% (9.1%–46.9%)		
那曲地区	23	17	42.5% (26.5%–58.5%)		
藏族	10	10	50.0% (26.0%–74.0%)	0.921	0.337
汉族	13	7	35.0% (12.1%–57.9%)		
林芝	54	56	50.9% (41.4%–60.4%)		
藏族	34	42	55.3% (43.8%–66.7%)	1.865	0.172
汉族	20	14	41.2% (23.7%–58.6%)		
阿里地区	27	49	64.5% (53.5%–75.5%)		
藏族	20	44	68.8% (57.1%–80.4%)	3.236	0.101
汉族	7	5	41.7% (8.9%–74.7%)		

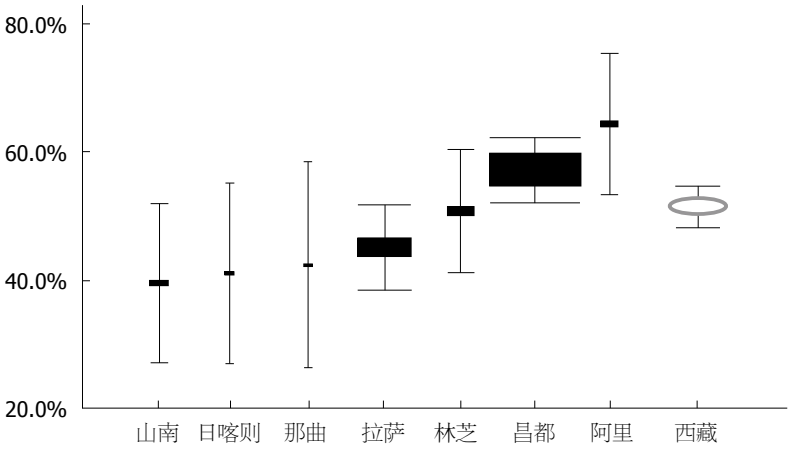


图 1 西藏各地区*H. pylori*现患率的情况. 中间黑色方框大小与样本量正相关, 上下横杠代表95%CI, 最右侧为西藏地区*H. pylori*总体现患率. *H. pylori*: 幽门螺旋杆菌.

来随着西藏地区人民生活水平的持续改善, 卫生健康意识的逐步提升, 以及*H. pylori*检测技术在藏区的普及, 使得我们对于西藏地区*H. pylori*感染的现状逐步有新认识. 宗晔、郭春亮以及彭华等报道拉萨市*H. pylori*总体感染率52.2%-70.3%[8-10], 暴金伦等[11]报道山南地区*H. pylori*总体感染率为63.4%, 杨大平等[12]报道日喀则*H. pylori*总体感染率66.0%.

*H. pylori*检测方法多种多样, 临床常用检查方法主要分为侵入性与非侵入性两大类, 非侵入性检查方法包括尿素呼气试验、血清学抗体、粪便抗原等. ^{13}C-尿

素呼气试验作为一种非侵入性的检查方法, 因准确性高、易于操作、无创无痛苦, 能够反映*H. pylori*感染状况, 且具有很高的可信度, 故常用于检测*H. pylori*.

本研究回顾性分析了931例西藏地区体检者的^{13}C-尿素呼气试验报告, 结果显示总体*H. pylori*现患率(51.6%, 95%CI: 48.3%-54.8%)并没有高达84.6%±8.7%[7], 有接近全国平均感染率的趋势, 但仍高于周边的四川省(39.3%)[13]. 该回顾性研究所纳入人群几乎涵盖整个西藏地区, 对于反映西藏地区*H. pylori*感染情况具有一定的代表性, 与其他同类报道的*H. pylori*感染率相似[13]. 本研究结果显示近年来西藏地区*H. pylori*感染率有明显降低趋势, 其原因可能与以下因素有关: (1)随着我国改革开放以来, 国家经济水平整体提高, 西藏地区人民生活水平显著提高; (2)西藏地区的公共卫生条件得到明显改善, 民众的卫生健康意识也得到提升. 随着*H. pylori*相关知识的逐渐普及, 民众开始更多地关注食品卫生的健康, 从而降低了*H. pylori*的暴露风险; (3)*H. pylori*根除治疗的实施以及抗生素的广泛应用. 上述因素综合作用使得西藏地区*H. pylori*现患率有降低趋势. 此外本研究显示西藏地区藏汉族之间*H. pylori*现患率存在明显差异(藏56.5%/汉43.2%, P<0.001), 该现象与以往报道相似[13], 该差异可能与藏汉族之间生活方式及饮食习惯的差异有关.

*H. pylori*主要以粪-口和口-口的方式传播[8,9], 多项研究显示母亲或祖母感染*H. pylori*是儿童感染*H. pylori*的重要来源[14-16]. 本研究结果显示西藏地区女性*H. pylori*现患率高于男性(55.5% *vs* 48.5%, χ^2 = 4.520, P = 0.033), 然而依据藏汉族亚组进一步分析, 仅显示稍升高趋势, 但无统计学差异. 可能由于亚组分析时各组样本例数减少, 使得统计学效价被降低, 导致统计学差异不明显. 该差异的发现可能为西藏地区制定差异化的*H. pylori*相关防控策略提供有价值的线索. 若西藏地区开展*H. pylori*相关卫生健康知识宣讲工作, 那么对于女性人群需要投入更多的关注及精力, 将有助于降低儿童的*H. pylori*感染.

本研究所纳入人群来源于西藏各地市, 所得结果具有一定的代表性, 结果显示各地市之间的*H. pylori*现患率存在明显差异(P = 0.002), 其中山南市相对低些(39.7%, 95%CI: 27.3%-52.1%), 而阿里地区(64.5%, 95%CI: 53.5%-75.5%)及昌都市(57.3%, 95%CI: 52.2%-62.3%)相对高些(图1). 由于部分地市(山南市、日喀则、那曲地区)所纳入样本例数偏少, 引起*H. pylori*现患率估计值的偏差过大, 尚未发现统计学差异. 针对纳入样本例数较多的地市进行比较分析, 结果显示拉萨市*H. pylori*现患率低于阿里地区(P = 0.005)及昌都地区(P = 0.005)(图1), 目前尚不清楚引起该差异的原因. 现有研究显示幽门螺杆菌的高感染率与农村[17]、家庭状况及健康意识[18-22]、饮食卫生习惯[23]、童年时代的生活环境[24]等等因素有关. 总体而言拉萨市的经济及公共卫生条件优于其他地区, *H. pylori*现患率的降低可能源于民众经济状况及健康意识的改善. 据此推测西藏各地市*H. pylori*现患率的差异与各地市卫生条件、民众卫生习惯及健康意识等因素有关.

本研究纳入人群所涉及地域广阔, 部分地区纳入病例较少, 可能引起所估计*H. pylori*现患率不精准, 希望以后的研究纳入多中心的数据, 将更真实准确地反映西藏地区*H. pylori*感染的情况, 有助于推进西藏各地区*H. pylori*的监控, 将利于制定有针对性的卫生防治策略, 降低胃癌的发生, 从而进一步改善藏区民众的健康, 促进民族共同繁荣.

文章亮点

实验背景

我国为幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)高感染地区, 感染人数近半, 各地区间存在差异, 其中西藏地区感染尤为严重, 西藏地区地广人稀, 且居住分散, 关于西藏各地市*H. pylori*感染的状况数据仍较少, 有待更多的研究数据报告来完善.

实验动机

西藏为我国*H. pylori*高感染地区之一, 人群居住分散, 不利于通过流行调查的方式明确各地市*H. pylori*的感染现状. 本研究通过对健康体检人群数据进行回顾分析, 获得*H. pylori*感染的数据, 旨在初步估计西藏各地市*H. pylori*的流行状况.

实验目标

本研究通过回顾性分析西藏各地市健康体检者*H. pylori*感染的情况, 从而发现西藏各地市间、藏汉民族间*H. pylori*流行的特点, 有利于制定针对性的防控措施, 促进西藏各地市的*H. pylori*的防控工作.

实验方法

本研究收集来自西藏地区健康体检者的^{13}C呼气试验检查结果及临床资料, 通过计算来自各地市健康体检

人群的*H. pylori*感染率, 并运用卡方检验等统计学方法进行比较分析, 发现西藏各地市、藏汉族组间*H. pylori*感染的特点.

实验结果

本研究结果显示西藏地区藏族人群*H. pylori*感染率明显高于汉族人群, 各地市间*H. pylori*感染率也存在明显差异, 其中昌都、阿里地区*H. pylori*感染率稍高于其他地区.

实验结论

西藏地区人群*H. pylori*感染率已下降趋近全国平均水平, 藏族人群*H. pylori*感染率明显高于汉族人群, 各地市间*H. pylori*感染情况亦存在差异.

展望前景

本研究虽针对西藏各地市健康人群*H. pylori*感染率进行了回顾性分析, 但因为西藏地广人稀, 居住分散, 使得部分地区所纳入样本例数过少, 导致感染率的估计值不准, 置信区间范围过宽. 期待今后更多中心的共同参与, 纳入更多的样本例数, 从而更准确地获得西藏各地市*H. pylori*流行状况, 有利于为西藏各地市民众制定针对性的防治策略, 提升西藏各地市民众的健康水平, 促进各民族地区共同繁荣.

4 参考文献

1 Sipponen P. Natural history of gastritis and its relationship to peptic ulcer disease. *Digestion* 1992; 51 Suppl 1: 70-75 [PMID: 1397747 DOI: 10.1159/000200919]
2 Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2009; 374: 1449-1461 [PMID: 19683340 DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60938-60937]
3 Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22 [PMID: 11809181 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07273-2]
4 Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, Costa JL, Carneiro F, Machado JC, Figueiredo C. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut* 2018; 67: 226-236 [PMID: 29102920 DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314205]
5 Choi JM, Kim SG, Choi J, Park JY, Oh S, Yang HJ, Lim JH, Im JP, Kim JS, Jung HC. Effects of Helicobacter pylori eradication for metachronous gastric cancer prevention: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 475-485.e2 [PMID: 29800546 DOI: 10.1016/j.gie.2018.05.009]
6 Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology* 2016; 150: 64-78 [PMID: 26385073 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.004]
7 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 徐智民. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查. 现代消化及介入诊疗 2010; 5: 265-270 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2010.05.001]
8 宗晔, 巴桑卓玛, 伊比然恨, 张澍田. 拉萨市某医院5年就诊患者幽门螺杆菌检测结果分析. 中华全科医师杂志 2015; 14: 675-677 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2015.09.005]
9 郭春亮, 李素芝, 孙红武, 廖亚玲, 任莉, 陈友伟, 卢永周, 邹全明, 郭刚. 西藏拉萨市1351例患者幽门螺杆菌感染情况分析. 中华流行病学杂志 2010; 31: 1327-1328 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2010.11.034]
10 彭华, 李素芝, 陈友伟, 德庆央宗. 拉萨地区幽门螺杆菌感染情况调查. 中华消化杂志 2007; 11: 788 [DOI: 10.3760/j.issn:0254-1432.2007.11.029]
11 暴金伦. 西藏山南地区1078例藏、汉族幽门螺旋杆菌感染率及其相关性研究. 西藏科技 2012; 7: 58 [DOI: 10.3969/j.issn.1004-3403.2012.07.026]
12 杨大平, 何国贵, 牟文龙, 孙兰英. 西藏高原日喀则市自然人群幽门螺杆菌感染流行病学调查. 中华流行病学杂志 1997; 18: 125
13 陈茉, 宦徽, 吴浩. 西藏、四川藏汉族健康人群Helicobacter pylori感染情况比较. 世界华人消化杂志 2018; 26: 1402-1407 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i23.1402]
14 Konno M, Fujii N, Yokota S, Sato K, Takahashi M, Sato K, Mino E, Sugiyama T. Five-year follow-up study of mother-to-child transmission of Helicobacter pylori infection detected by a random amplified polymorphic DNA fingerprinting method. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2246-2250 [PMID: 15872250 DOI: 10.1128/JCM.43.5.2246-2250.2005]
15 Weyermann M, Adler G, Brenner H, Rothenbacher D. The mother as source of Helicobacter pylori infection. *Epidemiology* 2006; 17: 332-334 [PMID: 16452833 DOI: 10.1097/01.ede.0000201257.31155.a0]
16 Urita Y, Watanabe T, Kawagoe N, Takemoto I, Tanaka H, Kijima S, Kido H, Maeda T, Sugasawa Y, Miyazaki T, Honda Y, Nakanishi K, Shimada N, Nakajima H, Sugimoto M, Urita C. Role of infected grandmothers in transmission of Helicobacter pylori to children in a Japanese rural town. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: 394-398 [PMID: 23560808 DOI: 10.1111/jpc.12191]
17 Souto FJ, Fontes CJ, Rocha GA, de Oliveira AM, Mendes EN, Queiroz DM. Prevalence of Helicobacter pylori infection in a rural area of the state of Mato Grosso, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1998; 93: 171-174 [PMID: 9698887 DOI: 10.1590/S0074-02761998000200006]
18 Macenlle García R, Gayoso Diz P, Sueiro Benavides RA, Fernández Seara J. Risk factors associated with Helicobacter pylori infection. A population-based study conducted in the province of Ourense. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 330-340 [PMID: 16944993 DOI: 10.4321/S1130-01082006000500003]
19 Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of Helicobacter pylori infection. *Gut* 1994; 35: 742-745 [PMID: 8020796 DOI: 10.1136/gut.35.6.742]
20 Dominici P, Bellentani S, Di Biase AR, Saccoccio G, Le Rose A, Masutti F, Viola L, Balli F, Tiribelli C, Grilli R, Fusillo M, Grossi E. Familial clustering of Helicobacter pylori infection: population based study. *BMJ* 1999; 319: 537-540 [PMID: 10463891 DOI: 10.1136/bmj.319.7209.537]
21 Kivi M, Johansson AL, Reilly M, Tindberg Y. Helicobacter pylori status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 645-652 [PMID: 16050509 DOI: 10.1112/S0024609301008384]
22 Goodman KJ, Correa P. Transmission of Helicobacter pylori among siblings. *Lancet* 2000; 355: 358-362 [PMID: 10665555 DOI: 10.1016/S0140-6736(99)05273-3]
23 Begue RE, Gonzales JL, Correa-Gracian H, Tang SC. Dietary risk factors associated with the transmission of Helicobacter pylori in Lima, Peru. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 637-640

[PMID: 9790444]
24 Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, Northfield TC. Childhood living conditions and Helicobacter pylori seropositivity in adult life. *Lancet* 1992; 339: 896-897 [PMID: 1348299 DOI: 10.1016/0140-6736(92)90931-R]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 文献综述, 研究快报, 临床实践, 病例报告, 会议跟踪. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年11月8日; 26(31): 1832-1842

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i31.1832

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

幽门螺杆菌感染引起的免疫应答与免疫逃逸机制研究进展

张 鑫, 刘纯杰

张鑫, 解放军总医院第四医学中心药剂药理科 北京市 100048

张鑫, 刘纯杰, 军事医学研究院生物工程研究所 北京市 100071

张鑫, 在读博士, 主要从事幽门螺杆菌疫苗免疫保护机制的研究.

基金项目: “艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项课题; No. 2018ZX10101003-005-005.

作者贡献分布: 本文综述由张鑫完成; 刘纯杰审校.

通讯作者: 刘纯杰, 研究员, 100071, 北京市丰台区东大街20号, 军事医学研究院生物工程研究所. liucj317@163.com
电话: 010-66948834

收稿日期: 2018-09-07
修回日期: 2018-10-03
接受日期: 2018-10-19
在线出版日期: 2018-11-08

Immune response and immune escape mechanism in *Helicobacter pylori* infection

Xin Zhang, Chun-Jie Liu

Xin Zhang, Department of Pharmacy and Pharmacology, the Fourth Medical Center of the PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Xin Zhang, Chun-Jie Liu, Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

Supported by: Major Science and Technology Projects-Prevention and Treatment of Major Infectious Diseases such as AIDS and Viral Hepatitis; No. 2018ZX10101003-005-005.

Correspondence to: Chun-Jie Liu, Researcher, Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, 20 Dongda Street, Fengtai District, Beijing 100071, China. liucj317@163.com

Received: 2018-09-07
Revised: 2018-10-03
Accepted: 2018-10-19
Published online: 2018-11-08

Abstract

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a Gram-negative bacterium which is parasitic on the surface of the gastric mucosa, and it is a causative agent in the development of chronic gastritis, gastric and duodenal peptic ulcer, gastric adenocarcinoma, and lymphoid tissue lymphoma associated with the gastric mucosa. After *H. pylori* infection, the bacterium is first recognized by the pattern recognition receptors of immune cells, which in turn causes the innate immune and adaptive immune responses, but these responses are usually insufficient to eliminate bacterial infections. *H. pylori* can evade the identification and clearance by the immune system by modifying and attenuating the immunogenicity of its pathogen-associated molecular patterns, regulating the immune responses of innate immune cells and T cells, and leading to persistent infection. A thorough understanding of the immune response and immune escape mechanism in *H. pylori* infection is of great significance for eliminating *H. pylori* infection and controlling the occurrence of *H. pylori* infection-related diseases.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Immune response; Immune escape

Zhang X, Liu CJ. Immune response and immune escape mechanism in *Helicobacter pylori* infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(31): 1832-1842 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1832.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1832

摘要

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)是一种专性寄生于胃黏膜表面的革兰氏阴性菌, 与慢性胃炎、

胃和十二指肠消化性溃疡、胃腺癌, 以及胃黏膜相关的淋巴样组织淋巴瘤的发生密切相关. *H. pylori*感染机体后, 首先被体内免疫细胞的模式识别受体家族识别, 进而引起机体的固有免疫和适应性免疫应答, 但这些应答通常不足以清除细菌感染, *H. pylori*可以通过改装并减弱其病原体广泛共存的相关分子模式的免疫原性, 调控固有免疫细胞和T细胞的免疫应答来逃避免疫系统的识别和清除, 导致持续感染. 深入了解*H. pylori*感染引起的免疫应答与免疫逃逸机制, 对于消除*H. pylori*感染, 控制*H. pylori*感染相关性疾病的发生具有极其重要的意义.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 幽门螺杆菌; 免疫应答; 免疫逃逸

核心提要: 幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)在全世界范围内特别是发展中国家感染率高, 危害严重, 被WHO列为第一类致癌因子. 深入了解其感染引起的免疫应答与免疫逃逸机制, 为打破*H. pylori*在体内长期定植现状, 根除其感染, 减少感染相关的慢性胃炎、消化性溃疡, 以及胃腺癌等疾病发生具有重要意义.

张鑫, 刘纯杰. 幽门螺杆菌感染引起的免疫应答与免疫逃逸机制研究进展. 世界华人消化杂志 2018; 26(31): 1832-1842 URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1832.htm DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1832

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)是一种专性寄生于胃黏膜表面的革兰氏阴性菌, 其感染与慢性胃炎、胃和十二指肠消化性溃疡、胃腺癌, 以及胃黏膜相关的淋巴样组织淋巴瘤的发生密切相关[1]. 在全世界范围内有50%以上的人口感染*H. pylori*, 但通常80%以上的感染者无自觉症状, 仅15%-20%的感染者发展为消化性溃疡, 约1%的感染者发展为胃腺癌[2]. *H. pylori*感染的不同结局可能取决于多种因素, 如细菌毒力因子及其亚型、患者的遗传易感性、受体基因多态性、特定的细胞因子反应和环境因素影响等[3]. *H. pylori*感染通常是在儿童时期获得的, 如果不加以根除治疗, 宿主可以终生感染该菌[4].

*H. pylori*感染可以激发机体产生固有免疫和适应性免疫应答. 进化上保守的固有免疫系统能够为机体提供第一道防线, 抵抗微生物的入侵; 而适应性免疫系统在感染的后期阶段出现, 是高度特异和持久的, 包括细胞免疫和体液免疫. 与此同时, *H. pylori*可以通过多种途径逃避宿主的免疫应答, 使得机体产生的针对*H. pylori*的固有免疫和适应性免疫不足以清除本菌感染. 本文就*H. pylori*自然感染时引起的免疫应答和免疫逃逸机制进行了综述.

1 *H. pylori*感染引起的免疫应答

人胃黏膜活检标本检测显示, 持续感染*H. pylori*的人与未感染者相比会发生不同类型的白细胞浸润[5], 其中包括淋巴细胞(T和B细胞)、单核细胞、肥大细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和树突状细胞(dendritic cells, DCs)等[6,7]. $CD4^+$T细胞、B细胞和DCs通常在淋巴滤泡中, 参与免疫应答和抗原呈递. 在*H. pylori*感染者的外周血和胃黏膜中可以检测到*H. pylori*特异性$CD4^+$T细胞, 而在未感染的个体中则检测不到. 与未感染者相比, 在感染*H. pylori*的受试者胃中, 细胞因子如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、干扰素-γ(interferon, IFN-γ)、白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-17和IL-23、IL-18等的表达水平高; 在*H. pylori*感染的患者胃黏膜中通常检测不到IL-4[3]. *H. pylori*自然感染时, 机体的免疫应答由多种细胞和细胞因子参与, 以下从免疫识别、固有免疫应答和适应性免疫应答三个方面分析其可能的免疫应答机制.

1.1 免疫识别 固有免疫识别微生物是由细胞表面的病原体模式识别受体家族(pattern recognition receptors, PRRs)分子介导的, 可识别病原体广泛共存的相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). *H. pylori*的PAMPs包括肽聚糖(peptidoglycan, PG), 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS), 鞭毛蛋白和非甲基化CpG DNA等. 分布于宿主胃上皮细胞(gastric epithelial cells, GECs)、抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APCs)和中性粒细胞上的PRRs识别*H. pylori*的PAMPs, 启动机体对*H. pylori*的免疫应答[8](表1). 可以识别*H. pylori* PAMPs的PRRs有四大类: 细胞膜和内体膜(endosome membrane)上的Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)和C型凝集素受体(C-type lectin receptors, CLRs), 细胞质内的NOD样受体(NOD-like receptors, NLRs)和RIG样受体(RIG-like receptors, RLRs). 一般来说, TLRs, CLRS或RLRs的识别可激活核内炎性转录因子, 而大多数NLRs参与组成多蛋白复合物——“炎性小体”, 促进IL-1β和IL-18由前体成为成熟的具有生物活性的细胞因子[9].

H. pylori Ⅳ型分泌系统(type-Ⅳ secretion system, T4SS)是突出于细菌表面的针状结构, 它可以刺入宿主细胞, 将细胞毒性相关基因A蛋白(cytotoxin-associated gene A product, CagA)、PG代谢产物和DNA等递送到宿主细胞内, 启动对*H. pylori*的免疫应答. *H. pylori*感染

表 1 宿主模式识别受体家族与相应识别的*H. pylori*广泛共存的相关分子模式及其产生的免疫应答反应

宿主PRRs	*H. pylori* PAMPs	免疫应答反应
TLRs	LPS, HSP60, NAP, DNA, RNA, 鞭毛[1]	激活NF-κB、AP-1和IRFs, 诱导炎性细胞因子(IL-8、IL-6、IL-1β、TNF-γ)、抗菌肽和Ⅰ型IFN等产生
CLRs	LPS的Lewis抗原	抑制Th1, 促进抗炎症细胞因子IL-10的分泌, 抑制宿主免疫应答清除*H. pylori*, 有利于*H. pylori*慢性长期定植
NLRs	PG代谢产物, CagA, VacA	激活NF-κB、AP-1和CASP1, 释放IL-8, IL-1β和IL-18
RLRs	RNA	诱导Ⅰ型IFN

[1]TLR识别鞭毛活性低, 与*H. pylori*免疫逃逸相关.

后, 首先通过T4SS递送LPS的生物前体1, 7-二磷酸-庚糖(heptose-1, 7-bisphosphate, HBP)进入宿主细胞质中, 激活肿瘤坏死因子相关因子(tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF)和叉头相关结构域相互作用蛋白(interacting protein with forkhead-associated domain, TIFA)依赖性细胞监视通路, 随后陆续启动PG-NOD1和CagA相关的应答[10]. T4SS依赖的HBP-TIFA通路是诱导人上皮细胞分泌促炎症因子IL-8的关键[11], 巨噬细胞可以不依赖TLR信号通路识别cagPAI$^+$*H. pylori*的T4SS, 进而启动固有免疫应答[12].

1.1.1 TLRs和免疫识别: TLR家族的成员都是Ⅰ型跨膜蛋白, 含有富含亮氨酸重复序列的胞外结构域参与PAMP识别, 一个跨膜区, 胞内部分含有一个Toll-IL-1受体(TIR)结构域参与激活下游的信号传导通路. 人类有10个TLR基因[13], TLRs表达在细胞表面或细胞内的囊泡膜上. TLR1、TLR2、TLR4、TLR5和TLR6在细胞表面结合各自的配体识别微生物膜成分如脂质、脂蛋白和蛋白质, TLR3、TLR7、TLR8, TLR9在细胞内的囊泡如内涵体、溶酶体或内质网膜上, 主要涉及微生物核酸的识别[14]. 髓样细胞分化蛋白88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)是一个关键的TLR适配体蛋白, 负责发送信号诱导炎性细胞因子.

胃上皮细胞、单核/巨噬细胞、DCs、中性粒细胞和B细胞的TLR2可以识别*H. pylori*的LPS、热休克蛋白60(heat shock proteins 60, HSP60)和中性粒细胞激活蛋白(neutrophil-activating protein, NAP), 激活核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)产生细胞因子, 例如IL-8、IL-6、IL-1β和TNF-γ等[15,16]; TLR2参与的免疫应答可能与*H. pylori*感染的结局相关[17]. TLR4可能的配体为*H. pylori*的LPS和HP015, TLR9识别*H. pylori*的DNA[14,18]. *H. pylori*的鞭毛可激活TLR5, 但活性较低, 原因是*H. pylori*鞭毛的D0区能够逃避TLR5的识别[19], 这被认为是*H. pylori*能够逃避宿主的免疫应答而长期定植的机制之一.

TLRs识别PAMP触发细胞信号转导通路, 导致: (1)激活转录因子NF-κB、活化蛋白-1(activating protein-1, AP-1)和干扰素调节因子(interferon regulatory factors, IRFs); (2)表达炎性细胞因子、抗菌肽、Ⅰ型IFN; (3)后续招募中性粒细胞, 激活巨噬细胞和树突状细胞, 诱导IFN刺激基因表达[14].

1.1.2 其他PRRs和免疫识别: NLRs主要分为两类: NOD1和NOD2识别肽聚糖代谢产物, 激活转录因子NF-κB诱导固有免疫和适应性免疫应答, 而其他大多数NLRs促进多蛋白复合物(炎症小体)形成, 激活半胱氨酸蛋白酶caspase-1(CASP1)[20]. *H. pylori*的PG、CagA可以通过T4SS或细菌分泌外膜囊泡递送入上皮细胞内, 被细胞内NOD1识别, 导致MAPK(mitogen-activated protein kinase)磷酸化, 激活NF-κB和AP-1, 释放IL-8[15]. NLRC3, NLRP12和NLRX1通过调节激活NF-κB和MAVS(mitochondrial antiviral signalling adaptor)信号通路减轻炎症反应[21,22]. 此外, 在*H. pylori*感染者的DC中, TLR2和NOD2可协同调节IL-1β[23].

*H. pylori*的RNA除了可以被TLR8识别外, 还可以被RIG-I识别, 诱导MyD88非依赖的Ⅰ型干扰素[24].

CLRs包括DC-SIGN(DC-specific ICAM3-grabbing non-integrin)和Mincle(Macrophage inducible C-type lectin, 巨噬细胞诱导的C型凝集素), DC-SIGN与其配体(*H. pylori* LPS的Lewis抗原)结合, 抑制原始T细胞分化为T辅助细胞1(T helper 1, Th1)细胞, 调控细胞因子表达, 从而抑制宿主免疫应答清除*H. pylori*[25]; Mincle同样与LPS的Lewis抗原相互作用, 促进抗炎症细胞因子IL-10的分泌, 为*H. pylori*的慢性长期定植提供了帮助[26].

1.2 固有免疫应答 胃上皮细胞识别*H. pylori*抗原后分泌趋化因子, 例如IL-8、CXC趋化因子配体(CXC chemokine ligand 1, CXCL1)、CXCL2, CXCL3和CC趋化因子配体20(CC chemokine ligand 20, CCL20), 随后招募中性粒细胞、嗜酸性粒细胞, 单核细胞, DCs和巨噬细胞到感染部位[27,28].

巨噬细胞位于固有层内中性粒细胞浸润的部位, 中性粒细胞浸润的胃上皮细胞以及中性粒细胞本身表达高水平的中性粒细胞的趋化因子Gro-α(growth-related oncogene-α)和IL-8[8]. *H. pylori*启动的中性粒细胞相关固有免疫应答是由TLRs介导的, 可以观察到早期IL-8, IL-1β和TNF-α快速上调, 随后IL-10产物增加[29]. *H. pylori*的NapA在胃黏膜上通过TLR2诱导中性粒细胞和单核细胞分泌IL-12和IL-23, 进而引起抗原特异性Th1应答[30]. *H. pylori*细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)包含的CagA和空泡毒素A(vacuolating toxin A, VacA), 可诱导巨噬细胞产生TNF-α、IL-6和IL-1β, 诱导胃上皮细胞产生IL-8. 此外, EVs可诱导小鼠体内IFN-γ、IL-17和EV特异性免疫球蛋白Gs(immunoglobulin Gs, IgGs)的表达[31].

DCs细胞的主要功能是获取、加工、提呈抗原, 激活适应性免疫应答[32], 人DCs和*H. pylori*共培养可释放细胞因子IL-6、IL-10和IL-12p70, 将*H. pylori*激发过的DCs与$CD4^+$T细胞共培养产生细胞因子IFN-γ、IL-17A并表达Foxp3, 验证了Th1、Th17和调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)在体外的混合应答反应[33]. *H. pylori*的γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyltranspeptidase, GGT)诱导DC分泌促炎性细胞因子IL-6, 但这一细胞因子的表达水平较其他细菌(如大肠杆菌)低, 也较其他的细胞因子如IL-10低, 导致T细胞免疫应答Th17/Treg比例降低, 有利于*H. pylori*长期定植. IL-6可诱导Th17分化, 抑制Treg分化[34]. *H. pylori*感染诱导DCs分泌抗炎症因子IL-10, 激活信号转导和转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3), 调节DCs成熟, 降低IL-1β分泌; 而IL-1β可增强效应性T细胞, 包括Th17、Th1和Th2的增殖和分化, 诱导DCs分泌细胞因子如IL-12, 通过阻止$Foxp3^+$Treg的抑制功能从而打破外周耐受性[35].

固有淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILCs)是新发现的淋巴细胞亚群, 其中ILC2是重要的固有免疫组成部分, *H. pylori*感染时ILC2增加, 产生IL-4进而促进Th2型适应性免疫反应[36].

炎性小体在*H. pylori*固有免疫应答中也起着重要作用, NLRs家族中的NLRP1(NLR pyrin domain containing 1)、NLRP3、NLRC4和ASC(apoptosis-associated speck-like protein containinga Caspase recruitment and activation domain)配适器是其主要组成部分. 炎性小体是一个多蛋白复合物, 介导CASP1(caspase-1)激活, 促进细胞因子IL-1β和IL-18的分泌[37]. *H. pylori*的VacA和CagPAI等能够诱导NLRP3炎性小体产生IL-1β[38,39].

1.3 适应性免疫应答

1.3.1 T细胞介导的免疫应答: *H. pylori*感染后, 位于派伊尔集合淋巴结(Peyer's patches, PPs)中的DC识别抗原, 进而激活PPs中的原始T细胞[40]. 被激活的T细胞通过归巢受体, 例如α4β7整合素, 迁移到胃部的感染位置, 发挥保护胃黏膜的作用[41](表2).

原始的$CD4^+$辅助T细胞(T helper cells, Th)可以根据局部细胞因子环境诱导分化为Th1, Th2, Th17和Treg. Th1和Th2是较早发现的Th细胞亚群, 其特征是分泌不同的细胞因子: Th1产生IL-2和IFN-γ, 促进细胞介导的免疫反应; Th2分泌IL-4, IL-5, IL-6和IL-10, 诱导B细胞的活化和分化. 一般情况下, 大多数细胞内的细菌诱导产生Th1的应答, 而细胞外病原体刺激Th2型应答. IL-17诱导的Th17为新发现的Th亚群, 这些细胞的特征是产生IL-17A、IL-17F、IL-21和IL-22, 并参与宿主针对各种感染的防御机制, 尤其是胞外细菌感染, 而且与自身免疫性疾病的发病机制有关. Treg能够抑制效应T细胞增殖及相关细胞因子的产生, 因此他们在维持外周免疫耐受中发挥重要作用, 通过调节免疫与炎症之间的平衡以缓和对病原体的免疫反应, 避免严重的多器官的自身免疫性疾病. *H. pylori*感染后引起的慢性胃炎, 以细胞炎症浸润为特征, 表现为固有和适应性免疫应答. 固有免疫应答主要引起急性炎症, 适应性免疫应答中, $CD4^+$T细胞是建立慢性炎症的主要因素[3,42].

Th1参与*H. pylori*的免疫保护, 且与胃部炎症相关. Th1通过分泌IFN-γ参与对多种病原菌的免疫应答, IFN-γ与胃部炎症有密切关系, 因为中和IFN-γ可显著减少胃部炎症[43]. 早期的研究认为, Th1和Th2共同参与*H. pylori*的获得性免疫, 但Th1应答更具优势. 原始T细胞分化为Th1细胞时产生IFN-γ, IFN-γ的增加为Th1优势应答提供微环境, 同时抑制Th2应答[44]. 随着对*H. pylori*相关T细胞免疫应答研究的深入, 目前认为Th1和Th17共同参与*H. pylori*感染的免疫保护, 降低细菌定植密度, 促进炎症反应. 当IL-17或IL-23缺失导致Th17免疫应答缺失后, Th1或IL-12可以对*H. pylori*感染起免疫保护补偿作用, 导致胃炎症增加、细菌定植减少[45]. *H. pylori*抗原, 例如LPS通过APC和细胞因子诱导Th1在胃黏膜增值, 导致IFN-γ、IL-12和IL-18的分泌[46]. DCs属于APC的一种, 它被*H. pylori*激活后通过释放IL-12, 激活/起始Th1应答, 但这种应答比其他阴性菌(例如不动杆菌)弱, 这是由于宿主和*H. pylori*通过多种细胞因子抑制DC分泌IL-12, 从而抑制强烈的Th1应答[15]. *H. pylori*-NAP可促进DCs成熟, 进而诱导Th1极化和迁移, Th1免疫应答特点是高IL-12, 低IL-10[47]. 另有研究表明, IFN-γ是导致胃炎的主要原因, 而Th1不是, 因此

表 2 *H. pylori*感染诱导T细胞免疫反应类型及其可能的作用

T细胞亚群	细胞因子	可能的作用
Th1	IFN-γ, IL-2和IL-12	促进胃炎, 免疫保护
Th2	IL-4, IL-5, IL-10	细菌负荷减少
Th17	IL-17, IL-21, IL-22	促进胃炎, 免疫保护
Treg	IL-10, TGF-β	限制炎症反应, 免疫耐受, 促进*H. pylori*持续感染
Th22	IL-22	抑制Th1细胞
$CD8^+$T细胞	IFN-γ	促进胃炎

引起胃炎的IFN-γ也可能是由其他免疫细胞分泌产生, 自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和$CD8^+$T细胞可能是产生IFN-γ的补充来源. 另外, IL-17, TNF-α也与胃炎发生有关[48].

Th2, 早期的研究认为, Th2在*H. pylori*感染中起保护作用. Mohammadi等[49]研究发现, 将*H. pylori*感染小鼠的Th2转移到未感染小鼠中, 然后用*H. pylori*感染小鼠, 可以使*H. pylori*负荷急剧减少, 而IL-4缺乏的小鼠细菌数量增加. 随后的研究用重组*H. pylori* UreB亚单位对小鼠进行黏膜免疫试验, 来诱导Th2免疫应答消除病原体感染. 然而, 小鼠出现了严重的胃炎, 与Th1介导的炎症反应一致, 这一结果弱化了Th2在预防*H. pylori*相关疾病中的作用[50]. 疫苗诱导IL-4缺乏小鼠的免疫保护提示, 尽管Th2可以在清除细菌感染机制中发挥一定作用, 但对免疫的保护并不是必须的[51].

Th17, 近年来, 很多研究支持Th17在人*H. pylori*感染中的作用, Th17应答的抑制可能与*H. pylori*的持续定植相关. IL-17是Th17细胞产生的专属细胞因子, 是宿主防御细菌和真菌病原体的炎症介质, 特别是在黏膜表面[52]. 在IFN-γ或T-bet(T-box expressed in T cells)缺乏小鼠中可以观察到胃炎的产生, 虽然比C57BL/6小鼠弱, 但Th1的缺失验证了IL-17在促炎症作用中的作用[48]. *H. pylori*感染后巨噬细胞释放的细胞因子B细胞活化因子(B-cell activating factor, BAFF), 可以通过直接或间接的方式诱导Th17应答[53]. *H. pylori*感染小鼠的胃组织中IL-17和IFN-γ显著增加, 提示*H. pylori*诱导Th17/Th1混合应答, 且Th17应答先于Th1应答, 并对Th1应答有调控作用[54]. IL-23属于IL12家族, 可以促进Th17增殖, *H. pylori*感染后GECs和DCs均可以检测到IL-23的增加[55]. IL-23不仅促进IL-17分泌, 同时也促进IFN-γ分泌[56]. 另外, IL-21也可以促进Th17/Th1应答, IL-21缺乏可引起*H. pylori*负荷增加, 炎症减少, 细胞浸润和细胞因子TNF-α, IL-1b, IL-17A和IFN-γ减少[57]. 尽管在慢性胃炎中可以观察到IL-17, 但其水平并不足以清除感染, 可能与*H. pylori*能够对宿主的免疫应答产生调控有关. 有研究表明, *H. pylori*的CagA可下调GECs上的B7-H2配体, 进而抑制Th17的应答, 增强*H. pylori*在小鼠胃中的定植[58]. 人胃活检标本显示, *H. pylori*感染的胃黏膜高表达吲哚胺2,3-双氧化酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)可下调IL-17[59]. Kao等[60]研究认为, *H. pylori*改变DC极化导致Th17/Treg应答平衡向Treg倾斜, Th17应答减弱导致宿主无法清除*H. pylori*; 当Treg耗尽时, Th17应答增强, *H. pylori*浓度降低, 从而验证了Th17在细菌*H. pylori*清除中的作用. *H. pylori*还可以通过诱导DC产生IL-18, 导致T细胞分化倾向于Treg而不是Th17[61].

Treg, 尽管*H. pylori*感染能够引起多种促炎症T细胞应答, 但仍然无法彻底清除细菌, 导致*H. pylori*终生定植. 目前的研究认为, Treg是导致*H. pylori*定植的主要原因之一. Treg可限制效应T细胞的增殖和功能, 在*H. pylori*感染患者的胃黏膜和体循环中, 均能检测到Treg水平升高[62]. 这表明*H. pylori*定植导致Treg增殖并招募到感染部位限制炎症反应, 成为细菌持续感染的一种可能的机制. Treg缺乏或耗竭, 小鼠感染*H. pylori*后发生的胃炎比正常小鼠严重, *H. pylori*定植减少[8]. Treg细胞是免疫系统中维持免疫耐受的重要调控细胞, 通过抑制*H. pylori*诱导的Th1和Th17介导的免疫应答, 减轻感染引起的免疫病理损伤, 同时有助于细菌在胃黏膜中的持续定植, 从而可能在慢性胃炎中起主要作用[63]. Treg表达FoxP3转录因子, 通过产生IL-10和转化生长因子(transforming growth factor β, TGF-β)抑制其他T细胞应答. Treg的诱导伴随着TGF-β的存在和APCs表达PDL-1, GECs可以表达MHC-Ⅱ(class Ⅱ major histocompatibility complex)使其具有APCs的功能, GECs在*H. pylori*刺激下产生TGF-β, 进而抑制$CD4^+$T细胞增殖, 促进Treg分化[64].

Th22是另一个新发现的T细胞亚群, 也与*H. pylori*引起的胃炎相关. 研究表明, Th22细胞富集在*H. pylori*感染患者和小鼠的胃黏膜. DC遇到$CagA^+$ *H. pylori*后分泌IL-23, 诱导$CD4^+$T细胞分泌IL-22, 这导致CXCR2C髓源性单核细胞通过IL-22R1信号通路和后续胃上皮细胞分泌CXCL2招募抑制性细胞(Myeloid-derived suppressor cell, MDSC)到胃黏膜, MDSC在IL-22刺激下可以分泌两种促炎蛋白S100A8和S100A9, 并抑制Th1细胞[65].

$CD8^+$T细胞, 目前大部分研究认为, 针对*H. pylori*的T细胞免疫主要由$CD4^+$T细胞(Th和Treg)介导, 关于$CD8^+$T细胞在*H. pylori*感染中作用的相关研究报道较少. Barbara等[66]报道的猪感染*H. pylori*模型证实, 虽然传统上认为*H. pylori*属于细胞外感染细菌, 但在上皮细胞和免疫细胞中也发现了*H. pylori*的存在, 而$CD8^+$T细胞参与部分存在于黏膜固有层和上皮细胞中*H. pylori*的免疫应答, 诱导IFN-γ产生, 促进胃部炎症. 另有研究表明, *H. pylori*抗原激发的B细胞能够通过MHC-I引发$CD8^+$T细胞应答[67].

儿童和成人感染*H. pylori*时T细胞免疫应答的差异(表3), 研究儿童和成人感染*H. pylori*时细菌毒力因子、细胞因子和免疫应答的差异显示: 儿童感染的*H. pylori*相关毒力因子(CagA/VacA)与成人类似, 细胞因子TGF-α1、IL-10较成人升高, 与成人相比T细胞相关免疫应答表现为高Treg和Th2应答与低Th1和Th17应答, 这些结果导致最终的感染结局为儿童感染者发生胃炎、中性粒细胞浸润和消化道溃疡均较成人轻[3,42,68], 这或许提示Th1和Th17主要介导炎症反应, 而Treg和Th2主要介导免疫耐受或保护.

1.3.2 体液免疫应答: 几乎所有的*H. pylori*感染者都会产生体液免疫应答[69], 在*H. pylori*感染者的血清和胃液中可以检测到针对不同的*H. pylori*抗原的IgG和sIgA抗体, 例如*H. pylori*的膜蛋白、鞭毛、Ure、LPS和幽门螺杆菌黏附素A(adhesin A of *H. pylori*, HpaA)等的抗体. 在*H. pylori*慢性感染者也可以检测到针对*H. pylori*抗原的局部黏膜免疫反应的抗体, 与未感染者相比, *H. pylori*感染者的总IgA和IgM抗体分泌细胞高40-50倍, 而IgG分泌细胞相同[70,71]. 虽然大多数或几乎所有的*H. pylori*感染者都会产生抗体反应, 但发展为胃癌的患者与发生胃炎或十二指肠溃疡的患者相比, 它们的抗体反应是有所不同的. 通过检查患者血清抗体水平发现, 胃炎或十二指肠溃疡的患者比发展为胃癌的患者有更强烈的IgG反应, 而胃癌患者的IgA反应比胃炎和十二指肠溃疡患者更为强烈[72]. 在日本的一项研究表明, 对*H. pylori*的弱抗体反应与受感染者患胃癌的高风险有关[73].

*H. pylori*感染的患者血清抗体滴度升高, 可用于诊断感染[74]. *H. pylori*是一种通过黏膜感染的病原体, 最初认为*H. pylori*感染可以触发潜在的保护性黏膜IgA反应. 然而, 早期通过B细胞或IgA抗体缺乏小鼠研究证明, 疫苗诱导B细胞或抗体缺陷小鼠的保护性免疫与野生型相同[75]. 部分研究者认为, 在*H. pylori*相关的适应性免疫应答中, $CD4^+$T细胞, 尤其是Th1, Th17及其细胞因子对控制*H. pylori*感染比B细胞和抗体更为重要.

2 *H. pylori*感染的免疫逃逸机制

尽管*H. pylori*自然感染后能够启动机体产生多种免疫应答, 但通常情况下, 这些免疫反应不足以从体内彻底清除细菌. *H. pylori*可以通过多种途径, 逃避免疫系统对它的识别和清除, 导致其在体内能够长期定植并引起慢性炎症.

2.1 *H. pylori*改装并减弱其PAMPs的免疫原性 *H. pylori*通过改装其表面分子LPS和鞭毛的结构, 并减弱其PAMPs的免疫原性, 来逃避PRRs的识别. LPS是革兰氏阴性菌外膜上的糖脂类物质, 包括脂质A和O-抗原. *H. pylori*表达多种O-抗原, 包括Lewis抗原, 它与人类的血型抗原类似, 利用这种形式的分子模拟, 逃避TLRs的识别[76]. 脂质A位于LPS的内部核心区域, 称为内毒素, 是TLR4-MD2免疫复合物的配体. 幽门螺杆菌LPS内毒素活性较其他细菌, 如大肠杆菌弱1000倍, 这一免疫逃逸机制主要是由*H. pylori* LPS的低酰基化和低磷酸化引起的[77].

*H. pylori*具有5-6根鞭毛, 由鞭毛蛋白组成, 使*H. pylori*能够穿过胃黏膜表面的黏液层在胃黏膜上皮细胞表面定植. TLR5与*H. pylori*的鞭毛亲和力低, 使其识别*H. pylori*鞭毛, 进而导致激活NF-κB及其下游的信号通路作用弱, 这被认为是*H. pylori*逃避宿主识别的方式之一[19].

2.2 *H. pylori*调控固有免疫细胞的功能 *H. pylori*感染可招募巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞到感染部位, 但*H. pylori*可以有效地逃避这些吞噬细胞摄取. *H. pylori*通过多种途径诱导巨噬细胞凋亡, 例如通过ERK(extracellular regulated protein kinases)路径[78]、Fas路径[79]或ERK MAPK(mitogen-activated protein kinases)依赖路径[80]诱导巨噬细胞凋亡. 此外, *H. pylori*还可诱导巨噬细胞表达精氨酸酶Ⅱ(Arginase-Ⅱ, Arg2), 限制M1巨噬细胞活化, 加强巨噬细胞凋亡, 抑制Th1和Th17免疫应答[81].

*H. pylori*可以下调人中性粒细胞表达趋化因子受体CXCR1和CXCR2, 影响中性粒细胞迁移[82]. *H. pylori* VacA蛋白也会引起单核细胞凋亡, 这一过程的可能机制涉及VacA氨基末端的476个残基的片段(P52), 这一片段可激活NF-κB通路, 诱导促炎性细胞因子的产生, 例如TNF-α、IL-1β, 同时诱导NO(nitric oxide)、ROS(reactive oxygen species), 随后引起单核细胞凋亡[83]. 另外, *H. pylori*还能通过hsa-miR-223-3p和IL-10抑制NLRP3的表达、炎性小体的激活和成熟IL-1β的分泌, 这也是*H. pylori*逃避免疫应答的一种方式[84].

2.3 *H. pylori*通过毒力因子调控T细胞免疫应答 DCs是

表 3 儿童和成人感染*H. pylori*免疫应答的差异

	儿童	成人
Th1	↑	↑↑
Th17	↑	↑↑
Treg	↑↑	↑
Th2	↑↑	↑
胃炎	↑	↑↑
中性粒细胞浸润	↑	↑↑
消化道溃疡	↑	↑↑
细菌毒力因子(CagA/VacA)	–	–

启动T细胞免疫应答的重要APCs, *H. pylori*的毒性因子CagA、VacA和外膜炎症蛋白(outer inflammatory protein A, Oip)可抑制DCs的成熟和功能, 进而调控T细胞免疫应答. VacA可引起DCs的表面共刺激分子表达减少, 如CD40、CD80、CD86、MHC-Ⅱ, 使DCs分泌IL-1β、IL-12p70、TNF-α减少[85]. CagA也可调节DCs, 抑制$CD4^+$T细胞分化为Th1型细胞; CagA蛋白进入细胞后被磷酸化导致SHP-2激活, 进而抑制TBK-1酶(TANK-binding kinase 1)的活化, IRF-3(Interferon regulatory Factor 3)的磷酸化及核转位, 使DCs产生干扰素减少[86]. *H. pylori* Oip通过抑制DCs成熟, 减少IL-10分泌, 进而影响T细胞免疫应答[87].

IL-2是促进淋巴细胞活化和增殖的细胞因子, VacA可通过干扰IL-2信号通路, 进而抑制T细胞增殖和活化[88]. 此外, VacA还可能通过减少$CD4^+$T细胞的线粒体膜电势, 抑制$CD4^+$T细胞增殖[89]. GGT是*H. pylori*的分泌蛋白, 可通过破坏Ras信号通路诱导G1期细胞周期阻滞, 抑制T细胞增殖[90]. *H. pylori*精氨酸酶可水解L-精氨酸为尿素和鸟氨酸, L-精氨酸是T细胞活化和功能所必须的, 精氨酸酶引起的L-精氨酸的消耗可导致T细胞的增殖减少[91]. *H. pylori*可通过T4SS、CagA、PG以及p38 MAPK信号通路, 使GEC表达B7-H1上调, 导致胃黏膜细菌定植量增加, 诱导胃内Treg产生, 抑制Th1/Th17免疫应答, 同时血清IL-10水平上升; 而$B7\text{-}H1^{-/-}$小鼠感染*H. pylori*后, Treg表达水平和*H. pylori*定植量均有所降低, 这一研究结果提示Treg在*H. pylori*免疫逃逸和持续感染中起重要作用[92]. 最新的研究表明, *H. pylori*可以通过产生超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD), 抑制NF-κB依赖路径促炎症因子的产生, 例如MIP-2(macrophage inflammatory protein 2), TNF-α, IL-6和IL-13等, 避免胃部产生过度炎症反应, 以利于其长期定植[93]. 也有研究表明, *H. pylori*还可以通过其产生的外膜囊泡(Outer membrane vesicle, OMV)诱导单核细胞表达COX-2(cyclo-oxygenase-2), 抑制人T细胞应答[94].

3 结论

*H. pylori*感染是导致人类发生慢性胃炎、消化性溃疡、胃腺癌和胃黏膜相关的淋巴样组织淋巴瘤的重要原因. 人一旦感染*H. pylori*, 如不进行有效的根除治疗, 将会终身携带该菌. *H. pylori*感染后, 机体能够启动固有免疫应答和适应性免疫应答, 固有免疫细胞、T细胞和抗体等都参与了机体对感染微生物的免疫反应, 但是这些免疫反应虽然具有一定的保护作用, 仍不足以实现机体对感染细菌的完全清除. *H. pylori*通过改装并减弱其PAMPs的免疫原性, 调控固有免疫细胞和T细胞的免疫应答, 来逃避免疫系统的识别和清除, 导致持续感染. 今后, 进一步深入了解与阐明在*H. pylori*感染过程中, 哪些免疫应答因素对清除细菌更为有利、以及如何增强机体产生的这类免疫保护反应、如何避免或减弱*H. pylori*引起的免疫逃避反应等将会为打破*H. pylori*在体内长期定植的现状, 最终有效根除*H. pylori*的感染, 减少*H. pylori*感染相关性疾病的发生, 尤其是胃腺癌的发生提供极大的帮助; 并为研发治疗或预防*H. pylori*感染的疫苗提供理论依据.

4 参考文献

1 Chong J, Marshall BJ, Barkin JS, McCallum RW, Reiner DK, Hoffman SR, O'Phelan C. Occupational exposure to Helicobacter pylori for the endoscopy professional: a sera epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1987-1992 [PMID: 7942723]

2 Owyang SY, Luther J, Kao JY. Helicobacter pylori: beneficial for most? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 649-651 [PMID: 22017690 DOI: 10.1586/egh.11.69]

3 Razavi A, Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Shirzad M, Rahimian G, Rafieian-Kopaei M, Shirzad H. Comparative Immune Response in Children and Adults with H. pylori Infection. *J Immunol Res* 2015; 2015: 315957 [PMID: 26495322 DOI: 10.1155/2015/315957]

4 Cellini L. Helicobacter pylori: a chameleon-like approach to life. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5575-5582 [PMID: 24914317 DOI: 10.3748/wjg.v20.i19.5575]

5 Rahimian G, Sanei MH, Shirzad H, Azadegan-Dehkordi F, Taghikhani A, Salimzadeh L, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Rafieian-Kopaei M, Bagheri N. Virulence factors of

Helicobacter pylori vacA increase markedly gastric mucosal TGF-β1 mRNA expression in gastritis patients. *Microb Pathog* 2014; 67-68: 1-7 [PMID: 24462401 DOI: 10.1016/j.micpath.2013.12.006]
6 Bagheri N, Taghikhani A, Rahimian G, Salimzadeh L, Azadegan Dehkordi F, Zandi F, Chaleshtori MH, Rafieian-Kopaei M, Shirzad H. Association between virulence factors of helicobacter pylori and gastric mucosal interleukin-18 mRNA expression in dyspeptic patients. *Microb Pathog* 2013; 65: 7-13 [PMID: 24036181 DOI: 10.1016/j.micpath.2013.08.005]
7 Suzuki T, Kato K, Ohara S, Noguchi K, Sekine H, Nagura H, Shimosegawa T. Localization of antigen-presenting cells in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa. *Pathol Int* 2002; 52: 265-271 [PMID: 12031081]
8 Kronsteiner B, Bassaganya-Riera J, Philipson C, Viladomiu M, Carbo A, Abedi V, Hontecillas R. Systems-wide analyses of mucosal immune responses to Helicobacter pylori at the interface between pathogenicity and symbiosis. *Gut Microbes* 2016; 7: 3-21 [PMID: 26939848 DOI: 10.1080/19490976.2015.1116673]
9 Müller A, Oertli M, Arnold IC. H. pylori exploits and manipulates innate and adaptive immune cell signaling pathways to establish persistent infection. *Cell Commun Signal* 2011; 9: 25 [PMID: 22044597 DOI: 10.1186/1478-811X-9-25]
10 Gall A, Gaudet RG, Gray-Owen SD, Salama NR. TIFA Signaling in Gastric Epithelial Cells Initiates the cag Type 4 Secretion System-Dependent Innate Immune Response to Helicobacter pylori Infection. *MBio* 2017; 8: [PMID: 28811347 DOI: 10.1128/mBio.01168-17]
11 Stein SC, Faber E, Bats SH, Murillo T, Speidel Y, Coombs N, Josenhans C. Helicobacter pylori modulates host cell responses by CagT4SS-dependent translocation of an intermediate metabolite of LPS inner core heptose biosynthesis. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006514 [PMID: 28715499 DOI: 10.1371/journal.ppat.1006514]
12 Koch M, Mollenkopf HJ, Meyer TF. Macrophages recognize the Helicobacter pylori type IV secretion system in the absence of toll-like receptor signalling. *Cell Microbiol* 2016; 18: 137-147 [PMID: 26243717 DOI: 10.1111/cmi.12492]
13 O'Neill LA, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors - redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 453-460 [PMID: 23681101 DOI: 10.1038/nri3446]
14 Smith SM. Role of Toll-like receptors in Helicobacter pylori infection and immunity. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 133-146 [PMID: 25133016 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.133]
15 Obonyo M, Sabet M, Cole SP, Ebmeyer J, Uematsu S, Akira S, Guiney DG. Deficiencies of myeloid differentiation factor 88, Toll-like receptor 2 (TLR2), or TLR4 produce specific defects in macrophage cytokine secretion induced by Helicobacter pylori. *Infect Immun* 2007; 75: 2408-2414 [PMID: 17353291 DOI: 10.1128/IAI.01794-06]
16 Kumar Pachathundikandi S, Brandt S, Madassery J, Backert S. Induction of TLR-2 and TLR-5 expression by Helicobacter pylori switches cagPAI-dependent signalling leading to the secretion of IL-8 and TNF-α. *PLoS One* 2011; 6: e19614 [PMID: 21573018 DOI: 10.1371/journal.pone.0019614]
17 Nemati M, Larussa T, Khorramdelazad H, Mahmoodi M, Jafarzadeh A. Toll-like receptor 2: An important immunomodulatory molecule during Helicobacter pylori infection. *Life Sci* 2017; 178: 17-29 [PMID: 28427896 DOI: 10.1016/j.lfs.2017.04.006]
18 Pachathundikandi SK, Lind J, Tegtmeyer N, El-Omar EM, Backert S. Interplay of the Gastric Pathogen Helicobacter pylori with Toll-Like Receptors. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 192420 [PMID: 25945326 DOI: 10.1155/2015/192420]
19 Forstnerič V, Ivičak-Kocjan K, Plaper T, Jerala R, Benčina M. The role of the C-terminal D0 domain of flagellin in activation of Toll like receptor 5. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006574 [PMID: 28827825 DOI: 10.1371/journal.ppat.1006574]
20 Salama NR, Hartung ML, Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen Helicobacter pylori. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 385-399 [PMID: 23652324 DOI: 10.1038/nrmicro3016]
21 Davis BK, Philipson C, Hontecillas R, Eden K, Bassaganya-Riera J, Allen IC. Emerging significance of NLRs in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 2412-2432 [PMID: 25153506 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000151]
22 Philipson CW, Bassaganya-Riera J, Viladomiu M, Kronsteiner B, Abedi V, Hoops S, Michalak P, Kang L, Girardin SE, Hontecillas R. Modeling the Regulatory Mechanisms by Which NLRX1 Modulates Innate Immune Responses to Helicobacter pylori Infection. *PLoS One* 2015; 10: e0137839 [PMID: 26367386 DOI: 10.1371/journal.pone.0137839]
23 Kim DJ, Park JH, Franchi L, Backert S, Núñez G. The Cag pathogenicity island and interaction between TLR2/NOD2 and NLRP3 regulate IL-1β production in Helicobacter pylori infected dendritic cells. *Eur J Immunol* 2013; 43: 2650-2658 [PMID: 23818043 DOI: 10.1002/eji.201243281]
24 Rad R, Ballhorn W, Voland P, Eisenächer K, Mages J, Rad L, Ferstl R, Lang R, Wagner H, Schmid RM, Bauer S, Prinz C, Kirschning CJ, Krug A. Extracellular and intracellular pattern recognition receptors cooperate in the recognition of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2009; 136: 2247-2257 [PMID: 19272387 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.066]
25 Gringhuis SI, den Dunnen J, Litjens M, van der Vlist M, Geijtenbeek TB. Carbohydrate-specific signaling through the DC-SIGN signalosome tailors immunity to Mycobacterium tuberculosis, HIV-1 and Helicobacter pylori. *Nat Immunol* 2009; 10: 1081-1088 [PMID: 19718030 DOI: 10.1038/ni.1778]
26 Devi S, Rajakumara E, Ahmed N. Induction of Mincle by Helicobacter pylori and consequent anti-inflammatory signaling denote a bacterial survival strategy. *Sci Rep* 2015; 5: 15049 [PMID: 26456705 DOI: 10.1038/srep15049]
27 Nagy TA, Allen SS, Wroblewski LE, Flaherty DK, Slaughter JC, Perez-Perez G, Israel DA, Peek RM Jr. Helicobacter pylori induction of eosinophil migration is mediated by the cag pathogenicity island via microbial-epithelial interactions. *Am J Pathol* 2011; 178: 1448-1452 [PMID: 21406172 DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.12.018]
28 Yan M, Wang H, Sun J, Liao W, Li P, Zhu Y, Xu C, Joo J, Sun Y, Abbasi S, Kovalchuk A, Lv N, Leonard WJ, Morse HC 3rd. Cutting Edge: Expression of IRF8 in Gastric Epithelial Cells Confers Protective Innate Immunity against Helicobacter pylori Infection. *J Immunol* 2016; 196: 1999-2003 [PMID: 26843324 DOI: 10.4049/jimmunol.1500766]
29 Alvarez-Arellano L, Camorlinga-Ponce M, Maldonado-Bernal C, Torres J. Activation of human neutrophils with Helicobacter pylori and the role of Toll-like receptors 2 and 4 in the response. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 51: 473-479 [PMID: 17892476 DOI: 10.1111/j.1574-695X.2007.00327.x]
30 Amedei A, Cappon A, Codolo G, Cabrelle A, Polenghi A, Benagiano M, Tasca E, Azzurri A, D'Elios MM, Del Prete G, de Bernard M. The neutrophil-activating protein of Helicobacter pylori promotes Th1 immune responses. *J Clin Invest* 2006; 116: 1092-1101 [PMID: 16543949 DOI: 10.1172/JCI27177]
31 Choi HI, Choi JP, Seo J, Kim BJ, Rho M, Han JK, Kim JG. Helicobacter pylori-derived extracellular vesicles increased in the gastric juices of gastric adenocarcinoma patients and induced inflammation mainly via specific targeting of gastric epithelial cells. *Exp Mol Med* 2017; 49: e330 [PMID: 28496197 DOI: 10.1038/emm.2017.47]

32 Steinman RM. Decisions about dendritic cells: past, present, and future. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 1-22 [PMID: 22136168 DOI: 10.1146/annurev-immunol-100311-102839]

33 Käbisch R, Mejías-Luque R, Gerhard M, Prinz C. Involvement of Toll-like receptors on Helicobacter pylori-induced immunity. *PLoS One* 2014; 9: e104804 [PMID: 25153703 DOI: 10.1371/journal.pone.0104804]

34 Käbisch R, Semper RP, Wüstner S, Gerhard M, Mejías-Luque R. Helicobacter pylori γ-Glutamyltranspeptidase Induces Tolerogenic Human Dendritic Cells by Activation of Glutamate Receptors. *J Immunol* 2016; 196: 4246-4252 [PMID: 27183641 DOI: 10.4049/jimmunol.1501062]

35 Rizzuti D, Ang M, Sokollik C, Wu T, Abdullah M, Greenfield L, Fattouh R, Reardon C, Tang M, Diao J, Schindler C, Cattral M, Jones NL. Helicobacter pylori inhibits dendritic cell maturation via interleukin-10-mediated activation of the signal transducer and activator of transcription 3 pathway. *J Innate Immun* 2015; 7: 199-211 [PMID: 25412627 DOI: 10.1159/000368232]

36 Li R, Jiang XX, Zhang LF, Liu XM, Hu TZ, Xia XJ, Li M, Xu CX. Group 2 Innate Lymphoid Cells Are Involved in Skewed Type 2 Immunity of Gastric Diseases Induced by Helicobacter pylori Infection. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 4927964 [PMID: 29138530 DOI: 10.1155/2017/4927964]

37 Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, Nuñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol* 2009; 10: 241-247 [PMID: 19221555 DOI: 10.1038/ni.1703]

38 Kameoka S, Kameyama T, Hayashi T, Sato S, Ohnishi N, Hayashi T, Murata-Kamiya N, Higashi H, Hatakeyama M, Takaoka A. Helicobacter pylori induces IL-1β protein through the inflammasome activation in differentiated macrophagic cells. *Biomed Res* 2016; 37: 21-27 [PMID: 26912137 DOI: 10.2220/biomedres.37.21]

39 Tran LS, Chonwerawong M, Ferrero RL. Regulation and functions of inflammasome-mediated cytokines in Helicobacter pylori infection. *Microbes Infect* 2017; 19: 449-458 [PMID: 28690082 DOI: 10.1016/j.micinf.2017.06.005]

40 Nagai S, Mimuro H, Yamada T, Baba Y, Moro K, Nochi T, Kiyono H, Suzuki T, Sasakawa C, Koyasu S. Role of Peyer's patches in the induction of Helicobacter pylori-induced gastritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 8971-8976 [PMID: 17502608 DOI: 10.1073/pnas.0609014104]

41 Michetti M, Kelly CP, Kraehenbuhl JP, Bouzourene H, Michetti P. Gastric mucosal alpha(4)beta(7)-integrin-positive CD4 T lymphocytes and immune protection against helicobacter infection in mice. *Gastroenterology* 2000; 119: 109-118 [PMID: 10889160]

42 Larussa T, Leone I, Suraci E, Imeneo M, Luzza F. Helicobacter pylori and T Helper Cells: Mechanisms of Immune Escape and Tolerance. *J Immunol Res* 2015; 2015: 981328 [PMID: 26525279 DOI: 10.1155/2015/981328]

43 Mohammadi M, Czinn S, Redline R, Nedrud J. Helicobacter-specific cell-mediated immune responses display a predominant Th1 phenotype and promote a delayed-type hypersensitivity response in the stomachs of mice. *J Immunol* 1996; 156: 4729-4738 [PMID: 8648119]

44 Meyer F, Wilson KT, James SP. Modulation of innate cytokine responses by products of Helicobacter pylori. *Infect Immun* 2000; 68: 6265-6272 [PMID: 11035734]

45 Ding H, Nedrud JG, Blanchard TG, Zagorski BM, Li G, Shiu J, Xu J, Czinn SJ. Th1-mediated immunity against Helicobacter pylori can compensate for lack of Th17 cells and can protect mice in the absence of immunization. *PLoS One* 2013; 8: e69384 [PMID: 23874957 DOI: 10.1371/journal.pone.0069384]

46 Berenson LS, Ota N, Murphy KM. Issues in T-helper 1 development--resolved and unresolved. *Immunol Rev* 2004; 202: 157-174 [PMID: 15546392 DOI: 10.1111/j.0105-2896.2004.00208.x]

47 Ramachandran M, Jin C, Yu D, Eriksson F, Essand M. Vector-encoded Helicobacter pylori neutrophil-activating protein promotes maturation of dendritic cells with Th1 polarization and improved migration. *J Immunol* 2014; 193: 2287-2296 [PMID: 25049358 DOI: 10.4049/jimmunol.1400339]

48 Gray BM, Fontaine CA, Poe SA, Eaton KA. Complex T cell interactions contribute to Helicobacter pylori gastritis in mice. *Infect Immun* 2013; 81: 740-752 [PMID: 23264048 DOI: 10.1128/IAI.01269-12]

49 Mohammadi M, Nedrud J, Redline R, Lycke N, Czinn SJ. Murine CD4 T-cell response to Helicobacter infection: TH1 cells enhance gastritis and TH2 cells reduce bacterial load. *Gastroenterology* 1997; 113: 1848-1857 [PMID: 9394724]

50 Saldinger PF, Porta N, Launois P, Louis JA, Waanders GA, Bouzouréne H, Michetti P, Blum AL, Corthésy-Theulaz IE. Immunization of BALB/c mice with Helicobacter urease B induces a T helper 2 response absent in Helicobacter infection. *Gastroenterology* 1998; 115: 891-897 [PMID: 9753492]

51 Garhart CA, Nedrud JG, Heinzel FP, Sigmund NE, Czinn SJ. Vaccine-induced protection against Helicobacter pylori in mice lacking both antibodies and interleukin-4. *Infect Immun* 2003; 71: 3628-3633 [PMID: 12761151]

52 Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008; 28: 454-467 [PMID: 18400188 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.03.004]

53 Munari F, Fassan M, Capitani N, Codolo G, Vila-Caballer M, Pizzi M, Rugge M, Della Bella C, Troilo A, D'Elios S, Baldari CT, D'Elios MM, de Bernard M. Cytokine BAFF released by Helicobacter pylori-infected macrophages triggers the Th17 response in human chronic gastritis. *J Immunol* 2014; 193: 5584-5594 [PMID: 25339679 DOI: 10.4049/jimmunol.1302865]

54 Shi Y, Liu XF, Zhuang Y, Zhang JY, Liu T, Yin Z, Wu C, Mao XH, Jia KR, Wang FJ, Guo H, Flavell RA, Zhao Z, Liu KY, Xiao B, Guo Y, Zhang WJ, Zhou WY, Guo G, Zou QM. Helicobacter pylori-induced Th17 responses modulate Th1 cell responses, benefit bacterial growth, and contribute to pathology in mice. *J Immunol* 2010; 184: 5121-5129 [PMID: 20351183 DOI: 10.4049/jimmunol.0901115]

55 Khamri W, Walker MM, Clark P, Atherton JC, Thursz MR, Bamford KB, Lechler RI, Lombardi G. Helicobacter pylori stimulates dendritic cells to induce interleukin-17 expression from CD4+ T lymphocytes. *Infect Immun* 2010; 78: 845-853 [PMID: 19917709 DOI: 10.1128/IAI.00524-09]

56 Caruso R, Fina D, Paoluzi OA, Del Vecchio Blanco G, Stolfi C, Rizzo A, Caprioli F, Sarra M, Andrei F, Fantini MC, MacDonald TT, Pallone F, Monteleone G. IL-23-mediated regulation of IL-17 production in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa. *Eur J Immunol* 2008; 38: 470-478 [PMID: 18200634 DOI: 10.1002/eji.200737635]

57 Carbo A, Olivares-Villagómez D, Hontecillas R, Bassaganya-Riera J, Chaturvedi R, Piazuelo MB, Delgado A, Washington MK, Wilson KT, Algood HM. Systems modeling of the role of interleukin-21 in the maintenance of effector CD4+ T cell responses during chronic Helicobacter pylori infection. *MBio* 2014; 5: e01243-e01214 [PMID: 25053783 DOI: 10.1128/mBio.01243-14]

58 Lina TT, Pinchuk IV, House J, Yamaoka Y, Graham DY, Beswick EJ, Reyes VE. CagA-dependent downregulation of B7-H2 expression on gastric mucosa and inhibition of Th17 responses during Helicobacter pylori infection. *J Immunol* 2013; 191: 3838-3846 [PMID: 23997227 DOI: 10.4049/jimmunol.1300524]

59 Larussa T, Leone I, Suraci E, Nazionale I, Procopio T, Conforti F, Abenavoli L, Hribal ML, Imeneo M, Luzza F. Enhanced expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in Helicobacter pylori-infected human gastric mucosa modulates Th1/Th2 pathway and interleukin 17 production. *Helicobacter* 2015; 20: 41-48 [PMID: 25308308 DOI: 10.1111/hel.12174]

60 Kao JY, Zhang M, Miller MJ, Mills JC, Wang B, Liu M, Eaton KA, Zou W, Berndt BE, Cole TS, Takeuchi T, Owyang SY, Luther J. Helicobacter pylori immune escape is mediated by dendritic cell-induced Treg skewing and Th17 suppression in mice. *Gastroenterology* 2010; 138: 1046-1054 [PMID: 19931266 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.11.043]

61 Oertli M, Sundquist M, Hitzler I, Engler DB, Arnold IC, Reuter S, Maxeiner J, Hansson M, Taube C, Quiding-Järbrink M, Müller A. DC-derived IL-18 drives Treg differentiation, murine Helicobacter pylori-specific immune tolerance, and asthma protection. *J Clin Invest* 2012; 122: 1082-1096 [PMID: 22307326 DOI: 10.1172/JCI61029]

62 Lundgren A, Strömberg E, Sjöling A, Lindholm C, Enarsson K, Edebo A, Johnsson E, Suri-Payer E, Larsson P, Rudin A, Svennerholm AM, Lundin BS. Mucosal FOXP3-expressing CD4+ CD25high regulatory T cells in Helicobacter pylori-infected patients. *Infect Immun* 2005; 73: 523-531 [PMID: 15618192 DOI: 10.1128/IAI.73.1.523-531.2005]

63 Lina TT, Alzahrani S, Gonzalez J, Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Immune evasion strategies used by Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12753-12766 [PMID: 25278676 DOI: 10.3748/wjg.v20.i36.12753]

64 Beswick EJ, Pinchuk IV, Earley RB, Schmitt DA, Reyes VE. Role of gastric epithelial cell-derived transforming growth factor beta in reduced CD4+ T cell proliferation and development of regulatory T cells during Helicobacter pylori infection. *Infect Immun* 2011; 79: 2737-2745 [PMID: 21482686 DOI: 10.1128/IAI.01146-10]

65 Zhuang Y, Cheng P, Liu XF, Peng LS, Li BS, Wang TT, Chen N, Li WH, Shi Y, Chen W, Pang KC, Zeng M, Mao XH, Yang SM, Guo H, Guo G, Liu T, Zuo QF, Yang HJ, Yang LY, Mao FY, Lv YP, Zou QM. A pro-inflammatory role for Th22 cells in Helicobacter pylori-associated gastritis. *Gut* 2015; 64: 1368-1378 [PMID: 25134787 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307020]

66 Kronsteiner B, Bassaganya-Riera J, Philipson N, Hontecillas R. Novel insights on the role of CD8+ T cells and cytotoxic responses during Helicobacter pylori infection. *Gut Microbes* 2014; 5: 357-362 [PMID: 24755940 DOI: 10.4161/gmic.28899]

67 Azem J, Svennerholm AM, Lundin BS. B cells pulsed with Helicobacter pylori antigen efficiently activate memory CD8+ T cells from H. pylori-infected individuals. *Clin Immunol* 2006; 118: 284-291 [PMID: 16324887 DOI: 10.1016/j.clim.2005.09.011]

68 Freire de Melo F, Rocha GA, Rocha AM, Teixeira KN, Pedroso SH, Pereira Junior JB, Fonseca de Castro LP, Cabral MM, Carvalho SD, Bittencourt PF, de Oliveira CA, Queiroz DM. Th1 immune response to H. pylori infection varies according to the age of the patients and influences the gastric inflammatory patterns. *Int J Med Microbiol* 2014; 304: 300-306 [PMID: 24373859 DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.11.001]

69 Perez-Perez GI, Dworkin BM, Chodos JE, Blaser MJ. Campylobacter pylori antibodies in humans. *Ann Intern Med* 1988; 109: 11-17 [PMID: 3288028 DOI: 10.7326/0003-4819-109-1-11]

70 Mattsson A, Quiding-Järbrink M, Lönroth H, Hamlet A, Ahlstedt I, Svennerholm A. Antibody-secreting cells in the stomachs of symptomatic and asymptomatic Helicobacter pylori-infected subjects. *Infect Immun* 1998; 66: 2705-2712 [PMID: 9596737]

71 Mattsson A, Tinnert A, Hamlet A, Lönroth H, Bölin I, Svennerholm AM. Specific antibodies in sera and gastric aspirates of symptomatic and asymptomatic Helicobacter pylori-infected subjects. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5: 288-293 [PMID: 9605978]

72 Manojlovic N, Nikolic L, Pilcevic D, Josifovski J, Babic D. Systemic humoral anti-Helicobacter pylori immune response in patients with gastric malignancies and benign gastroduodenal disease. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 282-284 [PMID: 15011886]

73 Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Shiratori Y, Saito K, Yokouchi K, Omata M. Weak response of helicobacter pylori antibody is high risk for gastric cancer: a cross-sectional study of 10,234 endoscoped Japanese. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 148-153 [PMID: 11843049]

74 Formichella L, Romberg L, Bolz C, Vieth M, Geppert M, Göttner G, Nölting C, Walter D, Schepp W, Schneider A, Ulm K, Wolf P, Busch DH, Soutschek E, Gerhard M. A novel line immunoassay based on recombinant virulence factors enables highly specific and sensitive serologic diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Clin Vaccine Immunol* 2013; 20: 1703-1710 [PMID: 24006137 DOI: 10.1128/CVI.00433-13]

75 Ermak TH, Giannasca PJ, Nichols R, Myers GA, Nedrud J, Weltzin R, Lee CK, Kleanthous H, Monath TP. Immunization of mice with urease vaccine affords protection against Helicobacter pylori infection in the absence of antibodies and is mediated by MHC class II-restricted responses. *J Exp Med* 1998; 188: 2277-2288 [PMID: 9858514]

76 Li H, Yang T, Liao T, Debowski AW, Nilsson HO, Haslam SM, Dell A, Stubbs KA, Marshall BJ, Benghezal M. Insights from the redefinition of Helicobacter pylori lipopolysaccharide O-antigen and core-oligosaccharide domains. *Microb Cell* 2017; 4: 175-178 [PMID: 28685143 DOI: 10.15698/mic2017.05.574]

77 Varga MG, Peek RM. DNA Transfer and Toll-like Receptor Modulation by Helicobacter pylori. *Curr Top Microbiol Immunol* 2017; 400: 169-193 [PMID: 28124154 DOI: 10.1007/978-3-319-50520-6_8]

78 Asim M, Chaturvedi R, Hoge S, Lewis ND, Singh K, Barry DP, Algood HS, de Sablet T, Gobert AP, Wilson KT. Helicobacter pylori induces ERK-dependent formation of a phospho-c-Fos c-Jun activator protein-1 complex that causes apoptosis in macrophages. *J Biol Chem* 2010; 285: 20343-20357 [PMID: 20410304 DOI: 10.1074/jbc.M110.116988]

79 Alvi A, Ansari SA, Ehtesham NZ, Rizwan M, Devi S, Sechi LA, Qureshi IA, Hasnain SE, Ahmed N. Concurrent proinflammatory and apoptotic activity of a Helicobacter pylori protein (HP986) points to its role in chronic persistence. *PLoS One* 2011; 6: e22530 [PMID: 21789261 DOI: 10.1371/journal.pone.0022530]

80 Tavares R, Pathak SK. Helicobacter pylori Secreted Protein HP1286 Triggers Apoptosis in Macrophages via TNF-Independent and ERK MAPK-Dependent Pathways. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 58 [PMID: 28293545 DOI: 10.3389/fcimb.2017.00058]

81 Hardbower DM, Asim M, Murray-Stewart T, Casero RA Jr, Verriere T, Lewis ND, Chaturvedi R, Piazuelo MB, Wilson KT. Arginase 2 deletion leads to enhanced M1 macrophage activation and upregulated polyamine metabolism in response to Helicobacter pylori infection. *Amino Acids* 2016; 48: 2375-2388 [PMID: 27074721 DOI: 10.1007/s00726-016-2231-2]

82 Schmausser B, Josenhans C, Endrich S, Suerbaum S, Sitaru C, Andrulis M, Brändlein S, Rieckmann P, Müller-Hermelink HK, Eck M. Downregulation of CXCR1 and CXCR2 expression on human neutrophils by Helicobacter pylori: a new pathomechanism in H. pylori infection? *Infect Immun* 2004; 72: 6773-6779 [PMID: 15557597 DOI: 10.1128/IAI.72.12.6773-6779.2004]

83 Luo JJ, Li CY, Liu S, Yu W, Tang SY, Cai HL, Zhang Y.

Overexpression of Helicobacter pylori VacA N-terminal fragment induces proinflammatory cytokine expression and apoptosis in human monocytic cell line through activation of NF-κB. *Can J Microbiol* 2013; 59: 523-533 [PMID: 23898995 DOI: 10.1139/cjm-2013-0021]

84 Pachathundikandi SK, Backert S. Helicobacter pylori controls NLRP3 expression by regulating hsa-miR-223-3p and IL-10 in cultured and primary human immune cells. *Innate Immun* 2018; 24: 11-23 [PMID: 29145789 DOI: 10.1177/1753425917738043]

85 Kim JM, Kim JS, Yoo DY, Ko SH, Kim N, Kim H, Kim YJ. Stimulation of dendritic cells with Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin negatively regulates their maturation via the restoration of E2F1. *Clin Exp Immunol* 2011; 166: 34-45 [PMID: 21910723 DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04447.x]

86 Tanaka H, Yoshida M, Nishiumi S, Ohnishi N, Kobayashi K, Yamamoto K, Fujita T, Hatakeyama M, Azuma T. The CagA protein of Helicobacter pylori suppresses the functions of dendritic cell in mice. *Arch Biochem Biophys* 2010; 498: 35-42 [PMID: 20363211 DOI: 10.1016/j.abb.2010.03.021]

87 Teymournejad O, Mobarez AM, Hassan ZM, Moazzeni SM, Ahmadabad HN. In vitro suppression of dendritic cells by Helicobacter pylori OipA. *Helicobacter* 2014; 19: 136-143 [PMID: 24495278 DOI: 10.1111/hel.12107]

88 Gebert B, Fischer W, Weiss E, Hoffmann R, Haas R. Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation. *Science* 2003; 301: 1099-1102 [PMID: 12934009 DOI: 10.1126/science.1086871]

89 Torres VJ, VanCompernolle SE, Sundrud MS, Unutmaz D, Cover TL. Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin inhibits activation-induced proliferation of human T and B lymphocyte subsets. *J Immunol* 2007; 179: 5433-5440 [PMID: 17911630]

90 Ricci V, Giannouli M, Romano M, Zarrilli R. Helicobacter pylori gamma-glutamyl transpeptidase and its pathogenic role. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 630-638 [PMID: 24574736 DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.630]

91 Zabaleta J, McGee DJ, Zea AH, Hernández CP, Rodriguez PC, Sierra RA, Correa P, Ochoa AC. Helicobacter pylori arginase inhibits T cell proliferation and reduces the expression of the TCR zeta-chain (CD3zeta). *J Immunol* 2004; 173: 586-593 [PMID: 15210820]

92 Lina TT, Alzahrani S, House J, Yamaoka Y, Sharpe AH, Rampy BA, Pinchuk IV, Reyes VE. Helicobacter pylori cag pathogenicity island's role in B7-H1 induction and immune evasion. *PLoS One* 2015; 10: e0121841 [PMID: 25807464 DOI: 10.1371/journal.pone.0121841]

93 Stent A, Every AL, Chionh YT, Ng GZ, Sutton P. Superoxide dismutase from Helicobacter pylori suppresses the production of pro-inflammatory cytokines during in vivo infection. *Helicobacter* 2018; 23 [PMID: 29235197 DOI: 10.1111/hel.12459]

94 Hock BD, McKenzie JL, Keenan JI. Helicobacter pylori outer membrane vesicles inhibit human T cell responses via induction of monocyte COX-2 expression. *Pathog Dis* 2017; 75: [PMID: 28430970 DOI: 10.1093/femspd/ftx034]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com

世界华人消化杂志 2018年11月8日; 26(31): 1843-1848

DOI: 10.11569/wcjd.v26.i31.1843

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

临床实践 CLINICAL PRACTICE

血清同型半胱氨酸水平、幽门螺杆菌感染在重症阻塞性睡眠呼吸暂停综合征中的作用

赵云青

赵云青, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院呼吸治疗科 浙江省杭州市 310000

赵云青, 初级技师, 研究方向为呼吸系统疾病、呼吸机使用、肺功能及肺康复.

作者贡献分布: 赵云青负责课题研究整体事项及论文写作.

通讯作者: 赵云青, 初级技师, 310000, 浙江省杭州市江干区下沙路368号, 浙江大学医学院附属邵逸夫医院呼吸科.
o0627905queyongp@163.com
电话: 0571-8609007

收稿日期: 2018-08-25
修回日期: 2018-09-25
接受日期: 2018-10-19
在线出版日期: 2018-11-08

Significance of serum homocysteine levels and *Helicobacter pylori* infection in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome

Yun-Qing Zhao

Yun-Qing Zhao, Department of Respiratory Medicine, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Yun-Qing Zhao, Junior Technician, Department of Respiratory Medicine, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, 368 Xiasha Road, Jianggan District, Hangzhou 310000, Zhejiang Province, China. o0627905queyongp@163.com

Received: 2018-08-25
Revised: 2018-09-25
Accepted: 2018-10-19
Published online: 2018-11-08

Abstract

AIM

To analyze the significance of serum homocysteine (Hcy) levels and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and assess the value of *H. pylori* eradication in these patients.

METHODS

A total of 90 patients who were diagnosed with OSAS using an SOMNO screen PSG and underwent treatment at our hospital from February 2016 to February 2018 were selected according to oxygen saturation (SaO_2). Based on the apnea hypopnea index (AHI), the patients were divided into three groups: mild (30 cases), moderate (34 cases), and severe (26 cases). Eighty-eight healthy subjects were selected as a control group. PSG monitoring and measurement of serum biochemical indicators were performed in both groups, *H. pylori* infection was detected in OSAS patients, and anti-infective treatment was performed in *H. pylori*-positive patients.

RESULTS

Serum Hcy, D-dimer content, AHI, and oxygen desaturation index (ODI) were significantly higher, and C-reactive protein content, L-SaO_2, and M-SaO_2 were significantly lower in the OSAS group than in the control group ($P < 0.05$); these indicators also showed a significant difference among the mild, moderate, and severe groups ($P < 0.05$). In patients with decreased serum Hcy, M-SaO_2 and L-SaO_2 significantly increased, and AHI and ODI ratio significantly decreased compared with those with increased serum Hcy ($P < 0.05$). Hcy content, ODI, and AHI were significantly lower, and M-SaO_2 and L-SaO_2

were significantly higher in *H. pylori*-negative patients than in *H. pylori*-positive patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION

H. pylori infection status and serum Hcy level in patients with OSAS can reflect the development of patients' condition to some extent. Timely eradication of *H. pylori* in OSAS patients can alleviate the disease.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Obstructive sleep apnea syndrome; *Helicobacter pylori* infection; Serum homocysteine

Zhao YQ. Significance of serum homocysteine levels and *Helicobacter pylori* infection in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2018; 26(31): 1843-1848
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1843.htm
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1843

摘要

目的

分析血清同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)水平、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)感染在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)中的作用及*H. pylori*根除对OSAS患者的价值.

方法

选取2016-02/2018-02间在本院接受治疗并经多导睡眠监测仪(SOMNO screen PSG)确诊是OSAS患者90例, 依据患者夜间血氧饱和度(oxygen saturation, SaO_2)及睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)将其分成轻度(30例)、中度(34例)和重度(26例), 选取同期在本院体检健康者80例作为对照组, 对两组对象行PSG监测、检测血清生化指标, 对OSAS患者行*H. pylori*感染检测, 对*H. pylori*感染阳性者行抗感染治疗.

结果

OSAS组轻度、中度及重度患者血清Hcy、D-二聚体含量、AHI及氧减饱和指数(oxygen desaturation index, ODI)对比对照组上升, CRP含量、L-SaO_2、M-SaO_2比对照组下降, 且轻度、中度及重度呈现为逐渐上升或者下降趋势, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 血清Hcy下降组患者M-SaO_2、L-SaO_2比上升组升高, AHI、ODI比上升组降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$); *H. pylori*感染阴性者Hcy含量、ODI及AHI比阳性者下降, M-SaO_2、L-SaO_2比阳性者升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$).

结论

临床检测OSAS患者*H. pylori*感染状况及血清Hcy水平可在一定程度上反映患者病情发展情况, 对*H. pylori*感染阳性者及时行*H. pylori*根除治疗可缓解其病情发展.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 幽门螺杆菌感染; 血清同型半胱氨酸

核心提要: 监测阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)患者血清同型半胱氨酸含量及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)感染状况可在一定程度反映患者病情发展状况, 对*H. pylori*感染的OSAS患者行*H. pylori*根除可能对延缓患者病情发展有一定作用.

赵云青. 血清同型半胱氨酸水平、幽门螺杆菌感染在重症阻塞性睡眠呼吸暂停综合征中的作用. 世界华人消化杂志 2018; 26(31): 1843-1848
URL: http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i31/1843.htm
DOI: http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i31.1843

0 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)为临床多见畸形呼吸疾病, 其主要临床表征是患者睡眠过程内反复出现部分或者全部上呼吸道阻塞, 导致机体发生间断性高碳酸血症或者低氧血症, 对患者生活质量及睡眠质量产生了严重影响, 同时OSAS也是多器官功能损坏、多种心脑血管疾病及血压异常高危因素之一[1,2]. 近些年来, 伴随人们对OSAS不断深入探究, 相关研究显示幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)感染和血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)有一定联系[3,4], 因此, 本文研究经过分析血清Hcy水平、*H. pylori*感染在OSAS中的作用及*H. pylori*根除对OSAS患者的价值, 为临床患者诊疗提供一些借鉴.

1 材料和方法

1.1 材料 选取2016-02/2018-02间在本院接受治疗并经多导睡眠监测仪(SOMNO screen PSG)确诊为OSAS患者90例, 患者年龄在20-60岁, 平均年龄43.07岁±5.04岁, 男性68例, 女性22例; 依据患者夜间血氧饱和度(oxygen saturation, SaO_2)及睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)将其分成轻度(30例)、中度(34例)和重度(26例), 其中轻度SaO_2在85%-89%、AHI 5-15次/h,

中度SaO_2在80%-84%、AHI 16-30次/h, 重度SaO_2在低于80%、AHI高于30次/h. 选取同期在本院体检健康者80例为对照组, 年龄在18-58岁, 平均年龄41.83岁±5.16岁, 男性54例, 女性26例, 两组对象临床资料差异无统计学意义(P>0.05), 具有可比性. 本研究经医院伦理委员会批准, 患者或家属知情并签署同意书.

纳入标准: 符合中华医学会呼吸病学会所编写《OSAS诊治指南》[5]内相关诊断准则, 且Epworth嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS)高于9分; 排除标准: 甲状腺、感染性疾病及妊娠女性, 合并恶性肿瘤、糖尿病, 合并造血系统、心脑血管、肾及肝等原发性疾病者.

1.2 方法

1.2.1 监测PSG: 两组对象均行PSG监测, 患者禁服镇静剂、安眠剂, 禁饮咖啡、酒, 不睡午觉, 避免对监测结果和夜间睡眠造成影响. 患者均自然入睡, 睡眠时间高于7 h, 使用德国SOMNOcheck2睡眠监测系统, 对患者氧减饱和指数(oxygen desaturation index, ODI)、口鼻气流、AHI、胸腹呼吸运动、平均SaO_2(M-SaO_2)、脉搏、夜间最低SaO_2(L-SaO_2)及体位进行详细记录.

1.2.2 检测患者*H. pylori*感染及生化指标: 采集两组对象早晨空腹静脉血6 mL, 离心机离心后收集其上清液, 血清Hcy含量采用化学发光法检测(美国雅培公司Axsym分析仪及配套试剂盒). 血清D-二聚体、空腹血糖、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)及总胆固醇(total cholesterol, TC)使用全自动生化分析仪检测(日本Olympus公司AU5400分析仪及配套试剂盒).

尿毒^{13}C呼气试验检测患者*H. pylori*感染状况, 患者口服12 mL鲜牛奶, 采集呼出气体当做标本1, 而后口服75 mL^{13}C尿素, 30 min采集呼出气体当做标本2, 使用北京华亘安邦科技公司生产的^{13}C红外光谱仪检测标本, *H. pylori*阳性为标本2 δ数值(^{12}C/^{13}C比值)−标本1 δ数值>4.

1.2.3 评定准则: 低通气为睡眠中呼吸气流强度比基础数值下降50%以上, 同时伴随觉醒或者SaO_2下降3%及以上. 呼吸暂停为睡眠时口鼻气流暂停10 s及以上. 呼吸暂停一般为阻塞性, 即在呼吸暂停时口鼻内没有通过气流, 但存在胸腹呼吸运动. AHI为睡眠时平均每小时低通气与呼吸暂停次数. 血清Hcy含量分界点为15 mmol/L, 低于此数值是下降, 高于或等于此数值为上升.

1.2.4 *H. pylori*治疗: 对*H. pylori*感染为阳性者行*H. pylori*相关治疗, 口服胶体果胶铋(规格: 50 mg×24 s, 由山西安特生物制药公司生产), 250 mg/次, 2次/d; 口服奥美拉唑(规格: 20 mg×7片, 由阿斯利康制药公司生产), 20 mg/次, 2次/d; 口服克拉霉素(250 mg×8 s, 由上海雅培制药公司生产), 500 mg/次, 2次/d; 口服阿莫西林(规格: 0.25 g×24 s, 由广州白云山制药公司生产), 1 g/次, 2次/d, 连续服用14 d. 治疗结束1月后复查*H. pylori*感染状况, 若*H. pylori*仍为阳性者则口服胶体果胶铋, 250 mg/次, 2次/d, 口服雷贝拉唑(10 mg×14 s, 由成都迪康药业公司生产), 10 mg/次, 2次/d, 口服左氧氟沙星(规格: 0.5 g×4 s, 由北京第一三共制药公司生产), 0.5 g/次, 1次/d, 口服甲硝唑(规格: 0.2 g×100 s, 由华中药业公司生产), 0.6 g/次, 2次/d, 连续服用14 d. 治疗结束1 d后复查*H. pylori*感染情况, 若仍为阳性者则视为治疗失败. 检测成功治疗者治疗前后血清白细胞介素-6(IL-6)含量、体质量指数(body mass index, BMI)、ESS评分及AHI改变状况.

统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析, 计量资料mean±SD表示, t检验, 计数资料χ^2检验, P<0.05差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组患者血清生化指标及PSG监测状况 OSAS组轻度、中度及重度患者血清Hcy、D-二聚体含量、AHI及ODI比对照组上升, CRP含量、L-SaO_2、M-SaO_2比对照组下降, 且轻度、中度及重度呈现为逐渐上升或者下降趋势, 差异均有统计学意义(P<0.05), 详见表1.

2.2 不同Hcy含量间OSAS患者PSG监测指标状况 血清Hcy含量分界点为15 mmol/L, 其中含量下降者有34例, 含量上升者有56例. 下降组患者M-SaO_2、L-SaO_2比上升组升高, AHI、ODI比上升组降低, 差异均有统计学意义(P<0.05), 详见表2.

2.3 非*H. pylori*感染及*H. pylori*感染患者血清Hcy与PSG监测指标状况 *H. pylori*感染检测结果显示, 阳性者为64例, 阴性者为26例. *H. pylori*感染阴性者Hcy含量、ODI及AHI比阳性者下降, M-SaO_2、L-SaO_2比阳性者升高, 差异均有统计学意义(P<0.05), 详见表3.

2.4 抗*H. pylori*成功治疗者相关指标改变状况 *H. pylori*阳性者64例经过抗*H. pylori*治疗后, 成功治疗者53例, 治疗后患者AHI、ESS评分及血清IL-6比治疗前下降, 差异均有统计学意义(P<0.05), 详见表4.

3 讨论

相关流行病学研究显示, 当前我国中老年群里中OSAS发病率在20.4%左右, 并且表现出逐步升高趋势[6]. 患者

表 1　各组患者血清生化指标及PSG监测状况对比

检测项目	对照组(n = 80)	OSAS组(n = 90)		
		轻度(n = 30)	中度(n = 34)	重度(n = 26)
Hcy(mg/L)	0.70 ± 0.25	0.93 ± 0.24[a]	1.23 ± 0.28[ac]	1.52 ± 0.30[ace]
血糖(mmol/L)	5.19 ± 0.48	5.14 ± 0.50	5.10 ± 0.51	5.28 ± 0.53
D-二聚体(mg/L)	0.37 ± 0.22	0.74 ± 0.31[a]	0.71 ± 0.30[a]	0.70 ± 0.33[a]
TG(mmol/L)	1.43 ± 0.44	1.50 ± 0.48	2.11 ± 0.46	1.82 ± 0.50
CRP	14.30 ± 2.97	12.50 ± 2.85[a]	13.53 ± 2.90[a]	12.16 ± 2.92[a]
TC(mmol/L)	4.27 ± 0.78	4.44 ± 0.81	4.50 ± 0.83	4.36 ± 0.79
LDL-C(mmol/L)	2.69 ± 0.66	2.77 ± 0.70	2.71 ± 0.75	2.64 ± 0.68
HDL-C(mmol/L)	1.34 ± 0.48	1.31 ± 0.45	1.47 ± 0.42	1.38 ± 0.47
ODI(次/h)	1.59 ± 0.78	9.77 ± 0.81[a]	21.36 ± 0.85[ac]	62.45 ± 0.82[ace]
L-SaO_2(%)	90.09 ± 3.82	79.70 ± 3.51[a]	74.59 ± 3.76[ac]	53.78 ± 3.24[ace]
AHI(次/h)	2.30 ± 0.65	9.84 ± 0.72[a]	21.26 ± 0.75[ac]	51.01 ± 0.73[ace]
M-SaO_2(%)	96.08 ± 4.60	93.30 ± 4.31[a]	91.16 ± 4.47[ac]	88.89 ± 4.15[ace]

[a]P < 0.05, 与对照组对比; [c]P < 0.05, 与轻度组对比; [e]P < 0.05, 与中度组对比. Hcy: 同型半氨酸; TG: 甘油三酯; CRP: C反应蛋白; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; ODI: 减饱和指数; L-SaO_2: 夜间最低SaO_2; AHI: 低通气指数; M-SaO_2: 平均SaO_2.

表 2　不同Hcy含量间OSAS患者PSG监测指标状况对比

Hcy含量	ODI(次/h)	L-SaO_2(%)	AHI(次/h)	M-SaO_2(%)
下降组(n = 34)	13.21 ± 3.67[a]	81.50 ± 4.67[a]	20.75 ± 3.91[a]	92.89 ± 5.37[a]
上升组(n = 56)	65.38 ± 3.91	65.51 ± 4.83	54.82 ± 3.77	89.80 ± 5.58

[a]P < 0.05, 与Hcy含量上升组对比. Hcy: 同型半氨酸; ODI: 减饱和指数; L-SaO_2: 夜间最低SaO_2; AHI: 低通气指数; M-SaO_2: 平均SaO_2.

表 3　非*H. pylori*感染及*H. pylori*感染患者血清Hcy与PSG监测指标状况对比

*H. pylori*感染状况	Hcy(mg/L)	ODI(次/h)	L-SaO_2(%)	AHI(次/h)	M-SaO_2(%)
阴性组(n = 26)	0.97 ± 0.10[a]	16.54 ± 2.86[a]	80.03 ± 5.17[a]	22.90 ± 3.52[a]	92.80 ± 5.14[a]
阳性组(n = 64)	1.23 ± 0.12	40.80 ± 2.91	68.80 ± 5.33	50.19 ± 3.81	89.65 ± 5.20

[a]P < 0.05, 与*H. pylori*阳性组对比. Hcy: 同型半氨酸; ODI: 减饱和指数; L-SaO_2: 夜间最低SaO_2; AHI: 低通气指数; M-SaO_2: 平均SaO_2.

表 4　抗*H. pylori*成功治疗者相关指标改变状况对比

时间	BMI(kg/m^2)	AHI(次/h)	ESS评分(分)	IL-6(pg/mL)
治疗前	26.85 ± 2.07	30.47 ± 2.18	12.10 ± 0.67	2.75 ± 0.20
治疗后	26.71 ± 2.10	8.19 ± 2.04[a]	1.78 ± 0.61[a]	1.96 ± 0.18[a]

[a]P < 0.05, 与治疗前对比. BMI: 体质量指数; AHI: 睡眠呼吸暂停低通气指数; ESS: Epworth嗜睡量表; IL-6: 血清白细胞介素-6.

临床表征是昼夜颠倒、睡眠结构功能出现紊乱, 这也是造成中老年人生存率及生活质量降低的主要因素. 同时, 伴随患者病情进展, 易引发内分泌代谢异常、高血压、自理下降和冠心病等疾病[7,8]. 相关研究显示, 高血压的出现与OSAS联系紧密, 半数以上的OSAS患者合并有高血压, 而高血压患者中有近30%合并有OSAS, 此病已是诱发高血压的主要因素之一[9].

目前关于OSAS发病机制尚不完全明确, 多数学者认为可能是机体内神经调节功能与上下气道间压力失衡, 诱因是氧化应激反应、炎症介质损坏与肥胖. 有研

究显示, OSAS患者血清血脂含量比健康人要高, 其中血脂含量高者其血管易受到损坏, 体内所产生的氧化应激产物、炎性介质及形成动脉粥样硬化等都会使血管受损程度加重[10,11]. 本文研究显示, OSAS患者和对照组其血脂含量差异无统计学意义, 说明OSAS的引诱因素比较多, 单一肥胖不一定会造成OSAS. Hcy为蛋氨酸-半胱氨酸代谢中形成的蛋白质, 经过转移硫基旁路能够转变为半胱氨酸, 为导致心血管疾病的主要危险因素[12]. Hcy可间接或者直接造成血管内皮细胞损伤, 加速血管平滑肌细胞的增殖, 对低密度脂蛋白氧化产生影响, 使血小板功能变强并加速形成血栓. 本文研究显示, OSAS组轻度、中度及重度患者血清Hcy均比对照组上升, 且轻度、中度及重度呈现为逐渐上升趋势, 同时血清Hcy下降组患者M-SaO_2、L-SaO_2比上升组升高, AHI、ODI比上升组降低, 差异均有统计学意义, 说明伴随患者病情发展, 血清内Hcy含量表现出升高趋势, 但Hcy并不是OSAS的特异性指标, 若患者确诊为OSAS并排除其他相关疾病, 检测血清Hcy可作为判定患者病情的一项参考指标. *H. pylori*为高致病性病菌, 其产物与自身都会致病, 比如细胞毒素、尿素酶、细胞因子、鞭毛、活性氧、黏附素等, 可经过粪便、亲密接触等进行传播, 和发生心脑血管疾病、消化系统疾病及缺铁性贫血等联系紧密. 目前关于OSAS和*H. pylori*感染间联系机制尚不完全明了, 可能包含以下几种因素: (1)*H. pylori*定植和黏附、细胞凋亡、形成尿素酶、诱使一氧化氢合成酶等影响可诱导机体全身或者局部出现炎症反应和免疫反应, 造成咽部感觉减退、反射异常及上气道狭窄等, 进而促进发生OSAS; (2)*H. pylori*或者外毒素吸入或者溢出至呼吸道内; (3)*H. pylori*可经过加速形成动脉粥样硬化、干扰脂蛋白与脂类代谢、将慢性低度凝血级联反应激活等导致脑部发病, 使机体内通气不稳定; (4)*H. pylori*所引发炎症反应可能为造成机体上气道软组织受损因素之一, 但也无法完全排除OSAS患者其上气道结构变化更易造成*H. pylori*定植感染[13,14]. 本文研究显示, *H. pylori*感染阴性者Hcy含量、ODI及AHI比阳性者下降, M-SaO_2、L-SaO_2比阳性者升高, 差异均有统计学意义, 说明*H. pylori*感染可能不是导致OSAS发生的独立危险因素, 但可加速患者病情发展, 两者形成恶性循环.

本文研究显示, *H. pylori*阳性者64例经过抗*H. pylori*治疗后, 成功治疗者53例, 治疗后患者AHI、ESS评分及血清IL-6比治疗前下降, 差异均有统计学意义. 血清IL-6和OSAS间可能有互相影响作用, 首先, OSAS患者反复血氧饱和度和夜间低氧恢复, 出现近似缺血再灌注的受损反应, 可导致机体TNF-α、IL-6等炎症介质与应激反应物质增大, 同时OSAS者其交感神经活性变大, 可加强分泌瘦素、IL-6等炎症介质[15]. 另外, TNF-α和IL-6等可经过刺激炎性细胞分泌瘦素、形成胰岛素抵抗、刺激脂肪细胞分泌瘦素、形成瘦素抵抗及与瘦素竞争STAT结合位点等路径增大血清内瘦素含量, 而高瘦素血症则会引发全身系统性炎症反应与起到炎症反应.

总之, 临床检测OSAS患者*H. pylori*感染状况及血清Hcy水平可在一定程度上反映患者病情发展情况, 对*H. pylori*感染阳性者及时行*H. pylori*根除治疗对缓解其病情发展可能有一定帮助. 由于时间与人力等条件限制, 本研究中相关数据难免出现纰漏, 在今后还需进一步学学习相关理论知识和临床实践, 进行多中心、更大样本量研究.

文章亮点

实验背景

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)为一种病因不明确的睡眠呼吸疾病, 可造成患者出现脑血管疾病、高血压、糖尿病和冠心病等, 为一种潜在致死性的睡眠呼吸疾病.

实验动机

有研究显示OSAS患者病情和体内血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori, H. pylori*)感染有联系.

实验目标

本研究经过分析OSAS患者中*H. pylori*感染及Hcy含量影响及*H. pylori*根除对其病情发展作用, 为临床患者治疗提供更多思路.

实验方法

选取轻度、中度及重度OSAS患者和健康者, 对比临床生化指标与PSG监测指标状况, 分析血清Hcy含量不同的OSAS患者在PSG监测指标上的差异, 及*H. pylori*根除对OSAS患者病情影响.

实验结果

轻度、中度及重度OSAS患者和健康者、血清不同Hcy含量的OSAS患者间及*H. pylori*感染与非*H. pylori*感染的OSAS患者在临床生化指标与PSG监测指标均有差异.

实验结论

监测OSAS患者血清Hcy含量及*H. pylori*感染状况可在一定程度反映患者病情发展状况, 对*H. pylori*感染的OSAS患者行*H. pylori*根除可能对延缓患者病情发展有一定作用.

展望前景

由于本研究为单中心、小样本量研究, 结论难免存在偏颇, 在今后还需进一步深入研究学习, 进行多中心、大样本量研究来验证.

4 参考文献

1 李洁. 血清同型半胱氨酸与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者氧化应激的关系. 中华医学杂志 2014; 2510-2513 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.32.007]

2 魏文志, 刘艳如, 温晓华. 健康体检人群幽门螺杆菌感染与高同型半胱氨酸血症的关系. 中华保健医学杂志 2018; 3: 91-95

3 Kountouras C, Polyzos SA, Stergiopoulos C, Katsinelos P, Tzivras D, Zavos C, Vardaka E, Gavalas E, Daskalopoulou-Vlachogianni E, Tzivras I, Vlachaki E, Deretzi G, Giartza-Taxidou E, Kountouras J. A potential impact of Helicobacter pylori infection on both obstructive sleep apnea and atrial fibrillation-related stroke. *Sleep Med* 2017; 34: 256 [PMID: 28434882 DOI: 10.1016/j.sleep.2017.03.010]

4 韩玉萍. 无创正压通气治疗OSAHS的疗效及其对患者血清hs-CRP、HCY及NO水平的影响. 海南医学 2017; 28: 3456-3459 [DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2017.21.006]

5 何权瀛, 陈宝元. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版)解读. 中华结核和呼吸杂志 2012; 35: 7-8

6 曾文双, 邓远飞, 乔珊. CPAP治疗对脑梗死恢复期合并OSAHS患者血浆同型半胱氨酸水平的影响. 卒中与神经疾病 2016; 23: 126-128

7 Castellani C, Francia G, Dalle Carbonare L, Ferrari M, Viva E, Cerini R, Zaccarella A, Trevisiol L, Davi' MV. Morphological study of upper airways and long-term follow-up of obstructive sleep apnea syndrome in acromegalic patients. *Endocrine* 2016; 51: 308-316 [PMID: 26093846 DOI: 10.1007/s12020-015-0659-x]

8 杨秋红. 血清同型半胱氨酸、高敏C反应蛋白的水平与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的相关性分析. 临床和实验医学杂志 2013; 12: 1547-1549 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2013.19.011]

9 Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008; 31: 1079-1085 [PMID: 18714779]

10 Schaefer C, Kunz D, Bes F. Melatonin Effects in REM Sleep Behavior Disorder Associated with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Case Series. *Curr Alzheimer Res* 2017; 14: 1084-1089 [PMID: 28545360 DOI: 10.2174/1567205014666170523094938]

11 董彬. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压性脑出血患者血浆内皮素1和同型半胱氨酸水平及其对认知功能的影响研究. 中国全科医学 2017; 20: 2578-2582 [DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.21.y06]

12 Lombardi C, Tobaldini E, Montano N, Losurdo A, Parati G. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System. *Med Lav* 2017; 108: 276-282 [PMID: 28853425 DOI: 10.23749/mdl.v108i4.6427]

13 陈绍森. nCPAP治疗对重度OSAHS患者血液流变及同型半胱氨酸水平的影响. 广东医学 2017; 38: 46-48 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2017.z2.018]

14 李慧. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征并发脑梗死患者相关炎性指标的临床研究. 现代检验医学杂志 2016; 31: 50-54 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.05.013]

15 黄超, 李立群, 王立民. 银杏叶提取物对重度OSAHS患者外周血清同型半胱氨酸和血脂浓度的影响. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志 2016; 17: 1732-1734

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
www.wjgnet.com

世界华人消化杂志 2018年11月8日; 26(31): I-V
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

1 投稿总则

1.1 性质 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology*, *WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569)是一份国际性同行评议和开放获取(Open Access, OA)的学术出版物. 本刊创刊于1993年1月15日, 旬刊, 每月8、18和28号在线出版. 《世界华人消化杂志》编辑委员会由719位专家组成, 来自中国31个省、市、自治区以及香港特别行政区.

1.2 目的 《世界华人消化杂志》的目的是发表高质量的胃肠病学和肝病学领域多学科的前沿进展和原创性文章, 促进胃肠病学和肝病学事业的发展, 提高消化系统疾病的预防、诊断和治疗水平.

1.3 范围 《世界华人消化杂志》的范围涵盖消化内科学、消化外科学、消化感染病学、消化中医药学、消化肿瘤学、消化影像学、消化内镜及介入治疗学、消化中西医结合学、消化基础研究、消化病理学和消化护理学.

1.4 栏目 《世界华人消化杂志》的栏目包括述评、基础研究、临床研究、文献综述、研究快报、临床实践和病例报告. 手稿应具有科学性、先进性、可读性和实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范且表达准确.

1.5 收录 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录. 《世界华人消化杂志》在Scopus数据库的2015年期刊评价指标包括: SCImago: 0.104; IPP: 0.016; SNIP: 0.011. 本刊是由美国百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)主办和出版的一份中文印刷版、电子版和网络版的国际核心学术刊物.

1.6 出版 《世界华人消化杂志》由Baishideng Publishing Group (BPG)编辑和出版. BPG联系地址如下:
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com
Telephone: +1-925-223-8242
Fax: +1-925-223-8243

1.7 生产 《世界华人消化杂志》由北京百世登生物医学科技有限公司生产制作. 公司联系地址如下:
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: wcjd@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

1.8 编辑部 《世界华人消化杂志》编辑部主任马亚娟, 联系地址如下:
《世界华人消化杂志》编辑部
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号
远洋国际中心D座903室
电话: 010-5908-0035
传真: 010-8538-1893
E-mail: y.j.ma@wjgnet.com
Help Desk: https://www.baishideng.com/helpdesk
http://www.wjgnet.com

1.9 编委 《世界华人消化杂志》编辑委员会成员具体名单见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm.

1.10 审稿 同行评议过程需要14-28天. 所有的来稿均经2-3位同行专家严格评审, 2位或以上通过为录用, 否则将退稿或手稿修改后再送同行评议.

1.11 投稿 《世界华人消化杂志》在线投稿网址见: https://www.baishideng.com/.

1.12 主页 《世界华人消化杂志》主页网站见: http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm.

1.13 稿酬 文章在《世界华人消化杂志》出版后, 作者可获得高质量的PDF和样刊两份作为稿酬. PDF包括封面、编委会成员名单、目次、正文和封底.

1.14 版权 著作权归作者所有. 出版权归Baishideng Publishing Group Inc所有.

2 手稿要求

2.1 总体标准 手稿撰写应遵照国家标准GB7713科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式, GB6447文摘编写规则, GB7714文后参考文献著录规则以及GB/T 3179科学技术期刊编排格式等要求, 同时遵照国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求(第5版)》(Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals), 具体见: Ann Intern Med 1997; 126: 36-47.

2.2 名词术语 手稿应标准化, 前后统一. 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称. 医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准; 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准; 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文. 公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD50, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等. 为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上. 中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 通常应小写, 如weixibao nizhuanwan (胃细胞逆转丸), guizhitang (桂枝汤).

2.3 外文字符 手稿应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射应缩写为iv, 肌肉注射为im, 腹腔注射为ip, 皮下注射为sc, 脑室注射为icv, 动脉注射为ia, 口服为po, 灌胃为ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm (应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或PH, *H. pylori*不能写成HP, *T*1/2不能写成tl/2或T, *V*max不能写成Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示, 包括生物学中拉丁学名的属名与种名(包括亚属、亚种、变种), 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, *et Arn.var.glaber* Chang (命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验, 概率*P*和相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*), 例如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), *n*-butyl acetate (醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide (N-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol (邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline (3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine (右旋苯丙胺), l-dopa (左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid (对氨基水杨酸); 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*, *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m* (质量), *V* (体积), *F* (力), *p* (压力), *W* (功), *v* (速度), *Q* (热量), *E* (电场强度), *S* (面积), *t* (时间), *z* (酶活性, kat), *t* (摄氏温度, ℃), *D* (吸收剂量, Gy), *A* (放射性活度, Bq), *ρ* (密度, 体积质量, g/L), *c* (浓度, mol/L), *j* (体积分数, mL/L), *w* (质量分数, mg/g), *b* (质量摩尔浓度, mol/g), *l* (长度), *b* (宽度), *h* (高度), *d* (厚度), *R* (半径), *D* (直径), *T*max, *C*max, *V*d, *T*1/2 *CI*等; 基因符号, 通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物, 用大写正体, 如P16蛋白.

2.4 计量单位 手稿应采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量, 如30 kD改为*M*r 30000或30 kDa (M大写斜体, r小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即*A*r (A大写斜体, r小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是u (小写正体). 计量单位在+、一及-后列出, 在±前后均要列出, 如37.6 ℃±1.2 ℃, 45.6岁±24岁, 56.4 d±0.5 d. 3.56±0.27 pg/ml应为3.56 ng/L±0.27 ng/L. BP用kPa (mmHg), RBC数用1×10^{12}/L, WBC数用1×10^{9}/L, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. *M*r明确的体内物质以nmol/L或mmol/L表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸应改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸应改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm应写成10 cm×6 cm×4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、CO_2结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物用mmol/L; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B1、维生素B2、维生素B6、尿酸用μmol/L; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B12用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 国际代号应规范标识, 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5

wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把1×10^{-3} g与5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 mg, hr改成h, 重量γ改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数字的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg•d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月应为15 d; 15克应为15 g; 10%福尔马林应为40 g/L甲醛; 95%酒精应为950 mL/L乙醇; 5% CO_2应为50 mL/L CO_2; 1:1000肾上腺素应为1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg应改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖应改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6}; 离心的旋转频率(原称转速)应用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示.

2.5 统计学符号 统计学符号包括: (1)*t*检验用小写*t*; (2)*F*检验用英文大写*F*; (3)卡方检验用希文小写χ^2; (4)样本的相关系数用英文小写*r*; (5)自由度用希文小写υ; (6)样本数用英文小写*n*; (7)概率用英文斜体大写*P*. 在统计学处理中, 在文字叙述时平均数±标准差表示为mean±SD, 平均数±标准误为mean±SE. 统计学显著性用^aP<0.05或^bP<0.01(*P*>0.05不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用^cP<0.05和^dP<0.01; 第三套为^eP<0.05和^fP<0.01等.

2.6 数字用法 遵照国家标准GB/T 15835-1995关于出版物上数字用法的规定, 作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等. 统计学数字采用阿拉伯数字. 如1000-1500 kg. 3.5 mmol/L±0.5 mmol/L等. 测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6347意指6000分之一的精密度. 任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差. 在一组数字中的mean±SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3614.5 g±420.8 g, SD的1/3达一百多克, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 kg±0.4 kg, 过多的位数并无意义. 又如8.4 cm±0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位. 有效位数以后的数字是无效的, 应该舍弃. 末尾数字小于5则舍, 大于5则进, 如过恰好等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍. 抹尾时只可1次完成, 不得多次完成, 例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48→23.5→24. 年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写, 如1985年4月12日可写作1985-04-12; 1985年4月写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30. 百分数的有效位数根据分母来定: 分母≤100, 百分数到个位; 101≤分母≤1000, 百分数到小数点后1位; 余类推. 小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1486 800.47565. 完整的阿拉伯数字不移行!

2.7 标点符号 遵照国家标准GB/T 15834-1995标点符号用法的要求, 本刊论文中的句号都采用黑圆点; 数字间的起止号采用“-”字线, 并列的汉语词间用顿号分开, 而并列的外文词、阿拉伯数字、外文缩略词及汉语拼音字母拼写词间改用逗号分开, 参考文献中作者间一律用逗号分开; 表示终了的标点符号, 如句号、逗号、顿号、分号、括号及书名号的后一半, 通常不用于一行之首; 而表示开头的标点符号, 如括号及书名号的前一半, 不宜用于一行之末. 标点符号通常占一格, 如顿号、逗号、分号、句号等; 破折号应占两格; 英文连字符只占一个英文字符的宽度, 不宜过长, 如5-FU. 外文字符下划一横线表示用斜体, 两横线表示用小写, 三横线表示用大写, 波纹线表示用黑体.

3 手稿全文中文格式

3.1 题名 简明确切地反映论文的特定内容, 应鲜明而有特色, 不宜以阿拉伯数字开头, 不用副题名, 一般20个字. 避免用“的研究”或“的观察”等非特定词.

3.2 作者 论文作者的署名应按照国际医学杂志编辑委员会(ICMJE, International Committee ofMedical Journal Editors)作者资格标准执行, 具体标准为: (1)对研究的理念和设计、数据的获得、分析和解读做出重大贡献; (2)起草文章, 并对文章的重要知识内容进行批评性修改; (3)接受对准备发表文章的最后一稿. 作者应符合条件1, 2和3, 对研究工作有贡献的其他人可放入志谢中. 作者署名的次序按贡献大小排列, 多作者时姓名间用逗号, 如是单名, 则在姓与名之间空1格(正文和参考文献中不空格). 《世界华人消化杂志》要求所有署名人写清楚自己对文章的贡献, 不设置共同第一作者和共同通信作者.

3.3 单位 作者后写单位的全称, 空1格后再写省市及邮政编码, 格式如: 张旭晨, 梅立新, 承德医学院病理教研室 河北省承德市 067000

3.4 第一作者简介 格式如: 张旭晨, 1994年北京中医药大学硕士, 讲师. 主要从事消化系统疾病的病理研究.

3.5 作者贡献分布 格式如: 陈湘川与庞丽娟对此文所

作贡献两均等; 此课题由陈湘川、庞丽娟、陈玲、杨兰、张金芳、齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲、杨兰、张金芳、蒋金芳、杨磊、李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川、杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川、庞丽娟及李洪安完成.

3.6 基金资助项目 格式如: 国家自然科学基金资助项目, No. 30224801.

3.7 通讯作者 格式如: 通讯作者: 黄缘, 教授, 330006, 江西省南昌市民德路1号, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室. huang9815@yahoo.com
电话: 0351-4078656
传真: 0351-4086337

3.8 中文摘要 举例: 基础和临床研究文章的摘要必须在300字. 摘要包括目的、方法、结果和结论. 目的应阐明研究的背景和设想、目的; 方法必须包括材料或对象, 应描述课题的基本设计, 例如双盲、单盲还是开放性; 使用什么方法, 如何进行分组和对照, 数据的精确程度; 研究对象选择条件与标准是否遵循随机化、齐同化的原则, 对照组匹配的特征; 如研究对象是患者, 应阐明其临床表现和诊断标准, 如何筛选分组, 有多少例进行过随访, 有多少例因出现不良反应而中途停止研究. 结果应列出主要结果, 包括主要数据, 有什么新发现, 说明其价值和局限, 叙述要真实、准确和具体, 所列数据经用何种统计学方法处理, 应给出结果的置信区间和统计学显著性检验的确切值(概率写*P*, 后应写出相应显著性检验值). 结论应给出全文总结、准确无误的观点及价值.

3.9 正文标题层次 举例: 基础和临床研究文章书写格式包括 0 引言; 1 材料和方法 (1.1 材料, 1.2 方法); 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空1格写标题; 2级标题后空1格接正文. 正文内序号连排用(1), (2), (3), 以下逐条陈述.

0 引言

应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系.

1 材料和方法

应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可.

2 结果

实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论.

3 讨论

要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选, 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述, 如: 图1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G:…. 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用$^{a}P<0.05$或$^{b}P<0.01$($P>0.05$不注). 如同一表中另有一套*P*值, 则用$^{c}P<0.05$和$^{d}P<0.01$; 第3套为$^{e}P<0.05$和$^{f}P<0.01$. *P*值后注明何种检验及其具体数字, 如$P<0.01$, $t = 4.56$ *vs*对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、-应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用*t*/min, *c*/(mol/L), *p*/kPa, *V*/mL, *t*/℃表达.

志谢后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.

4 参考文献

本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注码号, 如马连生[1]报告……, 研究[2-5]认为……; PCR方法敏感性高[6-7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献. 期刊引用格式为: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID和DOI编号; 书籍引用格式为: 序号, 作者(列出全部),书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.

4 手稿英文摘要书写要求

4.1 题名 文章的题名应言简意赅, 方便检索, 以不超过10个实词为宜, 应与中文题名一致.

4.2 作者 作者姓名汉语拼音拼写法规定为: 先名后姓;

首字母大写; 双名之间用半字线“-”分开; 多作者时姓名间加逗号. 格式如: “马连生”的汉语拼写法为“Lian-Sheng Ma”.

4.3 单位 先写作者, 后写单位的全称及省市邮政编码, 例如: Xu-Chen Zhang, Li-Xin Mei, Department of Pathology, Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei Province, China

4.4 基金资助项目 格式如: Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30224801.

4.5 通讯作者 格式如: Correspondence to: Dr. Lian-Sheng Ma, Taiyuan Research and Treatment Center for Digestive Diseases, 77 Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China. wcjd@wjgnet.com

4.6 摘要 英文摘要包括目的、方法、结果和结论, 书写要求与中文摘要一致.

5 手稿写作格式实例

5.1 病例报告写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/224

5.2 基础研究写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/225

5.3 临床实践写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/227

5.4 临床研究写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/228

5.5 述评写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/229

5.6 文献综述写作格式实例 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/230

5.7 研究快报写作格式实例: 举例, 见: http://www.wjgnet.com/bpg/gerinfo/231



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



© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.