

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 9 月 8 日 第 27 卷 第 17 期 (Volume 27 Number 17)



17/2019

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

目次

2019年9月8日 第27卷 第17期 (总第637期)

述评

- 1043 姜黄素抗肝细胞癌作用机制新进展

李苗, 任正刚, 崔杰峰

- 1050 组蛋白乙酰化与DNA甲基化的交互调控在肝脏炎症反应中的作用

王瑶, 龚作炯

基础研究

- 1055
- ELMO1*
- 基因甲基化检测在胃癌早期诊断中的价值

宋健, 黎萍, 袁桂红, 贾真, 张荣琳, 王发宝, 钟国柄, 李依倪, 钟敦璟

- 1062 胃泌素在结肠癌患者中的表达及其受体拮抗剂对人结肠癌细胞株的抑制作用及其对P38信号转导通路的影响

王斌峰, 郑丽芳, 徐秀华, 黄锋

文献综述

- 1070 miR-155在炎症性肠病中的免疫作用机制研究进展

朱凤, 范恒, 刘星星

- 1076 核苷酸结合寡聚化结构域样受体含pyrin结构域蛋白6在炎症性肠病中作用机制研究进展

朱凤, 刘星星, 范恒

- 1083 FHL2在消化系统恶性肿瘤中的研究进展

朱翠翠, 康海峰, 仇建伟, 钱俊波, 刘宏斌, 张冬梅

- 1088 失重环境对消化系统创伤和应激损伤及修复研究进展

李彬彬, 陈正阳, 郭松, 孙宏伟, 崔彦

- 1095 消化性溃疡合并高血压诊疗现状及其免疫功能研究进展

徐思楠, 陈鑫, 孙倚天, 李国熊

临床实践

- 1100 慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病与甲状腺功能的关系

刘良, 李萍, 宓余强, 刘勇钢, 张鹏

消 息

- 1049 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1069 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1087 《世界华人消化杂志》栏目设置
1099 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

元海成, 南开大学附属南开医院胃肠外科副主任医师, 天津市中西医结合学会外科并发症专业委员会副主委、世界华人消化杂志编委, 论文、著作、科研成果: 第一作者在本专业核心期刊发表论文20篇, SCI论文6篇; 影响因子总计为9.776. 中华牌核心期刊论文3篇; 核心期刊11篇. 支持参与多项省市级临床研究课题5项. 获得“一种胆囊管撑开装置”的实用新型发明专利. 主持策划“腹腔镜胆囊切除术日间病房”及“无痛病房”组建工作. 组建天津市南开医院临床肠内肠外营养规范治疗小组, 开展微创外科“三师”(医师, 营养师, 护师)查房. 开展腹腔镜疝修补技术, 覆盖全部腹外疝病种, 丰富南开医院收治病种等.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 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

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-09-08

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:

<https://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: wjgd@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

<https://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)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》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136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 17 Sept 8, 2019

EDITORIAL

1043 Advances in understanding of mechanism of anti-hepatocellular carcinoma effects of curcumin

Li M, Ren ZG, Cui JF

1050 Role of histone acetylation and DNA methylation in hepatic inflammatory response

Wang Y, Gong ZJ

BASIC RESEARCH

1055 Value of *ELMO1* gene methylation detection in early diagnosis of gastric cancer

Song J, Li P, Yuan GH, Jia Z, Zhang RL, Wang FB, Zhong GB, Li YN, Zhong DJ

1062 Expression of gastrin in colon cancer and its effect on human colon cancer cell proliferation and P38 signal transduction pathway

Wang BF, Zheng LF, Xu XH, Huang F

REVIEW

1070 Role of miR-155 in pathogenesis of inflammatory bowel disease

Zhu F, Fan H, Liu XX

1076 Role of NLRP6 in inflammatory bowel disease

Zhu F, Liu XX, Fan H

1083 Role of FHL2 in digestive system malignancies

Zhu CC, Kang HF, Qiu JW, Qian JB, Liu HB, Zhang DM

1088 Progress in research of digestive system trauma and stress injury under microgravity environment

Li BB, Chen ZY, Guo S, Sun HW, Cui Y

1095 Peptic ulcer complicated with hypertension: Diagnosis, treatment, and changes in immunologic function

Xu SN, Chen X, Sun YT, Li GX

CLINICAL PRACTICE

1100 Relationship between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis B

Liu L, Li P, Mi YQ, Liu YG, Zhang P

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 17 Sept 8, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yuan Hai-Cheng, Associate Chief Physician, Department of Minimally Invasive Surgery, Department of Gastrointestinal Surgery, Tianjin Nankai Hospital, No. 122, Sanwei Road, Nankai District, Tianjin 300100, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* 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 September 8, 2019

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 <https://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: wjcd@wjgnet.com

<https://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

<https://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 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 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 <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

胃泌素在结肠癌患者中的表达及其受体拮抗剂对人结肠癌细胞株的抑制作用及其对P38信号转导通路的影响

王斌峰, 郑丽芳, 徐秀华, 黄 锋

王斌峰, 郑丽芳, 徐秀华, 金华市中心医院金西院区/金华市婺城区第一人民医院检验科 浙江省金华市 321075

黄 锋, 天津市东丽医院消化科 天津市 300300

王斌峰, 主管技师, 研究方向为免疫学检验.

作者贡献分布: 王斌峰负责课题设计和研究主要事项及论文写作; 郑丽芳与徐秀华负责课题材料提供; 黄锋负责数据整理分析.

通讯作者: 王斌峰, 主管技师, 321075, 浙江省金华市汤溪镇琳湖街829号, 金华市中心医院金西院区/金华市婺城区第一人民医院检验科.
nllrp@163.com
电话: 0579-82669612

收稿日期: 2019-04-12

修回日期: 2019-07-02

接受日期: 2019-08-26

在线出版日期: 2019-09-08

Expression of gastrin in colon cancer and its effect on human colon cancer cell proliferation and P38 signal transduction pathway

Bin-Feng Wang, Li-Fang Zheng, Xiu-Hua Xu, Feng Huang

Bin-Feng Wang, Li-Fang Zheng, Xiu-Hua Xu, Department of Clinical Laboratory, Jinxi Hospital of Jinhua City Center, First People's Hospital, Xiangcheng District, Jinhua 321075, Zhejiang Province, China

Feng Huang, Department of Gastroenterology, Tianjin Dongli Hospital, Tianjin 300300, China

Corresponding author: Bin-Feng Wang, Chief Technician, Department of Clinical Laboratory, Jinxi Hospital of Jinhua City Center, First People's Hospital, Xiangcheng District, No. 829, Linhu Street, Tangxi Town, Jinhua 321075, Zhejiang Province, China. nllrp@163.com

Received: 2019-04-12

Revised: 2019-07-02

Accepted: 2019-08-26

Published online: 2019-09-08

Abstract BACKGROUND

Colon cancer (CC) is a common malignant tumor of the digestive system in China. The early diagnosis is low due to nonspecific symptoms, which leads to the loss of chance of radical surgery and a high mortality rate, greatly harming patients' life and health. Gastrin is a hormone that is mainly secreted from G cells in the gastrointestinal tract. Upon binding to gastrin receptors, it stimulates gastric acid secretion and promotes gastrointestinal mucosal growth. Mitogen-activated protein kinases (MAPKs) are a group of serine-threonine protein kinases that are activated by hormones such as gastrin and are responsible for signal transduction between the cell surface and the nucleus.

AIM

To analyze the expression of gastrin in CC patients, and to investigate the inhibitory effect of gastrin receptor antagonist on human CC cell line and the P38 signal transduction pathway.

METHODS

From January 2016 to October 2018, 30 CC specimens collected from the Department of Pathology of our hospital were divided into poorly, moderately, and highly differentiated specimens according to the criteria of the World Health Organization's malignant tumor differentiation. The immunohistochemical technique was used to detect the expression of gastrin in these specimens. The human CC cell line SW480 was cultured *in vitro*, and the cells were divided into a control group (no drug treatment), a gastrin group (6.25-200.00 mg/L of gastrin

was added), a proglumide group (8.00-256.00 mg/L of proglumide for treatment), and a gastrin plus proglumide group (12.5 mg/L gastrin and 8.00-256.00 mg/L proglumide for treatment). The expression of gastrin receptor/cholecystikinin-B receptor in SW480 cells was detected, and SW480 cell viability, proliferation index, and expression of P38 signal transduction pathway molecules (P38 protein, phosphorylated P38 protein, Bcl-2, and BAX) in different groups were compared.

RESULTS

The higher the degree of differentiation of CC tissues, the higher the positive rate of gastrin expression. The OD values of SW480 cells treated with gastrin at concentrations ranging from 6.25 to 200.00 mg/L were significantly higher than those in control cells ($P < 0.05$). Gastrin at a concentration of 12.50 mg resulted in the highest OD value in SW480 cells ($P < 0.05$). There was no significant difference in OD values of SW480 cells treated with gastrin at concentrations between 25.00 and 200.00 mg/L ($P > 0.05$). There was no significant difference in OD values of SW480 cells treated with glutamine at concentrations of 8.00-256.00 mg/L ($P > 0.05$). Gastrin at 12.50 mg/L combined with 16.00 mg/L of proglumide resulted in the lowest OD value in SW480 cells, which was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), but this significant difference disappeared with the increase of proglumide concentration ($P > 0.05$). The cell proliferation index of the gastrin group (12.50 mg/L) was significantly higher than those of the proglumide group (16.00 mg/L) and the gastrin plus proglumide group (12.5 mg/L + 16.00 mg/L) ($P < 0.05$). The levels of P38 protein expression and phosphorylation and BAX protein expression in the gastrin group (12.50 mg/L) were significantly lower than those of the control group, proglumide group (16.00 mg/L), and gastrin plus proglumide group (12.5 mg/L + 16.00 mg/L), while Bcl-2 protein expression was significantly higher than in the control group, proglumide group (16.00 mg/L), and gastrin plus proglumide group (12.5 mg/L + 16.00 mg/L) ($P < 0.05$).

CONCLUSION

Gastrin can inhibit the apoptosis of human CC cell line SW480, and its expression in CC is related to the degree of tumor differentiation. The higher the degree of differentiation, the higher the expression level. Gastrin receptor antagonist can antagonize the proliferative effect of gastrin via mechanisms possibly related to up-regulation of P38 expression, phosphorylation of P38, and BAX expression and down-regulation of Bcl-2 expression.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key words: Gastrin receptor antagonist; Gastrin; Human colon cancer cell line; P38 signal transduction pathway; SW480

Wang BF, Zheng LF, Xu XH, Huang F. Expression of gastrin in colon cancer and its effect on human colon cancer cell proliferation and P38 signal transduction pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(17): 1062-1069

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i17/1062.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i17.1062>

摘要

背景

结肠癌(colon cancer, CC)是我国常见消化系统恶性肿瘤,早期缺乏特异性症状诊断率较低,导致患者丧失根治性机会,病死率较高,极大危害患者生命健康。胃泌素主要是由胃肠道G细胞分泌一种激素,与胃泌素受体结合后可刺激胃酸分泌,促进胃肠道黏膜生长。丝裂原活化蛋白激酶是一组能被胃泌素等激素激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,负责细胞表面与细胞核内部间信号传递。

目的

分析胃泌素在CC患者中的表达,并探讨其受体拮抗剂对人CC细胞株的抑制作用及对P38信号转导通路的影响。

方法

将2016-01/2018-10我院病理科30例CC组织标本根据世界卫生组织恶性肿瘤分化程度标准分为低分化标本、中分化标本、高分化标本,采用免疫组化技术检测观察胃泌素在CC组织中表达情况,体外培养人CC细胞株SW480,将细胞分为对照组(不进行任何药物处理)、胃泌素组(分别加入6.25-200.00 mg/L胃泌素进行处理)、丙谷胺组(分别加入8.00-256.00 mg/L丙谷胺进行处理)、胃泌素联合丙谷胺组(加入12.5 mg/L胃泌素与8.00-256.00 mg/L丙谷胺进行处理),统计SW480中胃泌素受体/胆囊收缩素-B受体表达情况,比较各组CC细胞株SW480活力、细胞增殖指数、P38信号转导通路表达情况P38蛋白、磷酸化-P38蛋白、B淋巴细胞瘤-2(B lymphocyte tumor-2, SBcl-2)、细胞凋亡促进基因(BAX)。

结果

CC组织分化程度越高,胃泌素表达阳性率越高;胃泌素组6.25-200.00 mg/L范围内SW480 OD值均高于对照组($P < 0.05$);胃泌素组12.50 mg/L时SW480 OD值最高($P < 0.05$);胃泌素组25.00-200.00 mg/L范围内SW480 OD值比较差异无统计学意义($P > 0.05$);丙谷胺组8.00-256.00 mg/L范围内SW480 OD值比较差异无统计学意义($P > 0.05$);胃泌素组联合丙谷胺组在

12.50 mg/L胃泌素联合16.00 mg/L丙谷胺时, SW480 OD值最低, 低于对照组($P<0.05$), 之后随着丙谷胺浓度增加, SW480 OD值比较差异无统计学意义($P>0.05$); 胃泌素组(12.50 mg/L)细胞增殖指数高于丙谷胺组(16.00 mg/L)、胃泌素组联合丙谷胺组(12.5 mg/L+16.00 mg/L)($P<0.05$); 胃泌素组(12.50 mg/L)P38蛋白、磷酸化-P38蛋白、BAX蛋白低于对照组、丙谷胺组(16.00 mg/L)、胃泌素组联合丙谷胺组(12.5 mg/L+16.00 mg/L), Bcl-2蛋白表达高于对照组、丙谷胺组(16.00 mg/L)、胃泌素组联合丙谷胺组(12.5 mg/L+16.00 mg/L)($P<0.05$).

结论

胃泌素可抑制人CC细胞株SW480的凋亡, 且在CC组织中的表达与肿瘤分化程度有关, 分化程度越高, 其表达量越高, 胃泌素受体拮抗剂在一定浓度范围内可拮抗胃泌素促增殖效应, 其机制与上调P38、磷酸化-P38、BAX表达及下调Bcl-2表达有关.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 胃泌素受体拮抗剂; 胃泌素; 人结肠癌细胞株; P38信号转导通路; SW480

核心提要: 胃泌素在结肠癌组织中的表达与肿瘤分化程度有关, 分化程度越高, 其表达量越高, 胃泌素受体拮抗剂在一定浓度范围内可拮抗胃泌素促增殖效应, 其机制与上调P38、磷酸化-P38、BAX表达及下调Bcl-2表达有关.

王斌峰, 郑丽芳, 徐秀华, 黄锋. 胃泌素在结肠癌患者中的表达及其受体拮抗剂对人结肠癌细胞株的抑制作用及其对P38信号转导通路的影响. 世界华人消化杂志 2019; 27(17): 1062-1069

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i17/1062.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i17.1062>

0 引言

结肠癌(colon cancer, CC)是我国常见消化系统恶性肿瘤, 早期缺乏特异性症状诊断率较低, 导致患者丧失根治性机会, 病死率较高, 极大危害患者生命健康. 胃泌素主要是由胃肠道G细胞分泌一种激素, 与胃泌素受体结合后可刺激胃酸分泌, 促进胃肠道黏膜生长. 既往研究证实, 部分结肠肿瘤细胞株能产生胃泌素, 且大肠癌细胞表面表达有胃泌素受体, 因此推测癌细胞能通过自身分泌的胃泌素与对应受体作用, 实现相应生物学效应, 影响着肿瘤细胞增殖, 但其详细作用及机制尚未明确^[1,2]. 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)是一组能被胃泌素等激素激活的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 负责细胞表面与细胞核内部间信号传递^[3].

而P38 MAPK是一种重要细胞内信号转导分子, 与凋亡的启动、细胞周期的静止等息息相关^[4]. 本研究选取30例CC患者, 分析胃泌素在CC患者中的表达, 并探讨其受体拮抗剂对人结肠癌细胞株的抑制作用及对P38信号转导通路的影响, 报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 胃泌素受体/胆囊收缩素-B受体(cholecystokinin-B receptor, CCK-BR)mRNA扩增引物(上海生工生物公司); 人大肠癌细胞株SW480(中国科学院上海生命科学研究院); 荧光染料(Biosharp公司); 胎牛血清与RPMI-1640培养基(美国Hyclone公司); 逆转录试剂盒(加拿大Fermentas公司); 胰蛋白酶(碧云天公司); Trizol试剂(美国Invitrogen公司); 5-肽胃泌素(Biosharp公司); P38与磷酸化P38兔抗人多克隆抗体(美国Cell Signaling technology公司); 丙谷胺(中国药品生物检定所); β -肌动蛋白抗体(碧云天公司); 噻唑兰(MTT, Bio-sharp公司); ECL化学发光试剂(Millipore公司); 细胞周期染色试剂盒(凯基公司); 兔抗人多克隆抗体(Biosharp公司); 羊抗小鼠多克隆抗体、PVDF膜(上海户实); 离心机(湖南恒诺仪器设备有限公司); 液氮箱(上海京灿); 流式细胞仪(美国贝克曼); 酶标仪(BIOBASE-EL10A, 济南来宝医疗器械).

1.2 方法

1.2.1 免疫组化检测胃泌素表达: 取2016-01/2018-10我院病理科30例CC患者结肠癌组织标本根据世界卫生组织恶性肿瘤分化程度标准分为低分化标本、中分化标本、高分化标本, 同时选取癌旁肠黏膜组织标本, 切片常规脱蜡、复水, 缓冲液清洗2次, 滴加甲醇配制0.3%过氧化氢阻断液, 10 min后缓冲液清洗, 滴加一抗工作液(稀释度1:200)37 °C孵育1-2 h, 缓冲液清洗, 滴加抗体增强剂, 室温放置20 min, 缓冲液清洗, 滴加二抗, 室温放置30 min, 缓冲液清洗, 滴加1-2滴DAB Plus Chromogen, 自来水冲洗, 复染, 脱水, 透明, 封片, 观察不同分化程度患者结肠癌组织中胃泌素表达.

1.2.2 SW480结肠癌细胞株培养: (1)细胞复苏: 培养基、PBS于37 °C恒温水浴预热备用, 取出SW480细胞冷冻管, 立即放入37 °C水槽中快速解冻, 离心, 弃上清, 加入培养基, 吹打, 移入培养瓶中, 加入适量培养基, 放入CO₂培养箱中培养, 瓶壁长满>80%时, 进行细胞传代; (2)细胞传代: 弃去长满细胞培养瓶中原培养液, 加入0.5 ml胰蛋白酶, 瓶口塞好橡皮塞, 放在倒置镜下观察细胞, 贴壁细胞逐渐趋于圆形, 于未漂起时弃去胰蛋白酶, 加入10 ml培养液终止消化, 用吸管将贴壁的细胞吹打成悬液, 分装后继续培养; (3)细胞冻存: 工作台与细胞室以紫外线进行15 min照射, 预热小牛血清、胰蛋白酶、培养液等备

用, 收集处于对数生长期细胞(冻存前日最好进行换液), 用吸管吸出培养瓶中细胞培养液, PBS洗2遍, 吸出冲洗液, 加入胰蛋白酶消化处理, 弃去消化液, 加入少量新培养液, 吸管吸取培养液对瓶壁上细胞进行拍打, 至细胞悬液后, 加入培养液至冻存管中, 1000 r/min离心10 min, 去上清, 加入冻存液, 吹打成均匀状态, 放置冻存管至4 °C 10 min、-20 °C 30 min、-80 °C 16-18 h、液氮槽长期保存。

1.2.3 分组: 将细胞分为对照组(不进行任何药物处理)、胃泌素组(分别加入6.25、12.50、25.00、50.00、100.00、200.00 mg/L胃泌素进行处理)、丙谷胺组(分别加入8.00、16.00、32.00、64.00、128.00、256.00 mg/L丙谷胺进行处理)、胃泌素联合丙谷胺组(加入12.5 mg/L胃泌素与8.00、16.00、32.00、64.00、128.00、256.00 mg/L丙谷胺进行处理)。

1.2.4 检测CCK-BR表达: Trizol试剂提取总RNA, 加入逆转录试剂盒合成cDNA, 以cDNA为模板进行PCR反应, 条件为: 共39个循环, 预变性95 °C 30 s, 之后每一步变性95 °C 15 s, 退火延伸53.9 °C 30 s, 制作溶液曲线, 95 °C变性30 s, 冷却至65 °C, 从65 °C 10 s开始, 每步增加0.5 °C, 至95 °C 10 s, β -肌动蛋白引物序列上下游分别为5'-TGACGTGGACATCGCAAG-3、5'-CTGGAAGGTGGACAGCGAGG-3, CCK-BR引物序列上下游分别为5'-TCTCGCGAGCTCTACTTAGGG-3、5'-AC-CGACGATGCACGTTGAAG-3, 扩增产物为203 bp、185 bp。

1.2.5 检测结肠癌细胞株SW480活力: 取对数生长期SW480细胞, 加入胰蛋白酶消化处理成单细胞悬液, 应用含胎牛血清10%培养液调整细胞为 5×10^4 个/ml浓度, 以每孔200 μ l接种于96孔培养板, 24 h细胞贴壁后, 去培养液, PBS洗2遍, 加入无血清培养液继续培养, 24 h后再以每孔200 μ l 10%胎牛血清加入。各组按照预设方法方法与浓度进行对应处理, 分别设6个复孔, 培养48 h, 每孔加入10 μ l浓度为5 mg/ml MTT, 放入孵育箱孵育(4 h, 37 °C), 去培养液, 各孔加入DMSO 150 μ l, 震荡处理后应用酶标仪检测光吸收值(OD), 以492 nm下OD表示SW480活力。

1.2.6 细胞增殖检测: 采用与1.5相同方法调整细胞浓度为 1.7×10^5 个/ml, 以每孔2 ml接种于6孔培养板, 培养24 h, 更换无血清培养液继续培养, 24 h后去上清液, 以每孔2 ml加入含有处理因素1%胎牛血清, 胃泌素组(12.50 mg/L)、丙谷胺组(16.00 mg/L)、胃泌素联合丙谷胺组(12.5 mg/L胃泌素与16.00 mg/L丙谷胺)均设复孔5个, 进行48 h培养, 消化离心后去上清, 加入1 ml冷PBS震荡, 离心, 去上清, 滴入70% 1 ml冷乙醇进行固定, 过夜(4 °C), 实施DNA、蛋白质染色, 流式细胞仪检测细胞增殖情况。

1.2.7 P38信号转导通路检测: 细胞总蛋白样品实施电

泳处理后, 转移至PVDF膜上, 封闭120 min, TBST漂洗2次, 应用5%胎牛血清稀释至1:2000, 加入一抗, 4 °C过夜, TBST漂洗3次, 加入二抗(辣根过氧化物酶标记过), 孵育120 min, TBST漂洗3次, 应用ECL显影, 放于全自动发光图像系统内成像, 分析平均光密度, 最终结果根据目标基因/ β -肌动蛋白确定。

1.2.8 观察指标: (1)观察结肠癌组织中胃泌素表达; (2)统计SW480中CCK-BR表达情况; (3)比较各组结肠癌细胞株SW480活力; (4)比较各组细胞增殖指数; (5)比较各组P38信号转导通路表达情况: P38蛋白、磷酸化-P38蛋白、B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、细胞凋亡促进基因(BAX)。

统计学处理 采用SPSS 22.0统计学软件处理数据, 计量资料以(mean \pm SD)表示, 多组间比较以单因素方差进行分析, 两两比较以LSD-*t*检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结肠癌组织中胃泌素表达情况 胃泌素阳性反应着色于细胞质, 细胞核未见染色, 分化程度越高, 胃泌素表达阳性率越高, 而在癌旁肠黏膜组织中几乎不表达(图1-4)。

2.2 CCK-BR表达情况 SW480中CCK-BR PCR扩增产物为185 bp, 表达量为(1.57 \pm 0.15)。

2.3 结肠癌细胞株SW480活力 胃泌素组、胃泌素联合丙谷胺组不同浓度范围内SW480 OD值比较差异具有统计学意义(P<0.05); 胃泌素组6.25-200.00 mg/L范围内SW480 OD值均高于对照组(P<0.05); 胃泌素组12.50 mg/L时SW480 OD值最高(P<0.05); 胃泌素组25.00-200.00 mg/L范围内SW480 OD值比较差异无统计学意义(P>0.05); 丙谷胺组8.00-256.00 mg/L范围内SW480 OD值比较差异无统计学意义(P>0.05); 胃泌素联合丙谷胺组在12.50 mg/L胃泌素联合16.00 mg/L丙谷胺时, SW480 OD值最低, 低于对照组(P<0.05), 之后随着丙谷胺浓度增加, SW480 OD值比较差异无统计学意义(P>0.05)。(表1、图5)。

2.4 细胞增殖情况 各组细胞增殖指数比较差异具有统计学意义(P<0.05); 丙谷胺组(16.00 mg/L)细胞增殖指数与对照组相比差异无统计学意义(P>0.05); 胃泌素组(12.50 mg/L)细胞增殖指数高于丙谷胺组(16.00 mg/L)、胃泌素联合丙谷胺组(12.5 mg/L+16.00 mg/L)(P<0.05)。(表2)。

2.5 P38信号转导通路 各组P38蛋白、磷酸化-P38蛋白、Bcl-2蛋白、BAX蛋白表达比较差异具有统计学意义(P<0.05); 胃泌素组(12.50 mg/L)P38蛋白、磷酸化-P38蛋白、BAX蛋白低于对照组、丙谷胺组(16.00 mg/L)、胃泌素联合丙谷胺组(12.5 mg/L+16.00 mg/L), Bcl-2蛋白表达高于对照组、丙谷胺组(16.00 mg/L)、胃泌素组联

表 1 比较各组结肠癌细胞株SW480活力(mean ± SD)

组别	浓度	样本	OD值	组别	浓度	样本	OD值	组别	浓度	样本	OD值
对照组		8	0.48 ± 0.03					胃泌素组			
胃泌素组	6.25	8	0.49 ± 0.04	丙谷胺组	8.00	8	0.47 ± 0.04	(12.5 mg/L)联合丙谷胺组	8.00	8	0.51 ± 0.03
	12.50	8	0.57 ± 0.02		16.00	8	0.47 ± 0.03		16.00	8	0.42 ± 0.02
	25.00	8	0.52 ± 0.03		32.00	8	0.48 ± 0.04		32.00	8	0.55 ± 0.03
	50.00	8	0.51 ± 0.02		64.00	8	0.48 ± 0.03		64.00	8	0.54 ± 0.05
	100.00	8	0.51 ± 0.03		128.00	8	0.47 ± 0.04		128.00	8	0.54 ± 0.06
	200.00	8	0.51 ± 0.04		256.00	8	0.47 ± 0.03		256.00	8	0.54 ± 0.06
	<i>F</i>		6.886				0.191				9.688
	<i>P</i> 值		0.000				0.978				0.000

表 2 比较各组细胞增殖指数(mean ± SD, %)

组别	样本	细胞增殖指数
对照组	8	29.16 ± 1.74
胃泌素组 (12.50 mg/L)	8	33.91 ± 1.55
丙谷胺组 (16.00 mg/L)	8	28.01 ± 2.16
胃泌素组联合丙谷胺组 (12.5 mg/L+16.00 mg/L)	8	28.29 ± 1.97
<i>F</i> 值		17.384
<i>P</i> 值		0.000

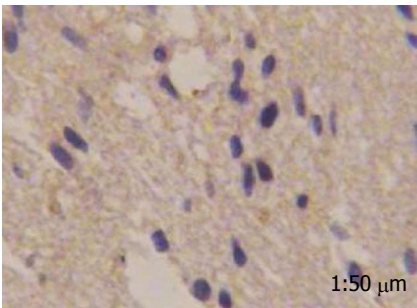


图 1 正常结肠黏膜组织中胃泌素表达情况.

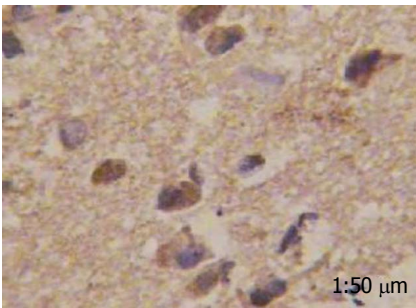


图 3 中分化程度结肠癌组织中胃泌素表达情况.

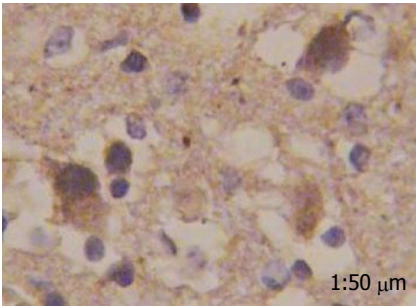


图 2 低分化程度结肠癌组织中胃泌素表达情况.

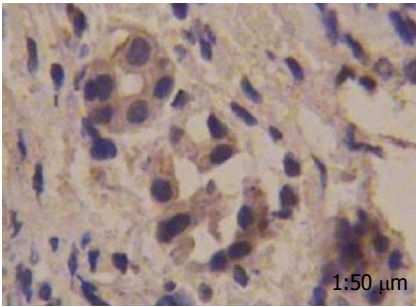


图 4 高分化程度结肠癌组织中胃泌素表达情况.

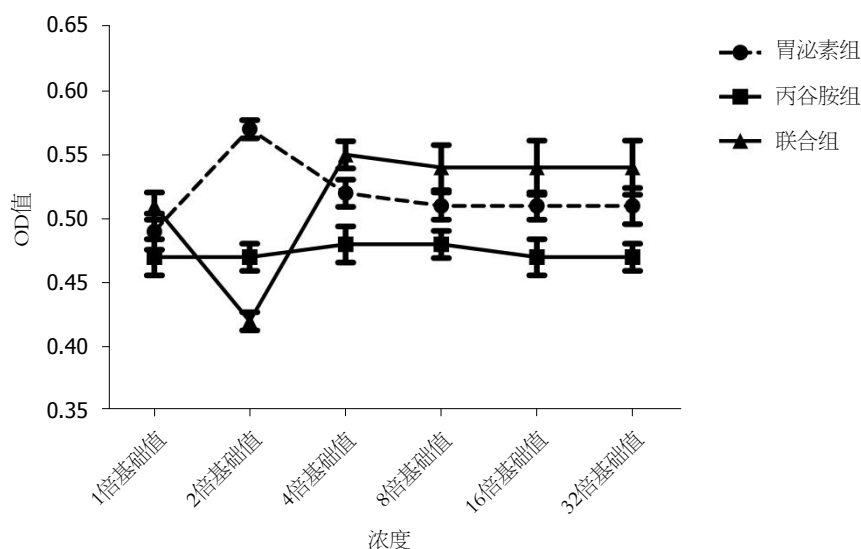


图 5 各组结肠癌细胞株SW480活力. 胃泌素组、丙谷胺组、联合组浓度基础值分别为6.25、8.00、8.00.

合丙谷胺组(12.5 mg/L+16.00 mg/L)($P<0.05$). (表3).

3 讨论

胃泌素广泛存在于胰腺组织、胃肠道内, 是一种单拷贝基因, 由G细胞转录后, 在粗面内质网中翻译生成前胃泌素原, 并经蛋白酶切割与氨基酸衍生化作用完成翻译加工, 形成胃泌素^[5]. 动物学实验表明, 胃泌素可通过与自身受体结合促进正常胃肠道黏膜生长^[6]. 国外学者研究证实, 胃泌素在CC患者血清中呈高表达状态^[7,8]. 近年来人们发现胃泌素除了这种经典远距分泌外, 还拥有其他分泌途径^[9-11]. 如Rai等^[12]研究指出, 胃癌患者肿瘤组织细胞膜表面存在胃泌素受体, 并推测这可能参与了恶性肿瘤细胞生长的调控. 本研究应用PCR检测CC癌细胞组织CCK-BR表达, 发现结肠癌细胞株SW480中存在CCK-BR, 提示胃泌素能通过旁分泌途径发挥生物学效应, 即胃泌素不仅能作用于自身细胞上该因子受体, 参与恶性肿瘤发生, 同时癌细胞产生胃泌素亦能与其表达胃泌素受体结合, 调控恶性肿瘤增殖过程. 同时本研究通过免疫组化染色发现, 分化程度越高, CC组织中胃泌素表达阳性率越高, 提示CC对胃泌素存在依赖性.

体外研究证实, 胃泌素异常表达造成的细胞生长失控可被胃泌素受体拮抗剂抑制^[13,14]. 丙谷胺系抗酸药及治疗消化性溃疡药物, 具有抗胃泌素作用^[15,16]. 本研究结果显示, 胃泌素组6.25-200.00 mg/L范围内SW480 OD值均高于对照组($P<0.05$), 提示胃泌素可促进CC细胞株SW480的表达, 抑制细胞凋亡. 且胃泌素组12.50 mg/L时SW480 OD值最高($P<0.05$), 而25.00-200.00 mg/L范围内SW480 OD值比较差异无统计学意义($P>0.05$), 说明胃泌素12.50 mg/L时促增生能力最强, 继续增加胃泌素剂量

抑制凋亡作用不再持续增强. 分析原因发现, 正常情况下机体胃泌素与其受体处于动态平衡中, 发生病变时这种平衡被打破, 持续高表达胃泌素不断与受体结合, 使受体减少, 当胃泌素到达一定浓度, 由于受体数量限制, 其促进恶性肿瘤细胞增殖作用亦趋于平衡^[17-19]. 同时本研究还发现, 丙谷胺组8.00-256.00 mg/L范围内SW480 OD值比较差异无统计学意义($P>0.05$), 而12.50 mg/L胃泌素联合16.00 mg/L丙谷胺SW480 OD值最低, 低于对照组($P<0.05$), 之后随着丙谷胺浓度增加, SW480 OD值比较差异无统计学意义($P>0.05$), 提示丙谷胺在16.00 mg/L时可拮抗胃泌素促增殖效应, 继续增加浓度, 受其受体饱和影响, 不会增加拮抗效应, 这可为临床治疗CC提供思路与参考.

此外胃泌素组(12.50 mg/L)细胞增殖指数高于丙谷胺组(16.00 mg/L)、胃泌素组联合丙谷胺组(12.5 mg/L+16.00 mg/L)($P<0.05$), 直接佐证了胃泌素能促进CC细胞增殖, 但其作用机制目前尚未明确. P38信号通路是MAPK四个亚家族之一, 信号传导过程精确、复杂, 不同刺激因素可传递不同信息, 其中BAX是BCL-2基因家族中细胞凋亡促进基因, 其高表达可拮抗BCL-2促使细胞发生凋亡^[20-23]. 邹存华等^[24]报道发现, P38可通过上调uPA表达促进卵巢癌细胞侵袭、转移. 隋欣等^[25]研究指出, P38阳性高表达是胃癌预后生存期有利因素. 可见在不同疾病中P38信号通路具有不同生物学效应, 因此有必要探究其在CC中作用. 本研究结果显示, 胃泌素组P38蛋白、磷酸化-P38蛋白、BAX蛋白低于对照组、丙谷胺组、胃泌素组联合丙谷胺组, Bcl-2蛋白表达高于对照组、丙谷胺组、胃泌素组联合丙谷胺组($P<0.05$), 提示胃泌素能下调P38、磷酸化-P38、BAX表达及上调

表 3 比较各组P38信号转导通路表达情况(mean ± SD)

组别	样本	P38蛋白	磷酸化-P38蛋白	Bcl-2蛋白	BAX蛋白
对照组	8	0.59 ± 0.02	0.64 ± 0.09	0.19 ± 0.03	0.47 ± 0.04
胃泌素组 (12.50 mg/L)	8	0.48 ± 0.03	0.36 ± 0.05	0.31 ± 0.04	0.32 ± 0.03
丙谷胺组 (16.00 mg/L)	8	0.59 ± 0.03	0.62 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.48 ± 0.04
胃泌素组联合丙谷胺组 (12.5 mg/L+16.00 mg/L)	8	0.60 ± 0.02	0.61 ± 0.04	0.21 ± 0.02	0.49 ± 0.05
F值		39.795	42.728	23.790	31.354
P值		0.000	0.000	0.000	0.000

Bcl-2表达, 这可能是其促进CC增殖机制. 值得注意的是, 目前已明确人结肠癌细胞株有HCT116、HT-29等多种, 本研究仅对SW480进行探索, P38信号通路在其他类型是否具有相似影响有待后续基础实验及临床实验验证.

综上所述, 胃泌素可抑制人结肠癌细胞株SW480的凋亡, 且在结肠癌组织中的表达与肿瘤分化程度有关, 分化程度越高, 其表达量越高, 胃泌素受体拮抗剂在一定浓度范围内可拮抗胃泌素促增殖效应, 其机制与上调P38、磷酸化-P38、BAX表达及下调Bcl-2表达有关.

文章亮点

实验背景

结肠癌为临床多见恶性肿瘤, 由于患者前期缺少特异性症状, 造成多数患者在就诊时已失去最佳手术时机, 对患者身心健康造成了严重影响.

实验动机

胃泌素和其受体能够刺激分泌胃酸, 加速胃肠道内黏膜的生长, 相关研究显示, 胃泌素对肿瘤细胞增殖可能有促进作用.

实验目标

探究结肠癌患者癌组织中胃泌素的表达情况, 分析胃泌素拮抗剂对人结肠癌细胞株抑制影响和相关的可能机制.

实验方法

免疫组化检测临床结肠癌患者癌组织标本内胃泌素阳性表达, 检测丙谷胺组对人大肠癌SW480细胞活力、增殖和P38信号转导通路影响.

实验结果

结肠癌患者癌组织分化程度越高则胃泌素的阳性率也越高, 丙谷胺可有效抑制SW480细胞增殖.

实验结论

胃泌素拮抗剂可抑制SW480细胞的增殖, 其作用机制可能和下调Bcl-2表达及上调P38、磷酸化-P38、BAX表达有联系.

展望前景

今后还需进一步分析其他肠癌细胞如CaCo2、HT29、HCT116等的胃泌素表达水平, 为阐释胃泌素对结肠癌患者癌细胞的影响提供更有有力佐证.

4 参考文献

- 1 郭家定, 胡迪, 吴佩. 胃泌素调控ERK信号通路在促进大肠癌CACO2细胞增殖中的作用. 中国临床药理学与治疗学 2017; 22: 401-405
- 2 姜云璐, 王正文, 程葆华, 白波, 陈京. 食欲素1受体与胆囊收缩素2受体在细胞内的相互作用分析. 中国生物化学与分子生物学报 2017; 33: 789-798 [DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2017.08.07]
- 3 Chen S, Wang Y, Zhang JH, Xia QJ, Sun Q, Li ZK, Zhang JG, Tang MS, Dong MS. Long non-coding RNA PTENP1 inhibits proliferation and migration of breast cancer cells via AKT and MAPK signaling pathways. *Oncol Lett* 2017; 14: 4659-4662 [PMID: 29085464 DOI: 10.3892/ol.2017.6823]
- 4 汪斌. 胃泌素在结肠癌组织中的表达和意义. 安徽医学 2014; 7: 869-871 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2014.07.002]
- 5 Rao SV, Solum G, Niederdorfer B, Nørsett KG, Bjørkøy G, Thommesen L. Gastrin activates autophagy and increases migration and survival of gastric adenocarcinoma cells. *BMC Cancer* 2017; 17: 68 [PMID: 28109268 DOI: 10.1186/s12885-017-3055-5]
- 6 杨莹莹, 吴会超, 穆媛媛, 苏薇. 胃泌素及其受体拮抗剂对人胃癌细胞株MKN45增殖及TFF1、TFF3表达的影响. 肿瘤防治研究 2014; 41: 545-548 [DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2014.06.008]
- 7 Marshall KM, Laval M, Estacio O, Hudson DF, Kalitsis P, Shulkes A, Baldwin GS, Patel O. Activation by zinc of the human gastrin gene promoter in colon cancer cells in vitro and in vivo. *Metalomics* 2015; 7: 1390-1398 [PMID: 26404630 DOI: 10.1039/c5mt00147a]
- 8 Jin G, Sakitani K, Wang H, Jin Y, Dubeykovskiy A, Worthley DL, Tailor Y, Wang TC. The G-protein coupled receptor 56, expressed in colonic stem and cancer cells, binds progastrin to promote proliferation and carcinogenesis. *Oncotarget* 2017; 8: 40606-40619 [PMID: 28380450 DOI: 10.18632/oncotarget.16506]
- 9 罗振国, 朱国琴, 许海尘, 徐伟. 胃泌素通过JAK2/STAT3信号通路调控胃癌细胞上皮间质转化. 南京医科大学学报 2017; 37: 1557-1561 [DOI: 10.7655/NYDXBNS20171204]

- 10 Giraud J, Failla LM, Pascucci JM, Lagerqvist EL, Ollier J, Finetti P, Bertucci F, Ya C, Gasmi I, Bourgaux JF, Prudhomme M, Mazard T, Ait-Arsa I, Houhou L, Birnbaum D, Pélegrin A, Vincent C, Ryall JG, Joubert D, Pannequin J, Hollande F. Autocrine Secretion of Progastrin Promotes the Survival and Self-Renewal of Colon Cancer Stem-like Cells. *Cancer Res* 2016; 76: 3618-3628 [PMID: 27197176 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1497]
- 11 武平, 茆家定. JNK信号通路在胃泌素促进大肠癌细胞增殖中的作用. *胃肠病学和肝病学杂志* 2016; 25: 126-129
- 12 Rai R, Kim JJ, Tewari M, Shukla HS. Heterogeneous expression of cholecystokinin and gastrin receptor in stomach and pancreatic cancer: An immunohistochemical study. *J Cancer Res Ther* 2016; 12: 411-416 [PMID: 27072272 DOI: 10.4103/0973-1482.168970]
- 13 苗欣, 赵家义, 范银星, 李佳浓, 韩一平. 循环肿瘤细胞联合血清胃泌素释放前肽及神经元特异性烯醇化酶水平对SCLC化疗疗效的评估意义. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2017; 24: 362-366 [DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.04.005]
- 14 汪闯, 周建荣, 谢渊, 赵艳. 胃泌素/CCK-B受体环对多种肿瘤细胞生长和凋亡的影响. *广东医学* 2016; 37: 332-335
- 15 方兴国, 赵逵, 朱蓉, 付晓霏, 王红. 胃泌素受体拮抗剂丙谷胺和选择性COX2抑制剂塞来昔布对人胃癌细胞株BGC-823增殖和PGE2分泌的影响. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 719-727
- 16 袁航. 阻断胃泌素受体对胃癌细胞增殖和凋亡及其信号通路的影响. *重庆医学* 2017; 46: 2017-2020 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.15.001]
- 17 Boyce M, van den Berg F, Mitchell T, Darwin K, Warrington S. Randomised trial of the effect of a gastrin/CCK₂ receptor antagonist on esomeprazole-induced hypergastrinaemia: evidence against rebound hyperacidity. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73: 129-139 [PMID: 27796466 DOI: 10.1007/s00228-016-2150-x]
- 18 Varasteh Z, Mitran B, Rosenström U, Velikyan I, Rosestedt M, Lindeberg G, Sörensen J, Larhed M, Tolmachev V, Orlova A. The effect of macrocyclic chelators on the targeting properties of the ⁶⁸Ga-labeled gastrin releasing peptide receptor antagonist PEG2-RM26. *Nucl Med Biol* 2015; 42: 446-454 [PMID: 25684649 DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2014.12.009]
- 19 杨光, 茆家定. 胃泌素与微小RNA在促大肠癌细胞增殖中的关系. *国际肿瘤学杂志* 2014; 41: 775-778 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2014.10.017]
- 20 Sui Y, Zheng X, Zhao D. Rab31 promoted hepatocellular carcinoma (HCC) progression via inhibition of cell apoptosis induced by PI3K/AKT/Bcl-2/BAX pathway. *Tumour Biol* 2015; 36: 8661-8670 [PMID: 26044564 DOI: 10.1007/s13277-015-3626-5]
- 21 Fan Y, Yang F, Cao X, Chen C, Zhang X, Zhang X, Lin W, Wang X, Liang C. Gab1 regulates SDF-1-induced progression via inhibition of apoptosis pathway induced by PI3K/AKT/Bcl-2/BAX pathway in human chondrosarcoma. *Tumour Biol* 2016; 37: 1141-1149 [PMID: 26276357 DOI: 10.1007/s13277-015-3815-2]
- 22 Wang Q, Zhang L, Yuan X, Ou Y, Zhu X, Cheng Z, Zhang P, Wu X, Meng Y, Zhang L. The Relationship between the Bcl-2/Bax Proteins and the Mitochondria-Mediated Apoptosis Pathway in the Differentiation of Adipose-Derived Stromal Cells into Neurons. *PLoS One* 2016; 11: e0163327 [PMID: 27706181 DOI: 10.1371/journal.pone.0163327]
- 23 Song S, Jacobson KN, McDermott KM, Reddy SP, Cress AE, Tang H, Dudek SM, Black SM, Garcia JG, Makino A, Yuan JX. ATP promotes cell survival via regulation of cytosolic [Ca²⁺] and Bcl-2/Bax ratio in lung cancer cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016; 310: C99-114 [PMID: 26491047 DOI: 10.1152/ajpcell.00092.2015]
- 24 邹存华, 王宏, 宋冬冬. P38MAPK信号通路与uPA在卵巢癌细胞及组织中表达的相关性. *中国癌症杂志* 2015; 25: 572-578
- 25 隋欣, 孙纲, 关宏伟, 韩大跃. 人胃腺癌p38MAPK信号通路表达规律与多药耐药相关因子、病理情况及化疗后预后的相关性研究. *现代医学* 2017; 45: 256-259

编辑: 马亚娟 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2019 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)



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
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

