

幽门螺杆菌和非甾体消炎药对胃上皮细胞动力学的影响

骆智琴, 吴叔明, 萧树东, 童菊芳, 罗鸿予, 沈冠凤

骆智琴, 上海市南汇区周浦医院内科 上海市 201318
吴叔明, 萧树东, 童菊芳, 罗鸿予, 沈冠凤, 上海市消化疾病研究所, 上海第二医科大学附属仁济医院消化内科 上海市 200001
骆智琴, 女, 1973-10-07 生, 江西南昌市人, 汉族, 1996 年江西医学院本科毕业, 2002 年上海第二医科大学硕士研究生毕业, 现在上海南汇区周浦医院内科主治医师。
项目负责人: 骆智琴, 201318, 上海市南汇区周浦医院内科。
收稿日期: 2004-04-04 接受日期: 2004-06-07

Effects of *Helicobacter pylori* and NSAIDs on cytokinetics of gastric epithelium

Zhi-Qin Luo, Shu-Ming Wu, Shu-Dong Xiao, Ju-Fang Tong, Hong-Yu Luo, Guan-Feng Shen

Zhi-Qin Luo, Department of Internal Medicine, Zhoupu Hospital, Nanhui District, Shanghai 201318, China
Shu-Ming Wu, Shu-Dong Xiao, Ju-Fang Tong, Hong-Yu Luo, Guan-Feng Shen, Shanghai Institute of Digestive System Diseases, Department of Gastroenterology, Affiliated Renji Hospital, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200001, China
Correspondence to: Dr. Zhi-Qin Luo, Department of Internal Medicine, Zhoupu Hospital, Nanhui District, Shanghai 201318, China.
Received: 2004-04-04 Accepted: 2004-06-07

Abstract

AIM: To investigate the effects of *Helicobacter pylori* (*H pylori*) and (NSAID) indomethacin and aspirin on the proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells

METHODS: Gastric cancer cell line AGS cells were co-cultured with *H pylori* and/or NSAID, and then proliferation of AGS was examined by MTT assay, Western blotting and detection of proliferating cell nuclear antigen (PCNA). At the same time, cell apoptosis was detected with the FITC-Annexin-V/PI double staining, DNA gel electrophoresis and transmission electron microscopy were used to confirm the results.

RESULTS: The CagA-positive *H pylori* strain NCTC11637 could enhance cell proliferation. Besides, low concentrations (range from 3.2×10^7 CFU/L to 4×10^9 CFU/L) of *H pylori* could promote proliferation ($P < 0.05$) of AGS cell line while high concentrations ($> 2 \times 10^{10}$ CFU/L) could inhibit the growth of AGS cells ($P < 0.05$). When incubated with *H pylori* and NSAID together, proliferation of AGS cells was inhibited. Indomethacin and aspirin increased apoptosis of AGS cells significantly ($P < 0.05$). No obvious apoptosis was observed in the *H pylori*-infected cells. When cells were co-cultured with *H pylori* and NSAID, the percentage of apoptosis also increased significantly ($P < 0.05$), but the percentage was lower than that of cells incubated with NSAID alone. These results were confirmed by transmission electron microscopy and DNA gel electrophoresis.

CONCLUSION: CagA(+) *H pylori* strains are more prone to enhance the proliferation of gastric epithelial cells than cagA(-) *H pylori* strains. The effects of *H pylori* on the cell growth are associated with the concentrations of *H pylori*. NSAID can inhibit the gastric epithelial cell proliferation.

Luo ZQ, Wu SM, Xiao SD, Tong JF, Luo HY, Shen GF. Effects of *Helicobacter pylori* and NSAIDs on cytokinetics of gastric epithelium. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2004;12(11):2594-2598

摘要

目的: 观察幽门螺杆菌(*H pylori*)和非甾体消炎药(NSAID)对胃上皮细胞增生凋亡的影响。

方法: 胃癌细胞株 AGS 与 *H pylori* 和/或消炎药, 阿司匹林体外共培养, 通过 MTT 比色法, 增生细胞核抗原(PCNA)的 Western Blotting 检测技术, 观察细胞增生情况, FITC-Annexin-V/PI 双染色流式细胞仪检测, DNA 凝胶电泳, 透射电镜方法等检测细胞凋亡。

结果: MTT 比色法和蛋白质印迹检测细胞 PCNA 表达结果表明细胞毒素相关基因 A(CagA)阳性的 *H pylori* 菌株 NCTC11637 能够促进细胞增生, 此外, 低密度($3.2 \times 10^7 - 4 \times 10^9$ CFU/L) NCTC11637 能促进细胞的增生, 而高浓度($> 2 \times 10^{10}$ CFU/L)则抑制细胞的增生。消炎药和阿司匹林能抑制细胞的活力。当 AGS 细胞与 *H pylori* 和 NSAID 共同孵育时, 细胞的生长亦明显受到抑制。FITC-Annexin-V/PI 双染色流式细胞仪检测表明消炎药和阿司匹林可诱导细胞凋亡明显增强, 而 *H pylori* 组则未见凋亡的增强, 当二者共同作用于 AGS 细胞时, 细胞凋亡率明显升高, 但与非甾体消炎药单独作用组相比, 则有所下降。透射电镜和 DNA 琼脂糖凝胶电泳进一步证实了 FITC-Annexin-V/PI 双染色流式细胞仪检测的结果。

结论: CagA 阳性的 *H pylori* 更加容易促进胃上皮细胞的增生。*H pylori* 对细胞生长的影响与 *H pylori* 的密度有关。*H pylori* 和 NSAID 间的作用是相互拮抗的。

骆智琴, 吴叔明, 萧树东, 童菊芳, 罗鸿予, 沈冠凤。幽门螺杆菌和非甾体消炎药对胃上皮细胞动力学的影响。世界华人消化杂志 2004;12(11): 2594-2598

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2594.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*H pylori*)和非甾体消炎药(NSAID)是人类胃

十二指肠疾病的两个比较主要的原因. 二者单独对胃黏膜细胞生长的影响的报道很多, 但具体机制仍不甚明确. 关于二者共存时对胃黏膜细胞的影响的相互作用, 临床研究结果存在争议和矛盾, 相关的体外研究未见报道. 我们从体外研究的角度观察二者单独及共存时对胃黏膜上皮细胞动力学的影响, 明确二者之间的相互作用, 并为二者共存时的相关治疗问题提供依据.

1 材料和方法

1.1 材料 人胃癌细胞株 AGS 细胞购自中科院上海细胞生物研究所, *H. pylori* 国际标准菌株 NCTC11637 和 NCTC12908 由上海市消化疾病研究所细菌室提供, 消炎痛和阿司匹林购自 SIGMA 公司. 鼠抗人 PCNA 抗体购自丹麦 DAKO 公司, 过氧化物酶标记羊抗鼠二抗为 CALBIOCHEM 公司产品, FITC-Annexin-V/PI 检测凋亡试剂盒为北京宝赛生物技术有限公司, DNA 抽提试剂盒为 QIAGEN 公司产品. 流式细胞仪为 COULTER EPICS-XL. 人胃癌细胞系 AGS 的培养基为含 100 mL/L 胎牛血清的 RPMI-1640 完全培养液, 置于含 50 mL/L CO₂ 的 37 °C CO₂ 培养箱中培养, 每 3 d 传代 1 次. *H. pylori* 活菌接种于含 70 mL/L 马血的 Skirrow 平板上, 置于 37 °C 微需氧环境中 (50 mL/L O₂, 100 mL/L CO₂, 850 mL/L N₂) 培养, 2 d 后收集细菌, 用 PBS 制成细菌悬液, 在分光光度计上确定 *H. pylori* 的浓度 ($A_{660}=1 \times 10^{11}$ CFU/L), 然后将 *H. pylori* 菌液作连续 5 倍稀释, 最终菌液浓度为 3.2×10^7 – 2×10^{10} CFU/L).

1.2 方法

1.2.1 MTT 比色实验 细胞以 5×10^7 /L 密度, 100 μ L/孔接种于 96 孔培养板中. 48 h 后加入干预, 每组设 5 个复孔, 置于 37 °C 微需氧环境中 (50 mL/L O₂, 100 mL/L CO₂, 850 mL/L N₂) 培养. 干预 48 h 后终止培养, 每孔加入 5 g/L 的 MTT 溶液 20 μ L, 置于 37 °C 继续培养 4 h 后, 弃去培养上清液, 加入 DMSO, 100 μ L/孔, 充分振荡 20 min. 选择 570 nm 和 630 nm 两个波长, 在酶标仪上测定各孔吸光度值 (*A*) 并记录结果.

1.2.2 增生细胞核抗原 (PCNA) 的蛋白质印迹 (Western Blot) 检测 加入干预 48 h 后, 终止培养, 按照《分子生物学实验技术》中所述提取细胞蛋白后进行 SDS-PAGE 电泳, 电泳结束后, 取出凝胶, 其中一块用于考马斯亮蓝染色, 另一块用于转膜. 转膜结束后, 在封闭液中 4 °C 过夜封闭. 与鼠抗人 PCNA (1:1 000) 室温下孵育 2 h. TTBS 震荡洗膜 3 次, 与过氧化物酶标记的羊抗鼠二抗 (1:5 000) 室温孵育 1 h. TTBS 震荡洗膜 3 次, 室温下 DAB 显色, 显色后用蒸馏水洗涤. 观察并照相.

1.2.3 FITC-Annexin-v/PI 双染色流式细胞仪检测凋亡 干预 48 h 后, 终止培养, 收集细胞 (连同悬浮细胞), 用 PBS 漂洗一遍后, 加入试剂盒中的 binding buffer 200 μ L, FITC-Annexin 10 μ L, PI 5 μ L, 避光室温下孵育 15–30 min, 加入 binding buffer 300 μ L, 上流式细胞仪检

测凋亡细胞率.

1.2.4 透射电子显微镜观察 于 4 °C 离心收集各组细胞, PBS 洗两次. 将细胞悬浮于 250 g/L 的戊二醛中, 固定 30 min 后, PBS 洗两次. 细胞悬浮于 10 g/L 锇酸中, 固定 1 h. 以丙酮梯度脱水. 将细胞置于丙酮: 包埋剂 (1:1) 中置换 30 min. 用包埋剂纯浸 2 h. 按常规将细胞包埋, 切片. 在透射电子显微镜上观察, 照相并记录实验结果.

1.2.5 DNA 琼脂糖凝胶电泳 用胰蛋白酶消化收集细胞, PBS 漂洗一遍, 按照 QIAGEN 公司 Blood and cell culture DNA mini kit 中抽提 DNA 的方法, 得到 DNA 样品, 用紫外分光光度计测定 DNA 含量, 15 g/L 琼脂糖 80 V 电泳 1 h, 溴乙锭染色, DNA 条带在紫外灯下观察摄片.

统计学处理 数据以 mean \pm SD 表示, 采用 SAS 软件统计, 组间比较采用方差分析.

2 结果

2.1 *H. pylori* 和 NSAIDs 对 AGS 胃癌细胞系生长活力的影响 CagA 阳性的 NCTC11637 对 AGS 细胞生长活力的影响: 在 3.2×10^7 – 4×10^9 CFU/L 菌液密度之间, *A* 值明显升高 ($P < 0.05$), 当密度达到 2×10^{10} CFU/L 以上时, *A* 值明显降低 ($P < 0.05$) (图 1). CagA 阴性的 NCTC12908 对 AGS 细胞生长活力的影响: 在 3.2×10^7 – 8×10^8 CFU/L 菌液密度之间, NCTC12908 *H. pylori* 株对 AGS 细胞活力无明显影响 ($P > 0.05$), 当浓度达到 4×10^9 CFU/L 以上时, *A* 值明显降低 ($P < 0.05$, 图 2). NSAIDs 对 AGS 细胞生长活力的影响. 消炎痛 (indimethacin, Ind200–800 μ mol/L) 和阿司匹林 (aspirin, Asp2.5–10 mmol/L) 均抑制细胞的生长, *A* 值明显低于正常对照组 ($P < 0.05$) 并呈浓度依赖性 (图 3, 4). *H. pylori* 和 NSAIDs 对 AGS 细胞生长活力的联合作用: 我们选择对 AGS 细胞增生起促进作用的 8×10^8 CFU/L 密度的 CagA 阳性菌液作为本实验的增生对照组, 而未加干预组则为正常对照组. 与正常对照组相比, 细菌密度为 8×10^8 CFU/L 的 NCTC11637 菌株与不同浓度的 Ind (200, 400, 800 μ mol/L) 或 Asp (2.5, 5, 10 mmol/L) 联合作用于 AGS 细胞时, 呈现抑制细胞生长活力的作用, *A* 值明显下降, $P < 0.05$ (图 3, 4). 与 *H. pylori* 单独作用组相比, 联合作用组的 *A* 也明显下降, $P < 0.05$.

2.2 *H. pylori* 和 NSAIDs 对 AGS 细胞 PCNA 表达的影响 (8×10^8 CFU/L) NCTC11637 *H. pylori* 阳性对照组细胞的 PCNA 蛋白表达水平明显高于正常对照组, 而在 NSAIDs 作用下, 细胞的 PCNA 蛋白表达明显减弱, 在 *H. pylori* + NSAIDs 联合作用组, 细胞 PCNA 的表达亦明显下降 (图 5).

2.3 Annexin-V/PI 双染色流式细胞仪检测凋亡结果 正常对照 ($2.2 \pm 0.6\%$; $1.1 \pm 0.4\%$) 和 *H. pylori* 单独作用组 ($2.0 \pm 0.6\%$; $1.6 \pm 1.2\%$) 的凋亡率都很低, 而消炎痛和阿司匹林诱导细胞凋亡明显增强 ($36.5 \pm 9.0\%$, $14.0 \pm 0.8\%$),

当NSAID和 *H. pylori* 共同作用于 AGS 细胞时, 也可见凋亡率的增高($28.6 \pm 5.7\%$, $6.6 \pm 0.6\%$), 但与NSAID单独作用组相比则有所下降。

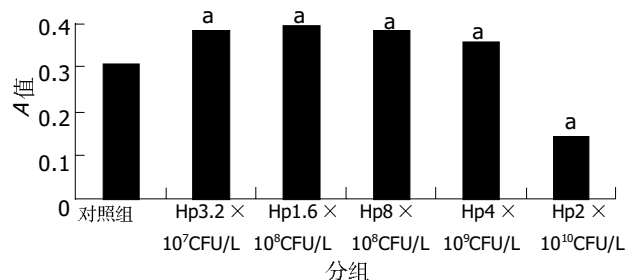


图1 CagA 阳性的 NCTC11637 对 AGS 细胞生长活力的影响. ($^aP < 0.05$ vs 对照组).

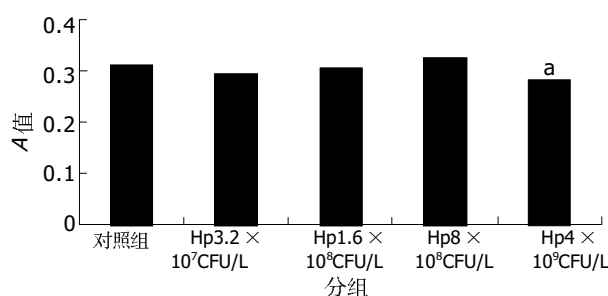


图2 CagA 阴性的 NCTC12908 对 AGS 细胞生长活力的影响. ($^aP < 0.05$ vs 对照组).

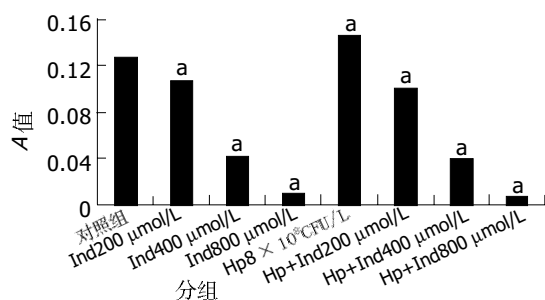


图3 NCTC11637(8×10^8 CFU/L)和不同浓度消炎痛对 AGS 细胞活力的影响. ($^aP < 0.05$ vs 对照组).

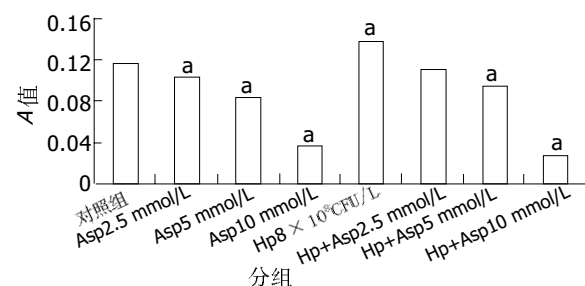


图4 NCTC11637(8×10^8 CFU/L)和不同浓度的阿司匹林对 AGS 细胞活力的影响. ($^aP < 0.05$ vs 对照组).

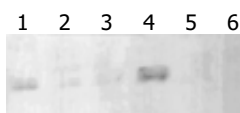


图5 AGS细胞PCNA蛋白质印迹结果. 1: 正常对照组; 2: Indomethacin 400 μ mol/L; 3: Aspirin 10 mmol/L; 4: *H. pylori*; 5: *H. pylori* + Indomethacin 400 μ mol/L; 6: *H. pylori* + Aspirin 10 mmol/L.

2.4 透射电子显微镜观察凋亡 在正常对照组和 *H. pylori* 干预组的细胞染色质分布均匀, 核仁易见(图7A), 在 NSAID 干预组和 *H. pylori*+NSAID 联合作用组, 可见较多凋亡细胞, 表现为早期凋亡的细胞核染色体呈颗粒状边集于核膜下, 以及后期的核固缩, 核碎裂, 膜发泡, 凋亡小体的形成等(图7B, C).

2.5 DNA 琼脂糖凝胶电泳 在消炎痛 400 μ mol/L 以及 *H. pylori*+消炎痛 400 μ mol/L 的联合作用组, DNA 琼脂糖凝胶电泳带显示出“梯形”条带, 而在正常对照组, *H. pylori* 组, 阿司匹林 10 mmol/L 组, *H. pylori*+阿司匹林 10 mmol/L 联合作用组, 未发现有“梯形”条带(图6).

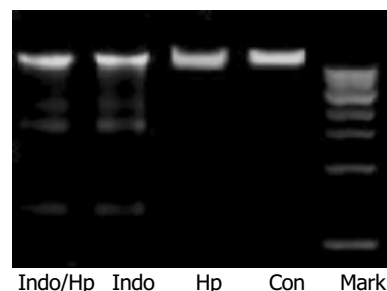


图6 DNA 琼脂糖凝胶电泳结果 Ind/*H. pylori*: *H. pylori*+Indomethacin 400 μ mol/L.

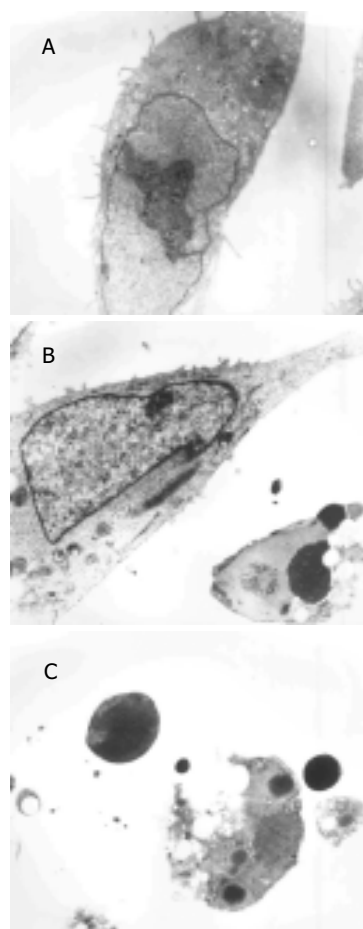


图7 细胞凋亡的超微结构 TEM. A: 正常细胞染色质分布均匀, 核仁易见($\times 2000$); B: 凋亡细胞核染色体发生固缩, 碎裂, 膜发泡现象($\times 5000$); C: 凋亡晚期, 核碎裂, 细胞质内空泡, 见凋亡小体($\times 6000$).

3 讨论

胃上皮细胞的更新非常迅速, 细胞增生和细胞凋亡是维持胃肠道黏膜完整性的重要因素. 关于 *H pylori* 感染与胃上皮细胞增生的关系, 过去的研究以不同的方法显示增生率有所升高或不变^[1-3]. 本研究发现, *H pylori* 对胃上皮细胞活力的影响与其作用浓度有关, 在低浓度($3.2 \times 10^7 - 4 \times 10^9$ CFU/L)时, CagA 阳性的 NCTC11637 菌株可促进胃上皮细胞的生长活力, 而 CagA 阴性的 NCTC12908 却未表现出明显的促生长作用, 当浓度达到 2×10^{10} CFU/L 时, 则均表现为明显的抑制生长的效应. 这有助于解释诸多报道中 *H pylori* 对胃上皮细胞生长的影响的不一致性可能与采用的浓度和菌株不同有关, 并且提示感染 CagA 阳性的 *H pylori* 菌株的患者发展为胃癌的危险性更高.

多项流行病学研究及动物实验已经证实了 NSAID 能够减少胃肠道肿瘤的发生率及死亡率. 关于 NSAID 的抗肿瘤作用机制目前还不甚明确, 已经提出的观点主要有以下四点: (1) NSAID 可通过抑制肿瘤细胞的增生从而抑制肿瘤的生长^[4]. (2) NSAID 可通过诱导细胞凋亡抑制肿瘤的生长^[5-8]. (3) 有人认为是 COX 具有活化黄曲霉素等致癌原的作用, 而 NSAID 可抑制 COX 的活动从而干预癌症的发生^[9]. (4) COX 的产物前列腺素 E2 降低 HLA II 类分子的基因转录水平的表达, 而 HLA II 类分子参与抗原提呈给 T 淋巴细胞的过程, 所以前列腺素 E2 抑制了识别肿瘤抗原的过程, 从而使肿瘤细胞逃脱了宿主的免疫杀伤作用, 而 NSAID 可提高 HLA II 类分子的基因转录水平的表达, 从而加强免疫系统消除肿瘤细胞的能力^[10-11]. 本研究结果显示 NSAID 可抑制胃上皮细胞的增生, 并诱导细胞凋亡增强, 这证明了 NSAID 至少可通过这两条途径达到抗肿瘤的作用. 虽然 DNA 琼脂糖凝胶电泳法未发现 Asp 组和 *H pylori*+Asp 联合作用组有梯形条带的形成, 分析原因可能是 DNA 琼脂糖凝胶电泳主要检测凋亡晚期, 且凋亡率须大于 8% 以上的细胞才能出现典型的梯形条带, 而通过电子显微镜, FITC-Annexin-v/PI 双染色流式细胞仪检测凋亡等技术均发现 Asp 干预组和 *H pylori*+Asp 联合作用组凋亡细胞增加, 这提示不能单靠一种方法确定凋亡的有无.

关于 *H pylori* 和 NSAID 的相互作用目前还存在争议. 临床研究的结果均存在差异^[12]. 我们的研究结果发现 CagA 阳性的 NCTC11637 菌株能促进胃癌细胞系 AGS 的增生, 而与消炎痛, 阿司匹林等 NSAID 共同作用于 AGS 时, 则表现为抑制生长的作用, 并且诱导细胞凋亡的增强, 但较 NSAID 单独作用组降低, 即 NSAID 能够抵消 *H pylori* 的促增生作用, 而 *H pylori* 也能拮抗 NSAID 的促凋亡作用.

关于二者对胃上皮细胞影响的相互拮抗作用机制目前还不清楚. Konturek *et al*^[13]通过体内研究发现 *H pylori* 感染可使黏膜胃泌素和 COX-2 的表达增强, 陆红 *et al*^[14]也曾报道 *H pylori* 感染的胃黏膜组织及胃癌组织

中 COX-2 的表达增强, 胃泌素是一个有效的促细胞分裂剂, 而 COX-2 是一个有力的肿瘤生长促进因子及血管生长因子, 可促进前列腺素的合成从而促进细胞的增生, 并可增加上皮细胞对凋亡的抵抗性^[15]. *H pylori* 感染可能通过以上途径刺激胃上皮细胞增生, 而 NSAID 可抑制 COX-2 从而抑制胃黏膜 PG 的合成, 抑制胃上皮细胞黏液和碳酸氢盐的分泌, 降低胃黏膜血流量和胃上皮的更新速度^[16], 并通过抑制 COX-2 而诱导胃肠道黏膜细胞的凋亡. Kim *et al*^[12]也报道幽门螺杆菌感染的胃上皮细胞的 COX-2 表达增强, 而 COX-2 可增加上皮细胞对凋亡的抵抗性, 当加入选择性 COX-2 抑制剂 NS-398 后, *H pylori* 感染的胃上皮细胞的凋亡明显增加, 并伴随 Caspase-3 的活化, 而且这种效应可被前列腺素 E2 所逆转. 这提示 NSAID 可通过下调 COX-2 的表达, 抑制前列腺素的生成这一途径促进细胞凋亡, 从而拮抗 *H pylori* 的促增生作用. p53 是进化过程中高度保守的蛋白, 其主要生物学功能为引起细胞周期停滞, 诱导凋亡和促进分化. Zhu *et al*^[17]报道消炎痛诱导胃上皮细胞凋亡与野生型 p53 以及 *c-myc* 表达的上调有关. 而 *H pylori* 感染能够诱导 p53 的点突变或过度表达, 促进基因的不稳定性从而导致不典型增生或肿瘤, 而根除 *H pylori* 后能逆转胃上皮过度增生状态并减少 p53 的积累^[18-20]. 这些研究与本研究结果都一致证明了 NSAID 与幽门螺杆菌之间的相互拮抗关系, 如能进一步检测各种干预下 COX-2 和 p53, *c-myc*, bak, bax 等肿瘤相关基因的表达, 将有助于从分子角度明确 *H pylori* 导致胃癌的发生机制, NSAID 对胃黏膜损伤的机制及 NSAID 的抗肿瘤机制, 为将来胃癌的防治提供新的思路.

4 参考文献

- 1 Fan XG, Kelleher D, Fan XJ, Xia HX, Keeling PW. *Helicobacter pylori* increases proliferation of gastric epithelial cells. *Gut* 1996;38:19-22
- 2 Krug A, Rothenfusser S, Hornung V, Jahrsdorfer B, Blackwell S, Ballas ZK, Endres S, Krieg AM, Hartmann G. Identification of CpG oligonucleotide sequences with high induction of IFN- α /beta in plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol* 2001;31:2154-2163
- 3 Rokkas T, Ladas S, Liatsos C, Petridou E, Papatheodorou G, Theocharis S, Karameris A, Raptis S. Relationship of *Helicobacter pylori* CagA status to gastric cell proliferation and apoptosis. *Dig Dis Sci* 1999;44:487-493
- 4 Shiff SJ, Koutsos MI, Qiao L, Rigas B. Nonsteroidal antiinflammatory drugs inhibit the proliferation of colon adenocarcinoma cells: effects on cell cycle and apoptosis. *Exp Cell Res* 1996;222:179-188
- 5 Shiff SJ, Qiao L, Tsai LL, Rigas B. Sulindac Sulfide, an aspirin-like compound, inhibit proliferation, cause cell cycle quiescence, and induce apoptosis in HT-29 colon adenocarcinoma cells. *J Clin Invest* 1995;96:491-503
- 6 Zhu GH, Wong BC, Ching CK, Lai KC, Lam SK. Differential apoptosis by indomethacin in gastric epithelial cells through the constitutive expression of wild-type p53 and /or up-regulation of *c-myc*. *Biochem Pharmacol* 1999;58:193-200
- 7 Castano E, Dalmau M, Barragan M, Pueyo G, Bartrons R, Gil J. Aspirin induces cell death and caspase-dependent

- phosphatidylserine externalization in HT-29 human colon adenocarcinoma cells. *Br J Cancer* 1999;81:294-299
- 8 Zhu GH, Wong BC, Slosberg ED, Eggo MC, Ching CK, Yuen ST, Lai KC, Soh JW, Weinstein IB, Lam SK. Overexpression of protein kinase C-beta1 isoenzyme suppresses indomethacin-induced apoptosis in gastric epithelial cells. *Gastroenterology* 2000;118:507-514
 - 9 Shiff SJ, Rigas B. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and colorectal cancers: Evolving Concepts of their chemopreventive actions. *Gastroenterology* 1997;113:1992-1998
 - 10 Arvind P, Papavassiliou ED, Tsioulis GJ, Qiao L, Lovelace CI, Duceman B, Rigas B. Prostaglandin E2 down-regulation the expression of HLA-DR antigen in human colon adenocarcinoma cell lines. *Biochemistry* 1995;34:5604-5609
 - 11 Rigas B, Tsioulis GJ, Allan C, Wali RK, Brasitus TA. The effect on bile acids and piroxicam on MHC antigen expression in rat colonocytes during colon cancer development. *Immunology* 1994;83:319-323
 - 12 Zhu GH, Yang XL, Lai KC, Ching CK, Wong BC, Yuen ST, Ho J, Lam SK. Nonsteroidal antiinflammatory drugs could reverse *Helicobacter pylori*-induced apoptosis and proliferation in gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci* 1998;43:1957-1963
 - 13 Konturek PC, Hartwich A, Zuchowicz M, Labza H, Pierzchalski P, Karczewska E, Bielanski W, Hahn EG, Konturek SJ. *Helicobacter pylori*, gastrin and cyclooxygenases in gastric cancer. *J Physiol Pharmacol* 2000;51(4 Pt 1):737-749
 - 14 陆红, 陈晓宇, 刘文忠, 彭延申, 萧树东. 幽门螺杆菌感染对胃黏膜环氧合酶-2 表达的影响. *中华消化杂志* 2001;5:287-289
 - 15 Kim JM, Kim JS, Jung HC, Song IS, Kim CY. Upregulated cyclooxygenase-2 inhibits apoptosis of human gastric epithelial cells infected with *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 2000;45:2436-2443
 - 16 Franco L, Talamini G, Carra G, Doria D. Expression of COX-1, COX-2, and inducible nitric oxide synthase protein in human gastric antrum with *Helicobacter pylori* infection. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 1999;58:9-17
 - 17 Zhu GH, Wong BC, Ching CK, Lai KC, Lam SK. Differential apoptosis by indomethacin in gastric epithelial cells through the constitutive expression of wild-type p53 and /or up-regulation of c-myc. *Biochem Pharmacol* 1999;58:193-200
 - 18 Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, Mitsuishi Y, Oda T, Nishizono A, Nasu M. Analysis of p53 gene mutations in *Helicobacter pylori*-associated gastritis mucosa in endoscopic biopsy specimens. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:474-477
 - 19 Hibi K, Mitomi H, Koizumi W, Tanabe S, Saigenji K, Okayasu I. Enhanced cellular proliferation and p53 accumulation in gastric mucosa chronically infected with *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Pathol* 1997;108:26-34
 - 20 Hsu PI, Lai KH, Chien EJ, Lin CK, Lo GH, Jou HS, Cheng JS, Chan HH, Hsu JH, Ger LP, Hsu PN, Tseng HH. Impact of bacterial eradication on the cell proliferation and p53 protein accumulation in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Anti-cancer Res* 2000;20:1221-1228
 - 21 Kim TI, Lee YC, Lee KH, Han JH, Chon CY, Moon YM, Kang JK, Park IS. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosae of mice: apoptosis, cell proliferation, and inflammatory activity. *Infect Immun* 2001;69:5056-5063

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

World Journal of Gastroenterology 办刊宗旨

《*World Journal of Gastroenterology*, WJG》的任务是及时报道和刊登国内外、特别是我国消化病学者具有创造性的、有较高学术水平的基础和临床研究论文、研究快报等。对具有中国特色的研究论文, 如食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、幽门螺杆菌、中医中药、中西医结合和基于作者自己研究工作为主的综述性论文, 将优先发表, 使 WJG 成为我国消化疾病临床和基础科学研究对外学术交流的窗口和我国优秀医务工作者走向世界的桥梁。

Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology 收录 *World Journal of Gastroenterology*

本刊讯 在 2004 年 11 月, Nature Publishing Group 将会出版一系列杂志, 题为自然临床实践, 包括肿瘤、心血管、泌尿、胃肠病学和肝脏病学, 这些文章会应用于临床患者和医生。Nature Publishing Group 收录非常有影响的杂志, *World Journal of Gastroenterology* 也被收录。Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology 为非常繁忙的胃肠病学家和肝脏病学家提供其专业的概况和其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为他们患者提供进一步的帮助。Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology 提供电子和印刷版, 其主编为 Stephen Hanauer. (世界胃肠病学杂志 2004-06-15)