

幽门螺杆菌 *cagA* 基因与胃上皮细胞凋亡、增生的关系

刘晓君, 杜雅菊, 沈 滨

刘晓君, 杜雅菊, 哈尔滨医科大学第二临床医院消化内科
黑龙江省哈尔滨市 150086
沈滨, 哈尔滨医科大学第二临床医院普外二科
黑龙江省哈尔滨市 150086
项目负责人: 刘晓君, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第二临床医院消化内科.
电话: 0451-86605143
收稿日期: 2004-11-09 接受日期: 2004-11-29

摘要

幽门螺杆菌(*H pylori*)是人类胃癌的 I 类致癌原。*H pylori* 分为 *cagA* 阳性菌株与 *cagA* 阴性菌株。近年来的研究指出, *cagA* 阳性菌株感染具有更强毒力和危险性。*cagA* 阳性菌株与癌前病变及胃癌的关系更为密切。从细胞动力学角度探讨 *H pylori* 感染和胃癌的关系已成为研究的热点之一。*H pylori* *cagA* 感染与胃黏膜上皮细胞增生和凋亡关系的研究, 为探讨 *H pylori* 损伤胃黏膜机制以及胃癌发生的关系提供了新的思路。

刘晓君, 杜雅菊, 沈滨. 幽门螺杆菌 *cagA* 基因与胃上皮细胞凋亡、增生的关系. 世界华人消化杂志 2005;13(2):246-249
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/246.asp>

0 引言

胃癌的发生是一个多因素、多阶段、多基因变异的病理过程^[1]。在慢性胃炎-肠上皮化生-异型增生-胃癌的过程中, 各种致癌因子可能单独或协同作用于不同阶段。在致胃癌的诸多危险因素中, 幽门螺杆菌(*H pylori*)被认为是癌发生序列过程中的触发因子。1994 年世界卫生组织属下的国际癌症研究机构(IARC)宣布 *H pylori* 是人类胃癌的 I 类(即肯定的)致癌原。*H pylori* 分为 *cagA* 阳性菌株与 *cagA* 阴性菌株。近年来的研究指出, *cagA* 阳性菌株感染具有更强毒力和危险性。*cagA* 阳性菌株与癌前病变及胃癌的关系更为密切^[2-5]。但 *H pylori* *cagA* 菌株感染究竟如何最终导致胃癌的发生, 目前机制尚不清楚。我们对胃癌发病机制中 *cagA* 阳性菌株与胃黏膜上皮细胞凋亡、增生的关系作一简要综述。

1 细胞毒素相关蛋白(CagA)及其基因(*cagA*)

1990 年 Cover *et al*^[6] 用免疫印迹法在空泡毒素阳性的 *H pylori* 培养液中发现, 空泡毒素活性往往与 *H pylori* 128 ku 蛋白密切相关。后来 Grabtree *et al* 又从空泡毒素阳性的 *H pylori* 培养液中分离出与毒素密切相关的几种多肽, 分子质量在 120-140 ku, 鉴于与空泡毒素密切相关而功能又不清楚, 故称之为细胞毒素相关蛋白(CagA)。这些蛋白质位于细胞表面, 是亲水性免疫显

性蛋白, 并非所有 *H pylori* 具有。1998 年 Apel *et al*^[7] 发现, 约 60-80% *H pylori* 感染患者血液中有针对 *H pylori* 120 ku 表现蛋白的抗体出现。在感染了 *cagA* 菌株患者的血清和局部黏液中均可检测到特殊的 IgG 和 IgA 抗体。编码此蛋白的基因(cytotoxin associated gene, *cagA*) 现已克隆并测出其核苷酸序列^[8-9]。此基因特点是: (1) 在 *H pylori* 的基因组中是单拷贝的, 目前尚未发现其同源序列存在。(2) 此基因 5' 端相对保守, 而 3' 端相对多变。(3) 此基因并不存在所有的 *H pylori* 菌株中, 约 60% 的 *H pylori* 含有此基因。无此基因的 *H pylori* 未分离到 120-140 ku 蛋白, 可排除由于转录、翻译原因造成的蛋白缺失, 基因及产物是一对一的关系, 与空泡细胞毒素(VacA)不同。(4) 存在数个碱基重复序列。(5) 此基因片段 5' 端相不同 *H pylori* 菌株的 *cagA* 基因存在某些差异。如 Tummur *et al* 克隆的 *cagA* 基因为 4 821 个核苷酸, 开放阅读框(ORF)编码 1 181 个氨基酸, 分子质量为 130 ku 的蛋白质; 而 Covacci *et al* 用计算机序列分析 *cagA* 基因为 5 925 个核苷酸, 开放阅读框编码 1 147 个氨基酸, 分子质量为 128 ku 的蛋白质。由此可知, CagA 蛋白的显著特点为分子大小不同, 其根本原因在于 *cagA* 基因的差异, 其内在重复序列是产生 *cagA* 基因多样性的原因之一。另外, 从死亡细胞 DNA 中发现 *H pylori* 基因在自然状态下不断发生重排, 而且通过同源基因的重组使每个基因都在不断变化, 更增加了 *cagA* 基因的多样性。

至于 CagA 的功能, 目前尚不清楚。现在只是一个假说水平。由于 CagA 和 VacA 在临床上密切相关, 有人便推测 CagA 可能对于空泡毒素的转录及转录后折叠、胞外运输、甚至毒素正常功能的发挥必不可少, 或认为 CagA 就是空泡毒素的标记物; 也有人认为 CagA 的存在更适于 *H pylori* 定居在十二指肠黏膜上, 因为十二指肠溃疡的黏膜上存在能与 CagA 起反应的 IgA 抗体。并发现机体对 CagA 局部免疫反应明显与黏膜多核细胞浸润和表皮退变性密切相关, 因此认为他能提高胃黏膜炎症反应程度。最近 Husson *et al* 提出 CagA 可作为胃黏膜炎症反应标记物。而 Grabtree *et al* 已证明拥有 *cagA* 基因的菌株可增加胃黏膜细胞 IL-8 的分泌, 而 IL-8 正是炎症反应的前提物质。

2 *cagA* 基因与细胞增生

肿瘤细胞增生活跃, 处于增生状态, 特别是 S 期(即 DNA 合成期)细胞数增多, 需要合成大量核苷酸以满足细胞

迅速增长的物质需要, 易于导致DNA的损伤以及修复的失败, 使具有恶性潜能的细胞易于向恶性转化. 细胞增生核抗原(PCNA)存在于细胞核内, 是DNA合成酶 δ 的辅助蛋白, 在DNA合成中起重要作用, 因此PCNA可作为一项评估细胞增生状态的指标. 已有研究表明, 胃上皮细胞增生是胃癌发生中的早期异常改变之一, 浅表性胃炎、肠化生的胃黏膜以及胃癌远端的上皮细胞其增生指数均显著高于正常对照组^[10]. 从慢性浅表性胃炎至萎缩性胃炎、肠化生、异型增生、胃癌的演变过程中, 胃黏膜上皮细胞的增生程度逐渐增加, 而细胞增生是胃癌发生的危险指标之一. 有资料表明 *cagA* 阳性菌株刺激胃黏膜上皮细胞增生的能力强于 *cagA* 阴性菌株. 张霞 *et al*^[11] 选取 50 例 *H. pylori* 阳性者 (其中消化性溃疡 27 例, 慢性胃炎 23 例) 进行研究, 得出结论: *cagA* 阳性 *H. pylori* 感染组增生指数 (PI) 为 18.14 ± 9.19 , 显著高于 *cagA* 阴性 *H. pylori* 感染 (11.69 ± 9.28 , $P < 0.05$); 施伟泓 *et al*^[12] 应用 PCR 技术对 *H. pylori* 进行基因分型, 研究结果显示 *cagA* 阳性菌株较 *cagA* 阴性菌株具有更强的促增生作用, 并发现 *H. pylori* 阴性病例的增生细胞主要分布于胃小凹底部和黏膜中下部腺体中, *H. pylori* 阳性者于整个胃小凹包括小凹的顶部亦可见到增生细胞, *cagA* 阳性菌株感染者更明显. 此项研究表明 *H. pylori cagA* 阳性菌株感染与总上皮细胞数和胃小凹顶部增生的细胞数有关. 这很有意义, 因为有研究指出管腔表面附近增生的细胞比胃腺深部增生的细胞对致癌因子更敏感; 国外亦有类似报道, Bark *et al*^[13] 发现: *cagA* 可不依赖 VacA, 促进 DNA 合成酶的活性, 从而促进细胞增生, 增加胃癌发生的危险性.

cagA 阳性菌株促进胃黏膜上皮细胞过度增生的详细机制尚不清楚, 可能与下列因素有关: (1) 炎症递质, 如 IL-8 的高表达. 许多研究发现感染 *H. pylori cagA* 的胃癌组织中, IL-8 的表达水平 (平均阳性细胞数为 64.27%) 明显高于未感染的胃癌组织 (平均阳性细胞数为 39.86%)^[14] 提示 *cagA* 菌株的感染可上调胃癌组织中 IL-8 的表达^[15]. 近年来研究证实, IL-8 主要作为自分泌生长因子促进肿瘤细胞增生, 诱导肿瘤细胞移动, 以及作为肿瘤血管发生因子促进肿瘤组织中新生血管的形成, 从而可促进肿瘤的发展与转移. (2) 胃癌组织中 *H. pylori cagA* 菌株感染能上调还氧化酶-2 (COX-2) 的表达^[16]. 近年研究发现 COX-2 与细胞增生、肿瘤发生密切相关^[17]. (3) 还有文献报道 *H. pylori cagA* 阳性菌株更强的促细胞增生作用可能与 *picB* (细胞因子诱导启动子) 基因及 NF- κ B (核转录因子 κ B) 的参与有关^[18]. (4) 抗 *H. pylori cagA* IgG 血清对胃癌细胞的增生作用. 甘涛 *et al*^[19] 通过实验证实 *cagA* 致病岛可以通过抗 *H. pylori cagA* IgG 产生 “免疫损伤” 而促进癌细胞增生. (5) 最近研究发现, *cagA* 可进入宿主细胞并在胃上皮内被磷酸化, 这为阐明 *cagA* 的作用机制提供了新的原动力^[20]. 在上皮细胞内, *cagA* 的酪氨酸残基被磷酸化, 并与真核生物的信号传递系统和细胞重塑相连

而引起细胞的增生, 这提示 *H. pylori cagA* 可能与胃黏膜上皮细胞的增生及胃癌的发生相关. 但 *CagA* 进入宿主细胞需依赖有功能的 *cagA* 基因, 并需要包括毒力基因 B4、B7、B10、B11 和 D4 在内的 IV 型分泌装置毒力基因的协同作用. 已有胃癌发生与 *cagA* 阳性率一致的报道, 但迄今尚无 *H. pylori cagA* 阳性菌株直接致癌的证据.

3 细胞凋亡

3.1 细胞凋亡的概念 细胞凋亡 (apoptosis) 亦称程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD), 是多细胞有机体为调控机体发育, 维护内环境稳定, 由基因控制的细胞主动死亡过程. 细胞凋亡作为一种不同于坏死的特殊形态的细胞死亡类型, 广泛存在于生理及病理过程中. 凋亡对细胞有丝分裂起互补但相反的作用, 它对维持组织内环境的稳定、细胞群动力学平衡、胚胎发育及成人组织、器官、机体的各种生理功能和病理反应是必不可少的.

3.2 细胞凋亡的形态学特征 细胞凋亡的早期形态学改变是核染色质浓聚、固缩, 聚集在核膜周边, 然后是胞质浓缩、胞膜起泡, 继而细胞核裂解成若干碎片, 细胞膜将胞质和染色质断片包裹, 胞质内形成多个膜结构尚完整的 “小泡” 及 “凋亡小体” (apoptotic body)^[21]. 上述形态学特征是识别凋亡细胞的重要依据.

3.3 细胞凋亡的生化特征 (1) 钙离子和蛋白激酶改变. 细胞内 Ca^{2+} 的堆积和重新分布, 细胞核内 Ca^{2+} 的增多, 激活核酸内切酶的活性, 蛋白激酶 C 在不同细胞类别和不同周期活性表现不一^[22]. (2) 核酸内切酶激活把 DNA 内切成 180 碱基对倍数的核苷酸片段, 呈梯状电泳现象. (3) 组织谷氨酰胺转移酶的积累并激活. (4) 细胞骨架的变化. (5) 细胞表面糖链、植物血凝素与玻连蛋白受体增加, 磷脂酰丝氨酸的外露改变细胞表面的生化特性. 综上, 细胞凋亡可通过形态学观察、DNA 降解片段的分析、流式细胞术 (FCM)、原位末端标记技术、内切核酸酶活力的分析方法检测^[23].

3.4 细胞凋亡的常见诱导因素 目前认为, PCD 的发生可由两类因子来调节, 一类为抑制因子, (1) 生理性抑制因子, 如 bcl-2 原癌基因、突变型 p53、各种生长因子或细胞因子、细胞外基因、雌、雄激素. (2) 病毒基因, 如腺病毒、牛痘病毒 *crmA* 及单纯疱疹病毒等. (3) 其他, 线虫 *C. elegans* 的 *ced-9* 基因、半胱氨酸蛋白酶抑制剂等. 另一类为诱导因子, (1) 生理性诱导因子, TNF 及其家族中 Fas 配体 (FasL)、转换生长因子 β (TGF- β 、神经递质、钙离子、糖皮质激素等. (2) 与损伤相关的因子, 热休克蛋白、原癌基因、抑癌基因、氧化剂、自由基、缺血、缺氧等. (3) 与治疗相关的因子, 化疗放疗、生物治疗、中药治疗等. (4) 其他, 某些细胞毒性物质如乙醇、氧化砷等.

4 *cagA* 基因与细胞凋亡

近年来人们认识到胃癌发生过程中细胞凋亡的重要性,

细胞凋亡的异常与肿瘤的发生及其生物学特性有着密切的关系. 有报道细胞凋亡与 *H pylori* 感染有关, 其证据主要来自于 *H pylori* 感染个体研究及体外 *H pylori* 与胃黏膜上皮细胞共育的结果. 其中 *H pylori* 感染所致的炎症反应及释放的炎症递质是导致凋亡的主要原因^[24]. 有研究发现 *H pylori* cagA 阳性菌株感染引起的胃黏膜上皮细胞凋亡较 *H pylori* cagA 阴性菌株更严重^[25]. 有实验显示, 胃癌组织 cagA 阳性株感染, 其分子生物学的某些改变比 cagA 阴性株明显, 如胃癌 cagA 阳性株感染病例 p53、*bcl-2* 的阳性率均显著高于 cagA 阴性者^[26-29] ($P < 0.01$). p53 基因是抑癌基因, 可使细胞分裂停滞于 G1 期, 并诱导细胞发生凋亡; *bcl-2* 作为抑制细胞凋亡的基因能使细胞存活, 延长细胞的寿命. 因此推测 cagA 阳性株感染可能导致 p53 基因突变或 *bcl-2* 异常表达, 影响细胞凋亡, 从而促进胃癌的发生^[30]. 但也有报道 cagA 阳性株凋亡增加并不比 cagA 阴性株明显^[31], 甚至有研究表明在胃黏膜异型增生阶段, *H pylori* 感染会导致细胞凋亡能力的下降^[32], 其原因有待于进一步研究. 国内学者陈孝 *et al*^[33] 通过实验发现 *H pylori* 及其 cagA 阳性株感染对凋亡影响不大.

5 细胞增生与凋亡和胃癌的关系

正常胃黏膜的结构与功能依赖于黏膜上皮细胞增生和凋亡之间的动态平衡. 二者失衡就可能引起病变. 有研究结果显示, 细胞凋亡是胃上皮细胞对 *H pylori* 感染的初始反应. 为了保持胃黏膜细胞总量, 过量的细胞凋亡会诱发代偿性细胞增生, 由于增生细胞的基因组具有不稳定性, 细胞增生加快的同时, 也增加了 DNA 损伤和产生非整倍体的危险性. 且有丝分裂期细胞较静止期细胞更容易受致癌物质的损伤而发生癌变. 若损伤的 DNA 得不到及时修复又不能启动凋亡系统使细胞自动死亡, 就有可能由不典型增生发展为癌肿. 胃黏膜上皮根据其细胞增生情况, 可分为增生部, 又称干细胞区, 位于胃腺颈部, 非增生部位于胃腺的顶部与底部. 根据 Knipp *et al*^[34] 的研究, 正常胃黏膜上皮的凋亡多发生于胃腺的非增生部, 即胃腺的顶部与底部, 胃腺颈部新增生的细胞不断向胃腺的顶部与底部推进, 并逐渐成熟、衰老, 最终凋亡而脱入腺腔, 被吞噬细胞吞噬. Imatani *et al*^[35] 观察了 15 例胃癌手术标本的非癌变部位, 发现正常胃黏膜, 凋亡细胞多位于腺体表面, 增生活跃细胞多位于胃腺颈部, 符合胃黏膜上皮细胞的生长规律, 而不完全肠化生的胃腺, 增生细胞与凋亡细胞均显著增多, 且凋亡细胞多位于胃腺较深部位, 与增生区接近, 通过分子杂交法显示 p53 的 mRNA 多分布于凋亡细胞内. 这一研究说明, 在不完全肠化生这一癌前病变中, 胃黏膜上皮细胞的转化是活跃的, 较正常胃黏膜, 其细胞增生与凋亡达到了一个新的水平.

H pylori cagA 阳性菌株与癌前病变相关, 更令人注意到他与胃癌的相关性. 有研究表明, cagA 阳性 *H pylori* 感染者发展成萎缩性胃炎及发生胃癌的危险性是 cagA 阴性

菌株感染者的两倍. Parsonnet *et al*^[36] 通过对 14 a 前库存血液作 *H pylori*、CagA 抗体的检测及随访, 发现 cagA 阳性感染者与 *H pylori* 阴性者比, 发生胃癌的危险性明显增高 (OR 值约为 2.2), 且与弥漫型胃癌相关, 由此得出 *H pylori* cagA 阳性菌株是胃癌的危险因子. 我国学者张联 *et al* 观察了胃癌高发地区临县 cagA 阳性株感染状况, 结果显示胃癌高发区成人、儿童及癌症患者 cagA 阳性株感染率相当高, 表明 *H pylori* 感染, 尤其是 cagA 阳性株的 *H pylori* 感染与当地胃癌高发有明显的关系^[37]. Miehke *et al* 检测了美、韩、意三国不同患者的 cagA 阳性率, 发现胃炎、溃疡及胃癌患者的 cagA 阳性率均达 88% 以上, 且差异无显著性, 不支持 CagA 为胃癌的危险因子. Michel *et al* 检测了澳大利亚和中国患者的 cagA 阳性率, 发现中国 cagA 阳性率很高, 且与胃癌不相关. Peek *et al*^[31] 研究发现 *H pylori* cagA 阳性菌株感染者胃窦部水平细胞的 PI 较 *H pylori* cagA 阴性及无 *H pylori* 感染者明显增加, 而凋亡指数 (AI) 则相对较低. 因此, 在没有相应成比例的凋亡增加的情况下, 细胞增生的增加会导致 *H pylori* cagA 阳性菌株携带者发生胃癌的危险性增加. *H pylori* cagA 阳性菌株更强的促增生作用及相对低的促凋亡作用的详细机制尚不清楚, 有待进一步研究.

总之, 胃黏膜上皮细胞增生与凋亡在胃癌的发生、发展过程中起着不可忽视的作用. *H pylori* 与胃上皮细胞的增生和凋亡关系密切, 尤其以 cagA 阳性菌株为甚. 近年来从细胞动力学角度探讨 *H pylori* 感染和胃癌的关系已成为研究的热点之一. *H pylori* cagA 感染与胃黏膜上皮细胞增生和凋亡关系的研究, 为探讨 *H pylori* 损伤胃黏膜机制以及与胃癌发生的关系提供了新的思路.

6 参考文献

- 1 Honda S, Fujioka T, Tokieda M, Satoh R, Nishizono A, Nasu M. Development of *Helicobacter pylori* induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998;58:4225
- 2 Held M, Engstrand L, Hansson LE, Bergstrom R, Wadstrom T, Nyren O. Is the association between *Helicobacter pylori* and gastric cancer confined to CagA-positive strains? *Helicobacter* 2004;9:271-277
- 3 关颖, 夏兴洲, 樊艳华, 邱林, 卢家骅, 丛笑. CagA 阳性幽门螺杆菌感染与胃癌相关性探讨. *中日友好医院学报* 2000;14:67-70
- 4 郭晓临, 王立娥, 王兰, 董明, 袁媛. 胃癌高发区高危人群血清 *H pylori* CagA 毒素相关蛋白检测的意义. *世界华人消化杂志* 2001;9:595-596
- 5 Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, Ziegler H, Rothenbacher D. Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol* 2004;159:252-258
- 6 Cover TL, Dooley CP, Blaser MJ. Characterization of human serologic response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity. *Infect Immun* 1990;58:603-610
- 7 Apel I, Jacobs E, Kist M, Bredt W. Antibody response of patients with a 120 kDa surface protein of *Campylobacter pylori*. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg ser A* 1998;268:271-276
- 8 Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Burroni D, Macchia G, Massone A, Papini E, Xiang Z, Figura N. Molecular characterization of the 128Ku immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodena

- lucer. *Pro Natl Acad Sci USA* 1993;90:5791-5795
- 9 Tummuru MK, Cover YL, Blaser MJ. Cloning and expression of a hia-hmolecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to Cytotoxin production. *Infection Immun* 1993;61:1799-1809
- 10 Cahill RJ, Kilgallen C, Beattie S, Hamilton H, O'Morain C. Gastric epithelial cell kinetics in the progression from normal mucosa to gastric carcinoma. *Gut* 1996;38:177-181
- 11 张霞, 屈健宁, 沈鼎明. 幽门螺杆菌 CagA 基因与胃黏膜损伤及增生间关系的探讨. *重庆医科大学学报* 2002;27:23-25
- 12 施伟泓, 陈勇, 卢世云. CagA 基因对胃黏膜上皮细胞增生和凋亡的影响. *福建医药杂志* 2000;22:14-16
- 13 Bark J, Enroth H, Engstrand L, Uribe A. Cancer-associated strains of *Helicobacter pylori* stimulated DNA synthesis in IEC-6 cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:837-841
- 14 郭晓临, 李莉, 都姝妍, 袁媛. 幽门螺杆菌 CgaA 菌株感染对 IL-8 蛋白在胃癌组织中表达的影响. *细胞与分子免疫学杂志* 2002;18:380-382
- 15 Yamaoka Y, Kudo T, Lu H, Casola A, Brasier AR, Graham DY. Role of interferon-stimulated responsive element-like element in interleukin-8 promoter in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2004;126:1030-1043
- 16 郭晓临, 王立娥, 袁媛. 幽门螺杆菌 CagA 菌株感染与胃癌组织中过氧化酶 - II 表达的相关性研究. *中华医学杂志* 2002;82:868-871
- 17 余琴, 刘南植, 龚建平. 幽门螺杆菌对胃上皮细胞 Cox-2 表达与凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2004;12:630-634
- 18 Yang GF, Deng CS, Xiong YY, Gong LL, Wang BC, Luo J. Expression of nuclear factor-kappa B and target genes in gastric precancerous lesions and adenocarcinoma: association with *Helicobacter pylori* cagA(+)infection. *World J Gastroenterol* 2004;10:491-496
- 19 甘涛, 王一平, 肖文君, 刘小菁, 强欧, 谭卫东, 王淼. 抗 - *H pylori* Cag IgG 血清对胃癌细胞的增生作用及对癌基因表达的影响. *华西大学学报* 2002;33:401-403
- 20 Lai YP, Yang JC, Lin TZ, Wang JT, Lin JT. CagA tyrosine phosphorylation in gastric epithelial cells caused by *Helicobacter pylori* in patients with gastric adenocarcinoma. *Helicobacter* 2003;8:235-243
- 21 Hacker G. The morphology of apoptosis. *Cell Tissue Res* 2000;301:5-17
- 22 Fang M, Zhang H, Xue S, Li N, Wang L. Intracellular calcium distribution in apoptosis of HL-60 cells induced by harringtonine: intranuclear accumulation and regionalization. *Cancer Lett* 1998;127:113-121
- 23 矫毓娟, 刘江洪, 许贤豪. 细胞凋亡的检测方法. *中国神经免疫学和神经病学杂志* 2004;11:53-56
- 24 Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Kashima K, Imanishi J. Induction of various cytokines and development of severe mucosal inflammation by CagA gene positive *Helicobacter pylori* strains. *Gut* 1997;41:442-451
- 25 Moss SF, Sordillo EM, Abdalla AM, Makarov V, Hanzely Z, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Holt PR. Increased gastric epithelial cell apoptosis associated with colonization with cagA + *Helicobacter pylori* strains. *Cancer Res* 2001;61:1406-1411
- 26 Zhang ZW, Patchett SE, Farthing MJ. Role of *Helicobacter pylori* and p53 in regulation of gastric epithelial cell cycle phase progression. *Dig Dis Sci* 2002;47:987-995
- 27 Kurosawa A, Miwa H, Hirose M, Tsune I, Nagahara A, Sato N. Inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis by *Helicobacter pylori* through increased phosphorylated p53, p21 and Bax expression in endothelial cells. *J Med Microbiol* 2002;51:385-391
- 28 陈奕贵, 陈玉丽, 吴婷, 王承党, 刘豫瑞, 庄则豪, 潘玉凤. 幽门螺杆菌及 cagA 因子对胃黏膜中原癌基因蛋白表达的影响. *癌症* 2000;19:419-422
- 29 王思平, 王孟薇, 尤纬缔, 刘爱军, 邵勇, 吴本俨. 幽门螺杆菌 cagA 基因株与胃癌 p53、bcl-2 表达的研究. *中华老年医学杂志* 1999;18:302-305
- 30 杜雅菊, 赵晶, 赵瑞波, 李宝杰. 幽门螺杆菌 CagA 蛋白与胃癌组织中 Bcl-2、p53 蛋白表达的关系. *世界华人消化杂志* 2003;11:554-557
- 31 Peek RM Jr, Moss SF, Tham KT, Perez-Perez GI, Wang S, Miller GG, Atherton JC, Holt PR, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:863-868
- 32 Zhang Z, Yuan Y, Gao H, Dong M, Wang L, Gong YH. Apoptosis, proliferation and p53 gene expression of *H pylori* associated gastric epithelial lesions. *World J Gastroenterol* 2001;7:779-782
- 33 陈孝, 王孟薇, 尤纬缔. 胃黏膜上皮异型增生细胞增生活性及凋亡与幽门螺杆菌感染的关系. *癌症* 2003;22:244-247
- 34 Knipp U, Birkholz S, Kaup W, Opferkuch W. Partial characterization of a cell proliferation-inhibiting protein produced by *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1996;64:3491-3496
- 35 Imatani A, Sasano H, Yabuki N, Kato K, Ohara S, Asaki S, Toyota T, Nagura H. In situ analysis of tissue dynamics and p53 expression in human gastric mucosa. *J Pathol* 1996;179:39-42
- 36 Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelstein H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297-301
- 37 张联, 江骥, 潘凯枫, 刘伟东, 马峻岭, 周彤, Perez-Perez GI, Blaser MJ, 吕云生, 游伟程. 胃癌高发区 cagA+ 幽门螺杆菌的感染. *华人消化杂志* 1998;6:40-41

编辑 张海宁