

续述幽门螺杆菌感染与胃肠激素的联系

黄象谦

黄象谦, 天津医科大学总医院消化内科 天津市 300052
黄象谦, 男, 1923-07-03 生, 山东省即墨市人, 汉族, 1951 年南京大学医学院本科毕业, 教授, 主要从事消化内科。
项目负责人: 黄象谦, 300052, 天津市, 天津医科大学总医院消化内科。
电话: 022-60363615
收稿日期: 2005-01-06 接受日期: 2005-01-24

摘要

文献复习近 4 a 来幽门螺杆菌感染时有关胃肠激素的研究, 涉及的疾病有萎缩性胃炎、胃癌、MALT 淋巴瘤、大肠癌、肺癌、胃溃疡等。涉及的激素主要是促胃液素, 还有 Ghrelin、生长抑素、促胆囊收缩素、胃动素、胰多肽等。探讨幽门螺杆菌感染时, 胃肠激素在疾病中所起的作用。

关键词: 幽门螺杆菌; 胃肠激素

黄象谦. 续述幽门螺杆菌感染与胃肠激素的联系. 世界华人消化杂志 2005; 13(3):280-285
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/280.asp>

0 引言

2000 年, 笔者在本刊写过一篇类似的文章^[1], 叙述文献上 8 个胃肠激素的相关资料。4 a 之后, 收集 PubMed 数据库资料, 发现促胃液素的文章仍然很多, 同时有一个 Ghrelin, 是近来新发现的、非常重要的胃肠激素, 也有其相关的研究; 而有关其他胃肠激素的文章就极少。因此, 本文即以 Ghrelin 和促胃液素为主题, 进行叙述。

1 幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染与 Ghrelin

1.1 Ghrelin 的基本情况^[2-6] Ghrelin 是 1999 年发现的、28 个氨基酸的多肽, 他是生长激素(GH)促分泌剂(secretagogue)受体的内源性配体。他作用于生长激素受体(GHS-R), 促进 GH 分泌。GHS-R 在组织中分布极广, 并有不同亚型。Ghrelin 主要由胃体的内分泌细胞分泌, 下丘脑、肠道、肾和胎盘也有少量分泌, 他以内分泌形式释放至血液, 同时也以旁分泌和自分泌方式作用于细胞。

关于 Ghrelin 的生理、病理作用, 自其发现 5 a 来, 研究论文颇多, 兹述其主要的作用二项: (1) 保持人体能量平衡稳定; (2) 增强食欲。

Ghrelin 的结构与胃动素近似, 能引起胃动力和胃酸分泌增加; 他是一个脑肠肽, 通过下丘脑影响垂

体激素轴, 因此能增加食欲; 对身体有广泛影响, 包括碳水化合物代谢、脂肪代谢、细胞增生、生殖组织和行为影响等。涉及肥胖、食欲、能量代谢的内分泌激素有很多, 按来源分有脑肽、肠肽、脑肠肽、脂肪细胞分泌的激素等, 后者有瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin)、抵抗素(resistin)。这些激素有传递代谢信号的作用, 参与能量代谢。肥胖、多食、厌食等是因为能量代谢异常、失去平衡; 通过饥饿和饱食, 以了解诸激素的规律, 是目前寻找治疗这些病疗法的思路。逐日增多的资料提示, 在限制能量出入的情况下, Ghrelin 保持能量平衡稳定的作用是关键性的。所以, Ghrelin 在诸多参与能量代谢的激素中, 已初露其独特优势, 将来可能发现其巨大、广泛的功能。

1.2 幽门螺杆菌感染-Ghrelin

1.2.1 *H. pylori* 感染时, 人体血浆 Ghrelin 水平呈出现有意义的下降, 同时, 血清胃蛋白酶原 I 与胃蛋白酶原 I/II 比值的降低程度能代表萎缩性胃炎的范围, 从观察数据分析, 也可以理解, 血浆 Ghrelin 水平的下降, 与血清胃蛋白酶原 I、II 水平, 有同样反映萎缩性胃炎的意义^[7-8]。

Nwokolo 观察一组 10 例无症状、*H. pylori* 感染者, 发现根除 *H. pylori* 后, 其血浆 Ghrelin 水平和胃内酸度, 均呈有意义的上升; 而同时测定血浆瘦素和胰岛素, 则数值改变无意义。推论, 根除 *H. pylori* 后, Ghrelin 增高, 致食欲增加、肥胖, 胃酸多, 于是容易发生反流性食管炎, 使 Barrett 食管形成加剧, 最后食管腺癌生成, 这可能是西方世界近 30 a 来食管腺癌增多的原因^[9]。

1.2.2 *H. pylori* 感染时, 人胃黏膜的 Ghrelin 含量呈有意义的下降。于根除 *H. pylori* 治疗之前及后 3 mo, 作胃窦和胃体黏膜活检, 经相关组织化学染色, 计数单位面积下含 Ghrelin 细胞的数目; 发现治疗后, Ghrelin 阳性细胞数呈有意义的增加。这种现象, 可导致食欲和体重增加^[10]。

1.2.3 *H. pylori* 感染沙鼠的实验观察^[11] 沙鼠 Ghrelin 的氨基酸顺序结构, 93% 与人同源, 96% 与小鼠或大鼠同源, 所检 4 种中氨基酸的差异, 只在 34 或 35 位置上, 如此小的分子片段, 不会影响其功能。其 N 端 5 个氨基酸, 即具备全部 Ghrelin 的功能。

本试验 *H. pylori* 感染的沙鼠, 其全胃标本 Ghrelin

(无论总量或活性部分)水平,与对照组在同一范围.17, 23 wk后,则呈有意义的下降.*H pylori*感染日久,胃黏膜炎症加重,胃的Ghrelin表达更趋于下降.血浆Ghrelin主要来自胃,禁食时,血浆Ghrelin升高.胃Ghrelin含量较小肠高出74倍以上.推测,血浆Ghrelin来自胃以外的可能性不大.*H pylori*感染17 wk时,血浆Ghrelin出现有意义的上升,可能是代偿性的.

2 幽门螺杆菌感染与促胃液素

*H pylori*感染时,有关促胃液素的观察很多,为了方便,按下列范围叙述.

2.1 萎缩性胃炎 患者男性95岁,患胃体萎缩性胃炎,*H pylori*感染,血浆促胃液素水平,高达2 078 ng/L,是本病难以达到的高度^[12].老年人随年龄增高而血浆促胃液素水平也随之增高,是*H pylori*感染与萎缩性胃炎发病增高所致,而萎缩性胃炎自家免疫所形成的抗体是一重要因素^[13].

萎缩性胃炎的血清学(非胃镜)诊断^[14-17]需测定血清、胃蛋白酶原I(S-PGI)、促胃液素(S-G-17)、*H pylori*抗体(或¹³碳尿素呼吸实验),以诊断萎缩性胃炎.前两项可诊断萎缩性胃炎的中、重型(而非轻型),最后一项确定是否有*H pylori*感染(或是否根除成功).S-PGI主要代表胃体病变,S-G-17主要代表胃窦病变.*H pylori*(+)时,S-PGI、S-G-17的水平较高;*H pylori*(-)时,则较低.

非胃镜诊断萎缩性胃炎的研究,是根据胃镜所取病理和化验资料,选取其最好分辨线而形成的.Vaananen *et al*提出其敏感性是83%,特异性95%(对胃窦、或胃体、或二者兼有);对其试验的阳性估值为75%、阴性估值97%;诊断胃窦萎缩,空腹S-G-17的敏感性和特异性略逊于餐后的S-G-17;结论为,S-G-17、S-GPI、和*H pylori*抗体诊断萎缩性胃炎,与胃镜病理有良好的一致性^[15].

2.2 胃癌 有关*H pylori*感染与促胃液素对胃癌的研究较多,都是探讨胃癌的病因一致的意见是,胃癌的致病因素以*H pylori*感染为主,其继发的高促胃液素血症,也起较重要的作用^[18-26].现在文献基本都是多因素研究,兹简述其他因素(都是*H pylori*感染下的观察).

带CagA的*H pylori*感染率,胃癌患者为对照组的2倍,同时也认为,CagA阳性者的胃癌危险性更大^[19-20, 23, 26].

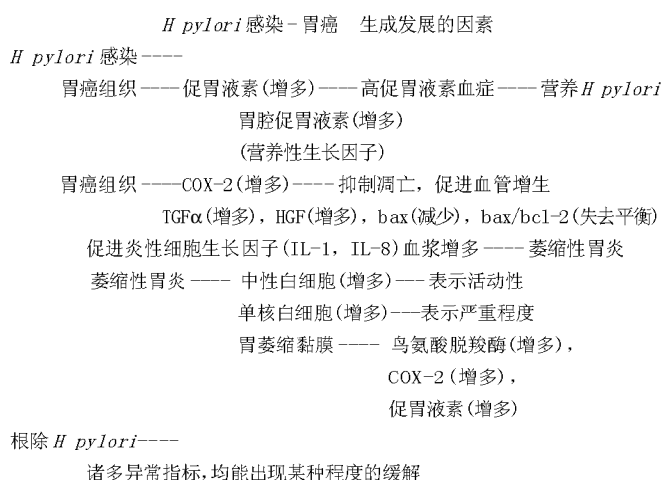
环氧化酶-2(COX-2)的高表达与胃癌的形成有关^[18, 20-22, 25].*H pylori*感染致血浆、胃黏膜促胃液素增多.促胃液素能使胃黏膜细胞有丝分裂,从而诱

导COX-2生成.COX-2是一个肿瘤和血管促成因子,能抑制细胞凋亡;他在胃癌组织和*H pylori*感染者的胃窦黏膜有表达,在正常胃黏膜无表达.*H pylori*感染和胃癌患者,经根除*H pylori*,胃黏膜COX-2即呈有意义的下降.因此,根除*H pylori*或用COX-2阻滞剂,有预防胃癌或减轻萎缩性胃炎的意义.

促胃液素在*H pylori*感染的胃癌患者,其血浆和胃腔的含量,均较对照组高出许多倍,其胃腔的高含量能刺激*H pylori*生长.促胃液素在胃癌组织含量特别高,有报道比胃黏膜高出20倍.胃癌细胞能释放促胃液素,并具有促胃液素的特异受体(CCKB-R),同时有自分泌作用,以促进自身生长.胃腔促胃液素的增高,主要来自胃癌细胞.根除*H pylori*,促胃液素在血浆、胃腔、和胃癌组织的含量,呈明显下降,这对胃癌有治疗意义^[25-26].

*H pylori*感染时,致炎作用的白介素(IL-1, IL-8)在血浆升高^[21, 23].*H pylori*感染伴胃黏膜萎缩时,胃黏膜的鸟氨酸脱羧酶、COX-2等均升高,*H pylori*根除后,则呈有意义的下降^[22].

*H pylori*感染的胃癌组织中,转化生长因子(TGF α)、肝细胞生长因子(HGF),比无癌的胃黏膜,呈有意义的高表达;调整细胞凋亡的基因系统(bax/bcl-2)中,bcl-2是抗凋亡基因,见于100%的胃癌组织,而促进凋亡的基因bax只见于50%的例数.由于生长因子高表达,和凋亡基因失去平衡,癌组织生长增强,凋亡减弱,便于胃癌生长^[20, 23].黏膜相关性淋巴样组织淋巴瘤(MALT lymphoma)的发生机制,也与本文所述胃癌的生长因子和凋亡基因失衡相类似^[20].



2.3 MALT 淋巴瘤^[27-29] 共43例,均系早期轻度胃黏膜病变.*H pylori*感染率高(90%),CagA(70%)远高于对照.促胃液素含量与对照相比,血清中高出6倍,胃腔中高出70倍,肿瘤组织中高出胃窦黏膜约10倍.促胃液素及其受体(CCKB-R),在癌组织和胃窦、胃

底黏膜, 均有增强表达. 组胺刺激胃液分泌, 只有对照的30%. 瘤组织能合成、释放促进生长的促胃液素. *H pylori*感染时, 促胃液素增多, 可能是 *H pylori*的组胺成分和细胞因子(TNF α , IL-8)刺激G细胞所致. 本病与 *H pylori*(尤其CagA)密切相关, 而促胃液素及其受体是发病学的有关因子, COX-2也与发病有关. 根除 *H pylori*, 这些轻型病变, 均可消失, 促胃液素和COX-2下降至正常. 复发时, 促胃液素亦同时升高.

2.4 肠癌 肠癌的发病学与胃癌近似^[18, 30]. 80例大肠腺癌, 切除手术前后观察, 发现: (1)血浆 *H pylori*(尤其CagA)阳性, 有意义地高于对照; (2)血浆细胞因子(TNF α , IL- β , IL-8), 术后有意义地下降; (3)癌组织和肠切边缘的促胃液素及其受体(CCKB-R), 可以测到; 同样, COX-2见于大多数的癌瘤及其肠切边缘, 但不见于完整的大肠黏膜; 完整大肠黏膜中只能测到COX-1; (4)大肠癌的促胃液素含量比肠切边缘多数倍, 比完整大肠黏膜多很多倍. 结论为, 大肠腺癌及其肠切边缘, 过量表达促胃液素及其受体CCKB-R和COX-2; *H pylori*感染通过促胃液素和COX-2过分表达, 助长癌的形成. 促胃液素、和COX-2, 能刺激肿瘤生长, 并减少凋亡(抗凋亡基因bcl-2表达相对增加).

2.5 肺癌^[31] 肺癌90%以上来自气管, 而气管和消化道, 均来自胚胎内胚层. 消化道上皮能产生促胃液素, 成为主要的增生刺激来源, 于是形成肿瘤. 因而推想, 源于气管的肺癌, 是否与胃癌相似? 是否与 *H pylori*、促胃液素、COX-2有关? Gocyk *et al*选50例肺癌患者、100例对照, 基本按本文所述肠癌的方案进行研究: 肺癌组 *H pylori*(尤其CagA)感染, 有意义地高于健康对照; 促胃液素和CCKB-R均于肺癌组织和肺切边缘检出; COX-2于大多数肺癌组织和肺切边缘有表达, 但于气管黏膜无表达, 气管黏膜只有COX-1表达; 肺癌组织和肺切边缘比完整气管黏膜含有高出很多倍的促胃液素^[31]. 本研究所获促胃液素、CCKB-R、COX-2等在肺癌的高表达很有价值, 可以作为基础进一步研究, 有可能作者的原始想法符合事实.

2.6 胃溃疡 *H pylori*感染的高产量促胃液素, 是胃黏膜细胞的有丝分裂素, 能诱导COX-2表达, 并产生前列腺素(PG). Konturek *et al*对20例胃溃疡的研究^[32]: (1) *H pylori*(尤其CagA)有意义地高于对照组; (2)促胃液素、及其受体CCKB-R于胃溃疡边缘均可测到; (3) *H pylori*感染者, 促胃液素于其胃窦黏膜中有过分表达, 而CCKB-R于胃体黏膜, 有过分表达; (4)COX-2于溃疡边缘 *H pylori*感染的胃窦、胃体黏膜中均可以测到; 根除 *H pylori*的胃黏膜无COX-2表

达; (5)CCKB-R只存在于胃体黏膜, (6)COX-1存在于胃窦、胃体黏膜; (7) *H pylori*阳性溃疡患者与 *H pylori*阴性者相比, 血浆促胃液素高出3倍, 胃腔促胃液素高出50%; 根除 *H pylori*, 即恢复正常; (8)根除 *H pylori*, COX-2即完全消失; 促胃液素、CCKB-R于6 wk后, 呈有意义的下降. 结论是: *H pylori*感染致促胃液素及其受体CCKB-R、COX-2增多, 并存在于溃疡边缘, 起致病作用. COX-2和同时增多的前列腺素, 也有助于溃疡修复.

2.7 动物实验 蒙古沙鼠最多^[33-37], 也有大鼠、犬^[38-39]等. 方法是以动物为模型, 灌胃感染 *H pylori*, 测定感染前后促胃液素等的变化, 主要阐述促胃液素等在 *H pylori*感染下的有关机制.

感染 *H pylori*的沙鼠: (1)胃窦黏膜先有凋亡短暂加强, 继上皮细胞增生达顶峰, 并与促胃液素增加, 有意义地相一致, 提示上皮细胞的增生机制, 是促胃液素依赖性的^[33]; (2)血清促胃液素增加, 同时胃酸减少, 是由 *H pylori*感染引致的白介素(IL-1 β)所介导的^[34]; (3)以CagA-*H pylori*感染, 18 mo、24 mo发生胃癌, 24 mo发生类癌(肠嗜铬样细胞瘤), 同时, 显著泌酸区萎缩性胃炎, 胃黏膜内分泌细胞不典型增生; 血清促胃液素的平均值, 从开始实验时的86.2 ng/L增加到498 ng/L(18 mo)、989 ng/L(24 mo), 而对照组无改变; 此高促胃液素血症是胃类癌的病因; 本动物模型对胃癌、胃类癌的研究大有用处^[35]; (4) *H pylori*感染, 引起胃炎、胃溃疡、肠上皮化生, ST(sterigmatocystin, ST, 是一种霉菌毒素)能增强肠上皮化生, 增加促胃液素水平^[36]; (5) *H pylori*感染后4 wk, 胃炎从胃窦开始向胃体发展, 胃酸开始减少; 6 wk后, 血清促胃液素、和胃体的生长基因, 均呈有意义的增加; 胃体生长基因表达、血清促胃液素水平、胃体炎症程度, 三者间呈有意义的符合性; 根除 *H pylori*后, 促胃液素和炎症均恢复正常, 生长基因亦消失; 生长基因与高促胃液素血症、胃体黏膜炎症的相关性, 可能是 *H pylori*性胃炎引起的^[37].

大鼠经夹住腹腔动脉、再灌注、*H pylori*感染等步骤, 形成缺血一再灌注(ischaemia/reperfusion, I/R)模型. 开始, 因缺血胃黏膜形成表浅糜烂, 日久则形成深溃疡. 这一模型, 可用于研究 *H pylori*的发病机制和胃溃疡的治疗等^[38].

取犬胃窦G细胞和 *H pylori*的组成部分, 予以培育, 发现其基础的和蛙皮素刺激后的促胃液素释放, 均有增强; 从而推想, 胃窦的G细胞与 *H pylori*直接接触, 是 *H pylori*感染时高促胃液素血症的原因^[39].

2.8 儿童 有2项研究: (1) *H pylori* 感染的十二指肠溃疡(DU)患者, 其空腹和餐后血清促胃液素均呈有意义的增高, 根除 *H pylori*, 即恢复; 但其增高的胃酸, 维持如故; 提示, 胃酸是患者的体质因素, 而促胃液素的水平变化是 *H pylori* 感染所致^[40]; (2) CagA-*H pylori* 感染儿童的血清胃蛋白酶原 I、II 水平(胃黏膜炎症所致)均呈有意义的增高, 而促胃液素水平, 则无影响^[41]; 此后一结果与一般不同, 有待验证。

2.9 高促胃液素血症 主要探讨其发生因素: (1) *H pylori* 感染的 DU 和非溃疡性消化不良为观察对象, *H pylori* 阴性 NUD 为对照, 比较其血清促胃液素水平和单位胃窦面积淋巴细胞的密度, 发现前2组间无统计差异, 但与对照组间, 有意义的差异(淋巴细胞密度、促胃液素, 均较对照高), 而且淋巴细胞密度和促胃液素间, 呈有意义的相关性; 提示, *H pylori* 感染时, 胃窦淋巴细胞密度增高, 损伤了促胃液素的生产^[42]; (2) 高促胃液素血症的主要原因是 *H pylori* 感染和长期应用质子泵抑制剂(PPIs); 长期应用 PPIs 之前, 检测 *H pylori* 并根除, 有防止促胃液素血症过高之效^[43]; (3) *H pylori* 感染时, 血清促胃液素水平增高与胃体黏膜急性炎症伴发有关, 与胃窦黏膜无关; 胃窦黏膜 *H pylori* 密度越高, 引起越严重的胃体炎症, 从而引起更高的空腹血清促胃液素水平^[44]。

3 幽门螺杆菌感染与生长抑素(SS)

3.1 促胃液素-SS 与 *H pylori* 感染^[1, 45-49] 促胃液素和 SS 是关系极为密切的两个胃肠激素, 他们的内分泌细胞(G 细胞分泌促胃液素, D 细胞分泌 SS)均交错分布于胃窦黏膜(D 细胞尚有部分在胃体黏膜)。G、D 细胞数目间, 和促胃液素、SS 释放活性间, 可能有反馈抑制作用, 但因同时有 *H pylori* 感染、黏膜炎症等许多因素, 致难以确定。*H pylori* 感染时, 促胃液素分泌增加(高促胃液素血症)是肯定事实, 其原因可能为胃炎或 *H pylori* 刺激, D 细胞数目减少(SS 释放减少); SS 对所有内外分泌均有抑制作用, 此时, G 细胞和泌酸细胞的抑制减少, 于是胃酸大增, 成为溃疡基础。关于 G、D 细胞计数, Tzaneva^[45] 观察 32 例 *H pylori* 相关慢性胃炎, 发现, D 细胞数目在所有 *H pylori* 相关胃炎的胃黏膜上均减少; 而 G 细胞数目只在中度萎缩胃黏膜中才下降, 其余较轻病例无改变; 认为 D 细胞数目减少为高促胃液素血症的原因。*H pylori* 感染时促胃液素增高(基础, 餐后), SS 下降; 根除 *H pylori*, 则全恢复。

H pylori 感染有2个类型: 一型是高胃酸, 炎症限于胃窦, 根除后 DU 痊愈, 高胃酸和胃肠激素均恢复正常; 另一型是胃体炎, SS 释放减少, 低胃酸; 虽

然有些因素还不清楚, 但注意胃炎和萎缩胃黏膜的分布部位、SS 的受累是必要的^[47]。*H pylori* 能抑制 SS 分泌^[49]。

3.2 根除 HP 对 SS 的影响 一组 *H pylori* 阳性胃溃疡 28 例, 根除 *H pylori* 前后, 比较胃黏膜活检和四肽促胃液素—胃液分析发现, 治前胃酸量与胃液 SS 量都降低, 分别和胃体与胃窦的中性细胞浸润程度, 成反比关系。根除 *H pylori* 后, 主要是胃黏膜炎症改善^[50]: (1) 基础胃酸(BAO)恢复, 是由于胃体中性细胞浸润改善, 并非由于壁细胞数目增加, 或黏膜萎缩有何改变; (2) 基础和促胃液素刺激后的胃液 SS 含量增高(D 细胞活性增强)是胃窦中性细胞浸润改善的缘故。*H pylori* 感染胃黏膜炎症出现, SS 释放减少; 根除 *H pylori*, 胃黏膜炎症改善, SS 释放增加; 这可能是一项普遍规律。

SS 可能是人体效应最广泛的胃肠激素, 他的效应主要是保护性的, 对多种病理、生理现象, 都有影响, SS 及其类似物, 已广泛用于临床^[51]。但目前价格太贵, 如果排除价格障碍, 有可能成为最常用的药物之一。

4 幽门螺杆菌感染与其他胃肠激素

4.1 *H pylori* 感染与促胆囊收缩素(CCK) DU 患者, 胃排空加快, 是 DU 发病机制之一; 根除 *H pylori*, 则胃排空恢复(时间延长), 原来胃液中降低的 SS 也恢复。研究认为 *H pylori* 感染, 导致内源性 CCK 缺陷、SS 量减, 遂失去 CCK 对胃动力的抑制作用; 根除 *H pylori* 后, CCK 对胃动力的抑制作用恢复, 胃 SS 浓度和胃排空也恢复^[52]。

4.2 *H pylori* 感染与促胃液素、胃动素、胰多肽 对 19 例无症健康人, 进行研究, 其中 8 例(42%)为 *H pylori* 阳性。观察项目有 *H pylori* 阳性和 *H pylori* 阴性的餐间、餐后的胃肠动力、胰外分泌、胃肠激素(促胃液素, 胃动素, 胰多肽)等, 胰外分泌收集十二指肠液测定。所获结果, 只两项呈有意义的差别, 即 *H pylori* 阳性的餐间胰外分泌高($P < 0.05$)、餐后血浆促胃液素高($P < 0.05$)。本组例数虽不多, 但检查难度不小。*H pylori* 感染影响胰腺是新发现, 值得探讨^[53]。

5 参考文献

- 1 黄象谦. 幽门螺杆菌感染与胃肠激素的联系. 世界华人消化杂志 2000;8:1079-1083
- 2 毛微波. Ghelin, 一个促生长激素分泌及调节能量代谢的新多肽. 国外医学, 内分泌学分册 2002;22:174-177
- 3 Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, Ghrelin, adiponectin, and resistin. Clin Chem 2004;50:1511-1525
- 4 Lnui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A,

- Meguid MM, Fujimiya M. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J* 2004;18:439-456
- 5 Hellstrom PM, Geliebter A, Naslund E, Schmidt PT, Yahav EK, Hashim SA, Yeomans MR. Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects. *Br J Nutr* 2004;92:S47-57
 - 6 Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 2004;25:27-68
 - 7 Isomoto H, Nakazato M, Ueno H, Date Y, Nishi Y, Mukat H, Mizuta Y, Ohtsuru A, Yamashita S, Kohno S. Low plasma Ghrelin levels in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Am J Med* 2004;117:429-432
 - 8 Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, Nomura S, Ohara T, Kangawa K, Ishii H, Hibi T. Plasma Ghrelin concentration correlates with the levels of serum pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio—a possible novel and non-invasive marker for gastric atrophy. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1249-1254
 - 9 Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeve HS. Plasma Ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2003;52:637-640
 - 10 Tatsuguchi A, Miyake K, Gudis K, Futagami S, Tsukui T, Wada K, Kishida T, Fukuda Y, Sugisaki Y, Sakamoto C. Effect of *Helicobacter pylori* infection on Ghrelin expression in human gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2121-2127
 - 11 Suzuki H, Masaoka T, Hosoda H, Ota T, Minegishi Y, Nomura S, Kangawa K, Ishii H. *Helicobacter pylori* infection modifies gastric and plasma Ghrelin dynamics in Mongolian gerbils. *Gut* 2004;53:187-194
 - 12 Huang SM, Lin HH, Wen TY, Hsu YH. Extreme hypergastrinemia caused by atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection—a case report. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1215-1216
 - 13 Jassel SV, Ardill JE, Fillmore D, Bamford KB, O'Connor FA, Buchanan KD. The rise in circulating gastrin with age is due to increases in gastric autoimmunity and *Helicobacter pylori* infection. *QJM* 1999;92:373-377
 - 14 Sipponen P, Ranta P, Helske T, Kaariainen I, Maki T, Linnala A, Suovaniemi O, Alanko A, Harkonen M. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:785-791
 - 15 Vaananen H, Vauhkonen M, Helske T, Kaariainen I, Rasmussen M, Tunturi-Hihnalala H, Koskenpato J, Sotka M, Turunen M, Sandstrom R, Ristikankare M, Jussila A, Sipponen P. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:885-891
 - 16 Ohkusa T, Miwa H, Nomura T, Asaoka D, Kurosawa A, Sakamoto N, Abe S, Hojo M, Terai T, Ogihara T, Sato N. Improvement in serum pepsinogens and gastrin in long-term monitoring after eradication of *Helicobacter pylori*: comparison with *H. pylori*-negative patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl 1):25-32
 - 17 Sipponen P, Harkonen M, Alanko A, Suovaniemi O. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. *Clin Lab* 2002;48:505-515
 - 18 Konturek SJ, Konturek PC, Hartwich A, Hahn EG. *Helicobacter pylori* infection and gastrin and cyclooxygenase expression in gastric and colorectal malignancies. *Regul Pept* 2000;93:13-19
 - 19 Konturek SJ, Starzynska T, Konturek PC, Karczewska E, Marlicz K, Lawniczak M, Jaroszewicz-Heigelman H, Bielanski W, Hartwich A, Ziemniak A, Hahn EG. *Helicobacter pylori* and CagA status, serum gastrin, interleukin-8 and gastric acid secretion in gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:891-898
 - 20 Konturek PC, Konturek SJ, Pierzchalski P, Bielanski W, Duda A, Marlicz K, Starzynska T, Hahn EG. Cancerogenesis in *Helicobacter pylori* infected stomach—role of growth factors, apoptosis and cyclooxygenases. *Med Sci Monit* 2001;7:1092-1107
 - 21 Konturek PC, Kania J, Konturek JW, Nikiforuk A, Konturek SJ, Hahn EG. *H. pylori* infection, atrophic gastritis, cytokines, gastrin, COX-2, PPAR gamma and impaired apoptosis in gastric carcinogenesis. *Med Sci Monit* 2003;9:SR53-66
 - 22 Konturek PC, Rembiasz K, Konturek SJ, Stachura J, Bielanski W, Galuschka K, Karcz D, Hahn EG. Gene expression of ornithine decarboxylase, cyclooxygenase-2, and gastrin in atrophic gastric mucosa infected with *Helicobacter pylori* before and after eradication therapy. *Dig Dis Sci* 2003;48:36-46
 - 23 Konturek PC, Konturek SJ, Sulekova Z, Meixner H, Bielanski W, Starzynska T, Karczewska E, Marlicz K, Stachura J, Hahn EG. Expression of hepatocyte growth factor, transforming growth factor alpha, apoptosis related proteins Bax and Bcl-2, and gastrin in human gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:989-999
 - 24 Verhulst ML, Hopman WP, Peters WH, Jansen JB. Effects of *Helicobacter pylori* infection on endocrine and exocrine mucosal functions in the upper gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2000;232:21-31
 - 25 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;51:737-749
 - 26 Konturek PC, Konturek SJ, Bielanski W, Karczewska E, Pierzchalski P, Duda A, Starzynska T, Marlicz K, Popiela T, Hartwich A, Hahn EG. Role of gastrin in gastric cancerogenesis in *Helicobacter pylori* infected humans. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:857-873
 - 27 Konturek PC, Konturek SJ, Starzynska T, Marlicz K, Bielanski W, Pierzchalski P, Karczewska E, Hartwich A, Rembiasz K, Lawniczak M, Ziemniak W, Hahn EG. *Helicobacter pylori*-gastrin link in MALT lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1311-1318
 - 28 Ohashi S, Segawa K, Okamura S, Urano F, Kanamori S, Hosoi T, Ishikawa H, Kanamori A, Kitabatake S, Sano H, Kobayashi T, Maeda M. Gastrin and *Helicobacter pylori* in low-grade MALT lymphoma patients. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:279-286
 - 29 Konturek PC, Konturek SJ, Pierzchalski P, Starzynska T, Marlicz K, Hartwich A, Zuchowicz M, Darasz Z, Papiez D, Hahn EG. Gastric MALT-lymphoma, gastrin and cyclooxygenases. *Acta Gastroenterol Belg* 2002;65:17-23
 - 30 Hartwich A, Konturek SJ, Pierzchalski P, Zuchowicz M, Labza H, Konturek PC, Karczewska E, Bielanski W, Marlicz K, Starzynska T, Lawniczak M, Hahn EG. *Helicobacter pylori* infection, gastrin, cyclooxygenase-2, and apoptosis in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:202-210
 - 31 Gocyk W, Niklinski T, Olechnowicz H, Duda A, Bielanski W, Konturek PC, Konturek SJ. *Helicobacter pylori*, gastrin and cyclooxygenase-2, in lung cancer. *Med Sci Monit* 2000;6:1085-1092
 - 32 Konturek SJ, Konturek PC, Plonka A, Duda A, Sito E, Zuchowicz M, Hahn EG. Implication of gastrin in cyclooxygenase-2 expression in *Helicobacter pylori* infected gastric ulceration. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2001;66:39-51
 - 33 Peek RM Jr, Wirth HP, Moss SF, Yang M, Abdalla AM, Tham KT, Zhang T, Tang LH, Modlin IM, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* alters gastric epithelial cell cycle events and gastrin secretion in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 2000;118:48-59
 - 34 Takashima M, Furuta T, Hanai H, Sugimura H, Kaneko E. Effects of *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion and serum gastrin levels in Mongolian gerbils. *Gut* 2001;48:765-773
 - 35 Kagawa J, Honda S, Kodama M, Sato R, Murakami K, Fujioka T. Enterocromaffin-like cell tumor induced by *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. *Helicobacter* 2002;7:390-397
 - 36 Ma F, Misumi J, Zhao W, Aoki K, Kudo M. Long-term treatment with sterigmatocystin, a fungus toxin, enhances the development of intestinal metaplasia of gastric mucosa in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:360-369
 - 37 Fukui H, Franceschi F, Penland RL, Sakai T, Sepulveda AR,

- Fujimori T, Terano A, Chiba T, Genta RM. Effects of *Helicobacter pylori* infection on the link between regenerating gene expression and serum gastrin levels in Mongolian gerbils. *Lab Invest* 2003;83:1777-1786
- 38 Konturek SJ, Brzozowski T, Konturek PC, Kwiecien S, Karczewska E, Drozdowicz D, Stachura J, Hahn EG. *Helicobacter pylori* infection delays healing of ischaemia-reperfusion induced gastric ulcerations: new animal model for studying pathogenesis and therapy of *H pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1299-1313
- 39 Beales IL, Calam J. *Helicobacter pylori* increases gastrin release from cultured canine antral G-cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:641-644
- 40 Kato S, Ozawa K, Koike T, Sekine H, Ohara S, Minoura T, Linuma K. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion and meal-stimulated serum gastrin in children. *Helicobacter* 2004;9:100-105
- 41 Fukuda Y, Isomoto H, Ohnita K, Omagari K, Mizuta Y, Murase K, Murata I, Moriuchi H, Kohno S. Impact of CagA status on serum gastrin and pepsinogen I and II concentrations in Japanese children with *Helicobacter pylori* infection. *J Int Med Res* 2003;31:247-252
- 42 De Francesco V, Zullo A, Rinaldi V, Hassan C, Ballanti P, Winn S, Diana F, Morini S, Attili AF. Relationship between antral lymphocyte density and basal gastrin levels in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2000;32:676-681
- 43 Gurbuz AK, Ozel AM, Yazgan Y, Gunay A, Polat T. Does eradication of *Helicobacter pylori* reduce hypergastrinaemia during long term therapy with proton pump inhibitors? *East Afr Med J* 2003;80:150-153
- 44 Chuang CH, Sheu BS, Yang HB, Kao AW, Cheng HC, Yao WJ. Hypergastrinemia after *Helicobacter pylori* infection is associated with bacterial load and related inflammation of the oxyntic corpus mucosa. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:988-993
- 45 Tzaneva M. Light and electron microscopic immunohistochemical investigation on G and D cells in antral mucosa in *Helicobacter pylori*-related gastritis. *Exp Toxicol Pathol* 2001;52:523-528
- 46 Zavros Y, Rieder G, Ferguson A, Samuelson LC, Merchant JL. Hypergastrinemia in response to gastric inflammation suppresses somatostatin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G157-183
- 47 Kaneko H, Konagaya T, Kusugami K. *Helicobacter pylori* and gut hormones. *J Gastroenterol* 2002;37:77-86
- 48 Zavros Y, Paterson A, Lambert J, Shulkes A. Expression of progastrin-derived peptides and somatostatin in fundus and antrum of nonulcer dyspepsia subjects with and without *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2000;45:2058-2064
- 49 Mihaljevic S, Katicic M, Karner I, Vuksic-Mihaljevic Z, Dmitrovic B, Ivandic A. The influence of *Helicobacter pylori* infection on gastrin and somatostatin values present in serum. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1482-1484
- 50 Hayakawa T, Kaneko H, Konagaya T, Shinozaki K, Kasahara A, Funaki Y, Mori S, Yokoi T, Hirooka Y, Kusugami K, Kakumu S. Enhanced somatostatin secretion into the gastric juice with recovery of basal acid output after *Helicobacter pylori* eradication in gastric ulcers. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:505-511
- 51 黄象谦. 生长抑素—可能是人体内影响最广泛的一个胃肠激素. 华人消化杂志 1998;6:93-96
- 52 Konturek JW, Stoll R, Menzel J, Konturek M, Konturek SJ, Domschke W. Eradication of *Helicobacter pylori* restores the inhibitory effect of cholecystokinin on gastric motility in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:241-246
- 53 Dominguez-Munoz JE, Malfertheiner P. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastrointestinal motility, pancreatic secretion and hormone release in asymptomatic humans. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1141-1147

编辑 潘伯荣 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志 2005 年由月刊改为半月刊

本刊讯 中国科技期刊引证报告(2003 年版): 2002 年度世界华人消化杂志总被引频次 4151, 影响因子 1.926, 即年指标 0.424, 他引总引比 0.45, 引用刊数 173, 扩散因子 4.2, 被引半衰期 2.99, 地区分布数 26, 机构数 138, 国际论文比 0.03, 基金论文比 0.27. 2002 年度各学科影响因子较高的 3 种期刊排名: 世界华人消化杂志影响因子 1.926, 临床医学排名第 2 位. 2002 年度总被引频次较高的 20 种期刊排名: 世界华人消化杂志总被引频次 4151, 排名第 1 位. 世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004 年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊, 2001 年度第一届中国百种杰出学术期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录. 为适应我国消化病学专业基础与临床研究的快速发展, 从 2005 年开始, 世界华人消化杂志将由月刊改为半月刊, 大 16 开, 160 页, 每月 1, 15 日出版, 24 元/期, 全年 24 期, 邮发代号 82-262, 北京报刊发行局发行. (世界胃肠病学杂志 2004-06-15)