

# 乳酸杆菌对幽门螺旋杆菌脂多糖作用下的SGC-7901细胞p38MAPK磷酸化水平和凋亡率的影响

周超, 马洪升

周超, 马洪升, 四川大学华西医院消化内科 四川省成都市610041

周超, 在读博士, 主要从事胃内微生态及胃肠多肽的研究。

四川省科技厅应用基础研究项目, No.04JY029-090-1

通讯作者: 马洪升, 610041, 四川省成都市国学巷37号, 四川大学华西医院消化内科. mhswch@163.com

电话: 028-85422296

收稿日期: 2006-12-16 接受日期: 2007-01-10

## Effects of *Lactobacillus* on phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase and apoptosis in SGC-7901 cells treated with lipopolysaccharide of *Helicobacter pylori*

Chao Zhou, Hong-Sheng Ma

Chao Zhou, Hong-Sheng Ma, Department of Gastroenterology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by the Basic Research Project of Science and Technology Office of Sichuan Province, No. 04JY029-090-1

Correspondence to: Hong-Sheng Ma, Department of Gastroenterology, West China Hospital of Sichuan University, 37 Guoxue Alley, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. mhswch@163.com

Received: 2006-12-16 Accepted: 2007-01-10

## Abstract

**AIM:** To investigate effects of *Lactobacillus bulgaricus* (LBG) on the levels of phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase (P-p38MAPK) and apoptosis index (AI) in gastric cancer cell line SGC-7901 treated with lipopolysaccharide of *H. pylori* Sydney strain 1 (*H. pylori*SS1-LPS).

**METHODS:** Human gastric cancer cell line SGC-7901 was treated with *H. pylori*SS1-LPS at the concentration of  $2.5 \times 10^3$ ,  $2.5 \times 10^4$ ,  $2.5 \times 10^5$  EU/L, respectively, after pretreatment for 1 hour with  $10 \mu\text{mol/L}$  SB203580 (blocker of p38MAPK) or  $1 \times 10^{13}$  CFU/L LBG. The level of P-p38MAPK was analyzed by immunocytochemistry after 2 hours of *H. pylori*SS1-LPS treatment. The cell ac-

tivity was detected by MTT assay after 4, 5 and 6 hours of treatment, and the apoptosis was measured by flow cytometry at the 6<sup>th</sup> hour.

**RESULTS:** *H. pylori*SS1-LPS inhibited cell activity ( $0.164 \pm 0.028$  vs  $0.622 \pm 0.068$ ,  $P < 0.05$ ) and up-regulated the level of P-p38MAPK ( $79.771 \pm 1.424$  vs  $4.075 \pm 0.135$ ,  $P < 0.01$ ) and AI value ( $10.000\% \pm 0.510\%$  vs  $4.175\% \pm 0.206\%$ ,  $P < 0.05$ ) in a dose-dependent manner. The level of P-p38MAPK and AI value in SGC-7901 cells were not significantly different between LBG pretreatment group and the controls, and the cell activity and AI value were not markedly different between SB203580 pretreatment group and the controls.

**CONCLUSION:** *H. pylori*SS1-LPS may induce the apoptosis of SGC-7901 cells by activating the phosphorylation of p38MAPK, while LBG can prevent *H. pylori*SS1-LPS-induced apoptosis of SGC-7901 cells by inhibiting the phosphorylation of p38MAPK.

**Key Words:** *Lactobacillus*; *Helicobacter pylori*; Lipopolysaccharide; SGC-7901; p38 mitogen-activated protein kinase; Cell apoptosis

Zhou C, Ma HS. Effects of *Lactobacillus* on phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase and apoptosis index in SGC-7901 cells treated with lipopolysaccharide of *Helicobacter pylori*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(8):807-812

## 摘要

**目的:** 探讨保加利亚乳酸杆菌(*Lactobacillus bulgaricus*, LBG)对幽门螺旋杆菌悉尼株脂多糖(*H. pylori*SS1-LPS)作用下SGC-7901细胞的p38有丝分裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)磷酸化水平和凋亡率的影响。

**方法:** 使用LBG( $1 \times 10^{13}$  CFU/L)或p38MAPK通路阻滞剂SB203580( $10 \mu\text{mol/L}$ )预处理SGC-7901细胞, 1 h后分别加入 $2.5 \times 10^3$ ,  $2.5 \times 10^4$ ,  $2.5 \times 10^5$  EU/L的*H. pylori*SS1-LPS, 干预2 h后使用免疫细胞化学方法检测各组细胞磷

## 背景资料

正常胃黏膜上皮细胞自我更新极快, 并始终维持凋亡与增殖的动态平衡, 以保持黏膜上皮的正常结构与功能。*H. pylori*感染诱导上皮细胞过度凋亡, 是*H. pylori*促使胃黏膜发生一系列病理变化的重要途径。其中,*H. pylori*-LPS起了重要作用, 他主要通过激活p38MAPK通路, 生成P-p38-MAPK, 进而诱导胃黏膜上皮细胞凋亡。

研发前沿  
近年来,乳酸杆菌、幽门螺旋杆菌等组成的胃内微生态系统是研究的热点,乳酸杆菌制剂能从多个方面对抗*H. pylori*感染,但对于其中所涉及的细胞信号传导,尤其是MAPK通路的研究较少,这亦是目前研究的热点之一。

酸化p38MAPK(P-p38MAPK)的水平,4,5,6 h后使用MTT法检测细胞活性,6 h后使用流式细胞仪检测各组细胞凋亡率。

结果:与对照组比较,*H. pylori*SS1-LPS直接干预后,SGC-7901细胞的活性明显下降( $0.164 \pm 0.028$  vs  $0.622 \pm 0.068$ ,  $P < 0.05$ ),凋亡率( $10.000\% \pm 0.510\%$  vs  $4.175\% \pm 0.206\%$ ,  $P < 0.05$ )和P-p38MAPK水平明显上升( $79.771 \pm 1.424$  vs  $4.075 \pm 0.135$ ,  $P < 0.01$ ),呈剂量依赖性;LBG预处理各组的细胞凋亡率和P-p38MAPK水平无明显改变;SB203580预处理各组的细胞活性和细胞凋亡率无明显改变。

结论:*H. pylori*SS1-LPS可诱导SGC-7901细胞凋亡,其机制可能包括诱导生成P-p38MAPK;而LBG能对抗*H. pylori*SS1-LPS的促凋亡作用,其机制可能抑制*H. pylori*SS1-LPS诱导生成P-p38MAPK。

关键词:乳酸杆菌;幽门螺旋杆菌;脂多糖;SGC7901细胞;p38丝裂原活化蛋白激酶;细胞凋亡

周超,马洪升.乳酸杆菌对幽门螺旋杆菌脂多糖作用下的SGC-7901细胞p38MAPK磷酸化水平和凋亡率的影响.世界华人消化杂志 2007;15(8):807-812  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/807.asp>

## 0 引言

体内体外的研究显示<sup>[1-16]</sup>:*H. pylori*感染能诱导胃黏膜上皮细胞凋亡,进而削弱黏膜屏障功能,促进胃炎、胃溃疡的发生,并增加胃黏膜上皮细胞的丢失,促进向萎缩性胃炎的演进,上调上皮细胞的代偿性增殖,增加发生胃癌的风险。幽门螺旋杆菌脂多糖(lipopolysaccharide of *Helicobacter pylori*, *H. pylori*-LPS)其中起了重要作用,他主要通过激活p38MAPK通路,生成P-p38MAPK,进而诱导胃黏膜上皮细胞凋亡<sup>[15,17-19]</sup>。最近研究显示<sup>[20-27]</sup>,乳酸杆菌能明显抑制*H. pylori*的生长繁殖、黏附定植和毒素生成能力,抑制*H. pylori*诱导的细胞因子和炎症介质的生成。但是,目前尚未见到关于乳酸杆菌是否能阻止*H. pylori*-LPS对胃黏膜上皮细胞的诱导凋亡作用的研究报道。本研究旨在通过体外试验,研究LBG是否能抑制*H. pylori*-LPS诱导的胃黏膜上皮细胞凋亡以及p38MAPK磷酸化途径在其中所起的作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料 *H. pylori*SS1, LBG及人胃腺癌上皮细

胞株SGC7901均由四川大学公共卫生学院医检教研室提供。MRS培养基粉、空肠弯曲菌培养基粉购自江苏宜兴市永信生物有限公司。RPMI1640培养液购自成都哈里公司。LPS提取试剂盒购自捷瑞生物工程(上海)有限公司(intron biotechnology公司生产);LPS定量检测试剂盒购自上海伊华临床医学科技公司。SB203580购自晶美生物(Alexis公司)。抗P-p38MAPK抗体购自基因公司(Cell Signaling公司生产),为兔抗人;链亲和素(streptavidin, SP)法免疫化学试剂盒购自武汉博士德公司。

### 1.2 方法

1.2.1 SGC-7901细胞的培养 常规复苏细胞后,悬液转入25 cm<sup>2</sup>培养瓶,使用生长液(100 mL RPMI培养液中,加入100 kU/L青霉素、100 mg/L链霉素,并加入小牛血清至100 mL/L浓度制得)于含50 mL/L CO<sub>2</sub>的37℃细胞培养箱中培养,约48 h换液一次,细胞生长至覆盖约70%-80%培养瓶底面时传代。

1.2.2 LBG的培养 常规解冻复苏菌种后,使用MRS肉汤于37℃烛缸中培养24-48 h;收集MRS肉汤,5000 r/min离心10 min,弃上清, PBS重悬,比浊管调浓度到 $1 \times 10^{10}$  CFU/mL, 5000 r/min离心10 min洗涤两次后,等量单纯RPMI1640重悬,为LBG菌液。

1.2.3 *H. pylori*SS1的培养 常规解冻复苏菌种后,接种于含*H. pylori*液体培养基的带侧口三角烧瓶中,使用换气法使瓶内为含50 mL/L O<sub>2</sub>、100 mL/L CO<sub>2</sub>和850 mL/L N<sub>2</sub>的混合气,置于振荡培养箱中于37℃下,约100 r/min振荡培养48 h。

1.2.4 *H. pylori*SS1-LPS的制备 完成1.2.3中步骤后,收集液体培养基,4℃下,10 000 g 离心10 min,弃上清,所得沉淀菌团通过湿涂片及革兰氏染色片的镜下观察和尿素酶、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>触酶及氧化酶的生化反应鉴定,确定为*H. pylori*,其后参照LPS提取试剂盒说明书操作,制得*H. pylori*SS1-LPS原液。

1.2.5 *H. pylori*SS1-LPS原液浓度的测定 参照LPS定量检测试剂盒说明书操作,为基质显色法;用单纯RPMI1640稀释*H. pylori*SS1-LPS原液,获得不同浓度LPS工作液。

1.2.6 实验分组及各组预处理和干预过程 1 mg SB203580溶于133 μL DMSO中,为20 000 μmol/L,用单纯RPMI1640按1:2000稀释,为10 μmol/L SB工作液。采用3-4代培养细胞,常规消化后,分别接种于96孔板、六孔板(内含盖玻片)、6 cm

培养皿, 培养24 h后, 换用维持液同步化24 h后进行实验. 分为: NC组(对照组, 不加任何预处理及干预措施, 与其余各组同时测定实验数据)、LPS1组、LPS2组及LPS3组(此3组中, 干预所用 *H pylori* SS1-LPS的工作浓度分别为 $2.5 \times 10^3$ ,  $25 \times 10^3$ 和 $250 \times 10^3$  EU/L)、LBG-LPS1组、LBG-LPS2组及LBG-LPS3组(此3组中, 上述LBG菌液预处理细胞1 h后, 再使用 *H pylori* SS1-LPS干预, 工作浓度分别为 $2.5 \times 10^3$ ,  $25 \times 10^3$ 和 $250 \times 10^3$  EU/L)、SB-LPS1组、SB-LPS2组及SB-LPS3组(此3组中, 上述SB工作液预处理细胞1 h后, 再使用 *H pylori* SS1-LPS干预, 工作浓度分别为 $2.5 \times 10^3$ ,  $25 \times 10^3$ 和 $250 \times 10^3$  EU/L).

**1.2.7 MTT法检测细胞活性** LPS1, LPS2及LPS3, SB-LPS1, SB-LPS2及SB-LPS3各组均干预4 h, 5 h和6 h, 各组96孔板均在干预终止前4 h加入MTT液50  $\mu$ L/每孔继续培养, 干预终止时, 吸掉原有液体, 每孔加入DMSO 100  $\mu$ L, 振荡10 min, 酶标仪490 nm波长测量A值.

**1.2.8 免疫细胞化学检测各组细胞P-p38MAPK的水平** 干预2 h后, 使用40 g/L PBS多聚甲醛固定各组六孔板中的细胞爬片, 室温30 min, SP法检测P-p38MAPK.

**1.2.9 流式细胞术检测各组细胞凋亡率** 干预6 h后, 消化各组6 cm培养皿中细胞, 收集细胞悬液, 1000 r/min离心5 min洗涤2次, 1800 r/min离心3 min洗涤2次, 加入4℃预冷的700 mL/L乙醇固定30 min, 使用碘化丙啶(Propidium Iodide, PI)溶液, 流式细胞仪上, 488 nm氩离子激光下, 对样本进行检测, Multicycle DNA软件观察凋亡峰, 测定凋亡峰的面积分析凋亡细胞百分数.

**统计学处理** 所有数据输入计算机利用SPSS13.0软件进行统计分析. 计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示, 主要用多个样本均数间两两比较的One-Way ANOVA的LSD法及Tukey法. 检验水准 $\alpha = 0.05$ , 以 $P < 0.05$ 时, 认为具有统计学意义.

## 2 结果

**2.1 MTT法检测细胞活性** 以A值代表细胞活性. 在同一时间点, *H pylori* SS1-LPS直接干预各组活性明显低于NC组( $P < 0.05$ ), 且LPS1, LPS2, LPS3 3组活性逐渐降低( $P < 0.05$ ), 各组活性随干预时间的延长而逐渐降低( $P < 0.05$ ); SB203580预处理各组活性与同一时间点的NC组活性相比, 均无明显变化( $P > 0.05$ )(表1).

**2.2 流式细胞术检测各组细胞凋亡率** *H py-*

表1 各组各干预时间点MTT法A值

分组	A值		
	4 h	5 h	6 h
NC	$0.628 \pm 0.070$	$0.624 \pm 0.074$	$0.622 \pm 0.068$
SB-LPS1	$0.588 \pm 0.056$	$0.590 \pm 0.065$	$0.592 \pm 0.068$
SB-LPS2	$0.586 \pm 0.046$	$0.582 \pm 0.038$	$0.585 \pm 0.056$
SB-LPS3	$0.582 \pm 0.054$	$0.584 \pm 0.064$	$0.576 \pm 0.046$
LPS1	$0.434 \pm 0.056^a$	$0.381 \pm 0.046^a$	$0.338 \pm 0.038^a$
LPS2	$0.352 \pm 0.048^a$	$0.304 \pm 0.042^a$	$0.262 \pm 0.035^a$
LPS3	$0.246 \pm 0.042^a$	$0.202 \pm 0.032^a$	$0.164 \pm 0.028^a$

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs NC组.

*lori* SS1-LPS直接干预各组AI明显高于NC组( $P < 0.05$ ), LPS1, LPS2和LPS3 3组AI逐渐升高( $P < 0.05$ ); LBG预处理各组及SB203580预处理各组AI与NC组AI相比, 均无明显变化( $P > 0.05$ )(表2).

**2.3 免疫细胞化学检测P-p38MAPK的水平** 各组每张爬片随机选取5个视野照像, 每张照片使用Image-Pro Plus 5.0软件测量IOD值(integrated optical density, 积分吸光度), 以照片IOD值的均数 $\pm$ 标准差形式表示各组P-p38MAPK水平. *H pylori* SS1-LPS直接干预各组P-p38MAPK水平明显高于NC组( $P < 0.05$ ), LPS1, LPS2, LPS3 3组P-p38MAPK水平逐渐升高( $P < 0.05$ ); LBG预处理各组P-p38MAPK水平与NC组相比, 均无明显变化( $P > 0.05$ )(表3, 图1).

## 3 讨论

既往的研究<sup>[17]</sup>已经证实, *H pylori*-LPS结合于胃黏膜上皮细胞表面的Toll样受体-4(Toll-like receptor-4, TLR-4), 进而顺序激活白细胞介素-1受体相关激酶(interleukin-1 receptor associated kinase, IRAK)、TNF受体相关因子-6(tumor necrosis factor receptor associated factor-6, TRAF-6)、转化生长因子 $\beta$ 活化激酶1(transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase 1, TAK1)、TAK1结合蛋白2/1(TAK1-binding protein 1/2, TAB2/1)、MAPK激酶3/6(mitogen-activated protein kinase kinase 3/6, MKK3/6), 最终磷酸化p38MAPK. Kawahara *et al*<sup>[18]</sup>的研究显示, *H pylori*-LPS诱导生成的P-p38MAPK能激活caspase-8, 进而促进细胞色素C的释放, 再激活caspase-9、3, 诱导豚鼠胃黏膜上皮细胞凋亡. p38MAPK通路抑制剂SB203580并不阻断上游激酶磷酸化p38MAPK, 而是结合于P-p38MAPK

**相关报道**  
相关报道显示, *H pylori*-LPS结合于胃黏膜上皮细胞表面的TLR-4, 激活相关信号转导, 诱导生成P-p38MAPK, 通过细胞色素C途径促使细胞凋亡. 而最近报道显示, 乳酸杆菌菌体蛋白或可溶性分泌物能抑制TNF- $\alpha$ 等细胞因子诱导的肠上皮细胞凋亡, 其机制包括抑制P-p38MAPK的生成.

**应用要点**  
本文有助于进一步研究乳酸杆菌抑制*H. pylori*-LPS诱导凋亡作用的位点及其具体成分。

表 2 各组SGC-7901细胞凋亡率

分组	AI(%)			
	1	2	3	4
NC	4.175 ± 0.206			
LBG-LPS1	4.350 ± 0.412			
LBG-LPS2	4.300 ± 0.082			
LBG-LPS3	4.625 ± 0.457			
SB-LPS1	4.200 ± 0.141			
SB-LPS2	4.375 ± 0.310			
SB-LPS3	4.350 ± 0.480			
LPS1		7.050 ± 0.129 <sup>a</sup>		
LPS2			7.975 ± 0.250 <sup>a</sup>	
LPS3				10.000 ± 0.510 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05 vs NC组。

表 3 各组SGC-7901细胞免疫细胞化学IOD值的比较

分组	IOD			
	1	2	3	4
NC	4.075 ± 0.135			
LBG-LPS1	4.538 ± 0.078			
LBG-LPS2	4.749 ± 0.067			
LBG-LPS3	4.973 ± 0.049			
LPS1		25.064 ± 1.107 <sup>a</sup>		
SB-LPS1		23.872 ± 0.986 <sup>a</sup>		
LPS2			45.678 ± 0.512 <sup>b</sup>	
SB-LPS2			43.896 ± 0.674 <sup>b</sup>	
LPS3				79.771 ± 1.424 <sup>b</sup>
SB-LPS3				78.456 ± 1.123 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01 vs NC组。

的106位苏氨酸位点,使P-p38MAPK丧失结合ATP的能力,进而不能磷酸化其下游因子来发挥作用。SB203580预处理各组的P-p38MAPK水平与对应各干预组相比,并无明显差异。

本研究显示,*H. pylori* SS1-LPS通过促进P-p38MAPK的生成进而抑制细胞活性及诱导细胞凋亡。这与之前的报道<sup>[15,18-19]</sup>一致。在本实验中,P-p38MAPK通过何种下游因子和机制介导了SGC-7901细胞凋亡有待于进一步的研究。本研究还显示,LBG通过抑制*H. pylori*-LPS诱导P-p38生成的能力而抑制其诱导细胞凋亡的作用。Yan *et al*<sup>[28]</sup>的研究表明,乳酸杆菌活菌及其培养上清液能阻止TNF- $\alpha$ ,干扰素 $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )和IL-1 $\alpha$ 诱导小鼠结肠黏膜上皮细胞株YAMC细胞发生凋亡,其机制包括抑制3者诱导P-p38MAPK生成的能力;在乳酸杆菌的培养肉汤中,存在分子量分别为80 kDa和42 kDa的两种蛋白质,他们能阻止TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 和IL-1 $\alpha$ 诱导生成P-p38MAPK。晚近的研究<sup>[29-30]</sup>证明了上述机制的存在。那么,LBG抑制P-p38MAPK生成的机制是什么呢?是LBG分泌物或菌体蛋白与*H. pylori* SS1-LPS竞争TLR-4上的结合位点,还

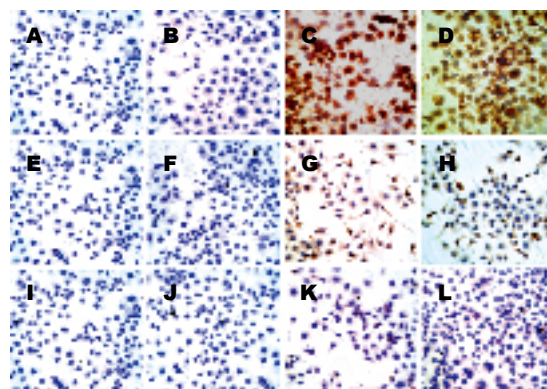


图 1 免疫细胞化学检测各组细胞P-p38MAPK水平(SP法, DAB显色×400)。A: NC组; B: LBG-LPS3组; C: LPS3组; D: SB-LPS3组; E: NC组; F: LBG-LPS2组; G: LPS2组; H: SB-LPS2组; I: NC组; J: LBG-LPS1组; K: LPS1组; L: SB-LPS1组。

是通过激活其他通路进而抑制IRAK, TRAF-6, TAK1, TAB2/1及MKK3/6等位点?还有待于进一步的研究。

进一步的研究应着眼于动物模型,观察乳酸杆菌在体内的作用,并探讨与胃黏膜炎症的关系;并进行LBG培养上清液、热灭活LBG等的相关作用研究,进一步了解乳酸杆菌抑制p38MAPK磷酸化的机制,并能由此继续探讨乳酸杆菌有益作用的分子生物学机制。



## 4 参考文献

- 1 Wagner S, Beil W, Westermann J, Logan RP, Bock CT, Trautwein C, Bleck JS, Manns MP. Regulation of gastric epithelial cell growth by *Helicobacter pylori*: offence for a major role of apoptosis. *Gastroenterology* 1997; 113: 1836-1847
- 2 Wu YY, Tsai HF, Lin WC, Chou AH, Chen HT, Yang JC, Hsu PI, Hsu PN. *Helicobacter pylori* enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in human gastric epithelial cells. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2334-2339
- 3 Fan X, Crowe SE, Behar S, Gunasena H, Ye G, Haeberle H, Van Houten N, Gourley WK, Ernst PB, Reyes VE. The effect of class II major histocompatibility complex expression on adherence of *Helicobacter pylori* and induction of apoptosis in gastric epithelial cells: a mechanism for T helper cell type 1-mediated damage. *J Exp Med* 1998; 187: 1659-1669
- 4 Bland DA, Suarez G, Beswick EJ, Sierra JC, Reyes VE. H pylori receptor MHC class II contributes to the dynamic gastric epithelial apoptotic response. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4689-4693
- 5 Suzuki H, Seto K, Mori M, Suzuki M, Miura S, Ishii H. Monochloramine induced DNA fragmentation in gastric cell line MKN45. *Am J Physiol* 1998; 275: G712-G716
- 6 Shirin H, Sordillo EM, Oh SH, Yamamoto H, Delohery T, Weinstein IB, Moss SF. *Helicobacter pylori* inhibits the G1 to S transition in AGS gastric epithelial cells. *Cancer Res* 1999; 59: 2277-2281
- 7 Jones NL, Day AS, Jennings HA, Sherman PM. *Helicobacter pylori* induces gastric epithelial cell apoptosis in association with increased Fas receptor expression. *Infect Immun* 1999; 67: 4237-4242
- 8 Kim JM, Kim JS, Jung HC, Song IS, Kim CY. Apoptosis of human gastric epithelial cells via caspase-3 activation in response to *Helicobacter pylori* infection: possible involvement of neutrophils through tumor necrosis factor alpha and soluble Fas ligands. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 40-48
- 9 Houghton J, Macera-Bloch LS, Harrison L, Kim KH, Korah RM. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta up-regulate gastric mucosal Fas antigen expression in *Helicobacter pylori* infection. *Infect Immun* 2000; 68: 1189-1195
- 10 Fan X, Gunasena H, Cheng Z, Espejo R, Crowe SE, Ernst PB, Reyes VE. *Helicobacter pylori* urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. *J Immunol* 2000; 165: 1918-1924
- 11 Igarashi M, Kitada Y, Yoshiyama H, Takagi A, Miwa T, Koga Y. Ammonia as an accelerator of tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis of gastric epithelial cells in *Helicobacter pylori* infection. *Infect Immun* 2001; 69: 816-821
- 12 Kuck D, Kolmerer B, Iking-Konert C, Krammer PH, Stremmel W, Rudi J. Vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori* induces apoptosis in the human gastric epithelial cell line AGS. *Infect Immun* 2001; 69: 5080-5087
- 13 Zhang ZW, Dorrell N, Wren BW, Farthing MJ. *Helicobacter pylori* adherence to gastric epithelial cells: a role for non-adhesin virulence genes. *J Med Microbiol* 2002; 51: 495-502
- 14 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
- 15 Slomiany BL, Slomiany A. Disruption in gastric mucin synthesis by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide involves ERK and p38 mitogen-activated protein kinase participation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 294: 220-224
- 16 Bagchi D, McGinn TR, Ye X, Bagchi M, Krohn RL, Chatterjee A, Stohs SJ. *Helicobacter pylori*-induced oxidative stress and DNA damage in a primary culture of human gastric mucosal cells. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 1405-1412
- 17 Slomiany BL, Piotrowski J, Slomiany A. Up-regulation of endothelin-converting enzyme-1 in gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 267: 801-805
- 18 Kawahara T, Teshima S, Kuwano Y, Oka A, Kishi K, Rokutan K. *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide induces apoptosis of cultured guinea pig gastric mucosal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G726-G734
- 19 Bhattacharyya A, Pathak S, Datta S, Chattopadhyay S, Basu J, Kundu M. Mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-kappaB regulate *Helicobacter pylori*-mediated interleukin-8 release from macrophages. *Biochem J* 2002; 368: 121-129
- 20 Cruchet S, Obregon MC, Salazar G, Diaz E, Gotteland M. Effect of the ingestion of a dietary product containing *Lactobacillus johnsonii* La1 on *Helicobacter pylori* colonization in children. *Nutrition* 2003; 19: 716-721
- 21 Pantoflickova D, Cortes-Theulaz I, Dorta G, Stolte M, Isler P, Rochat F, Enslen M, Blum AL. Favourable effect of regular intake of fermented milk containing *Lactobacillus johnsonii* on *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 805-813
- 22 Sheu BS, Wu JJ, Lo CY, Wu HW, Chen JH, Lin YS, Lin MD. Impact of supplement with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1669-1675
- 23 Sun WH, Ou XL, Cao DZ, Yu Q, Yu T, Hu JM, Zhu F, Sun YL, Fu XL, Su H. Efficacy of omeprazole and amoxicillin with either clarithromycin or metronidazole on eradication of *Helicobacter pylori* in Chinese peptic ulcer patients. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2477-2481
- 24 Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Ojetti V, Cammarota G, Anti M, De Lorenzo A, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 163-169
- 25 Mukai T, Asasaka T, Sato E, Mori K, Matsumoto M, Otori H. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002; 32: 105-110
- 26 Oh Y, Osato MS, Han X, Bennett G, Hong WK. Folk yoghurt kills *Helicobacter pylori*. *J Appl Microbiol* 2002; 93: 1083-1088
- 27 Aiba Y, Suzuki N, Kabir AM, Takagi A, Koga Y. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter*

## 名词解释

p38MAPK: p38有丝分裂原活化蛋白激酶, 是有丝分裂原活化蛋白激酶家族的一员, 分子量为38 kDa, 应激、多种炎症介质和细胞因子及LPS等通过各种信号途径使p38MAPK磷酸化, P-p38MAPK可转移进入细胞核, 磷酸化多种转录因子, 作用涉及细胞因子的生成、细胞的生长发育、增殖分化和凋亡等。

同行评价  
本研究所做的工作在体外水平证实了*H. pylori* SS1-LPS可诱导SGC-7901细胞凋亡,并对其机制在已有的实验数据基础上进行了推测,具有一定的学术意义。

- pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2097-2101
- 28 Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 50959-50965
- 29 Tao Y, Drabik KA, Waypa TS, Musch MW, Alverdy JC, Schneewind O, Chang EB, Petrof EO. Soluble

factors from *Lactobacillus* GG activate MAPKs and induce cytoprotective heat shock proteins in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006; 290: C1018-C1030

30 Resta-Lenert S, Barrett KE. Probiotics and commensals reverse TNF-alpha- and IFN-gamma-induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2006; 130: 731-746

电编 李琪 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

## • 消息 •

# 第十九届全国中西医结合消化会议征文通知

本刊讯 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会决定于2007-08下旬在石家庄市召开第十九届全国中西医结合消化学术交流会,并同时举办全国中西医结合消化疾病诊治新进展学习班。

## 1 征文内容和要求

征文内容: (1)有关消化系统疾病包括食管、胃、肝、胰等诊疗、实验研究进展; (2)中西医结合对慢性肝炎(病)、肝纤维化临床诊治以及基础、实验研究; (3)中西医结合对消化系统肿瘤诊治经验与实验研究; (4)中西医结合对“淤血症”以及脾胃学说与脾虚证研究进展。征文要求: 来稿请附800字论文摘要,并附软盘或发电子邮件至211zyke@163.com或czs.xiaohua@163.com(尽量以电子邮件发送)。征文请于2007-06-30前邮寄。

## 2 学习班招收对象

学习班招收对象: 从事中西医结合、中医或西医消化专业医师以上人员。参加学习班者授予国家继续教育学分12分; 在大会论文报告者另授继续教育学分6分。

## 3 联系方式

(1) 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路45号 解放军第211医院中医科(中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会), 邮编: 150080, 联系人: 李春雷, 贾云, 联系电话: 0451-57752440或86632450, 传真: 0451-86603878或0451-57752440; (2) 河北省石家庄和平西路215号河北医科大学附属第二医院, 邮编: 050000, 联系人: 姚希贤, 冯志杰, 联系电话: 0311-87222301或13333015658。