

幽门螺杆菌与胃黏膜bFGF, FGFR-2表达的关系及意义

李信, 姜海行, 陈昱, 雷琳, 覃山羽

■背景资料

胃癌是人类最常见的恶性肿瘤, 其发生机制目前尚未明确。1994年, 世界卫生组织属下的国际癌肿研究机构就宣布了 *H pylori* 是人类胃癌的 I 类致癌原, 但 *H pylori* 致胃癌发生的确切作用机制至今尚未明了。bFGF 是一种肽类细胞生长因子, 属于成纤维细胞生长因子家族, 通过与相关受体的结合发挥促进细胞增殖、毛细血管形成、创伤修复等作用。

李信, 姜海行, 雷琳, 覃山羽, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

陈昱, 广西医科大学病理学教研室 广西壮族自治区南宁市 530021

李信, 硕士研究生, 主要从事幽门螺杆菌及胃癌发病机制的研究。

通讯作者: 姜海行, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路22号, 广西医科大学第一附属医院消化内科。jihaxi@263.net
电话: 0771-5356501 传真: 0771-5354506

收稿日期: 2006-09-11 接受日期: 2007-01-04

Correlations of *Helicobacter pylori* infection with the expression of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptor-2 in gastric mucosa and their significances

Xin Li, Hai-Xing Jiang, Gang Chen, Lin Lei, Shan-Yu Qin

Xin Li, Hai-Xing Jiang, Lin Lei, Shan-Yu Qin, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Gang Chen, Department of Pathology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Dr. Hai-Xing Jiang, Department of Gastroenterology, the First affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. jihaxi@263.net

Received: 2006-09-11 Accepted: 2007-01-04

Abstract

AIM: To study the expression of basic fibroblast growth factor (bFGF) and fibroblast growth factor receptor-2 (FGFR-2) in gastric mucosal epithelia with *H pylori* infection and their significances in the carcinogenesis of stomach cancer.

METHODS: A total of 30 patients with chronic superficial gastritis (CGS), 29 with intestinal metaplasia (IM), 31 with dysplasia (Dys) and 55 with gastric cancer (GC) were included in this study. The expression of bFGF and FGFR-2 were assessed by immunohistochemistry (SP method). Rapid urease test and histological examination with Warthin-Starry were used to determine the

status of *H pylori* infection.

RESULTS: The expression of bFGF and FGFR-2 in CSG patients were significantly lower than those in the other patients (IM: $\chi^2 = 4.002$, $P < 0.05$; $\chi^2 = 4.163$, $P < 0.05$; Dys: $\chi^2 = 15.779$, $P = 0.000$; $\chi^2 = 15.949$, $P = 0.000$; GC: $\chi^2 = 24.110$, $P = 0.000$; $\chi^2 = 18.736$, $P = 0.000$). The expression of bFGF and FGFR-2 in IM patients were significantly lower than those in Dys and GC patients (Dys: $\chi^2 = 4.258$, $P < 0.05$; $\chi^2 = 4.212$, $P < 0.05$; GC: $\chi^2 = 7.786$, $P < 0.01$; $\chi^2 = 4.687$, $P < 0.05$). But there was no significant difference between Dys and GC patients. The positive rates of bFGF and FGFR-2 expression were significantly higher in *H pylori*-infected IM and Dys patients than those in the patients without *H pylori* infection (IM: $\chi^2 = 10.076$, $P < 0.01$; $\chi^2 = 7.535$, $P < 0.01$; Dys: $\chi^2 = 11.501$, $P < 0.01$; $\chi^2 = 8.330$, $P < 0.01$). The positive rates of bFGF and FGFR-2 expression in *H pylori*-infected Dys patients were significantly higher than those in GC group (bFGF: $\chi^2 = 4.201$, $P < 0.05$; FGFR-2: $\chi^2 = 3.982$, $P < 0.05$), while no significant difference was found between GC and IM patients. The expression of bFGF in Dys and IM patients without *H pylori* infection were significantly lower than that in GC patients (Dys: $\chi^2 = 5.736$, $P < 0.05$; IM: $\chi^2 = 17.113$, $P = 0.000$), and FGFR-2 expression in *H pylori*-negative IM patients was significant lower than that in GC patients ($\chi^2 = 11.091$, $P < 0.05$). No significant difference was found between *H pylori*-negative Dys and GC patients.

CONCLUSION: *H pylori* may induce over-expression of bFGF and FGFR-2 in gastric mucosal epithelia, which may play a vital role in the carcinogenesis of stomach cancer.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Basic fibroblast growth factor; Fibroblast growth factor receptor-2; Gastric mucosal; Carcinogenesis; Immunohistochemistry

Li X, Jiang HX, Chen G, Lei L, Qin SY. Correlations of *Helicobacter pylori* infection with the expression of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptor-2 in gastric mucosa and their significances. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007;15(9):964-969

摘要

目的: 探讨幽门螺杆菌(*H pylori*)感染的胃黏膜上皮细胞碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、成纤维细胞生长因子受体-2(FGFR-2)的表达及其在胃黏膜癌变过程中的意义。

方法: 选择慢性浅表性胃炎(CSG) 30例、胃黏膜肠上皮化生(IM) 29例、不典型增生(Dys) 31例及胃癌(GC) 55例。采用免疫组化SP法检测胃黏膜上皮细胞bFGF, FGFR-2表达状况, 用快速尿素酶试验和组织学Warthin-Starry嗜银染色法联合检测胃黏膜*H pylori*感染情况。

结果: CSG组bFGF, FGFR-2的表达显著低于其余三组(IM组: $\chi^2 = 4.002, P < 0.05$; $\chi^2 = 4.163, P < 0.05$; Dys组: $\chi^2 = 15.779, P = 0.000$; $\chi^2 = 15.949, P = 0.000$; GC组: $\chi^2 = 24.110, P = 0.000$; $\chi^2 = 18.736, P = 0.000$), IM组的表达低于Dys组及GC组(Dys组: $\chi^2 = 4.258, P < 0.05$; $\chi^2 = 4.212, P < 0.05$; GC组: $\chi^2 = 7.786, P < 0.01$; $\chi^2 = 4.687, P < 0.05$), 而Dys组与GC组间无显著性差异。*H pylori*阳性IM及Dys组bFGF, FGFR-2的表达均显著高于阴性组(IM组: $\chi^2 = 10.076, P < 0.01$; $\chi^2 = 7.535, P < 0.01$; Dys组: $\chi^2 = 11.501, P < 0.01$; $\chi^2 = 8.330, P < 0.01$)。 *H pylori*阳性Dys组bFGF, FGFR-2表达显著高于GC组($\chi^2 = 4.201, P < 0.05$; $\chi^2 = 3.982, P < 0.05$)。 *H pylori*阳性IM组则与GC组的表达无显著性差异; *H pylori*阴性Dys组及IM组bFGF的表达均显著低于GC组($\chi^2 = 5.736, P < 0.05$; $\chi^2 = 17.113, P = 0.000$)。 *H pylori*阴性Dys组FGFR-2表达与GC组无显著性差异而IM组的FGFR-2的表达显著低于GC组($\chi^2 = 11.091, P < 0.05$)。

结论: *H pylori*感染引起胃黏膜上皮细胞bFGF及FGFR-2的过度表达可能与*H pylori*感染致胃黏膜上皮细胞的癌变有关。

关键词: 幽门螺杆菌; 碱性成纤维细胞生长因子; 成纤维细胞生长因子受体-2; 胃黏膜; 癌变; 免疫组织化学

李信, 姜海行, 陈罡, 雷琳, 覃山羽. 幽门螺杆菌与胃黏膜bFGF, FGFR-2表达的关系及意义. 世界华人消化杂志 2007;15(9):964-969
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/964.asp>

0 引言

胃癌(gastric carcinoma, GC)是人类最常见的恶性肿瘤之一, 据研究幽门螺杆菌(*H pylori*)与

GC发生、发展密切相关, 但其确切的作用机制至今尚未明了, 近年来细胞生长因子及其在*H pylori*致GC发生、发展过程中的作用是国内外研究的热点, 过量表达的细胞生长因子及其受体可能引起细胞增殖失控最终导致肿瘤的发生。我们通过观察*H pylori*感染的胃黏膜病变中碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、成纤维细胞生长因子受体-2(fibroblast growth factor receptor-2, FGFR-2)表达的变化, 了解*H pylori*感染对胃黏膜上皮bFGF, FGFR-2表达的影响及其在胃黏膜癌变过程中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 选择我院2001-2005手术切除或内镜活检的胃黏膜标本145例, 包括慢性浅表性胃炎(chronic superficial gastritis, CSG)30例, 胃黏膜肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)29例, 不典型增生(dysplasia, Dys)31例, GC 55例, 其中男82例, 女63例, 年龄19-84(48.97±13.88)岁。快速尿素酶试验试剂盒购于深圳市赛尔生物技术有限公司, Warthin-Starry嗜银染色试剂盒购于上海市仁宝医用试剂研究有限公司, bFGF兔抗人多克隆抗体及免疫组化SP试剂盒购于福州迈新生物技术有限公司, FGFR-2兔抗人多克隆抗体购于武汉博士德生物工程有限公司。

1.2 方法

1.2.1 *H pylori*感染的检测及评定 采用快速尿素酶试验和组织切片Warthin-Starry嗜银染色法联合检测。两项结果均为阳性者判定为*H pylori*感染阳性, 均阴性者判定为*H pylori*感染阴性。

1.2.2 bFGF, FGFR-2检测 采用免疫组化SP法。参照试剂盒说明书进行。以PBS代替一抗作为阴性对照, 分别以已知的bFGF, FGFR-2表达阳性的GC组织为阳性对照。bFGF, FGFR-2均以细胞质中出现棕黄色颗粒为阳性显色, 以染色强度和阳性细胞比例评定阳性表达: CSG, IM和Dys组的切片在显微镜下随机选取10个高倍视野, 每个视野计数100个胃黏膜上皮细胞, GC组每张切片在诊断确实的GC组织中随机选取10个高倍视野, 每个视野计数100个肿瘤细胞。染色强度分级: 无着色为0, 淡棕黄色为1, 棕黄色及更深颜色为2; 阳性细胞数分级: 阳性细胞数≤50%为0, 51%-75%为1, ≥76%为2。两项得分相加结果大于2为阳性表达病例^[1]。

统计学处理 采用SPSS13.0统计学分析

■ 研发前沿

胃黏膜上皮细胞PCNA的表达在*H pylori*感染时升高, 且在CSG, IM, Dys及GC组中逐渐增强, *H pylori*感染可能通过诱导胃黏膜上皮细胞过度增殖, 最终导致胃黏膜细胞增殖失去调控诱发GC, 近年来细胞生长因子的过度表达在*H pylori*致胃癌发生过程中的作用是国内外研究的热点, 过量表达的细胞生长因子及其受体可能引起细胞增殖失控最终导致肿瘤的发生。

■创新盘点

FGFs家族与胃癌浸润转移的关系已有大量研究证实, bFGF与胆管癌的发生亦有文献报道, 但目前 *H pylori*, bFGF, FGFR-2三者之间的相互关系及其与胃癌发生的关系未见有文献报道。

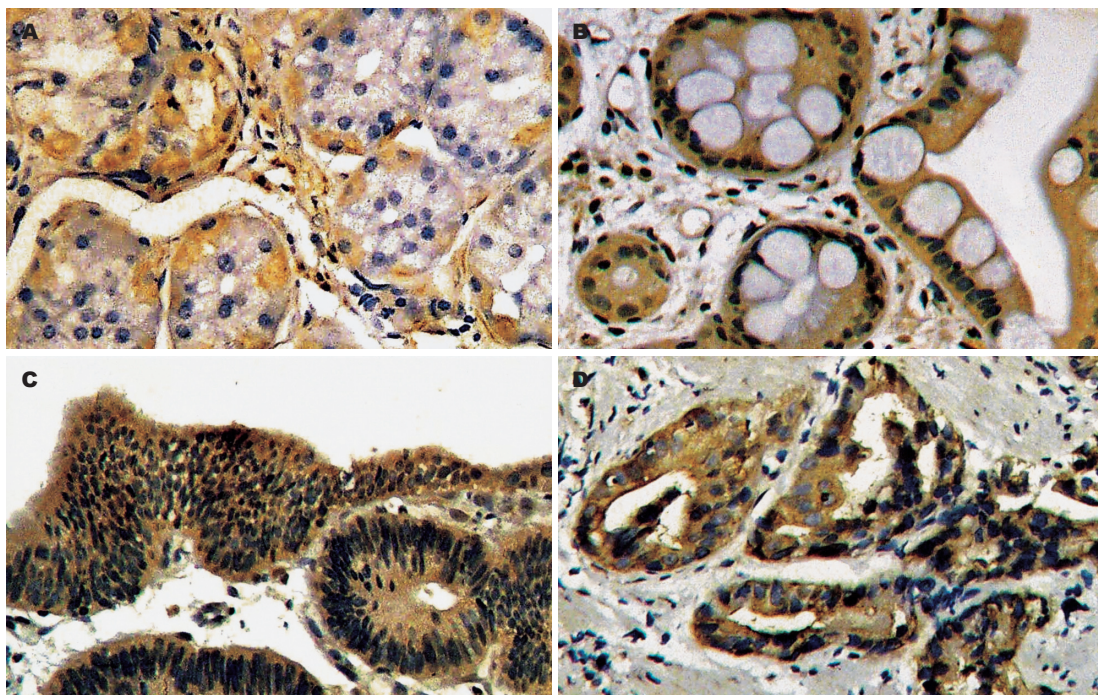


图1 bFGF的表达(SP法, ×200). A: CSG组; B: IM组; C: Dys组; D: GC组.

软件, 组间阳性表达率比较用 χ^2 检验, bFGF与FGFR-2表达相关性用Spearman秩相关分析. 以 $P<0.05$ 判为差异有显著性意义.

2 结果

2.1 bFGF与FGFR-2阳性信号均定位于细胞质内, FGFR-2偶见细胞质和细胞膜同时出现阳性信号. 阳性细胞包括胃黏膜腺上皮细胞和GC细胞; 细胞间质中的成纤维细胞、平滑肌细胞、血管内皮细胞及炎性细胞等(图1-2).

2.2 bFGF, FGFR-2表达阳性率与胃黏膜病理类型的关系 bFGF, FGFR-2表达在CSG组、IM组、Dys组及GC组中逐渐增加, 除了Dys组与GC组表达无显著性差异, 其余各组间两两比较差异均有统计学意义(分别 $P<0.05$, $P<0.01$, 表1).

2.3 *H pylori*与胃黏膜bFGF, FGFR-2表达的关系 CSG中, *H pylori*感染阴性组与*H pylori*感染阳性组间bFGF, FGFR-2表达阳性率无显著性差异. IM组*H pylori*感染阴性组与*H pylori*感染阳性组间bFGF, FGFR-2表达阳性率有显著性差异(均 $P<0.01$). Dys组*H pylori*感染阴性组与*H pylori*感染阳性组间bFGF, FGFR-2表达阳性率有显著性差异(均 $P<0.01$). bFGF, FGFR-2在*H pylori*阳性Dys组表达高于GC组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而在*H pylori*阳性IM组的表达与GC相似, 差异无显著性. *H pylori*阴性Dys组bFGF表达低于GC组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 而两组

表1 bFGF, FGFR-2表达与胃黏膜病理类型的关系

分组	<i>n</i>	bFGF阳性 (%)	FGFR-2阳性 (%)
CSG	30	7(23.33%) ^a	6(20%) ^a
IM	29	14(48.28%) ^{cf}	13(44.83%) ^{lk}
Dys	31	23(74.19%)	22(70.97%)
GC	55	43(78.18%)	38(69.09%)

$\chi^2 = 4.002$, ^a $P<0.05$ vs IM组; $\chi^2 = 4.258$, ^c $P<0.05$ vs Dys组; $\chi^2 = 7.786$, ^f $P<0.01$ vs GC组; $\chi^2 = 4.163$, ^a $P<0.05$ vs IM组; $\chi^2 = 4.212$, ^f $P<0.05$ vs Dys组; $\chi^2 = 4.687$, ^f $P<0.05$ vs GC组.

FGFR-2表达无显著性差异(表2).

2.4 bFGF, FGFR-2表达的相关性 *H pylori*感染阴性组及阳性组中, bFGF与FGFR-2之间均呈正相关关系($r = 0.731$, $P = 0.000$; $r = 0.684$, $P = 0.000$).

3 讨论

1994年, 世界卫生组织属下的国际癌肿研究机构就宣布了*H pylori*是人类GC的I类致癌原, 在实验室中也成功地以*H pylori*直接诱发蒙古沙鼠发生GC, 但*H pylori*致癌的机制尚未明了. 多数报道认为*H pylori*能促进胃上皮细胞增殖, 成功根除*H pylori*以后, 胃上皮的高增殖状态明显降低^[2], 细胞增殖既增加了DNA复制错误的机会, 又增加了DNA发生突变的机会, 这是*H pylori*可能诱发癌变的机制之一^[3]. 早在1992年Correa^[4]就提出*H pylori*可能在正常胃黏膜→慢性胃炎→

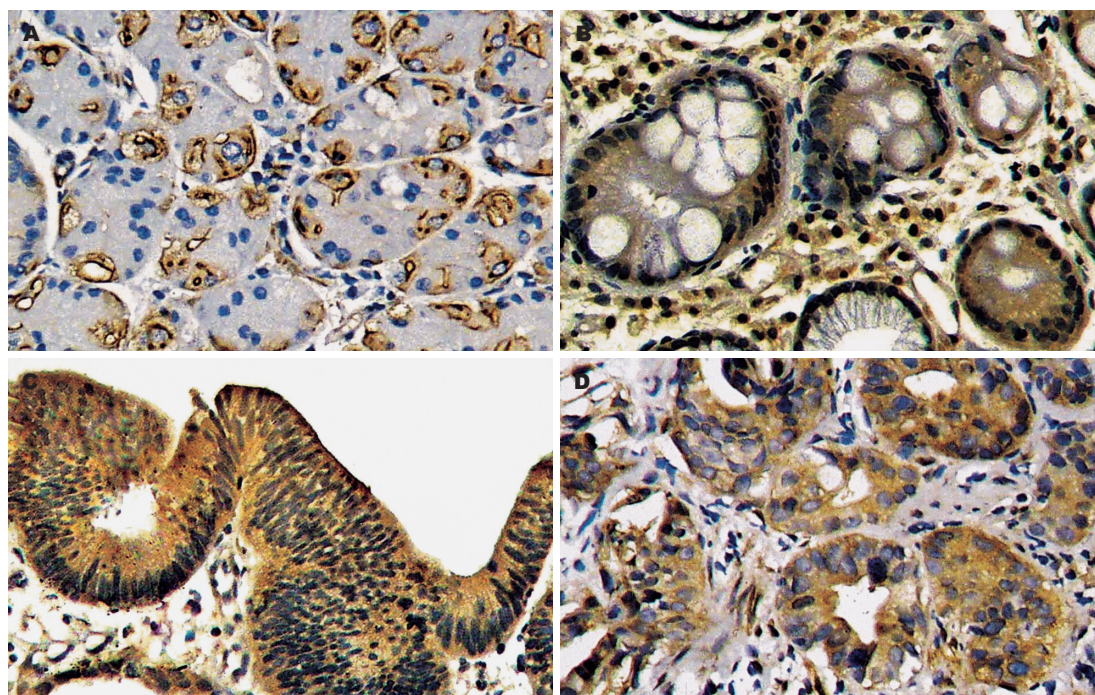


图 2 FGFR-2的表达(SP法, ×200). A: CSG组; B: IM组; C: Dys组; D: GC组.

■应用要点

目前临床上一些细胞生长因子受体拮抗剂如吉非替尼[一种选择性表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂]用于肿瘤的治疗取得了一定的疗效,若bFGF, FGFR-2确实在胃癌的发生过程中发挥作用,那么在早期应用该种因子的拮抗剂或许可以预防胃癌的发生.

表 2 *H pylori*感染对胃黏膜bFGF, FGFR-2的影响

分组	n		bFGF阳性n (%)		FGFR-2阳性n (%)	
	<i>H pylori</i> (-)	<i>H pylori</i> (+)	<i>H pylori</i> (-)	<i>H pylori</i> (+)	<i>H pylori</i> (-)	<i>H pylori</i> (+)
CSG	15	15	2(13.33%)	5(33.33%)	1(6.67%)	5(33.33%)
IM	17	12	4(23.53%) ^b	10(83.33%)	4(23.53%) ^{ik}	4(75%)
Dys	15	16	7(46.67%) ^{di}	16(100%) ^m	7(46.67%) ^h	15(93.75%) ^o
GC		55		43(78.18%)		38(69.09%)

$\chi^2 = 10.076$, ^b $P < 0.01$ vs *H pylori*(+)IM组; $\chi^2 = 11.501$, ^d $P < 0.01$ vs *H pylori*(+)Dys组; $\chi^2 = 7.535$, ⁱ $P < 0.01$ vs *H pylori*(+)IM组; $\chi^2 = 8.330$, ^h $P < 0.01$ vs *H pylori*(+)Dys组; $\chi^2 = 5.736$, ⁱ $P < 0.05$ vs GC组; $\chi^2 = 11.091$, ^k $P < 0.05$ vs GC组; $\chi^2 = 4.201$, ^m $P < 0.05$ vs GC组; $\chi^2 = 3.982$, ^o $P < 0.05$ vs GC组.

萎缩性胃炎→肠上皮化生→不典型增生→胃癌变化过程中的早期阶段起作用. 有研究显示, 胃黏膜上皮细胞COX-2, TGF- β 1, PCNA的表达在*H pylori*感染时升高, 且在CSG, IM, Dys组及GC组中逐渐增强, 说明*H pylori*感染可能通过诱导COX-2和TGF- β 1等致炎因子和某些细胞生长因子的过度表达引起胃黏膜上皮细胞过度增殖, 最终导致胃黏膜细胞增殖失去调控诱发GC^[5-8].

bFGF是一种作用广泛的肽类细胞生长因子, 广泛分布于各种正常组织和器官, 通过与FGFRs的结合发挥对多种来源的细胞的促分裂、增殖和促进血管生成作用, 是一种强有力的细胞丝裂原和血管生成因子^[9]. 大量文献报道, 在多种肿瘤组织包括中bFGF呈高表达, 并与

肿瘤的浸润转移和预后有关^[10-14], 其机制可能是bFGF促进肿瘤血管内皮细胞增殖分裂, 诱导肿瘤间质新生血管大量形成从而使肿瘤细胞易于转移播散^[15], 研究表明, bFGF及其受体的过量表达致胆管上皮细胞过度增殖, 与胆管癌的发生有密切联系^[16], 国外的研究亦发现bFGF表达异常升高与多种肿瘤的发生有关^[17], 提示bFGF及其受体的过量表达可致细胞的癌变, 但bFGF与GC发生之间以及*H pylori*对其表达的影响目前罕见有文献报道. FGFRs是一个多基因家族, 属免疫球蛋白基因超家族成员, 共有4个结构类似的成员: FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, FGFR-4, 分别由4个独立的基因编码, 由于基因的选择性剪辑, 每一个成员又可以分为不同的亚型, FGFR

■名词解释

Correa胃癌发生模式:是指胃癌的发生是由正常胃黏膜→慢性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→不典型增生→胃癌的变化过程,1992年Correa就提出*H pylori*可能在这一模式的早期阶段起作用。

家族成员都是酪氨酸激酶受体,通过与FGFs的结合在细胞的增殖、分化、血管生成、骨骼发育及生长和发育相关的进程中起着十分重要的作用^[18-19],目前FGFR-2与GC之间关系的文献报道比较少见,*H pylori*感染与FGFR-2表达的关系未见报道。

按照Correa的GC发生模式,我们根据*H pylori*感染的情况和胃黏膜的病理类型进行分组检测,结果显示bFGF,FGFR-2的表达在CSG→IM→Dys过程中呈现递增现象,且在Dys组就到达高峰,达到了GC水平,bFGF,FGFR-2表达具有正相关性,提示bFGF,FGFR-2的过量表达可能共同参与了GC的发生过程。在IM及Dys组中,*H pylori*阳性组bFGF,FGFR-2表达均高于阴性组且两者之间表达具有正相关性,说明*H pylori*感染可引起胃黏膜bFGF,FGFR-2表达升高,我们推测*H pylori*感染后诱导bFGF及FGFR-2的表达上调,导致胃黏膜上皮细胞过度增殖,最终细胞生长失去调控导致GC的发生,CSG组*H pylori*感染对bFGF,FGFR-2表达的影响没有统计学意义,推测可能是样本例数过少所致。GC的发生是一个漫长的过程,其中癌前病变是一个关键步骤,*H pylori*感染阳性时bFGF,FGFR-2在IM时已达到GC水平,在Dys组达到高峰甚至超过GC水平,而*H pylori*感染阴性时IM和Dys组bFGF和*H pylori*感染阴性IM组FGFR-2的表达低于GC组,提示*H pylori*感染致bFGF,FGFR-2的过度表达可能在胃黏膜上皮细胞Dys→GC的转变过程中或者更早期的阶段发挥作用。由于bFGF,FGFR-2在胃黏膜发生肉眼可见的癌变之前就已经在癌前病变组织中出现了异常高表达,故bFGF,FGFR-2可作为*H pylori*感染诱发GC早期诊断的参考指标,伴*H pylori*感染的胃癌前病变应及时处理。

以往的研究发现,FGFR-2具有抑癌作用,Ricol *et al*^[20]用FGFR2-IIIb cDNA转染两种膀胱癌细胞株J82, T24(这两种细胞本身无FGFR2-IIIb表达),发现FGFR2-IIIb稳定转染细胞T24在体外的生长速度比未转染的细胞J82减缓,且在裸鼠体内形成肿瘤少且生长速度更缓慢。我们的研究发现FGFR-2在CorreaGC发生模式中呈递增表达,且与bFGF表达呈正相关,两者可能相互作用引起胃黏膜癌变,这与FGFR-2抑制肿瘤细胞生长和恶性转化的观点是不符的,我们做了以下几点推测:(1)GC发生过程中由于某种因素如*H pylori*感染导致FGFR-2基因发生了突变,此时

FGFR-2已不具有抑癌的作用,Jang *et al*^[21]就曾报道FGFR-2的突变在胃、结肠、直肠癌的发生中起着十分重要的作用;(2)也可能是FGFR-2只对癌细胞的生长有抑制作用而不抑制细胞癌变的过程;(3)并未有文献报道FGFR-2对胃癌细胞的生长是否有抑制作用,可能FGFR-2的抑癌作用具有组织特异性,这些观点尚待实验证实。

近年来研究发现*H pylori*除了影响胃上皮的增殖,亦可致胃上皮细胞凋亡增加^[22-26],破坏胃黏膜上皮凋亡/增殖平衡^[27-28],体外试验发现较低浓度的*H pylori*作用于胃上皮细胞时,细胞增殖增加,凋亡也增加;但较高浓度的*H pylori*的作用使细胞增殖受到抑制,而细胞凋亡仍然增加,胃上皮细胞凋亡增加将打破细胞增殖与细胞丢失间的平衡,使胃黏膜细胞的数量不断减少,细胞凋亡又可代偿性地引起细胞增殖增加,尽管细胞增殖可能是维持组织完整性的重要的生理反应,但只要增殖存在,就有可能使新产生的细胞发生某种基因变异或对凋亡机制更具有抗性,最终也可导致组织Dys和肿瘤形成^[29],bFGF可通过抑制p53, bax, Wtp53, c-jun, c-fos蛋白的表达及促进bcl-2蛋白表达来抑制细胞凋亡^[30-31],bFGF,FGFR-2高表达可能参与了*H pylori*感染胃黏膜上皮凋亡/增殖失衡的过程从而导致胃黏膜发生癌变。

*H pylori*感染作为GC的一个重要致病因子,对胃黏膜上皮细胞bFGF,FGFR-2表达的上调、致FGFR-2基因的突变以及参与胃黏膜上皮凋亡/增殖失衡可能是GC发生过程的一个重要机制,是GC发生多步骤、多阶段过程中的一个早期事件。除了根治*H pylori*,检测bFGF,FGFR-2在胃黏膜上皮细胞的表达及其基因分析、应用bFGF抑制剂可能成为早期预防预测GC发生的一条有效途径,因FGFR-2基因的突变可能参与了GC的发生,故用转基因疗法重现正常FGFR-2的抑癌功能也可能成为预防GC发生、发展的新途径。

4 参考文献

- 1 于敏,李姝玉,于湛,邱雪杉,侯萍,王恩华,PECKER Iris. 肝素酶和碱性成纤维细胞生长因子与非小细胞肺癌转移和预后的关系. 中华病理学杂志 2005; 34: 36-41
- 2 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
- 3 罗玉琴,吴开春,孙安华,潘伯荣,张学庸,樊代明. 浅表性胃炎、胃粘膜不典型增生及胃癌组织中COX-1、COX-2、iNOS表达的意义. 中华消化杂志

- 2000; 20: 223-226
- 4 Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-6740
 - 5 丁小云, 李定国, 陆汉明. 幽门螺杆菌感染的胃黏膜上皮细胞环氧化酶-2表达及意义. *中华肿瘤杂志* 2005; 27: 232-234
 - 6 Chan FK, To KF, Ng YP, Lee TL, Cheng AS, Leung WK, Sung JJ. Expression and cellular localization of COX-1 and -2 in *Helicobacter pylori* gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 187-193
 - 7 庄则豪, 陈玉丽, 王承党, 陈奕贵. 胃粘膜组织幽门螺杆菌感染与TGF- β 1表达的关系. *世界华人消化杂志* 1999; 7: 1090-1091
 - 8 孟华, 刘丽娜, 孟晓光. 胃癌及癌前病变中PCNA、p53表达及其与*H. pylori*感染的关系. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1253-1255
 - 9 Wilkie AO, Patey SJ, Kan SH, van den Ouweland AM, Hamel BC. FGFs, their receptors, and human limb malformations: clinical and molecular correlations. *Am J Med Genet* 2002; 112: 266-278
 - 10 Ruotsalainen T, Joensuu H, Mattson K, Salven P. High pretreatment serum concentration of basic fibroblast growth factor is a predictor of poor prognosis in small cell lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1492-1495
 - 11 赵仲生, 茹国庆, 马杰. 碱性成纤维细胞生长因子mRNA表达与微血管密度和胃癌的发展及预后. *中华病理学杂志* 2003; 32: 57-58
 - 12 Zhao ZS, Zhou JL, Yao GY, Ru GQ, Ma J, Ruan J. Correlative studies on bFGF mRNA and MMP-9 mRNA expressions with microvascular density, progression, and prognosis of gastric carcinomas. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3227-3233
 - 13 Poon RT, Ng IO, Lau C, Yu WC, Fan ST, Wong J. Correlation of serum basic fibroblast growth factor levels with clinicopathologic features and postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 2001; 182: 298-304
 - 14 Rasmuson T, Grankvist K, Jacobsen J, Ljungberg B. Impact of serum basic fibroblast growth factor on prognosis in human renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2199-2203
 - 15 郭新, 李玉林, 张丽红. 胃癌组织碱性成纤维细胞生长因子表达及对血管新生和肿瘤进展的影响. *中华消化杂志* 2002; 22: 209-212
 - 16 蔡欣然, 黄长玉, 杨发端. 人肝胆管癌中碱性成纤维细胞生长因子及其受体的表达. *中华实验外科杂志* 2000; 17: 82
 - 17 Raimondi AR, Molinolo AA, Itoiz ME. Fibroblast growth factor-2 expression during experimental oral carcinogenesis. Its possible role in the induction of pre-malignant fibrosis. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 212-217
 - 18 Plotnikov AN, Schlessinger J, Hubbard SR, Mohammadi M. Structural basis for FGF receptor dimerization and activation. *Cell* 1999; 98: 641-650
 - 19 Hanneken A. Structural characterization of the circulating soluble FGF receptors reveals multiple isoforms generated by secretion and ectodomain shedding. *FEBS Lett* 2001; 489: 176-181
 - 20 Ricol D, Cappellen D, El Marjou A, Gil-Diez-de-Medina S, Girault JM, Yoshida T, Ferry G, Tucker G, Poupon MF, Chopin D, Thiery JP, Radvanyi F. Tumour suppressive properties of fibroblast growth factor receptor 2-IIIb in human bladder cancer. *Oncogene* 1999; 18: 7234-7243
 - 21 Jang JH, Shin KH, Park JG. Mutations in fibroblast growth factor receptor 2 and fibroblast growth factor receptor 3 genes associated with human gastric and colorectal cancers. *Cancer Res* 2001; 61: 3541-3543
 - 22 Satoh K, Kawata H, Tokumaru K, Kumakura Y, Ishino Y, Kawakami S, Inoue K, Kojima T, Satoh Y, Mutoh H, Kihira K, Sugano K. Change in apoptosis in the gastric surface epithelium and glands after eradication of *Helicobacter pylori*. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 78-84
 - 23 Shirin H, Hibshoosh H, Kawabata Y, Weinstein IB, Moss SF. p16Ink4a is overexpressed in *H. pylori*-associated gastritis and is correlated with increased epithelial apoptosis. *Helicobacter* 2003; 8: 66-71
 - 24 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
 - 25 Kohda K, Tanaka K, Aiba Y, Yasuda M, Miwa T, Koga Y. Role of apoptosis induced by *Helicobacter pylori* infection in the development of duodenal ulcer. *Gut* 1999; 44: 456-462
 - 26 班宗文, 吕宗舜, 阎雪艳, 王绪林, 王邦茂, 杨玉龙, 姜葵. 幽门螺杆菌感染对Fas/FasL表达的影响在胃癌发生中的作用. *中华消化杂志* 2002; 22: 206-208
 - 27 姜海行, 聂海明, 邓德海, 覃山羽, 陶霖, 黄振宁. 幽门螺杆菌体外诱导大鼠胃黏膜上皮细胞凋亡. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2838-2841
 - 28 Houghton J, Korah RM, Condon MR, Kim KH. Apoptosis in *Helicobacter pylori*-associated gastric and duodenal ulcer disease is mediated via the Fas antigen pathway. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 465-478
 - 29 杨艺, 邓长生, 彭俊忠. 幽门螺杆菌对体外培养的胃上皮细胞增殖与凋亡的影响. *中华微生物学和免疫学杂志* 2002; 22: 10-13
 - 30 牛膺筠, 高云霞, 袁春燕, 丁玉芝, 杨文毅. 碱性成纤维细胞生长因子对视网膜缺血再灌注损伤中凋亡相关基因表达的影响. *中华眼底病杂志* 2005; 21: 310-313
 - 31 刘雷, 裴福兴, 屠重棋, 池雷霆, 王光林, 杨静. 碱性成纤维细胞生长因子对大鼠牵张性脊髓损伤后细胞凋亡及基因表达的影响. *中华实验外科杂志* 2005; 22: 724-726

■同行评价

本文通过观察*H. pylori*感染的胃黏膜病变中bFGF, FGFR-2表达的变化, 了解*H. pylori*感染对胃黏膜上皮bFGF, FGFR-2表达的影响及其在胃黏膜癌变过程中的作用. 文章条理清楚, 有较高的科学性.

电编 张敏 编辑 张焕兰