

消化性溃疡相关基因研究进展

魏以召, 张燕, 杨拯, 孟玲, 张晓

■背景资料

消化性溃疡包括胃溃疡和十二指肠溃疡, 关于其病因人们主要认为与胃酸分泌过多、胃内防御屏障减弱及幽门螺旋杆菌感染有关, 人们根据病因采用三联疗法取得了一定的疗效。最近人们又开始从分子机制探讨消化性溃疡的病因, 并已发现一些与之相关的基因, 相信基因疗法将会为临床治疗消化性溃疡带来飞跃性的发展。

魏以召, 孟玲, 成都医学院基础医学院 四川省成都市 610081
张燕, 成都医学院人文信息管理学院 四川省成都市 610081
杨拯, 张晓, 成都医学院实验技术教研室 四川省成都市 610081

成都医学院“实验室开放基金课题”资助项目, No. SYSKF200747
作者贡献分布: 魏以召与张燕对此文献均等; 此课题由杨拯, 张晓提出设计; 实验过程由魏以召, 张燕及杨拯完成; 张燕, 杨拯, 孟玲及张晓对本文提出修改意见并审阅; 文章思路及写作由魏以召完成。

通讯作者: 杨拯, 610081, 四川省成都市, 成都医学院实验技术教研室. yz3191021@yahoo.com.cn
电话: 028-68289519

收稿日期: 2007-12-27 修回日期: 2008-03-05

Advance in research of genes associated with peptic ulcer

Yi-Zhao Wei, Yan Zhang, Zheng Yang, Ling Meng, Xiao Zhang

Yi-Zhao Wei, Ling Meng, School of Preclinical Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610081, Sichuan Province, China

Yan Zhang, School of Humanities and Information Management, Chengdu Medical College, Chengdu 610081, Sichuan Province, China

Zheng Yang, Xiao Zhang, Department of Experiment Technology, Chengdu Medical College, Chengdu 610081, Sichuan Province, China

Supported by: the Laboratory Open Foundation of Chengdu Medical College, No. SYSKF200747

Correspondence to: Zheng Yang, Department of Experiment Technology, Chengdu Medical College, Chengdu 610081, Sichuan Province, China. yz3191021@yahoo.com.cn

Received: 2007-12-27 Revised: 2008-03-05

Abstract

At present, studies about peptic ulcer have developed from cellular level to molecular level. More and more genes associated with peptic ulcer have been discovered, including human leukocyte antigen (HLA) genes, epidermal growth factor (EGF) genes, apoptosis-associated genes, calcitonin genes and trefoil peptide genes. These genes play important roles in the development and healing of peptic ulcer, providing theoretical basis for clinical diagnosis and cure of peptic ulcer.

Key Words: Peptic ulcer; Associated genes; Human leukocyte antigen; Epidermal growth factor; Apoptosis-associated gene; Calcitonin genes; Trefoil peptide genes

Wei YZ, Zhang Y, Yang Z, Meng L, Zhang X. Advance

in research of genes associated with peptic ulcer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2008; 16(14): 1548-1553

摘要

目前, 关于消化性溃疡的研究已经从细胞水平发展到了分子水平, 越来越多的与消化性溃疡相关的基因被发现, 包括人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、凋亡、降钙素和三叶肽基因。这些基因在消化性溃疡的发病及愈合过程中发挥重要的作用, 为临床诊断、治疗消化性溃疡提供了理论依据。

关键词: 消化性溃疡; 相关基因; 人类白细胞抗原; 表皮生长因子; 凋亡基因; 降钙素基因; 三叶肽基因

魏以召, 张燕, 杨拯, 孟玲, 张晓. 消化性溃疡相关基因研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16(14): 1548-1553

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1548.asp>

0 引言

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)作为一种常见消化系统疾病, 其发病率高, 且以男性为主。因PU易反复发作且可出现严重的并发症, 如大出血、穿孔、梗阻甚至癌变, 所以其发病机制及愈合一直都是人们研究的热点。目前, 对PU相关基因的研究已越来越多。白介素(interleukin-1, IL-1)相关基因、内皮型NO合酶基因、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)基因、Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)基因、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)基因、凋亡基因、降钙素基因、三叶肽基因已陆续被人们发现^[1-3], 其中HLA基因、EGF基因、凋亡基因、降钙素基因、三叶肽基因是目前研究最多也是最主要的几个与PU相关的基因, 现对这几种相关基因的研究进展作一综述。

1 HLA

HLA复合体位于第6号染色体短臂的6p21.3区, 总长度3600 kb, 其上有224个基因位点, 现发现

■同行评议者

陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科; 江学良, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

至少有18个位点存在复等位基因^[4]. 由于HLA存在为数众多的复等位基因, 而且各基因组合是随机的, 因此HLA基因具有高度多态性. 另外, HLA的每一对等位基因均为共显性, 即等位基因杂合子的基因产物均可表达在同一细胞表面, 这也大大增加了HLA表型的多样化. 自1960年代以来, 人们已发现有70多种疾病与HLA基因多态性有关.

根据HLA编码产物的结构和功能不同, 可分为3个区域, 即: I类、II类和III类基因区. 其中II类基因区包括HLA-DP、DQ、DR基因位点, 而DQ亚区又可分为DQA1-2、DQB1-2基因座. 随着分子生物学技术在HLA抗原系统中的应用, *H pylori*感染与HLA-II类基因的关联研究取得了很大的进展.

目前发现与PU相关的主要是DQA1基因座和DQB1基因座, 大量研究表明他们可以抑制或促进*H pylori*对机体的感染. Azuma *et al*^[5-15]研究发现DQA1*0301、DQA1*0104、DQA1*0501、DQA1*103、DQB1*0602和DQB1*0401基因能够促进*H pylori*对机体的感染, 携带此类基因的人易感染*H pylori*, 我们称之为易感基因; 而DQA1*0102、DQA1*0101、DQA1*03、DQA1*0302、DQA1*0201、DQB1*03032、DQB1*0301基因能够抑制*H pylori*对机体的感染, 携带此类基因的人能够抵抗*H pylori*感染, 我们称之为保护基因. 除DQA1和DQB1基因座外, 还发现很多其他HLA基因与*H pylori*感染有关, 如HLA-A1、B12、Cw6、DRB1*0405、DRB1*08、DR7、DPA1*0201、DPB1*0901等基因可以促进*H pylori*对机体的感染, 而HLA-A9、DRB1*12等基因能够抵抗*H pylori*感染^[16].

关于HLA基因如何促进或抑制*H pylori*感染的相关机制目前尚不清楚, 人们有多种推测: 一是受体学说, HLA分子可能作为*H pylori*的受体, 两者结合导致机体易感染; 二是HLA某些基因位点与真正致病基因连锁不平衡, 我们检出的HLA可能只是一种遗传标志, 而真正的易感基因尚未被认识; 三是分子模拟学说, 可能某些特定的HLA分子与*H pylori*结构上有相似之处, 机体产生自身免疫反应. 钟雪梅 *et al*^[17]将*H pylori*阳性与*H pylori*阴性DU患儿DQB1*05031等位基因频率比较, 发现无差异, 并认为DQB1*05031等位基因并不是通过影响*H pylori*对机体的感染而引发PU, 对于其相关的机制目前尚不清楚.

2 EGF

EGF是一多肽链, 由53个氨基酸组成, 相对分子质量6045 Da, 具有3个二硫化合物结合位点和1羧基末端精氨酸残基^[18]. EGF需与其受体EGFR结合才能发挥生物学作用. EGFR是原癌基因c-erbB1/EGFR编码的膜糖蛋白, 相对分子质量为170 kDa, 基因定位于第7号染色体短臂(7p13.2-12.1), 基因全长100 kb, EGFR位于细胞膜上. EGF由颌下腺、肾脏、胰腺、十二指肠分泌, 与其受体EGFR结合激活细胞内区的酪氨酸激酶, 进而通过酪氨酸激酶的级联反应将刺激信号传递到细胞核, 引起基因转录, 编码细胞生长、繁殖及分化所必需的蛋白质, 最终发挥其生物学效应. EGF能抗酸、抗蛋白酶的消化, 与胃肠上皮细胞膜上的EGFR结合, 抑制胃酸分泌、延续胃排空. EGF在创伤愈合过程中产生趋化信号, 使细胞和蛋白质集聚到损伤区, 同时产生细胞分裂信号引起细胞增殖分化, 还能促进基质内胶原蛋白、弹性蛋白、纤维蛋白等的合成, 促进胃上皮细胞的修复, 加速创伤愈合.

机体内EGF和EGFR的含量在正常胃黏膜、胃溃疡活动期、愈合期和瘢痕期的过程中差异很大, 大量研究显示胃溃疡患者胃液EGF含量明显低于正常人, 当溃疡愈合时, 其胃液EGF含量亦明显增高^[19-24]. Konturek *et al*^[25-26]动物实验表明EGF可减轻由阿斯匹林、乙醇和醋酸所诱发的胃溃疡, 而且还发现外源性EGF可明显抑制药物引起的胃和十二指肠溃疡. Tarnawski *et al*^[27-28]发现在大鼠慢性十二指肠溃疡的愈合中, 大鼠黏膜上的EGF受体表达增加并在溃疡疤痕期持续升高25 d. Skov *et al*^[29]发现对已切除颌下腺的小鼠却极易发生溃疡, 且使溃疡的愈合延迟. 还有研究发现EGF的表达增强可以促进溃疡边缘增生、分化的表皮细胞迁移至肉芽组织覆盖溃疡面, 并伸入肉芽组织内重建溃疡疤痕中的胃黏膜腺体^[30-32]. 可以看出, EGF水平的降低, 机体易引发溃疡, 而当其水平升高时, 机体溃疡愈合良好. 由此, 我们可以认为EGF能够抑制PU的发生、促进溃疡的愈合. 其作用机制主要是EGF能够抑制胃酸分泌、促进胃上皮细胞的分裂、维持胃黏膜的完整性以及促进胃肠黏膜增殖、发育和修复.

3 凋亡基因

现已发现多种基因参与细胞凋亡的基因调控, 其中包括*Bcl-2*和*Bax*、*p53*、*Fas*和*FasL*、*ted*、

■研究前沿

目前消化性溃疡相关的各基因之间是否具有一定的联系以及如何将其应用于临床将是研究的热点和重点, 而其致病的具体机制以及寻找更多的相关基因将成为人们亟待研究的问题.

■创新盘点

本文首先将消化性溃疡相关的各基因进行了综述并初步总结了其致病的机制,为今后做消化性溃疡多基因协同研究奠定了基础。

c-Myc、*ICE*,而目前研究最多的就是*Bcl-2*和*Bax*、*Fas*和*FasL*两类基因。*Bcl-2*和*Bax*基因是最主要的一类凋亡基因,*Bcl-2*基因定位于18q21.3。*Bcl-2*家族的20余种蛋白质根据他们在细胞凋亡中的作用可分为两类:一类是抗凋亡蛋白,包括*Bcl-2*、*Bcl-xL*、*Bcl-W*、*Mcl-1*、*AI*、*Boo*和*Ced-9*等十余个成员;另一类是促凋亡蛋白,包括*Bax*、*Bak*、*Bcl-xS*、*Bid*、*Bad*和*Egl-1*等十余个成员^[33]。*Bcl-2*家族的成员通常以二聚体的形式发挥作用。*Bcl-2/Bcl-2*、*Bcl-2/Bax*和*Bcl-2/Bcl-xL*均抑制细胞凋亡,而*Bax/Bax*、*Bax/Bad*和*Bcl-2/Bcl-xS*均促进细胞凋亡。*Bcl-2*家族的蛋白质之间的相互作用调节着细胞的存活与凋亡^[34]。*Fas*包含325个氨基酸,分子质量为45 000 Da。*Fas*与抗*Fas*抗体、表达*FasL*的细胞和可溶性的*FasL*交联均可产生细胞凋亡信息,促进细胞凋亡。

正常胃黏膜上皮细胞平均23 d更新1次,维持胃黏膜完整性取决于细胞增殖与细胞丢失之间的平衡。现已证实,胃上皮细胞丢失主要通过细胞凋亡方式,因此,细胞凋亡在胃黏膜上皮细胞更新过程中起重要作用。*Konturek et al*^[35-39]发现在溃疡形成的过程中胃黏膜细胞*Bcl-2*基因蛋白表达明显降低而*Bax*、*Fas/FasL*的表达增高,*Bcl-2/Bax*的比值下降,细胞凋亡系数明显升高;在溃疡修复期*Bcl-2*表达明显增加,而*Bax*表达减少,*Bcl-2/Bax*的比值又恢复恒定。*Chen et al*^[40-43]发现*H pylori*阳性溃疡患者促凋亡蛋白表达过高而抑凋亡蛋白表达过低,由此他们认为*H pylori*诱导细胞凋亡是通过促进细胞凋亡实现的。从以上实验结果可以看出:消化性溃疡发生发展过程中,促凋亡基因*Bax*、*Fas/FasL*表达增加,抑凋亡基因*Bcl-2*表达减少,而愈合过程中,促凋亡基因*Bax*表达减少,抑凋亡基因*Bcl-2*表达增加。说明促凋亡基因和抑凋亡基因之间的平衡对胃黏膜上皮细胞凋亡、溃疡的愈合起着非常重要的调控作用。

4 降钙素基因

降钙素基因位于11号染色体,其不同的RNA可编码、翻译成降钙素(calcitonin, CT)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)。CGRP是由37个氨基酸组成的生物活性多肽,相对分子质量为3786.91^[44]。在CGRP的37个氨基酸序列中,N末端2位与7位之间由二硫键相连,C末

端是苯丙氨酸残基,这两个结构为CGRP家族各成员所共有,也是结合受体和发挥生物活性所必需的。CGRP生物学效应:(1)CGRP是目前已知人体内最强的内源性血管舒张物质;(2)CGRP可促进内皮细胞的生长和内皮向受损血管壁迁移,从而促进血管修复。

目前有很多研究显示CGRP与PU有一定的关系。*Tramontana et al*^[45-47]的实验表明溃疡组织中CGRP含量较正常组织明显减少,而且CGRP含量与相应的黏膜溃疡指数呈显著的负相关。*张璐定 et al*^[48]发现外源性CGRP能增加溃疡组织中NOS(NO合成酶)的表达,他们认为CGRP对胃溃疡的保护作用可能与NO有关,因为Takeuchi *et al*^[49]研究发现NO能抑制胃酸分泌、增加胃肠道黏膜血流量、维持黏膜完整性和微血管屏障的正常功能,对溃疡愈合有促进作用。*李小平 et al*^[50]研究发现PU患者体内CGRP含量下降而内皮素(endothelin, ET)含量升高,他们认为PU是由于CGRP和ET对胃黏膜血流量的调节失去平衡造成的。以上的研究结果可以看出,CGRP可以抑制PU的发生、促进其愈合^[51-52]。关于其作用机制有以下几种:(1)CGRP扩张胃黏膜血管,改善胃黏膜血流量;(2)抑制胃酸分泌;(3)CGRP直接作用于胃平滑肌,抑制胃排空和运动;(4)CGRP选择性刺激生长抑素的释放,而生长抑素能有效地抑制应激性胃溃疡的发生。

5 三叶肽基因

三叶肽(trefoil peptide)是近年来发现的一簇新型生长因子,其共性为都有一个或多个三叶形结构,主要由乳癌相关肽(PS2或TFF1)、解痉多肽(SP或TFF2)和肠三叶因子(ITF或TFF3)组成。三种TFF基因均位于第21号染色体(21q22.3)^[53]。三叶肽中研究最多的是TFF3,TFF3基因有3个外显子,其中外显子1含ATC起始密码,随后编码一个22个氨基酸的信号肽及6个氨基酸的N2末端。外显子2编码三叶形结构基因。外显子3编码C2末端和一个长的含两个多聚腺苷酸化序列的3'非翻译区。TFF3是一条含有60个氨基酸残基的单链多肽,分子量为6-7 kDa,TFF3因其结构稳定、紧密,具有抗酸、抗蛋白酶和抗热分解的生物学特性,因而在消化道内能保持结构及功能上的完整^[54]。三叶肽生物学效应:三叶肽可同黏液糖蛋白结合形成稳定的凝胶复合物,阻止胃蛋白酶以及机械应力改变等因素造成的胃黏膜损伤。TFF1可抑制胃肠运动和胃酸分泌,而TFF3可

促进细胞迁移、增殖和抗凋亡, 参与损伤黏膜的再生和修复。

三叶肽增强了胃肠道黏膜屏障的防御能力, 并可促进细胞迁移、增殖和抗凋亡, 在肠道的自我保护和修复中占有重要地位^[55-56]。关于三叶肽与PU的研究很多, Wright *et al*^[57-58]发现TFF1和TFF3基因在溃疡黏膜中表达明显增强且与胃黏膜的保护及修复有关。Chinery *et al*^[59-62]发现TFF2、TFF3对乙醇诱导的胃溃疡均有明显的保护作用, 而且还发现TFF3对胃酸并无抑制作用。Babyatsky *et al*^[63]发现外源性的TFF3能使大鼠胃溃疡指数下降, 并随剂量增加保护作用增强。

三叶肽主要通过与黏液糖蛋白结合形成稳定的凝胶复合物, 抵抗胃蛋白酶及外界刺激对胃黏膜的损伤, 从而抑制溃疡的发生。三叶肽还能促进胃黏膜细胞的增殖、诱导正常上皮细胞向损伤部黏膜表面迁移覆盖, 从而对损伤黏膜进行修复促进溃疡的愈合。

6 结论

尽管关于PU相关基因的研究很多, 也发现了很多相关的基因, 但有些问题我们目前还无法解决。我们知道HLA基因是通过促进或抑制*H. pylori*感染、EGF是通过抑制胃酸分泌来调节PU的发生与愈合的, 但HLA基因促进或抑制*H. pylori*感染、EGF抑制胃酸分泌的相关机制目前尚不清楚, 这还有待于我们进一步研究。目前, 关于PU相关基因的研究大多都还处于对单一基因的研究阶段。我们知道PU的发生与多个基因都有联系, 而我们机体作为一个整体, 基因之间也会发生一定的作用, 因此开展PU多基因协同研究很有必要。大量研究发现, PU与遗传因素有关, 特别是与血型有关, PU患者中O型血占大多数^[64]。但具体是哪个或哪些基因引起的, 目前这方面的研究还比较少, 因此在这方面进行研究有望取得新的突破。PU发病率高且易反复发作, 其致病因素亦相当复杂, 光靠药物是很难将其根除的, 因此, 应用相关基因的编码产物将有望从根本上治愈PU。

7 参考文献

- 1 Furuta T, El-Omar EM, Xiao F, Shirai N, Takashima M, Sugimura H. Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology* 2002; 123: 92-105
- 2 周斌, 刘宏, 殷明. 基因多态性与消化性疾病的关系. *中国临床药理学杂志* 2004; 13: 124-126
- 3 华开罗, 夏冰, 李春, 郭秋莎, 夏华向. Toll样受体4基因

- 多态性与消化性溃疡和幽门螺杆菌感染的相关性研究. *胃肠病学* 2006; 11: 408-411
- 4 谢维. MHC基因多态性和肿瘤的发生. *现代免疫学* 2004; 24: 441-444
- 5 Azuma T, Ito S, Sato F, Yamazaki Y, Miyaji H, Ito Y, Suto H, Kuriyama M, Kato T, Kohli Y. The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma induced by *Helicobacter pylori* infection. *Cancer* 1998; 82: 1013-1018
- 6 Caselli M, Balboni A. Relation between chronic gastritis, *Helicobacter pylori* and HLA: role of DQA1 and DQB1 molecular alleles. *Presse Med* 1996; 25: 1083-1084
- 7 杜意平, 叶红军, 龙霞, 于洁, 房家智, 王俊萍, 郝凤雯, 姜莉, 王圆圆. 广东汉族人十二指肠溃疡和HLA-DQB1等位基因的关联研究. *中华医学遗传学杂志* 2006; 23: 440-442
- 8 Sakai T, Aoyama N, Satonaka K, Shigeta S, Yoshida H, Shinoda Y, Shirasaka D, Miyamoto M, Nose Y, Kasuga M. HLA-DQB1 locus and the development of atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 1999; 34 Suppl 11: 24-27
- 9 钟雪梅, 许春娣, 奚容平, 陈舜年, 许玲娣, 范丽安. 儿童幽门螺杆菌感染与HLA-DQB1等位基因遗传多态性研究. *中国实用儿科杂志* 2005; 20: 233-235
- 10 王琳琳, 陈亭平, 林伟雄, 姜海行, 单庆文, 谢湘芝, 梁淡涓. 广西壮族、仫佬族和越南中部京族儿童幽门螺杆菌感染与HLA-DQA1相关性的研究. *中华儿科杂志* 2004; 42: 577-580
- 11 Azuma T, Konishi J, Tanaka Y, Hirai M, Ito S, Kato T, Kohli Y. Contribution of HLA-DQA gene to host's response against *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1994; 343: 542-543
- 12 黄永坤, 戚勤, 郝萍, 李海林, 文革生, 周丽芳. 幽门螺杆菌感染儿童HLA-DQA1的免疫遗传学特征. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 1735-1737
- 13 Watanabe Y, Aoyama N, Sakai T, Shirasaka D, Maekawa S, Kuroda K, Wambura C, Tamura T, Nose Y, Kasuga M. HLA-DQB1 locus and gastric cancer in *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 420-424
- 14 Perri F, Piepoli A, Quitadamo M, Quarticelli M, Merla A, Bisceglia M. HLA-DQA1 and -DQB1 genes and *Helicobacter pylori* infection in Italian patients with gastric adenocarcinoma. *Tissue Antigens* 2002; 59: 55-57
- 15 Wu MS, Hsieh RP, Huang SP, Chang YT, Lin MT, Chang MC, Shun CT, Sheu JC, Lin JT. Association of HLA-DQB1*0301 and HLA-DQB1*0602 with different subtypes of gastric cancer in Taiwan. *Jpn J Cancer Res* 2002; 93: 404-410
- 16 王平, 陈卫星. HLA基因多态性与幽门螺杆菌相关性消化道疾病研究进展. *浙江医学* 2004; 26: 560-561
- 17 钟雪梅, 许春娣, 奚容平, 陈舜年, 许玲娣, 范丽安. 人类白细胞抗原-DQB1与儿童十二指肠溃疡和幽门螺杆菌感染的相关性研究. *临床儿科杂志* 2005; 23: 692-694
- 18 廖小金. 表皮生长因子结构和生物学效应. *海峡药学* 2006; 18: 14-17
- 19 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ, Ernst H, Drozdowicz D, Pajdo R, Hahn EG. Expression of epidermal growth factor and transforming growth factor alpha during ulcer healing. Time sequence study. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 6-15
- 20 陈海鸥, 邢煜, 王岩, 黄峰. 表皮生长因子在消化性溃疡患者胃液内的含量. *医师进修杂志* 2003; 26: 40-41
- 21 张永锋, 谭永港, 赵燕萍, 杨敏. 胃液表皮生长因子在

■应用要点

本文从分子水平上阐述了消化性溃疡的发病机制, 使人们对消化性溃疡的认识提高到一个新的水平, 同时也为将来临床使用基因治疗消化性溃疡提供了理论基础。

同行评价

本文思路清晰, 问题和展望比较准确, 但PU难以治愈等概念不符合目前实际, 学术价值一般.

- 22 胃溃疡愈合中的作用. 深圳中西医结合杂志 2003; 13: 242-243
- 23 许春娣, 袁耀宗, 陈瞬年, 江石湖, 徐家裕, 甘人宝. 体液中表皮生长因子水平变化与消化性溃疡愈合的关系. 上海医学 2000; 23: 296-298
- 24 Fujiwara Y, Higuchi K, Hamaguchi M, Takashima T, Watanabe T, Tominaga K, Oshitani N, Matsumoto T, Arakawa T. Increased expression of transforming growth factor- α and epidermal growth factor receptors in rat chronic reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 521-527
- 25 Ma L, Wang WP, Chow JY, Yuen ST, Cho CH. Reduction of EGF is associated with the delay of ulcer healing by cigarette smoking. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278: G10-G17
- 26 Konturek SJ. Role of growth factors in gastroduodenal protection and healing of peptic ulcers. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 41-65
- 27 Itoh M, Imai S, Joh T, Yokoyama Y, Yasue N, Iwai A, Matsusako K, Endoh K, Kawai T, Takeuchi T. Effect of epidermal growth factor in combination with sucralfate or omeprazole on the healing of chronic gastric ulcers in the rat. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12 Suppl 1: S187-S191
- 28 Tarnawski A, Stachura J, Durbin T, Sarfeh IJ, Gergely H. Increased expression of epidermal growth factor receptor during gastric ulcer healing in rats. *Gastroenterology* 1992; 102: 695-698
- 29 Tarnawski AS, Tomikawa M, Ohta M, Sarfeh IJ. Antacid talcid activates in gastric mucosa genes encoding for EGF and its receptor. The molecular basis for its ulcer healing action. *J Physiol Paris* 2000; 94: 93-98
- 30 Skov Olsen P, Poulsen SS, Therkelsen K, Nexø E. Oral administration of synthetic human urogastrone promotes healing of chronic duodenal ulcers in rats. *Gastroenterology* 1986; 90: 911-917
- 31 Hayashi M, Tapping RI, Chao TH, Lo JF, King CC, Yang Y, Lee JD. BMK1 mediates growth factor-induced cell proliferation through direct cellular activation of serum and glucocorticoid-inducible kinase. *J Biol Chem* 2001; 276: 8631-8634
- 32 Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Schuppan D, Drozdowicz D, Kwiecien S, Majka J, Nakamura T, Hahn E. Effect of local application of growth factors on gastric ulcer healing and mucosal expression of cyclooxygenase-1 and -2. *Digestion* 2001; 64: 15-29
- 33 Tarnawski AS. Cellular and molecular mechanisms of gastrointestinal ulcer healing. *Dig Dis Sci* 2005; 50 Suppl 1: S24-S33
- 34 彭洪涛, 刘淑萍. bcl-2基因与细胞凋亡关系的研究进展. 内蒙古医学杂志 2006; 38: 348-351
- 35 Szabo I, Tarnawski AS. Apoptosis in the gastric mucosa: molecular mechanisms, basic and clinical implications. *J Physiol Pharmacol* 2000; 51: 3-15
- 36 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ, Pajdo R, Konturek JE, Kwiecien S, Taut A, Hahn EG. Apoptosis in gastric mucosa with stress-induced gastric ulcers. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50: 211-225
- 37 李佃贵, 李瑞东, 刘金里, 李晓芸, 顾洁, 李刚. 胃痛宁胶囊对胃溃疡大鼠胃黏膜bcl-2及bax基因蛋白表达的影响. 中国药业 2006; 15: 23-24
- 38 牛廷献, 史智勇, 姜进军. 凋亡相关基因bcl-2和Bax在大鼠应激性溃疡中的表达及作用. 中国实验动物学报 2005; 13: 170-172
- 39 Moss SF, Calam J, Agarwal B, Wang S, Holt PR. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 38: 498-501
- 40 Liu J, Li ZS, Wan XJ, Wang W. Expression and function of apoptosis-related genes Bcl-2/Bax and Fas/Fas L in the course of stress ulcer. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2003; 83: 504-509
- 41 Chen G, Sordillo EM, Ramey WG, Reidy J, Holt PR, Krajewski S, Reed JC, Blaser MJ, Moss SF. Apoptosis in gastric epithelial cells is induced by *Helicobacter pylori* and accompanied by increased expression of BAK. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 239: 626-632
- 42 Yang Y, Deng CS, Peng JZ, Wong BC, Lam SK, Xia HH. Effect of *Helicobacter pylori* on apoptosis and apoptosis related genes in gastric cancer cells. *Mol Pathol* 2003; 56: 19-24
- 43 Lee KM, Lee DS, Yang JM, Ahn BM, Lee EH, Yoo JY, Kim YJ, Chung IS, Sun HS, Park DH. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cell kinetics and expression of apoptosis-related proteins in gastric carcinogenesis. *Korean J Gastroenterol* 2003; 42: 12-19
- 44 Choi IJ, Kim JS, Kim JM, Jung HC, Song IS. Effect of inhibition of extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 pathway on apoptosis and bcl-2 expression in *Helicobacter pylori*-infected AGS cells. *Infect Immun* 2003; 71: 830-837
- 45 吴兰, 李元建. 降钙素基因相关肽和高血压研究进展. 医学理论与实践 2007; 20: 27-29
- 46 Tramontana M, Renzi D, Calabro A, Panerai C, Milani S, Surrenti C, Evangelista S. Influence of capsaicin-sensitive afferent fibers on acetic acid-induced chronic gastric ulcers in rats. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 406-413
- 47 Evangelista S, Renzi D. A protective role for calcitonin gene-related peptide in water-immersion stress-induced gastric ulcers in rats. *Pharmacol Res* 1997; 35: 347-350
- 48 Evangelista S. Role of sensory neurons in restitution and healing of gastric ulcers. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 2977-2984
- 49 张璐定, 高国华, 苏渊, 金志军, 包军. 降钙素基因相关肽对应激性胃溃疡的保护作用与一氧化氮的关系. 临床儿科杂志 2001; 19: 308-309
- 50 Takeuchi K, Kato S, Takehara K, Asada Y, Yasuiro T. Role of nitric oxide in mucosal blood flow response and the healing of HCl-induced lesions in the rat stomach. *Digestion* 1997; 58: 19-27
- 51 李小平, 邹琳, 王小琼, 余志强, 郭晓白, 喻德喧. 幽门螺杆菌相关性胃溃疡与内皮素、降钙素相关基因肽的变化及临床意义. 江西医学检验 2005; 23: 511-512, 532
- 52 Ohno T, Hattori Y, Komine R, Ae T, Mizuguchi S, Arai K, Saeki T, Suzuki T, Hosono K, Hayashi I, Oh-Hashi Y, Kurihara Y, Kurihara H, Amagase K, Okabe S, Saigenji K, Majima M. Roles of calcitonin gene-related peptide in maintenance of gastric mucosal integrity and in enhancement of ulcer healing and angiogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 215-225
- 53 Hayashi H, Ohno T, Nishiyama K, Boku K, Katori M, Majima M. Transient prevention of ethanol-induced gastric lesion by capsaicin due to release of endogenous calcitonin gene-related peptide in rats. *Jpn J Pharmacol* 2001; 86: 351-354
- 雷琳, 姜海行. 肠三叶因子的研究进展. 内科 2007; 2:

- 65-68
- 54 任建林, 潘金水, 卢雅丕. 三叶因子与胃黏膜保护的研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13: 2575-2577
- 55 Taupin DR, Kinoshita K, Podolsky DK. Intestinal trefoil factor confers colonic epithelial resistance to apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 799-804
- 56 Chinery R, Playford RJ. Combined intestinal trefoil factor and epidermal growth factor is prophylactic against indomethacin-induced gastric damage in the rat. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88: 401-403
- 57 Wright NA, Pike C, Elia G. Induction of a novel epidermal growth factor-secreting cell lineage by mucosal ulceration in human gastrointestinal stem cells. *Nature* 1990; 343: 82-85
- 58 聂时南, 李兆申, 湛先保, 许国铭, 屠振兴, 龚燕芳, 满晓华. 乳癌相关肽及肠三叶因子在应激胃粘膜损伤的早期修复作用. 解放军医学杂志 2002; 27: 214-216
- 59 Chinery R, Cox HM. Immunoprecipitation and characterization of a binding protein specific for the peptide, intestinal trefoil factor. *Peptides* 1995; 16: 749-755
- 60 苏云鹏, 李令媛, 俞梅敏, 茹炳根. 基因重组小肠三叶因子预防和治疗大鼠胃溃疡的研究. 药物生物技术 2000; 7: 136-140
- 61 Fang M, Wang W, Wang Y, Ru B. Bacterial expression and purification of biologically active human TFF3. *Peptides* 2004; 25: 785-792
- 62 Yu K, Jiang SF, Lin MF, Wu JB, Lin J. Extraction and purification of biologically active intestinal trefoil factor from human meconium. *Lab Invest* 2004; 84: 390-392
- 63 Babyatsky MW, deBeaumont M, Thim L, Podolsky DK. Oral trefoil peptides protect against ethanol- and indomethacin-induced gastric injury in rats. *Gastroenterology* 1996; 110: 489-497
- 64 王慈养, 吴婷, 陈玉丽. 幽门螺杆菌感染与血型相关性初步探讨. 中国人兽共患病杂志 2000; 16: 67-68

编辑 李军亮 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志计量单位标准

本刊讯 本刊计量单位采用国际单位制并遵照有关国家标准, GB3100-3102-93量和单位. 原来的“分子量”应改为物质的相对分子质量. 如30 kD改为 M_r 30 000或30 kDa(M 大写斜体, r 小写正体, 下角标); “原子量”应改为相对原子质量, 即 A_r (A 大写斜体, r 小写正体, 下角标); 也可采用原子质量, 其单位是 u (小写正体). 计量单位在+、-、 \pm 及-后列出. 如 $37.6 \pm 1.2^\circ\text{C}$, 45.6 ± 24 岁, 56.4 ± 0.5 d. 3.56 ± 0.27 pg/ml应为 3.56 ± 0.27 ng/L, 131.6 ± 0.4 mmol/L, $t = 28.4 \pm 0.2^\circ\text{C}$. BP用kPa(mmHg), RBC数用 $\times 10^{12}/\text{L}$, WBC数用 $\times 10^9/\text{L}$, WBC构成比用0.00表示, Hb用g/L. M_r 明确的体内物质以mmol/L, nmol/L或 $\mu\text{mol/L}$ 表示, 不明确者用g/L表示. 1 M硫酸, 改为1 mol/L硫酸, 1 N硫酸, 改为0.5 mol/L硫酸. 长10 cm, 宽6 cm, 高4 cm, 应写成10 cm \times 6 cm \times 4 cm. 生化指标一律采用法定计量单位表示, 例如, 血液中的总蛋白、清蛋白、球蛋白、脂蛋白、血红蛋白、总脂用g/L, 免疫球蛋白用mg/L; 葡萄糖、钾、尿素、尿素氮、 CO_2 结合力、乳酸、磷酸、胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油、钠、钙、镁、非蛋白氮、氯化物; 胆红素、蛋白结合碘、肌酸、肌酐、铁、铅、抗坏血酸、尿胆元、氨、维生素A、维生素E、维生素B₁、维生素B₂、维生素B₆、尿酸; 氢化可的松(皮质醇)、肾上腺素、汞、孕酮、甲状腺素、睾酮、叶酸用nmol/L; 胰岛素、雌二醇、促肾上腺皮质激素、维生素B₁₂用pmol/L. 年龄的单位有日龄、周龄、月龄和岁. 例如, 1秒, 1 s; 2分钟, 2 min; 3小时, 3 h; 4天, 4 d; 5周, 5 wk; 6月, 6 mo; 雌性♀, 雄性♂, 酶活性国际单位IU = 16.67 nkat, 对数log, 紫外uv, 百分比%, 升L, 尽量把 1×10^{-3} g与 5×10^{-7} g之类改成1 mg与0.5 μg , hr改成h, 重量 γ 改成mg, 长度m改成mm. 国际代号不用于无数值的文句中, 例如每天不写每d, 但每天8 mg可写8 mg/d. 在一个组合单位符号内不得有1条以上的斜线, 例如不能写成mg/kg/d, 而应写成mg/(kg \cdot d), 且在整篇文章内应统一. 单位符号没有单、复数的区分, 例如, 2 min不是2 mins, 3 h不是3 hs, 4 d不是4 ds, 8 mg不是8 mgs. 半个月, 15 d; 15克, 15 g; 10%福尔马林, 40 g/L甲醛; 95%酒精, 950 mL/L酒精; 5% CO_2 , 50 mL/L CO_2 ; 1 : 1 000肾上腺素, 1 g/L肾上腺素; 胃黏膜含促胃液素36.8 pg/mg, 改为胃黏膜蛋白含促胃液素36.8 ng/g; 10%葡萄糖改为560 mmol/L或100 g/L葡萄糖; 45 ppm = 45×10^{-6} ; 离心的旋转频率(原称转速)用r/min, 超速者用g; 药物剂量若按体质量计算, 一律以“/kg”表示. (常务副总编辑: 张海宁 2008-05-18)