

幽门螺杆菌在胃癌及其癌前疾病中的原位检测及意义

于秀文, 董楠楠, 宫月华, 徐倩, 袁媛

■背景资料

H. pylori 可以导致胃炎、胃溃疡以及增加胃癌的发生风险。目前, 诊断 *H. pylori* 感染的方法很多, 其中形态学检查, 特别是 HE, 在常规病理诊断的同时检测 *H. pylori* 感染, 既评价了组织学改变状况, 又观察了 *H. pylori* 感染情况, 故被学者广泛使用。

于秀文, 董楠楠, 宫月华, 徐倩, 袁媛, 中国医科大学附属第一医院普通外科研究所暨肿瘤研究所第三研究室 辽宁省高校肿瘤病因与预防重点实验室 辽宁省沈阳市 110001
于秀文, 2004年哈尔滨医科大学硕士, 副教授, 主要从事消化系统疾病的病因病理研究。
辽宁省高校重点实验室资助项目, No. 20060913

作者贡献分布: 此课题由于秀文、董楠楠、宫月华、徐倩及袁媛设计; 研究过程由于秀文与董楠楠操作完成; 本论文写作由于秀文、宫月华及徐倩完成; 袁媛修改定稿。

通讯作者: 袁媛, 110001, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第一医院普通外科研究所暨肿瘤研究所第三研究室, 辽宁省高校肿瘤病因与预防重点实验室. yyuan@mail.cmu.edu.cn
电话: 024-23256666-6153 传真: 024-22703576

收稿日期: 2008-08-19 修回日期: 2008-10-24
接受日期: 2008-10-27 在线出版日期: 2008-11-28

In situ detection of *Helicobacter pylori* in gastric cancer and precancerous diseases and its significance

Xiu-Wen Yu, Nan-Nan Dong, Yue-Hua Gong, Qian Xu, Yuan Yuan

Xiu-Wen Yu, Nan-Nan Dong, Yue-Hua Gong, Qian Xu, Yuan Yuan, Cancer Control Laboratory of Cancer Institute and General Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Supported by: the Projects Funded by Key Laboratories in Universities of Liaoning Province, No. 20060913

Correspondence to: Professor Yuan Yuan, Cancer Control Laboratory of Cancer Institute and General Surgery, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. yyuan@mail.cmu.edu.cn

Received: 2008-08-19 Revised: 2008-10-24

Accepted: 2008-10-27 Published online: 2008-11-28

Abstract

AIM: To investigate the distribution of *H. pylori* infection in gastric cancer and precancerous diseases and the role of *H. pylori* infection in the incidence and differentiation of gastric cancer, as well as the clinical value of *H. pylori* infection detection using immunohistochemical method.

METHODS: Biopsy specimens of gastric mucosa in various diseases were randomly selected from 327 cases in Zhuanghe region in Liaoning Province, including 63 cases of superficial gastritis, 62 cases of atrophic gastritis and 202 cases of gastric cancer. HE staining and immunohistochemical staining were used to measure the density of *H. pylori* infection in gastric mucosa and mucus.

tochemical staining were used to measure the density of *H. pylori* infection in gastric mucosa and mucus.

RESULTS: The *H. pylori* colonization status was higher in superficial gastritis group or in atrophic gastritis than gastric cancer group ($\chi^2 = 96.998, 87.542$, both $P < 0.01$), while the status was lower in gastric cancer group than pericancer mucosa ($\chi^2 = 5.378, P < 0.01$), higher in the intestinal gastric cancer group than in diffused gastric cancer ($\chi^2 = 19.253, P < 0.01$). When *H. pylori* density score was ≤ 2 , the *H. pylori* free status in superficial gastritis and atrophic gastritis were lower than that of gastric cancer ($\chi^2 = 6.526, 6.218$, both $P < 0.01$), and when *H. pylori* density score > 2 , it was higher in superficial gastritis group or atrophic gastritis group than in gastric cancer group ($\chi^2 = 20.252, 46.248$, both $P < 0.01$), it was higher in atrophic gastritis than in superficial gastritis ($\chi^2 = 4.746, P < 0.05$), and it was higher in the intestinal gastric cancer than in diffused gastric cancer ($\chi^2 = 6.784, P < 0.01$).

CONCLUSION: The *H. pylori* distribution is higher in superficial gastritis and atrophic gastritis than in gastric cancer, lower in gastric cancer than in pericancer mucosa, higher in the intestinal gastric cancer than in diffused one. There is no significant difference in the free *H. pylori* density score between gastric cancer tissue and pericancer mucosa. Immunohistochemical detection of *H. pylori* is better than HE staining.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Immunohistochemistry; Situ detection; Gastric diseases; Distribution status

Yu XW, Dong NN, Gong YH, Xu Q, Yuan Y. In situ detection of *Helicobacter pylori* in gastric cancer and precancerous diseases and its significance. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(33): 3740-3745

摘要

目的: 探讨 *H. pylori* 感染在胃癌及癌前疾病中的分布状态以及在胃癌的发生及分化中的作用以及免疫组化法检测 *H. pylori* 感染的价值。

■同行评议者

邹小明, 教授, 哈尔滨医科大学附属第二医院普外科

方法: 随机选取辽宁省庄河地区不同胃疾病胃黏膜活检标本327例, 包括慢性浅表性胃炎63例、萎缩性胃炎62例, 胃癌202例, 常规HE染色及免疫组织化学染色, 观察黏膜、黏液*H pylori*感染密度。

结果: 不同胃疾病*H pylori*在胃黏膜定植状态为浅表性胃炎、萎缩性胃炎高于胃癌($\chi^2 = 96.998, 87.542, \text{均} P < 0.01$), 胃癌组织低于癌周黏膜($\chi^2 = 5.378, P < 0.01$), 肠型胃癌高于弥漫型胃癌($\chi^2 = 19.253, P < 0.01$)。不同胃疾病*H pylori*在胃黏液游离状态为*H pylori*密度评分 ≤ 2 时, 浅表性胃炎、萎缩性胃炎低于胃癌($\chi^2 = 6.526, 6.218, \text{均} P < 0.01$), *H pylori*密度评分 > 2 时, 浅表性胃炎、萎缩性胃炎高于胃癌($\chi^2 = 20.252, 46.248, \text{均} P < 0.01$), 萎缩性胃炎高于浅表性胃炎($\chi^2 = 4.746, P < 0.05$), 胃癌与癌周黏膜无统计学差异, 肠型胃癌高于弥漫型胃癌($\chi^2 = 6.784, P < 0.01$)。

结论: 不同胃疾病*H pylori*分布, 浅表性胃炎、萎缩性胃炎高于胃癌, 胃癌低于癌周黏膜, 肠型高于弥漫型。黏液内游离*H pylori*密度评分胃癌组织与癌周黏膜无差异。免疫组化染色检测*H pylori*优于HE。

关键词: 幽门螺杆菌; 免疫组织化学; 原位检测; 胃疾病; 分布状态

于秀文, 董楠楠, 宫月华, 徐倩, 袁媛. 胃癌及其癌前疾病幽门螺杆菌原位检测及意义. 世界华人消化杂志 2008; 16(33): 3740-3745

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3740.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*H pylori*)是一种能运动的G⁻人类致病菌, 他可以导致胃炎、胃溃疡以及增加胃癌的发生风险^[1]。1994年世界卫生组织下属的国际癌症研究机构(IARC)已将其列为人类胃癌的I类致癌物^[2]。目前, 诊断*H pylori*感染的方法很多, 如细菌培养、形态学检查、快速尿素酶实验(RUT)及末梢血抗*H pylori*-IgG检测等^[3], 其中形态学检查, 特别是苏木素-伊红(HE)染色, 在常规病理诊断的同时检测*H pylori*感染, 既评价了组织学改变状况, 又观察了*H pylori*感染情况^[4], 故被学者广泛使用。但以往利用HE染色在胃癌组织中很少发现*H pylori*感染^[5]。那么究竟在胃癌发生过程中是否始终伴有*H pylori*感染? 在胃癌组织中*H pylori*的分布状况如何? 其与不同组织学分型胃癌关系如何? 目前尚不清

楚。本研究同步利用HE及免疫组织化学方法对不同胃疾病黏膜标本进行*H pylori*的原位检测, 旨在探讨*H pylori*感染在胃癌及癌前疾病、胃癌与癌周黏膜、胃癌不同组织学类型的分布状态, 同时探讨免疫组化方法检测*H pylori*感染的价值。

1 材料和方法

1.1 材料 随机选取辽宁省庄河地区1992-2007年经胃镜取材的胃黏膜标本共327例, 男201例, 女126例, 年龄32-77(平均年龄59.32)岁, 包括慢性浅表性胃炎63例、萎缩性胃炎62例, 胃癌202例。按胃癌的Lauren's分型^[6]: 肠型102例, 弥漫型100例。所有胃癌标本中有50例带有癌周黏膜(与癌不在同一块黏膜, 无癌组织浸润)。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色及HE染色: 免疫组织化学染色采用SP法(链酶卵白素-过氧化酶法)。一抗为多克隆兔抗*H pylori*-IgG(DAKO, Denmark A/S)浓缩型抗体, 工作浓度为1:25, SP试剂盒(福州迈新生物技术有限公司)操作步骤按说明书进行, 用0.01 mol/L柠檬酸缓冲液, pH6.0 \pm 0.1进行微波*H pylori*抗原修复。细菌培养的*H pylori*进行涂片, 阳性染色的涂片作为阳性对照, PBS代替一抗作阴性对照。HE染色即苏木素-伊红染色: 胃黏膜活检组织经950 mL/L乙醇固定, 石蜡包埋, 制成5 μm 切片, HE染色, 镜下观察。

1.2.2 结果判定: 免疫组织化学染色及HE染色评分标准相同。*H pylori*感染的程度依据显微镜下每个视野($\times 1000$)所见的细菌数目进行4级评分^[7]: 0分: 0个; 1分: 1-9个; 2分: 10-29个; 3分: 30-99个; 4分 ≥ 100 个。分别观察黏膜(胃黏膜小凹上皮表面、腺腔内)、黏液(黏膜表面黏液及远处黏液)*H pylori*, 每个部位观察2个视野, 取其均数作为该部位*H pylori*感染的密度值, 对积分进行4级综合判定: (-)为0分; (+)为0分 $<$ 积分 ≤ 1 分; (++)为1分 $<$ 积分 ≤ 2 分; (+++)为积分 > 2 分。

统计学处理 采用SPSS11.5软件进行 χ^2 和配对 χ^2 检验, 所有统计检验均为双侧概率检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫组化染色与HE染色判定*H pylori*感染密度的比较 免疫组化阳性的*H pylori*呈黄色或棕黄色, 而HE染色*H pylori*呈蓝色或紫蓝色, 单个细菌为短杆状或弯曲状, 可散在、成簇或成片排列。*H pylori*存在于胃黏膜小凹上皮表面、腺

■研究前沿

以往利用HE染色在胃癌组织中很少发现*H pylori*感染, 那么究竟在胃癌发生过程中是否始终伴有*H pylori*感染? 在胃癌组织中*H pylori*的分布状况如何? 其与不同组织学分型胃癌关系如何? 目前尚不清楚。

■相关报道

Sarosiek *et al* 研究发现萎缩性胃炎伴有胃酸的降低, 低胃酸影响了 *H pylori* 的定植, 但胃黏膜远端黏液内仍有 *H pylori* 的存在。

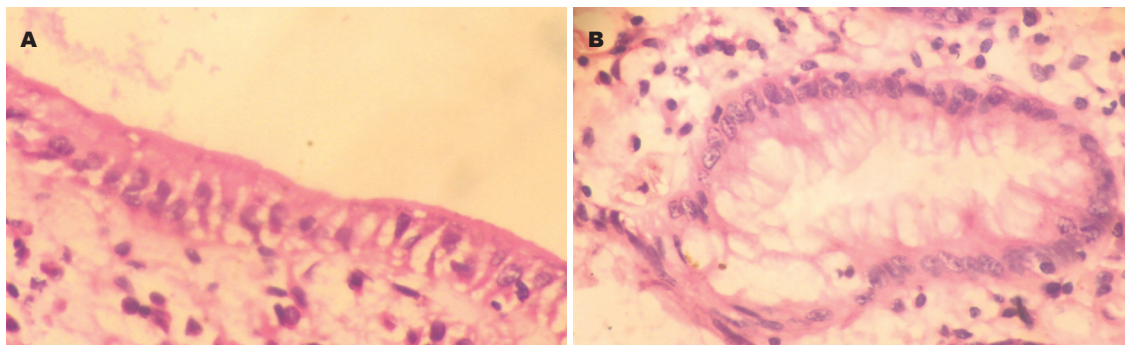


图1 胃病理组织HE染色观(SP×400). A: 浅表性胃炎表面上皮及附近黏液内见少量 *H pylori*; B: 萎缩性胃炎肠化黏膜腺体及黏膜表面未见 *H pylori*.

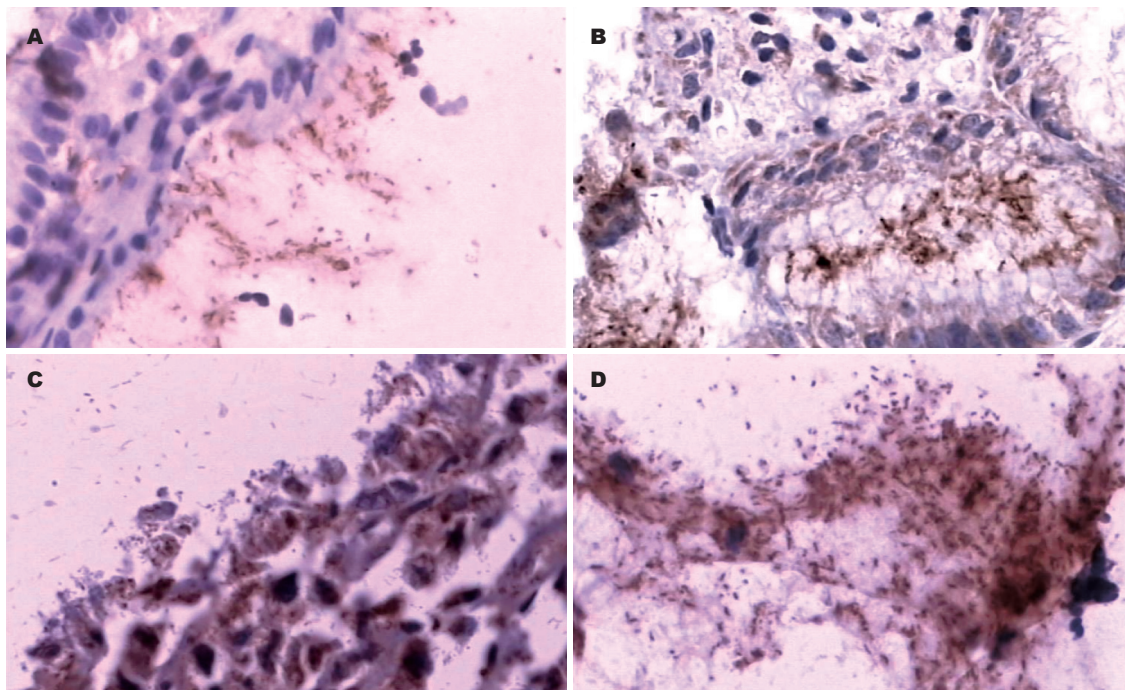


图2 胃病理组织免疫组化染色观(SP×400). A: 浅表性胃炎表面上皮及附近黏液内见 *H pylori*; B: 萎缩性胃炎肠化黏膜腺体及黏膜表面见 *H pylori*; C: 胃癌组织及表面见 *H pylori*; D: 胃癌组织黏膜远处黏液内见大量 *H pylori*.

表1 免疫组化染色与HE染色检测 *H pylori* 感染密度的比较

HE染色	免疫组化染色				总计
	-	+	++	+++	
-	33	38	37	44	152
+	0	37	41	29	107
++	0	4	17	21	42
+++	0	7	7	12	26
总计	33 ^b	86	102 ^b	106 ^b	327

^b $P < 0.01$ vs HE.

腔内、黏膜表面黏液及远处黏液中. 免疫组化染色与HE染色比较 *H pylori* 感染密度评分, 差异具有统计学意义($P < 0.01$, 表1). 免疫组化染色在胃

黏液内发现大量成簇或成片状排列的 *H pylori*, 而HE染色呈阴性(图1-2).

2.2 慢性浅表性胃炎、萎缩性胃炎、胃癌组织中 *H pylori* 分布 不同胃疾病 *H pylori* 在胃黏膜分布为浅表性胃炎、萎缩性胃炎高于胃癌($\chi^2 = 96.998$, $\chi^2 = 87.542$, $P < 0.01$); 而不同胃疾病 *H pylori* 在胃黏液分布为 *H pylori* 密度评分 ≤ 2 分时, 浅表性胃炎、萎缩性胃炎低于胃癌($\chi^2 = 6.526$, $\chi^2 = 6.218$, $P < 0.01$), *H pylori* 密度评分大于2时, 浅表性胃炎、萎缩性胃炎高于胃癌($\chi^2 = 20.252$, $\chi^2 = 46.248$, $P < 0.01$), 萎缩性胃炎高于浅表性胃炎($\chi^2 = 4.746$, $P < 0.05$, 表2).

2.3 胃癌与癌周黏膜组织中 *H pylori* 分布 50例相对应的胃癌及癌周组织 *H pylori* 在胃黏膜分布为

表 2 *H pylori*在慢性浅表性胃炎、萎缩性胃炎、胃癌中的分布

<i>H pylori</i> 密度评分	黏膜			黏液		
	浅表性胃炎	萎缩性胃炎	胃癌	浅表性胃炎	萎缩性胃炎	胃癌
-	8(12.7) ^a	10(16.1) ^b	163(80.7)	2(3.2) ^b	2(3.2) ^b	31(15.3)
+	18(28.6) ^a	16(25.8) ^b	23(11.4)	4(6.3) ^b	2(3.2) ^b	45(22.3)
++	24(38.1) ^a	23(30.1) ^b	9(4.5)	16(25.4)	7(11.3) ^b	59(29.2)
+++	13(20.6) ^a	13(30.0) ^b	7(3.5)	41(65.1) ^{ab}	51(82.3) ^b	67(33.2)
总计	63(100)	62(100)	202(100)	63(100)	62(100)	202(100)

^a*P*<0.05 vs 萎缩性胃炎; ^b*P*<0.01 vs 胃癌。表 3 *H pylori*在胃癌与癌周黏膜分布

胃癌	癌周黏膜		癌周黏液	
	<i>H pylori</i> (-)	<i>H pylori</i> (+)	<i>H pylori</i> (-)	<i>H pylori</i> (+)
<i>H pylori</i> (-)	22	19	6	6
<i>H pylori</i> (+)	1	8	1	37
总计	23	27 ^a	7	43

^a*P* = 0.00 vs 胃癌。表 4 *H pylori*在不同组织学类型胃癌组织中分布

<i>H pylori</i> 密度评分	黏膜		黏液	
	肠型	弥漫型	肠型	弥漫型
-	70(68.6) ^b	93(93.0)	9(8.8) ^{bd}	22(22.0) ^d
+	19(18.6) ^b	4(4.0)	27(26.5)	18(18.0)
++	8(7.8) ^b	1(1.0)	30(29.4)	29(29.0)
+++	5(4.9)	2(2.0)	36(35.3)	31(31.0)
总计	102(100)	100(100)	102(100)	100(100)

^b*P*<0.01 vs 弥漫型胃癌; ^d*P*<0.01 vs 黏膜。

胃癌18.0%(9/50)低于癌周黏膜54.0%(27/50)($\chi^2 = 5.378$, *P*<0.05),而在胃黏液分布胃癌与癌周黏液两者无统计学差异(*P*>0.05,表3)。

2.4 不同组织学类型胃癌组织中*H pylori*分布 肠型、弥漫型胃癌组织*H pylori*在胃黏膜分布为肠型高于弥漫型($\chi^2 = 19.253$, *P*<0.01),而在胃黏液中分布亦为肠型胃癌高于弥漫型($\chi^2 = 6.784$, *P*<0.01);同一类型胃癌*H pylori*的分布为黏液高于黏膜(*P*<0.01,表4)。

3 讨论

以往研究表明,*H pylori*感染与慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、胃及十二指肠溃疡、肠化生和胃癌相关^[8-10],是胃癌发生的始动因素^[11]。然而,利用常规检测方法,在慢性萎缩性胃炎、胃癌组织中*H pylori*检出率较低^[12]。本研究同时利用HE及免疫组织化学方法对不同胃疾病黏膜组织进行*H pylori*的原位检测,发现免疫组化方法对*H pylori*的检出率高于HE,此方法不仅能检测到定植于胃黏膜的*H pylori*,而且还能发现大量隐藏在胃黏液内游离的*H pylori*,而HE染色则为阴性。文献报道,免疫组织化学方法是一种特殊的检测*H pylori*感染的方法,该方法观察结果较稳定^[13],观察者间的一致率高达98%^[14]。本研究免疫组化方法检测结果显示,不同胃疾病*H pylori*在胃黏膜分布为浅表性胃炎、萎缩性胃

■创新盘点

本研究发现,黏膜内定植*H pylori*密度浅表性胃炎、萎缩性胃炎高于胃癌;胃癌低于癌周黏膜;肠型高于弥漫型。黏液内游离*H pylori*密度胃癌组织与癌周黏膜无差异。免疫组化染色检测*H pylori*优于HE染色。单纯检测定植于胃黏膜的*H pylori*数量不能全面反映患者*H pylori*感染状况,有必要对黏膜和黏液中的*H pylori*密度进行综合检测。

炎高于胃癌(*P*<0.05),在胃黏液分布为*H pylori*密度评分≤2分时,浅表性胃炎、萎缩性胃炎低于胃癌(*P*<0.01),*H pylori*密度评分大于2时,浅表性胃炎、萎缩性胃炎高于胃癌(*P*<0.01),萎缩性胃炎高于浅表性胃炎(*P*<0.05)结果提示,单纯检测定植于胃黏膜的*H pylori*数量不能全面反映患者*H pylori*感染的状况,有必要对黏膜和黏液中的*H pylori*密度进行综合检测。本研究发现从慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-胃癌发生过程中,定植于黏膜的*H pylori*逐渐减少,而黏液内*H pylori*密度仍处于较高水平,尤其在萎缩性胃炎的黏液中可以检出大量*H pylori*。Sarosiek et al^[15]报道萎缩性胃炎伴有胃酸的降低,低胃酸影响了*H pylori*的定植,但黏液内仍有*H pylori*的存在,游离的*H pylori*可以产生溶解黏液的酶,使黏膜层变薄,黏蛋白成分发生变化^[16-17],有利于*H pylori*通过黏液屏障与胃黏膜上皮细胞发生黏附及定植。黏附的*H pylori*可以产生一些毒力因子,如细胞毒素相关蛋白A(CagA)、空泡细胞毒素(VacA)等,直接损害胃黏膜或引起炎症反应,增加DNA损伤的机会,导致胃黏膜上皮细胞更新加速,从而引起胃癌的发生^[18-19]。提示,*H pylori*在癌前疾病及胃癌中是始终存在的,并处于较高水平。那么在胃癌及癌周围组织

■同行评价

本研究选题科学, 创新性较好, 实用性较强, 统计学处理正确, 具有很好的学术价值。

*H pylori*分布如何呢? 本研究结果显示, 在胃癌及癌周围组织均可检出*H pylori*, 胃癌及癌周围组织*H pylori*在胃黏膜分布为胃癌低于癌周黏膜($P<0.05$), 而在胃黏液内分布胃癌与癌周黏膜两者无统计学差异($P>0.05$)。从癌周组织到癌组织定植*H pylori*数量逐渐降低, 但其却以游离的方式存在于黏液内(76.0%), 与癌周正常组织(86.5%)经配对 χ^2 检验无统计学差异。说明同一患者体内癌组织及癌周围组织*H pylori*感染状况是相同的, 通过检测癌周围组织*H pylori*能够反映患者的感染状况。

目前研究表明, 肠型胃癌和弥漫性胃癌的发生过程不同。肠型胃癌经由*H pylori*感染胃炎→腺体萎缩→肠上皮化生→异型增生→胃癌, 而弥漫性胃癌则很少或不经历此过程^[20]。肠型胃癌*H pylori*检出率高于弥漫型胃癌(94.4% vs 42.1%)^[10]。本研究显示, 在肠型及弥漫型胃癌中均可检出*H pylori*, 肠型、弥漫型胃癌组织*H pylori*在胃黏膜分布为肠型高于弥漫型(31.4% vs 7%, $P<0.01$), 在胃黏液分布亦为肠型胃癌高于弥漫型(91.2% vs 78%, $P<0.01$)。即随着胃癌分化程度的降低, 定植于黏膜的*H pylori*以及游离于黏液的*H pylori*均减少。文献报道^[21]胃上皮细胞所分泌的黏液主要分布在肠型胃癌的腺腔表面而散在分布于弥散型胃癌的基质层, *H pylori*则恰恰依赖于腺腔内的黏液而存活。存活的*H pylori*可以不定期的与胃黏膜相互作用, 并分泌大量的cagA、vacA等毒素^[22], CagA通过IV分泌系统激活某些信号转导途径引起细胞的增殖和分化^[23-25], 形成不同类型的胃癌。

本研究采用免疫组化方法原位检测不同胃疾病、胃癌及癌周围黏膜、不同组织学类型胃癌*H pylori*在黏膜的定植状态及在黏液的游离状态的分布, 为*H pylori*与胃癌的发生研究提供了实验依据。

4 参考文献

- Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-1186
- Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241
- Taj Y, Essa F, Kazmi SU, Abdullah E. Sensitivity and specificity of various diagnostic tests in the detection of Helicobacter pylori. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003; 13: 90-93
- Ota H, Hosoda K, Kobayashi M, Genta RM. [Histological diagnosis of Helicobacter pylori using biopsy specimens] *Nippon Rinsho* 2003; 61:

- 61-65
- Sipponen P, Kosunen TU, Valle J, Riihelä M, Seppälä K. Helicobacter pylori infection and chronic gastritis in gastric cancer. *J Clin Pathol* 1992; 45: 319-323
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49
- Tokunaga Y, Shirahase H, Yamamoto E, Inao R, Hamaguchi S, Kanaji K, Kitaoka A, Yagi T, Tokuka A, Ohsumi K. Modified rapid urease test for Helicobacter pylori detection in relation to an immunohistochemical stain. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 617-621
- Matsuhisa T, Miki M, Yamada N, Sharma SK, Shrestha BM. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy, intestinal metaplasia and topography of chronic active gastritis in the Nepalese and Japanese population: the age, gender and endoscopic diagnosis matched study. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2007; 5: 295-301
- 成虹, 胡伏莲, 袁申元, 潘国宗. 北京地区消化性溃疡流行病学分析. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3518-3523
- Trajkov D, Stadelova K, Dimitrova M, Mishevski J, Serafimovski V. Helicobacter pylori and gastric carcinoma. *Prilozi* 2007; 28: 39-46
- Wu MS, Hung HW, Wang JT, Tseng CC, Shun CT, Wang HP, Lee WJ, Lin JT. Helicobacter pylori-seronegative gastric carcinoma: a subset of gastric carcinoma with distinct clinicopathologic features. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 2432-2436
- Araújo-Filho I, Brandão-Neto J, Pinheiro LA, Azevedo IM, Freire FH, Medeiros AC. Prevalence of Helicobacter pylori infection in advanced gastric carcinoma. *Arq Gastroenterol* 2006; 43: 288-292
- Marzio L, Angelucci D, Grossi L, Diodoro MG, Di Campli E, Cellini L. Anti-Helicobacter pylori specific antibody immunohistochemistry improves the diagnostic accuracy of Helicobacter pylori in biopsy specimen from patients treated with triple therapy. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 223-226
- Rotimi O, Cairns A, Gray S, Moayyedi P, Dixon MF. Histological identification of Helicobacter pylori: comparison of staining methods. *J Clin Pathol* 2000; 53: 756-759
- Sarosiek J, Marshall BJ, Peura DA, Hoffman S, Feng T, McCallum RW. Gastrointestinal mucus gel thickness in patients with Helicobacter pylori: a method for assessment of biopsy specimens. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 729-734
- Kang HM, Kim N, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, Lee HS, Jung HC, Song IS. Effects of Helicobacter pylori infection on gastric mucin expression. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 29-35
- 汪荣泉, 房殿春, 刘为纹, 罗元辉. 幽门螺杆菌感染与胃癌和癌旁组织中MUC1和MUC6基因表达的关系. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 584-585
- Suriani R, Colozza M, Cardesi E, Mazzucco D, Marino M, Grosso S, Sanseverinatti S, Venturini I, Borghi A, Zeneroli ML. CagA and VacA Helicobacter pylori antibodies in gastric cancer. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 255-258
- Farinati F, Cardin R, Cassaro M, Bortolami M, Nitti D, Tieppo C, Zaninotto G, Rugge M. Helicobacter pylori, inflammation, oxidative damage and gastric

- cancer: a morphological, biological and molecular pathway. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17: 195-200
- 20 Vauhkonen M, Vauhkonen H, Sipponen P. Pathology and molecular biology of gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 651-674
- 21 Endo S, Ohkusa T, Saito Y, Fujiki K, Okayasu I, Sato C. Detection of *Helicobacter pylori* infection in early stage gastric cancer. A comparison between intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *Cancer* 1995; 75: 2203-2208
- 22 宫月华, 柳云恩, 孙丽萍, 董楠楠, 袁媛. 中国辽宁地区人群幽门螺杆菌感染菌株与相关性胃疾病的关系. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3462-3467
- 23 Katoh M, Katoh M. FGF signaling network in the gastrointestinal tract (review). *Int J Oncol* 2006; 29: 163-168
- 24 Franco AT, Israel DA, Washington MK, Krishna U, Fox JG, Rogers AB, Neish AS, Collier-Hyams L, Perez-Perez GI, Hatakeyama M, Whitehead R, Gaus K, O'Brien DP, Romero-Gallo J, Peek RM Jr. Activation of beta-catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 10646-10651
- 25 Snider JL, Allison C, Bellaire BH, Ferrero RL, Cardelli JA. The beta1 integrin activates JNK independent of CagA, and JNK activation is required for *Helicobacter pylori* CagA+-induced motility of gastric cancer cells. *J Biol Chem* 2008; 283: 13952-13963

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

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

• 消息 •

世界华人消化杂志修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与世界华人消化杂志的合法权益, 本刊对修回稿要求如下.

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函. 内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部.

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将修改后的稿件及光盘寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理.

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负. 作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期): 起止页码. 如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有. 编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录. (常务副总编辑: 张海宁 2008-11-28)