

幽门螺杆菌感染与胃癌

时昭红, 刘浩

时昭红, 刘浩, 武汉市第一医院消化内科 湖北省武汉市 430022

作者贡献分布: 本文由时昭红负责资料收集和文章撰写; 刘浩负责资料收集和文章校对。

通讯作者: 时昭红, 教授, 430022, 湖北省武汉市中山大道215号, 武汉市第一医院消化内科. zhaohshi@126.com

电话: 027-85332319

收稿日期: 2011-08-02 修回日期: 2011-10-18

接受日期: 2011-11-10 在线出版日期: 2011-11-18

Helicobacter pylori infection and gastric cancer

Zhao-Hong Shi, Hao Liu

Zhao-Hong Shi, Hao Liu, Department of Gastroenterology, Wuhan First Municipal Hospital, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Zhao-Hong Shi, Professor, Department of Gastroenterology, Wuhan First Municipal Hospital, 215 Zhongshan Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. zhaohshi@126.com

Received: 2011-08-02 Revised: 2011-10-18

Accepted: 2011-11-10 Published online: 2011-11-18

Abstract

The 2005 Nobel Prize in Physiology and Medicine was awarded to Barry Marshall and Robin Warren for their discovery of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Now numerous epidemiological, clinical and experimental studies and reports emphasized the crucial role of *H. pylori* in the pathogenesis of gastric cancer (GC), but the specific mechanism is still unknown. In this paper, we undertake a systematic review of *H. pylori* infection-related GC epidemiological studies, animal models of *H. pylori* infection-induced GC, the relationship between the virulence genes of *H. pylori* and GC, the links between *H. pylori* infection and genes related to GC, and the correlation of *H. pylori* infection with gastric epithelial proliferation and apoptosis.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Gastric cancer; Pathogenesis

Shi ZH, Liu H. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(32): 3327-3331

摘要

2005年的诺贝尔生理学 and 医学奖授予了幽门

螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)的发现人巴里·马歇尔和罗宾·沃伦教授。迄今有大量的流行病学、临床和实验研究支持*H. pylori*是胃癌的致病因素,但其具体致病机制尚不完全明了。本文就*H. pylori*感染和胃癌的流行病学研究,*H. pylori*感染致胃癌的动物实验模型研究,*H. pylori*毒力基因与胃癌的关系,*H. pylori*感染与胃癌相关基因的关系和*H. pylori*感染与胃上皮细胞增殖和凋亡的关系等方面,系统阐述*H. pylori*感染和胃癌之间的关系。

关键词: 幽门螺杆菌; 胃癌; 致病机制

时昭红, 刘浩. 幽门螺杆菌感染与胃癌. 世界华人消化杂志 2011; 19(32): 3327-3331

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3327.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), 首先由巴里·马歇尔和罗宾·沃伦2人发现, 因此获得2005年的诺贝尔生理学 and 医学奖。*H. pylori*是一种需氧的革兰氏阴性细菌, 可以游动, 人的胃黏膜是*H. pylori*的自然定植部位。*H. pylori*的发现已彻底颠覆了人类许多种胃肠道疾病的基本理论, 目前认为*H. pylori*感染是慢性活动性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织(mucosa associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤和胃癌的主要致病因素, 1994年世界卫生组织/国际癌症研究机构(WHO/IARC)将*H. pylori*定为 I 类致癌因子。胃癌的发生是一个多因素、多步骤的复杂过程, 目前公认的*H. pylori*感染后肠型胃癌的发生模式是1995年Correa提出的“*H. pylori*感染-慢性胃炎-萎缩、肠化-异型增生-分化型腺癌”模式^[1], 但是*H. pylori*确切的致癌机制仍不十分清楚。现在虽然仍尚不能肯定两者有因果关系, 但大量的流行病学、临床和实验研究支持*H. pylori*是胃癌的始发因素, 亦是胃癌发生发展过程中的启动和促动因子。

1 *H. pylori*感染和胃癌的流行病学研究

流行病学研究表明^[2], *H. pylori*感染了世界范围

■背景资料

胃癌的发生是一个多因素、多步骤的复杂过程, 目前公认的*H. pylori*感染后肠型胃癌的发生模式是1995年Correa提出的“*H. pylori*感染-慢性胃炎-萎缩、肠化-异型增生-分化型腺癌”的模式, 但是*H. pylori*确切的致癌机制仍不十分清楚。现在虽然仍尚不能肯定两者有因果关系, 但大量的流行病学、临床和实验研究支持*H. pylori*是胃癌的始发因素, 亦是胃癌发生发展过程中的启动和促动因子。

■同行评议者

樊晓明, 主任医师, 复旦大学附属金山医院消化科; 黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科

■研究前沿

迄今有大量的流行病学、临床和实验研究支持*H. pylori*是胃癌的致病因素,但其具体致病机制尚不完全明了。

内一半以上的人口,其发病率各个国家不同,甚至同一国家的各个地区也不相同。目前已知发病率的高低与社会经济水平、人口密集程度、公共卫生条件以及水源供应有较密切的关系^[3]。*H. pylori*感染多发生在儿童时期,并且多数感染不出现临床症状,感染率随年龄而增加,但是不同地区、不同人群中存在显著性差异^[4]。在发达国家感染率达30%-50%,在发展中国家则高达80%-90%^[5]。我国曾在2001-2004年进行一项全国大规模的自然人群*H. pylori*流行病学调查,其研究结果显示全国各地*H. pylori*感染率存在很大差异,感染率为40%-90%,平均为59%^[6]。目前多数学者认为“人-人”“粪-口”是主要的传播方式和途径,亦可通过内镜传播,而且*H. pylori*感染在家庭内有明显的聚集现象。Konno等^[7]发现数名2-5岁的幼儿感染的*H. pylori*的DNA指纹与其母亲的相同,为*H. pylori*的家庭内部传播提供了直接证据。

胃癌在世界上肿瘤致死的原因中占第2位,流行病学调查表明2010年全球新增110万胃癌患者,其中60%病例发生在发展中国家^[4]。胃癌与*H. pylori*感染具有相似的流行病学特征:胃癌高发区人群中,*H. pylori*感染的年龄早且感染率高,萎缩性胃炎和肠化生也多于低发区;社会经济地位低下者,胃癌发生率高,*H. pylori*感染率也高;发达国家胃癌发生率低,*H. pylori*感染率也低;发展中国家胃癌发生率高,*H. pylori*感染率也高。国际性机构EUROGAST的大规模流行病学调查显示,*H. pylori*感染人群发生胃癌的风险是非感染人群的6倍。2001年Uemura等^[8]对1 526例日本人随访了7.8年,在*H. pylori*感染人群中检出胃癌病例达2.9%,而*H. pylori*感染阴性的人群中则没有1例检出胃癌。2004年Wong等^[9]在我国胃癌高发区福建长乐1项对1 630人随访达7.5年的研究证实,根除*H. pylori*之后可降低胃癌的发生率。

2 *H. pylori*感染致胃癌的动物实验模型研究

胃癌动物模型的成功建立,进一步证实了*H. pylori*感染在胃癌发生发展中的作用。目前,用于建立胃部疾病的动物模型有许多种,蒙古沙土鼠(Mongolian gerbils, MG)能持续感染*H. pylori*,病变与人类相似,是研究*H. pylori*与胃癌较理想的实验动物模型。1998年,Watanabe和Honda先后报道了单独使用*H. pylori*感染蒙古沙土鼠成功诱发胃癌,在动物实验中直接证实*H. pylori*与胃

癌发生有关,这是*H. pylori*研究史上的重大事件。Watanabe等^[10]首次单独用*H. pylori* TN2GF4菌株接种5周龄SPF级雄性MG,感染后第6周发生严重的慢性活动性胃炎及上皮增生,第26周出现胃溃疡和肠上皮化生等病变,第62周37%的MG幽门腺区发生高分化肠型腺癌。Honda等^[11]用*H. pylori* ATCC43504感染5周龄雄性MG后,胃黏膜出现严重的炎症反应,第6月胃窦小弯出现萎缩性胃炎和肠上皮化生,并向胃窦大弯和胃体扩散,18 mo后有2/5的MG发生高分化肠型腺癌。Brzozowski等^[12]研究进一步证实*H. pylori*感染MG 30 wk后,胃的功能及病理学上出现胃酸分泌下降、胃黏膜血流量减少及促胃液素分泌改变等变化,而在进行*H. pylori*根除治疗后以上变化都可以逆转。2003年,我国学者郑青单独采用*H. pylori*国际标准菌株ATCC43504或临床胃癌分离株感染蒙古沙土鼠,84 wk后18%模型发生高分化腺癌,并首次报道了雌性蒙古沙土鼠感染*H. pylori*亦能发展为胃癌^[13]。也有研究用不同剂量的甲基亚硝脲(MNU)或甲基硝基亚硝基胍(MNNG)与*H. pylori*共同作用喂饲MG,第40-50周发生肠型及弥漫性胃癌,而单独感染*H. pylori*和单用MNU或MNNG组无胃癌发生^[14]。

3 *H. pylori*毒力基因与胃癌的关系

*H. pylori*的主要毒力致病基因包括Cag致病岛(cag PAI)、特异性空泡毒素A(VacA)基因、上皮接触诱导蛋白(IceA)等位基因、血型抗原-黏附(BabA)基因和炎症外膜蛋白(OipA)基因。其中,CagA是PAI的一个标志性基因,与胃癌的关系可能最为密切。目前普遍认为,CagA阳性*H. pylori*感染者比CagA阴性*H. pylori*感染者更易患消化性溃疡、萎缩性胃炎和胃癌。在许多胃癌高发区如东亚等地区,几乎所有感染的*H. pylori*均为CagA阳性。与之形成鲜明对比的是,在西方国家感染的*H. pylori*只有60%含有Cag致病岛^[4]。Held等^[15]进行病例对照研究发现,cagA+*H. pylori*的患者患胃腺癌的危险是cagA-*H. pylori*的7.4倍。Ohnishi等^[16]首先在动物活体内实验证实了CagA是潜在的癌基因。他们通过研究转基因表达CagA的小鼠,发现其最终导致胃上皮细胞增生和胃腺癌形成,证实了CagA在*H. pylori*相关性胃癌中的重要作用。

VacA是参与*H. pylori*致病的另一重要毒力因子,可以引发多种细胞活性如细胞空泡形成、细胞膜通道形成、凋亡和免疫调节等。

VacA基因存在于所有的*H. pylori*菌株中, 但仅在50%-60%的菌株表达VacA蛋白. 研究发现VacA可影响B淋巴细胞抗原表达, 抑制T淋巴细胞的活化和增生, 调节T细胞因子的反应^[4]. Galmiche等^[17]发现VacA直接损伤线粒体, 导致细胞凋亡, 并有可能在肿瘤发生早期阶段起作用. Yuan等^[18]研究表明, VacA能引起线粒体去极化, 从而引起胃上皮细胞凋亡, 影响或干扰细胞骨架各成分, 引起肌动蛋白重排致使微管结构发生紊乱. 同时病例对照研究发现携带VacA s1、VacA m1等位基因患胃癌的风险分别增加了16倍和5.7倍^[19]. 这些研究结果均提示其在胃癌的发生发展过程中可能起着重要的作用.

OipA基因在*H. pylori*感染的胃黏膜炎症过程中起着重要的作用. 研究发现, OipA基因普遍表达于东亚地区各种*H. pylori*菌株中, 而在西方国家只有不超过50%的菌株表达OipA基因. Yamaoka等^[20]研究显示OipA基因与十二指肠溃疡和胃癌有明显的相关性. IceA有IceA1和IceA2两种基因型. IceA1和IceA2在临床分离株中的阳性表达率分别为68%和80%, 大约40%菌株呈双阳性表型. 胃癌病例IceA1阳性株显著高于胃炎病例($P<0.01$), 而且IceA1与VacAs1总是同时表达^[21]. 一项研究发现IceA1基因在胃腺癌中表达是胃炎的3.6倍, IceA1基因与VacAs1共同存在使胃腺癌发生的概率增加5.6倍^[22]. BabA是介导细菌黏附于胃上皮细胞的血型抗原. 单独有BabA2或与CagA(+)和VacAs1联合存在的*H. pylori*株使患者发生胃部癌前病变的危险性升高^[23]. Gerhard等^[24]研究显示, 同时表达BabA、CagA和VacAs1菌株(“三阳菌株”)与十二指肠溃疡、胃腺癌发生显著相关.

4 *H. pylori*感染与胃癌相关基因的关系

*H. pylori*感染可能使bcl-2、bax、ras、c-met和c-myc等癌基因激活. Konturek等^[25]研究表明*H. pylori*感染能诱导环氧合酶(Cox-2)表达, Cox-2可激活bcl-2基因, 从而使细胞持续增殖. Nardone等^[26]研究表明*H. pylori*感染与Bax蛋白的表达有关. Wang等^[27]测定了*H. pylori*感染者胃癌及癌前病变原癌基因表达, 提示*H. pylori*感染可能增加胃癌形成早期ras p21蛋白的表达. Churin等^[28]研究表明*H. pylori*感染后CagA蛋白可直接结合到胃黏膜上皮细胞中的c-met受体上激活c-met. Kabir等^[29]研究发现*H. pylori*感染可激活c-met而诱发胃癌. Cheng等^[30]研究证实, *H. pylori*感染与

c-myc基因的激活密切相关, *H. pylori*感染可能通过激活c-myc基因导致胃癌的发生.

*H. pylori*感染还可能使p53、p16、p27和APC等抑癌基因失活. *H. pylori*感染时胃内由炎症产生的氧自由基、超氧化物等可使p53基因突变或失活^[31]. Perri等^[32]研究发现P16和APC突变体在*H. pylori*感染患者胃黏膜细胞中过度表达. Shirin等^[33]研究显示, 在*H. pylori*阳性组P27Kip1的蛋白表达水平较低, 在*H. pylori*阴性组P27Kip1的蛋白表达水平较高, 两者呈负相关, 表明下调P27Kip1蛋白表达可能是*H. pylori*致胃癌的机制之一.

5 *H. pylori*感染与胃上皮细胞增殖和凋亡的关系

胃黏膜上皮细胞增殖和凋亡之间的动态平衡使胃结构功能处于正常状态, 而二者失衡会导致病变产生. 在*H. pylori*致胃癌发生、发展的过程中不仅存在细胞的过度增生, 而且存在细胞凋亡的异常. 研究表明, *H. pylori*感染可使胃黏膜上皮细胞增生活跃, 且增生活跃程度由胃小凹的基底部向顶部依次增加^[34]. Lynch等^[35]研究表明, *H. pylori*感染可使上皮细胞增殖超出正常水平1倍以上, 而在根除*H. pylori*后其增殖水平可恢复正常. Suzuki等^[36]对*H. pylori*诱导宿主细胞增殖机制的研究显示, *H. pylori*尤其是Cag致病岛阳性菌株, 通过丝裂原激活蛋白激酶途径使周期素D1激活, 导致细胞周期改变而增殖加速, 从而增加了胃癌的危险性. 同样有研究表明, *H. pylori*感染的胃黏膜上皮细胞凋亡数量增加, 而在根除*H. pylori*后凋亡细胞数降至正常, *H. pylori*可通过死亡受体途径(FasL)和线粒体途径激活caspase3诱导凋亡发生^[37]. 细胞凋亡的增加主要发生于胃黏膜病变的早期, 当病变演变为癌前病变及胃癌时, 细胞凋亡呈现分级性降低, 致使出现细胞增殖与凋亡明显失衡. Huang等^[38]研究显示, *H. pylori*感染可通过上调Cox-2的表达及下游分子的影响, 造成胃黏膜上皮细胞的增殖增加和凋亡抑制而导致胃癌的发生.

此外, *H. pylori*感染后引起胃黏膜急慢性炎症反应, 激活、分泌和释放多种细胞因子如IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等也可能与胃癌的发生发展有关. 而*H. pylori*感染引起的氧化损伤、促胃液素分泌水平的改变、胃黏膜Cox-2表达增加、人端粒酶RNA的表达和端粒酶活性增加, 以及亚硝酸盐和亚硝基化合物的增加等因素也可能在胃癌的发生过程中起到一定的作用.

■ 相关报道

Lynch等研究表明, *H. pylori*感染可使上皮细胞增殖超出正常水平1倍以上, 而在根除*H. pylori*后其增殖水平可恢复正常.

■同行评价

本文较全面综述了*H. pylori*与胃癌的研究现状,对临床有一定参考价值。

6 结论

*H. pylori*感染与胃癌的关系密切, *H. pylori*感染致胃癌机制的研究已取得显著进展。但胃癌的发生发展是一个多因素多步骤的过程, *H. pylori*感染如何引起肿瘤的发生并非单一机制能阐述清楚。揭示*H. pylori*感染与胃癌发生发展之间的关系,对于胃癌的预防和治疗具有重要的临床意义。相信随着现代分子生物学技术的发展以及研究的深入,将会进一步阐明*H. pylori*与胃癌的关系,为胃癌的防治提供新的理论和方法。

7 参考文献

- Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 Suppl 1: S37-S43
- Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T, Konturek JW, Pawlik WW. From nerves and hormones to bacteria in the stomach; Nobel prize for achievements in gastrology during last century. *J Physiol Pharmacol* 2005; 56: 507-530
- Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Gastric cancer and Helicobacter pylori infection. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 Suppl 3: 51-65
- Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Helicobacter pylori infection in gastric cancerogenesis. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 3-21
- Goodman KJ, Cockburn M. The role of epidemiology in understanding the health effects of Helicobacter pylori. *Epidemiology* 2001; 12: 266-271
- 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染的流行病学. *中国医刊* 2007; 42: 17-18
- Konno M, Fujii N, Yokota S, Sato K, Takahashi M, Sato K, Mino E, Sugiyama T. Five-year follow-up study of mother-to-child transmission of Helicobacter pylori infection detected by a random amplified polymorphic DNA fingerprinting method. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2246-2250
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-789
- Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 187-194
- Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115: 642-648
- Honda S, Fujioka T, Tokieda M, Satoh R, Nishizono A, Nasu M. Development of Helicobacter pylori-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998; 58: 4255-4259
- Brzozowski T, Konturek PC, Kwiecien S, Konturek SJ, Pajdo R, Drozdowicz D, Ptak A, Pawlik M, Stachura J, Pawlik WW, Hahn EG. Triple eradication therapy counteracts functional impairment associated with Helicobacter pylori infection in Mongolian gerbils. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 33-51
- Zheng Q, Chen XY, Shi Y, Xiao SD. Development of gastric adenocarcinoma in Mongolian gerbils after long-term infection with Helicobacter pylori. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1192-1198
- Kodama M, Murakami K, Sato R, Okimoto T, Nishizono A, Fujioka T. Helicobacter pylori-infected animal models are extremely suitable for the investigation of gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7063-7071
- Held M, Engstrand L, Hansson LE, Bergström R, Wadström T, Nyrén O. Is the association between Helicobacter pylori and gastric cancer confined to CagA-positive strains? *Helicobacter* 2004; 9: 271-277
- Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S, Sawa H, Miura M, Matsui A, Higashi H, Musashi M, Iwabuchi K, Suzuki M, Yamada G, Azuma T, Hatakeyama M. Transgenic expression of Helicobacter pylori CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 1003-1008
- Galmiche A, Rassow J, Doye A, Cagnol S, Chambard JC, Contamin S, de Thillot V, Just I, Ricci V, Solcia E, Van Obberghen E, Boquet P. The N-terminal 34 kDa fragment of Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release. *EMBO J* 2000; 19: 6361-6370
- Yuan JP, Li T, Shi XD, Hu BY, Yang GZ, Tong SQ, Guo XK. Deletion of Helicobacter pylori vacuolating cytotoxin gene by introduction of directed mutagenesis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2251-2257
- Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, Capelinha AF, Quint W, Caldas C, van Doorn LJ, Carneiro F, Sobrinho-Simões M. Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1680-1687
- Yamaoka Y, Kikuchi S, el-Zimaity HM, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of Helicobacter pylori oipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology* 2002; 123: 414-424
- Kidd M, Peek RM, Lastovica AJ, Israel DA, Kummer AF, Louw JA. Analysis of iceA genotypes in South African Helicobacter pylori strains and relationship to clinically significant disease. *Gut* 2001; 49: 629-635
- Koehler CI, Mues MB, Dienes HP, Kriegsmann J, Schirmacher P, Odenthal M. Helicobacter pylori genotyping in gastric adenocarcinoma and MALT lymphoma by multiplex PCR analyses of paraffin wax embedded tissues. *Mol Pathol* 2003; 56: 36-42
- Yu J, Leung WK, Go MY, Chan MC, To KF, Ng EK, Chan FK, Ling TK, Chung SC, Sung JJ. Relationship between Helicobacter pylori babA2 status with gastric epithelial cell turnover and premalignant gastric lesions. *Gut* 2002; 51: 480-484
- Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, Borén T, Rad R, Schepp W, Miehlke S, Classen M, Prinz C. Clinical relevance of the Helicobacter pylori gene for blood-group antigen-binding adhesin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 12778-12783
- Konturek PC, Kania J, Kukharsky V, Ocker S, Hahn EG, Konturek SJ. Influence of gastrin on the expression of cyclooxygenase-2, hepatocyte growth factor and apoptosis-related proteins in gastric epithelial cells. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 17-32
- Nardone G, Staibano S, Rocco A, Mezza E, D'armiento FP, Insabato L, Coppola A, Salvatore

- G, Lucariello A, Figura N, De Rosa G, Budillon G. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on cell proliferation, DNA status, and oncogene expression in patients with chronic gastritis. *Gut* 1999; 44: 789-799
- 27 Wang J, Chi DS, Kalin GB, Sosinski C, Miller LE, Burja I, Thomas E. *Helicobacter pylori* infection and oncogene expressions in gastric carcinoma and its precursor lesions. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 107-113
 - 28 Churin Y, Al-Ghoul L, Kepp O, Meyer TF, Birchnermeier W, Naumann M. *Helicobacter pylori* CagA protein targets the c-Met receptor and enhances the motogenic response. *J Cell Biol* 2003; 161: 249-255
 - 29 Kabir S. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on incidence of gastric cancer in human and animal models: underlying biochemical and molecular events. *Helicobacter* 2009; 14: 159-171
 - 30 Cheng Y, Chaturvedi R, Asim M, Bussière FI, Scholz A, Xu H, Casero RA, Wilson KT. *Helicobacter pylori*-induced macrophage apoptosis requires activation of ornithine decarboxylase by c-Myc. *J Biol Chem* 2005; 280: 22492-22496
 - 31 Morgan C, Jenkins GJ, Ashton T, Griffiths AP, Baxter JN, Parry EM, Parry JM. Detection of p53 mutations in precancerous gastric tissue. *Br J Cancer* 2003; 89: 1314-1319
 - 32 Perri F, Cotugno R, Piepoli A, Merla A, Quitadamo M, Gentile A, Pilotto A, Annese V, Andriulli A. Aberrant DNA methylation in non-neoplastic gastric mucosa of *H. Pylori* infected patients and effect of eradication. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1361-1371
 - 33 Shirin H, Sordillo EM, Kolevska TK, Hibshoosh H, Kawabata Y, Oh SH, Kuebler JF, Delohery T, Weghorst CM, Weinstein IB, Moss SF. Chronic *Helicobacter pylori* infection induces an apoptosis-resistant phenotype associated with decreased expression of p27(kip1). *Infect Immun* 2000; 68: 5321-5328
 - 34 Hönig A, Witte F, Mirecka J, Binder C, Schauer A. *Helicobacter pylori*-induced hyperproliferation: relevance for gastric cancer development in connection with mutagenic factors. *Anticancer Res* 2000; 20: 1641-1648
 - 35 Lynch DA, Mapstone NP, Clarke AM, Sobala GM, Jackson P, Morrison L, Dixon MF, Quirke P, Axon AT. Cell proliferation in *Helicobacter pylori* associated gastritis and the effect of eradication therapy. *Gut* 1995; 36: 346-350
 - 36 Suzuki N, Wakasugi M, Nakaya S, Okada K, Mochida R, Sato M, Kajiyama H, Takahashi R, Hirata H, Ezure Y, Koga Y, Fukuda Y, Shimoyama T. Production and application of new monoclonal antibodies specific for a fecal *Helicobacter pylori* antigen. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9: 75-78
 - 37 Wang J, Fan X, Lindholm C, Bennett M, O'Connell J, Shanahan F, Brooks EG, Reyes VE, Ernst PB. *Helicobacter pylori* modulates lymphoepithelial cell interactions leading to epithelial cell damage through Fas/Fas ligand interactions. *Infect Immun* 2000; 68: 4303-4311
 - 38 Huang SP, Wu MS, Shun CT, Wang HP, Hsieh CY, Kuo ML, Lin JT. Cyclooxygenase-2 increases hypoxia-inducible factor-1 and vascular endothelial growth factor to promote angiogenesis in gastric carcinoma. *J Biomed Sci* 2005; 12: 229-241

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选北京大学图书馆 2008年版《中文核心期刊要目总览》

本刊讯 《中文核心期刊要目总览》(2008年版)采用了被索量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达80余种, 统计文献量达32 400余万篇次(2003-2005年), 涉及期刊12 400余种。本版还加大了专家评审力度, 5 500多位学科专家参加了核心期刊评审工作。经过定量评价和定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1 980余种核心期刊, 分属七大编73个学科类目。《世界华人消化杂志》入选本版核心期刊库(见R5内科学类核心期刊表, 第66页)。(编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)