

# 解毒化痰健脾方对胃黏膜异型增生 *Thbs1* 基因甲基化的作用

李志钢, 张伟, 夏宽宏, 孙奇, 纪勇, 李玲

李志钢, 新疆维吾尔自治区中医医院专家门诊 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

张伟, 新疆维吾尔自治区中医医院耳鼻喉科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

夏宽宏, 新疆维吾尔自治区中医医院病理科 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

孙奇, 新疆维吾尔自治区中医医院医学研究设计与数据处理中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

纪勇, 新疆医科大学动物实验中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

李玲, 石河子大学医学院医学实验教学中心 新疆维吾尔自治区石河子市 832000

李志钢, 副主任医师, 博士后, 硕士生导师, 主要从事消化病的临床及实验研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81060288

作者贡献分布: 本课题由李志钢与张伟共同设计; 研究过程由李志钢与张伟共同完成; 病理分析由夏宽宏完成; 数据分析由孙奇、纪勇及李玲共同完成; 写作由李志钢完成; 纪勇与李玲进行修改。

通讯作者: 张伟, 主管护师, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市黄河路116号, 新疆维吾尔自治区中医医院耳鼻喉科。

doctorzhangwei@163.com

电话: 0991-5857265

收稿日期: 2014-09-30 修回日期: 2014-11-20

接受日期: 2014-12-05 在线出版日期: 2015-01-18

## Effect of Jiedu Huayu Jianpi Fang on *Thbs1* gene methylation in gastric mucosal dysplasia in rats

Zhi-Gang Li, Wei Zhang, Kuan-Hong Xia, Qi Sun, Yong Ji, Ling Li

Zhi-Gang Li, Department of Expert Outpatient Service, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Wei Zhang, Department of ENT, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Kuan-Hong Xia, Department of Pathology, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Qi Sun, Study Design and Data Processing Center, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Yong Ji, Animal Experimental Center of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Ling Li, Medical Experimental Teaching Center, Medical College of Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang

Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81060288

Correspondence to: Wei Zhang, Nurse-in-charge, Department of ENT, Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, 116 Huanghe Road, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. doctorzhangwei@163.com

Received: 2014-09-30 Revised: 2014-11-20

Accepted: 2014-12-05 Published online: 2015-01-18

## Abstract

**AIM:** To observe the effect of Chinese herbal medicine Jiedu Huayu Jianpi Fang (JHJF) on the methylation of the thrombospondin 1 (*Thbs1*) gene in gastric mucosal dysplasia (GMD), and to explore the possible mechanism of traditional Chinese medicine in the treatment of GMD.

**METHODS:** GMD was induced in rats, and GMD rats were randomly divided into a model control group (MG), a positive control group (PCG; treated with retinoic acid), or a JHJF treatment group (A; treated with JHJF). Ten normal rats comprised a control group (CG). Methylation specific PCR was used to detect the methylation status of the *Thbs1* gene in the gastric mucosa of rats. Pathological changes of the gastric mucosa were evaluated by HE staining.

**RESULTS:** The *Thbs1* gene was not methylated in groups CG and PCG, but the positive rate of *Thbs1* gene methylation was 33.33% (6/18) in group MG, and 20.00% (3/15) in group A. The methylation rate was significantly higher in group MG than in group A ( $P = 0.0198$ ). HE staining results showed mild GMD symptoms in groups MG, PCG and A, and after treatment, GMD symptoms were significantly improved in groups PCG and A.

**CONCLUSION:** Chinese herbal medicine JHJF results in significant demethylation of the *Thbs1* gene in GMD rats, and JHJF exerts a curative effect on GMD perhaps by decreasing the methylation level of the *Thbs1* gene.

## ■背景资料

DNA甲基化与胃癌的发生发展密切相关, 胃癌癌前病变阶段可通过有效的药物干预影响抑癌基因及其相关基因的甲基化程度, 从而使病程得到控制, 甚至转归。

## ■同行评议者

毛高平, 教授, 中国人民解放军空军总医院

## ■研究前沿

血小板反应蛋白1基因(thrombospondin 1, *Thbs1*)是重要的抑癌基因; DNA甲基化程度与癌症发生发展密切相关, 有效地药物干预增加癌基因甲基化程度或降低抑癌基因及其相关基因的甲基化程度, 对控制癌症发生发展进程具有重要的意义。

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Jiedu Huayu Jianpi Fang; Gastric mucosal dysplasia; *Thbs1* gene; Methylation

Li ZG, Zhang W, Xia KH, Sun Q, Ji Y, Li L. Effect of Jiedu Huayu Jianpi Fang on *Thbs1* gene methylation in gastric mucosal dysplasia in rats. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 243-248 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/243.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.243>

## 摘要

**目的:** 观察解毒化瘀健脾方对胃黏膜异型增生模型大鼠血小板反应蛋白1基因(*thrombospondin 1*, *Thbs1*)甲基化状态的影响, 并探讨解毒化瘀健脾方治疗胃黏膜异型增生的可能机制。

**方法:** 将实验性胃黏膜异型增生病变模型大鼠分为: 模型对照组(model control group, MG)、阳性对照组(positive control group, PCG)-西药维甲酸治疗组、解毒化瘀健脾方治疗组(Jiedu Huayu Jianpi Fang treatment group, A), 并以健康大鼠为对照组(control group, CG), 进行相应的药物干预; 取胃黏膜组织, 应用甲基化特异PCR技术检测*Thbs1*基因甲基化状态; HE染色观察各处理组胃黏膜组织结构变化差异。

**结果:** CG组10只健康大鼠胃黏膜经检测*Thbs1*基因均未发生甲基化, 胃黏膜异型增生MG组大鼠*Thbs1*基因的甲基化阳性检出率为33.33%(6/18); PCG组-西药维甲酸组同正常大鼠相同, *Thbs1*基因甲基化检出率为0.00%; A组治疗大鼠*Thbs1*基因甲基化比率(20.00%), 相比MG组显著降低( $P = 0.0198$ )。HE染色结果显示MG、PCG、A组呈现中轻度胃黏膜异型增生症状, 经治疗后PCG、A组异型增生趋于正常。

**结论:** 解毒化瘀健脾方对发生异型增生的胃黏膜组织*Thbs1*基因具有显著地去甲基化作用。解毒化瘀健脾方治疗胃黏膜异型增生可能与该药物使*Thbs1*基因甲基化程度显著降低有关。

© 2015版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 解毒化瘀健脾; 胃黏膜异型增生; *Thbs1*基因; 甲基化

**核心提示:** 解毒化瘀健脾中药可显著降低发生异型增生的胃黏膜血小板反应蛋白1基因(*thrombospondin 1*)的甲基化程度, 其临床用药取

效可能与此有关。

李志钢, 张伟, 夏宽宏, 孙奇, 纪勇, 李玲. 解毒化瘀健脾方对胃黏膜异型增生*Thbs1*基因甲基化的作用. *世界华人消化杂志* 2015; 23(2): 243-248 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/243.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.243>

## 0 引言

胃癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一。其病死率居世界第2位<sup>[1]</sup>, 居我国首位<sup>[2]</sup>。胃癌的发生常经历: 正常胃黏膜-慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-小肠型肠上皮化生-大肠型肠上皮化生-异型增生(中重度)-胃癌(肠型)<sup>[3]</sup>多个步骤的演变。其中又将肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)和异型增生(dysplasia, Dys)统为胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)阶段, 该阶段恶性发展为胃癌的几率极高, 如发生重度异型增生的患者的胃癌发病几率高达60%-80%<sup>[4,5]</sup>。有效缓解胃癌前病变向胃癌发展的进程甚至实现病程转归, 对胃癌的预防及治疗具有积极作用。研究发现: DNA甲基化与胃癌发生进展密切相关<sup>[6-8]</sup>。而基因的甲基化状态可因外界环境干预而改变, 故有效的药物干预可降低抑癌基因及其相关基因甲基化比率。解毒化瘀健脾方为治疗胃黏膜异型增生的临床经验方, 血小板反应蛋白1(*thrombospondin 1*, THBS1)对肿瘤的发生发展具有抑制作用<sup>[9]</sup>, 本研究拟通过检测经解毒化瘀健脾方治疗的胃黏膜异型增生模型大鼠*Thbs1*基因的甲基化状态, 探讨该药方治疗胃黏膜异型增生的可能机制, 为临床治疗提供理论参考。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** SPF级健康♂SD大鼠[SCXK(新)2011-0004]260只, 体质量100 g±10 g(体质量<120 g), 动物合格证号: SCXK(新)2011-0004, 均购自新疆医科大学实验动物中心<sup>[10]</sup>。解毒化瘀健脾方为临床经验方, 该组方(太子参、黄芪、百合、苏梗、三七粉、蒲公英、白花蛇舌草、焦麦芽等)药材购自新疆医科大学附属中医医院门诊中药房, 经新疆维吾尔自治区中医医院中药药理鉴定室中药师李玲主任鉴定。精确称取解毒化瘀健脾方生药, 加入清洁自来水浸泡30 min, 常规煎煮2次, 30 min/次, 4层纱布过滤滤液, 2次药液混合后, 加热浓缩为提取药液。制备好的药液, 装入玻璃器具中, 4℃放置备用。维甲

## ■相关报道

Lawler与Filleur等的研究发现THBS1蛋白参与细胞黏附、移行、增生、分化以及诱导血小板聚集和抑制血管生成的过程; Filleur等认为*Thbs1*基因对肿瘤的发生发展具有抑制作用。

表 1 *Thbs1* 基因甲基化特异PCR检测引物

基因		上游引物	下游引物
<i>Thbs1</i>	M	GTAAATTATATTTTGTGTTGGGAGTC	ATAACCACTCGTATTTCTTAACGTA
	U	ATTATATTTTGTGTTGGGAGTTGA	ATAACCACTCATATTTCTTAACATA

M: 甲基化引物; U: 非甲基化引物。

表 2 解毒化癥健脾方组与各组 *Thbs1* 基因甲基化比率差异统计  $n(\%)$ 

分组	$n$	甲基化	非甲基化	$P$ 值
正常组	10	0(0.00)	10(100.00)	0.0198 <sup>1</sup>
模型组	18	6(33.33)	12(66.67)	
阳性对照组	15	0(0.00)	15(100.00)	
解毒化癥健脾方组	15	3(20.00)	12(80.00)	

<sup>1</sup>为不符合 $\chi^2$ 检验条件采用Fisher精确概率法。

酸: 上海第六制药厂生产, 批号: H31020263, 使用当日碾成粉末状, 配制成10 mL/kg(4 mg/mL)悬浊液; DNeasy Blood & Tissue Kit(69581, Lot: 143374302)、EpiTect Fast Bisulfite Conversion Kits(59104, Lot: 142347785)均购自德国Qiagen公司; Robust HotStart DNA Polymerase购自美国KAPA Biosystems公司<sup>[10]</sup>; 96孔PCR板及封板膜(PCR-96M2-HS-C)购自美国AXYGEN公司<sup>[10]</sup>; 甲醛、二甲苯、无水乙醇、苏木精伊红染色等常规试剂。

## 1.2 方法

1.2.1 分组及给药: 分组: 随机选择10只健康♂SD大鼠作为正常对照组(control group, CG), 其余大鼠用于胃黏膜异型增生模型造模。从经检杀造模成功后<sup>[10]</sup>剩余的123只胃黏膜异型增生模型大鼠中随机选择18只为模型对照组(model group, MG), 其余模型大鼠阳性对照组(positive control group, PCG)-西药维甲酸组及解毒化癥健脾方治疗组(Jiedu Huayu Jianpi Fang treatment group, A)、解毒化癥健脾方各组方组(B、C、D、E、F组, 本文暂不作描述)各15只<sup>[10]</sup>。

给药: 各组药物剂量按实验动物与成人用药量的换算方法计算, 同时采用中剂量动物实验标准方法给药。解毒化癥健脾方全方水煎剂30.5 g/(kg·d)+三七粉0.83 g/(kg·d), 维甲酸对照组灌服维甲酸悬浊液0.04 g/(kg·d), 分别灌胃相应各组大鼠; 其中空白对照组、模型组分别灌服生理盐水10 mL/(kg·d); 治疗6 wk后断颈处死。取新鲜胃窦侧胃黏膜组织。

1.2.2 甲基化特异PCR法(methylation specific PCR, MSP)检测胃黏膜细胞中 *Thbs1* 基因的甲基化状态: 细胞DNA提取参照天根公司动物组织基因组提取试剂盒说明书; Nanodrop 2000核酸定量仪检测DNA浓度和纯度, 琼脂糖凝胶电泳检测DNA完整性; 亚硫酸盐修饰及纯化DNA参照EpiTect Fast Bisulfite Conversion Kits试剂盒进行。MSP法所用引物如表1。PCR产物经琼脂糖凝胶电泳, 溴化乙锭染色, 激光密度扫描仪(Pharmacia LKB Ul troscan)采集数据, 取同一基因的所有样本的平均值进行统计分析。

1.2.3 HE染色: 将40 g/L甲醛溶液中固定的胃窦材料取出, 去离子水6 h漂洗, 经70%、80%、90%各级乙醇溶液梯度脱水; 经无水乙醇与二甲苯1:1的混合溶液、二甲苯透明; 夹胃窦组织, 切面朝下包埋; 5  $\mu$ m切片; 展片后经二甲苯脱蜡两次, 然后经过100%、95%、90%、80%、70%各级酒精溶液复水; 苏木素染色; 伊红复染; 二甲苯透明, 中性树脂封片。

统计学处理 因本实验甲基化统计数据(表2)不符合 $\chi^2$ 检验条件, 故采用Fisher精确概率法。数据分析采用Sas9.3和Sas JMP Pro软件。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 大鼠胃黏膜组织中 *Thbs1* 基因甲基化情况 如表2所示, 33.33%的胃黏膜异型增生模型组大鼠 *Thbs1* 基因甲基化; CG组健康大鼠 *Thbs1* 基因甲基化检出率为0.00%; 由于胃异型增生具有多灶

### ■创新盘点

中医药治疗胃癌前病变具有明确的临床疗效, 但其具体的机制尚不完全明确, 本研究采用甲基化特异PCR法(methylation specific PCR, MSP)检测解毒化癥健脾中药干预后抑癌基因 *Thbs1* 甲基化受抑制程度, 结合组织结构的HE染色结果, 探索分析该中药治疗胃黏膜异型增生的可能机制, 对研究胃癌前病变具有重要的意义。



### ■应用要点

分析中药解毒化瘀健脾方影响胃黏膜异型增生抑癌基因的甲基化程度与该药物临床取效的关系,为临床用药指导提供实验参考依据。

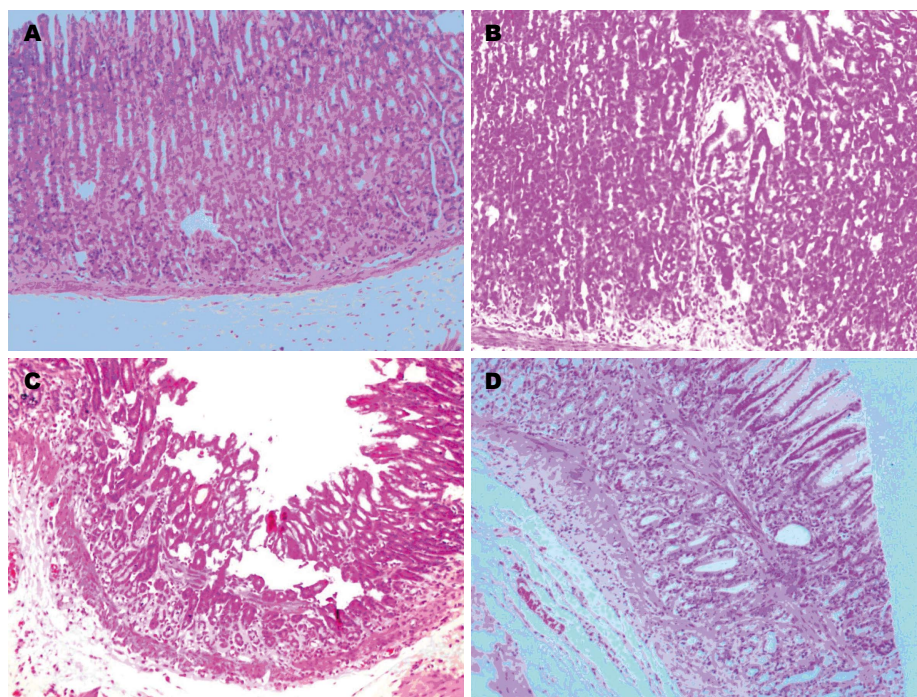


图1 各处理组胃黏膜组织的HE染色( $\times 100$ )。A: 正常组; B: 模型组; C: 阳性对照组; D: 解毒化瘀健脾方组。

性的特点,以及胃黏膜异型增生造模死亡率高致样本含量少的原因,限于经费有限,本组研究资料中,未观察到PCG组发生甲基化。经解毒化瘀健脾方药物治疗的15只胃黏膜异型增生大鼠中有3只大鼠被检测出*Thbs1*基因发生甲基化,即甲基化检出率为20.00%,相比MG组大鼠甲基化比率显著降低( $P=0.0198$ )。

**2.2 各组大鼠胃黏膜组织HE染色** 如图1所示,CG组胃黏膜厚度正常,上皮细胞及腺体排列整齐,大小形状较一致,腺上皮与腺管分界清楚;本研究中PCG组、A组的HE染色病理图片均选取了经治疗后仍可检测到异型增生改变的阳性图片(而经PCG组、A组治疗后逆转的病理组织图片改变同CG组),结果显示:MG组、PCG组、A组胃黏膜萎缩变薄,腺体数量减少,间质内有淋巴细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞浸润,可见淋巴滤泡形,细胞核紧密排列在基底,核染色质密集深染,核增大,核分裂象较少,核一般位于细胞的一半或2/3以下,尚保持一定极性。腺体结构不规则,形态稍紊乱,个别腺体呈共壁形象或囊性扩张。

### 3 讨论

异型增生是指胃黏膜上皮生长偏离了正常生长分化趋势,伴分化失调和恶性趋势的增生<sup>[11]</sup>。异型增生是病理诊断术语,一些文献译为非典型

性增生,一些文献将异型增生称之为间变,是良性的上皮内肿瘤,因胃异型增生具有多灶性的特点,其发生部位难以预料<sup>[12]</sup>。本研究亦证实了这一特点,在进行甲基化检测中,部分样本出现阴性,有可能为未取到异型增生的部位。异型增生属胃癌癌前病变,中、重度异型增生癌变率极高,但可因有效地药物干预得以逆转。

对于胃黏膜异型增生中医没有相应的称谓,但依据其不同的临床症状可归属于虚痞、痞满、胃痛、呃逆、嘈杂、吐酸等病证范畴。本研究认为异型增生病机为“毒损胃络”,“胃络虚”是本病的本,其包括:脾胃虚弱、胃阴虚;“气滞、血瘀、痰湿、热毒”构成的对胃黏膜的损害是“毒损”。解毒化瘀健脾方为临床经验方,该方由太子参、黄芪、百合、苏梗、三七粉、蒲公英、白花蛇舌草、焦麦芽等组成。根据现代药理研究,方中的益气养阴药对机体的细胞免疫、体液免疫以及非特异性免疫功能均有明显的调节作用;同时,益气养阴药有调节内分泌系统功能,在细胞的生长、分化、凋亡及机体内环境稳定中具有重要作用,其对内分泌腺变性、萎缩及内分泌系统功能低下有一定程度的改善作用。此外,益气养阴药对机体蛋白质、糖、脂质代谢具有一定的调节作用,他可增加蛋白质和核酸的合成。益气养阴药还能调整胃肠功能<sup>[13]</sup>。理气药可兴奋胃肠运动,从而消

除胀满;同时其尚具有利胆作用,促进胆汁分泌<sup>[13]</sup>.活血化瘀药对免疫系统有一定的调节作用,因而可抑制组织异常增生;同时,由于该类药物可加速血流、降低毛细血管的通透性、改善局部组织血液循环,故对各种炎症的早期及不同类型的炎症浸润均有明显疗效.清热解毒药具有抗菌、抗炎作用,以及能提高机体免疫功能,增强机体的抗病能力;同时具有抗肿瘤作用<sup>[13]</sup>.目前中医药治疗胃癌前病变在临床虽有明确的疗效,但取效的作用机理尚不完全明确<sup>[14]</sup>,需要进一步的动物药理实验研究,从分子水平进一步明确其机制.

研究发现,胃癌癌前病变向胃癌渐进发生的过程涉及遗传学与表观遗传学两大机制,其中表观遗传学机制的DNA甲基化与胃癌的发生进展密切相关<sup>[15]</sup>.DNA高甲基化可能抑制基因的表达,相应的DNA低甲基化则可促进基因表达<sup>[16]</sup>,某些癌基因的低甲基化和抑癌基因的高甲基化改变是细胞癌变的重要特征<sup>[17,18]</sup>.*Thbs1*基因属重要的抑制肿瘤发生发展的基因,可介导细胞黏附、移行、增生、分化以及诱导血小板聚集和抑制血管生成<sup>[9,19]</sup>,研究发现胃癌中该蛋白的表达受甲基化的影响呈下调趋势<sup>[20,21]</sup>.

本研究的研究结果亦发现发生异型增生的大鼠胃黏膜*Thbs1*基因甲基化程度显著高于健康大鼠( $P<0.05$ ).由甲基化调节的基因表达受有效的外界药物干预发生改变,本研究中经解毒化瘀健脾中药治疗6 wk的15只大鼠中仅3只被检出胃黏膜*Thbs1*基因甲基化,甲基化比率(20.00%)相比MG组大鼠(33.33%)显著降低( $P=0.0198$ ),即解毒化瘀健脾中药的干预可显著降低抑癌基因*Thbs1*的甲基化程度.结合各组胃黏膜组织的HE染色结果,MG组大鼠胃黏膜表现出中轻度异型增生的症状,中西药治疗组该症状均不同程度的得到控制、减轻,本研究认为解毒化瘀健脾中药对胃黏膜异型增生的临床有效治疗与该药方中的益气养阴药、理气药、活血化瘀药以及清热解毒药相互协同作用从而有效实现了抑癌基因*Thbs1*的去甲基化有关(有关每类中药的去甲基化作用将在今后的论文中陆续报告).异型增生的胃黏膜*Thbs1*甲基化程度较高,THBS1蛋白较低表达,其抑制血管生成及调节细胞分化、黏附的能力受到限制,如病情得不到控制,更多的血管生成可供增生组织更多的营养物质,增加其恶性病变的可能,失调的细胞分化、黏附也加剧了病变恶性程度,甚

至病灶转移.中药解毒化瘀健脾方的治疗显著降低*Thbs1*甲基化程度,增加THBS1蛋白的表达,使该蛋白功能得到正常发挥,有效缓解控制异型增生病情,阻止其向胃癌发展的进程.

胃癌的发生发展涉及多种基因、多条信号通路的共同参与调控,中药实现胃癌及癌前病变临床治疗的机制,仍需更多的动物实验与药理研究综合深入的分析探讨.

## 4 参考文献

- 1 胡品津,刘新光.消化内科学.第1版.北京:人民卫生出版社,2008:34
- 2 Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300 [PMID: 20610543 DOI: 10.3322/caac.20073]
- 3 Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60 [PMID: 49653 DOI: 10.1016/S0140-6736(75)90498-5]
- 4 蒋时红,刘旺根,张文娴,刘燕. 中医治法对胃癌前病变大鼠胃黏膜细胞凋亡的影响. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3012-3015
- 5 Lee JR, Chung WC, Kim JD, Lee KM, Paik CN, Jung SH, Jung JH, Lee YK, Han SW. Differential LINE-1 Hypomethylation of Gastric Low-Grade Dysplasia from High Grade Dysplasia and Intramucosal Cancer. *Gut Liver* 2011; 5: 149-153 [PMID: 21814593 DOI: 10.5009/gnl.2011.5.2.149]
- 6 朱新江,戴冬秋.表遗传学与胃肠道肿瘤. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3251-3256
- 7 Kim H, Kim YH, Kim SE, Kim NG, Noh SH, Kim H. Concerted promoter hypermethylation of hMLH1, p16INK4A, and E-cadherin in gastric carcinomas with microsatellite instability. *J Pathol* 2003; 200: 23-31 [PMID: 12692837 DOI: 10.1002/path.1325]
- 8 Honoki K, Tsujiuchi T, Mori T, Yoshitani K, Tsutsumi M, Takakura Y, Mii Y. Expression of the p16INK4a gene and methylation pattern of CpG sites in the promoter region in rat tumor cell lines. *Mol Carcinog* 2004; 39: 10-14 [PMID: 14694443 DOI: 10.1002/mc.10165]
- 9 Filleur S, Volpert OV, Degeorges A, Voland C, Reihel F, Clézardin P, Bouck N, Cabon F. In vivo mechanisms by which tumors producing thrombospondin 1 bypass its inhibitory effects. *Genes Dev* 2001; 15: 1373-1382 [PMID: 11390357]
- 10 李志钢,张伟,邱作成,夏宽宏,纪勇,李玲,连军,安娟. 解毒化瘀健脾方对胃黏膜异型增生模型大鼠 p16、PTEN 基因的去甲基化和蛋白诱导表达. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 1247-1255
- 11 刘秋梅,孙安祥.胃黏膜活检异型增生与癌的鉴别. *实用医技杂志* 2006; 13: 2429-2430
- 12 王鲁平,丁华野,虞积耀.胃上皮异型增生和相关病变病理诊断的进展. *中华病理学杂志* 2000; 29: 458-460
- 13 孙建宁. *中药药理学*. 北京:中国中医药出版社,2006: 208-212, 113-115, 142-147
- 14 刘尚香,田耀洲. 中医药对逆转胃癌癌前病变的研究. *吉林中医药* 2010; 30: 849-851
- 15 朱新江,戴冬秋.表遗传学与胃肠道肿瘤. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3251-3256
- 16 沈文静,戴冬秋,滕玥,刘洁. 5-Aza-CdR体外诱导胃癌细胞系p16基因去甲基化及表达增强. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2082-2086

## ■名词解释

胃黏膜异型增生:指胃黏膜上皮和腺体的一类偏离正常分化,形态和机能上呈异型性表现的增生性病变.

## ■同行评价

本文选题较新颖,设计合理,结果可信,对慢性胃疾病的中西医结合治疗的临床和基础研究具有一定的意义。

- 17 Wong ML, Tao Q, Fu L, Wong KY, Qiu GH, Law FB, Tin PC, Cheung WL, Lee PY, Tang JC, Tsao GS, Lam KY, Law S, Wong J, Srivastava G. Aberrant promoter hypermethylation and silencing of the critical 3p21 tumour suppressor gene, RASSF1A, in Chinese oesophageal squamous cell carcinoma. *Int J Oncol* 2006; 28: 767-773 [PMID: 16465383]
- 18 Fang JY, Lu R, Mikovits JA, Cheng ZH, Zhu HY, Chen YX. Regulation of hMSH2 and hMLH1 expression in the human colon cancer cell line SW1116 by DNA methyltransferase 1. *Cancer Lett* 2006; 233: 124-130 [PMID: 16473673 DOI: 10.1016/j.canlet.2005.03.005]
- 19 Lawler J. Thrombospondin-1 as an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *J Cell Mol Med* 2002; 6: 1-12 [PMID: 12003665 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2002.tb00307.x]
- 20 Kim JH, Jung EJ, Lee HS, Kim MA, Kim WH. Comparative analysis of DNA methylation between primary and metastatic gastric carcinoma. *Oncol Rep* 2009; 21: 1251-1259 [PMID: 19360301 DOI: 10.3892/or.00000348]
- 21 Oue N, Matsumura S, Nakayama H, Kitadai Y, Taniyama K, Matsusaki K, Yasui W. Reduced expression of the TSP1 gene and its association with promoter hypermethylation in gastric carcinoma. *Oncology* 2003; 64: 423-429 [PMID: 12759541 DOI: 10.1159/000070302]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生<sup>[1]</sup>报告……,潘伯荣等<sup>[2-5]</sup>认为……;PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。