

胃癌组织及转移淋巴组织中胃泌素基因的表达*

赵艳¹, 谢渊¹, 王文玲², 汪苏¹, 陈娴¹, 周建奖^{1,2**}

(1. 贵阳医学院 分子生物学重点实验室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州省肿瘤医院 内科, 贵州 贵阳 550004)

[摘要] 目的: 分析胃癌患者癌组织及转移淋巴结组织中胃泌素基因的表达, 进一步阐明胃泌素与胃癌发生、发展的相关机制, 为胃癌的防治提供实验依据。方法: 收集胃癌手术患者的癌组织、癌旁组织、淋巴结组织, 提取及纯化总 RNA, 采用 Taqman 实时荧光定量 PCR 技术测定胃泌素 mRNA 的表达。结果: 胃泌素 mRNA 表达在胃癌组织较癌旁组织降低, 为癌旁组织的 0.063 倍; 淋巴组织较癌旁组织增加, 为癌旁组织的 35.482 倍; 胃泌素 mRNA 在胃窦癌组癌组织及淋巴组织较胃体癌组增加, 分别为胃体癌组的 3.074 倍和 9.190 倍; 胃泌素 mRNA 在淋巴转移组的癌组织及淋巴组织较未转移组增加, 分别为未转移组的 59.912 倍和 5.895 倍; 胃泌素 mRNA 在 >T2 组的癌组织及淋巴组织较 ≤T2 组增加, 分别为 ≤T2 组 1.540 倍和 13.833 倍, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论: 胃泌素在胃癌的发生、发展中有重要的作用, 胃泌素与胃癌发生部位、淋巴结转移及临床分型密切相关。

[关键词] 胃肿瘤; 胃泌素类; Taqman 实时荧光定量 PCR (Real-time PCR); 基因表达

[中图分类号] R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2011)03-0259-04

Expression of Gastrin Gene in Human Gastric Cancer Tissues and Metastatic Lymphatic Tissues

ZHAO Yan¹, XIE Yuan¹, WANG Wenling², WANG Su¹, CHEN Xian¹, ZHOU Jianjiang^{1,2*}

(1. The Key Laboratory of Molecular Biology, Guiyang Medical College, Guiyang 550004, Guizhou, China; 2. Department of Internal Medicine, Cancer Hospital of Guizhou Province, Guiyang 550004, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the relationship of expression levels of gastrin gene in matched human gastric carcinoma, lymph tissue and adjacent non-neoplastic mucosa of gastric cancer patients with development and progression of the disease. **Methods:** Total RNA was extracted and purified from gastric carcinoma tissues, lymph tissue and adjacent non-neoplastic mucosa of patients, and gastrin mRNA levels (mRNAL) were determined with Taqman real-time quantitative PCR. **Results:** The mRNAL in gastric carcinoma tissues was lower than that in adjacent non-neoplastic mucosa (with ratio of 0.063), and was higher in metastatic lymphatic tissue than that in adjacent non-neoplastic mucosa (with ratio of 35.482). The mRNAL was higher in carcinoma and lymphatic tissues in sinus ventriculi than those in corpus ventriculi with ratios of 3.074 and 9.190 respectively. The mRNAL was higher in cancer and metastatic lymphatic tissues of metastasis group than those of non-metastatic group with ratios of 9.912 and 59.912 respectively. The mRNAL was higher in cancer and metastatic lymphatic tissues of group >T2 than those of group ≤T2 with ratios of 1.540 and 13.833 respectively, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusions:** Gastrin has important significance in the development of gastric cancer. Its expression is highly correlated with situs, metastases and clinical manifestation of gastric cancer.

[Key words] stomach neoplasms; gastrins; Taqman real-time quantitative PCR; gene expression

* [基金项目] 贵州省国际科技合作重点项目资助 [黔科合外 G 字(2008)700119]。

** 通讯作者 E-mail: zjjdb@hotmail.com

胃泌素(Gastrin)是胃肠道的一种多肽激素,由G细胞产生,G细胞位于胃窦、十二指肠和空肠上段,大多数Gastrin自幽门腺区域分泌。Gastrin能与胃泌素受体特异性结合,主要具有刺激胃酸分泌和对胃肠黏膜的营养作用。研究证明,胃泌素也是一种促生长因子,可刺激胃肠道黏膜增殖,促进胃癌的发生。胃癌组织中存在胃泌素/CCK-B受体组成的自分泌环(即胃癌细胞既表达CCK-B受体,又分泌胃泌素,胃泌素作为生长因子与细胞膜上CCK-B受体结合,刺激细胞生长),并在胃癌的发病机制及进程中起重要作用^[1]。有关消化道肿瘤组织、血清中胃泌素水平的研究结果尚不一致,多数研究结果显示肿瘤患者组织、血清中Gastrin含量高于健康对照组和胃肠道良性疾病组^[1~3],有实验结果显示胃癌患者基础状态下Gastrin水平明显低于良性疾病^[4],这可能与其研究方法有关。以前多采用的是RT-PCR技术或免疫组化技术进行研究,这两种方法一种是半定量法、一种是定性法,具有一定的局限性。实时荧光定量PCR技术,在PCR反应体系中加入荧光基团,利用荧光信号积累实时监测整个PCR进程,通过对每个样品Ct值的计算获得定量结果。目前用TaqMan荧光探针法检测胃癌组织中胃泌素基因表达研究尚未见报道,尤其是对转移淋巴组织中胃泌素基因表达的研究未见报道。因此本课题应用Taqman实时荧光RT-PCR技术研究胃癌组织、淋巴组织中胃泌素mRNA的表达,探讨胃泌素在胃癌发生发展中的作用机制,为胃癌防治对策提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床病例来源

选择2006-2009年行胃切除并得到病理确诊的胃癌患者25例,男20例,女5例;年龄41~77岁,平均年龄57.9岁。分别取术后胃癌组织、癌周切缘组织及胃周淋巴结,20~30 min内液氮快速冷冻。癌周切缘组织经术后病理检查未见肿瘤细胞,淋巴结组织为术中清扫的胃周淋巴结。

1.1.2 主要试剂

β -actin引物和探针、胃泌素引物和探针、TaqMan Universal PCR Master Mix、RNA纯化试剂盒均购于美国应用生物系统公司(ABI)、Trizol试剂购于Invitrogen公司;MMLV逆转录酶购于Promega公

司、RNase Inhibitor、Oligo dT、dNTP购于宝生公司。

1.2 方法

1.2.1 组织标本的采集和保存

手术同时取胃癌组织、癌旁组织及肿大淋巴结组织,分别放入1 ml RNA保护液, -85℃存放。

1.2.2 总RNA的提取

运用标准Trizol-酚-氯仿一步法提取总RNA,用RNA纯化柱进行RNA纯化。用紫外分光光度法测定RNA的量,A260/A280鉴定RNA纯度。

1.2.3 TaqMan实时荧光定量RT-PCR(Real-time RT-PCR)检测胃泌素转录水平

取2 000 ng总RNA,经MMLV逆转录酶催化合成cDNA,以此为模板进行荧光定量PCR扩增胃泌素和 β -actin基因,运用TaqMan Universal PCR Master Mix试剂盒在ABI Prism 7300型实时荧光定量PCR仪上检测,根据扩增的曲线,计算出各样本的初始拷贝数。实验过程中以 β -actin作为内对照。

1.2.3.1 引物、探针序列 由ABI公司提供胃泌素基因表达试剂盒(ABI(Scoresby, Victoria, Australia), Assay ID Hs00174945-ml); Human ACTB(beta actin) Endogenous Control, 编号4333762T; TaqMan Universal PCR Master Mix, 编号4304437。

1.2.3.2 cDNA合成 逆转录反应体系25 μ l:总RNA 2 000 ng,加入Oligo dT18(100 pmol/L)1 μ l, DEPC水补足12 μ l,混匀置70℃水浴5 min,迅速取出转置冰上,短暂离心,再加入dNTPs(10 mmol/L)5 μ l, MMLV 5 \times Reactin buffer 5 μ l, 40 U/ μ l RNase Inhibitor 0.75 μ l, 200 U/ μ l MMLV逆转录酶1 μ l,加DEPC处理水至25 μ l。循环参数:42℃ 60 min, 95℃ 5 min, 4℃ 保存,置-20℃备用。

1.2.3.3 实时荧光定量PCR PCR反应体系20 μ l:包括TaqMan Universal PCR Master Mix(2 \times)10 μ l, TaqMan Assays试剂(20 \times)1.0 μ l, cDNA 2 μ l,余量用去离子水补足。PCR扩增条件:50℃ 2 min, 95℃预变性10 min, 95℃变性15 s, 60℃ 1 min,共40个循环。

1.3 数据分析和统计学处理

ABI 7300型实时荧光定量PCR仪采集待测Gastrin基因及内参照 β -actin扩增各循环荧光信号,以SDS1.4软件(Applied Biosystems)进行荧光收集和资料分析。SDS1.4软件分析其 $\Delta\Delta Ct$ 值及RQ(relative quantity)值, $RQ = 2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ 。分析结果以 β -actin为内对照,计算Gastrin的相对水平,与对照组的结果进行比较,计算Gastrin的表达

水平。结果用($\bar{x} \pm s$)表示。采用 SPSS 11.5 进行统计分析,多样本比较用单因素方差分析。显著性水平为 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为统计学差异有显著性。计算公式: $\Delta Ct = \text{Gastrin Ct 值} - \beta\text{-actinCt 值}$, $\Delta\Delta Ct = \text{实验组 } \Delta Ct - \text{对照组 } \Delta Ct$ (癌旁组 ΔCt), $RQ(\text{相对表达量}) = 2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ 。

2 结果

2.1 Gastrin mRNA 的表达水平

以癌旁组织 Gastrin mRNA 的表达量 $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ 为 1,胃癌患者 Gastrin mRNA 表达癌组织较癌旁组织降低,为癌旁组织的 0.063 倍。淋巴组织较癌旁组织增加,为癌旁组织的 35.482 倍,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 Gastrin mRNA 在胃癌患者癌旁组织、癌组织、淋巴组织中的表达

Tab. 1 Expression of gastrin mRNAL in gastric carcinoma tissues, adjacent non-neoplastic mucosa and lymph tissue of patients with gastric cancer

分组	n	$\beta\text{-actinCt 值}$	Gastrin Ct 值	$2^{-(\Delta\Delta Ct)}$
癌旁组织	25	24.77 \pm 4.83	33.86 \pm 7.19	1
癌组织	25	22.92 \pm 6.20	36.01 \pm 5.16	0.063 ⁽¹⁾
淋巴组织	15	26.67 \pm 7.54	30.61 \pm 6.21	35.482 ⁽¹⁾

注:⁽¹⁾与癌旁组织比较, $P < 0.05$ 。

2.2 Gastrin mRNA 与胃癌发生部位的相关性

胃窦癌组癌组织、淋巴组织 Gastrin mRNA 表达均较胃体癌组增加,分别为胃体癌组癌组织、淋巴组织的 3.074 倍、9.190 倍,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 Gastrin mRNA 在胃体癌和胃窦癌中的表达

Tab. 2 Expression of gastrin mRNAL in stomach body cancer and cancer of sinus vertriculi

胃癌部位	n	取材	$\beta\text{-actinCt 值}$	Gastrin Ct 值	$2^{-(\Delta\Delta Ct)}$
胃体癌	7	癌旁组织	26.49 \pm 4.60	36.35 \pm 8.17	1
		癌组织	20.51 \pm 3.24	36.79 \pm 4.12	0.0116
		淋巴组织	26.77 \pm 6.17	32.52 \pm 7.60	17.22
胃窦癌	18	癌旁组织	21.89 \pm 2.62	30.78 \pm 6.44	1
		癌组织	22.44 \pm 6.36	36.13 \pm 5.84	0.036
		淋巴组织	26.27 \pm 9.93	27.85 \pm 5.39	159.21

2.3 Gastrin mRNA 与胃癌转移的相关性

胃癌转移组癌组织及淋巴组织的 Gastrin mRNA 均较胃癌未转移组增加,分别为胃癌未转移组

癌组织及淋巴组织的 59.912 倍和 5.895 倍,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 Gastrin mRNA 与胃癌转移的关系

Tab. 3 Relationship between expression of gastrin mRNAL and metastasis of gastric cancer

转移情况	例数	取材	$\beta\text{-actinCt 值}$	Gastrin Ct 值	$2^{-(\Delta\Delta Ct)}$
淋巴未转	12	癌旁组织	27.65 \pm 3.01	33.92 \pm 8.60	1
		癌组织	21.87 \pm 4.50	38.83 \pm 1.91	0.0006
淋巴转	13	淋巴组织	25.36 \pm 7.81	28.03 \pm 7.96	12.151
		癌旁组织	22.91 \pm 3.46	34.36 \pm 7.57	1
移组		癌组织	21.91 \pm 6.13	38.13 \pm 2.20	0.0363
		淋巴组织	27.99 \pm 7.92	33.27 \pm 3.99	71.642

2.4 Gastrin mRNA 与胃癌浸润程度的相关性

>T2 组癌组织及淋巴组织的 Gastrin mRNA 均较 $\leq T2$ 组增加,分别为 $\leq T2$ 组癌组织及淋巴组织的 1.54 倍、13.833 倍,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 Gastrin mRNA 与胃癌浸润的关系

Tab. 4 Relationship between expression of gastrin mRNAL and infiltration of gastric cancer

胃癌浸润	例数	取材	$\beta\text{-actinCt 值}$	Gastrin Ct 值	$2^{-(\Delta\Delta Ct)}$
$\leq T2$	7	癌旁组织	22.18 \pm 3.14	30.20 \pm 6.09	1
		癌组织	24.49 \pm 6.71	37.76 \pm 2.24	0.026
		淋巴组织	26.82 \pm 8.27	31.87 \pm 4.08	7.82
>T2	18	癌旁组织	25.74 \pm 4.84	35.82 \pm 7.35	1
		癌组织	21.017 \pm 5.06	32.72 \pm 5.87	0.04
		淋巴组织	26.58 \pm 7.84	29.89 \pm 7.37	108.29

3 讨论

Gastrin 是研究最早、最多的多肽类胃肠激素,广泛存在于胃肠道和胰腺组织内,不仅能刺激胃酸分泌、营养胃肠道黏膜,而且动物实验及体外细胞系的研究表明,Gastrin 对肿瘤细胞尤其是消化道肿瘤的生长具有促进作用,并且存在于一些消化道肿瘤中,如胃癌、胰腺癌、结直肠癌等^[5,6]。胃癌细胞能分泌 Gastrin,作为生长因子与癌细胞上胃泌素受体结合,形成自分泌环,刺激细胞生长,在胃癌的发病机制及进程中起重要作用^[1]。用 Gastrin 受体拮抗剂或针对 Gastrin 受体的抗血清,阻断 Gastrin 与受体的结合,在体内外实验中均显示能促进细胞凋亡、抑制肿瘤生长^[7,8]。同时 Wang^[9] 研究发现,高胃泌素血症与幽门螺杆菌的感染在胃癌的发生、发展过程中有协同作用。

本研究结果显示, Gastrin mRNA 表达在胃癌患者癌组织较癌旁组织降低, 为癌旁组织的 0.063 倍。Gastrin 主要由 G 细胞分泌产生, 考虑可能与癌组织 G 细胞数目减少有关。刘锦涛等^[10]通过实验发现浅表性胃炎时 G 细胞无明显变化, 萎缩性胃炎 G 细胞密度明显减低, 严重萎缩的胃黏膜 G 细胞消失, 肠化组织中 G 细胞甚少或缺如, 胃窦癌组织中无 G 细胞。Winslow JL^[11]认为 G 细胞计数是反映慢性萎缩性胃炎, 特别是肠化严重程度的一项可靠指标, 降低到正常值 1/3 时, 可能是演变为胃癌的临界点, 由于大多数胃癌是从萎缩性胃炎演变而来, 这可能是胃癌组织中 Gastrin 基因表达下降的原因之一。蔡华等^[12]用免疫组化方法也发现胃癌癌旁黏膜中 Gastrin 水平显著高于癌组织。但是该实验结果与过去的研究^[1,13]不一致, 他们的研究发现胃癌组织 Gastrin 表达较胃其他组织增加, 并在转移的胃癌中高表达, 这些报道的研究方法多为普通或半定量 PCR 方法, 使用方法的差异可能导致了检测结果的准确性和特异性的差异, 引起了研究结果的矛盾。本实验使用了更准确, 特异性更高的 Taqman 探针定量 PCR 检测技术, 使结果更为可靠。

胃癌转移淋巴结组织中 Gastrin 基因的表达研究迄今为止未见报道。本实验结果显示, 胃癌转移淋巴结组织中 Gastrin mRNA 的表达水平较癌组织和癌旁组织增加, 为癌组织的 563.2 倍, 癌旁组织的 35.482 倍, 推测转移至淋巴结组织中的癌细胞也能形成自分泌环, 自分泌胃泌素, 作为生长因子与细胞上 Gastrin 受体结合, 刺激细胞生长, 在胃癌的转移中起重要作用。王文玲等^[8]研究发现胃癌细胞株 SGC-7901 细胞复合表达胃泌素和 CCK-B 受体基因, 存在胃泌素/CCK-B 受体自分泌环, 阻断胃泌素/CCK-B 受体自分泌环可以促进细胞的凋亡。

为了进一步研究 Gastrin 基因表达与胃癌恶性特征的关系, 本研究检测了 Gastrin mRNA 表达水平与胃癌的发生部位、转移程度和浸润深度的关系。结果发现, Gastrin mRNA 表达水平在胃窦部高于胃体, 胃窦癌组癌组织及淋巴结组织中 Gastrin mRNA 表达水平分别为胃体癌组的 3.074 倍、9.190 倍, 这与胃癌的高发部位相一致。推测胃窦部高表达 Gastrin, 从而较胃体部更易发生胃癌, 而临床资料也证明胃癌好发于胃窦部。Gastrin mRNA 表达在胃癌转移组癌组织及淋巴结组织均较

胃癌未转移组增加, 分别为胃癌未转移组的 59.912 倍、5.895 倍, 说明 Gastrin 在胃癌的转移过程中具有重要的作用, 该结果与路名芝^[14]的研究一致, 中、低分化胃癌 Gastrin 阳性率高于高分化胃癌, 淋巴结转移阳性的胃癌 Gastrin 阳性率高于无淋巴结转移胃癌。本研究还发现 Gastrin mRNA 的表达水平也与胃癌的浸润深度有关, > T2 组癌组织及淋巴组织均较 ≤ T2 组增加, 分别为 ≤ T2 组的 1.54 倍、13.833 倍。

综上所述, Gastrin 的表达与胃癌淋巴结转移、发生部位、临床分型相关, Gastrin 高表达较 Gastrin 低表达易发生胃癌及转移, 同时对胃黏膜的浸润程度也越深。Gastrin 作为胃肠道肽类激素在肿瘤发生、发展中起重要作用, 可通过阻断 Gastrin 调节过程中的多个环节来抑制肿瘤细胞的生长, 包括内源性激素水平的调节, 受体的结合, 细胞内信号传导以及 Gastrin 基因的表达等方面, 从而进一步提高防治胃癌的疗效。

4 参考文献

- [1] Zhou JJ, Chen ML, Zhang QZ, et al. Coexpression of cholecystokinin-B/gastrin receptor and gastrin gene in human gastric tissues and gastric cancer cell line [J]. World J Gastroenterol, 2004(6):791-794.
- [2] 曹勤, 冉志华, 萧树东. 检测血清胃蛋白酶原和胃泌素-17 诊断胃癌的临床价值 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2007(4):361-364.
- [3] 程兆明, 李龙, 陈琳娜. 血清胃蛋白酶原 I、II 与胃泌素联合检测对胃癌的诊断价值 [J]. 中华消化内镜杂志, 2002(1):32-34.
- [4] 王明玉, 王学红, 田春铎, 等. 消化道良性疾病与胃癌患者血清胃泌素水平观察 [J]. 齐鲁肿瘤杂志, 1996(1):34-35.
- [5] Wroblewski LE, Pritchard DM, Carter S, et al. Gastrin-stimulated gastric epithelial cell invasion: the role and mechanism of increased matrix metalloproteinase 9 expression [J]. Biochem J, 2002(Pt 3):873-879.
- [6] Yuan Y, Gong Z, Lou Y, et al. Effects and mechanisms of somatostatin analogs on apoptosis of pancreatic acinar cells in acute pancreatitis in mice [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2001(6):683-688.
- [7] Watson SA, Clarke PA, Morris TM, et al. Antiserum raised against an epitope of the cholecystokinin B/gastrin receptor inhibits hepatic invasion of a human colon tumor [J]. Cancer Res, 2000(20):5902-5907.

(下转第 265 页)

表 2 三种不同方法的诱虫率
Tab.2 Trapping rates of midges
by 3 different methods

种名	诱虫率(%)		
	帐诱法	挥网法	灯诱法
原野库蠓	0(0)	8(2.78)	4(22.22)
日本库蠓	0(0)	5(1.74)	8(44.44)
尖喙库蠓	0(0)	7(2.44)	0(0)
荒川库蠓	0(0)	174(60.63)	0(0)
刺螯库蠓	1(4.55)	0(0)	4(22.22)
低飞蠓	10(45.45)	13(4.53)	2(11.11)
毛蠓	6(27.27)	86(29.97)	1(5.56)
缺蠓	5(22.73)	0(0)	1(5.56)
裸蠓	0(0)	2(0.70)	2(11.11)

5 种,其中以三带喙库蚊最多,由于此次采集点周围主要是以坡地、稻田为主,生境特点简单,所以所获蚊虫种类和数量均有限。

与蚊类相比,蠓类的相关研究较少,虞以新等报道,本省已知蠓类有 7 属 19 种^[3],其中大多都是在贵阳市和罗甸的采集记录,2010 年吴家红等^[4]在荔波自然保护区的调查中首次发现贝蠓属。在本次调查中发现的刺螯库蠓为本省的新记录,其中日本库蠓是继 1986 年周际川等在贵州省首次报道之后的第二次报道^[5]。蠓是白天高温光照强时活动的蠓类,因此本次黄昏后采集的蠓数量很少^[6]。由于毛蠓是非吸血蠓,所以挥网法采集到

的毛蠓数量最多,而帐诱法采集到的毛蠓数量少。三种方法采集到的蠓类中,尤以挥网法采集到的荒川库蠓为数最多,这主要是由于采集线路所决定的,荒川库蠓嗜吸鸡血,而采集线路中恰好经过鸡舍。另外,本次研究还发现荒川库蠓在黄昏后数量逐渐增多,24:00 达到最高峰,这一现象可能和采集路线的选择有关系,还有待进一步观察。

4 参考文献

- [1] 兰洪波,冉景丞,蒙惠理,等. 茂兰自然保护区生物多样性及其保护[J]. 山地农业生物学报,2009(2): 119-125.
- [2] 李子忠,金道超. 茂兰景观昆虫[M]. 贵阳:贵州科技出版社,2002:142.
- [3] 虞以新. 中国蠓科昆虫[M]. 北京:军事医学科学出版社,2005:1628.
- [4] 吴家红,刘鉴,李金福,等. 贵州省茂兰自然保护区日落前后蚊蠓种群动态的初步观察[J]. 中国媒介生物学及控制杂志,2010(5):417-419.
- [5] 周际川,李铁生. 贵州省库蠓属采集纪录(双翅目:蠓科)[J]. 四川动物,1986(2):42-43.
- [6] 王飞鹏,黄恩炯,蔡亨忠,等. 吸血蠓及其传播的疾病[J]. 昆虫知识,2010(6):1270-1273.

(2011-03-29 收稿,2011-04-22 修回)

(上接第 262 页)

- [8] 王文玲,周建奖,周西春,等. 阻断自分泌性胃泌素对胃癌 SGC7901 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中华医学杂志,2006(28):1989-1992.
- [9] Wang TC, Dangler CA, Chen D, et al. Synergistic interaction between hypergastrinemia and Helicobacter infection in a mouse model of gastric cancer[J]. Gastroenterology, 2000(1):36-47.
- [10] 刘锦涛,杨建荣,叶平,等. 胃窦部 G 细胞与消化性溃疡和胃癌关系的探讨[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2003(4):403.
- [11] Winslow JL, Trainer TD, Colletti RB. Collagenous gastritis: a long-term follow-up with the development of endo-

crine cell hyperplasia, intestinal metaplasia, and epithelial changes indeterminate for dysplasia[J]. Am J Clin Pathol, 2001(5):753-758.

- [12] 蔡华. 胃癌癌区动-静脉血及其癌组织胃泌素变化的研究[J]. 癌症,2001(1):65-68.
- [13] 唐卓斌,唐海燕,刘为纹. 幽门螺杆菌感染对胃癌及其癌前病变组织中胃泌素和 CCK-B receptor 表达的影响[J]. 世界华人消化杂志,2005(4):551-552.
- [14] 路名芝,刘勇,戴艳枝,等. 采用组织芯片技术分析胃癌组织中胃泌素和胃泌素释放肽的表达[J]. 中华胃肠外科杂志,2005(2):159-161.

(2011-05-24 收稿,2011-05-26 修回)