

Wnt 信号通路 GS 蛋白在胃癌中的表达和临床意义

李 雪¹ 张巍巍¹ 耿长新² 解祥军¹ 司君利¹ 王 青^{1△}

(1 青岛大学医学院附属青岛市市立医院消化科 山东 青岛 266071 2 青岛大学附属青岛市市立医院科研科 山东 青岛 266071)

摘要 目的:研究 Wnt 信号通路的中 GS 蛋白(谷氨酰胺合成酶)在胃癌组织中的表达,探索其在胃癌发生、发展中的意义。**方法:**用免疫组织化学法测定胃癌组织(110 例)、肠化生组织(30 例)、不典型增生组织(20 例)及慢性浅表性胃炎组织(60 例)中 GS 蛋白表达。用快速尿素酶法与病理组织切片染色法检测上述各组织中 HP 感染的情况,并予统计学分析比较其差异。**结果:**胃癌组织 GS 高蛋白表达与组织分型、分化程度、淋巴结转移密切相关($P<0.05$),与肿瘤大小、部位、TNM 分期、Borrmann 分型、性别、年龄等无明显相关($P>0.05$)。GS 表达与 HP 感染密切相关。**结论:**GS 蛋白高表达同胃癌生物学行为密切相关,在胃癌的发生、发展中起重要作用。

关键词:Wnt 信号通路;胃癌;谷氨酰胺合成酶(GS);幽门螺杆菌

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273 (2011) 10-1913-04

Expression of Target GS Protein in WNT Signaling Pathway in Gastric Cancer and Its Clinical Significance

LI Xue¹, ZHANG Wei-wei¹, GENG Chang-xin², XIE Xiang-jun¹, SI Jun-li¹, WANG Qing^{1△}

(1Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University Medical College, Qingdao 266071, Shandong, China; 2 Science and Research Division, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University Medical College, Qingdao 266071, Shandong, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the new target of Wnt signaling pathway Glutamine synthetase(GS) protein expression in the Gastric cancer tissues and to explore its significance in the development of gastric cancer. **Methods:** Immunohistochemistry (SP method) was used to detect GS expression in paraffin-embedded gastric cancer tissues of 110 cases, intestinal metaplasia tissues of 30 cases, dysplasia tissues of 20 cases, chronic superficial gastritis tissues of 30 cases. Rapid urease and histopathologic staining method were applied to test infectious status of Helicobacter pylori (HP), then en statistical analysis was performed . **Results:** GS protein expression is closely related to histological type, differential grade, lymph node metastasis ($P<0.05$), while has no significant correlation with tumor size, tumor location, TNM stage, Borrmann classification, gender, age of patients ($P>0.05$). It is worth noting that GS expression is closely related to HP infection. **Conclusion:** GS overexpression is closely related to the biological behavior of gastric cancer and plays an important role in the development of gastric carcinoma.

Key words: Wnt signaling pathway; Gastric cancer; Glutamine synthetase(GS); Helicobacter pylori (HP)

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273 (2011) 10-1913-04

前言

胃癌的发生及发展是多基因、多途径的复杂过程,近来研究表明 Wnt 信号途径同其发生、发展密切相关,并已成为当今研究胃癌发病机制及焦点。Wnt 信号通路由 Wnt 蛋白及其受体、调节蛋白共同构成,参与细胞的增殖、代谢和凋亡过程,并维持内环境的稳定^[1,2]。GS 基因作为新近发现的 Wnt 信号的靶基因^[3,4],研究表明由 GS 启动的 Wnt 途径异常激活,参与了多种人类肿瘤的发生^[5,6]。因此,本文应用免疫组化技术检测胃癌患者癌组织及癌前病变组织中 GS 蛋白的表达,以探讨其在胃癌发生及发展中的临床意义。

1 材料和方法

- 1.1 材料
 - 1.1.1 标本 收集我院普外科 2008 年 11 月 -2010 年 3 月行胃癌根治术或姑息性切除手术的 110 例胃癌原发病灶,病理标本包括男 68 例,女 42 例,年龄 20-87 岁,平均年龄 58.56±14.40 岁。全部病例均为首发,术前均未接受放化疗。同时期于我院胃镜室收集 30 例肠化生、20 例不典型增生(中、重度)及 60 例慢性浅表性胃炎胃镜活检标本。收集所有标本前均与患者签订授权同意书,所有标本的病理结果均经过两位有经验的病理科医师证实,并用于免疫组织化学检测。
 - 1.1.2 试剂 鼠抗人 GS mAb (BD Transduction Laboratories, 美国), SP 试剂盒(福州迈新科技公司),DAB 显色液(福州迈新科技公司)及 PBS(福州迈新科技公司)。
- 1.2 方法
 - 1.2.1 免疫组织化学染色 110 例胃癌组织、30 例肠化生组织、

作者简介 李雪, (1984), 硕士研究生, email: lxandlx@126.com。
△通讯作者 王青, (1961.6) 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, email: qing wang qing dao@yahoo.com.cn。
(收稿日期 2011-01-08 接受日期 2011-01-31)

20 例不典型增生及 60 例慢性浅表性胃炎组织标本经 10%的中性甲醛固定, 经石蜡包埋的标本组织切至 4 μ m 切片, 经二甲苯和梯度乙醇脱蜡至水, 然后在室温中 3%过氧化氢甲醇溶液中浸泡 30 min, 以抑制内源性过氧化物酶活性。切片在柠檬酸钠(pH6.0)中用微波高温修复抗原 2 分 50 秒, 然后保温 10 分钟以修复抗原。PBS 漂洗 3 次, 每次 3 分钟后, 滴加一抗 GS mAb (1:800), 在湿盒中 4℃过夜, PBS 漂洗 3 次, 每次 3 分钟, 滴加二抗试剂, 室温下孵育 10 min 后 PBS 漂洗 3 次, 最后 DAB 显色, 苏木素复染、脱水、透明、封片。以 PBS 替代一抗行阴性对照。

1.2.2 H.pylori 感染检测 采用快速尿素酶试验及组织病理切片染色法, 二者均阳性为 H.pylori 阳性, 均阴性为 H.pylori 阴性。

1.2.3 免疫组织化学染色结果判定 二级计分法, 首先按染色强度评分: 无色为 0 分, 淡黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分; 然后按阳性细胞率评分: 肿瘤细胞内无阳性染色者为 0 分, 阳性细胞率<10%为 0 分, 10%-25%为 1 分, >25%-50%为 2 分, >50%-75%为 2 分, >75%为 4 分。将二者相加得综合免疫组化评分: ≤ 3 分为阴性(-), > 3 阳性(+)^[7]。

1.2.4 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件进行数据处理。采用 χ^2 检验进行分析。P<0.05 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 GS 蛋白免疫组织化学结果

GS 蛋白在高、中分化胃癌、肠化生及不典型增生组织中呈阳性或强阳性, 而在低分化、未分化胃癌及浅表性胃炎胃黏膜组织中呈阴性或弱阳性(图 1)。

2.2 胃癌中 GS 蛋白表达水平与胃癌临床病理指标的关系

110 例胃癌中 GS 蛋白呈阳性表达 80 例, 阳性率为

72.73%, GS 蛋白表达与组织分型、分化程度、淋巴结转移密切相关(P<0.05), 与肿瘤大小、部位、TNM 分期、Borrmann 分型、性别、年龄等无明显相关(P>0.05) (表 1)。

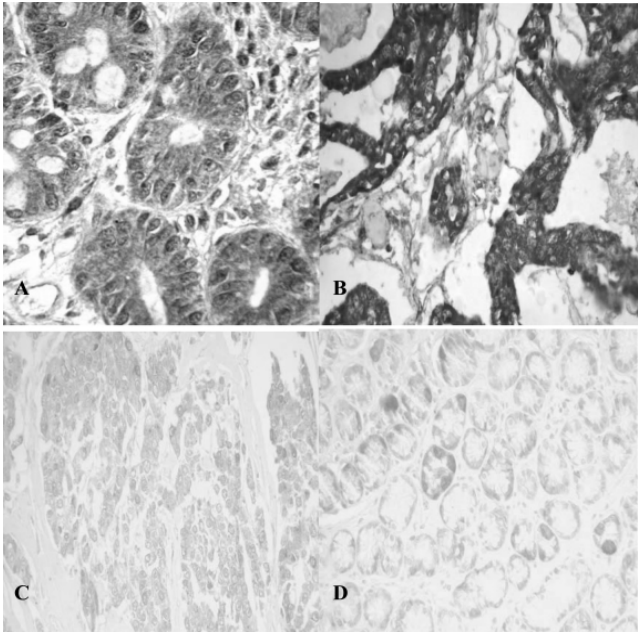


图 1 慢性浅表性胃炎、肠化生及胃癌组织中 GS 的表达(免疫组织化学染色 $\times 400$)。A: 肠化生组织 B: 高分化胃癌组织 C: 低分化胃癌组织; D: 慢性浅表性胃炎组织

Figure 1 Expression of target GS protein in CSG, IM and gastric cancer (immunohistochemistry staining $\times 400$)
A: intestinal metaplasia tissue; B: well-differentiated gastric cancer; C: poorly differentiated gastric cancer; D: chronic superficial gastritis

表 1 胃癌中 GS 蛋白表达水平与胃癌临床病理指标的关系

Table 1 The relationship of GS expression and clinicopathological index in gastric cancer

Clinicopathological index	n	+	-	χ^2	P
Borrmann Classification					
I	13	10	3	0.656	>0.05
II	42	32	10		
III	22	16	6		
IV	13	11	2		
Histological type					
Bowels type	61	55	6	34.728	<0.05
Suffusion type	35	10	25		
Mixs type	14	9	5		
TNM stage					
I, II	42	30	12	0.097	>0.05
III, IV	68	50	18		
Lymph node Metastasis					
Yes	92	71	21	4.315	<0.05
No	18	9	8		

Tumor size					
<3cm	39	25	14	2.266	>0.05
≥3cm	71	55	16		
Gender					
Man	68	51	17	0.464	>0.05
Woman	42	29	13		
Tumor location					
Cardia	38	24	14	2.680	>0.05
Janitor	72	56	16		
Age					
≤50	38	23	15	0.944	>0.05
>50	82	57	25		
Differential grade					
Well-differentiated	10	10	0	19.843	<0.05
Moderately-differentiated	46	41	5		
Poorly differentiated	54	29	25		

2.3 GS 在不同胃黏膜病变中的表达 GS 在浅表性胃炎、肠化生、不典型增生及胃癌过程中，阳性率分别为 40%、63.33%、70%、72.73%，GS 阳性表达率逐渐增加，在胃癌组表达最高，在胃癌、不典型增生及肠化生组织中的表达显著高于慢性浅表性胃炎组织，差别有统计学意义($\chi^2=17.508、5.414、4.364,P<0.05$) (见表 2)。

表 2 GS 在不同胃黏膜病变中的表达
Table 2 GS expression in different gastric lesions

	CGS	IM	DY	GC
GS positive (n)	24	19	14	80
GS negative(n)	36	11	6	30
Total	60	30	20	110
GS positive rate (%)	40	63.33 ^a	70 ^a	72.73 ^a

Compare to CGS, ^aP<0.05；

2.4 GS 与 H.pylori 表达的关系 GS 在 HP 阳性组表达 (76.9%) 显著高于 HP 阴性组 (31.17%)，差别有统计学意义 ($\chi^2=12.454$ ，P<0.05)。胃癌中，GS 在 HP 阳性组表达 (90.8%) 高于阴性组 (4.35%)，差别有统计学意义 ($\chi^2=16.22,P<0.05$) (见表 3)。

表 3 GS 与 H.pylori 表达的关系
Table 3 The relationship of GS expression and HP infection.

Type of tissue	n	HP%(n)	
		+	-
CGS	60	42.86 (12/28)	37.5 (12/32)
IM	30	68.75 (11/16)	57.14 (8/14)
DY	20	83.3 (10/12)	37.5 (3/8)
GS	80	90.8 (79/87) ^a	4.35 (1/23)
Total	190	76.9 (112/143) ^a	31.17 (24/77)

Compare to H.pylor negative, ^aP<0.05

3 讨论

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。其发病率和死亡率高居恶性肿瘤的第3位^[8]。胃癌的发生是一个多因素、多步骤、多基因参与的复杂的生物学过程^[9-11]。Wnt信号通路是调控细胞生长、发育和分化的关键通路之一^[12],其异常激活与肿瘤的发生、发展有关,尤其与消化道肿瘤的发生、发展密切相关^[13]。近年来研究发现,GS作为Wnt信号通路的靶基因,伴随 β -连环蛋白的异常激活而导致许多人类疾病的发生。有研究报道,GS可以作AFP低水平表达的早期原发性肝癌的新的标记物^[14-16]。而其在胃癌及癌前病变中的作用却罕见报道。本研究应用免疫组织化学法检测和分析了不同病变类型胃黏膜GS蛋白的表达,结果显示胃癌组织中GS蛋白表达水平高于其他胃黏膜组织,并且与胃癌的组织分型、分化程度、淋巴结转移密切相关($P<0.05$),与肿瘤大小、部位、TNM分期、Borrmann分型、性别、年龄等无明显相关,这与文献报道一致^[13],认为胃癌组织GS高表达,可以使肿瘤细胞不依赖宿主提供谷氨酰胺而自行合成,从而为肿瘤细胞合成核苷酸提供原料,有利于克服不利的生长环境而不断增殖,进而增强了肿瘤的生存能力。本研究发现,GS蛋白在高、中分化组呈阳性或强阳性表达,而在低分化和未分化组则呈低表达或不表达。即随着分化程度的增加,GS表达开始下调或消失。结果还显示,从慢性浅表性胃炎(40%)到胃癌(72.73%)胃黏膜发生癌变过程中,GS蛋白表达逐渐上调,即GS蛋白在胃癌发生和发展的不同时期呈双向表达。说明GS蛋白表达减少,癌细胞的恶性程度就越大,越易发生浸润及转移。其机制可能是GS蛋白的高表达对胃癌的发生起促进作用,而一旦胃癌进入进展期并开始发生浸润及转移时,GS蛋白进入低表达状态。因此,GS蛋白表达水平的变化是监测胃癌启动及呈现浸润趋势的标记物。综上所述,降低GS蛋白表达水平,可以减少胃癌的发生,而在胃癌发生后,提高GS蛋白表达水平则能抑制胃癌的恶化程度,这也是该研究发现的独特之处。

H.pylori作为胃癌发生的主要生物学因素^[18],其感染与胃癌的关系已经得到公认。H.pylori感染在胃黏膜的癌变模式:慢性浅表性胃炎—萎缩性胃炎/肠化生—不典型增生—腺癌等阶段^[19]中起重要作用。我们研究中发现,GS表达在H.pylori阳性组显著高于H.pylori阴性组($P<0.05$)。并且在胃癌组中,H.pylori阳性组GS表达高于H.pylori阴性组($P<0.05$),在慢性浅表性胃炎、肠化生及不典型增生组中,GS在H.pylori阳性组与阴性组中表达无明显差异。提示H.pylori感染增强了GS在胃癌发生过程中不同病变中的表达并且与胃癌密切相关。有研究报道,H.pylori相关抗原A(CagA)可以通过激活 β -连环蛋白途径引起炎症并致癌^[20,21]。因此,我们推测H.pylori感染增强了GS在胃癌发生过程中不同病变中的表达并且与胃癌密切相关的原因可能是H.pylori可能通过相关的酶类、毒素和蛋白,诱导GS表达,通过 β -连环蛋白及Wnt信号传导通路而引起细胞持续增殖,使细胞发生恶性转化,从而促进了胃癌的发生和发展。研究还显示,从慢性浅表性胃炎到胃癌的胃黏膜癌变的过程中,随着病变程度的逐渐加重,GS阳性表达率逐渐增加,H.pylori感染的阳性率也逐渐增加,提示我们,二者的协同作用

可能在导致胃黏膜癌变的过程起重要的作用。因此,根除H.pylori从而降低GS表达可能是降低胃癌发生的关键环节。

综上所述,随着对胃癌发生、发展机制研究的逐步深入,开展Wnt信号通路GS靶基因的基因诊断及治疗,有可能为人类胃癌及其他肿瘤的早期防治开辟广阔的前景。

参考文献 (References)

- [1] Mikels AJ, Nusse R. Wnts as ligands: processing, secretion and reception. *Oncogene*, 2006, 4; 25(57): 7461-7468
- [2] Davis EK, Zou Y, Ghosh A. Wnts acting through canonical and noncanonical signaling pathways exert opposite effects on hippocampal synapse formation[J]. *Neural Dev*, 2008, 5; 3: 32
- [3] Cadoret A, Ovejero C, Terris B, et al. New targets of beta-catenin signaling in the liver are involved in the glutamine metabolism[J]. *Oncogene*, 2002, 21: 8293-8301
- [4] Audard V, Cavard C, Richa H, et al. Impaired E-cadherin expression and glutamine synthetase overexpression in solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas[J]. *Pancreas*, 2008, 36(1): 80-83
- [5] Audard V, Grimmer G, Elie C, et al. Cholestasis is a marker for hepatocellular carcinomas displaying beta-catenin mutations [J]. *J Pathol*, 2007, 212(3): 345-352
- [6] Polakis P. Wnt signaling and cancer[J]. *Cen Dev*, 2000, 14(15): 1837-1851
- [7] Jiang Y, Wang L, Gong W, et al. A high expression level of insulin-like growth factor I receptor is associated with increased expression of transcription factor Sp1 and regional lymph node metastasis of human gastric cancer[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2004, 21: 755-764
- [8] Yang L. Incidence and mortality of gastric cancer in China[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12: 17-20
- [9] Ling ZQ, Tanaka A, Li P, et al. Microsatellite instability with promoter methylation and silencing of hMLH1 can regionally occur during progression of gastric carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2010, 28; 297(2): 244-251
- [10] Chen P, Chu YL, Song TS, et al. Inheritance instability of chromosome 6q in patients with gastric cancer [J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2006, 37(6): 852-855
- [11] Rippa E, La Monica G, Allocca R, et al. Overexpression of gastrin-1 in gastric cancer cells induces fas-mediated apoptosis [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 28
- [12] Heasley L, Han SY. JNK regulation of oncogenesis [J]. *Mol Cells*, 2006, 21 (2): 1671
- [13] Kuphal F, Behrens J. E-cadherin modulates Wnt-dependent transcription in colorectal cancer cells but does not alter Wnt-independent gene expression in fibroblasts[J]. *Exp Cell Res*, 2006, 15; 312(4): 457-467
- [14] Long J, Lang ZW, Wang HG, et al. Glutamine synthetase as an early marker for hepatocellular carcinoma based on proteomic analysis of resected small hepatocellular carcinomas [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2010, 9 (3): 296-305
- [15] Sakamoto M. Early HCC: diagnosis and molecular markers[J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44, 19: 108-111
- [16] Dal Bello B, Rosa L, Campanini N, et al. Glutamine synthetase immunostaining correlates with pathologic features of hepatocellular carcinoma and better survival after radiofrequency thermal ablation[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 1; 16(7): 2157-2166

(下转第 1909 页)

3 讨论

以往研究表明,低密度脂蛋白受体 (LDLR) 和高密度脂蛋白受体 (HDLR) 等基因突变等导致的血脂过多以及血管炎症损伤,是重要的动脉粥样硬化病理机制^[9-11]。动脉粥样硬化的局部病变有动脉内膜增厚及纤维斑块的形成,IMT 的改变早于斑块的发生,所以颈动脉 IMT 增厚是一种早期反映动脉粥样硬化的无创性指标,其改变早于斑块的发生。大量的研究认为,颈动脉 IMT 不仅能反映颈动脉局部的动脉粥样硬化进展情况,也是全身动脉粥样硬化的早期评价指标^[1-3]。所以我们以血浆血脂检测、炎症因子 EP-1 和 TNF- α 以及 IMT 作为检测两组药物治疗效果的指标。

辛伐他汀为甲基羟辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,其降血脂原理为抑制 HMG-CoA、减少细胞内胆固醇的生物合成;增加细胞表面低密度脂蛋白受体,加速体内胆固醇代谢,加强脂蛋白解酶的活性,降低甘油三酯浓度,进而起到动脉粥样硬化的治疗作用^[2, 12-13]。同时,他汀类药物也能够通过抑制 ET-1 和 TNF- α 等细胞炎症因子的活性,来抑制动脉粥样硬化斑块的形成^[14-15]。而格列吡嗪作为第二代磺脲类口服降血糖药,有关研究发现,其可改善高脂血症,降低甘油三酯和胆固醇水平,同时对 TNF- α 等炎症因子的表达也有抑制作用^[4-5]。所以,我们通过临床病例研究去证明,格列吡嗪合并辛伐他汀治疗是否起到增效作用。

我们的研究结果显示,两个治疗组,6 个月治疗后,血脂指标,炎症因子指标及其 IMT 值都得到改善。虽然同辛伐他汀单独治疗相比,格列吡嗪合并辛伐他汀治疗组的 TC、TG 和 HDL-C 没有显著性差异,但 LDL-C 显著减少,仍然说明格列吡嗪合并辛伐他汀治疗能够更有效的改善血脂。两组间 ET-1 和 IMT 值的比较则更明确的说明,合并治疗更能够降低炎症因子表达,减轻经动脉粥样硬化斑块发生发展。

综上所述,我们的研究表明,格列吡嗪合并辛伐他汀治疗能够更有效的改善血脂水平,降低炎症因子表达,进而对高血脂症并发经动脉粥样硬化起到更有效的治疗作用。

参考文献 (References)

[1] Hodis HN, Mack WJ. Atherosclerosis imaging methods: assessing cardiovascular disease and evaluating the role of estrogen in the prevention of atherosclerosis[J]. Am J Cardiol, 2002, 89(12A):19E-27E; discussion 27E

[2] Kastelein JJ, de Groot E, Sankatsing R. Atherosclerosis measured by B-mode ultrasonography: effect of statin therapy on disease progression[J]. Am J Med, 2004, 116 Suppl 6A:31S-36S

[17] 彭春伟,燕敏,于颖彦等. Wnt 信号通路靶基因 GSmRNA 及蛋白在胃癌中的表达[J]. 世界华人消化杂志,2009,17(17):1777-1778

Chun-Wei Peng, Min Yan, Ying-Yan Yu, et al. Expression of the new target GS mRNA and protein of Wnt signaling pathway in gastric cancerous tissue [J]. World Chinese Journal Digestology ,2009,17(17): 1777-1781

[18] Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Gastric cancer and Helicobacter pylori infection[J]. J Physiol Pharmacol, 2006, 57:51-65

[3] XU ZM, ZHAO SP, Fan P. Relation of Intima-Media Thickness to Plaque in Carotid Arteries Measured by Ultrasound[J]. Chinese Journal Of Arteriosclerosis. 2000, 8:165-168

许竹梅,赵水平,范平. 超声测量颈动脉内膜中层厚度与颈动脉斑块的关系[J]. 中国动脉粥样硬化杂志, 2000, 8:165-168

[4] Jiang D, Luo LL, Wang H. Effect of sanqidan granule in treating patients of type 2 diabetes mellitus complicated with hypertension [J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2009, 29(8):737-739

江丹,罗露露,汪何. 三芪丹颗粒治疗 2 型糖尿病合并高血压病的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(8):737-739

[5] Agarwal R. Anti-inflammatory effects of short-term pioglitazone therapy in men with advanced diabetic nephropathy [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290(3):F600-605

[6] Fishbein GA, Micheletti RG, Currier JS, Singer E, Fishbein MC. Atherosclerotic oxalosis in coronary arteries [J]. Cardiovasc Pathol, 2008, 17(2):117-123

[7] Leszczynska A, Burzynska B, Plochocka D, et al. Investigating the effects of statins on cellular lipid metabolism using a yeast expression system[J]. PLoS One, 2009, 4(12):e8499

[8] Basu P, Sen U, Tyagi N, Tyagi SC. Blood flow interplays with elastin: collagen and MMP: TIMP ratios to maintain healthy vascular structure and function[J]. Vasc Health Risk Manag, 2010, 6:215-228

[9] Dai XD, Yin M, Jing W, et al. Expressions of atherosclerosis-related genes in aorta in young apoE/LDLR double knockout mice. Sheng Li Xue Bao, 2008, 60(1):43-50

戴学栋,尹苗,荆文,等. apoE/LDLR 双基因缺失幼龄小鼠主动脉中动脉粥样硬化相关基因的表达[J]. 生理学报, 2008, 60(1):43-50

[10] Anuurad E, Enkhaa B, Berglund L. Enigmatic role of lipoprotein(a) in cardiovascular disease[J]. Clin Transl Sci, 2010, 3(6):327-332

[11] Ginter E, Simko V. Enigmatic lipoprotein (a) and cardiovascular disease[J]. Bratisl Lek Listy, 2010, 111(10):570-573

[12] Chan PS, Nallamothu BK, Gurm HS, Hayward RA, Vijan S. Incremental benefit and cost-effectiveness of high-dose statin therapy in high-risk patients with coronary artery disease [J]. Circulation, 2007, 115(18):2398-2409

[13] Saely CH, Drexel H, Huber K. High-dose statin therapy for high-risk patients[J]. Herz, 2010, 35(7):497-502

[14] Bae EH, Kim JJ, Park JW, Ma SK, Lee JU, Kim SW. Renoprotective effect of rosuvastatin in DOCA-salt hypertensive rats[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(4):1051-1059

[15] Moretti S, Fabbri P, Baroni G, et al. Keratinocyte dysfunction in vitiligo epidermis: cytokine microenvironment and correlation to keratinocyte apoptosis[J]. Histol Histopathol, 2009, 24(7):849-857

[19] El-Zimaity HM, Ota H, Graham DY, et al. Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma[J]. Cancer, 2002, 94(5):1428-1436

[20] Ding SZ, Goldberg JB, Hatakeyama M. Helicobacter pylori infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis[J]. Future Oncol, 2010, 6(5):851-862

[21] Suzuki M, Mimuro H, Kiga K, et al. Helicobacter pylori CagA phosphorylation-independent function in epithelial proliferation and inflammation[J]. Cell Host Microbe. 2009, 22;5(1):23-34

(上接第 1916 页)