

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2016.11.02

健脾清化散瘀饮对脾虚湿热血瘀型隆起糜烂性胃炎患者 P53 及 PCNA 的影响

林国清¹, 王清泉², 柯晓³, 高尤亮³, 林建龙³, 赵培琳⁴, 付肖岩³,
王文荣³, 胡光宏³

(¹福建中医药大学附属人民医院,福建 福州 350004;

²福建安溪县医院,福建 泉州 362400;

³福建中医药大学附属第二人民医院,福建 福州 350003;

⁴福建中医药大学,福建 福州 350122)

摘要:[目的]健脾清化散瘀饮治疗脾虚湿热血瘀型隆起糜烂性胃炎(Raised erosive gastritis,REG)一个疗程后,比较治疗前后的临床疗效变化,并通过比较正常对照组和 REG 患者治疗前后胃黏膜组织突变型 P53 蛋白(P53)及细胞增殖核抗原蛋白(PCNA)的表达变化,探讨健脾清化散瘀饮治疗 REG 可能的作用机制。[方法]选取 REG 属脾虚湿热血瘀证患者 36 例,予以中药健脾清化散瘀饮口服治疗,3 个月为一疗程。36 例 REG 患者(以下属全分析集)中,3 例临床相关资料不完整予剔除,另失访脱落 1 例,共 32 例患者(以下属符合方案集)进行统计分析,并设正常对照组 20 例。观察临床疗效,检测健脾清化散瘀饮治疗前后胃黏膜 P53 及 PCNA 表达的变化,进行治疗前后的自身对照,并测定 20 例正常对照组胃黏膜组织中 P53 及 PCNA 的表达水平同 REG 组治疗前后进行空白对照。[结果](1)中医证候疗效(根据症候积分评定):①符合方案集:总有效率为 93.75%。②全分析集:总有效率为 83.33%。(2)胃镜疗效:①符合方案集:总有效率为 78.125%。②全分析集:总有效率为 69.44%。(3)病理疗效:①符合方案集:总有效率为 84.375%。②全分析集:总有效率为 75.00%。(4)治疗前 REG 患者胃黏膜 P53 呈强阳性表达,明显高于正常对照组($P<0.05$),经健脾清化散瘀饮治疗后其表达较治疗前明显下降($P>0.05$),与正常对照组比较差别无统计学意义($P>0.05$)。(5)治疗前 REG 患者胃黏膜中 PCNA 的表达呈强阳性表达,表达强度明显高于正常对照组($P<0.05$),治疗后其表达强度明显降低,呈弱阳性表达,且接近正常对照组表达,治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。[结论]①健脾清化散瘀饮治疗 REG 疗效确切。②P53 及 PCNA 的过度表达提示 REG 胃黏膜细胞处于一种高增殖状态,二者介导的细胞异常增殖可能与 REG 发病密切相关。③健脾清化散瘀饮可能是通过下调 P53 及 PCNA 的表达以抑制细胞增殖达到治疗的目的,这可能是其治疗 REG 的机理之一。

关键词:脾虚湿热血瘀证;隆起糜烂性胃炎;健脾清化散瘀饮;P53;PCNA

中图分类号:R573.3

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2016)11-0820-06

Effects of Jianpi Qinghua Sanyu Yin on gastric mutant P53 and PCNA in raised erosive gastritis patients

LIN Guo-qing¹, WANG Qing-quan², KE Xiao³, GAO You-liang³, LIN Jian-long³, ZHAO Pei-lin⁴,
FU Xiao-yan³, WANG Wen-rong³, HU Guang-hong³

(¹People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350004, China; ²Anxi Hospital of Fujian Province, Quanzhou 362400, China; ³The 2nd People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, China; ⁴Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China)

Corresponding author: KE Xiao, E-mail: drkxkx@163.com

Abstract: [Objective] To explore the effects of Jianpi Qinghua Sanyu Yin in treating raised erosive gas-

收稿日期:2016-05-10

基金项目:福建省自然科学基金项目(No:2015J01478)福建省卫生厅中医药科研课题(No:WZPW201302)

通讯作者:柯晓, E-mail: drkxkx@163.com

tritis(REG)and to investigate the possible mechanisms by detecting the changes of gastric mucosa mutant P53 protein(P53)and proliferating cell nuclear antigen protein(PCNA). [Methods]Thirty-six REG patients were selected and treated with Jianpi Qinghua Sanyu Yin for 3 months. Among the 36 cases,except that 3 cases' clinically relevant information was incomplete and 1 case was lost,32 cases were sent to the final statistical analysis. Another 20 healthy people were selected as the normal control group. The changes of the syndrome, and P53 and PCNA expression as well as the adverse reactions were observed. [Results]1. Efficacy of Traditional Chinese Medicine symptoms(based on symptom score):①The total effective rate was 93.75% at the per-protocol set. ②At the full analysis set,the total effective rate was 83.33%. 2. Endoscopy efficacy:①The total effective rate was 78.125% at the per-protocol set. ②At the full analysis set,the total effective rate was 69.44%. 3. Pathological efficacy:①The total effective rate was 84.375% at the per-protocol set. ②At the full analysis set,the total effective rate was 75.00%. 4. Compared with the normal control group,the P53 and PCNA expression of REG group were much higher($P<0.05$). They significantly decreased after treatment($P<0.05$),but were still higher than the normal control group. There was no significant difference between two groups($P>0.05$). [Conclusion]1. The curative effect of Jianpi Qinghua Sanyu Yin for REG is obvious. 2. The abnormal expression of P53 and PCNA may play an important role in promoting the occurrence and development of REG;3. Jianpi Qinghua Sanyu Yin can significantly reduce the expression level of P53 and PCNA in REG patients,which might be the mechanism of its function.

Key words: Raised erosive gastritis;Jianpi Qinghua Sanyu Yin;P53;PCNA

隆起糜烂性胃炎(Raised erosive gastritis, REG)被视为一种特殊类型胃炎,临床症状不典型、发病年龄跨度大、发病率高,且容易恶变,已被第十届世界胃肠病学大会列为具有高度癌变倾向的疾病之一^[1-4]。目前国内外对 REG 研究甚少,我们前期^[5]通过对健脾清化散瘀饮和单纯西药组治疗 REG 进行疗效对比观察证实纯中药组较西药组的疗效更有优势。目前多数研究^[6-11]认为 REG 是一类以细胞增殖异常导致以局部隆起为特征,并区别于其他类型胃炎的特殊类型胃炎,而近年来研究认为^[6,8,12-13]突变型 P53 及 PCNA 的异常表达在 REG 的发生发展过程中起着推动作用,故本研究采取健脾清化散瘀饮来治疗 REG,进一步观察临床疗效;并利用分子生物学技术来研究探讨健脾清化散瘀饮对 REG 患者胃黏膜组织突变型 P53 及 PCNA 的影响,阐明健脾清化散瘀饮治疗 REG 的可能作用机制,为临床应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013~2015 年在福建中医药大学附属第二人民医院胃镜室行胃镜检查的患者中,诊断为脾虚湿热血瘀证 REG 患者 36 例,给予服用健脾清化散瘀饮 3 个月,剔除临床相关资料不完整 3 例,排除失访脱落 1 例,则最后共计 32 例进入统计分析,其中男 15 例,女 17 例,平均年龄(48.78±8.17)岁,平均病程(2.26±2.14)年。另选取 20 例同期健康体

检者作为正常对照组,男 12 例,女 8 例,平均年龄(40.85±8.03)岁。

1.2 诊断标准

1.2.1 REG 镜下标准 参照 2009 年中华中医药学会脾胃病分会制定的《慢性浅表性胃炎中医诊疗共识意见》^[14]及 2011 年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定的《慢性胃炎的中西医结合诊疗共识意见》^[15]:胃窦和(或)胃体黏膜见圆形隆起、中央脐样凹陷、充血,伴有或不伴有糜烂。

1.2.2 脾虚湿热血瘀证标准 由于脾虚湿热血瘀证没有全国和行业标准,而临床实际又存在大量的复合证,因此本课题组参照中华中医药学会脾胃病分会和中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会颁布的标准,并在福建省中西医结合消化系统疾病专业委员会的领导下和全国第二批 500 名老中医药专家之一的杨春波教授共同讨论下拟定了该证的标准:主症:①胃脘痞胀或疼痛;②纳呆少食;③舌质暗红或紫暗,有瘀点或瘀斑,苔黄腻。次症:①胃脘灼热;②口苦口臭;③神疲乏力;④喜按喜暖;⑤胃痛日久不愈。胃镜象:胃窦和/或胃体黏膜见至少 2 个以上疣状、膨大皱襞状或丘疹样隆起,中央脐样凹陷、充血,伴有或不伴有糜烂。证型确定:具备主症 3 项加次症 1 项。并结合胃镜象可诊断为 REG 脾虚湿热血瘀证。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 ①一般治疗:解除焦虑、抑郁和

紧张等心理因素,戒烟限酒,建立良好的饮食、生活及起居习惯。②中医治疗:据 REG 脾虚湿热血瘀主要病机,治以健脾益气、清热化湿、消瘀散结,拟健脾清化散瘀饮(经验方)进行辨证施治,基本方如下:党参 15 g、茵陈 9 g、鳖甲 18 g、白术 9 g、茯苓 15 g、扁豆 15 g、陈皮 9 g、半夏 9 g、砂仁 6 g、黄连 3 g、厚朴 9 g、莪术 9 g、丹参 15 g 及炙甘草 3 g;全部中草药由本院煎药机代煎,每日 1 剂(2 袋,每袋 200 ml),分 2 次服用(每次 1 袋),早晚温服,疗程为 3 个月。

1.3.2 观察方法 ①主要临床症状和体征变化:每隔 4 周,由同一个临床经验丰富的医师根据症候量化表对每 1 例入组患者进行观察一次并详细记录。②胃镜检查:指定我科一名具有多年内镜操作和镜下诊断经验的临床医师使用同一型号电子胃镜对完成疗程的 REG 患者进行胃镜复查(疗程结束后 1 周内完成)。③黏膜组织学检查:(1)REG 组按慢性胃炎共识意见活检原则,治疗前于隆起糜烂处用活检钳钳夹病灶组织 3 块;疗程结束后隆起未消失者,于原隆起糜烂病灶处钳夹病灶组织 3 块(注:首次活检时对活检灶进行拍照留底以便复查时能够在原部位活检);若隆起消失者,尽可能在原部位活检钳夹胃黏膜组织 3 块,以上活检深度均要求达到黏膜肌层。(2)正常对照组:于同一部位(胃窦部)用活检钳钳夹胃黏膜组织 3 块,活检深度同样也要求达到黏膜肌层。显微镜下观察内容包括治疗前后胃黏膜 4 项组织学变化情况(慢性炎症、活动性、萎缩和肠化)及 4 个分级变化情况(0/无、+/轻度、++/中度和+++

+ /重度)。④ P53、PCNA 指标检测:PCNA 抗体(工作效价 1:100)及 P53 抗体(工作效价 1:75)均购自北京中杉金桥生物技术有限公司;按试剂说明书步骤进行染色。经免疫组化滴定后在细胞核内呈现棕黄色颗粒即为 PCNA、p53 阳性表达,并在显微镜下根据染色强度在每张切片随机选取 5 个不重复的中倍视野($\times 20$ 倍),随后运行 image-pro plus 程序计数每个视野阳性细胞数并取其平均值,同时采用 image-pro plus 程序测量 IOD 光密度总和。

1.4 疗效判定标准

参照 2011 年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定的《慢性胃炎的中西医结合诊疗共识意见》^[15]。

1.5 统计学处理

录入前必须对数据进行严格审核及校对,采用 SPSS 18.0 软件包进行数据统计学分析,符合正态分布的计量资料采用 t 检验,不符合正态分布的计量资料采用非参数检验,计数资料采用 χ^2 检验,检验水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 REG 组中医证候疗效情况

符合方案集:经统计 32 例 REG 患者中证候治愈率为 56.25%,显效率为 25.00%,有效率为 12.25%,总有效率为 93.75%。全分析集:将 36 例 REG 患者中剔除和脱落的 4 例患者纳入无效分析统计,证候治愈率为 50.00%,显效率为 22.22%,有效率为 11.11%,总有效率为 83.33%。见表 1。

表 1 REG 组中医证候疗效情况 例(%)

分析集种类	例数	治愈	显效	有效	无效
REG 组(符合方案集)	32	18(56.25)	8(25.00)	4(12.50)	2(6.25)
REG 组(全分析集)	36	18(50.00)	8(22.22)	4(11.11)	6(16.67)

2.2 REG 组治疗后胃镜疗效情况

符合方案集:经统计 32 例 REG 患者中胃镜下治愈率为 59.375%,显效率为 9.375%,有效率为 9.375%,总有效率为 78.125%。全分析集:将 36

例 REG 患者中剔除和脱落的 4 例患者纳入无效分析统计,胃镜下治愈率为 52.78%,显效率为 8.33%,有效率为 8.33%,总有效率为 69.44%。见表 2。

表 2 REG 组治疗后胃镜疗效情况 例(%)

分析集种类	例数	治愈	显效	有效	无效
REG 组(符合方案集)	32	19(59.38)	3(9.38)	3(9.38)	7(21.88)
REG 组(全分析集)	36	19(52.78)	3(8.33)	3(8.33)	11(30.56)

2.3 REG 组治疗后病理疗效情况

符合方案集:经统计 32 例 REG 患者中病理治

愈率为 18.75%,显效率为 34.375%,有效率为 31.25%,总有效率为 84.375%。全分析集:将 36

例 REG 患者中剔除和脱落的 4 例患者纳入无效分析统计,则病理治愈率为 16.67%,显效率为

30.56%,有效率为 27.78%,总有效率为 75.00%。见表 3。

表 3 REG 组治疗后病理疗效情况

例(%)

分析集种类	例数	治愈	显效	有效	无
REG 组(符合方案集)	32	6(18.75)	11(34.375)	10(31.25)	5(15.625)
REG 组(全分析集)	36	6(16.67)	11(30.56)	10(27.78)	9(25.00)

2.4 P53 表达情况比较

P53 表达情况比较见表 4。

表 4 P53 表达情况比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	阳性细胞计数	IOD 值(光密度总和)
正常对照组	20	98.30±24.033	1.38E5±26 988.647
REG 组			
治疗前	32	126.32±50.407 ²⁾	1.93E5±101 615.573 ²⁾
治疗后	32	101.10±37.298 ¹⁾	1.43E5±77 260.346 ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

2.5 PCNA 表达情况比较

PCNA 表达情况比较见表 5。

表 5 PCNA 表达情况比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	阳性细胞计数	IOD 值(光密度总和)
正常对照组	20	92.80±22.744	4.91E4±12 500.404
REG 组			
治疗前	32	119.48±38.631 ²⁾	8.33E4±41 744.243 ²⁾
治疗后	32	100.06±35.504 ¹⁾	5.74E4±30 893.927 ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

REG 是一种具有特殊内镜表现的胃炎类型,其特征为胃窦部出现多个直径为 0.3~1.0 cm 的疣状、膨大皱襞状或丘疹样隆起,顶端可见黏膜缺损或脐样凹陷,中心糜烂,也可见于胃体部。隆起糜烂性胃炎主要的组织学改变为固有层内有大量炎症细胞浸润包括中性粒细胞、淋巴细胞等,常伴有胃黏膜腺体萎缩、肠上皮细胞化生或不典型增生。目前认为是胃癌的危险因素之一,随着现代饮食结构的改变、胃镜检查的普及和认知的提高,隆起糜烂性胃炎的检出率越来越高。

目前已在临床观察中获得部分 REG 癌变病例^[16-17]和一些相关癌基因^[8,18]改变的基础研究的初步证据,因此进行全面系统的临床动态随访和深入

开展实验研究来阐明其发病机制并寻求一种确切可靠的治疗手段显得日趋重要。近年来,中医药在治疗 REG 方面取得了很大的进展,其本着标本兼治的辨证思维和随证加减的灵活用药特点,获得了较高治愈率及低复发率的临床疗效。但其疗效机制方面的研究尚未见详细报道,因此深入探讨中药治疗 REG 的作用机制应该引起临床医务工作者的关注。

P53 与 REGP53 基因是当前研究得到公认且最广泛的抗癌基因,P53 异常的分子事件在人类肿瘤研究历史中最具久远,其编码的产物为大小 53 kd 的核内磷酸蛋白,分为野生型和突变型。研究证实,P53 蛋白调控细胞增殖周期从 G₀期转变为 G₁期,并从 G₁期生长限制性位点介导细胞进入细胞周期,其中野生型 P53 作为细胞周期开关调节 G₁至 S 期的转化,进而修复异常细胞或诱导走向凋亡,最终实现对突变细胞异常增殖的抑制作用。突变型 P53 则失去抗增殖活性,降低与 DNA 结合的亲和力,从而对细胞增殖能力的抑制起到减弱作用,而在恶性转化方面起促进的作用^[19]。为此利用其这一病理生理特点来评估细胞增殖与凋亡平衡具有重要的指导意义。而研究已表明,野生型 P53 蛋白因结构欠稳定易裂解,半衰期一般为 2 min,而突变后的 P53 蛋白由于构象的改变而变得更加稳定,半衰期可延长至 20~40 h,故不能用免疫组化染色检出一一般黏膜是野生型 P53 蛋白,而能检出的大多为突变型 P53 蛋白^[6]。

宋莹^[8]等采用免疫组化法对慢性浅表性胃炎、疣状胃炎和胃癌胃组织突变型 P53 蛋白表达情况进行检测并对其进行比较,结果显示两两之间相比不仅具有显著的统计学差异($P<0.05$),而且还发现从慢性浅表性胃炎至疣状胃炎再到胃癌,P53 阳性表达依次增强。结合 Brito^[20]研究提出 P53 蛋白的阳性表达主要开始于癌前病变晚期和胃癌早期,据此我们可以推论出隆起糜烂性胃炎具有一定的恶性潜质。本课题组在前期研究^[6]中也证实了,隆起糜烂性胃炎 P53 蛋白较正常对照组有较高的表达水平,两者相比具有明显的统计学意义($P<0.05$),

结合宋莹等研究结果,则更进一步支持隆起糜烂性胃炎可能是一种增殖与凋亡失衡并具有癌变倾向的疾病。

本研究结果显示,REG患者中P53表达水平较正常对照组明显增高,两者比较差异有显著的统计学意义($P<0.05$),与课题组前期研究结果基本一致^[6],提示P53的高水平表达可能是导致REG疾病发生的原因之一,经健脾清化散瘀饮治疗后,P53较治疗前水平明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$),说明中药健脾清化散瘀饮治疗REG通过降低P53表达水平,能有效抑制P53介导的REG胃黏膜的异常增殖,促进隆起糜烂病灶的减小(少)或消退,从而发挥临床治疗作用。

PCNA与REG增殖细胞核抗原(PCNA)是一种由细胞核转录翻译并存在于细胞核内的信使蛋白,分子量为36 kd,是细胞DNA聚合酶 δ 的重要辅助蛋白,同时DNA聚合酶为细胞DNA复制的关键酶。PCNA在 G_0 到 G_1 期细胞中未见明显表达,而从 G_1 晚期到S期则大幅度增加,到S期表达水平达顶峰, $G_2\sim M$ 期快速下降,其表达水平变化同DNA合成水平基本相平行,故检测其在细胞中的表达情况,可作为评价细胞增殖状态的一个既客观又可靠的指标^[21]。邹建湘等^[22]研究发现PCNA在正常胃黏膜组织上呈弱而规律的表达,且主要局限在胃腺颈部细胞增殖带,黏膜表面上皮细胞则为阴性,而黏膜间质淋巴滤泡生发中心细胞也多有阳性表达。另外单位面积PCNA免疫阳性表达细胞数在正常上皮内最低,浅表性胃炎略有增加,以后随着疾病向癌前病变的演变,阳性细胞增加幅度逐渐增大。由此,结合PCNA的生理功能,其不仅可以较好的评估细胞的增殖状态,而且还被广泛用于恶性肿瘤及一些增生性疾病的研究。

柯晓等^[6]采用免疫组化法对慢性糜烂性胃炎及胃癌胃黏膜PCNA阳性率表达情况进行比较,结果显示二者无明显差异($P>0.05$),进而指出慢性糜烂性胃炎黏膜上皮细胞有较高的细胞增生活性。与本课题前期研究^[6]基本一致,结合上述柯氏研究结果进一步支持隆起糜烂性胃炎可能是一种以增殖与凋亡丧失平衡并以增殖相对或绝对亢进的疾病。

本研究结果显示,REG患者中PCNA表达水平较正常对照组明显升高($P<0.05$),二者差异有显著的统计学意义,与课题组前期研究结果基本一致^[6],提示PCNA的高表达可能是导致REG发病的重要因素之一,经健脾清化散瘀饮治疗后,PCNA表达水平较治疗前明显下降($P<0.05$),差异有统计学意义,提示中药经验方健脾清化散瘀饮亦可阻

断PCNA的表达,从而抑制REG胃黏膜的异常增殖反应。

综上,通过健脾清化散瘀饮对REG治疗疗效观察显示其在临床症状、胃镜下及组织病理学等各方面均得到了显著的疗效,故健脾清化散瘀饮治疗REG的确切、可靠疗效再次得到了证明。而在使用健脾清化散瘀饮治疗P53及PCNA表达水平比治疗前明显降低;REG组治疗后P53及PCNA表达水平与正常对照组比较,二者无明显差异,提示经过健脾清化散瘀饮治疗3个月后P53及PCNA表达基本已降至正常水平。故推测健脾清化散瘀饮通过降低P53及PCNA的表达水平,抑制REG增殖反应过程,这可能是健脾清化散瘀饮治疗REG的机制之一。通过调控P53及PCNA的表达水平,能有效提高REG的治疗效果,这为临床上治疗REG拓宽了新的思路。

参考文献

- [1] 陆敏,田耀洲,夏军权.疣状胃炎内镜表现和病理的相关性研究[J].医学临床研究,2006,23(11):1776—1778.
- [2] 付峻林.隆起糜烂性胃炎的历史、现状与思考[J].国外医学·消化系统疾病分册,2005,25(3):155—156.
- [3] 柯晓,黄泽辉,方文怡,等.福州地区隆起糜烂性胃炎病理分类和中医临床证候学的研究[J].中国中西医结合消化杂志,2010,18(5):306—311.
- [4] 樊代明,陈强.第十届世界胃肠病学大会报道[J].中华消化杂志,1995,15(1):171.
- [5] 林燕玉,柯晓,付肖岩,等.健脾清化散瘀为主治疗隆起糜烂性胃炎的疗效观察[J].中国中西医结合消化杂志,2013,21(12):621—624.
- [6] 柯晓,方文怡,周凡,等.隆起糜烂性胃炎证型与幽门螺杆菌感染及p53和增殖细胞核抗原表达的相关性[J].中国中西医结合消化杂志,2010,18(2):75—77.
- [7] 白歌,胡伏莲.疣状胃炎与幽门螺杆菌的关系及其治疗的研究[J].中国内镜杂志,1997,3(1):16—17,20,79.
- [8] 宋莹,于建勋,王伟佳,等.疣状胃炎、胃癌组织中幽门螺杆菌感染与p53、p21蛋白表达[J].中国老年学杂志,2006,26(10):1341—1343.
- [9] ZHANG L, HOU Y H, WU K, et al. Proteomic analysis reveals molecularbiological details in varioliform gastritis without Helicobacter pylori infection [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(29):3664—3673.
- [10] 丁世华,刘俊,舒晴,等.抑癌基因PTEN及P16蛋白在疣状胃炎及胃癌组织中的表达及意义[J].世界华人消化杂志,2010,18(19):2047—2049.
- [11] 肖晨,苏东星,潘志刚,等.抑癌基因p16在疣状胃炎和胃癌中的表达及其意义[J].中国临床新医学,

2011, 4(4):303—305.

[12] 柯昌庶,王 伟,王一鸣,等.慢性糜烂性胃炎与胃癌的免疫组织化学比较研究——P~(21 ras)、P~(53)、PCNA 和 CEA 表达的观察[J].临床消化病杂志,1997, 9(1):7—10.

[13] 葛素兰,郭永泽,王建华,等.高频电凝联合中西药物对疣状胃炎增殖细胞核抗原的影响[J].疑难病杂志,2009, 8(8):485—486.

[14] 中华中医药学会脾胃病分会.慢性浅表性胃炎中医诊疗共识意见[J].中国中西医结合消化杂志,2010, 3(18):207—208.

[15] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会.慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见[J].现代消化及介入诊疗,2012, 3(17):172—177.

[16] MUMMOZ M C, MENDOZA D, PALMA E. Varioliform gastritis with in situ carcinomatous transformation [J]. An Fac Med Univ Repub Montev Urug, 1960, 45(5):72—77.

[17] 姚忆蓉,周中源,徐诗光,等.疣状胃炎 82 例胃镜随访观察[J].河南医科大学学报,1995, 30(4):425—427.

[18] 陈淑萍.胃液 CEA、 β_2 -MG 测定与疣状胃炎关系的初步研究[J].浙江医学,2006, 28(4):244—245, 249.

[19] RYU M H, KANG Y K, JANG S J, et al. Prognostic significance of p53 gene mutations and protein over expression in localized gastrointestinal stromal tumours [J]. Histopathology, 2007, 51(3):379—389.

[20] BRITO M J, WILLIAMS G T, THOMPSON H, et al. Expression of p53 in early (T1) gastric carcinoma and precancerous adjacent mucosa [J]. Gut, 1994, 35(12):1697—1700.

[21] 李 宏,廉 斌,王 建,等. Topo11、P170、GST- π 、PCNA 及 E-Cadherin 在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J].宁夏医学杂志,2013, 35(1):12—16.

[22] 邹建湘,陈玉龙,王立东,等.增殖细胞核抗原在各级胃黏膜病变中的表达[J].河南医学研究,1998, 7(1):32—34.

网上投稿注意事项

本刊采用远程投稿处理系统,请登录“www.whuhzss.com”投稿。注册用户名上传文章后,投稿系统一旦收到稿件,即自动发回“收稿回执”并通知编号。作者可根据此编号上网查询稿件处理情况。凡寄给个人的稿件,本刊一律不予受理。凡通过 E-mail 投寄的稿件均不算正式投稿。

请另寄纸质稿件存档。纸质稿件一份为计算机打印稿,要求字迹清楚,附单页标注第一作者联系电话(手机)及 E-mail 信箱。英文摘要及参考文献应隔行打印。特殊文种、上下角标符号、字母大小写及需排斜体等应予注明。照片图要求有良好的清晰度和对比度,不可用复印件,黑白图、彩色图(要求刊印彩色图者需另附彩色图印刷工本费)均可;图中需标注的符号(包括箭头)请用另纸标上,不要直接写在图片上,每幅图片的背面应贴上标签,注明图号、作者姓名及图的上下方位,图片不可折损。线条图应墨绘在白纸上,以计算机制图者应提供激光打印图样。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图中各种标志均应打印。每幅图、表各占 1 页,并连带图、表说明集中附于文后,分别按其在正文中出现的先后顺序连续编码。

来稿均须附单位推荐信及 50 元审稿费。推荐信应注明稿件无一稿多投、不涉及保密、署名无争议等项内容。作者中如有外籍作者或论文系作者在国外进修、学习、工作后撰写,还应附有国外所属工作单位同意在本刊发表的函件。

本刊再次强调:在审阅中的稿件,作者如欲改投他刊,请立刻与本刊联系说明原因,如发现一稿多投的情况,视为学术不端,我们将严肃处理,通报所有相关杂志和该作者单位,并予以披露。本刊一般不退原稿,请作者自留底稿。

如有疑问,请拨打编辑部电话咨询,咨询电话:(027)85726342-8011。