

# 幽门螺杆菌长期感染诱发C57BL/6小鼠胃癌模型的建立及对血管新生的影响

李琦, 刘宁宁, 赵成根, 周宁, 王炎, 孙珏, 范忠泽

李琦, 刘宁宁, 赵成根, 周宁, 王炎, 孙珏, 范忠泽, 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科 上海市 200062

李琦, 副教授, 副主任医师, 主要从事中西医结合防治肿瘤的临床及基础研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30600844

上海市普陀区科技创新重大基金资助项目 No. 2009-37-2

上海市教委预算内科研基金资助项目, No. 09JW44

上海市重点学科基金资助项目, No. S30302

作者贡献分布: 李琦与范忠泽对此文所作贡献均等; 本课题由李琦与范忠泽设计; 研究过程由刘宁宁、赵成根、周宁及李琦共同完成; 研究所用试剂及分析工具由李琦与范忠泽提供; 结果与数据分析由赵成根、王炎及孙珏完成; 论文写作由刘宁宁与李琦共同完成。

通讯作者: 范忠泽, 教授, 主任医师, 200062, 上海市兰溪路164号, 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科。lzwf@hotmail.com  
电话: 021-62572723-4308 传真: 021-62161216

收稿日期: 2010-03-09 修回日期: 2010-04-29

接受日期: 2010-05-10 在线出版日期: 2010-06-08

## Establishment of a mouse model of chronic *Helicobacter pylori* infection-induced gastric adenocarcinoma and investigation of the effect of *Helicobacter pylori* infection on angiogenesis

Qi Li, Ning-Ning Liu, Cheng-Gen Zhao, Ning Zhou, Yan Wang, Jue Sun, Zhong-Ze Fan

Qi Li, Ning-Ning Liu, Cheng-Gen Zhao, Ning Zhou, Yan Wang, Jue Sun, Zhong-Ze Fan, Department of Oncology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30600844; the Scientific and Technological Innovation Project of Putuo District Science and Technology Commission of Shanghai, No. 2009-37-2; the Research Project of Shanghai Municipal Education Commission, No. 09JW44; and the Shanghai Leading Academic Discipline Project, No. S30302

Correspondence to: Professor Zhong-Ze Fan, Department of Oncology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 164 Lanxi Road, Shanghai 200062, China. lzwf@hotmail.com

Received: 2010-03-09 Revised: 2010-04-29

Accepted: 2010-05-10 Published online: 2010-06-08

## Abstract

**AIM:** To investigate the carcinogenicity of long-term *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) infection in C57BL/6 mice and to investigate the role of

angiogenesis in the pathogenesis of *H.pylori* infection-induced gastric cancer.

**METHODS:** Eighty male C57BL/6 mice of SPF grade were equally and randomly divided into normal group and model group. The normal group was fed normally, while the model group was inoculated by oral gavage with *H.pylori* SS1. Mice were sacrificed at weeks 10, 25, 45 and 72 after the last inoculation. *H.pylori* infection was analyzed by rapid urease test and Giemsa staining. The pathological changes in the gastric mucosa of mice were assessed by hematoxylin-eosin staining. Microvessel density (MVD) was detected by immunohistochemistry.

**RESULTS:** No *H.pylori* infection was detected in the gastric antrum, gastric body and duodenal mucosa in the normal group. The rates of *H.pylori* colonization were 88.9%, 100%, 100% and 100% at weeks 10, 25, 45 and 72 in the model group. At week 72, the incidence rates of chronic gastritis, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia and gastric cancer were 100%, 88.9%, 77.8%, 33.3% and 22.2% in the model group, respectively. The MVD in the gastric mucosa in the model group was  $18.56 \pm 2.62$ , significantly higher than that in the normal group ( $P < 0.01$ ).

**CONCLUSION:** A mouse model of chronic *H.pylori* infection-induced gastric adenocarcinoma has been established successfully. *H.pylori* infection can increase the MVD in the gastric mucosa in C57BL/6 mice and therefore play an important role in the development of gastric cancer.

**Key Words:** *Helicobacter pylori*; Mouse model; Gastric cancer; Microvessel density

Li Q, Liu NN, Zhao CG, Zhou N, Wang Y, Sun J, Fan ZZ. Establishment of a mouse model of chronic *Helicobacter pylori* infection-induced gastric adenocarcinoma and investigation of the effect of *Helicobacter pylori* infection on angiogenesis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(16): 1637-1642

## ■背景资料

幽门螺杆菌(*H.pylori*)感染是胃癌重要致病因素, 1994年国际癌症研究机构宣布*H.pylori*是人类胃癌的I类致癌原, 但还缺乏直接证据, 其引起胃癌的确切机制尚不清楚。实验方面,*H.pylori*感染小鼠直接诱发胃癌的报道较少, 且观点不一。

## ■同行评议者

刘改芳, 主任医师, 河北医科大学第三医院消化内科

## ■研究前沿

建立稳定的*H.pylori*感染诱发胃癌的动物模型,明确*H.pylori*感染诱发胃癌的机制,是目前研究的热点。

## 摘要

**目的:** 研究*H.pylori*长期感染C57BL/6小鼠致胃黏膜病变及其致癌性,并从血管新生的角度探讨*H.pylori*感染致胃癌发生的可能机制。

**方法:** 将80只SPF级C57BL/6小鼠随机分为正常组和模型组,每组40只。正常组正常饲养,模型组经口直接灌服*H.pylori*标准株SS1,距末次灌胃后10 wk、25 wk、45 wk、72 wk分4批处死,每批每组各处死10只小鼠。快速尿素酶试验、Giemsa染色法观察*H.pylori*在胃黏膜的定植情况,HE染色观察小鼠胃黏膜病理变化,免疫组织化学法观察微血管密度(microvessel density, MVD)的变化。

**结果:** 正常组动物的胃窦、胃体及十二指肠黏膜的尿素酶实验、Giemsa染色结果均呈阴性,在末次接种*H.pylori*后第10周、第25周、第45周、第72周,模型组*H.pylori*的定植率分别为88.9%、100%、100%、100%;72 wk时,模型组慢性胃炎、萎缩性胃炎、肠化生、异型增生和胃癌的发生率分别为100%, 88.9%, 77.8%, 33.3%和22.2%,胃黏膜组织中MVD为 $18.56 \pm 2.62$ ,较正常组( $2.50 \pm 1.54$ )明显升高( $P < 0.01$ )。

**结论:** 成功建立了*H.pylori*长期感染诱发C57BL/6小鼠胃癌模型,且*H.pylori*可增加小鼠胃黏膜MVD,可能在胃黏膜的癌变中发挥作用。

**关键词:** 幽门螺杆菌; 动物模型; 胃癌; 微血管密度

李琦, 刘宁宁, 赵成根, 周宁, 王炎, 孙珏, 范忠泽. 幽门螺杆菌长期感染诱发C57BL/6小鼠胃癌模型的建立及对血管新生的影响. 世界华人消化杂志 2010; 18(16): 1637-1642  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1637.asp>

## 0 引言

胃癌是我国常见的恶性肿瘤,其发病率居恶性肿瘤的第2位,死亡率居恶性肿瘤的首位<sup>[1]</sup>。*H.pylori*感染与胃癌的发病密切相关,已成为国内外研究的热点<sup>[2-5]</sup>,单独用*H.pylori*感染诱发胃癌的报道较少,而且实验结论不一,重复性差,如能建立稳定的*H.pylori*长期感染诱发胃癌的动物模型,将有助于揭示*H.pylori*感染致胃癌的机制,并为胃癌的防治提供可靠的研究模型。有研究表明,血管生成与胃癌的发生发展关系密切,但其在*H.pylori*感染致癌中的作用尚不明确。本实验旨在研究*H.pylori*长期感染C57BL/6小鼠致胃黏膜病变及其致癌性并从血管新生的角度探

讨*H.pylori*感染致胃癌发生的可能机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** *H.pylori*悉尼株(Sydney Strain 1, *H.pylori* SS1), 含有vacA和cagA基因, 购自上海交通大学附属仁济医院消化病研究所; 无特殊病原菌(SPF)C57BL/6小鼠80只, 6-8周龄, ♀, 体质量20-30 g, 购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司[生产许可证号为SCXK(沪)2003-0002], 饲养于上海中医药大学附属普陀医院动物房[动物实验室许可证号SYXK(沪)2005-0008]; 哥伦比亚琼脂培养基, 英国Oxoid公司; 革兰氏染色试剂盒, 四川迈克科技有限公司; *H.pylori*测定试剂盒(尿素酶法), 珠海丽珠试剂有限公司; 兔抗鼠CD34多克隆抗体, 武汉博士德公司; EnVision试剂(HRP)即用型, 丹麦Dako公司; 二氨基联苯胺盐酸盐(DAB), 美国Sigma公司. RM2145型切片机, 德国Leico公司; 三气培养箱, 美国Napco公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 *H.pylori*培养:** 取出冻存的*H.pylori* SS1菌株菌株, 在生物安全柜内, 接种3-5环菌液于哥伦比亚血琼脂培养基上连续划线接种, 接种的平皿放入三气培养箱中( $50 \text{ mL/L O}_2$ ,  $100 \text{ mL/L CO}_2$ ,  $850 \text{ mL/L N}_2$ ), 湿度保持90%以上, 培养72 h。

**1.2.2 *H.pylori*感染小鼠动物模型的制作:** 将80只小鼠随机分成2组(正常组、模型组), 每组40只。将*H.pylori*菌落用接种环刮下, 经涂片鉴定后, 混悬于PBS中, 分光光度计测定菌液浓度, 当 $A_{660} = 1$ 时, 细菌浓度为 $1 \times 10^8 \text{ CFU/mL}$  (colony-forming unites), 用PBS将细菌浓度调至 $1 \times 10^9 \text{ CFU/mL}$ 。模型组每只小鼠灌服*H.pylori*菌液1 mL, 间隔1 d, 共感染5次。正常组以1 mL灭菌PBS代替。所有实验组小鼠灌喂处理前禁食12 h, 禁饮水4 h, 灌喂后继续禁食、禁饮水4 h。

**1.2.3 动物的处理:** 距末次灌服菌液10、25、45、72 wk分4批, 每批每组各处死10小鼠。正中开腹取出全胃(包括胃窦、胃体、十二指肠等), 沿大弯切开, 暴露胃黏膜, 先肉眼观察小鼠胃黏膜大体特征, 然后分离出胃黏膜组织。

**1.2.4 *H.pylori*的检测:** 快速尿素酶试验, 将新鲜的小鼠胃黏膜组织放入反应孔中, 组织放入后30 min内反应孔由桔黄色变为红或紫红色者为阳性。Giemsa染色, 石蜡切片入二甲苯中脱蜡, 各级酒精梯度脱水。2% Giemsa染色液中染色30 min, 100%乙醇脱水, 二甲苯透明, 封片。*H.pylori*菌体呈深蓝色。两种方法均显示为阳性者确定

为*H.pylori*阳性感染。

**1.2.5 组织病理学检查:** 组织块用40 g/L甲醛常规固定, 乙醇脱水, 二甲苯透明, 石蜡包埋, 切片。60 ℃烤片2 h。HE染色: 组织切片经脱蜡和梯度乙醇处理脱水, 苏木素染色液中染色, 盐酸酒精分色。冲洗后伊红染色5 min, 常规脱水、透明、封片。胞核染成蓝色, 胞质和*H.pylori*均染成淡红色。

**1.2.6 病理改变的判定标准:** 慢性胃炎: 高倍镜下观察10个视野固有层有慢性炎症细胞(淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞)和中性粒细胞的浸润。萎缩性胃炎: 黏膜固有层腺体(幽门腺或胃底腺)萎缩, 减少或消失, 伴或不伴炎症细胞浸润, 黏膜肌增厚, 有较多的肌纤维伸向固有层。或黏膜固有层腺体呈囊状扩张, 腺上皮细胞萎缩甚至消失。肠化生: 肠化生即萎缩的腺体被肠腺所替代, 在细胞学上有4个特点: (1)出现吸收细胞、杯状细胞和潘式细胞; (2)中性黏液减少或消失, 代之以酸性黏液; (3)细胞的刷状缘出现了小肠的双糖酶和碱性磷酸酶、岩藻糖酶等; (4)出现异常蛋白: 甲胎蛋白、癌胚抗原等。异型增生: 异型增生又称为不典型增生, 包括腺体结构的异型性及胃黏膜上皮细胞形态的变化。腺癌: 腺体明显增生, 细胞间异型性显著, 基底膜破坏或出现腺上皮浸润。所有组织切片由一位病理医生进行病变诊断及病变程度鉴定, 后由专人采取盲法阅读片。

**1.2.7 免疫组织化学EnVision法检测模型组小鼠胃黏膜MVD:** 取出的小鼠胃黏膜在140 g/L甲醛固定液中固定4 h。常规洗涤、各级酒精梯度脱水; 二甲苯透明; 浸蜡、包埋、切片。常规4 μm石蜡切片, 58 ℃烤24 h, 常规二甲苯脱蜡至水; 微波抗原修复, 室温自然冷却; 羊血清封闭; 加入一抗; 滴加EnVision二抗(HRP-R), 显色; 苏木素复染, 常规树脂封片; 镜下观察, 阳性产物为棕黄色或棕褐色, 背景为蓝紫色。每批染色均用已知的阳性切片做阳性对照, 用PBS代替一抗做阴性对照。

**1.2.8 免疫组织化学图像MVD分析:** 按照Weidner<sup>[6]</sup>的方法, 即在低倍视野(×40)下扫描整个黏膜组织切片, 选择最密集的微血管标记区, 低倍视野下确定微血管密集区后, 然后在高倍镜下(×400, 因小鼠胃黏膜较小, 故选取400倍视野计数)选取3个不重复视野进行计数, 求其平均数即作为该标本的MVD值。统计微血管的标准: CD34阳性染色定位于血管内皮细胞, 呈棕黄或棕褐色, 黏膜组织内孤立的棕黄色或棕褐色内

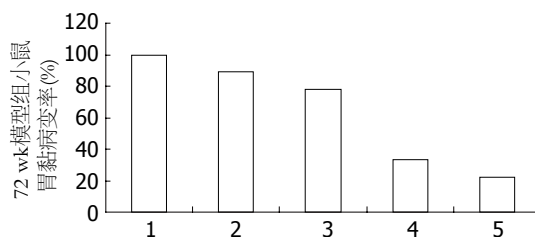


图1 72 wk时模型组小鼠胃黏膜病理改变: 1: 慢性胃炎; 2: 萎缩性胃炎; 3: 肠化生; 4: 异型增生; 5: 胃癌。

## ■ 相关报道

已有报道*H.pylori*感染可诱发蒙古沙土鼠(MG)胃癌发生; 血管新生在化学致癌剂诱发胃癌发生过程中发挥重要作用。

皮细胞或内皮细胞簇均计数为一个血管, 肌层较厚及管腔红细胞数大于8个的血管不被计数。

**统计学处理** 采用《中国医学百科全书·医学统计学》统计软件包PEMS3.1医学统计软件进行数据处理, 两样本均数比较采用 $t$ 检验, 以 $P<0.05$ 为有显著性差异。

## 2 结果

**2.1 有效动物** 在实验过程中, 第10周时, 模型组第3号由于灌喂不当死亡。第72周时, 模型组第35号由于灌喂不当死亡, 余动物均完成实验。

**2.2 小鼠胃黏膜*H.pylori*定植情况** 正常组动物的胃窦、胃体及十二指肠黏膜的尿素酶实验、Giemsa染色结果均呈阴性。在接种*H.pylori*后第10周时, 模型组小鼠胃窦、胃体黏膜尿素酶阳性率、Giemsa染色示定植率均为88.9%; 25、45、72 wk时, 阳性率均为100%, 说明*H.pylori*可长期感染C57BL/6小鼠。

**2.3 胃黏膜的病理组织学改变** 模型组动物在接种*H.pylori*后第10周变化: 以幽门黏膜为中心的胃黏膜上皮细胞间及固有层可见大量淋巴细胞及中性粒细胞浸润, 以淋巴细胞浸润为主, *H.pylori*存在的部位, 炎症反应明显; 25 wk变化: 模型组溃疡旁黏膜有较重炎症, 胃窦黏膜下层及固有层可见大量淋巴细胞浸润及淋巴滤泡形成, 胃体部黏膜下层及固有层也可见大量淋巴细胞浸润; 45 wk变化: 模型组胃窦黏膜呈现慢性萎缩性胃炎、肠化生表现, 有轻度的不典型增生表现, 胃体部黏膜仍以慢性炎症表现为主, 未见萎缩、肠化生及不典型增生等癌前病变表现; 72 wk变化: 模型组胃窦黏膜有9只呈现慢性胃炎(发生率100%)、8只呈现慢性萎缩性胃炎(发生率88.9%)、7只有肠化生表现(发生率77.8%), 3只有轻度的不典型增生表现(发生率33.3%), 2只呈腺癌表现(发生率22.2%), 提示*H.pylori*感染可诱发C57BL/6小鼠慢性胃炎、萎缩性胃炎、肠化生、异型增生、胃癌的发生(图1, 2)。



# ■创新盘点

本研究在国内首次报道*H.pylori*长期感染可诱发C57BL/6小鼠胃黏膜癌变,并增加小鼠胃黏膜MVD,可能在胃黏膜的癌变中发挥作用。

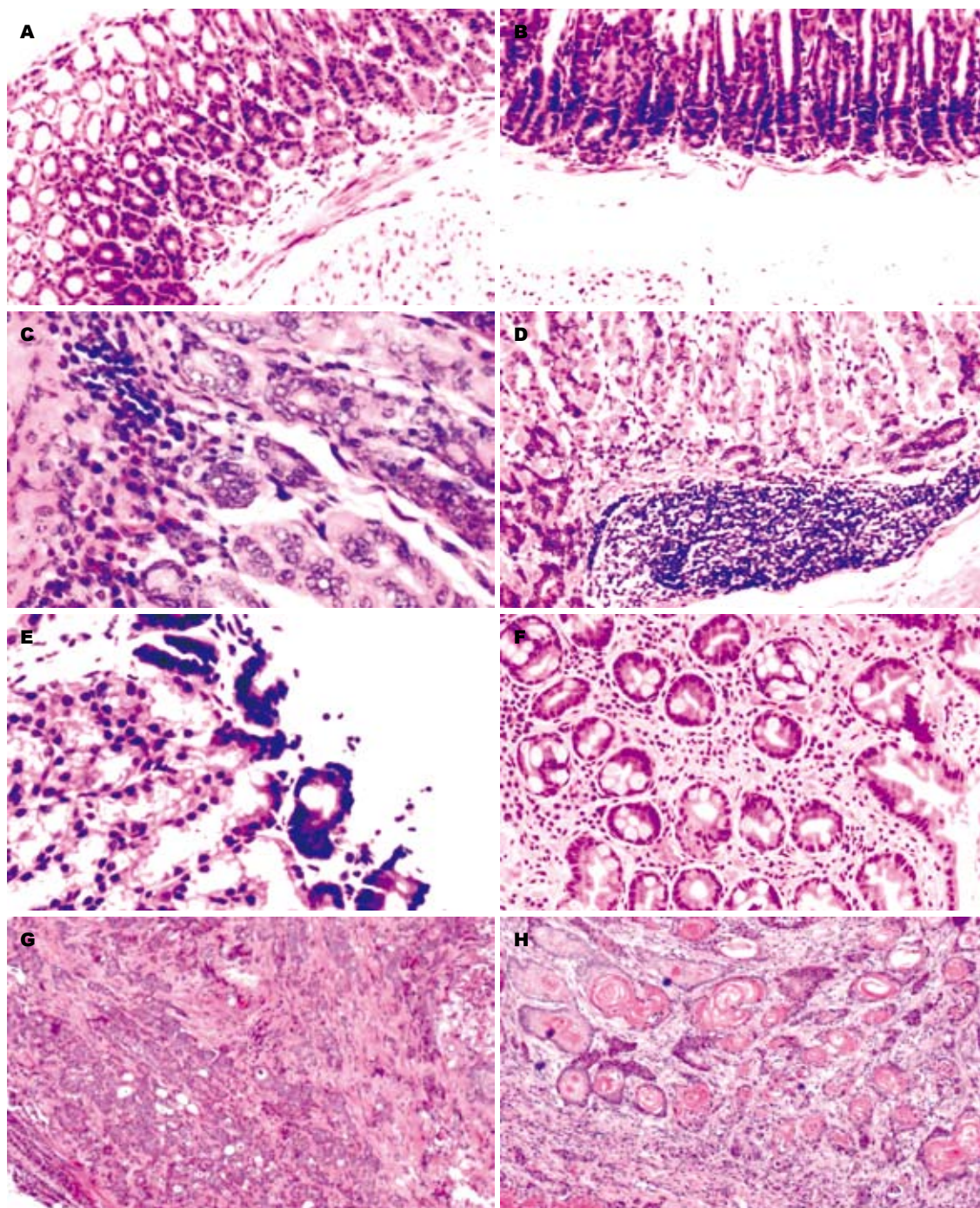


图2 小鼠胃黏膜不同病理表现(HE × 200). A: 正常胃黏膜; B: 胃黏膜萎缩; C: 胃黏膜慢性炎症; D: 胃黏膜淋巴滤泡; E: 胃黏膜异型增生; F: 胃黏膜肠化生; G: 胃黏膜腺瘤; H: 胃黏膜腺癌。

2.4 *H.pylori*感染对C57BL/6小鼠胃黏膜MVD的影响 免疫组织化学结果显示,正常组、模型组小鼠胃黏膜MVD分别为 $2.50 \pm 1.54$ 、 $18.56 \pm 2.62$ 。模型组与正常组比较, MVD明显增高( $P < 0.01$ ); 这表明, *H.pylori*感染可使小鼠胃黏膜MVD增加, 可能在胃癌的发病中发挥作用(图3, 4)。

## 3 讨论

*H.pylori*是人类常见的病原菌, 是一种微需氧的

革兰氏阴性细菌。 *H.pylori*是胃炎、消化性溃疡的主要病因, 并与胃腺癌密切相关<sup>[7-12]</sup>。1994年世界卫生组织下属的国际癌症研究机构宣布 *H.pylori*是人类胃癌的 I 类(即肯定的)致癌原<sup>[13]</sup>。1997年Lee等<sup>[14]</sup>鉴定的*H.pylori* SS1目前已被认为是理想的动物模型接种菌株。1998年Watanabe等<sup>[15]</sup>采用*H.pylori*感染蒙古沙土鼠(mongolian gerbil, MG), 成功诱发了胃癌, 而且其病理演化过程与人胃癌发生基本相似, 首次从实验动



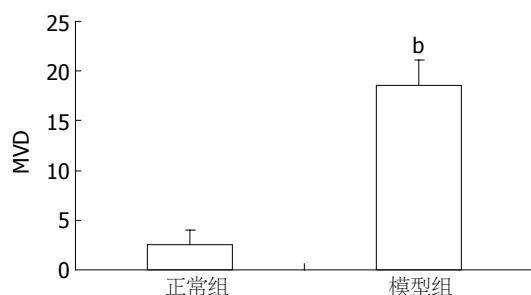


图 3 *H. pylori*感染对C57BL/6小鼠胃黏膜MVD的影响。  
<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 正常组。

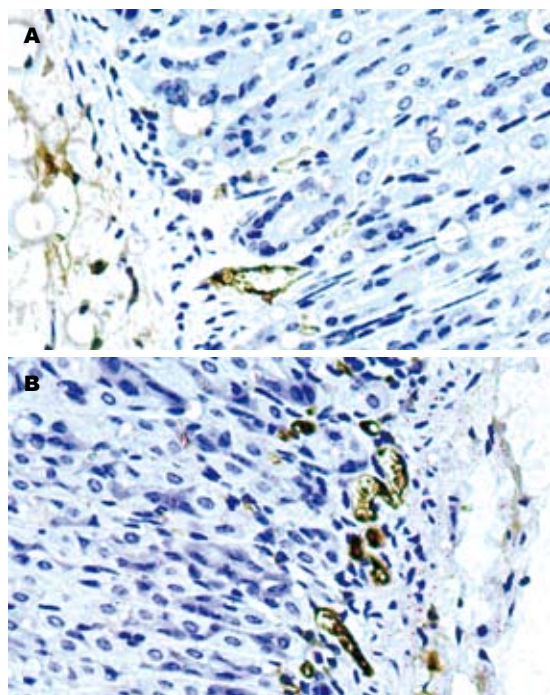


图 4 *H. pylori*感染对C57BL/6小鼠胃黏膜MVD的影响(EnVision法×400)。A: 正常组; B: 模型组。

物上直接证实*H. pylori*感染是胃癌的发病因素。Correa等<sup>[16]</sup>描述了胃癌发生的自然病理过程, 由正常胃黏膜-浅表性胃炎-肠上皮化生-非典型增生-胃癌。2003年, 我国学者郑青等<sup>[17]</sup>用*H. pylori* ATCC43504及从胃癌患者胃内分离出的*H. pylori* 161菌株感染MG, 均成功诱发胃癌。也有研究显示, 单独感染并不能诱发小鼠胃癌, 这可能是由于*H. pylori*菌株、宿主及环境因素的不同, 胃癌发生率及组织类型也不一致。而且胃癌诊断标准, 尤其是高分化腺癌的诊断标准不明确, 使实验结果难以一致<sup>[18]</sup>。

本研究采用*H. pylori*标准株SS1经口接种, 结果显示, 在末次接种后的第10、25、45、72周, 模型组*H. pylori*的定植率分别为88.9%、100%、100%、100%。表明C57BL/6小鼠的易感性好, 成功率高, 模型稳定, 具有很好的科研价值, 且价格

便宜, 容易饲养, 具有良好的推广应用前景。72 wk时, 模型组慢性胃炎、萎缩性胃炎、肠化生、异型增生、胃癌的发生率分别为100%、88.9%、77.8%、33.3%和22.2%, 从动物模型角度证实*H. pylori*感染可诱发C57BL/6小鼠胃癌的发生。

无控制侵袭性生长是恶性肿瘤的主要特征, 这种生长不仅依赖于肿瘤细胞的增殖, 而且与肿瘤组织中血管生成密切相关。新生肿瘤血管不仅为肿瘤细胞提供营养物质和氧气, 运走代谢废物, 而且还以旁分泌的形式刺激肿瘤的生长。血管生成在恶性肿瘤的发生发展中起到重要作用。我们前期研究表明, *H. pylori*可诱导人胃癌MKN45细胞COX-2的表达进而促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达, 可能在胃癌发生发展中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。陶厚权等<sup>[20]</sup>用化学致癌剂*N*-甲基-*N*'-硝基-亚硝基胍(MNNG)诱发建立大鼠胃癌前病变及胃癌模型, 发现胃黏膜腺体处于增生期, 血管生成很少, 至异型增生阶段, 尤其是中、重度异型增生阶段或黏膜内癌时, 血管生成明显增多并呈明显的异质性分布, 至浸润性癌期, 浸润前缘周围血管异常丰富, 肿瘤组织间质也有血管生成。说明血管生成在胃癌发生早期即已启动, 随着病变损害向进展期发展而愈加明显, 与胃癌的发生发展关系密切。

本实验采用特异性CD34抗体标记血管内皮细胞, 发现*H. pylori*感染C57BL/6小鼠72 wk时, 胃黏膜组织中MVD较正常组明显升高, 说明*H. pylori*长期感染可以增加胃黏膜的MVD, 胃黏膜血液供应的增加可能预示着其代谢活动增强, 损害严重, 所需营养增加, 这可能是胃黏膜继发性癌变的重要物质基础。

#### 4 参考文献

- 1 孙秀娣, 牧人, 周有尚, 戴旭东, 张思维, 皇甫小梅, 孙杰, 李连弟, 鲁凤珠, 乔友林. 中国胃癌死亡率20年变化情况分析及其发展趋势预测. 中华肿瘤杂志 2004; 26: 4-9
- 2 李琦, 范忠泽, 孙珏, 刘宁宁, 周利红, 吴琼, 王炎, 隋华, 高虹. 幽门螺杆菌对人胃癌MKN45细胞p38MAPK信号转导通路激活作用的研究. 中国癌症杂志 2008; 18: 801-805
- 3 Shabelnik MY, Kostyuk OV, Merentsev SV, Tarasova TO, Sidorenko SP. Helicobacter pylori infection of gastric cancer cells elevates the level of expression and activation of protein kinase D2. Exp Oncol 2009; 31: 134-139
- 4 张尤历, 陆芬英, 王文兵, 张宇川, 刘勇攀, 吴莹. 幽门螺杆菌对人胃癌细胞SGC-7901中SHP-2及细胞骨架的影响. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2916-2921
- 5 陆芬英, 张尤历, 王文兵, 陈永昌, 张宇川, 刘勇攀, 吴莹. 幽门螺杆菌提取物体外对人胃癌细胞SGC-7901形

#### ■应用要点

建立*H. pylori*长期感染诱发小鼠胃癌模型, 将有助于揭示*H. pylori*感染致胃癌的机制, 并为胃癌的防治提供可靠的研究模型。

## ■同行评价

本研究选题立足于临床基础研究,方法科学严谨,资料齐全,表达清晰,层次清楚,具有较高的科研价值和临床意义。

- 6 Weidner N. Current pathologic methods for measuring intratumoral microvessel density within breast carcinoma and other solid tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36: 169-180
- 7 Sachs G, Wen Y, Scott DR. Gastric infection by *Helicobacter pylori*. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 455-461
- 8 Belair C, Darfeuille F, Staedel C. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: possible role of microRNAs in this intimate relationship. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 806-812
- 9 Li Q, Liu N, Shen B, Zhou L, Wang Y, Wang Y, Sun J, Fan Z, Liu RH. *Helicobacter pylori* enhances cyclooxygenase 2 expression via p38MAPK/ATF-2 signaling pathway in MKN45 cells. *Cancer Lett* 2009; 278: 97-103
- 10 李琦, 范忠泽, 孙珏, 刘宁宁, 王炎, 周利红, 吴琼, 隋华, 李先茜, 高虹. 幽门螺杆菌诱导人胃癌MKN45细胞COX-2表达的信号转导研究. *肿瘤* 2009; 29: 108-112
- 11 朱克祥, 李玉民, 李汛, 周文策, 单勇, 刘涛, 何雯婷. P53Arg72Pro多态性及*H. pylori*感染与胃癌高发区甘肃河西地区胃癌的关系. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3734-3739
- 12 王艳丽, 宫月华, 徐莹, 陈铁军, 柳云恩, 袁媛. 幽门螺杆菌致胃上皮细胞株GES-1和胃癌细胞株SGC-7901的氧化性损伤. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 3590-3594
- 13 Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241
- 14 Lee A, O'Rourke J, De Ungria MC, Robertson B, Daskalopoulos G, Dixon MF. A standardized mouse model of *Helicobacter pylori* infection: introducing the Sydney strain. *Gastroenterology* 1997; 112: 1386-1397
- 15 Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115: 642-648
- 16 Correa P. Is gastric carcinoma an infectious disease? *N Engl J Med* 1991; 325: 1170-1171
- 17 郑青, 陈晓宇, 施尧, 萧树东. 幽门螺杆菌长期感染蒙古沙土鼠建立胃癌模型的研究. *中华消化杂志* 2003; 23: 92-95
- 18 卢舜飞, 吴勤动. 幽门螺杆菌胃癌动物模型的研究进展. *国外医学·消化系疾病分册* 2005; 25: 142-145
- 19 刘宁宁, 王炎, 刘宣, 范忠泽, 孙珏, 李琦. COX-2介导幽门螺杆菌诱导的人胃癌细胞VEGF表达. *中国癌症杂志* 2010; 20: 1-5
- 20 陶厚权, 邹寿椿, 王瑞年, 林言箴. 血管生成与胃癌发生之间关系的实验研究. *世界华人消化杂志* 2003; 11: 43-46

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 汤姆森—路透公布2008年WJG影响因子2.081

本刊讯 据汤姆森-路透科技信息集团2009-06-19发布《期刊引证报告》(*Journal Citation Reports*)的统计结果: *World Journal of Gastroenterology(WJG)*的总被引次数(TC): 10 822; 影响因子(IF): 2.081; 即年指数: 0.274; 论文数量: 1112; 半衰期: 3.1; 特征因子(EF): 0.05006. 特征因子这个指标是今年期刊引证报告里新加的一个指标. 与影响因子不同的是, 这个指标不仅考察了引文的数量, 而且考虑了施引期刊的影响力, 即: 某期刊如果越多地被高影响力的期刊引用, 则该期刊的影响力也越高. 正如Google考虑超链接的来源, 特征因子也充分考虑引文的来源, 并在计算中赋予不同施引期刊的引文以不同的权重. 特征因子分值的计算基于过去5年中期刊发表的论文在期刊引证报告统计当年的被引用情况. 与影响因子比较, 期刊特征因子分值的优点主要有: (1)特征因子考虑了期刊论文发表后5年的引用时段, 而影响因子只统计了2年的引文时段, 后者不能客观地反映期刊论文的引用高峰年份; (2)特征因子对期刊引证的统计包括自然科学和社会科学, 更为全面、完整; (3)特征因子的计算扣除了期刊的自引; (4)特征因子的计算基于随机的引文链接, 通过特征因子分值可以较为合理地测度科研人员用于阅读不同期刊的时间. 在55种国际胃肠病学和肝病学期刊中, *WJG*的EF, TC和IF分别名列第6, 9, 32位. (*WJG*编辑部主任: 程剑侠 2009-06-19)