

基于 CD14,IL-1 β 表达及 SGC-7901 细胞凋亡变化探讨
清热化湿方防治胃癌的机制

张保静,陈远能^{*},张涛
(广西中医药大学,南宁 530011)

〔摘要〕 目的:观察清热化湿方对人胃腺癌细胞 7901 增殖、凋亡及 CD14 基因、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及白细胞介素 1 β (IL-1 β) 表达的影响。**方法:**采用血清药理学方法,对照组予胎牛血清,治疗组分别予不同体积分数(5%、10%、15%、20%、30%)清热化湿方含药血清干预体外培养的胃腺癌细胞 SGC-7901,应用四甲基偶氮唑盐微量酶反应比色法(MTT 法)检测细胞增殖,流式细胞仪分析细胞凋亡率、细胞周期,免疫组化、Real-time PCR 技术检测 CD14、TNF- α 、IL-1 β 蛋白及 mRNA 表达情况。**结果:**与对照组比较,治疗组 SGC-7901 细胞存活率明显下降($P < 0.05$);与对照组比较,治疗组 S 期细胞减少、G₀/G₁ 期细胞增多,且与药物质量浓度有剂量依赖性($P < 0.05$)。治疗组可明显下调 CD14、TNF- α 、IL-1 β 蛋白及 mRNA 表达并促进细胞凋亡($P < 0.05$),以中剂量更为明显。**结论:**清热化湿方可能通过调控 CD14、TNF- α 、IL-1 β 表达,介导 SGC-7901 细胞 S 期,诱导细胞凋亡,发挥防治胃癌的效应。

〔关键词〕 清热化湿方;人胃腺癌细胞 SGC-7901;CD14;肿瘤坏死因子 α ;白细胞介素 1 β

〔中图分类号〕 R285.5 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1005-9903(2013)20-0246-05

〔doi〕 10.11653/syfy2013200246

Effect of Qingre Huashi Dectction on Regulating SGC-7901 Cell Apoptosis
by Mediating CD-14 and IL-1 β for Prevention and Treatment of Colon Cancer

ZHANG Bao-jing, CHEN Yuan-neng^{*}, ZHANG Tao
(Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530011, China)

〔Abstract〕 **Objective:** To investigate the intervention effect and potential mechanism of Qingre Huashi decoction (QHD) for preventing the onset of colon cancer by observing SGC-7901 cell proliferation and apoptosis along with the expression of CD14 gene, tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta. **Method:** SGC-7901 cells were divided into control group, intervention group. *In vitro*, the control group was offered fetal calf serum. The intervention group was fed with serum containing QHD for 5%, 10%, 15%, 20%, 30%. The multiplication, proliferation and apoptosis of SGC-7901 cell were detected by MTT and flow cytometry respectively. The expression of CD14, TNF- α and IL-1 β gene was assayed by immunohistochemistry and real-time PCR. **Result:** Compared with control group, the survival of SGC-7901 cell was decreased in QHD group ($P < 0.05$). In QHD group, the cells in G₀/G₁ phase were increased but the S phase cell was on the decline. Those changes were correlated with the culturing content. There is a significant difference between QHD group and control group in those changes as mentioned above ($P < 0.05$). Especially, the effect of middle concentration serum containing QHD on inducing cell apoptosis and down regulating the expression of CD14, TNF- α , IL-1 β was obvious ($P < 0.05$). **Conclusion:** QHD exerts a distinct effect on preventing the onset of colon cancer by mediating SGC-7901

〔收稿日期〕 20130108(019)

〔基金项目〕 广西自然科学基金项目(2010GXNSFA013219);广西卫生厅重点项目(2010jjA40346)

〔第一作者〕 张保静,在读硕士研究生,从事中医药治疗消化系疾病研究,Tel:0771-2188107,E-mail:zhangbaojing456@163.com

〔通讯作者〕 ^{*} 陈远能,博士,教授,硕士研究生导师,从事消化系统疾病的基础与临床研究,Tel:0771-2188107,E-mail:cyn60668@yahoo.com.

cell S time, cell composition and regulating the expression of CD14, TNF- α and IL-1 β and inducing cell apoptosis.

[Key words] Qingre Huashi decoction; human gastric cancer cell SGC-7901; CD14; TNF- α ; IL-1 β ; apoptosis

胃癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,位居癌症死因的第二位^[1]。胃癌确切的发病机制仍不很清楚,目前认为与幽门螺杆菌(HP)感染、环境致瘤因素及机体内在因素有关^[2]。随着现代医学的研究发展,尤其是关于 HP 感染作为 I 类致癌因子得到公认,国内众多著名中医学者如劳绍贤教授、杨春波教授等均认为^[3-4],HP 感染的病机是以脾虚为本,湿毒痰瘀为标,临床采用清热化湿方具有明确抗 HP 的效应,进而有利于防治胃癌。为进一步揭示其防治胃癌的可能机制,课题组采用血清药理学方法,观察了 SGC-7901 细胞增殖、凋亡及相关基因 CD14, TNF- α 及 IL-1 β 表达情况,探讨清热化湿类方药防治人胃癌的生物学机制。

1 材料

1.1 细胞株及动物 人胃腺癌细胞株 SGC-7901 系广西医科大学科学实验中心惠赠;SPF 级 SD 雄性大鼠,(200 $\pm$ 20) g,购自广西医科大学动物实验中心,动物许可证号 SCXK(桂)2009-0002。

1.2 药品及试剂 清热化湿方(QHD)组成:藿香 6 g,川厚朴 3 g,姜半夏 4.5 g,赤茯苓 9 g,杏仁 9 g,生薏苡仁 12 g,白豆蔻 1.8 g,猪苓 4.5 g,淡豆豉 9 g,泽泻 4.5 g,黄连 12 g,栀子 12 g,购自广西中医药大学第一附属医院仁爱分院,经广西中医药大学药学院中药标本中心黄陆良教授鉴定均符合药典标准。用蒸馏水煎成 QHD 药液,浓缩配制成生药 1 g $\cdot$ mL⁻¹的药液,过滤分装后 4 $^{\circ}$ C 保存备用。DMEM 培养液、南美洲胎牛血清 FBS (Hyclone)、MTT (Amresco)、二甲基亚砷(DMSO)(均为天地扬生物公司提供,批号分别为 SH30022,SV30087,0793-250,D8779),离心柱型总 RNA 提取试剂盒(北京天根公司,批号 DP419),逆转录试剂盒(RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit),(上海生物科技公司,批号 081243),引物(上海生物科技公司,批号 M425086/M425087),Alexa Fluor 488 annexinV/Dead Cell Apoptosis Kit with Alexa Fluor 488 annexin V and PI for Flow Cytometry(南宁阳光实验中心,批号 MAN0002108),Cycle TEST PLUS DNA Reagent Kit(美国 BD 公司,批号 340242),免疫组化试剂盒(广州聚研公司,批号 070611),FS Universal SYBR Green Mas(广州聚研公司,批号 40288)。

1.3 仪器 Axiovert200 型倒置相差显微镜(德国 Zeiss 公司),Bio-Rad 型全自动酶标仪、7500 型荧光 PCR 仪、5810R 型高速低温离心机(均为德国 Eppendorf Centrifuge 公司),HEPA FILTER-CO₂ 培养箱、SZ-93 型自动双重纯水蒸馏器(均为上海亚荣生化仪器厂),PTC-220 型多通道 PCR 扩增仪(美国 MJ 公司),Power/Pac300 型 Bio-Rad 电泳仪、Gel doc2000 型凝胶成像分析系统(美国 Bio-Rad 公司),LXJ-IIB 型低速大容量离心机(上海安亭仪器厂),FACSCalibur 型细胞流式分析仪(美国 BD 公司)。

2 方法

2.1 含药血清制备 20 只大鼠,治疗组给予 QHD,依据体表面积比率折算,计算 QHD 等效剂量,大鼠按 8.73 g $\cdot$ kg⁻¹^[5];对照组给予等量生理盐水,ig,1 次/d,连续 7 d。末次给药 2 h 后,用 10% 的水合氯醛(3 mL $\cdot$ kg⁻¹)麻醉,腹主动脉取血,室温下静置 2 h,于 4 $^{\circ}$ C,3 000 r $\cdot$ min⁻¹,离心 15 min 后得血清,同种血清混匀,56 $^{\circ}$ C,30 min 灭活处理,0.22 μ m 滤膜过滤除菌,置于 -20 $^{\circ}$ C 保存备用。

2.2 MTT 法检测人胃腺癌 SGC-7901 细胞增殖 将人胃腺癌 SGC-7901 细胞接种于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液中,置于含 5% CO₂,37 $^{\circ}$ C 的培养箱中培养。取处于对数生长期的细胞,用 0.25% 胰酶消化,用 DMEM 培养液制成细胞悬液,200 μ L/孔,以 4 $\times$ 10³ 个/孔的密度接种于 96 孔板中,继续培养 24 h,用微量移液器移去培养液,血清添加方式参考文献[5]略作修改。QHD 组分别加入不含胎牛血清的 DMEM 培养基 200 μ L、稀释为 5%,10%,15%,20%,30% 的 QHD 含药血清,阴性对照组分别加入不含胎牛血清的 DMEM 培养基 200 μ L、稀释为 5%,10%,15%,20%,30% 的空白血清,对照组为含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液,每组设 5 个复孔,继续培养 24, 48, 72 h 后,每孔加入 MTT 溶液(5 g $\cdot$ L⁻¹)20 μ L,37 $^{\circ}$ C 孵育 4 h 后,用 1 mL 注射器小心吸弃每孔中的培养液,再分别加入 DMSO 200 μ L,于微型振荡器上振荡 10 min 后,用全自动酶标仪 570 nm 测定各孔吸光度(A)。

$$\text{肿瘤抑制率} = (A_{\text{对照孔}} - A_{\text{加药孔}}) / A_{\text{对照孔}} \times 100\%$$

2.3 流式细胞仪检测人胃腺癌 SGC-7901 细胞周期及凋亡 取处于对数生长期的细胞,用 DMEM 培养

液制成细胞悬液,2 mL/孔,以 3×10^5 个/孔的密度接种于 6 孔板中,培养 24 h 后给药。移去培养液,血清添加方式参考文献[5]略作修改,治疗组分别加入不含胎牛血清的 DMEM 培养基 2 mL 以及 5% ,15% ,25% QHD 含药血清,阴性对照组分别加入不含胎牛血清的 DMEM 培养基 2 mL 以及 5% ,15% ,25% 的空白血清,对照组为含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液,继续培养 24 h 后,分别用 0.25% 的不含 EDTA 的胰酶消化,收集细胞,上流式细胞仪检测,用 FACSCalibur 统计软件分析 PI 荧光直方图上细胞周期和细胞凋亡率。

2.4 免疫组化法检测 SGC-7901 细胞 CD14, TNF- α 及 IL-1 β 蛋白表达 细胞分组及处理同 2.3,应用免疫组化 SABC 法检测 CD14, TNF- α 及 IL-1 β 蛋白表

达,严格按照试剂说明书进行操作。免疫组化以 PBS 代替一抗为阴性对照,采用 Image pro plus 4.0 软件进行图像分析,计算阳性表达分布面积,结果以“ μm^2 ”表示。

2.5 荧光定量 PCR 检测 SGC-7901 细胞 CD14, TNF- α , IL-1 β mRNA 表达 细胞分组及处理同 2.3,应用实时荧光定量 PCR 法(Real-time PCR),以 β -actin 为内参,检测 CD14, TNF- α , IL-1 β mRNA 表达,严格按照试剂说明书进行操作,各样品的荧光信号值由荧光定量 PCR 仪的支持软件 ABI Prism7000SDS 软件实时产生并自动计算定量值,以目的基因与 β -actin 的 mRNA 表达比值作为目的基因的相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 目的基因和内参基因的引物序列

基因	Forward (5'-3')	Reverse (5'-3')	扩增片段/bp
CD14	TACAGGGATCCGGGTGTTAA	GCCGAGGCAAGAACAAAGAA	142
TNF- α	CACGCTCTTCTGCCTGCT	GCTTGTCAC TCGGGGTTC	128
IL-1 β	ACTTGAATGCAGTGCGCCTC	GGGCCCGGTTATCAAAAATC	118
β -actin	ACACTGTGCCCATCTACG	TGTCACGCATTTC	153

2.6 统计学处理 采用 SPSS 11.5 for 软件,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,方差齐时用 LSD 法,方差不齐时用 Tambane'S T2 法, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

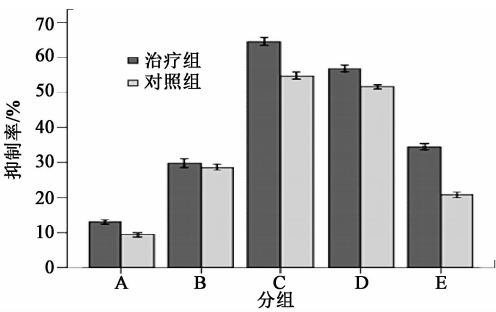
3 结果

3.1 对人胃腺癌 SGC-7901 细胞增殖的影响 不同体积分数 QHD 含药血清与 SGC-7901 细胞共同孵育 24,48,72 h,10% QHD 含药血清 24 h 抑制率为 56.77%,半数抑制率的含药血清体积分数是 16.88%,但是 48,72 h 后没有明显的抑制作用,可能与药物的药代动力学有关,故后续的实验都只取 24 h。见图 1。

3.2 对 SGC-7901 细胞周期的影响 应用 FCM 定量分析,QHD 治疗组 SGC-7901 细胞的 S 期细胞减少、G₀/G₁ 期细胞增多,且与药物浓度(含药血清体积分数)有剂量依赖性($P < 0.05$),与对照组比较有统计学差异($P < 0.05$)。见表 2,图 2。

3.3 对 SGC-7901 细胞凋亡的影响 应用流式细胞仪检测,QHD 治疗组干预 SGC-7901 细胞 24 h 后,其细胞凋亡率较对照组增高($P < 0.05$),但与剂量无相关性,其中以中剂量效果更佳($P < 0.05$)。这说明,QHD 可诱导细胞凋亡。见表 2。

3.4 对 SGC-7901 细胞 CD14, TNF- α , IL-1 β 蛋白及



A. 5% QHD 含药血清组;B. 10% QHD 含药血清组;
C. 15% QHD 含药血清组;D. 20% QHD 含药血清组;
E. 30% QHD 含药血清组

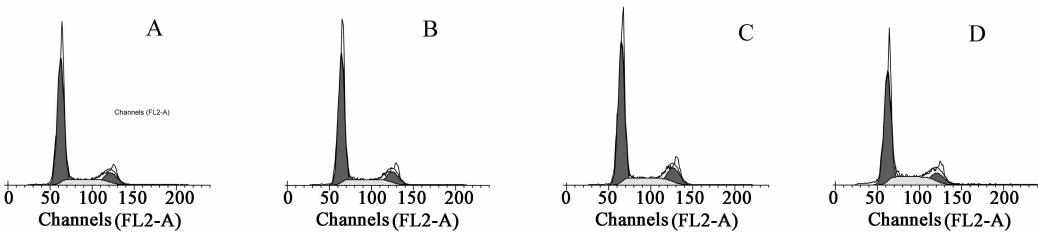
图 1 QHD 含药血清对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖的影响($\bar{x} \pm s, n = 5$)

表 2 清热化湿方对 SGC-7901 细胞周期和凋亡的影响($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	体积分数 /%	细胞凋亡率	G ₀ /G ₁	G ₂ /M	S
对照	—	9.28 $\pm$ 0.91	62.20	13.26	24.54
QHD 含药血清	5	12.53 $\pm$ 1.19 ¹⁾	69.06 ¹⁾	13.26	17.68 ²⁾
	15	13.72 $\pm$ 0.81 ²⁾	67.61 ²⁾	13.53	18.86 ¹⁾
	25	10.46 $\pm$ 1.07 ¹⁾	64.61 ²⁾	15.65	19.74 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 3~4 同)。

mRNA 表达的影响 QHD 各治疗组 CD14, TNF- α 及 IL-1 β 蛋白及 mRNA 表达均呈下降趋势,与对照



A. 5% QHD 含药血清组;B. 15% QHD 含药血清组;C. 25% QHD 含药血清组;D. 对照组

图 2 清热化湿方全药血清对人胃癌 SGC-7901 细胞周期的影响

组比较均有统计学差异 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),各治疗组间无明显差异。提示胃癌癌变存在 CD14, TNF- α ,IL-1 β 蛋白及 mRNA 高表达的特点,QHD 可能干预上述靶点,发挥治疗效应。见表 3~4。

表 3 清热化湿方对人胃癌 SGC-7901 细胞 CD14,TNF- α ,IL-1 β 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

组别	体积分数/%	CD14/ $\times 10^3$	TNF- α / $\times 10^3$	IL-1 β / $\times 10^3$
对照	—	5 429.13 $\pm$ 233.19	4 917.25 $\pm$ 239.14	5 017.29 $\pm$ 184.37
QHD 含药血清	5	3 846.35 $\pm$ 125.61 ¹⁾	3 787.44 $\pm$ 137.31 ²⁾	4 081.75 $\pm$ 105.91 ¹⁾
	15	3 416.71 $\pm$ 203.11 ²⁾	3 517.31 $\pm$ 239.15 ²⁾	3 915.47 $\pm$ 212.36 ¹⁾
	25	4 168.27 $\pm$ 161.25 ¹⁾	4 193.16 $\pm$ 125.53 ¹⁾	4 408.36 $\pm$ 119.61 ²⁾

表 4 清热化湿方对人胃癌 SGC-7901 细胞 CD14, TNF- α ,IL-1 β mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

组别	体积分数/%	CD14 mRNA	TNF- α mRNA	IL-1 β mRNA
对照	—	2.97 $\pm$ 0.13	2.01 $\pm$ 0.12	2.24 $\pm$ 0.21
QHD 含药血清	5	1.59 $\pm$ 0.11 ¹⁾	1.62 $\pm$ 0.14 ¹⁾	1.79 $\pm$ 0.11 ¹⁾
	15	1.35 $\pm$ 0.17 ²⁾	1.44 $\pm$ 0.27 ¹⁾	1.58 $\pm$ 0.15 ²⁾
	25	1.76 $\pm$ 0.24 ²⁾	1.71 $\pm$ 0.16 ²⁾	1.81 $\pm$ 0.13 ¹⁾

4 讨论

课题组在中医药理论指导下,结合临床实践,选择清热化湿经典方“藿香夏苓汤”加黄连、栀子化裁而成。诸药合用,共奏宣通气机、燥湿利水、清热解毒之效。课题组采用血清药理学方法,观察了不同体积分数含药血清防治胃癌的可能机制及其效应,结果表明清热化湿类方可以抑制 SGC-7901 细胞增殖,干预细胞 S 期,诱导细胞凋亡,提示清热化湿方可有效防治胃癌。

胃癌与饮食、感染、环境、遗传等因素关系密切,其发生涉及多种基因突变的积累,属于 1 种多基因疾病^[8]。CD14 基因位于 5q13.1,其表达的产物是 CD14 分子,其生物学功能主要是识别、结合 LPS 或 LPS/LPS-binding protein(LBP)复合物,介导 LPS 所致的细胞反应,在 LPS 性炎症反应中起重要作用。作为介导内毒素诱导的炎症反应的最重要的信号通路^[9],CD14/Toll-like receptor 4(TLR4)信号可调控 NF- κ B 活化,促进炎症因子如 TNF- α ,IL-1 β 大量释

放,反复的炎症刺激可能通过释放大量的反应性氧自由基、一氧化氮等炎症介质,经由模式识别受体介导的固有免疫或获得性免疫,将炎症放大,加重组织损伤,组织修复中出现 DNA 错配、基因位点突变等,最终导致恶性肿瘤发生^[10],课题组前期研究已初步发现 CD14 基因型与胃癌易感性相关。Macr $\bar{n}$ 等^[11]通过检测胃癌患者血清中 IL-1 β ,TNF- α 发现胃癌患者血清中这 2 种细胞因子的表达水平均明显高于正常对照组,因此他们认为这 2 个指标可能成为检测胃癌发生的癌标志物。本研究发现,清热化湿方干预 SGC-7901 细胞 24 h 后,其 CD14, TNF- α 及 IL-1 β 蛋白和 mRNA 表达均呈下降趋势,与对照组存在显著差异,上述变化与细胞增殖、周期与凋亡变化呈正相关,提示清热化湿类方药可以调控 CD14, TNF- α , IL-1 β 表达,发挥抑制胃癌的效应。

综上,课题组推测清热化湿方具有明确防治胃癌变效应,其机制可能为通过介导 CD14, TNF- α , IL-1 β 基因表达,干预 SGC-7901 细胞 S 期,诱导细胞凋亡,从而发挥防治胃癌的效应。下一步拟从 CD14/TLR4-NF- κ B 通路过度活化介导胃癌角度,以方测证,从分子水平阐明胃癌中医理论本质,揭示清热化湿方药干预胃癌的作用机制与有效靶点,为中医药胃癌防治可能提供一个全新思路。

[参考文献]

[1] Hartgrink H H, Jansen E P, van Grieken N C, et al. Gastric cancer. Lancet[J]. Chromatography, 2009,374(9688):477.

蒙药“连翘-4 味汤散”对幽门结扎性肝损伤的保护作用

王欢¹, 佟山², 晓明³, 王白嘎拉⁴, 王图雅⁵

- (1. 内蒙古民族大学蒙医药学院, 内蒙古通辽 028000;
2. 内蒙古民族大学附属医院, 内蒙古通辽 028000;
3. 内蒙古通辽市蒙医骨科医院, 内蒙古通辽 028000;
4. 内蒙古民族大学医学院 12 级检验班, 内蒙古 通辽 028000;
5. 华北水利水电学院给水排水专业 2010105 班, 郑州 450011)

〔摘要〕 **目的:**研究蒙药“连翘-4 味汤散”对大鼠幽门结扎引起急性肝损伤的影响。**方法:**采用幽门结扎法制备大鼠急性肝损伤模型。造模 16 h 后分别检测正常组、模型组、蒙药连翘-4 味汤散低、中、高剂量组(1.3,2.6,3.9 g·kg⁻¹)ig 给药,连续 10 d 后血清丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)、单胺氧化酶(MAO)、一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)、胆碱酯酶(CHE)、尿素氮(BUN)、总胆固醇(CHO)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平以及肝指数和胃匀浆胃蛋白酶活性。**结果:**与正常组比较,模型组血清 AST,ALT,BUN,NOS 均明显增高(均 $P < 0.01$),CHE,NO 明显降低($P < 0.05$),MAO,CHO,TG,LDL-C 含量肝脏指数和胃蛋白酶活性均明显增高($P < 0.05$);与模型组比较,连翘-4 味汤散中、高剂量组血清 AST,ALT,NOS,MAO,CHO,TG,LDL-C 水平及肝脏指数和胃蛋白酶活性均有明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),CHE,NO 明显增高(分别为 $P < 0.05$),低剂量组对各种指标有好转趋势,但无显著差异。模型组呈肝细胞萎缩、重度脂肪变性、水肿;连翘-4 味汤散中剂量组与正常组基本接近,高剂量组有少量脂肪变和轻度水肿,低剂量组与模型组无明显差异。**结论:**蒙成药连翘-4 味汤散对幽门结扎引起的急性肝损伤具有明显的保护作用,且中剂量效果最好。

〔关键词〕 蒙成药连翘-4 味汤散; 幽门结扎; 急性肝损伤

〔中图分类号〕 R285.5 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1005-9903(2013)20-0250-05

〔doi〕 10.11653/syfy2013200250

〔收稿日期〕 20130130(015)

〔第一作者〕 王欢,硕士,从事蒙药药理学研究工作,Tel:15848508006,E-mail:wanghuan8217776@163

[2] Konturek P C, Konturek S J, Brzozowski T. Helicobacter pylori infection in gastric cancerogenesis [J]. J Physiol Pharmacol, 2009, 60(3):3.

[3] 胡玲,劳绍贤,邝枣园,等. 对幽门螺杆菌相关胃病湿热证发生机制的思考[J]. 中西医结合学报,2008,6(6):565.

[4] 胡光宏,唐福康,周凡,等. 浅表性胃炎脾胃湿热证与幽门螺杆菌 cagA、vacA 抗体及胃上皮细胞增殖、凋亡的关系[J]. 福建中医药,2009,40(3):4.

[5] 金蓉家,李守业,杨元宵,等. 肾气丸对结肠癌 LoVo 细胞水通道蛋白 2 表达的调节作用[J]. 中国临床药理学与治疗学,2013,18(5):481.

[6] 吴健宇,穆静,李仪奎,等. 血清药理学方法体外实验系统的血清添加量问题[J]. 上海中医药杂志,2001,35(9):8.

[7] Shah M A, Ajani J A. Gastric cancer-an enigmatic and heterogeneous disease [J]. JAMA, 2010, 303(17):1753.

[8] Wu M S, Cheng T Y, Shun C T, et al. Functional polymorphisms of CD14 and toll-like receptor 4 in Taiwanese Chinese with Helicobacter pylori-related gastric malignancies[J]. Hepatogastroenterology, 2006, 53(71):807.

[9] Chun K H, Seong S Y. CD14 but not MD2 transmit signals from DAMP[J]. Int Immunopharmacol, 2010, 10(1):98.

[10] Wu W K, Cho C H, Lee C W, et al. Dysregulation of cellular signaling in gastric cancer [J]. Cancer Lett, 2010, 295(2):144.

[11] Macrì A, Versaci A, Loddo S, et al. Serum levels of interleukin1beta, interleukin 8 and tumour necrosis factor alpha as markers of gastric cancer[J]. Biomarkers, 2006, 11(2):184.

〔责任编辑 李玉洁〕