

海南本地人群与“候鸟”人群胃幽门螺杆菌根除方案分析

王 聪, 张晓梅, 王淑芳, 赵义名, 赵 丽, 聂 燕, 张银亮, 郭亮亮, 孙 刚

[摘要] 目的 对比分析海南本地人群与外地“候鸟”人群胃幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)根除方案、疗效差异。方法 收集2012年10月—2017年12月在解放军总医院海南医院首次就诊的*H.pylori*感染患者的临床和随访资料。共收集到具有完整临床信息和随访资料的患者749例,男性430例(57.4%),女性319例(42.6%),年龄14~70(42.0±12.6)岁。根据来源将患者分为“候鸟”人群组和海南本地人群组。回顾性分析2组患者人口学信息、根除方案、根除效果及治疗规范性差异。结果 *H.pylori*患者海南本地人群361例(48.2%),“候鸟”人群388例(51.8%);就诊患者年龄海南本地人群(40.0±12.1)岁小于“候鸟”人群(45±12.8)岁($P<0.05$),海南本地人群中女性患者就诊率(177/361, 49.1%)高于“候鸟”人群女性患者就诊率(142/388, 36.6%)($P<0.05$);总根治率66.8%。标准方案中含PPI和铋剂的四联方案占74.9%,2组差异比较无统计学意义($P>0.05$),其中规范化四联治疗方案中PPI+铋剂+阿莫西林+甲硝唑*H.pylori*根除率海南本地人群(80.7%)高于“候鸟”人群(67.0%)($P<0.05$)。结论 海南本地人群和“候鸟”人群在*H.pylori*一线治疗的规范化和根除率方面均较低。需进一步分析原因,进一步合理用药并提高当地患者*H.pylori*根除率。

[关键词] 胃幽门螺杆菌;根除率;疗效分析;海南地区

[中图分类号] R573

[文献标志码] B

[文章编号] 2095-3097(2019)02-0105-05

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2019.02.010

Analysis of eradication therapy of *Helicobacter pylori* between Hainan local and migrant patients

WANG Cong¹, ZHANG Xiaomei¹, WANG Shufang¹, ZHAO Yiming², ZHAO Li²,
NIE Yan², ZHANG Yinliang², GUO Liangliang², SUN Gang¹

(1. Department of Gastroenterology and Hepatology, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Department of Gastroenterology and Hepatology, Hainan Hospital, Chinese PLA General Hospital, Sanya Hainan 572000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the eradication therapy of *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) between Hainan local patients and migrant patients. **Methods** *H.pylori* infected patients for the first-line treatment were enrolled in the Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital from October 2012 to December 2017. A total of 749 patients (430 for male and 319 for female) with the age of 42 years old were enrolled in this study. According to resident information, patients were divided into “migrant” and Hainan local population. In this retrospective study, the clinical and follow-up data of the two groups were analyzed. **Results** There were 361 cases (48.2%) for Hainan local patients and 388 cases (51.8%) for migrant patients. The age of in Hainan local patients (40.0±12.1) was younger than that in migrant group (45±12.8) ($P<0.05$). The rate of female patients in Hainan local group (177/361, 49.1%) was higher than that in migrant group (142/388, 36.6%) ($P<0.05$). The overall eradication rate was 66.8%. Rate of PPI/Bismuth-based quadruple regimen was 74.9%. The eradication rate of PPI/Bismuth/Amoxicillin/Metronidazole in Hainan local population (80.7%) was higher than that in migrant group (67.0%) ($P<0.05$). **Conclusion** The standard first line treatment rate and eradication rate of *H.pylori* didn't reach the acceptable level in both Hainan local patients and migrant patients. Affecting factors should be investigated to improve *H.pylori* eradication rate.

[Key words] *Helicobacter pylori* (*H.pylori*); Eradication rate; Efficacy analysis; Hainan area

[基金项目] 军队转化医学项目(2016TM-035);海南省重点研发计划(ZDYF2017094)

[作者单位] 100853 北京,解放军总医院第一医学中心消化内科(王 聪,张晓梅,王淑芳,孙 刚);572000 海南 三亚,解放军总医院海南医院消化内科(赵义名,赵 丽,聂 燕,张银亮,郭亮亮)

[通讯作者] 孙 刚, E-mail: sunok301@126.com

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是全球范围内感染率较高的致病菌,自Warren、Marshall 1983年报道从胃黏膜上成功分离出*H. pylori*至今已有30余年^[1]。它是慢性活动性胃炎、消化性溃疡发生的主要原因,且与胃癌、淋巴样组织淋巴瘤的发生有着密切的联系,因此,根除*H. pylori*在胃肠疾病防治中有着极其重要的意义^[2]。不同地域人群的*H. pylori*感染率、耐药情况和治疗后根除率有较大差异^[3]。

2005年3月—2006年5月,中华医学会消化病学分会胃*H. pylori*学组和科研协作组组织的一项涉及全国16个省市、20多个中心的大规模*H. pylori*耐药(包括对甲硝唑、克拉霉素和阿莫西林耐药)的流行病学调查和耐药原因分析,其结果显示:我国*H. pylori*对抗生素的耐药率为:甲硝唑50%~100%(平均73.3%),克拉霉素0~40%(平均23.9%),阿莫西林0~2.7%。*H. pylori*对抗生素的耐药率存在明显的地区差异,提示*H. pylori*耐药也受地区和环境因素的影响^[4]。上述研究未纳入海南省内的临床中心,而海南省因其地域特点、医疗卫生、经济文化等方面与其他省市具有明显不同,有关胃*H. pylori*感染人群治疗现状和疗效报道较少,探讨海南地区*H. pylori*感染患者治疗方案和根除效果对指导该地区经验性治疗具有重要意义。此外,海南省三亚市是重要的国际旅游岛,是我国除三沙市外唯一的热带城市。每年随着季节的变化会有大量的人群迁徙涌入,称为“候鸟”人群,即短期内由低温环境迁徙到高温环境生活的人群^[5]。已有报道,“候鸟”人群来岛后,健康状况和疾病的发病率会发生变化^[6-7],关于“候鸟”人群*H. pylori*感染的治疗情况是否与本地人群有差异,尚未见文献报道。本研究回顾性分析海南本地人群和外地“候鸟”人群*H. pylori*感染的治疗情况,比较2组人群的根除方案、疗效差异,旨在提高海南本地患者根除率提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象 收集2012年10月—2017年12月就诊于解放军总医院海南医院*H. pylori*感染患者,共收集到具有完整临床信息和随访资料的患者749例,男性430例(57.4%),女性319例(42.6%),年龄14~70(42.0±12.6)岁。

1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准:①¹³C-尿素呼气试验(¹³C-UBT)确诊为*H. pylori*感染阳性患者;②年龄大于14岁小于70岁;③首次在本院治疗患者,有完整的沟通及认知能力;④不考虑临床诊断及内镜诊断结果。排除标准:①既往有在其他医院进行抗*H. pylori*治疗;②恶性疾病或危重症;③滥用

药物及酗酒;④无法联系或不配合随访;⑤无法确定具体用药方案;⑥临床和随访资料不全以及失访。

1.3 分组 依据患者籍贯将患者分为2组即海南本地人群组与“候鸟”人群组,其中海南本地人群指拥有海南户籍,长期生活居住海南本地,“候鸟”人群指短期内由低温环境到高温环境生活的人群^[5]。本研究已经通过医院医学伦理委员会批准(编号:301hn11-2017-02)。

1.4 研究方法 从解放军总医院海南医院门诊病案管理科调阅2012年10月—2017年12月所有¹³C-UBT阳性的患者临床资料,按照纳入和排除标准筛选研究对象。临床资料包括:①人口学信息:性别、年龄和籍贯等;②主诉和主要临床症状;③胃镜和¹³C-UBT治疗前后结果,以及症状改善和恢复情况;④部分“候鸟”人群治疗后转往当地医院,通过电话随访,了解*H. pylori*根治疗效和症状改善情况。根据2016年中华医学会消化病学分会*H. pylori*和消化性溃疡学组第五次共识定义*H. pylori*根治成功是指根除治疗后4~8周再次进行¹³C-UBT结果阴性^[8]制定本研究的规范化与非规范化治疗区分标准:①是否使用四联方案治疗;②是否把左氧氟沙星作为一线方案;③是否治疗后4~8周复查¹³C-UBT;④是否初次治疗失败后继续治疗;⑤是否治疗失败后仍重复原方案;⑥疗程是否大于等于10 d。比较海南本地人群和“候鸟”人群*H. pylori*根治成功率差异以及不同方案之间根除率。

1.5 统计学处理 应用SPSS 24.0软件进行统计分析。计数资料用百分率(%)表示,采用 χ^2 检验进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异比较具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本信息分析 2组患者人口学信息、主诉、就诊目的、主要症状、胃镜检查诊断情况见表1。海南本地人群361例(48.2%),“候鸟”人群388例(51.8%)。感染胃*H. pylori*就诊患者年龄海南本地人群(40±12.1)岁小于“候鸟”人群(45±12.8)岁($P < 0.05$)。胃*H. pylori*感染就诊患者就诊率海南本地人群中女性49.1%(177/361)高于“候鸟”人群中女性36.6%(142/388)($\chi^2 = 11.822, P < 0.05$)。

2.2 2组人群采用不同治疗方案比例的比较 2组人群采用第一种方案(PPI+铋剂+阿莫西林+克拉霉素)占比最多分别达到34.6%和34.3%;在第三种方案(PPI+铋剂+阿莫西林+左氧氟沙星)海南本地人群(20.5%)与“候鸟”人群(13.9%)差异比较具有统计学意义($\chi^2 = 5.716, P = 0.017$)。表2。

表1 患者基本情况[n(%)]

	全部人群	海南本地人群	“候鸟人群”
年龄	42±12.6	40±12.1	45±12.8
性别			
男	430(57.4)	184(50.9)	246(63.4)
女	319(42.6)	177(49.1)	142(36.6)*
就诊目的			
查体	69(9.2)	25(6.9)	44(11.3)
因病就诊	680(90.8)	336(93.1)	334(88.7)
主诉			
仅查体阳性	81(10.9)	36(9.9)	46(11.9)
上腹痛	530(70.7)	244(67.7)	285(73.4)
消化不良	66(8.8)	44(12.2)	22(5.7)
反酸	21(2.8)	12(3.3)	9(2.3)
其他	51(6.8)	25(6.9)	26(6.7)
胃镜诊断			
未做	133(17.8)	69(19.1)	64(16.5)
胃炎	531(70.8)	243(67.3)	288(74.2)
溃疡病	65(8.7)	39(10.8)	26(6.7)
其他	20(2.7)	10(2.8)	10(2.6)
总计	749(100)	361(100)	388(100)

注:与海南本地人群就诊女性比较,* $P<0.05$

表2 2组人群采用不同治疗方案的比例的比较

方案	海南本地人群	“候鸟人群”
PPI+铋剂+阿莫西林+克拉霉素	34.6%(125/361)	34.3%(133/388)
PPI+铋剂+阿莫西林+甲硝唑	21.6%(78/361)	25.0%(97/388)
PPI+铋剂+阿莫西林+左氧氟沙星	20.5%(74/361)	13.9%(54/388)*
其他(三联,序贯法等)	23.2%(84/361)	26.8%(104/388)

注:与海南本地人群比较,* $P<0.05$

2.3 2组人群不同治疗方案之间根除率的比较

在海南本地人群中采用第二种方案(PPI+铋剂+阿莫西林+甲硝唑)的根除率最高(80.7%)与同样采用该方案的“候鸟”人群(67.0%)差异比较具有统计学意义($\chi^2=4.634$, $P=0.041$),表3。

表3 2组人群不同治疗方案根除率的比较

方案	海南本地人群	“候鸟人群”
PPI+铋剂+阿莫西林+克拉霉素	70.4%(88/125)	66.9%(89/133)
PPI+铋剂+阿莫西林+甲硝唑	80.7%(63/78)	67.0%(65/97)*
PPI+铋剂+阿莫西林+左氧氟沙星	68.9%(51/74)	62.9%(34/54)
其他(三联,序贯法等)	58.3%(49/84)	58.7%(61/104)

注:与海南本地人群比较,* $P<0.05$

3 讨论

全世界范围自然人群*H.pylori*感染率超过50%,而我国又是*H.pylori*高感染率国家。中华医学会一项涉及全国19个省市39个中心的大规模*H.pylori*流行病学调查,结果显示我国*H.pylori*感染率为40.1%~90%,平均为59%,*H.pylori*感染率最低的

是广东省为42%。国内学者的流行病学资料表明无消化道症状者*H.pylori*的总感染率为55.5%,有消化道症状感染者*H.pylori*的总感染率为66.4%。不同地区以及该地区的经济发达程度,有无大规模人群流动以及医疗条件等都是影响某一地区抗*H.pylori*感染治疗后的转阴率因素。海南地区有其地区的特殊性,尤其是本次研究选取的解放军总医院海南医院所在地三亚市,该地区流动人口较多,往往是冬季人群聚集,夏季人群减少,成规律性增减^[9]。本研究将*H.pylori*感染患者人群分为海南本地人群和“候鸟”人群,通过结果看出女性就诊患者在海南本地人群比例较“候鸟”人群高,男性则相反。年龄差异方面,“候鸟”人群平均年龄大于海南本地人群,差异比较有统计学意义。“候鸟”人群组成因退休度假老人居多,所以平均年龄大于海南本地人群。而“候鸟”人群整体根治率小于海南本地人群,有一项美国荟萃研究显示年龄较大的患者更容易产生耐药^[10],而中国的一项研究也发现在年龄大于60岁的人群中克拉霉素耐药率最高^[11]。同时日本学者 Kobayashi 等^[12]进行的一项对3707株*H.pylori*菌株研究显示女性(27.0%)感染者的耐药率要明显高于男性(19.2%, $P<0.01$)。而本研究也同样得出此结论,在同一人群中,女性的根除率要小于男性患者。

本研究是一个单中心,回顾性研究,且首次报道了海南本地人群与“候鸟”人群关于胃*H.pylori*感染患者治疗的现状和分析。同时本研究还发现无论海南本地人群还是“候鸟”人群,其就诊的目的多是因病就诊,也就是出现症状才就诊,而症状多为上腹痛(70.7%)。国内多项研究^[13-14]也显示上腹痛多为患者首次就医原因,而查体发现感染患者比例相对较少,这可能也与我国关于根除胃*H.pylori*宣传教育不足有关^[15]。同时患者的依从性也很大程度上影响根除率^[16-17],服药方式复杂与否,疗程长度,费用问题,不良反应等都是决定患者依从性高低的因素。本研究也从侧面证明了该结论,“候鸟”人群整体的根除率要小于海南本地人群,我们通过电话随访的方式也了解到往往“候鸟”人群离开海南后很难再遵医嘱服药。

在首次根除*H.pylori*治疗失败的原因中,最主要的还是*H.pylori*对抗生素产生耐药,我国耐药率最高的抗生素是甲硝唑40%~70%,其次是克拉霉素20%~50%^[18],同时国内一项针对北京地区^[19]以及国外一项希腊地区连续10年*H.pylori*耐药情况研究^[20]均显示两者药物耐药率呈上升趋势。但目前考虑到经济、社会等多方面因素^[21-22],国内大多数

医院还是采用含甲硝唑和克拉霉素四联方案作为首选用药。我们发现海南整体抗*H.pylori*感染(以三亚市解放军总医院海南医院单中心)治疗有效率为66.8%,其中主要的方案是阿莫西林+克拉霉素+铋剂与PPI四联方案,占比34.4%。其次是含甲硝唑的四联方案,占比23.4%。我们同时也注意到整体人群中17.1%所用的方案为含左氧氟沙星的四联方案,以及一些其他包括三联、序贯疗法等(25.1%)不符合首次治疗规范化方案^[8]。含铋剂四联方案目前为主要的经验性治疗根除*H.pylori*方案得到了国内外的共识^[23-25],且在治疗疗程方面均推荐10~14 d以提高*H.pylori*根除率^[26]。而为何会出现这种非规范化治疗方案可能与我们部分一线医生为非消化专科,其对指南掌握没有及时更新等。

从表2可以看出海南地区与其他地区一样均是把阿莫西林+克拉霉素四联方案作为首选方案。其疗效较好,不良反应小,但就本次收集的结果看在海南本地人群中整体根除率与阿莫西林+甲硝唑四联方案有一定差距(70.4% vs 80.7%)。表3中阿莫西林+甲硝唑四联方案在海南本地人群与候鸟人群根除率(80.7% vs 67.0%)差异比较有统计学意义($P=0.041$)。Sugano等^[27]研究可能验证了甲硝唑在不同地区的耐药率存在一定的地区差异。我们推测可能海南本地人群对甲硝唑耐药的特殊性决定了此结果,而海南本地人群由于地域差异其对甲硝唑相对“候鸟”人群较为敏感。这为指导今后海南地区抗*H.pylori*抗生素选择方面提供了一定思路。其次我们也发现不规范化用药方案例如阿莫西林+左氧氟沙星四联方案作为一线方案的比例超过其他城市^[28],根除率也偏低(66.4%)。最新指南不作为首选的治疗方案比如含左氧氟沙星的三联方案等,综合根除率分别仅有58.3%、58.7%,而比例则分别达到23.2%、26.8%。这是我们临床一线医生在工作中需要注意与思考的。

*H.pylori*感染与根治是一个世界性的公共问题,影响*H.pylori*根除率的原因也是复杂多样的,不同地区不同人群可能会有不同的抗生素耐药情况。这就需要我们的临床医生及时关注最新指南,在制定*H.pylori*根除方案时,应考虑到地域性差异、人群差异,并且尽可能的制定个体化的治疗方案。

【参考文献】

[1] Talebi Bezmin Abadi A, Yamaoka Y. Helicobacter pylori therapy and clinical perspective [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2018, 14: 111-117.

- [2] 欧廷宏,向平,周卫华.幽门螺杆菌感染现状及临床治疗研究进展[J].中国当代医药,2018,25(5):28-31.
- [3] 和晓玫,张树荣.幽门螺杆菌感染的治疗研究进展[J].临床消化病杂志,2017,29(2):126-128.
- [4] 成虹,胡伏莲,谢勇,等.中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响-全国多中心临床研究[J].胃肠病学,2007,12(9):525-530.
- [5] 付振虹,沈明志,薛桥,等.海南“候鸟人群”急性心肌梗死发作的特点与预后分析[J].中国循环杂志,2017,32(11):1052-1055.
- [6] 梁冰,彭志晴,梁晶冰,等.地域变化对“候鸟老人”健康状况的影响[J].中华保健医学杂志,2017,19(3):219-222.
- [7] 谢梦姣.三亚候鸟式老年人口的健康管理运行模式[J].中医药管理杂志,2016,24(15):152-153.
- [8] 刘文忠,谢勇,陆红,等.第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].胃肠病学,2017,22(6):346-360.
- [9] 朱连荣,梁冰,彭志晴,等.海南岛气候对候鸟老人慢性病的影响[J].海南医学,2018,29(3):434-436.
- [10] Meyer JM, Silliman NP, Wang W, et al. Risk factors for Helicobacter pylori resistance in the United States: the surveillance of H. pylori antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999 [J]. Ann Intern Med, 2002,136(1):13-24.
- [11] 冀子中,金夏,韩丰,等.2311株分离自不同年龄段患者的幽门螺杆菌的多重耐药性分析[J].中华消化杂志,2013,33(12):826-830.
- [12] Kobayashi I, Murakami K, Kato M, et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of Helicobacter pylori strains in Japan between 2002 and 2005 [J]. J Clin Microbiol, 2007,45(12):4006-4010.
- [13] 王凯娟,王润田.中国幽门螺杆菌感染流行病学 Meta 分析[J].中华流行病学杂志,2003,24(6):443-436.
- [14] 蒋丽,张桂英,刘群清.1025名有消化道症状患者幽门螺杆菌感染率分析[J].中国医师杂志,2006,8(5):713-714.
- [15] 杜泽园.幽门螺旋杆菌阳性患者健康教育需求调查分析[J].医学理论与实践,2007,20(5):588-589.
- [16] 汪海涛,张杰,蒋晓忠,等.影响幽门螺杆菌根除率的多因素分析[J].中国煤炭工业医学杂志,2017,20(6):657-660.
- [17] Wolle K, Malfertheiner P. Treatment of Helicobacter pylori [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2007,21(2):315-324.
- [18] Zhang YX, Zhou LY, Song ZQ, et al. Primary antibiotic resistance of Helicobacter pylori strains isolated from patients with dyspeptic symptoms in Beijing: a prospective serial study [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(9): 2786-2792.
- [19] Gao W, Cheng H, Hu F, et al. The evolution of Helicobacter pylori antibiotics resistance over 10 years in Beijing, China [J]. Helicobacter, 2010, 15(5):460-466.

- [20] Karamanolis GP, Daikos GL, Xouris D, et al. The evolution of *Helicobacter pylori* antibiotics resistance over 10 years in Greece [J]. *Digestion*, 2014, 90(4): 229-231.
- [21] 李增烈, 廖宁逊. 幽门螺杆菌易感的若干社会经济因素 [J]. *中华内科杂志*, 1998, 37(8): 566-567.
- [22] 孔永红. 四联方案治疗幽门螺杆菌感染的药物经济学研究 [J]. *中国医药导报*, 2011, 8(1): 127-128.
- [23] Srinarong C, Siramolpiwat S, Wongcha-um A, et al. Improved eradication rate of standard triple therapy by adding bismuth and probiotic supplement for *Helicobacter pylori* treatment in Thailand [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(22): 9909-9913.
- [24] Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple non-bismuth quadruple treatments [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(8): 768-775.
- [25] Ergil B, Dogan Z, Sarikaya M, et al. The efficacy of two-week quadruple first-line therapy with bismuth, lansoprazole, amoxicillin, clarithromycin on *Helicobacter pylori* eradication: a prospective study [J]. *Helicobacter*, 2013, 18(6): 454-458.
- [26] Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, et al. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(2): 212-239.
- [27] Sugano K, Osawa H, Satoh K. Clinical management of *Helicobacter pylori*—the Japanese perspective [J]. *Dig Dis*, 2014, 32(3): 281-289.
- [28] 成虹, 胡伏莲, 张国新, 等. 含左氧氟沙星三联疗法一线治疗幽门螺杆菌感染: 多中心随机对照临床研究 [J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(2): 79-82.

(收稿日期: 2018-11-02 本文编辑: 张在文)

(上接第 97 页)

免疫组化结果显示 REG γ 蛋白在 FA 中的表达介于 PTC 与正常甲状腺组织之间的过渡性改变; PTC 组织 REG γ 蛋白表达阳性的病例癌旁正常甲状腺组织 REG γ 蛋白均为阴性。进一步行 Spearman 相关性分析发现 PTC 组织中 REG γ mRNA 与蛋白表达呈正相关关系。以上结果提示 REG γ 基因表达与 PTC 发生、发展相关, 其表达水平上调可能是 PTC 病情进展的早期表现。

综上所述, REG γ 基因表达可能与 PTC 发生、发展密切相关, 或可将 REG γ 表达水平上调作为评价肿瘤恶性程度、转移情况及预后评估的参考指标; PTC 患者 REG γ mRNA 表达与 REG γ 蛋白水平的总体趋势一致, 可认为 REG γ 蛋白增加多依赖 mRNA 合成增加, 但 REG γ 基因表达异常可能涉及基因转录等多个层面, 其具体机制还有待进一步研究探讨。

【参考文献】

- [1] Magni M, Ruscica V, Buscemi G, et al. Chk2 and REG γ -dependent DBC1 regulation in DNA damage induced apoptosis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(21): 13150-13160.
- [2] Ali A, Wang Z, Fu J, et al. Differential regulation of the REG γ -proteasome pathway by p53/TGF- β signalling and mutant p53 in cancer cells [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2667.
- [3] Wang H, Bao W, Jiang F, et al. Mutant p53 (p53-R248Q) functions as an oncogene in promoting endometrial cancer by up-regulating REG γ [J]. *Cancer Lett*, 2015, 360(2): 269-279.
- [4] 买丁, 都生拜, 周君, 等. 某肿瘤医院 2010-2014 年恶性淋巴瘤患者死因分析 [J]. *新疆医科大学学报*, 2015, 38(10): 1297-1300.
- [5] 杨俊波, 黄晓洁, 黄春蓉, 等. 2003 年~2013 年某三甲综合医院肿瘤住院患者病死率及死因分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(10): 1642-1645.
- [6] 章培, 陈季武, 涂媛, 等. REG γ 与人类多种癌症发生的相关性 [J]. *四川医学*, 2014, 35(10): 1276-1278.
- [7] Jung T, Catalgol B, Grune T. The proteasomal system [J]. *Mol Aspects Med*, 2009, 30(4): 191-296.
- [8] 刘香娥, 黄婷妹, 陈慧, 等. 蛋白酶体激活因子 REG γ 的研究进展 [J]. *生命的化学*, 2016, 36(6): 950-954.
- [9] 梁小龙, 王丽丽, 梁智勇, 等. 蛋白酶体激活剂 REG γ 在肿瘤中的研究进展 [J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(2): 139-140.
- [10] Dubiel W, Pratt G, Ferrell K, et al. Purification of an 11 S regulator of the multicatalytic protease [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(31): 22369-22377.
- [11] Ma CP, Slaughter CA, Demartino GN. Identification, purification, and characterization of a protein activator (PA28) of the 20 S proteasome (macropain) [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(15): 10515-10523.
- [12] Li X, Amazit L, Long W, et al. Ubiquitin- and ATP-independent proteolytic turnover of p21 by the REG γ -proteasome pathway [J]. *Mol Cell*, 2007, 26(6): 843-842.
- [13] Mao I, Liu J, Li X, et al. REG γ , a proteasome activator and beyond? [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(24): 3971-3980.
- [14] Barton LF, Runnels HA, Schell TD, et al. Immune defects in 28-kDa proteasome activator gamma-deficient mice [J]. *J Immunol*, 2004, 172(6): 3948-3954.
- [15] Masson P, Lundgren J, Young P. *Drosophila* proteasome regulator REG γ : transcriptional activation by DNA replication-related factor DREF and evidence for a role in cell cycle progression [J]. *J Mol Biol*, 2003, 327(5): 1001-1012.

(收稿日期: 2018-09-14 本文编辑: 张在文)