

# 慢性胃炎脾胃湿热证大鼠胃黏膜蛋白质组 与三仁汤治疗的实验研究

廖圣银<sup>1△</sup> 曾俊<sup>2</sup> 王爱瑶<sup>2</sup> 陈建勇<sup>2</sup>

**摘要 目的** 研究慢性胃炎脾胃湿热证大鼠胃黏膜的蛋白质表达,探讨慢性胃炎脾胃湿热证的相关发病机制,观察三仁汤治疗后慢性胃炎脾胃湿热证大鼠胃黏膜蛋白质的表达差异,探讨三仁汤治疗慢性胃炎脾胃湿热证作用机制。**方法** 将 36 只 SD 雄性大鼠适应性喂养 3 天后,随机分为 3 组:正常对照组(对照组)、慢性胃炎脾胃湿热证模型组(模型组)、三仁汤治疗组(治疗组),每组 12 只。采用复合因素复制慢性胃炎脾胃湿热证大鼠模型,运用双向凝胶电泳分离大鼠胃黏膜蛋白,考马斯亮蓝染色,使用 PDQuest 8.0 软件分析差异蛋白质点,基质辅助激光解析电离飞行时间串联质谱(MALDI-TOF/TOF-MS)鉴定仪进行蛋白鉴定。**结果** 在对照组、模型组、治疗组凝胶图谱中检测到蛋白质斑点数分别为(1 025 ± 39)、(994 ± 51)、(1 087 ± 33)个。经 PDquest 8.0 软件分析,与对照组比较,模型组有差异表达蛋白质点 74 个,其中上调 30 个,下调 44 个;与模型组比较,治疗组有差异表达蛋白质点 75 个,其中上调 49 个,下调 26 个。成功鉴定了 5 个差异蛋白质点,分别为热休克蛋白 72(heat shock protein 72, HSP72)、热休克蛋白 60(heat shock protein 60, HSP60)、蛋白质二硫键异构酶(protein disulfide-isomerase, PDI)、苹果酸脱氢酶(malate dehydrogenase, MDH)、未命名蛋白(unnamed protein)。**结论** 慢性胃炎脾胃湿热证的发病机制可能与应激反应及能量代谢障碍有关,三仁汤治疗慢性胃炎脾胃湿热证的作用机制可能是调节胃黏膜蛋白质的差异表达。

**关键词** 慢性胃炎;脾胃湿热证;蛋白质组;三仁汤

Proteomic Analysis of Gastric Mucosa in Chronic Gastritis Rats of Pi-Wei Damp-Heat Syndrome Treated by Sanren Decoction: an Experimental Study LIAO Sheng-yin<sup>1</sup>, ZENG Jun<sup>2</sup>, WANG Ai-yao<sup>2</sup>, and CHEN Jian-yong<sup>2</sup> 1 Department of Graduates, Medical College of Nanchang University, Nanchang (330006), China; 2 Department of Digestive Diseases, People's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang (330006), China

**ABSTRACT Objective** To study the expressions of gastric mucosal proteins in chronic gastritis (CG) rats of Pi-Wei damp-heat syndrome (PWDHS), to investigate the pathogenesis correlated to CG rats of PWDHS, to observe the differential expressions of gastric mucosal proteins in CG rats of PWDHS, and to investigate the mechanisms of Sanren Decoction (SD) for treating CG rats of PWDHS. **Methods** Totally 36 male SD rats were adaptably fed for 3 days and randomly divided into 3 groups, i.e., the normal control group, the CG of PWDHS rat model group (abbreviated as the model group), and the SD treatment group, 12 in each group. The CG of PWDHS rat model was prepared by composite factors. The gastric mucosal protein was separated using two-dimensional gel electrophoresis technique, and stained by Coomassie brilliant blue. The protein spots expressed differently were analyzed by PDquest 8.0 software. The protein spots expressed differently was identified by MALDI-TOF/TOF-MS. **Results** The protein spots were 1 025 ± 3 9, 994 ± 51, 1 087 ± 33 in the normal control group, the model group, and the SD treatment group respectively detected from two-dimensional gel electrophoresis profiles. Compared with the normal control group, there were 74 protein spots differentially expressed in the model group, 30 spots up-regulated and 44 spots down-regulated. Compared with the model group, there were 75 protein spots

基金项目:江西省自然科学基金资助项目(No. 2009GZY0053)

作者单位:1.南昌大学医学院研究生部(南昌 330006);2.江西省人民医院消化内科(南昌 330006)

通讯作者:陈建勇, Tel: 0791-86895621, E-mail: cjjy69@163.com

△ 现在福建省莆田市第一医院肿瘤内科(福建莆田 351100)

differentially expressed in the SD treatment group, 49 spots up-regulated and 26 spots down-regulated. Five protein spots differentially expressed were successfully identified, i. e., heat shock protein 72 (HSP72), heat shock protein 60 (HSP60), protein disulfide-isomerase (PDI), malate dehydrogenase (MDH), and unnamed protein. Conclusions The pathogenesis of CG of PWDHS may be correlated to energy metabolism disturbance and stress. The mechanisms of SD for treating it may possibly adjust differential expressions of gastric mucosal proteins.

**KEYWORDS** chronic gastritis; Pi-Wei Damp-heat syndrome; proteome; Sanren Decoction

脾胃湿热证是中医学脾胃理论的重要内容,也是临床常见证型,是一种以脾胃功能失调为主要病机的湿热证,我国尤以南方地区多见。临床上很多症状可由脾胃湿热产生。慢性胃炎与中医学的脾胃湿热证关系十分密切。对脾胃湿热证临床研究显示,慢性胃炎中脾胃湿热证占首位<sup>[1]</sup>。病证结合研究是中医现代化及中西医结合研究的重要思路和方法。本研究旨在采用病证结合的模式,运用蛋白质组学技术分析三仁汤治疗前后慢性胃炎脾胃湿热证胃黏膜蛋白质的表达差异,进一步探讨慢性胃炎脾胃湿热证的相关发病机制及三仁汤治疗的作用机制。

## 材料与方法

1 实验动物 清洁级 SD 雄性大鼠 36 只(由南昌大学实验动物中心提供,许可证号:赣动 96021),体重(200 ± 20)g。在 20 ~ 28 °C 温度,50% ~ 60% 相对湿度的环境下,以普通饲料喂养。

2 药物 三仁汤组成:苦杏仁 15 g 生薏苡仁 18 g 白蔻仁 6 g 川厚朴 6 g 法半夏 15 g 淡竹叶 6 g 飞滑石 18 g 白通草 6 g。中药饮片购于江西省人民医院中药房。白蔻仁、川厚朴两药后下,其他药加 900 mL 水浸泡 1 h 后煎煮 30 min,浓缩取汁 100 mL,药渣加少量水后煎煮 20 min,将白蔻仁、川厚朴后下再用文火煎煮 5 min,浓缩配制成 0.82 g/mL 水煎液,4 °C 冰箱保存备用。

3 主要试剂与实验设备 丙烯酰胺(A-8887)、双丙烯酰胺(M-7256)、过硫酸铵(A-8090)、甘氨酸(G-7126)、十二烷基磺酸钠(L-5750)、四甲基乙烯基二胺(T-8133)、三羟甲基氨基甲烷(T-8760)、丙基硫酸盐(S-6501)、三氟乙酸(T-4508)、 $\alpha$ -氰基-4-羟基肉桂酸(Q-1979)均为美国 Sigma-Aldrich 公司产品;二硫苏糖醇(NO 3483-12-3)、固相 PH 干胶条(24cm, pH=3-10NL) IPG 缓冲液(IPG buffer pH=3-10NL)(NO 71-5018-48-EF)均为美国 Amersham Biosciences 公司产品。人工气候箱(RXZ-1000A)为宁波市东南医疗器械厂产品,亚都超

声加湿品(SZ-J013A)为北京亚都科技股份有限公司产品;等电聚焦仪(Ettan-IPGphor-II)、垂直电泳仪(Ettan DALT)、扫描仪(ImageScanner III)等均为美国 Amersham Biosciences 公司产品。4 800 型基质辅助激光解析电离飞行时间串联质谱(MALDI-TOF/TOF-MS)鉴定仪为美国 Applied Biosystems 公司产品。

4 动物分组及造模方法 将 36 只 SD 雄性大鼠适应性喂养 3 天后,随机分为 3 组:正常对照组(对照组)、慢性胃炎脾胃湿热证模型组(模型组)、三仁汤治疗组(治疗组),每组 12 只。各组动物均于造模前禁食 12 h,自由饮水,测定体重,造模时间 22 天,造模方法参照有关文献[2-4]并适当加以改进。

4.1 对照组 在 20 ~ 28 °C 温度,50% ~ 60% 相对湿度的环境下,以普通饲料喂养,每日上午 8:00 时投饲料,连续 22 天后处死动物。

4.2 模型组 在普通饲料喂养的基础上,加用 200 g/L 蜂蜜水自由饮用,每日灌服 2% 水杨酸钠 2 mL/200 g,连续 15 天,且第 1 ~ 10 天隔日按大鼠体重灌服油脂 2 g/200 g,并与油脂隔日灌服 2 mL/200 g 白酒,共 10 天,第 11 ~ 15 天每日上午 8:00 时至晚 20:00 时置于人工气候箱中[环境设置为:温度(33 ± 2)°C,相对湿度 95%],共 5 天,造模结束后移出于自然环境,7 天后处死动物。

4.3 治疗组 造模方法同模型组,造模结束后移出于自然环境 12 h 后开始每天灌服清热化湿方三仁汤煎剂 2 mL/200 g,每天 1 次,7 天后处死动物。

## 5 观察指标及实验方法

5.1 标本采集 实验结束后,禁食 12 h,用 10% 水合氯醛按 0.72 mL/200 g 腹腔注射麻醉,迅速打开腹腔,取出全胃,沿大弯侧剪开鼠胃,分离胃黏膜置于 -80 °C 冰箱保存待测。

5.2 胃黏膜总蛋白质的提取 从 -80 °C 冰箱取出冻存的胃黏膜组织,置研磨管充分研磨,将研磨后的组织溶解液于样品裂解液中,30 °C 恒温水浴溶解 1 h,然后将溶液在室温下 15 000 r/min 离心 15 min,取

上清,再次离心取上清,即为样品的总蛋白。

**5.3 双向凝胶电泳** 取 1 500  $\mu\text{g}$  蛋白样品,与一定量的样品水化液充分混合,使得总体积为 450  $\mu\text{L}$ ;取出低温保存的 IPG 胶条(24 cm, pH = 3 - 10NL),去除 IPG 胶条的保护膜,确认胶条的正负极,在聚焦槽中缓慢加入蛋白样品,将胶条胶面朝下缓慢放置在聚焦槽中,按如下参数设置等电聚焦程序:温度 20  $^{\circ}\text{C}$ 、最大电流为 50  $\mu\text{A}$ /胶条;50 V  $\times$  12 h (step)、500 V  $\times$  1 h (step)、1 000 V  $\times$  1 h (step)、10 000 V  $\times$  1 h (gradient)、10 000 V  $\times$  10 h (step);将聚焦好的 IPG 胶条取下,依次放入含 10 mL 平衡缓冲液 1 的平衡管和含 10 mL 平衡缓冲液 2 的平衡管中缓慢水平摇晃 15 min;将平衡好的胶条放到第二向 SDS-PAGE 凝胶的上表面进行第二向垂直电泳,采用 Ettan-DALT-Six 系统;水浴循环仪设定温度为 15  $^{\circ}\text{C}$ ;电泳设置为 100 V  $\times$  45 min、200 V 电泳至溴酚蓝前沿刚好跑出凝胶;电泳结束后,取出凝胶进行考马斯染色。

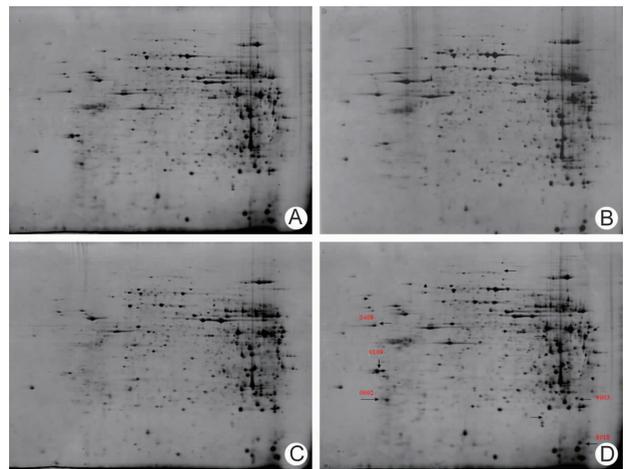
**5.4 图像扫描和分析** 银染色后的双向凝胶应用 ImageScanner 扫描仪进行扫描,分辨率为 300 dpi,使用 PDquest 8.0 软件对图像进行分析,主要操作包括凝胶蛋白点检测、图像背景扣除、蛋白点灰度值标准化、不同凝胶间蛋白点匹配,形成差异表达蛋白质的数据信息。

**5.5 MALDI-TOF/TOF-MS 鉴定** 切取差异蛋白点于离心管中超纯水漂洗 2 次,经脱色、酶解、萃取后冻干;将干粉溶解于 5  $\mu\text{L}$  含 0.1 TFA 的溶液中,然后按照 1:1 的比例与含 50% ACN 和 1% TFA 的  $\alpha$ -氰基-4-羟基肉桂酸饱和溶液混合;取 1  $\mu\text{L}$  样品进行质谱点靶鉴定,仪器为 API 4800 串联飞行时间质谱鉴定仪,采用正离子模式和自动获取数据的模式进行数据采集;PMF 的质谱扫描范围为 800 - 4 000 Da;选择强度最大的 10 个峰进行二级质谱。将一级和二级质谱数据整合并使用 GPS 3.6 和 Mascot 2.1 对质谱数据进行分析 and 蛋白鉴定。搜索参数如下:数据库为 NCBI nr;检索物种为:大鼠;酶为胰蛋白酶;允许最大漏切位点为 1;固定修饰为:半胱氨酸羧基甲基化;可变修饰为:甲硫氨酸氧化;一级质谱容差为 0.12 Da,二级质谱容差为:0.3 Da;蛋白得分置信区间大于 95% 为鉴定成功。

**6 统计学方法** 所有数据采用 SPSS 17.0 和 Excel 2003 软件包进行处理,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示。多组间计量资料采用单因素方差分析,方差齐者用 LSD 法进行多重比较,方差不齐则用 tamhane's T2 进行多重分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

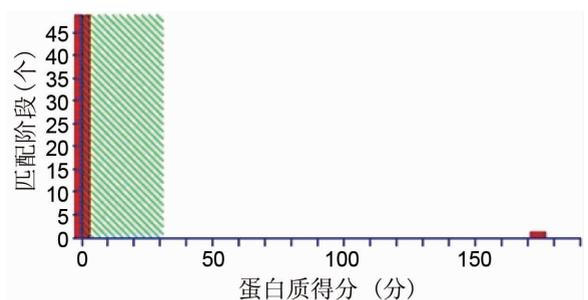
## 结 果

各组大鼠胃黏膜 2-DE 图谱比较(图 1,2) 在相同实验条件下初步建立了对照组、模型组、治疗组大鼠胃黏膜 2-DE 图谱,应用 Image Scanner 扫描仪进行扫描和 PDquest 8.0 软件对图像进行分析,对照组、模型组、治疗组凝胶图谱中检测到平均蛋白质点数分别为(1 025  $\pm$  39)、(994  $\pm$  51)、(1 087  $\pm$  33)个。选取表达差异量在 1.5 倍以上作为蛋白质存在差异的标准。模型组与对照组比较分析发现有差异表达蛋白质点 74 个,其中 30 个蛋白质点表达上调,44 个蛋白质点表达下调;治疗组与模型组比较分析发现有差异表达蛋白质点 75 个,其中 49 个上调,26 个下调。通过比较对照组、模型组、治疗组双向凝胶电泳图谱的差异,



注:A 为对照组;B 为模型组;C 为治疗组;D 箭头所指为表达差异量变化最明显的 5 个蛋白质点

图 1 大鼠胃黏膜 2-DE 图谱(24 cm, pH = 3 - 10NL)



注:蛋白质得分为 174 分, $P < 0.05$ ,蛋白鉴定结果:分子伴侣型热休克蛋白 72 (该图是从凝胶中切取差异蛋白质点进行质谱鉴定,由质谱仪获得一级质谱和二级质谱数据,通过电脑上传至 MASCOT 数据库检索自动生成结果的一部分,此图主要是说明此蛋白质点查询数据库所鉴定出的蛋白质结果的可靠性)

图 2 蛋白质斑点 SSP6307 查询 MASCOT 数据库的结果

初步选取了表达差异量变化最明显的 5 个蛋白质点进行质谱鉴定,分别为热休克蛋白 72(heat shock protein 72, HSP72)、热休克蛋白 60(heat shock protein 60, HSP60)、蛋白质二硫键异构酶(protein disulfide-isomerase, PDI)、未命名蛋白(unnamed protein)、苹果酸脱氢酶(malate dehydrogenase, MDH),功能主要涉及分子伴侣、能量代谢。

## 讨 论

分子伴侣是指能够结合和稳定其他蛋白质的不稳定构象,并能通过有控制性的结合和释放,促进新生多肽链的折叠,多聚体的正确装配或降解变性蛋白以及细胞器蛋白跨膜转运的一类蛋白质<sup>[5]</sup>,其在 DNA 的复制、转录,细胞内信号的传导、细胞骨架功能等领域发挥着重要的生理作用。本研究中鉴定发现的胃黏膜差异表达蛋白质中有 4 个涉及分子伴侣功能,其中 HSP72、未命名蛋白在慢性胃炎模型组表达下调,而 HSP60、PDI 表达上调。HSP 是一个具有高度保守性的内源性蛋白保护家族,它可以由一切生物细胞在受到高温、毒物、缺氧、重金属、自由基以及感染等有害因子的刺激作用下而大量合成。HSP 按分子量的大小可分为 HSP110、HSP90、HSP70、HSP60、HSP47,钙网蛋白和小热休克蛋白<sup>[6]</sup>。HSP 作为内源性保护蛋白,在胃黏膜中的保护作用越来越受到重视。HSP72 是一种高度保守的应激蛋白,它可以保护生物或细胞在各种应激中免遭损害,在生物热耐受的形中 HSP72 具有重要作用,它的表达增加可以提高生物的热耐受性<sup>[7]</sup>。Jin M 等<sup>[8]</sup>研究发现 HSP72 表达增加可以增强胃黏膜对阿司匹林的耐受,减轻胃黏膜的损伤。有学者研究显示中暑患者体内的 HSP72 表达下调,而诱导 HSP72 的表达上调可以延缓和预防中暑的发生<sup>[9-13]</sup>。日本学者研究发现胃黏膜保护剂肌肽锌是通过上调胃黏膜中 HSP72 的表达来实现对胃黏膜的保护作用<sup>[14]</sup>。本研究结果表明,慢性胃炎脾胃湿热证大鼠胃黏膜 HSP72 表达下调,经三仁汤治疗后胃黏膜 HSP72 表达上调。我们推测 HSP72 表达的下调降低了胃黏膜细胞的应激耐受性,减弱了抗细胞凋亡能力,以致机体在受到湿热病邪的刺激下胃黏膜抗损伤能力下降引发胃黏膜炎症反应,细胞凋亡增加。从中医学理论角度来看,脾胃湿热证属实证,正邪相争,邪盛而正不虚,胃黏膜炎症反应剧烈,而三仁汤可以提高胃黏膜的 HSP72 表达,HSP72 的高表达可提高细胞对应激原的耐受性、增加胃黏膜血流,从而增强胃黏膜对应激损伤的抵抗能力,稳定细胞结构,

并通过减轻过氧化炎性损伤以及抑制细胞凋亡,提高胃黏膜的自我修复能力。

HSP60 是 HSP 家族中最保守的蛋白,胃黏膜在受到各种外源性刺激和内源性刺激因素后将迅速合成 HSP60,以发挥对胃黏膜细胞的保护作用<sup>[15]</sup>。柯晓等<sup>[16]</sup>在慢性胃炎脾胃湿热证研究中发现 Hp 感染可以增强 HSP60 表达,同时 HSP60 表达又与湿热之邪有关。目前已知所有的 *H. pylori* 菌株都可产生 HSP,包括 HSPA 和 HSPB,其中 HSPB 与人 HSP60 具有同源性<sup>[17]</sup>。马锐等<sup>[18]</sup>研究发现在浅表性胃炎、萎缩性胃炎、不典型增生及胃癌组织中的 HSP60 的表达呈逐渐增高趋势。PDI 既是酶又是分子伴侣,类似于内质网中的 HSPgrp78,在机体受到各种应激时表达增加,也会因为内质网中积累了大量的尚未折叠好或错误折叠的蛋白及过量合成的分泌蛋白而被诱导表达<sup>[19]</sup>。它可催化 PDI 的形成,促进新生肽链折叠,但其帮助蛋白折叠的作用模式与 HSP90 相似<sup>[20]</sup>,在蛋白质翻译及翻译后的转运中具有重要作用,从而参与蛋白质的生物合成。王孟春等<sup>[21]</sup>研究发现 PDI 在胃黏膜中存在基础表达, Hp 感染组 PDI 的表达高于 Hp 未感染组,表明 Hp 感染增加了胃黏膜 PDI 的合成。本研究结果表明慢性胃炎脾胃湿热证大鼠胃黏膜 HSP60、PDI 表达上调,三仁汤治疗后 HSP60、PDI 表达下调。HSP60、PDI 表达上调是机体受到应激时处于一种自我保护状态,维持胃黏膜细胞的完整性,三仁汤治疗后 HSP60、PDI 表达下调的确切机制尚不明确,有待于今后更深入的研究。

MDH 是生物体内糖代谢三羧酸循环中关键酶之一,线粒体中的 MDH 能够催化苹果酸与草酰乙酸之间的相互转换,广泛存在于各种生物体内。MDH 在生物体细胞的多种生理功能中发挥着重要作用,例如在线粒体中的能量代谢以及植物体内的活性氧代谢等。Kim N<sup>[22]</sup>,刘涛等<sup>[23]</sup>运用蛋白质组学技术研究发现心肌缺血损伤可能与心肌细胞能量代谢、呼吸链相关的 MDH 表达下调有关。Bjork A 等<sup>[24]</sup>研究表明 MDH 具有稳定蛋白质骨架结构的功能。本实验发现慢性胃炎脾胃湿热,模型组大鼠胃黏膜 MDH 的表达较正常对照组下调,而经三仁汤治疗后大鼠胃黏膜 MDH 的表达上调。慢性胃炎脾胃湿热证大鼠在肥甘饮食及湿热病邪的作用下导致胃黏膜血流微循环障碍、炎症损伤,胃黏膜细胞能量代谢障碍,细胞功能受损,三仁汤可以提高慢性胃炎脾胃湿热证 MDH 的表达,改善胃黏膜能量代谢障碍,修复细胞功能。

总之,本研究运用蛋白质组学技术分析了慢性胃

炎脾胃湿热证胃黏膜的蛋白质表达差异,成功鉴定了 HSP72、HSP60、PDI、未命名蛋白及 MDH,三仁汤可以调节脾胃湿热证上述胃黏膜蛋白的差异表达。慢性胃炎脾胃湿热证发病机制可能与机体应激反应及能量代谢障碍有关,三仁汤治疗作用机制可能与通过调节胃黏膜相关差异蛋白表达有关。

### 参 考 文 献

- [1] 刘新生,陈群.脾胃病实证相关指标的临床研究进展[J].国医论坛,1999,14(5):46-48.
- [2] 韦嵩,劳绍贤,黄志新,等.脾胃湿热证模型大鼠胃黏膜 AQP3、AQP4 基因的表达[J].中国中医急症,2008,17(3):357-358.
- [3] 吴仕九,杨运高,杨钦河,等.湿病湿热证动物模型的研制及清热祛湿法机理的探讨[J].中国中医药科技,1999,6(2):67-69.
- [4] 吕冠华,劳绍贤.脾胃湿热证动物模型的建立与评价[J].广州中医药大学学报,2005,22(3):231-233.
- [5] Mayer MP, Bukau B. HSP70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism[J]. Cell Mol Life Sci, 2005, 62(6): 670-684.
- [6] Pawlowska Z, Bacanska P, Jerczynska H, et al. Heat shock proteins and other components of cellular machinery for protein synthesis are up-regulated in vascular endothelial cell growth factor-activated human endothelial cells[J]. Proteomics, 2005, 5(5): 1217-1227.
- [7] Tang ZZ, Weng SF, Peng S, et al. Influence of exercise at high temperature on blood biochemical indices and HSP72 expression in adult males[J]. Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2008, 28(5): 504-507.
- [8] Jin M, Otaka M. Association of 72-kDa heat shock protein express with adaptation of aspirin in rat gastric mucosa[J]. Dig Dis Sci, 1999, 44(7): 1401-1407.
- [9] 杨剑虹,陈晓娟,唐忠志.防暑汤对士兵高温训练前后外周血中 HSP72 表达及血液生化的影响[J].局解手术学杂志,2011,20(1):36-38.
- [10] Kalmar B, Greensmith L. Induction of heat shock proteins for protection against oxidative stress[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2009, 61(4): 310-318.
- [11] Whitham M, Fortes MB. Heat shock protein 72: release and biological significance during exercise[J]. Front Biosci, 2008, 13(1): 1328-1339.
- [12] Argaud L, Ferry T, Le QH, et al. Short- and long-term outcomes of heat stroke following the 2003 heat wave in Lyon, France[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(20): 2177-2183.
- [13] Lee WC, Wen HC, Chang CP, et al. Heat shock protein 72 over-expression protects against hyperthermia, circulatory shock, and cerebral ischemia during heat stroke[J]. Appl Physiol, 2006, 100(6): 2073-2082.
- [14] Wada I, Otaka M, Jin M, et al. Expression of HSP72 in the gastric mucosa in regulated by gastric acid in rat: correlation of HSP72 expression with mucosal protection[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 349(2): 611-618.
- [15] Rokutan K. Role of heat shock proteins in gastric mucosal protection[J]. Gastroenterol Hepatol, 2000, 15(Suppl): D12-D19.
- [16] 柯晓,陈硕,方文怡,等.隆起糜烂性胃炎证型与幽门螺杆菌感染及热休克蛋白 60 和 70 表达的相关性[J].中国中西医结合消化杂志,2010,18(3):164-167.
- [17] 尹焱.幽门螺杆菌热休克蛋白的研究进展[J].疾病监测,1999,14(9):349-353.
- [18] 马锐,孙丽萍,袁媛.胃黏膜病变中 HSP60 的表达及其意义[J].中国肿瘤临床,2005,32(1):43-44.
- [19] Lodish HF, Kong N, Wikstrom L. Calcium is required for folding of newly made subunits of the asialoglycoprotein receptor within the endoplasmic reticulum[J]. Biol Chem, 1992, 267(18): 12753-12760.
- [20] Jakob U, Scheibel T, Bose S, et al. Assessment of the ATP binding properties of HSP90[J]. Biol Chem, 1996, 271(17): 10035-10041.
- [21] 王孟春,郭静波,刘明华,等.蛋白质二硫键异构酶在幽门螺杆菌感染胃黏膜中的表达及意义[J].世界华人消化杂志,2006,14(29):2880-2882.
- [22] Kim N, Lee Y, Kim H, et al. Potential biomarkers for ischemic heart damage identified in mitochondrial proteins by comparative proteomics[J]. Proteomics, 2006, 6(4): 1237-1249.
- [23] 刘涛,徐秋玲,王玮,等.气虚血证大鼠模型缺血心肌蛋白质组学研究[J].江苏中医药,2010,42(7):67-69.
- [24] Bjork A, Dalhus B, Mantzilas D. Stabilization of a tetrameric malate dehydrogenase by introduction of a disulfide bridge at the dimmer-dimer interface[J]. J Mol Biol, 2003, 334(4): 811-821.

(收稿:2012-04-09 修回:2012-10-11)