

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.01300

· 论 著 ·

幽门螺杆菌感染状态与胃癌预后的关系

甘露, 张霞, 潘军, 柳珂, 李萍, 王喜, 王杰军*

第二军医大学长征医院肿瘤科, 上海 200003

[摘要] **目的** 观察幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)在胃癌中的现症感染情况,探讨HP感染状态与胃癌患者临床病理特征及预后的关系。**方法** 794例胃癌组织及癌旁组织石蜡切片分别取自第二军医大学长征医院和长征医院,采用改良Giemsa染色法检测切片中HP的感染状态,分析HP感染状态与胃癌患者临床病理参数间的关系;采用单因素分析(Kaplan-Meier法)和多因素分析(Cox比例风险模型)方法研究胃癌患者预后的影响因素。**结果** HP感染与胃癌Lauren分型、肿瘤分化和淋巴结转移相关($P < 0.05$)。HP阳性胃癌患者中位生存时间为68.5个月,高于HP阴性患者的36.4个月($P = 0.003$)。接受根治性手术的HP阳性胃癌患者预后好于HP阴性患者($P = 0.034$)。亚组分析显示,HP阴性的肠型胃癌患者预后较HP阳性者差($P = 0.006$),但在弥漫型胃癌患者中未发现HP阴性和阳性者之间有差异($P = 0.922$)。**结论** HP感染不是胃癌预后的独立影响因素。HP阳性感染状态的肠型胃癌患者临床预后可能较好。

[关键词] 胃肿瘤;幽门螺杆菌;感染;预后**[中图分类号]** R 735.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2011)12-1300-06

Helicobacter pylori infection status as a prognostic indicator for gastric cancer

GAN Lu, ZHANG Xia, PAN Jun, LIU Ke, LI Ping, WANG Xi, WANG Jie-jun*

Department of Oncology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To observe the infection status of *Helicobacter pylori* (HP) in gastric cancer patients and to explore its relationship with the clinical characteristics of gastric cancer. **Methods** Paraffin sections of surgical specimens from 794 patients who underwent gastrectomy in Changzheng Hospital or Changhai Hospital were detected with the modified Giemsa staining to identify the status of HP infection. The association of HP infection status with the clinicopathological features was analyzed by Chi-square test. The relationship between HP infection status and prognosis of gastric patients was analyzed by Kaplan-Meier method and proportional hazard regression model. **Results** HP infection was significantly associated with Lauren classification, differentiation degree, and lymph-node metastases of gastric cancer ($P < 0.05$). The median survival time of the HP positive patients (68.5 months) was significantly longer than that of HP negative patients (36.4 months) ($P = 0.003$). For patients undergoing curative surgeries, those with HP infection had a better prognosis compared with those without HP infection ($P = 0.034$). For patients with intestinal-type gastric cancer, those without HP infection had a poorer prognosis compared with those with HP infection ($P = 0.006$); there were no differences in patients with diffuse-type gastric cancer ($P = 0.922$). **Conclusion** Our results indicate that HP infection status is not an independent factor for prognosis of gastric cancer patients. HP positive patients with intestinal-type gastric cancer may have a better prognosis.

[Key words] stomach neoplasms; *Helicobacter pylori*; infection; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(12):1300-1305]

在世界范围内,胃癌的死亡率高居全部恶性肿瘤的第2位,其发病率继肺癌、乳腺癌和结直肠癌之后居第4位^[1]。尽管胃癌的诊断水平不断得到提高,新的治疗药物也不断面世,但胃癌的预后仍旧不容乐观。在胃癌防治工作做得出色的日本,胃癌的5年生存率约60%,而在美国仅有25%左右^[2]。幽门

螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)作为WHO定义的I类胃癌致癌因子,自1983年澳大利亚学者Warren和Marshall首先从胃黏膜上培养分离出以来,其与胃癌的关系一直是临床和基础研究的一个热点。国内外对于HP感染状态与胃癌患者预后是否相关的研究结果并不一致^[3-5],并且相关报道录入

[收稿日期] 2011-06-06**[接受日期]** 2011-11-16**[基金项目]** 国家自然科学基金(30973432)。Supported by National Natural Science Foundation of China(30973432)。**[作者简介]** 甘露,硕士生。E-mail: ganlouis@gmail.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-66540109-7045, E-mail: jiejunw@cscso.org.cn

的患者病例数均有限。为此,本研究检测了 794 例胃癌患者的 HP 现症感染状况,以探讨 HP 感染与中国胃癌患者临床病理特征及预后的关系。

1 材料和方法

1.1 一般资料 794 例胃癌患者组织标本的石蜡切片为我科室构建保存,所有病例资料取自第二军医大学长海医院和长征医院 2001 年至 2005 年收治的胃癌患者。其中男性 552 例,女性 242 例;年龄 20~86 岁,中位年龄 59.6 岁。所有患者均具有完整的随访资料,随访 1~110 个月,中位随访时间为 50 个月。临床病理参数包括年龄、性别、肿瘤部位、肿瘤大小、癌栓、浸润深度、淋巴结转移、远处转移和 TNM 分期等。

1.2 实验方法 本研究采用改良的 Giemsa 染色法检测 HP 的存在状态,方法如下:胃组织石蜡切片常规脱蜡至水,以流水冲洗至切片清晰;浸入 Giemsa 染色工作液中染色 20~30 min;用自来水洗去染液后直接入 95%乙醇中分化,100%乙醇脱水;再常规二甲苯透明,中性树脂封片。高倍镜(400 倍)下找 HP,镜下发现典型细菌(蓝紫色,呈小的短杆状,稍弯曲)者诊断为 HP 阳性。HP 感染的程度主要根据其累及的范围鉴定。悉尼系统规定^[6]:(1)轻度感染,单个或少量细菌,累及范围少于 1/3 活检材料;(2)重度感染,大量细菌,累及范围大于活检组织的 2/3;(3)中度感染,介于轻度和重度感染两者之间。本研究定义:胃癌组织或癌旁正常组织任一处发现 HP 存在,则为 HP 感染,即 HP 阳性;而胃癌组织和癌旁正常组织均为阴性方为无 HP 感染,即 HP 阴性。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS 13.0 软件包进行分析处理。率的比较采用 χ^2 检验;生存资料用 Log-rank 时序检验和 Kaplan-Meier 生存曲线表示,多因素分析采用 Cox 比例风险模型。检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 HP 感染与临床病理特征的关系 794 例胃癌患者中,HP 阳性状态者 239 例,占 30.1%。通过 Giemsa 染色后,活检标本中发现大量蓝紫色短杆状 HP 存在于胃腺窝内(图 1)。在 483 例肠型胃癌患者中,HP 阳性患者 169 例,占 34.99%。HP 的感染状态与 Lauren 分型、分化程度和淋巴结转移有关

($P < 0.05$),但与年龄、性别、肿瘤部位、浸润深度、远传转移、癌栓和癌前病变无明显关系(表 1)。

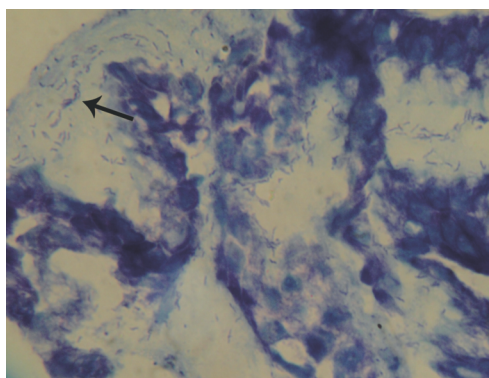


图 1 Giemsa 染色后胃组织标本中 HP 阳性菌

Fig 1 Giemsa staining of HP in gastric tissues

Black arrow: HP positive staining. Original magnification: $\times 400$

2.2 HP 感染与胃癌患者预后的关系 HP 阳性的胃癌患者平均生存时间 56.5 个月,中位生存时间为 68.5 个月;HP 阴性组平均生存时间 44.7 个月,中位生存时间 36.4 个月。单因素生存分析显示 HP 阳性的胃癌患者预后好于 HP 阴性组($P = 0.003$,图 2A),但多因素生存分析显示 HP 感染不是独立预后因素。在接受胃癌根治手术的亚组分析中,HP 阳性患者的中位生存时间为 70.8 个月,高于 HP 阴性患者中位生存时间 58.2 个月($P = 0.034$,图 2B)。肠型胃癌患者中,HP 阳性患者中位生存时间为 74.2 个月,比阴性患者 58.1 个月高($P = 0.006$,图 2C)。但在弥漫型胃癌患者(311 例)中未发现差异有统计学意义($P = 0.922$,图 2D)。经 Cox 模型多元回归分析发现:年龄、浸润深度、淋巴结转移及手术性质($P = 0.000$)为胃癌患者的独立预后因素(表 2)。

3 讨论

虽然 HP 是 WHO 定义的 I 类胃癌致癌因子,但是 HP 感染状态与胃癌临床病理因素之间的具体关系如何,目前仍有争议,报道结果不尽相同^[3-5]。对比其他检测 HP 的方法,有研究认为改良的 Giemsa 染色法高效、可靠、价廉且简便^[7]。本研究通过 Giemsa 染色检测发现:在胃癌患者中,HP 的阳性感染状态与 Lauren 分型、肿瘤分化和淋巴结转移有关($P < 0.05$)。而与其他临床病理参数如年龄、性别、肿瘤部位、浸润深度、远处转移、癌栓及癌前病变均无明显相关性。

表 1 HP 与临床病理特征之间的关系
 Tab 1 Clinicopathological parameters of gastric cancer and HP infection status

Factor	N	HP n(%)		P
		(+)	(-)	
Gender				0.756
Female	366	106(44.4)	260(46.8)	
Male	428	133(55.6)	295(53.2)	
Age (year)				0.846
≤60	552	165(69.0)	387(79.7)	
>60	242	74(31)	168(30.3)	
Tumor site				0.391
Upper	122	34(14.2)	88(15.9)	
Middle	244	67(28.0)	177(31.9)	
Lower	399	131(54.8)	268(48.3)	
Diffuse	29	7(2.9)	22(4.0)	
Tumor size				0.053
≤3 cm	265	93(38.9)	172(31.0)	
3-6 cm	350	102(42.7)	248(44.7)	
>6 cm	179	44(18.4)	135(24.3)	
Lauren's classification				0.000
Intestinal-type	483	169(70.7)	314(56.6)	
Diffuse-type	311	70(29.3)	241(43.4)	
Depth of invasion				0.350
pT1	108	34(14.2)	74(13.3)	
pT2	134	48(20.1)	86(15.5)	
pT3	492	142(59.4)	350(63.1)	
pT4	60	15(6.3)	45(8.1)	
Regional lymph node				0.015
pN0 (0)	283	102(42.7)	181(32.6)	
pN1 (1-6)	278	75(31.4)	203(36.6)	
pN2 (7-15)	184	54(22.6)	130(23.4)	
pN3 (>15)	49	8(3.3)	41(7.4)	
Distant metastasis				0.747
M0	751	227(95.0)	524(94.4)	
M1	43	12(5.0)	31(5.6)	
Differentiation				0.000
Well differentiated	82	37(15.5)	45(8.1)	
Moderately differentiated	401	132(55.2)	269(48.5)	
Poorly or undifferentiated	311	70(29.3)	241(43.4)	
Cancer embolus				0.236
+	45	10(4.2)	35(6.3)	
-	749	229(95.8)	520(93.7)	
Precancerous lesion				0.230
+	118	30(12.6)	88(15.9)	
-	676	209(87.4)	467(84.1)	
Radical resection				0.145
No	133	33(13.8)	100(18.0)	
Yes	661	206(86.2)	455(82.0)	

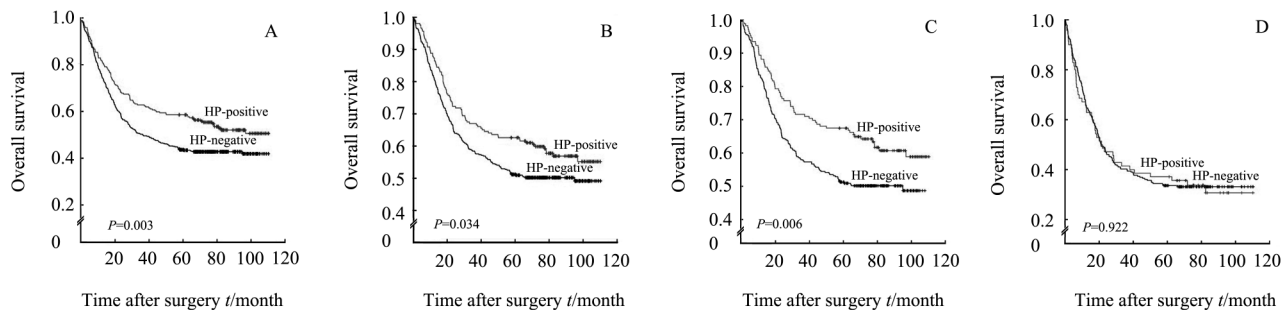


图 2 胃癌患者 HP 感染状态与预后关系的生存分析图

Fig 2 Kaplan-Meier survival curves of gastric cancer patients with HP infection status

A: HP positive patients showed better survival than HP negative patients through overall survival analysis. B: Subgroup analysis in patients with a curative resection showed that HP negative patients had a poorer prognosis in comparison to that of in HP positive patients. C: Subgroup analysis in patients with intestinal-type gastric cancer showed that HP negative patients had a poorer prognosis. D: No differences were found in patients with diffuse-type gastric cancer

表 2 胃癌预后的多因素分析

Tab 2 Cox proportional hazards model analysis of prognostic factors with HP infection status

Factor	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Age	0.239	0.051	21.983	1	0.000	1.270	1.149	1.403
Tumor site	-0.062	0.062	1.002	1	0.317	0.940	0.833	1.061
Tumor size	0.095	0.072	1.772	1	0.183	1.100	0.956	1.266
Lauren's classification	0.109	0.257	0.180	1	0.671	1.115	0.674	1.845
Depth of invasion	0.425	0.078	29.919	1	0.000	1.530	1.314	1.781
Regional lymph node	0.520	0.057	83.617	1	0.000	1.682	1.504	1.880
Distant metastasis	0.255	0.187	1.854	1	0.173	1.290	0.894	1.861
Differentiation	0.229	0.216	1.129	1	0.288	1.258	0.824	1.920
Radical resection	-0.830	0.119	48.664	1	0.000	0.436	0.345	0.551
HP	0.144	0.112	1.650	1	0.199	1.155	0.927	1.439

HP 与胃癌发病部位之间的关系一直有争议, 争论的焦点在于 HP 与胃癌的发病部位到底有无关联, 或 HP 更常见于胃癌的哪些部位。有研究认为 HP 感染常见于远端胃癌^[5,8]; Qiu 等^[3] 研究结果显示: 胃底贲门部癌比非胃底贲门部癌更常见 HP 感染; 但也有报道称 HP 感染在各个部位的肿瘤无明显差异^[4]。本研究也未发现 HP 与肿瘤部位之间有显著相关性。可能是随着肿瘤的发生发展, HP 感染定植的胃黏膜随着慢性胃炎、肠化生等加重以及胃内环境(pH 值等)和定植条件发生改变, 使得原来感染的 HP 丢失, 从而造成胃癌发生部位与 HP 感染的结果不一致^[9]。因此, HP 与胃癌部位之间的关系仍有待于更大宗的病例报告或者流行病学资料来确证。

许多研究认为, HP 感染与胃癌的组织类型有关, 特别是与 Lauren 分型有关, 即 HP 感染与肠型和混合型胃癌相关, 而与弥漫型胃癌无关^[10-11]。本研究发现 HP 感染与胃癌的 Lauren 分型存在显著

相关性 ($P < 0.001$)。肠型胃癌患者中 HP 阳性 (70.7%) 远多于 HP 阴性的患者 (56.6%), 而 HP 阳性的弥漫型胃癌患者 (29.3%) 远少于 HP 阴性的患者 (43.4%)。本研究结果与 Correa 等^[9] 提出的肠型胃癌经过慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、上皮内瘤变以致肠型胃癌的演变过程, 相互印证。鉴于弥漫型胃癌患者大多都发病年龄早、恶性程度高, 其更多可能是受到遗传因素的影响, 反而与 HP 感染的致癌作用相关性不是很大^[12]。此外, 本研究还发现 HP 感染与胃癌组织分化程度存在显著相关性 ($P < 0.001$), 其中高、中分化的 HP 阳性胃癌患者多于 HP 阴性胃癌患者, 而低分化的 HP 阳性胃癌患者则少于阴性患者。

发展中国家有 80%~90% 的普通人群被 HP 感染, 发达国家为 30%~50%^[13]。与普通人群的 HP 感染率极高相比, 在本研究纳入的胃癌患者的 HP 阳性率约为 30.1%, 明显低于普通人群。胃癌人群 HP 阳性率低的原因, 可能是由于: (1) HP 感染主

要作用于癌变的起始阶段,即在活动性胃炎、萎缩性胃炎和肠上皮化生的发展中起重要作用。胃黏膜上皮癌变过程中,出现了细胞形态和生长方式的异型性,从而改变了适宜 HP 生存的胃黏膜环境,有报道显示 HP 最适宜的生长环境是 $\text{pH}=6.5$,当 $\text{pH}<3.5$ 或 $\text{pH}>7.5$ 时,HP 就难以生存^[14];(2)HP 感染后,除了本身会诱导机体产生免疫反应,肿瘤组织亦有可能释放一种能抑制生长或杀死 HP 的因子,使得 HP 在该部位生存困难或者直接被这些癌分泌或者是诱导机体产生抗肿瘤效应的细胞因子等杀死,或导致 HP 难以繁殖,进而减少了肿瘤组织中的 HP 感染量;(3)胃的活组织标本常规石蜡包埋、切片时,未取到 HP 存在部位的样本,或者包埋切片时 HP 发生丢失。所以,即使是在肿瘤组织当中未检测到 HP 存在而正常组织检测出了 HP,也认为是该患者感染了 HP。

目前研究一致认为 HP 感染状态与胃癌浸润转移存在相关性。Meimarakis 等^[5]研究结果表明:接受根治性手术的胃癌患者中,HP 阳性者 T 分期以 T1/T2 多见,HP 阴性患者以 T3 更为多见。Qiu 等^[3]则发现感染与 N 分期(淋巴结转移分期)有关:HP 感染的患者其 N 分期以 N0/N1 多见,而无 HP 感染的患者以 N2/N3 更多见。本研究也在患者 N 分期中找到相关,差异有统计学意义($P=0.015$),而 T 分期与 HP 感染则无明显相关性。

TNM 分期中 HP 的分布差异提示了 HP 感染与否对预后有着一定影响。多数研究均认为 HP 阳性的胃癌患者有着较为良好的预后^[3-5],与本研究结果相似。Meimarakis 等^[5]研究表明:在接受根治性手术的胃癌患者中,HP 阳性是一个良性的独立预后因素。本研究中接受根治性手术的 HP 阳性胃癌患者其预后好于 HP 阴性患者($P=0.034$),但不是独立预后因素。由于 HP 感染与导致肠型胃癌相关,所以我们将肠型胃癌及弥漫型胃癌患者单独加以分析,结果发现:肠型胃癌患者中,HP 阳性患者中位生存时间达 74.2 个月,高于阴性患者的 58.1 个月($P=0.006$)。但弥漫型胃癌患者中则未发现差异有统计学意义($P=0.922$)。HP 感染患者的预后较好,可能是由于 HP 的存在可以刺激并改善机体免疫功能,加强抗肿瘤免疫,这样的免疫反应改变了患者的整体生存情况,从而改善胃癌患者预后,而无 HP 感染患者则表现为更差的预后^[4,5,15]。但也有学者对此存在质疑,认为 HP 感染较无 HP 感染患者,只是单纯与肿瘤的浸润转移有关,但是对患者

总体生存时间并无影响,并非预后的独立影响因素^[16-17]。另外 HP 感染是慢性胃炎最常见的原因,而肠型胃癌需经过慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、上皮内瘤变以致癌变,因此我们推测 HP 感染可能更多与肠型胃癌的发生关系密切。考虑到肠型胃癌主要包括乳头状腺癌、高分化管状腺癌与中分化管状腺癌,弥漫型胃癌主要由印戒细胞癌与低分化腺癌组成,所以,肠型胃癌患者的预后一般要好于弥漫型胃癌患者。这也可能是造成 HP 感染胃癌患者客观上预后较好的原因之一。

总之,胃癌的发生、发展、治疗反应性和转归与 HP 感染导致的炎症密切相关。我们研究发现 HP 感染状态与胃癌细胞分化和胃癌患者疾病分期显著相关,并且与胃癌患者的良性预后相关。然而,在 HP 感染与胃癌的相关性研究方面仍有许多问题需要回答,设计严格的大样本甚至是前瞻性的临床试验和相应的动物实验会给我们提供更多的依据,以指导临床治疗。

(志谢 感谢第二军医大学长海医院病理科陈颖医生对本研究在组织标本及临床资料收集上的支持!)

[参考文献]

- [1] Ferlay J, Shin H R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127: 2893-2917.
- [2] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2008, 58: 71-96.
- [3] Qiu H B, Zhang L Y, Keshari R P, Wang G Q, Zhou Z W, Xu D Z, et al. Relationship between *H. Pylori* infection and clinicopathological features and prognosis of gastric cancer [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 374.
- [4] Marrelli D, Pedrazzani C, Berardi A, Corso G, Neri A, Garosi L, et al. Negative *Helicobacter pylori* status is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer [J]. *Cancer*, 2009, 115: 2071-2080.
- [5] Meimarakis G, Winter H, Assmann I, Kopp R, Lehn N, Kist M, et al. *Helicobacter pylori* as a prognostic indicator after curative resection of gastric carcinoma: a prospective study [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7: 211-222.
- [6] Stolte M, Meining A. The updated sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment [J]. *Can J Gastroenterol*, 2001, 15: 591-598.
- [7] Rotimi O, Cairns A, Gray S, Moayyedi P, Dixon M. Histological identification of *Helicobacter pylori*: Comparison of staining methods [J]. *J Clin Pathol*, 2000, 53: 756-759.
- [8] Park J C, Lee Y C, Kim J H, Kim Y J, Lee S K, Shin S K, et al. Clinicopathological features and prognostic factors of proximal

gastric carcinoma in a population with high *Helicobacter pylori* prevalence: a single-center, large-volume study in Korea [J]. *Annals Surg Oncol*, 2010, 17: 829-837.

[9] Correa P, Piazuelo M B. *Helicobacter pylori* infection and gastric adenocarcinoma [J]. *US Gastroenterol Hepatol Rev*, 2011, 7: 59-64.

[10] Kato M, Asaka M, Shimizu Y, Nobuta A, Takeda H, Sugiyama T. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and the prevalence, site and histological type of gastric cancer [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20: 85-89.

[11] Graham D Y. *Helicobacter pylori* infection is the primary cause of gastric cancer [J]. *J Gastroenterol*, 2000, 35: 90-97.

[12] Carneiro F, Oliveira C, Suriano G, Seruca R. Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer [J]. *J Clin Pathol*, 2008, 61: 25-30.

[13] Groves F D, Perez-Perez G, Zhang L, You W C, Lipsitz S R, Gail M H, et al. Serum antibodies to *Helicobacter pylori* and the caga antigen do not explain differences in the prevalence of precancerous gastric lesions in two chinese populations with contrasting gastric cancer rates [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11: 1091-1094.

[14] Vitale G, Barbaro F, Ianiro G, Cesario V, Gasbarrini G, Franceschi F, et al. Nutritional aspects of *Helicobacter Pylori* infection [J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2011, 57: 369-377.

[15] Xue L J, Su Q S, Yang J H, Lin Y. Autoimmune responses induced by *Helicobacter pylori* improve the prognosis of gastric carcinoma [J]. *Med Hypotheses*, 2008, 70: 273-276.

[16] Hobsley M, Tovey F I, Holton J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: neither friend nor foe [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132: 2076.

[17] Rad R, Prinz C, Schmid R M. *Helicobacter pylori* and prognosis of gastric carcinoma [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7: 364-365.

[本文编辑] 魏学丽, 邓晓群

· 消 息 ·

《第二军医大学学报》被引频次居前 20 位论文列表

序号	篇名	作者	年/期	被引频次	下载频次
1	苦参素注射液治疗慢性乙型肝炎临床疗效分析	蔡 雄, 王国俊, 瞿 瑶, 等	1997/01	294	141
2	体液和组织磷脂酶 A2 简便快速测定法	陈思锋, 吴中立	1989/03	254	106
3	人参皂甙 Rg3 抑制肿瘤新生血管形成的研究	高 勇, 王杰军, 许 青, 等	2001/01	239	397
4	不同种质板蓝根和大青叶的抗甲型流感病毒作用	刘 盛, 陈万生, 乔传卓, 等	2000/03	177	414
5	动脉粥样硬化大鼠实验模型的建立	杨鹏远, 芮耀诚, 焦亚斌	2003/07	141	790
6	β 内啡肽的抗血清制备及其放射免疫测定	祝元祥, 管小滨, 崔瑞耀, 等	1986/05	136	50
7	苦参碱对大鼠实验性肝纤维化的影响	陈伟忠, 张俊平, 许 青, 等	1996/05	134	122
8	氧化苦参碱对大鼠肝纤维化的影响	甘乐文, 王国俊, 李玉莉	1999/07	115	119
9	氧化苦参碱对乙型肝炎病毒转基因小鼠乙肝抗原表达的影响	陈小松, 王国俊, 蔡 雄, 等	1999/10	113	151
10	SMMC-7721 人体肝癌细胞株的建立及其生物学特性的初步观察	董荣春, 周荣华, 吕发度, 等	1980/01	109	260
11	原发性肝癌治疗的进展及展望	吴孟超	2002/01	95	354
12	吗啡依赖大鼠模型的建立	纪家涛, 王新华, 由振东, 等	1997/01	93	210
13	氧化苦参碱及甘草甜素对小鼠肝细胞凋亡的影响	王俊学, 王国俊, 蔡 雄, 等	1999/04	92	111
14	积雪草挥发油成分分析及其抗抑郁作用研究	秦路平, 丁如贤, 张卫东, 等	1998/02	92	254
15	苦参素对成纤维细胞增殖及Ⅲ型胶原 mRNA 表达的影响	宋 健, 张兴荣, 朱 樑, 等	1999/06	85	74
16	上肢骨干天鹅型记忆接骨器的设计与临床应用	张春才, 许硕贵, 王家林, 等	2001/10	76	37
17	苦参碱对巨噬细胞释放肿瘤坏死因子及其蛋白激酶 C 活性的影响	张俊平, 胡振林, 林 文, 等	1995/06	74	90
18	后部结构切除对腰椎稳定性影响的生物力学实验研究	戴力扬, 徐印坎, 张文明, 等	1988/03	73	48
19	苦参碱对肝癌细胞端粒酶活性调控及细胞周期的影响	陈伟忠, 林 勇, 谢渭芬, 等	2002/05	72	141
20	柴胡皂甙-d 治疗抗肾小球基膜型肾炎的实验研究	梁 云, 崔若兰	1999/07	71	101

数据来源: 中国学术期刊网络出版总库 <http://acad.cnki.net/Kns55/brief/result.aspx?dbPrefix=CJFQ> (2011-11-30)