

一氧化氮合酶抑制剂对大鼠创伤性休克的干预作用

孙高斌 袁宗海 袁小英 刚袁 袁文宇 渊第一军医大学珠江医院普外科 袁广东 广州 510282 冤

摘要 目的 评价选择性诱导型一氧化氮合酶渊NOS冤抑制剂氨基胍渊AG冤和非选择性一氧化氮合酶抑制剂 L-硝基精氨酸甲酯渊L-NAME冤对创伤性休克的治疗效果遥方法 用 44 只 SD 大鼠制作创伤性休克动物模型遥双侧股骨干砸伤后并经股动脉放血至平均动脉压渊MAP冤 5~45 mmHg 渊4.67~6.00 kPa冤维持 30 min 袁然后回输失血和等量的林格氏液遥随机分为休克组 (10 只) 尧 AG 组 渊根据复苏时静脉注射 AG 含量为 2 尧 尧 尧 0 mg/kg 冤 b.w. 则分为 AG 玉 AG 域 AG 芋组袁各 8 只冤 尧 L-NAME 组 (10 只 袁复苏时静脉注射 L-NAME 8 mg/kg 冤 b.w.) 袁观察休克前后血浆 NO 浓度的动态变化及 24 h 大鼠存活率遥并留取肺尧肝尧肾尧肠组织观察病理改变遥结果 大鼠创伤性休克后袁血浆 NO 水平明显高于休克前 尧 AG 各组分动物复苏后血浆 NO 的水平明显降低 袁各脏器的病理损害亦显著减轻 袁存活率明显提高 袁并且 AG 芋组效果最好 尧 L-NAME 组动物复苏后血浆 NO 的水平也明显降低 袁脏器的病理损害无明显变化 袁存活率无明显提高遥结论 NO 在创伤性休克的病理发展过程中起着重要作用 袁应用 AG 有助于创伤性休克的改善 尧而 L-NAME 能降低 NO 的水平 袁但对休克的预后无明显改善遥

关键词 休克 创伤性 一氧化氮合酶抑制剂 氨基胍 L-硝基精氨酸甲酯 平均动脉压

中图分类号 院 749.054;R969.45 文献标识码 院 文章编号 院 000-2588(2003)04-0306-04

Intervention with nitric oxide synthase inhibitors for traumatic shock in rats

SUN Gao-bin, HUANG Zong-hai, SUN Ying-gang, YANG Wen-yu

Department of General Surgery, Zhujiang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510282, China

Abstract: Objective To evaluate the effects of a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase (iNOS) aminoguanidine (AG) and a non-selective inhibitor of nitric oxide synthase (NOS) N(G)-nitro-L-arginine methylester (L-NAME) on traumatic shock in rats. Methods Animal models of traumatic shock were established in 44 Sprague-Dawley rats following fractures in both femur shafts and subsequent depletion until the mean arterial pressure in the femoral artery dropped to 35 to 45 mmHg (4.67~6.00 kPa). Hypotension was maintained for 30 min before the collected blood was infused back into the rat supplemented with Ringer's solution of the same volume. The rat models were then randomly divided into 3 groups, namely traumatic shock group (n=10), AG group (which was subdivided into AG 玉 AG 域 and AG 芋 groups, each consisting of 8 rats and receiving 2, 8, and 60 mg/kg 冤 b.w. AG infusion respectively during resuscitation), and L-NAME group (with 8 mg/kg 冤 b.w. L-NAME infusion during resuscitation, n=10). Plasma NO levels were determined before and after shock, immediately after resuscitation and 0.5, 2, 4 h after resuscitation, and the survival rates within 24 h were recorded with tissues samples of the lung, liver, kidney and intestine obtained 24 h after shock for microscopic examination. Results Plasma NO level was seen to increase markedly after traumatic shock in the rat models. In the 3 AG groups, the elevated NO levels following the shock were obviously reduced after resuscitation with less tissue damages and higher survival rates, as compared with the other 2 groups. The best protective effect against traumatic shock was observed in AG 芋 group. In spite of obvious plasma NO level-lowering effect after resuscitation, L-NAME exhibited little efficacy in alleviating the tissue damages in the organs and hence failed to improve the survival rate of the rats. Conclusions NO plays an important role in the pathological process of traumatic shock, and the application of AG may improve the condition. L-NAME can decrease plasma NO level after resuscitation, but fail to improve the outcome of traumatic shock in rats.

Key words: shock, traumatic; nitric oxide synthase inhibitor; aminoguanidine; N(G)-nitro-L-arginine methylester; mean arterial pressure

机体发生创伤性休克后 袁有大量炎性因子尧一氧化氮渊NO冤合成和释放 袁它们在休克向不可逆的转化过程中起着重要作用 袁其中 NO 的过量生成被认为是引起顽固性休克低血压的主要原因遥因此袁抑制

NO 的生成便成为抗休克治疗的一种重要手段遥但是 NO 除了在休克的发生发展中作为病理因素外 袁它还参与机体的许多正常生理过程 袁因此过度抑制它的生成可能对机体不利 袁如果能抑制其病理性的过度产生 袁而保留固有的生理作用 袁可能会达到良好的治疗效果遥本研究拟采用非选择性一氧化氮合酶渊NOS冤抑制剂及选择性诱导型一氧化氮合酶渊NOS冤抑制剂对创伤性休克进行治疗 袁比较其疗效 袁为临床的应用提供理论依据遥

收稿日期 院 002-12-19

基金项目 院 广东省自然科学基金 院 01048 冤

Supported by Natural Science Foundation of Guangdong Province

作者简介 院 孙高斌 袁 1968 冤 男 袁 袁南洛阳人 袁 1991 年毕业于第三军医大学 袁现为第一军医大学在读硕士研究生 袁主要从事创伤性休克及微循环变化的研究 袁电话 院 20-61364600 袁 e-mail 院 ungaobin5278@sina.com

1 材料与方法

1.1 动物和试剂

健康 Sprague-Dawley大鼠 44 只袁雌雄不拘袁重量 280~300g袁由第一军医大学实验动物中心提供遥拉坦渊广州化学试剂厂袁分析纯冤氯醛糖渊瑞士 Fluka 公司冤NO 检测试剂盒渊北京帮定医学公司冤氨基胍渊aminoguanidine冤AG冤Sigma 公司冤L- 硝基精氨酸甲酯渊-L-NAME冤Sigma 公司遥

1.2 实验仪器

Gilson 生理记录仪渊美国 Gilson 公司冤血压换能器 P23ID渊美国 Gould-Statham 公司冤高速冷冻离心机 Universal 16R 型渊德国 Hettich 公司冤

1.3 实验分组

随机分成 5 组渊创伤性休克组渊休克组冤 0 只袁根据复苏时静脉注射 AG 含量为 2尧尧尧0mg/kg冤.w.分为 AG 玉尧AG 域尧AG 芋组袁每组为 8 只遥L- 硝基精氨酸甲酯组渊-L-NAME 组冤 0 只遥

1.4 实验方法

用 13.3%乌拉坦和 0.5%氯醛糖溶液 6.7ml/kg冤.w.作麻醉剂遥腹腔注射麻醉后袁行右侧颈动脉及右侧股动脉渊静脉插管术冤右侧颈动脉插管接血压换能器并与生理记录仪连接袁用来监测平均动脉压渊MAP冤冤右侧股动脉插管用于放血调整血压及留取血标本袁右侧股静脉插管用作输液和给药遥术中严格无菌操作袁术后伤口缝合并妥善固定各插管遥上述操作完成后袁制作创伤性休克动物模型袁双侧股骨干用 2.5kg 铁块从 30cm 高处垂直坠下砸伤致股骨干骨折后并经股动脉放血至 MAP35~45mmHg渊.67~6.00kPa冤维持 30min 袁然后回输失血和等量的林格氏液进行复苏遥用 5%葡萄糖

盐水以 10ml/kg 窑⁻¹ 的速度静脉维持点滴遥在进行复苏时袁除回输全部失血及等量的林格氏液外袁G 各组还在 5 min 内分别静注 AG 2尧尧尧0 mg/kg冤.w.袁L-NAME 组则在在 5 min 内静注 L-NAME8mg/kg遥各组分别在休克前尧休克末渊休克维持 30min 后冤复苏末渊回输失血和林格氏液完毕冤复苏后 0.5尧0尧尧.0h 记录 MAP 的变化袁并测定血浆 NO 的水平袁各组均观察 24 h 存活率袁4h 后活杀动物袁取肺尧肝尧肾尧小肠行病理检查遥NO 测定采用 Griess 重氮化反应法袁通过测定血浆中硝酸盐的浓度间接测定 NO 浓度遥

1.5 统计学处理

应用 Instat 统计软件进行线性趋势检验遥

2 结果

2.1 MAP 变化情况

各组动物 MAP 在复苏末均达到基础水平袁休克组和 L-NAME 组在复苏后 30minMAP 开始有下降趋势袁AG 各组在复苏后 MAP 均能维持在基础水平遥表 1 冤

2.2 NO 浓度变化

休克组中袁复苏末尧复苏后 30min尧复苏后 2 h 和复苏后 4 h 血浆 NO 水平均较休克前有所升高遥AG 各组 and L-NAME 组动物复苏后 30 min 开始袁血浆 NO 水平与休克组相比较低遥休克组动物在创伤性休克及复苏的过程中袁血浆 NO 浓度在复苏后 30min 达到高峰袁然后开始下降遥应用 AG 干预时袁创伤性休克不同时间点内的血浆 NO 变化与 AG 应用剂量具有剂量 - 效应关系渊<0.01冤袁在本实验范围内袁AG 浓度越高抑制效果越好遥表 2 冤

表 1 NOS 抑制剂对创伤性休克大鼠血压的影响渊Pa, \bar{x} 依 s)

Tab.1 Effect of NOS inhibitor on blood pressure in rats with traumatic shock (kPa, Mean 依SD)

Timepoint	Shock	AG 玉	AG 域	AG 芋	L-NAME
Before shock	13.7 依 0.0	13.8 依 0.9	13.5 依 0.4	13.8 依 0.9	13.7 依 0.9
Telophaseshock	5.3 依 0.6	5.8 依 0.2	5.7 依 0.4	5.5 依 0.8	5.4 依 0.7
Telophaseresuscitation	12.0 依 0.1	12.4 依 0.9	12.0 依 0.7	12.2 依 0.9	12.6 依 0.9
Postresuscitation30min	10.4 依 0.3	11.4 依 0.0	11.7 依 0.5	11.0 依 0.7	11.6 依 0.1
Postresuscitation2h	8.4 依 0.5	10.8 依 0.1	11.5 依 0.4	10.8 依 0.8	9.2 依 0.2
Postresuscitation4h	7.2 依 0.8	10.0 依 0.5	10.2 依 0.8	11.0 依 0.4	8.2 依 0.6

AG 玉 AG 域 AG 芋:Each group received 2, 8 and 60 mg/kg 冤.w. aminoguanidine; L-NAME group is given 8 mg/kg 冤.w. L-NAME infusion during resuscitation

表 2 给创伤性休克大鼠应用 NOS 抑制剂后血浆 NO 变化(渊mol/L, \bar{x} 依 s)

Tab.2 Plasma NO levels after NOS inhibitor injection in rats with traumatic shock (渊mol/L, Mean 依SD)

Timepoint	Shock	AG 玉	AG 域	AG 芋	L-NAME
Before shock	26.33 依 0.86	28.69 依 0.75	25.08 依 0.21	27.44 依 0.56	26.24 依 0.81
Telophaseresuscitation	58.07 依 0.27	40.36 依 0.92	35.67 依 0.52	28.09 依 0.78	27.02 依 0.32
Postresuscitation30min	78.71 依 0.44	45.21 依 0.17	38.72 依 0.89	33.50 依 0.32	35.45 依 0.77
Postresuscitation2h	73.03 依 0.90	43.08 依 0.61	35.50 依 0.05	32.03 依 0.74	32.87 依 0.34
Postresuscitation4h	67.31 依 0.65	43.22 依 0.06	32.15 依 0.01	28.06 依 0.84	30.84 依 0.02

3 组动物复苏后 24 h 生存率 AG 各组为 66.6% 尧 休克组为 30% 尧 L-NAME 组为 40% 遥 4 h 活杀存活动物观察脏器的病理变化袁镜下可见休克组和 L-NAME 组动物的肺间质与肠粘膜水肿尧出血袁并均有炎性细胞浸润尧脏淤血尧汇管区炎性细胞聚集尧肝细胞局灶性坏死尧肾小管变性尧肾小球炎性细胞浸润遥而 AG 组肝尧肺尧肾尧肠的病变较轻遥

3 讨论

创伤性休克时应用 NOS 抑制剂进行救治目前在国内外尚未见相关报道遥创伤性休克的发病机制主要是由于机体受到各种创伤而致有效循环血量不足尧急性微循环障碍尧神经体液因子失调尧重要脏器血流灌注不足导致组织细胞发生缺血性损害遥组织器官的缺血使机体引发了一系列连锁反应尧创伤失血性休克后由于肠道缺血使肠道细菌尧毒素发生移位导致内毒素血症袁内毒素可刺激单核 - 巨噬细胞合成尧释放大量的 TNF- α 尧 IL-1尧 IL-6 等炎性细胞因子袁内毒素尧细胞因子又可诱导 NO 过量生成尧毒素尧细胞因子尧 NO 协同作用袁使休克向不可逆转化遥本实验结果显示院鼠发生创伤性休克后袁血浆 NO 水平明显升高袁表明 NO 在创伤性休克的发展中起着重要的作用遥 NO 是生物体内重要的信使分子和效应分子袁是由 L-精氨酸通过 NOS 合成遥 NOS 有两种类型院结构型 NOS 渊NOS α)和诱导型 NOS 渊NOS β)遥 NOS 又包括内皮型 NOS 渊eNOS)和神经型 NOS 渊nNOS)遥在正常情况下即可合成 NO 袁参与调节机体的正常生理功能遥 NOS 在创伤尧休克尧感染等病理情况下活性增加袁合成大量 NO 袁诱发并参与对各脏器功能的损害遥机体发生创伤性休克时袁 NO 一方面通过松弛血管平滑肌和细胞毒性作用产生病理损害袁另一方面袁它可抑制血小板和中性粒细胞的聚集和粘附尧防止血流速度减慢和血管内凝血等情况发生遥消除 NO 对机体的病理损害袁主要是通过应用 NOS 抑制剂来抑制 NOS 的活性袁从而减少 NO 的生成遥 NOS 抑制剂主要有两类院对 cNOS 及 iNOS 均有抑制作用如院 - 单甲基 - 精氨酸袁 - 硝基 - 精氨酸甲酯袁 - 硝基 - 精氨酸等院仅对 iNOS 具有抑制作用如院 G 尧 - 刀豆氨酸渊-canavanine)尧 - 甲基 - 异硫脲渊-methylisothiourea)等遥

本研究选用 AG 尧 L-NAME 分别对创伤性休克进行治疗袁并且比较它们的疗效遥 L-NAME 属于氨基酸类 NOS 抑制剂袁可抑制所有的 NOS 亚型袁机制为竞争性占领底物 L - 精氨酸的结合部位遥 AG 是属于胍类的 NOS 抑制剂袁对 iNOS 有选择性袁其机制被认为是与催化部位的血红素结合遥 AG 对 eNOS 和 nNOS 抑制作用很弱遥本研究结果显示院 G 各组在复

苏后袁 MAP 能维持在基础水平袁 L-NAME 组于复苏后 2 h MAP 开始下降遥 经 AG 治疗后袁能使休克动物血浆 NO 水平下降袁主要是通过抑制 iNOS 活性袁减少了 NO 的生成遥肝尧肾尧肠的病理损害减轻袁削弱了 NO 的扩血管效应袁提高了 24 h 动物存活率遥应用 AG 干预时袁创伤性休克不同时点的血浆 NO 变化与 AG 应用剂量具有明显的剂量 - 效应关系袁在本实验范围内袁 G 浓度越高抑制效果越好遥 AG 60mg/kg b.w. 效果最好遥而应用 L-NAME 治疗后袁 NO 的生成也显著减少袁但休克动物的预后无明显改善遥根本原因可能在于 L-NAME 抑制 iNOS 的同时袁也抑制了 cNOS 的活性遥由于创伤性休克时袁 NOS 的活性已受到一定抑制袁应用 L-NAME 后袁使内皮源性 NO 生成更为减少袁引起全身血管收缩袁减少了重要脏器的血流量袁降低了心输出量遥在胃肠道袁 NO 在调节肠粘膜血流尧维护肠道粘膜屏障方面起着重要的作用袁应用 L-NAME 无疑会加重肠道的缺血袁会增加肠上皮细胞的通透性袁使肠道内的细菌尧毒素不断地通过粘膜屏障发生移位袁并刺激单核 - 巨噬细胞释放 TNF- α 尧 IL-1尧 IL-6 等炎性因子袁对机体造成进一步损害袁降低了动物的生存率遥而应用 iNOS 抑制剂 AG 则既能减轻或消除由 iNOS 合成的大量 NO 的病理损害袁又不影响 cNOS 合成调节正常生理功能的 NO 遥

有研究发现袁 G 作为选择性 iNOS 抑制剂用于感染性休克的治疗袁能改善休克的预后遥 G 能抑制内毒素诱导的细菌移位遥本研究应用 AG 治疗创伤性休克袁减少了炎性细胞因子的合成袁其主要机制就在于它主要抑制 iNOS 的活性袁而对 cNOS 影响很小袁使休克得以纠正遥另外 AG 尚能抑制儿茶酚胺的分解袁抑制醛糖还原酶尧单胺氧化酶及低密度脂蛋白的氧化性修饰袁抑制过氧化氢酶的活性袁抑制组胺代谢等袁均可对机体产生有益作用遥总之袁 G 治疗创伤性休克袁在对 iNOS 有选择性抑制的同时袁也减轻了内毒素血症袁明显改善休克动物的预后遥但对有关应用 AG 进行临床治疗尧治疗的效应尧治疗副作用以及应用剂量问题袁进一步的研究遥

参考文献院

咱暂 Zubgarelli B, Squadrito F, Altavilla D et al. Evidence for a role of nitric oxide in hypovolemic hemorrhagic shock. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, 19(6):982-6.
 咱暂 赵克森, 金丽娟. 休克的细胞和分子基础[M]. 北京: 科学出版社, 2002. 178-86.
 咱暂 Jiang JX, Bahrami S, Leichtfried G et al. Kinetics of endotoxin and tumor necrosis factor appearance in portal and systemic circulation after hemorrhagic shock in rats. *Ann Surg*, 1995, 221(1):100-6.
 咱暂 Kooy NW, Royall JA, Ye YZ, et al. Evidence for in vivo peroxynitrite production in human acute lung injury. *Am J Respir Crit Care*

- Med,1995,151(4):1250-4.
- 啗暂 Yao YM, Bahrami S, Leichtfried G, et al. Significance of NO in hemorrhage-induced hemodynamical alterations, organ injury, and mortality in rats 啗暂 Am J Physiol, 1996, 270(5Pt2): 1616-23.
- 啗暂 Kurose I, Wolf R, Grisham MB, et al. Modulation of ischemia/reperfusion-induced microvascular dysfunction by nitric oxide 啗暂 Circ Res, 1994, 74(2): 376-82.
- 啗暂 Mikawa K, Nishina K, Tamada M, et al. Aminoguanidine attenuates endotoxin-induced acute lung injury in rabbits 啗暂 Crit Care Med, 1996, 26(3): 905-11.
- 啗暂 Rosselet A, Feihl F, Markert M, et al. Selective iNOS inhibition is superior to norepinephrine in the treatment of rat endotoxin shock 啗暂 Am Respir Crit Care Med, 1998, 157(1): 162-70.
- 啗暂 Wu CC, Chen SJ, Szabo C, et al. Aminoguanidine attenuates the delayed circulatory failure and improves survival in rodent models of endotoxic shock 啗暂 Br J Pharmacol, 1995, 114(8): 1666-72.
- 啗0暂 Wolff DJ, Lubeskie A. Aminoguanidine is an isoform-selective mechanism-based inactivator of nitric oxide synthase 啗暂 Arch Biochem Biophys, 1995, 316(1): 290-301.
- 啗1暂 Kubes P. Nitric oxide modulates epithelial permeability in the feline small intestine 啗暂 Am J Physiol, 1992, 262(6Pt1): 1138-42.
- 啗2暂 Tabrizchi R. Cardiovascular effects of noradrenaline in hypovolemic haemorrhage: role of inducible nitric oxide synthase 啗暂 Eur J Pharmacol, 1998, 361(2-3): 227-34.
- 啗3暂 Kavuklu B, Agalar BKC, Guc MO, et al. Evidence that aminoguanidine inhibits endotoxin-induced bacterial translocation 啗暂 Br J Surg, 1998, 85(8): 1103-6.
- 啗4暂 马浩森, 袁宗海, 袁绪亮, 等. 大鼠创伤性休克后血清一氧化氮的动态变化及其机制 啗暂 第一军医大学学报, 2002, 22(10): 891-4.
- Feng HM, Huang ZH, Huang XL, et al. Dynamic changes in serum level of nitric oxide and its mechanisms in rats with traumatic shock 啗暂 First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(10): 891-4.
- 啗5暂 Griffith OW, Sottnehr DJ. Nitric oxide synthase: properties and catalytic mechanism 啗暂 Ann Rev Physiol, 1995, 57(5): 707-36.
- 啗6暂 Brophy CM, Kneopp L, Xin J, et al. Functional expression of NOS1 in vascular smooth muscle 啗暂 Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 278(3): 991-7.

渊上接 295 页冤

babA₂ 基因袁蛋白电泳分析表明获得了高效表达 Hp BabA 的克隆株袁特别是分泌表达占周质总蛋白的 22.7%袁表明 BabA 在大肠杆菌 BL21 中获得了位于胞膜的功能性表达袁镜粘附实验发现阳性克隆株粘附能力显著提高袁进一步证实了 BabA 的活性表达及粘附作用袁研究 BabA 的粘附机制和免疫保护作用奠定了重要的实验基础遥

参考文献院

- 啗暂 白 杨, 张亚历, 王继德, 等. 幽门螺杆菌过氧化氢酶基因的克隆尧高效表达及活性评价 啗暂 中华消化杂志, 2002, 22(4): 203-5.
- Bai Y, Zhang YL, Wang JD, et al. Cloning, expression and activity of catalase gene of *H. pylori* 啗暂 Chin J Dig, 2002, 22(4): 203-5.
- 啗暂 白 杨, 张亚历, 王继德, 等. 表达幽门螺杆菌过氧化氢酶的非抗性减毒鼠伤寒沙门氏菌株的构建 啗暂 第一军医大学学报, 2003, 23(2): 101-5.
- Bai Y, Zhang YL, Wang JD, et al. Construction of the non-resistance and attenuated *Salmonella typhimurium* strain expressing *Helicobacter pylori* catalase antigen 啗暂 First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2003, 23(2): 101-5.
- 啗暂 白 杨, 张亚历, 王继德, 等. 幽门螺杆菌热休克蛋白 60 基因的克隆尧表达及免疫原性研究 啗暂 第一军医大学学报, 2002, 22(1): 3-5.
- Bai Y, Zhang YL, Wang JD, et al. Study on the cloning, expression and the immunogenicity of *Helicobacter pylori* heat shock protein 60 gene 啗暂 J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(1): 3-5.
- 啗暂 白 杨, 张亚历, 王继德, 等. 幽门螺杆菌 4 种粘附素基因保守区的克隆尧序列及其生物信息学分析 啗暂 第一军医大学学报, 2002, 22(10): 869-71.
- Bai Y, Zhang YL, Wang JD, et al. Conservative region of the genes encoding four adhesins of *Helicobacter pylori*: cloning, sequence analysis and biological information analysis 啗暂 J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao, 2002, 22(10): 869-71.
- 啗暂 白 杨, 但汉雷, 王继德, 等. 幽门螺杆菌 AlpA 基因中四种粘附素基因保守区的克隆尧表达尧纯化及鉴定 啗暂 生物化学与生物物理进展, 2002, 29(6): 922-6.
- Bai Y, Dan HL, Wang JD, et al. Cloning, expression尧 purification and identification of conservative region of four *Helicobacter pylori* adhesin genes in AlpA gene 啗暂 Prog Biochem Biophys, 2002, 29(6): 922-6.
- 啗暂 Peck B, Ortkamp M, Diehl KD, et al. Conservation, localization and expression of HopZ, a protein involved in adhesion of *Helicobacter pylori* 啗暂 Nucleic Acids Res, 1999, 27(16): 3325-33.
- 啗暂 Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, et al. *Helicobacter pylori* adhesion binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging 啗暂 Science, 1998, 279(5349): 373-7.
- 啗暂 Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory manual 啗暂 New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989. 35.
- 啗暂 Ausubel FM, Brent R, Kingston RE, et al. 颜子颖, 王海林译. 精编分子生物学指南 啗暂 北京: 科学出版社, 1998. 39.
- 啗0暂 Wadstrom T, Hirno S, Boren T. Biochemical aspects of *Helicobacter pylori* colonization of the human gastric mucosa 啗暂 Aliment Pharmacol Ther, 1996, 10: 117-27.
- 啗1暂 Bosch JA, de Geus EJ, Ligtenberg TJ, et al. Salivary MUC5B-mediated adherence (ex vivo) of *Helicobacter pylori* during acute stress 啗暂 Psychosom Med, 2000, 62(1): 40-9.