

维生素 D 防治慢性胃炎小鼠幽门螺杆菌感染的研究

刘毅毅¹, 李 蕾², 吉秀芹², 温凤霞², 尹燕楠¹, 焦建新^{2*}

1. 潍坊医学院, 山东 潍坊 261053

2. 潍坊医学院附属医院 消化内科, 山东 潍坊 261031

摘 要: **目的** 探讨维生素 D 在幽门螺杆菌感染小鼠体内防治幽门螺杆菌作用及其作用机制。**方法** 野生型 C57BL/6J 小鼠随机分为 4 个实验组和 2 个对照组, 每组各 6 只。实验组 ig 幽门螺杆菌浓度至少 5×10^8 CFU/mL 磷酸盐缓冲液建立慢性胃炎模型, 分别 ig 维生素 D 0.003、0.012、0.048 $\mu\text{g/d}$ (1、4、16 倍剂量), 处理 12 周。处死小鼠, 留取胃组织进行组织病理学、免疫组织化学和 RT-PCR 检测 p53、NF- κB p65 基因表达。**结果** 0.012、0.048 $\mu\text{g/d}$ 维生素 D 能减少小鼠幽门螺杆菌定植、炎症细胞浸润和炎症反应, 能增加 p53 基因表达, 降低了 NF- κB p65 基因表达 ($P < 0.05$), 并呈剂量相关性, 但在 0.012、0.048 $\mu\text{g/d}$ 组间差异无统计学意义。**结论** 大剂量维生素 D 可以促进 p53 表达, 降低 NF- κB p65 表达, 具有防治幽门螺杆菌感染, 减轻幽门螺杆菌感染相关炎症反应的作用。

关键词: 维生素 D; 幽门螺杆菌; NF- κB p65; p53

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)11-2781-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.004

Prevention and treatment and its mechanism on *Helicobacter pylori* infection in mice with chronic gastritis by vitamin D

LIU Yi-yi¹, LI Lei², JI Xiu-qin², WEN Feng-xia², YIN Yan-nan¹, JIAO Jian-xin²

1. Weifang Medical University, Weifang 261042, China

2. Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang 261031, China

Abstract: **Objective** To discuss prevention and treatment of vitamin D on *Helicobacter pylori* in mice *in vivo*, and explore its mechanism. **Methods** Wild type C57BL/6J mice were randomly divided into 4 experiment groups and 2 control groups, and each group had 6 mice. Mice were ig administration with *H. pylori* above 5×10^8 CFU/mL phosphate buffer solution to establish chronic gastritis model. Mice in experiment groups were ig administration with 0.003, 0.012, and 0.048 $\mu\text{g/d}$ (1, 4, and 16 times dose) for 12 weeks. The mice were sacrificed, and gastric tissues were collected. Histopathological and immunohistochemical results were observed, and expressions of p53 and NF- κB p65 were determined by RT-PCR method. **Results** Vitamin D (0.012 and 0.048 $\mu\text{g/d}$) could reduce the colonization of *H. pylori*, inflammatory cell infiltration, and inflammatory reaction, increase the expression of p53 gene, and decrease the expression of NF- κB p65 gene in a dose dependent manner in mice ($P < 0.05$), but there was no significant difference between two groups. **Conclusion** The high dose of vitamin D treated has anti *Helicobacter pylori* in mice. High dose of vitamin D can promote the expression of p53 and reduce the expression of NF- κB p65. It can prevent and treat *H. pylori* infection and alleviate the inflammation related to *H. pylori* infection.

Key words: Vitamin D; *Helicobacter pylori*; NF- κB p65; p53

幽门螺杆菌感染可导致各类慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等疾病, 为胃癌的 I 类致癌原。据统计全球有一半的人群感染幽门螺杆菌, 而中国是感染人口最多的国家^[1]。据美国胃肠病学学会最新临床指南, 幽门螺杆菌为传染性感染菌, 适用幽门螺杆菌

根治治疗的人群范围较原指南扩大^[2]。维生素 D 作为一种常见脂溶性维生素, 通过与维生素 D 受体结合为复合物发挥生理功能, 其中包括抗感染生物学特性。已有学者提出维生素 D 可能具有抗幽门螺杆菌的作用, 但具体机制尚未明确^[3]。本实验选取经

收稿日期: 2017-12-22

作者简介: 刘毅毅 (1990—), 女, 山东潍坊人, 硕士研究生, 研究方向为幽门螺杆菌感染相关胃癌。E-mail: 934699849@qq.com

*通信作者 焦建新 (1963—), 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为胃癌的分子学发展机制、肝炎发展机制及治疗。E-mail: wfyxyjxx@163.com

典的抑癌基因 p53 和核转录因子 κ B (NF- κ B) p65 作为探测小鼠胃组织炎症和胃癌趋势的指标,考察维生素 D 对幽门螺杆菌感染的影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料

幽门螺杆菌菌株 SS1 (VacA+和 CagA+) 来自军事医学科学院实验平台培养、驯化并馈赠。3 月龄野生型 C57BL/6J 小鼠由北京友谊医院李鹏教授实验室从 Jackson Laboratory 实验动物平台采购并馈赠。

维生素 D (骨化三醇胶丸,规格 0.25 μ g/粒,上海罗氏制药有限公司生产)。日本 Olympus 显微镜。逆转录试剂盒为东洋纺(上海)生物科技有限公司产 FSQ-201 试剂盒。PCR 反应试剂盒为东洋纺(上海)生物科技有限公司产 QPK-201 试剂盒。引物参照相关文献并通过 NCBI 网站 BLAST 技术验证后,由生工生物工程(北京)股份有限公司合成。链菌素亲生物素蛋白-过氧化酶法抗体购自武汉安特捷生物技术公司。

1.2 实验方法

1.2.1 实验分组和造模 36 只小鼠随机分为实验组和对照组,每组 6 只。其中 4 组分别 ig 幽门螺杆菌浓度至少 5×10^8 CFU/mL 磷酸盐缓冲液 0.4 mL 以制备幽门螺杆菌感染的小鼠慢性胃炎模型^[4];另 2 组给予等量无菌磷酸盐缓冲液作为对照。

1.2.2 维生素 D 干预 成人维生素 D 用药剂量为 0.5 μ g/d,根据人鼠药物剂量换算^[5]。维生素 D 组幽门螺杆菌感染小鼠分别 ig 维生素 D 0.003、0.012、0.048 μ g/d (1、4、16 倍剂量);维生素 D 阴性组为无幽门螺杆菌感染组 ig 维生素 D 0.003 μ g/d,与幽门螺杆菌感染维生素 D 0.003 μ g/d 比较可排除单纯维生素 D 对 p53、p65 表达影响产生的偏倚;幽门螺杆菌感染的阳性对照组、无幽门螺杆菌感染的阴性对照组给与同等容量的植物油处理。所有动物均连续给药 12 周。

1.3 幽门螺杆菌感染检测和病理组织学诊断

12 周后处死小鼠,采用快速尿素酶法检测小鼠幽门螺杆菌感染情况,按照操作说明书标准判定幽门螺杆菌感染程度。取小鼠部分胃组织按照常规病理技术规范制片,进行苏木精-伊红(HE)染色和显微镜病理诊断,并按 WHO 标准对胃黏膜病变和幽门螺杆菌感染情况进行分型、分级。留取胃组织分别进行后续实验。

1.4 Real-Time PCR

利用 TRIZOL 提取小鼠胃组织总 RNA,总 RNA 浓度选择 1 μ g/ μ L 进行逆转录反应,逆转录试剂盒反应体系为 10 μ L,反应步骤遵循试剂盒说明书。PCR 反应试剂盒 P53 上游引物为:5'-GTACCTTATGAGCCACCCGA-3';下游引物为 5'-AGAAGGTTCCACTGGAGTC-3'^[6]。 κ B (NF- κ B) p65 上游引物为 5'-TGGCAGACGATGATCCCTAC-3';下游引物为 5'-GCCATCTGTTGACAGTGGTA-3'^[7]。内参 GAPDH 上游引物为 5'-AGGTCGGTGTGAACGGATTTG-3';下游引物为 5'-GGGGTCGTTGATGGCAACA-3'^[8]。反应体系换算为 20 μ L 体系,依据使用的试剂盒说明书步骤和反应条件进行操作。PCR 结果:相对量化(RQ) = $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 用于评估基因的相对表达。

1.5 免疫组织化学

标本制成白片后,采用链菌素亲生物素蛋白-过氧化酶法进行免疫组织化学实验,p53 (1044-1-AP) 稀释浓度 1:500, NF- κ B p65 (10745-1-AP) 稀释浓度 1:1 000, HRP 稀释浓度 1:500,按产品说明书进行操作。

免疫组化结果评判:正常胃组织 p53 阳性表达为胞核和(或)胞质弱棕黄色或黄色, NF- κ B p65 阳性表达为细胞质清晰的棕色颗粒。依据细胞阳性着色程度即抗原含量进行评分,其中 0 分:阴性(-)无着色;1 分:弱阳性(+)呈浅黄色;2 分:中等阳性(++)呈棕黄色;3 分:强阳性(+++)呈棕褐色。依据阳性细胞数量评分,分别计数 3 个高倍视野取平均值,阳性细胞数 < 5% (-) 记 0 分;5%~30% (+) 记 1 分;30%~50% (++) 记 2 分; > 50% (+++) 记 3 分。两种评分分值相乘,结果 ≥ 2 分为阳性。

1.6 统计分析

实验结果应用 SPSS 20 软件处理分析,等级资料用 Kruskal-Wallis 法计算平均秩次,利用双有序变量等级资料秩和检验进行相关分析;Fisher's χ^2 检验比较计数资料;单变量方差 LSD 分析比较多组计量资料组间差异。

2 结果与分析

2.1 小鼠幽门螺杆菌感染情况

与阳性对照组比较,快速尿素酶法相关性 $\gamma = -0.418$ ($P = 0.045$),病理判断的相关性 $\gamma = -0.455$ ($P = 0.034$),结果显示随着维生素 D 剂量的增加,幽门螺杆菌感染情况减轻,表明维生素 D 与幽门螺

杆菌感染程度具有相关性,有统计学意义 ($P < 0.05$),见表1。

2.2 维生素D干预幽门螺杆菌感染小鼠的病理反应

幽门螺杆菌感染小鼠的胃黏膜表面(尤其是胃窦、幽门部黏膜)可见蓝紫色长杆状幽门螺杆菌聚

集分布,黏膜层和黏膜下层出现大量炎症细胞,黏膜下血管扩张充血,部分组织可见轻到中度腺体萎缩,甚至可见不同程度的异型性。0.012、0.048 $\mu\text{g/d}$ 维生素D干预组较阳性对照组表现出更少的幽门螺杆菌定植,更轻微的炎症反应,见图1。

表1 小鼠幽门螺杆菌感染情况
Table 1 *H. pylori* infection in mice

组别	剂量/($\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)	快速尿素酶法例数				平均秩次	病理诊断例数				平均秩次
		—	+	++	+++		—	+	++	+++	
阳性对照	—	1	1	3	3	20.5	1	1	2	4	19.9
维生素D	0.003	0	2	5	1	18.9	0	1	5	2	19.3
	0.012	2	2	4	0	13.4	0	3	4	1	15.4
	0.048	2	3	2	1	13.2	2	3	2	1	11.4

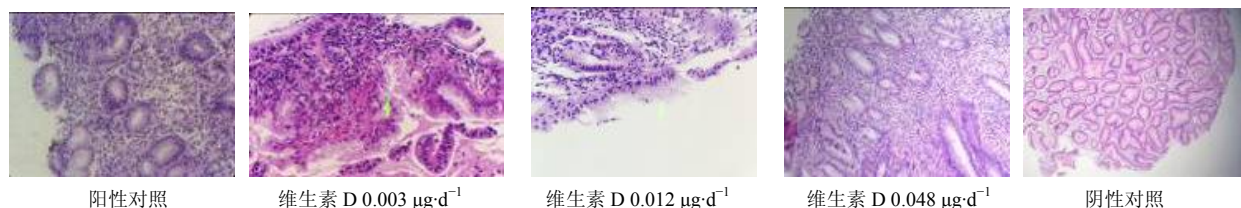


图1 小鼠胃组织病理图

Fig. 1 Histopathological map of mouse stomach

2.3 维生素D干预对幽门螺杆菌感染小鼠 p53 基因表达的影响

幽门螺杆菌感染抑制抑癌基因 p53 表达 ($P < 0.05$); p53 在维生素D 0.003 $\mu\text{g/d}$ 组小鼠与无维生素D干预组无明显差异,0.012、0.048 $\mu\text{g/d}$ 剂量时能提高 p53 基因的表达 ($P < 0.05$),但 0.012 $\mu\text{g/d}$ 与 0.048 $\mu\text{g/d}$ 剂量之间差异无统计学意义,可推测维生素D对抑癌基因 p53 起保护作用,见表2。

表2 维生素D对幽门螺杆菌感染小鼠 p53 基因表达的影响
Table 2 Effect of vitamin D on p53 gene expression in *H. pylori* infection mice

组别	剂量/($\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)	p53 基因表达量
阴性对照	—	1.00 ± 0.00
阳性对照	—	0.41 ± 0.17 [#]
维生素D	0.003	0.54 ± 0.11
	0.012	0.67 ± 0.06 [*]
	0.048	0.73 ± 0.09 [*]
维生素D (阴性)	0.003	0.93 ± 0.06

与阴性对照组比较: [#] $P < 0.05$; 与阳性对照组比较: ^{*} $P < 0.05$

[#] $P < 0.05$ vs negative control group; ^{*} $P < 0.05$ vs positive control group

2.4 不同剂量维生素D干预对幽门螺杆菌感染小鼠 NF- κ B p65 基因表达的影响

幽门螺杆菌的感染明显增加 NF- κ B p65 的表达 ($P < 0.05$); 相对 p53, NF- κ B p65 反应更加灵敏。维生素D 0.003、0.012、0.048 $\mu\text{g/d}$ 均明显降低了幽门螺杆菌感染组小鼠 NF- κ B p65 表达量 ($P < 0.05$),并呈剂量相关性,但在 0.012 $\mu\text{g/d}$ 与 0.048 $\mu\text{g/d}$ 剂量之间差异无统计学意义,见表3。

表3 维生素D对幽门螺杆菌感染小鼠 NF- κ B p65 基因表达的影响

Table 3 Effect of vitamin D on NF- κ B p65 gene expression in *H. pylori* infection mice

组别	剂量/($\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)	p65 基因表达量
阴性对照	—	0.15 ± 0.05
阳性对照	—	1.00 ± 0.00 [#]
维生素D	0.003	0.87 ± 0.05 [*]
	0.012	0.62 ± 0.13 [*]
	0.048	0.56 ± 0.12 [*]
维生素D (阴性)	0.003	0.14 ± 0.03

与阴性对照组比较: [#] $P < 0.05$; 与阳性对照组比较: ^{*} $P < 0.05$

[#] $P < 0.05$ vs negative control group; ^{*} $P < 0.05$ vs positive control group

2.5 小鼠 p53、NF-κB p65 蛋白表达情况

各组小鼠中 p53 阳性表达率差别不明显,可能与 p53 表达量相对较少有关; NF-κB p65 阳性表达率在 0.012、0.048 μg/d 组小鼠中为 50.0%、33.3%,其表达明显低于幽门螺杆菌感染组其他小鼠,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

2.6 小鼠 p53、NF-κB p65 免疫组化

实验组小鼠 p65 蛋白广泛高表达于胃组织细胞的胞质和胞核。随着维生素 D 剂量的增加,细胞棕褐色颗粒明显减少;与 p65 蛋白相比, p53 在各组小鼠中表达量均较少,仅可见散在部分细胞核阳性表达及胞质弱表达,各组间差异不大,见图 2。

表 4 p53、NF-κB p65 在小鼠中的表达情况

Table 4 Expression of p53 and NF-κB p65 protein in mice

组别	剂量/ (μg·d ⁻¹)	NF-κB p65阳性		p53阳性	
		n/例	比例/%	n/例	比例/%
阴性对照	—	1	16.7	3	50.0
阳性对照	—	6 [#]	100	1	16.7
维生素D	0.003	5	83.3	1	16.7
	0.012	3 [*]	50.0	1	16.7
	0.048	2 [*]	33.3	1	16.7
维生素D(阴性)	0.003	1 [*]	16.7	2	33.3

与阴性对照组比较: [#] $P < 0.05$; 与阳性对照组比较: ^{*} $P < 0.05$

[#] $P < 0.05$ vs negative control group; ^{*} $P < 0.05$ vs positive control group

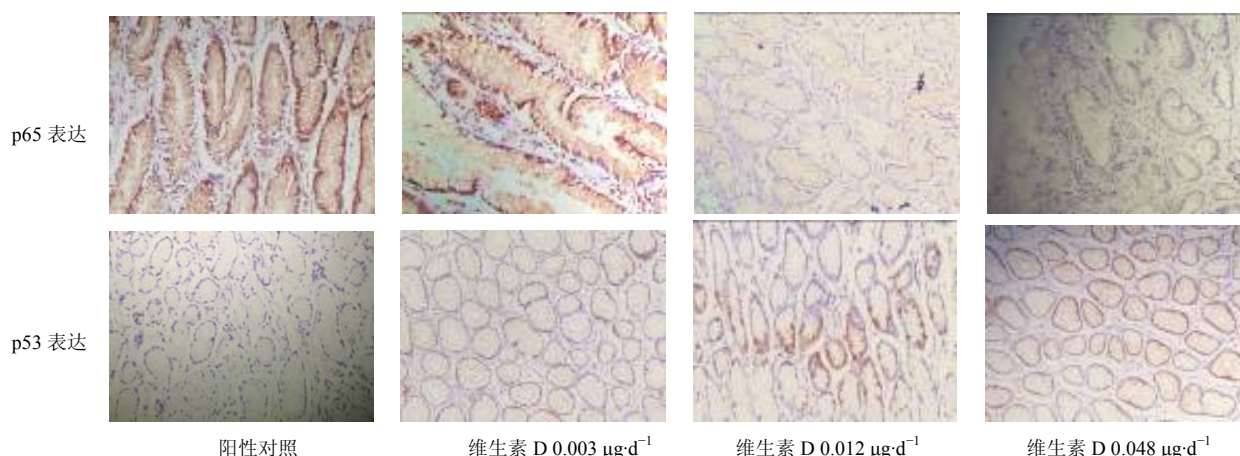


图 2 小鼠 p53、NF-κB p65 免疫组化典型图片

Fig. 2 Typical pictures of immunohistochemistry of mice p53 and NF-κB p65

3 讨论

维生素 D 具有预防和治疗多种疾病的功能,研究发现它参与细胞分化、血管形成、DNA 修复和癌症如胰腺、结肠直肠癌等^[9]。据一项横断面研究发现血清 25-羟基维生素 D 水平与血清幽门螺杆菌特异性 IgG 抗体滴度呈明显正相关,推测维生素 D 类似物可能具有抗幽门螺杆菌作用^[10]。其抗菌机制之一可能是通过幽门螺杆菌抗原作用于细胞膜上的 Toll 小体 (TLRs) 介导先天免疫实现的。激活的 Toll 受体增加 VDR 基因和 CYP27B 的表达,而后者又可以促进 25-羟基维生素 D 向更具生物学活性的 1,25-二羟基维生素 D 转化,1,25-二羟基维生素 D 通过结合已被调高的 VDR 表达大量抗菌肽 (CAMP) 来增强感染巨噬细胞和单核细胞抵抗细菌的能力^[11]。Hosoda 等^[12]进一步证实维生素 D 分解产物 (VDP1) 可以通过诱导幽门螺杆菌的细胞膜

结构的破坏,并最终裂解幽门螺杆菌细胞而对幽门螺杆菌施加抗菌作用。这些发现表明维生素 D 可能成为新型针对幽门螺杆菌抗菌物质。

幽门螺杆菌感染可增加核转录因子 (NF-κB) 的表达,当幽门螺杆菌通过其细胞毒素 CagA 激活胃壁细胞中的 NF-κB,原在细胞质中以 NF-κB 与 NF-κB 抑制蛋白 (IκB) 相结合,形成无活性形式的 NF-κB/IκB 复合体,被 IκB 激酶复合体 (IKK) 磷酸化, IκB 构象发生变化,进而从 NF-κB/IκB 复合体解离, NF-κB 被活化。活化的 NF-κB 迅速移位到细胞核,并与下游靶基因结合,调节 NF-κB 依赖的细胞应激反应、细胞增殖和凋亡等生理过程^[13]。已知抑癌基因 p53 (是目前与人类癌症发生联系最密切的基因) 分为野生型和突变型,野生型 p53 可诱导细胞周期阻滞、细胞凋亡、衰老等生理过程。有研究发现在慢性胃炎 - 胃癌的发展过程中,突变

的 p53 异构体表达量增加, 相应的野生型 p53 表达量降低, 同时其抑癌功能也降低, 促使细胞向过度增殖方向发展^[14]。同时在肿瘤细胞实验中, 在与肿瘤坏死因子 (TNF) 共同作用背景下, 突变型 p53 的表达可以增强 NF- κ B 表达和活性^[15]。维生素 D3 可以通过直接或间接调控周期蛋白依赖性激酶 2 (CDK2) 和 p53 基因下游的细胞周期素依赖性激酶抑制基因 p21, 导致 G1 期细胞周期阻滞, 同时其受体 VDR 在突变型 mutp53 (突变点位于 173、175、273 号密码子) 上调下也可与维生素 D3 一起作用于 p21 发挥相同功效^[16]。维生素 D 上调蛋白 1 (VDUP1) 是由 1 α ,25-二羟基维生素 D3 上调的 46 kD 蛋白质, Kwon 等^[17]发现 VDUP1 通过破坏细胞生长和抑制肿瘤坏死因子 α (TNF- α), 增加 NF- κ B 和 COX-2 来负调节幽门螺杆菌相关胃癌的发生。故本实验选取 NF- κ B p65、p53 作为评价小鼠幽门螺杆菌感染炎症及成瘤趋势的指标。

本研究发现, 实验组小鼠在维生素 D 持续给药时, 幽门螺杆菌感染率均低于对照组 ($P < 0.05$), 且病理切片中胃小凹幽门螺杆菌定植量亦减少, 黏膜炎症细胞浸润、腺体萎缩和上皮细胞异型程度也较轻, 说明大剂量灌胃维生素 D 可预防小鼠感染幽门螺杆菌, 减轻机体炎症反应。综合 RT-PCR 和免疫组化结果, p53 表达在正常剂量 0.003 μ g/d 维生素 D 组增加并不明显, 而在 0.012、0.048 μ g/d 组表达显著增加 ($P < 0.05$), 更趋向于对照组小鼠平均表达量, 并在 0.012 μ g/d 时达到平台期。但 p53 蛋白阳性表达率在各组小鼠无明显差异, 可能原因 p53 蛋白低表达免疫组织化学法难以检测到表达差异, 敏感性低于基因检测。由此推测维生素 D 在此扮演保护和调控野生型抑癌基因 p53 的角色, 而且只有在维生素 D 剂量足够大时才能发挥有效的保护作用。幽门螺杆菌感染可以明显增加基因 NF- κ B p65 的表达 ($P < 0.05$), 更灵敏地反映了机体应对感染的炎症反应, 0.003、0.012、0.048 μ g/d 均明显降低了幽门螺杆菌感染组小鼠 NF- κ B p65 表达量, 0.012、0.048 μ g/d 组差异不大。其蛋白阳性表达率在 0.012、0.048 μ g/d 组分别为 50%、37.5%, 也与基因表达呈现同步降低趋势, 差异有统计学意义。可以推测维生素 D 正是通过间接或者直接调控 NF- κ B p65 的表达, 继而影响 p65 发挥机体抗炎效应的。相对比 p53, 似乎 NF- κ B p65 通路的作用更为直接而强效, 但具体原因还需进一步研究。

中国中青年居民维生素 D 膳食参考摄入量约为 600 IU (15 μ g)/d, 优先推荐口服补充^[18]。本实验发现有且只有在较大剂量维生素 D 治疗时才能发挥抗小鼠幽门螺杆菌感染作用, 如何避免大剂量应用维生素 D 可能带来的高钙血症、肾结石、骨折等不良反应, 如何将动物实验数据应用于临床治疗还需要进一步研究。

综上所述, 维生素 D 可以通过控制 p53、NF- κ B p65 表达, 减少小鼠胃黏膜幽门螺杆菌定植、减轻幽门螺杆菌感染相关炎症反应, 且在连续大剂量时效果更明显。维生素 D 有望应用于幽门螺杆菌的治疗中, 并可在一定程度上预防幽门螺杆菌相关性胃癌的发生。

特别志谢北京友谊医院李鹏教授、中国人民解放军军事医学科学院刘纯杰教授。

参考文献

- [1] Hooi J K Y, Lai W Y, Ng W K, *et al.* Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and Meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429.
- [2] Chey W D, Leontiadis G I, Howden C W, *et al.* ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(2): 212-239.
- [3] Kawaura A, Takeda E, Tanida N, *et al.* Inhibitory effect of long term 1 α -hydroxyvitamin D3 administration on *Helicobacter pylori* infection [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2006, 38(2): 103-106.
- [4] 连大卫, 扶丽君, 许艺飞, 等. 幽门螺杆菌感染小鼠慢性胃炎模型的建立及评价 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(7): 6-12.
- [5] 魏伟, 吴希美, 李元建. 药理实验方法学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 7.
- [6] Jalili C, Salahshoor MR, Moradi MT, *et al.* Expression changes of apoptotic genes in tissues from mice exposed to nicotine [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(1): 239-244.
- [7] Feng M, Zou Z, Zhou X, *et al.* Comparative effect of berberine and its derivative 8-cetylberberine on attenuating atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 43: 195-202.
- [8] Eissa N, Kermarrec L, Hussein H, *et al.* Appropriateness of reference genes for normalizing messenger RNA in mouse 2,4-dinitrobenzene sulfonic acid (DNBS)-induced colitis using quantitative real time PCR [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42427.

- [9] 冯波, 王琦, 武希润, 等. 维生素D及其类似物抗胃癌作用及机制的研究进展 [J]. 肿瘤药学, 2016, 6(4): 247-250.
- [10] Nasri H, Baradaran A. The influence of serum 25-hydroxy vitamin D levels on *Helicobacter pylori* infections in patients with end-stage renal failure on regular hemodialysis [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2007, 18(2): 215-219.
- [11] Zhan Y, Jiang L. Status of vitamin D, antimicrobial peptide cathelicidin and T helper-associated cytokines in patients with diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(1): 11-16.
- [12] Hosoda K, Shimomura H, Wanibuchi K, et al. Identification and characterization of a vitamin D₃ decomposition product bactericidal against *Helicobacter pylori* [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8860.
- [13] Kang D W, Hwang W C, Park M H, et al. Rebamipide abolishes *Helicobacter pylori* CagA-induced phospholipase D1 expression via inhibition of NF κ B and suppresses invasion of gastric cancer cells [J]. *Oncogene*, 2013, 32(30): 3531-3542.
- [14] Ji W, Zhang N, Zhang H, et al. Expression of p53 β and Δ 133p53 isoforms in different gastric tissues [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 10468-10474.
- [15] Weisz L, Damalas A, Liontos M, et al. Mutant p53 enhances nuclear factor kappaB activation by tumor necrosis factor alpha in cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(6): 2396-2401.
- [16] Li M, Li L, Zhang L, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ suppresses gastric cancer cell growth through VDR- and mutant p53-mediated induction of p21 [J]. *Life Sci*, 2017, 179: 88-97.
- [17] Kwon H J, Won Y S, Nam K T, et al. Vitamin D₃ upregulated protein 1 deficiency promotes *N*-methyl-*N*-nitrosourea and *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis in mice [J]. *Gut*, 2012, 61(1): 53-63.
- [18] 廖祥鹏, 张增利, 张红红, 等. 维生素D与成年人骨骼健康应用指南(2014年标准版) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(6): 718-722.