

胞类型的表型变化的相关性时遇到一定的困难.但是对于那些有非常明显变化的基因和主要的细胞类型间的相关性仍然可以在进一步的研究中得到明确^[13-15].我们按照相关的功能挑选了部分基因可以看出一些与肿瘤相关的基因表达变化,如细胞凋亡相关基因的下调表达,但是同时也注意到一些细胞凋亡启动基因的表达上调,这其中可能反映了肿瘤对抗细胞凋亡的内在机制^[16-17];而在原癌基因方面,大部分发生了表达上调,但是也有部分表达下调,这可能与不同原癌基因在不同肿瘤发生中的作用不同有关;其他如细胞骨架蛋白相关基因的表达变化则与肿瘤细胞的生长和转移特性密切相关^[18].

4 参考文献

- 1 南清振,高蕾,杨希山,肖冰,周京旭,张亚历,施理. mRNA差异显示法筛选大肠癌相关基因. 第一军医大学学报 2001;21:258-261
- 2 纪冬,成军,刘妍,王建军,郭江. 应用基因表达谱芯片技术筛选NS3TP1转染细胞差异表达基因. 世界华人消化杂志 2004;12:1707-1711
- 3 岑辉,唐小萍,韩英,曾晓,吴岚军,方永明. 低密度基因芯片的性能与应用. 中国医学检验杂志 2004;5:8-11
- 4 Man XB, Tang L, Qiu XH, Yang LQ, Cao HF, Wu MC, Wang HY. Expression of cytochrome P4502E1 gene in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:1565-1568
- 5 Draghici S, Kulaeva O, Hoff B, Petrov A, Shams S, Tainsky MA. Noise sampling method: an ANOVA approach allowing robust selection of differentially regulated genes measured by DNA microarrays. *Bioinformatics* 2003;19:1348-1359
- 6 Yang IV, Chen E, Hasseman JP, Liang W, Frank BC, Wang S, Sharov V, Saeed AI, White J, Li J, Lee NH, Yeatman TJ, Quackenbush J. Within the fold: assessing differential expression measures and reproducibility in microarray assays. *Genome Biol* 2002;3:research0062
- 7 成军,刘妍,洪源,王建军,杨倩. 基因表达谱芯片技术筛选丙型肝炎病毒非结构蛋白3反式调节靶基因. 世界华人消化杂志 2003;11:930-934
- 8 刘妍,成军,王春花,杨倩,王建军,纪冬. 基因表达谱芯片技术筛选XTP4基因转染细胞差异表达基因. 胃肠病学和肝病学杂志 2004;13:209-213
- 9 Li SR, Dorudi S, Bustin SA. Identification of differentially expressed genes associated with colorectal cancer liver metastasis. *Eur Surg Res* 2003;35:327-336
- 10 盛剑秋,晨智敏. 大肠癌相关基因对大肠癌的筛选. 世界华人消化杂志 2001;9:783-785
- 11 潘胜武,孙安乐,刘变英,崔大祥,闫小君,栗彤,雷宇锋,王胜. 大肠癌相关基因表达的早期诊断意义. 世界华人消化杂志 2000;8:1431-1432
- 12 Frederiksen CM, Knudsen S, Laurberg S, Orntoft TF. Classification of Dukes'B and C colorectal cancers using expression arrays. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129:263-271
- 13 陈尧,周总光. 基因表达谱芯片在筛选直肠癌转移相关基因中的应用. 中华胃肠外科杂志 2004;7:137-139
- 14 Gupta V, Cherkassky A, Chatis P, Joseph R, Johnson AL, Broadbent J, Erickson T, DiMeo J. Directly labeled mRNA produces highly precise and unbiased differential gene expression data. *Nucleic Acids Res* 2003;31:e13
- 15 Skubitz KM, Skubitz AP. Gene expression in aggressive fibromatosis. *J Lab Clin Med* 2004;143:89-98
- 16 Kluger HM, Kluger Y, Gilmore-Hebert M, DiVito K, Chang JT, Rodov S, Mironenko O, Kacinski BM, Perkins AS, Sapi E. cDNA microarray analysis of invasive and tumorigenic phenotypes in a breast cancer model. *Lab Invest* 2004;84:320-331
- 17 Williams NS, Gaynor RB, Scoggin S, Verma U, Gokaslan T, Simmang C, Fleming J, Tavana D, Frenkel E, Becerra C. Identification and validation of genes involved in the pathogenesis of colorectal cancer using cDNA microarrays and RNA interference. *Clin Cancer Res* 2003;9:931-946
- 18 Ognjanovic S, Tashima LS, Bryant-Greenwood GD. The effects of pre-B-cell colony-enhancing factor on the human fetal membranes by microarray analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1187-1195

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 研究快报 •

慢性萎缩性胃炎患者血清骨桥蛋白的变化

邢晓静, 官月华, 袁媛

邢晓静, 官月华, 袁媛, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所第三研究室 辽宁省沈阳市 110001
国家“十五”科技攻关项目资助, No. 2001BA703B06(B)
项目负责人: 袁媛, 110001, 辽宁省沈阳市和平区北二马路 92 号, 中国医科大学附属第一医院肿瘤研究所第三研究室. yyuan@mail.com.edc.cn
电话: 024-23256666-6153
收稿日期: 2004-08-16 接受日期: 2004-08-30

摘要

目的: 探讨血清骨桥蛋白(osteopontin, OPN)水平与慢性萎

缩性胃炎之间的关系。

方法: 慢性萎缩性胃炎患者 42 名, 正常人 38 名, 胃癌患者 42 例应用酶联免疫技术(ELISA 法)检测血清 OPN 表达情况。

结果: 慢性萎缩性胃炎患者血清 OPN 水平($25.0 \pm 2.8 \mu\text{g/L}$) 低于正常人($41.4 \pm 7.5 \mu\text{g/L}$), 低于胃癌患者血清 OPN 水

平($78.9 \pm 44.5 \mu\text{g/L}$), 三者相比差异均有统计学意义($P < 0.01$). 血清OPN水平与慢性萎缩性胃炎患者的性别、年龄无相关性($P > 0.05$).

结论: 慢性萎缩性胃炎患者血清OPN明显下降.

邢晓静, 宫月华, 袁媛. 慢性萎缩性胃炎患者血清骨桥蛋白的变化. 世界华人消化杂志 2004;12(11):2744-2746
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2744.asp>

0 引言

慢性萎缩性胃炎指慢性胃膜炎性病变累及胃膜腺体萎缩. 作为在胃癌演变中一个最重要的癌前疾病与胃癌的发生关系密切, 是胃癌的病变基础. 骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种有多种功能的分泌型钙结合磷酸化糖蛋白. 可由多种细胞分泌, 普遍认为 OPN 与肿瘤的发生, 发展关系密切, 能够促进肿瘤的浸润转移, 反映肿瘤的恶性程度. 而近来亦有不同意见认为, OPN 与肿瘤的发生相关而非转移相关. 肿瘤的防治是当前医学迫切需要解决的问题, 癌前疾病的早期发现对肿瘤的防治意义重大, 寻求新的有意义的筛查指标是其中的重要研究方向. 目前, 尚无 OPN 与萎缩性胃炎关系的报道.

我们检测血清 OPN 在正常人、慢性萎缩性胃炎和胃癌患者中的表达情况, 探讨血清中 OPN 水平与慢性萎缩性胃炎之间的关系.

1 材料和方法

1.1 材料 辽宁省庄河地区正常人 38 名, 男 18 名, 女 20 名, 年龄 34-79(平均 51 岁); 慢性萎缩性胃炎患者 42 例, 男 21 例, 女 21 例, 年龄 24-72(平均 54 岁); 胃癌患者 42 例来自中国医科大学附属第一医院肿瘤科、中国医科大学附属第二医院普外科: 男 23 例, 女 19 例, 年龄 36-78(平均 57 岁), 全部病例均经病理诊断确诊, 均为未经治疗患者. 采集受试对象空腹外周静脉血, 分离血清, -80°C 放置备用.

1.2 方法 应用血清 OPN 抗体 ELISA 检测试剂盒(美国 Assay Disigns 公司)检测血清 OPN 水平. 全部操作均严格按照试剂盒操作说明书进行, 应用 Multiskan Ascent 自动酶标仪(芬兰 Labsystems 公司)空白孔调零, 在 450 nm 波长下读取吸光度值, 根据标准曲线得出 OPN 浓度. 实验中所有样品及标准品均双份检测.

统计学处理 采用 t 检验及(s)方差分析, 应用统计软件 SPSS10.0 处理.

2 结果

慢性萎缩性胃炎患者血清 OPN 浓度平均为 $25.0 \pm 2.8 \mu\text{g/L}$, 正常人为 $41.4 \pm 7.5 \mu\text{g/L}$, 胃癌患者为 $78.9 \pm 44.5 \mu\text{g/L}$. 慢性萎缩性胃炎患者血清 OPN 显著低于正常人及胃癌患者($P < 0.01$). 慢性萎缩性胃炎患者性别、年龄与血清 OPN 表达无相关性($P > 0.05$, 图 1).

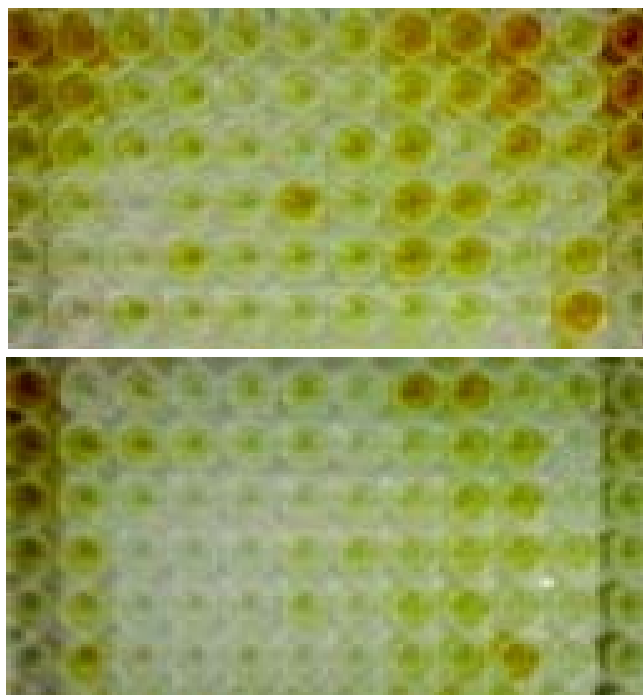


图1 骨桥蛋白 ELISA 检测. 无色或极浅色者为阴性, 棕黄色为阳性.

3 讨论

慢性萎缩性胃炎作为慢性胃炎的一种, 因其与胃癌的发生关系密切, 较其他疾病发生胃癌的频率高, 是胃癌的病变基础, 为胃癌的癌前疾病, 受到较多关注. 流行病学资料表明胃癌高发区慢性萎缩性胃炎的发病率明显高于低发区^[1-4]. OPN 是一种有多种功能的分泌型糖蛋白, 在体内以游离状态和结合状态两种形式存在, 在多种体液中均可检测得到. OPN 含多个酪氨酸蛋白激酶介导的磷酸化部位和糖基化部位, 多种激酶对 OPN 发生磷酸化的部位不同是其发挥不同的功能的原因之一. OPN 作为多功能蛋白质, 对肿瘤生长的诸多方面均有影响, 参与细胞的信号传导; 参与细胞外基质的迁移和体外形成毛细血管样管道, 抑制 p53 活性, 影响机体非特异性应答^[5-13]. Chang *et al*^[14]报道, 体外由 TPA 诱发的癌性生长可被 OPN 抗体所抑制, 其认为体外诱导中 OPN 必不可少. Takahashi *et al*^[15]报道成纤维母细胞瘤的 OPN 转染体在老鼠体内可显著诱导新血管生成. Terashi *et al*^[16]认为 OPN 水平的低表达与肝胆管癌的进展和临床结论相关. OPN 参与癌基因对细胞的转染, 同时抑制抑癌基因活性, 抑制增生细胞凋亡从而发挥其作为增生细胞标志蛋白的作用^[17]等. 我们在慢性萎缩性胃炎患者组中, 血清 OPN 水平明显低于正常人组和胃癌患者组($P < 0.01$), 可能是在慢性萎缩性胃炎中, 其胃黏膜层变薄, 胃黏膜内固有腺管萎缩, 黏膜表面上皮细胞及胃小凹上皮细胞脱落, 从而 OPN 分泌减少, 分泌入血清的 OPN 同样减少, 导致在慢性萎缩性胃炎患者中表达下降, 血清 OPN 值降低.

当前, 肿瘤的防治仍是医学界迫切需要解决的问题. 对人群进行有计划的、定期的普查, 不仅可以及

时发现已患肿瘤的患者,为早治提供有利的条件,而且可以及早查出癌前疾病(病变)的患者并予以适当的处置,这对预防癌症的发生、发展有着重要的意义。因此,寻求新的、有意义的监测指标意义重大。Van Heek *et al*^[18]以 Affymetrix 人类基因组 U133 标记基因分析 235 例基因片段,认为血清 OPN 测定优于基因片段分析,血清 OPN 测定可作为恶性疾病筛查指标之一。本实验发现血清 OPN 水平在胃良、恶疾病以及正常人群之间存在明显的差异,结果提示血清 OPN 水平可能对慢性萎缩性胃炎有预警作用,血清 OPN 水平降低的人群可能是慢性萎缩性胃炎的高发人群。血清 OPN 水平可作为鉴别胃癌及癌前疾病的良好的标志物。今后有必要进一步扩大样本例数及癌前疾病的种类,进行更深入研究。

4 参考文献

- 1 Smith SI, Oyediji KS, Arigbabu AO, Cantet F, Megraud F, Ojo OO, Uwaifo AO, Otegbayo JA, Ola SO, Coker AO. Comparison of three PCR methods for detection of *Helicobacter pylori* DNA and detection of cagA gene in gastric biopsy specimens. *World J Gastroenterol* 2004;10:1958-1960
- 2 Yang GF, Deng CS, Xiong YY, Gong LL, Wang BC, Luo J. Expression of nuclear factor-kappa B and target genes in gastric precancerous lesions and adenocarcinoma: Association with *Helicobacter pylori* cagA (+) infection. *World J Gastroenterol* 2004;10:491-496
- 3 Li S, Lu AP, Zhang L, Li YD. Anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin G (IgG) and IgA antibody responses and the value of clinical presentations in diagnosis of *H pylori* infection in patients with precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2003;9:755-758
- 4 Yin GY, Zhang WN, Shen XJ, Chen Y, He XF. Ultrastructure and molecular biological changes of chronic gastritis, gastric cancer and gastric precancerous lesions: a comparative study. *World J Gastroenterol* 2003;9:851-857
- 5 Gao C, Guo H, Downey L, Marroquin C, Wei J, Kuo PC. Osteopontin-dependent CD44v6 expression and cell adhesion in HepG2 cells. *Carcinogenesis* 2003;24:1871-1878
- 6 Gao C, Guo H, Wei J, Kuo PC. Osteopontin inhibits expression of cytochrome c oxidase in RAW 264.7 murine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;309:120-125
- 7 Zhang GX, Zhao ZQ, Wang HD, Hao B. Enhancement of osteopontin expression in HepG2 cells by epidermal growth factor via phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway. *World J Gastroenterol* 2004;10:205-208
- 8 Mangum J, Bermudez E, Sar M, Everitt J. Related Articles, Links Osteopontin expression in particle-induced lung disease. *Exp Lung Res* 2004;30:585-598
- 9 Gao C, Mi Z, Guo H, Wei J, Wai PY, Kuo PC. Related Articles, Links A transcriptional repressor of osteopontin expression in the 4T1 murine breast cancer cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;321:1010-1016
- 10 Mi Z, Guo H, Wai PY, Gao C, Wei J, Kuo PC. Related Articles, Links Differential osteopontin expression in phenotypically distinct subclones of murine breast cancer cells mediates metastatic behavior. *J Biol Chem* 2004;279:46659-46667
- 11 Marroquin CE, Downey L, Guo H, Kuo PC. Related Articles, Links Osteopontin increases CD44 expression and cell adhesion in RAW 264.7 murine leukemia cells. *Immunol Lett* 2004;95:109-112
- 12 Iguchi S, Nishi S, Ikegame M, Hoshi K, Yoshizawa T, Kawashima H, Arakawa M, Ozawa H, Gejyo F. Related Articles, Links Expression of osteopontin in cisplatin-induced tubular injury. *Nephron Exp Nephrol* 2004;97:96-105
- 13 Nagatomo T, Ohga S, Takada H, Nomura A, Hikino S, Imura M, Ohshima K, Hara T. Related Articles, Links Microarray analysis of human milk cells: persistent high expression of osteopontin during the lactation period. *Clin Exp Immunol* 2004;138:47-53
- 14 Chang PL, Cao M, Hicks P. Osteopontin induction is required for tumor promoter-induced transformation of preneoplastic mouse cells. *Carcinogenesis* 2003;24:1749-1758
- 15 Takahashi F, Akutagawa S, Fukumoto H, Tsukiyama S, Ohe Y, Takahashi K, Fukuchi Y, Saijo N, Nishio K. Osteopontin induces angiogenesis of murine neuroblastoma cells in mice. *Int J Cancer* 2002;98:707-712
- 16 Terashi T, Aishima S, Taguchi K, Asayama Y, Sugimachi K, Matsuura S, Shimada M, Maehara S, Maehara Y, Tsuneyoshi M. Decreased expression of osteopontin is related to tumor aggressiveness and clinical outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver Int* 2004;24:38-45
- 17 Denhardt DT, Giachelli CM, Rittling SR. Role of Osteopontin in cellular signaling and toxicant injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:723-749
- 18 Van Heek NT, Maitra A, Koopmann J, Fedarko N, Jain A, Rahman A, Iacobuzio-Donahue CA, Adsay V, Ashfaq R, Yeo CJ, Cameron JL, Offerhaus JA, Hruban RH, Berg KD, Goggins M. Gene expression profiling identifies markers of ampullary adenocarcinoma. *Cancer Biol Ther* 2004;3:651-656