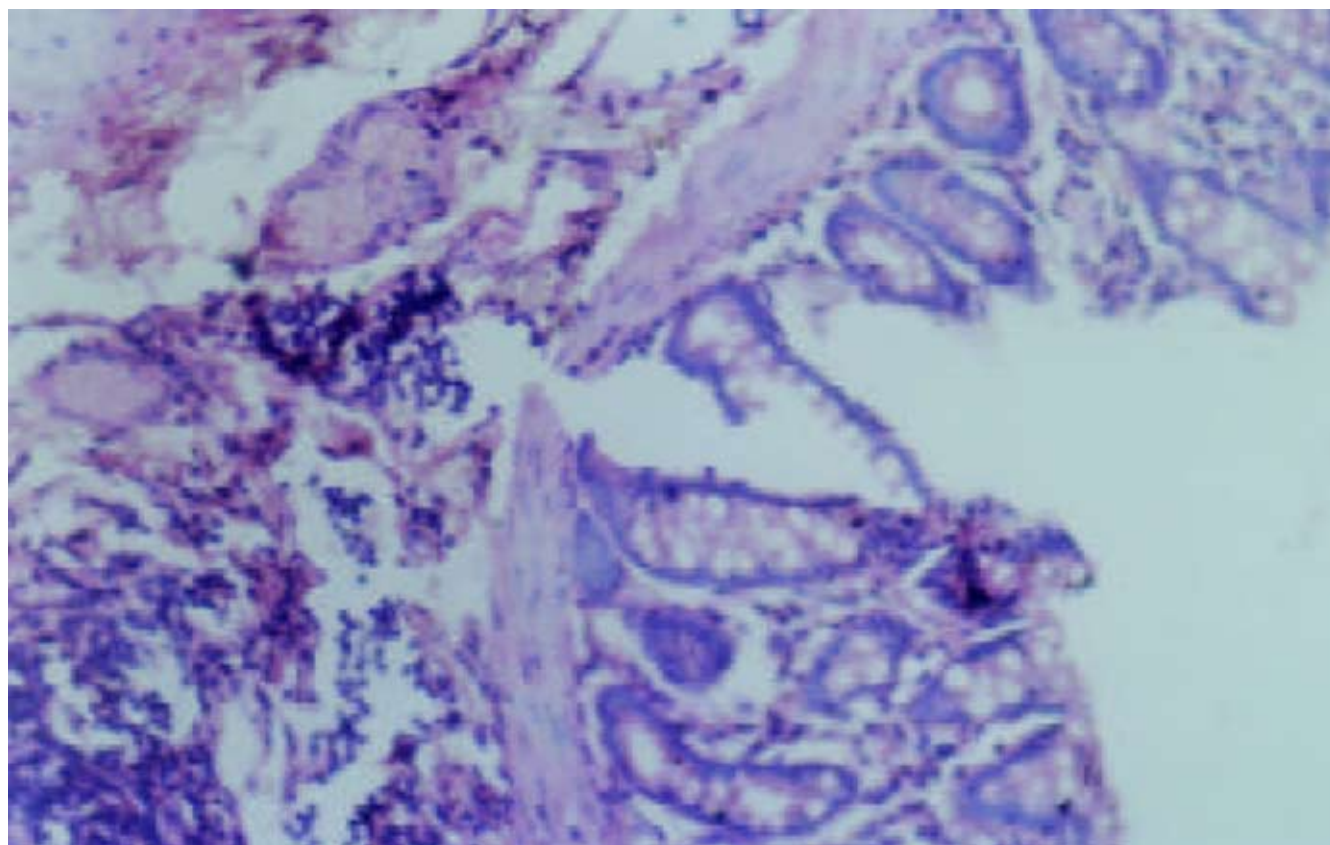


世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (Volume 12 Number 2)



2/2004

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,
2003年百种中国杰出学术期刊,
《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊。
世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,
俄罗斯《文摘杂志》收录。

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (总第119期)

述 评	253 肝炎病毒蛋白对肝细胞基因组转录调节及信号转导机制的影响 成军
胃 癌	258 胃癌线粒体DNA拷贝量的变化 韩琤波, 李凡, 杨雪飞, 毛晓韵, 吴东瑛, 辛彦 262 胃癌前病变p21 ^{ras} , c-erbB-2, p53表达与中医证候的关系 胡玲, 劳绍贤 266 胃癌淋巴结转移预测的多因素分析 黄宝俊, 徐惠绵, 赵雨杰, 王天骄, 田大彤, 陈峻青
肝 癌	271 人鼠嵌合Fab抗体通用表达载体的构建和抗人肝癌相关抗原HAb18G嵌合Fab抗体的表达 邢金良, 杨向民, 张思河, 姚西英, 梁瑞安, 陈志南 276 肝癌细胞H ₂₂ 与树突状细胞杂交瘤苗的实验研究 张娟, 张锦堃, 卓少宏 280 肝细胞癌hOGG1 mRNA及其蛋白的表达 周秀敏, 林菊生, 章金艳, 张莉, 周鹤俊 283 小鼠AFP-CTLA4融合蛋白真核表达载体的构建及鉴定 田耕, 易继林
病毒性肝炎	286 丙型肝炎病毒核心蛋白结合视黄醇脱氢酶11蛋白 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 291 丙型肝炎病毒非结构蛋白5A结合蛋白37小鼠同源基因的克隆化及结构分析 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 298 新生儿HBe Ag在HBV宫内感染中的作用 邵中军, 门可, 徐剑秋, 徐德忠, 闫永平, 张景霞 302 应用抑制性消减杂交技术筛选TAHCCP2的反式调节基因 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 纪冬, 党晓燕, 徐志强, 王春花 306 基因表达谱芯片筛选NS5ATP3转染细胞差异表达基因 刘妍, 杨倩, 成军, 王建军, 纪冬, 党晓燕, 王春花 311 基因表达谱芯片技术筛选NS5A-TP4蛋白反式调节基因 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 洪源, 张树林 315 HCV包膜糖蛋白E2基因的克隆、蛋白表达及纯化 杜德伟, 贾战生, 秦鸿雁, 刘秋平, 周永兴, 韩 骅 319 应用表达谱芯片技术对NS5ATP7反式调节基因的研究 张健, 刘妍, 成军, 王琳, 邵清, 梁耀东, 李强, 刘 敏 323 应用表达谱芯片技术筛选NS5ATP9反式调节基因的研究 李强, 梁耀东, 成军, 王琳, 王建军, 张健, 刘妍, 程明亮 327 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒反式调节靶基因的抑制性消减杂交和基因芯片分析结果的比较 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩, 王琳 332 多对型特异性引物巢式PCR检测湖南省乙肝病毒基因型 温志立, 谭德明
基础研究	336 人肝素酶基因正反义腺病毒表达载体的构建及鉴定 蔡永国, 房殿春, 杨仕明, 罗元辉, 杨孟华, 王东旭 339 正常与硬化肝组织基因表达差异的初步分析 刘连新, 陈志宏, 武林枫, 李宏伟, 刘芝华, 姜洪池, 王秀琴, 吴 旻 344 癌基因对大鼠肝卵圆细胞分化和转化的影响 廖 冰, 薛 玲, 何萍, 赵国强, 车丽洪 347 中药抗纤软肝颗粒抑制PDGF诱导的肝星状细胞MEK-1和Ic-fos表达 杨 玲, 朱清静, 笪邦红, 张赤志

	<p>351 实验性肝硬化大鼠小肠血红素氧合酶的表达 田德安, 周晓黎</p> <p>355 胃黏膜保护剂预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤 崔梅花, 胡伏莲, 董欣红</p> <p>359 结肠充气CT对检测大肠肿瘤的敏感性和特异性 王毅, 龚水根, 张伟国, 陈金华, 张连阳, 陈金萍</p> <p>363 胃溃疡大鼠胃泌素、生长抑素和GD细胞的变化 孙凤莲, 宋于刚, 覃汉荣</p> <p>367 当归多糖对大鼠乙酸性结肠炎的保护作用 刘少平, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平, 吴东方</p> <p>371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响 周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球</p>
临床研究	<p>376 恶性腹水基质金属蛋白酶活性分析 孙晓敏, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平</p> <p>379 慢性浅表性胃炎脾胃湿热证与水通道蛋白4蛋白表达的关系 周正, 劳绍贤, 黄志新, 张向菊, 黄烈平, 匡忠生</p> <p>382 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞的变化 王静, 梁列新, 张志雄, 李国华, 钱伟, 侯晓华</p> <p>385 MRI评估肝硬化再生结节和退变结节 徐海波, 孔祥泉, 熊茵, 冯敢生</p>
焦点论坛	<p>390 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>391 乙型肝炎病毒DNA聚合酶末端蛋白研究进展 陈国凤, 成军, 张玲霞, 李莉</p> <p>393 乙型肝炎病毒DNA 多聚酶P结构域研究进展 陈国凤, 成军, 王琳, 张玲霞, 李莉</p> <p>397 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对转录因子ATF-1的调节 王春花, 成军, 郎振为, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕</p> <p>401 乙型和丙型肝炎病毒与胱冬肽酶3的关系 纪冬, 成军, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕, 王春花</p> <p>403 乙型和丙型肝炎病毒对转录因子Nur77的调节 成军</p> <p>406 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对层粘连蛋白表达的调节 王建军, 成军, 刘妍, 杨倩, 纪冬, 王春花</p> <p>408 转录因子C/EBPb的生物学功能 成军</p> <p>412 活性氧簇与肝炎病毒的关系 梁耀东, 成军, 吴君, 程明亮</p> <p>414 趋化因子与病毒性肝炎的关系 陆荫英, 成军, 张玲霞</p> <p>417 病毒性肝炎发病机制中环氧合酶的作用 刘敏, 成军, 张树林</p>
文献综述	<p>420 乙型肝炎病毒DNA整合的机制及后果 成军</p> <p>428 基质金属蛋白酶及其抑制物与实验性肝纤维化 郑伟达, 王小众</p> <p>432 建议将亚临床型肝性脑病更名为轻微型肝性脑病 贾林</p> <p>434 右叶部分肝移植临床解剖进展 刘静, 高毅, 钟世镇</p> <p>439 肝素酶: 抗肿瘤转移的新靶点 陈陵, 杨仕明, 房殿春, 王东旭</p> <p>443 肠道上皮特异性基因CDX2 宋艳, 李凌</p> <p>446 细胞凋亡与肝移植免疫耐受 刘静, 汪爽, 高毅, 孙尔维</p> <p>450 自身免疫性肝炎诊断与治疗 欧强, 谭德明</p> <p>454 VEGF在肝癌中作用 邓靖宇, 何生</p>
研究快报	<p>459 胰腺癌组织中COX-2和Bcl-2蛋白的表达及其意义 刘希双, 李玉军, 田宇彬, 张翠萍, 孙显路, 魏良洲, 薛会光, 刘思良</p> <p>461 3种富集胃癌患者外周血中胃癌细胞方法的比较 陈健, 郭俊明, 金之瑾, 肖丙秀</p> <p>464 肠缺血再灌注对小肠屏障、吸收、通透和传输功能的影响 黎君友, 孙丹, 吕艺, 晋桦, 胡森, 盛志勇</p> <p>467 MUC5AC蛋白在大肠肿瘤中的表达及意义 卜晓东, 李俐, 黄培林, 樊克武, 赵建华</p> <p>469 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>471 肛管直肠原发性恶性黑色素瘤临床病理特点 赵尔增, 张建中, 岳茂兴</p> <p>473 细胞周期蛋白D1 RT-PCR ELISA的建立及其初步应用 陈兵, 张雪, 府伟灵, 常杭花, 刘为纹, 徐采朴, 史景泉</p> <p>476 胃肠激素与不同类型反流所致食管炎的相关性 王雯, 李兆申, 许国铭, 张志坚, 林克荣</p> <p>477 尼美舒利对结肠癌细胞ICAM-1 mRNA表达的影响 刘伟, 张超</p>

临床经验

- 480 腹腔镜次/全结肠切除术治疗结肠慢传输性便秘4例 张连阳, 刘宝华, 陈金萍, 文亚洲
- 481 内镜下氩离子凝固术治疗胃肠息肉 毛振彪, 黄介飞, 陆静娴, 俞智华, 倪润洲
- 483 肝硬化门脉系统食管侧支血流动力学与血浆内皮素的关系 肖际东, 李瑞珍, 周平, 朱文晖
- 485 大黄与促肝细胞生长素联合治疗重型肝炎 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 王喻, 王崇国
- 487 5 km长跑对新兵胆囊排空及胃肠激素的影响 李小丽, 郝悦, 杨凤江, 邹勤, 李智力, 李晓春
- 488 药物性肝病41例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
- 490 数字化成像结肠双对比造影检查345例 何发清, 官泳松, 王小林, 郭兵文, 孙龙
- 492 胃十二指肠隐匿性穿孔的诊断与治疗4例 詹世林, 吴良平, 蒲森水
- 494 胃癌及癌前病变中胃黏膜上皮细胞增生及凋亡相关基因蛋白表达 孟华, 刘丽娜, 吕申
- 497 胃十二指肠疾病与幽门螺杆菌感染的相关性分析 周惠萌, 范欣敏
- 499 原发性胆汁性肝硬化37例临床分析 董正芳, 程留芳
- 501 射频消融联合局部热化疗治疗特殊部位肝脏恶性肿瘤 田伏洲, 陈涛, 蔡忠红, 陈琪
- 503 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒

封面故事

- 371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响
周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球 世界华人消化杂志 2004; 12(2): 371-375
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v12/i2/371.htm>

国际会议

- 13th United European Gastroenterology Week, UEGW
October 15-20, 2005
- American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting
October 28-November 2, 2005
- ISGCON 2005
November 11-15, 2005
isgcon2005@yahoo.co.in
www.isgcon2005.com
- Advanced Capsule Endoscopy Users Course
November 18-19, 2005
www.asge.org/education
- II Latvian Gastroenterology Congress
November 29, 2005
gec@stradini.lv
www.gastroenterologs.lv
- 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases
December 1-3, 2005
c.chase@imedex.com
www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm
- 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus
February 22-25, 2006
isde@sapmea.asn.au
www.isde.net

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(半月刊)

创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2004-02-15
原刊名 新消化病学杂志

名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生

编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁

英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街77号

出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市2345信箱
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

电话: 010-85381901
传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京市399信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市2345信箱)
电话: 010-85381901
传真: 010-85381893

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

2005年版权归世界胃肠病学杂志社所有

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号
82-262

国外代号
M 4481

国内定价
每期24.00元 全年576.00元

广告经营许可证
1401004000050

www.wjgnet.com

胰腺癌组织中 COX-2 和 Bcl-2 蛋白的表达及其意义

刘希双, 李玉军, 田字彬, 张翠萍, 孙显路, 魏良洲, 薛会光, 刘思良

刘希双, 田字彬, 张翠萍, 魏良洲, 薛会光, 刘思良, 青岛大学医学院附属医院消化内科 山东省青岛市 266003
李玉军, 孙显路, 青岛大学医学院附属医院病理科 山东省青岛市 266003
项目负责人: 刘希双, 266003, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学医学院附属医院消化内科.
电话: 0532-2911525
收稿日期: 2003-06-26 接受日期: 2003-08-18

摘要

目的: 通过检测环氧合酶-2(COX-2)和Bcl-2蛋白在不同胰腺组织中的表达, 探讨COX-2和Bcl-2蛋白在胰腺癌发生发展过程中的作用及其意义.

方法: 应用免疫组织化学方法PicTure™通用型二步法检测47例胰腺癌、12例胰腺导管上皮内肿瘤(PIN)和10例正常胰腺组织中COX-2和Bcl-2蛋白的表达.

结果: 在10例正常胰腺组织中COX-2阳性表达2例, Bcl-2蛋白阳性表达9例; COX-2在PIN和胰腺癌中均呈高表达, 分别为75%和68%, 明显高于正常胰腺组织($P < 0.05$). Bcl-2蛋白在PIN组织中阳性表达者占83%, 与正常胰腺组织相近($P > 0.05$), 明显高于在胰腺癌组织中47%的阳性表达($P < 0.05$). 胰腺癌组织中COX-2和Bcl-2蛋白的表达呈明显负相关($r = -0.4552$, $P = 0.005$).

结论: COX-2在PIN和胰腺癌组织中高表达与胰腺癌的发生密切相关, Bcl-2蛋白在胰腺癌发生早期起作用, 二者在胰腺癌组织中的表达呈明显负相关.

刘希双, 李玉军, 田字彬, 张翠萍, 孙显路, 魏良洲, 薛会光, 刘思良. 胰腺癌组织中COX-2和Bcl-2蛋白的表达及其意义. 世界华人消化杂志 2004;12(2):459-461

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/459.asp>

0 引言

胰腺癌是一种较常见的消化系统恶性肿瘤, 死亡率为发病率的95%, 患者存活时间中位数仅为4 mo^[1], 5 a生存率仅为1.3%^[2]. 大量流行病学和实验室资料表明, 长期应用阿司匹林或其他非甾体类抗炎药物(NSAIDs)可降低消化道肿瘤的发病危险性^[3-4], 从而认识到环氧合酶(cyclooxygenase, COX)可能在肿瘤的发生和发展中起一定作用. Bcl-2基因是细胞凋亡的重要抑制基因之一, 通过其编码的Bcl-2蛋白抑制许多因素引起的细胞凋亡, 与肿瘤的发生、发展和预后密切相关^[5]. 近几年, 有关COX-2和Bcl-2蛋白在胰腺癌的发生、发展过程中的作用国内外已有少量研究报道^[1-2, 6-10], 但结果差异较大, 有关二者的表达在胰腺癌发生过程中的关系尚未见报道. 因此, 我们采用免疫组织化学染色法

检测COX-2及Bcl-2蛋白在胰腺癌、胰腺导管上皮内肿瘤(PIN)及正常胰腺组织中的表达, 探讨二者在胰腺癌的发生、发展过程中的作用及其意义, 以便为今后探讨胰腺癌的预防、早期诊断及判断预后奠定基础.

1 材料和方法

1.1 材料 收集47例1995-01/1999-12在青岛大学医学院附属医院外科手术切除的胰腺癌组织蜡块, 12例伴有上皮中度不典型增生的PIN来源于胰腺癌患者的癌旁胰腺组织; 10例正常胰腺组织来源于尸检标本, 连续切成4 μm厚的切片, 经苏木精-伊红(HE)染色, 其诊断正确. 试剂: (1)鼠抗人COX-2单克隆抗体: 美国Santa Cruz公司产品. (2)鼠抗人Bcl-2蛋白单克隆抗体: 美国Dako公司产品. (3) PicTure™通用型试剂盒: ZYMED公司产品. (4)DAB显色试剂盒: 武汉博士德公司.

1.2 方法 采用免疫组织化学PicTure™通用型二步法. 用PBS代替一抗作阴性对照, 用已知COX-2和Bcl-2蛋白阳性组织结肠癌切片作阳性对照. 免疫组织化学染色结果判定: (1)COX-2阳性为胞质内或核膜染色呈棕黄色. 计数10个高倍视野细胞数, 阳性细胞数大于或等于5%为阳性. (2)Bcl-2蛋白阳性为胞质染色呈棕黄色. 计数10个高倍视野细胞数, 阳性细胞数大于或等于10%为阳性.

统计学处理 采用 χ^2 检验、确切概率及等级相关分析.

2 结果

2.1 COX-2和Bcl-2蛋白在不同胰腺组织中的表达 两两比较显示, COX-2的阳性表达率在正常组与PIN组和胰腺癌组间均有显著性差异($\chi^2 = 6.600$, 6.049 , $P < 0.05$), 而PIN组和胰腺癌组间无显著性差异($\chi^2 = 0.013$, $P > 0.05$). Bcl-2蛋白的阳性表达率在正常组和PIN组间无显著性差异($P = 0.429$), 胰腺癌组与正常组和PIN组间均有显著性差异($\chi^2 = 4.582$, 5.138 , $P < 0.05$)(表1).

表1 COX-2和Bcl-2蛋白在不同胰腺组织中的表达

	n	COX-2			Bcl-2蛋白		
		(+)	(-) 阳性表达率		(+)	(-) 阳性表达率	
正常胰腺组织	10	2	8	20%	9	1	90%
PIN	12	9	3	75%	10	2	83%
胰腺癌	47	32	5	68%	22	25	47%

2.2 COX-2和Bcl-2蛋白表达间的相关性 经等级相关分析显示, 胰腺癌组织中COX-2和Bcl-2蛋白阳性表达呈明显负相关($r = -0.4552$, $\chi^2 = 7.888$, $P = 0.005$)(表2).

表2 胰腺癌组织中COX-2和Bcl-2蛋白表达的相关性

COX-2	n	Bcl-2 蛋白	
		(+)	(-)
(+)	32	10	22
(-)	15	12	3

3 讨论

3.1 COX-2与胰腺肿瘤 COX是花生四烯酸合成前列腺素(PGs)的关键酶,分为COX-1和COX-2两种异构酶,COX-1存在于多种正常组织中且表达恒定,而COX-2在正常组织中几乎无表达,仅在各种刺激因素刺激下表达^[2]. COX-2主要定位于核膜,可调节细胞的凋亡,使一些致癌物质被氧化后激活具有致癌性或激活癌基因,促进血管内皮细胞增生,也可由其参与合成的PGs产物进入核内调节细胞内其他基因的转录,活化癌基因,抑制免疫监视利于癌细胞的免疫逃逸,促进恶性细胞增生生长和癌栓形成并转移^[1,11]. 鉴于COX-2与肿瘤的发生和发展的关系,许多学者应用COX抑制剂或COX-2抑制剂对某些癌株及某些癌前病变或疾病进行干预,在COX下降的同时,PGs水平降低甚至测不出,结肠息肉减少或消失;结肠上皮细胞、腺瘤细胞、癌细胞凋亡. 因此,提出了以COX-2抑制剂治疗家族性腺瘤性息肉病和预防结肠癌及胰腺癌的观点^[11-13].

本研究对10例正常胰腺组织进行了COX-2免疫组化染色,仅2例呈阳性反应,明显低于PIN和胰腺癌组织的75%和68%的阳性率($P < 0.05$),说明了COX-2表达少见正常胰腺组织,而易出现于PIN和胰腺癌组织中. 本组所选PIN伴中度不典型增生,属胰腺癌前病变,极易发展成为胰腺癌^[13],虽其COX-2阳性率略高于胰腺癌组织,但无统计学意义,提示PIN已具备了与胰腺癌相似的分子生物学特征,应给予积极的干预措施.

3.2 Bcl-2蛋白与胰腺肿瘤 Bcl-2蛋白为25kD含239个氨基酸残基的Bcl-2编码产物,主要存在于核膜皱褶处、内质网膜及线粒体膜上^[14],抑制许多因素引起的细胞凋亡,阻遏程序性细胞凋亡和延长细胞生命,但不促进细胞增生,只是细胞数目累积促进肿瘤的形成^[5]. 在本研究中10例正常胰腺组织中Bcl-2蛋白阳性染色9例,其阳性表达率与PIN组83%相近($P > 0.05$),二者均明显高于胰腺癌组47%的阳性表达率($P < 0.05$),显示正常胰腺导管上皮和伴中度不典型增生的导管上皮细胞的凋亡受抑,寿命较长,尤其是具有癌变倾向的PIN Bcl-2蛋白的表达明显高于胰腺癌,更支持bcl-2在肿瘤发生早期起作用的观点^[15]. 其机制可能为: Bcl-2蛋白表达存在于具有寿命长和增生能力正常的外分泌导管上皮、癌前病变组织和某些上皮性肿瘤^[15],他在肿瘤发生早期起作用,随着肿瘤的进展在肿瘤形成后或向恶性度高的方向转化中,部分肿瘤细胞可失去Bcl-2蛋白表达^[16],作为机体自我保护机制的凋亡增加,达到肿瘤生长过程中细胞增生和凋亡相对平衡^[5,15].

3.3 COX-2和Bcl-2蛋白表达的相关性 实验研究表明,COX-2表达的增加,使肠道上皮细胞Bcl-2蛋白表达增加,细胞凋亡减弱^[17],COX-2表达的细胞株中Bcl-2上调,NSAIDs或COX-2抑制剂可降低抗凋亡基因Bcl-2水平^[6],PGs合成抑制剂在抑制PGs合成的同时亦可降低bcl-2的水平^[18]. 因而许多学者认为,COX-2表达的致癌作用可能与抗凋亡基因Bcl-2水平上调、细胞凋亡减少有关. 但也有COX-2过度表达与细胞凋亡无关^[19]的报道. 因此,肿瘤细胞的COX-2过度表达与Bcl-2蛋白的关系有待进一步探讨,尤其是目前关于胰腺癌发生过程中COX-2和Bcl-2蛋白表达间的关系尚未见报道. 我们在本组研究中发现,胰腺癌组织中COX-2的表达与Bcl-2蛋白的表达显著负相关($r = -0.4552$, $\chi^2 = 7.888$),具有统计学意义($P = 0.005$),提示在胰腺癌的发生过程中COX-2的过度表达主要不是通过Bcl-2蛋白表达上调、凋亡减少所致,可能存在着其他机制.

4 参考文献

- Ahlgren JD. Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer. *Semin Oncol* 1996;23:241-250
- Molina MA, Sitja-Arnau M, Lemoine MG, Frazier ML, Sinicrope FA. Increased cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic carcinomas and cell lines: growth inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Res* 1999;59:4356-4362
- Farrow DC, Vaughan TL, Hansten PD, Stanford JL, Risch HA, Gammon MD, Chow WH, Dubrow R, Ahsan H, Mayne ST, Schoenberg JB, West AB, Rotterdam H, Fraumeni JF Jr, Blot WJ. Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:97-102
- Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, Strom BL, Zaubler AG, Stolley PD, Shapiro S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of digestive cancers at sites other than the large bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:191-223
- Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S. Bcl-2 protein expression and long-term survival in breast cancer. *Am J Pathol* 1994;145:1191-1198
- Merati K, Said Siadaty M, Andea A, Sarkar F, Ben-Josef E, Mohammad R, Philip P, Shields AF, Vaitkevicius V, Grignon DJ, Adsay NV. Expression of inflammatory modulator COX-2 in pancreatic ductal adenocarcinoma and its relationship to pathologic and clinical parameters. *Am J Clin Oncol* 2001;24:447-452
- Okami J, Yamamoto H, Fujiwara Y, Tsujie M, Kondo M, Noura S, Oshima S, Nagano H, Dono K, Umeshita K, Ishikawa O, Sakon M, Matsuura N, Nakamori S, Monden M. Overexpression of cyclooxygenase-2 in carcinoma of the pancreas. *Clin Cancer Res* 1999;5:2018-2024
- Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, Zhang F, Teng L, Daly JM, Soslow RA, Masferrer JL, Woerner BM, Koki AT, Fahey TJ 3rd. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 1999;59:987-990
- Yip-Schneider MT, Barnard DS, Billings SD, Cheng L, Heilman DK, Lin A, Marshall SJ, Crowell PL, Marshall SM, Sweeney CJ. Cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic adenocarcinomas. *Carcinogenesis* 2000;21:139-146
- Campani D, Esposito I, Boggi U, Cecchetti D, Menicagli M, De Negri F, Colizzi L, Del Chiaro M, Mosca F, Fornaciari G, Bevilacqua G. Bcl-2 expression in pancreas development and pancreatic cancer progression. *J Pathol* 2001;194:444-450
- Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93:705-716

- 12 Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, Trzaskos JM, Evans JF, Taketo MM. Suppression of intestinal polyposis in APC β 716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2(COX-2). *Cell* 1996;87:803-809
- 13 Kokawa A, Kondo H, Gotoda T, Ono H, Saito D, Nakadaira S, Kosuge T, Yoshida S. Increased expression of cyclooxygenase-2 in human pancreatic neoplasms and potential for chemoprevention by cyclooxygenase inhibitors. *Cancer* 2001; 91:333-338
- 14 Reed JC. Bcl-2: prevention of apoptosis as a mechanism of drug resistance. *Hemat Oncol Clin North Am* 1995;9:451-473
- 15 Lu QL, Abel P, Foster CS, Lalani EN. Bcl-2: role in epithelial differentiation and oncogenesis. *Hum Pathol* 1996;27:102-110
- 16 Du M, Singh N, Hussein A, Isaacson PG, Pan L. Positive correlation between apoptotic and proliferative indices in gastrointestinal lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue(MALT). *J Pathol* 1996;178:379-384
- 17 Sheng H, Shao J, Morrow JD, Beauchamp RD, DuBois RN. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E_2 in human colon cancer cells. *Cancer Res* 1998;58:362-366
- 18 Shiff SJ, Qiao L, Tsai LL, Rigas B. Sulindac sulfide, an aspirin-like compound, inhibits proliferation, causes cell cycle quiescence, and induces apoptosis in HT-29 colon adenocarcinoma cells. *J Clin Invest* 1995;96:491-503
- 19 Hao X, Bishop AE, Wallace M, Wang H, Willcocks TC, MacLough J, Polak JM, Knight S, Talbot IC. Early expression of cyclooxygenase-2 during sporadic colorectal carcinogenesis. *J Pathol* 1999;187:295-301

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 •

3 种富集胃癌患者外周血中胃癌细胞方法的比较

陈 健, 郭俊明, 金之瑾, 肖丙秀

陈健, 郭俊明, 金之瑾, 肖丙秀, 宁波大学医学院 浙江省宁波市 315211
浙江省医药卫生科研基金资助项目, No. 2002A073
宁波市重点博士基金资助项目, No. 02J20101-07
宁波大学重点科研项目, No. z0214015
项目负责人: 郭俊明, 315211, 浙江省宁波市镇海西路 1211 号, 宁波大学医学院. junmingguo@yahoo.com
电话: 0574-87600758 传真: 0574-87608638
收稿日期: 2003-08-07 接受日期: 2003-09-18

摘要

目的: 建立一种富集胃癌患者外周血中癌细胞的有效方法。

方法: 先将不同浓度胃癌MGC-803细胞加入到健康人外周血中, 再用淋巴细胞分离液收集单核细胞, 然后等分成3份, 并用3种方法处理-A方法, 用CD45磁珠去除白细胞; B方法, 用Ber-EP4磁珠富集癌细胞; C方法, 先后使用上述2磁珠。最后用定量RT-PCR检测看家基因 β 2微球蛋白(β 2MG)mRNA的量。同法检测30例胃癌患者外周血。

结果: β 2MG mRNA扩增曲线的交叉点(crossing point, Cp)数值与癌细胞数间有良好的负相关(方法A, $P < 0.05$, 方法B或C, $P < 0.01$)。方法C检测到的Cp值为3种方法中最大的; 其灵敏度为1 mL血中含有1个癌细胞。用A、B和C方法检测30例胃癌患者外周血癌细胞的阳性率分别为70.00%, 60.00%和36.57%(C与A比较, $\chi^2=5.79$, $P < 0.05$; C与B比较, $\chi^2=4.92$, $P < 0.05$)。

结论: 在检测胃癌患者外周血癌细胞的实验中, 联用阴性和阳性免疫磁珠可减少来自外周血白细胞的污染。

陈健, 郭俊明, 金之瑾, 肖丙秀. 3种富集胃癌患者外周血中胃癌细胞方法的比较. 世界华人消化杂志 2004;12(2):461-464

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/461.asp>

0 引言

现代肿瘤学认为, 实体恶性肿瘤的血道转移是一相对早期事件^[1]。在外周血中发现瘤细胞的患者应采取有效的监测措施。胃癌是人类最常见的恶性肿瘤之一, 建立检测外周血胃癌细胞的有效方法显得非常必要。免疫磁珠技术是近年来发展起来的一种新技术, 已被应用于肿瘤学领域中^[2-4]。为建立一种较为理想的富集外周血实体瘤细胞的方法, 本研究比较了采用阴性、阳性免疫磁珠和联用2磁珠富集胃癌患者外周血癌细胞的情况。

1 材料和方法

1.1 材料 胃癌30例取自2002-08/2003-03在宁波大学医学院附属医院的住院患者, 均经病理确诊。男19例, 女11例, 年龄 65 ± 12 岁。临床分期: I期3例, II期6例, III期8例和IV期13例。人胃黏膜腺癌细胞系MGC-803购自中国科学院上海细胞库。RPMI-1640培养液为美国Gibco BRL公司产品。小牛血清为杭州四季青公司产品。抗人CD45免疫磁珠和抗人Ber-EP4免疫磁珠分别购自宁波新芝生物科技股份有限公司和挪威Dyna公司。RNeasy Mini RNA提取试剂盒和SYBR Green一步法逆转录-PCR(reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR)试剂盒均由德国Qiagen公司生产。LightCycler荧光定量PCR仪由德国Roche公司生产。

1.2 方法

1.2.1 胃癌细胞稀释实验 MGC-803细胞置于含100 mL/L小牛血清的RPMI-1640培养液中, 37°C 、50 mL/L CO_2 培养。细胞用0.5 g/L EDTA消化后准确计数。用磷酸盐缓冲液(PBS)将细胞稀释后加入到健康人血中, 使每毫



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

