

组 *H. pylori* 感染率为81.8%, 也佐证了此观点. 胃MALT淋巴瘤需根治 *H. pylori*, 近年来研究表明, 对早期MALT淋巴瘤, 根治 *H. pylori* 感染已然足够^[5], 对低度恶性且局限于原位的胃MALT淋巴瘤患者, *H. pylori* 根除可作为第一线治疗, 且应做定期随访^[6], Aviles *et al*^[7] 认为对低度恶性MALT淋巴瘤, 单用化疗是安全有效的治疗措施, 对不能化疗者可选用手术或放疗, 而 *H. pylori* 阴性的MALT淋巴瘤患者可用化疗或放疗, 或CD20单克隆抗体取代手术^[8], 对EII期以上病变及瘤周或深部有淋巴结肿大者抗 *H. pylori* 治疗反应差应早期手术. 由于残留的MALT是发展为胃癌的一项额外的危险因素, 因而对已经过治疗的胃MALT淋巴瘤患者仍需长期内镜随访观察^[9]. 某些病毒如EB可能在淋巴瘤的起源中起一定作用, 晚近有学者报道, HCV在胃MALT淋巴瘤的发生中可能也起一定的作用^[10].

4 参考文献

- 1 Shimura T, Kuwano H, Kashiwabara K, Kojima M, Masuda N, Suzuki H, Kanoh K, Saitoh T, Asao T. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the extrahepatic bile duct. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 360-362
- 2 彭燕, 许国铭, 邹晓平, 金震东. 超声内镜在胃淋巴瘤诊断中的应用. *中国内镜杂志* 2002; 8: 28-30
- 3 Jee SR, Seol SY. Low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of stomach. *Korean J Gastroenterol* 2005; 45: 312-320
- 4 Ribeiro A, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM, Wang KK, Clain JE, Wiersema MJ. Eus-guided fine-needle aspiration combined with flow cytometry and immunocytochemistry in the diagnosis of lymphoma. *Gastrointest Endoscopy* 2001; 53: 485-491
- 5 Al-Akwaa AM, Siddiqui N, Al-Mofleh IA. Primary gastric lymphoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 5-11
- 6 高利利, 梁浩, 纪小龙. 幽门螺杆菌相关性胃MALT淋巴瘤的发病机制及治疗. *世界华人消化杂志* 1999; 7: 789-790
- 7 Aviles A, Nambo MJ, Neri N, Talavera A, Cleto S. Mucosa-associated lymphoid tissue(MALT) lymphoma of the stomach: results of a controlled clinical trial. *Med Oncol* 2005; 22: 57-62
- 8 Franco M, Rugge M, D'Andrea E, Mescoli C, Menin C, Farinati F. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori*: scratch and win. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 115-119
- 9 Copie-Bergman C, Locher C, Levy M, Chaumette MT, Haioun C, Delfau-Larue MH, Leroy K, Gaulard P, Delchier JC. Metachronous gastric MALT lymphoma and early gastric cancer: is residual lymphoma a risk factor for the development of gastric carcinoma? *Ann Oncol* 2005; 16: 1232-1236
- 10 Seve P, Renaudier P, Sasco AJ, Dumontet C, Salles G, Coiffier B, Zoulim F, Broussole C, Trepo C. Hepatitis C virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a cross-sectional study in Lyon, France. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1361-1365

电编 张勇 编辑 菅鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 CLINICAL PRACTICE •

不同类型胃息肉及胃癌中环氧化酶-2和P16蛋白的表达及相关性

李强, 高善玲, 崔路佳, 李明琦

李强, 高善玲, 崔路佳, 李明琦, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科
黑龙江省哈尔滨市 150086
通讯作者: 李强, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第二医院
消化内科. asss2002@163.com
电话: 0451-86605143
收稿日期: 2005-08-29 接受日期: 2005-09-06

University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China
Correspondence to: Qiang Li, Department of Gastroenterology,
the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin
150086, Heilongjiang Province, China. asss2002@163.com
Received: 2005-08-29 Accepted: 2005-09-26

Expression of COX-2 and P16 protein and their correlations in various types of gastric polyps and gastric cancer cell

Qiang Li, Shan-Ling Gao, Lu-Jia Cui, Ming-Qi Li

Qiang Li, Shan-Ling Gao, Lu-Jia Cui, Ming-Qi Li, Department of
Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical

Abstract

AIM: To explore the expression of COX-2 and P16 in various types of gastric polyps and gastric cancer cell, and to investigate the relationship between COX-2 and P16 protein in the process of gastric cancer.

METHODS: The expression of COX-2 and P16 proteins were detected in normal gastric mucosa ($n = 10$), non-tumor gastric polyps ($n = 30$, inflammatory polyps

and hyperplastic polyps), tumor gastric polyps ($n = 20$, adenomatous polyps), and gastric cancer ($n = 40$) by S-P immunohistochemical staining.

RESULTS: In the normal gastric mucosa, non-tumor gastric polyps, tumor gastric polyps, and gastric cancer cell, the expression rate of the COX-2 was 10%, 13.33%, 45%, and 75%, respectively; and the rate of P16 protein expression in those tissues was 90%, 86.67%, 60%, and 32.5%, respectively. The positive rates of COX-2 and P16 protein were both significantly different between gastric cancer and other tissues ($P < 0.05$). The expression of COX-2 and P16 were associated with the differentiation degree of gastric cancer and lymph node metastasis. COX-2 expression was negatively related to P16 expression in gastric cancer ($P < 0.05$).

CONCLUSION: COX-2 and P16 protein play key roles in the development of gastric cancer, and can be used as important indexes in the research of the biological behavior of gastric cancer.

Key Words: Gastric polyps; Gastric cancer; P16 protein; Cyclooxygenase-2

Li Q, Gao SL, Cui LJ, Li MQ. Expression of COX-2 and P16 protein and their correlations in various types of gastric polyps and gastric cancer cell. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(20):2506-2509

摘要

目的: 研究不同类型胃息肉及胃癌中COX-2(环氧化酶-2)和P16蛋白的表达, 探讨COX-2、P16蛋白在胃癌发生、发展中的作用及其相互关系。

方法: 采用S-P免疫组织化学方法检测10例正常胃黏膜, 30例非肿瘤性胃息肉(炎性及增生性胃息肉), 20例肿瘤性胃息肉(腺瘤性胃息肉)和40例胃癌组织中, COX-2和P16蛋白的表达情况。

结果: COX-2表达, 在正常胃黏膜、非肿瘤性胃息肉、肿瘤性胃息肉及胃癌中分别为10%, 13.33%, 45%, 75%, 胃癌组阳性率与其他三组差异有显著性($P < 0.05$); P16蛋白表达, 在正常胃黏膜、非肿瘤性胃息肉、肿瘤性胃息肉及胃癌中分别为90%, 86.67%, 60%, 32.5%, 胃癌组阳性率与其他三组差异有显著性($P < 0.05$)。COX-2、P16蛋白表达与胃癌分化程度、淋巴结转移、呈一定相关性。COX-2与P16蛋白的表达呈负性相关($P < 0.05$)。

结论: COX-2、P16蛋白在胃癌发生、发展中起一定作用, 可作为判定胃癌生物学行为的有用指标。

关键词: 胃息肉; 胃癌; 蛋白质P16; 环氧化酶-2

蛋白的表达及相关性. 世界华人消化杂志 2005;13(20):2506-2509

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2506.asp>

0 引言

肿瘤的发生是一个多因素参与的过程. 近年来研究发现, COX-2在多种肿瘤中表达上调, 可能是促进肿瘤发生、发展的原因之一, 是肿瘤防治的一个新的靶点. 抑癌基因P16在许多肿瘤中表达减少, 与多种肿瘤发生、发展有关. 我们检测了不同类型胃息肉及胃癌中COX-2、P16蛋白的表达, 讨论COX-2、P16蛋白在胃癌发生、发展中的作用及其相互关系。

1 材料和方法

1.1 材料 10例正常胃黏膜取自内镜下活检, *H. pylori*感染阴性; 40例胃癌组织, 30例非肿瘤性胃息肉和20例肿瘤性胃息肉来自本院病理科存档蜡块, 所有标本经病理科确诊, 且无使用非甾体类抗炎药及糖皮质激素史。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色 采用S-P法染色. 鼠抗人COX-2单克隆抗体, 鼠抗人P16单克隆抗体, S-P免疫组化试剂盒均购自北京中杉生物技术有限公司. 实验步骤按试剂盒说明书进行. 用PBS液代替一抗作阴性对照, 乳腺癌组织作阳性对照。

1.2.2 结果判定 COX-2、P16蛋白均定位于细胞质, 呈棕黄色颗粒状, 并根据染色强度分为: 阴性(-)为无棕色反应; 弱阳性(+)为部分细胞显色; 阳性(++)为绝大部分细胞显色。

统计学处理 率的比较采用 χ^2 检验, COX-2与P16的关系用Spearman等级相关分析, 在SPSS软件下完成. $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结果

2.1 COX-2、P16蛋白在不同类型胃息肉及胃癌中的表达 (图1, 表1). 从表1可以看出从正常胃黏膜到胃癌P16蛋白表达逐渐减弱, COX-2表达逐渐增强. 肿瘤性胃息肉与非肿瘤性胃息肉中COX-2、P16蛋白表达有显著性差异。

2.2 COX-2、P16蛋白与胃癌生物学行为的关系 (表2) 从表2可以看出COX-2、P16蛋白表达与胃癌的分化程度、淋巴结转移呈现一定相关性, 与胃癌的远处转移无显著

表1 COX-2、P16蛋白在不同类型胃息肉及胃癌中的表达

	<i>n</i>	P16蛋白表达(+)		COX-2表达(+)	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
正常胃黏膜	10	9	90.00%	1	10.00%
非肿瘤性胃息肉	30	26	86.67%	4	13.33%
肿瘤性胃息肉	20	12	60.00% ^c	9	45.00% ^a
胃癌	40	13	32.50% ^a	30	75.00% ^e

^a $P < 0.05$ vs 其他3组; ^c $P < 0.05$ vs 非肿瘤性胃息肉及正常胃黏膜; ^e $P < 0.05$ vs 其他3组; ^b $P < 0.05$ vs 非肿瘤性胃息肉及正常胃黏膜。

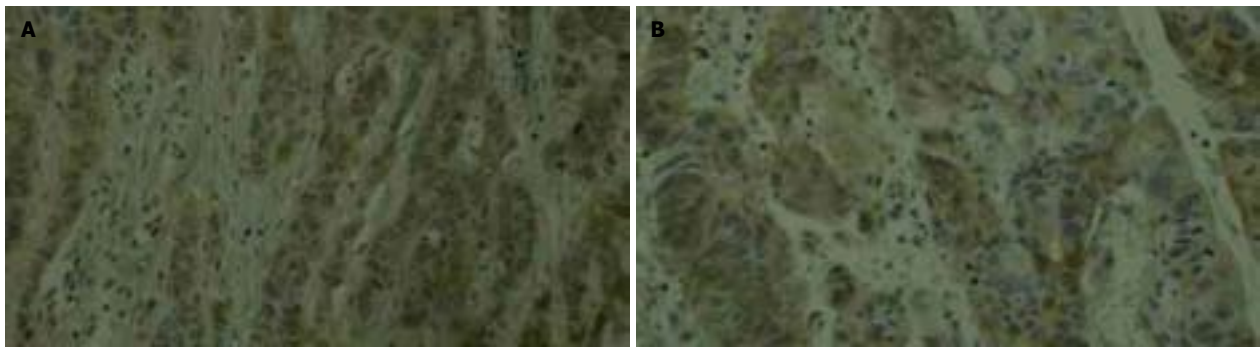


图1 胃癌组织阳性染色(免疫组化S-P×400)。A: COX-2阳性染色; B: P16阳性染色。

性差异。

表2 COX-2、P16蛋白与胃癌生物学行为的关系

临床病理因素	n	P16蛋白表达(+)		COX-2表达(+)	
		n	%	n	%
组织学类型					
高中分化型	14	8	57.14% ^a	6	42.85% ^e
低未分化型	26	5	19.23%	24	92.31%
淋巴结转移					
无	8	6	75.00% ^c	3	37.50% ^g
有	32	7	21.88%	27	84.38%
远处转移					
无	35	12	34.29%	26	74.29%
有	5	1	20.00%	4	80.00%

^a*P*<0.05 vs 低未分化组; ^c*P*<0.05 vs 有淋巴结转移; ^g*P*<0.05 vs 低未分化组; ^g*P*<0.05 vs 有淋巴结转移。

2.3 胃癌中COX-2、P16蛋白表达的相关性 胃癌组中P16表达阳性而COX-2表达阴性占9例, P16表达阴性而COX-2表达阳性占26例, 对COX-2、P16蛋白在胃癌中表达进行相关性分析发现, COX-2与P16表达呈负相关(*P*<0.05), 在P16阴性的胃癌组织中COX-2表达较高。

3 讨论

环氧化酶(COX)是前列腺素合成过程中的关键酶。包括COX-1和COX-2两种同工酶。COX-1属结构型酶, 在全身多种组织中均可微量恒定表达, 执行机体稳定功能。而COX-2则是诱导型酶, 在正常组织中无表达, 当细胞受到炎性介质、细胞因子、生长因子等因素刺激时在细胞中迅速诱导产生^[1,2]。其作用不仅包括产生前列腺素引起疼痛和支持炎症反应过程, 而且通过促进细胞增殖, 抑制细胞凋亡, 促进肿瘤新生血管形成等机制参与多种肿瘤的发生、发展过程^[3-7]。目前已证实COX-2在人类多种恶性肿瘤中有过度表达^[8,9]。p16为抑癌基因, 定位于染色体9P21, 因其对多种肿瘤有抑制作用而被称为多肿瘤抑制基因。它可与CyclinD(细胞周期素D)竞争性结合CDK4(细胞周期蛋白依赖性激酶4), 并抑制CDK4的活性, 从而阻止Rb磷酸化, 阻止细胞由G₁期进入S期, 从而使细胞增殖

停止。研究表明, P16低表达与许多恶性肿瘤发生、发展有关^[10,11]。

3.1 COX-2与P16蛋白在不同类型胃息肉中的表达 国内学者依据病理学特征将胃息肉分为炎性息肉、增生性息肉、炎性纤维性息肉、腺瘤性息肉。其中腺瘤性息肉为肿瘤性息肉, 其他为非肿瘤性息肉。多数学者认为腺瘤性胃息肉与胃癌发生有关。既然胃癌中存在COX-2与P16蛋白表达异常, 那么在胃良性肿瘤胃息肉中是否存在COX-2、P16蛋白表达异常。从本研究结果可以看到在腺瘤性息肉中存在COX-2与P16蛋白表达异常, 且腺瘤性胃息肉中COX-2与P16蛋白表达, 同炎性及增生性胃息肉差异有显著性, 而炎性及增生性胃息肉中, COX-2与P16蛋白表达, 与正常胃黏膜差异无显著性。说明腺瘤性胃息肉带有更多与胃癌相同的生物学性质, 可能容易癌变。

3.2 COX-2和P16蛋白在胃癌中表达及其相互关系 本实验中, COX-2阳性表达, 胃癌组织明显高于非癌组织, 与国内外报道一致^[12-14], 且COX-2表达与胃癌的分化程度和淋巴结转移密切相关。说明COX-2参与了胃癌的发生、发展过程。而P16阳性表达, 胃癌组明显低于非癌组织, 且P16表达与胃癌的分化程度和淋巴结转移密切相关。说明P16可能参与了胃癌的发生、发展过程, 其低表达为胃癌发生的分子事件, 与文献报道一致^[15,16]。我们同时发现了胃癌组中P16蛋白表达程度与COX-2表达呈负相关, 即在P16表达阴性的胃癌组织中COX-2表达较高, 推测P16蛋白表达减少与COX-2表达增高, 可能具有协同作用。是否一些因素诱导COX-2表达后, COX-2反过来诱导P16等一系列癌基因及抑癌基因表达异常? 能否通过降低COX-2的表达, 从而使P16表达升高? 有待于进一步研究。

总之, COX-2和P16蛋白在胃癌的发生、发展中起重要作用, 检测COX-2和P16蛋白表达, 可作为辅助临床判断胃癌生物学行为及推测预后的有用指标。

4 参考文献

- Williams CS, DuBois RN. Prostaglandin endoperoxide synthase: why two isoforms? *Am J Physiol* 1996; 270:G393-G400
- Kargman S, Charleson S, Cartwright M, Frank J, Riendeau D, Mancini J, Evans J, O'Neill G. Characterization of Prostaglandin G/H synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey, and human gastrointestinal tracts. *Gastroenterology* 1996; 111: 445-454

- 3 Chen WS, Wei SJ, Liu JM, Hsiao M, Kou-Lin J, Yang WK. Tumor invasiveness and liver metastasis of colon cancer cells correlated with cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and inhibited by a COX-2-selective inhibitor, etodolac. *Int J Cancer* 2001; 91: 894-899
- 4 Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Cyclooxygenase-2 expression is related to prostaglandin biosynthesis and angiogenesis in human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 135-138
- 5 Costa C, Soares R, Reis-Filho JS, Leitao D, Amendoeira I, Schmitt FC. Cyclooxygenase-2 expression is associated with angiogenesis and lymph node metastasis in human breast cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 429-434
- 6 Wu YL, Sun B, Zhang XJ, Wang SN, He HY, Qiao MM, Zhong J, Xu JY. Growth inhibition and apoptosis induction of Sulindac on human gastric cancer cells. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 796-800
- 7 陈丰霖, 王小众, 李建英, 陈治新, 黄月红, 林明晞. 环氧合酶-2、Fas、FasL表达与胃癌细胞凋亡的关系. *福建医科大学学报* 2002; 36: 385-387
- 8 Lim HY, Joo HJ, Choi JH, Yi JW, Yang MS, Cho DY, Kim HS, Nam DK, Lee KB, Kim HC. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in human gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 519-525
- 9 Wu AW, Gu J, Ji JF, Li ZF, Xu GW. Role of COX-2 in carcinogenesis of colorectal cancer and its relationship with tumor biological characteristics and patients' prognosis. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1990-1994
- 10 He XS, Su Q, Chen ZC, He XT, Long ZF, Ling H, Zhang LR. Expression, deletion [was deletion] and mutation of p16 gene in human gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 515-521
- 11 Jeong J, Park YN, Park JS, Yoon DS, Chi HS, Kim BR. Clinical significance of p16 protein expression loss and aberrant p53 protein expression in pancreatic cancer. *Yonsei Med J* 2005; 46: 519-525
- 12 张合喜, 王友洁, 赵卫星. COX-2蛋白在胃黏膜癌前病变与胃癌中表达的意义. *新乡医学院学报* 2005; 22: 13-15
- 13 罗玉芹, 吴开春, 孙安华, 潘伯荣, 张学庸, 樊代明. 浅表性胃炎、胃黏膜不典型增生及胃癌组织中Cox-1、Cox-2、INOS表达的意义. *中华消化杂志* 2000; 20: 223-236
- 14 Sung JJ, Leung WK, Go MY, To KF, Cheng AS, Ng EK, Chan FK. Cyclooxygenase-2 expression in *Helicobacter pylori*-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Am J Pathol* 2000; 157: 729-735
- 15 杨苏敏, 杨丽苏, 李丽, 邓丽英, 王崇宇, 原学斌, 申向东. 胃癌中MTS1/P16基因甲基化状态及P16蛋白的表达. *世界华人消化杂志* 2000; 8: 1427-1429
- 16 刘新兰, 秦景, 吕怀盛, 张建中, 王宁菊, 李蓉. 胃癌组织P16基因蛋白表达的意义. *第四军医大学学报* 2002; 23: 351-354

电编 张勇 编辑 管鑫妍 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005年版权归世界胃肠病学杂志社

• 临床经验 CLINICAL PRACTICE •

中药降肝隆联合拉米夫定治疗活动性肝炎 90 例

文睿, 王坚, 严明

文睿, 王坚, 东南大学附属南京市第二医院中西医结合科 江苏省南京市210003

严明, 江苏省中医院 江苏省南京市210003

通讯作者: 文睿, 210003, 江苏省南京市, 东南大学附属南京市第二医院中西医结合科. wenrui_51@hotmail.com

电话: 025-83465482

收稿日期: 2005-08-29 接受日期: 2005-09-06

Effect of Traditional Chinese Medicine *Xiangganlong* combined with Lamivudine in treatment of active hepatitis: an analysis of 90 cases

Rui Wen, Jian Wang, Ming Yan

Rui Wen, Jian Wang, Department of Integrated Traditional Chinese

Medicine with Western Medicine, the Second Affiliated Hospital of Nanjing City, Medical College of Southeast University, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Ming Yan, Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiangsu Province, Nanjing 210003, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Rui Wen, Department of Integrated Traditional Chinese Medicine with Western Medicine, the Second Affiliated Hospital of Nanjing City, Medical College of Southeast University, Nanjing 210003, Jiangsu Province, China. wenrui_51@hotmail.com

Received: 2005-08-29 Accepted: 2005-09-06

Abstract

AIM: To investigate the long term effect of Traditional Chinese Medicine *Xiangganlong* combined with Lamivudine in the treatment of active hepatitis and cirrhosis.

METHODS: The randomly selected 90 patients with active hepatitis and cirrhosis were divided into treat-