

幽门螺杆菌感染对老年人胃黏膜环氧合酶-2表达的影响及意义

王琳, 任美书, 王鸿博, 张蕴, 章明放

■背景资料

胃幽门螺杆菌(*H pylori*)是引起消化性溃疡和慢性胃炎的主要病因之一。近年已发现*H pylori*感染与胃癌的发生密切相关。*H pylori*感染不仅是慢性胃炎和消化性溃疡的主要致病因子,还被公认为I类致癌物,但*H pylori*致癌的发病机制至今尚不完全清楚。

王琳, 任美书, 王鸿博, 张蕴, 章明放, 天津医科大学总医院
干部病房 天津市 300052

天津市卫生局科技基金资助项目, No. 07KZ24

作者贡献分布: 此课题由任美书、王鸿博及王琳共同设计, 研究过程及论文撰写由张蕴、王鸿博、王琳及任美书共同完成; 实验所用试剂及技术指导由章明放提供。

通讯作者: 王琳, 住院医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院干部病房。eileen3330@sina.com
电话: 022-60363577

收稿日期: 2009-08-11 修回日期: 2009-09-23

接受日期: 2009-09-28 在线出版日期: 2009-10-28

Effects of *Helicobacter pylori* infection on cyclooxygenase-2 expression in gastric mucosal epithelium of elderly population

Lin Wang, Mei-Shu Ren, Hong-Bo Wang, Yun Zhang, Ming-Fang Zhang

Lin Wang, Mei-Shu Ren, Hong-Bo Wang, Yun Zhang, Ming-Fang Zhang, Department of Cadre Ward, the General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Supported by: the Fund of the Health Bureau of Tianjin, No. 07KZ24

Correspondence to: Lin Wang, Department of Cadre Ward, the General Hospital of Tianjin Medical University, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. eileen3330@sina.com

Received: 2009-08-11 Revised: 2009-09-23

Accepted: 2009-09-28 Published online: 2009-10-28

Abstract

AIM: To investigate the effects of *Helicobacter pylori* (*H pylori*) infection on cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in gastric mucosal epithelium.

METHODS: A total of 200 patients with gastric mucosal lesions at different stages of carcinogenesis were included in the study. Rapid urease test in combination with Giemsa staining or ¹⁴C urea breath test was used to assess *H pylori* infection in these patients. COX-2 expression in gastric mucosal epithelium was detected by immunohistochemistry (IHC).

RESULTS: The detection rate of *H pylori* infec-

tion was highest in patients with gastric cancer (GCA), followed by patients with atypical hyperplasia (AH) and intestinal metaplasia (IM). The positive rates of COX-2 expression in patients with chronic superficial gastritis (CSG), IM, AH and GCA were 8%, 24%, 46% and 64%, respectively, exhibiting an upward trend. Significant difference was noted in the positive rate of COX-2 expression between GCA and non-GCA patients ($P < 0.01$). The positive rate of COX-2 expression was significantly higher in *H pylori*-positive patients than in *H pylori*-negative patients ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The upregulation of COX-2 expression is associated with the malignant transformation of *H pylori*-infected gastric mucosa and may play a role in the development of early premalignant lesions.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Cyclooxygenase-2; Gastric mucosal carcinogenesis; Epithelium

Wang L, Ren MS, Wang HB, Zhang Y, Zhang MF. Effects of *Helicobacter pylori* infection on cyclooxygenase-2 expression in gastric mucosal epithelium of elderly population. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(30): 3140-3143

摘要

目的: 评估幽门螺杆菌(*H pylori*)感染对老年人胃黏膜COX-2表达的影响及意义。

方法: 取不同阶段的胃黏膜病变共200例, 用速尿素酶试验结合组织学Giemsa染色或¹⁴C尿素呼气试验检测胃黏膜*H pylori*感染状况, 应用免疫组织化学检测胃黏膜上皮细胞COX-2的表达。

结果: 不同组织类型*H pylori*检出率以胃癌最高, 其次为不典型增生(AH)和肠上皮化生(IM)。COX-2在慢性浅表性胃炎(CSG)、IM、AH和胃癌中的表达阳性率分别为8%、24%、46%和64%, 呈递增趋势, 其阳性率胃癌与非癌组织相比差异均有统计学意义。

■同行评议者

关玉盘, 教授, 首都医科大学附属北京朝阳医院消化科

($P<0.01$). 同一类型 *H. pylori* 阳性组 COX-2 的表达高于 *H. pylori* 阴性组, 2 组比较有显著性差异 ($P<0.05$).

结论: COX-2 表达上调与 *H. pylori* 感染的胃黏膜的癌变有关, 可能在癌前病变早期阶段起作用.

关键词: 幽门螺杆菌; 环氧合酶-2; 胃黏膜癌变; 上皮细胞

王琳, 任美书, 王鸿博, 张蕴, 章明放. 幽门螺杆菌感染对老年人胃黏膜环氧合酶-2 表达的影响及意义. 世界华人消化杂志 2009; 17(30): 3140-3143

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/3140.asp>

0 引言

胃幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)是引起消化性溃疡和慢性胃炎的主要病因之一. 近年已发现 *H. pylori* 感染与胃癌(gastric cancer)的发生密切相关. 浅表性胃炎-萎缩性胃炎-肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)-不典型增生(atypical hyperplasia, AH)-胃癌, 被公认为人类胃癌, 尤其是肠型胃癌发生的典型模式. 而 *H. pylori* 感染不仅是慢性胃炎和消化性溃疡的主要致病因子, 还被公认为 I 类致癌物, 但 *H. pylori* 致癌的发病机制至今尚不完全清楚. 老年人的胃癌发病率很高, 我们收集了 200 例老年患者的资料, 对 COX-2 在慢性浅表性胃炎(chronic superficial gastritis, CSG)、IM、AH 和胃癌中的表达进行了检测, 同时对 *H. pylori* 的感染率进行了检测.

1 材料和方法

1.1 材料 选自我院 2007-07/2009-03 经胃镜和病理明确诊断的病理组织 200 例, 包括 CSG、IM、AH 和胃癌各 50 例. 所有患者均无家族性腺瘤病史和结肠癌病史, 也无长期服用非甾体类抗炎药(non-steroid antiinflammatory drugs, NSAIDs)或糖皮质激素病史, 其中男 126 例, 女 74 例, 年龄 60-85(平均 71.8 ± 11.6) 岁.

1.2 方法

1.2.1 实验方法: *H. pylori* 感染患者由快速尿素酶试验结合组织学 Giemsa 染色或 ^{14}C 尿素呼气试验而确立. 所有病理组织重新切片, 制成厚 5 μm 连续切片, 经天津医科大学总医院两位病理学专家双盲诊断无误后, 行免疫组织化学染色. COX-2 使用 ABC 法, COX-2 多克隆抗体 ABC 试剂购自北京中山生物有限公司. 用已知阳性大肠

癌切片作阳性对照.

1.2.2 结果判断: 采用半定量法, COX-2 对每张切片阳性着色的上皮细胞进行判定, 仅细胞核着蓝色者为阴性, 细胞质内或核膜上呈棕黄色者为阳性, 阳性指数(阳性细胞占计数细胞的比例)以随机计数 10 个高倍视野为准, 每个视野观察 100 个细胞, 取其平均值, 阳性指数小于 10 % 为阴性(-)、10%-30% 为阳性(+), 30%-50% 为(++), 大于 50% 为(+++).

统计学处理 所有数据用 SPSS11.0 统计软件进行处理, 采用 χ^2 检验.

2 结果

2.1 COX-2 在不同组织中的表达 COX-2 在非癌组织中阳性染色细胞主要位于胃小凹腺颈部和浅层固有腺, 在间质细胞胞质和平滑肌纤维中均可见到散在表达. 在胃癌组织中阳性染色主要位于癌细胞胞质以及癌旁黏膜上皮和固有腺上皮的胞质中, 呈弥漫性分布. 在 50 例 CSG 中, 阳性 4 例, 且仅为(+). IM 组中 12 例阳性, 其中 6 例(+), 4 例(++), 2 例(+++). AH 组中有 23 例阳性, 其中 5 例(+), 10 例(++), 8 例(+++), 而胃癌组中阳性数达 32 例, 其中 6 例(+), 10 例(++), 16 例(+++). COX-2 在 CSG、IM、AH 到胃癌中的表达阳性率分别为 8%、24%、46% 和 64%, 呈递增趋势, 其阳性率胃癌与非癌组织相比差异均有统计学意义($P<0.01$). 表达强度从 CSG、IM、AH 到胃癌不断增高(表 1).

2.2 COX-2 表达与 *H. pylori* 感染的关系 不同组织类型 *H. pylori* 检出率以胃癌最高达 72%, 其次为 AH 64% 和 IM 52%. 他们与 CSG 相比有显著性差异($P<0.05$). *H. pylori* 在 CSG、IM、AH 到胃癌中的表达阳性率分别为 30%、52%、64% 和 72%, 呈递增趋势. COX-2 阳性与 *H. pylori* 感染有关 ($P<0.05$, 表 2).

3 讨论

COX 是一种膜结合蛋白, 是催化花生四烯酸合成前列腺素(PG)的关键限速酶, 在人体内存在 2 种同工酶. COX-1 基因是结构性表达基因, 存在于大多数正常组织中, 对内环境的稳定起重要作用, 在胃肠道中对黏膜细胞有保护作用; COX-2 基因是迅速应答基因, 被认为是一种炎症酶, 多数组织在正常生理状态下不表达, 但在一些病理状态下, COX-2 表达增高, 如在炎症和肿瘤组织中出现高表达^[1]. 近年来有研究表明:

■ 研发前沿

H. pylori 感染与胃癌发生相关, 但其确切致癌机制目前仍不十分清楚. 根据国内外研究报道, COX-2 与 *H. pylori* 相关性胃癌有密切关系, 具体作用机制还有待进一步研究.

■创新盘点

本研究结果显示, COX-2的表达与 *H pylori* 感染有关。在胃癌组织中COX-2表达增高, 说明COX-2的高表达可能与 *H pylori* 致胃癌机制有关。

表 1 *H pylori*感染与各组织中COX-2表达关系

分组	<i>H pylori</i> 阳性 <i>H pylori</i> 阴性		COX-2阳性n(%)		COX-2阳性率(%)
	<i>H pylori</i> 阳性	<i>H pylori</i> 阴性	<i>H pylori</i> 阳性	<i>H pylori</i> 阴性	
慢性浅表性胃炎	15	35	2(13.3)	2(5.7) ^a	8
肠上皮化生	26	24	9(34.6)	3(12.5) ^a	24
不典型增生	32	18	20(62.5)	3(16.7) ^a	46
胃癌	36	14	29(80.6)	3(21.4) ^a	64

^a*P*<0.05.

表 2 *H pylori*感染与COX-2的关系

	COX-2阳性	COX-2阴性
<i>H pylori</i> 阳性	60	49
<i>H pylori</i> 阴性	11	80

$\chi^2 = 39.97$, ^a*P*<0.005.

COX-2在胃癌发生、肿瘤血管形成及侵袭转移过程中均发挥着重要作用^[2-3]。

本研究结果显示, 在人胃癌组织中COX-2表达的阳性率显著高于CSG、慢性萎缩性胃炎及IM, 与国内外部分文献报道基本一致。由上述可见, 在人体胃癌组织中存在着COX-2的高表达, 他是潜在的新型的肿瘤表型标志物, 可为COX-2抑制剂在胃癌中的应用提供了一定的依据。

*H pylori*感染与胃癌发生相关, 但其确切致癌机制目前仍不十分清楚。根据国内外研究报道, COX-2与*H pylori*相关性胃炎有密切关系。王小虎 *et al*^[4]研究胃窦黏膜在根除*H pylori*前后COX-2表达水平的变化, 发现随着*H pylori*的根除, 胃黏膜COX-2的表达明显减少, Konturek *et al*^[5]研究提示, *H pylori*诱导COX-2产生可能是潜在致癌的重要机制, 根除*H pylori*是减少COX-2表达, 降低*H pylori*潜在致癌作用的一个重要途径。本研究表明, 在有*H pylori*感染的胃组织中COX-2的表达与无*H pylori*感染的胃组织比较阳性率显著上升, 提示*H pylori*感染上调COX-2的表达。与近年来的研究一致, *H pylori*感染可上调胃癌细胞及胃癌组织中COX-2的表达和促进PGE2产生, 并能上调VEGF表达, 后者可能参与EGFR和COX-2介导的通路, 并能被COX-2抑制剂、EGFR阻滞剂所阻断^[6-7]。根除*H pylori*, 胃黏膜COX-2的表达明显减少^[4]。研究还发现*H pylori*可刺激增加IL-8生成, 使胃上皮细胞发生癌变^[8]。动物实验也发现^[9], COX-2的表

达增加了PGE2的合成, PGE2诱导细胞增殖并刺激Bcl-2蛋白表达, 后者可抑制细胞凋亡, 使细胞增殖和凋亡失去平衡而促进肿瘤发生。

本课题结果显示在所检测的胃癌患者中 *H pylori*感染率高达72%, 符合其流行病学。在 *H pylori*感染的胃癌组织中COX-2的表达较无感染的胃癌高(*P*<0.05), 结果表明了COX-2的表达与*H pylori*感染有关。在胃癌组织中COX-2表达增高, 说明COX-2的高表达可能与*H pylori*致胃癌机制有关。其原因可能是*H pylori*感染导致炎症, 产生大量炎症因子激活COX-2, COX-2不仅是启动炎症反应的关键酶, 而且通过促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、促进肿瘤血管形成等机制参与各种肿瘤的发生、发展过程, 根除*H pylori*能使COX-2下调或消失。因此在胃癌的防治以及预防复发中, 根除*H pylori*与COX-2抑制剂的应用都是非常重要的。

4 参考文献

- 1 Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, Lipsky PE. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998; 12: 1063-1073
- 2 Fujimura T, Ohta T, Oyama K, Miyashita T, Miwa K. Role of cyclooxygenase-2 in the carcinogenesis of gastrointestinal tract cancers: a review and report of personal experience. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1336-1345
- 3 肖炜明, 施瑞华, 丁岩冰, 龚卫娟, 丁永玲, 薛艳. 胃癌组织中EGFR和COX-2表达的意义及其相关性. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 123-128
- 4 王小虎, 李胜保, 吴清明. 根除Hp前后胃窦黏膜COX-2表达的变化. *胃肠病学和肝病杂志* 2000; 9: 283-285
- 5 Konturek PC, Konturek SJ, Pierzchalski P, Bielański W, Duda A, Marlicz K, Starzyńska T, Hahn EG. Cancerogenesis in *Helicobacter pylori* infected stomach--role of growth factors, apoptosis and cyclooxygenases. *Med Sci Monit* 2001; 7: 1092-1107
- 6 Caputo R, Tuccillo C, Manzo BA, Zarrilli R, Tortora G, Blanco Cdel V, Ricci V, Ciardiello F, Romano M. *Helicobacter pylori* VacA toxin up-regulates vascular endothelial growth factor expression in MKN 28 gastric cells through an epidermal growth

- factor receptor-, cyclooxygenase-2-dependent mechanism. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2015-2021
- 7 Chen CN, Sung CT, Lin MT, Lee PH, Chang KJ. Clinicopathologic association of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 expression in gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2001; 233: 183-188
- 8 Joh T, Kataoka H, Tanida S, Watanabe K, Ohshima T, Sasaki M, Nakao H, Ohhara H, Higashiyama S, Itoh M. Helicobacter pylori-stimulated interleukin-8 (IL-8) promotes cell proliferation through transactivation of epidermal growth factor receptor (EGFR) by disintegrin and metalloproteinase (ADAM) activation. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2081-2089
- 9 Fosslie E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. *Ann Clin Lab Sci* 2000; 30: 3-21

■同行评价

本文论述了 *H pylori* 对胃黏膜 COX-2 表达的影响及意义, 设计合理, 结论具有临床科研价值。

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下。

1 修回稿信件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核复核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删除时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见寄回给作者修改, 而作者必须于15 d内将修改后的稿件及光盘寄回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期寄回的, 作重新投稿处理。

3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须征得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、《荷兰医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》、《中国生物学文摘》等国内外相关文摘与检索系统收录。(科学编辑: 李军亮 2009-10-28)