

表皮生长因子及其受体在糜烂胃黏膜中的表达

郝正魁, 刘希双, 王秀娟

■背景资料

慢性萎缩性胃炎及胃黏膜糜烂是一种常见的病理现象, 既往研究大多以胃酸、胃蛋白酶等损伤因素较多, 近年来关于表皮生长因子(EGF)及其受体(EGFR)与胃黏膜病变关系受到重视, EGF及EGFR在维护胃黏膜完整性、促进组织修复、防止损伤因子侵袭中起着重要作用。

郝正魁, 刘希双, 青岛大学医学院附属医院内镜诊治科 山东省青岛市 266003

王秀娟, 青岛市第八人民医院消化内科 山东省青岛市 266100

郝正魁, 硕士, 主要从事消化内镜诊治技术工作。

青岛市公共领域科技支撑计划基金资助项目, No. 2012-1-3-2-(3)-nsh

作者贡献分布: 刘希双设计及组织课题; 郝正魁负责病例收集、实验及论文撰写; 刘希双指导论文撰写; 王秀娟协助实验与论文撰写。

通讯作者: 刘希双, 教授, 266003, 山东省青岛市江苏路16号, 青岛大学医学院附属医院内镜诊治科。

liuxishuang1@sina.com

电话: 0532-82911525

收稿日期: 2012-11-21 修回日期: 2013-01-06

接受日期: 2013-01-18 在线出版日期: 2013-02-08

Expression of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor in gastric mucosal erosion

Zheng-Kui Hao, Xi-Shuang Liu, Xiu-Juan Wang

Zheng-Kui Hao, Xi-Shuang Liu, Department of Endoscopy, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China
Xiu-Juan Wang, Department of Gastroenterology, Qingdao Eighth People's Hospital, Qingdao 266100, Shandong Province, China

Supported by: the Public Science and Technology Program of Qingdao, No. 2012-1-3-2-(3)-nsh

Correspondence to: Xi-Shuang Liu, Professor, Department of Endoscopy, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, 16 Jiangsu Road, Qingdao 266003, Shandong Province, China. liuxishuang1@sina.com

Received: 2012-11-21 Revised: 2013-01-06

Accepted: 2013-01-18 Published online: 2013-02-08

Abstract

AIM: To detect the expression of epidermal growth factor (EGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in antral mucosal erosion, erosion-adjacent gastric mucosa and chronic atrophic gastritis (CAG) and to analyze their significance in the repair of damaged gastric mucosa.

METHODS: The expression of EGF and EGFR was detected by immunohistochemistry in 50 cases of CAG with antral mucosal erosion, 40 cases of gastric mucosa 3 cm from mucosal erosion and 40 cases of CAG without mucosal erosion.

RESULTS: The positive rates of EGF and EGFR expression in the antral mucosal erosion were 40% and 30%, respectively, which were significantly higher than those in erosion-adjacent gastric mucosa (15%, 10%) and CAG without mucosal erosion (20%, 12.5%) (all $P < 0.05$). There was no statistical significance in the positive rates of EGF and EGFR expression between erosion-adjacent gastric mucosa and CAG without mucosal erosion.

CONCLUSION: High expression of EGF and EGFR in damaged gastric mucosa may be important for the repair of gastric mucosa.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Epidermal growth factor; Epidermal growth factor receptor; Gastric mucosa erosion; Chronic atrophic gastritis

Hao ZK, Liu XS, Wang XJ. Expression of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor in gastric mucosal erosion. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(4): 332-335 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/332.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wcjd.v21.i4.332>

摘要

目的: 观察胃窦黏膜糜烂区与糜烂旁胃黏膜、慢性萎缩性胃炎中表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)及其受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的表达, 探讨其在胃黏膜损伤修复中的意义。

方法: 选择经胃镜及病理确诊的慢性萎缩性胃炎伴胃窦黏膜糜烂患者50例, 距糜烂区3 cm处40例, 无糜烂慢性萎缩性胃炎40例, 采用免疫组织化学染色法测EGF及EGFR的表达。

结果: 胃窦黏膜糜烂区EGF、EGFR阳性表达率分别为40%和30%, 明显高于糜烂旁胃黏膜15%和10%及无糜烂慢性萎缩性胃炎20%和12.5%的阳性表达率($P < 0.05$), 有统计学意义, 无糜烂慢性萎缩性胃炎组略高于糜烂旁胃黏膜组, 但无统计学差异。

结论: EGF、EGFR在胃黏膜损伤后高表达, 对

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 主任医师, 福建省立医院消化科

促进胃黏膜修复有着重要意义。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 表皮生长因子; 表皮生长因子受体; 胃黏膜糜烂; 慢性萎缩性胃炎

郝正魁, 刘希双, 王秀娟. 表皮生长因子及其受体在糜烂胃黏膜中的表达. 世界华人消化杂志 2013; 21(4): 332-335 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/332.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wcjd.v21.i4.332>

0 引言

胃黏膜糜烂是慢性胃炎和胃黏膜损伤的一种常见病理现象, 由外界侵袭因素与胃黏膜自身防御因素失衡导致胃黏膜损伤, 病变深度未超出黏膜肌层。既往研究多以胃酸、胃蛋白酶、胆汁反流、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)等侵袭因素较多, 当胃黏膜防御机制下降时, 上述攻击因子便破坏黏膜保护屏障, 造成胃黏膜损伤。近年来随着消化系免疫作为维护消化系防御系统的提出, 尤其是细胞因子在胃肠道黏膜损伤、发展、修复过程中的作用更受到重视。其中表皮生长因子及其受体与胃黏膜病变关系密切, 研究证实其具有细胞保护、促进组织修复、保护黏膜完整性防御外界损伤因子侵袭、促进溃疡愈合方面起着重要作用^[1,2], 既往研究以动物实验为主, 人类活体研究较少。本研究旨在通过观察表皮生长因子及其受体在人活体胃窦黏膜糜烂区与糜烂旁胃黏膜、无糜烂慢性萎缩性胃炎之间表达的差异, 进而探讨其在胃黏膜损伤修复中的意义。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2011-11/2012-06经我院内镜诊治科胃镜下及病理确诊的50例慢性萎缩性胃炎伴胃窦黏膜多发糜烂患者为实验组, 40例无糜烂慢性萎缩性胃炎患者为对照组, 年龄40-60岁, 无胃癌、胃溃疡、胃大部切除、肝硬化、妊娠等其他并发症, 近1 mo不服用其他治疗胃病药物及其他疾病的药物。病程3 mo-10年不等。免疫组织化学染色试剂盒、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)兔抗人单克隆抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司), 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)兔抗人单克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学染色方法: 在胃镜直视下于胃窦黏膜糜烂处取活检组织2-3块, 远离糜烂区3 cm

以上非糜烂区胃窦黏膜组织2-3块, 萎缩性胃炎胃窦黏膜组织2-3块, 10%甲醛溶液固定, 石蜡包埋, 连续切片, 厚度2 μ m, 切片进行HE染色及PV6000二步法免疫组织化学染色, 免疫组织化学染色方法及步骤严格按照试剂盒说明进行, 以PBS代替一抗作阴性对照。所有切片在同一实验室、用同一技术、同一批号试剂由经验丰富的技师分批完成。

1.2.2 评判标准: 以细胞染色程度及范围做以下评分^[3,4]: (1)染色程度: 无着色为0分, 细胞浅着色为1分, 深着色为2分; (2)染色范围 切片中阳性细胞着色范围无着色为0分, 着色细胞<1/3为1分, 1/3-2/3为2分, >2/3为3分。两项得分之和 ≥ 3 为阳性。

统计学处理 采用统计学软件SPSS17.0数据包进行数据分析, EGF和EGFR表达阳性率采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 EGF、EGFR的表达 EGF阳性表达主要表达于黏液细胞及部分壁细胞胞浆中, 部分腺腔有阳性表达。EGFR主要表达于胞浆和胞膜, 以胞膜为主, 部分腺腔有着色。EGF、EGFR在糜烂组胃黏膜中的着色较糜烂旁胃黏膜组及萎缩性胃炎组颜色深(图1)。

2.2 各组中EGF、EGFR的表达 糜烂组胃黏膜EGF、EGFR阳性表达率均显著高于糜烂旁及萎缩性胃炎组, 具有统计学意义($P < 0.05$, 表1), 萎缩性胃炎EGF、EGFR阳性表达率高于糜烂旁胃黏膜组, 但两者无统计学差异。

3 讨论

EGF是一种由53个氨基酸组成的重要的生物活性肽, 由美国著名生物学家Cohen在雌小鼠颌下腺分离出的一种蛋白质, 该因子广泛分布于消化系内, 主要由颌下腺、唾液腺、十二指肠腺分泌^[5]。EGFR是一种属于酪氨酸蛋白激酶家族的细胞表面受体, 含有1 186个氨基酸残基, 是原癌基因C-erbB的蛋白产物, 分子量为170 kDa, 对EGF具有高度亲和性, 分布于包括胃肠道上皮在内的多种上皮细胞的细胞膜上, 其结构分细胞外区、跨膜区和细胞内区3部分^[6,7]。EGFR是EGF的特异性受体, 两者结合后产生持续分裂信号转导到细胞内, 引起细胞的代谢、增殖、分化、黏附、迁移等生命现象, 并能抑制胃酸分泌和促进组织、细胞内DNA和RNA以及蛋白质的合成, 在促进胃黏膜修复、保护胃肠道黏膜免受外界攻击因子破坏、维

■研究前沿

EGF及EGFR具有广泛的生物学活性。目前的研究大多数集中在其在消化系统肿瘤、溃疡中的表达, 在萎缩性胃炎亦有研究, 并且其在萎缩性胃炎黏膜中过度表达可导致黏膜过度增殖, 从而引起细胞异型性改变导致胃癌的发生。关于这一点众多学者说法不一, 为目前研究热点。胃黏膜糜烂长期不愈合, 是否会进一步癌变, 有待进一步研究。

■应用要点

本研究示EGF及EGFR在胃黏膜损伤的修复过程中起着重要作用,在以后药物研发领域,可以研发EGF类似物,在临床治疗胃黏膜损伤时即可以在胃镜直视下喷洒或局部注射也可以静脉应用,从而更好的治疗胃黏膜损伤。

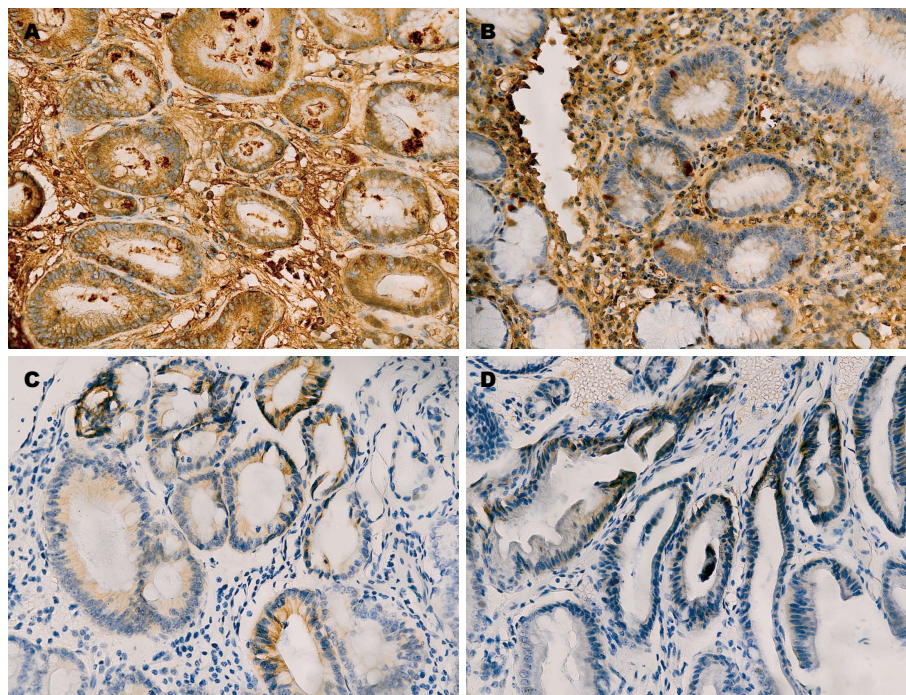


图1 表皮生长因子及其受体免疫组织化学染色结果($\times 200$)。A, C: 糜烂胃黏膜; B, D: 糜烂旁胃黏膜。

表1 EGF和EGFR在3组中的阳性表达率比较 $n(\%)$

分组	n	EGF		EGFR	
		+	-	+	-
糜烂胃黏膜组	50	20(40)	30	15(30)	35
糜烂旁胃黏膜组	40	6(15)	34	4(10)	36
萎缩性胃炎组	40	8(20)	32	5(12.5)	35
合计	130	34	96	24	106

EGF: 表皮生长因子; EGFR: 表皮生长因子受体。

护胃肠道黏膜完整性方面起着重要作用^[5-9]。

胃黏膜糜烂与胃溃疡发病及病理特点既有相似性,又各有特点。胃黏膜糜烂长期不愈合,或愈合糜烂交替发生,治疗效果差;而胃溃疡的治疗效果相对较好。研究证实,在胃溃疡的愈合过程中EGF、EGFR起着重要作用,实验证实^[10]小鼠胃溃疡发生的2-4 d,即有EGF mRNA表达,4 d后EGF呈过度表达。动物实验显示^[11]大鼠造模3 d胃溃疡形成时,溃疡边缘组织EGF与EGFR的表达明显高于正常组织,6、9、14、21 d阳性细胞表达逐渐增加,28 d阳性细胞数少于21 d,溃疡完全愈合时则下降。资料表明^[12],切除颌下腺的大鼠,胃液中EGF含量明显下降,胃黏膜易受到致溃疡因子侵袭,大鼠胃溃疡愈合明显减慢,给予外源性EGF后溃疡愈合速度加快。据报道^[13]给予外源性EGF能促进胃肠道黏膜生长,鼠皮下微量泵注射EGF后,观察胃十二指肠黏膜增厚,绒毛高度增高。*H. pylori*是胃黏膜损伤的独立因

素,近年来研究^[14,15]显示*H. pylori*能抑制EGF的分泌,根除*H. pylori*后,血中EGF含量增加,另外*H. pylori* (+)的患者胃窦黏膜的EGF含量明显高于*H. pylori* (-)的患者。胃黏膜损伤后细胞基底膜上的EGFR暴露,腔内的EGF与EGFR结合发挥效应,损伤局部开始修^[16]。另外动物实验发现^[17]在大鼠皮肤损伤后早中期EGF与EGFR表达逐渐升高,创面愈合后表达降低,EGF与EGFR在皮肤创伤修复中亦起着重要作用。既往研究证实^[18]EGF能减轻乙醇对胃黏膜的损伤,外源性EGF对胃黏膜的保护作用,可能通过增加胃黏膜血流量促进黏液分泌保护胃黏膜的。Shimamoto等^[19]研究发现EGF能促进荷兰猪胃黏膜的黏蛋白及PGF的合成,预先给予EGF处理可防止乙醇对胃黏膜的损伤。近年来发现^[20,21]许多药物治疗胃溃疡的作用机制可能是通过激活EGF、EGFR系统或促进其表达,从而促进上皮修复、溃疡愈合。由此可得出黏膜损伤后EGF与EGFR表达均增加,无论内源性还是外

源性EGF对保护胃黏膜, 促进黏膜损伤修复均起着重要作用. 本研究显示, EGF与EGFR在糜烂组呈阳性表达, 阳性表达率均明显高于糜烂旁黏膜组及萎缩性胃炎组, 糜烂旁黏膜及萎缩性胃炎组亦有阳性表达, 但两组无统计学意义. 由此推测胃黏膜损伤后通过机体的调节, EGF与EGFR的表达均增加, EGF与EGFR结合促进局部胃黏膜细胞的再生、增殖、分化, 进而促进损伤黏膜修复, 在维护胃黏膜的完整性起着重要作用, 此与以往研究报道一致. 另外本研究亦显示, 不同病变的胃黏膜, EGF与EGFR表达各不相同, 同一机体不同病理状态下的胃黏膜中的表达也具有差异性, 且随着黏膜损伤程度加重, 表达逐步增加.

慢性萎缩性胃炎目前已被列为胃癌的癌前病变之一, 特别是其伴有肠上皮化生或不典型增生时, 更与胃癌的发生关系密切. EGF与EGFR结合可促进黏膜上皮增值, 促进DNA和RNA以及蛋白质的合成, EGF与EGFR的正常表达在慢性萎缩性胃炎及胃溃疡愈合过程中起重要作用. 一旦其过度表达, 可促进细胞过度增殖, 向恶性程度发展. 已有研究证实^[3,22]EGF与EGFR在慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生及不典型增生中的表达明显高于单纯性慢性萎缩性胃炎, 差别具有统计学意义, 与慢性浅表性胃炎相比EGF与EGFR在慢性萎缩性胃炎中的表达有所增加, 但两者无统计学差异. 既往研究已发现EGF及EGFR的表达与胃癌的生物学行为有一定的相关性, 在胃癌组织中呈高表达. 本研究显示, EGF与EGFR在糜烂胃黏膜组高表达, 显著高于其他两组, 在损伤因素不去除情况下, 胃黏膜糜烂面持续存在, 长期不愈合, 愈合后易复发, EGF及EGFR处于持续高表达状态, 促进细胞不断增殖、分化, 胃黏膜增殖到一定程度是否可发生癌变, 胃黏膜糜烂与胃癌的发生是否具有相关性, 需对患者进一步密切随访动态观察胃黏膜糜烂发展变化, 因此胃黏膜糜烂及慢性萎缩性胃炎的EGF及EGFR的表达应给予高度重视, 对胃黏膜糜烂患者病情随访亦有必要.

4 参考文献

- 1 陈圣兴, 李邦库, 胡乃中, 刘功传. 慢性浅表性胃炎和消化性溃疡患者人表皮生长因子含量的检测意义初探. 临床消化病杂志 2000; 12: 166-167
- 2 叶盛英, 王世玲. 表皮生长因子在消化性溃疡应用方面研究进展. 中国医院药学杂志 2002; 22: 622-623
- 3 孙永红, 孙良华, 黄文波, 乔艳春, 张圆圆. 慢性萎缩性胃炎患者胃黏膜上皮细胞中PCNA、EGF、VEGF的表达及意义. 山东医药 2008; 48: 4-6
- 4 Shimizu M, Saitoh Y, Itoh H. Immunohistochemical staining of Ha-ras oncogene product in normal, benign, and malignant human pancreatic tissues. *Hum Pathol* 1990; 21: 607-612 [PMID: 2161789]
- 5 梅彦, 姒健敏. 表皮生长因子与慢性萎缩性胃炎研究进展. 国外医学·消化系疾病分册 2005; 25: 149-151
- 6 Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1S-13S [PMID: 12235219]
- 7 钟艳, 严洁. 表皮生长因子受体与胃黏膜损伤修复的研究进展. 临床研究 2008; 5: 175-177
- 8 Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2958-2970 [PMID: 11595683]
- 9 林寿宁, 张继波, 张建军. 表皮生长因子及其受体与胃溃疡愈合关系. 山西中医 2011; 27: 58-60
- 10 Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ, Ernst H, Drozdowicz D, Pajdo R, Hahn EG. Expression of epidermal growth factor and transforming growth factor alpha during ulcer healing. Time sequence study. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 6-15 [PMID: 9018760 DOI: 10.3109/00365529709025056]
- 11 刘建平, 卜涛, 白建乐, 侯仙明, 李志更, 韩燕, 宗全和, 陈志强, 牛兵站. EGF、TGF- α 及EGFR在大鼠胃溃疡自愈过程中的表达及意义. 中国药理学通报 2003; 19: 1185-1188
- 12 Tepperman BL, Soper BD. Effect of sialoadenectomy on gastric mucosal integrity and growth in the rat. A time-course study. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 943-949 [PMID: 2166652 DOI: 10.1007/BF01537241]
- 13 Jansen C, Ihse I. Epidermal growth factor induces increased mucosal thickness of the small intestine in mouse. *Eur Surg Res* 1997; 29: 447-454 [PMID: 9405967 DOI: 10.1159/000129556]
- 14 吴杰, 郭秋惠, 李红艳. 消化性溃疡根除幽门螺杆菌前后血中前列腺素E2和表皮生长因子变化的临床研究. 临床消化病杂志 1997; 9: 148-149
- 15 马强, 张方信, 张振书. 幽门螺杆菌相关性胃炎活动性与TNF- α , EGF的相关性. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2190-2192
- 16 何秋兰, 杨拯, 徐艳, 陈建敏, 张晓. 表皮生长因子及其受体在胃溃疡愈合中的作用. 重庆医学 2008; 37: 2239-3342
- 17 陈东明, 牛星焘, 谷庭敏, 王雪. 大鼠皮肤创面愈合过程中内源性EGF、EGFR、TGF β 1蛋白和基因的变化. 解剖学杂志 2001; 24: 206-211
- 18 杨春敏, 陈寿波. 表皮生长因子对大鼠胃黏膜的保护作用及机制探讨. 中华消化杂志 1996; 16: 200-203
- 19 Shimamoto C, Hirata I, Umegaki E, Takiuchi H, Hiraike Y, Fujiwara S, Katsu K. Gastric mucosal cell protection by epidermal growth factor in primary monolayer culture of guinea pig gastric mucous cells. *J Gastroenterol* 2003; 38: 727-733 [PMID: 14505125]
- 20 刘建平, 宗全和, 王景然, 韩燕, 李媛媛, 王秀兰, 赵秀丽. 胃喜康对胃溃疡大鼠胃黏膜EGF含量及EGFRmRNA的影响. 中药药理与临床 2004; 20: 30-31
- 21 时昭红, 张介眉, 周慧芳, 杨海芳, 冯云霞, 陈洲. 促愈颗粒对胃溃疡实验大鼠胃黏膜表皮生长因子及其受体表达的影响. 中国中西医结合消化杂志 2007; 15: 25-28
- 22 王莉, 季万胜, 孙良华, 霞爱兰, 高志星, 张红梅. 慢性萎缩性胃炎PCNA、EGFR表达的研究. 潍坊医学院学报 2007; 29: 61-62

■同行评价

本文立题有依据, 研究内容集中, 病例诊断明确, 胃黏膜取材和对照合理, 实验方法规范, 结果可信, 观点明确, 对临床慢性糜烂性胃炎的防治有参考意义.

编辑 翟欢欢 电编 闫晋利

