

促炎细胞因子在胃癌前病变中的作用

王冬青, 丁西平, 殷实

王冬青, 丁西平, 安徽医科大学附属医院消化内科 安徽省合肥市 230001

殷实, 安徽医科大学附属医院老年病科 安徽省合肥市 230001

王冬青, 在读硕士, 主要从事胃肠黏膜屏障的研究.

作者贡献分布: 本综述由王冬青、丁西平及殷实完成; 丁西平负责审校.

通讯作者: 丁西平, 主任医师, 230001, 安徽省合肥市庐江路17号, 安徽医科大学附属医院消化内科.

dingxipingyx@163.com

电话: 0551-62283336

收稿日期: 2013-09-23 修回日期: 2013-10-30

接受日期: 2013-11-11 在线出版日期: 2014-01-08

Roles of proinflammatory cytokines in precancerous lesions of gastric cancer

Dong-Qing Wang, Xi-Ping Ding, Shi Yin

Dong-Qing Wang, Xi-Ping Ding, Department of Gastroenterology, the Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230031, Anhui Province, China
Shi Yin, Department of Geriatrics, the Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230031, Anhui Province, China

Correspondence to: Xi-Ping Ding, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, 17 Lujiang Road, Hefei 230001, Anhui Province, China. dingxipingyx@163.com

Received: 2013-09-23 Revised: 2013-10-30

Accepted: 2013-11-11 Published online: 2014-01-08

Abstract

Precancerous lesions of gastric cancer, including intestinal metaplasia and dysplasia, are important stages in the evolution from normal gastric tissue to gastric cancer. Gastric cancer has a very high mortality rate, mainly due to post-metastasis diagnosis. Therefore, diagnosis of precancerous lesions of gastric cancer is of great clinical significance. In recent years, it has been reported that some proinflammatory cytokines such as interleukin 1 β (IL-1 β), IL-8, IL-11, tumor necrosis factor α (TNF- α) and interferon-gamma (IFN- γ) play important roles in the development of precancerous lesions of gastric cancer. A more detailed understanding of the roles of proinflammatory cytokines may provide new therapeutic targets for precancerous lesions of gastric cancer. Here, we summarize the roles of some proinflammatory cytokines in the progression of

precancerous lesions of gastric cancer.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Proinflammatory cytokines; Precancerous lesions of gastric cancer; Dysplasia; Intestinal metaplasia

Wang DQ, Ding XP, Yin S. Roles of proinflammatory cytokines in precancerous lesions of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(1): 39-45 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/39.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i1.39>

摘要

胃癌前病变是一个病理学概念, 包括肠上皮化生和异型增生, 是从正常胃组织向胃癌转化过程中的一个重要阶段. 胃癌有很高的死亡率主要是由于转移后才被诊断, 故对胃癌前病变的研究尤为重要. 近年来, 随着胃癌前病变的研究不断深入, 发现一些促炎细胞因子如白介素-1 β (interleukin 1 beta, IL-1 β)、IL-8、IL-11、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)在胃癌前病变中发挥重要的作用. 而这些促炎细胞因子的详细作用机制, 可能为胃癌前病变的治疗提供新的方法. 故本文针对几种促炎细胞因子在胃癌前病变中的作用作一综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 促炎细胞因子; 胃癌前病变; 异型增生; 肠上皮化生

核心提示: 促炎细胞因子白介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、IL-8、IL-11、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)在胃癌前病变中发挥重要的作用, IL-1 β 、TNF- α 可能是通过核转录因子- κ B(nuclear transcription factor kappa B, NF- κ B)途径促进胃癌前病变, 而IL-8及IL-11可能是通过信号转导及转录因子3(signal transduction and transcription factors 3, STAT3)途径促进胃癌前病变的, 而IFN- γ 促进胃癌前病变的机制尚未明确.

■背景资料

胃癌前病变是从慢性胃炎发展为胃癌的重要阶段, 而一些炎症因子在慢性胃炎转为胃癌过程中发挥重要作用. 一些促炎细胞因子在胃癌前病变中的作用及机制, 并针对此寻求有效的治疗胃癌前病变的方法, 成为当今研究的重点.

■同行评议者

沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

■ 研发前沿

胃癌有很高的死亡率, 主要由于其转移后才被诊断, 故若能早期发现将有效降低死亡率。而胃癌前病变是胃癌发展的一个重要阶段, 故关于胃癌前病变的发生机制及治疗成为研究的热点。

王冬青, 丁西平, 殷实. 促炎细胞因子在胃癌前病变中的作用. 世界华人消化杂志 2014; 22(1): 39-45 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/39.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i1.39>

0 引言

近年来, 胃癌的发病率虽有所下降, 但胃癌仍居世界癌症相关死亡的第2位^[1]。胃癌有很高的死亡率主要是由于其转移后才被诊断^[2]。目前胃癌公认的发展模式为: 慢性胃炎、萎缩、肠上皮化生、异型增生、胃癌。在慢性胃炎进展为胃癌的过程中有大量的炎性细胞因子参与。白介素-1 β (interleukin 1 beta, IL-1 β)、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是公认的炎症密切相关的细胞因子, 有研究^[3,4]表明, 他们在胃癌的发生及进展中发挥重要作用。IL-11是胃内重要促炎细胞因子, 有研究^[5]表明, IL-11与胃癌的发生密切相关。而胃癌前病变是一个病理学概念, 包括肠上皮化生和异型增生, 是从正常胃组织向胃癌转化过程中的一个重要阶段。故想到他们可能在胃癌前病变中也有重要作用。而近年来干扰素- γ (interferon γ , IFN- γ)在胃癌前病变中的作用正日益受到人们的重视, 故现针对这几种促炎细胞因子在胃癌前病变中的作用作一综述。

1 IL-1 β

IL-1 β 是IL-1基因家族成员之一。主要由巨噬细胞合成^[6], 具有广泛的生物学效应, 可参与免疫应答、炎症反应等。目前国内外关于IL-1 β 基因多态性与胃癌前病变的关系研究较少, 且结果不一致。Leung等^[7]发现在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染的中国人中IL-1B-511T等位基因携带者是与肠上皮化生的风险增加相关的。但与其受体拮抗剂(IL-1 receptor antagonist, IL-1RN)无关。Murphy等^[8]在爱尔兰人群中却未发现IL-1B及IL-1RN基因多态性与慢性萎缩性胃炎或肠上皮化生的风险增加有关。Peleteiro等^[9]发现在葡萄牙及莫桑比克人中, IL-1B-511T与胃癌前病变无关, 而IL-1RN*22基因型与胃癌前病变有关。这表明IL-1基因多态性对胃癌前病变的影响可能受人种及地域的影响。研究表明, IL-1 β 对胃黏膜多种作用。IL-1 β 可促进胃上皮增生^[10], 而Waghray等^[11]发现IL-1 β 可通过抑制胃壁细胞音猬因子(sonic hedgehog, SHH)的表达从而促进胃黏膜的萎缩, 且有研究表明^[12], 慢性

萎缩性胃炎及肠上皮化生是与SHH表达缺失有关。近年来, 关于IL-1 β 在引起胃前病变中的作用的研究不断增多。孙仁虎等^[13]采用实时定量PCR法, 发现正常情况下人胃黏膜上皮GES-1细胞不表达肠道特异性标志物尾侧型同源转录因子-1(caudal-type homeodomain transcription factor-1, CDX1)mRNA和肠道黏蛋白-2(intestinal mucin-2, MUC2)mRNA, 而IL-1 β 可以诱导GES-1细胞中CDX1 mRNA和MUC2 mRNA的表达, 该作用在一定浓度范围内呈现剂量依赖性; 而经核转录因子- κ B(nuclear transcription factor κ B, NF- κ B)抑制剂四氢化吡咯二硫代氨基甲酸酯(pyrrolidine dithiocarbamate, PDTC)预处理的GES-1细胞, CDX1 mRNA和MUC2 mRNA的表达水平却大幅下降。这表明IL-1 β 可能通过NF- κ B信号通路促进人胃黏膜上皮细胞中CDX1 mRNA和MUC2 mRNA的表达, 在胃黏膜肠上皮化生中有重要作用。此外, 李疆等^[14]通过研究表明IL-1 β 通过NF- κ B通路促进胃黏膜细胞CDX2 mRNA及蛋白表达增加, 在胃黏膜肠上皮化生中有重要的作用, 这与Mutoh等^[15]在CDX2转基因小鼠中的发现相似。此外, Tu等^[16]发现当年龄>12月龄, 即使无*H. pylori*感染情况下, 胃黏膜特异性表达人类IL-1 β (hIL-1 β)的转基因鼠, 会出现明显的胃黏膜异型增生及胃炎伴炎性细胞的浸润。而在高表达hIL-1 β 的转基因小鼠中, 多于70%的小鼠会出现严重的胃黏膜增生、慢性炎症、壁细胞丢失(萎缩)、化生及异型增生。相反, 低表达hIL-1 β 的转基因小鼠几乎很少出现上述改变。此外, 他们进一步研究发现, 在猫属螺杆菌(*Helicobacter felis*, *H. felis*)感染多于12 mo的野生型鼠及IL-1 β 的转基因小鼠中, 应用IL-1受体拮抗剂(IL-1RA)可显著阻止胃部炎症的发展及其他的组织学改变。更重要的是, *H. felis*感染的IL-1 β 的转基因鼠使用IL-1RA治疗后, 所有鼠均不会出现胃部的异型增生。同时体内及体外实验证实, IL-1可能是通过IL-1 β /IL-1R/NF- κ B途径在胃黏膜的异型增生中有重要的作用。

2 IL-8

IL-8是CXC趋化因子家族的成员。他主要由单核细胞、内皮细胞、表皮细胞及T淋巴细胞等在IL-1、TNF- α 和外源性因子脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的刺激下产生, 其主要生物学作用是趋化并激活中性粒细胞, 可促进中性粒细胞的溶酶体活性和吞噬作用, 故IL-8在炎症反应中有重要作用。众所周知, IL-8在*H. pylori*感染引起

的慢性胃炎中有重要的作用^[17,18]. 而*H. pylori*相关的慢性胃炎易转变为胃癌前病变. 目前关于IL-8在癌前病变中的研究不断增多. 很多研究均表明IL-8的基因多态性与胃癌前病变有关. Li等^[19]发现在中国山东省胃癌高发区, 肠上皮化生的风险增加在IL-8-251AT基因型患者(OR = 2.27, 95%CI: 1.06-3.09)或IL-8-251A等位基因携带者(OR = 2.07, 95%CI: 1.16-3.69). 此外, 在*H. pylori*阳性的IL-8-251A等位基因携带者中, 严重的萎缩性胃炎及肠化生的风险明显增加(OR = 6.70, 95%CI: 1.29-9.78). Ye等^[20]发现在*H. pylori*感染的韩国人中, 与IL-8-251TT基因型相比, IL-8-251A等位基因携带者胃黏膜IL-8水平显著增高, 且与年轻人的严重的炎症, 胃黏膜萎缩及肠上皮化生显著相关. 但也有一些相反的结果, Kim等^[21]发现在韩国人中, *H. pylori*感染时, 萎缩性胃炎及肠上皮化生的发生率均是显著增高的. 而肠上皮化生的危险因素除与年龄(≥ 61 岁)、生活习惯等有关外, 还与IL-10-592 C/A的出现有关, 但并未发现与IL-8-251基因多态性相关. 日本学者也有报道日本患者IL-8-251A等位基因多态性与*H. pylori*感染患者的胃萎缩的进展有关, 并可能增加胃癌的风险^[22]. 此外, 在匈牙利人群中, 研究发现IL-8-251AA基因型的频率在胃炎组及肠上皮化生组是显著增加的^[23]. Song等^[24]发现来自胃窦活组织标本的黏膜IL-8的平均浓度在慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)/肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)组($n = 74$), 显著高于正常对照组($n = 55$). Zhang等^[25]发现IL-8水平增加, 可通过活化的信号转导及转录因子3(signal transduction and transcription factors3, STAT3)途径, 使*H. pylori*感染相关的慢性胃炎转变为胃黏膜的肠上皮化生.

3 IL-11

IL-11是一种多功能的细胞因子, 属于IL-6细胞因子家族, 他启动信号转导是通过gp130^[26]. IL-11及IL-6在胃内广泛存在, 可调节炎症反应, 血管生成及在肿瘤进展情况下的细胞程序性死亡^[27]. 大量的研究表明, 在胃癌组织中, IL-11的水平是显著升高的^[28,29]. 此外, 升高的IL-11还与胃癌的分度、浸润有关^[30,31]. 这些均表明IL-11与胃癌密切相关. 近年来, 关于IL-11在胃癌癌前病变中的研究得到广泛的关注. 但关于其基因多态性与胃癌前病变的关系尚未见报道. Howlett等^[32]研究发现IL-11主要位于鼠和人胃的胃底黏

膜的壁细胞, 在感染*H. pylori*的小鼠, IL-11在胃底黏膜表达增加, 类似IL-1 β 水平. 在野生型鼠应用外源性IL-11会导致胃底黏膜壁细胞及主细胞丢失, 增生, 黏液细胞化生及炎症, 这些病理改变与人类慢性萎缩性胃炎模型非常类似. 又有研究发现, IL-11在有发生胃癌高风险的癌旁组织及胃癌组织中均是显著增高的^[33]. 此外, 发现在野生鼠的正常胃黏膜中, 延长IL-11的暴露会干扰胃上皮细胞周期, 引起一系列的改变, 正如在鼠胃癌前病变模型中所看到的病理变化一致. 并证实1 wk的IL-11干预会引起胃窦及胃底的癌前病变性改变. 且发现在IL-11治疗的野生鼠胃窦部黏膜中, 磷酸化的STAT3水平显著增加. Karasawa等^[34]发现在无*H. pylori*感染的突变型鼠发生胃腺癌可遵循以下顺序: 增生-异型增生-癌症. 突变型鼠10周龄时, 出现轻度异型增生的胃组织IL-11及IL-1 β 的mRNA水平显著增高. 但也有一些相反的结果, Jackson等^[35]发现, 与正常对照组相比, 在人类胃炎及肠上皮化生组织中IL-11 mRNA的水平仍维持在正常水平, 但在胃癌组织中, IL-11 mRNA大约增加两倍($P < 0.05$). 为证实这一新奇的发现, 他们查询人类cDNA基因芯片数据库, 也发现了相似的结果: 在邻近的未累及的胃黏膜及肠化生组织中, IL-11的表达并未改变, 而在胃腺癌中IL-11表达水平大约增加1.4倍. 虽然IL-11在胃癌前病变中的变化是有一些争议, 但关于IL-11的对胃黏膜的增殖作用已得到广泛的认可. 在鼠模型实验表明: IL-11的表达及上调伴有胃黏膜的增生^[10]. 体外实验证明人重组IL-11是促进有丝分裂的, 可使STAT3的活化并伴随胃上皮细胞MKN28的增殖增加^[35]. 而胃黏膜增生在癌前病变中有重要意义. 总之, 一般认为IL-11可能是通过STAT3途径促进胃癌前病变的.

4 IFN- γ

IFN- γ 主要由活化的T细胞(包括Th0、Th1细胞和几乎所有CD8⁺ T细胞)和NK细胞产生. 他的生物学活性除具有抗病毒、抗增殖活性外, 其主要的生物学活性为免疫调节作用. 目前关于IFN- γ 在胃癌前病变中作用的研究不断增多, 但未见关于其基因多态性在胃癌前病变中的报道. Asonuma等^[36]研究表明IFN- γ 及*H. pylori*感染可下调性别决定区Y框蛋白2(sex-determining region Y-box 2, Sox2), 从而增加Cdx2表达, 这最终可能导致胃黏膜肠上皮化生, 这与牛海静

■ 相关报道

孙仁虎等发现IL-1 β 可促进肠上皮化生, 而Tu等发现IL-1 β 可促进胃黏膜异型增生的. Zhang等发现IL-8可促进胃黏膜的肠上皮化生. Howlett等发现IL-11可导致胃黏膜发生萎缩性胃炎. Asonuma等发现IFN- γ 可促进胃黏膜出现肠上皮化生. Senthil Kumar等发现在肠上皮化生及异型增生组织中, TNF- α 表达增加.

■创新盘点

本文综述了一些促炎细胞因子与胃癌前病变的关系及其详细作用机制,这与以往研究的炎症因子在胃癌中的作用及机制不同,且能更好地预防胃癌。

等^[37]发现相似。Sayi等^[38]发现在*H. felis*感染后3 mo的小鼠中,IFN- γ 水平是与胃慢性炎症、萎缩及上皮增生显著相关,而与化生的表现关联不大。此外,与野生型相比,IFN- $\gamma^{-/-}$ 小鼠在*H. felis*感染后3 mo,发生胃炎、萎缩、增生或化生的风险显著降低。Oertli等^[39]发现,*H. pylori*感染的基因突变型小鼠所致的慢性萎缩性胃炎,异型增生和肠上皮化生等病理变化可能与小鼠体内Th17/Th1细胞介导的免疫应答水平相关。且发现Th17/Th1细胞反应受损时,IL-17及IFN- γ 水平降低。这提示IFN- γ 及IL-17可能与胃癌前病变有关。Syu等^[40]发现在IFN- γ 转基因表达的小鼠会出现胃黏膜的炎症、化生及异型增生。这些均表明螺杆菌诱导的胃癌前病变是依赖IFN- γ 的产生的。另一方面,大量研究表明,胃癌前病变的组织学改善是与IFN- γ 的降低有关。Ohtani等^[41]发现在*H. pylori*感染后16 wk的 δ 的INS-GAS鼠可发展为严重的胃体胃炎伴随萎缩、增生、肠上皮化生及上皮的异型增生。但经过17 β 雌二醇(E2)治疗后,炎症并未减少,但腺体萎缩、增生、肠上皮化生及异型增生的程度较轻($P<0.01$)。而由E2治疗导致的胃部病变的改善是与IFN- γ 及IL-1 β 的mRNA的低表达水平相关($P<0.05$)。Fox等^[42]发现在所有*H. pylori*感染的三叶草因子(trefoil factor 1, TFF1)缺乏的小鼠(TFF1 $^{-/-}$),在感染后6 mo时,胃体及胃窦上皮均有显著的改变(黏膜缺失、萎缩、增生、假幽门化生及异型增生)。在感染后19 mo时,胃窦部上皮会出现类似的改变($P<0.01$)。且在所有的*H. pylori*感染的TFF2 $^{-/-}$ 的鼠均会出现显著胃窦部的高度非典型增生包括上皮内瘤变,同时黏膜IFN- γ 水平显著增高。而在*H. pylori*感染的正常野生型小鼠中,胃黏膜的IFN- γ 水平则下调。这表明TFF2在阻止*H. pylori*相关的胃癌前病变的发展的保护效应部分是通过调节IFN- γ 水平实现的。Toller等^[43]研究发现抑制ADP核糖基化的作用的小分子抑制剂PJ34不仅可有效预防胃癌前病变(*H. pylori*引起的萎缩性胃炎、肠上皮化生、异型增生)的形成,同时也可有效逆转已经存在的胃癌前病变。并发现PJ34可直接抑制T细胞效应功能是通过体外抑制肠系膜淋巴结T细胞产生IFN- γ 。此外,当暴露于PJ34时,纯化的T细胞不能激活编码IFN- γ 的基因的转录。又有研究表明^[44],PGE2也可阻止胃癌前病变的发生,并可完全逆转已经存在胃癌前病变。在动物模型中发现PGE2的保护效应主要是由于他对CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ T细胞的免疫抑制效应,使其不能

迁移、增殖及分泌IFN- γ 。但关于IFN- γ 在胃癌前病变中的具体作用途径尚不明确。

5 TNF- α

TNF- α 主要由LPS活化的单核巨噬细胞或抗原刺激的T细胞分泌,它具有广泛的生物学活性,可参与炎症反应及免疫应答、内毒素性休克、引起恶液质等。TNF- α 基因多态性与胃癌前病变的关系受到越来越多的关注。但大量研究表明^[45,46],TNF-A-308与肠上皮化生或肠型胃癌无关。但关于其在胃癌前病变中的作用也不断有新的报道。Wang等^[47]研究发现,白云母能逆转萎缩性胃炎小鼠的胃腺萎缩及肠化生,且体外研究表明白云母可呈剂量依赖性吸收IL-1 β 及TNF- α 。这提示IL-1 β 及TNF- α 可能在胃黏膜肠化生中发挥作用。Lemke等^[48]报道在C57BL/6小鼠中,与*H. pylori*感染的鼠相比,胆型螺杆菌(*Helicobacter billis*, *H. billis*)和*H. pylori*共同感染组,在感染后6 mo时胃炎、萎缩黏液细胞化生及增生的程度明显减轻。而在感染后12 mo时,肠上皮化生及异型增生的程度较轻。且促炎性细胞因子IL-1 β 、TNF- α 及IFN- γ 的mRNA表达水平在感染后6、12 mo均是降低的($P<0.01$)。Senthilkumar等^[49]通过发现,在20例正常对照组中的18例(90%)不表达TNF- α mRNA,而在慢性胃炎、肠上皮化生及异型增生中,TNF- α 的表达分别为51/63(81%),20/20(100%)及11/11(100%),而在胃癌中TNF- α 表达为65/86(75.6%)。这些结果表明从正常组织至异型增生组织中TNF- α 的表达水平是稳步增加的。Rau等^[50]研究发现TNF- α 在正常胃组织的细胞质中无表达,而在肠上皮化生组织中表达水平最高,而在胃癌中又下降。CDX1蛋白在正常胃组织中由于启动子甲基化不表达,但在肠上皮化生及低度异型增生胃组织中强烈表达,在胃癌中相对降低。在5-氮杂-2-脱氧胞苷(5Aza)处理过的胃上皮细胞,用促炎细胞因子TNF- α 刺激,可使结合至CDX1启动子上的NF- κ B进一步升高1.8倍,并最终使CDX1 mRNA表达水平增高。这表明TNF- α 可能是通过影响NF- κ B而在肠上皮化生中起作用的。Soutto等^[51]发现TFF1基因敲除的小鼠幽门窦的组织变化可由胃炎发展为增生、异型增生、胃癌等变化。并通过体内及离体实验表明,TFF1表达抑制TNF- α 调节的NF- κ B的活化,从而抑制异型增生及胃癌生成。并在人类胃组织中发现了相似的结果。这提示TNF- α 可能通过NF- κ B途径在胃黏膜异型增生中起作

用. 总之, TNF- α 可能通过NF- κ B途径促进胃癌前病变的发生.

6 结论

促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-8、IL-11、TNF- α 及IFN- γ)在胃癌前病变中发挥重要而且复杂的作用. 此外, 因这几种促炎细胞因子与胃癌前病变关系密切, 若能联合监测, 将会提高诊断胃癌前病变的准确率. 同时, 对促炎细胞因子在胃癌前病变中的具体作用机制的研究, 将会对胃癌前病变的治疗靶点的选择具有重要的意义, 并最终造福广大胃癌患者.

7 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Verdecchia A, Mariotto A, Gatta G, Bustamante-Teixeira MT, Ajiki W. Comparison of stomach cancer incidence and survival in four continents. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1603-1609 [PMID: 12855268 DOI: 10.1016/S0959-8049(03)00360-5]
- Tsujimoto H, Ono S, Ichikura T, Matsumoto Y, Yamamoto J, Hase K. Roles of inflammatory cytokines in the progression of gastric cancer: friends or foes? *Gastric Cancer* 2010; 13: 212-221 [PMID: 21128056 DOI: 10.1007/s10120-010-0568-x]
- Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest* 2007; 117: 1175-1183 [PMID: 17476347 DOI: 10.1172/JCI31537]
- Putoczki TL, Thiem S, Loving A, Busuttill RA, Wilson NJ, Ziegler PK, Nguyen PM, Preaudet A, Farid R, Edwards KM, Boglev Y, Luwor RB, Jarnicki A, Horst D, Boussioutas A, Heath JK, Sieber OM, Pleines I, Kile BT, Nash A, Greten FR, McKenzie BS, Ernst M. Interleukin-11 is the dominant IL-6 family cytokine during gastrointestinal tumorigenesis and can be targeted therapeutically. *Cancer Cell* 2013; 24: 257-271 [PMID: 23948300 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.06.017]
- Fehlings M, Drobbe L, Moos V, Renner Viveros P, Hagen J, Beigier-Bompadre M, Pang E, Belogolova E, Churin Y, Schneider T, Meyer TF, Aebischer T, Ignatius R. Comparative analysis of the interaction of *Helicobacter pylori* with human dendritic cells, macrophages, and monocytes. *Infect Immun* 2012; 80: 2724-2734 [PMID: 22615251 DOI: 10.1128/IAI.00381-12]
- Leung WK, Chan MC, To KF, Man EP, Ng EK, Chu ES, Lau JY, Lin SR, Sung JJ. H. pylori genotypes and cytokine gene polymorphisms influence the development of gastric intestinal metaplasia in a Chinese population. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 714-720 [PMID: 16635219 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00560.x]
- Murphy G, Thornton J, McManus R, Swan N, Ryan B, Hughes DJ, O'Morain CA, O'Sullivan M. Association of gastric disease with polymorphisms in the inflammatory-related genes IL-1B, IL-1RN, IL-10, TNF and TLR4. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 630-635 [PMID: 19295440 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283140eea]
- Peleteiro B, Lunet N, Carrilho C, Durães C, Machado JC, La Vecchia C, Barros H. Association between cytokine gene polymorphisms and gastric precancerous lesions: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 762-776 [PMID: 20200422 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0917]
- Saqui-Salces M, Covés-Datson E, Veniaminova NA, Waghay M, Syu LJ, Dlugosz AA, Merchant JL. Inflammation and Gli2 suppress gastrin gene expression in a murine model of antral hyperplasia. *PLoS One* 2012; 7: e48039 [PMID: 23110168 DOI: 10.1371/journal.pone.0048039]
- Waghay M, Zavros Y, Saqui-Salces M, El-Zaatari M, Alamelumangapuram CB, Todisco A, Eaton KA, Merchant JL. Interleukin-1beta promotes gastric atrophy through suppression of Sonic Hedgehog. *Gastroenterology* 2010; 138: 562-572, 572. e1-e2 [PMID: 19883649 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.043]
- Shiotani A, Iishi H, Uedo N, Ishiguro S, Tatsuta M, Nakae Y, Kumamoto M, Merchant JL. Evidence that loss of sonic hedgehog is an indicator of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis progressing to gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 581-587 [PMID: 15743355 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41001.x]
- 孙仁虎, 李疆, 童强, 舒晓刚, 王国斌. 白介素-1B诱导胃上皮细胞GES-1表达肠道特异性标志物. *中国普外基础与临床杂志* 2009; 16: 370-374
- 李疆, 孙仁虎, 王国斌, 陶凯雄. 白介素1 β 诱导尾型同源盒转录因子2异位表达在胃黏膜肠上皮化生中的意义. *中华胃肠外科杂志* 2010; 13: 524-527
- Mutoh H, Hayakawa H, Sakamoto H, Sashikawa M, Sugano K. Transgenic Cdx2 induces endogenous Cdx1 in intestinal metaplasia of Cdx2-transgenic mouse stomach. *FEBS J* 2009; 276: 5821-5831 [PMID: 19725873 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07263]
- Tu S, Bhagat G, Cui G, Takaishi S, Kurt-Jones EA, Rickman B, Betz KS, Penz-Oesterreicher M, Bjorkdahl O, Fox JG, Wang TC. Overexpression of interleukin-1beta induces gastric inflammation and cancer and mobilizes myeloid-derived suppressor cells in mice. *Cancer Cell* 2008; 14: 408-419 [PMID: 18977329 DOI: 10.1016/j.ccr]
- Bartchewsky W, Martini MR, Masiero M, Squassoni AC, Alvarez MC, Ladeira MS, Salvatore D, Trevisan M, Pedrazzoli J, Ribeiro ML. Effect of *Helicobacter pylori* infection on IL-8, IL-1beta and COX-2 expression in patients with chronic gastritis and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 153-161 [PMID: 18985541 DOI: 10.1080/00365520802530853]
- Isomoto H, Matsushima K, Inoue N, Hayashi T, Nakayama T, Kunizaki M, Hidaka S, Nakayama M, Hisatsune J, Nakashima M, Nagayasu T, Nakao K, Hirayama T. Interweaving microRNAs and proinflammatory cytokines in gastric mucosa with reference to H. pylori infection. *J Clin Immunol* 2012; 32: 290-299 [PMID: 22161133 DOI: 10.1007/s10875-011-9626-3]
- Li ZW, Wu Y, Sun Y, Liu LY, Tian MM, Feng GS, You WC, Li JY. Inflammatory cytokine gene polymorphisms increase the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1788-1794 [PMID: 20380014 DOI: 10.3748/wjg.

■应用要点

本综述阐述的一些与胃癌前病变密切相关的促炎细胞因子, 可作为临床联合检测胃癌前病变的标志物, 同时为胃癌前病变的治疗提供新的方向, 具有较好临床应用前景.

■同行评价

本文对研究胃癌前病变的形成与防治具有重要的意义。

- 20 Ye BD, Kim SG, Park JH, Kim JS, Jung HC, Song IS. The interleukin-8-251 A allele is associated with increased risk of noncardia gastric adenocarcinoma in *Helicobacter pylori*-infected Koreans. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 233-239 [PMID: 18542040 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181646701]
- 21 Kim N, Park YS, Cho SI, Lee HS, Choe G, Kim IW, Won YD, Park JH, Kim JS, Jung HC, Song IS. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without significant gastroduodenal disease. *Helicobacter* 2008; 13: 245-255 [PMID: 18665932 DOI: 10.1111/j.1523-5378.2008.00604.x]
- 22 Taguchi A, Ohmiya N, Shirai K, Mabuchi N, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Goto H. Interleukin-8 promoter polymorphism increases the risk of atrophic gastritis and gastric cancer in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2487-2493 [PMID: 16284368 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0326]
- 23 Szoke D, Molnar B, Solymosi N, Klausz G, Gyulai Z, Toth B, Mandi Y, Tulassay Z. T-251A polymorphism of IL-8 relating to the development of histological gastritis and G-308A polymorphism of TNF-alpha relating to the development of macroscopic erosion. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 191-195 [PMID: 18301299 DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f1d29f]
- 24 Song JH, Kim SG, Jung SA, Lee MK, Jung HC, Song IS. The interleukin-8-251 AA genotype is associated with angiogenesis in gastric carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected Koreans. *Cytokine* 2010; 51: 158-165 [PMID: 20621718 DOI: 10.1016/j.cyto.2010.05.001]
- 25 Zhang X, Yang Y, Zhu R, Bai J, Tian Y, Li X, Peng Z, He Y, Chen L, Fang D, Chen W, Zou Q, Mao X, Wang R. H. *pylori* induces the expression of Hath1 in gastric epithelial cells via interleukin-8/STAT3 phosphorylation while suppressing Hes1. *J Cell Biochem* 2012; 113: 3740-3751 [PMID: 22786753 DOI: 10.1002/jcb.24248]
- 26 Judd LM, Ulaganathan M, Howlett M, Giraud AS. Cytokine signalling by gp130 regulates gastric mucosal healing after ulceration and, indirectly, antral tumour progression. *J Pathol* 2009; 217: 552-562 [PMID: 19097069 DOI: 10.1002/path.2479]
- 27 Howlett M, Menheniott TR, Judd LM, Giraud AS. Cytokine signalling via gp130 in gastric cancer. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793: 1623-1633 [PMID: 19665497 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2009.07.009]
- 28 Ernst M, Najdovska M, Grail D, Lundgren-May T, Buchert M, Tye H, Matthews VB, Armes J, Bhathal PS, Hughes NR, Marcusson EG, Karras JG, Na S, Sedgwick JD, Hertzog PJ, Jenkins BJ. STAT3 and STAT1 mediate IL-11-dependent and inflammation-associated gastric tumorigenesis in gp130 receptor mutant mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 1727-1738 [PMID: 18431520 DOI: 10.1172/JCI34944]
- 29 Ellmark P, Ingvarsson J, Carlsson A, Lundin BS, Wingren C, Borrebaeck CA. Identification of protein expression signatures associated with *Helicobacter pylori* infection and gastric adenocarcinoma using recombinant antibody microarrays. *Mol Cell Proteomics* 2006; 5: 1638-1646 [PMID: 16844680 DOI: 10.1074/mcp.M600170-MCP200]
- 30 Nakayama T, Yoshizaki A, Izumida S, Suehiro T, Miura S, Uemura T, Yakata Y, Shichijo K, Yamashita S, Sekin I. Expression of interleukin-11 (IL-11) and IL-11 receptor alpha in human gastric carcinoma and IL-11 upregulates the invasive activity of human gastric carcinoma cells. *Int J Oncol* 2007; 30: 825-833 [PMID: 17332920]
- 31 Yakata Y, Nakayama T, Yoshizaki A, Kusaba T, Inoue K, Sekine I. Expression of p-STAT3 in human gastric carcinoma: significant correlation in tumour invasion and prognosis. *Int J Oncol* 2007; 30: 437-442 [PMID: 17203226]
- 32 Howlett M, Chalinor HV, Buzzelli JN, Nguyen N, van Driel IR, Bell KM, Fox JG, Dimitriadis E, Menheniott TR, Giraud AS, Judd LM. IL-11 is a parietal cell cytokine that induces atrophic gastritis. *Gut* 2012; 61: 1398-1409 [PMID: 22180059 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300539]
- 33 Howlett M, Giraud AS, Lescesen H, Jackson CB, Kalantzis A, Van Driel IR, Robb L, Van der Hoek M, Ernst M, Minamoto T, Boussioutas A, Oshima H, Oshima M, Judd LM. The interleukin-6 family cytokine interleukin-11 regulates homeostatic epithelial cell turnover and promotes gastric tumor development. *Gastroenterology* 2009; 136: 967-977 [PMID: 19121317 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.12.003]
- 34 Karasawa F, Shiota A, Goso Y, Kobayashi M, Sato Y, Masumoto J, Fujiwara M, Yokosawa S, Muraki T, Miyagawa S, Ueda M, Fukuda MN, Fukuda M, Ishihara K, Nakayama J. Essential role of gastric gland mucin in preventing gastric cancer in mice. *J Clin Invest* 2012; 122: 923-934 [PMID: 22307328 DOI: 10.1172/JCI59087]
- 35 Jackson CB, Judd LM, Menheniott TR, Kronborg I, Dow C, Yeomans ND, Boussioutas A, Robb L, Giraud AS. Augmented gp130-mediated cytokine signalling accompanies human gastric cancer progression. *J Pathol* 2007; 213: 140-151 [PMID: 17724739 DOI: 10.1002/path.2218]
- 36 Asonuma S, Imatani A, Asano N, Oikawa T, Konishi H, Iijima K, Koike T, Ohara S, Shimosegawa T. *Helicobacter pylori* induces gastric mucosal intestinal metaplasia through the inhibition of interleukin-4-mediated HMG box protein Sox2 expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G312-G322 [PMID: 19520737 DOI: 10.1152/ajpgi.00518.2007]
- 37 牛海静, 陈鑫, 王邦茂. Sox2和Cdx2在胃黏膜肠化生中的表达及意义. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1295-1299
- 38 Sayi A, Kohler E, Hitzler I, Arnold I, Schwendener R, Rehrauer H, Müller A. The CD4+ T cell-mediated IFN-gamma response to *Helicobacter* infection is essential for clearance and determines gastric cancer risk. *J Immunol* 2009; 182: 7085-7101 [PMID: 19454706 DOI: 10.4049/jimmunol.0803293]
- 39 Oertli M, Engler DB, Kohler E, Koch M, Meyer TF, Müller A. MicroRNA-155 is essential for the T cell-mediated control of *Helicobacter pylori* infection and for the induction of chronic gastritis and colitis. *J Immunol* 2011; 187: 3578-3586 [PMID: 21880981 DOI: 10.4049/jimmunol.1101772]
- 40 Syu LJ, El-Zaatari M, Eaton KA, Liu Z, Tatarbe M, Keeley TM, Pero J, Ferris J, Wilbert D, Kaatz A, Zheng X, Qiao X, Grachtchouk M, Gumucio DL, Merchant JL, Samuelson LC, Dlugosz AA. Transgenic expression of interferon- γ in mouse stomach leads to inflammation, metaplasia, and dysplasia. *Am J Pathol* 2012; 181: 2114-2125 [PMID: 23036899 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.08.017]
- 41 Ohtani M, Ge Z, García A, Rogers AB, Muthupalani

- S, Taylor NS, Xu S, Watanabe K, Feng Y, Marini RP, Whary MT, Wang TC, Fox JG. 17 β -estradiol suppresses *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology in male hypergastrinemic INS-GAS mice. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1244-1250 [PMID: 21565825 DOI: 10.1093/carcin/bgr072]
- 42 Fox JG, Rogers AB, Whary MT, Ge Z, Ohtani M, Jones EK, Wang TC. Accelerated progression of gastritis to dysplasia in the pyloric antrum of TFF2 -/- C57BL6 x Sv129 *Helicobacter pylori*-infected mice. *Am J Pathol* 2007; 171: 1520-1528 [PMID: 17982128]
- 43 Toller IM, Altmeyer M, Kohler E, Hottiger MO, Müller A. Inhibition of ADP ribosylation prevents and cures *helicobacter*-induced gastric preneoplasia. *Cancer Res* 2010; 70: 5912-5922 [PMID: 20634404 DOI: 10.1158/0008-5472]
- 44 Toller IM, Hitzler I, Sayi A, Mueller A. Prostaglandin E2 prevents *Helicobacter*-induced gastric preneoplasia and facilitates persistent infection in a mouse model. *Gastroenterology* 2010; 138: 1455-1467, 1455-1467, [PMID: 20026064 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.006]
- 45 Partida-Rodríguez O, Torres J, Flores-Luna L, Camorlinga M, Nieves-Ramírez M, Lazcano E, Perez-Rodríguez M. Polymorphisms in TNF and HSP-70 show a significant association with gastric cancer and duodenal ulcer. *Int J Cancer* 2010; 126: 1861-1868 [PMID: 19626584 DOI: 10.1002/ijc.24773]
- 46 Shin CM, Kim N, Lee HS, Lee DH, Kim JS, Jung HC, Song IS. Intrafamilial aggregation of gastric cancer: a comprehensive approach including environmental factors, *Helicobacter pylori* virulence, and genetic susceptibility. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 411-417 [PMID: 21502924 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328343b7f5]
- 47 Wang LJ, Zhou QY, Chen Y, Chen SJ, Xu M, Du Q, Zhu FS, Si JM. Muscovite reverses gastric gland atrophy and intestinal metaplasia by promoting cell proliferation in rats with atrophic gastritis. *Digestion* 2009; 79: 79-91 [PMID: 19276636 DOI: 10.1159/000207489]
- 48 Lemke LB, Ge Z, Whary MT, Feng Y, Rogers AB, Muthupalani S, Fox JG. Concurrent *Helicobacter bilis* infection in C57BL/6 mice attenuates proinflammatory H. *pylori*-induced gastric pathology. *Infect Immun* 2009; 77: 2147-2158 [PMID: 19223483 DOI: 10.1128/IAI.01395-08]
- 49 Senthilkumar C, Niranjali S, Jayanthi V, Ramesh T, Devaraj H. Molecular and histological evaluation of tumor necrosis factor- α expression in *Helicobacter pylori*-mediated gastric carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137: 577-583 [PMID: 20512382 DOI: 10.1007/s00432-010-0921-9]
- 50 Rau TT, Rogler A, Frischauf M, Jung A, Konturek PC, Dimmler A, Faller G, Sehnert B, El-Rifai W, Hartmann A, Voll RE, Schneider-Stock R. Methylation-dependent activation of CDX1 through NF- κ B: a link from inflammation to intestinal metaplasia in the human stomach. *Am J Pathol* 2012; 181: 487-498 [PMID: 22749770 DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.04.028]
- 51 Soutto M, Belkhiri A, Piazzuelo MB, Schneider BG, Peng D, Jiang A, Washington MK, Kokoye Y, Crowe SE, Zaika A, Correa P, Peek RM, El-Rifai W. Loss of TFF1 is associated with activation of NF- κ B-mediated inflammation and gastric neoplasia in mice and humans. *J Clin Invest* 2011; 121: 1753-1767 [PMID: 21490402 DOI: 10.1172/JCI43922]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静





Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

