

HIF-1 α 、COX-2在疣状胃炎患者胃黏膜组织中的表达及临床意义

吴县斌, 苏东星, 潘志刚, 陆才金, 陈庆洲, 战廷正

■背景资料

疣状胃炎为一种慢性胃炎, 也称疣状胃炎, 隆起糜烂性胃炎或慢性糜烂性胃炎。研究发现疣状胃炎与胃癌存在一定联系, 因此研究疣状胃炎发病机制有重要作用。

吴县斌, 苏东星, 潘志刚, 陆才金, 陈庆洲, 南宁市第二人民医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530031

战廷正, 广西医科大学寄生虫教研室 广西壮族自治区南宁市 530021

吴县斌, 主治医师, 主要从事不同类型胃炎的发病机制及与胃癌关系的研究。

作者贡献分布: 本研究设计及论文写作主要由吴县斌完成; 苏东星负责实验的指导、质控; 潘志刚、陆才金及陈庆洲负责协助标本收集; 战廷正负责标本切片、免疫组织化学分析。

通讯作者: 吴县斌, 主治医师, 530031, 广西壮族自治区南宁市江南区淡村路13号, 南宁市第二人民医院消化内科。

godfoot@163.com

收稿日期: 2014-10-12 修回日期: 2014-11-10

接受日期: 2014-11-18 在线出版日期: 2014-12-28

HIF-1 α and COX-2 expression in varioliform gastritis

Xian-Bin Wu, Dong-Xing Su, Zhi-Gang Pan, Cai-Jin Lu, Qing-Zhou Chen, Ting-Zheng Zhan

Xian-Bin Wu, Dong-Xing Su, Zhi-Gang Pan, Cai-Jin Lu, Qing-Zhou Chen, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Nanning City, Nanning 530031, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Ting-Zheng Zhan, Department of Parasitology, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Xian-Bin Wu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Nanning City, 13 Dancun Road, Jiangnan District, Nanning 530031, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. godfoot@163.com

Received: 2014-10-12 Revised: 2014-11-10

Accepted: 2014-11-18 Published online: 2014-12-28

Abstract

AIM: To examine the expression of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in varioliform gastritis.

METHODS: The expression of HIF-1 α and COX-2 in varioliform gastritis specimens and chronic superficial gastritis specimens was detected by immunohistochemistry.

RESULTS: Significant expression of HIF-1 α and COX-2 was detected in chronic superficial gastritis and immature and mature verrucous gastritis ($P < 0.05$). The positive rates of HIF-1 α

and COX-2 expression were significantly higher in varioliform gastritis than in chronic superficial gastritis (42.5% vs 18.2%, $\chi^2 = 12.777$, $P < 0.05$; 46.4% vs 13.0%, $\chi^2 = 23.991$, $P < 0.05$).

CONCLUSION: High expression of HIF-1 α and COX-2 was detected in varioliform gastritis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Varioliform gastritis; Hypoxia-inducible factor-1 α ; Cyclooxygenase-2; Immunohistochemistry

Wu XB, Su DX, Pan ZG, Lu CJ, Chen QZ, Zhan TZ. HIF-1 α and COX-2 expression in varioliform gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(36): 5680-5683 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5680.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i36.5680>

摘要

目的: 研究低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)、环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)在疣状胃炎患者胃黏膜组织中的表达情况及临床意义。

方法: 采用免疫组织化学的方法检测HIF-1 α 、COX-2在成熟型疣状胃炎标本, 未成熟型疣状胃炎标本及慢性浅表性胃炎标本中的表达情况。

结果: 慢性浅表性胃炎、未成熟型疣状胃炎及成熟型疣状胃炎标本中的HIF-1 α 和COX-2阳性表达率均具有统计学意义($P < 0.05$), 且疣状胃炎标本中HIF-1 α 、COX-2阳性表达率显著性高于慢性浅表性胃炎标本(42.5% vs 18.2%, $\chi^2 = 12.777$, $P < 0.05$; 46.4% vs 13.0%, $\chi^2 = 23.991$, $P < 0.05$)。

结论: HIF-1 α 与COX-2在疣状胃炎标本中呈高表达。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

■同行评议者

赵春玲, 副教授, 潍坊医学院细胞生物学教研室

关键词: 疣状胃炎; 低氧诱导因子-1 α ; 环氧化酶-2; 免疫组织化学

核心提示: 低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α)及环氧化酶-2(cyclooxygenase-2)在疣状胃炎标本中呈高表达。

吴县斌, 苏东星, 潘志刚, 陆才金, 陈庆洲, 战廷正. HIF-1 α 、COX-2在疣状胃炎患者胃黏膜组织中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(36): 5680-5683 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5680.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i36.5680>

0 引言

疣状胃炎(varioliform gastritis, VG)为一种慢性胃炎, 也称痘疹状胃炎, 隆起糜烂性胃炎或慢性糜烂性胃炎^[1]. 内镜下VG主要特征为胃黏膜中央凹陷, 表面有糜烂扁平疣状隆起, 隆起一般为椭圆形或圆形, 并且这些疣状一般位于胃底或胃窦部位. 目前研究表明VG发生原因主要为机体免疫反应, 幽门螺杆菌感染等. VG患者临床表现主要为反酸, 上腹痛及便血等, 而且研究^[2,3]也发现VG与胃癌也存在一定联系, 因此研究VG发病机制有重要作用. 低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)为一种氧依赖型转录激活因子, 他在癌细胞的发生、发展及转移中有重要作用^[4]. 环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)为一种炎症反应诱导酶, 也在肿瘤细胞的形成, 发展及转移中有重要作用^[5]. 本文采用免疫组织化学的方法检测了疣状胃炎患者胃黏膜HIF-1 α 、COX-2蛋白表达情况, 目的是研究HIF-1 α 、COX-2在疣状胃炎患者胃黏膜组织中的表达情况及临床意义.

1 材料和方法

1.1 材料 本文研究标本取2011-07/2012-08广西南宁市第二人民医院胃镜室, 其中成熟型疣状胃炎标本76例, 男45例, 女31例, 年龄23-73岁, 平均56.5岁 \pm 3.2岁; 未成熟型疣状胃炎标本51例, 男29例, 女22例, 年龄23-71岁, 平均55.9岁 \pm 3.4岁, 非活动慢性浅表性胃炎标本77例, 男47例, 女30例, 年龄22-77岁, 平均55.1岁 \pm 3.0岁. 疣状胃炎诊断标准参考我国相关诊断标准(2000年)及悉尼标准. 疣状胃炎分型根据Kawai分型标准. 所有病理排除合并其他严重心、肺及肾疾病患者, 妊娠及哺乳期患者, 就诊前接受抗生素, 质子泵抑制剂等药物治疗患者. 3组标本患者年龄等一

般资料无统计学差异, 具有可比性($P>0.05$). 鼠抗人HIF-1 α 、COX-2单克隆抗体, 二抗等均购自美国Santa Cruz公司.

1.2 方法

1.2.1 免疫组织染色检测: 采用SABC染色进行检测. 将标本在40 g/L甲醛溶液中固定24 h, 并依次进行脱水, 包埋, 连续切片, 切片厚度约4 μ m; 60 $^{\circ}$ C烤片0.5 h, 脱蜡处理后3% H_2O_2 室温孵育10 min. 再用枸橼酸钠-微波修复抗原, 并用5%正常山羊血清室温孵育20 min. 余下步骤按SABC试剂盒说明书操作.

1.2.2 结果判定: 切片制作完成后进行观察, 高倍镜下在细胞密集区选取五个窗口进行计数, 阳性细胞为细胞质有棕黄色颗粒. 阳性细胞率 $<5\%$ 为阴性(-), $5\%-25\%$ 为弱阳性(+), $>25\%$ 及 $<50\%$ 为阳性(++), $\geq 50\%$ 为强阳性(+++).

统计学处理 采用SPSS13.0进行数据统计与分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义.

2 结果

HIF-1 α 、COX-2在标本中表达情况如表1、图1. 慢性浅表性胃炎、未成熟型疣状胃炎及成熟型疣状胃炎中的HIF-1 α 和COX-2阳性表达率均具有统计学意义($P<0.05$), 且疣状胃炎标本中HIF-1 α 、COX-2阳性表达率显著性高于慢性浅表性胃炎标本(42.5% vs 18.2% , $\chi^2 = 12.777$, $P<0.05$; 46.4% vs 13.0% , $\chi^2 = 23.991$, $P<0.05$).

3 讨论

疣状胃炎为一种慢性胃炎, 他在内镜下主要表现为胃黏膜凹陷糜烂, 局部隆起, 而且隆起多为椭圆形或圆形^[6]. 研究表明疣状胃炎与胃癌有密切联系, 即疣状胃炎有癌变倾向, 而且在胃肠病相关会议上, 疣状胃炎被列为高度癌变倾向疾病, 因此研究疣状胃炎发病机制至关重要^[7,8]. 疣状胃炎发病分子机制为目前研究重点. HIF-1 α 为一种氧依赖型转录激活因子, 他作为一种异源二聚体, 广泛存在于人体及哺乳动物体内. HIF-1 α 为HIF-1亚基, 而且是关键亚基, 对HIF-1的活性具有明显影响, 当机体处于低氧或缺氧环境下, HIF-1 α 可被上调表达, 从而激活数十种下游基因, 包括IL-8、FGF及COX等^[9-11]. 而HIF-1的下游基因中, 也有与癌细胞发生, 发展及转移有重要联系的基因, 如VEGF等^[12]. 而COX-2为一种诱导酶, 主要在机体炎症反应中产生, 是前

■研发前沿
低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)及环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)在肿瘤细胞的形成, 发展及转移中有重要的作用.

■相关报道
本研究发现疣状胃炎与胃癌存在一定联系, 相关分子的表达可能导致疣状胃炎发生癌变.

■创新盘点

本文对HIF-1 α 及COX-2在疣状胃炎中的表达进行了研究,从而为疣状胃炎癌变的预防提供一定依据。

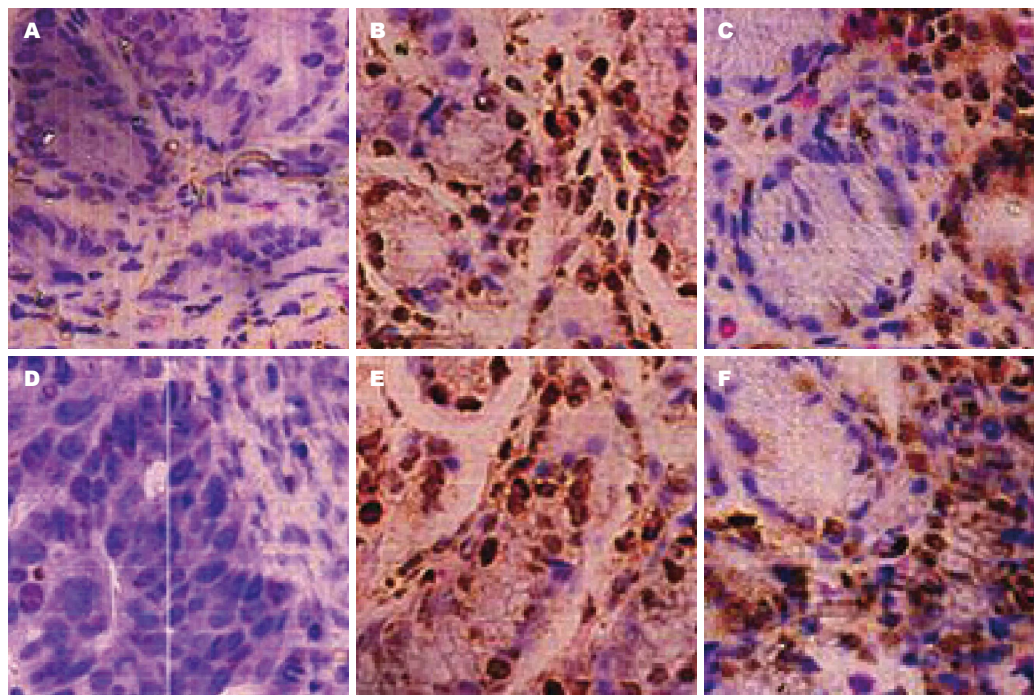


图1 HIF-1 α 、COX-2在标本中表达情况(SABC染色 $\times 400$)。A: HIF-1 α 蛋白在慢性浅表性胃炎标本中表达; B: HIF-1 α 蛋白在未成熟型疣状胃炎标本中表达; C: HIF-1 α 蛋白在成熟型疣状胃炎标本中表达; D: COX-2蛋白在慢性浅表性胃炎标本中表达; E: COX-2蛋白在未成熟型疣状胃炎标本中表达; F: COX-2蛋白在成熟型疣状胃炎标本中表达。HIF-1 α : 低氧诱导因子-1 α ; COX-2: 环氧化酶-2。

表1 HIF-1 α 、COX-2在标本中表达情况

类型	HIF-1 α		χ^2 值	P值	COX-2		χ^2 值	P值
	-	+			-	+		
慢性浅表性胃炎	63	14	17.543	0.000	67	10	28.735	0.000
未成熟型疣状胃炎	35	16			33	18		
成熟型疣状胃炎	38	38			35	41		

HIF-1 α : 低氧诱导因子-1 α ; COX-2: 环氧化酶-2。

列腺素合成的必要酶,他主要存在机体胃、血管中,具有调节血小板功能,保护胃黏膜完整性的功能^[13]。研究表明COX-2参与了癌细胞的发生、发展及转移,COX-2为Bcl-2的上游调节基因,而Bcl-2为重要癌细胞发生、发展的基因^[14,15]。

在本研究中我们发现,疣状胃炎标本(包括未成熟及成熟)中HIF-1 α 及COX-2阳性表达率分别为42.5%、46.4%,显著性高于慢性浅表性胃炎标本的18.2%及13.0%,这说明HIF-1 α 及COX-2在疣状胃炎中呈高表达,因HIF-1 α 及COX-2高表达与胃癌有重要联系,因此疣状胃炎可能发展为胃癌。

总之,HIF-1 α 、COX-2在疣状胃炎标本中呈高表达,而且本文研究也为疣状胃炎发生、发展机制的研究提供一定依据。

4 参考文献

- 游斌, 邹利权, 刘志鹏. 放大染色胃镜下射频治疗疣状胃炎68例临床观察. 重庆医学 2011; 40: 151-152
- Honda T, Tamura G, Endoh Y, Nishizuka S, Kawata S, Motoyama T. Expression of tumor suppressor and tumor-related proteins in differentiated carcinoma, undifferentiated carcinoma with tubular component and pure undifferentiated carcinoma of the stomach. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 580-586 [PMID: 16254038]
- 丁世华, 刘俊, 舒晴, 王建平, 邓联民, 刘新民. 抑癌基因PTEN及P16蛋白在疣状胃炎及胃癌组织中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2047-2049
- 王旋, 董超然, 唐萃, 杨磊, 刘智敏. HIF-1 α , HIF-2 α 和MT在人甲状腺乳头状癌中的表达及其意义. 中国免疫学杂志 2014; 30: 662-665
- 苏帅, 陈鑫, 姜葵, 曹晓仓, 王邦茂. CDX2, COX-2和NF- κ B在胃癌和癌前病变中的表达和意义. 中国肿瘤杂志 2013; 40: 1387-1390
- 蒋星晔. 老年疣状胃炎患者66例临床分析. 中国老年学杂志 2013; 33: 4021-4022

- 7 郭春丽, 丁西平, 胡摇闻, 虞文永, 王巧民. 疣状胃炎胃黏膜淋巴细胞亚群变化及其临床意义. 安徽医科大学学报 2012; 47: 1229-1232
- 8 梁秀兰, 贾安平, 杨健. 内镜窄带成像技术对疣状胃炎胃小凹分类及其临床病理价值探讨. 中华消化内镜杂志 2011; 28: 222-223
- 9 魏房, 孙威, 王强, 刘丽, 任庆华. HIF-1 α 与iNOS、COX-2在胃癌中的表达及临床意义. 世界华人消化杂志 2008; 16: 3900-3903
- 10 Ravizza R, Molteni R, Gariboldi MB, Marras E, Perletti G, Monti E. Effect of HIF-1 modulation on the response of two- and three-dimensional cultures of human colon cancer cells to 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 2009; 45: 890-898 [PMID: 19171477 DOI: 10.1016/j.ejca.2008.12.021]
- 11 卜煜峰, 褚丽娟, 施惠娟, 张晓海, 张洪涛, 高丽琴. 疣状胃炎中医证型与胃黏膜低氧诱导因子- α 及其下游因子表达关系的探讨. 中国中西医结合杂志 2012; 32: 1326-1330
- 12 邢国辉, 冯玉光, 宗绪山, 吴美英, 朱芸. 丹参酮IIA联合5-FU对低氧下人胃癌SGC7901细胞增殖、凋亡的影响及与HIF-1 α 和突变型P53表达的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18: 222-228
- 13 Subbaramaiah K, Lin DT, Hart JC, Dannenberg AJ. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands suppress the transcriptional activation of cyclooxygenase-2. Evidence for involvement of activator protein-1 and CREB-binding protein/p300. *J Biol Chem* 2001; 276: 12440-12448 [PMID: 11278336]
- 14 唐摇曼, 吴摇强, 吴正升, 张瑰红, 徐晓春. COX-2、RAR- β 2在食管鳞状细胞癌组织中的表达及相互关系. 安徽医科大学学报 2012; 47: 450-453
- 15 刘智豪, 刘叔文, 余摇乐. COX-2抑制剂联合抗肿瘤的研究进展. 中国药理学通报 2012; 28: 1651-1654

■同行评价

本研究设计合理, 方法可靠, 具有一定的临床研究价值。

编辑 郭鹏 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注). 如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$. P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条粘贴在正文内, 不能使用浆糊粘贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.