

中扮演了某种角色. 部分学者认为三叶因子可保护黏膜, 抑制肿瘤生长, 另有部分学者则认为三叶因子有抑制细胞黏附, 促进癌细胞侵袭, 阻断癌细胞凋亡的作用, 提出三叶因子可作为胃癌转移侵袭及预后不良的标志物^[15-16]. 关于三叶肽与肿瘤的关系及其作用机制, 目前尚无定论, 需进一步研究明确.

另外, 本实验尚测定了20例食管癌组织及癌旁组织的TFF1表达, 结果均为阴性, 故考虑食管黏膜不表达三叶因子, 食管癌的发生及抑制机制均与三叶因子无关.

4 参考文献

- 1 任建林, 卢雅丕, 王琳, 陈建民, 施华秀, 叶震世, 吴艳环, 钟燕, 林逊汀, 林辉, 潘金水, 罗金燕. TFF1在正常及损伤胃黏膜中的表达改变. 世界华人消化杂志 2003;11:1809-1810
- 2 Newton JL, Allen A, Westley BR, May FE. The human trefoil peptide, TFF1, is present in different molecular forms that are intimately associated with mucus in normal stomach. *Gut* 2000;46:312-320
- 3 Babyatsky MW, deBeaumont M, Thim L, Podolsky DK. Oral trefoil peptides protect against ethanol and indomethacin-induced gastric injury in rats. *Gastroenterology* 1996;110:489-497
- 4 Poulsen SS, Thulesen J, Christensen L, Nexø E, Thim L. Metabolism of oral trefoil factor 2 (TFF2) and the effect of oral and parenteral TFF2 on gastric and duodenal ulcer healing in the rat. *Gut* 1999;45:516-522
- 5 Wong WM, Poulson R, Wright NA. Trefoil peptides. *Gut* 1999;44:890-895
- 6 Longman RJ, Douthwaite J, Sylvester PA, Poulson R, Corfield AP, Thomas MG, Wright NA. Coordinated localization of mucins and trefoil peptides in the ulcer associated cell lineage and the gastrointestinal mucosa. *Gut* 2000;47:792-800

- 7 Dignass A, Lynch-Devaney K, Kindon H, Thim L, Podolsky DK. Trefoil peptides promote epithelial migration through a transforming growth factor- β independent pathway. *J Clin Invest* 1994;94:376-383
- 8 Masiakowski P, Breathnach R, Bloch J, Gannon F, Krust A, Chambon P. Cloning of cDNA sequences of hormone-regulated genes from the MCF-7 human breast cancer cell line. *Nucleic Acids Res* 1982;10:7895-903
- 9 Ribieras S, Tomasetto C, Rio MC. The pS2/TFF1 trefoil factor, from basic research to clinical applications. *Biochim Biophys Acta* 1998;1378:F61-77
- 10 王蔚, 口如琴, 李令媛, 茹炳根. 三叶肽: 从结构到功能. 生命科学 2001;13:100-102
- 11 Pera M, Heppell J, Poulson R, Teixeira FV, Williams J. Ulcer associated cell lineage glands expressing trefoil peptide genes are induced by chronic ulceration in ileal pouch mucosa. *Gut* 2001;48:792-796
- 12 Lefebvre O, Chenard MP, Masson R, Linares J, Dierich A, LeMour M, Wendling C, Tomasetto C, Chambon P, Rio MC. Gastric mucosa abnormalities and tumorigenesis in mice lacking the pS2 trefoil protein. *Science* 1996;274:259-262
- 13 Tomasetto C, Wolf C, Rio MC, Mehtali M, LeMour M, Gerlinger P, Chambon P, Lathe R. Breast cancer protein pS2 synthesis in mammary gland of transgenic mice and secretion into milk. *Mol Endocrinol* 1989;3:1579-1584
- 14 Calnan DP, Westley BR, May FE, Floyd DN, Marchbank T, Playford RJ. The trefoil peptide TFF1 inhibits the growth of the human gastric adenocarcinoma cell line AGS. *J Pathol* 1999;188:312-317
- 15 Yamachika T, Werther JL, Bodian C, Babyatsky M, Tatematsu M, Yamamura Y, Chen A, Itzkowitz S. Intestinal trefoil factor: a marker of poor prognosis in gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:1092-1099
- 16 Dhar DK, Wang TC, Maruyama R, Udagawa J, Kubota H, Fuji T, Tachibana M, Ono T, Otani H, Nagasue N. Expression of cytoplasmic TFF2 is a marker of tumor metastasis and negative prognostic factor in gastric cancer. *Lab Invest* 2003;83:1343-1352

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 研究快报 •

幽门螺杆菌相关性胃炎活动性与 TNF- α , EGF 的相关性

马 强, 张方信, 张振书

马强, 张方信, 兰州军区兰州总医院消化内科 甘肃省兰州市 730050
张振书, 中国人民解放军第一军医大学南方医院消化内科
广东省广州市 510515
项目负责人: 马强, 730050, 甘肃省兰州市七里河区小西湖西街 58 号, 兰州
军区兰州总医院. maqiang45@263.net
电话: 13609345069
收稿日期: 2001-04-25 接受日期: 2001-12-13

摘要

目的: 研究肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)水平与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)相关性胃炎炎症活动性的关系.

方法: 通过快速尿素酶试验和血清 HpIgG 抗体水平判断 *H pylori* 感染; 组织学方法评定胃窦炎症活动性; 放射免疫法测定胃窦黏膜中 TNF- α , EGF 的含量.

结果: *H pylori* 阳性的慢性胃炎组胃窦黏膜炎症活动性显著重于 *H pylori* 阴性组; 胃窦黏膜中 TNF- α 水平在 *H pylori* 阳性组显著高于 *H pylori* 阴性组(0.103 ± 0.034 vs 0.062 ± 0.022 ; $P < 0.05$), 且随黏膜炎症活动加剧而增高; 胃窦黏膜中 EGF 水平在 *H pylori* 阳性组显著低于 *H pylori* 阴性组(0.215 ± 0.102 vs 0.319 ± 0.187 ; $P < 0.05$), 与黏膜炎症活动性无明显相关性.

结论: TNF- α 在 *H pylori* 致炎过程中起重要作用, 且与炎症活动性成正相关; EGF 水平在 *H pylori* 感染中下降, 可能减弱了对组织细胞损伤的保护作用, 与炎症活动性无关.

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(9):2190-2192
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2190.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*H pylori*)是慢性胃炎的主要致病因子,大量研究表明,*H pylori*感染可导致胃黏膜大量炎症细胞浸润及免疫反应,细胞因子增多^[1-4],肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor TNF- α)^[5]和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)^[6]是有广泛生物活性作用的细胞因子,我们对*H pylori*感染的慢性胃炎患者胃窦黏膜中TNF- α 和EGF的含量进行测定,以探讨TNF- α 、EGF在*H pylori*相关性胃炎中与炎症活动性的关系及可能的作用。

1 材料和方法

1.1 材料 慢性胃炎患者33例,男22例,女11例,年龄27-68(平均为45.1)岁。全部病例均经病理证实,检查前未经抗*H pylori*治疗。在胃镜检查时,从胃窦部夹取黏膜6-8块,分别用于快速尿素酶试验(RUT),活检及组织匀浆的制备。TNF- α 免疫分析药盒I¹²⁵标记和EGF免疫分析药盒I¹²⁵标记由中国原子能科学研究院提供。HpIgG抗体ELISA试剂盒由深圳晶美工程有限公司提供。尿素酶试验试剂由中国人民解放军兰州医学高等专科学校科技开发部提供。

1.2 方法 所取胃黏膜用生理盐水冲洗至无血迹,分析天平称湿质量后,移入微型玻璃匀浆器内,倒入生理盐水,在冰水浴中将组织粉碎,以3 000 r/min离心15 min,提取上清液,-20℃保存待测,组织中的含量以每克湿质量计算。胃窦黏膜TNF- α 和EGF采用放射免疫法测定。血清HpIgG抗体检测采用间接ELISA法,严格按照试剂盒说明书操作。血清A值<0.630为阴性, ≥ 0.630 为阳性。快速尿素酶试验所取胃窦黏膜组织立即置于试剂琼脂中,封闭,观察2 h,颜色变红者为阳性,不变者为阴性。*H pylori*阳性判断标准:快速尿素酶试验阳性且血清HpIgG阳性;*H pylori*阴性判断标准:快速尿素酶试验阴性且血清HpIgG阴性;单项阳性暂不纳入本研究。慢性胃炎活动性分级标准:0级:无中性粒细胞浸润;1级:偶见片状中性粒细胞浸润;2级:较多浸润黏膜小凹处或腺管上皮细胞;3级:密集成堆,可见腺窝脓肿。

统计学处理 数据以平均值 \pm 标准差表示,两组均数间的比较采用t检验,计数资料采用秩和检验,等级相关分析采用Spearman方法。

2 结果

在33例慢性胃炎患者中,*H pylori*阳性患者20例(60.6%),阴性患者13例(39.4%),*H pylori*阳性患胃窦炎症活动性显著重于*H pylori*阴性患者(表1)。*H pylori*阳性组TNF- α 含量显著高于*H pylori*阴性组,EGF含量显著低于*H pylori*阴性组(表2)。在*H pylori*阳性组的胃窦黏膜中,TNF- α 的含量与炎症活动相关,随着炎症活动加重而显著增高;EGF的含量与炎症活动无明显相关性(表1)。

表1 *H pylori*感染胃窦炎症活动性与TNF- α , EGF的关系

胃窦炎症活动性	<i>H pylori</i> 阴性 13例	<i>H pylori</i> 阳性 20例	TNF- α	EGF
0	5	2	0.064 \pm 0.021	0.208 \pm 0.077
1	6	3	0.074 \pm 0.026	0.206 \pm 0.089
2	1	5	0.092 \pm 0.034	0.212 \pm 0.105
3	1	10	0.125 \pm 0.047	0.218 \pm 0.110

^b $P < 0.01$ vs *H pylori*阴性; ^d $P < 0.01$ vs TNF- α 含量。

表2 *H pylori*感染对胃窦黏膜内TNF- α , EGF含量的影响

	TNF- α (μ g/g)	EGF(mg/g)
阳性	0.103 \pm 0.034	0.215 \pm 0.102
阴性	0.062 \pm 0.022	0.319 \pm 0.187

^a $P < 0.05$ vs *H pylori*阴性。

3 讨论

*H pylori*是慢性胃炎的主要原因,尤其和慢性胃炎的活动性密切相关^[7]。我们的研究表明,*H pylori*(+)患者胃窦炎症活动性显著重于*H pylori*(-)患者,且*H pylori*(+)患者胃窦黏膜中TNF- α 显著高于*H pylori*(-)患者,这是由于*H pylori*感染,引起胃黏膜组织释放热休克蛋白、空泡毒素导致黏膜细胞破坏和炎症反应,并激活单核巨噬细胞分泌TNF- α , IL-1等炎症递质,使局部炎症递质浓度增高,加剧黏膜炎症反应和组织损伤^[8-11]。同时也表明了TNF- α 在*H pylori*致炎过程中起重要作用,TNF- α 可以通过影响靶细胞膜的磷脂代谢引起氧自由基的产生和溶酶体的破裂,造成细胞死亡和组织损伤^[12-14]。我们又观察了*H pylori*(+)患者TNF- α 与黏膜炎症活动性的关系,结果表明:随着炎症加剧而胃窦黏膜内TNF- α 显著增高,这是由于局部高浓度的TNF- α 加重了黏膜炎症反应,故胃窦黏膜的TNF- α 水平与黏膜炎症活动性成正相关,一定程度上可以反映黏膜炎症活动度。

EGF是由53个氨基酸组成的单链多肽,他主要来源于唾液腺、下颌腺和胰腺,胃黏膜内也分泌EGF,其主要功能是促进黏膜上皮增生,具有细胞保护作用。近年大量研究发现,EGF在溃疡发病和愈合的过程中有重要意义^[15-16]。我们发现*H pylori*(+)患者比*H pylori*(-)患者胃窦黏膜中EGF含量显著降低,可能的原因之一是由于*H pylori*感染使胃黏膜中炎性细胞增多导致细胞免疫功能受损,也影响了黏膜分泌功能,致EGF减少,减弱了对黏膜组织的保护作用。*H pylori*感染患者胃窦黏膜中EGF含量与黏膜炎症活动无关,随着炎症活动加剧,EGF含量虽有逐渐增高趋势,但无统计学意义且仍低于*H pylori*阴性组,其原因不明,估计可能随着炎症损伤的加剧引起机体反馈性调节,使EGF上调以减轻细胞损伤有关,其确切机制有待进一步研究。

4 参考文献

- 1 Salgado F, Garcia A, Onate A, Gonzalez C, Kawaguchi F. Increased in-vitro and in-vivo biological activity of lipopolysaccharide extracted from clinical low virulence vacA genotype *Helicobacter pylori* strains. *J Med Microbiol* 2002;51:771-776
- 2 Lehmann FS, Terracciano L, Carena I, Baeriswyl C, Drewe J, Tornillo L, De Libero G, Beglinger C. In situ correlation of cytokine secretion and apoptosis in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283:G481-G488
- 3 Slomiany BL, Slomiany A. Platelet-activating factor modulates gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 306:261-266
- 4 Bontems P, Robert F, Van Gossum A, Cadranet S, Mascart F. *Helicobacter pylori* modulation of gastric and duodenal mucosal T cell cytokine secretions in children compared with adults. *Helicobacter* 2003;8:216-226
- 5 Hasumi K, Tanaka K, Saitoh S, Takagi A, Miwa T, Mine T, Koga Y. Roles of tumor necrosis factor-alpha-receptor type 1 and Fas in the *Helicobacter pylori*-induced apoptosis of gastric epithelial cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:651-658
- 6 Wong BC, Wang WP, So WH, Shin VY, Wong WM, Fung FM, Liu ES, Hiu WM, Lam SK, Cho CH. Epidermal growth factor and its receptor in chronic active gastritis and gastroduodenal ulcer before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1459-1465
- 7 Hahm KB, Kim DH, Lee KM, Lee JS, Surh YJ, Kim YB, Yoo BM, Kim JH, Joo HJ, Cho YK, Nam KT, Cho SW. Effect of long-term administration of rebamipide on *Helicobacter pylori* infection in mice. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(Suppl 1):24-38
- 8 Amjad M, Kazmi SU, Qureshi SM, Rezaul Karim M. Inhibitory effect of IL-4 on the production of IL-1 beta and TNF-alpha by gastric mononuclear cells of *Helicobacter pylori* infected patients. *Ir J Med Sci* 2001;170:112-116
- 9 Simpson KW, Strauss Ayali D, Straubinger RK, Scanziani E, McDonough PL, Straubinger AF, Chang YF, Esteves MI, Fox JG, Domeneghini C, Arebi N, Calam J. *Helicobacter pylori* infection in the cat: evaluation of gastric colonization, inflammation and function. *Helicobacter* 2001;6:1-14
- 10 Bodger K, Bromelow K, Wyatt JJ, Heatley RV. Interleukin 10 in *Helicobacter pylori* associated gastritis: immunohistochemical localisation and in vitro effects on cytokine secretion. *J Clin Pathol* 2001;54:285-292
- 11 Neu B, Puschmann AJ, Mayerhofer A, Hutzler P, Grossmann J, Lippl F, Schepp W, Prinz C. TNF-alpha induces apoptosis of parietal cells. *Biochem Pharmacol* 2003;65:1755-1760
- 12 Koyama S. Flow cytometric measurement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and its receptors in gastric epithelium and infiltrating mucosal lymphocytes in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:763-770
- 13 Furuta S, Goto H, Niwa Y, Ohmiya N, Kamiya K, Oguri A, Hayakawa T, Mori N. Interferon-gamma regulates apoptosis by releasing soluble tumor necrosis factor receptors in a gastric epithelial cell line. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:1283-1290
- 14 Yea SS, Yang YI, Jang WH, Lee YJ, Bae HS, Paik KH. Association between TNF-alpha promoter polymorphism and *Helicobacter pylori* cagA subtype infection. *J Clin Pathol* 2001; 54:703-706
- 15 Schiemann U, Konturek J, Assert R, Rembiasz K, Domschke W, Konturek S, Pfeiffer A. mRNA expression of EGF receptor ligands in atrophic gastritis before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Med Sci Monit* 2002;8:CR53-CR58
- 16 Schiemann U, Konturek JW, Osterhoff M, Assert R, Rembiasz K, Pfeiffer D, Schatz H, Domschke W, Pfeiffer A. Decreased expression of epidermal growth factor receptor and mRNA of its ligands in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:23-31

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 研究快报 •

食管鳞癌组织 III 型胶原和纤维粘连蛋白表达的临床意义

李小飞, 刘 焜, 程庆书, 王小平, 汪 健, 卢 强, 刘 勇

李小飞, 刘焜, 程庆书, 王小平, 汪健, 卢强, 刘勇, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院胸外科 陕西省西安市 710038

项目负责人: 李小飞, 710038, 陕西省西安市, 中国人民解放军第四军医大学唐都医院胸外科。

电话: 029-83377437 传真: 029-83377436

收稿日期: 2004-03-19 接收日期: 2004-07-15

摘要

目的: 食管癌的发生、发展和预后虽与多种因素有关, 但未定论。癌间质是影响癌临床行为的重要因素, III型胶原和纤维粘连蛋白(FN)是肿瘤基质的主要成分。我们研究了III型胶原和FN在食管癌组织的表达及其临床意义。

方法: 食管鳞癌手术切除存档蜡块标本 102 例, 用免疫组化方法观察FN和III型胶原在食管鳞癌组织中的分布特征, 并和食管鳞癌临床特征诸如淋巴结转移、肿瘤浸润深度、癌分化程度、临床TNM分期作对比分析。

结果: 食管鳞癌组织中III型胶原主要分布于癌细胞质, 阳性率 71.6%, 其次分布于间质, 呈纤维状。FN分布于癌间质呈纤维状包绕癌巢, 阳性率 73%; 淋巴结转移组FN阳性率 63%, 而无淋巴结转移组阳性率 83% ($P < 0.05$), 表明FN阳性的食管鳞癌不易发生淋巴结转移。

结论: 食管鳞癌细胞具有产生III型胶原的能力。FN对癌的扩散可能有限制作用。

李小飞, 刘焜, 程庆书, 王小平, 汪健, 卢强, 刘勇. 食管鳞癌组织 III 型胶原和纤维粘连蛋白表达的临床意义. 世界华人消化杂志 2004;12(9):2192-2195
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2192.asp>

0 引言

食管癌是我国最常见的恶性肿瘤之一^[1-7], 其发生、发展和预后虽与多种因素有关, 但迄今未定论^[8-9]。癌间