

胃食管反流病与相关基因多态性的研究进展

夏丽琼 张靖 朱金水

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃十二指肠内容物反流入食管引起胃灼热等症状,可引起反流性食管炎以及咽喉、气道等食管邻近的组织损害。GERD是临床常见的一种慢性疾病,其在欧美国家的患病率达到10%~20%,在亚洲地区的患病率为5%,在我国的发病率呈逐年上升的趋势,已成为严重影响人们生活质量的主要消化疾病之一。

GERD的发病机制主要为防御机制削弱、胃排空延迟、食管感觉异常、攻击因子刺激,其中防御机制削弱表现为抗反流屏障障碍(食管下括约肌压力降低、一过性食管下括约肌松弛、解剖结构缺陷、食管裂孔疝、贲门切除术后等)、食管酸清除能力降低、组织抵抗力降低,攻击因子包括胃酸、消化酶、胆汁、酒精、刺激性食物、非甾体消炎药等。GERD的发生是一个长期多因素的发展过程,目前已有大量临床研究表明GERD可能与年龄、性别、肥胖、不良生活习惯、生活环境、心理因素、幽门螺杆菌(Hp)感染等多种因素有关。近年在GERD的临床研究中发现GERD的发生存在家族聚集性,同卵双生者发生GERD的概率比异卵双生者高,提示除了一些外部的致病因素外,遗传因素可能在GERD的发病中起着重要作用。尤其近期研究发现GERD与多种基因多态性发生存在相关性,其中的发病机制有所不同,本文就此按照发病机制分类作一综述。

一、攻击因子变化

白细胞介素(IL)-1 β 和白细胞介素1-受体拮抗基因(IL-1RN): IL-1 β 是一种重要的前炎性细胞因子,存在3个等位基因多态性,分别在-511、-31和+3954位点C-T碱基发生突变,由此产生的基因多态性与疾病的发生发展密切相关^[1]。Kim等^[2]的研究通过PCR-RFLP法发现糜烂性食管炎(EE)患者胃黏膜IL-1 β 表达较对照组和非糜烂性反流病(NERD)患者明显增加;IL-1B-511 TT基因型和T等位基因较CC基因型和C等位基因在胃黏膜IL-1 β 表达量明显增加。另有两项研究的结果同样显示IL-1B-511 TT基因型和T等位基因较CC基因型和C等位基因发生反流性食管炎的风险更高^[3-4]。Cheng等^[3]的研究结果显示IL-1B-31 CC基因型和C等位基因较TT基因型和T等位基因发生反流性食管炎的风险更高。上述研究结果表明IL-1B-511和-31基因多态性与胃黏膜IL-1 β 表达量相关。发生机制可能是Hp感染能上调IL-1 β ,并可以启动和放大Hp感染后炎症反应。另有研究表明随着胃黏膜IL-1 β 转录水平表达增加,胃酸分泌量减少,增加萎缩性胃炎的发病风险,从而可

以起到保护食管免受高酸刺激的损害,降低食管炎发病率的作用。由此可见,IL-1 β 既可通过促进炎症的发生导致食管炎发病风险增加,又可通过直接或间接减少胃酸分泌而对食管起保护作用。

Queiroz等^[5]的研究结果显示反流性食管炎患者中IL-1RN 22基因型比例较低。李熲等^[6]的研究结果显示IL-1RN 22基因型较LL基因型发生反流性食管炎的风险下降了近70%。上述结果提示IL-1RN 2等位基因可能是GERD的保护因素。

二、防御机制削弱

1. 基质金属蛋白酶(MMP): MMP家族蛋白通过降解细胞外基质和基底膜中的各种蛋白,破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,导致肿瘤侵袭转移。Cheung等^[7]的研究通过检测食管腺癌患者和正常对照者MMP1 1G/2G、MMP3 6A/5A、MMP12 -82A/G、MMP12 1082A/G基因型,发现MMP1、MMP3基因多态性与GERD的发生均明显相关($P=0.002$, $P=0.04$);在合并有GERD的研究对象中,MMP1 2G等位基因和2G/2G基因型发生食管腺癌的风险更高。说明突变型MMP基因导致食管黏膜屏障破坏增加,从而导致GERD甚至食管腺癌的发生。

2. E-钙黏蛋白:E-钙黏蛋白是一种上皮细胞跨膜糖蛋白,可以与Ca²⁺结合而介导钙依赖的细胞间黏附,对保持组织结构的完整性和极性起着极其重要的作用。当E-钙黏蛋白表达下降或缺失,细胞间的相互黏附能力下降,可能引起食管黏膜屏障作用减弱从而导致GERD发生。有研究发现GERD食管上皮细胞间的通透性增加与E-钙黏蛋白的溶蛋白性裂解有关^[8]。提示E-钙黏蛋白有望作为GERD发生过程中的生物学标记。

3. 表皮生长因子(EGF): EGF参与细胞增殖和分化,研究证实组织或血清中EGF基因表达过量与食管鳞癌和腺癌的发生相关。研究发现EGF基因多态性位于+61位点A-G碱基发生突变,GERD患者中AG基因型、GG基因型比例较对照组高($P=0.02$);GG基因型与食管腺癌的发生明显相关($OR 9.71$, $95\% CI=3.8\sim 25.0$);同时血清EGF水平明显升高,较对照组发生食管腺癌的风险明显升高^[9]。正常EGF途径可能参与修复和维持食管黏膜完整性,是一个保护性因素。突变型EGF导致食管黏膜屏障功能降低,攻击因子刺激时更易导致发生GERD。说明GG基因型是GERD、食管腺癌的危险因素,EGF基因多态性可能是GERD患者易患食管腺癌的机制之一。

4. 谷胱甘肽转硫酶(GSTs): GSTP1是GSTs家族中酸性同工酶 π 的编码基因,位于染色体11q13。GSTP1基因的外显子5(Ile105 \rightarrow Val)和外显子6(Ala114 \rightarrow Val)存在多态性,研究表明位于第105位点的氨基酸序列对于蛋白质的生物学功能十分重要。一项纳入119例反流性食管炎患者和121例正常对照者的研究^[10]通过检测GSTP1基因型,发现反流性食管炎组

GSTP1 突变型基因表达率显著高于对照组 (32.11% vs. 20.66%)。李黎等^[11]的研究同样发现 GERD 患者 GSTP1 突变型基因的比例明显高于健康人群; 在 Barrett 食管中的比例高于反流性食管炎及 NERD。上述结果提示 GSTP1 基因多态性与 GERD 发病风险相关, 推测 GSTP1 基因多态性是 GERD 的易感因素。GSTP1 作为重要的一种 GST 亚型, 属于 II 相代谢酶, 能催化内源性或外来有害物质的亲电子基团与谷胱甘肽结合, 形成易溶于水的化合物排出体外。而突变型 GSTP1 酶活性及与亲电子代谢物的亲和力下降, 使食管黏膜对酸或十二指肠液的代谢及亲和能力下降, 通过降低食管黏膜对攻击因子的抵抗力导致 GERD 的发病风险增加。

5. 氨基丁酸转氨酶 (ABAT): Jirholt 等^[12]通过对 36 个家庭进行研究, ABAT 内含子的单核苷酸多态性与 GERD 的发生密切相关 ($P=0.027$); 进一步动物实验发现使用 ABAT 抑制剂可使一过性食管下括约肌松弛、反流发生率减少, 说明 ABAT 可直接影响食管下括约肌, 是 GERD 发生的敏感基因。发生机制可能是由于 ABAT 是降解 γ -氨基丁酸 (GABA) 的第一个催化酶, 抑制 ABAT 导致神经突触接头处 GABA 浓度升高, 增强 GABA 介导的信号通路, 而后者直接影响食管下括约肌, 使人体天然的抗反流屏障功能减弱, 最终导致 GERD 发生。

6. III 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链 (COL3A1): Asling 等^[13]对 36 个家庭进行全基因组连锁分析发现位于 2 号染色体的 COL3A1 在家庭 GERD 传播中占主导地位, COL3A1 与儿童 GERD、成人 GERD 的发生均明显相关 ($P=0.003$, $P=0.022$), 并可导致男性成年人食管裂孔疝的发病风险增加。突变型 COL3A1 基因一方面导致食管组织强度和弹性发生改变, 使食管易受损伤, 另一方面影响受损食管黏膜的恢复, 进而增加 GERD 发生风险。食管裂孔疝通过增加胃食管交界处扩张性和延迟胃排空而增加食管反流, 可能最终导致 GERD 的发生。因此食管裂孔疝的发病风险增加, 意味着 GERD 的发病风险增加。

三、食管感觉异常

G 蛋白 $\beta 3$ 亚单位 (GNB3): G 蛋白由 α 、 β 、 γ 三个亚基构成, 其中 β 亚单位由 GNB3 编码。G 蛋白偶联受体通过调节酸、神经递质、体液因素的反应控制食管感觉功能。目前已有研究表明 GNB3 C825T 基因多态性提高了对酸反流的感知反应^[14]。GERD 患者有正常食管酸暴露, 表达突变型 GNB3 基因的患者食管黏膜对酸反流更敏感, 从而导致胸痛症状明显, 更易发生食管炎。

四、炎症反应增加

1. IL-8: IL-8 又称为趋化因子 CXCL8, 是一种强效的中性粒细胞趋化因子。IL-8 基因多态性位于 -251 位点 T-A 碱基发生突变, 与 IL-8 表达增加相关。一项纳入 20 例无食管黏膜损伤、16 例食管炎、31 例 Barrett 食管、20 例食管异型增生和 21 例食管腺癌共计 108 例有反流症状的研究^[15]发现, 有食管黏膜改变的患者其食管黏膜 IL-8 mRNA 表达量明显高于无食管黏膜改变的患者, 其中食管腺癌患者 IL-8 mRNA 表达量最高。Yoshida 等^[16]发现 IL-8 转录表达存在于各类型 GERD 患者的食管黏膜中 (包括 NERD), 表达量均高于对照组; 并且发现随着食管炎

症程度增加以及食管黏膜内中性粒细胞浸润程度增加, IL-8 转录表达量也增加。另有研究发现 GERD 患者食管黏膜存在 NF- κ B 的激活, NF- κ B 亚基主要定位在表达 IL-8 细胞的细胞核中^[17]。表明 IL-8 黏膜表达量在 GERD 发生初期即出现增高, NF- κ B 可能参与 GERD 发病机制。

2. 蛋白激酶活受体 2 (PAR-2): PARs 是一个新型的 G 蛋白偶联受体家族, 其中仅有 PAR-2 是由胰蛋白酶或肥大细胞类胰蛋白酶激活。PAR-2 广泛分布于胃肠道中。生理或病理状态下, 胃肠道中的蛋白酶 (消化酶, 病原体蛋白酶和炎症细胞蛋白酶) 能直接激活 PAR-2。研究发现 PAR-2 受体位于食管管腔中, 能被胃十二指肠反流液中的胰蛋白酶裂解并激活^[18]。Kandulski 等^[19]的研究显示 GERD 患者黏膜 PAR-2 基因的表达上调了 7~10 倍, 并与 IL-8 表达和组织形态学改变呈正相关。这提示胰蛋白酶-PAR2 途径可能是 GERD 发病机制之一, 引起相关食管黏膜的炎症反应。

五、其他

另有多项研究在动物实验中发现导致 GERD 发生的分子机制。转化生长因子- α (TGF- α) 与表皮生长因子受体 (EGF-R) 结合后, 刺激食管上皮细胞增生, 使食管黏膜损伤后能快速修复。Fujiwara 等^[20]的研究发现在反流性食管炎大鼠模型中, 病灶处食管黏膜组织中 TGF- α 和 EGF-R 的 mRNA 表达量显著高于正常食管黏膜组织中的表达量; 而在使用雷贝拉唑治疗后, 病灶处 TGF- α 和 EGF-R 的 mRNA 表达量显著降低。结果表明 TGF- α 和 EGF-R 在大鼠反流性食管炎中发挥关键作用。

Yamaguchi 等^[21]在大鼠食管炎模型中发现肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和细胞因子诱导中性粒细胞趋化因子-1 (CINC-1) 刺激并调动了活性氧 (ROS) 和过氧化脂质, 从而导致食管炎症发生。TNF- α 基因多态性位于 -308 位点 G-A 碱基发生突变, 与 TNF- α 转录量增加相关。但在反流性食管炎患者与正常人的对照研究中未发现 TNF- α -308 位点基因多态性在两组间有显著性差异^[3,5]。

六、小结与展望

GERD 是一种多因素引起的上消化道动力障碍性疾病, 其病因多、发病机制复杂。随着分子生物学研究的进展, 不断发现 GERD 发生与相关基因的多态性有关, 其发生机制不尽相同。MMP、EGF 等基因多态性与 GERD、食管腺癌的发病风险有相关性, 提示基因多态性在食管黏膜炎症发展至肿瘤的过程中起到作用。当检测到 GERD 患者存在相关突变型基因时, 提示其发生食管腺癌的风险增加。相关基因也可能是治疗食管肿瘤的靶向基因。在动物模型中发现的相关基因多态性, 尚需在研究人群中进一步研究证实。最终, 基因多态性的发现可能对 GERD 预防和治疗有一定价值。

参 考 文 献

- [1] El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*, 2000, 404: 398-402.
- [2] Kim JJ, Kim N, Hwang S, et al. Relationship of interleukin-1b levels and gastroesophageal reflux disease in Korea. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28: 90-98.

- [3] Cheng HH, Chang CS, Wang HJ, et al. Interleukin-1 beta and-10 polymorphisms influence erosive reflux esophagitis and gastritis in Taiwanese patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25: 1443-1451.
- [4] Muramatsu A, Azuma T, Okuda T, et al. Association between interleukin-1 beta-511C/T polymorphism and reflux esophagitis in Japan. *J Gastroenterol*, 2005, 40: 873-877.
- [5] Queiroz DMM, Guerra JB, Rocha GA, et al. IL1B and IL1RN polymorphic genes and Helicobacter pylori cagA strains decrease the risk of reflux esophagitis. *Gastroenterology*, 2004, 127: 73-79.
- [6] 李嫒, 张志广, 闻淑军. 天津地区胃食管反流病患者 IL-1 β 基因多态性的研究. *天津医学*, 2007, 35: 893-896.
- [7] Cheung WY, Zhai RH, Bradbury P, et al. Single nucleotide polymorphisms in the matrix metalloproteinase gene family and the frequency and duration of gastroesophageal reflux disease influence the risk of esophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer*, 2012, 131: 2478-2486.
- [8] Jovov B, Que JW, Tobey NA, et al. Role of E-cadherin in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106: 1039-1047.
- [9] Cheung WY, Zhai RH, Kulke MH, et al. Epidermal growth factor A61G gene polymorphism, gastroesophageal reflux disease and esophageal adenocarcinoma risk. *Carcinogenesis*, 2009, 30: 1363-1367.
- [10] 姜跃龙, 刘新光, 许乐. 北京地区反流性食管炎患者谷胱甘肽转硫酶 P1 基因多态性分析. *临床消化病杂志*, 2006, 18: 237-238.
- [11] 李黎, 张辉, 张腾, 等. 胃食管反流病中医证型与谷胱甘肽转硫酶 P1 基因多态性关联的研究. *中国中西医结合消化杂志*, 2012, 20: 301-303.
- [12] Jirholt J, Asling B, Hammond P, et al. 4-aminobutyrate aminotransferase (ABAT): genetic and pharmacological evidence for an involvement in gastro esophageal reflux disease. *PLoS One*, 2011, 6: e19095.
- [13] Asling B, Jirholt J, Hammond P, et al. Collagen type III alpha 1 is a gastro-oesophageal reflux disease susceptibility gene and a male risk factor for hiatal hernia. *Gut*, 2009, 58: 1063-1069.
- [14] de Vries DR, ter Linde JJM, van Herwaarden MA, et al. Gastroesophageal reflux disease is associated with the C825T polymorphism in the G-protein beta3 subunit gene (GNB3). *Am J Gastroenterol*, 2009, 104: 281-285.
- [15] Oh DS, DeMeester SR, Vallbohmer D, et al. Reduction of interleukin 8 gene expression in reflux esophagitis and Barrett's esophagus with antireflux surgery. *Arch Surg*, 2007, 142: 554-559.
- [16] Yoshida N, Uchiyama K, Kuroda M, et al. Interleukin-8 expression in the esophageal mucosa of patients with gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*, 2004, 39: 816-822.
- [17] Isomoto H, Saenko VA, Kanazawa Y, et al. Enhanced expression of interleukin-8 and activation of nuclear factor kappa-B in endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99: 589-597.
- [18] Inci K, Edebo A, Olbe L, et al. Expression of protease-activated-receptor 2 (PAR-2) in human esophageal mucosa. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44: 664-671.
- [19] Kandulski A, Wex T, Monkemüller K, et al. Proteinase-activated receptor-2 in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105: 1934-1943.
- [20] Fujiwara Y, Higuchi K, Hamaguchi M, et al. Increased expression of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptors in rat chronic reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19: 521-527.
- [21] Yamaguchi T, Yoshida N, Tomatsuri N, et al. Cytokine-induced neutrophil accumulation in the pathogenesis of acute reflux esophagitis in rats. *Int J Mol Med*, 2005, 16: 71-77.

(收稿日期: 2013-06-17)

(本文编辑: 马超)

夏丽琼, 张靖, 朱金水. 胃食管反流病与相关基因多态性的研究进展 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7 (15): 7106-7108.

中 华 临 床 医 师 杂 志