

· 论 著 ·

幽门螺旋杆菌感染与 Sox2 蛋白在胃癌发病中的相关性研究

谢正兴, 邸雅南, 彭德银, 张 波, 赵 可

(北京航天总医院消化内科 100076)

摘 要:目的 探讨幽门螺旋杆菌(Hp)感染与 Sox2 蛋白在胃癌发病中的相关性。方法 选取 2011 年 1 月至 2016 年 4 月该院收治的胃癌患者 90 例作为研究对象(观察组),另取同期于该院体检的 30 例健康者作为对照组。比较两组间 Hp 感染率、Sox2 表达阳性率以及观察组中两者与病理参数间的相关性。结果 观察组 Hp 感染率、Sox2 表达阳性率分别为 71.1%、58.9%,对照组分别为 33.3%、93.3%,组间比较观察组 Hp 感染率高于对照组,而 Sox2 表达阳性率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。不同肿瘤直径、浸润程度、分化程度及 TNM 分期组间的 Hp 感染率不同($P < 0.05$);Sox2 蛋白表达阳性率则与浸润程度、分化程度及 TNM 分期存在显著相关性($P < 0.05$)。胃癌 Hp 感染与 Sox2 蛋白表达呈负相关($r = -0.798\ 1, P < 0.05$)。结论 Hp 与 Sox2 均与胃癌的发生、发展存在显著相关性,且两者之间呈负相关,可视为重要标志物应用于胃癌的诊断及预后评价中。

关键词:幽门螺旋杆菌; Sox2; 胃癌; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.18.021 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)18-2711-03

Correlation research of Hp infection and Sox2 protein in the attack of gastric cancer

XIE Zhengxing, DI Yanan, PENG Deyin, ZHANG Bo, ZHAO Ke

(Department of Gastroenterology, Beijing Aerospace Hospital, Beijing 100076, China)

Abstract:Objective To study the correlation of Hp infection and Sox2 protein in the attack of gastric cancer. **Methods** 90 patients with gastric cancer treated from January 2011 to April 2016 in our hospital were selected as observation group. 30 healthy check-ups were selected as control group. The Hp infection rate, positive rate of Sox2 protein as well as their correlation with pathological parameters were recorded. **Results** The Hp infection rate and positive rate of Sox2 protein for observation group were 71.1% and 58.9%; the rate for control group were 33.3% and 93.3% ($P < 0.05$); the Hp infection rate based on the different diameters of tumor, infiltration degree, differentiation degree and TNM staging were significantly different ($P < 0.05$); the positive rate of Sox2 protein had an obvious correlation with infiltration degree, differentiation degree and TNM staging ($P < 0.05$); the Hp infection had a negative correlation with the expression of Sox2 protein ($r = -0.798\ 1, P < 0.05$). **Conclusion** Hp and Sox2 has an obvious correlation with the development of gastric cancer; Hp infection has a negative correlation with the expression of Sox2 protein. It is of great importance in the diagnosis and prognosis of gastric cancer.

Key words: Hp; Sox2; gastric cancer; correlation

作为临床最常见的恶性肿瘤之一,胃癌的病死率在全世界恶性肿瘤中居第 2 位。研究证实胃癌的致病因素众多,是一个由自身条件与外部原因共同参与的发展过程。WHO 在 1994 年已经正式宣布幽门螺旋杆菌(Hp)是导致胃癌的发病因素^[1]。另外越来越多的证据证明多种恶性肿瘤皆由肿瘤干细胞(CSCs)所诱导产生。其中 Sox2 是具有代表性的干细胞转录因子,在干细胞的生长与发育过程中发挥着重要的调控作用,其突变和异常表达与多种恶性肿瘤有关^[2,3]。本研究对 Hp 感染与 Sox2 蛋白在胃癌患者中的表达及两者间的交互作用进行研究,以期为胃癌的早期防治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2016 年 4 月本院收治的胃癌患者 90 例(观察组),所有患者均经镜及病理检查确诊。其中男 58 例,女 32 例;年龄 44~72 岁,平均(59.6±6.2)岁;腺癌 74 例,原位癌 13 例,鳞癌 2 例,恶性间质瘤 1 例。取同期于本院体检的 30 例健康者作为对照组,其中男 19 例,女 11 例,年龄 40~68 岁,平均(58.3±5.6)岁。

1.2 方法

1.2.1 酶联免疫吸附试验(ELISA)测 Hp 抗体 收集清晨空

腹静脉血 2 mL,离心取上清液。采用 ELISA 进行检测,试剂盒由 Bio-Checd 公司提供。Ig>20 U/mL 为检测阳性。

1.2.2 免疫组织化学方法测 Sox2 用 S-P 免疫组织化学方法,严格按照试剂盒说明书操作。一抗试剂由 Santa Cruz 公司提供。光镜下进行观测,如细胞核内发现有黄色、棕黄色或褐色颗粒为阳性反应。观察时每张切片上选取 5 个高倍视野,每个视野计数细胞 100 个细胞。阳性细胞数大于 10%为阳性表达,小于 10%为阴性表达。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析,不同组间 Hp 及 Sox2 阳性率差异性比较采用 χ^2 检验,两变量间的相关分析采用 Pearson 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组间 Hp 感染率及 Sox2 表达阳性率比较 观察组 Hp 感染率、Sox2 表达阳性率分别为 71.1%、58.9%,对照组分别为 33.3%、93.3%,组间比较观察组 Hp 感染率高于对照组,而 Sox2 表达阳性率低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 胃癌组 Hp 感染率、Sox2 阳性率与临床病理特征间的相

关性 不同肿瘤直径、浸润程度、分化程度及 TNM 分期组间的 Hp 感染率不同($P<0.05$);Sox2 蛋白表达阳性率则与浸润程度、分化程度及 TNM 分期存在显著相关性($P<0.05$)。见表 2。

表 1 2 组间 Hp 及 Sox2 阳性率比较[n(%)]			
组别	n	Hp 阳性	Sox2 阳性
观察组	90	64(71.1)	53(58.9)
对照组	30	10(33.3)	28(93.3)
χ^2		13.584	12.168
P		<0.05	<0.05

表 2 胃癌组 Hp、Sox2 阳性率与临床病理特征间的相关性[n(%)]							
因素	n	Hp 阳性	χ^2	P	Sox2 阳性	χ^2	P
年龄(岁)							
≤60	54	39(72.2)	0.081	0.776	31(57.4)	0.122	0.726
>60	36	25(69.4)			22(61.1)		
性别							
男	58	41(70.7)	0.014	0.905	34(58.6)	0.005	0.944
女	32	23(71.9)			19(59.4)		
肿瘤直径(cm)							
≤5	29	11(37.9)	22.930	<0.05	17(58.6)	0.001	0.972
>5	61	53(86.9)			36(59.0)		
浸润程度							
浆膜内	31	10(32.3)	34.748	<0.05	24(77.4)	6.707	0.010
浆膜外	59	54(91.5)			29(49.2)		
分化程度							
高分化	21	9(42.9)	23.901	<0.05	19(90.5)	13.972	<0.05
中分化	26	16(61.5)			18(69.2)		
低分化	43	39(90.7)			16(37.2)		
TNM 分期							
I+II	32	12(37.5)	27.306	<0.05	26(81.2)	10.256	0.001
III+IV	58	52(89.7)			27(46.6)		

2.3 Hp 感染率、Sox2 表达在胃癌组中表达的相互关系 胃癌 Hp 感染与 Sox2 蛋白表达呈负相关($r=-0.798, P<0.05$)。见表 3。

表 3 Hp、Sox2 在胃癌组中表达的相互关系[n(%)]		
组别	n	阳性
Hp	90	64(71.1)
Sox2	30	53(58.9)
r		-0.798
P		<0.05

3 讨 论

肿瘤的发生、发展是一个多因素参与、多步骤发展的复杂过程。胃癌的发病涉及 Hp 感染、遗传特质及外界环境。Hp

感染已成为世界性健康问题,在我国感染率一般为 40%~60%^[4]。一旦感染 Hp 则难以根除,造成终身感染^[5]。研究发现,慢性浅表性胃炎患者 Hp 感染可导致泌酸腺萎缩,引发慢性萎缩性胃炎^[6];长期 Hp 感染可加重胃黏膜炎性反应,引发溃疡;另外 Hp 感染还与胃癌的发生密切相关。其具体机制尚未完全明了,目前认为与下列原因有关^[7-8]:(1)Hp 感染后发生胃黏膜的急性或慢性炎性反应,细胞凋亡与增殖间的平衡破坏,造成增生紊乱,引发肿瘤;(2)Hp 感染后导致周期调控蛋白的异常表达,引发细胞异常增殖;(3)Hp 感染后可在胃黏膜中产生多种细菌毒力因子变异,端粒酶活性增加,诱导胃黏膜上皮细胞线粒体基因变异,形成胃癌。

近年来对肿瘤干细胞的研究成为诊断与治疗的热点。研究表明,肿瘤中存在这样一小亚群细胞,可视为肿瘤的“启动细胞”,它们具有高度的自我更新和增殖能力,同时还可抵抗治疗^[9]。转录因子 Sox2 等在维持和调节肿瘤干细胞的自我更新能力、侵袭力方面起着至关重要的作用。人类 Sox2 基因是 Sox(SRY-related HMG-box)基因家族中的一员,具有高度的保守性。Sox2 是决定胃黏膜上皮分化的重要转录因子,控制胃黏膜上皮细胞的分化,调控胃分化标志物的表达。实验证明,在对肿瘤干细胞进行 Sox2 基因敲除后,这些细胞由此便失去了自我更新与增殖、以至形成肿瘤的能力,最终凋亡^[10]。因此这些因子被认为是肿瘤难治、复发的根源。

本研究结果显示,不同肿瘤直径、浸润程度、分化程度及 TNM 分期组间的 Hp 感染率不同($P<0.05$);Sox2 蛋白表达阳性率则与浸润程度、分化程度及 TNM 分期存在显著相关性($P<0.05$)。表明肿瘤体积、分化程度越低、浸润深度越深、临床分期与 Hp 感染率或 Sox2 表达间具有相关性。提示 Hp 与 Sox2 蛋白均与胃癌的发生发展相关,但其分子机制仍需进一步探索。

Sox2 在正常胃黏膜呈阳性表达,在萎缩性胃炎、肠化生和胃癌中表达下降或消失^[11]。而萎缩性胃炎与胃黏膜肠化生都是胃癌发生的危险因素^[12]。观察组 Hp 感染率高于对照组,而 Sox2 表达阳性率低于对照组($P<0.05$),胃癌 Hp 感染与 Sox2 蛋白表达呈负相关($r=-0.798, P<0.05$)。推测或许与 Hp 感染胃黏膜后氧化损伤产生大量细胞因子如白细胞介素、肿瘤坏死因子、干扰素等诱发了 Sox2 的甲基化,使其表达下降。

综上所述, Hp 与 Sox2 均与胃癌的发生发展存在显著相关性,且两者之间呈现负相关,可视为重要标志物应用于胃癌的诊断及预后评价中。

参考文献

[1] 修丽娟,孙大志,刘宁宁,等.幽门螺杆菌阳性胃癌组织中 RUNX3、NF-κB p65 蛋白表达及临床意义[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2016,26(1):11-15.

[2] 徐毅,丁伟基,李文鹏,等.干细胞转录因子 SOX2、OCT4 在不同分化程度胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 中国癌症杂志,2015,29(6):415-422.

[3] 赵文月,杜三军,高会斌. Hp 感染与 SOX2 蛋白在胃癌发病中的作用及关系[J]. 山东医药,2015,32(26):44-45.

[4] 康利. HP 感染与胃癌相关性的临床研究[J]. 内蒙古医学杂志,2015,47(9):1115-1117.

细胞收缩力的作用机制不同,左西孟旦是通过结合于心肌细胞肌钙蛋白 C 氨基末端,增强其对钙离子的敏感性而起到增强心肌收缩力的作用,并不会直接增加细胞内钙离子浓度,故能有效避免心肌舒张功能的损伤^[12-13];同时其还具有开放 ATP 依赖性钾离子通道,起到扩张外周血管与冠脉血管、改善血流动力学的功效^[14-15]。

本研究结果显示,试验组临床疗效明显更优,血浆 NT-proBNP 水平降低更显著,且经核素分级小剂量多巴酚丁胺负荷试验,反映左心室收缩功能储备情况的 LVEF、PER、TPER 的最大变化率显著增加,由此可见左西孟旦治疗射血分数正常心力衰竭效果理想,明显改善左心室收缩功能。另外,此次研究并未同时对左室舒张功能进行测定观察,故有待进一步研究论证。

综上所述,应用左西孟旦治疗心力衰竭射血分数正常患者有助于改善其左心室收缩功能与心脏功能,降低血浆 NT-proBNP 水平,临床疗效较为理想,对促进患者康复、提升其生活质量意义重大,建议临床采纳与推广。

参考文献

[1] 边长勇,尹宗宪,李涛,等.左西孟旦治疗射血分数正常充血性心力衰竭患者的短期疗效[J].国际心血管病杂志,2014,41(3):192-194.

[2] 李尚艾,周新福.左西孟旦联合曲美他嗪治疗老年心力衰竭的疗效观察[J].医学信息,2015,28(8):65-66.

[3] 王娇,张维.左西孟旦对失代偿期心力衰竭患者心脏功能和血浆 N 末端脑钠肽前体水平的影响[J].西部医学,2015,27(3):387-388.

[4] 姚瑞,孙同文,杜优优,等.左西孟旦治疗急性心力衰竭的随机对照临床研究[J].中华急诊医学杂志,2015,24(8):893-896.

[5] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos GA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European society of cardiology. developed in collaboration with the heart failure association of the ESC (HFA) and endorsed by the European society of intensive care medicine(ESICM)[J]. Eur J Heart Fail, 2008,

10(10):933-989.

[6] 李红霞,陈建华.血浆脑钠肽对心力衰竭诊断及预后判断的临床分析[J].中华全科医学,2011,9(8):1209-1210.

[7] 贾志,郭牧,张丽媛,等.左西孟旦对失代偿性心力衰竭患者近期心功能的影响[J].中国综合临床,2014,30(2):113-118.

[8] Quiroz R, Doros G, Shaw P, et al. Comparison of characteristics and outcomes of patients with heart failure preserved ejection fraction versus reduced left ventricular ejection fraction in an urban cohort[J]. Am J Cardiol, 2014,113(4):691-696.

[9] 王瑜,欧阳菊艳,姜淑霞,等.肺心病心力衰竭患者心功能与血浆脑钠肽、c-反应蛋白关系分析[J].临床肺科杂志,2014,19(12):2198-2199.

[10] 左希宏,张艳玲,陈欢.左西孟旦治疗急性心肌梗死左心力衰竭患者的效果观察[J].中国综合临床,2014,30(1):52-54.

[11] Bish K, Redfield MM. Acute heart failure with preserved ejection fraction: unique patient characteristics and targets for therapy[J]. Curr Heart Fail Rep, 2013, 10(3): 190-197.

[12] Penicka M, Vanderheyden M, Bartunek J. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: role of clinical Doppler echocardiography[J]. Heart, 2014, 100(1): 68-76.

[13] 毛山,胡学宁,王崇全.血浆 N 端脑钠肽前体与老年慢性心力衰竭患者心功能的关系研究[J].临床和实验医学杂志,2013,12(9):689-690.

[14] Jorgensen K, Bech-Hanssen O, Houltz E, et al. Effects of levosimendan on left ventricular relaxation and early filling at maintained preload and afterload conditions after aortic valve replacement for aortic stenosis[J]. Circulation, 2008, 117(8): 1075-1081.

[15] 于辉,王文涛,林育任.左西孟旦对心力衰竭病人左室射血分数影响分临床应用研究[J].中国保健营养,2014,24(2):1030-1031.

(收稿日期:2017-03-14 修回日期:2017-05-22)

(上接第 2712 页)

[5] 杨艳丽,刘斌,苏勤军,等.利用组织芯片技术观察 Hp 感染与 p53、p63 表达在胃癌中的相关性[J].现代肿瘤医学,2015,19(24):3619-3622.

[6] 杜亚奇,刘东屏,孙明军. HP 感染和趋化因子及受体 CX-CL12/CXCR4 与胃癌关系研究的最新进展[J].现代肿瘤医学,2014,18(1):229-232.

[7] 刘中娟,郭子建,赵召霞,等.胃蛋白酶原、胃泌素-17 及 Hp-IgG 抗体对胃癌、萎缩性胃炎患者胃粘膜状况的血清学评价[J].标记免疫分析与临床,2014,21(5):576-580.

[8] 马红,崔京远,马文慧,等. TERT 基因多态性及 HP 感染与胃癌遗传易感性的研究[J].中国现代普通外科进展,2013,16(9):678-682.

[9] 陈淑贞. SOX2、C-MYC 和 HER2 在胃癌组织中的表达及临床意义[D]. 济南:山东大学,2012.

[10] 陈忠,谢峰,钟丰云,等.胃癌组织中干细胞标志物 Sox2 的表达及临床意义[J].天津医药,2016,35(5):1-4.

[11] 孙丹,武洋,辛彦. Sox2 和 Cdx2 基因编码蛋白在胃癌及其癌前病变中的表达及意义[J].现代肿瘤医学,2016,24(10):1585-1591.

[12] 张超.胃癌发生过程中转录因子 FOXO4 表达、临床意义及其与 Hp 感染的关系[D]. 济南:山东大学,2013.

(收稿日期:2017-03-10 修回日期:2017-05-18)