

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.20.003

胃底腺息肉和胃增生性息肉患者胃液中胃肠激素的变化^{*}

常丽丽,高 鹤,王利民,李光跃,王 莉,张淑梅,张 静,杨慧君[△]

河北省石家庄市第一医院消化内科,河北石家庄 050011

摘 要:**目的** 观察胃底腺息肉和胃增生性息肉患者胃液中胃肠激素的变化,探讨胃息肉的发病机制。**方法** 选取胃底腺息肉和胃增生性息肉患者及对照者各 124 例,分别纳入胃底腺息肉组、胃增生性息肉组、对照组,采用酶联免疫吸附试验检测胃液中胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II)、胃泌素-17、前列腺素 E₂ (PGE₂)、表皮生长因子(EGF)、黏蛋白(MUC)2 和 MUC5AC 水平。**结果** (1)胃底腺息肉组和胃增生性息肉组患者胃液中 PG I 水平与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$),胃底腺息肉组和胃增生性息肉组 PG II 水平高于对照组($P<0.05$)。(2)胃底腺息肉组和胃增生性息肉组患者胃液中胃泌素-17、EGF、MUC2 水平均明显高于对照组($P<0.05$)。(3)胃底腺息肉组和胃增生性息肉组患者胃液中 PGE₂ 和 MUC5AC 水平均低于对照组($P<0.05$)。**结论** 胃底腺息肉和胃增生性息肉患者存在胃肠激素分泌紊乱,胃液中胃泌素-17、EGF、MUC2 水平升高,PGE₂ 和 MUC5AC 水平降低,这可能是导致胃底腺息肉和胃增生性息肉形成的关键因素,其确切发病机制尚需进一步研究。

关键词:胃底腺息肉; 胃增生性息肉; 胃液; 胃肠激素

中图法分类号:R573.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)20-2921-04

Changes of gastrointestinal hormone in gastric juice of patients with fundic gland polyp and hyperplastic polyp^{*}

CHANG Lili,GAO He,WANG Limin,LI Guangyao,WANG Li,ZHANG Shumei,

ZHANG Jing,YANG Huijun[△]

Department of Gastroenterology,Shijiazhuang Municipal First Hospital,Shijiazhuang,Hebei 050011,China

Abstract: Objective To observe the changes of gastrointestinal hormone of gastric juice in the patients with gastric fundic gland polyp and gastric hyperplastic polyp, and to investigate the pathogenesis of gastric polyps. **Methods** Each 124 cases of gastric juice sample were selected from the patients with gastric fundic gland polyp (gastric fundic gland polyp group) and gastric hyperplastic polyp (gastric hyperplastic polyp group) and controls (control group). The enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was adopted to detect the levels of pepsinogen I (PG I), pepsinogen II (PG II), gastrin-17 (G-17), epidermal growth factor (EGF), PGE₂, mucin (MUC) 2 and MUC5AC. **Results** (1) The level of gastric juice PG I had no statistical difference between the gastric fundic gland polyp group and gastric hyperplastic polyp group with the control group ($P>0.05$); the gastric juice PG II level in the gastric fundic gland polyp group and gastric hyperplastic polyp group was higher than that in the control group ($P<0.05$). (2) The levels of gastric juice gastrin-17, EGF and MUC2 in the gastric fundic gland polyp group and gastric hyperplastic polyp group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). (3) The levels of gastric juice PGE₂ and MUC5AC in the gastric fundic gland polyp group and gastric hyperplastic polyp group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The disorder of gastrointestinal hormone secretion exists in the patients with gastric fundic gland polyp and gastric hyperplastic polyp. The levels of G-17, EGF and MUC2 are increased and the levels of PGE₂ and MUC5AC in gastric juice are decreased, which may be the key factors leading to the formation of gastric fundic gland polyp and gastric hyperplastic polyp, but its definite pathogenesis needs to be further studied.

Key words: gastric fundic gland polyp; gastric hyperplastic polyp; gastric juice; gastrointestinal hormone

胃底腺息肉和胃增生性息肉是胃镜下检出最多 的胃息肉类型,其发病机制尚不明确。胃液微环境的

^{*} 基金项目:河北省医学科学研究重点课题(ZL20140272)。

作者简介:常丽丽,女,主任医师,主要从事消化系统疾病研究。 [△] 通信作者,E-mail:17603119763@163.com。

变化可能与胃底腺息肉和胃增生性息肉的发生关系密切。胃液是由胃壁黏膜各种细胞分泌物组成的透明酸性液体,其成分包括无机物(如盐酸、钾、钠、碳酸氢盐等)、有机物[如胃蛋白酶原、内因子、黏蛋白(MUC)、胃泌素、前列腺素、表皮生长因子(EGF)等]。当十二指肠液反流入胃,胃液中可混杂胆汁酸、胰蛋白酶、脂肪酶等成分。胃息肉患者胃液中哪些成分发生了变化,尚缺乏全面系统的研究。笔者通过观察胃底腺息肉和胃增生性息肉患者胃液中胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II)、胃泌素-17、前列腺素 E₂ (PGE₂)、EGF、MUC2 和 MUC5AC 水平的变化,探讨胃液微环境中胃肠激素的变化与胃底腺息肉和胃增生性息肉形成的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月 1 日至 2018 年 2 月 10 日于本院进行胃镜检查,发现胃底腺息肉或胃增生性息肉的患者。纳入标准:经病理学诊断确诊为胃底腺息肉或胃增生性息肉;年龄 20~80 岁。排除标准:伴内分泌疾病、胃溃疡、胃肠多发性息肉患者;近 7 d 内服用抑制胃酸分泌和中和胃酸药物的患者。最终纳入胃底腺息肉患者 124 例(胃底腺息肉组)和胃增生性息肉患者 124 例(胃增生性息肉组)。选择同期健康体检人群中胃镜检查阴性者 124 例纳入对照组。胃底腺息肉组男 62 例、女 62 例,平均年龄(50.12±29.94)岁;胃增生性息肉组男 62 例、女 62 例,平均年龄(49.89±30.18)岁;对照组男 62 例、女 62 例,平均年龄(51.09±29.47)岁。3 组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过本院伦理委员会审核批准,所有胃镜检查患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 DG5031 酶联免疫检测仪由上海京工实业有限公司生产。胃泌素-17、EGF、PGE₂、PG I、PG II、MUC2、MUC5AC 试剂盒由河北博海生物工程开发有限公司提供。

1.3 方法 取胃底腺息肉组、胃增生性息肉组患者息肉组织送病理检查,并抽取各组研究对象胃液 10 mL 密封,-20℃冰箱冻存。胃液标本自然解冻,

3 500 r/min 离心 10 min 后取上清液。采用 DG5031 酶联免疫检测仪及相关试剂检测胃泌素-17、EGF、PGE₂、PG I、PG II、MUC2、MUC5AC 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计处理和分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组胃液中胃泌素-17、PG I 和 PG II 检测结果比较 胃底腺息肉组和胃增生性息肉组胃泌素-17 水平均高于对照组($P<0.05$)。胃底腺息肉组胃泌素-17 水平低于胃增生性息肉组($P<0.05$)。3 组间 PG I 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。胃底腺息肉组和胃增生性息肉组 PG II 水平均高于对照组($P<0.05$)。胃底腺息肉组 PG II 水平高于胃增生性息肉组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组胃液中胃泌素-17、PG I 和 PG II 检测结果比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	胃泌素-17	PGI	PGII
对照组	124	55.56±17.46	85.14±27.26	11.42±3.37
胃底腺息肉组	124	205.98±37.63 ^a	81.98±34.39	18.01±8.15 ^a
胃增生性息肉组	124	319.52±52.31 ^{ab}	84.05±23.53	14.14±6.28 ^{ab}
<i>F</i>		-41.12	0.87	-4.37
<i>P</i>		<0.05	>0.05	<0.05

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与胃底腺息肉组相比,^b $P<0.05$ 。

2.2 3 组胃液中 EGF、PGE₂、MUC2、MUC5AC 检测结果比较 胃底腺息肉组和胃增生性息肉组胃液中 EGF 水平高于对照组($P<0.05$),胃底腺息肉组和胃增生性息肉组 EGF 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。胃底腺息肉组和胃增生性息肉组 PGE₂ 水平均低于对照组($P<0.05$)。胃底腺息肉组 PGE₂ 水平低于胃增生性息肉组($P<0.05$)。胃底腺息肉组和胃增生性息肉组胃液中 MUC2 水平高于对照组($P<0.05$),MUC5AC 水平低于对照组($P<0.05$)。胃底腺息肉组和胃增生性息肉组 MUC2 和 MUC5AC 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 3 组胃液中 EGF、PGE₂、MUC2、MUC5AC 检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	EGF(pg/mL)	PGE ₂ (pg/mL)	MUC2(ng/mL)	MUC5AC(ng/mL)
对照组	124	5.02±3.04	64.37±11.12	0.00±0.00	57.38±5.95
胃底腺息肉组	124	15.01±5.98 ^a	29.32±7.56 ^a	12.05±4.12 ^a	28.24±11.02 ^a
胃增生性息肉组	124	14.98±9.12 ^a	34.48±5.63 ^{ab}	13.21±4.57 ^a	29.02±10.14 ^a
<i>F</i>		-15.89	26.87	-32	26.04
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与胃底腺息肉组相比,^b $P<0.05$ 。

3 讨 论

大量研究报道,质子泵抑制剂(PPI)应用、胆汁反流、幽门螺杆菌(Hp)感染均在胃底腺息肉和胃增生性息肉的发生、发展过程中起着重要的作用^[1-4]。Hp 感染、胆汁反流或服用 PPI,可导致高胃泌素血症,使胃内腺体增生,息肉形成^[2,5-6]。高胃泌素水平可能是胃息肉形成的中间环节或关键因素^[5]。

胃泌素是胃液中存在的多肽激素,其中最具生物活性、作用最为广泛的是胃泌素-17。正常情况下,胃泌素主要以血清胃泌素形式存在,通过内分泌方式发挥生理作用。异常状态时,胃泌素以自分泌或内分泌或自分泌与内分泌协同作用的方式,导致胃肠黏膜病变发生,如胃癌、胃息肉、结肠癌等^[5-6]。有研究发现,无论是胃底腺息肉还是胃增生性息肉,血液中均存在高胃泌素血症,该研究认为血清胃泌素水平升高,可与靶细胞胃泌素受体结合,通过内分泌方式,刺激腺体和黏膜上皮过度生长,促使息肉形成^[6]。

本研究排除了 PPI 应用的影响,结果显示,胃增生性息肉组和胃底腺息肉组患者胃液中胃泌素-17 水平均明显高于对照组。这表明胃增生性息肉、胃底腺息肉的形成与胃液的高胃泌素水平关系密切,胃泌素可能通过自分泌的方式,直接与靶细胞胃泌素受体结合,刺激胃黏膜及腺体,促进胃息肉的形成。

胃液中除了胃泌素外,还存在前列腺素、EGF、MUC 等。PGE₂ 是胃黏膜的保护因子,促进胃黏膜上皮细胞核酸及蛋白质合成,有助于胃黏膜上皮细胞的快速修复和维持其完整性。此外,PGE₂ 是一种常见的免疫调节因子。多种肿瘤细胞均能使 PGE₂ 水平增加。而血清 PGE₂ 水平过高,会严重影响机体免疫平衡,导致肿瘤细胞增殖、迁移。陈璐等^[7]研究发现,正常胃黏膜中 PGE₂ 水平显著高于萎缩性胃炎胃黏膜中 PGE₂ 水平。张杨等^[8]研究报道,胃肠道恶性肿瘤患者血清 PGE₂ 水平明显升高。而胃息肉患者胃液 PGE₂ 水平的研究鲜有报道。笔者研究显示,胃底腺息肉和胃增生性息肉患者胃液 PGE₂ 水平均明显下降,以胃底腺息肉患者更明显。这提示 PGE₂ 缺乏与胃底腺息肉和胃增生性息肉形成有关。

EGF 对多种组织细胞有强烈的促分裂作用,微量即能强烈刺激细胞生长,与创伤的愈合、细胞的增殖分化及肿瘤的发生均有密切关系。王凯斌等^[9]报道,EGF 在食管癌中表达过量,与疾病的发生、发展关系密切。王纪传等^[10]报道,EGF、表皮生长因子受体在肝癌患者的肝癌组织中呈高表达,且其表达水平与肝癌患者的淋巴结转移和 TNM 分期密切相关。李娜娜等^[11]研究结果发现,胃息肉组患者的血清 EGF 水平高于对照组,认为 EGF 水平升高可能是胃息肉发生的高危因素。笔者研究发现,胃底腺息肉与胃增生

性息肉患者胃液中 EGF 水平明显高于对照者($P < 0.05$),说明胃液中 EGF 水平增高与胃底腺息肉和胃增生性息肉形成均有密切关系,与息肉的病理类型无明显相关性。

MUC 在上皮更新与分化、维持上皮完整性和肿瘤的发生与转移等方面都起到了重要作用。正常情况下,胃液中含 MUC1、MUC6、MUC5AC,不含 MUC2。笔者研究发现,对照组胃液中 MUC2 水平为 0,而胃底腺息肉组与胃增生性息肉组患者胃液中 MUC2 水平明显升高,MUC5AC 水平明显降低。这说明 MUC2 和 MUC5AC 参与了胃增生性息肉和胃底腺息肉的形成,与息肉的病理类型无关。

关于胃蛋白酶原与胃息肉的关系,有少数报道,且结论不一:徐华等^[12]的研究结果显示,胃炎性息肉、增生性息肉及腺瘤性息肉患者血清 PG I 和 PG II 水平与对照组比较,均明显降低;王梦兰等^[6]研究报道,胃增生性息肉组血 PG II 水平高于浅表性胃炎组,胃底腺息肉组血清 PG I、PG II 水平高于浅表性胃炎组,且 Hp 阳性的胃增生性息肉患者血清 PG II 水平明显高于 HP 阴性患者,认为胃底腺息肉及胃增生性息肉均伴明显炎症。本研究结果显示,胃底腺息肉组和胃增生性息肉组患者胃液中 PG I 水平与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而 PG II 水平明显高于对照组($P < 0.05$)。与之前研究的结论存在差异的原因:可能与入选胃息肉患者是否存在 Hp 感染、胆汁反流、PPI 应用或息肉同时伴肠上皮化生、异型增生等有关。息肉的产生可能是在炎症基础上发生的,也可能是在非炎症刺激因子基础上发生的。或许 PG II 水平变化不是胃息肉产生的原因,只是胃息肉伴炎性浸润、肠化生或异型增生的结果。

综上所述,胃底腺息肉和胃增生性息肉患者存在胃肠激素分泌紊乱,胃液中胃泌素-17、EGF、MUC2 水平升高,PGE₂ 和 MUC5AC 水平降低。这可能是导致胃底腺息肉和胃增生性息肉形成的关键因素,其确切发病机制尚需进一步研究。

参考文献

- [1] TAKAHARI K, HARUMA K, OHTANI H, et al. Proton pump inhibitor induction of gastric cobblestone-like lesions in the stomach[J]. Intern Med, 2017, 56(20): 2699-2703.
- [2] 高鹤,常丽丽,高富贵,等.胃息肉质子泵抑制剂应用及胃液微环境变化分析[J].中华消化杂志,2019,39(4):260-263.
- [3] 常丽丽,高鹤,封博华,等.胃底腺息肉和增生性息肉伴胆汁反流患者幽门螺杆菌感染状况[J].中华消化杂志,2018,38(8):557-559.
- [4] 高鹤,来文辉,张学丛,等.胆汁反流与(下转第 2928 页)

异表达基因主要富集在肿瘤的灶性黏附、转录调控失调、蛋白多糖信号通路中。同时为了验证 GSE2509 数据库得出的推论,本研究又挖掘了另一个大肠癌相关 GE21510 数据库,通过表达量分析发现与正常对照标本相比,CD133 及 LGR5 基因的表达量在癌组织中显著高表达,进一步证明了肿瘤发病与 CD133 及 LGR5 基因高表达之间的相关性。同时本研究还对 GSE72718 数据库进行了分析,结果发现,相对于原发性无转移结直肠癌,CD133 基因水平在结直肠癌伴肝转移中显著升高($P<0.05$),而 LGR5 基因水平略有升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。这提示了 CD133 基因高表达与肿瘤侵袭性之间的相关性。

综上所述,CD133 和 LGR5 基因和蛋白在结直肠癌组织高表达,且与肿瘤侵袭性相关,相关的分子机制需要更深入的研究。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30.

[2] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): E359-E386.

[3] CHA B S, PARK K S, PARK J S. Signature mRNA markers in extracellular vesicles for the accurate diagnosis of colorectal cancer[J]. J Biologic Engineer, 2020, 14(1): 1-9.

[4] HAN Y, XUE X, JIANG M, et al. LGR5, a relevant marker of cancer stem cells, indicates a poor prognosis in colorectal cancer patients; a Meta-analysis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39(2): 267-273.

[5] WU W, CAO J, JI Z, et al. Co-expression of Lgr5 and CXCR4 characterizes cancer stem-like cells of colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(49): 81144.

[6] DOMINIK K J, HEIN L, KURTH I, et al. Targeting cancer stem cells: promises and challenges[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2016, 16(1): 38-58.

[7] CHANG J C. Cancer stem cells: role in tumor growth, recurrence, metastasis, and treatment resistance[J]. Medicine, 2016, 95(1 Suppl 1): S20-S25.

[8] LUKA S, MYKLEBUST M P, LEH S, et al. LGR5 and CD133 as prognostic and predictive markers for fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy in colorectal cancer[J]. Acta Oncologica, 2016, 55(12): 1-9.

[9] PROVENZANI A, FRONZA R, LORENI F, et al. Global alterations in mRNA polysomal recruitment in a cell model of colorectal cancer progression to metastasis[J]. Carcinogenesis, 2006, 27(7): 1323-1333.

[10] STAUB E, GROENE J, HEINZE M, et al. An expression module of WIPF1-coexpressed genes identifies patients with favorable prognosis in three tumor types[J]. J Mole Med, 2009, 87(6): 633-644.

[11] GLUMAC P M, LEBEAU A M. The role of CD133 in cancer: a concise review[J]. Clin Translat Med, 2018, 7(1): 18.

[12] ZHAO Y, PENG J, ZHANG E, et al. CD133 expression may be useful as a prognostic indicator in colorectal cancer, a tool for optimizing therapy and supportive evidence for the cancer stem cell hypothesis; a Meta-analysis[J]. Oncotarget, 2016, 7(9): 10023-10036.

[13] HUANG R, MO D, WU J, et al. CD133 expression correlates with clinicopathologic features and poor prognosis of colorectal cancer patients; an updated Meta-analysis of 37 studies[J]. Medicine, 2018, 97(23): e10446.

[14] KLOSE J, EISSELE J, VOLZ C, et al. Salinomycin inhibits metastatic colorectal cancer growth and interferes with Wnt/ β -catenin signaling in CD133⁺ human colorectal cancer cells[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 896.

(收稿日期: 2019-12-24 修回日期: 2020-05-20)

(上接第 2923 页)

贲门息肉、胃息肉及十二指肠息肉的关系[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(1): 49-51.

[5] 郭建超, 王颖, 苏连明, 等. 胃泌素 17 在胃癌及癌前疾病中应用进展[J]. 中华临床医师杂志, 2017, 11(5): 807-809.

[6] 王梦兰, 刘珺良, 王艳红, 等. 胃增生性息肉和胃腺息肉患者血清胃功能指标及幽门螺杆菌感染情况的分析[J]. 中国综合临床, 2019, 35(5): 459-463.

[7] 陈璐, 汶明琦, 王捷虹, 等. 调胃饮对慢性萎缩性胃炎大鼠血清胃泌素和前列腺素 E2 的调控作用[J]. 西部中医药, 2019, 32(7): 24-28.

[8] 张杨, 仲光娟, 陈佛来. 胃肠道恶性肿瘤患者肿瘤复发相关因子 PGE2、IL-2 的水平及其与临床特征的关系[J]. 癌

症进展, 2019, 17(3): 341-343.

[9] 王凯斌, 贺伯伟, 徐军, 等. TRAP1、EGF 在食管癌中的表达及其与临床病理的相关性[J]. 海南医学, 2020, 31(8): 983-985.

[10] 王纪传, 戴英增, 王婷婷. 表皮生长因子、雄激素受体和表皮生长因子受体在肝癌组织中的表达及影响因素分析[J]. 癌症进展, 2020, 18(5): 505-508.

[11] 李嫒嫒, 艾迎春, 朱艳丽. 血清表皮生长因子与胃息肉关系的研究[J]. 黑龙江医药科学, 2012, 35(1): 16-17.

[12] 徐华, 陈易, 汤金海, 等. 胃息肉患者检测血清胃蛋白酶原的临床价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2013, 22(8): 774-776.

(收稿日期: 2020-03-02 修回日期: 2020-06-07)