

慢性萎缩性胃炎与细胞凋亡和增殖的研究进展*

★ 赵霞 (南京中医药大学 南京 210029)

★ 潘华峰 刘静 (广州中医药大学 广州 510405)

关键词:慢性萎缩性胃炎;细胞凋亡;增殖

中图分类号:R 文献标识码:A

慢性萎缩性胃炎(CAG)在胃粘膜癌前病变中占有重要地位,其癌变率为 2.55%~7.46%。萎缩性胃炎伴肠化被认为是胃癌的一种癌前病变,经过一个漫长的,多阶段、多基因的变异积累过程可发展成胃癌^[1]。研究表明,肿瘤的发生与细胞凋亡及增殖失衡密切相关。

1 CAG 与细胞凋亡和增殖

细胞凋亡(Apoptosis)是由自稳机制促发的细胞程序化死亡,受基因调控。1972 年英国科学家 Kerr 等人首先提出了生物学中的 Apoptosis 的概念^[2]。细胞凋亡作为细胞的一种基本生命现象,不仅在个体形成、器官细胞量的平衡、机体衰老方面发挥重要作用,而且它与肿瘤的发生也密切相关。细胞凋亡与增殖失衡是肿瘤发生的生物学基础。

细胞凋亡是胃粘膜上皮细胞死亡的主要形式,与其生长发育、衰老、炎症及肿瘤等生理病理状态密切相关。粘膜凭借凋亡与增殖之间的平衡维持其完整性,细胞凋亡的抑制与细胞增殖的增强两者都是肿瘤发生和生物学基础。近年来研究发现,胃粘膜病变和细胞增殖及凋亡关系密切,细胞增殖和凋亡的相互消长决定了许多胃粘膜病变的发生、发展及转归^[3,4]。细胞凋亡是胃肠道上皮细胞丢失的主要途径,胃肠道细胞凋亡异常,便会导致胃肠疾病的发生。正常胃粘膜细胞凋亡很少,且主要位于粘膜表面,增殖细胞则位于胃小凹腺颈部。在萎缩性胃炎、肠化生及不典型增生胃粘膜中,凋亡细胞可分布于胃小凹全层,其中以肠化生组织凋亡率最高;在胃癌组织,细胞凋亡率明显低下肠化生和不典型增生,而增殖指数却明显高于后两者。虽然胃癌细胞凋亡减少,但大多数致癌因素如化学致癌剂、放射线等在实验性胃癌发生的早期阶段都能引起凋亡增加,同时也刺激细胞增殖^[5]。研究发现 CAG 胃粘膜细胞凋亡增加,并认为此种变化与粘膜萎缩、肠化乃至癌变都有密切关系^[6,7],有学者据此推测细胞凋亡是胃癌演化进程中的早期事件^[8]。研究还发现细胞凋亡与细胞增殖呈负相关^[9]。胃癌病人细胞凋亡受抑已是共识,而慢性萎缩性胃炎为胃癌前变化的最初阶段,国内临床报道中药可以阻断或逆转胃癌的癌前病变^[10],但其分子机制尚待阐明。因此,从细胞凋亡的角度阐明中药治疗 CAG,干预胃癌的发生是我们研究的内容之一。

2 细胞凋亡的基因调控

细胞凋亡受多种基因调控,它们在基因水平或蛋白水平相互作用,形成一个非常复杂的调控网络,决定着细胞的生存与死亡。大量的资料显示,许多癌基因、原癌基因和抑癌基因参与细胞凋亡。细胞凋亡的基因调控:目前发现的细胞凋亡有关基因有 3 类,即抑制细胞凋亡基因、促细胞凋亡基因和在细胞凋亡过程中协助的基因。已发现的抑凋亡基因有 Bcl-2、C-abl、Ras 等;促凋亡基因有 c-myc、p53、Bax、Fas、Rb、TGF- β 等。

bcl-2 癌基因是 Tsujimoto 等人^[8]1984 年最先从滤泡性 B 细胞淋巴瘤中分离出来的抑凋亡基因。bcl-2 蛋白能与细胞中一种称作 bax 的蛋白质结合,而这种结合对 bcl-2 的抗细胞凋亡功能起重要调控作用,bax 高度表达可抑制 bcl-2 对细胞凋亡的抑制作用,两者的表达程度决定了细胞命运^[11~13]。在胃肠道 bcl-2 蛋白的表达存在于 65% 的伴肠化的萎缩性胃炎和 80% 的不典型增生上皮中^[14]。bcl-2 蛋白过度表达而抑制细胞凋亡,使细胞寿命延长,基因受损,为进一步向恶性细胞转化提供条件。

c-myc 基因是与细胞生长调节有关的原癌基因,具有引起细胞增殖和诱导细胞凋亡的双重作用。c-myc 基因编码的 c-Myc 蛋白,是出现凋亡抑或增殖,取决于细胞接受外来信号如生长因子的存在与否^[15]。当生长因子缺乏时,c-myc 的转录水平低下,使细胞处于 G1 停滞阶段,并诱导细胞凋亡的发生,且这种作用可被 bcl-2 的作用所抑制^[16]。尽管有许多证据表明,c-myc 基因还具有与其促进细胞增殖相反的功能,即诱导细胞凋亡^[17]。研究发现,在向胃癌发生的过程中,c-myc 基因表达具有增高的趋势,且与凋亡受抑制平行^[18]。

P53 基因定位于染色体 17P 上,有野生型和突变型两种,野生型 P53 基因的缺失或失活和突变型 P53 基因的扩增已被证实是许多肿瘤发生的原因,突变型 P53 基因有较强的表达^[19]。研究发现在正常胃粘膜、萎缩性胃炎伴肠上皮化生、萎缩性胃炎伴不典型增生、胃癌各组中,P53 阳性表达率呈逐渐增加的趋势^[20]。因而胃癌细胞凋亡是多因素参与、多步骤发生的复杂过程。

3 细胞增殖的调控

细胞周期调控异常与细胞癌变密切相关,CyclinE 是细胞周期 G1/S 期转移调控的一个正性调节因子,在细胞周期

* 广东省教育厅自然科学基金课题(Z02013)

中含量是呈周期性变化的细胞周期调节蛋白^[21]。异常情况下 CyclinE 蛋白失去周期性表达,而在整个细胞周期中表达水平高,则可使细胞发生异常增殖^[22]。从而参与肿瘤的发生发展,有人发现在胃癌 CyclinE 基因扩增率为 15%^[23]。李氏^[24]等的研究发现 CyclinE 蛋白阳性表达率在正常胃粘膜→萎缩性胃炎伴肠上化生→萎缩性胃炎伴不典型增生→胃癌转化过程中,呈逐渐升高,说明 CyclinE 蛋白阳性表达可能是胃癌发生发展过程中的重要分子事件。

PNCA 蛋白作为 DNA 聚合酶的辅助因子,是目前公认的细胞增殖标记物,能直接反映细胞增殖状态,其表达上调或下调提示细胞增殖水平的上升或下降。朱舜时^[25]等的研究发现叶酸能使慢性萎缩性胃炎患者胃粘膜细胞 PNCA 的表达下调,从而抑制增殖,阻断胃癌前病变的进展。

4 医药对细胞凋亡与增殖的影响

细胞凋亡与增殖是中医阴阳学说在细胞水平上的体现。葛金文等^[26]认为细胞作为构成人体最基本的功能单位,同样包含阴阳两方面的属性,即细胞增殖属阳,细胞凋亡属阴,增殖与凋亡的平衡实质上是阴阳在细胞水平上的平衡。这种平衡一旦被打破,就会出现阴阳偏盛偏衰的病证。研究表明中药可促进或抑制细胞凋亡的发生^[27,28]。

5 展望

中医药对胃癌前变化尤其是慢性萎缩性胃炎的防治具有独特的作用和明显的优势。有关中药对细胞凋亡与增殖的诱导或抑制作用及其分子机制的研究正方兴未艾,尤其是对有诱导肿瘤细胞凋亡作用的抗癌中药研究较多。中医中药对胃癌前变化的研究则着重于改善临床症状、病理形态、抗 HP 等,也有从癌基因 c-myc、bcl-2 抑癌基因 P16、P53 及 PKA 信号来研究胃癌及胃癌前病变等。但从细胞凋亡及增殖的角度来研究中医治法以及在辨证论治思想指导下组成的复方治疗慢性萎缩性胃炎的机理尚未见报道。

参考文献

- [1] Correa P, Shiao YH. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis[J]. Cancer Res, 1994, 54: 1 941
- [2] Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetics[J]. Br Cancer, 1972, 26: 239
- [3] Thompson C B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease[J]. Science, 1995, 267: 1 456
- [4] Potten C S, Booth C. The role of radiation induced and spontaneous apoptosis in the homeostasis of the gastrointestinal epithelium: a brief review[J]. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 1997, 118: 473
- [5] Li YQ, Fan CY, Connor PJ, et al. Carcinogenesis, 1992, 13: 361
- [6] Hiwa H, Endo K, Wada R, et al. cellular proliferation and differentiation in rat atrophic gastric mucosa induced by N'-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine[J]. J Clin Gastroenterol, 1997, 25 (Suppl 1): S116
- [7] Ishida M, Gomyo Y, Tatebe S, et al. apoptosis in human gastric mucosa, chronic gastritis, dysplasia and carcinoma: analysis by terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling [J]. Virchows Arch, 1996, 428(4-5): 229
- [8] Lkeda M, Shomori K, Endo K, et al. Frequent occurrence of apoptosis is an early event in the oncogenesis of human gastric carcinoma[J]. Virchows Arch, 1998, 432(1): 43
- [9] 刘海峰, 刘为纹, 房殿春. 胃癌及其癌前病变中细胞凋亡与增殖间关系的研究[J]. 世界华人消化杂志, 1999, 7(8): 649
- [10] 王文, 张仲海, 夏天消萎灵对大鼠胃粘膜癌前病变的逆转作用[J]. 新中医, 1999, 31 (7): 39
- [11] 汤新之. 细胞凋亡的分子机制[J]. 中国中西医结合外科杂志, 1998, 4(1): 60
- [12] Reed JC. Double identity for proteins of the bcl-2 family[J]. Nature, 1997, 387: 773
- [13] Brown R. The bcl-2 family of proteins[J]. British Medical Bulletin, 1997, 53: 466
- [14] Lawwers GY, Gregory V, James PH. Immunohistochemical evidence of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia[J]. Cancer, 1994, 73(12): 2 900
- [15] Evan GI, Wyllie AH, Gilbert CS, et al. Induction of apoptosis in i-broblast by c-myc protein[J]. Cell, 1992, 69: 119
- [16] Biseonnette RP, Echeverre F, Mahboubi A, et al. Apoptosis cell death induced by c-myc is inhibited by bcl-2[J]. Nature, 1992, 359: 552
- [17] Shim H, Chun Y S, Lewis B C, et al. A unique glucose dependent apoptotic pathway induced by c-myc[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95: 1 511
- [18] 陆水钧, 范钰, 林庚金, 等. 维甲酸对大鼠胃粘膜癌变 DNA 含量、c-myc 基因 mRNA 表达及细胞凋亡的影响[J]. 上海医学, 2001, 24(5): 295
- [19] 刘晓颖, 陈小野, 张海燕, 等. 脾气虚证与胃粘膜 P53 基因表达关系的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 1999, 5(3): 15
- [20] 李远晃, 徐志林. 胃癌组织 cyclinE 和 P53 蛋白表达的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2002, 12(1): 23
- [21] Gong L, Ardel B, Traganos F, et al. Unscheduled expression of cyclin B1 and cyclin in several leukemic and solid tumor cell line[J]. Cancer Res, 1994, 54: 4 285
- [22] Resnitzki D, Gossen M, Bujard H, et al. Acceleration of the G1/S phase transition by cyclin D1 and E with an inducible system[J]. Mol Cell Biol, 1997, 14: 1 669
- [23] Akama Y, Yasui W, Yokozaki H, et al. Frequent amplification of the cyclinE gene in human gastric carcinomas[J]. Jpn J Cancer Res, 1995, 86: 617
- [24] 李远晃, 徐志林. 胃癌组织 CyclinE 和 P53 蛋白表达的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2002, 12(1): 23
- [25] 朱舜时, 夏书军, 陈晓宇, 等. 叶酸治疗萎缩性胃炎并干预胃癌生成的分子生物学机制[J]. 胃肠病学, 2002, 7(2): 86
- [26] 葛金文, 陈大舜. 细胞凋亡在中医药研究中的地位[J]. 湖南中医学院学报, 1997, 17: 68
- [27] 左云飞, 魏巍, 张耀铮, 等. 槐香烯诱导肝癌腹瘤细胞系 Hca-F25/cL-16A3 凋亡的实验研究[J]. 中药药理与临床, 1998, 14 (2): 20
- [28] 刘玉涛, 周禾, 白小微, 等. 枸杞多糖对小鼠胸腺细胞凋亡的调节[J]. 北京医科大学学报, 1996, 28(2): 111

(收稿日期: 2004-09-28)