

COX-2基因多态性及*H pylori*感染与胃癌高发区甘肃河西地区胃癌的相关性

朱克祥, 李玉民, 李汛, 石斌, 周文策, 单勇, 刘涛, 何雯婷, 俸铁兰

■背景资料

我国胃癌的发病率和死亡率高居恶性肿瘤发病的第3位, 但胃癌发病的确切机制尚不清楚, 现多倾向于胃癌是由菌株-环境-宿主共同作用的多基因疾病。因此, 从宿主因素方面研究胃癌发病的易感性具有重要意义。

朱克祥, 李玉民, 李汛, 周文策, 单勇, 兰州大学第一医院普外二科 甘肃省兰州市 730000

石斌, 兰州大学第一医院重症监护室 甘肃省兰州市 730000
刘涛, 何雯婷, 兰州大学第一医院肿瘤防治中心 甘肃省兰州市 730000

俸铁兰, 兰州大学第一医院手术室 甘肃省兰州市 730000

朱克祥, 硕士, 主治医师, 主要从事消化道肿瘤的研究。

作者贡献分布: 此课题由朱克祥, 李玉民, 李汛, 石斌及周文策设计; 研究过程由朱克祥与单勇完成; 标本收集由朱克祥, 刘涛, 何雯婷及俸铁兰完成; 论文的撰写由朱克祥完成; 李玉民资助本研究并对论文校正。

通讯作者: 李玉民, 730000, 甘肃省兰州市, 兰州大学第一医院普外二科, 肝胆胰外科研究所, 肝移植中心。

lmy19621225@hotmail.com

电话: 0931-8625200-6321

收稿日期: 2008-04-04 修回日期: 2008-06-11

接受日期: 2008-06-20 在线出版日期: 2008-07-28

Association of COX-2 genetic polymorphisms and *H pylori* infection with gastric cancer in high-incidence Hexi area of Gansu Province in China

Ke-Xiang Zhu, Yu-Min Li, Xun Li, Bin Shi,
Wen-Ce Zhou, Yong Shan, Tao Liu, Wen-Ting He,
Tie-Lan Feng

Ke-Xiang Zhu, Yu-Min Li, Xun Li, Wen-Ce Zhou, Yong Shan, the Second Department of General Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Bin Shi, Intensive Care Unit, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Tao Liu, Wen-Ting He, Cancer Center, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Tie-Lan Feng, Operating Room, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Professor Yu-Min Li, Research Institute of Hepatopancreatobiliary and the Second Department of General Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. lmy19621225@hotmail.com

Received: 2008-04-04 Revised: 2008-06-11

Accepted: 2008-06-20 Published online: 2008-07-28

Abstract

AIM: To investigate the relationship among cyclooxygenase-2 (COX-2) polymorphisms (COX-2-899G>C and COX-2 codon587G>A), *H pylori* infection and susceptibility to gastric cancer in high-incidence Hexi area of Gansu

Province in China.

METHODS: Blood samples were collected from 140 patients with gastric carcinoma and 125 normal persons in Hexi area of Gansu Province. Genomic DNA was extracted by phenol chloroform method and polymorphisms of COX-2-899G>C (G to C) and codon 587G>A(G to A) were genotyped by PCR-TaqMan. For detection of *H pylori* infection, Warthin-starry staining was used.

RESULTS: Three kinds of COX-2-899G>C genotypes were found, including GG, GC and CC. Their frequencies in gastric cancer patients were 72.9%, 21.4%, 5.7% and their frequencies in the normal controls were 84.0%, 12.8%, 3.2%, respectively. COX-2-899C carriers had an increased risk of gastric carcinoma (OR = 1.956, 95% CI: 1.067-3.586). COX-2 587codonG>A included three genotypes: G/G, G/A and A/A. Their frequencies in the cancer patients were 86.4%, 11.4%, 2.2%, and in the normal controls were 89.6%, 9.6%, 0.8%, respectively. However, No significant differences of COX-2 587codon G>A polymorphisms were observed between the cancer patients and the normal controls in each genotype. The rate of *H pylori* infection was significantly higher in the cancer patients than that in the healthy control (68.6% vs 50.4%, $P = 0.003$). Stratification analysis showed that COX-2 -899C carrier with *H pylori* infection had a higher risk for gastric cancer (OR = 2.471, 95% CI: 1.076-5.675).

CONCLUSION: COX-2 -899C genotype may increase the susceptibility to gastric cancer in high-incidence Hexi area of Gansu province in China. In addition, *H pylori* infection and COX-2 -899C play a synergic role in gastric cancer pathogenesis. However, COX-2 codon 587G>A has no relation with gastric cancer in this area.

Key Words: Cyclooxygenase-2; *H pylori*; Polymorphism; Gastric cancer

Zhu KX, Li YM, Li X, Shi B, Zhou WC, Shan Y, Liu T, He WT, Feng TL. Association of COX-2 genetic polymorphisms and *H pylori* infection with gastric cancer

■同行评议者

马欣, 主任医师,
甘肃省人民医院
消化科

in high-incidence Hexi area of Gansu Province in China. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(21): 2364-2370

摘要

目的: 研究COX-2-899G>C, COX-2codon 587G>A基因多态性在胃癌高发区甘肃河西地区健康人群与胃癌患者的分布, 检测幽门螺旋杆菌(*H pylori*)在上述人群中的感染情况, 探讨COX-2 -899G>C, COX-2codon587G>A基因多态性以及*H pylori*感染与河西地区胃癌发生的关系。

方法: 采用PCR-TaqMan探针法检测甘肃河西地区健康人群和胃癌患者COX-2 -899G>C, COX-2codon 587G>A的基因多态性, 用Warhin-starry染色法检测本研究对象的*H pylori*感染率。

结果: COX-2-899G>C分为G/G, G/C, C/C三种基因型, 其频率在胃癌患者中分别为72.9%, 21.4%, 5.7%; 在普通人群中分别为84.0%, 12.8%, 3.2%。与G/G基因型相比, COX-2-899*C基因携带者患胃癌的风险增加($OR = 1.956$, 95% CI: 1.067-3.586)。COX-2 codon587G>A三种基因型为G/G, G/A, A/A, 其频率在胃癌患者中分别为86.4%, 11.4%, 2.2%; 在健康人群中分别为89.6%, 9.6%, 0.8%。COX-2codon 587G>A三种基因型在胃癌组和健康对照组间无显著性差别。*H pylori*感染率在胃癌组和对照组分别为68.6%, 50.4%, 两组间具有显著差异($P = 0.003$)。分层分析提示COX-2 -899*C基因携带者若同时伴有*H pylori*感染, 其患胃癌的风险明显增加($OR = 2.471$, 95% CI: 1.076-5.675)。

结论: COX-2 -899G>C的C等位基因增加我国胃癌高发区甘肃河西地区胃癌发病的风险, 而且与*H pylori*感染对胃癌的发病有一定的协同作用; COX-2 codon 587G>A基因多态性与甘肃河西地区胃癌的易感性无关。

关键词: 环氧化酶-2; 基因多态性; 幽门螺旋杆菌; 胃癌

朱克祥, 李玉民, 李汛, 石斌, 周文策, 单勇, 刘涛, 何雯婷, 俸铁兰. COX-2基因多态性及*H pylori*感染与胃癌高发区甘肃河西地区胃癌的相关性. 世界华人消化杂志 2008; 16(21): 2364-2370
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2364.asp>

0 引言

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。2005年我

国约有40万的胃癌新发病例和30万死亡病例, 发病率和死亡率高居全部恶性肿瘤发病的第3位^[1]。20世纪80年代以来, 幽门螺杆菌(*H pylori*)与胃癌的关系受到广泛关注, 被认为是胃癌发生的独立危险因素。然而, 在*H pylori*感染人群中仅有少数个体发展为胃癌, 这说明胃癌发生是多因素综合的结果, 其中遗传特性所决定的个体易感性扮演着不可忽视的角色。COX-2不仅是启动炎症反应的关键酶, 而且还参与多种肿瘤的发生和发展过程。既往对COX-2与胃癌的关系探讨多体现在COX-2在胃癌组织中表达水平的研究, 迄今鲜见COX-2启动子区-899G>C和COX-2codon 587G>A多态性与胃癌关系的报道。本研究探讨COX-2启动子区-899G>A、COX-2codon 587 G>A多态性以及*H pylori*感染与胃癌高发区甘肃河西地区胃癌易感性的关系。

1 材料和方法

1.1 材料 140例胃癌病例为2007-07/2007-11在甘肃省张掖市医院, 甘肃省武威市医院, 甘肃省酒泉市医院胃镜室进行胃镜检查, 胃镜及活检病理诊断均为胃癌的患者, 125例对照人群为同时期在本地区进行胃镜体检的健康人群。研究对象均为汉族。吸烟者定义为既往或目前每天吸烟1支以上, 并持续1年或1年以上者。胃癌家族史定义为家族中有1名以上一级亲属或2名以上二级亲属患有胃癌者。每位研究对象胃镜检查时活检胃黏膜3-5块用40 g/L甲醛溶液固定。同时所有研究对象在胃镜检查后采集外周静脉血2 mL(外周静脉穿刺置入EDTA抗凝管)先放入液氮罐冷冻, 后转入-80℃冰柜保存。

1.2 方法

1.2.1 *H pylori*感染检测: 用Warhin-starry法检测*H pylori*。在Warthin-starry染色中, *H pylori*呈棕褐色微弯曲短杆状, 常位于胃黏膜表面或/和胃小凹及肿瘤性腺腔内, 呈散在、密集或成堆分布。无*H pylori*检出者为阴性。

1.2.2 基因多态性位点分型: 采用常规蛋白酶K、酚/氯仿法抽提外周血基因组DNA。PCR-TaqMan探针对COX-2基因-899G>C和COX-2 codon 587G>A位点基因分型。COX-2启动子-899和第10外显子codon587基因位点的TaqMan探针及其引物由上海基康生物有限公司设计合成。COX-2 -899G>C的引物和探针的序列如下: Primer fw: 5'-ACCCGT GGAGCTCACATTA ACTAT-3'; Primer rev:

■研究前沿

COX-2在多种肿瘤组织中呈现高表达, 与胃癌等消化系统肿瘤的发生、发展和转移之间具有明显相关性, 因此, COX-2与胃癌的关系密切。但是, 目前对COX-2与胃癌关系的研究多集中在COX-2在胃癌组之中的表达, 而对COX-2单核苷酸多态性与胃癌发病的易感性则比较少。而单核苷酸多态性是继限制性片段长度多态性、微卫星之后从宿主(基因多态性)方面研究胃癌的第三代遗传标记。

■相关报道

潘凯枫 *et al* 研究胃癌高发发现场不同阶段胃癌癌前病变病例和胃癌病例, 对COX-2基因启动子区和编码区基因的多态位点及频率进行筛查, 并对基因多态与胃癌及癌前病变的关系进行研究。结果发现, COX-2基因的启动子区和编码区存在多个多态位点, 其中启动子区和COX-2转录水平密切相关的-1195G>A多态与胃癌的发病风险密切相关。

5'-ATACTGTTCTCCGTACCTTCACCC-3'; 等位基因G特异性TaqMan探针: Probe(G)5'-FAM-CCTTTCCCgCCTCTCTTTCCA-TAMRA-3'; 等位基因C特异性TaqMan探针: Probe(C)5'-TET-ACCTTTCCCcCCTCTCTTTCCAAGA-TAMRA-3', 扩增片段长125 bp. COX-2codon 587G>A的引物和探针的序列如下: Primer fw: 5'-GAGCTCATTAACAG TCACCATCA-3', Primer rev: 5'-ACGTTCTTTTAGTATATGT GGGATTG-3', 等位基因G特异性TaqMan探针: Probe(G)5'-FAM-TTCTTCCCgCTC CgGACTAGATGA-TAMRA-3', 等位基因A特异性TaqMan探针Probe(A)5'-TET-CAAGTTCTTCCCgCTCCaGACTAGATG -TAMRA-3', 扩增片段长87 bp. COX-2 -899G>C和codon 587 G>A的PCR反应体系均为10 μ L, 其中含2 \times TaqMan Master Mix(购自ABI)5.0 μ L, Forward primer 0.45 μ L(10 μ mol/L), Reverse primer 0.45 μ L(10 μ mol/L), TaqMan FAM probe 0.25 μ L(10 μ mol/L), TaqMan TET probe 0.25 μ L(10 μ mol/L), Template DNA 2.0 μ L(10 mg/L), ddH₂O 1.6 μ L. 在Rotor Gene3000型荧光定量PCR仪进行扩增反应, COX-2 -899G>C扩增参数: 开始先50 $^{\circ}$ C预热2 min, 95 $^{\circ}$ C预变性10 min, 然后95 $^{\circ}$ C变性5 s, 60 $^{\circ}$ C复性30 s, 共40个循环. COX-2codon 587G>A扩增参数: 开始先50 $^{\circ}$ C预热2 min, 95 $^{\circ}$ C预变性10 min, 然后95 $^{\circ}$ C变性10 s, 60 $^{\circ}$ C复性35 s, 共40个循环. Rotor-Gene 6.1.81软件判读基因型. 实验中设阴性对照和阳性对照, 并采用单纯随机抽样法对其中50例样本进行重复基因型检测, COX-2 -899G>C和codon 587 G>A分别获得一致结果。

统计学处理 用 χ^2 检验比较分类变量和基因分型在胃癌组和健康对照组中的分布差异. 以非条件Logistic回归计算相对风险度(odds ratio, OR)及其95%可信区间(confidence interval, CI), 评价各基因型与胃癌发病风险的关系, 并以年龄、性别、吸烟史、*H pylori*感染和胃癌家族史对等位基因频率进行分层分析. 数据统计学分析采用SPSS13.0软件包。

2 结果

2.1 一般特征 胃癌患者组年龄25-84岁, 中位年龄59岁; 健康对照组年龄24-81岁, 中位年龄58岁. 两组间的年龄、性别和吸烟人数构成差异均无统计学意义($P>0.05$), 而胃癌阳性

表 1 胃癌患者和健康对照组的一般特征 $n(\%)$

特征	健康对照组	胃癌组	<i>P</i>
中位年龄(范围)	58(24-81)	59(25-84)	0.539
<65岁	70(56.0)	80(57.1)	
≥ 65 岁	55(44.0)	60(42.9)	
性别			0.896
男	85(68.0)	94(67.1)	
女	40(32.0)	46(32.9)	
吸烟状况			0.924
吸烟	58(46.4)	74(52.9)	
不吸烟	67(53.6)	66(47.4)	
胃癌家族史			0.038
有	17(13.6)	33(23.6)	
无	108(86.4)	107(76.4)	
<i>H pylori</i> 感染			0.003
阳性	63(50.4)	96(68.6)	
阴性	62(49.6)	44(31.4)	

家族史在胃癌组中的比例明显高于健康对照组(23.6% vs 13.6%, $P = 0.038$). 在胃癌组中, *H pylori*阳性者分布频率高于对照组(68.6% vs 50.4%, $P = 0.003$, 表1)。

2.2 COX-2 587 codon G>A基因多态性在胃癌及健康对照组中频率分布及比较 COX-2codon 587G>A多态性位点有GG、GA和AA 3种基因型(图1), 他们的分布频率及其与胃癌风险度的关系归纳于表2. GG、GA和AA 3种基因型的其频率在对照组中分别为89.6%, 9.6%和0.8%, 在胃癌组中分别为86.4%, 11.4%和2.2%. 经检验两组基因型分布符合Hardy-weinberg平衡规律($P>0.05$). 以COX-2 codon 587 GG基因型作参照, 单独携带codon 587GA或携带codon 587 AA基因型的个体对患胃癌的风险均无统计学差异(GA型: $OR = 1.234$, 95% CI: 0.559-2.732; AA型: $OR = 2.777$, 95% CI: 0.285-27.087). 将携带codon 587GA和携带codon 587 AA型者合并后与携带codon 587 GG型相比较, 带有587*A基因型的个体在两组之间仍无明显的差别($OR = 1.353$, 95% CI: 0.693-2.866). 进一步分层分析亦未见COX-2codon 587G>A与胃癌风险度关联有显著统计学意义。

2.3 COX-2 -899G>C基因多态性在胃癌及健康对照组中频率分布及比较 COX-2 -899G>C多态性位点有GG、GC和CC 3种基因型(图2), 3种基因型分布频率及其与胃癌风险度的关系见表3. 3种基因型GG、GC和CC其频率在胃癌组中分别为72.9%, 21.4%和5.7%, 在对照组中分别为

表 2 COX-2codon 587G>A基因型在胃癌和对照中的分布 (n, %)

基因型	健康对照组	胃癌组	OR	95% CI
GG	112(89.6)	121(86.4)	1.0	
GA	12(9.6)	16(11.4)	1.234	0.559-2.732
AA	1(0.8)	3(2.2)	2.777	0.285-27.087
GA+AA	13(10.4)	19(13.6)	1.353	0.693-2.866
G等位基因	118(94.4)	129(92.1)	1.0	
A等位基因	7(5.6)	11(7.9)	1.437	0.540-3.830

表 3 COX-2 -899G>C基因型在胃癌和对照中的分布 (n, %)

基因型	健康对照组	胃癌组	OR	95% CI
GG	105(84.0)	102(72.9)	1.0	reference
GC	16(12.8)	30(21.4)	1.930	0.993-3.254
CC	4(3.2)	8(5.7)	2.059	0.601-7.049
GC+CC	20(26.0)	38(27.1)	1.956	1.067-3.586
G等位基因	113(90.4)	117(83.6)	1.0	reference
C等位基因	12(9.6)	23(16.4)	1.714	0.737-3.988

84.0%, 12.8%和3.2%。经检验两组基因型分布符合Hardy-weinberg平衡规律($P>0.05$)。与COX-2 -899GG纯合子基因型相比, 单独携带-899 GC杂合子或携带-899CC纯合子基因型的个体在胃癌组和对照组之间均无统计学差异(GC型: $OR = 1.930$, 95% CI: 0.993-3.254; CC型: $OR = 2.059$, 95% CI: 0.601-7.049)。但将携带-899 GC和携带-899CC型者合并后与携带-899GG型相比较, 带有COX-2 -899*C基因型的个体在胃癌组显著增高, OR 值为1.956(95% CI: 1.067-3.586)。

2.4 COX-2 -899G>C基因多态性与胃癌关系的相关性分析 按年龄、性别、吸烟史、*H pylori*感染和胃癌家族史对COX-2 -899G>C等位基因频率在病例和对照组中进行分层分析(表4), 并将GC和CC 2种基因型合并后与纯合型GG作比较。结果显示: 在年龄、性别、吸烟史的分层分析中未观察到基因型胃癌和对照两组间的分布差异。但在*H pylori*感染分层中, *H pylori*感染阳性同时携带COX-2 -899*C基因型的个体在胃癌组明显高于对照组(29.2% vs 14.3%), *H pylori*感染后COX-2 -899*C基因型携带者相对于COX-2 -899GG携带者患胃癌的风险增加2.47倍($OR = 2.471$, 95% CI: 1.076-5.675); 在具有胃癌家族史的人群中, 携带COX-2 -899*C基因型的个体患胃癌的风险是携带COX-2 -899GG基因型的3.81倍($OR = 3.810$, 95% CI: 1.110-1.307)。

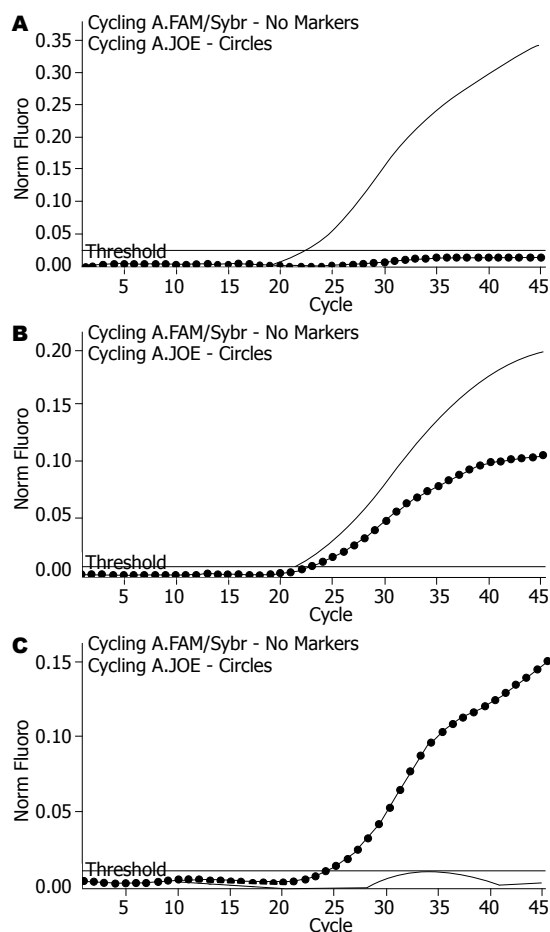


图 1 COX-2 codon 587 G>A多态性位点PCR-TaqMan. A: COX-2codon 587G>A(GG型); B: COX-2codon 587G>A(GA型); C: COX-2codon 587G>A(AA型)。

3 讨论

胃癌是由生物因素、环境因素和宿主因素共同作用, 多阶段, 多步骤的衍进而成的恶性疾病。经典流行病学调查结果认为, 胃癌主要与重盐、喜食腌渍、熏烤等含亚硝酸盐食品及慢性胃疾病史等因素关系密切, 多食新鲜蔬菜水果则具有降低胃癌危险性的作用^[2]。然而近年来我国居民饮食结构发生了较大变化, 总体趋于合理, 但胃癌死亡率的下降趋势并不明显, 有些地区甚至仍呈上升趋势。因此, 人们把胃癌发生的研究重点逐渐转移到生物和遗传因素上。*H pylori*感染是胃癌发生的主要的生物因素^[3]。本研究显示甘肃河西地区胃癌组*H pylori*感染阳性率为68.6%, 高于对照组的50.4%, *H pylori*感染者罹患胃癌的风险增加2.15倍, 与几项^[4-6]关于*H pylori*与胃癌关系的Meta分析结果显示的*H pylori*与胃癌关系 OR 值一般在2-4之间的结论相一致。表明*H pylori*感染同样在河西地区胃癌的发生过程中起着重要的作用。

■创新盘点

本文选择COX-2 587 G>A, COX-2 -899G>C两个对COX-2基因功能具有影响的位点对COX-2基因SNP与胃癌关系进行研究, 迄今是首次研究, 具有明显的创新性。同时, 本研究采用目前国外有大量应用, 而国内仍应有很少的实时定量PCR-TaqMan法对上述SNP位点进行给予分型, 方法新颖。

■应用要点

本研究从基因水平研究胃癌发病的易感性, 尽管尚属初步研究, 但COX-2 587 G>A, COX-2 -899G>C与胃癌关系经过大量样本验证后可以作为胃癌早期诊断和预警标记。*H pylori*感染与胃癌的关系表明根除*H pylori*感染同样对胃癌高发区河西地区胃癌防治极其重要。

环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是花生四烯酸合成前列腺素过程中的关键限速酶。目前, 已知COX至少有2中同种异构体, 结构型COX-1和诱导型COX-2。COX-1和COX-2在结构上有60%以上的同源性, 并且有相似的酶活性。COX-1发挥看家作用, 其mRNA和蛋白质水平在人体内保持相对恒定, 主要调节生理性PG的合成, 维持机体的正常的生理功能, 如保护胃黏膜、调节肾脏血流和控制血小板的聚集等。而COX-2是一种诱导酶, 在正常状态下大多数组织不表达, 但在炎症因子、致癌剂、癌基因(如*v-src*、*ras*)产物等刺激作用下诱导表达。已大量研究表明COX-2在多种肿瘤组织中呈现高表达, 与胃癌等消化系统肿瘤的发生、发展和转移之间具有明显相关性^[7-9], 但国内对COX-2基因多态性与胃癌关系的研究报道少见。我们对COX-2基因-899 bp G>C和10外显子587密码子G>A多态性与胃癌高发区甘肃河西地区胃癌的关系进行首次研究。我们的研究表明: COX-2 codon 587G>A多态性与甘肃河西地区胃癌的发生无明显的相关性; 携带COX-2 -899*C基因型的个体在胃癌组明显高于对照组人群, 提示COX-2 -899*C基因型比COX-2 -899GG基因型对胃癌更具有易感性, 在相同环境下携带COX-2 -899*C基因型的个体患胃癌风险增加。同时, 我们的研究还提示-899*C基因与*H pylori*感染具有协同作用, 携带COX-2 -899*C基因型者若长期经历*H pylori*的慢性感染, 其慢性的胃部炎性疾病可能会更易转化为胃癌。然而, 携带COX-2 -899*C基因型的个体对胃癌易感性增加的原因尚不能阐明, 可能与-899G>C影响COX-2的转录活性有关。转录水平上的调控是COX-2基因调控表达和稳定性的主要机制^[10]。与COX-2基因转录活性有关的启动子区域具有典型的TATA盒, 其上游还有CCAAT增强子序列、AP-2、NF- κ B、IL-6、SP-1、EST-1以及CRE等多个顺式作用元件, 可结合相应的反式作用因子, 从而实现COX-2基因转录水平的调控^[11-12]。其中SP1是一个O-糖基化的转录调节因子, 是一正性转录调节因子, 他识别10个核苷酸长度的同源序列5'-GGGGCGGGG-3', 即他通过一个富含G的元件(如GC盒)而起作用^[13-14]。COX-2 -899 bp位于转录因子SP-1结合域内^[15], 由于转录起始点上游的转录调控元件之间存在着错综复杂的连带关系, COX-2 -899G>C的多态性改变影响了转录

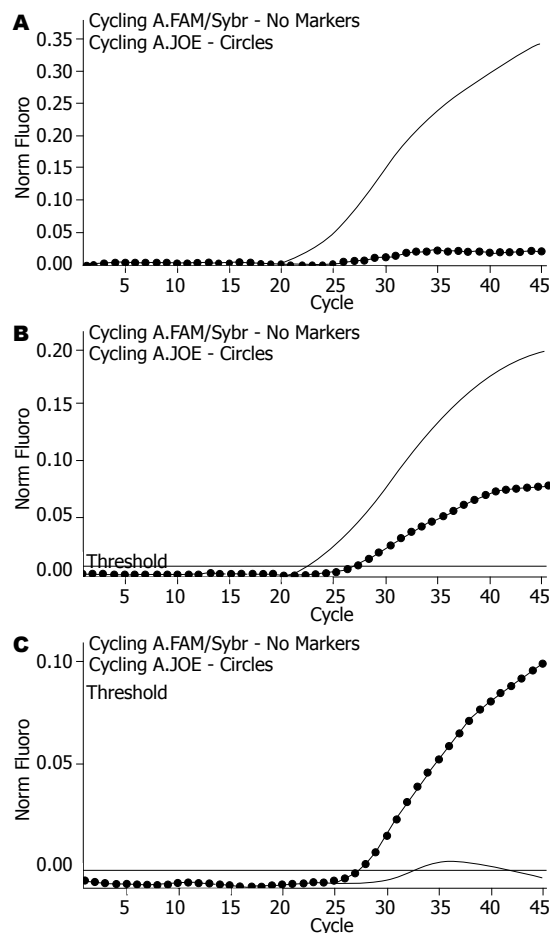


图2 COX-2 -899G>C多态性位点PCR-TaqMan. A: COX-2 -899G>C(GG型); B: COX-2 -899G>C(GC型); C: COX-2 -899G>C(CC型)。

调控元件之间的作用方式, 从而影响COX-2的转录性表达。在一项前列腺癌的研究中认为携带COX-2 -899C等位基因的美籍黑人患前列腺癌的风险增加^[16]。Konheim *et al*^[17]在研究COX-2与2型糖尿病发病的易感性时, 发现与-899GG型相比, 携带COX-2 -899CC纯合子基因型的印第安人2型糖尿病的发病率增加了30%。

许多研究证实*H pylori*感染与诱导COX-2的表达有明显的相关性, 在*H pylori*感染的胃黏膜中COX-2 mRNA和蛋白表达明显增加^[18-19]。*H pylori*感染后诱导多种炎性因子的活化, 而炎性因子如NF- κ B、IL-6活化后可结合COX-2基因的相应启动子区的转录元件, 进而调节COX-2在胃癌中的作用。此可帮助我们理解*H pylori*感染与COX-2 -899G>C对胃癌关系的联合作用, 但其具体的机制仍不清楚。

遗传因素对胃癌发病非常重要。胃癌发生于同卵同胞和家族聚集现象都支持这一观点。胃癌发生的家族聚集现象的重要原因之一是共同

表 4 COX-2 -899G>C基因型与胃癌发病风险的相关性的分层分析

分层类别	健康对照组		胃癌组		OR	95% CI
	G/G	C携带者	GG	C携带者		
年龄						
<65岁	59	11	61	19	1.671	0.733-3.810
≥65岁	46	9	41	19	2.369	0.965-5.813
性别						
男	75	10	73	21	2.518	0.951-4.894
女	30	10	29	17	1.759	0.629-4.471
吸烟状况						
吸烟	50	8	54	20	2.315	0.936-5.726
不吸烟	55	12	48	18	1.719	0.752-3.929
胃癌家族史						
有	10	7	9	24	3.810	1.110-1.307
无	95	13	93	14	1.100	0.491-2.466
H pylori感染						
阳性	54	9	68	28	2.471	1.076-5.675
阴性	51	11	34	10	1.364	0.522-3.562

■同行评价
本研究设计合理, 创新性强, 结论真实, 具有一定的临床实用价值.

的环境和(或)遗传学基础.

在世界范围内, 我国属于胃癌高发的国家之一, 而甘肃河西地区又是我国胃癌的一个高发区, 该地区胃癌检出率为7.79%^[20]. 本研究选择胃癌高发区甘肃河西地区胃癌患者作为研究对象, 并取相同地理条、年龄性别相近的健康人作对照, 具有明显的区域性和现实意义. 值得注意的是, 本研究只能视为初步研究, 有关结论有必要进一步扩大样本验证.

4 参考文献

1 Yang L. Incidence and mortality of gastric cancer in China. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 17-20

2 Peek RM Jr, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 28-37

3 Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Gastric cancer and Helicobacter pylori infection. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57 Suppl 3: 51-65

4 Azuma T, Ohtani M, Yamazaki Y, Higashi H, Hatakeyama M. Meta-analysis of the relationship between CagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2004; 126: 1926-1927; author reply 1927-1928

5 Poddar U, Yachha SK. Helicobacter pylori in children: an Indian perspective. *Indian Pediatr* 2007; 44: 761-770

6 Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125: 1636-1644

7 Mao XY, Wang XG, Lv XJ, Xu L, Han CB. COX-2 expression in gastric cancer and its relationship with angiogenesis using tissue microarray. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3466-3471

8 Li M, Liu W, Zhu YF, Chen YL, Zhang BZ, Wang

R. Correlation of COX-2 and K-ras expression to clinical outcome in gastric cancer. *Acta Oncol* 2006; 45: 1115-1119

9 Samaka RM, Abdou AG, Abd El-Wahed MM, Kandil MA, El-Kady NM. Cyclooxygenase-2 expression in chronic gastritis and gastric carcinoma, correlation with prognostic parameters. *J Egypt Natl Canc Inst* 2006; 18: 363-374

10 Gasparini G, Longo R, Sarmiento R, Morabito A. Inhibitors of cyclo-oxygenase 2: a new class of anticancer agents? *Lancet Oncol* 2003; 4: 605-615

11 Appleby SB, Ristimäki A, Neilson K, Narko K, Hla T. Structure of the human cyclo-oxygenase-2 gene. *Biochem J* 1994; 302: 723-727

12 Lukiw WJ, Bazan NG. Strong nuclear factor-kappaB-DNA binding parallels cyclooxygenase-2 gene transcription in aging and in sporadic Alzheimer's disease superior temporal lobe neocortex. *J Neurosci Res* 1998; 53: 583-592

13 Maclean KN, Kraus E, Kraus JP. The dominant role of Sp1 in regulating the cystathionine beta-synthase -1a and -1b promoters facilitates potential tissue-specific regulation by Kruppel-like factors. *J Biol Chem* 2004; 279: 8558-8566

14 Lee J, Kosaras B, Aleyasin H, Han JA, Park DS, Ratan RR, Kowall NW, Ferrante RJ, Lee SW, Ryu H. Role of cyclooxygenase-2 induction by transcription factor Sp1 and Sp3 in neuronal oxidative and DNA damage response. *FASEB J* 2006; 20: 2375-2377

15 Grabe N. AliBaba2: context specific identification of transcription factor binding sites. *In Silico Biol* 2002; 2: S1-S15

16 Panguluri RC, Long LO, Chen W, Wang S, Coulibaly A, Ukoli F, Jackson A, Weinrich S, Ahaghotu C, Isaacs W, Kittles RA. COX-2 gene promoter haplotypes and prostate cancer risk. *Carcinogenesis* 2004; 25: 961-966

17 Konheim YL, Wolford JK. Association of a promoter variant in the inducible cyclooxygenase-2 gene (PTGS2) with type 2 diabetes mellitus in Pima

- Indians. *Hum Genet* 2003; 113: 377-381
- 18 Konturek PC, Rembiasz K, Konturek SJ, Stachura J, Bielanski W, Galuschka K, Karcz D, Hahn EG. Gene expression of ornithine decarboxylase, cyclooxygenase-2, and gastrin in atrophic gastric mucosa infected with *Helicobacter pylori* before and after eradication therapy. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 36-46
- 19 Guo XL, Wang LE, Du SY, Fan CL, Li L, Wang P, Yuan Y. Association of cyclooxygenase-2 expression with *Hp-cagA* infection in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 246-249
- 20 李玉民, 石斌, 柴琛, 李汛, 周文策, 刘虎, 米登海, 段国学, 王芳, 徐创贵, 张勇, 邓瑞, 郭进华, 张正坤, 傅汉中, 施耀仁, 梁聚民, 孙文勤, 薛群基, 刘维民. 甘肃省河西地区胃癌发病状况的调查. *中华普通外科杂志* 2004; 19: 183-184

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

第八届全国消化道恶性病变介入诊疗暨消化介入 新技术研讨会征文通知

本刊讯 为满足全国专家、学者和临床一线医师对消化性病变介入/内镜新技术研究、探讨和交流的需求, 进一步提升国内消化系疾病尤其是消化道恶性病变介入/内镜诊治的技术水平, 上海同仁医院联合福建省肿瘤医院, 定于2008-11-7/12在福建省福州市举办第八届全国消化道恶性病变介入诊疗暨消化介入新技术研讨会. 会议由福建省抗癌协会、福建省消化内镜学会和福建省放射学会介入学组具体承办. 中华消化内镜学杂志、中华放射学杂志、世界华人消化杂志和介入放射学杂志共同参与协办. 会议将着重介绍消化道病变内镜治疗、介入放射学治疗、肿瘤内外科治疗的新理论、新技术和新方法, 为各相关交叉学科之间的相互交流和研讨搭建一个平台. 本次会议拟安排相关学科的著名专家围绕食管、胆管和胃肠道等消化道管腔内支架治疗应用技术和发生的问题, 以及消化道病变的消化内镜、介入放射和内外科治疗新进展等热点课题进行精彩演讲及深入研讨. 会议中还将安排疑难案例讨论及手术操作演示, 内容精彩. 参会者将授予国家级一类继续医学教育学分10分.

1 征稿内容

消化道恶性病变内镜治疗、介入放射治疗、外科治疗、肿瘤化学治疗、生物治疗及免疫治疗等; 消化系良性疾病(如: 门静脉高压、胆道结石和消化道出血等)的内镜及介入新技术应用; 消化病诊治边缘交叉学科与消化介入诊治新技术相关的论著、文献综述、临床经验和个案报告等稿件.

2 征稿要求

(1)专题讲座由组委会约稿, 也可自荐, 需全文; (2)论著需1000字以内的标准论文摘要, 包括目的、方法、结果和结论四要素. 经验交流、短篇报道等全文限1000字以内; (3)所有稿件内容应科学、创新、实用、数据准确, 书写规范, 稿件应是未发表过的论文. 优秀论文将安排在国家级杂志上发表; (4)邮寄稿件要求Word格式打印, 并附软盘, 特别鼓励E-mail投稿(以附件Word格式传送); (5)截稿日期: 2008-08-31.

3 联系方式

林海澜, 350014, 福州市福马路凤坂马路顶91号福建省肿瘤医院介入科. hailan@pub2.fz.fj.cn; 手机: 13850171973, 电话: 0591-83660063-8428, 8017, 传真: 0591-83546120
施宏, 350014, 福州市福马路凤坂马路顶91号福建省肿瘤医院内镜科. endoshihong@hotmail.com; 手机: 13959105615, 电话: 0591-83660063-8428, 8017, 传真: 0591-83546120