维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2001)02-0220-03

细胞凋亡与胃癌发生研究进展

李 宇 综述；吴小翎 审校

（重庆医科大学第二临床学院消化内科 重庆 400010）

【中国图书分类法分类号】R735.2 【文献标识码】A 【收稿日期】1999-06-15

最近的研究证实，疾病是由致病因子直接或间接通过凋亡基因突变，蛋白调控失常，破坏细胞凋亡与增殖之间的平衡而发生的[1]。而在各系统恶性肿瘤如甲状腺癌、食管癌、肝细胞癌、大肠癌、膀胱癌、卵巢癌等的形成过程中，正常细胞与肿瘤细胞各自的凋亡增殖平衡失调则起着更为重要作用。现就细胞凋亡与胃癌发生发展的关系作一综述。

1 细胞凋亡形态学改变，发生机制及调节因素

细胞凋亡(apoptosis)是由生理或病理刺激引起的主动性细胞死亡，受基因调控。它有别于仅由病理刺激引发的被动性无基因调控的细胞坏死(cell necrosis)。凋亡细胞呈散在发生，核固缩，染色质密集于核膜周边呈新月形，DNA裂解为长度为180～200bp或其整倍数不等的寡核苷酸片段，电泳下可见DNA梯状带，细胞体积缩小，胞浆与细胞器密度增加，细胞膜内陷或芽生，包裹细胞器形成凋亡小体，周围无炎症反应；而细胞坏死则是成群发生，细胞核早期固缩晚期溶解消失，DNA裂解无规律，细胞体积增大，细胞膜不完整，细胞器内酶漏出到周围引起炎症反应。

关于细胞凋亡发生机制，目前认为可能是如下模式[2]：

凋亡信号→凋亡信号传导途径→凋亡调控基因→凋亡相关基因蛋白→酶、激酶生化反应→凋亡小体。

模式虽然如此，但机制仍不甚明了。例如，不同的凋亡信号涉及的信号通路有什么不同，且凋亡调控基因目前尚未全部识别出来，因为在一些实验中发现凋亡指数与已知的调控基因并不呈相关性变化[3]。

细胞凋亡受到许多因素的调节，已知的抑制因素为血管紧张素Ⅱ、血小板源性生长因子、成纤维细胞生长因子等；促进因素则有TGF-α、TGF-β、EGF、IFN、TNF－α、IL等。它们可能与细胞内Ca^{2-}浓度及第二信使CAMP/CGMP含量有关，其变化可以引起凋亡信号传导及其表达。

2 幽门螺杆菌存在时，细胞凋亡与胃癌的发生

许多研究表明，幽门螺杆菌(helicobacter pylori, HP)与胃癌的发生密切相关。HP感染可以使胃癌发生的危险度升高3.8倍[4,5]。HP致胃癌除了以前提出的三种假说即(1)代谢产物的转化作用，(2)DNA整合后的转化作用，(3)炎症的基因毒作用外，现又提出HP可以通过促进上皮细胞凋亡而刺激代谢增生致癌[6,7]。许多动物实验发现，化学致癌剂、放射线等在实验性胃癌早期阶段都能引起凋亡增加，同时也刺激细胞增殖[8]，那么同样可以引起DNA损伤的HP很可能有相同的作用机制。HP诱导凋亡的途径可能与炎症产生的一氧化氮（NO）有关，因NO超过正常浓度则不能抑制凋亡[9]。NO可通过如下途径诱导细胞凋亡[10-12]：(1)NO具有调节各种细胞酶活性的能力，可以启动降解染色质的核酶；(2)NO抑制线粒体酶及kerb's环中乌头酸酶，可致细胞凋亡；(3)NO致嘌呤碱和嘧啶碱脱失而致DNA链解体，因此可直接启动凋亡过程。HP感染还可因释放许多细胞因子如TNF-α、IFN-γ、IL等协同NO致凋亡。另外，HP可通过影响Bcl-2基因的表达，使胃粘膜上皮细胞凋亡[13]。总之，HP感染使胃粘膜上皮细胞形成凋亡易激状态致凋亡过度，使胃粘膜组织损伤、上皮大量丢失，腺体组织萎缩，继发大量的细胞增殖。如果HP感染持续存在，持续紊乱的凋亡增殖状态将增加癌变易感性。

作者介绍：李 宇（1974- ），女，住院医师，硕士生，主要研究方向：消化系肿瘤。

维普资讯 http://www.cqvip.com

3 凋亡相关基因产物在胃癌中的表达

已经发现并且比较肯定与凋亡有关的基因是Bcl-2基因家族和P53基因，其它与之相关的还有Fas基因、Rb基因、Ras基因等。凋亡与增殖的调控是多阶段、多因素的过程。

Bcl-2基因家族成员可分为两类。一类促进凋亡以Bax为代表。另一类则抑制凋亡以Bcl-2为代表。Bcl-2的两个同源基因区BH_1和BH_2必须与Bax结合，才能发挥抑制凋亡的效应。如果与Bax的结合被阻断，则Bcl-2抑制凋亡的功能就被解除。另外Bax能与自身结合形成同源二聚体，当Bax/Bax同源二聚体的比例大于Bcl-2/Bax异源二聚体时，则促进凋亡，反之凋亡则被抑制[14]。wtP53本身为抑癌基因，当有细胞DNA损伤时，它可以使细胞停滞于G_1期，等待DNA修复，如果DNA损伤不能修复，则通过调节下游的WAF1基因转录抑制细胞周期的进程或诱导细胞凋亡。当wtP53突变为mtP53时，则失去凋亡诱导作用，使DNA损伤积累形成癌[15]。

新近许多实验证实，胃上皮细胞中由于Bcl-2、Bax、P53的产物对增殖凋亡的调控、影响了胃癌的发生发展。许岸高等[16]研究发现，从慢性浅表性胃炎，慢性萎缩性胃炎到肠化生阶段，增殖与凋亡同步增加，到了异型增生阶段，凋亡开始下降、而且抑制凋亡的Bcl-2主要在胃癌早期表达，而P53则与胃癌中晚期增殖、浸润、转移有关。刘海峰等[17]对胃癌及胃癌旁组织进行了Bax表达与凋亡细胞数的观察，发现癌旁组织的凋亡细胞数明显高于胃癌组织，且$P<0.01$，可以推断从正常到异常的变化过程中，胃上皮细胞凋亡有减少的趋势。目前关于Bcl-2基因家族与P53在胃癌及癌前病变中表达和作用报道不多，而在食管癌的研究中，从正常食管到间变到癌变上皮，随着病变加重，Bcl-2、P53、c-myc的表达率与凋亡指数均呈升高趋势，说明在食管癌变过程中，细胞增殖与凋亡均增加。徐晓丽[3]等人发现高分化肠癌Bcl-2及凋亡率均显著高于低分化肠癌，认为癌变发生前，或者高分化癌或者早癌，凋亡与增殖随病变加重而升高，到了癌变发生之后，或低分化癌或者晚癌，则凋亡下降，增殖持续增加，引起恶性行为。具体在哪一阶段出现凋亡的逆转，则因肿瘤的异质性而不同。

除了较经典的Bcl-2基因家族和P53基因外，P16、Rb蛋白及cyclinD_1也可能与胃癌细胞增殖和凋亡相关。P16蛋白表达低下使调节胃上皮细胞分裂增殖的抑制因素削弱，导致胃癌细胞过度生长和凋亡机制缺陷[18]，转染P16基因诱导其它癌细胞凋亡也间接证明了这一点[19]。wtRb蛋白突变后则表达了抑制胃上皮细胞增殖和促进细胞凋亡的功能[18]。虽然凋亡相关基因在胃癌和其它肿瘤中的研究已有不少报道，但基因蛋白启动凋亡的生化机制还不确切，今后需进一步开展这方面的研究工作。

关于细胞凋亡的研究日趋受到重视。利用细胞凋亡的机制检测或逆转胃癌细胞已成为一种有益的探索，这将依赖分子生物学和生化技术对细胞凋亡进行更加深入的研究。

参 考 文 献

[1] Carson DA, Ribeiro JM. Apoptosis and disease[J]. Lancet. 1993:341:1251-1257.

[2] Arends MJ, Wyllie AH. Apoptosis:mechanisms and roles in pathology[J]. Int Rev Exp Pathol. 1991;32:223-254.

[3] 徐晓丽，殷智榕，黄孝立，等. 大肠癌及腺瘤中细胞凋亡和bcl-2 bax基因的表达[J]. 中华病理学杂志，1998;27:141-143.

[4] Parsonnet J, Gary D, Friendman MD, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma[J]. N Eng J Med. 1991;325:1127-1131.

[5] Forman D. Helicobacter pylori and gastric cancer[J]. Scand-J-Gastroenterol. 1996; 31(s)1220·23-26.

[6] Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric cancer clin[J]. Gastroenterol North Am. 1993;22:89-104.

[7] Anonymous. Gut[J]. 1996;38:498.

[8] LiYQ, Fan EY, Oconnor PJ, et al. Target cells for the cytotoxic effects of carcinogens in the murine small bowel[J]. Carcinogenesis. 1992; 13:361-368.

[9] Matthys P, Froyen G, Vendot L, et al. IFN receptor-deficient mice are hypersensitive to the anti-CD3-induced cytokine release syndrome and thymocyte apoptosis[J]. J Immunol, 1995;155:3823-3829.

[10] Genaro AM, Hortelano S, Alvarez A, et al. Splenic B lymphocyte programmed cell death is prevented by Nitric Oxide release through mechanisms involving sustained bcl-2 levels[J]. J Clin Invest, 1995;95:1884-1889.

[11] Albina JE, Cui S, Mateo RB, et al. Nitric oxide-mediated apoptosis in murine peritoneal macrophages[J]. J Immunol, 1993;150:5080-5085.

[12] Nguyen T, Brunson D, Crespi CL, et al. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro[J]. Proc

维普资讯 http://www.cqvip.com

Natl Acid sci USA. 1992;89:3030-3034.

[13] Lauweys GY. Scott GV. Hendricks J. et al. Immunohistochemical evidence of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia[J]. Cancer. 1994;73: 2901-2908.

[14] Oltrai ZN. Cell. 1993;74:609-617.

[15] Murray AW. Creative blocks:cell-cycle check points and feed back controls[J]. Nature. 1992;359:599-604.

[16] 许岸高，李韶光，刘集鸿，等. 胃癌癌前病变演化与细胞凋亡的关系[J]. 中华医学杂志，1999;79:185-186.

[17] 刘海峰，刘为纹，房殿春，等. 胃癌和癌旁组织中bax蛋白表达及其与细胞凋亡的关系[J]. 中华消化杂志，1998;6: 325-327.

[18] 卢放根，林礼茂，凌奇荷，等. 胃癌细胞增殖与凋亡机制的研究[J]. 中华消化杂志，1999;19:62-64.

[19] 付晓颖，张颂文，冉瑞琼，等. 外源性P16基因对wtP53型人肺癌细胞生长的影响[J]. 中华肿瘤杂志，1999; 21:102-104.

（上接第216页）

[12] Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, et al. Combined modality therapy of rectal cancer: D ecreased acute toxicity with the pre-operative approach [J].J Clin Oncol. 1992;10:1218-1224.

[13] Rockette H, Deutsch M, Petrelli N, et al. Effect of postoperative radiation therapy (RTX)when used with adjuvant chemotherapy in Dukes B and C rectal cancer: Results from NSABP R0-2[J]. Proc Am Soc Clin Oncol.1994;13:193.

[14] National institute of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA. 1990;264:1444-1450.

[15] Oconnell MJ, Martenson JA, Weiand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery [J]. N Eng J Med. 1994; 331:502-507.

[16] Fish B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP protocol R0-1[J]. J Nat Cancer Inst. 1988; 80:21-29.

[17] Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, et al. Sphincter preservation with pre-operative radiation therapy (RT) and coloanal anastomosis :Long term follow-up[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phy. 1998;42:51-57.

[18] Tepper Je, oconnell Mj, Petroni N, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer :Initial results of Intergroup 0114[J]. J Clin Oncol. 1997;15:2030-2039.

[19] Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: Final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects[J]. Dis Colon Rectum. 1993;36:564-572.

本刊加入“万方数据——数字化期刊群”的声明

为了实现科技期刊编辑、出版发行工作的电子化，推进科技信息交流的网络化进程，我刊已入网“万方数据——数字化期刊群”。所以，向本刊投稿并录用的稿件文章，将一律由编辑部同意纳入“万方数据——数字化期刊群”，进入因特网提供信息服务。凡有不同意者，请另投它刊。本刊所付稿酬包含刊物内容上网服务报酬，不再另付。

“万方数据——数字化期刊群”是国家“九五”重点科技攻关项目。本刊全文内容按照统一格式制作，读者可上网查询浏览本刊内容，并征订本刊。

刊物网址：http://www.wanfangdata.com.cn

http://www.periodicals.com.cn

http://www.chinainfo.gov.cn/periodical

《重庆医科大学学报》编辑部

2001年5月1日