DOI: 10.16016/j.1000-5404.1997.04.021


# 大鼠实验性胃癌发生中前列腺素 $E_2$、$F_{2\alpha}$的作用探讨

孙贵银* 晏才杰** 刘为纹*** (第三军医大学附属大坪医院肿瘤科)重庆,630042

提 要 目的:观察前列腺素在实验性胃癌发生中的作用。方法:用放射免疫技术测定大鼠血浆和胃粘膜组织中前列腺素 $E_2$、前列腺素 $F_{2\alpha}$含量。结果:① 前列腺素 $E_2$含量:癌组织非常显著地大于异型增生、肠上皮化生及正常胃粘膜组织($P<0.01$);异型增生和肠上皮化生组织显著高于正常胃粘膜组织($P<0.05$)。② 前列腺素 $F_{2\alpha}$含量:癌组织显著大于异型增生、肠上皮化生与正常胃粘膜组织($P<0.05$);后三者之间无显著差异($P>0.05$)。③ 血浆前列腺素 $E_2$、前列腺素 $F_{2\alpha}$含量:发癌鼠显著大于癌前病变鼠和正常鼠($P<0.05$)。结论:前列腺素 $E_2$、前列腺素 $F_{2\alpha}$在实验性胃癌发生中可能具有一定作用。

关键词 胃肿瘤;肿瘤,实验性;前列腺素;甲基硝基亚硝基胍

中图法分类号 R735.2

近年来,前列腺素(Prostaglandins, PGs)在肿瘤发生中的作用研究活跃,但迄今 PGs对癌肿发生的影响,尚不十分清楚。既往关于 PGs在实验性胃癌发生中的作用极少有人研究,为探讨 PGs与实验性胃癌(Gastric carcinoma, GC)发生的关系,采用放射免疫测定(Radioimmunoassay, RIA)技术精确地测定了 Wistar大鼠血浆和胃粘膜的不同病变组织中 $PGE_2$、$PGF_{2\alpha}$含量。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物分组及给药方法

健康 Wistar大鼠 101只,雄性,鼠龄 13~15周,体重 140 g~160 g,由本校动物所提供。以颗粒饲料喂养,保持室内清洁,定期消毒房间,室温控制在 18℃~23℃。动物分为两组,实验组 60只,对照组 41只。

以饮水法给予大鼠致癌剂 N-甲基-N′-硝基-N-亚硝基胍(N-methyl-N′-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG)诱发实验性胃癌(具体方法见文献[1])。用三蒸水将 MNNG配制成浓度为 1 g/L的储存液,低温蔽光存放。用时再以自来水将其稀释成浓度为 120 mg/L供大鼠饮用,每天更换水一次。饮水瓶用蔽光纸包裹。实验组自开始即给予 120 mg/L MNNG,持续给药 28周;对照组自由饮用自来水。于第 52实验周处死大鼠。

### 1.2 标本的采集与病理检查

于停止给 MNNG 24周后(即第 52实验周末),用 0.3%戊巴比妥钠麻醉、剖腹。采集下腔静脉血 3 ml,以备测血浆 $PGE_2$、$PGF_{2\alpha}$之后,在腺胃大弯侧、小弯侧、胃窦部及肉眼可见的病变处各取两块相邻的组织,分别用于测胃粘膜组织 $PGE_2$、$PGF_{2\alpha}$含量与病理检查。行病理检查的标本以 10%福尔马林固定,石蜡包埋,切片,HE染色。病理诊断参照全国胃癌协作组织病理组制定的标准。

### 1.3 血浆与胃粘膜组织 $PGE_2$、$PGF_{2\alpha}$的测定

$PGE_2$、$PGF_{2\alpha}$试剂盒购于解放军总医院。样品处理、测定和数据处理按试剂盒说明书进行,以进口 LKB 1217型液体闪烁计数器检测放射性。

### 1.4 统计程序处理

实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,用统计程序 PDA-2行差异显著性检验。

## 2 结果

### 2.1 病理检查结果

实验组共检出胃粘膜肠上皮化生(Intestinal metaplisa, IM)(以下简称肠化)46例,异型增生(Dysplasia)39例与胃癌 21例;其中,中、高分化管状腺癌 16例,低分化腺癌 1例,印戒细胞癌 1例,粘液腺癌 3例。对照组未检出胃粘膜病变。

### 2.2 正常胃粘膜、肠化、异型增生及胃癌组织中 $PGE_2$、$PGF_{2\alpha}$含量

2.2.1 $PGE_2$水平 癌组织非常显著地高于异型增生、IM及正常胃粘膜组织;异型增生和 IM组织显著高于正常胃粘膜组织,见表 1

* 孙贵银,男,33岁,讲师,主治医师,博士

** 第三军医大学附属新桥医院普通外科

*** 第三军医大学附属西南医院消化内科

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 1 正常胃粘膜、肠化、异型增生和胃癌组织中 $PGE_2$含量(pg/mg)

Tab 1 Contents of $PGE_2$ in tissues of normal gastric mucosa, IM, dysplasia and GC(pg/mg)

| Groups | n | Content |
|---|---|---|
| NGM* | 29 | 327.82±84.225** |
| IM | 38 | 416.032±97.11△ |
| Dys* | 36 | 437.13±101.997 |
| GC | 32 | 640.534±111.051# |

* NGM: normal gastric mucosa; Dys: dysplisa; ** : $P<0.05$ *vs* IM or Dys; △: $P>0.05$ *vs* IM or Dys; # : $P<0.01$ *vs* NGM or IM or Dys

2.2.2 $PGF_{2\alpha}$含量 癌组织显著大于异型增生、肠上皮化生与正常胃粘膜组织;异型增生 > 肠上皮化生 > 正常胃粘膜组织,但三者间差异不显著,见表 2

表 2 正常胃粘膜、肠化、异型增生和胃癌组织中 $PGF_{2\alpha}$含量(pg/mg)

Tab 2 $PGF_{2\alpha}$ Contents in tissues of normal gastric mucosa, IM, dysplasia and GC (pg/mg)

| Groups | n | Content |
|---|---|---|
| NGM | 29 | 263.64±132.87 |
| IM | 38 | 278.5±67.471 |
| Dys | 36 | 307.18±80.011△ |
| GC | 32 | 453.64±130.871※ |

△: $P>0.05$ *vs* IM or NGM, ;※: $P<0.05$ NGM or IM or Dys

2.3 正常鼠、癌前病变鼠(鼠胃粘膜具有 IM 或/和异型增生病变)和发展鼠血浆 $PGE_2$、$PGF_{2\alpha}$含量

2.3.1 血浆 $PGE_2$含量 发癌鼠显著大于癌前病变鼠和正常鼠;癌前病变鼠大于正常鼠,但差异不显著,见表 3

表 3 正常鼠、癌前病变鼠和发癌鼠血浆 $PGE_2$含量(pg/ml)

Tab 3 $PGE_{2\alpha}$ contents in plasma of normal rats, rats with precancerous lesions and rats with gastric carcinoma (pg/ml)

| Groups | n | Content |
|---|---|---|
| NR* | 19 | 259.03±96.314 |
| PLR* | 32 | 301.42±81.624△ |
| GCR* | 28 | 498.735±94# |

* NR: normal rats; PLR: rats with precancerous lesions; GCR: rats with gastric carcinoma; △: $P>0.05$ *vs* NR; # : $P<0.05$ *vs* PLR or GCR

2.3.2 血浆 $PGF_{2\alpha}$含量 发癌鼠显著高于癌前病变鼠和正常鼠,后二者间差异不显著,见表 4

表 4 正常鼠、癌前病变鼠和发癌鼠血浆 $PGF_{2\alpha}$含量(pg/ml)

Tab 4 $PGF_{2\alpha}$ contents in plasma of normal rats, rats with precancerous lesions and rats with gastric carcinoma (pg/ml)

| Groups | n | Content |
|---|---|---|
| NR | 19 | 220.78±76.413 |
| PLR | 32 | 258.918±83.2△ |
| GCR | 28 | 381.478±98.732# |

△: $P>0.05$ *vs* NR; # : $P<0.05$ *vs* PLR

## 3 讨论

近年来,前列腺素与肿瘤的关系为人们所重视[2-5]。然而,至今前列腺素在肿瘤发生中的作用颇有争议。这可能是因为前列腺素作用复杂,具有令人迷惑多变的生物效应,参与机体许多系统的调节机制。不同类型的前列腺素对同一肿瘤有不同作用,而同一种前列腺素对同一肿瘤随前列腺素(或前列腺素合成制剂)的剂量、浓度与实验方法(体内和体外)等的不同而不同,甚至是完全相反的作用。据报道前列腺素抑制人类白血病细胞和 B-16黑色素瘤细胞的生长,而 $PGE_2$促进 Yoshida AH-130肝细胞瘤生长。1995年 Elattar 等也曾报道前列腺素具有抑制口腔鳞癌细胞增殖的作用,而且,维生素 E可促进这种作用。肿瘤组织中的前列腺素主要是 $PGE_2$和 $PGF_{2\alpha}$。Nakamura等[6]发现 $PGE_2$及 $PGF_{2\alpha}$具有抑制人胃癌细胞系 KATOIII生长的作用($PGE_2$> $PGF_{2\alpha}$)。有人报告胃癌患者的胃粘膜组织中 PGE含量不比正常人高,但更多的文献则报道肿瘤组织中 $PGE_2$和 $PGF_{2\alpha}$水平明显增高。肿瘤组织细胞中存在前列腺素合成酶,取瘤组织培养,加入前列腺素合成底物花生四烯酸,在前列腺素合成酶作用下,瘤细胞中 $PGE_2$含量比原来增加十几倍,$PGF_{2\alpha}$含量增加6倍。本文结果显示 $PGE_2$和 $PGF_{2\alpha}$含量癌组织显著高于癌前病变组织和正常胃粘膜组织,发癌鼠血浆显著高于癌前病变鼠和正常鼠血浆,表明内源性 $PGE_2$和 $PGF_{2\alpha}$在实验性胃癌发生中扮演一定角色。而且,癌组织内 $PGE_2$、$PGF_{2\alpha}$含量与外周血中二者的含量呈正相关,这可能是癌组织产生的 $PGE_2$和 $PGF_{2\alpha}$释放入血所致。此外,我们还发现组织 $PGE_2$含量是异型增生> 肠上皮化生> 正常胃粘膜组织,前二者显著大于后者。说明 $PGE_2$参与了 MNNG诱发大鼠实验性胃癌发生的

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

全过程。

胃粘膜合成前列腺素,所合成的前列腺素参与各种胃功能的调节,促进粘膜血流,刺激粘液分泌。有足够的证据表明在胃粘膜抵抗损害因子的过程中,前列腺素具有重要作用,且这种胃粘膜保护作用与影响细胞有丝分裂有关[7]。前列腺素的这些作用使得其有可能影响肿瘤的发生发展。本研究结果表明 $PGE_2$、$PGF_{2\alpha}$在实验性胃癌的发生过程中可能起一定作用。然而,其确切作用尚待进一步研究。

目前,一般认为多数前列腺素为免疫负反馈调节剂。Eisenthal[8]发现前列腺素通过 IL-2抑制 LAK细胞的产生。还有人证明 $PGE_2$通过 IL-2介导抑制 LAK细胞和抗体依赖性细胞毒性细胞(ADCC)的传代;并认为前列腺素抑制剂消炎痛象其它细胞因子和抗肿瘤单克隆抗体一样,可以用于肿瘤治疗。一些动物实验也证明了消炎痛在机体内有抗肿瘤作用。因此,深入研究前列腺素和胃癌的关系对胃癌的防治可能具有积极意义。

## 参考文献


1 孙贵银,晏才杰,何云志.保留幽门-胃窦浆肌瓣式胃次全切除术后再发胃癌的实验研究.重庆医学,1994,23(1):201

2 孙贵银,晏才杰.胃部手术、激素诸因素对实验性胃癌的影响.国外医学外科分册,1994,21(2):81

3 Sun G Y, Yan C J, Liu W W. The role of prostaglandins in the development of experimental gastric carcinoma induced by N-methyl-N′-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. J Gastroenterol and Hepatol, 1995, 10(Suppl 4): A118

4 Lozano Y, Taitz A, Petruzzilli G J *et al*. Prostaglandin $E_2$-protein kinase A signaling and protein phosphatases-1 and -2A regulate human head and neck squamous cell carcinoma motility, adherence, and cytosheletal organization. Prostaglandins, 1996, 51(1): 35

5 Recch R & Martin G R. Identification of arachidonec acid pathways required for the invasive and metastatic activty of malignant tumor cells. Prostaglandins, 1996, 51(1): 1

6 Nakamura A, Yamatani T, Fujita T *et al*. Mechanism of inhibitory action of prostaglandins on the growth of human gastric carcinoma cell line KATOⅢ. Gastroenterol, 1991, 101(4): 910

7 Uribe A, Johansson C. Prostaglandin E2-induced hyperplasia of rat small intestinal epithlium occur in the villous compartments. Gastroenterol, 1988, 94(6): 1335

8 Eisenthal A. Indomethacin up regulates the generation of lymphokine activated killer cell activity and antibody dependent cellular cytotoxicity mediatedy by intealeukin-2. Cancer Immunol Immunother, 1990, 31(6): 342


(收稿: 1996-10-03;修回: 1997-01-13)

(编辑　冯崇英)

# Role of prostaglandins $E_2$ and $F_{2\alpha}$ in the oncogenesis of gastric carcinoma induced with N-methyl-N′-nitro-N-nitrosoguanidine in rats

Sun Guiyin, Yan Caijie, Liu Weiwen (Department of Tumor, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 630042)

**Abstract** **Objective**: To investigate the role of prostaglandins in occurrence of gastric carcinoma(GC). **Methods**: After the mode of GC was established by induction of N-methyl-N′-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) in 60 Wistar rats, the contents of prostaglandins $E_2$ and $E_{2\alpha}$ ($PGE_2$, $PGE_{2\alpha}$) in plasma and gastric mucosa were measured with radioimmunoassay. **Results**: 1) the content of $PGE_2$ was significantly higher in the tissue of GC than in those of dysplasia, intestinal metapiasia (IM) and normal gastric mucosa (NGM) ($P < 0.01$) and those were also remarkably higher in tissue of dysplasia and IM than in that of NGM ($P < 0.05$); 2) The content of $PGE_{2\alpha}$ was significantly higher in the tissue of GC than in those of dysplasia, IM and NGM ($P < 0.05$) but no significant difference was found among the latter three ($P > 0.05$); 3) The contents of $PGE_2$ and $PGE_{2\alpha}$ were significantly higher in the plasma of rats with GC than in normal ones and those with precancerous lesions ($P < 0.05$). **Conclusion**: $PGE_2$ and $PGE_{2\alpha}$ play an important role in the occurrence of GC.

**Key words** gastric neoplasm; neoplasm, experimental; prostaglandin; N-methyl-N′-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG); rat

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net