

血清微量元素与胃蛋白酶原联合检测在胃癌早期诊断中的应用进展

殷婷婷[△](综述), 金安琴, 黄晓俊^{*}(审校)

(兰州大学第二医院消化内科, 兰州 730030)

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2014)15-2697-03

doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2014.15.004

摘要:胃癌是中国最常见的恶性肿瘤,且病死率居恶性肿瘤的首位。寻找一种有效的筛查方法进行胃癌早期诊断及治疗可以明显改善胃癌的预后及降低病死率。近年来,很多研究证实血清中某些微量元素和胃蛋白酶原(PG)在体内水平的变化与胃癌的发生、发展密切相关。通过检测胃癌患者体内微量元素与PG的水平,可以对胃癌进行辅助诊断。该文着重阐述血清微量元素与PG联合检测在胃癌早期诊断中的应用。

关键词:胃癌;血清微量元素;胃蛋白酶原

Application Progress of Serum Trace Elements and Pepsinogen Combined Detection in the Diagnosis of Early Gastric Cancer YIN Ting-ting, JIN An-qin, HUANG Xiao-jun. (Department of Gastroenterology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

Abstract: Gastric cancer is the most common malignant tumor in China, and the mortality rate ranks the first among malignant tumors. Finding an effective screening method for early diagnosis and treatment of gastric cancer could significantly reduce the prognosis and the mortality of gastric cancer. In recent years, many studies have confirmed that the changes of some trace elements and pepsinogen levels in serum in the bodies are closely related with occurrence and development of gastric cancer. Detecting the content of trace elements and pepsinogen in bodies of gastric cancer patients can make auxiliary diagnosis of gastric cancer. Here is to make a review focusing on the application of serum trace elements and pepsinogen combined detection in early diagnosis of gastric cancer.

Key words: Gastric cancer; Serum trace elements; Pepsinogen

肿瘤是机体在各种致癌因素作用下,局部组织的某一个细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控,导致其克隆性异常增生而形成的异常病变。肿瘤可分为良性和恶性两大类,恶性肿瘤由于分化不成熟,生长迅速,浸润破坏器官的结构和功能,对机体造成严重影响,已经成为全球突出的公共卫生问题。在中国,各种恶性肿瘤中胃癌发病率在男性中仅次于肺癌占第二位,女性中居第三位,是我国最常见的恶性肿瘤之一,且病死率居恶性肿瘤的首位^[1-2]。目前,胃癌常用的检查方式有胃液分析、粪便检查、X线钡餐检查及胃镜检查等,而在众多的检查方法中胃镜检查被称为确诊胃癌的“金标准”,但因胃镜检查属介入性操作,对机体有一定的损伤,并且检查费用较高,普通群众不易接受,不适于大规模人群的筛查^[3]。近年来,血清微量元素、胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)与胃癌的相关性研究成为医学领域研究的热点。环境中某些微量元素在体内水平的变化与肿瘤的发生、发展、预防及治疗密切相关。另有研究表明,日本、芬兰、挪威早在多年前就将血清PG检测用于胃癌的普查和早期预防,日本应用血清PG检测进行大范围的人群普查使胃癌早期诊断率达到90%^[4]。该文就血清微量元素与PG联合检查在胃癌早期诊断中的应用进行简要综述。

1 胃癌

胃癌是消化道最常见的恶性肿瘤,其早期症状较多且不明显,但随着病情的发展,可逐渐出现上腹部疼痛加重、消瘦、乏力,甚至因癌灶浸润胃周围血管引起消化道出血,或因幽门部

不完全性甚至完全性梗阻导致呕吐等。目前,胃癌的确切病因尚不十分明确,但现有研究资料表明其发生可能与以下发病因素有关^[5-6]。①环境因素:环境及饮用水中含大量硝酸盐、微量元素比例失调或化学污染均可诱导胃癌的发生。②饮食因素:通常胃癌高发地区居民有其特殊的饮食习惯,如食用霉变食品、咸菜、腌制烟熏食品,摄入过多食盐可增加胃癌的危险性。③幽门螺杆菌感染:幽门螺杆菌在胃部定植可引起胃黏膜持续炎性反应,从而与活动性胃炎、萎缩性胃炎、肠上皮

化生、异型增生等胃黏膜病变的发生密切相关,而这些病变又与胃癌的发生密切相关,从而说明幽门螺杆菌感染与胃癌必然存在相关性。④遗传因素:基因遗传与分子生物研究表明,胃癌患者有血缘关系的亲属其胃癌发病率较对照组高4倍。

2 微量元素与胃癌

2.1 锌 锌在正常成年人体内总含量为2~3g,可作为多种酶的功能成分或激活剂,对免疫功能具有营养和调节作用,可保护生物膜的完整性。许多肿瘤患者血锌水平都存在明显的改变。日本学者通过调查青森地区饮用含锌、硒、砷等微量元素的矿泉水与胃癌发生率的关系发现,锌可以预防胃癌的发生^[7]。

2.2 铜 正常人体内含铜为80~100mg,被吸收进入血液后形成铜蓝蛋白从肝脏进入血液和各组织。铜能促进血红素和血红蛋白的合成,帮助维持结缔组织的正常功能,是保护需氧生物细胞赖以生存的必需元素。国外一项研究表明,胃癌患者血清铜会有所升高,其原因可能是一种白细胞内源性调节素进入血液,刺激铜蓝蛋白的合成,而95%的血清铜与此蛋白结合,最终引起铜蛋白的重新分布,由肝脏进入血液而使铜升高^[8]。

2.3 硒 人体内硒的含量为14~21mg。硒通过改善免疫系统功能可以帮助增加宿主的抵抗力。另外,硒具有抗肿瘤作用。大量动物实验表明,硒化合物可有效地降低化学致癌剂的致癌作用,降低小鼠和大鼠皮肤癌、肝癌、结肠癌和乳腺癌的发生率。赵明宇^[9]对浅表性胃炎、萎缩性胃炎及胃癌患者血浆、尿液、胃液中硒含量进行检测发现,胃癌组患者血浆及

尿液中硒含量略高于萎缩性胃炎组,而显著高于浅表性胃炎组。

2.4 锰 正常成人体内含锰为 12~20 mg,锰是一些金属酶的组成部分,帮助形成体内重要的自由基清除剂,当体内锰含量降低时,无法形成足够的自由基清除剂,而导致体内自由基过量堆积,对细胞膜上的生物大分子产生影响,最终引起细胞损伤。吴滨等^[10]测定胃癌患者血清中锰元素含量并与浅表性胃炎、胃溃疡患者进行比较,结果表明胃癌患者血清锰水平显著低于对照组。王立立等^[11]对胃癌患者与正常人群尿液中锰元素含量的测定发现,胃癌患者尿液中锰含量显著低于正常组。

2.5 铁 高浓度游离铁有利于癌细胞的快速繁殖,摄入高浓度的离子铁对机体有毒害作用,是导致胃癌发生的一个重要因素。在对美国爱荷华州 34 708 名绝经的妇女摄入锌和高价铁与胃癌发生率的关系发现,锌的摄入与胃癌发生率呈负相关,高价铁的摄入与胃癌发生率呈正相关^[12]。

胃癌的发生是一个渐进的过程,其间要经历一系列癌前期变化。从近年研究资料可知,多种微量元素与胃癌有一定的关联,无论是幽门螺杆菌感染、异常水平的胃酸,还是乙醇在损伤胃黏膜时,微量元素均参与其中。同时,在生成胃酸、产生黏液-碳酸氢盐屏障、胃黏膜上皮再生与修复等保护机制,微量元素也参与其中,特别是锌、铜、铁等微量元素的异常与整个发病过程息息相关。田俏梅等^[13]采用比色法对受试对象(54 例胃癌患者、32 例胃部良性病变患者和 40 例正常人)血清中铜、铁、锌、钙、镁 5 种微量元素进行测定,结果发现,胃癌患者血清中锌含量低于正常对照组,血清中铜、铁含量显著高于对照组,差异有统计学意义。俞娃娜等^[14]采用美国 Perkin-Elmer AAnalyst700 型原子吸收光谱仪对 56 例胃癌患者血清及 60 例健康人血清中的铜、锌、铁、钙、镁 5 种微量元素的含量进行测定,也得到类似结果。严海英等^[15]采用电感耦合等离子体发射光谱法对胃癌患者和正常人群血清中铜、锌、铬、铍 4 种微量元素进行测定并进行相关性研究,结果发现胃癌组与健康组相比,铜、铬高于健康组,铍、锌均低于健康组。

3 血清 PG 与胃癌

PG 是胃特异性产生的胃蛋白酶前体,可分为 PG I 和 PG II 两种类型。正常情况下,大部分 PG 通过形成胃蛋白酶来发挥消化蛋白质的作用,只有约 1% 的 PG 可透过胃黏膜毛细血管进入血液循环,但这些 PG 就可以被检测出来^[16]。血清 PG 检测不仅有助于判断胃黏膜是否受损,并且可以根据其水平变化确定胃黏膜发生萎缩的范围及严重程度。在幽门螺杆菌感染相关的非萎缩性胃炎中,血清 PG 水平及 PG I/II 水平也可发生相应变化,因此 PG 检测也可以作为一种评估幽门螺杆菌是否根除的方法^[17-18]。

目前已有诸多研究证实,血清 PG 水平变化与萎缩性胃炎、胃癌前病变和胃癌显著相关^[19-21]。于中麟等^[22]所做的相关研究验证了 PG 在胃癌普查中的应用价值,对血清做 PG 检测发现有阳性的筛查人群中,再行胃镜活检的二步法在普查中可以得到事半功倍的效果,且检查方法简单快捷、准确,筛查胃癌检出率较高。袁媛等^[23]在我国胃癌高发区辽宁庄河进行的相关研究发现,血清 PG 检测作为胃癌初筛方法优于 X

线双对比造影。张志镒等^[24]对甘肃省武威市凉州区的人群进行血清 PG 检测联合胃镜筛查,证实对血清 PG 初筛结果阳性者再行胃镜和组织病理检查,可提高胃癌及其癌前病变的检出率。Miki 等^[25]和 Miki 等^[26]的相关分析表明,对血清 PG 阳性的个体再行胃镜检查排除胃癌也取得了良好的效果。但也有研究显示,血清 PG 检测易受检测人群性别、年龄、饮食及地区差异等因素的影响,然而血清 PG I/II 比值的变化较少受到其他因素影响。因此,通过比较不同胃黏膜疾病患者的血清 PG I/II 比值对胃黏膜疾病初筛也有一定的意义^[27]。PG 筛查方便、耗资少,群众易于接受,可提高早期癌的检出率,PG I/II 比值更有意义。

4 结 语

在胃癌高发的中国,寻求一种有效的胃癌筛查方法对于提高胃癌早期诊断率,从而进行早期预防和治疗具有重要意义。血清 PG 检测具有经济、快速、微创的优点,可减轻患者的痛苦和经济负担,但如果仅仅用血清 PG 法进行胃癌筛查有可能造成漏诊,所以联合使用血清微量元素检查以弥补血清 PG 检测的不足,进而提高胃癌早期筛查率。使用血清微量元素与 PG 联合检测的方法具有敏感性高、易于接受、成本低等优点,适用于对大规模人群进行胃癌筛查,对发现阳性的人群进一步进行胃镜和病理组织检查,提高胃癌早期检出率。

参考文献

- [1] 段纪俊,陈万青,张思维. 中国恶性肿瘤死亡率的国际比较[J]. 中国社会医学杂志,2009,26(6):377-378.
- [2] 康士亮. 胃癌危险因素研究进展[J]. 中外医学研究,2012,8(3):23-25.
- [3] Takao M, Kakushima N, Takizawa K, et al. Discrepancies in histologic diagnoses of early gastric cancer between biopsy and endoscopic mucosal resection specimens[J]. Gastric Cancer, 2012, 15(1):91-96.
- [4] 陈智周,范振符. 胃蛋白酶原 I、II 在早期胃癌普查中的意义[J]. 中华肿瘤杂志,2002,24(1):1-3.
- [5] 任磊,高月秋. 浅议胃癌的发病因素与内科治疗策略[J]. 中国伤残医学,2012,20(12):215-216.
- [6] 周丽雅,崔荣丽. 幽门螺杆菌和胃癌[J]. 内科急危重症杂志,2012,18(5):259-262.
- [7] Nakaji S, Fukud AS, Sakamoto J, et al. Relationship between mineral and trace element concentrations in drinking water and gastric cancer mortality in Japan[J]. Nutr Cancer, 2001, 40(2):99.
- [8] Miranda A, Janssen L, Bosman CB, et al. Superoxide dismutases in gastric and esophageal cancer and the prognostic impact in gastric cancer[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(8):3183-3192.
- [9] 赵明宇. 胃疾患血浆、尿液、胃液中硒含量的初步分析[J]. 哈尔滨医药,2009,29(5):19.
- [10] 吴滨,陆琳,同晓贤. 血清微量元素变化与胃癌关系的研究[J]. 河南肿瘤学杂志,2001,14(3):207-208.
- [11] 王立立,杨亮亮. 正常人与胃癌患者尿液中 6 中微量元素的比较研究[J]. 食物与药品,2012,14(11):425-426.
- [12] Lee DH, Anderson KE, Folsom AR, et al. Heme iron, zinc and upper digestive tract cancer: the Iowa Women's Health Study[J]. Int J Cancer, 2005, 117(4):643-647.
- [13] 田俏梅,石新云,王红志. 胃癌患者血清中五种微量元素含量的分析[J]. 实用预防医学,2005,12(3):679-680.
- [14] 俞娃娜,王文华,陈仙山. 胃癌患者血清微量元素的分析[J]. 中原医刊,2005,32(3):1.
- [15] 严海英,董迈青. 胃癌病人血清中微量元素的测定与研究[J]. 青海医学院学报,2010,31(4):265-267.
- [16] 孟凡斌,吴明守. 胃蛋白酶原法筛检胃癌[J]. 日本医学介绍,2006,27(1):36-37.
- [17] 周红凤,刘丹,吴瑾,等. 胃蛋白酶原和胃癌相关抗原与胃癌的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2007,15(17):1940-1946.
- [18] Iijima K, Koike T, Abe Y, et al. Alteration of correlation between serum pepsinogen concentrations and gastric acid secretion after H. pylori eradication[J]. J Gastroenterol, 2009, 44(8):819-825.
- [19] 张怡,吴银萍,侯龙敏. 血清胃蛋白酶原检测在胃肠疾病诊断

- 中的意义[J]. 医药论坛杂志, 2007, 28(5): 92-93.
- [20] 马颖杰, 王惠吉, 武抗美. 血清胃蛋白酶原与良、恶性溃疡[J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6(5): 24-26.
- [21] 曹勤, 冉志华, 萧树东. 血清胃蛋白酶原、胃泌素-17 和幽门螺杆菌 IgG 抗体筛查萎缩性胃炎和胃癌[J]. 胃肠病学, 2006, 11(7): 388-394.
- [22] 于中麟, 冀明, 杨迅, 等. 血清胃蛋白酶原对胃癌普查的价值探讨[J]. 中华消化内镜杂志, 2008, 25(10): 512-515.
- [23] 袁媛, 张联. 胃癌高发现场高危人群综合防治研究[J]. 中国肿瘤, 2001, 10(3): 139-142.
- [24] 张志镒, 王贵齐, 吴正奇, 等. 血清胃蛋白酶原检测在胃癌及其癌前病变筛查中的价值[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(14): 1511-1514.
- [25] Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method[J]. Gastric Cancer, 2006, 9(4): 245-253.
- [26] Miki K, Fujishiro M, Kodashima S, et al. Long-term of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population[J]. Dig Endosc, 2009, 21(2): 78-81.
- [27] 费凤英, 王金金, 祝新华, 等. 血清胃蛋白酶原检测在胃部疾病诊断中的意义[J]. 检验医学杂志, 2012, 27(1): 57-59.
- 收稿日期: 2013-08-28 修回日期: 2013-11-14 编辑: 楼立理

MicroRNA-33 在动脉粥样硬化中的研究进展

郝梦竹[△](综述), 李书国^{*}(审校)

(三峡大学第一临床医学院, 宜昌市中心人民医院老年病科, 湖北 宜昌 443002)

中图分类号: R543.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2014)15-2699-03

doi: 10.3969/j.issn.1006-2084.2014.15.005

摘要: 动脉粥样硬化(AS)是引起心血管疾病高发率和高病死率的主要原因,其发病机制复杂多样,近几年研究显示,微RNA(miRNA)在AS中起重要作用。miRNA通过与靶基因mRNAs的3'-非编码区结合,诱导基因的翻译抑制,在转录后水平调控脂质代谢相关基因的表达,从而介导AS的形成。该文就miRNA家族成员miR-33在AS脂质代谢调控中的作用予以综述。

关键词: 动脉粥样硬化; 微RNA-33; 脂质代谢

Research Progress of MicroRNA-33 in Atherosclerosis YAN Meng-zhu, LI Shu-guo. (Department of Geriatrics, the First Clinical Medical College, China Three Gorges University, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443002, China)

Abstract: Atherosclerosis (AS) is one of the leading causes of high morbidity and mortality in cardiovascular disease, and the pathogenesis is complicated. Recent research have revealed that microRNAs play important roles in AS. MicroRNAs (miRNAs) can induce the translation repression of target genes and regulate the expression of genes related to lipid metabolism in a post-transcription level by binding to the 3'UTR of target mRNAs, which results in AS. Here is to highlight the impact of miRNA-33-mediated regulation in the lipid metabolism of AS.

Key words: Atherosclerosis; MicroRNA-33; Lipid metabolism

近年来,微RNA(microRNA, miRNA)倍受关注。自1993年在线虫细胞发现后,科学家们发现在动物、植物以及病毒体内存在大量的miRNA^[1-2]。研究显示,miRNA在心血管系统中高度表达,尤其在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)中起重要的作用^[1]。研究表明,参与AS脂质代谢的miRNA,包括miR-122、miR-370、miR-378/378*、miR-335、miR-27、miR-125a-5p和miR-33等^[3]。该文就近年来报道的miR-33在AS发生和发展中对胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)和脂肪酸代谢的影响及其调控机制进行综述,期望推动miRNA在脂质代谢紊乱方面的机制研究,能够对AS的治疗有一定的帮助。

1 miRNA的形成及作用机制

miRNA是一组内源性的、高度保守的、大小约为22个碱基的非编码RNA分子,参与体内多种生物过程。其通过与靶基因mRNA的3'-非编码区(untranslated region, UTR)结合在转录后水平直接降解靶mRNA或抑制蛋白质翻译。

1.1 miRNA的形成 miRNA基因最初由RNA聚合酶II转录形成具有5'帽子结构和3'polyA的初级miRNA(pri-miRNA),接着在细胞核中经聚合酶III Drosha和DGCR8组成的蛋白复合

体作用,加工处理成大小为70~100 nt、具有茎环结构的次级转录产物(pre-miRNA)。然后pre-miRNA经转运蛋白Exportin-5运送到细胞质中,由核酸酶Dicer切割,形成长约22 nt的成熟miRNA。成熟miRNA与RNA诱导的沉默复合物结合,从而发挥转录后翻译水平的调节作用^[4-5]。

1.2 miRNA的作用机制 miRNA与其靶基因mRNA的作用机制有两种:当miRNA与靶基因mRNA的3'UTR端不完全互补结合时,其在蛋白质水平抑制目的基因的表达,阻遏翻译但不影响mRNA的稳定性;而当miRNA与某段目的基因序列完全配对时,主要引起目的基因断裂,最终在mRNA水平导致基因沉默^[4]。

2 miR-33在AS中的研究

胆固醇和脂肪酸参与AS的发生、发展已经得到公认^[6-8]。miR-33被证明在转录后水平抑制参与细胞胆固醇流出和HDL代谢基因,如腺苷三磷酸结合盒转运体(ATP binding cassette transporter, ABC) A1、ABCG1、C型1类尼曼-匹克蛋白(niemann-pick C1 protein, NPC1),以及脂肪酸氧化基因,如肉碱O-辛基转移酶(carnitine O-octanoyltransferase, CROT)、肉毒碱棕榈酰转移酶I(carnitine palmitoyl transferase 1A, CPT1A)、羟烷基辅酶A脱氢酶B/3-酮乙基-辅酶A硫解酶/烯酰辅酶A水合酶β亚单位(hydroxyacyl-Coenzyme A dehydrogenase/3-ketoacyl-Coenzyme A thiolase/enoyl-Coenzyme A hydratase β-subunit, HADHB)、磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)等的表达^[7,9]。因此,可以通过抑制miR-33的表达来解除其对以上基因的抑制,达到防止AS发生及促进其转归的目的。

2.1 miR-33调节体内胆固醇平衡 胆固醇是细胞膜的基本组成成分,在细胞的生物学功能方面起着重要作用。血浆胆