

全国胃肠激素学术研讨会 论文汇编



主办：中华医学会消化病学分会
承办：浙江省医学会

二〇〇五年三月 中国·杭州

中华医学会消化病学分会 2005年全国胃肠激素学术研讨会

大会名誉主席：林三仁

大会主席：钱家鸣

大会执行主席：姒健敏

学术委员会：许国铭 李 岩 姒健敏 林三仁 房殿春 欧阳钦

(按姓氏笔划排序) 周郁鹤 胡品津 侯晓华 姚宏昌 钱可大 钱家鸣

袁耀宗 黄怀德 萧树东 程留芳 樊代明

组织委员会：巩兰波 刘 俊 吕 宾 李 岩 陈元方 陈原稼

(按姓氏笔划排序) 姒健敏 汪荣泉 张海荣 张宏博 姜若兰 莫剑忠

钱家鸣 唐承薇 阎 明 董秀云 智发朝 谢鹏雁

蔡立勉

特邀专家：谭小弟 (美国) Larry Kvols (美国)

大会秘书处：莫剑忠 吕 宾

中华医学会消化病学分会

2005 年全国胃肠激素学术研讨会日程安排

地 点: 杭州黄龙饭店水晶宫

开幕式: 3 月 25 日晚 6:00

主持人: 姒健敏 教授

开幕词: 钱家鸣 教授

3 月 26 日

8:20~10:20

主持人: 林三仁、姒健敏、姜若兰、侯晓华

8:20~9:00

胃肠激素的历史回顾与展望

陈元方

9:00~9:40

神经内分泌肿瘤的诊断进展

Larry Kvols

9:40~10:00

生长抑素类似物抑制胃癌生长和转移的基础研究

唐承薇

10:00~10:20

讨论

10:20~11:10

论文交流 (1~5)

主持人: 许国铭、钱可大、莫剑忠、蔡立勉

11:10~12:10

主持人: 钱家鸣、Larry Kvols、袁耀宗、谢鹏雁

11:10~11:30

EGF 与胃肠疾病

姒健敏

11:30~11:50

转化生长因子- β 的基础和疾病的相关性

姜若兰

11:50~12:10

讨论

下午

1:30~2:30

专题研讨会

会议主席: 林三仁

内脏高敏感与胃肠激素

演讲者: 钱家鸣

2:30~3:50

主持人: 萧树东、陈元方、欧阳钦、姚宏昌

2:30~3:10

三叶肽家族和胃肠道粘膜

谭小弟

3:10~3:30

三叶肽与胃肠保护

董秀云

3:30~3:50

讨论

3:50~5:10

主持人: 樊代明、唐承薇、谭小弟、陈原稼

3:50~4:10	胃酸分泌调节的临床与基础研究进展	钱家鸣
4:10~4:30	胃肠激素对胃运动的调节作用	莫剑忠
4:30~4:50	中药对与胃酸分泌及胃肠动力相关胃肠激素影响的研究现状	李 岩
4:50~5:10	讨论	
5:10~6:00	论文交流(6~10)	主持人: 胡品津、董秀云、巩兰波

3月27日

8:00~9:20	主持人: 黄怀德、汪荣泉、智发朝	
8:00~8:20	胰腺内分泌肿瘤的发病机制与预后	陈原稼
8:20~8:40	核素在神经内分泌肿瘤诊断与治疗中的应用	李 方
8:40~9:00	胰腺内分泌肿瘤的超声内镜诊断	诸 琦
9:00~9:20	讨论	
9:20~10:20	主持人: 房殿春、周增芬、阎 明	
9:20~9:40	Hp与胃肠激素	谢鹏雁
9:40~10:00	肝硬化生长激素-胰岛素样生长因子轴的基础与临床研究	吴云林
10:00~10:20	讨论	
10:20~11:10	论文交流(11~15)	主持人: 李 岩、刘 俊、吕 宾
11:10~12:00	主持人: 程留芳、张宏博、张海荣	
11:10~12:00	病例讨论	北京协和医院/北京301医院
12:00~12:15	闭幕式	

主持人: 姒健敏

闭幕词: 唐承薇

目 录

专题报告

1. 胃肠激素研究的历史回顾与展望.....陈元方 (1)
2. 胃酸分泌调节的临床与基础研究进展.....钱家鸣等 (7)
3. 转化生长因子- β 的基础和疾病的相关性.....姜若兰 (8)
4. 表皮生长因子与胃肠道疾病.....姬健敏 (13)
5. 生长抑素类似物抑制胃癌生长和转移的基础研究.....唐承薇 (16)
6. 三叶肽家族 (Trefol Factors) 和胃肠道粘膜.....Xiao-Di Tan (18)
7. 三叶肽和胃肠保护.....董秀云等 (18)
8. 胃肠激素对胃运动的调节作用.....莫剑忠等 (21)
9. 中药对与胃酸分泌及胃肠动力相关胃肠激素影响的研究现状.....李 岩 (26)
10. 肝硬化生长激素—胰岛素样生长因子轴的基础与临床研究.....吴云林等 (28)
11. 胰腺内分泌肿瘤发病机理和预后.....陈原稼 (33)
12. 核素在神经内分泌肿瘤诊治中的应用.....李 方 (39)
13. 胰腺内分泌肿瘤的超声内镜诊断.....诸 琦 (44)

病例讨论.....(48)

大会交流

1. 电针刺激三里穴对大鼠 LESP 及脑肠肽的影响.....牟向东等 (49)
2. P 物质在非糜烂性反流病内脏高敏感机制中的作用.....邹多武等 (50)
3. 功能性消化不良患者胃排空障碍与胃肠激素及 G、D 细胞的关系.....智发朝等 (50)
4. 胃扩张对大鼠脑、脊髓及肌间神经丛 Fos、CGRP 表达的影响.....章菲菲等 (51)
5. 胃起搏对胃肌间神经丛 5-HT 能神经的影响.....余 跃等 (51)
6. 内脏高敏感大鼠脑部 5-HT 表达及替加色罗对其的影响.....胡萍萍等 (52)
7. 褪黑激素对大鼠远端结肠运动的影响.....王化虹等 (53)
8. 大鼠慢性萎缩性胃炎胃黏膜主、壁细胞和 G、D 细胞及外周血胃泌素、生长抑素变化的研究.....朱方石等 (54)
9. 基因重组人小肠三叶因子保护胃粘膜促进胃溃疡愈合作用的实验研究.....董秀云等 (54)
10. 三叶因子 1 在胃癌及癌前病变胃粘膜中的表达.....任建林等 (55)
11. 大鼠肠粘蛋白 Muc3 羧基端结构域第二个多肽酶切反应的证据.....汪荣泉等 (55)
12. 蛙皮素在人胃黏膜上皮永生细胞系化学癌变过程中的作用.....李景南等 (56)
13. 蛋白激酶 C 表达对阿司匹林诱导的胃癌细胞凋亡中的作用.....张宏博等 (56)
14. 散发性胰岛瘤发生高频率微卫星不稳定机理和意义.....陈原稼等 (58)
15. 不同类型胃肠类癌的临床分析与比较—依 2000 肿瘤国际分类标准.....胡益群等 (59)

书面交流

1. 降钙素基因相关肽、P 物质阳性神经纤维在非糜烂性反流病中的表达·····杨 敏等 (60)
2. 降钙素基因相关肽与非糜烂性反流病感觉阈值相关性研究·····李兆中等 (60)
3. 非糜烂性反流病患者脑诱发电位与降钙素基因相关肽、P 物质表达的研究·····徐晓蓉等 (61)
4. 大鼠急性食管炎模型时中枢神经系统内 c-Fos 与 NOS 的表达及意义·····帅晓玮等 (61)
5. 促胃液素及生长抑素与实验性胃肠道功能紊乱症的关系·····智发朝等 (62)
6. 胃肠道功能紊乱与胃动素关系的实验研究·····姚永莉等 (63)
7. 胃起搏对胃肌间神经丛胆碱能、SP 能、NO 能、VIP 能神经的影响·····余 跃等 (64)
8. 腹泻型肠易激综合征患者白细胞介素-10 基因多态性研究·····蒋小忠等 (65)
9. 5-HT 在肠易激综合征患者结肠的分布特点及其作用·····姜 敏等 (66)
10. 5-HT₄ 受体在调节应激大鼠内脏敏感性中的作用·····迟 雁等 (66)
11. 金双歧治疗腹泻型肠易激综合征的临床观察·····王 霞等 (67)
12. 小儿厌食症胃泌素及胃排空时间测定的价值·····路军贞 (68)
13. 表皮生长因子对 SD 大鼠萎缩性胃炎作用研究·····吴加国等 (69)
14. 生长激素及其受体在萎缩性胃炎中的表达及临床意义探讨·····高 敏等 (70)
15. 萎缩性胃炎合并幽门螺杆菌感染血清胃泌素的变化·····魏金文等 (70)
16. 胃黏膜保护剂替普瑞酮对慢性萎缩性胃炎大鼠热休克蛋白表达的影响·····刘玮丽等 (71)
17. 类固醇致胃黏膜损伤大鼠血 ET-1、NO 水平变化·····张 璐等 (71)
18. 大鼠实验性胃溃疡自愈过程中 HDC 和 H⁺, K⁺-ATP 酶的表达·····何美蓉等 (72)
19. 大鼠应激性溃疡幽门区降钙素基因相关肽及一氧化氮变化对胃内胆汁返流的影响·····陈敏等 (72)
20. 三叶因子 1 在胃粘膜中的表达及存在的分子形式·····任建林等 (73)
21. The relationship between trefoil factor 1 expression and gastric mucosa·····Ren Jian-lin et al (74)
injuries & gastric cancer
22. 肠三叶因子在成龄和胚胎期大鼠的表达谱及其发挥生理作用的可能途径·····冯早明等 (75)
23. 热休克蛋白 HSP60 和幽门螺杆菌在胃疾病组织中的同步表达·····刘东屏等 (75)
24. CagA 阳性幽门螺杆菌感染和血清胃泌素相关性探讨·····魏金文等 (76)
25. 急性束缚应激对大鼠下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能短期后续影响·····柳锋森等 (76)
26. 慢性束缚应激对大鼠下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能的后续影响·····孙 燕等 (77)
27. 创伤急性期血浆内 CCK-8、VIP、SS、GAS 含量变化·····刘 婧等 (78)
28. 四种胃肠肽对四氯化碳所致大鼠急性肝损伤的保护作用及其机制·····章丽金等 (79)
29. 观察兰索拉唑维持治疗降低十二指肠溃疡复发的作用及其机制·····董秀云等 (79)
的分析-胃泌素水平的变化
30. 血清胃泌素在酸相关性疾病出血中的临床意义·····孙远杰等 (80)
31. 胃溃疡患者血液中瘦素、神经肽 Y 检测的意义·····黄 伟等 (80)
32. 大鼠肠粘蛋白 Muc3 内的 SEA(sea-urchin 精子蛋白, 肠激酶和 agrin)·····汪荣泉等 (81)
组分的蛋白酶切, 酶切片段的连接和细胞膜的靶向定位
33. IgGFc γ 连接蛋白在成龄和胚胎期大鼠的表达规律研究·····冯早明等 (81)

34. 肠粘蛋白 Muc3 羧基末段的翻译后蛋白酶切过程的鉴定.....汪荣泉等 (82)
35. 表皮生长因子在大鼠雨蛙素+应激诱导的急性出血性胰腺炎中的作用.....关 凯等 (82)
36. N-乙酰半胱氨酸对重症急性胰腺炎治疗作用的实验研究.....蔡笃雄等 (83)
37. 急性胰腺炎患者生长素水平的变化.....刘彬彬等 (84)
38. 血清 ghrelin 水平与甲状腺功能的相关性.....孙桂荣等 (85)
39. 奥曲肽对胃癌细胞生长和 VEGFmRNA 表达的影响.....吕 宾等 (86)
40. 生长抑素类似物联合化疗药物对胃癌细胞系抑制作用的研究.....苏海燕等 (86)
41. 胃癌患者血清瘦素及体脂的变化.....黄 伟等 (87)
42. 奥曲肽、生长抑素 II 型受体特异激动剂 NC-8-12 对人结肠癌细胞株.....李小毅等 (87)
HCT116 生长和浸润的影响
43. 生长抑素 II 型受体在大肠癌中的表达.....李小毅等 (88)
44. 胃泌素受体的过表达通过激活粘着斑激酶通路促进结肠癌的发展.....于红刚等 (89)
45. 塞来昔布干预人结肠癌原位移植瘤生长及对 PGE₂ 影响的实验研究.....王 磊等 (90)
46. 蛙皮素对人胰腺导管癌细胞系 CFPAC-1 CyclinD₁/CDK4 的影响.....吴东方等 (90)
47. 细胞外信号调节激酶在垂体腺苷酸环化酶激活多肽对胰腺癌细胞的.....巩兰波等 (91)
生长调控中的作用
48. 胃泌素瘤频发 X 染色体杂合缺失与肿瘤的进行性生长相关.....陈原稼等 (92)
49. 多发性内分泌肿瘤 I 型 (MEN1) 同时伴有脑膜瘤.....陈原稼等 (93)
50. 胃泌素瘤 1q 杂合缺失与肿瘤的进展和肝转移相关并提示.....陈原稼等 (94)
1q31~32 存在抑癌基因
51. 散发型胰岛素瘤频发 1 号染色体杂合缺失并与肿瘤恶性相关.....陈原稼等 (95)
52. 胰岛素瘤频发 MEN-1 抑癌基因及 22q 的杂合缺失及其意义.....蒋卫君等 (96)
53. 胃肠道类癌 9 例临床分析.....吴小丽等 (96)
54. APUD 细胞与消化系统 APUD 瘤 (附一例胰升糖素瘤报告).....庞 智等 (97)
55. 原发性胃肠道非何杰金淋巴瘤 41 例诊治分析.....张宏博等 (98)
56. 奥曲肽与肠黏膜通透性的关系.....姚玉川等 (98)
57. 脂肪肝与血清瘦素水平的关系.....黄 伟等 (99)
58. 肝硬化患者胃肠激素水平与胃动力紊乱关系的研究.....谢国建等 (99)
59. 生长抑素及其类似物对门脉高压症患者系统性和肝血流动力学的影响.....张宏博等 (100)
60. 奥曲肽治疗食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效观察.....王亚平等 (101)
61. 红细胞压积对重症急性胰腺炎早期识别的临床价值.....何志刚等 (102)
62. 成人胃幼年性息肉和幼年性息肉病临床病理特征及癌变趋势探讨.....王丽君等 (102)
63. 重症急性胰腺炎转归的早期危险因素 logistic 回归分析.....高道健等 (103)
64. 上消化道吻合口狭窄原因与内镜球囊扩张疗效分析.....张宏博等 (103)
65. 内镜球囊扩张治疗贲门失弛缓症疗效的前瞻性研究.....张宏博等 (104)
66. 内源性白介素 10 在酒精性胃炎中的表达.....陈韶华等 (104)
67. 过氧化物酶体活化物激活受体 α 基因 Val227Ala 多态性与非酒精性脂肪性肝病.....陈韶华等 (105)
68. 慢性酒精性肝病大鼠肝脏中白介素 10 的表达及茶多酚的影响.....欧阳宏等 (106)

69. 65 例成人大肠幼年性息肉的内镜特点及病理分析.....	季 峰等 (106)
70. 溃疡性结肠炎 25 年肠镜检查的回顾性分析.....	陈岳亮等 (106)
71. 胃癌组织 Survivin 基因与蛋白的表达及其临床意义.....	王群燕等 (107)
72. 不同年龄组大肠息肉的临床和内镜对比分析.....	杨占凤等 (107)
73. 法莫替丁预防 30 例慢性呼吸衰竭病人应激性溃疡的疗效观察.....	罗臻怡等 (108)
74. 不明原因胆汁反流性胃炎与幽门螺杆菌的关系.....	汪平凡等 (108)

胃肠激素研究的历史回顾与展望

陈元方

中国协和医科大学 北京协和医院

胃肠激素研究的历史回顾与展望

中国协和医科大学
北京协和医院 陈元方
2005-3-26 杭州

一、历史的简单回顾

历史的简单回顾 (1)

- 20世纪初期: 胃肠激素的发现—胰泌素(1902), 胃泌素(1905), 胆囊收缩素(1928)
- 开始了激素在胃肠生理中作用研究的新纪元: 包括分泌, 吸收, 运动, 神经传递, 水电解质调节
- 20世纪中期放射免疫分析和免疫组化技术问世, 对激素测定和组织分布提供了精确特异的方法
- 60-70年代生物化学技术的巨大进步, 使肽类的纯化/测序/合成和激素生理研究得以迅速发展
- 70年代开始重视CNS和胃肠肽的关系提出脑肠肽和肠道神经系统(ENS)的概念, 把胃肠激素的作用提到一个新的高度

历史的简单回顾 (2)

- 分子生物学技术的进步(基因克隆, 基因重组, 转基因小鼠等)促进了:
 - 胃肠激素基因结构/克隆和生物合成研究
 - 胃肠激素及受体功能研究
 - 受体与受体后信息传导途径研究
 - 胃肠激素及受体病理生理意义研究
- 80年代后的胃肠肽类生长因子与受体研究揭示了肽类生长因子和肿瘤发生发展的关系, 开辟了激素受体激动剂/拮抗剂应用于肿瘤诊断/预后/治疗的新纪元, 也拓宽了功能性胃肠病的治疗途径
- 近10年来开始了胃肠激素在食欲/体重/能量稳态中调节作用的研究

历史的简单回顾 (3)

- 缅怀我国胃肠内分泌学的两位先驱:
 - 林可胜教授: 1925年(28岁)担任北平协和医学院生理学系主任教授, 被公认为中国近代生理学的奠基人。1930年, 林可胜教授发现进食脂肪后小肠粘膜能释放一种物质, 经循环到达胃以后, 可抑制胃的分泌和运动, 命名为“肠抑胃素”(enterogastrone), 被国际上公认为一项经典性工作, 也是中国人发现的第一个激素。“肠抑胃素”的概念直至20世纪90年代仍被国际消化生理学界承认引用, 现已证明它代表了一组有重要生理意义和共同作用的胃肠激素。



历史的简单回顾 (4)

- 缅怀我国胃肠内分泌学的两位先驱:
 - 王志均教授: 是我国现代消化生理学奠基人, 中国科学院资深院士。40年代末期, 他创造了移植于皮下并开口于乳头的去神经胰腺模型, 成功地进行了各种营养物质以及酸和胰液素对胰液量和胰淀粉酶含量的影响, 这是首次进行的胰腺外分泌激素调节机制的研究, 达到了当时的最高水平, 至今在国际上仍被奉为经典性工作。80年代以后王志均教授致力于胃肠激素/胃肠肽对消化系统保护作用的研究, 提出“细胞保护是调节肽的生理功能”的论点, 曾两次获卫生部科技进步奖。



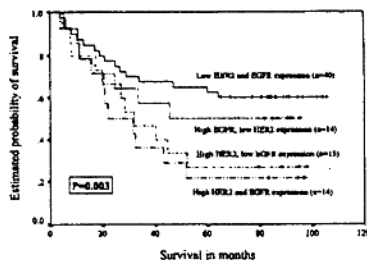
二、胃肠肽类激素受体激动剂/拮抗剂的临床应用

- 胃肠激素/脑肠肽激动剂和拮抗剂已经进入临床应用阶段, 主要在以下几方面:
 - 胃肠疾病病理生理研究
 - 肿瘤的诊断、预后和治疗
 - 功能性/身心性胃肠病的研究和治疗: 例如阿片肽受体拮抗剂(促动力), CCK1受体拮抗剂(促进胃蠕动和结肠通过)
 - 内脏疼痛研究和治疗: 例如生长抑素类, CCK拮抗剂, κ -阿片肽激动剂和神经肽拮抗剂等
 - 肥胖的研究和治疗

EGFR与肿瘤(1): erbB受体分布

表皮生长因子(EGF)受体介导着肿瘤的生长、血管生成、侵袭和转移。受体家族共有4个亚型: erbB1(EGFR), erbB2(HER2), erbB3(HER3)和erbB4(HER4), 在许多上皮细胞肿瘤均有表达(图1):

结直肠癌	EGFR 25%-77%	HER2 0.5%-54%
胰腺癌	EGFR 30%-50%	HER2 0%-82%
胃癌	EGFR 26%-54%	HER2 5%-55%
食管癌	EGFR 40%-59%	HER2 13%-73%
非小细胞肺癌	EGFR 40%-80%	HER2 3%-56%
乳腺癌	EGFR 14%-91%	HER2 10%-37%
卵巢癌	EGFR 30%-75%	HER2 20%-32%
肾癌	EGFR 50%-90%	HER2 24%-40%
头颈部癌	EGFR 30%-75%	HER2 32%-62%



EGFR和HER2与NSCLC患者生存期的关系

EGFR与肿瘤(2): erbB受体功能

erbB1(EGFR): erbB1被认为与癌细胞存活/凋亡、血管生成、细胞运动和侵袭转移有关。恶性肿瘤的erbB1基因可扩增或突变,受体数增多,并有EGF表达而形成自分泌环路,使癌细胞获得无限增殖能力。

erbB2过度表达在恶性转化、肿瘤形成和转移中起关键作用。在人乳腺癌, erbB2表达与肿瘤大小、分化、S期比例、非整倍体、淋巴结转移以及女性激素受体缺乏等相关。美国已用FISH检测erbB2扩增作为乳腺癌的预后指标。

EGFR与肿瘤(2): erbB受体功能

- erbB3和erbB4: erbB3是erbB家族中没有催化活性的成员,在一些上皮肿瘤中有表达,但无基因扩增或过度表达。erbB3和erbB4以及其他erbB家族成员的共同表达有可能增强对某些肿瘤预后的预测能力。
- 因此,以erb受体家族为靶标的受体拮抗剂治疗,已成为肿瘤治疗,特别是晚期肿瘤联合治疗的一个重要的新途径和研究热点。

EGFR与肿瘤(3): 治疗策略

- 以EGFR为靶标治疗肿瘤可采用4种策略:
 - 抗EGFR单抗
 - 小分子EGF受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)抑制剂
 - EGFR到细胞膜通路的抑制剂
 - EGFR基因的反义寡核苷酸

EGFR与肿瘤(4): EGFR单抗治疗

- EGFR单抗能与EGFR的细胞外区结合,并与配体竞争结合而阻断配体对肿瘤细胞的作用
- 能引起EGFR内化而使EGFR下调
- 能抑制配体刺激RTK活性的作用,使受体后信号传导下调,降低促分裂信号向细胞核的传递
- 阻断自分泌调节机制,抑制肿瘤生长
- 能募集表达Fc受体的免疫效应细胞,产生抗体依赖性细胞毒作用,导致细胞凋亡和肿瘤缩小

EGFR与肿瘤(5): EGFR单抗治疗

目前已在进行临床试验的EGFR单抗有以下几种:

单抗名称	抗体类型	研发期
Cetuximab(C225)	嵌合型人化抗体 IgG1	III
ABX-EGF	人抗体 IgG2	II
EMD 72000	人化抗体 IgG1	I

EGFR与肿瘤(6): EGFR单抗治疗

EGFR单抗C225*在结直肠癌治疗中的应用:

试验类型	病人选择	No.	反应
C225单独 II 期试验	IRI/5FU耐药, EGFR(+), 转移性	57	PR6/57, SD13/57
C225+IRI** II 期试验	IRI 耐药 EGFR(+)	121	PR 17% SD 31%
C225/FOLFIRI*** II 期试验		23	PR 44% SD 22%
C225+IRI vs C225单独, III 期		329	RR18% vs 10% TTP126 vs 45天

*cetuximab; **irinotecan(开普拓); ***5FU+oxaliplatin+Leucovorine+IRI

EGFR与肿瘤(7): EGFR单抗治疗

EGFR单抗C225在胰腺癌和非小细胞肺癌的应用:

疾病	加用的细胞毒药物	病例选择	反应率
胰腺癌	健择	以往未治 II 期试验	PR12%, SD39% 中数TTP*为12周(单独用健择为8周)
非小细胞肺癌	顺铂/长春瑞宾 vinorelbine	随机一线治疗	反应率50% vs 单纯化疗组29%

* TTP: Time to progression

EGFR与肿瘤(8): EGFR TK拮抗剂

- EGF受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂与TK和ATP的结合区竞争性地或不可逆地结合而抑制TK磷酸化,使EGFR不能被激活,可分为以下四类:
- 可逆性EGFR TK抑制剂(gefitinib,erlonitib)
- 不可逆性EGFR TK抑制剂(EKB-569)
- 可逆性双重ErbB RTK抑制剂(针对EGFR和HER2的GW2016)
- 不可逆性全ErbB RTK抑制剂(CI-1033)

EGFR与肿瘤(8): EGFR TK拮抗剂

RTK在肿瘤治疗中的应用:

制剂	肿瘤	入选及方案	反应率
Gefitinib (Iressa)	非小细胞肺癌	随机 II 期试验 二线或三线治疗	9-18% 42-54%
	结直肠癌	二线治疗	无效
Erlonitib	非小细胞肺癌	II 期试验 二线三线治疗	12% 1年生存率40%
	肝癌	以往未治病例 II 期试验	总反应率50% 中数TTP 3.2月

EGFR与肿瘤(9):

单抗与RTK拮抗剂的比较和存在的问题

- 单抗与RTK抑制剂的比较:
- TKIs可口服,MABs需静脉注射。
- TKIs为小分子量的,分布迅速而比MABs更完全。
- TKIs可与其他激酶交叉作用,Mab无此作用。
- MABs为真正特异性的,RTK则不是。
- MABs能介导免疫功能,TKIs缺乏免疫介导功能。
- TKIs有周身毒性反应而使剂量受到限制,Mabs无此类反应。
- MABs使EGFR下调,而TKIs不使EGFR下调。

EGFR与肿瘤(10):

单抗与RTK拮抗剂的比较和存在的问题

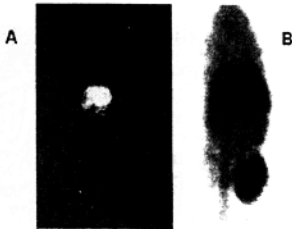
- 存在的问题:
- 一些病例效果欠佳,可能与病例选择有关,例如EGFR(-)的病人效果往往欠佳。
- 已发现gefitinib的疗效与EGFR细胞内催化区是否有突变有关,有突变的非小细胞肺癌疗效较好(13/14有效),而无突变的则无效(11/11无效)。
- 在临床试验中需要寻找更好的终点来评定药物引起的肿瘤生长抑制。
- 单抗和RTK抑制剂对化疗和放疗是否有叠加或增强效应尚需进一步研究。

其他胃肠肽在肿瘤诊疗中的应用(1)

- 胃泌素释放肽(GRP): GRP是蛙皮素类脑肽,在许多肿瘤均有过度表达或自分泌调节作用,例如小细胞肺癌,前列腺癌,胰腺癌,乳腺癌,神经内分泌肿瘤等。近年已先后制备出^{99m}Tc和⁶⁴Cu标记的蛙皮素类似物,在裸鼠前列腺癌移植瘤获得了良好显影效果。GRP受体核素显像已进入早期临床试验。(J Nucl Med 2004; 45(8):1390)

其他胃肠肽在肿瘤诊疗中的应用(2)

- 血管活性肠肽(VIP): VIP受体在一些肿瘤有过度表达,如结肠癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌等。已先后制备出¹²³I-VIP,^{99m}Tc-VIP和⁶⁴Cu-VIP作为VPAC受体显像剂(VIP和PACAP受体家族),已在荷瘤小鼠乳腺癌的裸鼠进行了研究,获得良好的显影效果(图2)。



人乳腺癌裸鼠移植瘤^{99m}Tc-VIP类似物 γ 显像(A)与⁶⁴Cu-VIP类似物 PET 显像(B)之比较

其他胃肠肽在肿瘤诊疗中的应用(3)

- 甲状腺髓样癌大多有CCKB受体过度表达,CCKB核素标记物治疗甲状腺髓样癌的临床试验已在进行中。
- 前列腺癌93%表达GRP及/或NPY,因此混合性GRP/NPY(Y1)核素标记物治疗前列腺癌有望成功。
- 约88%乳腺癌至少有一种以上肽类激素受体,其中74%表达GRP受体,66%表达NPY(Y1)受体,受体密度均很高,提示联合应用GRP和NPY核素标记物治疗乳腺癌有望获得成功。

肥胖问题的严重性

- 肥胖是全球关注的公众健康问题,已成为一种流行病(WHO)。美国成年人超重和肥胖者分别占34.5%和30.5%,后者20余年来增加了110%,每年死于肥胖者30万人。肥胖使心脑血管病、糖尿病、各种肿瘤的发生率成倍乃至成10倍地增加,其他如血脂异常、胆石症、骨关节病、睡眠呼吸暂停、妊娠合并症等也高于正常人。肥胖给社会带来巨大经济负担,美国每年用于肥胖的直接费用和间接损失高达1170亿美元。因此,肥胖(摄食、体重和能量稳态的调节)成了近10年来医学研究的焦点之一。

下丘脑是摄食和、能量稳态的调节中枢(2)

- 瘦素, 胰岛素和Ghrelin(GRL):
 - 瘦素是由脂肪细胞产生的激素,是调节摄食、体重和体脂的向心性负反馈信号,其循环水平与体脂储量成正比,能穿过血脑屏障进入下丘脑底部。啮齿动物中枢或周围给予瘦素后,由于摄食减少和交感神经生热作用增加,可降低体脂。瘦素基因缺陷小鼠有多食和体脂积聚增加。
 - 胰岛素是重要的抗肥胖负反馈信号,其循环水平与体脂储量成正比,脑室内注射胰岛素可抑制摄食,而腹内侧核注射胰岛素抗体则刺激摄食。
 - Ghrelin (GRL, 详下)。

Ghrelin在摄食和能量调节中的作用(1)

- 发现: Ghrelin 是1999年Kojima从胃粘膜中提纯的由28个氨基酸组成的肽,离体和在体条件下均能刺激生长激素分泌,故命名为ghrelin(ghre意为生长),Kojima等还从人胃cDNA文库中分离出人ghrelin cDNA,与小鼠只差2个氨基酸。
- 分布: GRL由胃产酸腺的内分泌细胞(A细胞)产生。循环中大部分GRL来自胃,小部分来自小肠。GRL在下丘脑等脑组织分布广泛,说明它既是胃肠激素,又是脑肠肽。Ghrelin还分布于多种组织,如肺、胎盘、甲状腺、胰岛等(图3-6)。

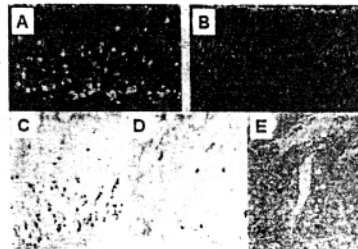
三、胃肠激素在摄食、体重、能量稳态调节中的作用

下丘脑是摄食和、能量稳态的调节中枢(1)

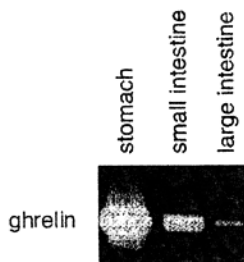
- 下丘脑含有与摄食、体重、能量平衡有关的一群最重要的神经核或脑区,包括弓形核,室旁核,背内侧核,腹内侧核,下丘脑侧区等。
- 酪神经肽(NPY): 是下丘脑含量最丰,最重要和最强的促进食欲的脑肠肽,大部分在弓形核神经元合成并向下丘脑其他神经核放射(肠神经系统也富含NPY)。将NPY注入下丘脑神经核可引起强而持久的多食,并通过降低交感神经活性而降低代谢率,反复给予NPY会导致肥胖。当喂饲不足导致体重和体脂减少时,NPY呈过度活跃。

下丘脑是摄食和、能量稳态的调节中枢(3)

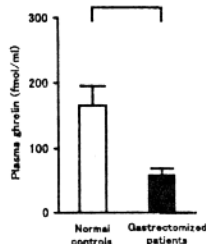
- CCK, GLP-1和PYY(3-36):
 - CCK: 可以通过迷走神经传到孤束核和下丘脑,也可经循环直接作用于中枢。中枢注射CCK可作用于腹内侧核和室旁核的CCK2受体抑制进食。
 - GLP-1: 餐后由肠道内分泌细胞释放入循环。健康人注射GLP-1可抑制摄食并增强饱食感。室旁核有GLP-1受体,脑室内注射GLP-1可降低摄食和体重,而给予 GLP-1拮抗剂可促进进食。
 - PYY(3-36): 进餐后自远端回肠和结肠释放,中枢或周围输入PYY(3-36)可降低摄食和体重。PYY(3-36)还可激活中枢的NPY Y2受体而抑制食欲。



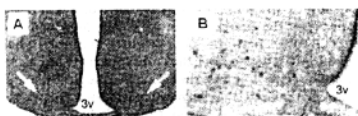
A-B.暗视野: A.大鼠胃产酸腺的 ghrelin 细胞; B.过量ghrelin处理后的胃产酸腺; C-E.免疫组化染色: C.胃产酸腺; D.胃幽门腺; E.小肠粘膜



大鼠胃、小肠和大肠的 Ghrelin mRNA



胃切除病人的血浆ghrelin明显降低



A.大鼠下丘脑弓形核(箭头所指)的ghrelin细胞; B.放大后的A图。3v: 第3脑室

Ghrelin在摄食和能量调节中的作用(2)

- ✓ **生理作用:** GRL有广泛的生理作用:
 - GRL是生长激素分泌物受体(GRS-R)的天然配体,能刺激生长激素释放
 - 刺激ACTH、泌乳素等垂体激素和皮质素、醛固酮等肾上腺皮质激素释放
 - 促进食欲,促进体脂沉积和肥胖
 - 促进胃动力
 - 正性心力作用和血管扩张作用
 - 降低代谢率,降低交感神经活性和引起的产热,降低体温和运动功能

Ghrelin在摄食和能量调节中的作用(3)

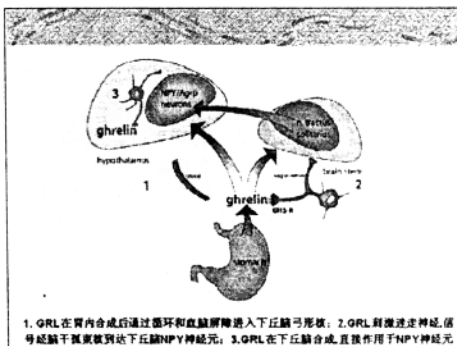
- ✓ **对摄食的调节作用:**
 - GRL是目前已知的仅有的体液性促食欲因子。
 - 血浆GRL在进餐前明显升高,提示它参与进餐的启动,进餐开始后血浆GRL水平迅速降低,于1~2小时内达到最低点,其降低程度与摄入的热卡量直接相关。静脉输入GRL能使人类受试者摄入的热卡量平均增加28%。
 - 向胃内灌注50%葡萄糖能使血浆GRL降低,但灌注同样容积的水则不能,提示餐后的GRL分泌抑制与胃扩张无关,而是受胃内化学信号调节。

Ghrelin在摄食和能量调节中的作用(4)

- 禁食使大鼠胃粘膜GRL表达增加。
- 切除大鼠胃产酸部分后,循环中GRL降低80%。肥胖病人胃旁路手术后,与进餐相关的GRL波动和昼夜节律消失,病人体重减轻36%,24小时GRL曲线下面积(AUC)比对照组肥胖病人减少77%。胃切除病人也有类似的GRL下降。
- 长期输入GRL能促进体脂沉积、代谢率降低和肥胖,但肌肉骨骼体积并不增加。X线吸光仪研究也表明GRL主要是使脂肪体积增加。

Ghrelin在摄食和能量调节中的作用(5)

- GRL可使呼吸商增高,提示机体更趋向于糖代谢途径,而不是由脂肪酸氧化途径提供能量,因而利于脂肪沉积。
- ✓ **Ghrelin对能量稳态的中枢性调节:** GRL、瘦素与NPY在下丘脑水平相互作用,共同形成了一个摄食、体重和能量稳态的调节中枢(图7)。
- 将GRL注入第三脑室或下丘脑各神经核或脑区,神经元c-fos (神经元激活标志物)增加,提示GRL对下丘脑(和脑干)神经核有激活作用。



Ghrelin在摄食和能量调节中的作用(6)

- GRL与NPY的关系: GRL可能是通过激活下丘脑弓形核NPY神经 元而促进食欲。NPY神经 元在弓形核最为富集,而90%NPY神经 元均含有GHS-R mRNA (GHS-R: growth hormone secretagogue receptor; GRL是GHS-R的天然配体)。静注GRL后,弓形核 c-fos mRNA含量增加,表明弓 形核神经 元被激活。NPY Y1受体拮抗剂以及抗NPY抗体均能消除GRL的促食欲作用,说明NPY在GRL促食欲中起着介导作用。

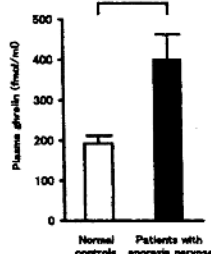
Ghrelin在摄食和能量调节中的作用(7)

- GRL与瘦素的关系: 瘦素是来源于脂肪细胞的饱食感因子,直接作用于下丘脑。瘦素抑制食欲而增加能量消耗,与GRL作用相反且与GRL水平呈负相关,两者在能量稳态中起着相反的调节作用。下丘脑NPY神经 元对瘦素起着介导作用,反之给大鼠脑室内注射瘦素可使下丘脑NPY mRNA降低。脑室内注射GRL可以逆转瘦素引起的进食抑制。瘦素对GRL水平有调节作用而影响体重调节。

Ghrelin在摄食和能量调节中的作用(8)

GRL是传向中枢的周围性脂肪沉积信号:
传向中枢的周围性脂肪沉积信号必须符合以下三个条件:

- 在循环中的水平与体脂储存量成反比
 - 能进入脑部并能与已知的调节能量稳态的神经 元受体或信号传递系统相互作用
 - 输入该物质后能刺激摄食,长期输入能改变体脂含量,阻断该信号能引起相反的效果
- GRL的病理生理意义: (图8)



神经性厌食病人的血浆 ghrelin水平

胃肠激素/脑肠肽与抗肥胖药物

已作为抗肥胖药物进入临床试验或临床前试验的胃肠激素/脑肠肽或其他相关药物有:

- | | |
|------------------|--------------|
| ➤ CCKA激动剂 | II 期临床试验 |
| ➤ 拟GLP-1类肽 | II 期临床或临床前试验 |
| ➤ 瘦素类似物,瘦素受体启动子 | II 期临床试验 |
| ➤ PYY(3-36)吸入剂 | I 期临床试验 |
| ➤ GRL拮抗剂 | 临床前试验 |
| ➤ NPY Y1/Y5受体拮抗剂 | 临床前试验 |

结 语

胃肠激素的发现使消化生理研究从以神经系统为主导的时期进入神经/激素共同调控的时期。但直至上世纪中叶,胃肠激素研究进展比较缓慢。70年代后由于生物化学特别是分子生物学的进展,不但大大加速了胃肠激素研究,而且在研究策略上有了根本改变,即先发现激素和受体基因,再研究激素与受体的结构和功能,以及相关疾病的病理生理。分子生物学还使药物研究进入一个崭新飞跃的时期,为胃肠激素的临床应用开辟了广阔的前景。

结 语

胃肠激素及其受体在肿瘤发生发展预后和治疗中的意义和前景不应低估,这方面的研究将为肿瘤的预后和治疗开辟一个新的生物学途径。

脑肠肽概念的提出以及近10年来摄食、体重和能量稳态调节的研究具有重要意义,开辟了胃肠激素/脑肠肽作用的新领域,并使我们从新的视角——中枢层面和整体角度来认识胃肠激素的作用。

谢谢!

胃酸分泌调节的临床与基础研究进展

钱家鸣 郭 涛

中国医学科学院 中国协和医科大学 北京协和医院消化科

1. 胃酸分泌的调节

胃酸分泌是一个极其复杂的调节过程,受到多种机制包括中枢神经系统、肠神经系统、激素、旁分泌物质以及胞内信使的调节。众多胃粘膜内分泌细胞如壁细胞、肠嗜铬样细胞(ECL)、G细胞和D细胞,通过神经、体液、内分泌、旁分泌、自分泌和神经-内分泌间的相互作用,最终控制胃酸分泌的程度^[1,2]。

1) 壁细胞

壁细胞是酸分泌实现的最终靶细胞,其特有的质子泵 H^+/K^+-ATP 酶对酸分泌起着至关重要的作用。壁细胞膜上具有多种受体,各种调节因子可通过这些受体影响壁细胞的泌酸功能。(1) 组织胺 H_2 受体: ECL 细胞分泌的组织胺通过该受体介导刺激壁细胞酸分泌。(2) 乙酰胆碱 M_3 受体: 肠神经系统节后纤维释放的乙酰胆碱通过该受体介导刺激壁细胞酸分泌。(3) 胃泌素受体 (CCK-B): G 细胞分泌的胃泌素可能通过该受体介导直接刺激壁细胞酸分泌,但目前认为胃泌素的主要靶细胞为 ECL 细胞。(4) 生长抑素受体: D 细胞分泌的生长抑素通过该受体介导直接抑制壁细胞酸分泌。北京协和医院在国内外首次证明兔离体壁细胞存在生长抑素 II 型受体的基因表达,且该受体介导了生长抑素对组织胺刺激的壁细胞酸分泌的抑制作用^[3]。(5) 表皮生长因子 (EGF) 受体: 我们近来的研究显示,EGF 可能通过该受体介导发挥对组织胺刺激的壁细胞酸分泌的双向调节作用。EGF 作用早期能抑制壁细胞酸分泌,而作用晚期则表现为刺激壁细胞酸分泌。尽管 EGF 能持续上调壁细胞 H^+/K^+-ATP 酶 mRNA 表达水平。(6) IL-1 受体: 我们的研究表明,IL-1 β 可能通过该受体介导抑制组织胺刺激的壁细胞酸分泌,同时伴有 H^+/K^+-ATP 酶 mRNA 表达水平的下调。(7) 此外,在壁细胞表面证实还存在前列腺素、内皮素以及胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 等抑制性受体。

2) ECL 细胞

组氨酸脱羧酶 (HDC) 是 ECL 细胞特异的标志物,它能合成、储存和分泌组织胺。组织胺释放的调节机制也十分复杂,胃泌素及乙酰胆碱分别通过 ECL 细胞上的 CCK-B 受体和乙酰胆碱 M_3 受体介导刺激组织胺的释放;生长抑素通过 ECL 细胞上的生长抑素 II 型受体介导抑制组织胺的释放。ECL 细胞上还存在组织胺 H_3 受体,组织胺可通过该受体介导抑制自身的分泌,从而实现一种自分泌的负反馈调节机制。此外,垂体腺苷环化酶激活肽 (PACAP)、血管活性肠肽 (VIP)、 γ -氨基丁酸 (GABA) 及肾上腺素能通过 ECL 细胞上相应的受体介导刺激组织胺的分泌,前列腺素 E_2 、降钙素基因相关肽 (CGRP) 及 Galanin 能通过 ECL 细胞上相应的受体介导抑制组织胺的释放。

3) G 细胞

胃窦 G 细胞分泌产生的胃泌素是胃酸分泌的一种重要刺激物,其主要形式是 G-17。中枢或肠神经系统活动、胃窦扩张及食物化学成分可通过乙酰胆碱、胃泌素释放肽 (GRP)、蛙皮素 (Bombesin)、生长抑素及 CGRP 等调节 G 细胞胃泌素的释放而影响胃酸分泌。

4) D 细胞

D 细胞位于胃窦和胃底粘膜中,其分泌释放的生长抑素能作用于 G 细胞、ECL 细胞和壁细胞上的生长抑素受体,抑制胃酸的分泌,从而实现酸分泌的负反馈调节机制。乙酰胆碱、胆囊收缩素 (CCK)、CGRP、促胰液素 (Secretin)、肠/胰高糖素、VIP 及 P 物质等可通过调节 D 细胞生长抑素的释放而影响胃酸分泌。

2. 幽门螺杆菌感染与胃酸分泌

早期的研究并没有发现幽门螺杆菌 (Hp) 感染与胃酸分泌之间复杂的关系,分析因为在病例选择上既包括了能引起胃酸分泌增高的胃炎类型,也包括了能引起胃酸分泌降低的胃炎类型,故最终得出了 Hp 感染对胃酸分泌功能无影响的简单结论。目前认为, Hp 感染破坏了胃酸正常的分泌调节,其对胃酸分泌的影响相当复杂,导致的结果有胃酸分泌升高、无明显改变和降低三种情况,并与感染细菌的毒力和数量、感染的时期、感染累及的部位以及宿主因素等复杂的因素相关^[4]。

Hp 感染导致的胃粘膜炎症反应与胃酸分泌间的相互影响是决定临床预后的重要因素之一。如 Hp 感染前宿主的基础胃酸分泌状态偏高, Hp 感染易局限于胃窦,形成以胃窦炎症为主、胃体粘膜基本正常的炎症类型。胃窦炎症可影响 G 细胞和 D 细胞功能,破坏正常的胃酸分泌负反馈调节机制,引起生长抑素释放减少、胃泌素分泌增多,致使胃酸分泌进一步增高。同时由于过高的酸负荷可引起十二指肠发生胃上皮化生,易使 Hp 定植由胃窦向十二指肠移行,最终导致十二指肠粘膜受损及溃疡的形成。反之,如 Hp 感染前宿主的基础胃酸分泌状态偏低,由于胃酸对胃体粘膜的保护作用减弱,致使 Hp 定植部位由胃窦向胃体移行,炎症分布也由胃窦炎向胃体炎或全胃炎转变。胃体粘膜的炎症反应又可引起壁细胞数目的减少和胃酸分泌功能的抑制,进一步加重胃酸分泌低状态。如此恶性循环,使得这一类型胃炎易按 *correa* 模式,由浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠上皮化生→不典型增生→胃癌演变。而大多数宿主 Hp 感染前的基础胃酸分泌状态基本正常, Hp 感染主要分布在胃窦,在一定程度上也可累及胃体,但粘膜的炎症反应和萎缩程度不重,对胃酸分泌的影响不明显,临床上主要表现为慢性浅表性胃炎。

3. 高胃酸分泌与幽门螺杆菌相关的十二指肠溃疡

前已所述,继发于高胃泌素血症的高胃酸分泌是引起 Hp 感染相关十二指肠溃疡的主要原因。研究表明,此类患者胃窦粘膜的 G 细胞和 D 细胞数目与 Hp 感染无明显相关性,而 Hp 自身产物或胃窦粘膜相关炎症反应激活产生的细胞因子对 G、D 细胞功能调节异常是引起高胃泌素血症的主要因素^[4]。其主要表现为: 1) D 细胞生长抑素释放减少,阻断了其对胃泌素分泌的反馈抑制。其可能机制为: ①Hp 感染产生的氨或单胺直接抑制 D 细胞功能;此外,这些碱性代谢产物可通过升高局部 pH 值,减轻胃酸对 D 细胞的刺激。②TNF α 抑制 D 细胞分泌生长抑素。在正常胃组织中加入 TNF α ,可复制出类似 Hp 感染引起的胃泌素反馈抑制障碍。③Hp 产物 N α 甲基组胺可能通过 H₃ 受体抑制 D 细胞功能。2) G 细胞胃泌素释放增多。其可能机制为: ①Hp 产物 N α 甲基组胺经 H₂ 受体介导促进 G 细胞功能。②IFN γ 、TNF α 、IL-1 β 及 IL-8 能直接刺激 G 细胞释放胃泌素。③Hp 产物与 IL-8 能协同刺激胃泌素的产生。

质子泵抑制剂 (PPI) 是治疗十二指肠溃疡的重要药物,其抑制胃酸分泌的作用并不在于阻断胃酸分泌相关内分泌细胞上的各种受体,具体机制为:弱碱性的 PPI 进入壁细胞的分泌小管,与 H⁺ 结合

后失去膜通透性而在局部形成聚集,其在酸性环境的作用下进一步形成活性产物磺酰胺基化合物,此活化产物与 H^+/K^+ -ATP酶的巯基脱水偶联,导致质子泵活性永久被抑制,直到新的质子泵产生,壁细胞才能恢复泌酸功能。由于PPI具有高度的选择性,阻断了胃酸分泌的最后通路,因此能有效抑制基础胃酸分泌以及组胺、乙酰胆碱、胃泌素及食物刺激的酸分泌。PPI是目前已知最强的抑酸药物,持续时间长久,对十二指肠溃疡的疗效高、疗程短,溃疡愈合的时间比组织胺 H_2 受体拮抗剂快。此外,PPI还是确保抗Hp治疗成功的重要组成部分。PPI既可通过抑制Hp的ATP酶活性直接发挥抗Hp作用,又能与抗生素产生协同作用。PPI为抗生素提供较好的pH环境,使不耐酸的抗生素能发挥最大的杀菌效应。

4. 低胃酸分泌与幽门螺杆菌相关的胃癌

Hp感染还可引起以胃体泌酸粘膜为主的炎症类型或全胃炎,主要特点是伴有粘膜萎缩和低胃酸分泌,部分感染者可进展至胃癌。虽然Hp产生的氨或单胺能中和胃酸,但此作用可能有限。Hp自身或其产物可能通过以下机制进一步抑制胃酸的分泌^[4]: 1) Hp产物 $N\alpha$ 甲基组胺经ECL细胞上 H_3 受体介导而抑制组胺释放,但是否通过 H_3 受体抑制壁细胞酸分泌尚存在争议; 2) 我们的研究表明, Hp能持续抑制组织胺刺激的壁细胞酸分泌,尽管Hp在急性作用能上调 H^+/K^+ -ATP酶mRNA表达,而慢性作用则表现为下调 H^+/K^+ -ATP酶mRNA表达; 3) Hp产生的脂肪酸可通过阻断壁细胞 H^+/K^+ -ATP酶的活性而抑制胃酸分泌; 4) Hp通过激活NF- κ B、增加NO合成介导壁细胞凋亡。

另外众多研究显示, Hp感染相关泌酸粘膜炎症反应产生的细胞因子对胃酸分泌有明显的抑制作用,其主要表现为^[4]: 1) IL-1 β 和TNF α 可能通过Gi蛋白或TK依赖和非依赖多条途径,调节cAMP水平或激活PKC,从而直接抑制壁细胞的酸分泌功能。我们的研究表明, IL-1 β 及IL-10能抑制组织胺刺激的壁细胞酸分泌,同时伴有 H^+/K^+ -ATP酶mRNA表达的下调。2) IL-1 β 既能直接抑制ECL细胞释放组织胺,又可通过激活NF- κ B、上调iNOS或促凋亡蛋白Bax表达,从而诱导ECL细胞凋亡。3) 我们研究还发现, IL-1 β 能诱导胃粘膜上皮细胞COX-2表达的上调。COX-2过度表达可致使PGE₂合成增多,后者既能直接抑制壁细胞酸分泌,又可抑制ECL细胞分泌组胺。

已有研究显示^[6-8],宿主炎症细胞因子的基因多态性与Hp感染导致的临床表型和结局密切相关, IL-1 β 、TNF α 高表达基因型较较低表达基因型Hp感染者,发生低胃酸分泌、萎缩性胃炎及胃癌的风险明显增高。长期低胃酸分泌诱导胃癌发生的机制可能为^[6-8]: 延迟了对细菌毒素和炎症产物的清除; 酸敏感的细菌过度生长,导致具有致癌活性的亚硝酰胺(NAD)合成增多; 胃粘膜分泌抗坏血酸受抑制,保护性抗氧化作用减弱; Hp相关的泌酸粘膜炎症反应加重,在细胞更新增加的同时也增加了DNA突变的机会; 十二指肠液及胆汁反流增多,诱导肠上皮化生。近来研究发现^[9], 75%的胃泌素过度表达的转基因鼠在>20月龄时发生了胃癌,当这些转基因鼠同时感染H. felis后, 85%的鼠在8月龄前便出现了胃癌。此动物模型早期胃粘膜组织学特点与以胃体炎症为主的Hp感染患者类似,表现为粘膜萎缩和壁细胞缺失。以上说明,继发于Hp感染后低胃酸分泌状态的高胃泌素血症可能在胃癌的发生中起到了一定的作用,且高胃泌素水平能与Hp感染的其它相关因素协同促进肿瘤的发生。

参考文献

1. 周吕. 胃酸分泌的调节. In: 陈元方主编, 胃肠肽类激素基础与临床; 北京医科大学中国协和医