

[文章编号] 1000 - 4718(2007)11 - 2226 - 03

IL - 1B - 511 单核苷酸多态性与我国胃癌高发区胃黏膜萎缩关系的研究*

曾志荣, 陈斌, 李初俊, 周韶璋, 胡品津
(中山大学附属第一医院消化内科, 广东广州 510080)

[摘要] 目的: 研究我国胃癌高发区 IL - 1B - 511 基因多态性、幽门螺杆菌(*Hp*)感染与胃黏膜萎缩的关系。方法: 研究对象为胃癌高发区(陕西)健康志愿者 500 例, 人群按照年龄分成 20 - 29 岁、30 - 39 岁、40 - 49 岁、50 - 59 岁、60 岁以上等 5 组, 每组 100 例。IL - 1B - 511 基因多态性的分析采用限制性片段长度多态性(PCR - RFLP)方法, 以血清胃蛋白酶原 I (PG I) 浓度和 PG I / PG II 比值作为胃黏膜萎缩的指标, 血清 PG I、PG II 浓度和抗 *Hp* - IgG 抗体的检测均采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测。结果: 随着年龄的增长, 血清 PG I 的浓度与 PG I / PG II 的比值呈逐渐下降的趋势; 在各年龄组中, IL - 1B - 511 T/T 基因型 *Hp* 阳性者其血清 PG I 及 PG I / PG II 低于相应年龄组 *Hp* 阴性者 ($P < 0.05$); 多因素回归分析提示“IL - 1B - 511 T/T 基因型”、“年龄段”和“*Hp*”对“PG I / PG II 比值”有显著影响 ($P < 0.05$, $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。结论: 我国胃癌高发区胃黏膜萎缩的发生与 IL - 1B - 511 T/T 基因型、年龄和 *Hp* 感染有密切关系, IL - 1B - 511 T/T 基因型增加 *Hp* 感染后胃黏膜萎缩发生的危险性。

[关键词] IL - 1B - 511 单核苷酸多态性; 螺杆菌, 幽门; 胃蛋白酶原类; 胃黏膜

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

IL - 1B - 511 single nucleotide polymorphism and gastric atrophy in high prevalence regions of gastric cancer in China

ZENG Zhi - rong, CHEN Bin, LI Chu - jun, ZHOU Shao - zhang, HU Pin - jin

(Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510080, China)

[ABSTRACT] **AIM:** To study the relationship between IL - 1B - 511 single nucleotide polymorphism, *H. pylori* infection, and gastric atrophy in high prevalent (Shanxi) region in China. **METHODS:** Five hundred healthy volunteers from Shanxi Province of China were recruited in this study, which were divided into five subgroups according to age, namely age 20 - 29, 30 - 39, 40 - 49, 50 - 59 and > 60 years, respectively. Genomic DNA was extracted from peripheral blood. IL - 1B - 511 single nucleotide polymorphism was analyzed by PCR - RFLP. Serum pepsinogen was used as a biomarker of gastric atrophy. Serum pepsinogen I (PG I), pepsinogen II (PG II) and anti - *H. pylori* IgG were determined by an ELISA assay. **RESULTS:** The mean serum PG I concentration and ratio of PG I / PG II decreased gradually with increasing age, and were lower in subjects with IL - 1B - 511 T/T genotype and *H. pylori* infection than those without *H. pylori* infection in each subgroup, respectively (All $P < 0.05$). Multiple linear regression showed that IL - 1B - 511 T/T genotype, age and *Hp* infection were significantly associated with gastric atrophy ($P < 0.05$, $P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively). **CONCLUSION:** Gastric atrophy is closely correlated with IL - 1B - 511 T/T genotype, age, *H. pylori* infection in high prevalence region of gastric cancer in China. The risk of gastric atrophy is significantly increased for the IL - 1B - 511 T/T genotype with *Hp* infection.

[KEY WORDS] IL - 1B - 511 single nucleotide polymorphism; *Helicobacter pylori*; Pepsinogens; Gastric mucosa

胃癌的发生是多因素、多阶段的过程, 根据 Correa^[1]的胃癌发生、发展模式学说, 胃黏膜萎缩是胃癌发生过程中的一个重要阶段。我们前期研究证实 IL - 1B - 511 T/T 基因型明显增加中国汉人 *Hp* 感染后胃癌发生的危险性^[2], 然该基因型与胃黏膜萎缩关系尚不得而知。为此, 我们拟采用目前常用的胃黏

膜萎缩的血清学指标 - 血清胃蛋白酶原 I (pepsinogen I, PG I) 浓度、胃蛋白酶原 I / 胃蛋白酶原 II (pepsinogen I / pepsinogen II, PG I / PG II) 比例来探讨我国胃癌高、低发区不同年龄阶段 IL - 1B - 511 T/T 基因型与 *Hp* 感染后胃黏膜萎缩发生的关系。

[收稿日期] 2005 - 07 - 15

[修回日期] 2005 - 11 - 09

* [基金项目] 广东省医学科研基金资助项目 (No. A2002176)

Tel: 020 - 87332200

材 料 和 方 法

1 对象

胃癌高发区(陕西)健康志愿者 500 例,人群按照年龄分成 20-29 岁、30-39 岁、40-49 岁、50-59 岁、60 岁以上等 5 个年龄组,均为汉族。健康志愿者来自于西安交通大学第二附属医院的健康体检者,均为陕西籍,健康志愿者系无胃病史,无系统性红斑狼疮、糖尿病、类风湿性关节炎、炎症性肠病病史,排除胃癌家族史。

2 样品收集

取上述所有研究对象清晨空腹静脉血 4 mL,其中 2 mL 储于 EDTA 抗凝的试管中用于基因组 DNA 的提取,2 mL 分离血清用于检测血清抗 PG I、PG II 和血清抗 *Hp* 抗体浓度等指标。

3 IL-1B-511 单核苷酸多态性的分析和血清抗 *Hp* 抗体的检测

参照文献^[2],采用 PCR-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法分析 IL-1B-511 单核苷酸多态性(图 1),血清抗 *Hp* 抗体的检测采用 ELISA 法。

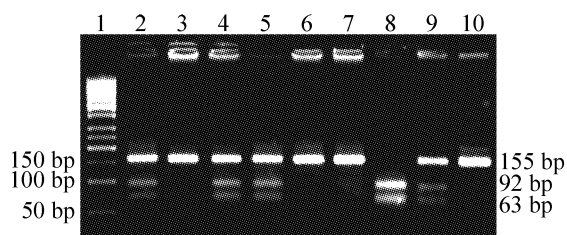


Fig 1 PCR-RFLP of IL-1B-511 single nucleotide polymorphism. Representative gel electrophoresis of IL-1B-511 single nucleotide polymorphism was shown. Lane 1: 50 bp DNA ladder; Lane 2, 4, 5, 9: IL-1B-511 C/T genotype; Lane 3, 6, 7, 10: IL-1B-511 T/T genotype; and Lane 8: IL-1B-511 C/C genotype.

图 1 IL-1B-511 基因型

4 血清 PG 浓度的测定

表 2 各年龄段 IL-1B-511 T/T 基因型、*Hp* 感染与血清 PG I 浓度、PG I/PG II 比值

Tab 2 Comparison of PG I and PG I/PG II ratio according to IL-1B-511 genotype and *H. pylori* status in different age stage ($\bar{x} \pm s$)

Age(years)	IL-1B-511 genotype	<i>Hp</i> ⁺			<i>Hp</i> ⁻		
		<i>n</i>	PG I	PG I/PG II	<i>n</i>	PG I	PG I/PG II
20-29	C/C	10	154.1 ± 50.3	10.2 ± 3.3	21	158.9 ± 49.2	10.6 ± 3.3
	T/T	9	110.4 ± 37.5*#	7.4 ± 2.5	16	139.2 ± 49.1 [△]	9.3 ± 3.2
30-39	C/C	11	149.9 ± 58.7	9.9 ± 3.9	16	154.8 ± 49.3	10.3 ± 3.3
	T/T	9	92.5 ± 44.8	6.1 ± 2.9	12	137.2 ± 56.3	9.2 ± 3.8
40-49	C/C	15	140.9 ± 46.8	9.3 ± 3.1	14	149.6 ± 48.5	9.9 ± 3.2
	T/T	12	92.5 ± 44.8	6.1 ± 2.9	11	136.7 ± 45.9	9.1 ± 3.1
50-59	C/C	17	130.5 ± 40.7	8.7 ± 2.7	10	138.9 ± 39.2	9.3 ± 2.6
	T/T	12	90.8 ± 44.8	6.0 ± 2.9	10	119.9 ± 40.4	7.9 ± 2.7
60-	C/C	19	129.3 ± 39.7	8.6 ± 2.6	7	138.2 ± 35.1	9.2 ± 2.3
	T/T	15	80.4 ± 42.2	5.3 ± 2.8	8	119.1 ± 29.9	7.9 ± 1.9

* In the same age stage, $P < 0.05$ vs *Hp*⁺ IL-1B-511 C/C; [△] In the same age stage, $P > 0.05$ vs *Hp*⁻ IL-1B-511 C/C, $P < 0.05$ vs *Hp*⁻ IL-1B-511 T/T; # In the same age stage, $P < 0.05$ vs *Hp*⁻ IL-1B-511 T/T.

采用 ELISA 法检测血清 PG I 和 PG II 浓度(Biohit PLC 公司,芬兰),参照试剂盒的说明书进行操作,所有样品均检测双份,取平均值,并使用内参照。在 450 nm 的酶标仪上读取标准品吸光度值(A value),依据 A 值做出标准曲线,在标准曲线上读取检测样品的 PG I、PG II 浓度(单位:μg/L)。本研究血清 PG I、PG II 浓度测定的对象为 IL-1B-511 T/T 基因型和 IL-1B-511 C/C 基因型人群共 254 例。

5 统计学处理

计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料的比较采用 *t* 检验或 ANOVA,多因素分析采用 logistic 回归,数据处理采用 SPSS 11.0 统计软件(SSPS Inc.)。

结 果

1 IL-1B-511 单核苷酸多态性分析结果

不同年龄组 IL-1B-511 单核苷酸多态性分析结果见表 1。从表 1 可见,各年龄段 IL-1B-511 T/T 基因型频率无明显差异($P > 0.05$)。

表 1 研究对象的 IL-1B-511 单核苷酸多态性分析结果

Tab 1 Frequency distribution of IL-1B-511 genotype in subjects ($n = 100$)

Age (years)	Male:female	IL-1B-511 genotype(No.)		
		C/C	C/T	T/T
20-29	1:1	31	44	25(25%)
30-39	1:1	27	52	21(21%)
40-49	1:1	29	48	23(23%)
50-59	1:1	27	51	22(22%)
60-	1:1	26	51	23(23%)

2 胃癌高发区 IL-1B-511 T/T 基因型、*Hp* 感染与胃黏膜萎缩的关系

结果显示,无论是 IL-1B-511 C/C 基因型者,还是 IL-1B-511 T/T 基因型,无论是 *Hp* 阳性,还是 *Hp* 阴性,随着年龄的增加,PG I 和 PG I/PG II 比值均呈下降的趋势,见表 2。

在同一年龄组 *Hp* 阳性人群中, IL - 1B - 511 T/T 基因型人群血清 PG I 浓度、PG I /PG II 比值均低于 IL - 1B - 511 C/C 基因型者 ($P < 0.05$); 在 *Hp* 阴性 IL - 1B - 511 T/T 基因型者血清 PG I 浓度、PG I /PG II 比值与 IL - 1B - 511 C/C 基因型者没有明显差别 ($P > 0.05$)。在同年龄组 *Hp* 阳性和 *Hp* 阴性人群中, *Hp* 阳性者 IL - 1B - 511 T/T 基因型者血清 PG I 浓度、PG I /PG II 比值均低于 *Hp* 阴性 IL - 1B - 511 T/T 基因型者 ($P < 0.05$)。上述结果显示 IL - 1B - 511 T/T 基因型者感染 *Hp* 后血清 PG I 浓度、PG I /PG II 比值明显下降。

进一步分析 IL - 1B - 511 T/T 基因型、*Hp* 感染、性别和年龄 4 个变量对血清 PG I 浓度、PG I /PG II 比值的影响, 发现上述 4 个变量对血清 PG I 浓度的影响从大到小依次为: 年龄、*Hp*、性别和基因型, 分别为 $P < 0.01$ 、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.05$ (决定系数为 0.117, 对方程检验, $F = 8.237$, $P < 0.01$)。4 个变量对 PG I /PG II 比值的影响从大到小依次为: *Hp*、年龄段、基因型、性别; 其中“基因型”、“年龄”和“*Hp*”对“PG I /PG II 比值”有显著影响, 分别为 $P < 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ (决定系数为 0.267, 对方程检验, $F = 23.672$, $P < 0.01$)。

讨 论

胃蛋白酶原 (PG) 是胃蛋白酶的前体, 按其免疫原性不同可分为 PG I、PG II, PG 分泌入胃腔遇胃酸后大部分被激活, 发挥分解蛋白质的作用。PG I 主要由胃体主细胞分泌。胃黏膜几乎是 PG 的唯一来源, PG I 的水平与胃体主细胞数量直接相关, 当胃黏膜发生萎缩时主细胞将被破坏, 血清 PG I、PG I /PG II 比值将下降, 通过血清 PG 检测可以判断胃黏膜的萎缩及其程度, 血清 PG I、PG I /PG II 比值是目前判断胃黏膜萎缩较可靠的血清学指标^[3,4]。

先前 Furuta 等^[5]报道日本人群的胃黏膜萎缩、肠化与 IL - 1B - 511 T/T 基因型及 *Hp* 感染有关, 然该研究的各年龄段缺乏可比性, 研究对象的平均年龄大于 50 岁。众所周知, 胃黏膜萎缩与年龄有密切的关系, 年龄越大, 胃黏膜萎缩的发生率就越高, 本研究结果也证明在胃癌高发区无论 *Hp* 感染与否, 血清 PG I、PG I /PG II 比值随年龄的增加呈下降趋势。据此, 本研究在研究对象的选择上从 20 岁至 60 岁以上分成 5 个年龄段, 而且性别匹配, 以期研究结果更可靠。本结果提示, 在各年龄组内 *Hp* 阳性 IL - 1B - 511 T/T 基因型者的血清 PG I 浓度、PG I /PG II 比值均低于同年龄组的 *Hp* 阳性 IL - 1B - 511 C/C 基因型者; *Hp* 阴性 IL - 1B - 511 T/T 基因型上述指标虽低于 *Hp* 阴性 IL - 1B - 511 C/C 基因型者, 但无统计

学差异 ($P > 0.05$); 而同年龄组内 *Hp* 阳性 IL - 1B - 511 T/T 基因型者上述指标明显低于 *Hp* 阴性 IL - 1B - 511 T/T 基因型者。提示 IL - 1B - 511 T/T 基因型与胃癌高发区胃黏膜萎缩发生有关, IL - 1B - 511 T/T 基因型增加 *Hp* 感染后胃黏膜萎缩发生的危险性。进一步多因素分析发现, 除 IL - 1B - 511 T/T 基因型与胃黏膜萎缩有关之外, 年龄、*Hp* 感染也是重要的影响因素。

IL - 1B - 511 T/T 基因型增加胃黏膜萎缩发生的危险性的机制目前有几种学说: (1) “低胃酸学说”: 某些基因型 (如 IL - 1B - 511 T/T) 影响胃黏膜 IL - 1 β 分泌, 而体外研究证实 IL - 1 β 具有强烈抑制胃酸分泌的作用, 从而导致胃酸下降, 进而影响 *Hp* 感染后胃黏膜慢性炎症模式, 易于形成萎缩性胃炎^[6,7]。(2) “炎症学说”: Correa^[1]认为胃癌的发生是多阶段的过程, 即慢性胃炎 \rightarrow 萎缩、肠化 \rightarrow 异型增生 \rightarrow 胃癌, IL - 1 β 是重要的促炎因子, 在 *Hp* 感染后胃黏膜炎症发生、发展中有相当重要的地位。

[参 考 文 献]

- [1] Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process - First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention[J]. Cancer Res, 1992, 52(24): 6735 - 6740.
- [2] Zeng ZR, Hu PJ, Hu S, et al. Association of interleukin 1B gene polymorphism and gastric cancers in high and low prevalence regions in China[J]. Gut, 2003, 52(12): 1684 - 1689.
- [3] Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, et al. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia[J]. Gastroenterology, 1982, 83(1 Pt 2): 204 - 209.
- [4] Kiyohira K, Yoshihara M, Ito M, et al. Serum pepsinogen concentration as a marker of Helicobacter pylori infection and the histologic grade of gastritis; evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels[J]. J Gastroenterol, 2003, 38(4): 332 - 338.
- [5] Furuta T, El - Omar EM, Xiao F, et al. Interleukin 1beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan[J]. Gastroenterology, 2002, 123(1): 92 - 105.
- [6] El - Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin - 1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer[J]. Nature, 2000, 404(6776): 398 - 402.
- [7] Hwang IR, Kodama T, Kikuchi S, et al. Effect of interleukin 1 polymorphisms on gastric mucosal interleukin 1beta production in Helicobacter pylori infection[J]. Gastroenterology, 2002, 123(6): 1793 - 1803.