

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.08.007

文章编号: 1005-8982(2016)08-0033-05

论著

Gadd45 α 、NF- κ B 在胃癌中表达情况及其相关性研究*

冯水土¹, 陈毅德¹, 陈玉强², 高应勤¹, 范鑫¹

[1.福建省厦门市海沧医院 肿瘤内科,福建 厦门 361026;2.厦门大学附属成功医院 (解放军一七四医院) 肿瘤治疗中心,福建 厦门 361004]

摘要:目的 通过分析 Gadd45 α 、NF- κ B 在不同幽门螺杆菌(HP)感染状态胃癌中的差异表达来探讨两者表达的相关性及其对胃癌发生的意义。**方法** 随机选取本院 70 例胃癌石蜡标本及 56 例相应癌旁正常组织标本来检测 Gadd45 α 、NF- κ B 蛋白的表达情况;分析 Gadd45 α 蛋白与 NF- κ B 在胃癌中表达的相关性。**结果** NF- κ B 在 HP+ 胃癌、HP- 胃癌、HP+ 癌旁组织中的阳性表达率分别为 82.5%、53.33%和 26.32%, Gadd45 α 蛋白在 HP+ 胃癌、HP- 胃癌、HP+ 癌旁组织中的阳性表达率分别为 77.5%、46.67%和 34.21%, 经过 χ^2 检验比较阳性表达的差异有统计学意义($P < 0.05$)。Gadd45 α 与 NF- κ B 在胃癌中表达呈正相关($P < 0.05$)。**结论** NF- κ B、Gadd45 α 蛋白在胃癌组织中高表达,且 Gadd45 α 与 NF- κ B 蛋白两者在胃癌中的表达呈正相关。

关键词: 胃癌;Gadd45 α ;NF- κ B;幽门螺杆菌;表达

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

Differential expression and correlation of Gadd45 α and NF- κ B in human gastric cancer*

Shui-tu Feng¹, Yi-de Chen¹, Yu-qiang Chen², Ying-qin Gao¹, Xin Fan¹

[1.Department of Medical Oncology, Xiamen Haicang Hospital, Xiamen, Fujian 361026, China;
2. Clinical Center of Tumor Therapy, Chenggong Hospital (the 174th Hospital of PLA),
Xiamen University, Xiamen, Fujian 361004, China]

Abstract: Objective To explore the differential expression level of Gadd45 α and NF- κ B in human gastric cancer with Helicobacter Pylori (HP) infection status, and to explore a way to clinical diagnosis and treatment for gastric cancer. **Methods** A total of 70 paraffin-emeded samples of gastric cancer and 56 normal tissues from surgical resected tissues were selected randomly. We analyzed the correlation between the expression of Gadd45 α protein and NF- κ B in gastric carcinoma. **Results** The positive rates of expression of NF- κ B protein in HP+ gastric carcinoma tissues, HP-gastric carcinoma tissues and HP+ adjacent non-neoplastic tissues were 82.5%, 53.33% and 26.32% respectively. The positive rates of expression of Gadd45 α protein in HP+ gastric carcinoma tissues, HP-gastric carcinoma tissues and HP+ adjacent non-neoplastic tissues were 77.5%, 46.67% and 34.21% respectively. The difference of the expression levels was significant ($P < 0.05$). The expression of Gadd45 α protein in gastric carcinoma samples was positively correlated with NF- κ B ($P < 0.05$). **Conclusions** The levels of Gadd45 α and NF- κ B protein expression are up-regulated in HP+ gastric carcinoma sample. The expression of Gadd45 α and NF- κ B in gastric carcinoma is positively correlated.

Keywords: gastric cancer; Gadd45 α ; NF- κ B; Helicobacter Pylori; expression

收稿日期:2015-09-14

* 基金项目:厦门市海沧区科技计划项目(No:350205z20144010-05);南京军区医学科技创新课题(No:10MA068);福建省自然科学基金资助项目(No:2010D013);厦门市科技计划创新项目(No:3502220104014)

[通信作者] 陈玉强, Tel:13358389899, E-mail: chenylq707@163.com

胃癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,原发性胃癌主要是由幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, HP)感染诱发的,而我国属 HP 高感染国家;HP 感染宿主胃部后,能引起宿主细胞调控出现紊乱,激活多条信号通路,其中一条较为重要的是 NF- κ B 信号通路,该通路的异常激活使细胞内多种细胞因子的表达发生改变,从而影响细胞的生物学行为,最终导致胃癌的形成^[1-3]。许多研究^[3-5]提示,NF- κ B、HP 表达与胃癌 TNM 分期、病理组织分化程度及预后之间的关系密切;Gadd45 α 是 DNA 损伤修复的重要蛋白,可以被 NF- κ B 介导的泛素化蛋白酶降解。NF- κ B 和 Gadd45 α 是否与胃癌的形成以及 HP 感染状态之

间存在相互关系的研究罕有报道。本文选择将 Gadd45 α 蛋白和 NF- κ B 蛋白、HP 因素综合起来进行初步研究,报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2008 ~ 2012 年既往研究^[6]中厦门市海沧医院胃癌根治手术切除的大体标本术后保存在病理科的石蜡标本 70 例,所有标本都经病理证实为胃癌。同时还选择了 56 例相应的癌旁组织石蜡标本作对照。入组标本的临床资料情况见表 1。本研究获得单位伦理委员会的批准及受试者签署的知情同意。

表 1 入组标本的临床资料比较

组别	性别 / 例		年龄 / 岁		淋巴结转移情况 / 例		HP 感染状态 / 例	
	男	女	年龄范围	中位年龄	有	无	HP+	HP-
胃癌石蜡标本	41	29	25 ~ 74	56.2	53	17	40	30
癌旁组织标本	34	22	25 ~ 71	55.7			38	18

1.2 方法

采用类似既往研究^[6]使用的免疫组织化学 Max Vision 二步法检测胃癌组织及癌旁组织中 Gadd45 α 蛋白表达情况;Gadd45 α 蛋白表达以胞浆或胞核中出现棕色反应为阳性,结果参照文献^[7]及既往研究^[6]评分方法,选 5 个高倍视野计算阳性细胞数,以阳性细胞 <5% 记为 0 分;25% \geq 阳性数 >5% 为 1 分;50% \geq 阳性数 >25% 为 2 分;阳性数 >50% 为 3 分。着色强度计分,与阴性对照同等颜色为 0 分,弱着色(淡棕黄色)为 1 分,强着色(明显棕黄色)为 2 分。阳性分级:以上 2 项相加,0 ~ 2 分为(-);3 ~ 5 分为(+);由两位病理科主治医师采用双盲法观察切片,判断蛋白的表达结果。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,所获得的实验数据进行 χ^2 检验或者 Spearman 秩相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NF- κ B、Gadd45 α 蛋白在不同 HP 感染状态的胃癌及癌旁组织中的表达差异情况比较

在 HP+ 胃癌、HP- 胃癌、HP+ 癌旁组织、HP- 癌旁组织中 NF- κ B 蛋白的阳性表达率分别为 82.50%、53.33%、26.32% 和 27.78%,Gadd45 α 蛋白的阳性表达率分别为 77.50%、46.67%、34.21% 和 22.22%;经过 χ^2 检验,在 HP+ 组与 HP- 组胃癌中

NF- κ B、Gadd45 α 蛋白阳性的表达比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.944, 24.867, P < 0.05$),在 HP+ 组胃癌与癌旁中 NF- κ B、Gadd45 α 蛋白阳性的表达差异有统计学意义($\chi^2=7.099, 14.852, P < 0.05$),在 HP- 胃癌及其癌旁组织中 NF- κ B、Gadd45 α 蛋白阳性表达差异无统计学意义($\chi^2=2.99, 2.87, P > 0.05$),见表 2 和图 1、2。

2.2 NF- κ B、Gadd45 α 蛋白在胃癌及癌旁组织的阳性表达

NF- κ B 蛋白在胃癌和癌旁组织中的阳性表达率分别为 70.00% 和 26.79% ($\chi^2=23.246, P < 0.05$);

表 2 NF- κ B、Gadd45 α 蛋白在不同 HP 感染状态的胃癌及癌旁组织中的阳性表达差异 例(%)

组别	NF- κ B(+)	Gadd45 α (+)
胃癌组织		
HP+(40 例)	33(82.50)	31(77.50)
HP-(30 例)	16(53.33)	14(46.67)
癌旁组织		
HP+(38 例)	10(26.32)	13(34.21)
HP-(18 例)	5(27.78)	4(22.22)

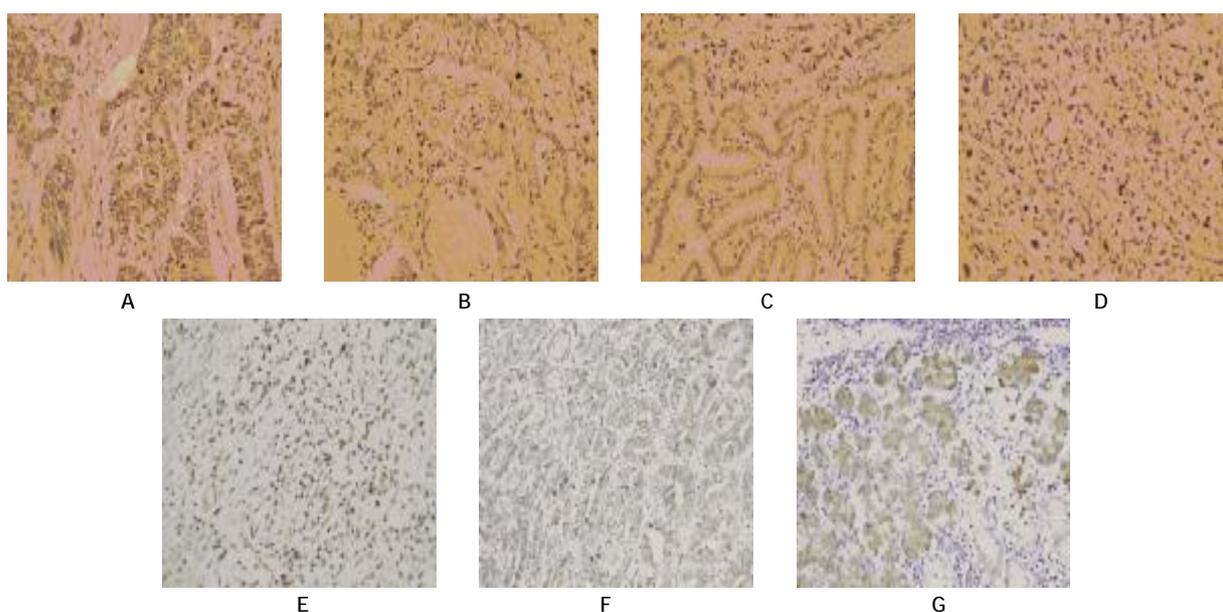
注:1)NF- κ B 在 HP+ 组与 HP- 组胃癌中阳性表达比较, $\chi^2=6.944, P=0.008$;2)NF- κ B 在 HP+ 组胃癌与癌旁中阳性表达比较, $\chi^2=24.867, P=0.000$;3)Gadd45 α 在 HP+ 组与 HP- 组胃癌中阳性表达比较, $\chi^2=7.099, P=0.008$;4)Gadd45 α 在 HP+ 组胃癌与癌旁中阳性表达比较, $\chi^2=14.852, P=0.000$

Gadd45 α 蛋白的阳性表达率分别为 64.29% 和 30.36% ($\chi^2=12.611, P<0.05$), 经过 χ^2 检验, 两者比较差异有统计学意义, 提示 NF- κ B、Gadd45 α 蛋白在胃癌组织中高表达, 在癌旁组织中低表达。见表 3。

2.3 胃癌组织 NF- κ B 与 Gadd45 α 蛋白表达的相关性

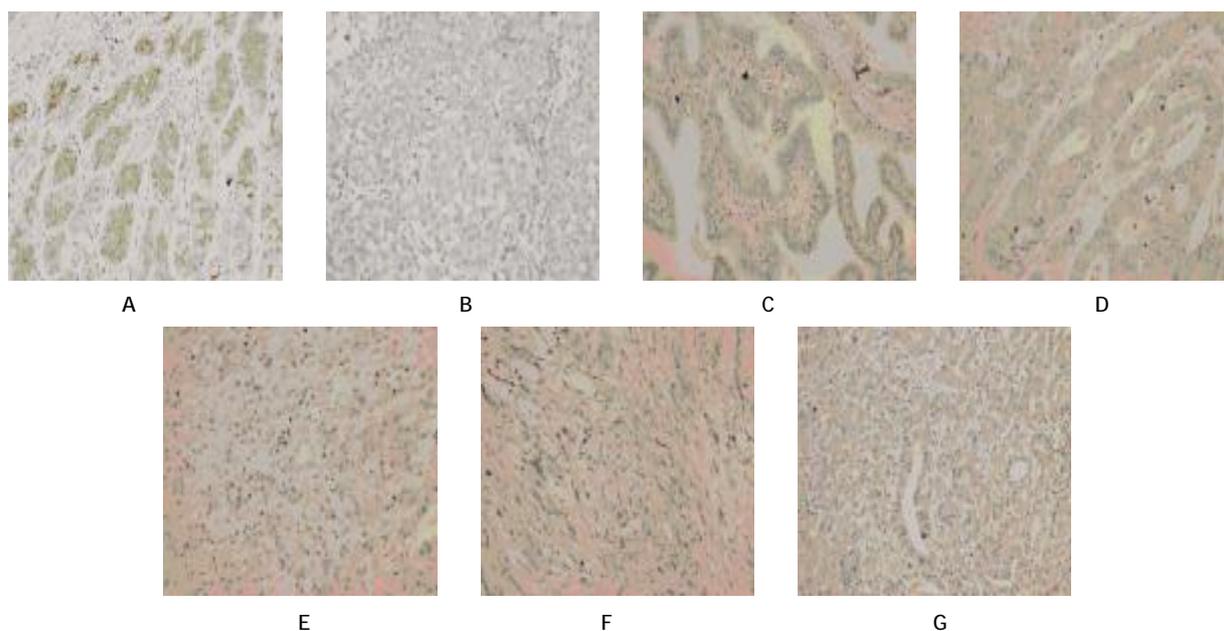
结合既往的研究^[6]进行分析, 在胃癌组织中 NF-

κ B 与 Gadd45 α 均为阳性的表达率为 51.43% (36/70), 均为阴性的表达率为 17.14% (12/70), 而 NF- κ B(+)/Gadd45 α (-) 表达率为 18.57% (13/70), NF- κ B(-)/Gadd45 α (+) 表达率为 12.86% (9/70), 经 Spearman 秩相关分析, 该组试验中胃癌组织 NF- κ B 与 Gadd45 α 蛋白的表达呈正相关 ($r_s=0.29, P<0.05$), 两组比较差异有统计学意义, 见表 4。



A: 低分化腺癌; B: 黏液腺癌; C: 乳头状腺癌; D: 未分化癌; E: 印戒细胞癌; F: 管状腺癌; G: 癌旁正常组织

图 1 NF- κ B 在胃癌组织及癌旁正常组织中的阳性表达 ($\times 400$)



A: 癌旁组织; B: 黏液腺癌; C: 乳头状腺癌; D: 管状腺癌; E: 印戒细胞癌; F: 未分化癌; G: 低分化腺癌

图 2 Gadd45 α 在胃癌及癌旁组织中的阳性表达 ($\times 400$)

表 3 NF- κ B、Gadd45 α 蛋白在胃癌及癌旁组织中的阳性表达情况

组别	例数	NF- κ B(+)			Gadd45 α (+)				
		例数	例(%)	χ^2 值	P 值	例数	例(%)	χ^2 值	P 值
胃癌	70	49	(70.00)	23.246	0.000	45	(64.29)	12.611	0.000
癌旁	56	15	(26.79)			17	(30.36)		

表 4 NF- κ B、Gadd45 α 蛋白在胃癌组织中表达情况的相关性检验 例

NF- κ B	Gadd45 α		合计
	(+)	(-)	
(+)	36	13	49
(-)	9	12	21
合计	45	25	70

3 讨论

研究表明^[3-4],NF- κ B 在 HP+ 胃炎转化为胃癌的过程中起到了重要作用。而 Gadd45 α 基因是以 P53 基因为核心的调控体系中的重要一员^[8-11],是 NF- κ B 下游的一个重要靶基因,Gadd45 α 的诱导表达受到多层次的调控^[9,12-14]。正是这种多重的诱导表达机制决定 Gadd45 α 具有多样化的功能,它与许多肿瘤的发生、发展关系密切,其发挥功能的机制考虑可能与 Gadd45 α 基因异常甲基化及表达有关^[8-11,14-20]。

本文通过免疫组织化学法检测随机选取的 70 例胃癌石蜡标本及 56 例相应癌旁正常组织标本中 NF- κ B、Gadd45 α 的表达情况,并与不同 HP 感染状态的胃癌组织中的表达情况及其相互关系进行统计分析。实验结果发现,NF- κ B、Gadd45 α 蛋白在胃癌组织中的阳性表达率较高的情况(表达阳性率分别为 70.00%和 64.29%),在 HP 感染型胃癌中的阳性表达率更高(表达阳性率分别为 82.50%和 77.50%),统计学分析提示差异有统计学意义;同时结合既往的研究^[9]进一步分析,结果提示 Gadd45 α 表达水平与 NF- κ B 呈正相关。但 Gadd45 α 与 NF- κ B 的正相关系数 r_s 仅为分别为 0.29,提示了胃癌发生、发展过程极其复杂,除 NF- κ B 外还有很多分子参与 Gadd45 α 的调节、影响其表达水平。这有待在以后的试验中进行进一步胃癌细胞学及基因学的进一步研究,需要更多的相关研究加入到胃癌的研究中。上述研究结果提示,胃癌的产生可能与其细胞内 NF- κ B、Gadd45 α 的活化和过表达有关,对其表达水平的检测有益于胃癌的早期诊断及其预

后的早期预测,以两者为靶点的治疗可能是对胃癌(特别是 HP+ 胃癌)另辟的一条治疗途径。

参 考 文 献:

- [1] Gonzalez CA, Agudo A. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: where we are and where we should go[J]. International Journal of Cancer Journal International Du Cancer, 2012, 130(4): 745-753.
- [2] Xu ZH, Zhang J, Yang D, et al. Progress of research between Helicobacter pylori infection and osteoporosis[J]. China Journal of Orthopaedics and Traumatology, 2011, 24(11): 966-968.
- [3] 纪雪松,赵春歌,潘彦璐,等. NF- κ B 及其对靶基因的调控在幽门螺杆菌感染与胃癌发生的关系初探[J]. 华北煤炭医学院学报, 2008, 10(2): 144-146.
- [4] 蒲泽锦,吴灵飞. NF- κ B 与幽门螺杆菌相关性胃炎及胃癌[J]. 国际消化病杂志, 2006, 26(1): 46-48.
- [5] 成春丽,师水生. 幽门螺杆菌感染胃癌中 CCL20 核转录因子- κ B 表达的相互关系及临床意义[J]. 中国药物与临床, 2010, 10(4): 411-413.
- [6] 冯水土,陈玉强,陈毅德,等. NF- κ B 在幽门螺杆菌阳性和阴性胃癌中的差异表达及临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(21): 1626-1629.
- [7] Shimizu M, Saitoh Y, Itoh H. Immunohistochemical staining of Ha-ras oncogene product in normal, benign, and malignant human pancreatic tissues[J]. Human Pathology, 1990, 21(6): 607-612.
- [8] 韩敏辉. NF- κ B, Gadd45 γ 蛋白在肝癌中的差异表达及其意义[D]. 第四军医大学, 2010.
- [9] 韩敏辉,冯英明. Gadd45 α 与肿瘤关系的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(2): 418-421.
- [10] 郭炜,朱铁年,董稚明,等. Gadd45G 基因在食管鳞癌组织中的异常甲基化及表达[J]. 肿瘤, 2013, 33(1): 74-80.
- [11] Sanchez R, Pantoja-Uceda D, Prieto J, et al. Solution structure of human growth arrest and DNA damage 45alpha (Gadd45alpha) and its interactions with proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Aurora A Kinase[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(29): 22196-22201.
- [12] Ngo SN, Williams DB, Head RJ. Rosemary and cancer prevention: preclinical perspectives[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2011, 51(10): 946-954.
- [13] Bertoni F, Coiffier B, Salles G, et al. MALT lymphomas: pathogenesis can drive treatment[J]. Oncology (Williston Park), 2011, 25(12): 1134-1142.
- [14] 冯雪凤,王迎伟. DNA 损伤修复相关基因 Gadd45 的研究进展[J].

癌变. 畸变. 突变, 2009, 21(5): 404-407.

[15] 郝一, 宋伦. GADD45 α 参与维持基因组稳定性并发挥肿瘤抑制效应的多样性分子机制[J]. 生物技术通讯, 2011, 22(2): 264-267.

[16] Gao C, Zhang Z, Liu W, et al. Reduced microRNA-218 expression is associated with high nuclear factor kappa B activation in gastric cancer[J]. Cancer, 2010, 116(1): 41-49.

[17] 冀秀英, 王艳梅, 白洋, 等. Gadd45a 在人脑胶质瘤细胞中的表达及其与细胞凋亡及增殖的关系[J]. 中国老年杂志, 2013, 33(7): 1593-1594.

[18] 游庆朋, 郭炜, 张明慧, 等. 贲门腺癌中 GADD45G 基因的异常甲基化及表达[J]. 天津医药, 2013, 41(10): 949-952.

[19] 李小静, 李柳君, 李志锋, 等. 5-氮-2'-脱氧胞苷对 A431 细胞 Gadd45 α 表达及细胞凋亡的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(2): 150-152.

[20] 王赞, 季洪亮. Gadd45 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(6): 1155-1158.

(张蕾 编辑)

《中国现代医学杂志》投稿须知

《中国现代医学杂志》创刊于 1991 年, 期刊号 ISSN1005-8982/CN43-1225/R, 半月刊, 系中国科技论文统计源期刊、北京大学图书馆中文核心期刊、中国核心学术期刊(RCCSE)(A-)及湖南省十佳期刊, 被中国知网、万方数据库、超星域出版、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等国内外多个检索系统收录, 公开发行。本刊是中华人民共和国教育部主管的国家级综合性医学学术期刊, 以服务于广大医药卫生科技人员, 促进国内外医学学术交流和医学事业发展为宗旨。由中南大学、中南大学肝胆肠外科研究中心主办, 中南大学湘雅医院承办。

本刊刊登的论文内容涉及基础医学、临床医学、预防医学及医学相关学科的新理论、新技术、新成果以及医学信息、动态等。文稿须具有科学性、创新性、实用性。文字要求准确、通顺、精练。本刊设论著、临床论著、综述、新进展研究、临床报道、学术报告、病例报告等栏目。学术报告类论文字数控制在 3000 字以内; 病例报告类论文字数控制在 800 字以内。稿件格式为题名、作者姓名、作者单位、邮编、摘要(具体要求见投稿细则)、关键词、正文、参考文献。

本刊对国家级的科研成果或阶段性成果及部级以上课题项目的进展报道实行速审快发。一般稿件 2 个月内有评审结果, 录用后等待发表。请作者自行登录本刊网站(www.zgxdyx.com)查询稿件处理结果, 恕不另行通知。稿件发表后, 赠当期杂志 2 本。

投 稿 细 则

<p>1. 文稿力求文字精练、准确、通顺; 文题简明、醒目, 能反映出文章的主题; 勿用不规范字。请作者仔细校对全文, 并认真复核数据。摘要应与正文内药物剂量、病例数、百分比等数据一致。如有错误, 将降低审稿人和编辑对该文真实性的信任度, 导致退稿。</p>	<p>6. 所有栏目需附关键词 3~5 个, 其中临床报道、学术报告和病例报告只需中文关键词, 其余栏目需中英文关键词齐全。</p>
<p>2. 文题中不使用英文缩略语。摘要中一般也不使用英文缩略语, 如因为该词出现多次而需要使用时, 应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文缩略语(此处不需写出英文全称)。正文中首次使用英文缩略语时, 也应于首次出现处先写出中文全称, 然后括号内注明英文全称及英文缩略语。此规则对已公知、公用的缩略语除外。</p>	<p>7. 照片、图片(黑白原始照片必须清晰, 大小 5 cm \times 7 cm), 须在文章内标明其位置, 并附标题, 显微镜下照片应标明放大倍数, 图背面标明作者姓名、文章编号、图序及照片方向(上、下)。</p>
<p>3. 单位介绍信原件, 注明稿件非一稿多投。采用网上投稿方式时, 请将该介绍信照片插入提交的论文 Word 文稿第一页。</p>	<p>8. 所有栏目参考文献须引用 10 条以上, 以近 5 年文献为主。引用期刊的格式为: 作者. 文题. 刊名, 年, 卷(期): 起止页码.; 引用书籍的格式为: 著者. 书名. 版次. 出版地: 出版社, 年份: 起止页码.; 每条参考文献应列出作者姓名, 如超过 3 名者, 则在 3 名作者后写等。中文格式: 解勤之, 陈方平, 蹇在伏, 等. 红细胞收缩: 血小板无力症的可能代偿机制[J]. 中国医学工程, 1998, 8(11): 3-5。 英文格式: SZEMAN B, NAGY G. Changes in cognitive function in patient with diabetes mellitus[J]. Orv Hetil, 2012, 153(9): 323-329.</p>
<p>4. 所有栏目投稿的中英文论文题目、作者姓名及作者单位需齐全(每位作者只标注一个主要单位, 其余的可以作者简介方式在首页左下角注明, 标注通信作者的必须留下通信作者本人的电话或电子邮箱, 以便核实)。</p>	<p>9. 综述第一作者须有副高以上职称证明, 并注明综述人、审校人字样(参考文献 35 条以上)。</p>
<p>5. 栏目对中英文摘要的要求: 论著、临床论著、新进展研究需中英文摘要齐全, 并按目的、方法、结果、结论四要素书写, 200~500 个字; 综述需中英文摘要齐全, 不需按四要素书写。临床报道和学术报告只需中文摘要, 病例报告无需中英文摘要。</p>	<p>10. 凡国家、省部级自然科学基金、博士基金、863 计划及国家重点实验室项目的论文, 请注明基金名称及编号并附相关项目批准文件或任务书复印件, 可优先发表。项目主要负责人为通信作者。采用网上投稿方式时, 请将相关证明材料的照片插入提交的论文 Word 文稿最后一页。</p>