

慢性胃炎幽门螺杆菌感染与中医辨证分型及 COX-2 基因多态性的相关性研究

马晓勇, 马玉宝, 楚国庆, 丁玉梅, 李建红, 金建宁, 谢晓华

宁夏医科大学总医院中医科, 宁夏 银川 750004

[摘要] 目的: 研究慢性胃炎患者幽门螺杆菌 (Hp) 感染与环氧化酶 (COX) -2 基因多态性分布及其与慢性胃炎中医辨证分型的关系。方法: 选择 400 例慢性胃炎患者, 中医辨证分型为肝胃不和型、脾胃虚弱型、脾胃湿热型、胃阴不足型、胃络淤血型; 通过 C¹³ 呼气试验检测患者 Hp 感染情况; 运用 PCR-RFLP 技术检测外周血细胞中 COX-2 基因启动子区 -765G/C、1195G/A 位点基因多态性并进行基因分型; 分析慢性胃炎 Hp 感染与各中医证型与 COX-2 基因表达相关性。结果: 脾胃湿热型患者 Hp 感染率明显高于其他证型, 与其它证型比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$)。COX-2 基因 -765G/C、COX-2 基因 1195G/A 位点频率在中医各证型中分布不同 ($P < 0.05$)。COX-2 基因 -765G/C 位点显示, 脾胃湿热型中以 GG 基因型为主, 脾胃虚弱型以 CC 基因型为主 ($P < 0.05$), 其它各组 -765G/C 基因型分布差异不显著 ($P > 0.05$); COX-2 基因 1195G/A 位点显示, 脾胃湿热型以 AA 基因型为主, 脾胃虚弱型以 GA 基因型为主 ($P < 0.05$), 其它各组差异不显著 ($P > 0.05$)。COX-2 基因 -765G/C 位点在 Hp 感染阳性患者中以 GG 型为主, 1195G/A 位点以 AA 型为主 ($P < 0.05$), 与脾胃湿热型基因分布呈正相关; COX-2 基因 -765G/C 位点在 Hp 感染阴性患者中以 CC 型为主, 1195G/A 位点以 GA 型为主 ($P < 0.05$), 与脾胃虚弱型基因分布呈正相关。结论: 慢性胃炎 Hp 感染与 COX-2 启动子区 -765G>C、-1195G>A 基因型及慢性胃炎脾胃湿热型间关系密切。

[关键词] 慢性胃炎; 辨证分型; 幽门螺杆菌 (Hp); 环氧化酶 (COX) -2; 基因多态性

[中图分类号] R573.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 11-0089-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.11.034

慢性胃炎是消化系统的常见病, 在我国人群中发病率高, 其发病除了受外界环境因素的刺激外, 还与个体的基因遗传差异有关。目前国内外很多研究已经证实, 环氧化酶 (COX) -2 基因多态性和幽门螺杆菌 (Hp) 感染与慢性胃炎的发病有关。但是关于 COX-2 基因多态性和 Hp 感染与慢性胃炎中医辨证分型的研究却不多见。若在病证结合基础上探讨慢性胃炎 Hp 感染与中医辨证分型及基因多态性的相关性, 将有利于中医辨证分型的客观化和规范化。

1 临床资料

1.1 诊断标准 慢性胃炎西医诊断标准参照《中国慢性胃炎共识意见》^[1]慢性胃炎诊断标准。中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[2], 分为肝胃不和、脾胃虚弱、脾胃湿热、胃阴不足、胃络淤血等证型。

1.2 纳入标准 符合慢性胃炎西医诊断标准; 符合

慢性胃炎中医诊断标准; 年龄 18~85 岁, 性别不限。

1.3 排除标准 慢性萎缩性胃炎伴重度异型增生、上消化道出血、消化道溃疡、胃肠道肿瘤者; 消化系统器质性病变(如慢性胰腺炎、肝硬化等), 伴有心肝肾等主要脏器严重病变、造血系统疾病以及肿瘤等患者; 孕妇及哺乳期妇女; 有神经系统及精神疾病史。

1.4 一般资料 入选 400 例慢性胃炎患者, 均为本院中医科 2009~2013 年住院及部分门诊患者, 男 243 例, 女 157 例; 年龄 <20 岁 5 例, 20~60 岁 295 例, >60 岁 100 例。

2 研究方法

2.1 一般项目 收集所有患者临床信息, 包括年龄、性别、民族、症状、个人史、职业史、既往疾病史、家族史、吸烟史、饮食习惯、胃镜检查、Hp 感染史、中医辨证分型等。

[收稿日期] 2014-04-28

[基金项目] 宁夏回族自治区自然科学基金项目 (编号: NZ1227)

[作者简介] 马晓勇 (1970-), 男, 主任医师, 研究方向: 中医脾胃病治疗。

2.2 观察项目 所有慢性胃炎患者进行中医辨证分型并检测 COX-2 基因表型分布和等位基因频率, Hp 感染情况。

2.3 检测方法 通过 C¹³ 呼气试验检测 Hp 感染情况。抽取患者外周血作为检测样本, 所有研究对象空腹抽取静脉血标本 5 mL, 然后注入含肝素抗凝剂的真空管中混匀, -80℃ 冰柜保存备用。运用 PCR-RFLP 技术检测 COX-2 基因启动子区 -765G/C、1195G/A 位点进行基因分型。基因检测与分型由宁夏医科大学分子医学实验室专人负责完成。

2.4 统计学方法 采用 SPSS17.0 计算机统计软件进行统计学处理, 计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间均数比较用 *t* 检验; 基因型频率及等位基因频率的统计分析采用 χ^2 检验。基因型与疾病的危险程度用比值比(OR)及 95% 可信区间(95% CI)来表示; 多组用方差分析, *F* 检验。

3 研究结果

3.1 不同中医证型 Hp 感染率比较 见表 1。脾胃湿热型患者 Hp 感染率明显高于其他证型, 与其它证型比较, 差异均有显著性意义($P < 0.05$)。

证型	感染 Hp	未感染 Hp	合计	感染率(%)
肝胃不和	6	26	32	18.8
脾胃虚弱	16	94	110	14.5
脾胃湿热	109	91	200	54.5
胃阴不足	6	32	38	15.8
胃络淤血	4	16	20	20.0

与脾胃湿热比较, ① $P < 0.05$

3.2 不同中医证型 COX 基因多态性比较 见表 2。COX-2 基因 -765G/C、COX-2 基因 1195G/A 位点频率在中医各证型中分布不同($P < 0.05$)。COX-2 基因 -765G/C 位点显示, 脾胃湿热型中以 GG 基因型为主, 脾胃虚弱型以 CC 基因型为主($P < 0.05$), 其它各组 -765G/C 基因型分布差异不显著($P > 0.05$); COX-2 基因 1195G/A 位点显示, 脾胃湿热型以 AA 基因型为主, 脾胃虚弱型以 GA 基因型为主($P < 0.05$), 其它各组差异不显著($P > 0.05$)。

3.3 不同 Hp 感染情况 COX 基因多态性比较 见表 3。COX-2 基因 -765G/C 位点在 Hp 感染阳性患者中以 GG 型为主, 1195G/A 位点以 AA 型为主($P < 0.05$), 与脾胃湿热型基因分布呈正相关; COX-2 基

因 -765G/C 位点在 Hp 感染阴性患者中以 CC 型为主, 1195G/A 位点以 GA 型为主($P < 0.05$), 与脾胃虚弱型基因分布呈正相关。

基因型	肝胃不和	脾胃虚弱	脾胃湿热	胃阴不足	胃络淤血
-765G/C 位点	32	110	200	38	20
GG	10(31.3)	18(16.4)	180(90.0)	14(36.8)	6(30.0)
GC	13(40.6)	22(20.0)	12(6.0)	12(31.6)	7(35.0)
CC	9(28.1)	70(63.6)	8(4.0)	12(31.6)	7(35.0)
1195G/A 位点					
GG	12(37.5)	17(15.5)	28(14.0)	12(31.6)	5(25.0)
GA	10(31.3)	74(67.3)	32(16.0)	16(42.1)	8(40.0)
AA	10(31.3)	19(17.3)	140(70.0)	10(26.3)	7(35.0)

与脾胃湿热比较, ① $P < 0.05$; 与脾胃虚弱比较, ② $P < 0.05$

Hp	n	-765G/C 位点			1195G/A 位点		
		GG	GC	CC	GG	GA	AA
Hp 阳性	141	100(70.9)	20(14.2)	21(14.9)	23(16.3)	25(17.7)	93(66.0)
Hp 阴性	259	50(19.3)	68(26.3)	141(54.4)	72(27.8)	122(47.1)	65(25.1)

4 讨论

4.1 COX-2 基因多态性与慢性胃炎的相关性 COX 又称前列腺素内氧化酶还原酶, 是一种双功能酶, 具有环氧化酶和过氧化氢酶活性, 是催化花生四烯酸转化为前列腺素的关键酶, 在机体的生理和病理过程中发挥作用。COX 包括 COX-1 和 COX-2 两种异构体, 它们分别有不同的基因编码。COX-2 是诱导型酶, 参与病理条件下的应急反应^[3]。COX-2 表达的调控主要在转录水平上, 即细胞受到生长因子和细胞因子等的刺激, 经过信号转导, 促进 COX-2 转录, 从而诱导 COX-2 的表达^[4]。目前一些相关的研究发现, COX-2 蛋白在慢性胃炎、肠组织转化和不典型性增生均有过度表达^[5]。本研究发现, COX-2 启动子区存在 -765G/C、1195G/A 单核苷酸变异, 这些变异可能与慢性胃炎发病风险相关。但需进一步证明携带 -765G/C、1195G/A 等位基因 COX-2 表达量。

4.2 COX-2 基因多态性与 Hp 感染的相关性 研究发现, Hp 感染者的胃黏膜中 COX-2 mRNA 和蛋白表达明显增强, 根除 Hp 后 COX-2 表达下降, 而且 COX-2 升高和下降水平与慢性炎症程度^[6]、Hp 感染密度^[7]有关。国内外大量的研究明确证实了 COX-2

基因的过度表达与慢性胃炎发病密切相关^[6]。本研究发现, Hp 感染阳性慢性胃炎患者在 COX-2 基因 -765G/C 以 GG 型分布为主, 在 COX-2 基因 1195 以 AA 型分布为主; Hp 感染阴性慢性胃炎在 COX-2 基因 -765G/C 中以 GA 型分布为主。提示 Hp 感染与 COX-2 基因变异有关。

4.3 COX-2 基因多态性与慢性胃炎中医证型的相关性 证作为机体对致病因素作出反应后所处的一种功能状态, 与致病因素性质及强弱有关, 即中医学所谓同病异证、异病同证。基因组学认为, 基因表达差异及基因序列多态性决定个体差异, 个体体质多样性决定了个体对内外环境的影响, 从而表现出各种证的差异性, 所以笔者认为基因多态性与中医证候之间存在必然联系。本课题组研究结果显示, COX-2 基因 -765G>C、-1195G>A 基因型和等位基因频率分布在不同中医辨证分型的慢性胃炎中明显不同, 其中脾胃湿热证和脾胃虚弱证慢性胃炎患者携带 COX-2 基因 -765GG+GC、-1195AA 基因型明显多于其他中医证型的患者。脾胃湿热证与 COX-2 变化呈正相关, 提示 COX-2 变化可能是中医脾胃虚实证候的分子生物学基础之一, 通过 COX-2 基因多态性检测, 为慢性胃炎中医辨证分型及虚实证提供了理论依据。基因变异可能是慢性胃炎中医虚实证发生过程的重要遗传因素; COX-2 基因 -765G/C 位点 GG、CC 基因频率可能与慢性胃炎虚实辨证相关, 也为同病异证和异病同证提供了理论依据。

4.4 慢性胃炎 Hp 感染与中医各证型相关性 本课题组研究发现, 在中医各证型中脾胃湿热证患者与 Hp 感染密切相关, 脾胃湿热证的 Hp 阳性感染率显著高于其他 4 组($P < 0.05$)。提示 Hp 感染是形成慢性胃炎脾胃湿热证主要病因之一。Hp 感染阳性慢性胃炎在 COX-2 基因 -765 中以 GG 型分布为主, 在 COX-2 基因 1195 基因型中以 AA 型分布为主, 这与慢性胃炎脾胃湿热型基因分布呈正相关; Hp 感染阴性慢性胃炎在 COX-2 基因 -765 中以 CC 型分布为主, 在 COX-2 基因 1195 基因型中以 GA 型分布

为主, 这与慢性胃炎脾胃虚弱型基因分布呈正相关。Hp 类似于中医学“湿热”邪气, 提示“证”、“菌”之间存在一定联系。

综上所述, 笔者研究了慢性胃炎 Hp 感染与 COX-2 启动子区 -765G>C、-1195G>A 基因型及慢性胃炎中医辨证分型间的关系, 其可能会对慢性胃炎的早期预防和干预治疗, 及提高人民群众的健康水平具有一定的社会意义。

[参考文献]

- [1] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 胃肠病学, 2006, 11(11): 674-684.
- [2] 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [3] Inoue H, Yokoyama C, Hara S, et al. Transcriptional regulation of human prostaglandin in-endoperoxide synthase-2 gene by lipopolysaccharide and phorbol ester in vascular endothelial cells. Involvement of both nuclear factor for interleukin-6 expression site and cAMP response element [J]. J Biol Chem, 1995, 270: 24965-24971
- [4] Choi CH, Lee TB, Lee YA, et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2-derived prostaglandin E(2) in colon cancer cells resistant to 5-fluorouracil [J]. J Korean Surg Soc, 2011, 81: 115-121.
- [5] 石益海, 李海华, 李慧梅, 等. 慢性胃炎患者胃黏膜 COX-2 表达[J]. 黑龙江医学, 2004, 28: 335-337.
- [6] Fu S, Ramanujam KS, Wong A, et al. Increased expression and cellular localization of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 helicobacter pylori gastritis [J]. Gastroenterol, 1999, 116: 1319-1329.
- [7] 宋家峰, 严荣华, 陈振依, 等. COX-2 表达与 Hp 相关性胃、十二指肠疾病的研究[J]. 胃肠病学与肝病学杂志, 2003, 12: 556-559.
- [8] Thiel A, Mrena J, Ristimäki A. Cyclooxygenase-2 and gastric cancer[J]. Cancer Metastasis Rev, 2011, 30: 387-395.

(责任编辑: 骆欢欢)