

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 9 月 8 日 第 27 卷 第 17 期 (Volume 27 Number 17)



17/2019

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 1043 姜黄素抗肝细胞癌作用机制新进展

李苗, 任正刚, 崔杰峰

- 1050 组蛋白乙酰化与DNA甲基化的交互调控在肝脏炎症反应中的作用

王瑶, 龚作炯

基础研究

- 1055 *ELMO1*基因甲基化检测在胃癌早期诊断中的价值

宋健, 黎萍, 袁桂红, 贾真, 张荣琳, 王发宝, 钟国柄, 李依倪, 钟敦璟

- 1062 胃泌素在结肠癌患者中的表达及其受体拮抗剂对人结肠癌细胞株的抑制作用及其对P38信号转导通路的影响

王斌峰, 郑丽芳, 徐秀华, 黄锋

文献综述

- 1070 miR-155在炎症性肠病中的免疫作用机制研究进展

朱凤, 范恒, 刘星星

- 1076 核苷酸结合寡聚化结构域样受体含pyrin结构域蛋白6在炎症性肠病中作用机制研究进展

朱凤, 刘星星, 范恒

- 1083 FHL2在消化系统恶性肿瘤中的研究进展

朱翠翠, 康海锋, 仇建伟, 钱俊波, 刘宏斌, 张冬梅

- 1088 失重环境对消化系统创伤和应激损伤及修复研究进展

李彬彬, 陈正阳, 郭松, 孙宏伟, 崔彦

- 1095 消化性溃疡合并高血压诊疗现状及其免疫功能研究进展

徐思楠, 陈鑫, 孙倚天, 李国熊

临床实践

- 1100 慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病与甲状腺功能的关系

刘良, 李萍, 宓余强, 刘勇钢, 张鹏

消 息

- 1049 《世界华人消化杂志》修回稿须知
1069 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
1087 《世界华人消化杂志》栏目设置
1099 《世界华人消化杂志》参考文献要求

封面故事

元海成, 南开大学附属南开医院胃肠外科副主任医师, 天津市中西医结合学会外科并发症专业委员会副主委、世界华人消化杂志编委, 论文、著作、科研成果: 第一作者在本专业核心期刊发表论文20篇, SCI论文6篇; 影响因子总计为9.776. 中华牌核心期刊论文3篇; 核心期刊11篇. 支持参与多项省市级临床研究课题5项. 获得“一种胆囊管撑开装置”的实用新型发明专利. 主持策划“腹腔镜胆囊切除术日间病房”及“无痛病房”组建工作. 组建天津市南开医院临床肠内肠外营养规范治疗小组, 开展微创外科“三师”(医师, 营养师, 护师)查房. 开展腹腔镜疝修补技术, 覆盖全部腹外疝病种, 丰富南开医院收治病种等.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-09-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 17 Sept 8, 2019

EDITORIAL

1043 Advances in understanding of mechanism of anti-hepatocellular carcinoma effects of curcumin

Li M, Ren ZG, Cui JF

1050 Role of histone acetylation and DNA methylation in hepatic inflammatory response

Wang Y, Gong ZJ

BASIC RESEARCH

1055 Value of *ELMO1* gene methylation detection in early diagnosis of gastric cancer

Song J, Li P, Yuan GH, Jia Z, Zhang RL, Wang FB, Zhong GB, Li YN, Zhong DJ

1062 Expression of gastrin in colon cancer and its effect on human colon cancer cell proliferation and P38 signal transduction pathway

Wang BF, Zheng LF, Xu XH, Huang F

REVIEW

1070 Role of miR-155 in pathogenesis of inflammatory bowel disease

Zhu F, Fan H, Liu XX

1076 Role of NLRP6 in inflammatory bowel disease

Zhu F, Liu XX, Fan H

1083 Role of FHL2 in digestive system malignancies

Zhu CC, Kang HF, Qiu JW, Qian JB, Liu HB, Zhang DM

1088 Progress in research of digestive system trauma and stress injury under microgravity environment

Li BB, Chen ZY, Guo S, Sun HW, Cui Y

1095 Peptic ulcer complicated with hypertension: Diagnosis, treatment, and changes in immunologic function

Xu SN, Chen X, Sun YT, Li GX

CLINICAL PRACTICE

1100 Relationship between thyroid function and nonalcoholic fatty liver disease in patients with chronic hepatitis B

Liu L, Li P, Mi YQ, Liu YG, Zhang P

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 17 Sept 8, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yuan Hai-Cheng, Associate Chief Physician, Department of Minimally Invasive Surgery, Department of Gastrointestinal Surgery, Tianjin Nankai Hospital, No. 122, Sanwei Road, Nankai District, Tianjin 300100, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date September 8, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

ELMO1基因甲基化检测在胃癌早期诊断中的价值

宋健, 黎萍, 袁桂红, 贾真, 张荣琳, 王发宝, 钟国柄, 李依倪, 钟敦璟

宋健, 黎萍, 袁桂红, 张荣琳, 李依倪, 钟敦璟, 海南省肿瘤医院消化内镜科 海南省海口市 570123

贾真, 海南省肿瘤医院麻醉科 海南省海口市 570123

王发宝, 海南省肿瘤医院病理科 海南省海口市 570123

钟国柄, 海南省肿瘤医院中心实验室 海南省海口市 570123

宋健, 主任医师, 研究方向为消化道肿瘤的早期诊治。

基金项目: 海南省科技厅社会发展重点研发项目, No. ZDYF2017118.

作者贡献分布: 课题设计、实验指导、文章起草、修改及审阅由宋健完成; 材料收集、实验及数据分析主要由黎萍、袁桂红、贾真、张荣琳、王发宝、钟国柄、李依倪及钟敦璟完成。

通讯作者: 宋健, 主任医师, 570123, 海南省海口市秀英区长滨西四街6号, 海南省肿瘤医院消化内镜科. songjian0532@sina.com
电话: 0898-36392089

收稿日期: 2019-06-10

修回日期: 2019-08-13

接受日期: 2019-08-26

在线出版日期: 2019-09-08

Value of of *ELMO1* gene methylation detection in early diagnosis of gastric cancer

Jian Song, Ping Li, Gui-Hong Yuan, Zhen Jia, Rong-Lin Zhang, Fa-Bao Wang, Guo-Bing Zhong, Yi-Ni Li, Dun-Jing Zhong

Jian Song, Ping Li, Gui-Hong Yuan, Rong-Lin Zhang, Yi-Ni Li, Dun-Jing Zhong, Department of Digestive Endoscopy, Hainan Cancer Hospital, Haikou 570123, Hainan Province, China

Zhen Jia, Department of Anesthesiology, Hainan Cancer Hospital, Haikou 570123, Hainan Province, China

Fa-Bao Wang, Department of Pathology, Hainan Cancer Hospital, Haikou 570123, Hainan Province, China

Guo-Bing Zhong, Central Laboratory of Hainan Cancer Hospital, Haikou 570123, Hainan Province, China

Supported by: Key Research and Development Projects of Social Development of Hainan Science and Technology Department, No. ZDYF2017118.

Corresponding author: Jian Song, Chief Physician, Department of Digestive Endoscopy, Hainan Cancer Hospital, No. 6, Xisi Street, Changbin, Xiuying District, Haikou 570123, Hainan Province, China. songjian0532@sina.com

Received: 2019-06-10

Revised: 2019-08-13

Accepted: 2019-08-26

Published online: 2019-09-08

Abstract

BACKGROUND

Gastric cancer (GC) is a malignant tumor that seriously endangers human health. Its morbidity and mortality rank second and first, respectively, among malignant tumors in China. It is difficult to diagnose early. Therefore, finding new markers for GC diagnosis is very important to improve the early detection rate and prognosis of GC. At present, there are few reports on the diagnostic value of engulfment and cell motility 1 (*ELMO1*) gene methylation in GC.

AIM

To explore the relationship between the methylation of *ELMO1* gene and GC in order to provide new ideas for early diagnosis of this malignancy.

METHODS

From January 2017 to August 2018, 20 cases of chronic superficial gastritis, 20 cases of chronic atrophic gastritis, and 37 cases of GC (15 cases of early GC and 22 cases of advanced GC) were selected. The gastric juice and biopsy were collected at the same time. Methylation-specific polymerase chain reaction was used to detect the methylation level of *ELMO1* gene in the three groups,

and the correlation between *ELMO1* gene methylation and the occurrence, stage, and metastasis of GC was analyzed.

RESULTS

The methylation rate of *ELMO1* gene in tissues and gastric juice of chronic superficial gastritis, chronic atrophic gastritis, and GC were 0%, 20.5%, and 93.3% ($P < 0.01$), and 0%, 12.3%, and 76.7% ($P < 0.05$), respectively. The methylation rate of *ELMO1* gene in adjacent tissue DNA was 96.7%, which was not significantly different from that in the GC group ($P > 0.05$). The methylation rates of *ELMO1* gene in gastric juice of patients with early GC and advanced GC were 73.3% and 80.0%, respectively. The methylation rates of *ELMO1* gene in the two tissues were 86.7% and 100%, respectively. There was no significant difference between them in both gastric juice and tissues ($P > 0.05$).

CONCLUSION

The promoter region of *ELMO1* gene in gastric juice DNA and pathological tissues of patients with GC is hypermethylated, which has high consistency. *ELMO1* gene methylation can be used as a molecular target for early diagnosis of GC, and gastric juice can be used as a good clinical sample for detection of *ELMO1* gene methylation.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *ELMO1*; Methylation; Gastric carcinoma; Gastric juice; Diagnosis

Song J, Li P, Yuan GH, Jia Z, Zhang RL, Wang FB, Zhong GB, Li YN, Zhong DJ. Value of *ELMO1* gene methylation detection in early diagnosis of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(17): 1055-1061

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i17/1055.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i17.1055>

摘要

背景

胃癌(gastric cancer, GC)是严重危害人体健康的恶性肿瘤,其发病率和死亡率分别占中国恶性肿瘤的第2位和第1位,早期诊断困难,因此,寻找GC诊断的新标志物对于提高GC的早期发现率及改善患者预后至关重要。目前,吞噬细胞运动蛋白1(engulfment and cell motility 1, *ELMO1*)基因甲基化在GC中诊断价值研究鲜有报道。

目的

探讨*ELMO1*基因甲基化与GC的关系,旨在为GC早期诊断提供新思路。

方法

选取海南省肿瘤医院内镜中心2017-01/2018-08诊治的慢性非萎缩性胃炎20例、慢性萎缩性胃炎20例、GC37例(早期GC15例,进展期GC22例),胃镜检查同时收集胃液及活组织检查收集病理组织标本。通过甲基化特异聚合酶链反应检测三组患者*ELMO1*基因甲基化水平,并进行组间对比分析,并分析*ELMO1*基因甲基化与GC的发生、分期及转移的关系。

结果

*ELMO1*基因甲基化率在病理组织DNA中依次为慢性浅表性胃炎组0%,慢性萎缩性胃炎20%,GC组93.3%,差异显著($P < 0.01$);在胃液DNA中依次为:慢性浅表性胃炎组0%,慢性萎缩性胃炎组12.3%,GC组76.7%,差异显著($P < 0.05$)。癌旁组织DNA中*ELMO1*基因甲基化率为96.7%,与GC组比较差异不显著($P > 0.05$);早期GC与进展期GC患者胃液中*ELMO1*基因甲基化率分别为73.3%、80.0%,两者组织中*ELMO1*基因甲基化率分别为86.7%、100%,两者在胃液及组织中比较均无显著差异($P > 0.05$)。

结论

GC患者病理组织及胃液DNA中*ELMO1*基因启动子区均呈高甲基化状态,并有一致性,并且在早期GC中即明显升高,*ELMO1*基因甲基化可作为GC早期诊断的分子靶标,并且胃液可用于*ELMO1*基因甲基化检测的良好临床标本。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: *ELMO1*基因; 甲基化; 胃癌; 胃液; 诊断

核心提要: 胃癌(gastric cancer, GC)组织及胃液DNA中吞噬细胞运动蛋白1(engulfment and cell motility 1, *ELMO1*)基因启动子区均呈高甲基化状态,在早期GC中即明显升高,具有较好的特异性和敏感性。*ELMO1*基因甲基化异化可作为GC早期诊断的分子靶标,检测胃液DNA中*ELMO1*基因甲基化异化可用于GC的早期诊断。

宋健, 黎萍, 袁桂红, 贾真, 张荣琳, 王发宝, 钟国柄, 李依倪, 钟敦璟. *ELMO1*基因甲基化检测在胃癌早期诊断中的价值. *世界华人消化杂志* 2019; 27(17): 1055-1061

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i17/1055.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i17.1055>

0 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是一种消化道常见的恶性肿瘤,其发病率在我国居第二位,死亡率居第一位,早期诊断

困难. GC的发病机制与基因启动子甲基化等表观遗传学改变密切相关^[1-3], 近几年国外有研究表明, 吞噬细胞运动蛋白1(engulfment and cell motility 1, *ELMO1*)基因在GC患者中呈高甲基化状态, 但能否作为GC的分子诊断靶标尚无定论^[4,5]. 胃液中含有大量的胃黏膜脱落细胞及其DNA, 检测胃液中的DNA甲基化能较病理活检具有更好的敏感性^[6]. 本研究对慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、GC患者病理组织及胃液中*ELMO1*基因甲基化水平进行检测, 旨在探讨*ELMO1*基因甲基化能否作为GC的分子诊断标记物, 为GC的早期诊断提供理论依据.

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 病例入组及取材: 本研究选取2017-01/2018-08海南省肿瘤医院内镜中心诊治的胃病患者77例, 其中男性40例, 女性37例, 年龄35-75岁, 平均年龄56.3岁±12.5岁; 所有患者在此之前均未接受放射、化学治疗及生物免疫治疗. 纳入标准: 经病理诊断为慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎及GC患者, 前两组各20例. GC组37例, 其中早期GC15例及进展期GC22例. 胃炎的诊断标准按中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017年, 上海)^[7], GC的诊断标准按中国临床肿瘤学会. 原发性GC诊疗指南(2017.V1)^[8]. 排除患有其他系统肿瘤、其他胃肠系统疾病及其他器官衰竭等疾病的患者. 在胃镜检查过程中用集液器收集每例患者胃液10 mL置于15 mL冻存管, 同时用活检钳钳取每例患者的病理组织, 胃炎患者病理标本取胃窦、胃体各2块, GC患者取病变部位5块, 距离病变部位5 cm处2块. 胃液标本-80 °C保存备用, 胃炎组织标本留取胃窦1块10%甲醛固定行病理检查, GC组织标本留取2块10%甲醛固定后行病理检查, 其余组织标本-80 °C保存备用. 此研究符合医学研究伦理规范, 获海南省肿瘤医院伦理委员会批准, 所有患者知情同意并签署知情同意书. 三组患者在一般基线资料上无明显差异($P>0.05$), 具有可比性(表1).

1.1.2 主要仪器和试剂: PCR扩增仪(Long Gene公司MyGene MG96+型); 离心机(北京京立离心机有限公司LG16-WA型); 凝胶电泳仪(北京六一仪器厂DYY-6C型); 凝胶成像仪(Gel Ocumentuteon system Beosens SC 805型). EZ DNA Methylation-Gold™ Kit (zymo research Catalog Nos. D5005); ZymoTaq PreMix (zymo research Catalog Nos. E2003); Quick-DNA™ Universal Kit (zymo research Catalog Nos. D4068)

1.2 方法 将各组胃液于4 °C, 1000 g, 离心10 min, 弃掉残渣留上清液, 将上清液再次于4 °C, 10000 g, 离心20 min,

留取沉淀物用于DNA抽提. 各组组织样本保存在DNA保护剂中, 提取DNA. 步骤详见说明书Quick-DNA™ Universal Kit (zymo research Catalog Nos. D4068). DNA纯度分析采用核酸蛋白分析仪, 采用凝胶电泳进行质量检测. 之后进行DNA亚硫酸盐修饰, 针对修饰前后的序列差异用MethPrimer软件设计甲基化与未甲基引物, 进行PCR扩增, 引物序列(表2). 本研究采用双蒸水作为空白对照. PCR反应采用ZymoTaq™ Pre Mix试剂盒, 反应体系为25μL, 反应条件为: 95 °C, 预变性5 min, 循环体系为94 °C变性30 s, 55 °C退火30 s, 72 °C延伸30 s, 共进行40个循环, 之后72 °C延伸10 min, 4 °C保存. PCR产物经琼脂糖凝胶电泳进行检测.

统计学处理 本研究数据采用SPSS 22统计学软件进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 采用 t 检验; 计数资料采用卡方检验、Mann-Whitney U 检验及Fisher's精确检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组病理组织中*ELMO1*基因甲基化水平 各组病理组织中*ELMO1*基因MSP电泳结果(图1、2). 慢性非萎缩性胃炎组、慢性萎缩性胃炎组、GC组及癌旁组织*ELMO1*基因甲基化率分别为0%、20%、93.3%、96.7%, 前三者两两比较差异显著($P<0.01$); GC与癌旁组织DNA中无显著差异($P>0.05$).

2.2 各组胃液中*ELMO1*基因甲基化水平 各组胃液中*ELMO1*基因MSP电泳结果(图3). 在胃液DNA中*ELMO1*基因甲基化率分别为: 慢性浅表性胃炎组0%, 慢性萎缩性胃炎组10%, GC组76.7%, 前二者比较显著差异($P<0.05$), 前两者分别与GC组比较差异显著($P<0.01$). 早期GC与进展期GC患者胃液*ELMO1*基因甲基化率分别为73.3%、80.0%, 两者比较差异不显著($P>0.05$).

2.3 GC患者*ELMO1*基因启动子区甲基化与临床病理因素的关系 15例早期GC与22例进展期GC患者组织中*ELMO1*基因甲基化率分别为86.7%、100%, 两者无显著差异($P>0.05$), 与肿瘤临床分期、大小及淋巴结转移等无明显相关性(表3).

统计分析: Mann-Whitney U 检验(年龄); Fisher's精确检验(性别, 肿瘤分期, 肿瘤大小, 淋巴结转移)

3 讨论

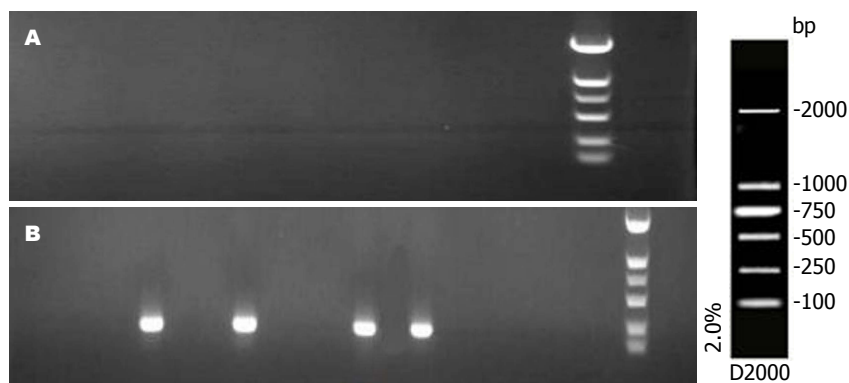
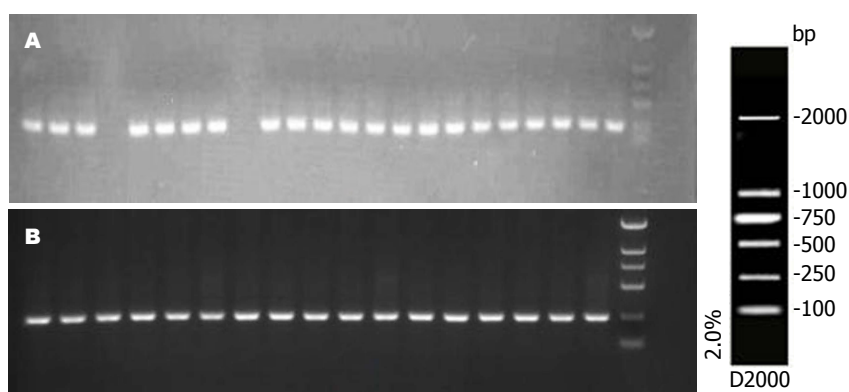
近年研究表明, 早期GC患者的5年生存率超过90%, 中晚期GC患者的5年生存率则降至20%-30%^[9,10]. 早期干预对于GC患者具有重要意义, 但由于缺乏GC早期的独特临床诊断特征及指标, 早期GC的诊断率不到15%, 多数患者确诊时已处于中晚期, 大大降低了生存率, 因此, 寻找有效的早期诊断指标对于提高GC患者的生存率具

表 1 患者的一般资料情况

项目		非萎缩性胃炎	萎缩性胃炎	早期胃癌	进展期胃癌
性别/例	男	10	10	8	12
	女	10	10	7	10
	总计	20	20	15	22
年龄/岁	范围	35-69	43-74	42-75	41-71
	平均	55.2 ± 13.5	57.7 ± 14.7	56.5 ± 13.6	55.7 ± 14.6

表 2 *ELMO1* 引物序列

引物名称	引物序列
<i>ELMO1</i> -M-F	5'-AGTAGCGGTAGTCGGCGGTGTAG-3'
<i>ELMO1</i> -M-R	5'-AATCGCAAAACAACAACGACAAA-3'
<i>ELMO1</i> -U-F	5'-AGTAGTGGTAGTTGGTGGTGTAG-3'
<i>ELMO1</i> -U-R	5'-AATTGCAAAACAACAATGACAAA-3'

图 1 非萎缩性胃炎及萎缩性胃炎组织 *ELMO1* 甲基化特异性 PCR 电泳结果. A: 非萎缩性胃炎; B: 萎缩性胃炎.图 2 胃癌及癌旁组织 *ELMO1* 甲基化特异性 PCR 电泳结果. A: 胃癌组织; B: 癌旁组织.

有重要意义^[11,12]. 目前GC的早期诊断依赖于对包括慢性胃炎黏膜萎缩、肠上皮化生及异常增生等在内的癌前病变的追踪随访. 近年来研究发现, 以DNA甲基化为代表的表观遗传学可在肿瘤的诊断及预后中具有重要作用^[13,14]. *ELMO1* 基因, 是进化上非常保守的一种序列, 主

要介导细胞的吞噬、移动和形态改变. *ELMO1* 在包括肺癌、乳腺癌、食管腺癌、卵巢癌、甲状腺癌、横纹肌肉瘤和神经胶质瘤等多种恶性肿瘤中有不同程度的异常表达, 且与肿瘤的临床分期及预后密切相关, 是与肿瘤细胞迁移相关的基因之一^[15-20], 其在GC发生中的作

表 3 胃癌*ELMO1*甲基化与临床病理因素关系

临床参数		总数 37例	<i>ELMO1</i> 高甲基化35例	<i>ELMO1</i> 非甲基化2例	P值
平均年龄(岁)(范围)		56.3 (35-75)	57.5 (38-75)	52.6 (36-67)	0.895
性别, 例(%)	男	20 (54.05)	19 (54.29)	1 (50.0)	0.675
	女	17 (45.95)	16 (45.71)	1 (50.0)	
肿瘤分期	早期胃癌	15 (40.54)	13 (37.14)	2 (100.0)	1.000
	进展期胃癌	22 (59.45)	22 (62.86)	0 (0)	
肿瘤位置	胃窦	20 (54.05)	19 (54.29)	1 (50.0)	0.675
	胃体	17 (45.95)	16 (45.71)	1 (50.0)	
淋巴结转移	有	27 (72.97)	27 (72.97)	0 (0)	1.000
	无	10 (27.03)	10 (27.03)	2 (100)	

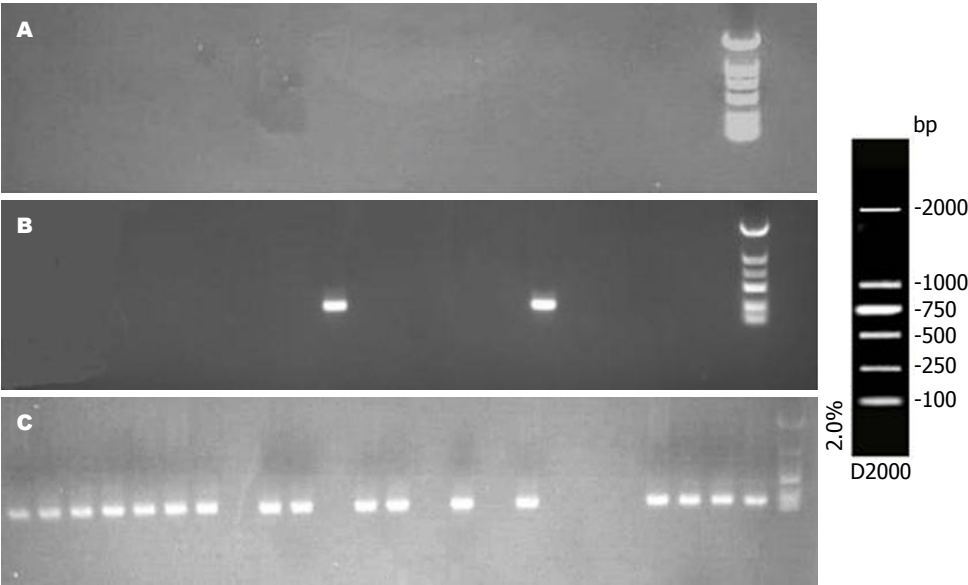


图 3 *ELMO1*甲基化特异性PCR检测各组胃液中的结果. A: 非萎缩性胃炎组; B: 萎缩性胃炎组; C: 胃癌组.

用机制还不清楚.

GC的甲基化异常基因能否作为GC的分子诊断靶标文献报道较少, 目前还没文献报道有明确可靠的甲基化分子靶标用于GC的基因诊断. 2017年Pirini等^[4]报道, 通过对胃镜活检标本进行全基因组甲基化指数(GDMI)及联合检测*IRF4*, *ELMO1*, *CLIP4* and *MSC*启动子区甲基化, 发现GDMI大于4及*IRF4*, *ELMO1*, *CLIP4* and *MSC*启动子区高甲基化对于GC风险的预测具有较大的价值.

胃液中含有大量的胃黏膜脱落细胞及其DNA, 易于获取, 是进行GC分子诊断的良好标本. 在我国人口众多, GC是高发肿瘤, 但现有的GC筛查方法包括血清学及胃镜检查费用较高, 且不易在人群中推广和接受, 如能在胃液中找到理想的GC诊断分子靶标, 通过胃管法获取胃液进行GC分子靶标的检测, 对于人群GC的筛查具有更好的接受度和社会经济效益比. 2016年Yamamoto等^[6]报道, 通过对GC患者组织及胃液DNA中

*BARHL2*基因甲基化研究发现: *BARHL2*基因甲基化异常在GC患者中敏感性达到90%, 特异性达到100%, 但未见后续研究报道. 我们也进行了该基因的分类研究, 但结果是*BARHL2*基因在GC、癌旁及慢性胃炎中均呈高甲基化状态, 没有特异性, 不能作为GC的分子诊断靶标.

本文研究了*ELMO1*基因在慢性非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎及GC和癌旁组织及相应胃液中该基因甲基化情况, 及其与GC患者肿瘤分期、淋巴结转移及预后的关系. 研究结果表明: GC患者病理组织及胃液DNA中*ELMO1*基因启动子区均呈高甲基化状态, 并有较高的一致性, 并且在早期GC中即明显升高, 在慢性非萎缩性胃炎患者中无甲基化发生, 在慢性萎缩性胃炎患者中有少量甲基化发生, 在GC患者中*ELMO1*几乎均发生甲基化, 提示*ELMO1*基因甲基化可作为GC的分子诊断靶标. 我们的研究结果表明在早癌GC患者胃液中进行*ELMO1*基因甲基化检测具有较高的敏感性和特异性,

可作为早期GC的诊断方法. *ELMO1*在萎缩性胃炎的患者中也有20%的甲基化率, 提示该基因甲基化对GC的发生有一定的预警作用. GC患者*ELMO1*基因启动子区甲基化与性别、临床病理分期、肿瘤部位及淋巴结转移等无明显相关性. 另外癌旁组织中*ELMO1*基因同样发生高甲基化, 并与癌组织基本一致, 其发生机制尚不明确, 需要进一步研究.

综上所述, *ELMO1*基因启动子区甲基化在GC组织中具有很高的发生率, 并且在早癌GC中既可发生, 可作为GC早期诊断的分子靶标. 在胃液中检测*ELMO1*基因甲基化可用于GC的早期诊断; 在胃镜检查的同时留取胃液检测*ELMO1*甲基化的改变有助于提高GC的诊断率及预测GC的发生风险. 同时, 可通过胃管法留取胃液进行GC的无症状人群筛查, 避免胃镜检查的痛苦及提高经济效益. *ELMO1*基因启动子区CpG岛也可作为GC治疗的一个潜在药物靶点, 为GC的早期诊断和治疗提供新的思路与理论依据.

文章亮点

实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是我国发病率和死亡率分别位于第二位和第一位的恶性肿瘤, GC的预后与诊断时的疾病阶段密切相关. 在早期发现时, GC通常是可治愈的, 5年生存率大于90%, 而晚期GC的预后很差, 5年生存率仅为20-30%. 早期GC被定义为癌组织局限于胃黏膜或黏膜下层(不论有无淋巴结转移), 由于没有特异性症状, 仅有不到20%的GC被诊断为早期GC. 胃镜是目前GC早期诊断的金标准, 但由于我国人口众多、胃镜检查接受度差及内镜医师缺乏等, 不能作为GC早筛、早诊的手段. 近年来肿瘤基因甲基化的研究为肿瘤早期诊断带来了曙光, 部分肿瘤的甲基化基因诊断已进入临床应用, 并取得了较好的经济社会效益. 近年有文献报道吞噬细胞运动蛋白1(engulfment and cell motility 1, *ELMO1*)基因在GC患者中呈高甲基化状态, 但能否作为GC的分子诊断靶标尚无定论. 本文对慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、GC患者病理组织及胃液中*ELMO1*基因甲基化水平进行研究, 旨在探讨*ELMO1*基因甲基化能否作为GC的分子诊断标记物以及胃液能否用于检测标本.

实验动机

本文研究的主题是*ELMO1*基因在慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、GC组织及胃液DNA中甲基化异化情况. 拟解决的关键问题是*ELMO1*基因甲基化异化是否具有GC特异性和敏感性, 在胃液DNA中可否检测到*ELMO1*基因甲基化异化, 以及其能否作为GC的分子诊

断靶标. 问题的解决将为GC的早期诊断提供一种新的方法.

实验目标

本研究的主要目标是*ELMO1*基因甲基化异化是否具有GC特异性和敏感性, 对于早期GC是否具有诊断价值, 以及胃液可否用于*ELMO1*基因甲基化异化的诊断标本. 如实验达成这三个目标, 将为早期GC的分子靶标诊断研究及临床应用奠定基础.

实验方法

以慢性非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎、GC患者(包括早期GC及进展期GC)为研究对象, 胃镜检查同时收集胃液及组织标本. 通过甲基化特异聚合酶链反应(MSP)检测三组患者组织及胃液DNA中*ELMO1*基因甲基化水平, 并进行组间对比分析, 并分析*ELMO1*基因甲基化异化与GC的发生、分期及转移的关系等.

实验结果

本实验的结果是*ELMO1*基因甲基化率在慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎及GC组分别为0%、20%、93.3%, 差异显著($P<0.01$); 在胃液DNA中依次为: 0%、12.3%、76.7%, 差异显著($P<0.05$). 癌旁组织DNA中*ELMO1*基因甲基化率为96.7%, 与GC组比较差异不显著($P>0.05$); 早期GC与进展期GC患者组织中*ELMO1*基因甲基化率分别为86.7%、100%, 两者胃液中*ELMO1*基因甲基化率在分别为73.3%、80.0%, 两者在胃液及组织中比较均无显著差异($P>0.05$). *ELMO1*基因甲基化异化与GC的临床分期、大小及淋巴结转移等无明显相关性. 本实验达成了实验目标, *ELMO1*基因甲基化异化在GC患者组织及胃液DNA中具有较高的特异性和敏感性, 为早期GC的分子靶标诊断研究及临床应用奠定了基础.

实验结论

GC *ELMO1*基因启动子区甲基化异化具有特异性, 在GC组织及胃液中检测其甲基化异化具有敏感性, 并且在早期GC中也具有较高敏感性, *ELMO1*基因甲基化可作为GC早期诊断的分子靶标, 并且胃液可作为*ELMO1*基因甲基化检测的良好标本. 本研究为GC的分子靶标诊断及临床应用进行了探索, 为以后GC甲基化分子靶标在粪便及血液等标本的检测研究奠定了基础.

展望前景

本研究入组实验样本数偏少, 需要进一步扩大样本量验证实验结果, 需要更进一步细化研究, 如慢性萎缩性胃炎中不典型增生或肠上皮化生与早期GC的差异, 为临床提供更科学的数据支撑. 下一步将扩大样本量研究,

并进一步研究血液及粪便中该基因甲基化异化情况, 并建立该基因甲基化高通量定量检测方法, 为临床应用奠定基础。

4 参考文献

- 杨梦迪, 王学红, 张梅. 表观遗传学在胃癌中的研究进展. 癌症进展 2019; 17: 503-506 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.05.02]
- Sapari NS, Loh M, Vaithilingam A, Soong R. Clinical potential of DNA methylation in gastric cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e36275 [PMID: 22558417 DOI: 10.1371/journal.pone.0036275]
- 易默, 周健, 李颖, 史丽萍, 何小勤. hMLH1 基因甲基化在胃癌早期诊断中的应用价值. 国际消化病杂志 2016; 36: 299-302 [DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2016.05.011]
- Pirini F, Noazin S, Jahuiria-Arias MH, Rodriguez-Torres S, Friess L, Michailidi C, Cok J, Combe J, Vargas G, Prado W, Soudry E, Pérez J, Yudin T, Mancinelli A, Unger H, Ili-Gangas C, Brebi-Mieville P, Berg DE, Hayashi M, Sidransky D, Gilman RH, Guerrero-Preston R. Early detection of gastric cancer using global, genome-wide and IRF4, ELMO1, CLIP4 and MSC DNA methylation in endoscopic biopsies. *Oncotarget* 2017; 8: 38501-38516 [PMID: 28418867 DOI: 10.18632/oncotarget.16258]
- Anderson BW, Suh YS, Choi B, Lee HJ, Yab TC, Taylor WR, Dukek BA, Berger CK, Cao X, Foote PH, Devens ME, Boardman LA, Kisiel JB, Mahoney DW, Slettedahl SW, Allawi HT, Lidgard GP, Smyrk TC, Yang HK, Ahlquist DA. Detection of Gastric Cancer with Novel Methylated DNA Markers: Discovery, Tissue Validation, and Pilot Testing in Plasma. *Clin Cancer Res* 2018; 24: 5724-5734 [PMID: 29844130 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3364]
- Yamamoto H, Watanabe Y, Oikawa R, Morita R, Yoshida Y, Maehata T, Yasuda H, Itoh F. BARHL2 Methylation Using Gastric Wash DNA or Gastric Juice Exosomal DNA is a Useful Marker For Early Detection of Gastric Cancer in an H. pylori-Independent Manner. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7: e184 [PMID: 27441821 DOI: 10.1038/ctg.2016.40]
- 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017年, 上海). 中华消化杂志 2017; 37: 721-738 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.11.001]
- 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)原发性胃癌诊疗指南(2017.V1). 人民卫生出版社 2017; 07 ISBN: 9787117243803
- 朱敏, 张谢田. 内镜技术预测早期胃癌浸润深度的研究进展. 中华消化内镜杂志 2019; 36: 58-61 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2019.01.016]
- 黄莎, 戴璿, 高娟娟, 游伟程, 潘凯枫, 李文庆. 胃癌分子流行病学研究进展. 中国肿瘤临床 2019; 46: 16-21 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.01.848]
- 郑潇豪, 解亦斌. 中国晚期胃癌的诊疗现状. 癌症进展 2019; 17: 13-19, 48 [DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2019.17.01.04]
- Ding Y, Yang Q, Wang B, Ye G, Tong X. The Correlation of MGMT Promoter Methylation and Clinicopathological Features in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0165509 [PMID: 27824946 DOI: 10.1371/journal.pone.0165509]
- 高哈尔, 张阳, 周静, 李哲轩, 马峻岭, 刘卫东, 邓大君, 游伟程, 潘凯枫. p16 基因甲基化与胃黏膜异型增生恶性转化的关系. 中华肿瘤防治杂志 2017; 24: 431-436 [DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2017.07.001]
- 王崇宇. RUNX3 与 CHFR 基因甲基化提示胃癌癌前病变的研究. 基因组学与应用生物学 2017; 36: 1301-1306 [DOI: 10.13417/j.gab.036.001301]
- Jarzynka MJ, Hu B, Hui KM, Bar-Joseph I, Gu W, Hirose T, Haney LB, Ravichandran KS, Nishikawa R, Cheng SY. ELMO1 and Dock180, a bipartite Rac1 guanine nucleotide exchange factor, promote human glioma cell invasion. *Cancer Res* 2007; 67: 7203-7211 [PMID: 17671188 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0473]
- Kristensen LS, Søres S, Hansen LL. ELMO3: a direct driver of cancer metastasis? *Cell Cycle* 2014; 13: 2483-2484 [PMID: 25486185 DOI: 10.4161/15384101.2014.947228]
- Søres S, Daugaard IL, Sørensen BS, Carus A, Mattheisen M, Alsner J, Overgaard J, Hager H, Hansen LL, Kristensen LS. Hypomethylation and increased expression of the putative oncogene ELMO3 are associated with lung cancer development and metastases formation. *Oncoscience* 2014; 1: 367-374 [PMID: 25594031 DOI: 10.18632/oncoscience.42]
- Li H, Yang L, Fu H, Yan J, Wang Y, Guo H, Hao X, Xu X, Jin T, Zhang N. Association between Gai2 and ELMO1/Dock180 connects chemokine signalling with Rac activation and metastasis. *Nat Commun* 2013; 4: 1706 [PMID: 23591873 DOI: 10.1038/ncomms2680]
- Abu-Thuraia A, Gauthier R, Chidiac R, Fukui Y, Sreaton RA, Gratton JP, Côté JF. Axl phosphorylates Elmo scaffold proteins to promote Rac activation and cell invasion. *Mol Cell Biol* 2015; 35: 76-87 [PMID: 25332238 DOI: 10.1128/MCB.00764-14]
- Peng HY, Yu QF, Shen W, Guo CM, Li Z, Zhou XY, Zhou NJ, Min WP, Gao D. Knockdown of ELMO3 Suppresses Growth, Invasion and Metastasis of Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2016; 17 [PMID: 27999268 DOI: 10.3390/ijms17122119]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

