

中文題目：鄰苯二甲酸雙(2-乙基己酯)與幽門螺旋桿菌共同暴露促進胃部上皮細胞株 AGS cells 之細胞凋亡

英文題目：Di(2-ethylhexyl)phthalate and Helicobacter pylori Co-exposure Enhance Gastric Epithelial Cell Line AGS Cells Apoptosis

作者：詹昌明¹,林壯濤²,陳美吟²,郭富珍³,柯黃盛⁴,吳登強^{1,5*}

服務單位：高雄醫學大學附設醫院 胃腸內科¹ 癌症中心⁵ 高雄醫學大學 生理學科² 藥學系⁴
義守大學義大醫院 婦產部³

背景及目的:Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) 主要做為 polyvinyl chloride (PVC) 的塑化劑, 軟性 PVC 中 DEHP 含量可高達 40%。日常生活中隨處均可接觸到含有 DEHP 的塑化產品。目前 DEHP 已被證實具有生殖毒性及致畸胎作用, 亦會造成肝臟損傷及 peroxisome proliferation, 甚至引發癌症, 但是對胃腸系統的影響仍不清楚。國內學者亦證實孕婦體液樣本中含有 DEHP 等多種鄰苯二甲酸酯類代謝物, 且國內民眾暴露於 DEHP 的程度遠高於其他國家, 並已超過 CSTEE 所規定之 TDI 及 EPA 所規定的 RfD 標準。國人除了 DEHP 的暴露高於其他國家之外 (Huang et al. 2007, Chen et al. 2008), 消化道中幽門螺旋桿菌(Hp)的感染率亦高於其他國家。由於幽門螺旋桿菌感染和胃炎、消化性潰瘍、胃粘膜相關性淋巴瘤及胃癌強烈相關, 1994 年 WHO/IARC 及 NIH 已將 H. pylori 列為胃癌致癌因子之一。由於 DEHP 及 Hp 均是經由消化道攝入人體, 而且今年 (2011) 衛生單位稽查發現不肖廠商隨意添加 DEHP 至食品中, 造成國人經由飲食大量攝入鄰苯二甲酸雙(2-乙基己酯), 衛生署並因此開設塑化劑門診長期追蹤 DEHP 對國人健康的影響, 雖然衛生署已於今年 (2011) 5 月設定塑化劑 D day, 但是之前對國人健康的傷害已經形成, 因此有必要針對 DEHP 及 Hp 共同暴露時對消化道上皮細胞的影響進行探討。

材料及方法:本研究以體外共同培養模式觀察 DEHP (0.1 μ M, 80 μ M) 及 Hp (ATCC 43504, CagA+/VacA+, MOI=100:1~25:1) 共同暴露時對胃上皮細胞株 AGS cell 細胞之影響。實驗進行時分別以 MTT assay 及 Cell Death Detection kit (Roche) 分析細胞存活率及偵測死亡細胞之 DNA 斷裂作用 (fragmentation)。並利用蛋白質電泳分析觀察與細胞凋亡相關蛋白質 caspase-3, caspase-8, Bax, Bcl-2 protein 之表現。

結果和結論:DEHP 80 μ M 及 Hp (MOI=100:1) 共同暴露 18 小時可造成 AGS 細胞存活率顯著下降, 增加 caspase-3 蛋白活化, 使 DNA 斷裂作用顯著上升, 使 AGS 細胞發生細胞凋亡。DEHP 及 Hp 共同暴露誘發細胞凋亡的比例高於 DEHP 或 Hp 單獨暴露組, 顯示 DEHP 及 Hp 共同暴露具有加成作用。DEHP 及 Hp 共同暴露 3 小時後亦明顯提高 Bax/Bcl-2 ratio, 顯示內在途徑參與 DEHP 及 Hp 共同暴露誘發 AGS cell 細胞發生細胞凋亡的過程。由於胃部上皮細胞發生細胞凋亡後導致上皮細胞代償性增殖之過程可能進一步導致 gastric carcinogenesis 發生 (Xia & Talley 2001), 因此 DEHP 及 Hp 共同暴露顯著提高 AGS cell 細胞凋亡之現象值得注意。