

# 善胃系列方治疗胃癌前病变的相关基因蛋白表达试验研究\*

卓玉珍, 袁红霞, 袁红梅, 王 学

**摘要:** [目的] 观察中药善胃系列方对慢性萎缩性胃炎(CAG)伴有胃黏膜异型增生(Dys)和(或)肠上皮化生(IM)的治疗效果,并观察相关基因蛋白在治疗前后的表达情况。[方法] 将确诊为慢性萎缩性胃炎伴胃黏膜异型增生和(或)肠上皮化生(IM)的患者154例,随机分为观察组106例,口服善胃系列方中药,根据辨证分型又分为3组:血瘀热毒型(善胃 号方)组34例,阴虚有热型(善胃 号方)组43例,气阴两虚型(善胃 号方)组29例;对照组48例,口服猴头菌片,连续治疗6个月,观察两组患者临床症状改善情况、胃镜所见及胃黏膜病理组织学改善情况;利用免疫组化方法观察服药前后胃黏膜组织中ras癌基因P21蛋白和抑癌基因P16蛋白的表达情况。[结果] 观察组患者治疗后总有效率为83.96%,对照组患者治疗后总有效率为29.17%,两组有显著性差异,  $P > 0.01$ ;观察组治疗后多数患者腺体萎缩程度、肠上皮化生、胃黏膜异型增生均有改善,  $P < 0.01$ ,而对照组改善不明显,观察组明显优于对照组,  $P < 0.05$ ;观察组治疗后癌基因蛋白P21显著降低,  $P < 0.05$ ;抑癌基因蛋白P16表达显著提高,  $P < 0.05$ 。[结论] 中药善胃系列方对胃癌前期病变临床疗效确切,并通过降低P21的表达水平,提高P16的表达水平,在一定程度上使胃黏膜病理逆转。

**关键词:** 胃癌前病变; 基因蛋白; 善胃系列方; 试验研究

中图分类号: R245.0 文献标识码: A 文章编号: 1005-7145(2006)01-0018-04

Experimental research with Benefiting stomach prescriptions expression of the revelant gene of the Precancerous of gastric cancer  
ZHUO Yu-zhen, YUAN Hong-xia, YUAN Hong-mei, et al  
(Tianjin Univercity of TCM Tianjin, 300193, China)

**Abstract:** [Objective] It is to observe the effect benefiting stomach prescriptions on chronic atrophic gastritis patients with dysplasia and(or) intestinal metaplasia, and the expression of relative gene of stomach mucous membrane tissue. [Methods] 154 cases of precancerous lesions of gastric cancer are divided into 2 groups at random, among which, 106 cases in observation group(were given benefiting stomach prescriptions), the observation group is once more divided into 3 groups according to differentiation types, among which, 34 cases in the pattern of blood stasis and heat toxicity (benefiting stomach ), 43 cases in the pattern of Yin deficiency with heat (benefiting stomach ), 29 cases in the pattern of Qi and Yin deficiency (benefiting stomach ). 48 cases in control group (were given Houtoujun tables), all patients in two groups were treated for 6 months. Research items include clinical manifestation, endoscope sign, tissue pathogenesis, and the expressive condition of relative gene of stomach mucous membrane tissue (ras primary cancer gene P21 and cancer suppressor gene P16) by immune histochemistry method. [Results] The total efficient is 83.96% in observation group; And 29.17% in control group, there was obviously difference between them,  $P < 0.01$ ; There were great improvement in the degree of gland atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia of stomach mucous membrane tissue in ob-

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30371708)

作者单位: 300193 天津中医学院(卓玉珍, 袁红霞)

200256 山东省邹平县中医院(袁红梅, 王 学)

作者简介: 卓玉珍(1979-), 女, 2003级硕士研究生, 从事中医脾胃病临床科研工作。

ervation group,  $P < 0.01$ ; and it was not obvious in control group; There is significant decrease in the expressive level of ras cancer gene P21 after treatment comparing with that before treatment,  $P < 0.05$ ; There is significant increase in the expressive level of cancer suppressor gene p16 after treatment comparing with that before treatment,  $P < 0.05$ . [Conclusion] Chinese herb series of benefiting stomach prescriptions can properly adjust the expressive level of relative gene protein(P21,P16).  
Key words: gene protein; benefiting stomach prescriptions; test study

慢性萎缩性胃炎(CAG)伴肠上皮化生(IM)和(或)异型增生(Dys)是胃癌的癌前病变( precancerous lesions)<sup>[1]</sup>。研究表明,胃癌同其他肿瘤一样,很少从正常组织发生癌变,在CAG基础上发生的肠上皮化生及异型增生,则是胃癌发生的组织学基础<sup>[2-3]</sup>。因此,开展了善胃系列方治疗胃癌前期病变的临床研究,现总结如下。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>及1982年10月重庆全国胃炎诊治座谈会制定的《慢性胃炎的分类及纤维内镜诊断标准及萎缩性胃炎的病理诊断标准》(试行方案)<sup>[5]</sup>及1989年11月中国中西医结合研究会消化系统疾病专业委员会南昌会议制定的《慢性胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准》(试行方案)<sup>[6-7]</sup>并参考1990年在澳大利亚悉尼召开的第九届世界胃肠病学术大会制定的“胃炎新分类悉尼系统”<sup>[8]</sup>,选择符合CAG伴IM和(或)Dys的患者154例,随机分为中药观察组(以下简称观察组)106例,其中,男40例,女66例,年龄26~75岁,平均(48.54±10.58)岁,病程0.3~40a,平均(13.94±4.3)a;猴头菌片对照组(以下简称对照组)48例,男性18例,女30例,年龄25~74岁,平均(49.64±11.13)岁,病程(0.5~35)平均(12.7±7.83)a。观察组再根据辨证分型分为3组,其中,血瘀热毒型(善胃号方)组34例。阴虚有热型(善胃号方)组43例,气阴两虚型(善胃号方)组29例,两组在性别、年龄、病程等项数据近似, $P > 0.05$ ,差异无显著性,提示几组间均衡性强,有较强的可比性。

#### 1.2 方法

观察组对辨证分型为血瘀热毒、阴虚有热、气阴两虚的患者,分别给予善胃~号中药,10次/g,3次/d,饭前30min温开水冲服,3个月为1个疗程,服药2个疗程,治疗期间停用一切影响本临床研究的药物。

对照组服用市售成药猴头菌片 [ZZ-5318-鄂卫

药准字(1983)第000147号,楚中药业有限公司生产],口服4片/次,3次/d,服法与疗程同观察组。

### 2 结果

#### 2.1 疗效标准

1)临床痊愈:临床症状、体征消失;胃镜复查黏膜慢性炎症明显好转,活体组织病理检查证实腺体萎缩、肠化生和异型增生复常或消失。2)显效:临床症状、体征消失;胃镜复查黏膜慢性炎症明显好转,活体组织病理检查证实腺体萎缩、肠化生和异型增生恢复正常或减轻2度。3)进步:主要症状、体征明显减轻;胃镜复查黏膜病变范围缩小1/2以上,炎症有所减轻,活体组织病理检查证实慢性炎症减轻1度,腺体萎缩、肠化生和异型增生减轻。4)无效:达不到有效标准或反恶化者<sup>[9]</sup>。

#### 2.2 治疗效果

2.2.1 治疗后总体疗效 治疗后两组总有效率和总显效率相比,均有非常显著性差异, $\chi^2=7.5, P < 0.01$ ,见表1。观察组中血瘀热毒型、阴虚有热型、气阴两虚型患者治疗后总体有效率分别比较无显著差异, $P > 0.05$ ,见表2。

表1 两组治疗后总体疗效对比 例

组别	例数	临床痊愈	显效	进步	无效	恶化	总有效率 (%)	总显效率 (%)
观察组	106	14	34	41	17	0	83.96	45.28
对照组	48	1	2	11	32	2	29.17	6.25

表2 观察组中各中医证候疗效分析 例

证候分型	总例数	临床痊愈	显效	进步	无效	总有效率 (%)
血瘀热毒型	34	8	14	7	5	85.29
阴虚有热型	43	4	12	21	6	86.05
气阴两虚型	29	2	8	13	6	79.31

2.2.2 症状改善情况 两组患者治疗后症状积分改善情况见表3。表3显示,治疗前两组患者各症状积分及总积分差异无显著性( $P > 0.05$ ),两组均以痞满积分最高,高于其他如胃痛、纳差、嗝气等症积分。观察组治疗后症状总积分及各症状(除口干口苦以外)积分较治疗前均有显著下降( $P < 0.01$ ),治疗后两

组比较 观察组总积分较对照组明显降低 ( $P<0.05$ ), 而其中尤以痞满、大便不调积分降低最为明显, 差异有非常显著性 ( $P<0.01$ )。

表3 两组患者症状分布及治疗后积分改善情况( $\bar{x} \pm s$ )

症状	观察组			对照组		
	例数	治疗前	治疗后	例数	治疗前	治疗后
痞满	94	2.98 ± 1.29	0.61 ± 0.62 **	43	2.89 ± 1.27	2.35 ± 0.87
胃痛	86	1.85 ± 0.84	0.62 ± 0.68	37	1.82 ± 0.78	0.96 ± 0.53
纳差	72	1.86 ± 0.76	0.74 ± 0.59	35	1.88 ± 0.81	1.64 ± 0.73
暖气	67	1.93 ± 0.76	0.78 ± 0.62	27	1.87 ± 0.84	1.41 ± 0.75
嘈杂	39	1.21 ± 0.85	0.36 ± 0.32	21	1.03 ± 0.60	0.46 ± 0.47
乏力	85	1.97 ± 0.84	0.94 ± 0.55	45	1.89 ± 0.91	0.99 ± 0.65
大便不调	81	1.64 ± 0.63	0.45 ± 0.29 **	30	1.58 ± 0.72	1.39 ± 0.72
口干苦	71	1.36 ± 0.44	1.06 ± 0.50	26	1.26 ± 0.45	1.02 ± 0.61
总积分		14.87 ± 5.14	4.22 ± 1.86 *		13.59 ± 5.63	8.88 ± 4.65

注:与治疗前相比  $P<0.01$ ;与对照组治疗后相比  $P<0.05$ ; \*\*与对照组治疗后相比  $P<0.01$ 。

治疗组中各中医证型与对照组治疗后改善情况见表4。如表4所示治疗组患者治疗前后症状缓解总有效率分别为83.24%、75.65%、77.55%, 猴头菌片对照组患者治疗前后症状缓解总有效率为55.96%, 治疗组分别与猴头菌片对照组相比均有非常显著差异 ( $\chi^2=18.9047, 10.4315, 9.2061$ )  $P<0.05$ 。

表4 4组患者临床症状治疗前后改变情况 例

分组	痞满	胃痛	纳差	乏力	暖气	口干口苦	大便不调
血瘀热毒型	治疗前	32	27	26	23	15	29
	治疗后	2	7	3	4	3	10
阴虚有热型	治疗前	37	34	25	35	38	30
	治疗后	4	9	6	10	10	13
气阴两虚型	治疗前	25	25	21	27	14	12
	治疗后	5	7	5	2	3	8
对照组	治疗前	43	37	35	45	27	26
	治疗后	23	16	10	16	12	19

2.2.3 组织病理学疗效观察 两组治疗后比较, 观察组对黏膜萎缩、IM、Dys改善的有效率显著高于对照组  $P<0.05$  见表5。

表5 两组患者治疗前后萎缩、肠化及异型增生积分变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

病理	观察组			对照组		
	例数	治疗前	治疗后	例数	治疗前	治疗后
萎缩积分	106	5.0 ± 2.1	2.0 ± 1.6*	48	4.9 ± 2.3	3.9 ± 1.4
IM积分	106	3.1 ± 1.5	1.0 ± 0.6*	48	3.2 ± 1.6	2.3 ± 1.5
Dys积分	106	2.8 ± 1.5	0.8 ± 0.8*	48	2.5 ± 1.4	2.1 ± 0.6

注:与治疗前相比  $P<0.01$ ;与对照组治疗后相比  $P<0.05$ 。可见中药观察组中, 黏膜萎缩、肠化及异型增生经治疗后均显著好转, 而且黏膜萎缩、肠化及异型增生改善均显著优于对照组。

## 2.2.4 相关基因蛋白表达的检测结果

2.2.4.1 两组治疗前后 P21 表达积分的比较 见表6, 表中可见中药观察组中, 黏膜 P21 蛋白表达水平经治疗后显著降低, 而且与对照组治疗后相比降低显著。

表6 两组中 P21 治疗前后积分表达情况( $\bar{x} \pm s$ )

	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
P21	5.19 ± 1.75	2.61 ± 1.33 *	5.70 ± 1.14	4.73 ± 0.62

注:与治疗前相比  $P<0.01$ ;与对照组治疗后相比  $P<0.05$ 。

观察组中医证型与 P21 蛋白表达情况的关系见表7。

表7 观察组中各中医证型治疗前后 P21 表达积分的比较( $\bar{x} \pm s$ )

	例数	治疗前积分	治疗后积分
血瘀热毒型	34	5.97 ± 0.82	2.05 ± 0.51**
阴虚有热型	43	3.59 ± 1.10	2.65 ± 0.78*
气阴两虚型	29	3.55 ± 0.78	3.35 ± 0.91*

注:与血瘀热毒型组相比  $P<0.05$ ;与治疗前相比  $P>0.05$ ; \*\*与治疗前相比  $P<0.01$ 。

2.2.4.2 两组治疗前后 P16 表达积分的比较 见表8, 表中可见中药观察组中, 黏膜 P16 蛋白表达水平经治疗后显著提高, 而且与对照组治疗后相比提高显著。

表8 两组中 P16 治疗前后积分表达情况( $\bar{x} \pm s$ )

	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
P16	2.19 ± 1.63	4.61 ± 1.33 *	2.32 ± 1.03	2.84 ± 1.14

注:与治疗前相比  $P<0.01$ ;与对照组治疗后相比  $P<0.05$ 。

观察组中医证型与 P16 蛋白表达情况的关系见表9。

表9 观察组中各中医证型治疗前后 P16 表达积分的比较( $\bar{x} \pm s$ )

	例数	治疗前积分	治疗后积分
血瘀热毒型	34	1.85 ± 1.98	2.38 ± 1.54*
阴虚有热型	43	3.18 ± 0.88	4.86 ± 1.41*
气阴两虚型	29	3.13 ± 0.92	5.16 ± 0.64**

注:与血瘀热毒型组相比  $P<0.05$ ;与治疗前相比  $P>0.05$ ; \*\*与治疗前相比  $P<0.05$ 。

## 3 讨论

越来越多的证据表明, 慢性萎缩性胃炎(CAG)与胃癌的发生率显著正相关。CAG被认为是一种癌前期状态( precancerous condition ), CAG时黏膜萎缩

及肠化生(特别是大肠型化生)不典型增生是胃癌的癌前病变。

研究资料表明,胃癌的发生是有多个癌相关基因参与,以及细胞增殖和凋亡失衡相伴的过程。涉及胃癌发生发展的基因包括原癌基因(如 P21)和抑癌基因(如 P16)等。原癌基因的激活及过度表达可导致细胞的恶性转化<sup>[10]</sup>。P21 是 ras 原癌基因的编码蛋白,在异型增生中有过表达,特别是重度异型增生其阳性率及表达强度几乎与早期胃癌相近,表明 ras 原癌基因的活化和 P21 的过表达发生于胃癌变早期。同时随访发现,P21 阳性的胃癌前期病变较之阴性者更易发生癌变,而正常细胞中 P21 蛋白呈阴性反应。故一般认为,P21 蛋白阳性提示细胞分裂增殖功能旺盛或有恶变倾向。而抑癌基因 P16 是重要的细胞周期调控基因,是多种肿瘤抑制基因(MTS)的表达产物,当 P16 因为 MTS 的突变不能正常表达时,说明细胞的增殖失控,促进了细胞分裂。故 P21、P16 异常表达能导致细胞的癌变倾向,与胃癌前期病变的发生发展有密切的关系。

本研究资料结果表明,观察组治疗前胃癌前病变组织的 ras 原癌基因 P21 表达增强,而抑癌基因 P16 蛋白表达减弱,运用善胃系列方治疗后原癌基因 P21 的表达较治疗前明显降低,  $P < 0.05$ , 观察组患者治疗后 P21 表达与对照组相比显著下降,  $P < 0.05$ ; 抑癌基因 P16 的表达水平显著提高,  $P < 0.05$ , 与对照组相比,观察组治疗后抑癌基因 P16 的表达水平明显提高,  $P < 0.05$ 。

可见胃癌前病变患者的癌基因 P21 的表达水平较高,抑癌基因 P16 的表达水平减弱,中药善胃系列方可以明显降低 P21 的表达水平,提高 P16 的表达水平,从而阻断癌前病变细胞的恶性增殖,因而能通过纠正其增殖异常达到治疗目的,阻断胃癌前期病变向胃癌的转化。

本研究资料还表明,不同的中医证候有其相应的分子生物学基础,其原癌基因 P21 蛋白和抑癌基

因 P16 蛋白的表达水平各有不同。各组治疗前胃癌前病变组织中癌基因 P21 蛋白表达均较正常高,而血瘀热毒型表达增强更为明显,与其他两组相比,有显著性差异。各组治疗前胃癌前病变组织中抑癌基因 P16 蛋白表达均较正常低,而血瘀热毒型表达减弱更为明显,与其他两组相比,有显著性差异。

由于不同的中医证候有相应的细胞分子生物学基础,其病理组织细胞学基础各有特点,其胃黏膜组织中 P21 蛋白、P16 蛋白的表达各有不同,针对疾病不同的演变过程及证候情况施以不同的治疗法则加以干预,并研制了相应的“善胃 ~ 号”中药制剂,临床上取得了明显疗效。

#### 参考文献:

- [1] 陈建章. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎的进展[J]. 中国中医药信息杂志, 1999, 6(8):14.
- [2] 逢紫千. 近3年中药辨治慢性萎缩性胃炎的简况[J]. 长春中医学院学报, 1999, 15(2):63.
- [3] 刘宾. 实用胃镜学[M]. 太原:山西教育出版社, 1994: 1.
- [4] 李瑞元. 幽门螺杆菌与胃癌关系的流行病学研究[J]. 中山医科大学学报, 1993, 14(3):161.
- [5] 李益农, 萧树东, 张锦坤. 慢性胃炎的诊治问题[J]. 中华内科杂志, 1983, 22(4):261.
- [6] 周建中, 陈泽民, 危北海. 慢性胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准(试行方案)[S]. 中西医结合杂志, 1990, 10(5):318.
- [7] 中国中西医结合研究会消化系统疾病专业委员会. 慢性胃炎中西医结合治疗、诊断、辨证和疗效标准[J]. 中西医结合杂志, 1990, 10(5):318.
- [8] 郑芝田. 胃肠病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1995: 255.
- [9] 孙志广, 李春婷, 单兆伟, 等. 益气清热活血方治疗慢性萎缩性胃炎及其癌前期病变的临床研究[J]. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2001, 17(6): 349.
- [10] 房学东, 马振富, 孟宪民. P21 蛋白在胃癌和胃癌前期病变组织细胞中的表达[J]. 白求恩医科大学学报, 1996, 22(5):493.

(收稿日期 2005-09-30)