

# 胃炎消对胃癌癌前病变 P<sup>16</sup> mRNA 水平表达的影响\*

★ 张东坡<sup>1</sup> 常东<sup>2</sup> 郭燕华<sup>1</sup> 樊亚巍<sup>2</sup> 何方<sup>2</sup> 李辉<sup>2</sup> (1 广东省深圳市中医院 深圳 518033; 2 武警广东边防总队医院 深圳 518029)

**摘要:**目的:观察胃癌癌前病变(PLGC)组织中 P<sup>16</sup> 抑癌基因 mRNA 水平的表达及胃炎消的调控作用。方法:采用原位分子杂交标记技术检测胃炎消治疗组及维酶素对照组共 35 例胃癌癌前病变患者治疗前后 P<sup>16</sup> mRNA 转录水平。结果:抑癌基因 P<sup>16</sup> mRNA 表达阳性率均随着胃粘膜病变的进展逐渐递减。胃炎消能使抑癌基因 P<sup>16</sup> mRNA 的表达上调。结论:胃炎消对 PLGC 有良好的治疗作用,该作用可能与本方上调 PLGC 组织中与细胞周期调控因子相关抑癌基因 P<sup>16</sup> mRNA 的表达有关。

**关键词:**胃癌癌前病变;P<sup>16</sup> 抑癌基因;中医药疗法

**中图分类号:**R 735.2 **文献标识码:**B

胃炎消(主要成分:太子参、田七、莪术、白花蛇舌草、生甘草等)是国家“八五”攻关课题“中医药治疗胃癌癌前病变(PLGC)的临床与实验研究”的科研用药,由广州佛山制药二厂生产。经临床与实验研究证实疗效确切<sup>[1]</sup>。近几年来我们从细胞周期调控因子的角度对其作用机制进行研究提示,中药胃炎消在一定程度上可上调 PLGC 组织中 P<sup>16</sup> 抑癌基因蛋白的表达<sup>[2]</sup>,本文在此基础上从 mRNA 转录水平做进一步的探讨。现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

2004 年 9 月~2007 年 2 月在深圳市中医院和武警广东边防总队医院病房及门诊选择经病理证实,治疗前后有对照的 PLGC 患者共 35 例,全部受检组织均为内镜下取材的活检组织。病例包括胃粘膜上皮中度不典型增生 16 例,重度不典型增生 12 例,不完全性结肠上皮化生 7 例;其中男 27 例,女 8 例;平均年龄(54.66±10.34)岁;病程<5 年 25 例,5~10 年 7 例,>10 年 3 例。随机分为胃炎消治疗组 21 例和维酶素对照组 14 例。组间临床资料具可比性( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

**1.2.1 给药方法** 采用随机双盲对照法,治疗组予胃炎消冲剂 I 号(太子参、蛇舌草、莪术、田七等)和片剂 I 号(淀粉)。对照组予胃炎消片剂 II 号(维酶

素)和冲剂 II 号(麦芽和大枣);冲剂:10 g/次;片剂:0.8 g/次,均 3 次/日。疗程均为 3 个月。

**1.2.2 检测方法** 病理取材:固定同一医师钳取病变组织 4~5 块,所有标本均经 10% 的中性缓冲甲醛液固定,常规石蜡包埋和连续切片,切片分别进行苏木精-伊红染色作组织病理学诊断。诊断标准参照《中国常见肿瘤诊治规范》<sup>[3]</sup>,最后诊断以病理学诊断为主。检测方法:采用原位分子杂交(ISH)标记法,P<sup>16</sup> cDNA probe、mRNA kit、RNAase 及 pronase K 为博士德产品,检测中用 1% 的 DEPC 处理以防止标本核酸片段的降解,并设置不含探针杂交液杂交对照和标本用 RNAase 处理后再杂交对照以避免假阳性和假阴性的问题;阳性信号示紫黑色均细颗粒,位于胞浆。阴性:-(不显色),阳性:+;观察 5 个高倍视野,记数至少 500 个细胞中 P<sup>16</sup> 的阳性表达数,将其阳性百分比作为细胞的增殖指数。

**1.2.3 疗效评定标准** 参照卫生部《中药新药治疗萎缩性胃炎临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>及《实用中西医结合诊断治疗学》中有关的标准<sup>[5]</sup>。显效:临床症状消失或基本消失,食欲增加(临床疗效),病理复查异型增生及肠化生恢复正常或异型增生由重度转为轻度。有效:临床症状明显减轻,异型增生由重度转为中度或由中度转为轻度;不完全结肠化生变为其他型肠化生。无效:达不到有效的标准而未恶化者。加重:临床症状及内镜复查较前加重。

\* 基金项目:深圳市科技局资助课题,项目编号 CH200507130981A

1.2.4 统计处理 分类资料用  $\chi^2$  检验,等级资料用 Ridit 分析,计量资料用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床症状疗效比较

治疗组显效 11 例,有效 7 例,无效 3 例,总有效率为 85.71%;对照组显效 2 例,有效 5 例,无效 7 例,总有效率为 50.00%。两组总有效率比较差异有显著性差异( $P < 0.05$ )。

### 2.2 两组病理疗效比较

经治疗后,治疗组 9 例中度不典型增生显效 3 例,有效 5 例,无效 1 例;5 例不完全性肠化生中转化为完全性小肠化生 2 例,转化为完全性结肠化生 2 例,无变化 1 例;7 例重度不典型增生中有效 3 例,无效 4 例。对照组 7 例中度不典型增生者显效 1 例,有效 3 例,无效 3 例;5 例重度不典型增生者,有效 1 例,无效 3 例,恶化 1 例;2 例不完全性肠化生中均无任何变化。两组病理疗效比较差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。

### 2.3 P<sup>16</sup>抑癌基因 mRNA 的表达情况

本组研究病例 P<sup>16</sup>抑癌基因 mRNA 表达主要定位于胞浆;中、重度异型增生和不完全性结肠化生的阳性率分别为 61.15%、31.25%、22.53%,三者之间差异无显著性( $P > 0.05$ ),但呈递减趋势。胃炎消可上调 P<sup>16</sup>抑癌基因 mRNA 的阳性表达,作用优于对照治疗药维酶素( $P < 0.05$ )。

表 1 治疗前、后胃黏膜 P<sup>16</sup>抑癌基因 mRNA 的表达情况( $\bar{x} \pm s$ ) (指数/%)

组别	n	治疗前	治疗后
胃炎消组	21	24.324 ± 10.57	44.91 ± 14.36 *
维酶素组	14	23.35 ± 14.53	36.69 ± 15.67

注: \*  $P < 0.05$ , (胃炎消组治疗前后比较)。

## 3 讨论

在正常细胞生长过程中 P<sup>16</sup>基因起着至关重要的负调控作用。当 P<sup>16</sup>基因发生缺失、突变或甲基化等异常改变时,会影响其 RNA 的转录及蛋白表达量或构象发生异常改变,失去其负调控作用,使细胞过度增殖生长,导致肿瘤的发生<sup>[6]</sup>。本研究采用原位杂交技术对本组病例中 P<sup>16</sup>mRNA 进行了检测,发现

其表达主要位于细胞浆内,但也可见于细胞核。本实验结果显示其表达阳性率随着胃粘膜病变的进展逐渐递减。这种情况相关文献也有类似报道<sup>[7-9]</sup>。胃炎消是“八五”期间用以治疗 PLGC 的科研用药,具有益气养阴、理气化痰、清热解毒之功,目前已进入 III 期临床研究。以前的研究提示,其在一定程度上能上调 PLGC 组织中 P<sup>16</sup>抑癌基因蛋白的表达<sup>[2]</sup>。本试验表明经胃炎消治疗后,胃炎消不仅能明显改善 PLGC 的临床症状,使胃粘膜异型增生有效逆转,而且还能上调 PLGC 组织中与细胞周期调控因子相关 P<sup>16</sup>抑癌基因 mRNA 转录水平的表达,作用明显优于对照药维酶素。此结果进一步提示通过胃炎消的作用,可能使发生缺失、突变或甲基化等异常改变, P<sup>16</sup>基因发生部分逆转,对其 RNA 的转录及蛋白表达量或构象产生影响,使它的负调控作用得到一定的恢复,以利于病变细胞发生逆转。上述观点是否正确有待今后进一步深入研究。

### 参考文献

- [1] 劳绍贤,许鑫梅,周福生,等. 胃炎消治疗胃癌癌前病变疗效分析[J]. 中药新药与临床药理, 1997, 8(2): 272 ~ 275
- [2] 常东,劳绍贤,樊亚巍,等. 胃炎消对胃癌癌前病变患者 P<sup>16</sup>、CyclinD1、pRb 基因蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2002, 10(5): 276 ~ 278
- [3] 中华人民共和国医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范(第 4 分册, 胃癌)[S]. 北京:北京医科大学协和医科大学联合出版社, 1991. 137 ~ 411
- [4] 中华人民共和国卫生部颁发. 中药新药治疗萎缩性胃炎临床研究指导原则[S]. 北京:中华人民共和国卫生部, 1995. 118 ~ 120
- [5] 陈贵廷,杨思树. 实用中西医结合诊断治疗学[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1991. 432
- [6] Lukas J, Aagaard L, Strauss S, et al. Oncogenic aberrations of P<sup>16</sup> and cyclinD1 cooperate to deregulate G1 control[J]. Cancer Res, 1995, 55: 4 818
- [7] 贺修胜,苏琦. P<sup>16</sup>蛋白在胃癌及其癌前病变组织中表达的初步分析[J]. 衡阳医学院学报, 1998, 26(2): 127 ~ 128
- [8] 高华,袁媛,王兰,等. 抑癌基因 P<sup>16</sup>在胃癌癌前病变及胃癌中表达的研究[J]. 中华病理学杂志, 1997, 26(3): 165
- [9] 胡玲,劳绍贤. 胃癌癌前病变 P<sup>16</sup>基因表达及胃炎消的调节作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(9): 675 ~ 676

(收稿日期:2007-05-30)

欢 迎 投 稿 ! 欢 迎 订 阅 !