

• 综述 •

# 慢性萎缩性胃炎癌前病变基因与中医证型相关性研究进展

史佳宁<sup>1</sup> 郝微微<sup>1,2\*</sup>

(1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437; 2. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

**摘要:**介绍了与慢性萎缩性胃炎癌前病变有关的肿瘤相关基因,慢性萎缩性胃炎癌前病变与这些基因的结构改变与表达异常有关,包括原癌基因的高表达、抑癌基因的缺失、细胞凋亡基因的失活和凋亡抑制基因的激活等。论述了中医证型与相关基因的联系,从影响基因表达的角度论述了中医药治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的相关机理。

**关键词:**慢性萎缩性胃炎;胃癌前病变;中医药;基因

中图分类号:R256.3 文献标志码:A 文章编号:1672-0482(2015)02-0194-03

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2015.0194

## Research Advances in the Correlation between Precancerous Lesion of Chronic Atrophic Gastritis Genes and TCM Syndrome Type

SHI Jia-ning<sup>1</sup>, HAO Wei-wei<sup>1,2\*</sup>

(1. Yueyang Integrated Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200437, China; 2. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032, China)

**KEY WORDS:** chronic atrophic gastritis; precancerous lesion of chronic atrophic gastritis; traditional Chinese medicine; gene

慢性萎缩性胃炎(CAG)是临床常见的消化系统疾病,在其基础上伴发的幽门腺化生、肠腺化生、异型增生等被归为胃癌前病变(PLGC)。慢性萎缩性胃炎癌前病变的防治目前已成为医学界的研究热点。近年来,中医药在分子生物学领域对慢性萎缩性胃炎癌前病变的研究逐步深入。本文将通过总结CAG癌前病变的相关基因,以及相关基因与中医证型的关系,从影响基因表达的角度阐述中医药治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的机理。

### 1 慢性萎缩性胃炎癌前病变相关基因

胃癌的发生涉及多种复杂因素,其癌前病变也是一个历经多阶段的演变过程。现代分子生物学研究表明,本病与大量肿瘤相关基因的结构改变与表达异常有关。其中涉及原癌基因的高表达、抑癌基因的缺失、细胞凋亡基因的失活和凋亡抑制基因的激活等。

#### 1.1 原癌基因

原癌基因主要有B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、细胞周期蛋白(CyclinD1)、大鼠肉瘤基因(Ras)、C-erbB-2基因等。Bcl-2是细胞凋亡研究中最受关注的一种原癌基因。刘海峰等<sup>[1]</sup>证实Bcl-2蛋白表达状态与细胞凋亡指数呈负相关,Bcl-2基

因对胃癌细胞凋亡具有抑制性作用。Bcl-2基因家族据其功能结构又分为抗凋亡基因(Bcl-2、Bcl-xL、A1、Bcl-w、Boo等)和促进凋亡基因(Bax、Bak、Box、Bad、Bid、Bim等)两类。这些蛋白间动态平衡的细微变化也可能抑制或促进细胞凋亡,如当Bcl-2表达下降,bax表达升高时可加速引发程序性细胞死亡<sup>[2]</sup>。

CyclinD1基因是细胞周期重要的正调控因子,其过度表达会缩短G1期,引起G1/S期调节失衡,细胞增殖失控。蒋鹏程等<sup>[3]</sup>证明,CyclinD1在正常组织、良性腺瘤、不典型增生及胃癌中的表达依次递增。

Ras基因激活后,因其表达产物的构型改变使之与二磷酸鸟苷(GDP)的结合能力减弱,与三磷酸鸟苷(GTP)的解离减少,从而丧失GDP与GTP有节制的调节,造成细胞不可控的增殖恶变。惠延平等<sup>[4]</sup>指出,ras基因在重度异型增生胃黏膜中的表达分布明显高于正常黏膜和轻度异型增生,且与癌接近,提示ras基因可能作用于胃癌发生的早期阶段。

此外,张朝军等<sup>[5]</sup>研究表明,肠上皮化生、不典型增生及胃癌组织中均有C-erbB-2和表皮生长因子受体EGFR蛋白表达,重度不典型增生与胃癌组织中C-erbB-2的阳性表达率

收稿日期:2014-11-02;修稿日期:2015-01-08

基金项目:国家自然科学基金(81403362);上海市自然科学基金(12ZR1432000);国家中医临床研究基地龙医团队基金(LYTD-09)

作者简介:史佳宁(1989-),女,上海人,上海中医药大学2008级本硕连读研究生。\*通信作者:hao2364@hotmail.com

明显高于轻、中度不典型增生,胃癌组织中 EGFR 阳性表达率明显高于肠上皮化生,且两者可能具备协同作用,属于胃黏膜癌变的早期事件。

### 1.2 抑癌基因

抑癌基因可抑制细胞增殖,促进细胞分化。主要包括野生型 p53、p21、p16、磷酸酶基因(PTEN)、视网膜母细胞瘤基因(Rb)等。P53 基因是胃癌相关基因中最常突变的抑癌基因,它能参与细胞 G1 和 G2/M 期的阻滞,通过 Bax/Bcl-2、Fas/Apo1、IGF-BP3 等蛋白调控细胞凋亡,参与 DNA 的修复,刺激肿瘤血管的生成和抑制基因 Smad4 等的表达。p21 基因是位于 p53 基因下游的细胞周期素依赖性激酶抑制因子。其作用体现在,当 DNA 损伤时可减少受损 DNA 的复制并阻止细胞不断分裂。p16 基因则直接参与细胞周期的调控和细胞增殖分裂的负调节。p21 和 p16 基因均能通过抑制 CyclinD1 的底物细胞周期素依赖性激酶(CDK)的活性,阻止细胞进入 S 期。因此,两者的突变或缺失将最终导致细胞产生恶性增殖,对肿瘤形成起到关键性影响。蓝菁等<sup>[6]</sup>研究发现, p53 在胃黏膜不典型增生及胃癌中呈高表达, p21 WAF1 在 CAG 及肠化生中阳性率高, p16 在中、重度不典型增生及胃癌中的表达则具明显下降趋势。

PTEN 是迄今发现的首个具有双特异磷酸酶活性的抑癌基因。李异玲等<sup>[7]</sup>证明 PTEN 在胃黏膜癌变过程中呈下调性表达,且在微卫星不稳定性(MSI)阳性的进展期胃癌中会发生突变。

Rb 基因的发现源于视网膜母细胞瘤的研究,其突变和表达缺失引发的细胞增殖失控亦是癌变发生的重要原因。苏秀丽等<sup>[8]</sup>分析 87 例胃癌前病变组织中抑癌基因 Rb 的表达量变化,发现 Rb 基因的表达在胃黏膜轻度、中度、重度异型增生组织中逐渐下降。

### 1.3 细胞凋亡基因

天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)是 Caspase 家族中参与介导细胞凋亡过程的关键执行分子。其最主要的底物为多聚 ADP-核糖聚合酶(PARP),Caspase-3 通过剪切 16kD 的 PARP 引起细胞凋亡。Caspase-3 蛋白及其 mRNA 可在正常胃黏膜中被检测到,而在胃癌组织中只能发现非活性状态的 pro-caspase3,具有细胞凋亡终末剪切酶作用的活性 Caspase-3 则完全未能表达<sup>[9]</sup>。

### 1.4 凋亡抑制基因

生存素 Survivin 被认为是最强的凋亡抑制基因,它可以直接抑制凋亡终末效应酶 Caspase-3 和 Caspase-7 的活性,也能通过 P21 间接抑制 Caspase,从而阻断诱导细胞凋亡的过程。同时, Survivin 还能通过与细胞周期调控因子 CDK4、CDK2 的相互作用,以阻断凋亡信号的转导通路。洪瑜等<sup>[10]</sup>指出 Survivin 在胃癌、胃黏膜不典型增生中的表达高于正常组织,提示与胃癌的发生有关。

## 2 中医证型与基因表达的相关性研究

中医认为,慢性萎缩性胃炎癌前病变的主要临床表现为

胃脘痞闷,上腹隐痛或胀痛,伴有嗳气、泛酸、乏力、纳呆、恶心呕吐等症状。国内学术界现广泛认可的中医命名为“胃癌”。本病病程迁延,病机复杂。目前,国内医家普遍认为本病病机特点乃本虚标实,脾肾亏虚为本,气滞、痰浊、郁热、瘀毒为标。治疗上多补脾之虚,兼调肝脾气血,以清热化浊解毒为原则。临床研究发现了本病的中医分型与部分基因的相关性。

### 2.1 原癌基因与中医证型

胡玲等<sup>[11]</sup>发现 Bcl-2 癌基因 mRNA 转录水平在 PLGC 患者不同兼证中具有差异性表达,其表达量为脾胃气阴两虚兼气滞者<兼胃热者<兼血瘀者。常东等<sup>[12]</sup>研究表明,血瘀型 PLGC 胃黏膜的增生程度和肠化生程度比气滞型、胃热型的病变更为严重,在胃黏膜组织肿瘤增殖基因 Ki-67 和增殖细胞核抗原(PCNA)表达方面同样得出了气滞型<胃热型<血瘀型的结论。张万岱<sup>[13]</sup>等报道了原癌基因 c-myc 在各证型胃癌前病变黏膜中的阳性表达率,依次为脾胃虚寒>胃阴不足>肝胃不和>寒热夹杂,且与 HP 感染率呈平行关系。林一帆等<sup>[14]</sup>提出,胃络瘀滞型胃黏膜癌前病变中同源盒基因(CDX2)蛋白表达较胃热型与胃寒型明显增高,与癌变关系密切,在辨证施治中应给予重视。张晶等<sup>[15]</sup>也报道,CDX2 在胃络瘀阻证和阴虚内热证 PLGC 胃黏膜组织中呈现高表达。

### 2.2 抑癌基因与中医证型

常东等<sup>[16]</sup>将胃癌癌前病变患者分为气阴两虚兼气滞、血瘀、胃热 3 型,研究得出胃热型的 pRb 表达、气滞型和胃热型的 P16 表达都显著高于血瘀型,提示血瘀型 PLGC 胃黏膜的增生及肠化生程度比气滞型和胃热型更重。胡玲等<sup>[11]</sup>证实了突变型 p53 抑癌基因 mRNA 水平在血瘀证 PLGC 中最高,胃热证次之,气滞证最低。刘晓燕<sup>[17]</sup>通过检测 3 种不同中医证型的胃癌癌前病变患者胃黏膜组织中抑癌基因 PTEN 的表达发现,分别有 85.71% 的脾胃虚弱证者、41.30% 的阴虚内热证者以及 23.08% 的胃络瘀阻证者 PTEN 呈阳性表达。

### 2.3 细胞凋亡基因与中医证型

国内外目前尚无涉及细胞凋亡基因 Caspase-3 与 PLGC 中医证型相关性的临床研究报道。赵霞等<sup>[18]</sup>通过基础研究发现,具健脾化痰解毒之效的中药复方——胃癌消在防治、逆转、阻断脾虚型 CAG 向癌变进展时,可下调胃黏膜上皮细胞凋亡调控基因 Caspase-3 的表达。

### 2.4 凋亡抑制基因与中医证型

潘如燕<sup>[19]</sup>尝试联合检测不同中医证型患者癌前病变样本中 CDX2 和 Survivin 的表达水平,发现在血瘀热毒型、阴虚有热型和脾胃虚弱型 PLGC 组织中 Survivin 的表达水平依次降低,提示凋亡抑制基因表达与癌前病变中医分型密切相关,尤以血瘀热毒型与 CAG 癌前病变关系最为密切。

综合以上研究不难发现,证素“瘀”对胃黏膜病变恶化具有关键性影响。慢性萎缩性胃炎癌前病变中医证型与相

关基因的研究为中医临床辨证客观化提供了依据和方法。临床研究者可利用一定的证候特异性,对临床治疗 PLGC 遣方用药的作用机制展开深入研究。

### 3 总结与展望

综上所述,CAG 癌前病变与大量肿瘤相关基因的结构改变和表达异常有关,其中涉及原癌基因的高表达、抑癌基因的缺失、细胞凋亡基因的失活和凋亡抑制基因的激活等,而 Bcl-2 家族是目前中医治疗 CAG 癌前病变临床研究的热点癌基因之一。中医药认为本病病机特点乃本虚标实,脾肾亏虚为本,气滞、痰浊、郁热、瘀毒为标,治疗上多补脾之虚,兼调肝脾气血,以清热化浊解毒为原则,并发现中医药处理对相关基因有明显的影响。然而仍有进一步研究的空间:①今后的研究可选择具有协同作用的基因蛋白或信号通路相关基因作为共同检测指标,使临床研究结果更具科学性与说服力。毕竟,单个癌基因的激活或抑癌基因的失活尚不足以引起细胞恶性转化,两种或两种以上基因同时表达才可能导致肿瘤形成。②近年来,三叶肽基因家族(TFF)在胃癌及癌前病变中的表达调节引起关注,其抑癌与促癌的双重机制有待明确,中医药治疗本病在 TFF 抑癌、促癌机制方面的研究尚缺,值得深入。③临床研究中应加强对经治患者的随访,以判断中医药在改善 CAG 癌前病变患者远期预后上的疗效。

### 参考文献:

- [1] 刘海峰,刘为纹,房殿春,等.胃癌和胃癌前病变 Bcl-2 基因表达及其对细胞凋亡的调控作用[J].第三军医大学学报,2004,26(7):580-583.  
Liu HF, Liu WW, Fang DC, et al. Expression of bcl-2 gene in gastric carcinoma and precancerous lesions and its regulatory role in apoptosis[J]. J Third Milit Med Univ, 2004, 26(7): 580-583.
- [2] Ola MS, Nawaz M, Ahsan H. Role of bcl-2 family proteins and caspases in the regulation of apoptosis[J]. Mol Cell Biochem, 2011, 351(1/2): 41-58.
- [3] 蒋鹏程,马圭,孟鑫,等. RASSF1A 基因在胃癌和癌前病变中的表达及意义[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(26): 2992-2996.  
Jiang PC, Ma G, Meng X, et al. Expression of RASSF1A and CyclinD1 in gastric cancer and premalignant lesion and its significance[J]. World Chin J Dig, 2008, 16(26): 2992-2996.
- [4] 惠延平,黄高升,王文亮,等.胃癌及其癌前病变中 ras, c-erbB-2, p53 癌基因产物的表达[J]. 第四军医大学学报, 2001, 22(3): 220-224.  
Hui YP, Huang GS, Wang WL, et al. Expression of ras p21, p53 and p185 oncoproteins in cancer and precancerous lesions of stomach[J]. J Fourth Milit Med Univ, 2001, 22(3): 220-224.
- [5] 张朝军,葛海燕,靳文生,等.胃黏膜癌变过程中细胞增殖及 C-erbB-2 与 EGFR 表达的研究[J]. 肿瘤防治杂志, 2004, 11(2): 123-126, 134.  
Zhang CJ, Ge HY, Jin WS, et al. Research on cell proliferative activity and expressions of C-erbB-2, EGFR in the process of gastric carcinogenesis[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2004, 11(2): 123-126, 134.
- [6] 蓝菁,熊永炎,田素芳,等. p53、p21WAF1 及 p16 在胃癌前病变和胃癌中的表达[J]. 肿瘤防治研究, 2001, 28(6): 438-440.  
Lan J, Xiong YY, Tian SF, et al. The expressions of p53, p21WAF1 and p16 in the gastric precancerous lesions and the cancer[J]. Cancer Res Prev Treat, 2001, 28(6): 438-440.
- [7] 李异玲,田忠,傅宝玉.胃癌及癌前病变中 PTEN 及微卫星不稳定的变化及二者的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(22): 2470-2475.  
Li YL, Tian Z, Fu BY. Changes of tumor suppressor gene PTEN and micro-satellite instability in gastric cancer and precancerous lesion and their correla-tions[J]. World Chin J Dig, 2008, 16(22): 2470-2475.
- [8] 苏秀丽,金建军. Rb 与 C-erbB-2 基因在胃癌前病变组织中的表达及其临床病理意义[J]. 河南科技大学学报, 2012, 30(2): 87-89.  
Su XL, Jin JJ. Expressions of Rb and C-erbB-2 gene in gastric precancerous lesions and their clinicopathological significance[J]. J Henan Univ Sci Technol, 2012, 30(2): 87-89.
- [9] Kania J, Konturek SJ, Marlicz K, et al. Expression of survivin and Caspase-3 in gastric cancer[J]. Dig Dis Sci, 2003, 48(2): 266-271.
- [10] 洪瑜,季峰,王群燕. Survivin 基因在人胃癌及癌前病变中表达的研究[J]. 浙江医学, 2006, 28(12): 963-966, 969.  
Hong Y, Ji F, Wang QY. The expression of surviving in human gastric carcinoma and precancerous lesions[J]. Zhejiang Med J, 2006, 28(12): 963-966, 969.
- [11] 胡玲,劳绍贤,唐纯志,等.胃癌癌前病变中医证候与凋亡相关癌基因 mRNA 表达的关系[J]. 广州中医药大学学报, 2004, 21(2): 81-84.  
Hu L, Lao SX, Tang CZ, et al. Relationship between syndrome patterns of traditional Chinese medicine and apoptosis-related oncogene mRNA expressions in precancerous lesions of gastric cancer[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2004, 21(2): 81-84.
- [12] 常东,劳绍贤,胡玲,等.胃癌癌前病变的中医分型与 CDK4、PCNA 和 Ki-67 蛋白表达的关系[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(1): 20-21.  
Chang D, Lao SX, Hu L, et al. The relativity on the syndrome of precancerous lesions of gastric cancer and the protein expression of CDK4, PCNA and Ki-67[J]. Chin J Inform Tradit Chin Med, 2006, 13(1): 20-21.
- [13] 张万岱,王小虎,曾锦章,等.胃癌及癌前病变的中医分型与幽门螺杆菌感染、癌基因表达的关系[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 1998, 6(1): 5-6.  
Zhang WD, Wang XH, Zeng JZ, et al. Study on relationship among helicobacter pylori infection, expression of oncogene and tumor suppressor genes in gastric cancer and precancerous changes and typing of traditional Chinese medicien[J]. Chin J Integr Tradit West Med on Gastro-Spleen, 1998, 6(1): 5-6.
- [14] 林一帆,王长洪,刘杰,等.胃黏膜异型增生微观辨证分型 Cdx2 基因表达及随访研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2004, 12(5): 257-259.  
Lin YF, Wang CH, Liu J, et al. Relationship between microcosmic distinguish type of gastric dysplasia and the expression of Cdx2 and its significance in follow-up study[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2004, 12(5): 257-259.
- [15] 张晶,付伟,汪龙德. CDX2 基因在胃癌癌前病变不同中医证型中的表达[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(7): 18-20.  
Zhang J, Fu W, Wang LD. CDX2 gene expression in different syndromes of precancerous lesions of gastric cancer[J]. Chin J Inform Tradit Chin Med, 2012, 19(7): 18-20.
- [16] 常东,劳绍贤,樊亚巍,等.胃癌癌前病变的中医分型与 pRb、P16 和 CyclinD1 基因的表达关系[J]. 中国中医药信息杂志, 2002, 9(10): 16-17.  
Chang D, Lao SX, Fan YW, et al. The relativity on the syndrome of PLGC and the protein expression of relative genes[J]. Chin J Inform Tradit Chin Med, 2002, 9(10): 16-17.
- [17] 刘晓燕. PTEN 在胃癌癌前病变不同中医证型中的表达及相关性研究[D]. 兰州: 甘肃医学院, 2014.  
Liu XY. Relativity of expression of PETN and different TCM syndrome patterns [D]. Lanzhou: Gansu University of Chinese Medicine, 2014.
- [18] 赵霞,潘华峰,鞠晓云,等.中药不同组方对胃癌前病变模型大鼠胃黏膜细胞 Caspase-3 表达的影响[J]. 中国新药杂志, 2007, 16(13): 1018-1021.  
Zhao X, Pan YF, Ju XY, et al. Expression of caspase-3 in gastric tissue of rats with precancerous lesions treated by different traditional Chinese herbs [J]. Chin J New Drugs, 2007, 16(13): 1018-1021.
- [19] 潘如燕. 两种基因蛋白在慢性萎缩性胃炎不同中医证型中的表达[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(3): 729-730.  
Pan RY. The expression of two gene proteins in the TCM type of chronic atrophic gastritis[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2013, 24(3): 729-730.

(编辑:叶亮)