

· 思路与方法学 ·

胃癌癌前病变治疗研究的思路*

胡 玲 劳绍贤 陈蔚文 王建华[△]

据 1997 年癌情公布,我国癌症的病死率已由 70 年代占总死亡率的 11.7% 上升到 90 年代的 18.14%, 其中胃癌居 10 种恶性肿瘤之首。由于病因尚未完全清楚,实施针对病因的一级预防非常困难;众多研究资料表明,胃粘膜细胞在发展成癌细胞之前往往经历胃癌癌前病变 (procancerous lesions of gastric cancer, PLGC, 下同) 的演变阶段,若能及早识别和控制其向胃癌方面发展,对开展胃癌的二级预防有重要意义。本文就近年来有关 PLGC 治疗的研究情况进行简单回顾,并就中医药治疗的研究思路作一初浅探讨。

1 治疗研究状况

1.1 目前对 PLGC 的追踪观察仍是现代医学预防的主要措施,治疗则主要针对胃癌的癌前状态如慢性萎缩性胃炎等进行,一旦伴有重度异型增生有癌变趋向时,则考虑行外科手术治疗。晚近将维甲酸类诱导分化剂^(1,2)和硒酵母⁽³⁾等应用于大鼠实验性 PLGC 的逆转治疗,发现全反式维甲酸、丁酸钠对大鼠 PLGC 演变至胃癌均有一定阻抑作用;硒酵母也具有一定的阻抑辅助功效。

有关临床治疗的研究不多,运用天然 β -胡萝卜素干预治疗 6 个月,发现其对胃粘膜异型增生有一定的逆转作用⁽⁴⁾,且此种作用与一定的结构特异性相关;已知某些维生素 A 酸具有调节基因表达的活性,而如其中的 9-顺式 β -胡萝卜素可转化为 9-顺式维生素 A 酸;因此,天然 β -胡萝卜素具有的抗癌活性可能与此有关。而叶酸、硒酵母⁽⁵⁾也具改善慢性萎缩性胃炎、肠化生、异型增生病理变化的作用。

1.2 在肿瘤的治疗上,随着分子生物学技术的发展和运用,针对肿瘤细胞的基因治疗引起了人们的广泛关注。基因治疗包括细胞因子基因治疗和诱导肿瘤细胞凋亡基因治疗;前者是利用被导入治疗基因的细胞在体内持续、高效的产生细胞因子而发挥抗肿瘤作用;后者则是通过基因转移技术把目的基因选择性导入肿瘤细胞,在合适的条件下诱导肿瘤细胞的凋亡,从而迅速有效地清除肿瘤细胞^(6,7)。然而,目前的基因治

疗还存在着许多问题,其中基因转移技术对于基因治疗至关重要,虽然逆转录病毒载体转染效率较高,但转染程序复杂,影响因素较多,导致转染的成功率尚不尽如人意;此外,外源性目的基因在细胞内的表达也有一定的随机性,从而造成基因治疗的安全性问题(致瘤性)一直未能得到很好解决;因此,实际上作为最新技术的基因治疗仍然面临着许多的挑战。

1.3 长期以来的临床实践证明,中药治疗 PLGC 有着较好的疗效,且副作用小的优势。目前临床是以中医辨证,西医辨病为主要模式,主要集中在虚、滞、瘀、毒的虚实夹杂辨证上;治疗方法有以基础方辨证加减或固定专方的不同;作用机理的探讨已有了一些可喜的苗头,如消痞灵能使大鼠 PLGC 组织 CEA 阳性表达明显减少,树突状细胞(DC)数量接近正常⁽⁸⁾;并能明显降低其核仁组织区嗜银蛋白 (argyrophilic nucleolar organizer regions, AgNOR, 下同)颗粒数、改善 AgNOR 颗粒面积与细胞核面积比值⁽⁹⁾。胃细胞逆转丸⁽¹⁰⁾(党参、丹参、大黄、黄连等)可降低人胃粘膜病变组织增殖细胞核抗原(PCNA)的表达。乐胃煎⁽¹¹⁾(党参、白术、茯苓、甘松、白花蛇舌草等)也能明显降低人 PLGC 组织中 AgNOR 的颗粒数等,皆为中药能调整机体的免疫功能,抑制细胞的异常增殖提供了一定的实验依据。

2 存在的问题及研究的思路

2.1 PLGC 是目前胃癌防治研究最为活跃的领域,现代医学有关的研究仍没有突破性进展,由于针对肿瘤细胞的基因治疗因基因转染及外源性目的基因在细胞内表达的随机性所造成的安全性等问题一直未得到很好解决,故对 PLGC 的防治显得尤其重要;尽管维甲酸类诱导分化剂对大鼠 PLGC 演变至胃癌有一定阻抑预防和逆转治疗的作用,但仍停留在动物实验阶段而未用之临床,且此类药物副作用较大;天然 β -胡萝卜素、硒酵母和叶酸对人胃粘膜肠化生、异型增生的逆转治疗作用虽仍在研究中,但不失为一有效研究途径,值得进一步深入。

2.2 在中药治疗方面,尽管 PLGC 临床症状复杂,兼症较多,但若辨之过细,恐怕会不利于药物的筛选和推广;实际上,不论其有多少中医症型,从病理角度而言,除肠化生类型和异型增生程度的差异外,其基

* 广东省自然科学基金,广州中医药大学基金资助项目 (No. A970228, 98007)

广州中医药大学脾胃研究所 (510407)

[△] 指导

本病理改变一致;近年已较一致地认为,其病机属本虚标实,本虚为脾胃气阴两虚,标实则有气滞、血瘀及热毒蕴胃等,对此,已有研究者采取前瞻性、随机、双盲对照的方法进行固定专方治疗的研究,使得对 PLGC 的研究渐趋规范和深化。

2.3 肿瘤分子生物学研究表明,药物可通过对肿瘤细胞基因表达的特异性调控来达到治疗的目的;尽管已知药物对肿瘤已突变的 DNA 修复的可能性很小,但对其相关基因的复制、转录、翻译进行干涉、调控以提高机体抑癌基因或自身细胞因子基因的表达却是完全可能的,中药治疗肿瘤的研究应该也可借鉴这一途径;因为从真核基因多因素调控和调控级联作用看,任何单一成分的药物皆难以实现特异的调控,而中药成分的复杂性是一种优势,在同时有多个基因需要调节的肿瘤相关基因表达的调控方面比单一成分的药物更优越;这与中医中药治疗注重整体,调节以达到治疗目的的观点相合。已有人在运用小柴胡汤水溶性成分处理肝癌细胞系、正常大鼠肝细胞、正常人外周血淋巴细胞的研究中发现,11 种单体成分如柴胡皂甙、人参皂甙等对肝癌细胞凋亡的诱导效果较差,甚至没有,全成分则作用显著且有浓度依赖性^[12];但对两种正常细胞均没有诱导凋亡的作用。提示中药复方可能具特异调节某些癌细胞凋亡的作用,且各药之间可能存在有协同效应。而对连黛片(青黛、黄连等)抗 N-甲基 N'-硝基 N-亚硝基胍(N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG,下同)诱发大鼠胃及十二指肠癌的研究结果也表明^[13],该复方中药制剂能明显减轻 MNNG 所致的病理改变,其作用机理也可能与其能抑制病变组织内 ras 和 c-erbB-2 癌基因蛋白的过表达有关。

胃癌发生过程中基因结构及表达的改变是十分复杂的,如能对其相关基因结构及功能改变进行监测,将可在细胞学发生变化之前提示其分子水平的改变,为早期诊断和治疗提供依据。已有研究提示,ras 原癌基因的活化,bcl-2、c-erbB-2 和 c-myc 原癌基因的超常表达,p53 抑癌基因结构及表达的异常,p16 抑癌基因的缺失均可出现于 PLGC 阶段^[14-19];临床已表明中药治疗 PLGC 有效,只是机理未明。因此,深入研究此类获效方药对胃粘膜相关基因表达的作用及机制,可能对临床提高疗效有意义。

参 考 文 献

1. 李春启,刘为纹,房殿春.实验动物胃粘膜癌前病变模型建立、发生机制及其逆转治疗的研究.第三军医大学学报 1994;16(1):5—9.
2. 李春启,刘为纹.丁酸钠治疗胃粘膜癌前病变的实验研究.

- 中国肿瘤临床 1995;22(11):806—810.
3. 尹浩然,明学志,朱正钢,等.阻抑治疗胃癌前病变的研究.中华实验外科杂志 1994;11(3):146—147.
4. 朱舜时,周怡和,夏德凤,等.天然 β -胡萝卜素对胃癌前期病变的逆转作用.中华消化杂志 1996;16(1):56—57.
5. 周连鸿,施 尧,江绍基,等.叶酸及硒酵母对慢性胃炎的萎缩、肠化及非典型增生的疗效观察.中华消化杂志 1993;13(4):217—219.
6. Symonds H, Krall L, Remington L, et al. p53 dependent apoptosis suppresses tumor growth and progression in vivo. Cell 1994;78:703—711.
7. Miyashita T, Krajewski S, Krajewska M, et al. Tumor suppressor p53 is a regulator of bcl-2 and bax in gene expression in vitro and in vivo. Oncogene 1994;9:1799.
8. 张旭晨,赵凤志,代 欣,等.消痞灵冲剂对大鼠胃癌癌前病变影响的免疫组化研究.北京中医药大学学报 1996;19(2):54—56.
9. 张旭晨,赵凤志,代 欣.消痞灵冲剂对胃癌癌前期病变大鼠胃粘膜 AgNOR 影响的定量研究.中国肿瘤 1994;3(4):32.
10. 张旭晨,高瑞丰,李炳庆,等.胃细胞逆转丸治疗胃癌癌前病变的临床与实验研究.新消化病学杂志 1997;5(4):216—218.
11. 郜恒骏,蔡 淦,程 勇.乐胃煎逆转胃癌前病变 AgNOR 及细胞图像分析.新消化病学杂志 1997;5(3):150—151.
12. 神代正道.小柴胡汤による肝癌増殖抑制効果.现代东洋医学 1995;16(1):134—138.
13. 陈蔚文,李茹柳,徐 勤,等.连黛片抗大鼠胃癌及对 p21ras、c-erbB-2、Rb 和 p53 蛋白表达的影响.中国中西医结合杂志 1998;18(基础理论研究特集):252—254.
14. Yao Y, Zhang JK, Lu YY, et al. Detection of ras gene mutation in various stages of gastric cancer by PCR/RFLP, SSCP and DNA sequencing. Chin J Intern med 1997;36(9):595—598.
15. Lauwers GY, Sott GV, Hendricks J. Immunohistochemical evidence of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia. Cancer 1994; 73(12):2900—2904.
16. 米建强,杨石强,沈铭昌.c-erbB-2 原癌基因产物在胃癌及癌前病变组织中的表达.新消化病杂志 1997;5(3):152—153.
17. 米建强,沈铭昌.c-myc 原癌基因产物在胃癌及癌前病变组织中的表达.中国肿瘤临床 1995;22(10):702—705.
18. Shiao YH, Rugge M, Correa P, et al. p53 alteration in gastric precancerous lesions. AM J Pathol 1994;144(3):511—517.
19. 高 华,袁 媛,吴华秋,等.正常胃粘膜、胃良性病变粘膜及胃癌组织抑癌基因 p16 表达的研究.实用肿瘤学杂志 1997;11(4):259—260.

(收稿:1998-04-06 修回:1999-01-02)