

# 扶正抑瘤颗粒对食管癌、胃癌组织细胞周期及核转录因子的影响\*

赵健雄<sup>1</sup> 曲 勇<sup>1</sup> 陈学忠<sup>2</sup> 沈世林<sup>1</sup> R73 A

**摘要 目的:**观察扶正抑瘤颗粒对食管癌、胃癌患者肿瘤组织细胞周期及核转录因子(NF- $\kappa$ B)的影响。**方法:**76例食管癌、胃癌患者随机分为2组,服药组服用扶正抑瘤颗粒15日后,与对照组分别采取手术切除肿瘤组织,用流式细胞仪检测肿瘤组织细胞周期、凋亡率和NF- $\kappa$ B水平。**结果:**服药组较对照组NF- $\kappa$ B水平明显升高( $P<0.05$ );肿瘤细胞G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期比率明显升高( $P<0.05$ ),S期比率明显降低( $P<0.05$ )。同时,服药组癌细胞有明显的凋亡现象,其凋亡率与对照组比较差异有显著性( $P<0.01$ )。**结论:**扶正抑瘤颗粒可提高肿瘤细胞NF- $\kappa$ B的表达,阻滞肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡。

**关键词** 食管癌 胃癌 扶正抑瘤颗粒 细胞周期 NF- $\kappa$ B 凋亡

**Clinical Observation on Effect of Fuzheng Yiliu Granule on Cell Cycle and Nuclear Transcription Factor- $\kappa$ B in Tissue of Esophageal-Gastric Carcinoma** ZHAO Jian-xiong, QU Yong, CHEN Xue-zhong, et al *Institute of Integrative Chinese and Western Medicine, Lanzhou Medical College, Lanzhou (730000)*

**Objective:** To observe the effect of Fuzheng Yiliu Granule (FZYLK) on cell cycle and nuclear transcription factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in tissue of esophageal-gastric carcinoma. **Methods:** Seventy-six patients with esophageal-gastric carcinoma were randomly divided into two groups, the FZYLK group and the control group. FZYLK was given to the former for 15 days. The tumor tissue in both groups was resected and cell cycle and apoptosis rate as well as NF- $\kappa$ B were determined by flowcytometry. **Results:** Level of NF- $\kappa$ B in the treated group was significantly higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). In the treated group, the percentage of G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> stage cells were significantly increased and that of S stage significantly decreased (both  $P<0.05$ ). At the same time, obvious cell apoptosis was found in the treated group, the apoptosis rate of which was significantly higher than that in the control group ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** FZYLK can increase the NF- $\kappa$ B expression, block the proliferation to promote the apoptosis of tumor cells.

**Key words** esophageal carcinoma, gastric carcinoma, Fuzheng Yiliu Granule, cell cycle, nuclear factor- $\kappa$ B, apoptosis

我们在动物实验观察扶正抑瘤汤对荷瘤小鼠细胞周期及核转录因子(NF- $\kappa$ B)影响<sup>[1]</sup>的基础上,改变剂型进行了扶正抑瘤颗粒对食管癌、胃癌患者肿瘤组织细胞周期、NF- $\kappa$ B、凋亡的临床观察,兹报告如下。

## 临床资料

**一般资料** 观察患者全部来自甘肃省肿瘤医院2001年11月—2002年11月食管癌、胃癌住院患者,均经术后病理组织学确诊。其中食管癌43例,胃癌

33例。76例患者按入院先后随机(计算机法)分为服药组和对照组,具体见表1。

排除病例:(1)不符合病理诊断者;(2)不愿参加临床试验者;(3)服药中途停药或服药时间不够者。

## 方 法

**1 用药方法** 服药组服用扶正抑瘤颗粒(由红芪、当归、莪术、莰头回按3:1:1:3比例配方,在兰州佛慈制药厂制备成浓缩颗粒,9g相当于生药80g),每次18g,每日2次冲服。于手术前15日开始服用。

**2 观察项目及检测方法** 两组患者手术切除的肿瘤组织,用流式细胞仪(美国Coulter公司生产)检测细胞周期、NF- $\kappa$ B水平及凋亡率。NF- $\kappa$ B检验试剂:鼠抗人P<sub>65</sub>I抗,FITC标记兔抗鼠II抗,透膜剂Intraprap

\* 本课题系甘肃省科技厅攻关项目(No. GS 012-A34-109)

1. 兰州医学院中西医结合研究所(兰州 730000); 2. 甘肃省肿瘤医院

通讯作者:赵健雄, Tel: 0931-8617232, Fax: 0931-8617243, E-mail: Zhaojianxiong@mail.Lazmc.edu.cn

表 1 两组患者一般资料比较

|                         | 服药组 (n=42)             | 对照组 (n=34)             |
|-------------------------|------------------------|------------------------|
| 性别(男/女,例)               | 25/17                  | 23/11                  |
| 中位年龄(年龄范围,岁)            | 59.31(42~76)           | 57.84(37~71)           |
| 病程( $\bar{x} \pm s$ ,月) | 1.1 $\pm$ 0.5(0.5~2.0) | 1.0 $\pm$ 0.4(0.5~1.5) |
| 病种、分期与分型                |                        |                        |
| 食管癌(例)                  | 24                     | 19                     |
| 早期                      | 2                      | 4                      |
| 中、晚期                    | 22                     | 15                     |
| Tis 期(原位癌)              | 0                      | 1                      |
| T1 期(肿瘤 1 期)            | 2                      | 4                      |
| T2~T3 期(肿瘤 2~3 期)       | 15                     | 12                     |
| T4 期(肿瘤 4 期)            | 7                      | 2                      |
| N0 期(无近端淋巴转移)           | 4                      | 5                      |
| N1 期(有近端淋巴转移)           | 20                     | 14                     |
| M0 期(无远处转移)             | 20                     | 14                     |
| M1 期(有远处转移)             | 4                      | 5                      |
| 鳞癌                      | 24                     | 17                     |
| 腺癌                      | 0                      | 2                      |
| 胃癌(例)                   | 18                     | 15                     |
| 早期                      | 2                      | 2                      |
| 进展期                     | 16                     | 13                     |
| 原发胃体部                   | 10                     | 7                      |
| 小弯侧                     | 2                      | 0                      |
| 贲门部                     | 4                      | 4                      |
| 胃窦部                     | 2                      | 4                      |
| Borrmann III            | 12                     | 8                      |
| Borrmann II             | 4                      | 5                      |
| Borrmann I              | 2                      | 2                      |
| 管状腺癌                    | 10                     | 7                      |
| 乳头状腺癌                   | 3                      | 3                      |
| 低分化腺癌                   | 3                      | 5                      |
| 未分化癌                    | 1                      | 0                      |
| 粘液组织癌                   | 1                      | 0                      |

注:两组资料经统计学处理差异无显著性( $P>0.05$ )

试剂 I 及 II;细胞周期检验试剂:PI 标记细胞周期检验试剂,均为 Coulter 公司产品。

3 统计学方法 检测结果用 SPSS 10.0 软件统计分析,组间比较用  $t$  检验。

## 结 果

1 扶正抑瘤颗粒对食管癌、胃癌组织细胞周期及凋亡率的影响 见表 2。服药组较对照组肿瘤细胞  $G_0/G_1$  期比率明显升高( $P<0.05$ ),S 期比率明显降低( $P<0.05$ )。同时,服药组癌细胞有明显的凋亡现象,其凋亡率与对照组比较差异有显著性( $P<0.01$ )。

表 2 扶正抑瘤颗粒对食管癌胃癌组织细胞  
周期及凋亡率的影响 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别例数  | 细胞周期              |                   |                 | 凋亡率                |
|-------|-------------------|-------------------|-----------------|--------------------|
|       | $G_0/G_1$         | S                 | $G_2/M$         |                    |
| 对照 34 | 74.71 $\pm$ 9.15  | 21.54 $\pm$ 6.58  | 5.30 $\pm$ 1.78 | 18.29 $\pm$ 4.89   |
| 服药 42 | 82.58 $\pm$ 8.51* | 16.11 $\pm$ 5.00* | 4.02 $\pm$ 1.59 | 25.66 $\pm$ 5.72** |

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

2 扶正抑瘤颗粒对食管癌、胃癌组织 NF- $\kappa$ B 的影响 NF- $\kappa$ B 服药组为(22.74 $\pm$ 7.66)%,对照组为(16.27 $\pm$ 5.88)%,两组比较,差异有显著性( $P<0.05$ )。

## 讨 论

恶性肿瘤特征之一是无限增殖。而 DNA、RNA 作为其物质基础,主要体现在 S 期合成活跃,复制旺盛。本试验表明,扶正抑瘤颗粒可阻止肿瘤细胞进入 S 期,抑制肿瘤细胞 DNA 合成和增殖,形成  $G_0/G_1$  期肿瘤细胞的大量积聚,从而阻滞了肿瘤细胞的增殖。

NF- $\kappa$ B 是近年受到广泛重视的核转录因子,许多基因的启动子上都有功能性 NF- $\kappa$ B 的结合位点,如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素(IL-6)、粒细胞-巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)、MHC-I 等<sup>[2]</sup>。现代研究发现,NF- $\kappa$ B 与靶基因的基因序列上存在的 NF- $\kappa$ B 结合位点结合,促进靶基因转录,包括参与多种调控凋亡基因和增生相关基因的转录<sup>[3]</sup>。NF- $\kappa$ B 与细胞凋亡存在双向调节关系:既可抑制细胞凋亡,又可促进细胞凋亡,依赖于细胞类型和刺激因素的不同<sup>[4]</sup>。扶正抑瘤汤对荷瘤小鼠免疫功能影响的动物实验表明,服用扶正抑瘤汤后,肿瘤细胞 NF- $\kappa$ B 的表达和 IL-2、TNF、 $CD_4/CD_8$  呈相关性升高<sup>[5]</sup>。临床试验也证实,服用扶正抑瘤颗粒后,NF- $\kappa$ B 和  $CD_4$ 、 $CD_4/CD_8$ 、自然杀伤(NK)细胞值均明显提高<sup>[6]</sup>,说明扶正抑瘤颗粒通过提高 NF- $\kappa$ B 表达来调节免疫功能,发挥抗肿瘤作用。

正常情况下,机体通过免疫机制不断消除衰老、死亡的细胞,维持生理平衡,一旦增殖与凋亡的比例失调,则为肿瘤的发生和生长奠定了基础。很多诱导肿瘤细胞凋亡的药物都是通过调节机体免疫功能而发挥其作用<sup>[7]</sup>。IL-2、干扰素(IFN)、TNF、细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)、NK 细胞等都通过诱发细胞凋亡的方式,使靶细胞死亡。扶正抑瘤颗粒组中,红芪为豆科植物多序岩黄芩的干燥根,主产甘肃,效同黄芪,红芪、当归对 IL-2、TNF、NK、IFN 等均有良好的诱导作用<sup>[8]</sup>;莪术既可提高细胞免疫功能,又直接杀伤肿瘤细胞<sup>[9]</sup>;莪术回对非特异性免疫功能有明显的增强作用,并可提高细胞免疫、体液免疫功能<sup>[10]</sup>。本试验表明,扶正抑瘤颗粒在调动机体免疫功能的同时,起到促进肿瘤细胞凋亡的作用。

## 参 考 文 献

1 戴恩来,赵健雄,朱玉真,等.扶正抑瘤汤对肿瘤细胞周期及

- 端粒酶影响的实验研究. 中国中西医结合杂志 2001;21(10):760—762.
- 2 许元富, 杨纯正. IL-6 的信号转导机制及临床前相关研究进展. 国外医学免疫学分册 1996;6:79—82.
  - 3 Guo SP, Wang WL, Zhai YQ, et al. Expression of nuclear factor- $\kappa$ B in hepatocellular carcinoma and its relation with the X protein of hepatitis B virus. World J Gastroenterol 2001;7:340—344.
  - 4 Liam O, David CS, Lorraine AO, et al. Apoptosis and cell division. Curr Opin Cell Biol 2000;12:257—263.
  - 5 戴恩来, 赵健雄, 朱玉真, 等. 扶正抑瘤汤对肿瘤细胞 NF- $\kappa$ B 表达影响及其与免疫功能的相关性研究. 中华临床医药杂志 2001;3(10):1460—1462.
  - 6 赵健雄, 沈世林, 曲 勇, 等. 扶正抑瘤颗粒对食管癌、胃癌术后患者免疫功能及血液流变学影响的临床观察. 中华实用中西医杂志 2003;16(4):517—518.
  - 7 苏巧珠, 李海刚. 中药诱导肿瘤细胞凋亡的研究进展. 中药材 2000;8(23):15.
  - 8 李锦毅, 黄 飞, 李德新, 等. 中药诱导肿瘤细胞凋亡的免疫学机制. 中国中医基础医学杂志 2001;3(7):40—41.
  - 9 马东礼. 榄香烯诱导 Hela 细胞凋亡的实验研究. 上海第二医科大学学报 2000;6(20):485—487.
  - 10 唐清秀. 墓头回对小鼠免疫功能的影响. 中国中医基础医学杂志 1998;4(4):27—28.
- (收稿:2003-01-20 修回:2003-08-22)

## 中药替代治疗 SARS 恢复期患者疗效及舌象分析

杨志旭 冀晓华 黄尧洲 纪太军 徐凤芹 王 伟

胡乃平 郭 全 夏城东 顾仿姪 韩继红 R254 B

我们于 2003 年 5 月 18 日—6 月 2 日, 采用数码相机对 48 例 SARS 恢复期患者的舌象进行了拍照并作动态观察, 现报告如下。

**临床资料** 48 例均为非典定点医院(长辛店医院)SARS 住院患者, 符合卫生部 2003 年 4 月 15 日颁布的“严重急性呼吸综合征临床诊断标准(试行)”。其中男 28 例, 女 20 例; 年龄 13~78 岁, 平均(36.54±14.10)岁; 其中普通型 27 例, 重型 21 例; 到 5 月 18 日为止, 发病时间 20~47 天, 平均(31.85±5.54)天; 住院时间 16~30 天, 平均(24.85±2.91)天。

**治疗方法** 入院后均静脉滴注甲基强的松龙, 平均使用甲基强的松龙时间为(24.13±3.18)天, 使用甲基强的松龙峰量最大为每日 960mg, 最小为每日 80mg, 平均用量为每日(437.92±226.55)mg。至 5 月 17 日, 每个患者甲基强的松龙平均用量为每日(188.54±129.80)mg; 5 月 18 日后, 予快速撤减糖皮质激素, 同时予中医药替代治疗。具体为: 甲基强的松龙每 3 天减量 1/2, 若 X 线胸片显示肺部炎症仍超过 1/4 肺野者, 甲基强的松龙减量 1/3。当甲基强的松龙减量至每日 40~60mg 时, 3 天后改口服强的松每日 30~40mg, 之后每 3 天强的松减量 10mg, 直至强的松用量为每日 20mg 为止。中药采用抗非典西苑一号(黄芪: 丹参: 黄芩: 生甘草用药比例为 2:1.5:1:0.5)益气养阴、活血化瘀, 佐以清解余邪。每日 1 剂(从 5 月 18 日至出院), 煎水 400ml, 分两次口服。快速撤减激素前, 若甲基强的松龙用量达到或超过每日 160mg 者, 予静脉滴注生脉注射液和丹参注射液。

5 月 18 日后隔日观察舌象一次并记录, 5 月 18 日及出院前一天均用数码相机拍摄舌象并分析。

### 结 果

1 疗效 普通型 27 例患者, 平均住院时间(31.85±3.86)天, 替代治疗(6.15±3.36)天, 全部治愈出院; 重型 21 例

患者, 平均住院时间(34.38±4.35)天, 替代治疗(10.62±2.84)天, 治愈 17 例(80.95%), 其余 4 例(19.05%)SARS 病情好转, 但因严重 SARS 外基础疾病或因激素导致严重并发症而转院治疗, 无死亡病例。

2 舌象特点 舌欠润或干者 31 例(64.58%), 其中重型者 16 例(76.19%); 舌体胖者 29 例(60.42%), 其中重型者 15 例(71.43%); 舌胖伴齿痕者 16 例(33.33%), 其中重型者 9 例(42.86%); 舌暗、舌紫暗者 23 例(47.92%), 其中重型者 13 例(61.90%); 舌边尖红、舌红、舌红绛者 15 例(31.25%), 其中重型者 10 例(47.62%); 舌娇嫩, 少苔者少见, 前者 6 例(12.50%), 后者 3 例(6.25%); 黄苔, 腻苔少见, 均各 3 例(6.25%); 经治疗后, 舌欠润或干者改善最明显, 其次是舌体胖者较前减少。

**讨 论** 依据 SARS 的传播规律、发病和症候特征, 应属中医学“瘟疫”范畴, SARS 恢复期, 热病伤阴, 耗伤津液, 可见舌干或欠润, 重型患者热毒深重, 故伤津更明显。大剂量较长时间使用糖皮质激素, 会直接损伤脾胃, 致脾胃气虚, 健运失职, 水湿内停, 表现为舌体胖或舌胖伴齿痕。从现代医学角度看, 激素可致水钠潴留, 舌胖是否与此有关, 有待今后进一步研究。

SARS 恢复期患者的胸片有相当数量还残留有许多索条状或网状肺纤维化影, 中医学认为是血瘀所致, 此组患者舌暗、紫暗者约占 1/2, 说明此期患者存在夹瘀或瘀血内阻。舌边尖红、舌红、红绛者占 1/3, 其中重型患者占 1/2, 说明瘟疫后期, 余邪未尽。治疗后, 舌欠润或干或舌体胖者较前明显改善, 这说明快速撤减激素及中医益气养阴治疗是有效的。从这 48 例 SARS 恢复期患者的舌象分析可以看出, 此期患者气阴两虚、瘀血内阻、余邪未尽, 治疗当以益气养阴、活血化瘀, 佐以清解余邪为法。由于本组病例样本较少, 有待于多家医院共同合作, 扩大样本量, 并深入细致地量化分析研究。

(收稿:2003-06-26 修回:2003-09-20)

中国中医研究院西苑医院(北京 100091)