

胃癌患者 sCD44v6 表达与中医证型的关系 及胃泰胶囊对其影响

陈 曦¹ 欧阳学农¹ 戴西湖¹ 陈美华² 林求诚³

摘要 目的 探讨胃癌患者血清可溶性黏附分子 CD44v6(sCD44v6)术前水平与不同的组织学参数之间及与中医证型之间的关系,同时观察胃泰胶囊结合化疗对 sCD44v6 表达的影响。**方法** 全部入组病例在术前行中医证型分组及治疗前后行 sCD44v6 检测;对照组(30 例)在术后 3~4 周均接受 3~4 个周期静脉化疗。试验组(32 例)术后在对照组治疗基础上予以胃泰胶囊口服,连服 3 个月。**结果** (1)血清 sCD44v6 水平与胃癌分化程度、浸润深度及淋巴结转移呈显著正相关。(2)sCD44v6 水平血瘀证最高,和脾虚证、湿热证比较差异有显著性。(3)结束治疗后试验组血清 sCD44v6 含量明显低于对照组。**结论** (1)血清 sCD44v6 可作为胃癌的发展、预后指标,同时也可以作为抗胃癌转移的治疗靶标。(2)血清 sCD44v6 和血瘀证、脾虚证存在着一定的相关性。(3)胃泰胶囊配合化疗能够进一步抑制胃癌患者血清 sCD44v6 的表达。

关键词 胃肿瘤;抗原;CD44v6;胃泰胶囊

Relationship between sCD44v6 Expression and TCM Defferenfiation Type of Gastric Carcinoma Patients and Influence of Weitai Capsule on the Expression CHEN Xi, OUYANG Xue-nong, DAI Xi-hu, et al *Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou (350025)*

Objective To explore the relationship of TCM type with serum level of soluble CD44v6 (sCD44v6) and different histologic parameters in gastric carcinoma patients and to observe the influence of Weitai capsule (WTC) on the sCD44v6 expression. **Methods** TCM typing and sCD44v6 expression were determined in all the enrolled patients (30 in the control and 32 in the trial group) before operation, and 3-4 courses of chemotherapy was applied to them from 3-4 weeks after operation. To the patients of trial group, oral administration of WTC was given additionally with 4 capsules, 3 times a day for consecutive 3 months. **Results** The serum level of sCD44v6 was significantly positive correlated with the degree of cancer cell differentiation, infiltration and lymph node metastasis; (2) Level of sCD44v6 was the highest in patients of blood stasis type, as compared with that in the patients of Pi-deficiency type or of damp-heat type, the difference was significant; (3) After ending treatment, level of sCD44v6 in the trial group was significantly lower than that in the control group. **Conclusion** (1) Serum level of sCD44v6 could be taken as the criterion for evaluating the development and prognosis of gastric cancer, as well as the therapeutic target for anti-metastasis treatment; (2) Serum level of sCD44v6 is related to some extent with TCM type of blood stasis and Pi-deficiency; (3) WTC combined with chemotherapy could further inhibit the expression of serum sCD44v6 in gastric carcinoma patients.

Key words gastric carcinoma; antigen; CD44v6; Weitai capsule

为了寻找预防肿瘤转移的药物,我们在探讨胃癌患者血清可溶性黏附分子 CD44v6(sCD44v6)术前水平与不同的组织学参数之间的关系及与中医证型之间的关系的基础上,研究具有扶正固本、活血化瘀功用的胃泰胶囊结合化疗对胃癌患者 sCD44v6 表达的干预作用。

资料与方法

1 病例选择标准

1.1 胃癌诊断标准 按中华人民共和国卫生部医政司颁布的《中国常见恶性肿瘤诊治规范》中的诊断标准^[1],且全部病例均经病理学检查而确诊。

1.2 中医辨证分型标准 参考中医虚证辨证参考标准、血瘀证诊断标准、《中医病证诊断疗效标准》^[2-4],选择脾虚证、血瘀证、湿热证患者为纳入

作者单位:1. 南京军区福州总医院(福州 350025);2. 福建省第二人民医院;3. 福建省中医研究院

通讯作者:陈 曦, Tel:13522526883

病例。

1.3 病例纳入标准 (1)符合上述中西医双重诊断标准;(2)年龄>18岁;(3)预计生存期>6个月;(4)患者一般状况评分[Karnofsky(KPS)评分]≥50分。

1.4 病例剔除标准 (1)未行手术患者;(2)术后无法行常规化疗者;(3)有严重心、肝、肾功能损害者。

2 临床资料

本组 62 例胃癌患者为本科室 2001 年 5 月—2003 年 9 月收治的病例。依入组顺序,按数字表法随机分为 2 组,试验组 32 例,其中男 24 例,女 8 例;年龄 38~71 岁,平均(57.0±5.5)岁;脾虚证 13 例,血瘀证 11 例,湿热证 8 例;病理类型:乳头状腺癌 7 例,管状腺癌 10 例,低分化腺癌 10 例,印戒细胞癌 1 例,黏液腺癌 2 例,未分化腺癌 2 例;属临床 I 期 4 例,II 期 11 例,III 期 15 例,IV 期 2 例;根治性手术 25 例,姑息性手术 7 例;KPS 评分 50~80 分。其中 I 期 4 例患者因无化疗适应症未继续接受化疗,同时不进入治疗后评估;II~IV 期共 28 例患者接受 3 个周期 5-氟脲嘧啶加甲酰四氢叶酸钙加顺铂化疗者 21 例,接受 3 个周期紫杉醇加顺铂化疗者 7 例。对照组 30 例,其中男 20 例,女 10 例;年龄 30~72 岁,平均(59.2±6.9)岁;脾虚证 14 例,血瘀证 8 例,湿热证 8 例;病理类型:乳头状腺癌 5 例,管状腺癌 10 例,低分化腺癌 11 例,印戒细胞癌 1 例,黏液腺癌 1 例,未分化腺癌 2 例;属临床 I 期 4 例,II 期 10 例,III 期 13 例,IV 期 3 例;根治性手术 24 例,姑息性手术 6 例;KPS 评分 50~80 分。其中 I 期 4 例患者因无化疗适应症未继续接受化疗,同时不进入治疗后评估;II~IV 期共 26 例患者接受 3 个周期 5-氟脲嘧啶加甲酰四氢叶酸钙加顺铂化疗者 19 例,接受 3 个周期紫杉醇加顺铂化疗者 7 例。两组年龄、性别、中医证型、病理分型、临床分期、KPS 评分、接受化疗人数、化疗方案、化疗周期数等情况相似,有可比性。

3 治疗方法

对照组在术后 3~4 周开始行静脉化疗(化疗方案为:5-氟脲嘧啶 350 mg/m² 静脉滴注第 1~5 天,甲酰四氢叶酸钙 200 mg/m² 静脉滴注第 1~5 天,顺铂 20 mg/m² 静脉滴注第 1~5 天,每 21 天为 1 周期;或紫杉醇 135 mg/m² 静脉滴注第 1 天,顺铂 40mg 静脉滴注第 1~3 天,每 21 天为 1 周期),均接受 3 周期化疗。试验组术后在对照组治疗基础上予以胃泰胶囊(柴胡、白芍、生黄芪、莪术、藤梨根、生薏苡仁、川芎、全蝎、丹参、生甘草组成,福州梅峰制药厂生产,每粒含生药 0.3g)4 粒,3 次/日,口服,连服 3 个月。

4 sCD44v6 水平检测与方法

早晨空腹取患者外周静脉血 3 ml(抗凝),在 2 h 内离心分离出血清,置 -20 ℃ 下保存待测,测定前在 4 ℃ 条件下缓慢融化。测定时将样本加入酶标板每孔 100 μl,同时加入标准品,依次为 0.33、0.63、1.25、2.50、10.0 ng/ml。每孔再加 50 μl 酶标记物,充分混匀,室温(18~25 ℃)孵育 3 h,洗板 4 次,每次拍干。加 100 μl 显色剂,室温显色 15 min,加 100 μl 中止液,混匀,于酶标仪(AT-858,上海安泰医疗设备有限公司)450/630 nm 比色测定,绘制标准曲线,并计算各样本 sCD44v6(μg/L)。

入组胃癌患者 sCD44v6 分别于术前、术后 10 天、3 个周期治疗疗程结束后 2 周各检测 1 次。

5 统计学处理 计量资料以均数±标准差表示,两组平均数比较采用 *t* 检验,3 组平均数比较采用 *F* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

1 sCD44v6 术前水平与不同的组织学参数之间的关系 见表 1。血清 sCD44v6 水平和胃癌肿瘤大小无显著相关,不能反映肿瘤负荷,但分化型和未分化型比较,未分化型 sCD44v6 水平显著高于分化型;肿瘤浸润越深,往往提示肿瘤转移的几率大大提高,sCD44v6 水平随着肿瘤浸润深度的增加也明显升高;在淋巴结转移组,sCD44v6 水平也较无转移组明显升高,且随着转移的程度仍有明显的变化。

表 1 sCD44v6 术前水平与不同的组织学参数之间的关系

分类	例数	sCD44v6 (μg/L, $\bar{x} \pm s$)	P 值
肿瘤大小≤5cm	40	1.28±0.62	>0.05
>5cm	22	2.10±0.49	
病理分型分化型	34	2.55±0.68	<0.01
未分化型	28	3.88±0.50	
浸润深度T1/T2	25	2.43±0.56	<0.01
T3/T4	37	3.79±0.42	
淋巴结转移N0	8	1.37±0.29	<0.01
N1	16	2.14±0.55	
N2/N3	38	2.27±0.64	

注:未分化型:包括低分化腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌、未分化腺癌;分化型:包括乳头状腺癌、管状腺癌

2 sCD44v6 与中医证型关系 全部患者根据中医辨证分型分为湿热证 16 例,sCD44v6 水平为(2.10±0.35)μg/L;脾虚证 27 例,sCD44v6 水平为(2.54±0.45)μg/L;血瘀证 19 例,sCD44v6 水平为(3.14±0.65)μg/L。胃癌患者血清 sCD44v6 水平和中医辨证分型存在一定关系。血瘀证>脾虚证>湿热证,血瘀证血清 sCD44v6 水平最高,和脾虚证、湿热证比较差异有显著性($P<0.01$),提示黏附分子

sCD44v6 水平和血瘀证存在着显著相关性,通过改善血瘀状态降低黏附分子的表达以达到抗肿瘤转移是有其理论依据的。

3 两组治疗前后 sCD44v6 含量比较 见表 2。胃癌患者术后 sCD44v6 含量较术前有所下降,但两组间比较差异无显著性,与两组入组患者中都有一部分姑息性手术患者有关;有结束治疗后两组 sCD44v6 含量仍继续下降,对照组及试验组治疗前后 sCD44v6 含量差异均有显著性;治疗后试验组 sCD44v6 含量明显低于对照组,两组比较差异有显著性。说明胃泰胶囊配合化疗较单纯的化疗能够进一步降低黏附分子的表达。

表 2 两组治疗前后 sCD44v6 含量比较 (μg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值	配对 <i>t</i>	<i>P</i> 值
试验	28	2.17±0.71	1.24±0.76	0.93±0.31	15.87	<0.01
对照	26	2.35±0.70	1.96±0.67*	0.39±0.43	4.62	<0.01

注:与试验组治疗后比较,**P*<0.01

讨 论

近年来黏附分子与肿瘤的侵袭转移的关系正成为研究的重点。研究表明,CD44 尤其是 CD44v6 的表达在恶性肿瘤的侵袭、转移中起重要作用,同时也作为胃癌新的生物学预后因素进行了大量的临床研究。CD44v6 为外显子 v6 编码,其可溶性片段 sCD44v6 在健康人血清中也可以检测到^[5,6]。近期有多项研究表明,胃癌组织肿瘤细胞 CD44v6 表达明显增强,而且表达程度与肿瘤的浸润性相关^[7]。CD44v6 过度表达使 sCD44v6 明显增多。无论是血清中 sCD44v6 的量还是 CD44v6 的表达和胃癌的发生与发展及预后均密切相关。对黏附分子表达的调节有两种方式:(1)黏附分子构型改变影响细胞黏附作用;(2)黏附分子表达数量改变对黏附作用的调节^[8]。通过抑制 CD44v6 表达来抑制肿瘤转移为胃癌转移的治疗开辟了新的途径^[9,10]。

本研究结果表明血清 sCD44v6 含量和胃癌肿瘤大小无显著相关,但血清 sCD44v6 含量随着分化程度、浸润深度及淋巴结转移的程度表现出明显的差异性,得出了和目前的研究结果相符合的结论。这些研究结果使得探讨胃泰胶囊干预胃癌患者血清 sCD44v6 表达的意义得到进一步肯定。同时在探讨胃癌患者血清 sCD44v6 含量和中医辨证分型关系中发现血清 sCD44v6 含量和血瘀证、脾虚证存在着非常显著相关性,进一步证实通过扶正固本、活血化瘀降低黏附分子的表达以达到抗肿瘤转移是有其分子依据的。本研究结果显示胃泰胶囊配合化疗能够干预胃癌患者黏附分

子的表达,使得试验组的血清 sCD44v6 水平明显低于对照组。

胃癌属中医学“胃反”、“胃脘痛”、“积聚”、“噎膈”、“伏梁”等范畴。本病的病机是以脾胃虚弱为本,气滞、血瘀、痰凝为标。治则上应予以扶正祛邪、标本同治的攻补兼施法。运用中医药治疗胃癌的研究证实,扶正固本、活血化瘀是治疗胃癌的重要治疗原则。胃泰胶囊由柴胡、白芍、生黄芪、莪术、藤梨根、生薏苡仁、川芎、全蝎、丹参、生甘草组成,具有健脾益气、疏肝和胃、活血化瘀、清热利湿、消癥化积、攻毒散结的功用。根据现代药理学研究,本方诸药均具有较强的抗肿瘤及明显的免疫调节作用,而川芎、莪术、丹参、全蝎等活血药更具有抗黏附、抗转移的作用。在中医药方面,扶正固本、活血化瘀抗肿瘤转移作用是明确的,扶正类中药具有提高机体及局部免疫功能、改善微循环、降低血黏滞度、和直接抑制癌细胞增殖等多方面的作用^[11]。活血化瘀类中药抗转移机理的研究点主要着眼于拮抗突变作用、直接的细胞毒作用、诱导细胞凋亡、降低血黏度、改善微循环、免疫调节等方面^[12,13]。随着中医、中药的研究发展,也分析到中药对黏附分子表达的影响。术后采用中医中药辅助化疗,预防肿瘤转移,部分姑息性手术患者还可以达到长期带瘤生存的目的,这已得到肿瘤界的认同,是目前中医药在肿瘤临床应用的主流,也是本研究观察胃泰胶囊临床应用的指标。本研究结果显示胃泰胶囊配合化疗能够干预胃癌患者黏附分子的表达,从而达到抗胃癌转移,为扶正固本、活血化瘀法抗肿瘤转移提供新的理论依据。

参 考 文 献

- 1 中华人民共和国卫生部医政司.中国常见肿瘤诊治规范.第 2 版.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991:58—59.
Department of Drug and Police of Ministry of Health, P. R. China. Diagnosis and treatment standard of clinical common carcinoma. The 2nd ed. Beijing: United Publishing House of Beijing Medical University and Peking Union Medical College, 1991:58—59.
- 2 沈自尹,王文健.中医虚证辨证参考标准.中西医结合杂志 1986;6(10):598.
Shen ZY, Wang WJ. Criterion of analyzing and differentiating on deficiency syndromes in TCM. Chin J Integr Tradit West Med 1986;6(10):598.
- 3 中国中西医结合研究会活血化瘀研究专业委员会制定.血瘀证诊断标准.中西医结合杂志 1987;7(3):129.
Committee of integrated traditional and western medicine on

- research of Huoxue Huayu. Standard for diagnosis of blood stasis syndrome. Chin J Integr Tradit West Med 1987; 7 (3):129.
- 4 中华人民共和国卫生部制定颁布. 中药新药临床研究指导原则. 1993:104.
Ministry of Health, P. R. China. Guidance on principle of clinical research on new drug. 1993:104.
- 5 Chen GY, Wang DR. The expression and clinical significance of CD44v in human gastric cancers. World J Gastroenterol 2000;6(1):125—127.
- 6 Cai Q, Lu HF, Sun MH, et al. Expression of two CD44v3 and V6 in human colorectal carcinoma and its relevance for prognosis. World J Gastroenterol 2000;6(3):75.
- 7 Ruoslahti E, Yamaguchi Y. Proteoglycans as modulators of growth factor activities. Cell 1991;64(5):867—869.
- 8 Zhang RL, Zhang ZG, Chopp M. Thrombolysis with tissue plasminogen activator alters adhesion molecule expression in the ischemic rat brain. Stroke 1999;30(3):624—629.
- 9 孙 萍. CD44 变异体 6, P16 基因蛋白在肿瘤中的研究进展. 医学综述 2003;9(3):29—130.
Sun P. Progresses of CD44 variant 6 and P16 protein on tumor metastasis. Med Recapitulate 2003;9(3):29—130.
- 10 徐 钊. CD44 分子与消化道肿瘤转移和预后评估的研究进展. 国外医学临床生物化学检验分册 1998;9(3):111—116.
- Xu Z. Advance on CD44 and its relation to prognosis in patients with gastric carcinoma. Clin Biochem Lab Med For Med Sci 1998;9(3):111—116.
- 11 林洪生, 李树奇, 裴迎霞, 等. 川芎嗪、苦参碱对癌细胞与内皮细胞黏附及黏附因子表达的影响. 中国新药杂志 1999;8(6):384.
Lin HS, Li SQ, Pei YX. Effects of active components to two traditional Chinese medicine herbs, Chuanxiongqin and Kushenjian, on the adhesion of endotheliocytes to cancer cell line-PG, adhesion molecule and permeability of endotheliocytes *in vitro*. J Chin New Drugs 1999;8(6):384.
- 12 Seher S, Arch R, Reber S, et al. Prevention of tumor metastasis formation by anti-varian CD44. J Exp Med 1993;177(2):443—445.
- 13 李祖国, 丁彦青, 邓永键, 等. CD44v6 在不同转移能力大肠癌细胞中的表达. 临床与实验病理学杂志 1998;6(3):216—218.
Li ZG, Ding YQ, Deng YJ. Expression of CD44v6 in variant human colorectal carcinoma cell lines. J Clin Exp Pathol 1998;6(3):216—218.
- (收稿:2004-06-28 修回:2004-10-18)

2005 全国中西医结合期刊读者·作者·编者学术交流会征文通知

为了发挥中西医结合类期刊的作用,加强读者、作者与编辑部之间的交流,提高办刊质量和学术水平,更好地为读者、作者服务,中国中西医结合学会编辑工作委员会拟于 2005 年 10 月中旬在上海召开 2005 全国中西医结合期刊读者·作者·编者学术交流会。会议正在全国范围内征文,现将具体征文事宜通知如下。

1 征文内容 (1)怎样写好论文的中文摘要;(2)怎样写好论文的英文摘要;(3)中西医结合科研设计方法;(4)医学论文的统计学方法;(5)中西医结合系列期刊中存在的统计学问题;(6)中西医结合系列期刊中存在的中医英语翻译问题;(7)中西医结合系列期刊中存在的问题分析;(8)如何提高期刊的编辑质量;(9)如何在市场化环境下办好中西医结合类期刊;(10)中西医结合系列期刊如何实现国际化;(11)中西医结合系列期刊如何充分利用网络技术;(12)中西医结合系列期刊如何加强读者、作者、编者之间的交流;(13)办刊经验介绍。

2 来稿要求 只需提交论文全文,无需中英文摘要。应列出每一位作者的工作单位,具体到科室、部门,并列出现作者所在城市名及其邮政编码。第一作者应提供联系电话,有条件者请提供 E-mail。论文首页注明会议征文,用 Word 格式以 A4 纸打印 1 份,连同软盘一起邮寄,或用 Word 格式编辑以电子邮件附件形式发送。

3 论文提交地址 上海市长海路 174 号科技楼 1105 室《中西医结合学报》杂志社殷惠霞收。邮政编码:200433;电话/传真:021-25074637;E-mail:jcim@smmu.edu.cn。录用论文将编入学术交流会论文集,优秀论文将在大会报告,并授予优秀论文奖。提交论文的参会代表可获论文证书及国家级继续教育学分 8 分。

4 截稿时间 2005 年 8 月 31 日。

(中国中西医结合学会编辑工作委员会)