

欣胃颗粒对胃癌前病变大鼠 STAT3、p-STAT3 信号通路的影响

谢晶日¹ 孙 芳² 梁国英¹

摘要 **目的** 探讨欣胃颗粒对胃癌前病变(precancerous lesion of gastric cancer, PLGC)大鼠信号传导及转录活化因子(signal transducers and activators of transcription, STATs)、酪氨酸磷酸化 STAT3(p-STAT3)信号通路的影响。**方法** 96 只 Wistar 大鼠随机分为空白对照组(空白组)16 只,造模组 80 只。采用 N-甲基-N'-硝基-亚硝基胍(MNNG)为主的复合因素造模法制备 PLGC 大鼠模型,将造模成功大鼠随机抽取 75 只分为模型组、维霉素组、欣胃颗粒低剂量组、欣胃颗粒中剂量组、欣胃颗粒高剂量组,每组 15 只。空白组随机抽取大鼠 15 只。空白组予普通标准饲料喂养,并予 10 mL/kg 生理盐水灌胃;欣胃颗粒低、中、高剂量组每日分别给予 1.254、2.508、5.016 g/kg 中药冲剂灌胃;模型组给予 10 mL/kg 生理盐水灌胃;维霉素组将维霉素片研碎制成 0.1 g/mL 的混悬液以 10 mL/kg 灌胃。均每日 1 次,给药 12 周。观察各组大鼠的一般状态(包括大鼠皮毛、活动度、进食进水量、粪便、体重及存活情况)和胃黏膜组织病理学的变化,观察其对 STAT3、p-STAT3 表达的影响。**结果** 与空白组比较,模型组 STAT3、p-STAT3 表达水平增高($P < 0.05$)。欣胃颗粒各剂量组大鼠活动度、进食水量、体重等一般状态较模型组好转;与模型组比较,欣胃颗粒低、中、高剂量组,STAT3、p-STAT3 表达水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);PLGC 即肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)和异性增生(dysplasia, DYS)发生率均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与维霉素组比较,欣胃颗粒中、高剂量组 IM 及 DYS 发生率均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),欣胃颗粒中、高剂量组 STAT3、p-STAT3 表达水平下降更显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 欣胃颗粒对 PLGC 大鼠胃黏膜组织病理具有明显改善作用,可下调 STAT3、p-STAT3 的表达以达到对抗 PLGC 的作用。

关键词 欣胃颗粒;胃癌前病变;信号传导和转录激活因子-3;酪氨酸磷酸化 STAT3

Effects of Xinwei Granule on STAT3 and p-STAT3 Signal Pathway in Rats with Precancerous Lesion of Gastric Cancer XIE Jing-ri¹, SUN Fang², and LIANG Guo-ying¹ 1 Department of Liver-Spleen-Stomach Diseases, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin (150040), China; 2 Clinical College of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin (150040), China

ABSTRACT **Objective** To study the effects of Xinwei Granule (XG) on signal transducers and activators of transcription (STATs) and tyrosine phosphorylation of signal transducers and activators of transcription 3 (p-STAT3) signal pathway in rats with precancerous lesions of gastric carcinoma (PLGC). **Methods** Totally 96 Wistar rats were randomly divided into the blank control group (abbreviated as the blank group, $n = 16$) and the model group ($n = 80$). The PLGC rat model was established by complex pathogenic factors, in which methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) was mainly used. After successful modeling, 75 rats randomly selected were divided into the model group, the Vitacoenzyme group, the low dose XG group, the middle dose XG group, and the high dose XG group, 15 in each group. Fifteen rats were randomly selected from the blank group, and fed with ordinary standard forage and administered with 10 mL/kg 0.9% sodium chloride by gastrogavage. XG at 1.254 g/kg, 2.508 g/kg, and 5.016 g/kg was

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81072774);黑龙江省研究生创新科研资助项目(No.YJSCX2011-449HLJ);黑龙江中医药大学校基金资助项目(No.X200905)

作者单位:1.黑龙江中医药大学附属第一医院肝脾胃科(哈尔滨 150040);2.黑龙江中医药大学临床医学院(哈尔滨 150040)

通讯作者:谢晶日, Tel:18944607731, E-mail: sunfang_happy@126.com

respectively administered to rats in the three XG groups by gastrogavage. Rats in the model group were administered with 10 mL/kg 0.9% sodium chloride by gastrogavage. Vitacoenzyme was administered to rats in the Vitacoenzyme group. Vitacoenzyme Tablet was pulverized to prepare 0.1 g/mL 0.9% sodium chloride suspension and administered by gastrogavage. All the medication was performed once daily and continued for 12 weeks. The general conditions (including rats' fur, activity, food and water, excrement, body weight, and survival), the pathological changes in the gastric mucosa, as well as the expressions of STAT3 and p-STAT3 were observed. Results Compared with the blank group, the expression levels of STAT3 and p-STAT3 increased in the model group ($P < 0.05$). The general conditions, such as the activity, food and water intake, and body weight were improved in each XG group. Compared with the model group, the expressions of STAT3 and p-STAT3 decreased in each XG group with statistical difference ($P < 0.05$). The occurrence of PLGC, i.e., intestinal metaplasia (IM) and dysplasia (DYS) significantly decreased with statistical difference ($P < 0.05$). Compared with the Vitacoenzyme group, the occurrence of IM and DYS significantly decreased in the middle and high dose XG groups, showing statistical difference ($P < 0.05$). The expressions of STAT3 and p-STAT3 decreased more significantly in the middle and high dose XG groups, showing statistical difference ($P < 0.05$). Conclusions XG could obviously improve the pathological conditions of gastric mucosa in rats with PLGC. It could fight against the progress of PLGC by down-regulating the expressions of STAT3 mRNA and p-STAT3.

KEYWORDS Xinwei Granule; precancerous lesion of gastric cancer; signal transducer and activating transcription factor 3; tyrosine phosphorylation of signal transducers and activators of transcription 3

在我国恶性肿瘤病死率非常高,而且胃癌的发病率和病死率均占居首位。目前国内外尚未发现治疗胃癌的特效办法,因此,胃癌二级预防的研究重点—防治胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)成为降低胃癌发生率和病死率较为有效的方法。PLGC 是一种易发生癌变的病理组织学改变,癌前病变即肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)和异性增生(dysplasia, DYS)^[1],是向胃癌转化的一个重要阶段,是肠型胃癌发病最为重要的病理学基础。自拟方欣胃颗粒不仅系临床上治疗 PLGC 的有效方剂,且前期实验研究表明欣胃颗粒可降低 PLGC 大鼠细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)水平^[2],亦可抑制端粒酶活性,保护胃黏膜^[3],对 PLGC 有一定的防治作用,为了进一步探讨欣胃颗粒防治 PLGC 的机制,笔者在前期实验的基础上开展了欣胃颗粒对 PLGC 大鼠信号传导及转录活化因子(signal transducers and activators of transcription, STATs)、酪氨酸磷酸化 STAT3(p-STAT3)信号通路影响的研究。

材料与方法

1 动物 健康雄性 Wistar 大鼠 96 只,体重(180±20)g,由黑龙江中医药大学动物实验中心提供。许可证号:P00102004。

2 药物 欣胃颗粒(由黄芪 25 g 沙参 15 g

石斛 15 g 三棱 15 g 莪术 15 g 半枝莲 35 g 等药组成),由黑龙江中医药大学附属第一医院制剂室制成生药含量 1.0 g/mL 的中药煎剂(生产批号:20110601)。维酶素片购自于北海阳光药业有限公司(生产批号:110513,规格:0.2 g/片)。

3 试剂与仪器 试剂:N-甲基-N'-硝基-亚硝基胍(MNNG)购买于日本东京化成工业株式会社(生产批号:A45400A),食用酒精购自黑龙江华润酒精有限公司(生产批号:20101110),ELISA 试剂盒购自于美国 ADL 公司(生产批号:20120115)。仪器:3-18K 高速低温离心机(德国 Sigma 公司),TC-512 梯度 PCR 仪(美国惠泽公司),EPICS XL 流式细胞仪(美国贝克曼库尔特公司),Multiskan MK3 酶标仪(芬兰雷勃公司),WD-9403A 紫外蛋白质核酸分析仪(北京六一仪器厂),H7700 电子显微镜(日本日立公司),LSM 700 激光共聚焦显微镜(德国蔡司 ZEISS 公司),MDF-U50 超低温冰箱(日本三洋公司),ACPHA1000-Z 数字凝胶成像系统(美国威泰克公司),3130/3130xl 基因分析仪(美国应用生物系统公司)、SPECTRAMAX M5 多功能酶标仪(美国分子仪器公司)等。

4 方法

4.1 动物模型制备 参照文献[4]。96 只 Wistar 大鼠适应性喂养 1 周,随机分为空白组 16 只,造模组 80 只。造模采用诱癌剂 MNNG 自由饮水法,用蒸馏水配成浓度 100 μg/mL, MNNG 新鲜配制,装

入黑色饮水瓶中供大鼠自由饮用。除空白组外的各大鼠饲料中加用 0.03% 的雷尼替丁, 饥饱相间, 相继进食 2 天、禁食 1 天, 进食 2 天后的当天下午, 用 20 mmol/L 脱氧胆酸钠溶液, 按 10 mL/kg 的剂量灌胃; 禁食 1 天的当天下午, 用 40% 乙醇 10 mL/kg 灌胃, 以提高造模的成功率, 造模时间持续 12 周。空白组给予普通标准饲料喂养及灭菌自来水, 给予等量生理盐水灌胃。12 周后从造模组随机抽取 4 只大鼠处死, 取胃黏膜组织病理观察, 若胃黏膜出现 IM、DYS 即可判断为 PLGC^[5]。

4.2 分组与给药 分组: 造模结束后, 将造模成功大鼠随机抽取 75 只分为模型组、维霉素组、欣胃颗粒低剂量组、欣胃颗粒中剂量组及欣胃颗粒高剂量组, 每组 15 只, 空白组随机抽取大鼠 15 只。给药: (1) 空白组于普通标准饲料喂养, 并予 10 mL/kg 生理盐水灌胃; (2) 欣胃颗粒低、中、高剂量组分别给予 1.254、2.508、5.016 g/kg 中药冲剂灌胃, 分别相当于临床用量的 6.967、13.933、27.867 g/kg; (3) 模型组给予 10 mL/kg 0.9% 生理盐水灌胃; (4) 维酶素组将维酶素片研碎制成 0.1 g/mL 的混悬液以 10 mL/kg 灌胃。均每日 1 次。给药 12 周。实验结束后所有动物禁食, 自由饮水, 24 h 后全部脱臼处死, 取出胃组织, 检测相关指标。

5 检测指标与测定方法

5.1 一般情况观察 观察大鼠皮毛、活动度、进食进水量、粪便、体重及存活情况。

5.2 胃黏膜的病理改变 将大鼠脱臼处死后迅速剖腹取胃, 沿胃大弯剪开, 预冷的 0.01 mol/L PBS 漂洗, 将胃组织平铺于冰盘上, 肉眼观察了解胃黏膜(色泽、皱襞改变, 胃壁厚薄、黏膜表面增生结节等)变化情况后, 于胃窦部剪取黄豆大组织 2 块, 液氮处理后于 -80℃ 超低温保存统一进行 RT-PCR 检测。另在大鼠胃窦部位剪取约 0.5 mm × 2.0 mm 大小组织条, 迅速置于 4% 多聚甲醛溶液中固定 24 h 后石蜡包埋, 连续切片 5 张, HE 染色, 光学显微镜下观察了解胃黏膜变化情况。并统计各组慢性浅表性胃炎(chronic superficial gastritis, CSG)、萎缩性胃炎(chronic Atrophic gastritis, CAG)、IM、DYS 的发生鼠数。若胃黏膜出现 IM、DYS 即可判断为 PLGC。

5.3 胃黏膜组织 p-STAT3 表达水平的检测 依据 ELISA 试剂盒说明操作: 准确称取 1 g 胃窦组织, 按 1:9 (W:V) 比例加入预冷生理盐水, 放入匀浆器碾磨, 充分匀浆制成 10% 组织匀浆, 在低温离心机内以 3 000 r/min 离心 15 min, 取上清液待测。然后

依照次序在酶标板对应空白微孔中分别加入 50 μL 标准品, 标记样品编号, 加入 50 μL 样品于空白微孔中, 在样品孔中加入 10 μL 生物素标记液; 在标准品孔和样品孔中加入 100 μL 的酶标记溶液; (36 ± 2)℃ 孵育反应 60 min; 然后洗板机清洗 5 次, 每次静置 10 ~ 20 s; 每孔加入底物 A、B 液各 50 μL, 后于 (36 ± 2)℃ 下避光孵育反应 15 min, 每孔加入 50 μL 终止液, 终止反应。于波长 450 nm 的酶标仪上读取各孔的 OD 值, 以 OD 值为纵坐标, 以标准品的浓度为横坐标绘制标准曲线, 并得出方程 $Y = ax^2 + bx + c$ (Y = 吸光度, x = 浓度) 的系数值, 由求根公式计算出对应浓度值, 根据样品的 OD 值查找对应的浓度范围。

5.4 胃黏膜组织 STAT3 表达水平的检测 采用 RT-PCR 检测, 离心柱型高纯总 RNA 快速提取, 按 Trizol 说明操作, 紫外分光光度仪测定样品含量。反转录(一步法), mRNA 反转录反应体系为 20 μL, 反应参数 (70 ± 2)℃ 10 min, (45 ± 2)℃ 45 min, PCR 反应正义引物 (50 pmol/μL) 1 μL、反义引物 (50 pmol/μL) 1 μL、AMY 转录酶 Transcriptas 1 μL、Tf 聚合酶 polymerase 1 μL、MgSO₄ 2 μL、PCR 反应参数为 (94 ± 2)℃ 2 min, (94 ± 2)℃ 0.5 min, (60 ± 2)℃ 1 min, (68 ± 2)℃ 2 min, 40 个循环, 最后 (68 ± 2)℃ 7 min, 4℃ 保存。取 PCR 产物 25 μL 进行 0.8% 琼脂糖凝胶电泳, 为 cDNA, 以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增反应, 取 PCR 产物琼脂糖凝胶电泳, 凝胶成像及分析系统成像, 采用图像分析软件进行 RT-PCR 产物定量分析, 测定 RT-PCR 产物吸光值 A 进行比较, 以其对甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 相对值记录结果, 分析 STAT3 mRNA 的相对含量。

6 统计学方法 用统计软件 SPSS 16.0 进行统计分析, 实验数据资料的正态性和方差齐性, 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料采用 χ^2 检验, 当资料满足正态分布且组间方差齐同时, 计量资料组间比较用单因素方差分析, 若不满足上述条件则采用非参数检验(秩和检验)方法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

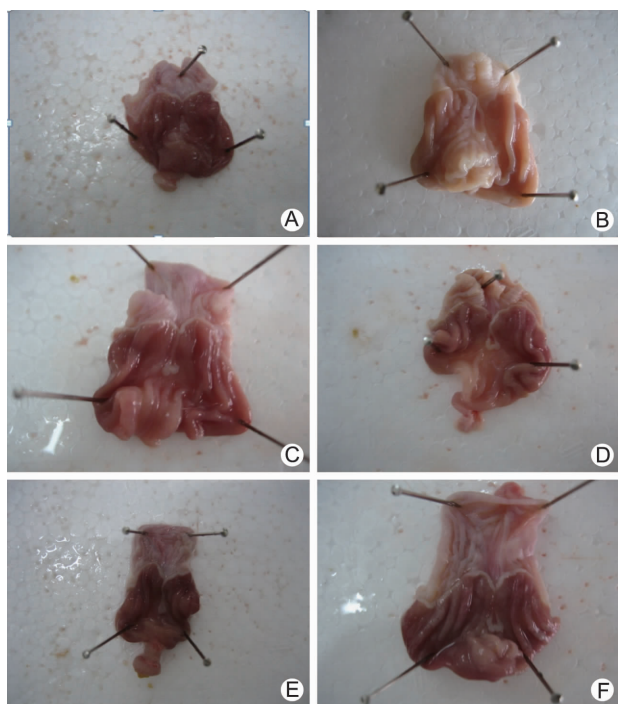
结 果

1 各组大鼠一般情况比较 造模成功率 97.5%, 实验过程中模型组死亡 2 只、欣胃颗粒低剂量组和维酶素组各死亡 1 只。空白组大鼠神态安逸、两眼有神, 被毛紧密贴身、色白光泽、耳色及尾色淡红, 活动灵敏、昼伏夜动, 进食进水量良好, 大便呈颗粒状、肛周洁净, 食量随活动度的增加而增加。模型组大鼠

多数精神萎靡、形态消瘦、被毛干枯毛躁、缺乏光泽、耳色及尾色淡白,活动少而迟钝、对外界刺激反应不灵敏,饮食饮水的量减少,软便,粪便时有不成形;随饲养日期的增长体重增加缓慢,甚者体重稍有所减轻。欣胃颗粒低、高剂量组上述表现均不同程度好转,进食量和体重、活动均增加,大便转为正常;维霉素组进食有所增加,但皮毛欠光泽,体重增加不明显,大便稍成形。

2 各组大鼠胃黏膜组织病理学改变比较

2.1 肉眼观察(图 1) 空白组大鼠胃壁弹性良好,黏膜多呈粉红色和有光泽,黏膜皱襞表面不仅平整光滑而且走向规则,壁厚,被覆较多黏液。模型组大鼠胃壁弹性差,黏膜多呈苍白色或灰白色,壁薄,表面缺少光泽,皱襞平、走向紊乱,无黏液,外观有糜烂充血甚至溃疡,多数胃窦部数个颗粒状结节。欣胃颗粒低、高剂量组及维霉素组胃壁弹性多较好,黏膜呈淡红或暗红色,皱襞较深,黏膜较薄,少量黏液附着。结果表明治疗组肉眼观察比模型组有明显改善。



注:A 为空白组;B 为模型组;C 为欣胃颗粒低剂量组;D 为欣胃颗粒中剂量组;E 为欣胃颗粒高剂量组;F 为维霉素组;下同

图 1 各组大鼠肉眼观察下胃黏膜图片

2.2 HE 染色电子显微镜观察(图 2) 模型组大鼠的胃黏膜腺体大部分萎缩消失,胃小凹结构模糊不清、排列紊乱、可见异常血管,而且大量炎细胞浸润,甚至有淋巴细胞聚集及淋巴滤泡形成,基底部腺体上皮增生,部分腺体结构不规则,出现背靠背或共壁现

象,肠化生的杯状细胞形成,核分裂,核深染甚至双核。欣胃颗粒高剂量组大鼠胃黏膜上皮相对完整,细胞形态较均一,固有膜内腺体排列整齐紧密,散见少量的淋巴细胞,腺上皮和腺管分界清楚,炎细胞浸润主要局限于黏膜浅层。欣胃颗粒低剂量组和维霉素组大鼠的胃黏膜变化介于模型组和欣胃颗粒高剂量组之间。

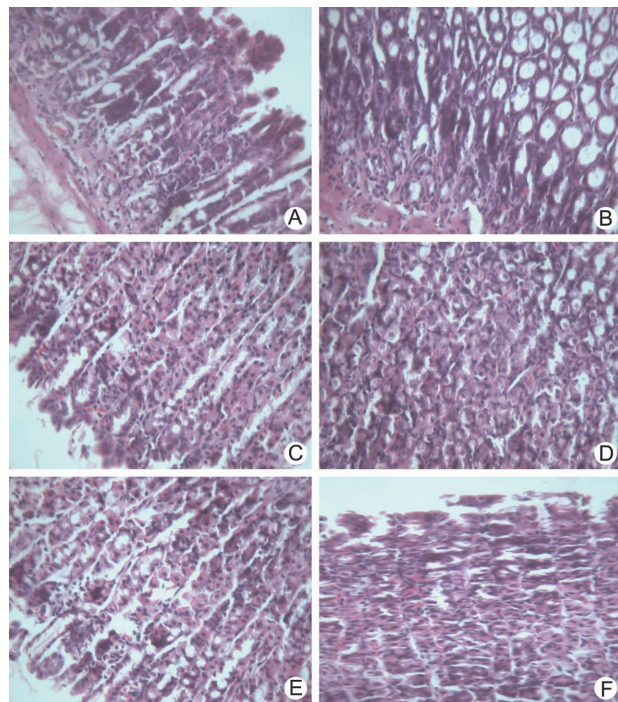


图 2 各组大鼠胃黏膜组织病理学图片
(HE 染色, $\times 100$)

2.3 各组大鼠胃黏膜组织病理学改变比较(表 1) 欣胃颗粒低剂量组 14 只大鼠给药后,1 只胃黏膜组织恢复正常,3 只转变为 CSG,4 只转变为 CAG, IM 发生率降至 28.6% (4/14), DYS 发生率降至 14.3% (2/14)。欣胃颗粒中剂量组 15 只大鼠给药后,3 只胃黏膜组织恢复正常,7 只转变为 CSG,3 只转变为 CAG, IM 发生率降至 13.3% (2/15), DYS 的发生率降至 0。欣胃颗粒高剂量组 15 只大鼠给药后,2 只胃黏膜组织恢复正常,5 只转变为 CSG,4 只转变为 CAG, IM 发生率降至 20.0% (3/15), DYS 的发生率降至 6.7%。维霉素组 14 只大鼠给药后 2 只转变为 CSG,5 只转变为 CAG, IM 的发生率降至 28.6% (4/14), DYS 的发生率降至 21.4% (3/14)。与模型组比较,欣胃颗粒低、中、高剂量组与维霉素组 IM 及 DYS 发生率均有所下降,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$);与维霉素组比较,欣胃颗粒中、高剂量组 IM 及 DYS 发生率下降更显著,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠胃黏膜组织病理学改变比较 [只(%)]

组别	n	正常	CSG	CAG	IM	DYS
空白	15	14(93.3)	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
模型	13	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	7(53.8)	6(46.2)
欣胃颗粒低剂量	14	1(7.1)	3(21.4)	4(28.6)	4(28.6)*	2(14.3)*
中剂量	15	3(20.0)	7(46.7)	3(20.0)	2(13.3)*△	0(0.0)**△
高剂量	15	2(13.3)	5(33.3)	4(26.7)	3(20.0)*△	1(6.7)*△
维酶素	14	0(0.0)	2(14.3)	5(35.7)	4(28.6)*	3(21.4)*

注:与模型组比较,**P*<0.05,***P*<0.01;与维酶素组比较,△*P*<0.05,△△*P*<0.01

3 各组大鼠 STAT3 mRNA、p-STAT3 表达水平比较(表 2) 与空白组比较,模型组 STAT3 mRNA、p-STAT3 表达水平均明显上升,差异有统计学意义(*P*<0.05)。与模型组比较,欣胃颗粒低、中、高剂量组及维酶素组 STAT3 mRNA、p-STAT3 表达水平均有下降,差异有统计学意义(*P*<0.05)。与维酶素组比较,欣胃颗粒中、高剂量组 STAT3 mRNA、p-STAT3 表达水平下降更显著,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

表 2 各组大鼠 STAT3 mRNA、p-STAT3 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	STAT3 mRNA	p-STAT3 (ng/mL)
空白	15	0.027 933 ± 0.003 023 8	1.107 53 ± 0.302 130
模型	13	0.289 333 ± 0.014 274 6 *	20.256 00 ± 0.502 416 *
欣胃颗粒低剂量	14	0.093 433 ± 0.007 659 2 △	12.140 00 ± 0.455 551 △
中剂量	15	0.060 533 ± 0.003 800 4 △▲	3.554 07 ± 0.344 105 △▲
高剂量	15	0.088 867 ± 0.007 569 2 △▲	8.554 60 ± 0.434 425 △▲
维酶素	14	0.101 733 ± 0.011 369 4 △	12.552 00 ± 0.471 856 △

注:与空白组比较,**P*<0.05;与模型组比较,△*P*<0.05;与维酶素组比较,▲*P*<0.05

讨 论

PLGC 主要是指慢性萎缩性胃炎伴有 IM 和 DYS,属中医学的“胃痞”、“痞满”、“胃脘痛”等范畴,笔者认为 PLGC“久病入络,久病多瘀”,其病机为脾胃气阴亏虚夹瘀夹毒,应治以益气养阴为主,化瘀解毒为辅。笔者根据病因机制自拟欣胃颗粒,用于治疗 PLGC。欣胃颗粒由黄芪 25 g 沙参 15 g 三棱 15 g 半枝莲 35 g 等组成,方中黄芪补脾益气,燥湿和中;沙参益胃养阴生津;三棱活血行气、化瘀止痛;半枝莲清热解毒、消肿止痛。欣胃颗粒既调补脾胃后天之气、又顾养脾胃之阴、解瘀积之毒,共奏益气养阴化瘀解毒之功效。笔者前期研究表明欣胃颗粒可降低 PLGC 大鼠 ERK 水平^[2],也可抑制端粒酶活性,保护胃黏膜^[3]。

对于胃癌的二级预防,肿瘤发生机制以及其信号通路的研究有着极为重要的作用^[6]。STATs 是细胞因子和生长因子受体信号的下游效应物,广泛表达于不同类型的细胞和组织中,参与细胞生长、恶性转化、凋亡等生理

功能的调控^[7]。STAT3 是该家族中的重要一员,具有促进细胞生长和抗凋亡的作用^[8],其通过调控下游靶基因的转录,参与肿瘤的发生和发展^[9,10]。

STAT3 的转导通路的异常激活可导致细胞的异常增殖及恶性转化,在胃癌的发生发展中具有重要的作用。STAT3 是癌基因,但在正常情况下呈无活性状态,故并不直接引起癌变。但在 Janus 激酶\信号传导及转录激活因子(Janus-activated kinase Singal transducers and activators of transcriprion,JAK-STAT)的作用下发生磷酸化成为 p-STAT3 分子,p-STAT3 是 STAT3 的活化形式,STAT3 的活化表现为 p-STAT3 的大量表达及核移位,STAT3 的活化对促进胃癌细胞癌变发挥了重要作用,STATs 与酪氨酸磷酸化信号通道偶联,发挥信号转导和转录调控的作用。STAT3 活化可以诱导多种与细胞增殖、分化以及凋亡等生物学行为密切相关的下游靶基因如 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因(Bcl-2)、细胞周期蛋白(Cyclin-D1)、原癌基因(c-Myc)等的表达^[3]。其对肿瘤的发生发展起到重要作用。STAT3 和 p-STAT3 蛋白可以作为胃癌诊断和预后判断的分子标志物,对其进行深入研究有望为胃癌的诊断与治疗提供新的思路。

笔者研究发现,胃正常组织中 STAT3 仅有少量表达,胃良性病变组织中 STAT3 表达量也很低,而在 PLGC 组织中 STAT3 的表达明显增高,PLGC 组织中 STAT3 的阳性表达率显著高于胃正常组织及胃良性病变组织。PLGC 大鼠胃黏膜 STAT3 mRNA 表达增高,p-STAT3 水平升高。在欣胃颗粒组的治疗干预下,PLGC 大鼠胃黏膜 STAT3 mRNA 表达下调,p-STAT3 水平降低,同时胃黏膜组织病理得到明显的改善,且欣胃颗粒中、高剂量组优于维酶素组(*P*<0.05)。STAT3 的表达与 p-STAT3 表达强度呈正相关,表明 STAT3 的激活会引起 PLGC 细胞 P-STAT3 的表达上调。结果表明,欣胃颗粒可有效的干预 PLGC 进一步发展,并且改善胃黏膜病理状态,具有早期防治胃癌的作用,对 STAT3、p-STAT3 通路的调节作用可能是欣胃颗粒防治 PLGC 的机制之一。

参 考 文 献

- [1] 陈灏珠.实用内科学[M].北京:人民卫生出版社, 2005: 1880.
- [2] 谢晶日,李明,张杨. 欣胃颗粒对胃癌前病变大鼠 ERK1 的影响[J]. 中国中西医结合肿瘤杂志, 2011, 1(1): 367-369.
- [3] 谢晶日,吴屹波,刘羽.胃灵冲剂对大鼠胃癌前病变端粒酶影响的实验研究[A]. 第三届世界中西医结合大会论文摘要集. 广州. 2007: 663.
- [4] 李岩峰,薛英威.六因素复合诱导大鼠胃癌模型的建立[J].实用肿瘤杂志, 2006, 20(6): 521-522.
- [5] 范东风,胃癌的癌前期病变与胃癌的早期诊断及治疗[J].当代医学, 2011, 17(12): 102-103.
- [6] Hawk ET, Umar A, Viner JL. Colorectal cancer chemoprevention - an overview of the science[J]. Gastroenterology, 2004, 126(5): 1423-1447.
- [7] Ma XT, Wang S, Ye YJ, et al. Constitutive activation of Stat3 signaling pathway in human colorectal carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(11): 1569-1573.
- [8] Chapman RS, Lourenco PC, Tonner E, et al. Suppression of epithelial apoptosis and delayed mammary gland involution in mice with a conditional knockout of Stat3[J]. Genes Dev, 1999, 13(19): 2604-2616.
- [9] Haura EB, Turkson J, Jove R. Mechanisms of disease: insights into the emerging role of signal transducers and activators of transcription in cancer[J]. Nat Clin Pract Oncol, 2005, 2(6): 315-324.
- [10] Kortylewski M, Jove R, Yu H. Targeting STAT3 affects melanoma on multiple fronts[J]. Cancer Metastasis Rev, 2005, 24(2): 315-327.

(收稿:2012-07-09 修回:2012-10-10)

欢迎订阅 2013 年《Chinese Journal of Integrative Medicine》(中国结合医学杂志)

《Chinese Journal of Integrative Medicine》(中国结合医学杂志)是由中国中西医结合学会、中国科学院主办的国际性学术期刊,旨在促进结合医学及替代医学的国际交流,及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、短篇交流、病例报告、综述、中西药相互作用、政策法规、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录,如:Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/MEDLINE、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excerpta Media (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。根据 2012 年 6 月 29 日汤姆森公司公布的 2011 年期刊引证报告,本刊影响因子为 0.799。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约,正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

《Chinese Journal of Integrative Medicine》为大 16 开本,铜版纸印刷,彩色插图,2011 年改为月刊,80 页,国内定价为 40.00 元/期,全年定价:480.00 元。国际标准刊号:ISSN 1672-0415,国内统一刊号:CN 11-4928/R,国内邮发代号:82-825,海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62874291;E-mail: cjim_en@cjim.cn; 网址: <http://www.cjim.cn/english/index.asp>。