

胃癌中医证型与基因相关性研究进展

任玲 徐力

(南京中医药大学, 江苏南京 210029)

摘要 近年来,胃癌中医证型与基因的相关性研究成为了热点,目前以下几个基因的异常状态与胃癌的发生发展关系密切,并且其变化可指导辨证分型:血管内皮生长因子、p53 基因、HER-2 基因、EGFR 基因、ER、PR 等。但研究中也存在一些问题:首先,目前辨证分型仍不规范统一;其次,研究多为小样本、单因素,研究结论缺乏特异性和敏感性;最后,还有很多基因的证型相关性研究仍是空白,特别是胃癌转移相关基因。因此在今后的研究中应在规范中医辨证分型的基础上,选择多个基因进行多中心、大样本研究,深入了解转移相关机制,切实提高基因检测对中医药临床治疗的指导性。

关键词 胃癌 证型 基因 综述

中图分类号 R273.52

文献标识码 A

文章编号 1672-397X(2014)07-0079-03

胃癌是消化道常见恶性肿瘤,是危害人类健康的主要恶性肿瘤之一。运用中医辨证论治可显著提升胃癌患者的生活质量,减轻化疗副作用,延长生存期。胃癌的发生也是一个涉及多种癌基因的过程,是多种癌相关基因协同作用的结果。目前中医对疾病的认识多是客观的概括,尚不能深入探究其本质内涵,从而在某种程度上限制了其本身发展。将基因组学融入中医学,从基因微观分子水平研究中医辨证分型,有助于揭示证的客观物质基础,促进中医辨证分型的规范化、客观化。近年来,胃癌中医证型与基因的相关性研究成为了热点,现将有关研究进展概述如下。

1 胃癌的中医证型探索

由于个体差异以及疾病发展的阶段性,临床上胃癌的表现形式多样,而且不同医家认识的角度也不一样,因此辨证分型各有不同,呈现百家争鸣状态。但是众多医家亦有共识,认为胃癌乃本虚标实之证,其总病机可概括为脾胃虚弱,癌毒内侵。马少军等^[1]将胃癌分为早期肝胃不和型、中期脾胃虚寒型、晚期气血双亏型。王居祥等^[2]将胃癌分为 6 型:肝胃不和、痰湿蕴结、胃热阴虚、脾胃虚寒、癌毒内阻、气血双亏型。王非等^[3]根据手术、化疗等因素,认为胃癌术后早期患者以脾虚气滞型、脾虚湿阻型最常见,化疗期间则以脾肾不足型最常见,术后 1 年以肝胃不和型居多。

总体来说,胃癌是全身性疾病的局部表现,整体属虚,局部属实。气滞、血瘀、痰凝、邪热为标,脾虚为本。临床不必拘于某一分型,应根据具体情况灵活掌控。

2 胃癌中医证型与基因相关性研究

随着对肿瘤发生分子机制的不断研究,胃癌治疗进入了一个靶向治疗的全新时代。基因组学研究方法与中医学的整体观、辨证观有许多相似之处,这为中医病证的实质性突破提供了条件。中医证候内涵十分丰富,“有诸内者,必形诸外”,特定疾病的不同中医证型可能存在着其内在的不同病理生理变化及不同基因表达水平的差异,探明这些差异是探讨其实质的关键所在^[4]。目前以下几个基因的异常状态与胃

癌的发生发展关系密切,并且其变化可指导辨证分型。

2.1 血管内皮生长因子 (VEGF) VEGF 是一种促进内皮细胞分裂、血管生成的有丝分裂原,属于生长因子家族,作为最强的血管通透性因子,其增加血管通透性的作用比组胺强 50000 倍^[5]。肿瘤生长和转移依赖于血管生成,血管的形成不仅为肿瘤细胞提供了丰富的营养物质和生长环境,而且还为肿瘤转移提供了重要通道。

研究表明,在正常人多种组织中 VEGF 不表达或少量表达,但在恶性肿瘤组织中 VEGF 经常表达过量。焦军全^[6]通过检测 120 例胃癌术前患者 VEGF 基因表达水平,并对不同证型与 VEGF 变化关系进行研究,发现 VEGF 表达水平在瘀毒内阻型患者中最高,在胃热伤阴型患者中次之,在肝胃不和型患者中表达最低。另有研究结果显示,VEGF 表达水平在不同胃癌中医证型之间存在显著性差异,其变化趋势为痰湿凝结型 > 气滞血瘀型 > 气血双亏型 > 肝气犯胃型 > 脾胃虚寒型 > 胃热伤阴型。此实验证明了 VEGF 是胃癌痰湿凝结证、气滞血瘀证的相关因子,两种证型与 VEGF 蛋白表达显著相关^[7]。

以上两项研究均提示 VEGF 表达水平与胃癌实证显著相关,胃癌邪实越明显,病期越晚,其浸润转移机率越高,预后越差。因此对于 VEGF 基因过量表达的胃癌患者,临证时应加强健脾化痰和解毒祛瘀的力度,最大限度地祛除邪实,同时不忘扶正,以延长患者的生存期。

2.2 p53 基因 自 1979 年 Lane 等发现 p53 基因以来,人们对它的认识经历肿瘤抗原、癌基因、抑癌基因三个阶段。p53 基因是位于 17 号染色体短臂上的一个单拷贝基因,分为野生型和突变型两型^[8]。野生型 p53 蛋白的生物学功能主要是诱导细胞的凋亡,引起细胞周期阻滞和促进细胞分化,对细胞的生长起负调控作用,而突变型 p53 蛋白则对细胞的增殖和转化起促进作用,抑制细胞凋亡,从而导致肿瘤的发生。

野生型 p53 受抑与胃癌的发生发展关系密切,胃上皮细胞过度增殖又不能启动凋亡信号,逐渐进展为胃癌。李国威^[9]研究发现,p53 的表达随着胃癌中医证型演变,其变化趋势为

痰湿凝结型>气滞血瘀型>肝气犯胃型>胃热伤阴型>脾胃虚寒型>气血亏虚型。

研究提示,p53 基因是气滞血瘀、痰湿凝结证型的相关因子,即胃癌实证越明显,病情越复杂,相应的 TNM 分期亦更晚,预后更差。临床对于 p53 基因阳性表达的患者,结合中医辨证分型,健脾化痰可选用二陈汤合平胃散加减,活血祛瘀可选用失笑散合膈下逐瘀汤加减,且这两种治法应占据主导地位。

2.3 HER-2 基因 HER-2/neu 基因,也称 CerB-2,为人类表皮生长因子受体(EGFR)家族的第 2 个成员。许多研究认为胃癌组织中存在 HER-2 基因扩增和/或蛋白的过表达,针对 HER-2 基因的免疫治疗可能成为晚期胃癌患者新的重要治疗选择^[9]。

有研究结果显示,术前 HER-2 基因表达水平在不同胃癌中医证型之间存在显著性差异,其变化趋势为痰湿凝结证>胃热伤阴证>脾胃虚寒证>瘀毒内阻证>气血双亏证>肝胃不和证^[9]。痰湿凝结证的 HER-2 基因表达水平最高。

另有动物实验证实以天南星、半夏、茯苓、枳实、陈皮、鸡内金、炙甘草为主的消痰散结方对 HER-2 癌基因的 mRNA 表达水平有明显下调作用。因此临证时对于 HER-2 基因表达阳性的胃癌患者,应辅以消痰散结的中医药靶向治疗,以抑瘤抗转移,提高临床疗效。

2.4 EGFR 基因 EGFR 基因定位于人类第 7 号染色体短臂上,属受体酪氨酸激酶家族。在许多实体肿瘤中,存在 EGFR 信号通路上的基因发生体细胞突变及表达异常,从而导致肿瘤细胞无限制的扩增和迁移。EGFR 高表达可以促进血管生成及肿瘤细胞的增殖、黏附、侵袭和转移,抑制肿瘤细胞的凋亡^[10]。

潘卫新^[11]通过检测 149 例胃镜活检及胃癌根治术后标本,发现 EGFR 在胃癌组织中有较高的阳性表达,且高表达于组织血管丰富、高侵袭力和高转移性肿瘤中,而在正常胃黏膜组织则微弱表达或无阳性表达。EGFR 各中医证型组与正常组相比有显著差异,两两比较各证型与气血双亏型之间有差异,提示胃癌中医证型和 EGFR 基因表达可能存在相关性。

虽然目前的研究并未显示 EGFR 基因是某种中医证型的相关因子,但证实了此基因阳性表达患者容易发生转移,因此临床应加强中药抗复发转移的力度,可适当加入猫爪草、山慈菇、夏枯草等中药。

2.5 ER、PR 1983 年 Tokunaga 等首次在 10 例胃癌患者病理组织中检测出 2 例 ER、PR 表达阳性,证实了非激素依赖性肿瘤同样具有表达性激素受体的可能。随后国内外学者以不同的检测方法报道了胃癌 ER、PR 的阳性表达。

施俊等^[12]将 72 例胃癌患者术前按中医辨证分为 6 型,术后检测胃癌组织 ER 与 PR 表达,观察不同证型预后因素与 ER、PR 表达的差异。结果显示,性别不同证型分布状态也不同,女性患者中较为多见的是肝胃不和、胃热伤阴、气血双亏,而男性多见瘀毒内阻、痰湿凝结、脾胃虚寒。ER 与 PR 的总阳性率分别为 8.33%(6/72)和 37.5%(27/72)。6 种证型中,胃热伤阴型的 PR 表达最高,瘀毒内阻型表达最低,虚证表达高于实证表达($P<0.01$),而 6 种证型间 ER 表达差异则无统计学意义。此项研究提示 PR 可能是虚证形成的物质基础之一,PR 阳性患者更容易出现虚证,特别是胃热伤阴证。

这提示我们对于 ER、PR 阳性表达的胃癌患者,结合临床辨证分型,男性患者应着重于解毒祛瘀法和健脾化痰法的运用,女性患者则应加强疏肝和胃法和清热养阴法的力度。笔者推测此种男女差异的发生,可能与中年女性患者正值更年期,容易发生肝气郁结与阴虚火旺的病理现象有关。此外,对于 PR 阳性表达患者,应注重扶正,补益气血。

2.6 其他基因 田君才等^[13]发现肝胃不和、瘀毒内阻、脾胃虚寒 3 种证型胃癌中明胶酶 MMP-9、尾侧同源框相关基因 2(CDX2)及层粘连蛋白受体(LM-R)的表达具有差异性,MMP-9 及 CDX2 在脾胃虚寒型中表达最高,LM-R 在肝胃不和型中表达最高。不同证型胃癌中 CDX2、MMP-9 和 LM-R 蛋白表达的差异说明它们可能作为胃癌证型客观化指标之一。

陈斌等^[14]研究分析了 TGFβ1-509 基因多态性与胃癌中医证型的关系,发现携带 C 等位基因(CT/CC)降低了实证型胃癌发病风险,而与虚证型胃癌无关。提示 TGFβ1 可能参与胃癌的中医证型的形成,而 TGFβ1-509C/T 基因多态性可能是通过影响 TGFβ1 的生物活性而发挥作用。

张晶等^[15]检测 120 例胃癌癌前病变不同中医证型患者胃黏膜组织 CDX2 基因的表达,其阳性表达率在阴虚内热型最高,胃络瘀阻型次之,脾虚气滞型最低。这说明胃癌发病初期实多虚少、以实证为主,后期以虚为主、虚实夹杂。这与初期以攻为主,中期攻补兼施,晚期扶正为主的中医治疗原则相对应。

张淑贞^[16]通过检测 90 例晚期胃癌患者细胞色素 P450 代谢酶 CYP3A4 的基因多态性,统计分析得出中医辨证为脾胃虚寒、痰食瘀阻型患者 CYP3A4 基因发生突变的概率较气血亏虚型患者高,且这两型患者 CYP3A4 基因多态性与紫杉醇敏感性有一定的关系。这提示我们中医辨证分型还可指导化疗方案的选择。

3 结语

辨证论治是中医治疗疾病的核心和特色,而胃癌的发生发展是多种癌相关基因共同作用的结果,将基因组学融入中医学,为深层次揭示证的本质带来可能。近年来,有关胃癌中医证型与基因相关性研究取得了重要进展,但研究中也存在一些问题。首先,目前辨证分型仍不规范统一,大多基于专家经验制定,缺乏证型判断的“金标准”,证候资料主观性强、缺乏可比性,因此研究的可重复性差;其次,由于基因检测的昂贵,大多研究为小样本、单因素,而胃癌是多基因致病疾病,这种复杂性决定了某一证候可能与多个基因相关,某一基因可能与多个证候相关,这使研究结论缺乏特异性和敏感性;最后,还有很多基因的证型相关性研究仍是空白,特别是胃癌转移相关基因。

因此,在今后的研究中应在规范中医辨证分型的基础上,选择多个基因进行多中心、大样本研究,深入了解转移相关机制,切实提高基因检测对中医药临床治疗的指导性。

4 参考文献

- [1] 马少军,孔祥.胃癌中医辨证分型研究.辽宁中医杂志,2010,37(增刊):65
- [2] 王居祥,徐力.中医肿瘤治疗学.北京:中国中医药出版社,2014:279
- [3] 王非,夏永良,李大伟,等.胃癌术后中医证型演变的临床观察.中华中医药学刊,2010,28(9):333
- [4] 钱香,徐康.胃癌中医证型与预后相关因素关系的临床研究.杏林中医药,2012,32(11):1088

- [5] 赵丽妮. 血管内皮生长因子对血肿瘤屏障通透性的影响及作用机制初探. 沈阳: 中国医科大学, 2009
- [6] 焦军全. 胃癌中医证型与外周血 VEGF 及 HER2 基因表达水平的相关性研究. 福州: 福建中医药大学, 2012
- [7] 李国威. 胃癌中医证型与 P53、VEGF 表达水平相关性研究. 咸阳: 陕西中医学院, 2013
- [8] 闫毓秀, 张淑萍, 滑静. p53 基因研究进展. 北京农学院学报, 2009, 24(2): 74
- [9] 钟山, 余英豪. 胃癌 HER-2 基因检测方法及其靶向治疗的研究现状. 世界华人消化杂志, 2010, 18(26): 2785
- [10] 王仰坤, 高春芳, 负田, 等. HER2 和 EGFR 基因在胃癌组织中的状态及其与临床病理的关系. 世界华人消化杂志, 2010, 18(25): 2642
- [11] 潘卫新. 胃癌癌前病变中医病证与 TFF1、EGFR 表达相关性研究. 扬州: 扬州大学, 2009
- [12] 施俊, 陆烨, 张璇, 等. 胃癌证型与雌激素和孕激素受体蛋白表

达的关系. 中西医结合学报, 2010, 8(7): 629

- [13] 田君才, 张莉, 焦丹, 等. 胃癌常见中医证型与 CDX2、LN-R 和 MMP-9 阳性表达的相关性研究. 当代医学, 2010, 16(9): 1
- [14] 陈斌, 曾志荣, 柯斌, 等. TGFβ1-509C/T 基因多态性与不同中医证型胃癌关系的研究. 广州中医药大学学报, 2011, 28(4): 339
- [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. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(7): 18
- [16] 张淑贞. 胃癌患者 CYP3A4 基因多态性与紫杉醇敏感性和中医证型的关联性研究. 福州: 福建中医药大学, 2013

第一作者: 任玲(1991-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中西医肿瘤内科临床。

通讯作者: 徐力, 13913887528@163.com

收稿日期: 2014-04-21

编辑: 傅如海

针刺治疗中风后偏盲验案 1 则

温晓妮

(山东中医药大学针推学院, 山东济南 250014)

指导: 葛宝和

关键词 中风后遗症 偏盲 针刺疗法 验案

中图分类号 R277.733.05

文献标识码 A

文章编号 1672-397X(2014)07-0081-01

笔者在老师指导下运用针刺治验中风后偏盲 1 例, 现报告如下。

1 病历摘要

马某, 男, 50 岁。2013 年 12 月 29 日初诊。

于 2013 年 9 月突发脑梗死, 经治疗好转后出现左眼外向视野偏盲 3 月余。曾静注疏通血管的药物及口服中药, 未见好转, 寻求针灸治疗。现症见: 左眼外向视野偏盲, 视物模糊, 偶有头晕无头痛, 无恶心呕吐, 左手指及左下肢麻木, 跛行步态, 纳眠可, 二便调。左上肢肌力 4 级, 伸舌右偏, 舌红, 苔黄腻, 脉沉细。诊断: 偏盲。治则: 益气活血, 化瘀通络。治疗: 针刺百会、四白、太阳、睛明、合谷、光明、三阴交、太溪、照海、太冲, 双侧太阳与睛明穴接电针, 连续波, 每日 1 次, 每次 30min。嘱患者饮食清淡, 注意休息, 进行功能训练。

患者于当日针后即感觉眼睛视物明亮清晰, 但次日起床后偏盲症状又现。连续针治 1 周后, 感觉左眼视物范围有所扩大, 视物清晰, 但疗效不稳定, 易反复。老师建议患者加用营养脑细胞的药物配合治疗。继续治疗 2 周后左眼视物范围基本恢复, 视物清晰明亮。

2 讨论

治疗本例所用穴位, 百会穴为百脉之会, 为各经脉气会聚之处, 穴性属阳, 但阳中寓阴, 能通达阴阳脉络, 连贯周身经穴; 四白、太阳、睛明穴为眼周局部取穴, 可以改善眼部周围血液循环, 治疗目疾; 合谷穴为大肠经的原穴, “面口合谷收”, 对面部五官疾病有很好的功效, 与眼周穴配合使用可治疗眼疾; 光明穴为足少阳络穴, 可疏肝明目, 通经活络; 三阴交为三阴经交会穴, 针之可滋补三阴, 健脾益血, 调补肝肾, 以达到治本目的; 太溪穴为肾经的俞穴、原穴, 与照海穴相配可滋阴益肾, 肾精充足则双目得养; 太冲穴为肝经原穴, 可平肝熄风, 疏肝养血, 肝开窍于目, 肝血充则目得濡养。本案远近取穴, 诸穴共奏调神导气、滋补三阴、通关利窍、疏通经络之功, 故可治疗脑梗死后偏盲症, 改善视力。

第一作者: 温晓妮(1989-), 女, 硕士研究生, 针灸推拿学专业。1145908405@qq.com

收稿日期: 2014-02-11

编辑: 华 由 王沁凯