

综 述

中医药治疗胃癌与细胞凋亡研究进展

吴 敏¹ 姚保泰²

主题词 胃肿瘤/中药疗法* 细胞凋亡/药物作用

细胞凋亡(apoptosis, APO)在胃癌发生、发展中具有重要的意义,诱导细胞凋亡是治疗胃癌的新思路。近年来,中医药治疗胃癌与细胞凋亡的研究引起了国内外学者的广泛关注,现综述如下。

1 细胞凋亡与胃癌的发生、发展

细胞凋亡是细胞在发育代谢过程中的一种生理现象,是细胞衰老、死亡的主要形式之一。其典型的形态学改变是:细胞核固缩,染色质凝集,呈新月型紧贴于核膜周边,核碎裂,染色质片段化,凋亡小体形成。胃细胞学检查证明,正常的胃粘膜存在细胞凋亡,从腺体的底部到表面,都能看到少量的凋亡小体。细胞分裂的周期中决定细胞生长速度和凋亡的关键是G₁期^[1]。近年来,发现胃癌不仅存在细胞过度增生,同时也存在细胞的凋亡异常^[2],细胞凋亡异常在肿瘤发生发展中具有重要的病理生理意义^[2,3]。胃粘膜病变过程可能与细胞凋亡的调控失常有关,肿瘤细胞丧失了自发性凋亡或存在凋亡受阻现象。许多研究证实,胃癌的发生与癌细胞凋亡的调节紊乱有关,细胞凋亡参与胃癌的起始过程,并对胃癌的发生起负调节作用。例如在早期胃癌到进展期胃癌的过程中,胃粘膜病变细胞凋亡减少,生长期延长,大量异常细胞堆积,是胃癌发生、浸润和转移的基础。不同分化程度的胃癌细胞凋亡指数也存在着差异,显示分化程度越差的细胞凋亡也越逃避^[4]。因此在胃癌的治疗中,不断地探索新方法新途径,包括化疗药物^[5]、放射线^[6],细胞因子、激素和基因编码^[7]等。近年来,大量实验研究发现,胃癌细胞可以通过人为地触发细胞凋亡而被清除,而中药诱导细胞凋亡对今后胃癌的治疗研究提供了前景。

2 单味中药治疗胃癌与细胞凋亡

砒霜:氧化砷(As₂O₃)是中药砒霜的主要有效成分。As₂O₃首先应用于临床治疗急性早幼粒细胞性白血病,疗效甚佳,其机制为诱导肿瘤细胞凋亡^[8]。顾琴龙等^[9]采用胃癌细胞株MKN-45和SGC-7901传代培养,当细胞活力良好时,将上述两株胃癌细胞调整浓度为1×10⁶/ml,然后加入终浓度为5μmol/L和10μmol/L的As₂O₃,另设空白对照组和5-FU组,置37℃培养24小时、48小时、72小时,胃癌细胞凋亡诱导率分别为32.33%、90.59%、98.10%,细胞内出现斑块状,凋亡

细胞荧光标记阳性,凋亡小体形成。涂水平等^[10]应用细胞集落形成试验MTT、TUNEL染色及流式细胞仪技术,研究As₂O₃对胃细胞SGC-7901诱导细胞凋亡作用。结果可见典型的细胞凋亡形态学改变,凋亡指数为7.3%~15.1%。

黄芩:中医对黄芪应用十分广泛,许岸高等应用10%黄芪液诱导人胃癌细胞株MGC-803凋亡,发现24小时、72小时凋亡率为16.4%和40.6%,并用黄芪治疗晚期胃癌有明显缓解作用。进一步证明无论在人体内或人体外对胃癌细胞株均有诱导凋亡作用。其作用强度与5-FU基本相近,与5-FU联合应用可以增强细胞凋亡诱导率。

大蒜:大蒜有良好的防癌、抑癌作用。李晓光等^[11]分析大蒜成分大蒜油可以促进p53、p21等基因表达,诱导肿瘤细胞凋亡。我国流行病学资料显示,食用大蒜人群中胃癌发病率约为全国平均水平的1/6,胃癌高发区的1/10。苏琦等^[12]在甲基硝基亚硝基胍(MNNG)诱发大鼠胃腺癌及癌前病变的研究过程中,发现大蒜及大蒜绿茶合剂有抑制和逆转胃癌及癌前病变的作用。

此外,国内研究还发现,苦参中提取的苦参碱^[13]、瓜蒌中提取的单链核糖体失活蛋白天花粉蛋白^[14]、刺五加中提取的刺五加叶总甙^[15]以及光敏化姜黄素^[16]都具有诱导细胞凋亡的作用,从而具有治疗胃癌的潜在价值。

3 中药复方治疗胃癌与细胞凋亡

3.1 健脾益气类复方:中医认为,脾胃为后天之本,脾虚是肿瘤发生、发展的重要原因之一^[17]。采用以健脾益气为基础的中药复方治疗无手术、化疗指征的中晚期胃癌以及术后和化疗后残存的微小肿瘤和微转移灶取得了一定的临床疗效,不仅部分控制肿瘤的进展,延长患者生命,提高生命质量,而且对手术后患者具有防止复发和转移的作用^[18~20]。

赵爱光等^[21]采用人胃癌细胞SGC-7901裸小鼠皮下移植瘤模型,实验动物造模后分两组,四君子汤组予160g/L四君子汤煎剂每日0.5ml灌胃,对照组予等量生理盐水灌胃,共40天。结果四君子汤对人胃癌细胞裸小鼠移植瘤抑瘤率为34%,流式细胞仪分析示肿瘤细胞凋亡率为11%±6%,均明显高于对照组。在透射电镜下,治疗组见较多凋亡细胞和凋亡小体,对照组凋亡细胞和凋亡小体极少。提示肿瘤细胞凋亡可能是健脾药物抗癌作用的机制之一。

杨勤健等^[22]采用先进的血清药理学和分子生物学的方法及其实验技术,在依据中医理论对胃癌发生与脾虚、气滞、痰结相关而用药的同时,从细胞分子水平,深入研究中药的抗癌作用及其作用机理。研究发现,以白术、半夏、壁虎、九香虫等组方的香龙散含药血清,不仅可以造成人胃癌细胞的DNA链断裂,

1 山东中医药大学2000级硕士研究生,山东省济南市经十路23号(250014)

2 山东中医药大学附属医院

收稿日期:2001-02-26

进而诱导其凋亡,并且能使抑制细胞凋亡的 Bcl-2 基因表达减弱,使促进细胞凋亡的 Bax、p16 基因表达增强。在不同的含药血清浓度,不同时间点与细胞凋亡的相关性方面,发现在 5% 的含药血清浓度培养细胞 24 小时后,去掉含药血清培养液,再加入无含药血清的培养液培养 36 小时,细胞凋亡达到高峰,凋亡率为 37.02%,大部分细胞阻滞在 S 期。

有关研究证实,健脾固本中药可显著升高胃癌患者外周血自然杀伤细胞(NK 细胞)和 γ -干扰素(IFN- γ)的水平^[23],而 NK 细胞和 IFN- γ 能诱导活化巨噬细胞的一氧化氮合成酶,大量产生 NO。NO 可直接弥散透过细胞膜作用于核酸,成为 DNA 损伤剂和诱导剂,并能诱导凋亡相关基因 p53 表达,从而诱导细胞凋亡。

3.2 活血化瘀类中药复方与细胞凋亡:中医认为,胃癌患者脾胃虚弱为本,瘀血阻滞,聚而成积为标,故在治疗中,以扶正固本,活血化瘀为治疗原则。研究表明^[24],胃癌的形成与血管内皮细胞增生是同步发生的,并且新生血管及血管内皮细胞与肿瘤生长的速度密切相关。活血化瘀方药除可抑制增殖细胞核抗原(PCNA)、表皮生长因子受体(EGFR)等的过表达进而抑制细胞的异常增殖外,还可降低 Bcl-2 的过表达,一定程度地诱导异常细胞发生凋亡^[25]。

大黄廑虫丸是治疗“症瘕积聚”和“干血癆”的经典古方,近年来用于治疗肝癌等取得了较好的疗效^[26]。许岸高等^[27]对该方进行化裁,单独或合用化疗治疗胃癌患者数十例,取得了满意的临床效果。他们采用末端转移酶介导的脱氧三磷酸尿苷(dUTP)缺口末端标记法检测,发现治疗前后 30 例胃癌标本凋亡指数分别为 $5.9\% \pm 1.4\%$ 和 $12.9\% \pm 4.3\%$,治疗前后差异有显著性。

乐胃煎是上海中医药大学蔡淦教授 30 多年的经验方,该方根据“治中焦如衡,非平不安”的传统理论,以活血化瘀、健脾理气、清热解毒为治则,由莪术、党参等 12 味中药组成。崔儒涛等^[28]通过实验证明,乐胃煎可抑制大鼠胃粘膜 Bcl-2 基因蛋白的表达,促进 Fas 基因蛋白的表达,从而使胃粘膜上皮细胞正常凋亡,阻止或逆转胃癌的发生。乐胃煎无诱导 ICE 基因蛋白高表达的作用,因此,不会引起 ICE 调控类型细胞过度凋亡。

康尔爱片由麝香、巴豆霜、三七、莪术等药物组成,具有温下逐瘀的功能。该制剂对体外 K-562 细胞有抑杀作用,并明显提高 NK 细胞杀伤活力的作用。徐力等^[29]应用流式细胞仪检测康尔爱片体外给药后人胃腺癌 SGC-7901 细胞 DNA 含量和 p53 基因表达情况,结果发现康尔爱片小、中、大剂量组均可降低突变型 p53 基因表达率。提示康尔爱片诱导 APO 的作用与降低突变型 p53 基因表达率有关。

4 存在问题及展望

坏死与凋亡均是肿瘤细胞死亡的方式,只是近年来凋亡的研究较多,是否存在单一的凋亡而不伴有坏死;诱导凋亡是否会比促进肿瘤细胞坏死更具有治疗效果;中药毒性药(As_2O_3)其抗癌机理是促使肿瘤细胞坏死还是诱导凋亡等等,这些问题均在探索之中。目前大量诱导肿瘤细胞凋亡的研究,多以体外细胞为研究对象,而对体内细胞凋亡的研究较少,尚缺乏特异

敏感和简便的体内细胞凋亡的检测方法。而且目前对于中药诱导凋亡的作用机理、调控因素以及凋亡发生的信号传递途径尚未明了^[30],均有待今后阐明。

中医药治疗胃癌的优势之一是毒副作用小,易被患者接受。经临床及实验研究表明,运用扶正祛邪、活血化瘀等治则治疗胃癌,比单纯西药治疗在诱导凋亡方面更具有潜在前景,因而研究中药诱导细胞凋亡具有重要的现实意义。我国中药资源丰富,利用动物造模等技术,筛选更为有效的诱导胃癌细胞凋亡的中药是完全可行的。相信随着研究的深入,中医药治疗胃癌将会取得更确切的疗效。

志谢 周苏宁、孔少明两位老师在本文撰写过程中给予了支持和帮助,谨表示感谢。

参考文献

- 1 Wu H, Wade M, Krall L. Targeted in vivo expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 halts hepatocyte cell cycle progression, postnatal liver development and regeneration. *Genes Dev*, 1996, 10(3): 245-260.
- 2 Que FG, Gores GJ. Cell death by apoptosis: basic concepts and disease relevance for the gastroenterologist. *Gastroenterology*, 1996, 110(4): 1238-1243.
- 3 Thompson CB. Apoptosis in pathogenesis and treatment of disease. *Science*, 1995, 267(5203): 1456-1462.
- 4 Kasagi N, Gomyo Y, Shirai H, et al. Apoptotic cell death in human gastric carcinoma: analysis by terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling. *J cancer Res*, 1994, 85: 936-946.
- 5 Evans DL, Dive C. Effects of cisplatin on the induction of apoptosis in proliferating hepatoma cells and nonproliferating immature thymocytes. *Cancer Res*, 1993, 53(9): 2133-2139.
- 6 Stephens LC, Hunter NR, Ang KK, et al. Development of apoptosis in irradiated murine tumors as a function of time and dose. *Radiat Res*, 1993, 135(1): 75-80.
- 7 Kerr JF, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis. Its significance in cancer therapy. *Cancer*, 1994, 73(8): 2013-2026.
- 8 Chen GQ, Zhu J, Shi XG, et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As_2O_3 induce NB 4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR α /PML protein. *Blood*, 1996, 88(3): 1052-1061.
- 9 顾琴龙, 沈佰华, 李宁丽, 等. 氧化砷诱发胃癌细胞株凋亡的初步研究. *中华消化杂志*, 1998, 18(2): 69-71.
- 10 涂水平, 江石湖, 谭继宏, 等. 氧化砷抑制胃癌 SGC-7901 细胞增殖和诱导凋亡作用. *世界华人消化杂志*, 1999, 7(1): 18-21.
- 11 李晓光, 谢锦玉, 吕有勇. 大蒜油对人胃癌 BGC-823 细胞的生长抑制和诱导分化的作用. *华人消化杂志*, 1998, 6(1): 10-12.
- 12 苏琦, 罗招阳, 腾华, 等. 大蒜和大蒜绿茶合剂防治实验性胃癌及癌前病变中血脂的变化. *华人消化杂志*, 1998, 6(2): 112-113.
- 13 张百红, 岳红云, 李新民. 苦参碱抗癌作用与诱导肿瘤细胞凋亡. *肿瘤研究与临床*, 1999, 11(6): 402-403.
- 14 涂水平, 江石湖, 乔敏敏, 等. 天花粉蛋白对胃癌多耐药细胞的细胞毒和诱导凋亡作用. *世界华人消化杂志*, 2000, 8(2): 150-152.

- 15 叶红军, 房家智, 朱孝民, 等. 刺五加叶皂甙诱导胃癌细胞凋亡的探索. 中国老年学杂志, 1999, 19(6): 338-339.
- 16 陈瑞川, 苏金华, 马胜平, 等. 光敏化姜黄素诱导胃癌细胞凋亡. 癌症. 2000, 19(4): 321-324.
- 17 赵爱光, 杨金坤, 郑坚, 等. 脾虚与胃癌发生、发展的相关性研究. 上海中医药杂志, 1998, (5): 10-12.
- 18 沈洪薰, 陈莉, 周树军, 等. 复方参七汤治疗晚期胃癌的临床与实验研究. 华人消化杂志, 1998, 6(10): 837-740.
- 19 王冠庭, 朱金水, 徐文玉, 等. 扶正抗癌冲剂结合化疗治疗晚期胃癌的临床与实验研究. 华人消化杂志, 1998, 6(3): 214-218.
- 20 卢世云, 潘秀珍, 彭孝伟, 等. 幽门螺杆菌感染与胃粘膜上皮细胞增殖和凋亡. 世界华人消化杂志, 1999, 7(11): 975-977.
- 21 赵爱光, 杨金坤, 赵海磊. 健脾中药诱导人胃癌细胞裸小鼠移植细胞凋亡的实验研究. 世界华人消化杂志, 2000, 8(9): 737-740.
- 22 杨勤健, 雷良蔚, 李波, 等. 香龙散诱导人胃癌细胞凋亡的机理探讨. 中医杂志, 2000, 41(7): 428-430.
- 23 朱金水, 王冠庭, 徐家裕, 等. 扶正抗癌冲剂治疗晚期胃癌的临床与实验研究. 肿瘤, 1997, 17(2): 113-115.
- 24 高国林, 杨原, 杨思凤, 等. MNNG 诱发大鼠胃癌与间质血管的反应. 华人消化杂志, 1998, 6(2): 109.
- 25 范刚启, 吴旭. 活血化瘀法对胃癌前病变细胞增殖和凋亡的作用. 医学与哲学, 1999, 20(5): 26-28.
- 26 钟志贵. 大黄廑虫丸为主治疗晚期恶性肿瘤. 新中医, 1996, 28(2): 44-45.
- 27 许岸高, 李韶光, 刘集鸿, 等. 黄参胶囊治疗胃癌的细胞凋亡及一氧化氮机制研究. 世界华人消化杂志, 2000, 7(4): 364-365.
- 28 崔儒涛, 蔡淦, 程勇, 等. 乐胃煎对大鼠胃粘膜上皮异型增生细胞凋亡及调控基因的影响. 中国中西医结合脾胃杂志, 2000, 8(2): 67-69.
- 29 徐力, 王明艳, 许冬青, 等. 康尔爱片诱导人胃腺癌 SGC-7901 细胞凋亡及对 p53 基因表达影响的研究. 南京中医药大学学报, 1999, 15(6): 347-349.
- 30 Hannun YA. Apoptosis and the dilemma of cancer chemotherapy. Blood, 1997, 89(6): 1845-1853.

2002 年全国中医与中西医结合治疗常见病临床研讨会 2002 年全国针灸及推拿疗法临床应用研讨会 征 文 通 知

由中国中医药学会和中医杂志社联合主办的“2002 年全国中医与中西医结合治疗常见病临床研讨会和 2002 年全国针灸及推拿疗法临床应用研讨会”拟于 2002 年 6 月在北京举行。

2002 年全国中医与中西医结合治疗常见病临床研讨会(简称“中医会”)征文内容如下: (1)老中医临床治疗经验总结; (2)临床辨证施治的经验; (3)中医(包括民族医药)和中西医结合临床治疗的新成果、新技术、新经验介绍; (4)基础研究及理论探讨; (5)临床应用成方、验方的治疗新体会, 例如半夏泻心汤、五子衍宗丸等, 对其中一方临床新用的经验与体会; (6)临床应用单味中药的治疗体会, 例如僵蚕、鸡血藤等, 对其中一味中药临床新用的经验体会; (7)对于某方剂或其单味中药的研究新成果; (8)中西医结合治疗的新思路、新进展。

2002 年全国针灸及推拿疗法临床应用研讨会(简称“针灸会”)征文内容如下: (1)针灸治疗常见病的经验; (2)推拿、按摩及其它理疗方法治疗常见病的经验; (3)体育疗法治疗常见病的经验; (4)非药物康复疗法经验; (5)穴位埋线和割治法等等治疗常见病的经验; (6)某个新、旧穴位的临床应用经验体会; (7)常用配穴临床经验体会; (8)药物外敷、外贴、外洗等临床新用的经验体会。

以上两会征文要求: (1)征文截止日期为 2002 年 3 月 31 日; (2)每位作者只限投 1 篇; (3)文稿要求字迹工整, 字数在 2000~3000 字, 尽量不用表格, 请白留底稿, 字迹潦草者不予审阅; (4)文稿中的计量单位均须采用法定计量单位, 如“克”应为“g”, “毫升”应为“ml”, “白细胞 5000/mm³”应为“白细胞 5×10⁹/L”等等; (5)文题下署作者姓名, 作者单位名称、地址、邮政编码请写在稿纸首页末尾; (6)文稿务请加盖单位公章; (7)征文经专家评审后, 录用文章将刊登在《中医杂志》2002 年增刊上, 参会代表由中国中医药学会和中医杂志社联合颁发论文证书并授予继续教育学分; (8)请在投稿信封左下角注明“中医会”或“针灸会”字样, 来稿不退。会议具体时间、地点另行通知。欢迎电子邮件和磁盘投稿。

投稿地址:北京东直门内北新仓 18 号, 中医杂志社东方岐黄科技服务中心, 邮政编码: 100700, 电话: (010)64035632, 传真: (010)86472013, E-mail: jtcm@163.net, 联系人: 午易。

2002 年《中医杂志》将增加版面

欢迎踊跃投稿和订阅

2002 年《中医杂志》(月刊)决定增加正文版面, 由现在每期的 64 页增至 80 页。除保持原有特色栏目外, 将重点加强如下内容:

(1)**学术探讨:**如中医理论, 中医古代医家的学术思想, 中医治法, 以及有关中医学发展探讨等。(2)**临证心得:**如老中医经验, 专病治疗经验, 专法专方治疗经验, 独特用药经验, 以及医案医话等。(3)**针灸经络:**如针灸临床治疗经验, 针法灸法介绍, 穴位(尤其是新穴)临床应用体会, 针灸经络理论研究, 以及推拿按摩独特经验等。(4)**临床研究:**如中医各科临床研究报道, 中西医结合各科临床研究报道等。(5)**病例讨论:**如在病房医疗中对某疑难病例进行中医治疗临床病例讨论的完整记录和体会。(6)**中医教学:**如中医药院校教学专题讲座讲稿, 中医经典著作解析, 中医教学改革, 以及学习中医心得体会等。(7)**思路与方法:**如对某个学术问题中医和中西医结合的研究新思路与方法。(8)**临床解惑:**如在中医工作中发现某些学术问题需要专家解答, 可以来函提问。

欢迎踊跃投稿和订阅。《中医杂志》2002 年每期定价 6.80 元。本刊国内订阅代号 2-698, 国外订阅代号 M140。投稿请寄: 北京市东直门内北新仓 18 号, 邮编: 100700, 中医杂志社编辑部收, 并请写清作者单位、科室、地址、邮编及联系电话。本刊不收审稿费和版面费, 凡投寄的稿件均不退稿, 切忌一稿两投, 稿件查询电话: (010)64014411-3036。