

基于 EPOR、HMGA2 表达变化探讨康莱特防治进展期胃癌的临床研究

李华燕 李斌 黄建斌 陈利民
(广东省江门市第二人民医院 江门 529050)

摘要:目的:观察胃癌患者治疗前后 Karnofsky 评分以及 EPOR、HMGA2 表达变化,探讨康莱特注射液防治胃癌的机制研究。方法:48 例符合诊断标准、纳入标准、排除标准的胃癌患者按就诊顺序 1:1 分为对照组与治疗组。对照组给予化疗药物治疗,治疗组给予康莱特注射液联合化疗药物治疗,两组均治疗 2 个疗程。应用 Karnofsky 评分记录两组患者治疗前后生活质量积分变化,应用免疫组化技术检测两组治疗前后 EPOR、HMGA2 表达变化。结果:全部病例完成临床观察,治疗组完全缓解 0 例、部分缓解 8 例、稳定 10 例、进展 6 例,总有效率为 75.0%;对照组完全缓解 0 例、部分缓解 7 例、稳定 8 例、进展 9 例,总有效率为 62.5%;两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者 Karnofsky 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组 Karnofsky 评分高于对照组,且治疗 8 周后两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗组 EPOR、HMGA2 表达水平呈下降趋势,较治疗前差异有统计学意义。对照组 EPOR、HMGA2 表达水平较治疗前无明显变化。结论:康莱特注射液可能通过调控 EPOR、HMGA2 表达水平,提高患者生存质量,有效缓解其临床症状。

关键词:胃癌;促红细胞生成素受体;高迁移率族蛋白 A2;康莱特

Clinical Study of Kanglaite Injection in Treating Advanced Gastric Cancer Based on the Changed-expression of EPOR and HMGA2

LI Hua-yan, LI Bin, HUANG Jian-bin, CHEN Li-min
(The Second Peoples' Hospital of Jiangmen City, Jiangmen 529050)

Abstract: Objective: To explore the mechanism of Kanglaite injection by the observation of the changed-expression of the EPOR and HMGA2 and the Karnofsky score in the advanced gastric cancer patients before and after treatment. Methods: 48 Patients meet the diagnostic criteria, inclusion criteria and exclusion criteria of advanced gastric cancer were divided into the control group and the treatment group according to the order of treatment. The control group was given chemotherapy drug, and the treatment group was given Kanglaite injection combined with chemotherapy drug. The life quality score was recored according to Karnofsky score before and after treatment. The expression of HMGA2 and EPOR were detected by immunohistochemical technique. Results: All the patients were completed the clinical observation, the total efficiency of the treatment group was 75.0%, the total efficiency of the control group was 62.5%, there was a statistical significant between the two groups ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference between the two group in Karnofsky scores ($P>0.05$). But, the Karnofsky score of the treatment group was higher than that of the control group after treatment, and there was statistical significance between the two groups after second courses of treatment ($P<0.05$). Before the treatment, the expression of HMGA2 and EPOR were in the increment. Then the expression of HMGA2 and EPOR were on the decline after the treatment ($P<0.05$). The expression of HMGA2 and EPOR in the control group had no significant change ($P>0.05$). Conclusion: Kanglaite injection can effectively remissive the clinical symptoms of gastric cancer and improve the life quality by regulating the expression of EPOR and HMGA2.

Key words: Gastric cancer; Erythropoietin receptor; High mobility group protein A2; Kanglaite injection

中图分类号:R735.2

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2015.12.002

胃癌在我国发病率位于所有恶性肿瘤首位,年平均死亡率为 25.53/100 000,而肿瘤的转移是治疗失败的主要原因^[1]。上皮细胞间质化(Epithelial-Mesenchymal Transitions, EMT)是一种与肿瘤侵袭转移密切相关的一种生理现象,研究发现高迁移率族蛋白 A2(High Mobility Group Protein A2, HMGA2)可促进肿瘤细胞 EMT 发生,增加肿瘤发生浸润、转移的能力^[2-3]。促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)是一种糖蛋白造血细胞生长因子,主要由人体中的肾小管周围毛细血管床的间质细胞产生, EPO 与促红细胞生成素受体(EPOR)结合调控红系干细胞增殖、分化、成熟,促进网织红

细胞释放入血的生物学作用。Lin 等^[4]研究发现 EPO/EPOR 的表达在胃癌组织中呈上升趋势,与胃癌的生长、浸润及转移密切相关。目前化疗是进展期胃癌的主要治疗手段之一,由于进展期胃癌的预后与患者状况、病理类型、分期、肿瘤本身的生物学行为等多因素有关,应制定合理的综合治疗方案,以最大限度地改善患者的预后,延长患者的生存期^[5]。近年来,康莱特注射液治疗进展期胃癌的临床疗效得到了广泛认同,能有效提高患者免疫力及降低不良反应^[6]。笔者采用康莱特注射液联合化疗药物治疗胃癌,与单纯化疗药物治疗进行对照,通过观察主要效应指标 Karnofsky 评分变化及 EPOR、HMGA2 表

达,探讨康莱特注射液防治胃癌转移的效用机制及临床疗效。

1 临床资料

1.1 病例来源 全部病例均为 2012 年 1 月~2014 年 9 月江门市第二人民医院消化科住院患者 48 例。将患者按就诊顺序随机分为治疗组和对照组各 24 例。治疗组男 11 例,女 13 例;年龄最小 43 岁,最大 69 岁,平均 (52.43± 11.60) 岁;平均病程 (2.20± 1.61) 年;其中Ⅲ期 14 例,Ⅳ期 10 例。对照组男 12 例,女 12 例;年龄最小 42 岁,最大 67 岁,平均 (53.62± 11.80) 岁;平均病程 (2.35± 1.11) 年;其中Ⅲ期 13 例,Ⅳ期 11 例。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

1.2 西医诊断标准 根据中华人民共和国卫生部 2010 年颁布的《胃癌诊断标准》及美国联合委员会 (AJCC) 2010 年第七版胃癌 TNM 分期。

1.3 纳入标准 (1)符合胃癌诊断标准并具备病理诊断;(2)TNM 分期为Ⅲ期及Ⅳ期患者;(3)年龄 40~70 岁;(4)入组前 3 个月内未接受放、化疗;(5)经患者及家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1)无法配合治疗的患者;(2)伴随其他恶性肿瘤者;(3)孕妇及哺乳期妇女;(4)合并心、肝、肾严重损害或骨髓功能异常者。

2 研究方法

2.1 研究设计 采用开放随机平行对照方法,48 例符合诊断标准、纳入标准的胃癌患者分为对照组、治疗组。对照组给予化疗药物:第 1 天紫杉醇 135 mg/m² 静脉滴注 3 h,第 1~5 天顺铂 20 mg/m²、5- 氟尿嘧啶 500~700 mg/m² 静脉滴注。使用紫杉醇前 12.6 h 分别给予地塞米松 8 mg 口服,紫杉醇用药前半小时予地塞米松 5 mg 静脉推注、苯海拉明 50 mg 肌肉注射、西咪替丁 300 mg 静脉滴注预处理。治疗组在给予化疗药物同时联合应用康莱特 100 ml 静脉滴注。用药 4 周为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程后评价疗效。

2.2 观察指标

2.2.1 主要效应指标 采用 Karnofsky 评分标准 [7-9],评价生活质量评分的变化,治疗组和对照组分别在治疗前和治疗后各评定一次。100 分能进行正常活动,无症状和体征;90 分能进行正常活动,有轻微症状和体征;80 分勉强可进行正常活动,有一些症状和体征;70 分生活可自理,但不能维持正常生活或工作;60 分有时需人扶助,但大多时间可自理;50 分常需人照料;40 分生活不能自理,需增加特殊

照顾;30 分生活严重不能自理;20 分病重,需住院积极支持治疗;10 分病危,临近死亡;0 分死亡。治疗前后评分增加≥10 分者为好转,增加或减少未超过 10 分者为稳定,评分减少超过 10 分者为恶化。

2.2.2 次要效应指标 应用免疫组化法检测胃黏膜组织中 EPOR、HMGA2 表达变化。

2.3 检测方法 按照免疫组化 SP 法染色试剂盒说明书进行操作。用已知阳性组织切片作为阳性对照以 PBS 液代替一抗为阴性对照。根据样本阳性细胞百分比和染色强度综合评分,10 个随机高倍镜视野下无阳性细胞计 0 分,<25%计 1 分,25%~50%计 2 分,51%~75%计 3 分,>75%计 4 分。染色强度计分:未着色 0 分,淡黄色 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色 3 分。根据样本阳性细胞百分比和染色强度计分之和的结果分为:0~3 分为阴性或弱阳性,4 分为阳性和强阳性。

2.4 疗效评价标准 根据主要效应指标 Karnofsky 评分指数评价,并参照 WHO 实体瘤疗效评价标准 [10],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)进行判定。2 个疗程后评价疗效,其中总有效率=(CR+PR+SD)例数/总例数×100%。

2.5 统计学方法 数据处理采用 SPSS16.0 统计学软件包处理,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 研究结果

3.1 两组临床疗效比较 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]						
组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
治疗组	24	0	8 (33.3)	10 (41.7)	6 (25.0)	18 (75.0)*
对照组	24	0	7 (29.2)	8 (33.3)	9 (37.5)	15 (62.5)

注:经 RIDIT 分析,与对照组比较,* $R=4.537$, $P<0.05$ 。

3.2 两组不同时期 Karnofsky 评分比较 两组经过治疗后,治疗组 Karnofsky 评分高于对照组,且治疗 8 周后两组比较差异具有统计学意义。见表 2。

表 2 两组不同时期临床 Karnofsky 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后	
治疗组	24	41.32± 6.2	59.65± 5.5	65.13± 5.2 [◇]	
对照组	24	42.64± 5.1	55.45± 4.3	60.28± 3.1	

注:治疗组:治疗后 VS 治疗前, $t=10.258$, $P=0.024$;对照组:治疗后 VS 治疗前, $t=11.376$, $P=0.036$ 。治疗后:治疗组 VS 对照组,治疗 4 周后比较, $t=1.234$, $P=0.238$;治疗 8 周后比较, $t=12.212$, $^{\diamond}P=0.043$ 。

3.3 两组患者不良反应比较 两组经过治疗后,治疗组胃肠道反应率为 37.5%,白细胞减少发生率为 29.2%,贫血发生率为 20.8%,血小板减少发生率为 25.0%,转氨酶升高发生率为 16.7%,过敏反应发生

率为 0.0%; 而对照组胃肠道反应率为 62.5%, 白细胞减少发生率为 62.5%, 贫血发生率为 45.8%, 血小板减少发生率为 45.8%, 转氨酶升高发生率为 29.2%, 过敏反应发生率为 0.0%; 两组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 治疗组不良事件反生率低于对照组。见表 3。

表 3 两组患者不良反应比较(例)

不良反应项目	治疗组 (n=24)		对照组 (n=24)	
	III期	IV期	III期	IV期
胃肠道反应	4	5	9	6
白细胞减少	5	2	8	7
贫血	2	3	7	4
血小板减少	2	4	6	5
转氨酶升高	3	1	4	3
过敏反应	0	0	0	0

3.4 两组治疗前后 EPOR、HMGA2 表达水平比较
治疗组经过治疗后胃黏膜组织中 EPOR、HMGA2 阳性表达水平均明显下降 ($P<0.05$); 对照组胃黏膜组织中 EPOR、HMGA2 表达水平较治疗前无明显变化。见表 4。

表 4 两组治疗前后 EPOR、HMGA2 表达水平比较(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	EPOR	HMGA2
治疗组	24	治疗前	3.60± 0.32	3.07± 0.26
		治疗后	2.01± 0.11	2.10± 0.25
对照组	24	治疗前	2.33± 0.12	2.45± 0.30
		治疗后	2.20± 0.15	2.32± 0.31

注: 治疗组: 治疗后 VS 治疗前, $t=2.699$, $P=0.017$; 对照组: 治疗后 VS 治疗前, $t=0.637$, $P=0.537$ 。

4 讨论

胃癌的发病率及病死率非常高, 其侵袭和转移是影响胃癌患者预后及死亡的重要原因。传统化疗是胃癌的主要治疗手段之一, 但有效率低, 不良反应大。晚期胃癌患者多伴有食欲不振、消瘦、食欲减退等恶病质情况, 因此生存质量较低。本研究采用的康莱特注射液主要成分是从薏苡仁中提取的薏苡油。薏苡仁是禾本科植物的成熟种仁, 性甘、淡、微寒, 归脾、胃、肺经, 具有渗湿利水、健脾止泻、舒筋、清热排脓之功效。有研究^[10]表明康莱特注射液能够诱导肿瘤细胞凋亡, 阻滞肿瘤细胞有丝分裂, 杀伤癌细胞及提高免疫功能, 同时还可减轻放疗、化疗的毒副作用, 缓解疼痛, 稳定病情, 提高患者的生活质量, 并在预防肿瘤的复发、转移中具有重要的意义。王灿等^[12]通过循证医学分析也同样证实了康莱特联合化疗治疗胃癌的有效性。本研究发现康莱特注射液联合化疗治疗晚期胃癌, 总有效率较单用化疗高, 并且能改善患者生存质量, 改善骨髓抑制, 减少化疗所产生的不良反应和对抗恶病质的产生。

高迁移率族蛋白 (HMGs) 是一类染色质相关非组蛋白, HMG 包括 HMGA、HMGB 和 HMGN 3 个

家族, 高迁移率族蛋白 A2 (HMGA2) 是其中重要的成员之一, 其主要参与 DNA 损伤修复、基因转录调控等, 在胚胎时期常高表达与细胞生长、分化等过程相关, 一般成体组织中基本低表达或不表达^[13]。HMGA2 在肿瘤血管生成的过程中起重要作用。HMGA2 可以通过 AT-hooks 与 DNA 结合, 继而改变染色质的结构, 使之发生弯曲、拉伸、卷曲、成环或解链, 从而调节靶基因的转录, 因此又被称为构筑性转录因子。作为一种结构转录因子, 可以对大量基因的转录和活化进行调节, 特别是那些与细胞增殖和凋亡相关的基因^[14]。Ohshima 等^[15]认为 HMGA2 与 Let-7 家族负向调控, 与胃癌的侵袭性相关。查郎等^[16]认为胃癌临床转移和进展能力的主要机制可能是通过 HMGA2 上调其下游的目标基因 Snail、Twist 和 Slug 等表达, 作为 E-cadherin 基因转录的抑制物, 导致表达 E-cadherin 下调, 细胞间极性丧失而诱发 EMT, 使之具有更强的侵袭转移能力, 进而加快肿瘤进展。

人类 EPO 基因定位于 7 号染色体长臂 22 区 (7q22), 由 166 个氨基酸残基组成。EPO 促进红细胞生成的生物学效应是通过位于骨髓红系祖细胞表面的特异性 EPO 受体介导完成。EPO 与 EPOR 结合后, EPOR 形成二聚体, 再通过信号传导途径调节红系的增生和分化。有研究表明 EPO/EPOR 信号通路可影响肿瘤血管内皮微环境而导致肿瘤血管生成^[17]。Yasuda^[18]等通过标记被转移胃癌细胞的裸鼠体内的 EPO/EPOR 通路, 可发现胃癌肿瘤血管形成, 与 EPO/EPOR 的表达量具有一定的相关性。EPOR 可能和微血管密度有协同作用, 可促进肿瘤血管生成, 从而使肿瘤的生长、增殖、侵袭并转移。

本研究发现治疗组可降低 EPOR、HMGA2 表达水平, 而对照组却无明显变化。由此推测康莱特注射液治疗胃癌的疗效及胃癌患者生活质量的机制可能通过调节 EPOR 表达水平来减少肿瘤血管生成, 抑制肿瘤生长, 同时还可通过调控 HMGA2 的表达来抑制胃癌上皮间质转化从而降低胃癌细胞的侵袭性。但 EPOR 与 HMGA2 的表达调控是否具有相关性仍需进一步研究。

参考文献

[1] Lambert R, Guilloux A, Oshima A, et al. Incidence and mortality from stomach cancer in Japan, Slovenia and the United States [J]. Int J Cancer, 2002, 97: 811-818
[2] Wunderlich V, Bttger M. High mobility group proteins and cancer an emerging link [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1997, 123: 133-140
[3] Tallini G, Cin P. HMGI (Y) and HMGI-C dysregulation: a common occurrence in human tumors [J]. Adv Anat Pathol, 1999, 6: 237-246

[4]Wang L,Li HG,Xia ZS,et al.Prognostic significance of erythropoietin and erythropoietin receptor in gastric adenocarcinoma [J].World J Gastroenterol,2011,17(34):3933-3940

[5]张亮,王亚非.康莱特注射液联合化疗对晚期胃癌的疗效及对免疫功能的影响 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版),2010,30(11):1657-1659

[6]姚小健.康莱特注射液联合化疗治疗老年胃癌临床观察[J].肿瘤基础与临床,2015,28(2):160-161

[7]梁进,毕清,杨润祥.多西他赛联合奥沙利铂治疗进展期胃癌的临床观察[J].实用癌症杂志,2007,22(5):501-502

[8]张昉,陈雅敏,荆超,等.改良 DCF 方案与 FOLFOX 4 方案治疗晚期胃癌的临床疗效[J].临床肿瘤学杂志,2014,19(3):231-234

[9]Parkin DM,Bray F,Ferlay J,et al.Global cancer statistics, 2002[J].CA Cancer J Clin,2005,55(1):74-108

[10]陆彬彬,王朝霞,王莉,等.参芪扶正注射液对胃癌术后 DFC 方案辅助治疗毒副反应影响的临床观察[J].现代肿瘤医学,2013,21(3):599-600

[11]林锐.康莱特联合化疗治疗晚期胃癌[J].中国实用医药,2013,8(19):9-11

[12]王灿,王权,何曦冉.康莱特联合化疗对进展期胃癌临床疗效的 Meta 分析[J].现代中西医结合杂志,2011,20(30):3774-3777

[13]Cleyen I, Van de Ven WJ.The HMGA proteins: a myriad of functions (Review)[J].Int J Oncol,2008,32:289-305

[14]陈家庄,赖铭裕,韦丽秀.shRNA 沉默干扰 HMGA2 基因对胃癌细胞株 MKN-45 的增殖与凋亡的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2012,20(3):187-192

[15]Ohshima K,Inoue K,Fujiwara A,et al.Let-7 micro RNA family is selectively secreted into the extra-cellular environment via exosomes in a metastatic gastric cancer cell line[J].PLoS One,2010,5:e13247

[16]查郎,王子卫,张能.HMGA2 与胃癌上皮细胞间质转化的相关性 及临床意义[J].生命科学研究,2011,15(1):61-65

[17]Ribatti D,Poliani PL,Longo V,et al.Erythropoietin/erythropoietin receptor system is involved in angiogenesis in human neuroblastoma [J].Histopathology,2007,50:636-641

[18]Yasuda Y,Fujita Y,Matsuo T,et al.Erythropoietin regulates tumor growth of human malignancies [J]. Carcinogenesis,2003,24: 1021-1029

(收稿日期: 2015-11-10)

开郁散结汤 I 号治疗肝郁气滞型乳腺增生病临床观察

徐东梅

(山东省泰安市妇幼保健院 泰安 271000)

关键词: 乳腺增生病;肝郁气滞型;中药

中图分类号: R271.44

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2015.12.003

乳腺增生病为现代女性的多发病,影响着女性健康,目前尚无明确病因。中医学称之为“乳癖”,发病“责之于肝”,是情感内伤,肝气郁结致气滞血瘀,聚于乳而搏结不散,临床表现为乳房的疼痛、肿块^[1]。辨证分型为肝郁气滞证、痰瘀凝结证和冲任失调证,肝郁气滞证和痰瘀凝结证患者以气郁质为主,冲任失调证患者以气虚质为主^[2]。本文分析自拟开郁散结汤 I 号治疗肝郁气滞型乳腺增生病的临床疗效。现报道如下:

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2014 年 1~10 月乳腺门诊治疗的肝郁气滞型乳腺增生病患者 94 例,均为女性,年龄 19~48 岁,平均 36.8 岁。将其随机分为治疗组与对照组各 47 例。两组年龄、身体状况、病情及辨证分型等比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 治疗组给予开郁散结汤 I 号:香附 9 g,柴胡 9 g,瓜蒌 15 g,浙贝母 15 g,当归 9 g,郁金 9 g,白芍 12 g,延胡索 12 g,莪术 9 g,青皮 9 g,枳壳 9 g,日 1 剂,水煎 2 次混合,早晚分服。对照组给予乳癖散结胶囊 (国药准字 Z20010010)4 粒,3 次/d 口服。两组均 30 d 为 1 个疗程,2 个疗程后评估疗

效。

1.3 疗效评定标准 参照中医病证诊断疗效标准。治愈:乳房肿块及疼痛消失。好转:乳房肿块缩小,疼痛减轻或消失。未愈:乳房肿块及疼痛无变化。

1.4 统计学方法 数据用 SPSS17.0 统计软件处理,计数资料以率 (%) 表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 结果 对照组总有效率为 80.85%, 治疗组总有效率为 95.74%。两组总有效率比较,治疗组高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较					
组别	n	治愈(例)	好转(例)	未愈(例)	总有效率(%)
对照组	47	21	17	9	80.85
治疗组	47	23	22	2	95.74

2 讨论

乳腺增生病为临床常见病,病因复杂,该病的发生发展与内分泌紊乱和精神因素有关^[3]。中医学认为,本病属乳癖范畴,其发病机制为情志不遂,肝气郁结,气滞血瘀,冲任失调,乳络经脉阻滞,导致乳房疼痛、结块,主要与肝、脾、肾三脏关系最为密切^[4]。治宜疏肝理气、活血化瘀。方中柴胡、香附、青皮、枳壳疏肝理气、散结消滞;佐以白芍养(下转第 11 页)