

胃肠安颗粒剂与汤剂抑制人胃癌裸鼠皮下移植瘤生长、淋巴结转移作用比较及对 RUFY3, SNAI1, VEGF 和 EMT 蛋白的影响

李佳^{1,2}, 陈伟霞¹, 李朝燕¹, 赵爱光^{1*}

(1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200023; 2. 郑州市中医院, 郑州 450000)

[摘要] 目的: 观察胃肠安颗粒与汤剂对 MKN45 人胃癌裸鼠皮下移植瘤皮下移植瘤生长、淋巴结转移作用及对 RUN 和 FYVE 结构域蛋白 3 (RUFY3), 锌指转录因子 1 (SNAI1), 血管内皮生长因子 (VEGF) 和上皮细胞间质转化 (EMT) 蛋白的影响。方法: 建立人胃癌 MKN45 细胞裸鼠皮下移植瘤模型, 随机分为空白 (生理盐水 0.5 mL/只) 组, 胃肠安颗粒 (胃肠安颗粒 3.54 g·kg⁻¹) 组, 胃肠安煎剂 (生药 35.49 g·kg⁻¹) 组。观察各组裸鼠皮下移植瘤瘤重、腋窝淋巴结的体积, 苏木素-伊红 (HE) 染色检测各组淋巴结的形态, 免疫组化检测包括 RUFY3, SNAI1, VEGF, E-钙黏蛋白 (E-cadherin), N-钙黏蛋白 (N-cadherin), 波形蛋白 (Vimentin) 相关蛋白表达。结果: 与空白组比较, 胃肠安颗粒组和胃肠安煎剂组皮下移植瘤瘤重显著降低 ($P < 0.01$), 腋窝淋巴结体积显著减小 ($P < 0.01$); HE 染色显示淋巴结中均可见转移的肿瘤细胞; 裸鼠胃癌组织 RUFY3, SNAI1, VEGF, N-cadherin, Vimentin 蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$), E-cadherin 蛋白表达显著增加 ($P < 0.01$)。结论: 胃肠安颗粒与胃肠安煎剂在抑制人胃癌皮下移植瘤生长和淋巴结转移方面具有相同疗效, 可在一定程度上代替汤剂使用; 胃肠安颗粒和胃肠安煎剂均能降低裸鼠皮下移植瘤中 RUFY3, SNAI1, VEGF, N-cadherin, Vimentin 蛋白表达, 增加 E-cadherin 蛋白表达, 提示胃肠安可能通过调节 RUFY3, SNAI1, VEGF, EMT 相关蛋白的表达而起到抑制肿瘤转移的作用。

[关键词] 胃肠安颗粒; 人胃癌细胞; 皮下移植瘤; 淋巴结转移; RUN 和 FYVE 结构域蛋白 3 (RUFY3); 锌指转录因子 1 (SNAI1); 血管内皮生长因子 (VEGF); 上皮细胞间质转化 (EMT)

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R285.5; R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)05-0092-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190522

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181116.1503.006.html>

[网络出版时间] 2018-11-19 13:23

Inhibition Effect of Weichang'an Granule and Decoction on Tumor Growth and Lymph Node Metastasis by RUFY3, SNAI1, VEGF, EMT Related Proteins in Nude Mice with Subcutaneous Xenograft Tumor of Human Gastric Carcinoma MKN45

LI Jia^{1,2}, CHEN Wei-xia¹, LI Zhao-yan¹, ZHAO Ai-guang^{1*}

(1. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shanghai 200032, China; 2. Zhengzhou Hospital of TCM, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Weichang'an on the tumor growth and lymph node metastasis, and RUN and FYVE domain-containing protein 3 (RUFY3), Zinc finger protein 1 (SNAI1), vascular endothelial growth factor (VEGF), epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related proteins in nude mice with subcutaneous xenograft tumor human gastric carcinoma MKN45, so as to discuss the mechanism of

[收稿日期] 20180807(008)

[基金项目] 科技部重大研发计划-中医药现代化研究项目(2017YFC1700605); 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09304001); 国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2015068)

[第一作者] 李佳, 博士, 主治医师, 从事中西医结合防治消化道肿瘤研究, E-mail: 317436689@qq.com

[通信作者] * 赵爱光, 博士, 主任医师, 从事中西医结合防治消化道肿瘤研究, Tel: 021-64385700, E-mail: 2538312201@qq.com

Weichang'an on MKN45 human gastric metastasis. **Method:** The nude mice model of human gastric carcinoma MKN45 cells was established and randomly divided into normal saline group (0.5 mL/mouse), Weichang'an granule group (3.54 g·kg⁻¹) and Weichang'an decoction group (35.49 g·kg⁻¹). The tumor weight and volume of axillary lymph nodes in each group were observed. The morphology of lymph nodes in each group was detected by hematoxylin-eosin (HE) staining. The expressions of related proteins were detected by immunohistochemistry, including RUFY3, SNAI1, VEGF, E-cadherin, N-cadherin, Vimentin. **Result:** Compared with the normal saline group, the tumor weight and volume of axillary lymph node were decreased ($P < 0.01$). HE staining revealed metastatic tumor cells in all lymph nodes. The positive expression rates of RUFY3, SNAI1, VEGF, N-cadherin, Vimentin in the Weichang'an granule group and Weichang'an decoction group were lower than those in normal saline group ($P < 0.01$), while the positive expression of E-cadherin increased significantly ($P < 0.01$). **Conclusion:** Both Weichang'an granule and Weichang'an decoction can inhibit the tumor growth and metastasis of axillary lymph nodes, obviously down-regulate the expressions of RUFY3, SNAI1, VEGF, N-cadherin, Vimentin and up-regulate the expression of E-cadherin in human gastric MKN45 subcutaneous transplanted tumor in nude mice. This suggested that Weichang'an may inhibit the tumor metastasis through regulation expressions of RUFY3, SNAI1, VEGF and EMT-related proteins.

[**Key words**] Weichang'an granule; human gastric cancer cell; subcutaneous transplanted tumor; lymph node metastasis; RUN and FYVE domain-containing protein 3 (RUFY3); Zinc finger protein1 (SNAI1); vascular endothelial growth factor (VEGF); epithelial-mesenchymal transition (EMT)

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,大部分患者在初诊时已属晚期。尽管胃癌的诊疗技术发展迅速,但胃癌的转移仍然是阻碍胃癌治疗的主要原因之一。“胃肠安”是上海市名中医邱佳信教授经验方,在预防复发、延长生存期方面疗效确切,在临床中已应用 30 余年^[1-3]。中药煎剂是目前临床中最常见的剂型,中药颗粒剂型因为既保持了汤剂吸收快、显效迅速等优点,又避免了汤剂服用前煎煮、费时耗能、久置易变质等不足,在临床中也得到了广泛的应用^[4]。中药颗粒剂型与传统中药煎剂是否具有差别,一直争议不断。本课题组前期研究发现胃肠安颗粒剂和胃肠安煎剂一样均能抑制人胃癌皮下瘤的生长,并具有抑制胃癌细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡及促进分化作用^[5],但其在抑制胃癌转移的方面仍不明确。本课题组前期研究还发现人胃癌细胞 MKN45 裸小鼠皮下移植瘤可发生腋下淋巴结的转移^[6]。故本研究以 MKN45 人胃癌细胞构建裸鼠皮下移植瘤模型,观察胃肠安颗粒与煎剂对皮下移植瘤生长、淋巴结转移作用及对 RUN 和 FYVE 结构域蛋白 3(RUFY3),锌指转录因子 1(SNAI1),血管内皮生长因子(VEGF)和上皮细胞间质转化(EMT)相关蛋白的影响,探讨胃肠安抑制胃癌转移的作用机制。

1 材料

1.1 动物及细胞株 雌性裸小鼠 BALB/C-nu/nu

24 只,体质量 16~20 g,7~8 周龄,由上海市肿瘤研究所 SPF 级实验动物室提供并饲养,合格证号 SCXK(沪)2002-0001,本次实验动物获得上海中医药大学实验动物伦理委员会同意,使用许可证号 SYXK(沪)2002-0009。人胃癌 MKN45 细胞株由华东理工大学药学院刘建文课题组惠赠。

1.2 药物制备 胃肠安煎剂由太子参 12 g,炒白术 12 g,茯苓 15 g,姜半夏 9 g,陈皮 9 g,红藤 30 g,野葡萄藤 30 g,牡蛎 30 g,夏枯草 9 g,壁虎 3 条,绿萼梅 9 g 组成,单味生药由上海中医药大学附属龙华医院提供,由该院药剂科主任中药师奚燕鉴定为正品,采用水煎剂,生药含量 240 g·L⁻¹(成人与裸鼠剂量比为 9:1,裸鼠体质量约为 20 g,成人体质量 70 kg,裸鼠生药量为 0.7 g/只),高温灭菌,4 ℃ 备用。前期 HPLC 进行定量测定胃肠煎剂中的有效成分橙皮苷,橙皮苷是一个稳定、可控的组成部分,橙皮苷 HPLC 检测便于胃肠安浓度的监测^[7]。胃肠安颗粒由江阴天江药业提供,批号 1507342,采用提取、浓缩、喷雾干燥等方法制成,保持了原煎剂的特色,调节质量浓度 140 g·L⁻¹,1 剂中药提取胃肠安颗粒 27.5 g,胃肠安煎剂 240 g·L⁻¹与胃肠安颗粒 140 g·L⁻¹所含生药量相同。

1.3 试剂及仪器 RUFY3,SNAI1 单克隆抗体(美国 Abcam 公司,批号分别为 AB89147,AB53519); VEGF 单克隆抗体(美国 Proteintech 公司,批号

26157-1-AP); E-钙黏蛋白 (E-cadherin), 波形蛋白 (Vimentin) 单克隆抗体 (美国 Abgent 公司, 批号分别为 AW5389, AP2739B); N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 单克隆抗体 (美国 Affinity 公司, 批号 AF4039); 二抗 (美国 Proteintech 公司, 批号 SA00001-1); 苏木素-伊红 (HE, 碧云天生物技术有限公司, 批号 C0105)。

Edex XS 型细胞计数仪 (瑞士 Roche 公司); Hera Cell 型细胞培养箱 (德国 Heraeus 公司); AlphaClean 1300 型超净工作台 (香港 Heal Force 公司); DMI3000B 型荧光倒置显微镜 (德国 Leica 公司); DXM1200 型倒置显微镜 (日本 Nikon 公司) BB 5060 型 CO₂ 培养箱 (美国 Thermo 公司)。

2 方法

2.1 细胞培养 人胃癌 MKN45 细胞培养于完全 1640 培养基 (含 10% 胎牛血清, 1% 青-链霉素) 中, 置于细胞培养箱, 37 °C 5% CO₂ 连续培养。2 ~ 3 d 传代 1 次, 实验取对数生长期细胞。

2.2 动物模型建立 24 只雌性 BALB/C-nu/nu 7 周龄裸小鼠均按以下方法造模, 取 MKN45 单细胞悬液计数, 调整细胞密度至 5 × 10⁶ 个/mL, 分别注射至裸小鼠的右侧腋下皮下, 造模后第 7 天, 当皮下肿瘤生长至可测量的范围时, 成功构建胃癌皮下移植瘤模型^[7]。

2.3 分组与干预 将 24 只移植瘤裸鼠随机分为胃肠安煎剂组、胃肠安颗粒组、空白组, 由分组当日进行开始干预, 空白组生理盐水灌胃 (ig); 胃肠安颗粒 (3.54 g·kg⁻¹) 组、胃肠安煎剂 (35.49 g·kg⁻¹) 组 ig 相应药物, 每次 0.5 mL, 1 次/d, 共 28 d, 药物剂量按既往研究结果选取最大抑瘤作用组^[7]。实验结束后, 颈椎脱臼处死小鼠, 称取瘤块, 计算抑瘤率; 剥离接种同侧的腋窝淋巴结, 拍照并测量体积。抑瘤率 = (空白组平均瘤重 - 治疗组平均瘤重) / 空白组平均瘤重 × 100%。

2.4 HE 染色观察淋巴结形态 取淋巴结进行常规固定、包埋、切片、脱蜡、水化等处理, 使用苏木精和伊红进行染色, 之后经脱水透明、封固。染色切片在显微镜放大 100 倍下, 随机选取 10 个视野进行拍照观察。

2.5 免疫组化检测瘤体组织中蛋白的表达 取瘤体进行常规固定、包埋、切片、脱蜡、水化等处理, H₂O₂ 消除内源性过氧化物酶, 微波修复抗原, 10% 正常山羊血清封闭 30 min, 滴加 RUFY3, SNAI1, VEGF, N-cadherin, Vimentin, E-cadherin (1 : 200) 抗体, 室温孵育 60 min, 磷酸盐缓冲液 (PBS) 冲洗后加

入二抗孵育 30 min, 经 DAB 显色后, 苏木素复染, 中性树脂封片。RUFY3, SNAI1, VEGF, N-cadherin, Vimentin, E-cadherin 蛋白阳性表达于细胞的不同部位, 染色的切片在显微镜放大 400 倍视野下, 有棕黄色颗粒沉着, 随机选取 10 个视野进行拍照, 并使用软件 Image J 分析图像, 计算每个视野的阳性细胞数。

2.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析, 计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示, 方差齐性检验后, 采用单因素方差分析, 均数间多重比较采用 LSD 检验, SNK 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 胃肠安不同剂型对 MKN45 裸小鼠皮下移植瘤重及抑瘤率的影响 与空白组比较, 胃肠安颗粒组和胃肠安煎剂组瘤重显著降低 ($P < 0.01$)。胃肠安颗粒和胃肠安煎剂对 MKN45 裸小鼠皮下移植瘤的生长均具有抑制作用, 抑瘤率分别为 56.42%, 51.4%。见表 1。

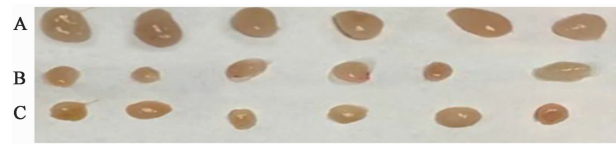
表 1 胃肠安对裸小鼠胃癌瘤重、抑瘤率及腋窝淋巴结体积的影响
Table 1 Effect of Weichang'an on tumor weight, inhibitory rate and volume of axillary lymph node ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	瘤重 /g ($\bar{x} \pm s, n = 8$)	抑瘤率 /%	淋巴结体积 /mm ³ ($\bar{x} \pm s, n = 8$)
空白	-	1.79 ± 0.18	-	3.02 ± 0.45
胃肠安煎剂	35.49	0.78 ± 0.11 ¹⁾	56.42	1.58 ± 0.22 ¹⁾
胃肠安颗粒	3.54	0.87 ± 0.10 ¹⁾	51.40	1.63 ± 0.19 ¹⁾

注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

3.2 胃肠安不同剂型对 MKN45 胃癌裸小鼠腋窝淋巴结转移的影响 各组裸鼠处死后, 经腋窝淋巴结剥离均可见肿大的淋巴结。HE 染色显示各组淋巴结中均可见转移的肿瘤细胞, 且比周围的淋巴细胞较大, 且具有细胞核分裂象, 证实为转移性淋巴结。见图 1, 2。与空白组比较, 胃肠安颗粒组和胃肠安煎剂组腋窝淋巴结体积减小 ($P < 0.01$), 胃肠安颗粒组和胃肠安煎剂组腋窝淋巴结体积组间差异无统计学意义。胃肠安颗粒组与胃肠安煎剂组均可抑制胃癌裸小鼠皮下移植瘤腋窝淋巴结转移。见表 1。

3.3 胃肠安不同剂型对 RUFY3, SNAI1, VEGF 蛋白表达的影响 RUFY3 蛋白表达主要定位于细胞质、细胞膜; SNAI1 蛋白表达主要位于细胞质、细胞核; VEGF 蛋白表达主要位于细胞质。与空白组比较, 胃肠安颗粒组、胃肠安煎剂组 RUFY3, SNAI1, VEGF 蛋白阳性表达率显著减少 ($P < 0.01$), 胃肠安



A. 空白组; B. 胃肠安煎剂组; C. 胃肠安颗粒组(图 2~4 同)

图 1 胃肠安对裸小鼠腋窝淋巴结形态的影响

Fig. 1 Effect of Weichang'an on morphology of axillary lymph nodes in human gastric cancer MKN45 nude mice in each group

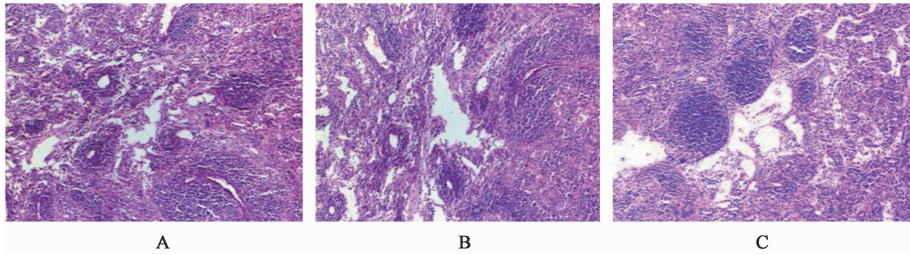


图 2 胃肠安对裸小鼠腋窝转移性淋巴结形态的影响(HE, ×100)

Fig. 2 Effect of Weichang'an on morphology of axillary metastatic lymph nodes in human gastric cancer MKN45 nude mice in each group (HE, ×100)

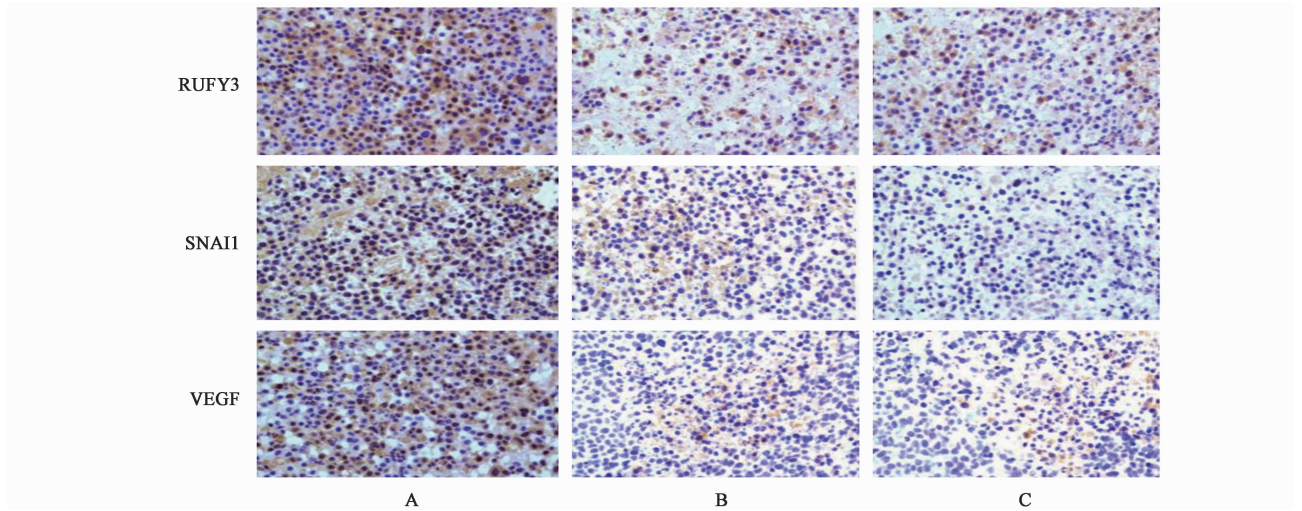


图 3 胃肠安对裸小鼠皮下移植瘤组织 RUFY3, SNAI1, VEGF 蛋白表达的影响(免疫组化, ×400)

Fig. 3 Effect of Weichang'an on expressions of RUFY3, SNAI1 and VEGF in human gastric cancer MKN45 subcutaneous transplant tumor tissue in each group(IHC, ×400)

($P < 0.01$), E-cadherin 蛋白阳性表达率增加($P < 0.01$), 胃肠安颗粒组和胃肠安煎剂组 N-cadherin, Vimentin, E-cadherin 蛋白阳性表达率组间差异无统计学意义。见图 4, 表 2。

4 讨论

中医学对胃癌可归纳为“胃脘痛”“反胃”“积聚”等范畴。对肿瘤的侵袭转移也有描述,《黄帝内经·灵枢》记载:“虚邪之中人也……留而不去,传舍于经,留着于脉,稽留不去,息而成积。”可见肿瘤的侵袭转移病因病机可归纳为正气不足,邪毒侵袭,留之不去,渐而成积,积久则发生转移,可留于脉,注于

颗粒组和胃肠安煎剂组 RUFY3, SNAI1, VEGF 蛋白阳性表达率组间无统计学差异。见图 3, 表 2。

3.4 胃肠安不同剂型对 N-cadherin, Vimentin, E-cadherin 蛋白表达的影响 N-cadherin 蛋白表达主要位于细胞膜、细胞质; Vimentin 蛋白表达主要位于细胞质; E-cadherin 蛋白表达主要位于细胞质、细胞膜。与空白组比较, 胃肠安颗粒组、胃肠安煎剂组 N-cadherin, Vimentin 蛋白阳性表达率显著减少

胃肠。上海市名中医、龙华医院名中医邱佳信教授总结临床实践经验, 基于中医经典理论知识, 提出了胃癌的主要病机为以脾虚为本, 热毒、湿阻、痰凝、气滞、血瘀为标, 确立了以健脾益气为基础的胃肠安方, 辅以清热解毒、化痰祛湿、软坚散结的治则。方中太子参、白术、茯苓、白扁豆等共为君药, 同奏健脾理气之功效; 牡蛎、夏枯草软坚化痰, 姜半夏、青陈皮等和胃理气; 而红藤、莪莪等起佐使作用^[8]。多年的临床的发现胃肠安在改善患者的生活质量, 延长患者的生存期和降低患者的术后复发转移率具有显著疗效。

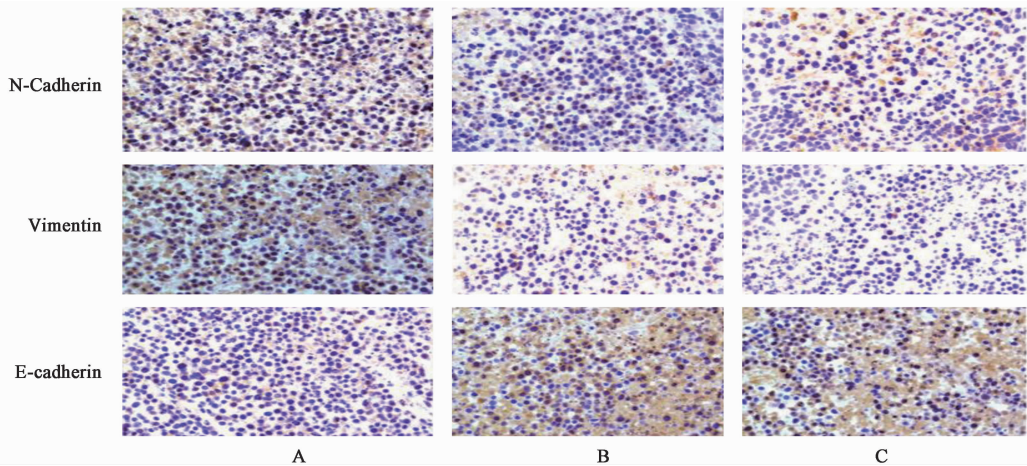


图 4 胃肠安对裸小鼠皮下移植瘤组织 N-cadherin, Vimentin, E-cadherin 蛋白表达的影响(免疫组化, ×400)

Fig. 4 Effect of Weichang'an on expressions of N-cadherin, Vimentin and E-cadherin in human gastric cancer MKN45 subcutaneous Transplant tumor tissue in each group(IHC, ×400)

表 2 胃肠安对裸小鼠皮下移植瘤组织侵袭转移相关蛋白染色阳性率的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effect of Weichang'an on positive staining rates of subcutaneous transplant tumor tissue invasion and metastasis-related proteins in each group($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	RUFY3	SNAIL	VEGF	N-cadherin	Vimentin	E-cadherin	%
空白	-	59.92 ± 2.17	54.07 ± 4.08	55.29 ± 3.69	60.06 ± 3.95	40.00 ± 3.05	30.24 ± 3.46	
胃肠安煎剂	35.49	36.79 ± 2.83 ¹⁾	15.50 ± 3.77 ¹⁾	12.59 ± 4.07 ¹⁾	14.00 ± 2.84 ¹⁾	15.05 ± 2.59 ¹⁾	53.77 ± 4.32 ¹⁾	
胃肠安颗粒	3.54	29.54 ± 3.11 ¹⁾	11.22 ± 3.92 ¹⁾	10.93 ± 4.88 ¹⁾	12.80 ± 3.09 ¹⁾	7.38 ± 3.28 ¹⁾	64.08 ± 5.14 ¹⁾	

本研究中胃肠安颗粒的不仅使用方便、稳定,还具有别于普通配方颗粒的制作工艺,有效的保持煎剂的配伍特色^[5]。本实验发现与空白组比较,胃肠安颗粒组和胃肠安煎剂组瘤重显著降低,胃肠安颗粒组和胃肠安煎剂组瘤重组间无统计学差异。说明胃肠安颗粒和胃肠安煎剂具有同样作用,对人胃癌裸小鼠皮下移植瘤的生长均具有抑制作用。各组裸鼠处死后,经腋窝淋巴结剥离均可见肿大的淋巴结,并经 HE 染色显示均可见转移的肿瘤细胞,证实为转移性淋巴结。与空白组比较,胃肠安颗粒组和胃肠安煎剂组腋窝淋巴结体积减小,胃肠安颗粒组和胃肠安煎剂组腋窝淋巴结体积组间无统计学差异。说明胃肠安颗粒组与煎剂组均可抑制胃癌裸小鼠皮下移植瘤腋窝淋巴结的转移。

胃癌的侵袭转移是一个多步骤、多因素共同参与的复杂过程,肿瘤细胞侵袭转移受肿瘤细胞的上皮-间质转化、肿瘤血管生成及肿瘤转移癌基因与抑癌基因等多种因素的调控和影响^[9]。RUFY3,又称为 RIPX,属于 RUFY 蛋白家族,RUFY3 蛋白参与调控多种细胞活动过程,包括细胞迁移、肌动蛋白细胞

骨架的运动、脂质修饰、膜转运和细胞信号传导。过表达 RUFY3 可以诱导细胞周围形成富含肌动蛋白微丝(F-actin)的伪足,从而促进胃癌细胞的侵袭和转移^[10]。XIE 等^[11]报道 RUFY3 可促进大肠癌的增殖、侵袭和转移,并且过表达的 RUFY3 可以增强由转化生长因子(TGF)- β 和 5-FU 耐药引起的 EMT。本课题组前期全基因表达谱芯片筛选出包括 45 个以上差异表达基因,PCR 验证有显著差异的就有 RUFY3。并且体外实验从蛋白水平验证了胃肠安可降低 RUFY3 蛋白表达水平。本次免疫组化的结果发现胃肠安颗粒组和胃肠安组瘤体内细胞的 RUFY3 蛋白阳性表达率均低于空白组,说明胃肠安抑制胃癌转移的作用,可能与抑制 RUFY3 蛋白表达有关。

EMT 是上皮细胞失去上皮特性而获得间质特性的转化过程,并伴随着细胞极性破坏、细胞间黏附力减弱和细胞运动性增强等一系列改变。肿瘤细胞发生 EMT 的标志为 E-cadherin 下调和 N-cadherin, Vimentin 上调,伴随着侵袭和迁移能力的增强,从而促进了肿瘤的转移^[12]。Snail 作为重要的转录调节

因子,具有促进 EMT 的作用。Snail 可通过结合 E-cadherin 启动子上的 E-box 作用元件从而发挥抑制 E-cadherin 转录的作用^[13]。血管生成是肿瘤生长和转移的必要条件,VEGF 是促进肿瘤血管新生和转移的关键调控因子。VEGF 是目前抗肿瘤侵袭转移最重要治疗靶点之一,能通过不同途径参与肿瘤的侵袭转移,如促进血管生成、提高血管通透性、调节肿瘤免疫及诱导内皮细胞黏附分子的表达等^[14-15]。

综上,胃肠安颗粒与胃肠安煎剂在抑制人胃癌皮下移植瘤生长和淋巴结转移方面具有相同疗效,不仅用药方法便捷,还可在一定程度上代替汤剂使用。免疫组化结果显示,经胃肠安颗粒和胃肠安煎剂治疗后,裸鼠胃癌组织 RUFY3, SNAI1, VEGF, N-cadherin, Vimentin 蛋白表达均显著降低, E-cadherin 蛋白表达显著增加。提示胃肠安可能通过调节 RUFY3, SNAIL, VEGF, EMT 相关蛋白的表达而起到抑制肿瘤转移的作用。

[参考文献]

[1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.

[2] 朱晓虹,赵爱光,李宏伟,等. 基于健脾为基础的辨证治疗方案对ⅢC期胃癌根治术后患者无病生存期的影响[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(7): 569-574.

[3] ZHAO L, ZHAO A G, ZHAO G, et al. Survival benefit of traditional chinese herbal medicine (a herbal formula for invigorating spleen) in gastric cancer patients with peritoneal metastasis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, doi:10. 1155/2014/625493.

[4] 陈彬,赵爱光. 中药汤剂及主要新剂型的研究现状[J]. 世界中医药, 2014, 9(3): 396-399.

[5] 陈伟霞,牛焱飞,邹煜明,等. 胃肠安对人胃癌裸鼠皮下移植瘤的抑制作用[J]. 中国实验方剂学杂志,

2018, 24(1): 91-95.

[6] LIANG X, CHEN W, SHI H, et al. PTBP3 contributes to the metastasis of gastric cancer by mediating CAV1 alternative splicing [J]. Cell Death Disease, 2018, 9(5): 569-581.

[7] 赵爱光,杨金坤,尤圣富,等. 中药胃肠安诱导裸鼠胃癌移植瘤细胞凋亡的途径及基因调控的研究[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(3): 287-297.

[8] 陈伟霞,陈彬,竹永宝,等. 邱佳信教授健脾类复方胃肠安在胃癌治疗中的研究进展[J]. 世界中医药, 2017, 12(11): 2864-2868.

[9] 单磊,汪子书. 胃癌转移分子机制研究进展[J]. 包头医学院学报, 2017, 33(10): 121-124.

[10] XIE R, WANG J, LIU X, et al. RUFY3 interaction with FOXK1 promotes invasion and metastasis in colorectal cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 3709-3719.

[11] XIE R, WANG J, TANG W, et al. Ruffy3 promotes metastasis through epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer[J]. Cancer Lett, 2017, doi: 10. 1016/j. canlet. 2017. 01. 001.

[12] 朱登峰,姜波健. 胃癌转移中上皮间质转化的作用及其调控机理[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2015, 22(10): 1284-1288.

[13] YANG Y J, LI Z B, ZHANG G R, et al. Snail-induced epithelial-mesenchymal transition in gastric carcinoma cells and generation of cancer stem cell characteristics [J]. Gen Mol Res, 2016, 15(3): 15038510.

[14] 段腾,田菲,彭馨乐,等. 扶正散结方对非小细胞肺癌的抑瘤作用及对血清 VEGF, TSGF 的调控机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(9): 164-168.

[15] LIU D, WANG N, SUN Y, et al. Expression of VEGF with tumor incidence, metastasis and prognosis in human gastric carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2018, 22(4): 693-700.

[责任编辑 张丰丰]