

加味左金丸对大鼠胃癌前病变胃黏膜EGFR、VEGF、C-met、Bcl-2、P53表达的影响

胡运莲, 姜楠, 谭大琦

■背景资料

新观点认为癌变的过程特点是调控失常, 有潜在的逆转可能, 那么, 逆转治疗也重在调控. 多年来研究表明中医药对胃癌前病变有一定逆转作用, 但胃癌前病变阶段存在哪些基因调控异常和中医药对其是否具有调控作用尚不清楚.

胡运莲, 湖北省中医院消化内科 湖北省武汉市 430061
姜楠, 谭大琦, 湖北省中医院中心实验室 430061
胡运莲, 女, 1964-10-18, 湖北宜昌人, 汉族, 2005年湖北中医药大学博士, 主任医师、副教授, 主要从事胃癌的防治方面的研究.
湖北省教育厅资助项目, No. 2003A006
通讯作者: 胡运莲, 430061, 湖北省武汉市武昌区花园山4号, 湖北省中医院消化内科. alianhu1018@163.com
电话: 027-88929327 传真: 027-88020865
收稿日期: 2005-12-18 接受日期: 2006-02-11

Effect of Jiawei Zuojin Wan on expression of epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor, C-met, Bcl-2 and P53 protein in rats with gastric precancerous lesions

Yun-Lian Hu, Jiang Nan, Da-Qi Tan

Yun-Lian Hu, Digestive internal Department, Hubei Provincial Traditional Chinese Medicine Hospital, Wuhan 430061, Hubei Province, China
Jiang Nan, Da-Qi Tan, Focus Lab, Hubei Provincial TCM Hospital, Wuhan 430061, Hubei Province, China
Supported by the Education Department of Hubei Province, No. 2003A006
Correspondence to: Dr. Yun-Lian Hu, Digestive internal Department, Hubei Provincial TCM Hospital, 4 Mount Huayuan, Wuchang, Wuhan 430061, Hubei Province, China. alianhu1018@163.com
Received: 2005-12-18 Accepted: 2006-02-11

Abstract

AIM: To observe the effect of Jiawei Zuojin Wan (JZW) on the expression of epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor (VEGF), C-met, Bcl-2 and P53 protein in rats with gastric precancerous lesions (GPL), and to study the possible mechanism of AZP in the treatment of GPL.

METHODS: The model of GPL was established mainly through N-methyl-N-nitro N-nitrosoguanidine (MNNG) together with other factors including 56°C NaCl solution (150 g/L), sodium deoxycholate (8.5 g/L), alcohol stimulation (400 mL/L),

ranitidine (0.3 g/L), and undue hunger and over-eating. The 43 survived rats after modeling were randomly divided into spontaneous recovery (SR), retinoic acid (RA), and high-, moderate-and low-dose JZW group. After the corresponding treatment, the rates of EGFR, VEGF, C-met, Bcl-2 and P53 protein expression was detected by immunohistochemical method in each group.

RESULTS: The rates of EGFR expression in high- and moderate-dose JZW, VEGF expression in moderate-and low-dose JZW, and Bcl-2 expression in high-, moderate- and low-dose JZW were distinctly lower than those in SR group (EGFR: 25.0%, 0 vs 100%, $P < 0.05$, $P < 0.01$; VEGF: 12.5%, 25.0% vs 100%, both $P < 0.05$; Bcl-2: 12.5%, 0, 25.0% vs 100%, $P < 0.01$ or $P < 0.05$), respectively. There were no significant difference in expression rate of EGFR, VEGF, and Bcl-2 protein between JZW groups and RA group ($P > 0.05$). The expression of C-met protein was not significantly different between JZW groups, SR and RA group ($P > 0.05$). The expression rates of P53 protein in all groups were negative.

CONCLUSION: JZW is effective in the treatment of rats with GPL by inhibiting the expression of EGFR, VEGF and Bcl-2 protein.

Key Words: Adjusted Zuojin pills; Gastric precancerous lesions; Epidermal growth factor receptor; Vascular endothelial cell growth factor; C-met; Bcl-2; P53

Hu YL, Jiang N, Tan DQ. Effect of Jiawei Zuojin Wan on expression of epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor, C-met, Bcl-2 and P53 protein in rats with gastric precancerous lesions. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2006;14(7):650-654

摘要

目的: 观察加味左金丸对大鼠胃癌前病变胃黏膜EGFR、VEGF、C-met、Bcl-2、P53表达的影响.

方法: 采用MNNG、0.3 g/L雷尼替丁、56°C

■研发前沿

胃黏膜上皮细胞癌变机制及中医药对胃癌前病变阻断或逆转治疗机制仍是本研究领域的热点和重点.

150 g/L盐水、8.5 g/L脱氧胆酸钠、400 mL/L乙醇、饥饿失常等多因素造模, 存活的43只大鼠随机分为自然恢复组、维甲酸组、加味左金丸高、中、低剂量组, 各组大鼠作相应的处理后, 免疫组化法检测各组大鼠胃黏膜组织EGFR、VEGF、C-met、Bcl-2、P53表达水平。

结果: 加味左金丸高、中组EGFR(25.0%, 0 vs 100%, $P<0.05$, $P<0.01$), 中、低组VEGF(12.5%, 25.0% vs 100%, 均 $P<0.05$)、以及高、中、低组Bcl-2蛋白(12.5%, 0, 25.0% vs 100%, $P<0.01$ 或 $P<0.05$)阳性率与自然恢复组比较差异有统计学意义, 与维甲酸组比较差异无统计学意义($P>0.05$); 加味左金丸各组C-met蛋白阳性率与自然恢复组、维甲酸组比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 各组均未见P53表达。

结论: 加味左金丸通过下调EGFR、VEGF、Bcl-2蛋白表达而抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡, 进而发挥治疗大鼠胃癌前病变的作用。

关键词: 加味左金丸; 胃癌前病变; EGFR; VEGF; C-met; Bcl-2; P53

胡运莲, 姜楠, 谭大琦. 加味左金丸对大鼠胃癌前病变胃黏膜癌基因EGFR、VEGF、C-met、Bcl-2、P53表达的影响. 世界华人消化杂志 2006;14(7):650-654
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/650.asp>

0 引言

癌变过程不仅存在细胞增生异常, 而且也存在细胞凋亡异常. 细胞增生与凋亡是受基因控制的, 原癌基因的激活或/和抑癌基因的失活是其重要原因. 原癌基因产物表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子(VEGF)、肝细胞生长因子受体(C-met)、凋亡抑制因子-2(Bcl-2)和抑癌基因产物P53分别与细胞增生或凋亡关系的研究已有较多报道, 但同时研究5个基因和中、西药物对其影响的报道尚未见到. 加味左金丸是全国第二批名老中医药专家程丽芳教授的经验方, 原汤剂临床应用30余年. 先期的临床研究^[1]和实验研究^[2]表明, 加味左金丸对大鼠胃癌前病变有较好的逆转治疗作用(包括对大鼠一般情况、体质量及胃黏膜肉眼观和显微镜镜下观的改善), 其获效机制之一是通过抑制端粒酶活性、细胞增殖活性及COX-2蛋白的高表达而实现的(另文发表). 我们又观察了大鼠胃癌前病变胃黏膜癌基因EGFR、VEGF、C-met、Bcl-2、P53表

达情况及加味左金丸对其影响, 以进一步探讨加味左金丸的可能治疗机制。

1 材料和方法

1.1 材料 甲硝基亚硝基胍(MNNG)为Fluka公司产品, 每周用双蒸水配成1 g/L的母液4℃避光储存, 临用时用双蒸水配成所需浓度; 脱氧胆酸钠购自湖北省医药公司; 维甲酸由上海第六制药厂生产; 雷尼替丁由杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药有限公司生产; 乙醇用双蒸水稀释成400 mL/L的浓度; 加味左金丸水煎液由黄连6 g, 吴茱萸6 g, 党参10 g, 茯苓10 g, 醋柴胡10 g, 白芍15 g, 法半夏10 g, 三七粉3 g(冲), 莪术10 g, 白花蛇舌草15 g, 百合10 g, 炙甘草6 g组成, 由湖北省中医院中药制剂室供给, 浓度为2 kg/L. 即用型EGFR、VEGF、C-met、Bcl-2、P53免疫组织化学染色SP试剂盒; EGFR、VEGF、C-met、Bcl-2、P53多克隆抗体, DAB即用型显色试剂盒, 均购自北京中山生物技术公司. 显微摄像全自动图像分析仪由武汉大学医学院病理教研室提供, 软件为同济千屏影像工程公司HPIAS2000型图像分析软件。

1.2 方法 选用SPF级6周龄SD♂大鼠60只, 体质量100-120 g(武汉市疾病预防控制中心提供). 造模参照严茂祥 *et al*^[3-5]综合造模方法并加以改进. 大鼠自购进后适应性喂养1 wk. 从60只大鼠中随机抽取10只作为正常组, 其余50只用于造模. 正常组大鼠不做任何处理; 造模大鼠每日自由饮用100 mg/L MNNG液(饮料瓶用油漆涂黑避光)、进食含0.3 g/L雷尼替丁的纯鼠饲料、上午用56℃ 150 g/L的氯化钠液按10 mL/kg灌胃, 进食2 d, 禁食1 d, 进食当天下午用8.5 g/L脱氧胆酸钠溶液按10 mL/kg灌胃, 禁食当天下午用400 mL/L乙醇按10 mL/kg灌胃, 连续24 wk. 24 wk末时随机抽取正常组和造模大鼠各1只, 杀检, 观察组织病理学变化(以HE染色光学显微镜下观察的结果为主), 确认模型是否成功. 造模过程中共死亡6只. 模型成功后, 将造模存活的43只大鼠随机分为自然恢复组11只, 维甲酸组8只, 加味左金丸高、中、低剂量组(简称高、中、低剂量组)各8只. 高剂量组每日每只按20 g/kg(相当于成人1 d用量的2倍)灌胃, 中剂量组按10 g/kg(相当于成人1 d用量)灌胃, 低剂量组按5 g/kg(相当于成人1 d用量的一半)灌胃. 维甲酸组按40 mg/kg灌胃. 上述治疗16 wk. 自然恢复组同正常组大鼠常规饮食. 40 wk末所有

■ 相关报道

1 白兆芝, 白震宁. 中医药对胃癌前病变基因缺失及点突变的调节作用与辨治思路. 山西中医 2000; 16: 8-10
2 胡玲, 劳绍贤, 周福生. 胃炎消对胃癌前病变相关靶基因蛋白表达的调控作用. 浙江中西医结合杂志 2001; 11: 334-336

■创新盘点

1 尽量模拟人的患病因素,采用7种因素造模。

2 加味左金丸以调和肝胃(脾)、辛开苦降、行气活血,兼调寒热和辅抗癌药物为立法依据。

表 1 大鼠胃黏膜EGFR, VEGF, C-met, Bcl-2, P53蛋白阳性表达 n (%)

分组	n	EGFR	VEGF	C-met	Bcl-2	P53
正常组	9	1 (11.1)	0 (0)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)
自然恢复组	5	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	0 (0)
维甲酸组	8	3 (37.5)	2 (25.0) ^a	5 (62.5)	1 (12.5) ^b	0 (0)
高剂量组	8	2 (25.0) ^a	3 (37.5)	5 (62.5)	1 (12.5) ^b	0 (0)
中剂量组	8	0 (0) ^b	1 (12.5) ^a	3 (37.5)	0 (0) ^b	0 (0)
低剂量组	8	1 (12.5)	2 (25.0) ^a	4 (50.0)	2 (25.0) ^a	0 (0)

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs 自然恢复组。

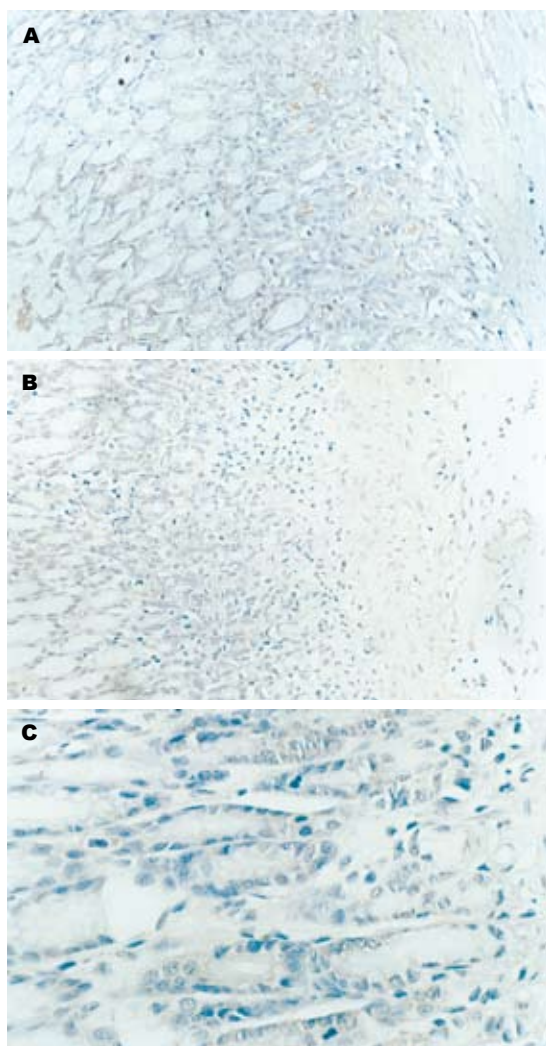


图1 加味左金丸中剂量组EGFR、VEGF、Bcl-2蛋白的表达。
A: EGFR; B: VEGF; C: Bcl-2。

动物禁食1 d, 处死, 剖腹取胃, 沿胃大弯剪开, 生理盐水冲洗, 肉眼观察, 平铺于硬纸板上, 于胃窦部剪取组织1块, 40 g/L多聚甲醛固定, 石蜡包埋, 切片5 μ m, 免疫组织化学染色。PBS代替一抗作阴性对照, 已知阳性切片作阳性对照。免疫组化染色阳性为棕色或黄褐色。EGFR定位于胞质及胞膜上; VEGF定位于胞质; C-met定位于胞

质; Bcl-2定位于胞质或胞膜; P53定位于胞核。采用显微摄像计算机图像分析系统。数5个以上高倍视野, 不少于1 000个细胞。

EGFR染色结果以阳性百分率表示, 并根据染色深浅和阳性细胞百分数, 将阳性强度判为(+)弱阳性(0%-25%), (++)中等度阳性(25%-50%), (+++)强阳性(>50%)。VEGF阳性细胞按如下方法统计, (-): 无阳性细胞或阳性细胞<5%; (+): 阳性细胞数为5%-20%; (++)阳性细胞数为20%-60%; (+++)阳性细胞数为>60%。C-met阳性细胞按如下方法统计, (-): 无阳性细胞或阳性细胞<30%; (+): 阳性细胞数为30%-50%; (++)阳性细胞数为50%-80%; (+++)阳性细胞数为>80%。Bcl-2阳性细胞按如下方法统计: <10%为阴性, $\geq 10\%$ 定为阳性。

统计学处理 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 胃黏膜EGFR蛋白表达 正常大鼠胃窦黏膜即有EGFR蛋白表达, 主要分布在靠近腺体基底部的增殖细胞中, 呈弥漫性胞质表达(图1A)。自然恢复组5例全呈阳性表达, 阳性率100%。加味左金丸各治疗组EGFR蛋白阳性率与自然恢复组比较差异有统计学意义(中剂量组 $P<0.01$ 或高、低剂量组 $P<0.05$); 维甲酸组EGFR蛋白阳性率与自然恢复组比较差异无统计学意义($P>0.05$); 加味左金丸各治疗组EGFR蛋白阳性率与维甲酸组比较差异无统计学意义($P>0.05$, 表1)。

2.2 胃黏膜VEGF蛋白表达 VEGF染色阳性定位于胞质(图1B)。正常大鼠胃黏膜没有VEGF蛋白表达。自然恢复组5例全呈阳性表达, 阳性率100%。加味左金丸中、低剂量组VEGF蛋白阳性率与自然恢复组比较差异有统计学意义($P<0.05$), 高剂量组与之比较差异无统计学意义($P>0.05$); 维甲酸组VEGF蛋白阳性率与自然恢

复组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 加味左金丸高、中、低剂量组VEGF蛋白阳性率与维甲酸组比较差异无统计学意义($P>0.05$, 表1).

2.3 胃黏膜C-met蛋白表达 C-met染色阳性定位于胞质. 正常大鼠胃黏膜可有C-met蛋白表达, 主要分布在腺颈部. 自然恢复组大鼠5例全呈阳性表达, 阳性率100%. 加味左金丸高、中、低剂量组及维甲酸组C-met蛋白阳性率与自然恢复组比较差异无统计学意义($P>0.05$); 加味左金丸高、中、低剂量组C-met蛋白阳性率与维甲酸组比较差异无统计学意义($P>0.05$, 表1).

2.4 胃黏膜Bcl-2蛋白表达 Bcl-2染色阳性定位于胞质(图1C). 正常组大鼠无Bcl-2蛋白阳性表达; 自然恢复组大鼠5例全呈阳性表达, 阳性率100%; 加味左金丸高、中剂量组和维甲酸组Bcl-2蛋白表达与自然恢复组比较差异有统计学意义($P<0.01$), 加味左金丸低剂量组与自然恢复组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 加味金丸高、中、低剂量组和维甲酸组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$, 表1).

2.5 胃黏膜P53蛋白表达 P53染色阳性应定位于胞核, 可各组均在胞质可见, 均示为阴性.

3 讨论

1994年加拿大Schipper对经典肿瘤模式提出了新认识, 认为恶变特征是由于少数基因和环境变化的结果, 癌变的过程特点是调控失常, 并且这种癌变过程有潜在逆转可能; 对癌症的治疗应通过调整机体对它们的控制, 而不是必须杀死所有癌细胞, 这种认识与中医的整体观点相吻合^[6]. 我们基于上述理论(即癌变过程有逆转可能和癌症的治疗应整体调控)而设立本研究. EGFR是原癌基因C-erbB-1的表达产物, 它与相应的配体结合后发挥其调节细胞生长的作用. 有研究表明, 正常大鼠胃黏膜中存在EGFR mRNA表达, 表明正常胃黏膜具有合成EGFR的能力, 这对维持胃黏膜细胞的正常生长更替是必要的^[7]; 在胃癌前病变阶段EGFR蛋白的表达与胃癌无差异, 提示EGFR蛋白表达阳性的胃癌前病变可能有较高的癌变易感性^[8]. VEGF是促进血管增生和形成的最重要的因子之一, 大量的研究报道多集中在其与肿瘤生物学行为方面的关系, 是一晚期行为; 但也有部分研究表明它在胃癌前病变阶段即存在较高表达, 在胃癌的发生中即早期阶段可能起了一定的作用^[9]. C-met是原癌基因C-met的表达产物, 称为肝细胞生长因子(HGF)的受体, 通过与HGF结合参与了肿瘤细胞增殖与移动的信

号转导过程^[10]. 有研究显示, C-met蛋白在正常胃黏膜的腺颈部可呈现阳性表达, 提示与胃黏膜上皮的更新与修复活动有关^[11], 在胃癌前病变已有较高表达, 反映胃黏膜细胞的增殖状态并具有恶变倾向, 是胃癌发生中的早期事件^[12]. Bcl-2是目前研究最多的一种凋亡拮抗基因, 主要通过延长细胞寿命而导致异常细胞的积聚, 进而阻止凋亡的发生. 有研究结果显示^[13]从正常胃黏膜→慢性萎缩性胃炎→肠上皮化生→异型增生→胃癌中, Bcl-2的表达逐渐上升, 与癌变前期过程有关, 参与胃癌的启动和胃癌形成的早期, 与肿瘤进展无关. p53本为抑癌基因, 可因不同位点的错义突变或等位基因的缺失失活而表现癌基因的特性. 有研究者指出, p53基因的突变和过表达不仅存在于胃癌各临床分期, 在肿瘤的启动和进展期均起作用, 且可发生于癌变前各阶段^[14-15]. 总之, 众多研究表明, 在胃癌前病变阶段已存在多种癌基因、抑癌基因的结构、表达异常, 使细胞增殖与凋亡平衡失调, 若不及时纠正, 极有可能进一步发展为胃癌.

本研究也显示正常大鼠胃黏膜有少许EGFR和C-met蛋白表达, 其中, EGFR主要分布在靠近腺体基底部的增殖细胞中, C-met主要分布在腺颈部细胞, 但没有VEGF、Bcl-2蛋白阳性表达; 模型大鼠胃黏膜EGFR、VEGF、C-met、Bcl-2蛋白表达率均100%. 提示在大鼠胃癌前病变阶段即存在EGFR、VEGF、C-met、Bcl-2等多个基因的激活, 也可能是MNNG等诱发大鼠胃癌前病变的重要原因. 但本研究(多个实验室重复)显示P53抑癌基因蛋白均位于胞质, 与许多文献报道的主要位于胞核, 少部分位于胞质或胞质无表达不一致. 分析原因可能与胡氏^[16]一样, 与组织标本经福尔马林固定, 石蜡包埋有关.

早些时候, 如胃舒胶囊^[17]、胃逆转丸^[18]、菱胃散^[19]、养胃冲剂^[20]、摩罗丹^[21]、乐胃煎^[22]、半夏泻心汤^[23]、仁术健胃颗粒^[24]等从不同侧面探索了逆转治疗胃癌前病变的方法, 均取得较好的临床和病理疗效, 其治疗机制研究多集中在增强胃黏膜屏障、调节胃肠运动、阻止胆汁反流、抗H Pylori感染、调节免疫机能及影响细胞动力学等方面. 近年来从分子水平研究其机制虽然有所涉猎, 但仍在探索当中, 如猴菇多糖可降低胃黏膜癌前病变Bcl-2蛋白表达^[25]; 金果胃康颗粒可抑制胃黏膜H-ras、EGFR蛋白表达的异常改变^[26]; 善胃方可降低EGF及EGFR表达水平^[27]; 胃炎消对P21^{ras}, C-erbB-2, Bcl-2蛋白表达有一定调控作用, 但对P53抑癌基因蛋白无明显

■应用要点

弄清胃癌前病变阶段基因等分子异常和中医药对其影响机制, 为胃癌的早期诊断和中药靶基因治疗提供依据; 本项目来源于临床实践, 以期回到实践为广大的胃癌前病变患者服务.

■同行评价

中药对癌前病变的逆转方面有一定作用,但机制尚不清楚,本文拟通过实验研究探讨中药逆转大鼠胃黏膜癌前病变有一定价值。

显影响^[16,28],胃转安方可有效抑制端粒酶活性^[29];三七可降低EGFR、C-erbB-2、H-ras、Bcl-2癌基因的异常表达^[30];胃复春片可降低P21^{ras}、P53表达水平^[31]等。但尚未见到同时研究中药对胃癌前病变5个基因影响的报道。

加味左金丸是我院程丽芳教授的经验方。程师认为由于脾胃本身的生理功能、升降枢纽作用及脏腑之间的相互作用(主要为肝),虽然不同个体在不同阶段其病因病机侧重点有所不同,但其基本病机和病理改变即是肝脾(胃)不调(包括脾失健运,肝失条达,胃失和降),同时变生出气机的升降出入失调、气滞血瘀,寒热虚实错杂等病理情况。所以,治疗胃癌前病变关键在于调和肝胃(脾)、辛开苦降、行气活血,兼调寒热和辅以抗癌药物。加味左金丸便由此法而立,与上述有关药物的立法有所不同。本研究显示加味左金丸各组能不同程度地降低EGFR、VEGF、Bcl-2蛋白的表达,均以中剂量为优,但对C-met蛋白的表达作用不明显,提示加味左金丸则可能是通过对抗C-erbB-1、VEGF、Bcl-2基因的激活,抑制EGFR、VEGF、Bcl-2蛋白的表达,抑制细胞增殖、诱导“病态”细胞尽早凋亡,以恢复细胞凋亡与增殖平衡而发挥治疗胃癌前病变的作用。这种多基因调控作用可能与中药多成分、中医整体调节优势有关,是加味左金丸治疗或逆转大鼠胃癌前病变的机制之一。

阳性对照药维甲酸是细胞分化诱导剂,对胃癌前期病变具有部分阻断和逆转作用^[32]。本实验也表明维甲酸与加味左金丸一样对大鼠胃癌前病变胃黏膜VEGF、Bcl-2蛋白表达具有明显的抑制作用,但对降低EGFR、C-met蛋白的表达作用不明显。

4 参考文献

- 1 胡运莲. 程丽芳教授用加味左金丸治疗慢性萎缩性胃炎经验(附30例报告). 中国中西医结合消化杂志 2002; 10: 42-43
- 2 孙丽群, 胡运莲, 谭大琦, 姜楠. 加味左金丸治疗大鼠慢性萎缩性胃炎癌前病变的病理研究. 湖北中医杂志 2005; 27: 11-12
- 3 李春启, 刘为纹, 房殿春. 甲硝基亚硝基胍和/或雷尼替丁诱发大鼠腺胃黏膜肠上皮化生. 胃肠病学和肝病科学杂志 1995; 4: 254-257
- 4 石宇, 李连宏. 复合因素诱发大鼠胃黏膜癌前病变的动物模型. 临床与实验病理学杂志 2000; 16: 406-408
- 5 严茂祥, 陈芝芸, 项柏康, 秦继祖, 曹俊敏. 大鼠胃黏膜癌前病变模型的建立. 浙江中医学院学报 1998; 22: 3-4
- 6 白兆芝, 白震宇. 中医药对胃癌前病变基因缺失及点突变的调节作用与辨治思路. 山西中医 2000; 16: 8-10
- 7 赵培林, 庄惠敏, 李肇特. 大鼠胃黏膜EGF受体基因表

- 达的原位杂交定位. 科学通报 1994; 39: 458-460
- 8 张红, 许磊. 表皮生长因子受体在胃癌及癌前病变中的表达及意义. 肿瘤学杂志 2001; 7: 211-212
- 9 郑雄伟, 许磊, 赵春利, 陆丽俐, 翁秀琴. 胃炎与胃癌血管内皮生长因子的表达. 中国肿瘤 2001; 10: 161-162
- 10 秦荣, 何振平, 赵景宏, 王军平. 人胃癌细胞C-met表达及其在胃癌转移中的意义. 第三军医大学学报 2001; 23: 707-709
- 11 季峰. 胃癌编码受体酪氨酸激酶的原癌基因研究进展. 浙江医学 1998; 20: 765-767
- 12 Soman NR, Wogan GN, Rhim JS. TPR-MET oncogenic rearrangement: detection by polymerase chain reaction amplification of the transcript and expression in human tumor cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 738-742
- 13 吴丽华, 张玲, 韩莹. 凋亡相关基因的表达与胃癌的关系. 沈阳医学院学报 2004; 6: 134-135
- 14 姚伟明, 王桂华. P53蛋白与增殖细胞核抗原在胃癌中的表达及其临床意义. 实用肿瘤学杂志 2003; 17: 50-52
- 15 杨兰泽, 高静. P53, rasP21基因在胃癌及癌前病变中的表达. 中华医学丛刊 2003; 3: 5-6
- 16 胡玲, 劳绍贤, 周福生. 胃炎消对胃癌前病变相关靶基因蛋白表达的调控作用. 浙江中西医结合杂志 2001; 11: 334-336
- 17 陆为民, 单兆伟, 沈洪, 吴静, 朱云华, 朱长乐. 胃舒胶囊防治萎缩性胃炎癌前病变的实验研究. 世界华人消化杂志 1998; 6: 897-898
- 18 张旭晨, 高瑞丰, 李炳庆. 胃细胞逆转丸治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的临床与实验研究. 新消化病学杂志 1997; 5: 216-218
- 19 蔡锦莲, 黄明河, 陈秀凤, 董新, 廖妙娥, 李健, 黄彬, 张尚斌, 李惠芬, 陈福如. 萎胃散治疗慢性萎缩性胃炎及癌前病变的研究. 中国中西医结合消化杂志 2002; 10: 14-17
- 20 施玉湘. 养胃冲剂与猴头菇片治疗慢性萎缩性胃炎的比较. 新药与临床 1996; 15: 264-265
- 21 郭喜军, 李恩复. 摩罗丹治疗慢性萎缩性胃炎肠上皮化生200例疗效观察. 北京中医药大学学报 1994; 17: 33-34
- 22 王松坡, 蔡淦, 窦丹波, 林江. 乐胃煎对大鼠胃癌前病变胃黏膜异型性的影响. 中国中西医结合消化杂志 2001; 9: 145-147
- 23 丰素娟. 半夏泻心汤防治胃癌前病变的实验与临床研究. 中成药 2000; 22: 576-577
- 24 付招锦, 曹玉, 王芳, 韩锐. 仁术健胃颗粒对胃癌及癌前病变的防治作用. 中国药理通讯 2003; 20: 16-17
- 25 高泽立. 猴菇多糖对胃癌癌前病变的逆转治疗研究. 中成药 2000; 22: 555-558
- 26 沈舒文, 董盛, 刘俊田, 王晓梅, 王瑞丽. 金果胃康颗粒对胃癌前病变大鼠胃黏膜基因蛋白(H-ras, EGFR)表达影响的实验研究. 中医药学刊 2003; 21: 1423-1424
- 27 袁红霞, 赵强, 黄文政, 方玲, 于强, 王洪俊, 冯莉, 闫小雪, 代二庆. 善胃方对气阴两虚型胃癌前期病变EGF及EGFR的影响. 天津中医药 2004; 21: 9-12
- 28 唐纯志, 劳绍贤, 胡玲, 匡忠生. 胃炎消治疗胃癌前病变对细胞凋亡及相关基因表达的影响. 中国中西医结合脾胃杂志 2000; 8: 263-267
- 29 刘华一, 王蓉, 王秀娟, 江海涛. 胃转安方对胃癌前期病变大鼠端粒酶活性干预作用的实验研究. 中医药学刊 2004; 22: 1253-1254
- 30 石雪迎, 赵凤志, 戴欣, 方杰, 杨会敏. 三七对胃癌前病变大鼠胃黏膜癌基因蛋白异常表达的影响. 北京中医药大学学报 2001; 24: 37-39
- 31 张运贵, 张瑞玲, 黄咏梅, 段学萍, 薛强, 孙兆田. 胃复春对胃癌癌前病变的治疗及对P21^{ras}、P53表达的调节作用研究. 临床消化病学杂志 2004; 16: 162-162
- 32 李春启, 刘为纹, 王建荣, 房殿春. 维甲酸治疗胃黏膜癌前病变的实验研究. 中国肿瘤临床 1996; 23: 877-880

电编 李琪 编辑 潘伯荣