

胃癌证型与肿瘤增殖的关系

施俊, 魏品康, 许玲, 何金, 孙大志

施俊, 魏品康, 许玲, 孙大志, 第二军医大学长征医院中医科
上海市 200003

何金, 第二军医大学长征医院病理科 上海市 200003

施俊, 2005年第二军医大学硕士, 讲师, 主要从事中西医结合消化道肿瘤的防治研究。

通讯作者: 魏品康, 200003, 上海市凤阳路415号, 第二军医大学
长征医院中医科. czzyk@smmu.edu.cn

电话: 021-63610109-73188 传真: 021-63520020

收稿日期: 2006-01-15 接受日期: 2006-02-21

Relationship between gastric carcinoma traditional Chinese medicine classifications of syndrome and tumor proliferation

Jun Shi, Pin-Kang Wei, Ling Xu, Jin He, Da-Zhi Sun

Jun Shi, Pin-Kang Wei, Ling Xu, Da-zhi Sun, Department of Traditional Chinese Medicine, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Jin He, Department of Pathology, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Correspondence to: Dr. Pin-Kang Wei, Department of Traditional Chinese Medicine, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, 415 Fengyang Road, Shanghai 200003, China. czzyk@smmu.edu.cn

Received: 2006-01-15 Accepted: 2006-02-21

Abstract

AIM: To study the relationship between gastric carcinoma traditional Chinese medicine (TCM) classifications of syndrome and tumor proliferation.

METHODS: Ninety-one patients with gastric carcinoma were assigned into 6 groups according to TCM classification of syndrome criteria before operation. Specimens prepared from operation were detected for Ki67 and Cyclin E protein expression by EnVision method of immunohistochemistry.

RESULTS: The positive rates of Ki67 and Cyclin E expression were 98.90% (90/91) and 72.53% (66/91), respectively, in gastric carcinoma. The expression of Cyclin E protein was correlated with the histological types ($P = 0.0394$) and

distant metastasis ($P = 0.0096$). There was significantly positive relationship between Cyclin E protein expression and distant metastasis in female patients ($P = 0.0193$). The expression of Ki67 protein had significant correlations with gastric carcinoma TCM classifications of syndromes ($P = 0.0377$), but the expression of Cyclin E protein did not ($P = 0.1254$). The expression of Ki67 in the syndrome of "Incoordination between the Liver and Stomach" was significantly higher than that of "Phlegm-damp Coagulation" ($P < 0.05$) or "Deficiency of both Qi and Blood" ($P < 0.01$), and it was more significant in the syndrome of "Stomach-heat and Deficiency of Stomach-yin" than that of "Phlegm-damp Coagulation" ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Cyclin E can be used as an important marker in the judgment of gastric carcinoma prognosis. Tumor proliferation is partly different among different gastric carcinoma TCM classifications of syndromes, with which Ki67 protein expression is correlated.

Key Words: TCM classification of syndrome; Proliferation; Ki67; Cyclin E

Shi J, Wei PK, Xu L, He J, Sun DZ. Relationship between gastric carcinoma traditional Chinese medicine classifications of syndrome and tumor proliferation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(9):863-868

摘要

目的: 探索胃癌中医证型与肿瘤增殖的关系。

方法: 胃癌患者91例, 术前按中医辨证分型标准归类成6型, 术后标本用免疫组化Envision法检测胃癌组织Ki67与Cyclin E的蛋白表达, 观察不同证型肿瘤增殖差异。

结果: Ki67, Cyclin E阳性表达率分别为98.90%(90/91), 72.53%(66/91)。Cyclin E的表达与胃癌病理分型($P = 0.0394$)及远处转移($P = 0.0096$)存在相关性, 女性患者有无远处转移与Cyclin E表达有统计学意义($P = 0.0193$), 有远处转移的患者表达较高。Ki67与预后相关因

■背景资料

中医证型的研究是“证”本质研究的基础, 是近年来的热点和难点, 对于中风、慢性哮喘病、胆囊炎等特定疾病的证型探索正在不断地深入, 并且已经在部分疾病上取得了很可喜的进展和发现。对胃癌这一常见恶性肿瘤证型的探索和本质研究起步不到10 a, 近5 a相关研究报道才日渐增多, 正在向广度深度发展, 研究角度从简单的病理形态、胃酸pH值等深入到肿瘤相关基因的表达, 研究水平也从蛋白水平深入到分子水平, 甚至借助了基因芯片、蛋白芯片等技术手段, 取得了部分的成绩。

■研究前沿

胃癌证型的研究目前主要包括以下几个方面: (1)胃癌辨证分型的文献研究, 包括对胃癌证型“金标准”的探索和归纳。 (2)胃癌证型与病理及TNM分期关系, 包括对*H. pylori*、病理分型等预后相关因素的探索。 (3)胃癌证型与内环境之间关系, 包括血液流变学、胃内低酸环境、亚硝酸盐含量、血清必需脂肪酸、甲状腺功能等。 (4)胃癌证型蛋白基因水平探索, 包括肿瘤相关C-myc、P21、P53、PCNA、C-erbB-2、Bel-2、Bax、nm23、P18等基因蛋白与分子水平表达。 (5)胃癌特定证型的研究, 如以脾虚证作为研究的重点, 探索Cyclin E、T细胞亚群、红细胞C3b受体花环等的变化。

素未见相关性。Ki67的表达与证型存在相关性($P = 0.0377$), 肝胃不和型与痰湿凝结型、气血双亏型Ki67表达存在差异, 肝胃不和型高于痰湿凝结型($P < 0.01$)、气血双亏型($P < 0.05$), 胃热伤阴型与痰湿凝结型Ki67存在差异, 胃热伤阴型高于痰湿凝结型($P < 0.05$); Cyclin E的表达各证型未见统计学差异($P = 0.1254$)。

结论: Cyclin E可作为判断胃癌预后的重要指标。胃癌不同证型存在部分增殖差异, Ki67与胃癌证型相关, Cyclin E与证型无关。

关键词: 中医证型; 增殖; Ki67; Cyclin E

施俊, 魏品康, 许玲, 何金, 孙大志. 胃癌证型与肿瘤增殖的关系. 世界华人消化杂志 2006;14(9):863-868

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/863.asp>

0 引言

证在中医治疗中占有极其重要的地位, 证型的确立是诊治疾病的关键。《丹溪心法》中说: “欲知其内者, 当以观乎外; 诊于外者, 斯以知其内。盖有诸内者形诸外”, 特定疾病的不同中医证型必定存在着其内在的不同病理生理变化及其不同基因表达的差异, 探明这些差异是探讨中医证内涵的关键。肿瘤的生长主要决定于肿瘤细胞的增殖能力, 细胞增殖的异常与癌变密切相关, 甚至有人认为肿瘤即是一类细胞周期疾病(cell cycle disease)。各种癌基因、抑癌基因等多基因的作用及其功能效应, 最终都会聚集到细胞周期机制上来。类同的内在基因表达与细胞周期改变, 经过机体一系列复杂的病理反应过程, 必有“症”作为外在表达的“信号”, 最终必会出现特定的症候群或者说特定的证, 其在疾病的发展过程中有规律地变化和发展, 如同潮涨潮落, 特定证型的出现可能预示肿瘤细胞增殖能力的增强或者减弱, 病情进展或者好转。

细胞周期素存在于细胞周期的不同阶段, Cyclin E是Cdk2的调节亚单位, 是细胞周期中G1期进入S期的一个重要调控因子。Ki67为细胞增殖的一种标记物, 存在于细胞周期G1期、S期、G2期和M期, 其高度表达与细胞增殖关系密切, 已被广泛用来作为细胞增殖活性的重要指标之一。我们选取Cyclin E及Ki67作为观察细胞增殖活性的代表指标, 探索胃癌中医证型与肿瘤增殖的关系, 从增殖角度探索胃癌中医证候的部分内涵, 力图证本质的研究探索有规律的信息。

1 材料和方法

1.1 材料 Ki67: 鼠抗人蛋白一抗, 购自福州迈新生物技术开发公司; Cyclin E: 鼠抗人蛋白一抗, 购自福州迈新生物技术开发公司; 免疫组化EnVision试剂盒购自DAKO公司。标本来源: 2002-11/2004-05长征医院外科住院手术病理证实为胃癌94例, 按下法辨证分型, 收集病例资料, 包括手术记录、术后病理报告、辅助检查等, 并将手术标本以石蜡块形式保存以备用, 辅助检查明确有远处转移灶的则记录转移部位。因石蜡切片未切至肿瘤组织或掉片, 剔除3例, 最终91例, 胃癌各证型年龄、病理分型等均未见统计学差异($P > 0.05$, 表1)。

1.2 方法 术前1 d由2名主治医师以上医师同时辨证, 记录辨证相关症状、体征、舌脉象等, 并拍摄舌象照片。辨证方法参照1978年全国第一届胃癌学术会议北京市胃癌协作组制定的分型方法及本科自然科学基金课题“胃癌证型与肿瘤侵袭、转移的关系研究”(30271626)胃癌中医证型文献研究结果^[1-2]分为6型: 肝胃不和、瘀毒内阻、痰湿凝结、脾胃虚寒、胃热伤阴、气血双亏。采用主症次症打分法, 具备主症2项, 舌脉象基本符合, 或者主症1项, 次症2项, 舌脉象基本符合即可。具体分型标准如下: (1)肝胃不和型: 主症为胃脘胀痛或窜及两胁; 嗳气频繁; 嘈杂泛酸, 次症为呃逆呕吐; 口苦口干; 大便不畅。舌质淡红, 苔薄白或薄黄, 脉沉或弦细; (2)脾胃虚寒型: 主症为胃脘隐痛; 胃痛喜按喜温; 食后胀闷痞满; 纳呆少食; 便清腹泻, 次症为朝食暮吐, 暮食朝吐; 面色苍白; 肢冷神疲; 便溏浮肿。舌淡而胖, 苔白滑润, 脉沉缓; (3)瘀毒内阻型: 主症为胃脘刺痛不移; 胃痛日久不愈; 大便潜血或黑便, 次症为心下痞硬; 吐血; 皮肤甲错。舌质暗紫, 可见瘀斑, 脉沉细涩; (4)胃热伤阴型: 主症为胃脘灼热食后疼痛; 口干欲饮; 大便干燥, 次症为胃脘嘈杂; 五心烦热; 食欲不振。舌红少苔, 或苔黄少津, 脉弦细数; (5)痰湿凝结型: 主症为胸闷痞满; 呕吐痰涎; 进食发噎; 痰核累累, 次症为腹胀便溏; 面黄虚肿; 口淡无味; 乏力纳呆。舌淡红, 苔滑腻; (6)气血双亏型: 主症为神疲乏力; 面色无华; 头晕目眩; 次症为心悸气短; 虚烦不寐; 自汗盗汗; 畏寒肢冷。舌淡苔薄, 边有齿痕, 脉沉细无力。免疫组化采用EnVision法, 按试剂盒说明书常规操作。用DAB显色, 阳性为棕色, 虽然阳性染色分布不均匀, 强度有差别, 但只要有明确阳性产物即作为阳性细胞。以任意5个高倍镜视

表 1 胃癌证型病例一般资料

分析因素		肝胃不和	脾胃虚寒	瘀毒内阻	胃热伤阴	痰湿凝结	气血双亏	合计
年龄	<40	2	0	1	2	1	1	7
	≥40	14	15	14	12	15	14	84
性别	男	10	10	8	5	12	10	55
	女	6	5	7	9	4	5	36
病理	腺癌	14	14	14	12	14	15	83
	印戒	2	1	1	2	2	0	8
分化	较好	5	9	6	8	9	6	43
	较差	11	6	9	6	7	9	48
浸润程度(T)	1	0	1	1	1	1	0	4
	2	5	3	5	3	4	2	22
	3	6	10	7	5	7	8	43
	4	5	1	2	5	4	5	22
部位	贲门	1	3	2	0	0	1	7
	胃底	0	1	2	0	0	2	5
	胃窦	6	4	4	3	7	4	28
	胃体	5	2	3	2	2	3	17
	小弯	4	3	4	9	7	5	32
	残胃	0	2	0	0	0	0	2
淋巴结转移(N)	0	5	5	4	6	7	4	31
	1	5	5	7	3	1	3	24
	2	6	5	4	5	8	8	36
远处转移(M)	0	15	14	13	10	12	15	79
	1	1	1	2	4	4	0	12

■创新盘点

对于胃癌证型的研究角度多样, 包括与侵袭转移关系、与抑癌基因关系等, 但目前尚未有胃癌证型与肿瘤增殖关系的相关报道, 本文正是从肿瘤增殖角度, 选取代表性的指标来探讨胃癌证型与增殖的关系。

表 2 胃癌中医证型与Ki67及Cyclin E表达的关系

证型	Ki67分值	平均秩和	Cylin E分值	平均秩和
肝胃不和	5.63 (90/16)	59.19	1.69 (27/16)	45.13
脾胃虚寒	3.87 (58/15)	43.30	1.60 (24/15)	56.33
瘀毒内阻	4.27 (64/15)	47.43	2.00 (30/15)	55.30
胃热伤阴	5.36 (75/14)	55.68	1.64 (23/14)	46.43
痰湿凝结	2.94 (47/16)	37.97	1.31 (21/16)	38.50
气血双亏	3.47 (52/15)	33.06	1.07 (16/15)	35.13

野中阳性显色作为评定依据。浅棕色(+), 棕黄色(++), 深棕色(+++), 免疫组化着色按其强弱分为-、+、++、+++ , 分别给予分值为0, 1, 2, 3分; 细胞表达数0, 1%-25%, 26%-50%, 51%-75%, 76%-100%, 分别给予分值为0, 1, 2, 3, 4分; 将每一标本的两个分值相乘, 作为结果。

统计学处理 采用SAS统计软件包, 非正态分布资料用完全随机化设计资料的非参数检验进行数据处理和分析, 两两比较用Nemenyitest法检验。

2 结果

2.1 预后相关因素与Ki67、Cyclin E的关系 Ki67, Cyclin E阳性表达率分别为98.90%(90/91), 72.53%(66/91)。Cyclin E的表达在性别、TNM分期、部位、浸润深度、分化程度、淋巴结转移上未见统计学差异($P>0.05$), 与病理分型($P=0.0394<0.05$)及远处转移($P=0.0096<0.01$)存

在相关性, 女性患者无远处转移者平均分值为1.52(47/31), 有远处转移者为3.00(15/5), 有统计学意义($P=0.0193<0.05$), 有远处转移的患者表达较高。Ki67与各预后相关因素未见相关性。

2.2 胃癌证型与Ki67、Cyclin E的关系 胃癌证型与Ki67存在相关性($P=0.0377<0.05$, 表2)。进一步进行证型间的两两比较统计表明, 肝胃不和证型与痰湿凝结证型、气血双亏证型Ki67表达存在差异($P<0.01$, $P<0.05$), 肝胃不和证型Ki67表达高于痰湿凝结证型、气血双亏证型; 胃热伤阴证型与痰湿凝结证型Ki67存在差异($P<0.05$), 胃热伤阴证型Ki67表达高于痰湿凝结证型。统计分析显示胃癌中医证型与Cyclin E未见明显相关性($P=0.1254>0.05$, 表2)。

3 讨论

现代认为肿瘤是多基因变化导致细胞周期紊乱, 细胞失控性生长所致的一类疾病, 几乎所有肿

■应用要点

本文就胃癌与增殖的关系只是选取了具有代表性的2个指标,并且目前尚处于蛋白水平,相对于肿瘤增殖研究来说,还有流式细胞仪检测凋亡等多种角度与方法可运用,也可以进一步深入到分子水平,利用RT-PCR等技术探讨分子水平的相关性。本文对于胃癌证型与增殖的研究起到一个抛砖引玉的作用。

瘤都有一个根本的共同特征:细胞周期调控机制的破坏,导致细胞无控制地增殖。正常的细胞周期包括G1、S、G2、M四期,细胞周期调控是由一系列基因参与的非常复杂的过程。细胞周期关卡(检测点 check point)保证细胞周期按一定的次序完成,主要有3个,即G1/S、G2/M、M中期/M后期。细胞周期的关卡调控系统主要由细胞周期素(Cyclins)-细胞周期素依赖性激酶(CDKs)-细胞周期素依赖性激酶抑制蛋白(CKIs)-视网膜母细胞瘤蛋白(pRb)组成。为了确保细胞周期事件发生的时间性、协同性,CDKs的时相性激活是细胞周期调控机制的核心,他主要依赖于Cyclins的细胞周期特异性或时相性表达、累积与分解。人类细胞主要的细胞周期素有Cyclin B1、Cyclin A、Cyclin E、Cyclin D1、D2和D3,CDK1(CDC2)与Cyclin B1的结合是M期事件的启动和进行的必要条件,CDK2与Cyclin A的结合是G2期事件的启动和进行的必要条件,CDK2还负责S期的进行,与Cyclin E结合是S期启动的必要条件,而CDK5、CDK6与Cyclin D1、D2、D3结合是G1期运行的必要条件^[3]。Cyclin E基因定位于19q12-13,有4个外显子及3个内含子,转录2.2kb的mRNA,编码395个氨基酸的蛋白质^[4]。Cyclin E作为一种核蛋白,最初是从酿酒酵母菌中提取出来的,其是细胞周期G1/S期转移调控的一个正性调节因子。其合成开始于G1期中期,最大化表达出现在细胞进入S期时刻,而在整个S期中又逐渐降解直至消失,其含量在细胞周期中成周期性变化^[5]。Cyclin E通过与CDK2结合并激活CDK2,促进G1/S期转换,Cyclin E的过表达可缩短G1期时间或加速G1期进行。国外学者在肺、肾、胰腺、胃、结肠等肿瘤研究中认为Cyclin E应是一个致癌基因,在肿瘤组织中他的表达在质和量上都有异常。异常情况下Cyclin E蛋白失去周期性表达,而在整个细胞周期中表达水平高,则持续性在整个周期中激活CDK2,促使G1/S期转换,使细胞发生异常增殖^[6]。现代研究发现Cyclin E与胃癌有密切关系。刘晓波 *et al*^[7]发现Cyclin E表达与组织病理分化程度呈负相关,分化差表达强,与肿瘤侵袭、淋巴结转移、远处转移无明显关系。李远晔 *et al*^[8]发现Cyclin E有肝转移组明显高于无肝转移组,与分化也存在相关性。刘天孚 *et al*^[9]研究发现Cyclin E的阳性表达率为48.7%(19/39),Cyclin E阳性者的S期细胞比例明显高于阴性者。金顺花 *et al*^[10]研究Cyclin E阳性

率为45.2%。杨苏敏 *et al*^[11]发现Cyclin E表达阳性率为62%,在胃癌与癌旁组织中存在差异,与分化程度呈负相关,而与淋巴结转移无关。刘勇 *et al*^[12]利用显微摄像计算机图像分析技术发现Cyclin E的过表达与胃癌的发生、发展明显相关,Cyclin E过表达对细胞增殖有促进作用,其表达与组织类型、分化程度、淋巴结转移无明显关系,仅与癌细胞的浸润有关。刘玉村 *et al*^[13]发现Cyclin E分别与分化程度、浸润深度、淋巴结转移相关。王力 *et al*^[14-15]则发现与浸润深度、淋巴结转移、TNM分期有关,与分化无关。赵仲生 *et al*^[16]研究发现Cyclin E表达水平与肿瘤大小、浸润深度、局部淋巴结转移、脉管侵犯和远处转移均相关。杨晓东 *et al*^[17]研究结论类似,在低分化、有淋巴结转移和(或)远处转移及浸润胃壁全层的胃癌中Cyclin E表达明显增高。

综上所述,众多研究已经证实Cyclin E的过表达与预后相关因素存在关联,如分化程度、淋巴结转移等。我们发现Cyclin E阳性表达率为72.53%(66/91),比文献所载40%-62%稍高;Cyclin E的表达与胃癌病理分型及远处转移存在相关性,而在性别、TNM分期、胃癌发生部位、浸润深度、分化程度、淋巴结转移上未具有统计学意义,这可能与本观察中早期胃癌病例较少有关,有待于进一步扩大样本研究,但从与病理类型和远处转移的相关性来看同样证实了Cyclin E与胃癌的恶性潜能有关,可作为判断胃癌预后的一项重要指标。从性别角度进一步对Cyclin E的表达进行分析,女性患者有无远处转移Cyclin E表达有统计学意义,有远处转移的患者表达较高,男性则无此现象,这提示Cyclin E对于女性患者似乎关系更为密切,Cyclin E对于预后的价值在女性患者上体现的更为明显。我们前期胃癌不同证型性别构成差异研究结果提示^[18],女性虚证比例明显升高,气血双亏、胃热伤阴型女性患者多于男性。结合中医理论,邪正相争,正气虚损,虚证多出现在疾病后期来看,按Cyclin E表达强,预后差来推断,女性患者预后潜在就比男性差,这与临床观察女性患者预后差,恶性程度高的文献报道相符合^[19]。

正常和肿瘤组织的增殖活性由参与细胞周期的细胞数和完成细胞周期的时间所决定。肿瘤细胞的高增殖率与肿瘤的恶性进展和不良预后高度相关。因此,检测细胞增殖可为协助诊断和判断肿瘤预后提供参考。Ki67抗原是典型的与细胞周期相关的核蛋白,在增殖细胞的G1、

S、G2和M期表达, G0期不表达, 与细胞的合成代谢有关, 能够客观地反映肿瘤的性质, 在一些方面甚至优于增殖细胞核抗原(PCNA). 正常组织中Ki67蛋白的分布反映了细胞的动力特点, 扁桃体的生发中心细胞、上皮的基底层细胞和睾丸组织的未分化精原细胞均表达Ki67抗原, 而肝、肾和脑细胞不表达. 由于肿瘤细胞具有高增殖活性, 故有关Ki67与胃癌的研究多见报道. 如郭长青 *et al*^[20]研究发现, Ki67核抗原的表达与胃癌的侵袭、低分化、淋巴结转移显著相关. 田丽峰 *et al*^[21]研究表明Ki67表达与胃不典型增生程度、分化程度、组织学类型有关, 与EGFR有协同作用. 徐佶 *et al*^[22]研究发现Ki67指数和浸润深度、淋巴结转移有关. 陈玉芳 *et al*^[23]研究提示胃癌恶性度低, Ki67指数低, 反之则高. 总之, 多数研究表明Ki67和胃癌病理密切相关, 可作为胃癌预后的参考指标. 我们未发现Ki67与预后相关因素的相关性, 可能与胃癌早期症状隐蔽, 发现皆较晚, 手术患者大多数已非早期, 造成纳入病例中晚期为主有关, 有待于进一步扩大样本研究.

证是中医特有的一个概念, 既是对疾病临床表现的概括, 又是在一定程度上对疾病本质的反映. 《丹溪心法》中说: “欲知其内者, 当以观乎外; 诊于外者, 斯以知其内. 盖有诸内者形诸外”. 不同中医证型其内在的不同病理生理变化, 不同基因表达的差异是探讨中医证内涵的关键. 胃癌证型研究近年在蛋白基因水平上不断深化. 如张万岱 *et al*^[24]检测胃癌组织c-myc、p21、p53阳性表达, 结果提示阳性表达各证型依次为脾胃虚寒>胃阴不足>肝胃不和>寒热夹杂, 提示癌基因及抑癌基因表达与胃癌及癌前病变中医分型有一定关系. 章锐^[25]研究发现胃癌虚、实证患者其胃癌组织中PCNA、p53基因、C-erbB-2基因表达显著升高($P<0.01$), 虚证更为显著, 不同阶段PCNA、癌基因、抑癌基因表达不同, 晚期即中医虚证阶段表现更为显著. 周冬枝 *et al*^[26]检测胃癌组织P53、Bel-2、Bax蛋白的表达, 发现脾虚组患者P53、Bel-2蛋白的阳性表达率及表达水平显著高于非脾虚组($P<0.05$), 脾虚患者症状积分与P53、Bel-2蛋白表达水平呈正相关, 提示p53、bel-2基因是脾虚证的物质基础之一. 刘莺 *et al*^[27]运用基因芯片技术寻找不同胃癌证型组织中的相关基因表达谱表达差异, 结果表明胃癌患者的基因表达有相同表达改变, 不同中医证型的基因谱表达改

变不相同, 如nm23基因增高等. 我们曾就胃癌不同证型转移相关基因表达进行探索, 发现不同证型虽在病理类型上未见差异^[28], 但是转移相关基因E-Cad上存在差异, 瘀毒内阻与肝胃不和型表达偏低^[29-30]. 由此可见在胃癌不同证型中肿瘤侵袭转移存在着内在的部分差异. 我们发现Ki67与胃癌证型密切相关, 此结果未见文献报道. 研究结果提示胃癌各个证型Ki67表达存在显著差异, 而Cyclin E却未见证型间差异, 这可能与Ki67和Cyclin E针对细胞周期作用点不同有关, 一般认为Ki67在G1、S、G2和M期表达, G0期不表达, 而Cyclin E只作用于G1晚期及S早期, 这提示我们不同证型增殖差异是否存在于Ki67与Cyclin E表达不同的G2和M期. Ki67表达两两比较发现部分证型间差异亦明显, 这提示我们不同证型增殖可能存在不同的内在机制, 或者增殖影响环节存在差异, 值得进一步进行探索研究.

4 参考文献

- 1 孙大志, 许玲, 姜林娣, 魏品康. 中医药治疗胃癌临床研究文献质量的调查评价. 中国临床医学 2003; 10: 833-835
- 2 许玲, 孙大志, 施俊, 陈亚琳, 魏品康. 胃癌中医证型分类的文献研究. 世界华人消化杂志 2004; 12: 1457-1459
- 3 Sherr CJ. The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited. *Cancer Res* 2000; 60: 3689-3695
- 4 Hayashi H, Ito T, Yazawa T, Ikeda M, Inayama Y, Nakatani Y, Kameda Y, Nakamura N, Kitamura H. Reduced expression of p27/Kip1 is associated with the development of pulmonary adenocarcinoma. *J Pathol* 2000; 192: 26-31
- 5 Gong J, Ardeli B, Traganos F, Darzynkiewicz Z. Unscheduled expression of cyclin B1 and cyclin E in several leukemic and solid tumor cell lines. *Cancer Res* 1994; 54: 4285-4288
- 6 Resnitzky D, Gossen M, Bujard H, Reed SI. Acceleration of the G1/S phase transition by expression of cyclins D1 and E with an inducible system. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 1669-1679
- 7 刘晓波, 姜彦多, 王继红, 庄家珠. Cyclins E蛋白异常表达在胃癌的意义. 中国肿瘤临床 2000; 27: 508-510
- 8 李远晁, 徐志林. 胃癌组织Cyclins E和p53蛋白表达的研究. 中国现代医学杂志 2002; 12: 23-25
- 9 刘天孚, 耿敬妹. 细胞周期素A、E在胃癌组织中的表达及与细胞周期的关系. 黑龙江医学 2003; 27: 422-423
- 10 金顺花, 朴熙绪, 金海峰, 朴凤顺, 许强. P27kip1、CyclinE和CyclinA在胃癌中的表达及意义. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1804-1806
- 11 杨苏敏, 李金龙, 王崇宇, 原学斌, 王翠莲. 胃癌组织Cyclin E表达的研究. 长治医学院学报 2000; 14: 167-168
- 12 刘勇, 路名芝. 细胞周期调控因子p27、cyclin E和Ki-67在早期胃癌中的表达. 中华普通外科杂志 2002; 17: 366
- 13 刘玉村, 高付生, 高红桥, 王振军, 万远廉. p27、Cyclin E、Rb蛋白在胃癌中的表达及临床意义. 北京

■名词解释

证: 是一组特定症状和体征的综合, 也是疾病的病因、病理、病位、病变性质、正与邪双方力量对比状况等方面的综合概念, 并据此提出治疗原则, 如脾胃虚寒、肝胃不和等.

症: 指单一的症状或体征, 如头痛、发热等.

- 大学学报(医学版) 2001; 33: 20-22
- 14 王力, 钟德珩. 胃癌p27, Cyclin E蛋白表达及其意义. 中国现代医学杂志 2004; 14: 64-66
- 15 王力, 钟德珩. 胃癌Cyclin E蛋白表达及其意义. 南华大学学报·医学版 2003; 31: 275-277
- 16 赵仲生, 茹国庆, 马杰. 细胞周期素E和p53蛋白在胃癌组织中表达及预后意义. 中国癌症杂志 2003; 13: 211-214
- 17 杨晓东, 王杉, 梁斌, 姜可伟, 于永祥. 细胞周期素E及细胞周期素依赖性激酶2在胃癌组织中的表达及意义. 中华普通外科杂志 2001; 16: 301-303
- 18 施俊, 许玲, 孙大志. 胃癌不同证型的性别构成比较分析. 中国中西医结合杂志 2005; 25: 480
- 19 赵平, 唐令超, 黄蔚, 罗进, 杨玉波. 女性胃癌127例临床分析. 肿瘤防治杂志 2001; 8: 508-509
- 20 郭长青, 李继昌, 李建生, 刘国永. Ki67核抗原在良、恶性胃黏膜病变中的表达及临床意义. 胃肠病学和肝病学杂志 2002; 11: 249-250, 264
- 21 田丽峰, 李莹杰, 陈嘉薇, 吴克菲, 付红, 朱江. EGFR和Ki67在胃不典型增生和胃癌中的表达及二者相关性. 哈尔滨医科大学学报 2001; 35: 116-118
- 22 徐佳, 张一楚, 孙久远, 张忠德, 张文竹, 钱惠琴. bcl-2, bax, Ki67在胃癌中的表达及意义. 肿瘤 2001; 21: 211-212
- 23 陈玉芳, 万美珍, 史永娟. 胃癌组织中Ki-67抗原表达的意义. 河南肿瘤学杂志 2002; 15: 118-119
- 24 张万岱, 王小虎, 曾锦章, 张亚历, 孙勇. 胃癌及癌前病变的中医分型与幽门螺杆菌感染、癌基因表达的关系. 中国中西医结合脾胃杂志 1998; 6: 5-6
- 25 章锐. 胃癌中医证型与细胞增殖活性及癌基因关系的研究. 临床中老年保健 2001; 4: 159-161
- 26 周冬枝, 吴苏冬, 刘永惠, 邓景元, 谢宏. 胃癌中医证型与p53、bcl-2、bax基因蛋白表达关系的研究. 中国中西医结合杂志 2003; 26: 56-59
- 27 刘莺, 李俊军, 朱文锋, 刘平. 胃癌中医证型相关基因的表达谱. 世界华人消化杂志 2003; 11: 1318-1321
- 28 许玲, 孙大志, 何金, 刘龙, 秦志丰, 施俊, 李峻, 魏品康. 胃癌病理分型与辨证分型的关系探讨. 中华实用中西医杂志 2005; 18: 272-274
- 29 许玲, 刘龙, 孙大志, 魏品康. E-钙黏蛋白与胃癌中医证型关系的研究. 成都中医药大学学报 2004; 27: 40-43
- 30 许玲, 孙大志, 何金, 刘龙, 魏品康. 胃癌同证型中肿瘤转移相关基因蛋白的表达. 世界华人消化杂志 2004; 12: 2782-2787

电编 李琪 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

·消息·

中华消化学会第一届全国肝胆疾病学术研讨会

本刊讯 中华消化学会第一届全国肝胆疾病学术研讨会将于2006-07-27/30在长春举行, 现将征文通知公布如下:

1 稿件要求及截稿日期

结构式摘要(500字)及全文3 000字各1份, 2006-03-31截稿.

2 联系方式

长春市新民大街1号吉林大学白求恩医学部一院消化科 迟宝荣 教授(130021); 电话: 0431-4612437; E-mail: chibaorong@sohu.com.