

# 复方中药安胃汤对慢性萎缩性胃炎大鼠模型TFF mRNA表达的影响

林寿宁, 韦 维, 黄贵华, 朱永苹, 刘伟峰, 万小刚, 朱光辉, 张 倩

## ■背景资料

慢性萎缩性胃炎(CAG)是常见消化病,与胃癌的发生有着密切的关系,尤其是胃窦萎缩性胃炎与肠型胃癌的关系较为肯定,世界卫生组织已将CAG定为胃癌前状态。因此对CAG防治具有重要的意义。中药治疗可拓宽慢性胃炎的治疗途径,进一步探讨中医药对CAG防治作用具有重要的意义。

林寿宁, 朱永苹, 刘伟峰, 万小刚, 朱光辉, 张倩, 广西中医学院瑞康医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530011  
韦维, 广西中医学院 广西壮族自治区南宁市 530001  
黄贵华, 广西中医学院一附院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530022  
国家科技支撑计划(十一五)项目子课题基金资助项目, No. 2007BAI07A17-02  
广西自然科学基金资助项目, No. 桂科自0728187

作者贡献分布: 林寿宁、韦维及黄贵华对此文所作贡献均等; 此课题由林寿宁、韦维及黄贵华设计; 研究过程由韦维、朱永苹、万小刚、刘伟峰、朱光辉及张倩操作完成; 研究所用分析工具由林寿宁提供; 数据分析由林寿宁与韦维完成; 本论文写作由韦维、林寿宁及黄贵华完成。

通讯作者: 韦维, 副教授, 医学博士, 530011, 广西壮族自治区南宁市明秀东路179号, 广西中医学院. 511855223@qq.com  
电话: 0771-3111493

收稿日期: 2010-10-23 修回日期: 2010-11-29

接受日期: 2010-12-15 在线出版日期: 2011-01-08

## Effect of treatment with Anwei Decoction on TFF mRNA expression in rats with chronic atrophic gastritis

Shou-Ning Lin, Wei Wei, Gui-Hua Huang,  
Yong-Ping Zhu, Wei-Feng Liu, Xiao-Gang Wan,  
Guang-Hui Zhu, Qian Zhang

Shou-Ning Lin, Yong-Ping Zhu, Wei-Feng Liu, Xiao-Gang Wan, Guang-Hui Zhu, Qian Zhang, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital of Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Wei Wei, Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Gui-Hua Huang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the National Key Technology R&D Program during the 11<sup>th</sup> Five-year Plan Period, No. 2007BAI07A17-02; and the Natural Science Foundation of Guangxi, No. Gui Ke Zi 0728187

Correspondence to: Associate Professor Wei Wei, Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 511855223@qq.com

Received: 2010-10-23 Revised: 2010-11-29

Accepted: 2010-12-15 Published online: 2011-01-08

## ■同行评议者

牛英才, 副研究员, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所

## Abstract

**AIM:** To investigate the effect of treatment with Anwei Decoction (AD) on the expression of

trefoil factor (TFF) mRNAs in rats with chronic atrophic gastritis (CAG).

**METHODS:** Forty eight healthy rats were randomly divided into 4 groups: normal control group, pathologic model group, Anwei Decoction group, and Weifuchun group. CAG was induced in rats with N-methyl-N-nitro-N-nitroguanidine (MNNG). The expression of TFF mRNAs in rat gastric mucosa was determined by real-time polymerase chain reaction (PCR).

**RESULTS:** Compared with the normal control group, the expression of TFF1 mRNA was significantly enhanced in the pathologic model group, Anwei Decoction and Weifuchun groups ( $0.53 \pm 0.10$ ,  $0.86 \pm 0.13$ ,  $0.83 \pm 0.10$  vs  $0.39 \pm 0.14$ ; all  $P < 0.05$ ). The expression level of TFF1 mRNA was significantly higher in the Anwei Decoction group than in the Weifuchun group ( $P < 0.01$ ). Compared with the pathologic model group, the expression of TFF2 mRNA was also significantly enhanced in Anwei Decoction and Weifuchun groups ( $0.90 \pm 0.06$ ,  $0.72 \pm 0.10$  vs  $0.35 \pm 0.06$ , both  $P < 0.05$ ). The expression level of TFF2 mRNA was significantly higher in the Anwei Decoction group than in the Weifuchun group ( $P < 0.05$ ). In contrast, compared with the pathologic model group, the expression of TFF3 mRNA was remarkably reduced in the normal control group, Anwei Decoction and Weifuchun groups ( $0.25 \pm 0.10$ ,  $0.43 \pm 0.04$ ,  $0.64 \pm 0.04$  vs  $0.95 \pm 0.23$ , all  $P < 0.05$ ). The expression level of TFF3 mRNA was significantly lower in the Anwei Decoction group than in the Weifuchun group ( $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Anwei Decoction exerts a therapeutic effect against CAG possibly by enhancing the expression of TFF1 and TFF2mRNAs and reducing the expression of TFF3 mRNA in gastric mucosa.

**Key Words:** Anwei Decoction; Chronic atrophic gastritis; Trefoil factor family

Lin SN, Wei W, Huang GH, Zhu YP, Liu WF, Wan XG,

Zhu GH, Zhang Q. Effect of treatment with Anwei Decoction on TFF mRNA expression in rats with chronic atrophic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(1): 68-73

## 摘要

**目的:** 探讨复方中药安胃汤对实验性慢性萎缩性胃炎大鼠模型的TFF mRNA表达的影响。

**方法:** 采用甲基硝基亚硝基胍(MNNG)慢性萎缩性胃炎大鼠模型, 48只清洁级健康♂ Wistar大鼠随机分为空白组、病理模型组、复方中药安胃汤组、胃复春对照组共3组。实时荧光定量PCR方法观察复方中药安胃汤对实验性慢性萎缩性胃炎大鼠模型胃黏膜TFF1、TFF2、TFF3 mRNA表达的影响, 对后者进行图像分析及统计学处理。

**结果:** 与空白组相比, 病理模型组、复方中药安胃汤组和胃复春对照组TFF1 mRNA/ $\beta$ -actin值均显著提高(A值:  $0.53 \pm 0.10$ ,  $0.86 \pm 0.13$ ,  $0.83 \pm 0.10$  vs  $0.39 \pm 0.14$ , 均 $P < 0.01$ ), 复方中药安胃汤组高于胃复春对照组( $P < 0.01$ )。与病理模型组相比, 复方中药安胃汤组和胃复春对照组TFF2 mRNA/ $\beta$ -actin值均显著提高(A值:  $0.90 \pm 0.06$ ,  $0.72 \pm 0.10$  vs  $0.35 \pm 0.06$ , 均 $P < 0.01$ ), 复方中药安胃汤组高于胃复春对照组( $P < 0.05$ )。与病理模型组相比, 空白组、复方中药安胃汤组和胃复春对照组TFF3 mRNA/ $\beta$ -actin值均显著降低(A值:  $0.25 \pm 0.10$ ,  $0.43 \pm 0.04$ ,  $0.64 \pm 0.04$  vs  $0.95 \pm 0.23$ , 均 $P < 0.01$ ), 复方中药安胃汤组低于胃复春对照组( $P < 0.05$ )。

**结论:** 复方中药安胃汤可能通过增加胃黏膜TFF1、TFF2 mRNA表达, 降低胃黏膜TFF3 mRNA表达而起到治疗慢性萎缩性胃炎作用。

**关键词:** 安胃汤; 慢性萎缩性胃炎; 三叶肽家族

林寿宁, 韦维, 黄贵华, 朱永苹, 刘伟峰, 万小刚, 朱光辉, 张倩. 复方中药安胃汤对慢性萎缩性胃炎大鼠模型TFF mRNA表达的影响. *世界华人消化杂志* 2011; 19(1): 68-73  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/68.asp>

## 0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是常见消化病, 与胃癌的发生密切相关, 尤其是胃窦萎缩性胃炎与肠型胃癌的关系较为肯定, 世界卫生组织已将CAG定为胃癌前状态, 因此对CAG的防治具有重要的意义。中药治疗可拓宽慢性胃炎的治疗途径<sup>[1]</sup>。三叶肽家族(trefoil

factor family, TFF)是由胃肠道黏液分泌上皮合成和分泌的一组具有特定三叶结构域的小分子多肽, 在哺乳动物中包括3个因子: 乳腺癌相关肽(TFF1/PS2)、解痉多肽(TFF2/SP)和肠三叶因子(TFF3/ITF)。TFF具有很强的促进细胞增殖与移行的能力, 可促进受损区域上皮细胞重建并加快上皮细胞移行速度<sup>[2]</sup>。复方中药安胃汤出自全国著名中医林沛湘教授治疗CAG的经验方, 临床上疗效显著<sup>[3]</sup>, 但其作用机制尚未完全阐明, 我们通过动物实验观察其对胃黏膜TFF mRNA表达的影响, 探讨其防治CAG的作用机制。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 清洁级健康Wistar大鼠, ♂, 体质量140-170 g, 由广西食品药品检验所实验动物中心提供(动物合格证号SCXX桂2003-0001)。复方中药安胃汤为免煎中药颗粒, 主要成分: 半夏、黄连、干姜、乌药、丹参、百合、白芍、薏苡仁、炙甘草, 其构成比为13:5:5:7:15:20:20:10:5。TRIzol试剂购自Invitrogen公司; Taq酶、Rnasin、MMLV RT反转录酶购自Promega公司; SYBR Green购自美国ABI公司; DNA Marker购自广州东盛生物科技有限公司; N-甲基-N、-硝基-N-亚硝基胍(N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG)为美国Fluka公司产品; Oligo dT序列, 引物序列由恒博和泰生物科技(北京)有限公司合成。Oligo dT序列: 5'-TTTTG-TACAAGCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT-3';  $\beta$ -actin(263 bp): 上游5'-GAGACCTTCAA-CACCCCAGCC-3', 下游5'-AATGTCACGCAC-GATTTCCC-3'; TFF1(169 bp)上游: 5'-CTG-GTCATTGAGAACCAGCAAGAA-3'; TFF1下游: 5'-TGTCACCAGGCCAGATCCAG-3'; TFF2(109 bp)上游: 5'-GCTTTAATCTTGAT-GCTGCTTTGA-3'; TFF2下游: 5'-CGGGCT-GACACTTCCATGAC-3'; TFF3(221 bp)上游: 5'-ATGGAGACCAGAGCCTTCTGGAC-3'. TFF3下游: 5'-AGAGGTTTGAAGCACCAGGGC-3'。7000型实时荧光定量PCR系统购自美国ABI公司; DU2640型紫外分光光度计购自Beckman公司; 3K220型低温高速离心机购自Sigma公司; DF2C型恒压恒流电泳仪购自北京六一仪器厂。

## 1.2 方法

**1.2.1 分组及给药:** 48只实验大鼠随机分为4组( $n = 12$ ): 空白组、病理模型组、安胃汤组和胃复春对照组, 参照文献[4]造模。空白组不作任何处

## ■ 相关报道

石淑青等观察到TFF1、TFF2的表达在慢性浅表性胃炎、胃溃疡、慢性萎缩性胃炎和胃癌4种病变中呈逐渐减弱趋势, 认为TFF1、TFF2可能是一种胃肿瘤抑制因子, 其表达减少也许是胃黏膜恶化的一个早期事件。

## ■创新盘点

本研究运用实时定量PCR方法观察在体动物CAG模型胃黏膜TFF1、TFF2、TFF3 mRNA的表达,探讨复方中药安胃汤治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制,为抗慢性萎缩性胃炎中医药研究积累可以借鉴的研究思路与方法,同时从基因水平上阐释名老中医学术理论的科学性,为更好的研究和继承提供新的思路。

理,普通饲料饲养,其余3组均自由饮用170 mg/L的MNNG液,造模期间不再给予其他饮水,共8 wk,均普通饲料饲养。8 wk末,各组随机抽取2只大鼠处死,取胃,行病理检查,判断模型成功与否。造模成功后从第9周开始:病理模型组4 mL/d纯净水灌胃;安胃汤组按10 mL/kg体重质量取复方中药安胃汤混悬液(2.5 kg/L)灌胃;胃复春对照组取胃复春0.29 g配成液4 mL悬浊液灌胃,每天1次,至第12周结束。

1.2.2 光镜标本处理:动物处死后,取全胃,沿胃大弯剪开,取胃窦和胃体部。40 g/L多聚甲醛浸润固定12 h以上,冲水24 h,50%、75%、95%、100%乙醇脱水,二甲苯透明,浸蜡后,石蜡包埋。切片厚5  $\mu$ m,常规苏木精-伊红染色病理学检查。

1.2.3 胃组织和RNA提取:各组于用药治疗4 wk后,禁食12 h,将大鼠用1%乌拉坦液,按体质量10 mL/kg麻醉,剖腹取胃,沿胃大弯剪开,并向胃窦近幽门口至胃大弯方向取1.0 cm $\times$ 1.0 cm $\times$ 0.5 cm胃黏膜组织,放入0.1% DEPC水处理过的冻存管中,并迅速加入1 mL TRIzol溶液。封口膜封口后,放入液氮中保存。

1.2.4 提取总RNA及反转录反应:TRIzol一步法提取总RNA。紫外-分光光度计测定所提取RNA浓度。反转录反应体系:总RNA 2  $\mu$ g, Oligo dT(0.5 kg/L)2  $\mu$ L, dNTP(10 mol/L)3  $\mu$ L, DTT(0.1  $\mu$ mol/L)2  $\mu$ L, Rnase inhibitor(40 U/ $\mu$ L)1  $\mu$ L, MMLV-RT(200 U/ $\mu$ L)1  $\mu$ L, 5 $\times$ MMLV-RT Buffer 6  $\mu$ L, 加入DEPC处理过的无菌水至30  $\mu$ L;反应条件:45  $^{\circ}$ C反应1 h, 95  $^{\circ}$ C 5 min终止反应。

1.2.5 Real-time PCR反应:20  $\mu$ L的PCR反应体系含:10  $\mu$ L的2 $\times$ SYBR Green PCR Master Mix, 5.4  $\mu$ L的RNase Free Water, 上、下游引物(0.05 g/L)各1.8  $\mu$ L和1  $\mu$ L的cDNA。反应条件:预变性, 94  $^{\circ}$ C, 5 min; 变性, 95  $^{\circ}$ C, 30 s; 退火, 58  $^{\circ}$ C, 30 s, 延伸, 72  $^{\circ}$ C, 30 s; 共进行40个循环的扩增, 72  $^{\circ}$ C后延伸5 min。实验中同步进行内参基因 $\beta$ -actin的定量检测,以目的基因与内参基因相对浓度比作为目的基因的相对表达量。扩增反应在ABI7000荧光定量PCR仪上进行,各样品的荧光信号值由荧光定量PCR仪的支持软件ABI Prism7000SDS software实时产生并自动计算定量数值。

**统计学处理** 各样品目标基因的相对表达水平通过内参基因进行校准后用mean $\pm$ SD表示,用SPSS13.0 for Windows统计软件包对数据进行统计,采用单因素方差分析,进行SNK两两比较。

## 2 结果

2.1 大鼠胃组织观察 空白组胃黏膜呈粉红色,表面光滑有光泽,被覆较多黏液,皱襞面光滑,走向规则,胃壁弹性良好;病理模型组黏膜薄弱,色泽灰白,表面黏液少,皱襞低平、稀少甚至消失,走向紊乱,胃壁弹性减低,安胃汤组及胃复春组部分胃黏膜基本恢复正常,以安胃汤组为明显。

2.2 光学显微镜观察 空白组:胃黏膜厚,各层结构正常,胃黏膜上皮细胞排列整齐,固有腺体形状规则,排列整齐,未见萎缩、脱落或缺损,可见少许嗜酸性粒细胞(图1A)。病理模型组:胃黏膜全层明显变薄、局灶上脱落、糜烂,黏膜固有腺体数量明显减少、排列稀疏紊乱,腺体体积缩小,个别呈囊状扩张,黏膜固有层淋巴细胞浸润、部分有淋巴滤泡形成(图1B)。安胃汤组:黏膜各层结构基本正常,黏膜固有腺体丰富排列较规则,无明显数量减少,固有层见少许炎细胞浸润(图1C)。胃复春组:胃黏膜上皮稍变薄,黏膜上皮排列整齐,未见明显缺损,固有腺体排列稍紊乱,部分腺体体积缩小,个别扩张,固有层内可见淋巴细胞浸润(图1D)。说明安胃汤与胃复春均能改善胃黏膜的病理形态,但以安胃汤效果为佳。

2.3 总RNA的浓度测定 紫外-分光光度计检测总RNA显示,  $A_{260}/A_{280}$ 值为1.7-1.9,总RNA的浓度符合实验要求。

2.4 标准曲线绘制 实验中,目的基因和内参基因的标准曲线均由荧光定量PCR仪附带软件绘制,其中TFF1、TFF2和TFF3 mRNA的相关系数分别为 $r = 0.978$ 、 $0.988$ 和 $0.989$ ,线性关系良好,保证扩增结果的准确性。

2.5 复方中药安胃汤对CAG模型大鼠胃黏膜内TFF1、TFF2、TFF3 mRNA的表达的影响 荧光定量扩增曲线光滑,说明扩增反应呈指数扩增;样本从各组扩增产物中随机选取,1.5%琼脂糖凝胶电泳观察PCR扩增结果,各产物特异性条带明亮可见,扩增片段符合设计片段长度(图2);荧光定量PCR结果显示,与病理模型组相比,安胃汤组和胃复春组TFF1、TFF2 mRNA表达显著增加( $P < 0.01$ ),复方中药安胃汤组高于胃复春组( $P < 0.01$ 或 $0.05$ ),具有统计学意义。与病理模型组相比,安胃汤组和胃复春组TFF3 mRNA表达均显著降低( $P < 0.01$ ),安胃汤组低于胃复春组( $P < 0.05$ ,表1)。

## 3 讨论

CAG与中医的“痞满”、“胃脘痛”、“嘈



**■应用要点**  
本研究验证全国名老中医的验方, 可进一步整理提高, 有利于继承与发展名老中医的学术理论。同时为安胃汤开发成治疗慢性萎缩性胃炎的中药新药提供理论和基础实验依据, 为研究高水准的中药新药提供基础研究。

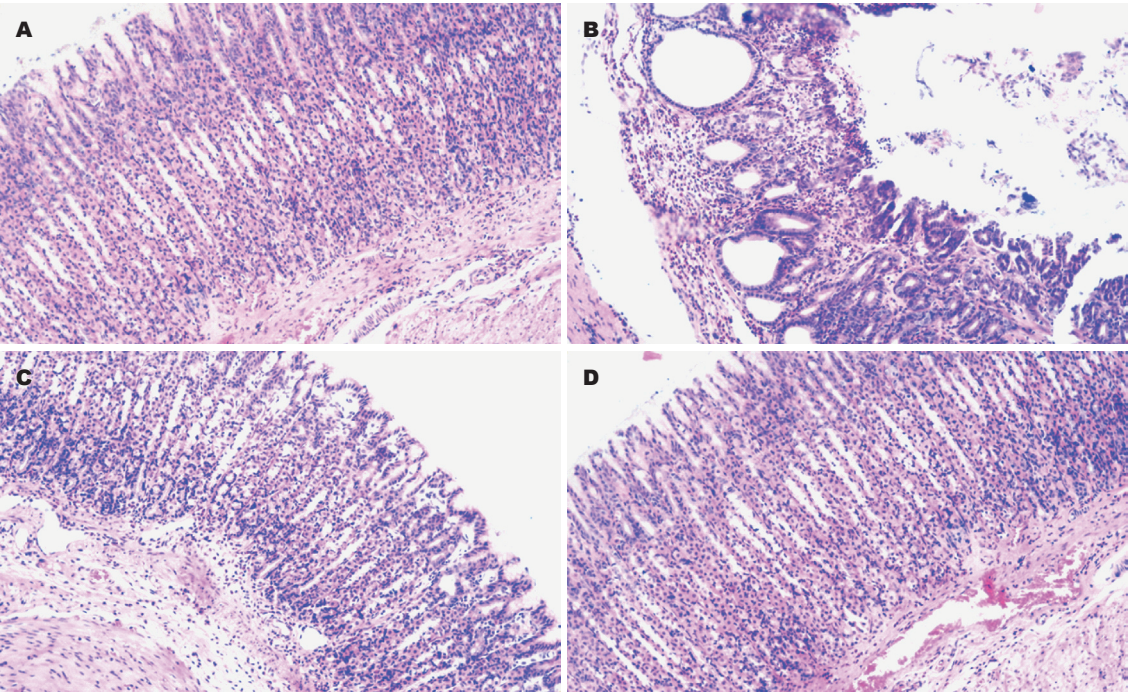


图 1 胃黏膜光学显微镜观(H&E × 10). A: 空白组; B: 病理模型组; C: 安胃汤组; D: 胃复春组.

表 1 各组大鼠胃黏膜TFF1、TFF2及TFF3 mRNA表达 (n = 10, 4值, mean ± SD)			
分组	TFF1 mRNA/β-actin	TFF2 mRNA/β-actin	TFF3 mRNA/β-actin
空白组	0.39 ± 0.14	0.38 ± 0.14	0.25 ± 0.10
病理模型组	0.53 ± 0.10 <sup>a</sup>	0.35 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.95 ± 0.23 <sup>a</sup>
安胃汤组	0.86 ± 0.13 <sup>ad</sup>	0.90 ± 0.06 <sup>ad</sup>	0.43 ± 0.04 <sup>ad</sup>
胃复春组	0.83 ± 0.10 <sup>adf</sup>	0.72 ± 0.10 <sup>ade</sup>	0.64 ± 0.04 <sup>ade</sup>

<sup>a</sup>P<0.05 vs 空白组; <sup>d</sup>P<0.01 vs 病理模型组; <sup>e</sup>P<0.05, <sup>f</sup>P<0.01 vs 安胃汤组.

杂”等病症的症状表现非常类似。其病机以脾胃虚弱、胃失和降为主，气虚、阴虚及湿郁或湿热、血瘀并见，临床多表现为虚实相兼，寒热错杂。病变脏腑涉及脾胃肝。复方中药安胃汤，是在全国名老中医、广西中医学院林沛湘教授治疗慢性胃病验方基础上组方而成<sup>[3]</sup>。方中黄连泻火解毒；干姜温中逐寒，寒热同施，辛开苦降；半夏入胃，更能和胃降逆，燥湿开结，通降气机；百合味甘而性凉，能清泻胃腑之邪热，养护胃气；乌药顺气开郁，散寒止痛，配合百合，则养津护胃而无滋腻之虑，行气散寒而无温燥之虞；白芍、炙甘草酸甘化阴以生津液，柔肝缓急而止疼痛；丹参、木香行气滞而化血瘀。黄连、干姜，寒热并用；辛开苦降，和半夏入胃，能和胃降逆，燥湿开结，通降气机为君，师法仲景《伤寒论》半夏泻心汤之辛开苦降之义；百合、乌药养津护胃，行气散寒为臣；白芍、炙甘草酸甘化阴以生津液，柔肝缓急而止疼痛为佐；丹参、

木香行气滞而化血瘀为使。本组方严谨，寒热并用，活血行气，畅通气机，疗效独特，并在临床上有显著疗效。胃复春片能够健脾益气、活血解毒，主治胃癌的前期病变，是经药品监督部门批准的、治疗胃癌前期病变的国家中药保护品种，该药效果稳定，主要由菱角、三七、枳壳及健脾益气类等药物组成，具有改善病变部位血液循环、消除炎症、促进胃黏膜再生的作用<sup>[5]</sup>。  
本研究结果显示，实验性CAG模型大鼠经安胃汤和胃复春治疗后，胃黏膜变薄、黏膜固有腺体数量明显减少、腺体体积缩小等病理形态有明显改善，安胃汤组治疗后大鼠胃黏膜各层结构基本正常，黏膜固有腺体丰富排列较规则，无明显数量减少，固有层见少许炎细胞浸润。胃复春组治疗后大鼠胃黏膜上皮稍变薄，黏膜上皮排列整齐，未见明显缺损，固有腺体排列稍紊乱，部分腺体体积缩小，个别扩张，固有层可内见淋巴细胞浸润。说明安胃汤与胃复春均能

### ■同行评价

本文实验设计合理,具有一定的科学价值和研究意义。

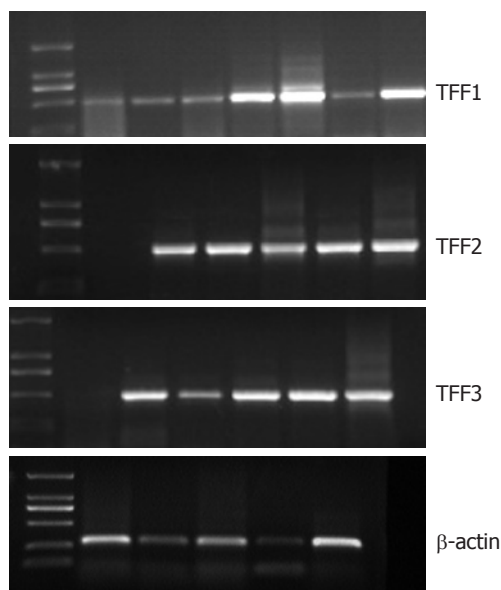


图2 TFF1, TFF2, TFF3 PCR扩增产物电泳图。

改善胃黏膜的病理形态,但以安胃汤效果为佳。

TFF是由胃肠道黏液分泌上皮合成和分泌的一组具有特定三叶结构域的小分子多肽,在哺乳动物中包括3个因子:乳腺癌相关肽(TFF1/PS2)、解痉多肽(TFF2/SP)和肠三叶因子(TFF3/ITF)。TFF具有很强的促进细胞增殖与移行的能力,可促进受损区域上皮细胞重建并加快上皮细胞移行速度<sup>[2]</sup>。除保护作用外,一系列的实验已证明三叶肽也参与了损伤组织的上皮重建过程,即可能增强受损黏膜周围完好的上皮细胞向损伤黏膜表面迁移覆盖,促进损伤黏膜的修复<sup>[6]</sup>。TFF2对胃肠道有两个重要功能即上皮保护和促进黏膜愈合。他可以看作黏膜损伤的快速反应肽,在黏膜修复的早期阶段上调表达。国外有人发现<sup>[7,8]</sup>,在人胃黏膜从肠化、不典型增生到胃癌的病理变化过程中,TFF1的表达逐步降低。体外实验显示<sup>[9]</sup>,下调和恢复胃癌细胞的TFF2蛋白表达不影响胃癌细胞癌性,TFF2蛋白表达的丢失可能是胃癌形成过程中的早期事件,TFF2并对正常胃黏膜起到一定的保护作用。石淑青等<sup>[10]</sup>观察到TFF1、TFF2的表达在慢性浅表性胃炎、胃溃疡、CAG和胃癌4种病变中呈逐渐减弱趋势,认为TFF1、TFF2可能是一种胃肿瘤抑制因子,其表达减少也许是胃黏膜恶化中的一个早期事件。莫耘松等<sup>[11]</sup>发现在胃黏膜病变过程中浅表性胃炎→萎缩性胃炎→肠腺化生→异型增生→胃癌的TFF1表达逐渐减弱。研究发现<sup>[12]</sup>TFF2预防胃黏膜损伤,但不抑制酸分泌及运动功能,三叶肽保护胃黏膜作用不是通过

抑制胃酸分泌或抑制运动功能而起保护作用的,但是TFF2刺激细胞移行。三叶肽与EGFR相互之间的关系在黏膜修复中起重要作用,其中有MAP蛋白激酶信号传导途径的参与<sup>[13]</sup>。周学文等<sup>[14]</sup>报道TFF2具有保护胃黏膜免受致病因素攻击的作用。本研究结果表明,安胃汤组和胃复春组与病理模型组相比,均显著提高TFF1、TFF2 mRNA/ $\beta$ -actin相对表达量比值( $P<0.01$ ),安胃汤组高于胃复春组( $P<0.01$ 或 $0.05$ )。

TFF3参与损伤黏膜的再生和修复,对胃肠黏膜起保护作用,胃黏膜的损伤越严重,TFF3的表达越明显。其机制在于TFF3能加速胃黏膜上皮愈合,TFF3通过与黏液糖蛋白的相互作用或交联,形成黏弹性的黏液凝胶层,阻止胃蛋白酶以及机械应力改变等因素造成的胃黏膜损伤,从而增强胃肠道黏膜防御屏障的保护能力<sup>[15]</sup>。一旦修复完成,基底侧受体不再接触三叶肽,细胞移走停止。TFF3在胃肠黏膜的早期再生修复中扮演着重要的角色。国外研究显示在胃黏膜发生肠化、不典型增生到胃癌的发生过程中表达逐步增高<sup>[16]</sup>,国内<sup>[17]</sup>研究结果也显示,TFF3表达随着浅表性胃炎、萎缩性胃炎、不典型增生而逐渐升高,胃癌TFF3表达反而低于萎缩性胃炎、不典型增生,3组之间差异不显著,却显著高于正常组和浅表性胃炎。黄亚平等<sup>[18]</sup>亦有同样的报道。本研究结果表明,荧光定量PCR结果显示,与病理模型组相比,安胃汤治疗组、胃复春组TFF3 mRNA水平显著降低( $P<0.01$ ),安胃汤大剂量组低于胃复春组( $P<0.05$ )。

总之,我们认为安胃汤可能一方面通过提高胃黏膜TFF1 mRNA表达,促进细胞增殖与移行的能力,促进受损区域上皮细胞重建并加快上皮细胞移行速度,另一方面通过提高CAG胃黏膜TFF2的表达,形成黏弹性的黏液凝胶层,从而增强胃肠道黏膜防御屏障的保护能力,达到防治CAG的目的。根据TFF3对胃黏膜的保护作用机制,我们推测安胃汤在治疗CAG的过程中,TFF3是过度表达的。随着疾病好转,TFF3表达也随之下降。TFF3此过程中起到了参与损伤黏膜的再生和修复的作用。至于在安胃汤治疗CAG的过程中TFF1、TFF2、TFF3之间的相互关系,有待进一步探讨。

### 4 参考文献

- 1 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(上)(2006,上海). 中华消化杂志 2007; 27: 45-49
- 2 de Paulsen N, Brychzy A, Fournier MC, Klausner



- RD, Gnarr JR, Pause A, Lee S. Role of transforming growth factor- $\alpha$  in von Hippel-Lindau (VHL)(-/-) clear cell renal carcinoma cell proliferation: a possible mechanism coupling VHL tumor suppressor inactivation and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 1387-1392
- 3 林寿宁. 中国百年百名中医临床丛书-林沛湘. 北京: 中国中医药出版社, 2001: 99-117
- 4 王四旺, 施新猷, 黄传贵, 谢艳华. 中药药效学研究及评价. 第1版. 西安: 陕西科学技术出版社, 2001: 315-317
- 5 徐维维, 王闽全. 胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎疗效观察. 浙江中西医结合杂志 2003; 13: 505-506
- 6 Poulsen SS, Kissow H, Hare K, Hartmann B, Thim L. Luminal and parenteral TFF2 and TFF3 dimer and monomer in two models of experimental colitis in the rat. *Regul Pept* 2005; 126: 163-171
- 7 Leung WK, Yu J, Chan FK, To KF, Chan MW, Ebert MP, Ng EK, Chung SC, Malfertheiner P, Sung JJ. Expression of trefoil peptides (TFF1, TFF2, and TFF3) in gastric carcinomas, intestinal metaplasia, and non-neoplastic gastric tissues. *J Pathol* 2002; 197: 582-588
- 8 Suárez C, Vizoso F, Rodríguez JC, García I, Raigoso P, Allende MT, García-Muñoz JL, García-Morán M. Prognostic significance of cytosolic pS2 protein content in gastric cancer. *Int J Biol Markers* 2001; 16: 37-44
- 9 Jung KH, Kim PJ, Kim JK, Noh JH, Bae HJ, Eun JW, Xie HJ, Shan JM, Ping WY, Park WS, Lee JY, Nam SW. Decreased expression of TFF2 and gastric carcinogenesis. *Mol Cell Toxicol* 2010; 6: 261-269
- 10 石淑青, 蔡建庭. 三叶因子 I 和 II 在胃癌和癌前状态中的表达. 中华内科杂志 2004; 43: 195-198
- 11 莫耘松, 张桂珍, 徐利军, 杨巧仙, 吕君. 胃粘膜病变组织环氧合酶-2和三叶因子1的表达及HP感染对其表达的影响. 江西医药 2007; 42: 405-407
- 12 McKenzie C, Marchbank T, Playford RJ, Otto W, Thim L, Parsons ME. Pancreatic spasmolytic polypeptide protects the gastric mucosa but does not inhibit acid secretion or motility. *Am J Physiol* 1997; 273: G112-G117
- 13 Taupin D, Wu DC, Jeon WK, Devaney K, Wang TC, Podolsky DK. The trefoil gene family are coordinately expressed immediate-early genes: EGF receptor- and MAP kinase-dependent interregulation. *J Clin Invest* 1999; 103: R31-R38
- 14 周学文, 周天羽, 才丽萍, 林庶如, 张贵元, 周奇. 三叶因子2在胃黏膜病变中的表达. 中国中西医结合消化杂志 2010; 18: 95-98
- 15 Ogata H, Podolsky DK. Trefoil peptide expression and secretion is regulated by neuropeptides and acetylcholine. *Am J Physiol* 1997; 273: G348-G354
- 16 Leung WK, Yu J, Chan FK, To KF, Chan MW, Ebert MP, Ng EK, Chung SC, Malfertheiner P, Sung JJ. Expression of trefoil peptides (TFF1, TFF2, and TFF3) in gastric carcinomas, intestinal metaplasia, and non-neoplastic gastric tissues. *J Pathol* 2002; 197: 582-588
- 17 唐忠辉, 陈华生, 邹宗楷, 蔡韶滨, 苏海燕, 沈洪武, 吴文乔, 林莉, 王元亨. 胃黏膜癌变过程中TFF3、survivin、CD147、CD34表达及其相关性. 山西医科大学学报 2009; 40: 202-206
- 18 黄亚平, 雷琳, 朱庆茹. 胃癌及癌前病变组织三叶因子3表达的相关性研究. 内科 2009; 4: 854-856

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### *WJC, WJGE, WJGO, WJGS, WJH, WJR* 6 本期刊 被 PMC 收录

**本刊讯** 我们于2010-08-17收到PubMed Central(PMC)的通知, 经过美国国立医学图书馆机构咨询委员会The Literature Selection Technical Review Committee评定, 决定*WJC, WJGE, WJGO, WJGS, WJH, WJR* 6本期刊被PMC收录. PMC是一个提供生命科学期刊文献的全文数据库, 他是由隶属美国国立医学图书馆(National Library of Medicine)的国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information)所创建与管理的. (常务副总编辑: 张海宁 2011-01-08)