

胃腺癌患者舌苔变化及其血清sE-cad水平和临床检验指标的相关性

张军峰, 吴娟, 孙正, 张春兵, 佟书娟, 杨亚平, 马宏跃, 秦蕾, 董伟, 詹臻

张军峰, 吴娟, 佟书娟, 杨亚平, 秦蕾, 董伟, 詹臻, 南京中医药大学中西医结合学科 江苏省南京市 210046
孙正, 江苏省中医院消化肿瘤外科 江苏省南京市 210029
张春兵, 江苏省中医院检验科 江苏省南京市 210029
马宏跃, 南京中医药大学药学院 江苏省南京市 210046
张军峰, 博士, 副教授, 主要从事肿瘤患者舌苔形成的分子机制研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30973715, No. 81001502
江苏省自然科学基金资助项目, No. BK2008461
教育部高等学校博士点基金资助项目, No. 20103237110011
江苏高校优势学科建设工程基金资助项目(PAPD)
江苏省高校自然科学基金资助项目, No. 10KJB360004
南京中医药大学优秀青年教师支持计划基金资助项目
作者贡献分布: 张军峰负责实验设计、数据分析与论文起草; 孙正、张春兵及佟书娟负责样本取材与信息调查; 吴娟、马宏跃、秦蕾及董伟负责调查表信息设计与数据分析理论指导; 杨亚平负责舌苔辨证与中医诊断信息设计; 詹臻负责课题设计、协调、文章审阅和修改。

通讯作者: 詹臻, 教授, 210046, 江苏省南京市仙林大道138号, 南京中医药大学中西医结合学科. zhanzhan5607@sina.com
电话: 025-85811925

收稿日期: 2011-12-11 修回日期: 2012-01-05
接受日期: 2012-01-19 在线出版日期: 2012-01-28

Relationships among changes in tongue coating, levels of serum soluble E-cadherin, clinical examination parameters and gastric adenocarcinoma

Jun-Feng Zhang, Juan Wu, Zheng Sun, Chun-Bing Zhang, Shu-Juan Tong, Ya-Ping Yang, Hong-Yue Ma, Lei Qin, Wei Dong, Zhen Zhan

Jun-Feng Zhang, Juan Wu, Shu-Juan Tong, Ya-Ping Yang, Lei Qin, Wei Dong, Zhen Zhan, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China

Zheng Sun, Department of Digestive System Tumor Surgery, Jiangsu Provincial Hospital of TCM, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Chun-Bing Zhang, Department of Clinical Laboratory, Jiangsu Provincial Hospital of TCM, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Hong-Yue Ma, College of Pharmacy, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 30973715 and 81001502; the National Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. BK2008461; the Doctoral Fund of Ministry of Education of China, No. 20103237110011; the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions; the Natural

Science Foundation of Jiangsu Higher Education Institutions, No. 10KJB360004; the Young Teacher Foundation of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine
Correspondence to: Zhen Zhan, Professor, Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 138 Xianlin Road, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China. zhanzhan5607@sina.com
Received: 2011-12-11 Revised: 2012-01-05
Accepted: 2012-01-19 Published online: 2012-01-28

Abstract

AIM: To investigate the relationship between serum soluble E-cadherin (sE-cad) levels and changes in tongue coating in patients with gastric adenocarcinoma and healthy controls.

METHODS: This was a case-control study involving 266 gastric adenocarcinoma cases and 252 healthy controls. Serum levels of sE-cad were measured by ELISA. The correlations among serum sE-cad levels, clinical examination parameters and type of tongue coating were analyzed using nonparametric tests.

RESULTS: Serum levels of sE-cad were significantly higher in gastric adenocarcinoma cases than in healthy controls ($P < 0.01$), in patients before operation than in those after operation ($P < 0.05$), and in patients with metastasis than in those without metastasis ($P < 0.05$). The levels of sE-cad were highest in patients with white thick coating, followed by those with white thin coating, yellow thick coating, yellow thin coating and exfoliative coating ($P < 0.05$), whereas the order in healthy controls was yellow thin coating, yellow thick coating, white thin coating, white thick coating and exfoliative coating ($P > 0.05$). The proportion of gastric adenocarcinoma cases with abnormal clinical examination parameters was higher than that of healthy controls ($P < 0.05$). Especially, gastric adenocarcinoma cases with thick and thin coatings and abnormal total protein had higher levels of sE-cad than healthy controls ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The changes in thick and thin coatings and levels of total protein and sE-cad

■背景资料

sE-cad是近年来开始受到重视的上皮细胞来源肿瘤的标记分子, 研究sE-cad与上皮来源肿瘤-胃腺癌的相关性具有重要诊断和预后指示价值。

■同行评议者

沈克平, 主任医师, 上海中医药大学附属龙华医院

■研究前沿

舌背黏膜和胃黏膜解剖学相联系,相似性较大,舌背黏膜上皮细胞的生物学状态决定舌苔类型,故中医认为,苔为胃蒸脾湿上潮而生。但是,舌苔与胃的病理生理学特征的内在联系目前尚不清楚。

in serum can offer clues for diagnosis and treatment of gastric adenocarcinoma.

Key Words: Gastric adenocarcinoma; Tongue coating; Serum soluble E-cadherin; Clinical examination parameters

Zhang JF, Wu J, Sun Z, Zhang CB, Tong SJ, Yang YP, Ma HY, Qin L, Dong W, Zhan Z. Relationships among changes in tongue coating, levels of serum soluble E-cadherin, clinical examination parameters and gastric adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(3): 193-199

摘要

目的: 探讨胃腺癌患者和正常人的舌苔形成与血清sE-cad水平的相关性。

方法: 采用临床病例-对照法,应用ELISA测定266例胃腺癌患者和252例对照人群的血清sE-cad水平,非参数检验分析血清sE-cad水平、临床检验指标和舌苔类型的相关性。

结果: 胃腺癌组血清sE-cad水平显著高于对照组($P<0.01$),术前者血清sE-cad水平显著高于术后者($P<0.05$),胃腺癌未转移者血清sE-cad水平显著高于转移者($P<0.05$)。胃腺癌组血清sE-cad水平表现为白厚苔>白薄苔>黄厚苔>黄薄苔>剥苔,有统计学意义($P<0.05$),对照组血清sE-cad水平表现为黄薄苔>黄厚苔>白薄苔>白厚苔>剥苔,但无统计学意义($P>0.05$)。胃腺癌组临床检验指标异常者比例均高于对照组($P<0.05$),特别是总蛋白异常的厚苔、薄苔胃腺癌患者的血清sE-cad水平均高于总蛋白异常的厚苔、薄苔对照组($P<0.05$)。

结论: 胃腺癌患者苔质厚薄变化、血清总蛋白和sE-cad水平检测对临床胃腺癌防治可能有重要的临床价值。

关键词: 胃腺癌; 舌苔; 血清sE-cad; 临床检验指标

张军峰, 吴娟, 孙正, 张春兵, 佟书娟, 杨亚平, 马宏跃, 秦蕾, 董伟, 詹臻. 胃腺癌患者舌苔变化及其血清sE-cad水平和临床检验指标的相关性. *世界华人消化杂志* 2012; 20(3): 193-199
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/193.asp>

0 引言

舌苔是中医临床舌诊的重要组成部分,可以作为多种疾病的辅助诊断指标,判断病情的轻重和转归,对临床辨证论治确有重要诊断价值,为历代医家所重视^[1,2]。舌苔的形成与舌上皮细胞的增殖、分化、凋亡及脱落密切相关,受到凋

亡相关基因和黏附分子的调控。前期研究^[4,5]发现舌背黏膜上皮型钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad) mRNA和蛋白质的表达水平与舌苔厚薄变化关系密切,近年来研究发现E-cad在癌组织中表达异常是胃癌重要的恶性生物学特征^[6],与胃癌中医证型关系密切^[7],可能成为胃癌恶性程度和中医证型的一种生物学指标。

上皮型E-cad几乎表达于所有的上皮细胞,主要介导钙离子依赖的同种亲和性细胞之间的连接,是调节细胞与细胞之间、细胞与基质之间黏附反应的重要媒介,对维持正常组织的结构和形态起着重要作用。E-cad在体内有组织型(或细胞型)与可溶型(soluble E-cadherin, sE-cad)2种形式,组织型E-cad在特定条件下可经蛋白水解酶脱落成可溶性E-cad^[8]。本项目采用病例-对照(case-control)法,研究胃腺癌患者舌苔形成与血清sE-cad水平的关系,并初步探讨了临床检验指标与舌苔、血清sE-cad水平的相关性,以期揭示舌苔辨证在胃腺癌中医临床诊断中的科学内涵,为胃癌的临床防治提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 经医院伦理委员会批准,患者和体检者知情同意,2008-07/2010-07在江苏省中医院、江苏省人民医院、八一医院收治的江苏胃腺癌患者266例,男182例,女84例,年龄27-83岁,平均年龄(59.0 ± 11.4)岁,白薄苔76例,白厚苔90例,黄薄苔18例,黄厚苔30例,剥苔52例。对照组随机选取2009-07/2010-07在上述3家医院健康体检合格的江苏籍居民(无消化系疾病史)252例,男157例,女95例,年龄23-81岁,平均年龄(54.0 ± 13.5)岁,白薄苔142例,白厚苔51例,黄薄苔24例,黄厚苔28例,剥苔7例。舌苔分类标准参照《中医诊断学》标准,记录苔色和苔质。排除标准:妊娠或哺乳期妇女,合并严重心、脑、肺、肝、肾等器官损害,对照组肿瘤标志物血清水平超过正常范围。

1.2 方法

1.2.1 随机调查: 采用统一设计的调查表,舌诊在清晨空腹进行面访记录,舌诊按照舌色、舌形、苔色、苔质和舌下脉络进行详细记录,收集外周静脉血5 mL,其他调查内容包括一般人口学特征、饮食生活习惯、临床检验结果、临床病理特征及治疗情况等。在数据处理时,按薄白苔、黄薄苔、白厚苔、黄厚苔和剥苔等5种常见舌苔分组合并,其中腻苔和腐苔合并到厚

表 1 胃腺癌患者临床病理特征及治疗与血清sE-cad水平的相关性分析 ($\mu\text{g/L}$, mean \pm SD)

项目	分类	<i>n</i>	sE-cad	Z值	<i>P</i> 值
肿瘤分级	低分化	64	0.39 \pm 0.59	3.110	0.211
	中分化	41	0.60 \pm 0.73		
	高分化	3	0.62 \pm 0.59		
手术	术前	22	0.49 \pm 0.42	25.132	0.000
	术后	86	0.48 \pm 0.63		
化疗	化疗前	75	0.54 \pm 0.77	1.625	0.104
	化疗后	29	0.35 \pm 0.53		
转移	未转移	35	0.49 \pm 0.75	10.166	0.001
	转移	73	0.47 \pm 0.62		

表 2 胃腺癌组和对照组舌苔类型与血清sE-cad水平比较分析 ($\mu\text{g/L}$, mean \pm SD)

舌苔类型	白薄苔	白厚苔	黄薄苔	黄厚苔	剥苔
胃腺癌组	0.63 \pm 1.07 ^a	0.68 \pm 1.13 ^a	0.44 \pm 0.35	0.60 \pm 0.86	0.37 \pm 0.76
对照组	0.31 \pm 0.72	0.19 \pm 513.3	0.64 \pm 1.34	0.34 \pm 0.90	0.10 \pm 0.09

^a*P* < 0.05 vs 对照组.表 3 胃腺癌组和对照组不同苔色与苔质者的血清sE-cad水平比较分析 ($\mu\text{g/L}$, mean \pm SD)

舌苔分类	白苔	黄苔	厚苔	薄苔	剥苔
胃腺癌组	0.66 \pm 1.10 ^a	0.54 \pm 0.71 ^a	0.66 \pm 1.07 ^{bc}	0.59 \pm 0.97 ^{bc}	0.37 \pm 0.76
对照组	0.28 \pm 0.67	0.48 \pm 1.12	0.24 \pm 0.67	0.36 \pm 0.84	0.10 \pm 0.09

^a*P* < 0.01, ^b*P* < 0.001 vs 对照组; ^c*P* < 0.01 vs 剥苔.

苔, 无苔合并到剥苔.

1.2.2 血清sE-cad水平检测: 血液凝固后, 常规3000 rpm 10 min离心分离血清, -70 °C保存. 利用ELISA试剂盒(美国R&D公司, 购自南京捷倍思生物技术有限公司)检测血清sE-cad, 酶标仪为美国Bio-Teck公司(型号为POWERWAVE340), 严格按照说明书进行实验操作.

统计学处理 将调查表和检测结果按照双盲法输入EpiData3.0软件, 建立信息数据库, 采用统计软件SPSS16.0进行数据分析, 计量资料以mean \pm SD表示, 采用随机区组设计方差分析、秩和检验、 χ^2 检验等, 所有统计检验均为双侧概率检验.

2 结果

2.1 胃腺癌组和对照组血清sE-cad水平比较 血清sE-cad水平不符合正态分布(检验统计量 = 0.330, *P* < 0.05), 故均采用非参数秩和检验. 胃腺癌组血清sE-cad水平(0.58 $\mu\text{g/L}$ \pm 0.98 $\mu\text{g/L}$)显著

高于对照组(0.31 $\mu\text{g/L}$ \pm 0.78 $\mu\text{g/L}$), 具有极显著统计学意义(*Z* = -4.471, *P* < 0.001).

2.2 胃腺癌临床病理参数及治疗与血清sE-cad水平的相关性 选择有临床病理参数及治疗记录的胃腺癌患者, 观察胃癌分级、手术、化疗和转移与血清sE-cad水平变化的相关性, 结果如表1.

2.3 胃腺癌组和对照组不同舌苔类型的sE-cad水平比较 胃腺癌组和对照组不同舌苔者血清sE-cad水平如表2. 不同舌苔类型之间, 胃腺癌组血清sE-cad水平变化具有统计学意义(*Z* = 13.062, *P* < 0.05), 但对照组无统计学意义(*Z* = 8.503, *P* > 0.05). 白薄苔和白厚苔均表现为胃腺癌组大于对照组, 具有显著统计学意义(*Z* = -3.247, -3.937, *P* < 0.05).

2.4 胃腺癌组和对照组不同苔色与苔质的血清sE-cad水平比较 按照苔色与苔质将合并为白苔、黄苔与厚苔、薄苔、剥苔, 血清sE-cad水平如表3. 研究发现白苔和黄苔的胃腺癌组血清sE-cad水平均高于对照组, 统计学差异极显著(*Z* =

■创新盘点

本项目首次将舌苔观察与临床病理参数、临床检验和sE-cad结合起来, 开展病例-对照研究, 发现苔质、血清sE-cad水平和总蛋白可能对胃癌患者的早期诊断、综合治疗和判定预后具有一定的指导意义.

■应用要点

由于检测方法受到多种因素影响, sE-cad水平变异较大, 在临床应将舌苔变化与sE-cad水平、病理参数、手术、化疗及预后综合进行分析, 可以有助于胃癌早期诊断和预后判断。

表 4 胃腺癌组与对照组临床检验指标的比较分析

临床检验指标	分类	胃腺癌组n(%)	对照组n(%)	χ^2 值	P值
谷草转氨酶	正常	212(81.2)	226(90.0)	8.039	0.005
	异常	49(18.8)	25(10.0)		
谷丙转氨酶	正常	221(84.7)	208(82.5)	0.427	0.514
	异常	40(15.3)	44(17.5)		
总蛋白	正常	146(56.2)	216(90.0)	71.55	0.000
	异常	114(43.8)	24(10.0)		
白细胞计数	正常	100(49.0)	214(86.6)	74.76	0.000
	异常	104(51.0)	33(13.4)		
血红蛋白	正常	57(28.8)	189(76.8)	102.5	0.000
	异常	195(71.2)	87(23.2)		
中性粒细胞百分比	正常	71(35.0)	192(77.7)	83.87	0.000
	异常	132(65.0)	55(22.3)		
淋巴细胞百分比	正常	69(32.5)	185(74.9)	82.79	0.000
	异常	143(67.5)	62(25.1)		
血糖	正常	213(82.9)	219(89.4)	4.428	0.035
	异常	44 (17.1)	26(10.6)		

表 5 胃腺癌组与对照组不同苔质者临床检验指标的比较分析

临床检验指标	分组	薄苔(正常/异常)	厚苔(正常/异常)	剥苔(正常/异常)	χ^2 值	P值
谷草转氨酶	胃腺癌组	73/18	96/23	43/8	0.403	0.817
	对照组	152/14	68/10	6/1		
总蛋白	胃腺癌组	46/45	62/57	38/12	9.953	0.007
	对照组	143/14	68/8	5/2		
白细胞计数	胃腺癌组	50/30	37/57	13/17	9.714	0.008
	对照组	142/20	67/11	5/2		
血红蛋白	胃腺癌组	29/50	22/68	6/23	4.174	0.124
	对照组	128/33	57/21	4/3		
中性粒细胞百分比	胃腺癌组	35/45	27/68	9/19	4.062	0.100
	对照组	126/36	59/19	7/0		
淋巴细胞百分比	胃腺癌组	37/44	25/73	7/26	10.50	0.005
	对照组	124/38	55/23	6/1		
血糖	胃腺癌组	79/11	92/26	42/7	3.807	0.149
	对照组	142/19	73/4	4/3		

-4.801, -2.674, $P < 0.01$). 厚苔和薄苔的胃腺癌组均高于对照组, 具有显著统计学意义($Z = -4.073$, -4.085 , $P < 0.001$).

在胃腺癌组和对照组内相比, 白苔与黄苔、厚苔与薄苔的血清sE-cad水平相比均无统计学意义($P > 0.05$), 但胃腺癌组内厚苔和薄苔的血清sE-cad水平均高于剥苔($Z = -3.062$, -3.486 , $P < 0.01$).

2.5 胃腺癌组和对照组苔色与苔质的临床检验指标比较 将胃腺癌组和对照组的临床检验指标分为正常和异常, χ^2 检验结果显示, 胃腺癌组临床检验指标(除谷丙转氨酶)异常者比例均显著高于对照组($P < 0.05$, 表4).

在胃腺癌组和对照组内, 白苔和黄苔的相关临床检验指标相比均无统计学意义($P > 0.05$), 提示苔色与临床检验指标无关(数据未显示). 胃腺癌组内厚苔、薄苔和剥苔者的总蛋白、白细胞计数、淋巴细胞百分比差异显著($P < 0.05$), 而对对照组内血糖差异显著($P < 0.05$, 表5), 提示胃腺癌患者和健康人群苔质厚薄变化的机制不同.

2.6 胃腺癌组和对照组不同苔质血清sE-cad与临床检验指标相关性 比较不同苔质者临床检验指标正常和异常者的血清sE-cad水平, 结果发现白细胞计数($F = 1.879$, $P > 0.05$)、淋巴细胞百分比($F = 0.263$, $P > 0.05$)、谷氨酰转肽酶($F = 0.403$,

表 6 总蛋白正常和异常的不同苔质者血清sE-cad水平比较分析 ($\mu\text{g/L}$, mean \pm SD)

分组	苔质	总蛋白	n	sE-cad	Z ₀ 值	P ₀ 值	Z ₁ 值	P ₁ 值
胃腺癌组	薄苔	正常	46	0.46 \pm 0.85	-2.374	0.018	-2.217	0.027
		异常	45	0.76 \pm 1.09			-2.637	0.008
	厚苔	正常	62	0.49 \pm 1.09	-4.843	0.000	-0.813	0.416
		异常	57	0.86 \pm 1.02			-3.055	0.002
	剥苔	正常	38	0.35 \pm 0.84	-1.261	0.207	-1.137	0.256
		异常	12	0.47 \pm 0.53			-0.366	0.715
对照组	薄苔	正常	143	0.36 \pm .84	-1.783	0.075		
		异常	14	0.44 \pm 1.10				
	厚苔	正常	68	0.26 \pm 0.72	-0.702	0.482		
		异常	8	0.15 \pm 0.09				
	剥苔	正常	5	0.06 \pm 0.05	-1.954	0.051		
		异常	2	0.21 \pm 0.00				

Z₀和P₀ vs 异常; Z₁和P₁ vs 对照组.

表 7 多因素Logistic回归分析

因素	b	SE	Wald x ²	P值	Exp(b)	95%CI	
						下限	上限
苔质厚薄	1.005	0.220	20.781	0.000	2.731	1.773	4.206
血清sE-cad	0.279	0.125	4.986	0.026	1.321	1.035	1.687
总蛋白状态	2.137	0.272	61.847	0.000	8.472	4.974	14.430
常数项	-1.225	0.170	51.727	0.000	0.294		

$P>0.05$)、血糖($F = 1.359$, $P>0.05$)等指标无统计学意义, 而血清总蛋白具有统计学意义($F = 5.616$, $P<0.05$). 对整体人群统计分析也发现不同苔质者总蛋白正常和异常分布差异极显著($\chi^2 = 30.397$, $P<0.001$), 提示苔质形成与血清总蛋白状态密切相关. 因此, 将胃腺癌组和对照组的苔质变化、血清总蛋白状态和sE-cad水平结合起来进行研究, 结果如表6, 胃腺癌组的薄苔和厚苔中, 总蛋白正常者血清sE-cad水平显著低于异常者($P<0.05$), 厚苔和薄苔的总蛋白异常的胃腺癌组血清sE-cad水平显著高于对照组($Z = -2.637$, -3.055 , $P<0.01$), 提示胃腺癌患者苔质厚薄变化、总蛋白和血清sE-cad水平检测可能对胃腺癌诊断具有提示作用.

将苔质、总蛋白状态(正常/异常)和血清sE-cad水平作为自变量, 与胃腺癌的发生构建多元Logistic回归模型, 结果如表7, 结果表明苔质厚薄、总蛋白状态和血清sE-cad水平联合应用对胃腺癌诊断具有重要价值.

3 讨论

中医认为, 舌苔乃胃气所生, 吴坤安说: “舌之

■名词解释

舌苔: 是散布在舌背上的一层苔垢. 望舌苔是根据苔垢的色、质变化, 作为辨证依据的诊法. 苔质有厚薄、润燥、腐腻、剥落等变化, 苔色有白、黄、灰、黑及兼色变化. 凡透过舌苔能隐隐见到舌底之苔称薄苔, 不能透过舌苔见到舌底之苔称厚苔, 病程中舌苔全部或部分剥落者称剥落苔(简称剥苔).

苔, 胃蒸脾湿上潮而生”. 在胃的病变过程中, 舌苔的变化反映病邪的深浅、疾病的性质和邪正的消长, 正如《辨舌指南》所说: “验舌苔可视六淫之深浅”. 因此, 舌苔的形成和变化与消化系统的功能密切相关^[9]. 胃癌是我国最常见的消化系恶性肿瘤, 全世界约35%的胃癌病例发生在中国, 胃镜检查结合黏膜活检是目前最可靠的诊断手段, 在胃癌手术前, 不仅要做出定性诊断, 而且要做出胃癌的类型及浸润范围的诊断, 这对进行外科手术具有重要帮助价值^[10]. 但是, 胃镜对患者造成损伤和痛苦可能使部分患者对就医和检查存在畏惧心理, 这给早期诊断和治疗造成很大困难, 这也是青年胃癌恶性程度高、青年组预后差、5年生存率低的重要原因^[11,12]. 所以, 寻找简便易行的诊断方法, 提高胃癌检出率成为当务之急.

近年来, 大量研究发现E-cad介导的细胞间黏附作用在胃癌发生、发展及转移过程中发挥重要作用, 其在癌组织中表达异常是胃癌重要的恶性生物学特征, 组织型E-cad和血清sE-cad的表达水平与胃癌的关系日益受到重视^[13-15]. 辨证论治是中医特色之一, 作为对疾病发展过程

■同行评价

本研究具有鲜明的中西医结合特色,以胃腺癌作为研究对象,设计合理,数据可靠,统计分析得当,对舌苔应用于胃腺癌诊断提供了新思路和有意义结果。

中某一阶段病因、病位、病性以及邪正关系的综合概括,不同胃癌证型的局部浸润、淋巴结以及远脏器转移的程度不同,研究发现E-cad表达水平趋势为肝胃不和型>痰湿凝结型>胃热伤阴型>气血双亏型, E-cad表达的减少可能是痰湿凝结型、胃热伤阴型和气血双亏型胃癌容易发生转移的重要原因之一, E-cad的表达差异可能是形成不同证型胃癌的物质基础之一^[7,16]。

有学者在大量临床实践基础上,提出舌与上消化系黏膜像存在相关性,舌象与胃镜像密切相关^[17-19]。但是,胃黏膜未明显病变者,也存在异常舌象,故不能单凭舌苔判断胃黏膜病变情况,还需要结合其他临床检查结果进行综合分析。近来,胃癌中医证型的大样本研究^[20]发现,舌象是中医胃癌临床证候分类的重要指标,对于判断疾病的性质、推断病情的进退和预测疾病预后有着重要的作用。因此,研究胃癌患者舌苔形成与血清临床检验指标及sE-cad水平的关系,以期对胃癌的早期综合诊断提供新的思路,同时为中医胃癌证型本质的研究提供一个可靠的分子证据,为中医舌诊方法的现代化提供科学根据。

本研究显示胃腺癌组血清sE-cad显著高于对照组($P<0.001$),与文献^[15]结果一致,还发现胃腺癌组不同舌苔(除黄薄苔)者的血清sE-cad水平均高于对照组,特别是白薄苔和白厚苔具有统计学意义($P<0.05$)。本研究发现胃腺癌组和对照组血清sE-cad水平在不同舌苔组的变化趋势不同,胃腺癌组厚苔显著高于薄苔($P<0.05$),而对照组表现为薄苔高于厚苔,但无统计学意义($P>0.05$),提示苔质厚薄变化对于胃腺癌患者诊断意义更大。

目前认为E-cad的结构和功能变化直接关系到癌细胞的生物学行为,其在癌细胞的失表达、表达减低或量的改变均会影响癌细胞的脱落和再黏附,血清sE-cad是经Ca²⁺依赖蛋白酶降解而产生的胞外片段,并进入血循环。尽管肿瘤细胞表达E-cad的趋势是减少的,但因癌细胞向胞外分泌蛋白酶增多,故使血清sE-cad降解产生增加,且E-cad表达下调或缺失者血清sE-cad水平升高更为显著,故有学者认为血清sE-cad是上皮型恶性肿瘤的血清标志物,具有预后诊断价值^[21-24]。本研究发现胃腺癌患者术后与术前相比,血清sE-cad水平显著降低($P<0.05$),胃腺癌未转移的患者血清sE-cad水平高于转移患者($P<0.05$),与文献报道^[25,26]一致,提示血清sE-cad可能成为胃癌早期诊断和判断复发的潜在指标。

本项目前期研究舌鳞癌患者癌周正常舌苔黏膜组织中E-cad mRNA的表达趋势为黄厚苔>黄薄苔>剥苔>白厚苔>薄白苔^[4],组织型E-cad的表达趋势为白薄苔>白厚苔>黄厚苔>黄薄苔>剥苔^[5]。本文研究发现胃腺癌组血清sE-cad水平趋势为白厚苔>白薄苔>黄厚苔>黄薄苔>剥苔,与正常舌苔黏膜组织中E-cad mRNA的表达趋势相同之处在于相同苔色的厚苔高于薄苔,不同之处在于血清sE-cad水平黄苔高于白苔,而组织中E-cad mRNA白苔高于黄苔,提示在不同舌苔的胃腺癌患者E-cad的表达调控发生变化。清·杨云峰在《临证验舌法》指出“舌见黄色,脾胃病也”,胃腺癌患者血清sE-cad水平黄苔高于白苔,且厚苔高于薄苔,《望诊遵经》指出“苔垢薄者,形气不足;苔垢厚者,病气有余”,表明厚苔胃腺癌患者病情比薄苔严重,这与胃腺癌组黄厚苔血清sE-cad水平高于黄薄苔的现象一致,提示黄苔苔质厚薄变化对胃腺癌患者更具诊断意义。《医述》指出“舌竟无苔,胃气绝也”,提示胃腺癌患者胃气化生无源而导致产生剥苔,可能与患者组织E-cad表达降至很低,因此血清sE-cad水平也很低甚至检测值为负相关。本研究也发现剥苔胃腺癌患者病情更严重,多伴随转移和复发,预后很差。然而,本研究收集剥苔例数太少而未发现统计学意义,需要扩大样本量深入探讨剥苔与临床病理参数、血清sE-cad水平及预后的相关性。

血清sE-cad是蛋白酶水解组织型E-cad形成,蛋白酶活性可能受血清内环境影响。最新研究^[27]发现表皮生长因子(epithelial growth factor, EGF)可以通过金属蛋白酶(A Disintegrin And Metalloprotease, ADAM)10途径促进组织型E-cad降解为sE-cad,提示血清EGF与sE-cad水平可能存在相关性。本项目前期研究发现EGF与肿瘤患者舌苔形成关系密切^[28],将另文探讨其相关性。因此,本研究将血清临床检验指标纳入研究,发现胃腺癌患者不同苔质组中总蛋白正常者的血清sE-cad水平显著低于异常者($P<0.05$)。血清总蛋白增高提示脱水,血清总蛋白降低提示血液稀释、饥饿、营养不良、消化吸收不良综合征、严重甲状腺机能亢进、重症糖尿病、烧伤、蛋白质吸收功能障碍的胃肠道疾患、出血等^[29]。也有研究发现,正常细胞向恶性细胞转化时常导致酶合成异常,提示血清总蛋白异常可能影响血清sE-cad降解产生相关酶类的催化活性,进而影响血清sE-cad水平^[30]。多元回归分析结果表明,胃

腺癌患者苔质厚薄变化、总蛋白状态和血清sE-cad水平检测可能对胃腺癌诊断具有提示作用。

总之, 胃腺癌的发生是一个多因素、多阶段、长期演变的过程, 早期诊断、早期治疗是提高患者生存期及降低病死率的关键。研究^[23]发现血清sE-cad水平与胃癌的侵袭性、肿瘤的分期和肿瘤的复发有一定的相关性。因此, 术前全面分析各项临床检测指标, 特别是观察胃腺癌患者苔质变化、检测血清sE-cad水平和总蛋白状态, 有助于评估胃癌的恶性演进状态, 对胃癌患者的早期诊断、综合治疗和判定胃癌根治术后的预后具有一定的指导意义。

4 参考文献

- 1 费兆馥, 顾亦棣. 望舌识病图谱. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 1-8
- 2 王季藜, 杨拴成. 舌诊源流. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 5-19
- 3 张军峰, 詹臻. 凋亡相关基因调控舌苔形成的分子机制. 现代生物医学进展 2009; 9: 742-745
- 4 詹臻, 张军峰, 范媛, 佟书娟, 许冬青. E-钙粘蛋白mRNA的表达与舌苔形成的关系研究. 陕西中医 2007; 28: 1088-1091
- 5 王景叶, 佟书娟, 詹臻. 舌鳞癌患者舌苔形成与CD29和E-cad表达的相关性研究. 上海中医药大学学报 2010; 24: 33-35
- 6 尤立光, 邹小明, 徐亚东, 佟立权. 上皮型钙黏素、细胞周期素D1和 β -连环蛋白表达与胃癌的关系. 临床外科杂志 2007; 15: 756-759
- 7 许玲, 刘龙, 孙大志, 魏品康. E-钙粘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
- 8 周永宁, 吴治德, 徐采朴, 房殿春. E-钙黏蛋白复合体与胃癌. 世界华人消化杂志 2002; 10: 436-440
- 9 边玲, 刘化恩. 浅谈脾胃功能与舌苔. 中医中药 2007; 4: 127-128
- 10 刘峰, 董雷. 368例胃癌内镜与病理病灶大小的对比分析. 现代肿瘤学 2007; 15: 1305-1306
- 11 胡华华. 青年人胃癌与老年人胃癌的内镜及临床特点对比分析. 齐齐哈尔医学院学报 2006; 27: 2204-2205
- 12 林晓琳, 慎睿哲, 程时丹, 王立夫. 胃镜检出胃恶性肿瘤3460例分析. 内科理论与实践 2010; 5: 217-220
- 13 周永宁, 徐采朴, 韩彪, 王金穗, 房殿春, 彭贵勇, 杨建民, 刘海峰. 胃癌E-钙黏蛋白表达与临床病理学的关系. 世界华人消化杂志 2002; 10: 1121-1124
- 14 Concolino P, Papa V, Mozzetti S, Ferlini C, Pacelli F, Martinelli E, Ricci R, Filippetti F, Scambia G, Doglietto GB. The unsolved enigma of CDH1 down-regulation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Surg Res* 2004; 121: 50-55
- 15 曾德彬, 李晋波, 付强, 潘丁, 谢建国. 胃癌血清E-钙黏附素表达及临床意义. 中国药房 2009; 20: 1083-1085
- 16 孙大志, 许玲, 何金, 魏品康. 胃癌中医证型与胃癌转移相关基因E-cadherin的关系研究. 中医杂志 2005; 16: 611-616
- 17 姚保泰, 刘瑞高, 孔少明. 中医舌像与胃镜像对照图谱. 第1版. 山东: 山东科学技术出版社, 1996: 4-5
- 18 武和平, 郑嘉岗. 舌苔变化与胃镜所见的关联性观察. 上海中医药杂志 1994; 8: 9
- 19 宋云章, 孙善琳. 胃镜象与中医舌脉证关系的初探. 成都中医学院学报 1981; 3: 52-55
- 20 孙大志, 刘龙, 矫健鹏, 魏品康, 姜林娣, 许玲. 767例胃癌中医证候特点及不同证候构成. 中西医结合学报 2010; 8: 332-340
- 21 Ahmed MI, Abd-Elmotelib F, Farag RM, Ziada NA, Khalifa A. Evaluation of some tissue and serum biomarkers in prostatic carcinoma among Egyptian males. *Clin Biochem* 1999; 32: 439-445
- 22 Gofuku J, Shiozaki H, Doki Y, Inoue M, Hirao M, Fukuchi N, Monden M. Characterization of soluble E-cadherin as a disease marker in gastric cancer patients. *Br J Cancer* 1998; 78: 1095-1101
- 23 Chan AO, Chu KM, Lam SK, Wong BC, Kwok KF, Law S, Ko S, Hui WM, Yueng YH, Wong J. Soluble E-cadherin is an independent pretherapeutic factor for long-term survival in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2288-2293
- 24 Kuefer R, Hofer MD, Zorn CS, Engel O, Volkmer BG, Juarez-Brito MA, Eggel M, Gschwend JE, Rubin MA, Day ML. Assessment of a fragment of e-cadherin as a serum biomarker with predictive value for prostate cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 2018-2023
- 25 曹华祥, 陈平康, 金留根, 孙春雷, 费伯健. 胃癌浸润转移与血清可溶性上皮钙黏附蛋白的关系. 中华实验外科杂志 2006; 23: 1224-1225
- 26 金文涛, 金泽秋, 蒋辉. 胃癌患者手术前后血清SE-CAD、CEA和CA19-9检测的临床意义. 放射免疫学杂志 2007; 20: 416-417
- 27 Grabowska MM, Sandhu B, Day ML. EGF promotes the shedding of soluble E-cadherin in an ADAM10-dependent manner in prostate epithelial cells. *Cell Signal* 2012; 24: 532-538
- 28 詹臻, 汪红, 王瑞平, 郝晋丰, 吴美娟. 舌苔与表皮生长因子(EGF)关系的临床研究. 南京中医药大学学报(自然科学版) 2003; 19: 14-17
- 29 巫向前. 临床检验结果评价. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 176-177
- 30 李续亮, 于哈娜, 陈健, 刘秀英, 戚敬. 肿瘤患者血清酶的变化及临床意义. 中国医学检验杂志 2002; 3: 105-106

编辑 张姗姗 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)