

关基因 Bcl-2 等的表达抑制;二是,通过调控与肿瘤血管生成密切相关的 Ang/Tie-2 信号传导通路而实现的。因此,深入研究分析这些基因及其参与的信号传导通路,将有利于进一步了解肌瘤的发病机制,从而能更好、更有目地的筛选预测目标和干预位点,为今后在治疗子宫肌瘤方面提供新的思路。

# 参 考 文 献

- [1] Munro MG. Uterine leiomyomas, current concepts: pathogenesis, impact on reproductive health, and medical, procedural, and surgical management[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2011, 38(4):703-731.
- [2] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010:489.
- [3] 郑九波,李冬华,韩虹娟,等. 理冲汤对体外培养人子宫肌瘤细胞增殖和形态的影响[J]. 中医药导报,2012,18(10):12-15.
- [4] Palomba S, Orio F Jr, Russo T, et al. Antiproliferative and proapoptotic effects of raloxifene on uterine leiomyomas in postmenopausal women [J]. Fertil Steril, 2005, 84(1):154-161.
- [5] Nakashima T, Tanaka R, Yamashita Y, et al. Aranorodin and a novel derivative inhibit the anti-apoptotic functions regulated by Bcl-2 [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2008, 377(4):1085-1090.
- [6] Tal R, Segars JH. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy[J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(2):194-216.
- [7] Nakayama T, Inaba M, Naito S, et al. Expression of angiopoietin-1, 2 and 4 and Tie-1 and 2 in gastrointestinal stromal tumor, leiomyoma and schwannoma[J]. World J Gastrointestinal, 2007, 13(33):4473-4479.
- [8] Saito M, Hamasaki M, Shibuya M. Induction of tube formation by angiopoietin-1 in endothelial cell/fibroblast co-culture is dependent on endogenous VEGF [J]. Cancer Sci, 2003, 94(9):782-790.

(收稿日期:2014-09-10)

(本文编辑:董历华)

## 晚期胃肠道肿瘤正虚程度与外周血肿瘤缺氧相关蛋白关系

李鳌 陆文秀 赵璐 袁旭 张勇 张强 朱晏伟 孙珏 范忠泽 许建华

**【摘要】 目的** 探讨晚期胃肠道肿瘤正虚程度与外周血肿瘤缺氧相关蛋白之间的关系。**方法** 普陀医院肿瘤科 2012 年 4 月 1 日到 2013 年 4 月 10 日 IV 期胃肠道肿瘤患者 46 例,以卡氏(Karnofsky Performance Status, KPS)评分、中医症候(气短、纳差、爪甲不荣)作为评价患者正虚指标,并根据正虚指标分别分组,采用酶联免疫吸附法检测患者血清中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、碳酸酐酶 IX(carbonic anhydrase IX, CAIX)水平。**结果** 经成组  $t$  检验,晚期胃肠道肿瘤患者 KPS $\leq 60$  分组与 KPS $> 60$  分组比较,前者 VEGF、OPN、CAIX 水平分别是后者的 1.75 倍( $P < 0.05$ )、1.10 倍( $P > 0.05$ )、1.68 倍( $P < 0.05$ )。晚期胃肠道肿瘤具有气短、纳差、爪甲不荣症状患者外周血 VEGF、OPN、CAIX 水平均明显高于无上述症状患者(爪甲不荣组 CAIX 除外),其中以 VEGF 指标均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 晚期胃肠道肿瘤正虚程度与外周血缺氧相关蛋白 VEGF、OPN、CAIX 相关。

**【关键词】** 胃肠道肿瘤; 正虚; 缺氧相关蛋白; 血管内皮生长因子; 骨桥蛋白; 碳酸酐酶 IX

**【中图分类号】** R735.2 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.03.008

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81073105,81273733);上海市普陀区自主创新项目

作者单位:200062 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科 上海中医药大学中西医结合肿瘤介入研究所[李鳌、赵璐(博士研究生)、陆文秀(硕士研究生)、袁旭、张勇、张强、朱晏伟、孙珏、范忠泽、许建华]

作者简介:李鳌(1984-),2012 级在读博士研究生。研究方向:中医药治疗胃肠道肿瘤临床与实验研究。E-mail:wo-shi-li-ao@126.com

通讯作者:许建华(1962-),博士,主任医师,博士生导师。研究方向:中医药治疗胃肠道肿瘤临床与实验研究。E-mail:xujianhua50@126.com

**Relationship of healthy Qi deficiency and serum hypoxia-related proteins in patients with advanced gastrointestinal cancer** LI Ao, LU Wen-xiu, ZHAO Lu, et al. Oncology Department Putuo Hospital & Interventional Oncology Institute of Integrative Medicine, Shanghai University of TCM, Shanghai 200062, China  
Corresponding author: XU Jian-hua, E-mail: xujianhua50@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between the extent of healthy Qi deficiency and hypoxia-related proteins in the advanced gastrointestinal cancer patients. **Methods** We recruited 46 patients with stage IV advanced gastrointestinal cancer between April 1, 2012 and April 10, 2013. The KPS score and TCM symptoms (shortness of breath, poor appetite, matt fingernail) for evaluating patients were determined for evaluating patients with healthy Qi deficiency and setting groups. ELISA test were performed to examine the expression level of vascular endothelial growth factor (VEGF), osteopontin (OPN) and carbonic anhydrase IX (CAIX). **Results** After a group t test, compared advanced gastrointestinal cancer patients KPS  $\leq 60$  group with KPS  $> 60$  group, the former of VEGF, OPN, CAIX respectively was 1.75 times ( $P < 0.05$ ), 1.10 times ( $P > 0.05$ ), 1.68 ( $P < 0.05$ ) that of the latter. Advanced gastrointestinal cancer have the symptoms of shortness of breath, poor appetite, matt fingernail in patients with VEGF, OPN, CAIX levels were significantly higher than those without these symptoms (except CAIX in matt fingernail group), which VEGF were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression of hypoxia-related proteins increased gradually with the healthy Qi deficiency degree in the advanced gastrointestinal cancer patients.

**【Key words】** Gastrointestinal cancer; Healthy Qi deficiency; Hypoxia-related proteins; Vascular endothelial growth factor; Osteopontin; Carbonic anhydrase IX

恶性肿瘤属中医“癥瘕”、“积聚”范畴,中医认为,肿瘤之形成乃机体正气不足,而后邪气踞之所致,其病机本质为本虚标实,本虚即脏腑亏虚,标实则包括湿、痰、瘀、毒等。中医认为,“正气存内,邪不可干;邪之所凑,其气必虚”。气虚无力推动血行,进而导致血瘀,瘀血不除则新血难生,瘀血又可进一步耗伤正气而加重气虚,气虚无力化生血液又可引起血虚,血虚又可加重气虚。故临床上常见肿瘤患者一派正虚血瘀证候。

肿瘤血瘀证的本质主要与血液循环障碍有关,临床上许多肿瘤患者均存在血液流变性异常与微循环障碍,特别是在已有转移的患者中表现更为明显。血瘀证与组织缺氧和缺氧诱导因子、血管内皮生长因子、细胞黏附分子表达的异常也有一定的联系<sup>[1]</sup>。既然气血亏虚均可导致血瘀,血瘀证又与肿瘤组织缺血缺氧密切相关,并可通过外周血缺氧相关蛋白反映,对于肿瘤正虚程度是否与缺氧相关蛋白也存在相关性,目前少有研究。故本研究以晚期胃肠道肿瘤患者为研究对象,探讨正虚程度与外周血缺氧相关蛋白之间的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科

2012 年 4 月 1 日到 2013 年 4 月 10 日 IV 期胃癌、结直肠癌患者 46 例。男性 27 例,女性 19 例;最大年龄 73 岁,最小年龄 28 岁,中位年龄 62 岁;原发部位方面,胃 20 例,升结肠 4 例,横结肠 4 例,降结肠 2 例,乙状结肠 6 例,直肠 8 例,盲肠 2 例;病理类型方面,腺癌 37 例,黏液腺癌 1 例,印戒细胞癌 1 例,病理类型不详 7 例;分化程度方面,中分化 18 例,低分化 11 例,分化程度不详 17 例。

### 1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照中华人民共和国卫生部医政司《中国常见恶性肿瘤诊治规范》,分期标准参照 2010 年美国癌症联合会/国际抗癌联盟 (AJCC/UICC) 制定的胃癌、结直肠癌 TNM 分期标准。

1.2.2 纳入标准 (1) 经临床病理或细胞学诊断的胃癌、结直肠癌,临床分期为 IV 期的患者;(2) 年龄在 18~75 岁之间;(3) 肝、心、肾等主要脏器无其他重大疾病;(4) 自愿参加本研究,依从性好,可随访。

1.2.3 排除标准 (1) 无明确病理或细胞学诊断的胃癌、结直肠癌患者;(2) 年龄小于 18 岁或大于 75 岁的患者;(3) 肝、心、肾等主要脏器有除肿瘤外其他重大疾病、功能方面障碍患者;(4) 妊娠、哺乳期或精神病患者;(5) 不愿意合作,依从性差患者。

1.3 方法

每位患者均由研究人员填写《临床病例报告表》,内容包括患者基本资料(年龄、性别等)、诊断学资料(肿瘤确诊时间、原发部位、肿瘤侵犯程度、肿瘤的大小、肿瘤数目、目前侵犯或转移部位、病理分型等)、KPS 评分、中医症候量表等。研究人员根据患者正虚症候的有无分别进行分组,主要包括 KPS 评分、中医症候(气短、纳差、爪甲不荣)两方面,即分别分为 KPS≤60 分组(正虚组)与 KPS>60 分组、气短组(正虚组)与无气短组、纳差组(正虚组)与无纳差组、爪甲不荣组(正虚组)与无爪甲不荣组。

入院后收集所有患者外周静脉血 5 mL,标本静置 30 分钟后,3000 r/min,离心 15 分钟,取上层血清标本分装保存于-80℃冰箱,待成批测定,避免反复冻溶。ELISA 法检测血清中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、碳酸酐酶 IX(carbonic anhydrase IX, CAIX)3 个指标。

1.4 统计方法

所有资料均采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析,所有数据为计量资料,经检验数据符合正态分布,方差齐,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。两组间

比较用  $t$  检验,检验水平  $\alpha=0.05$ ,双侧检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KPS 评分与缺氧相关蛋白的关系

KPS≤60 分组与 KPS>60 分组比较,前者血清 VEGF、OPN、CAIX 水平分别是后者的 1.75 倍( $P<0.05$ )、1.10 倍( $P>0.05$ )、1.68 倍( $P<0.05$ )。见表 1。

2.2 气短与缺氧相关蛋白的关系

气短组血清 VEGF 水平高于无气短组( $P<0.05$ )。两组血清 OPN、CAIX 比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),但相比无气短组,OPN、CAIX 两指标的表达式有升高趋势。见表 2。

2.3 纳差与缺氧相关蛋白的关系

纳差组血清 VEGF、CAIX 水平均高于无纳差组( $P<0.05$ )。两组血清 OPN 比较,差异则无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

2.4 爪甲不荣与缺氧相关蛋白关系

爪甲不荣组血清 VEGF 水平高于无爪甲不荣组( $P<0.05$ )。两组血清 OPN、CAIX 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 4。

表 1 KPS 评分与缺氧相关蛋白关系( $\bar{x} \pm s$ )

分组	<i>n</i>	VEGF (pg/mL)	OPN (ng/mL)	CAIX (pg/mL)
KPS>60 分组	37	539.90±250.82	80.90±38.65	305.61±245.33
KPS≤60 分组	9	946.99±469.41 <sup>a</sup>	89.06±42.10	512.44±282.12 <sup>a</sup>

注:与 KPS>60 分组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

表 2 气短与缺氧相关蛋白关系( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	VEGF (pg/mL)	OPN (ng/mL)	CAIX (pg/mL)
无气短组	25	502.58±271.50	74.99±39.09	326.41±222.97
气短组	21	744.71±380.69 <sup>a</sup>	92.66±37.65	375.17±304.46

注:与无气短组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

表 3 纳差与缺氧相关蛋白关系( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	VEGF (pg/mL)	OPN (ng/mL)	CAIX (pg/mL)
无纳差组	13	456.04±182.93	69.90±29.31	252.70±123.38
纳差组	33	695.38±380.46 <sup>a</sup>	88.09±41.32	393.00±294.35 <sup>a</sup>

注:与无纳差组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

表 4 爪甲不荣与缺氧相关蛋白水平关系( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	VEGF (pg/mL)	OPN (ng/mL)	CAIX (pg/mL)
无爪甲不荣组	28	499.33±252.19	75.55±35.60	391.55±300.49
爪甲不荣组	18	837.23±396.02 <sup>a</sup>	94.77±42.03	289.69±183.73

注:与无爪甲不荣组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$

### 3 讨论

恶性肿瘤生长特点之一是肿瘤细胞增生失控,肿瘤组织增生过快必然造成局部组织严重缺氧和代谢紊乱。缺氧诱导因子 1- $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 1  $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 作为肿瘤缺氧反应的关键调节因子,其表达对维持肿瘤细胞能量代谢、细胞增殖和肿瘤血管生成具有重要作用,与肿瘤发生、发展和转移密切相关<sup>[2]</sup>。临床上,缺氧还能增加肿瘤细胞对放化疗的耐受性、促进肿瘤血管生成和肿瘤细胞转移,是重要的不良预后因子<sup>[3]</sup>。本研究选择 VEGF、OPN、CAIX 3 个缺氧相关蛋白作为主要观察指标。VEGF 是最早被发现的缺氧诱导的促血管生成因子,它是通过 HIF-1 $\alpha$  介导的转录激活所致<sup>[4]</sup>,其表达与血管密度呈正相关,并与肿瘤的氧化程度密切相关<sup>[5]</sup>。OPN 是一种分泌型磷酸化糖蛋白,它在人类多种恶性肿瘤中高表达,如肺癌、胃癌、食道癌、乳腺癌、子宫内膜癌等。研究发现,缺氧微环境可以诱导 OPN 的表达,抑制 OPN 的表达能够减缓肿瘤的生长、迁移及侵犯速度<sup>[6-7]</sup>。CAIX 也是一种检测细胞缺氧的重要指标,其表达的升高与肿瘤的发展和预后相关,是肿瘤相关基因<sup>[8]</sup>。同时,它也作为 HIF-1 $\alpha$  的靶基因之一,在缺氧条件下可维持肿瘤细胞的正常 PH 值,使肿瘤细胞在缺氧环境下仍能持续增殖<sup>[9]</sup>。

本研究发现,晚期胃肠道肿瘤患者 KPS  $\leq 60$  分组与 KPS  $> 60$  分组比较,外周血缺氧相关蛋白 VEGF、OPN、CAIX 3 个指标的表达均有升高趋势,且前者分别是后者的 1.75 倍( $P < 0.05$ )、1.10 倍( $P > 0.05$ )、1.68 倍( $P < 0.05$ )。KPS 评分是临床上对肿瘤患者生活质量的评价标准,主要根据患者能否正常活动、病情及生活自理程度进行评分,患者健康状况越好则得分越高。Langendijk 等<sup>[10]</sup>通过相关研究证明,生活质量是独立的预后因素,即生活质量评分高者,生存期越长;生活质量评分低者,生存期越短。本研究证实 KPS  $\leq 60$  分组肿瘤缺氧相关蛋白水平要高于 KPS  $> 60$  分组,可提示 KPS  $\leq 60$  分组预后不良。肿瘤患者具体症状方面,气短、纳差、爪甲不荣症状组与无症状组比较,VEGF、OPN、CAIX 3 个指标的表达均有一定的升高,特别是 VEGF 指标,差异均有统计学意义。

本研究发现,正虚与血瘀往往同时出现,正虚血瘀的严重程度不仅可以反映肿瘤组织缺氧的严重程

度,而且与外周血缺氧相关蛋白水平具有一定正相关性,因此,外周血缺氧相关蛋白水平有可能成为肿瘤患者正虚程度的实验指标。晚期胃肠道肿瘤患者病机为本虚标实,在其发展的不同阶段,本虚有轻重不同,初期正虚不甚,以祛邪为主,后期正气虚弱,以扶正为主。而且,肿瘤患者在表现正虚症状的同时,常伴见血瘀症状,所以在肿瘤患者治疗中,应当在补气药中适当佐以化瘀之剂。正如近代医家张锡纯在其著作《医学衷中参西录》有云:“参、芪能补气,得三棱、莪术以流通之,则补而不滞,而元气愈旺。元气既旺,愈能鼓舞三棱、莪术之力以消癥瘕,此其所以效也。”<sup>[11]</sup>这在某种程度上对肿瘤患者的中医治疗有一定的借鉴意义。

### 参 考 文 献

- [1] 任为民,张培彤. 血瘀证及活血药对肿瘤转移影响的相关分子机制研究概况[J]. 中国肿瘤,2011,20(7):509-514.
- [2] 吴岳光,王元宇. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 、VEGF 表达与胃癌肝转移及肿瘤血管生成的关系[J]. 肿瘤学杂志,2010,16(3):214-216.
- [3] Wilson WR, Hay MP. Targeting hypoxia in cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer,2011,11(6):393-410.
- [4] Kitano H. Cancer as a robust system: implications for anticancer therapy[J]. Nat Rev Cancer,2004,4(3):227-235.
- [5] Shweiki D, Itin A, Soffer D, et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis[J]. Nature,1992,359(6398):843-845.
- [6] Li P, Oparil S, Feng W, et al. Hypoxia-responsive growth factors upregulate periostin and osteopontin expression via distinct signaling pathways in rat pulmonary arterial smooth muscle cells[J]. J Appl Physiol,2004,97(4):1550-1558;discussion 1549.
- [7] Wang LK, Wang H, Zhang SW. Clinical significance of the up-regulated osteopontin mRNA expression in human colorectal cancer[J]. J Gastrointest Surg,2010,14(1):74-81.
- [8] 周林艳,万美珍,袁焱,等. HIF-1 $\alpha$ 、CAIX 在胃癌组织中的表达及意义[J]. 实用癌症杂志,2010,25(5):479-482.
- [9] 严青,伍钢,戈伟,等. 非小细胞肺癌组织 HIF-1 $\alpha$  和 CAIX 及 VEGF 表达临床意义的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志,2009,16(1):36-39.
- [10] Langendijk H, Aaronson NK, de Jong JM, et al. The prognostic impact of quality of life assessed with the EORTC QLQ-C30 in inoperable non-small cell lung carcinoma treated with radiotherapy[J]. Radiother Oncol, 2000,55(1):19-25.
- [11] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 石家庄:河北科学技术出版社,2002:207.

(收稿日期:2014-09-02)

(本文编辑:蒲晓田)