

译法用“a patient who is apt to catch febrile disease by Wind”来解释“风家”。而黄海在翻译时则简单的用“patient”来表示“风家”,显然没有准确地翻译出原文的意思。所以在翻译《伤寒论》这样的中医古籍时我们要考虑到古文“简”的特点,要适当运用具体译法把“言简意赅”的抽象概念解释清楚。

3.4 抽象译法 抽象译法是为了译文的忠实与通顺,把原文中带有具体意义或者具体形象的单词、词组、成语或句子进行抽象化处理^[7]。比如在中医理论中提到“肺朝百脉,主治节”,这里的“百脉”的“百”我们就不能翻译成“one hundred”,因为它是一个约数,我们可以理解成“每条血脉”,翻译成“every blood channel”。

例4:原文:伤寒一日,太阳受之,脉弱静者,为不传;颇欲吐,若躁烦,脉数急者,为传也。(4)^[2]

译文:罗希文译本: During the first day of febrile disease caused by Cold, the syndrome is at the Initial Yang Channel. If the pulse is quiet, the syndrome is not transmitting (into the next Channel). When the patient is restless and nauseated, and the pulse is speedy and mighty, then syndrome is transmitting [9].

黄海译本: During the first day of febrile disease, the syndrome is at taiyang channel. If the pulse is quiet, the syndrome is not transmitting (into the next channel). When the patient is restless with nausea and speedy pulse, the syndrome is transmitting^[10].

分析: 伤寒一日指的是外感病的早期。一日是约略之辞,指患病初期。所以这里两个译本都用“during the first day of febrile disease”是不合适的,笔者认为应该译为“during the initial stage of febrile disease”,这样的约略之辞在《伤寒论》中出现较多,临床运用时不能拘泥于具体的时日,同样翻译时也不该拘泥于此。应该用抽象的译法来处理这样的约略用语。

4 结语

中医的翻译距今已有三百多年的历史,但如何在中医翻译中达到“信、达、雅”一直是学者们争论的焦点。中医典籍如《伤寒

论》等的翻译对中医对外传播意义重大,但其翻译的难度也是有目共睹。本文以罗希文和黄海的译本为例,从词法角度分析了四种英译方法。无论是采用增词法还是省词法,具体译法还是抽象译法,都力求把《伤寒论》的内容更加准确地对外传播。让更多的西方读者了解中医,学习中医,运用中医,让中医真正走向世界。但正如中医治病强调要“随证治之”,中医翻译也应该“随文译之”,不能拘泥于某一个方法,但一些常用的英译方法的使用还是必要的。就像《伤寒论》中的方剂,虽然可以随证加减药物,但是君药还是相对固定的。同样,《伤寒论》的翻译应该从准确传播中医的大局出发,在实践中不断摸索出适合中医英译的方法,更好地为今后的中医英译和中医对外传播服务。

参考文献:

- [1] 朱君华. 浅谈《伤寒论》方剂组方特点[J]. 浙江中医学院学报, 2003, 27(1): 16.
- [2] 熊曼琪. 伤寒学第2版[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 5.
- [3] 林亭秀, 孙燕. 《伤寒论》的英译发展与思考[J]. 中医教育, 2010, 29(3): 29.
- [4] 李虹. 中医语言的特点及其对中医英语表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2006, 20(1): 69.
- [5] 曹洪欣. 中医基础理论[M]. 中国中医药出版社, 2004, 8: 15-66.
- [6] 陈亦人. 伤寒论求是[M]. 上海: 上海科技出版社, 2008: 7.
- [7] 冯庆华. 实用翻译教程第2版[M]. 上海: 上海外语教育出版社, 2008: 48.
- [8] 李永安, 王莹. 英汉语言差异在中医翻译中的应用[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(7): 991.
- [9] 张仲景, 罗希文. 伤寒论[M]. 北京: 新世界出版社, 2007: 4.
- [10] 黄海. 伤寒论入门[M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2005: 8.
- [11] 师新民. 如何使中医翻译译文简短[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(4): 371.
- [12] 李照国. 中医英语翻译技巧[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 25.

◇中医现代研究◇

PI3K - Akt/mTOR 通路调控 P-β-catenin 介导溃疡性结肠炎相关癌变 及健脾清热活血方防治研究

张涛¹, 黄会云¹, 曹火留¹, 陈远能¹, 王小平², 潘怀耿³, 张志明⁴

(1. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西南宁 530011; 2. 江西中医药高等专科学校, 江西抚州 344700;
3. 广州中医药大学, 广东广州 510000; 4. 顺德职业技术学院, 广东顺德 528300)

摘要: 溃疡性结肠炎相关性结肠癌(ulcerative colitis associated cancer, UCAC)是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC或溃结)患者重要死亡原因,其癌变具体机制尚未明了。β-catenin磷酸化及其核内异常转位被认为是UCAC关键事件之一,经典Wnt通路以及炎症状态下PI3K-Akt/mTOR通路过度活化、突变均可导致β-catenin不被泛素化降解,反而大量磷酸化、核内异常转位,下游靶基因过度转录,肠上皮细胞凋亡、增殖、甚至异性增生、癌变。文章就近年来关于PI3K-Akt/mTOR通路调控P-β-catenin介导UCAC,以及我们研究健脾清热活血方药干预UCAC的相关研究进行述评。

关键词: PI3K-Akt/mTOR通路; β-catenin磷酸化; 溃疡性结肠炎相关癌变; 健脾清热活血类方药

DOI标识: doi: 10.3969/j.issn.1008-0805.2013.08.106

中图分类号: R2-03 文献标识码: A 文章编号: 1008-0805(2013)08-2039-03

收稿日期: 2012-11-13; 修订日期: 2013-04-22

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(No. 81001507); 国家自然科学基金面上项目(No. 81260536); 广西卫生厅重点项目(No. 2011041)

作者简介: 张涛(1976-),男(汉族),江西井冈山人,现任广西中医药大学附属瑞康医院副教授,博士学位,主要从事中医药治疗炎症性肠病研究工作。

A review on the mechanism of Jian Pi Qing Re Huo Xue decoction preventing the onset of UCAC by mediating PI3K – Akt/mTOR signal pathway

ZHANG Tao¹, HUANG Hui-yun¹, CAO Huo-liu¹, CHEN Yuan-neng¹, WANG Xiao-ping², PAN Huai-geng³, ZHANG Zhi-ming⁴

(1. The Rui Kang Hospital Affiliated Guangxi University of TCM, Nanning 530011, China; 2. The Jiangxi College of TCM, Fuzhou 3447003, China; 3. Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510000, China; 4. Shunde Professional Technology college, Shunde 528300, China)

Abstract: The most important cause of death in ulcerative colitis is ulcerative colitis associated cancer. However, the mechanism of carcinogenesis is unknown. There is a sign that phosphorylation of β - catenin and nuclear abnormal translocation involve in multi - signal pathway. Except the canonical Wnt/ β - catenin pathway, we put forward a hypothesis that excessive activation of PI3K/Akt - mTOR after EGF combined with EGFR plays an important role in the onset of UCAC under inflammation. That signal pathway we have mentioned above which cooperative with Wnt signal pathway induce excessive phosphorylation of β - catenin which may lead to downstream target gene excessive transcription. This paper is review on the mechanism of Jian Pi Qing Re Huo Xue decoction preventing the onset of UCAC by mediating PI3K - Akt/mTOR signal pathway.

Key words: PI3K - Akt/mTOR signal pathway; Phosphorylation of β - catenin; Ulcerative colitis associated carcinogenesis; Jian pi qing re huoxue decoction

过去 10 年间,从基因、药理、流行病学等多角度资料均已证明炎症和肿瘤之间有着密切联系,2008 ~ 2012 年在《nature》、《cell》、《carcinogenesis》等刊物亦陆续发表文章指出,约 80% 结肠癌与炎症密切相关,炎症作为第 7 大致癌因素而独立存在,控制炎症的发生、发展对于肿瘤的防治无疑是有利的^[1-3]。我们认为有效延缓、阻断 UC 发展进程,对于 UCAC 防控无疑是有益的;如何应用现代科学技术深入阐明中医药干预 UCAC 的可能机制及其有效靶点是值得深入研究的主题。前期研究我们证实健脾清热活血类药能明确缓解 UC 临床症状^[4],阻断 UC 发展进程的效用,具有一定防治 UCAC 效应,其机制可能与调控经典 Wnt/ β - catenin 通路,促进肠黏膜屏障修复相关^[5]。

1 溃疡性结肠炎相关结肠癌流行病学及现状

全世界每年有超过 100 万新发结肠癌 (colorectal cancer, CRC) 患者被诊断。CRC 是第 3 大常见恶性肿瘤,而且是第 4 大致死肿瘤。尽管目前对于结肠癌的早期诊断技术、手术治疗及化疗已取得较大进展,但是仅有 20% CRC 患者有家族倾向,约 80% 患者 CRC 发病主要与环境等风险因素如慢性肠道炎症、肠道病原微生物、食物抗原相关而与基因遗传不相关。炎症相关性结肠癌 (colitis associated cancer, CAC) 是 CRC 的亚型, CAC 的主要因素是炎症性肠病,超过 20% 的炎症性肠病患者发展为 CAC, 超过 50% 的炎症性肠病患者死于 CAC^[6]。

UCAC 是涉及多基因、多信号复杂过程,其中 β - catenin 磷酸化、K - ras p53 表皮细胞生长因子家族 (epidermal growth factor, EGF) 转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) 以及 DNA 错配修复等在 UCAC 发生中占据关键地位^[7]。近年来许多学者试图探索在治疗 UC 同时,能够找到对 UCAC 有预防作用的药物,期望这些药物能够逆转、抑制、预防 UCAC 发生与发展,目前被重视的药物有 5 - 氨基水杨酸 (5 - ASA)、叶酸、硫唑嘌呤 (AZA)、巯基嘌呤 (MP) 等。5 - ASA 代表药物美沙拉嗪作为反应性氧自由基清除剂,具有减少 NF - κ B 活化,阻断炎症因子如前列腺素、白介素的产生,降低炎症反应;可能通过结合 PPAR - γ 促进 PTEN 表达,阻断上皮细胞 PI3K 信号通路,发挥化学预防 CAC 效应,这亦反证炎症及 PI3K 信号在 CAC 的发病中具有重要作用^[8];但是美沙拉嗪价格昂贵、毒副作用较大,许多患者难以长期耐受,故能否长期应用 5 - ASA 化学预防 UCAC 作用仍存在争议。

• 2040 •

2 β - catenin 磷酸化介导溃疡性结肠炎相关癌变

β - catenin 是一种多功能胞质蛋白,在细胞内可存在于细胞膜、细胞质及细胞核中,含有 781 个氨基酸,分子量在 92 - 95KDa,其氨基末端含数个 GSK - 3 β 的磷酸化位点,羧基末端有活化相应靶基因转录的功能,中间区域形成 α - 螺旋和连接环结构,含有 Cadherin、APC 蛋白及 TCF 结合的位点。胞浆内 β - catenin 大部分与膜上 E - cadherin 结合,形成一个类似拐杖的结构,介导细胞间的黏附,少部分与胞浆内 APC、支架蛋白 Axin、蛋白激酶 GSK - 3 β 以及酪蛋白激酶 CK1 形成复合物,并受 GSK - 3 β 磷酸化而激活,磷酸化的 β - catenin 与泛素连接酶复合物的一个亚单位 β - TrCP 结合,经泛素介导的蛋白酶途径降解^[9]。

我们课题组前期采用改良 DMH/DSS 复合法成功制备 UCAC 模型,初步发现 UCAC 小鼠存在结肠黏膜 β - catenin 表达缺失,核内表达增加的病理变化,该病理变化与 UCAC 变化齐同;同时, β - catenin 下游靶基因 ClyclinD1 表达增加,表明炎症状态下,肠上皮细胞处于不断增殖状态,以达到修复组织损伤目的,但由于组织修复过程中出现过度增殖、DNA 损伤错配修复等,最终导致恶性肿瘤发生^[10]。由此推测“从异常隐窝病灶 - 肠腺瘤样改变 - 恶性肿瘤”这一进程与 β - catenin 密切相关; β - catenin 突变 \rightarrow β - catenin 复合物不被降解 \rightarrow β - catenin 核内异常转位在上述变化中占据重要地位。

3 PI3K - Akt/mTOR 通路调控 β - catenin 磷酸化参与溃疡性结肠炎相关癌变

β - catenin 通路在肠道损伤修复过程中起着重要的作用,基于前期研究工作,我们提出尽管 β - catenin 活化主要受到经典 Wnt 通路调节,但是 β - catenin 如何与蛋白激酶 GSK - 3 β 等形成复合物? 当缺乏 Wnt 信号时, β - catenin 磷酸化是如何发生? 细胞信号转导是一个复杂的网络系统, β - catenin 磷酸化除经典的 Wnt 通路外,尚有其他通路支配^[11]。晚近研究发现,表皮细胞生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 与其受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 结合后,激活 p85 募集 p110 在细胞膜附近使其活化,进而催化膜内表面的磷酸肌醇二磷酸 (PIP2) 生成磷酸肌醇三磷酸 (PI3P), PI3P 作为第二信使,激活 Akt,进而通过 GSK3 β 与 Wnt 通路协同作用,共同维持肠上皮细胞的生长和增殖^[12,13]。

生理情况下, PI3K - Akt/mTOR 通路可以激活 E - cadherin

调节的细胞连接,通过这种连接可以调节细胞间信号传导如 β -catenin Ser552 磷酸化,控制下游靶基因如 C-myc、CDK1 mRNA 的转录,从而调节肠上皮细胞的分化。病理情况下,PI3K-AKT/mTOR 通路过度活化, β -catenin 过度磷酸化,核内转录异常,引起与增殖相关上述基因 mRNA 的大量转录,合成分生长增殖所需蛋白,加速细胞的增殖,AKT 激活后阻碍细胞周期蛋白 D1 的降解,使细胞周期 G₁/S 转换加快,有证据表明,抑制 PI3K-AKT 通路导致细胞阻滞在 G₁ 期;激活的 AKT 对 P27 和 P21 进行负调节,使它们不能进入细胞核发挥正常功能,影响细胞周期进程。同时,当 PI3K-Akt 通路持续活化时,癌细胞在生长过程以及肿瘤治疗过程中呈现抗凋亡特性,延长其体内外存活时间,导致肿瘤呈现低分化、异质性特点,预后较差,这与 UCAC 的临床病理特点和预后极为相似^[14]。

4 健脾清热活血类方药防治溃疡性结肠炎相关癌变研究

我们基于中医药理论指导下,结合临床实践,认为溃结病机是本虚标实,以脾虚为本,痰瘀贯穿疾病始终。脾虚无以运化水液,聚湿成痰,痰随气而升无处不致,日久阻塞经络,化为瘀血,痰瘀互结,损伤肠络,“初病在经,久病入络”此之谓也。气虚运血无力,则气血阻滞肠络,局部则为黏膜循环障碍,缺血、缺氧,肠黏膜屏障功能低下,食物抗原及内生抗原更易侵入,造成肠上皮细胞损伤,不断修复,重构异常,息肉样化生、异型增生直至恶变。因此,课题组提出科学假说“脾虚血瘀、痰湿内蕴”是溃结癌变发生的内在本质,并确定健脾清热活血为防治溃结大法。

健脾清热活血中药是全国名老中医广州中医药大学脾胃研究所劳绍贤教授在总结多年治疗溃结经验基础上,精心筛选而成,临床疗效确切^[15,16]。该方由白术、炙甘草、救必应、白芍、水蛭、三七等药物组成,方以白术健脾益气、燥湿利水为君药,佐以炙甘草增强其健脾益气之功效;救必应具有泻火解毒、清热利湿、行气止痛、凉血止血之功;白芍配炙甘草具有缓急止痛、调和肝脾之效;水蛭破瘀消肿、荡涤积滞;三七化瘀止血、通络止痛、行守兼备、去腐生新;诸药合用共奏健脾利湿、清热解毒、活血定痛之功。我们采用非劣效设计,应用随机、平行对照研究方法,以公认有效药物美沙拉嗪为对照,观察健脾清热活血类方药防治 UC 疗效,结果表明健脾清热活血类方药具有提高溃结溃疡愈合质量,缓解溃结临床症状的疗效,无明显毒副作用,其疗效与美沙拉嗪相似,健脾清热活血方可能通过促进结肠上皮细胞修复及杯状细胞分泌保护因子,加快肠道黏膜重建,促进溃疡修复过程;下调过量表达的 IKK- α 蛋白水平,从而抑制 NF- κ B 活性,调节机体免疫,因而发挥干预溃结相关癌变的治疗效应^[17]。现阶段,基于 PI3K-Akt/mTOR 信号通路调控 β -catenin 磷酸化研究中中药复方干预溃结相关恶变的研究尚未见报道,对此开展深入研究,无疑将为中医药防治 UCAC 提供新的思路。

5 展望

前文已述及 UCAC 是涉及多信号复杂生理现象,肠上皮细胞更新和增殖并非单一信号刺激完成,PI3K-Akt/mTOR 通路协同 Wnt 信号通路共同调控 β -catenin 磷酸化,参与肠上皮细胞增殖、分化、凋亡,溃结因炎症反复刺激 \rightarrow 反应性氧自由基及一氧化氮释放等微环境改变 \rightarrow 生长因子 \uparrow \rightarrow PI3K-Akt 通路突变 \rightarrow 过

度激活 β -catenin 磷酸化 \rightarrow 肠上皮细胞过度增殖 \rightarrow 异常隐窝灶 \rightarrow 癌变。我们认为调控 PI3K-Akt/mTOR 信号转导通路应当是防治溃结相关癌变的重要靶点之一。如何从中医药宝库中筛选出有效防治 UCAC 的中药复方是值得深入研究的主题。

参考文献:

- [1] Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation [J]. Cell 2010, 140(6): 871.
- [2] Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation [J]. Nature 2008, 454(7203): 436.
- [3] Hartnett L, Egan LJ. Inflammation, DNA methylation and colitis-associated cancer [J]. Carcinogenesis 2012, 33(4): 723.
- [4] 李华燕, 张涛, 张颖芹. 健脾清热活血方与美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎的对比研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(19): 227.
- [5] 王喜周, 张涛, 陈远能, 等. 健脾清热活血类方药介导 β -catenin、C-myc 表达干预溃疡性结肠炎相关癌变研究 [J]. 中成药, 2012, 32(2): 43.
- [6] Langholz E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history [J]. Therap Adv Gastroenterol 2010, 3(2): 77.
- [7] Saleh M, Trinchieri G. Innate immune mechanisms of colitis and colitis-associated colorectal cancer [J]. Nat Rev Immunol 2011, 11(1): 9.
- [8] Brown JB, Lee G, Managlia E, et al. Mesalamine inhibits epithelial β -catenin activation in chronic ulcerative colitis [J]. Gastroenterology, 2010, 138(2): 595.
- [9] Kohno H, Suzuki R, Sugie S, et al. β -Catenin mutations in a mouse model of inflammation-related colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine and dextran sodium sulfate [J]. Cancer sci, 2005, 96(2): 69.
- [10] 张涛, 黄会云, 张志明, 等. DMH/DSS 复合法诱导小鼠溃疡性结肠炎相关癌变的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(7): 1744.
- [11] Jin T, George Fantus I, Sun J. Wnt and beyond Wnt: multiple mechanisms control the transcriptional property of β -catenin [J]. Cell signal 2008, 20(10): 1697.
- [12] Spence JR, Mayhew CN, Rankin SA, et al. Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue in vitro [J]. Nature, 2011, 470(7332): 105.
- [13] Lee G, Goretsky T, Managlia E, et al. Phosphoinositide 3-kinase signaling mediates β -catenin activation in intestinal epithelial stem and progenitor cells in colitis [J]. Gastroenterology 2010, 139(3): 869.
- [14] González-García A, Sánchez-Ruiz J, Flores JM, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase gamma inhibition ameliorates inflammation and tumor growth in a model of colitis-associated cancer [J]. Gastroenterology, 2010, 138(4): 1374.
- [15] 常东, 劳绍贤, 樊亚巍, 等. 溃结灵颗粒配合柳氮磺胺吡啶治疗大肠湿热型溃疡性结肠炎 30 例 [J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(11): 1566.
- [16] 黄志新, 劳绍贤, 崔琦珍, 等. 溃结灵颗粒治疗活动期溃疡性结肠炎的临床与实验研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2003, 11(3): 141.
- [17] 杜群, 李红, 王汝俊, 等. 溃结灵对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 IKK- α 蛋白表达的作用 [J]. 中药材, 2008, 31(7): 1016.