

• 临床论著 •

胃粘膜组织化学染色和环核苷酸测定研究肠化生、癌变、脾虚证与 cAMP 间关系

无锡市第三人民医院 尹光耀 唐静芬 杨柏岩 朱明月 薛素华 虞佩英 周奚钟 俞宪民

内容提要 通过组织化学染色和放射免疫方法测定, 研究 25 例脾虚证慢性胃病患者胃粘膜肠化生分型及胃粘膜与血浆环核苷酸含量测定, 发现肠化生率、结肠型肠化生率和不完全性结肠型肠化生率在良性胃病与胃癌间, 在脾气虚证与脾虚气滞证间, 均有显著差异, $P < 0.05 \sim 0.001$ 。提示 cAMP 量变可能是引起脾虚证、胃粘膜肠化生和胃癌的物质基础, 不完全性结肠型肠化生可能是引起“肠型胃癌”的重要病理基础, 临床上应高度警惕脾虚气滞证胃病伴有不完全性结肠型肠化生和血浆 cAMP 降低患者的癌变倾向。

脾虚证胃病的演化和癌变, 许多学者认为是与胃粘膜肠上皮化生及环核苷酸量变有关^(1~4)。但是否所有肠化生都与此有关? 哪型肠化生与此关系更为密切? 肠化生分型中是否伴有环核苷酸量变? 本文通过采用组织化学染色方法和放射免疫测定方法, 对 25 例符合中医“脾虚证”的慢性胃炎、胃溃疡和胃癌患者的胃粘膜进行肠化生分型和环核苷酸测定, 其检测结果经统计学处理(t 测验)和分析, 结合上述临床问题讨论如下。

对象与方法

一、观察对象: 25 例患者均相继经纤维胃镜、手术和病理检验, 明确诊断为慢性胃炎、胃溃疡和胃癌, 并符合中医“脾虚证”辨证标准⁽⁵⁾者, 列为研究对象。

25 例脾虚证胃病分成: (1) 脾气虚证组 12 例(男 11 例, 女 1 例), 年龄 29~68 岁, 平均 47 岁。其中, 胃癌 3 例(均未转移), 胃溃疡 7 例, 慢性胃炎 2 例; 病变在胃窦部 9 例, 胃小弯 3 例。(2) 脾虚气滞证组 13 例(男 10 例, 女 3 例), 年龄 35~67 岁, 平均 56 岁。其中, 胃癌 7 例(3 例已有转移), 胃溃疡 4 例, 慢性胃炎 2 例; 病变在胃窦部 11 例, 胃小弯

2 例。

二、研究方法: 25 例患者均作胃部分或大部分切除手术。每例胃标本在病灶正中切开, 分成二部分。一部分立即置入装有干冰的容器内, 以待测定环核苷酸; 一部分则浸入 10% 福尔马林固定, 经常规脱水, 石蜡包埋, 连续切片不少于 10 片, 每片为 5~7 μm 厚, 分别进行 (1) 常规 HE 染色, 用于病理诊断; (2) ABpH2.5/PAS 染色, 使正常胃的中性粘蛋白红染, 肠的酸性粘蛋白蓝染; (3) HiD/ABpH2.5 染色, 使硫粘蛋白黑染, 唾液酸粘蛋白蓝染; (4) HiD/ABpH2.5/PAS 染色, 使中性粘蛋白红染, 唾液酸粘蛋白蓝染, 硫粘蛋白黑染。

每例置入干冰中的胃组织, 按病理学分成正常区胃粘膜和病灶区胃粘膜, 分别测定其环核苷酸含量⁽⁶⁾。

结果与分析

一、脾虚证与胃粘膜肠化生及肠化生分型: 胃粘膜组织切片, 经 ABpH2.5/PAS 染色, 中性粘蛋白呈 PAS 阳性, 酸性粘蛋白呈 ABpH2.5 阳性。亦即胃上皮呈红染, 肠化生上皮呈蓝染。上皮中只含有肠型的酸性粘蛋白, 称为

完全性肠化生；不仅有酸性粘蛋白而且有中性粘蛋白，称为不完全性肠化生。经 HiD/ABpH 2.5 染色，硫粘蛋白呈 HiD 阳性，亦即在杯状细胞浆内可见密集的棕黑色颗粒。依据有无硫粘蛋白而将肠化生分为结肠型和小肠型。经 HiD/ABpH2.5/PAS 染色，可进一步将肠化生分为：完全性结肠型和不完全性结肠型，完全性小肠型和不完全性小肠型四类肠化生。

在光学显微镜下，小肠型和结肠型肠化生是混杂存在的，未见小肠型或结肠型单独存在

的病例。因而，本文采用的肠化生分型的原则为：（1）切片中胃粘膜2/3被小肠化生占据，称为小肠型肠化生；（2）胃1/3粘膜以上被结肠化生占据，称为结肠型肠化生；（3）在小肠型肠化生或结肠型肠化生中，完全性或不完全性肠化生又超过本型的1/2，则可称为完全性结肠型肠化生或不完全性结肠型肠化生，完全性小肠型肠化生或不完全性小肠型肠化生。

13例脾虚气滞证患者胃粘膜均有肠化生，其中小肠型肠化生 5 例（2 例完全性，3 例不完

表 1 脾虚证胃粘膜环核苷酸量变 (M±SD)

	cAMP(Pmol/20mg)		P	cGMP(Pmol/20mg)		cAMP/cGMP	
	脾气虚证*	脾虚气滞证△		脾气虚证	脾虚气滞证	脾气虚证	脾虚气滞证
正常区	14.65±6.22	9.16±6.80	<0.05	3.03±2.30	2.50±2.06	7.78±4.98	6.00±5.67
病灶区	6.78±2.01	3.24±1.65	<0.001	1.85±1.71	1.41±1.02	9.82±11.48	8.42±10.76
P	<0.001	<0.01		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
综合量	10.71±3.61	6.18±3.61	<0.01	2.62±1.75	1.95±1.54	8.80±6.98	7.21±8.22

注：* 例数(n)=12 △n=13

全性)，结肠型肠化生 8 例（3 例完全性，5 例不完全性——4 例为胃癌）。12例脾气虚证患者胃粘膜有 7 例肠化生，其中小肠型肠化生 5 例（3 例完全性，2 例不完全性），结肠型肠化生 2 例（1 例完全性；1 例不完全性为胃癌）。肠化生率、结肠型肠化生率和胃癌发生率，在脾虚气滞证与脾气虚证间，差异均显著， $P<0.001$ 。

二、脾虚证、肠化生分型与环核苷酸量变：25例脾虚证患者的正常胃粘膜 cAMP 为(M±SD，下同) 11.77 ± 7.08 Pmol/20 mg，病灶胃粘膜 cAMP 为 4.94 ± 2.55 Pmol/20mg， $P<0.001$ ；正常胃粘膜 cGMP 为 2.76 ± 2.19 Pmol/20mg，病灶胃粘膜 cGMP 为 1.48 ± 1.44 Pmol/20mg， $P<0.05$ ，cAMP/cGMP 比值，正常胃粘膜为 6.84 ± 5.42 ，病灶胃粘膜为 9.09 ± 11.13 ， $P>0.05$ 。每例患者的正常粘膜与病灶粘膜环核苷酸相加取均值，称为胃粘膜环核苷酸综合量。胃粘膜 cAMP 在脾气虚证与脾虚气滞证间差异显著， $P<0.05\sim0.001$ ；而 cGMP 和 cAMP/cGMP 比值在二证间无显著差异， $P>0.05$ ，见表 1。胃粘膜 cAMP 综合量在各型肠化生间差异显著， $P<0.05\sim0.001$ ，但同型肠化生胃粘膜

表 2 胃粘膜cAMP 综合量
在脾虚证肠化生型间量变

NO	分 型	脾气虚证	脾虚气滞证	P
1	肠化生	9.57 ± 2.97 (n=7)	6.18 ± 2.54 (n=13)	<0.05
2	结肠型肠化生	4.48 ± 0.82 (n=2)	4.18 ± 1.67 (n=8)	>0.05
3	小肠型肠化生	9.60 ± 0.06 (n=5)	9.38 ± 2.50 (n=5)	>0.05
NO1:2=		P<0.01	P<0.05	
NO1:3=		P>0.05	P<0.05	
NO2:3=		P<0.001	P<0.01	

cAMP 综合量在二证间无显著差异；脾气虚证有 5 例无肠化生，其胃粘膜 cAMP 综合量为 14.33 ± 1.14 Pmol/20mg，它在证间各型肠化生间差异显著， $P<0.05\sim0.001$ ，见表 2。

胃粘膜 cAMP 综合量随无肠化生至小肠型肠化生和结肠型肠化生的顺序递减，见表 3。

表 3 胃粘膜cAMP 综合量
在无肠化生与各型肠化生间比较

	无肠化生(n=5)	P
结肠型肠化生	4.24 ± 1.43 (n=10)	14.33 ± 1.14
小肠型肠化生	9.49 ± 2.49 (n=10)	
P	<0.001	

三、环核苷酸在脾虚证、肠化生与胃癌间的量变：10例胃癌粘膜均有肠化生，其中不完全性结肠型肠化生5例(占50%)，完全性结肠型肠化生2例(占20%)，不完全性小肠型肠化生3例(占30%)。15例良性胃病(包括慢性胃炎和胃溃疡)胃粘膜有10例肠化生(占67%)，其中不完全性结肠型肠化生1例(占6.7%)，完全性结肠型肠化生2例(占13%)，不完全性小肠型肠化生2例(占13%)，完全性小肠型肠化生5例(占33%)。结肠型肠化生率、不完全性结肠型肠化生率，在胃癌与良性胃病间有显著差异， $P<0.001$ 。

表4 胃粘膜cAMP综合量
在肠化生型间量变

	结肠型肠化生	小肠型肠化生	P
完全性	$5.74 \pm 0.52 (n=4)$	$11.08 \pm 1.79 (n=5)$	<0.001
不完全性	$3.25 \pm 0.86 (n=6)$	$7.89 \pm 2.01 (n=5)$	<0.001
P	<0.001	<0.05	

胃粘膜cAMP综合量，胃癌为 5.73 ± 2.83 Pmol/20mg，良性胃病为 10.51 ± 3.74 Pmol/20mg， $P<0.001$ 。胃粘膜cAMP综合量，在各型肠化生间差异显著， $P<0.05 \sim 0.001$ ，见表4；在证与疾病间差异显著， $P<0.05$ ，其中脾虚气滞证胃癌cAMP比脾气虚证胃癌有明显下降，见表5，其原因可能是前者不完全性结肠型肠化生的伴发率及胃癌已转移率较后者为高的关系。

血浆环核苷酸与胃粘膜环核苷酸的量变规律基本一致，均以cAMP量变为显著，cGMP和cAMP/cGMP比值变化不显著，见表6。

表5 胃粘膜cAMP综合量在脾虚
证与疾病间的量变

	脾气虚证	脾虚气滞证	P
胃癌	$8.15 \pm 2.01 (n=3)$	$4.62 \pm 2.55 (n=7)$	<0.05
良性胃病	$11.57 \pm 2.63 (n=9)$	$7.91 \pm 2.80 (n=6)$	<0.05
P	<0.05	<0.05	

表6 血浆环核苷酸在脾虚证、肠化生间量变 (M $\pm$ SD)

	n	cAMP Pmol/ml	P	cGMP Pmol/ml	cAMP/cGMP
正常人		$22.58 \pm 5.72 (n=39)$	<0.001	$6.15 \pm 1.68 (n=42)$	3.67
脾虚证	25	13.38 ± 4.60		4.91 ± 2.62	3.51 ± 2.21
脾气虚证	12	15.59 ± 5.42	<0.05	5.47 ± 3.19	3.79 ± 2.50
脾虚气滞证	13	11.68 ± 2.88		4.48 ± 1.97	3.03 ± 1.94
结肠型肠化生	10	10.63 ± 3.06	<0.05	5.02 ± 2.12	2.86 ± 2.39
小肠型肠化生	10	14.56 ± 4.70		4.53 ± 2.97	4.32 ± 2.02
胃癌	10	11.46 ± 3.19	<0.05	5.30 ± 1.78	2.58 ± 1.67
良性胃病	15	14.88 ± 3.96		4.61 ± 3.08	4.22 ± 2.31
无肠化生	5	15.50 ± 4.47		5.83 ± 2.62	2.92 ± 0.87

综上资料：胃粘膜cAMP(1)随着无肠化生、小肠型肠化生和结肠型肠化生顺序递减；(2)随着完全性至不完全性小肠型肠化生，完全性至不完全性结肠型肠化生顺序递减；(3)随着良性胃病至胃癌顺序递减。肠化生率、结肠型肠化生率、不完全性结肠型肠化生率和胃癌率，则脾虚气滞证较脾气虚证为高。从而提示，脾虚证的演化，肠化生的分型，胃的癌变和cAMP的量变，其间存在着密切的内在联系。

讨 论

环核苷酸作为机体的第二信使物质调节机

体的某些生命过程。一旦细胞内环核苷酸(尤其是cAMP)的量有异常变动时，常会导致病理状态的发生。癌细胞内常伴有环核苷酸代谢的失调。Stevens用放射线长期照射诱发大鼠肠癌，其癌细胞内cAMP较正常组织明显降低；Deruberfis测得人结肠癌组织中cAMP低于正常肠组织⁽⁶⁾。本文胃癌的肠化生率较良性胃病显著增高，而胃粘膜和血浆cAMP却显著降低，提示cAMP可能是通过量变影响细胞的代谢和遗传，引起肠化生、间变和癌变的。脾虚证患者血浆cAMP的降低，反映了机体交感神经(包括嘌呤能神经)的兴奋性降低，副交感

神经的兴奋性相对亢进,由此引起一系列副交感神经兴奋的临床症状,诸如脉缓无力、舌淡胖有齿印、脘闷腹胀、肠鸣便溏、胃纳差和口泛清涎等脾虚证症候。血浆 cAMP 降低越显著,则脾虚证症候越明显。

Jass 等认为含硫粘蛋白的肠化生与胃癌关系密切^(7,8),实际上不完全性结肠型肠化生与胃癌的关系更为密切。不完全性肠化生在形态上具有不稳定的特性,有的可分化为完全性肠化生,有的则不能分化为完全性肠化生⁽⁹⁾。前者可能是增殖分化协调的结果,后者则可能是增殖分化不协调的缘故。胃粘膜 cAMP,胃癌比良性胃病,结肠型肠化生比小肠型肠化生,不完全性结肠型肠化生比完全性结肠型肠化生均有显著降低。结肠型肠化生和不完全性结肠型肠化生,在胃癌中的伴发率又远高于良性胃病;在脾虚气滞证中的发生率也远高于脾气虚证;脾虚气滞证中的胃癌比例又远高于脾气虚证。以上资料提示,不完全性结肠型肠化生可能是引起“肠型胃癌”的重要病理基础;胃粘膜肠化生、细胞癌变和脾虚证三者间密切的内在联系,可能是通过 cAMP 的量变引起细胞代谢、细胞免疫功能和植物神经调节功能的改变而起的作用。

环核苷酸可作为“脾”本质研究的客观指标,对脾虚证辨证分型有参考价值。临床发现脾虚气滞证和血浆 cAMP 降低,伴胃粘膜不完全性结肠型肠化生,应高度警惕癌变倾向。

(组织化学染色承沈阳中国医科大学沈魁、张荫昌教授和阎瑞方讲师的热情指导,谨致谢忱)

参 考 文 献

1. 郭 庆, 等。脾胃虚弱及肝胃不和型胃脘痛胃粘膜病变的比较观察。中西医结合杂志1985; 5(1):23。
2. 张 正, 等。慢性萎缩性胃炎诊断和分型评价。中华内科杂志1983; 22(5):276。
3. 赵荣来, 等。慢性胃十二指肠病中医辨证分型及消化功能、环核苷酸变化的初步观察。中西医结合全国消化系统疾病及肝炎学术会议资料汇编。1983:7—12。
4. 北京中医研究所。对应证实质的初步探讨。全国中西医结合虚证研究与防治老年病会议资料选编。1982:129—142。
5. 尹光耀, 等。脾虚证慢性胃病患者胃粘膜与血浆 cAMP 和 cGMP 测定及临床意义。中西医结合杂志 1985; 5(1):30。
6. Derubertis FR, et al. The content and metabolism of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate and cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate in adenocarcinoma of the human colon. J Clin Invest 1976; 57:641。
7. Jass JR, et al. A Variant of intestinal metaplasia associated gastric carcinoma, a histochemical study. Histo-pathology 1979; 3:191。
8. Jass JR. Sulphomucin and precancerous lesion of the human stomach. Histopathology 1980; 4:271—279。
9. 饭田た, 他。粘液组织细胞の立場がうめ大腸上皮化生の成立について。日本消化器病学会杂志1978;75:1303。

中药治愈结节性多动脉炎 1 例

江苏镇江医学院皮肤病学教研室 李玉凯

病例介绍 翟××, 女, 49岁。1981年4月两下肢发生结节, 伴红、肿、阵痛及关节痛, 曾服维生素 B₁ 等治疗未愈。7月31日于某医院就诊, 以“下肢结节”给复方新诺明口服, 服后二日结节数目增多, 红、肿、痛加剧, 合并左侧头痛、胸闷、气急、关节痛、下肢麻木。8月7日来我院就诊。查体见下肢内外侧及膝盖周围有 1.5×1.5cm 及 3.0×3.0cm 大结节, 沿血管密集分布。左颞角, 左腋亦各有 1.0×1.0cm 大结节, 心肺听诊(-), 下肢微肿。有磺胺过敏史, 曾患过胆结石。诊断为结节性多动脉炎(磺胺药引起)。

治疗经过 中药使用赤芍、防风、黄柏、连翘各 10g, 紫花地丁、苦参、平地木、金钱草、北沙参、夏枯草各 15g, 水煎服, 日二次。服药 4 剂后, 疼痛减轻,

结节缩小, 数目减少, 连续服药 40 剂后, 全身症状好转, 下肢浮肿消退, 继用上方加香附、鸡血藤、丹参各 15g, 共服 90 剂后, 结节消失而愈。患者于 1983 年 7 月 30 日因腹泻口服痢特灵 12 片, 结节复发, 伴腰背酸痛, 同时出现复视, 面部浮肿。经复用上药治疗, 服药 50 剂而愈。

体会 结节性多动脉炎与感染及药物过敏有关。本病为磺胺药过敏所致, 特别是患者既往有磺胺药过敏史, 且两次发病均明显与口服磺胺药有关。所用中药以地丁、金银花、连翘、黄柏、苦参、金钱草、夏枯草清热除湿败毒, 赤芍、平地木以及加用香附、丹参、鸡血藤等活血通络以散结。患者在不用磺胺药的情况下, 观察至今未见复发, 健康良好。

Abstracts of Original Articles

A Study of Relationship among Intestinal Metaplasia, Gastric Carcinoma and Spleen Deficiency Syndrome by the Histochemical Staining of Gastric Mucosa and the Determination of Its cAMP and cGMP

Yin Guangyao (尹光耀), et al

Wuxi Third People's Hospital, Jiangsu Province

Four different kinds of gastric change of intestinal metaplasia, gastric mucosa and plasma cAMP and cGMP level were investigated with histochemical and radioimmuno-assay in 25 cases of chronic gastropathy manifested as spleen deficiency syndrome (脾虚证). The rate of intestinal metaplasia, rate of intestinal metaplasia of colonic and incomplete colonic type and stomach carcinoma increased in the order of the spleen Qi deficiency (脾(虚) patients and spleen deficiency with Qi stagnation (脾虚气滞) patients; while gastric mucosa and plasma cAMP level decreased in the order of spleen Qi deficiency patients and spleen deficiency with Qi stagnation patients, and also in the order of complete metaplasia and incomplete metaplasia of small intestinal and colonic types, their statistical differences were significant, $P < 0.05 \sim 0.001$. However, no marked changes of cGMP level were observed.

All these findings suggest that cAMP level and the intestinal metaplasia of incomplete colonic type were closely related to the spleen deficiency syndrome and gastric carcinoma. The determination of cAMP level and type of intestinal metaplasia of stomach might be of clinical significance in estimating the course of disease and therapeutic efficacy. (Original article on page 392)

A Preliminary Study on Relationships between Syndrome Differentiation of 104 Stomachache Patients and Their Patho-histological Changes

Zhu Yunhua (朱云华), et al

Nanjing College of Traditional Chinese Medicine, Nanjing

According to the syndrome differentiation of TCM, 104 cases of gastralgia were divided into three fundamental types: (1) deficiency of the middle burner and stagnation of Qi, (2) disharmony of liver and stomach, and (3) deficiency of stomach Yin. The patho-histological investigation of gastrectomy specimens revealed that the cases of peptic ulcer and acute inflammation of gastric mucosa in the first type were significantly more than those of the other two types ($P < 0.05$); and severe intestinal metaplasia, dysplasia and early gastric carcinoma were also more frequently occurred in this type (11/67, 8/67, 4/67 respectively). It seems that there are some relationships between syndrome differentiation and pathological changes.

(Original article on page 396)

Therapeutic Effect of Bian Zheng Shi Zhi (辨证施治) on Patients of Coronary Heart Disease

Bao Yanxi (鲍延熙), Zhen Daoshen (郑道声), Yu Guorui (俞国瑞)

Cardiovascular Research Laboratory of Shanghai Second Medical University, Shanghai

Twelve cases of coronary heart disease were randomized by following treatments: (1) Measures of Bian Zheng Shi Zhi (BZSZ), or diagnosis and treatment based on syndrome differentiation; (2) Isosorbide dissolved in placebo decoction; (3) Coronary Heart No.II, including *Salvia miltiorrhiza*, *Ligusticum chuanxiong*, *Paeonia rubra*, *Carthamus tinctorius* and *Dalbergia odorifera*. Each measure was given for four weeks. One week before and after the treatment, following parameters were observed and compared: (1) Holter's monitoring; (2) microcirculation of nail bed; (3) viscosity of blood; (4) aggregation of platelet; (5) plasma HDL, plasma TC/HDL ratio. The results were as follows: (1) marked improvement of symptoms in patients treated by BZSZ as compared with the other two measures ($P < 0.01$); (2) All the three measures were effective by the Holter's monitoring, however, there seemed to have better improvement in the BZSZ group as compared with the two others but statistically insignificant; (3) The improvement of microcirculation in all three groups was insignificant, although a slightly better result in BZSZ was observed; (4) The improvement of blood viscosity was also insignificant, with a better outcome with Coronary Heart No.II; (5) The platelet aggregation was inhibited by BZSZ and Isosorbide, and enhanced by Coronary Heart No.II; (6) There was a slight but insignificant increase of HDL, with higher elevation in BZSZ; and a significant decrease of TC/HDL ratio in patients with Isosorbide, and a significant difference of change as compared with the other two. It was concluded that Bian Zheng Shi Zhi seemed to be a better measure for patients of coronary heart disease. (Original article on page 399)