

胃舒胶囊治疗萎缩性胃炎癌前病变的临床研究*

陆为民¹ 单兆伟¹ 沈洪¹ 吴静¹ 朱云华² 朱长乐²

内容提要 目的:探讨胃舒胶囊对萎缩性胃炎癌前病变的治疗作用及机理。方法:75 例萎缩性胃炎癌前病变患者随机分为两组,治疗组(45 例)给予胃舒胶囊口服,对照组(30 例)给予胃宁冲剂冲服,疗程均为 6 个月。观察两组患者临床、病理疗效,治疗前后萎缩、肠化、异型增生、肠化亚型和癌胚抗原(CEA)、增殖细胞核抗原(PCNA)表达积分值的变化。结果:治疗组临床总有效率为 91%,对萎缩、肠化、异型增生的有效率分别为 64%、67%、65%,并能降低其积分值,与对照组比较有显著性差异($P < 0.01$, $P < 0.05$);治疗前后免疫组化结果显示胃舒胶囊对肠化亚型和 CEA、PCNA 的表达也有明显的改善和阻抑作用($P < 0.01$)。结论:胃舒胶囊对萎缩性胃炎癌前病变的临床症状及病理变化有显著改善作用,其机理可能与其诱导和促进肠化细胞、异型增生细胞的分化成熟,抑制和纠正细胞的异常增殖有关。

关键词 胃舒胶囊 气虚血瘀 慢性萎缩性胃炎 癌前病变

Clinical Study of Weishu Capsule in Treating Precancerous Lesions of Chronic Atrophic Gastritis Lu Weimin, Shan Zhaowei, Shen Hong, et al *Institute of Digestive Diseases, Jiangsu Provincial Hospital of TCM, Nanjing (210029)*

Objective: To explore the therapeutic effect and mechanism of Weishu capsule (WSC) in treating precancerous lesions of chronic atrophic gastritis (CAG). **Methods:** Seventy-five cases of precancerous lesions of CAG were distributed to two groups randomly, the treated group (45 patients) treated with WSC by taken orally and the control group (30 patients) treated with Weining granule (WNG) orally. The treatment course of both groups were 6 months. The clinical and pathological effects and the changes in scores of atrophy, intestinal metaplasia and its subgroups, dysplasia, carcinoembryonic antigen (CEA) and proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression were observed before and after treatment. **Results:** The total effective rate was 91% and the effective rate of atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia in the treated group were 64%, 67% and 65% respectively, and the respective scores were lowered significantly after treatment. Compared with the control group the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Immunohistochemical test showed that WSC could inhibit the subgroups of intestinal metaplasia, CEA and PCNA expression significantly ($P < 0.01$). **Conclusion:** WSC could significantly improve the clinical and pathological changes in the precancerous lesions of CAG. The mechanism might be related to the inducing and promoting effect of WSC on the differentiation and maturity of intestinal metaplasia cells and dysplasia cells. WSC could also inhibit and correct the abnormal proliferation of cells.

Key words Weishu capsule, Qi Deficiency and Blood Stasis, chronic atrophic gastritis, precancerous lesion

慢性萎缩性胃炎(CAG)是消化系统常见病、多发病,因其与胃癌的发生有一定关系,1978 年 WHO 将其

列为癌前状态或癌前疾病(precancerous conditions),而在 CAG 基础上伴发的肠上皮化生和(或)异型增生则为胃癌的癌前病变(precancerous lesions)⁽¹⁾,癌变倾向大,成为目前研究的重点。近年来我们应用胃舒胶囊治疗 CAG 伴肠上皮化生和(或)异型增生气虚血瘀证 45 例,疗效显著,兹总结如下。

*江苏省中医管理局资助项目(No. 95055)

1. 江苏省中医院消化病研究所(南京 210029); 2. 江苏省中医院病理科

资料与方法

1 病例选择

1.1 诊断标准 参照 1982 年 10 月重庆全国胃炎诊治座谈会制定的《慢性胃炎分类及纤维胃镜诊断标准及萎缩性胃炎的病理诊断标准》(试行方案)⁽²⁾及 1989 年 11 月中国中西医结合研究会消化系统疾病专业委员会南昌会议制定的《慢性胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准》(试行方案)⁽³⁾。

1.2 一般资料 全部病例均系本院消化科门诊及住院患者,均符合以上诊断标准,胃镜以治疗前及治疗后 0.5 个月以内的检查为准,治疗后胃镜复查进行活检时尽可能在原病变部位钳取,病理及胃镜检查由专人负责。全部患者共 75 例,随机分为两组,治疗组 45 例,其中男 27 例,女 18 例;年龄 29~63 岁,平均 48.8 ± 13.3 岁;病程 1.4~29.0 年,平均 12.7 ± 9.4 年;伴肠化 39 例,异型增生 17 例。对照组 30 例,其中男 17 例,女 13 例;年龄 31~64 岁,平均 46.1 ± 12.5 岁;病程 3.6~26.0 年,平均 10.9 ± 8.8 年;伴肠化 25 例,异型增生 11 例。两组患者性别分布、年龄和病程比较均无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法 治疗组:胃舒胶囊(药物组成:党参、白术、薏苡仁、枳壳、丹参、莪术、仙鹤草等,每粒胶囊含生药 0.5g,由江苏省中医院制药厂生产,生产批号:950718)口服,每次 4 粒,每日 3 次,3 个月为 1 个疗程,服药 2 个疗程。对照组:胃宁冲剂(苏中制药厂生产,批号:950611)冲服,每次 1 包(20g),每日 3 次,3 个月为 1 个疗程,服药 2 个疗程。治疗期间停用一切治疗慢性胃炎的中西药物。

3 病理学检查及分级

3.1 常规病理 参照 1982 年全国胃癌防治研究协作组病理组制定的标准⁽⁴⁾,将萎缩、肠化、异型增生按轻、中、重分别记为 1、2、3 分,各部位组织得分之和为各项目之总积分。

3.2 免疫组化病理 治疗组部分病理切片行 AB(2.5)/PAS、HID 染色,以区别肠化类型。癌胚抗原(CEA)及增殖细胞核抗原(PCNA)采用 ABC 法,并按文献进行半定量积分统计^(5~7)。

结 果

1 疗效评定标准 按卫生部《中药新药治疗萎缩性胃炎的临床研究指导原则》⁽⁸⁾及 1984 年 7 月辽宁中医学院、江西中医学院和河北中医学院附属医院萎缩性胃炎研究协作会议制定的疗效判定标准⁽⁹⁾。

2 两组患者临床总有效率及病理疗效比较 综合疗效评定,治疗组治愈 11 例,显效 17 例,有效 13 例,无效 4 例,总有效率 91%;对照组治愈 4 例,显效 7 例,有效 11 例,无效 8 例,总有效率为 73%,治疗组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$)。病理疗效评定,治疗组萎缩治愈 12 例,显效 13 例,有效 4 例,有效率为 64%(29/45 例);肠化治愈 9 例,显效 11 例,有效 6 例,有效率为 67%(26/39 例);异型增生治愈 5 例,显效 3 例,有效 3 例,有效率为 65%(11/17 例)。对照组萎缩治愈 4 例,显效 4 例,有效 3 例,有效率为 37%(11/30 例);肠化治愈 2 例,显效 4 例,有效 3 例,有效率为 36%(9/25 例);异型增生显效 2 例,有效 1 例,有效率为 27%(3/11 例)。两组比较,治疗组对萎缩、肠化、异型增生的有效率均高于对照组($P < 0.05$)。

3 两组患者治疗前后病理积分比较 见表 1。

两组治疗后萎缩、肠化、异型增生积分均较治疗前显著下降($P < 0.01$, $P < 0.05$),而治疗组积分又显著低于对照组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后病理积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	萎缩	肠化	异型增生
治疗			
治前	4.87 ± 2.10	2.86 ± 1.54	2.35 ± 1.48
(45)		(39)	(17)
治后	$2.38 \pm 1.15^{**\Delta\Delta}$	$1.12 \pm 0.95^{**\Delta}$	$0.98 \pm 0.94^{**\Delta}$
(45)		(39)	(17)
对照			
治前	4.75 ± 2.06	2.94 ± 1.58	2.26 ± 1.35
(30)		(25)	(11)
治后	$3.43 \pm 1.55^{**}$	$1.88 \pm 1.24^{**}$	$1.54 \pm 0.87^{*}$
(30)		(25)	(11)

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;()内为例数

4 治疗组治疗前后肠化亚型、CEA、PCNA 积分比较 见表 2。

治疗组患者经胃舒胶囊治疗后,肠化亚型、CEA、PCNA 积分均较治疗前下降,有非常显著性差异($P < 0.01$)。

表 2 治疗组治疗前后肠化亚型、CEA、PCNA 积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

	例数	治前	治后
肠化亚型	20	3.74 ± 1.16	$2.15 \pm 0.93^{*}$
CEA	20	4.97 ± 2.18	$2.33 \pm 1.45^{*}$
PCNA	20	2.76 ± 1.57	$1.09 \pm 0.83^{*}$

注:与治疗前比较,* $P < 0.01$

讨 论

CAG 的临床症状主要表现为胃脘痞满、隐痛、纳差、嗳气、乏力、消瘦等,一般属于中医“胃脘痛”、“痞

满”等范畴,无统一的病名,1989 年 10 月全国第五届中医脾胃病痹证学术交流会议上,专家们经过充分讨论,把 CAG 定为中医“胃痞”,经过多年的临床实践,我们认为脾胃气虚、胃络血瘀是 CAG 癌前病变的病理基础,也是导致 CAG→肠化→异型增生→胃癌多步骤转化的主要环节。根据健脾益气、活血消痞、标本兼顾的原则,制成胃舒胶囊,治疗气虚血瘀之 CAG 癌前病变,其临床总有效率及病理疗效皆高于胃宁冲剂对照组 ($P<0.05$),且在改善胃粘膜萎缩、肠化、异型增生方面的作用也较胃宁冲剂好 ($P<0.01$, $P<0.05$)。

胃上皮细胞属更新型细胞群体,平均 4~6 天更新一次,而 CAG 患者细胞更新率提高一倍^[10],细胞增殖加速是人类细胞癌变的普遍机理,它可增加 DNA 受损的机会。PCNA 是一种分子量为 36KD 的酸性蛋白,是细胞 DNA 合成不可缺少的因子,存在于细胞核内不同部分,其量在静止期细胞中很少, G_1 晚期开始增加,S 期达高峰, G_2 、M 期则迅速减少,表明 PCNA 的出现与细胞增殖周期密切相关,是反映细胞增殖活性的重要生物学指标^[11]。一般认为完全型肠化(I 型)代表分化成熟的化生,癌变机会不多,不完全型肠化(Ⅱ_a、Ⅱ_b 型)表示分化不成熟,而含有大量硫酸粘液的 Ⅱ_b 型肠化更是一种胚胎幼稚化的倾向,是一种去分化的表现;异型增生主要表现为细胞异型、结构紊乱、分化异常,研究发现,Ⅱ_b 型肠化和异型增生除有分化的不成熟外,CEA、MG7-Ag 等多种肿瘤相关抗原的表达增高。通过使用胃舒胶囊治疗前后的观察,发现治疗后肠化亚型、CEA、PCAN 表达的积分值均比治疗前显著下降,因此,诱导和促进肠化细胞、异型增生细胞的分化成熟,抑制和纠正细胞的异常增殖,调控细胞的正常生长,达到胃粘膜上皮细胞分裂和分化、衰老和死亡动态平衡,减少其癌变的机会,并逆转为正常,可能是胃舒胶囊的作用机理。既往的研究表明,本方能提高机体免疫功能,改善胃粘膜血流,增强胃粘膜细胞的保护

作用,促进氧自由基的消除,提高抗氧化能力^[12],胃舒胶囊是否通过这些综合作用达到抑制癌基因的激活和抑癌基因的失活,促进“癌前细胞”的凋亡等分子生物学机理尚有待进一步的研究,也是我们今后努力的方向。

参 考 文 献

1. 陈灏珠. 实用内科学. 第 10 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 1585.
2. 李益农. 慢性胃炎的诊治问题. 中华内科杂志 1983; 5: 261—262.
3. 周建中. 慢性胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准(试行方案). 中西医结合杂志 1990; 5: 318—319.
4. 全国胃癌防治研究协作组病理组. 胃及十二指肠肠粘膜活检病理. 沈阳: 辽宁人民出版社, 1981: 29.
5. 王瑞年. 胃粘膜癌前病变研究的新进展. 国外医学消化系统疾病分册 1986; (1): 1.
6. 柳志向. 癌胚抗原和凝集素受体在胆囊病变中的观察. 江苏医药 1995; (11): 735.
7. 王梅先. 胃粘膜异型增生 PCNA、AgNOR 检测及临床病理学意义. 中国实验临床免疫学杂志 1995; 4: 19.
8. 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第 2 辑. 1995: 118—112.
9. 李恩复. 凉润通降法治疗萎缩性胃炎 523 例疗效分析. 山东中医学院学报 1992; 16(2): 33—36.
10. 郑芝田. 胃肠病学. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 185.
11. Hall PA, Lerrison DA, Woods AL, et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin sections an index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. J Pathol 1990; 160 (4): 285.
12. 戴高中, 单兆伟. 胃舒合剂治疗萎缩性胃炎癌前病变的临床研究. 中国中西医结合脾胃杂志 1994; 2(3): 8—11.

(收稿: 1997-12-30 修回: 1998-08-05)

· 书 讯 ·

《我与中西医结合事业》已出版

由中国中西医结合学会主编, 北京医科大学·中国协和医科大学联合出版社出版的《我与中西医结合事业》一书近日正式出版。该书由包括 6 位中国科学院院士和中国工程院院士在内的 139 位中西医结合专家撰文, 记载了他们从事中西医结合事业的经历、体会和业绩。该书内容丰富、事例生动, 从医疗、科研、教育等不同角度展示了我国中西医结合四十年的辉煌历程和举世瞩目的成就。卫生部张文康部长亲自为该书作序。全书 50 万字, 大 16 开, 平装本, 定价 50 元, 免费邮寄。订购者请汇款到北京市东直门内北新仓 18 号中国中西医结合学会办公室金文惠收, 邮编 100700。