

萎缩康冲剂治疗萎缩性胃炎癌前病变的 临床与实验研究

姚保泰¹ 王 磊¹ 王洪京² 孙学华³

摘要 100 例患者均经胃镜与病理确诊为萎缩性胃炎(CAG)伴中重度肠化(IM)和/或不典型增生(ATP),随机分为萎缩康治疗组和维酶素对照组,各 50 例。治疗 1 疗程后,两组显效率分别为 42%,8%,总有效率为 90%,40%(P 均 <0.05)。将 Wistar 大鼠 114 只,随机分为 6 组。饮用 50 μ g/ml 的甲基硝基亚硝基胍(MNNG)溶液,喂含 0.01% 雷尼替丁标准颗粒饲料制成癌前病变模型,以萎缩康与维酶素对照治疗观察。结果:治疗组大鼠胃粘膜炎症细胞浸润、单纯增生、IM、ATP 及胃癌发生率明显低于造模组与对照组(P 均 <0.05)。扫描电镜显示,治疗组细胞形态接近空白组,与造模组、对照组有显著性差异。治疗组细胞核 DNA 含量、异倍体发生率(AN%)及核周长、面积与腺体异形指数均明显低于造模组和对照组(P 均 <0.05)。

主题词 胃炎,萎缩性/中医药疗法 癌前状态/中医药疗法 @萎缩康冲剂

目前,国内外有关专家十分重视 CAG 癌前病变的防治研究,认为是预防胃癌发生的关键所在。近年来,我们以萎缩康冲剂治疗 CAG 癌前病变,收效满意,现将临床与实验研究报告如下。

1 临床研究

1.1 临床资料:观察病例均为本院住院及门诊患者,共 100 例,其中住院病人 14 例,门诊 86 例,均经胃镜、病理检查确诊为 CAG 伴中、重度 IM 和/或 ATP,且符合正虚邪实,寒热夹杂中医证型。随机分为治疗组与对照组各 50 例。其中治疗组门诊病人 42 例,住院病人 8 例;男 34 例,女 16 例;年龄 23~64 岁,平均 44.1 岁;

病程最短 1 年,最长 19 年,平均 7.2 年。对照组门诊病人 44 例,住院病人 6 例;男性 30 例,女性 20 例;年龄 18~65 岁,平均 47.2 岁;病程最短 1 年,最长 25 年,平均 6.8 年。治疗组中轻度胃腺体萎缩 18 例,中度 27 例,重度 5 例;单纯伴有 IM 或 ATP 者分别为 28 例,11 例;同时伴见 IM 和 ATP 者 11 例。其中中度 IM 34 例,重度 5 例;中度 ATP 18 例,重度 4 例。HP 阳性 34 例(68%)。对照组中轻度胃腺体萎缩 16 例,中度 31 例,重度 3 例;单纯伴 IM 或 ATP 分别为 29 例,12 例;同时伴见 IM 和 ATP 者 9 例。其中中度 IM 35 例,重度 3 例;中度 ATP 18 例,重度 3 例。HP 阳性 31 例(62%)。

1.2 治疗及观察方法:治疗组饭后 15 分钟口服萎缩康冲剂,每次 1 袋(10g),每天 3 次(山东中医药大学制药厂生产);对照组饭前口服维酶素每次 5 片(1.0g),每天 3 次(济南第二生物化学制药厂生产,批号 950802),两组同时服药 3 个月(1 疗程)后 2 周内复查胃镜、病理及 HP 感染情况。试验期间停服其它治疗胃病药物。

1.3 治疗结果

1.3.1 疗效标准:参照中国中西医结合消化系统疾病专业委员会关于“慢性胃炎中西医结合诊断辨证和疗效标准。”显效:临床症状消失或基本消失。有效:临床症状减轻。无效:达不到有效标准而无恶化者。恶化:症状加重。胃镜与病理检查:显效:胃镜下胃粘膜急性炎症基本消失,慢性炎症好转,病理证实腺体萎缩,IM、ATP 消失或减轻两个级度以上(含 2 个级度)。有效:胃镜下病变有所减轻,病理证实急、慢性炎症减轻,腺体萎缩、IM 和 ATP 减轻 1 个级度以上。无效:达不到有效标准而无恶化者。恶化:胃镜下粘膜病变加重,病理检查炎症、腺体

1 山东中医药大学附属医院,济南市文化西路 42 号 (250011)

2 山东省滕州市中医院

3 山东中医药大学

收稿日期:1998-09-28

萎缩、IM 和 ATP 恶化上升 1 个级度。HP 检测:治疗前后在病变部位和距幽门孔 3cm 处分别于大小弯及前后壁取活组织经革兰氏染色涂片镜检,找到 HP 为阳性,否则阴性。

1.3.2 两组总疗效比较:表 1 示,治疗组总有效率为 90%,对照组有效率为 40%,经统计学处理差异有显著性($P<0.05$),治疗组明显优于对照组。

表 1 两组总疗效比较

组别	例数	显效例(%)	有效例(%)	无效例(%)
治疗组	50	21(42.0)	24(48.0)	5(10.0)
对照组	50	4(8.0)	16(32.0)	30(60.0)

1.3.3 两组治疗前后胃镜病理变化比较:表 2 示,治疗后治疗组明显优于对照组,组间比较差异有显著性($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后胃镜病理变化比较

胃镜病理诊断	组别	例数	治疗前						治疗后					
			重	中	轻	无	重	中	轻	无	重	中	轻	无
萎缩性胃炎	治疗组	50	5	27	18	0	5	4	6	35				
	对照组	50	3	31	16	0	3	27	0	20				
肠上皮化生	治疗组	50	5	34	0	11	5	14	0	31				
	对照组	50	3	35	0	12	3	28	2	17				
不典型增生	治疗组	50	4	18	0	28	4	3	1	42				
	对照组	50	3	18	0	29	3	14	0	33				

1.3.4 两组治疗前后 HP 变化比较:治疗组治疗前 HP 阳性 34 例(68.0%),阴性 16 例(32.0%),治疗后阳性 14 例(28.0%),阴性 36 例(92.0%)。对照组治疗前后 HP 阳性 31 例(62.0%),阴性 19 例(38.0%),治疗后阳性 25 例(50.0%),阴性 25 例(50.0%)。两组治疗后比较,差异有显著性($P<0.05$)。

2 实验研究

2.1 实验动物:健康雄性 Wistar 大鼠 114 只,体重 120~140g,购自中国医学科学院实验动物繁育中心。将大鼠随机分为 6 组,每组 19 只,分笼饲养,每笼 4~5 只。其中 1~3 组分别为空白对照组、造模组、维酶素对照组;4~6 组分别是萎缩康低、中、高剂量组。

2.2 造模方法^[1]:实验开始,2~6 组大鼠,每

天自由饮用浓度为 50 μ g/ml 的甲基硝基亚硝基胍溶液(MNNG,购自北京生化试剂公司);喂食含 0.01 雷尼替丁粉末的标准颗粒饲料(饲料购自山东医科大学实验动物中心)。

2.3 实验方法:从实验 31 周开始,4~6 组大鼠每天每只大鼠灌饲萎缩康冲剂溶液 2ml,每毫升分别含生药量 0.5g、1.5g、4.5g,共 12 周;第 2 组每天每只大鼠灌饲维酶素混悬液 2ml,每毫升含药量 0.2g,共 12 周。

2.4 标本制备与检测:实验第 41 周末,以 4%戊巴比妥钠 100mg/kg 腹腔内注射,麻醉全部大鼠,剖腹取胃,沿大弯侧剪开,用生理盐水冲洗胃腔,从胃窦小弯侧剪取 1.5cm $\times$ 1cm 大小的组织条,置 10%中性甲醛中固定,石蜡包埋,做厚 5 μ m 连续切片,HE 染色,置光镜下观察。同时由 1~5 组各取 1 只,6 组取 2 只新鲜胃标本,以 2.5%戊二醛固定 12 小时,经浓度为 0.1mol 磷酸缓冲液洗 3 次,每次 20 分钟,再用 1%的锇酸固定 1.5 小时,用 0.1mol 磷酸缓冲液洗 20 分钟,经梯度酒精脱水,常规临界点干燥,IB-5 离子溅射仪镀铂,置日立 S-570 扫描电镜下观察并拍照。另由 2~6 组胃标本中,各取 8 只,每只切片厚 5 μ m。从第 1 组取 5 只,每只 1 块同样的切片,行 Feulgen 染色^[2],以清平影像 MPZAS-500 多媒体彩色病理图文分析技术进行细胞核 DNA 含量,形态参数及倍体分布检测。

2.5 实验结果

2.5.1 各组大鼠胃粘膜病变的光镜观察比较:表 3 示,治疗组大鼠胃粘膜炎症细胞浸润,单纯增生、IM、ATP 及胃癌发生率明显低于造模组与

表 3 各组大鼠胃粘膜病变的光镜观察比较

组别	例数(只)	炎细胞浸润例(%)	单纯增生例(%)	肠化生例(%)	异型增生例(%)	胃癌例(%)
空白对照组	15	3(20.0)	1(6.7)	1(6.7)	0	0
造模组	14	9(64.3)	12(85.7)	7(50.0)	6(42.9)	4(28.6)
维酶素对照组	16	8(50.0)	13(81.3)	5(31.3)	7(43.8)	1(6.3)
低剂量组	15	5(33.3)	6(40.0)	3(20.0)	3(20.0)	0
中剂量组	19	3(15.8)	4(21.1)	2(10.5)	2(10.5)	0
高剂量组	15	3(20.0)	5(33.3)	2(13.3)	3(20.0)	0

表 4 各组大鼠细胞核 DNA 含量、2 倍体细胞百分比及细胞形态参数的比较($\bar{X} \pm S$)

组 别	例数(只)	u 值	2C%	核周长(μm)	核面积(μm^2)	腺体异形指数
空白对照组	5	1.058 $\pm$ 0.043* Δ	96.576 $\pm$ 0.453* Δ	31.874 $\pm$ 0.829*	56.300 $\pm$ 2.041*	4.324 $\pm$ 0.073*
造模组	8	1.974 $\pm$ 0.102	75.983 $\pm$ 0.514	50.494 $\pm$ 1.434	89.024 $\pm$ 2.908	5.993 $\pm$ 0.202
维酶素对照组	8	1.768 $\pm$ 0.056*	83.213 $\pm$ 0.462*	41.103 $\pm$ 2.310*	77.859 $\pm$ 1.631*	5.090 $\pm$ 0.144*
低剂量组	8	1.683 $\pm$ 0.043* Δ	86.451 $\pm$ 0.480* Δ	35.990 $\pm$ 2.864* Δ	61.608 $\pm$ 2.479* Δ	4.634 $\pm$ 0.171* Δ
中剂量组	8	1.429 $\pm$ 0.029* Δ	93.788 $\pm$ 0.365* Δ	35.149 $\pm$ 2.590* Δ	58.566 $\pm$ 1.620* Δ	4.560 $\pm$ 0.179* Δ
高剂量组	8	1.672 $\pm$ 0.053* Δ	88.138 $\pm$ 0.756* Δ	36.025 $\pm$ 3.205* Δ	61.224 $\pm$ 2.642* Δ	4.661 $\pm$ 0.203* Δ

* 与造模组相比, $P < 0.01$; Δ 与维酶素对照组相比, $P < 0.01$

维酶素对照组。

2.5.2 各组扫描电镜显示比较:扫描电镜显示,空白组大鼠腺胃粘膜细胞呈半球形,大小一致,排列紧密,表面光滑,可见胃小凹。造模组大鼠粘膜上皮有大片脱落,粘膜下纤维显露,可见散在变形红细胞和白细胞,视野呈现一片荒芜景象。萎缩康组大鼠粘膜上皮细胞基本呈半球形,细胞大小较一致,部分呈泪滴状或倒伏生长。维酶素对照组细胞大小不一,形态不规整,排列不整齐,细胞之间有较大间隙。

2.5.3 各组大鼠细胞核 DNA 含量 2 倍体细胞百分比及细胞形态参数的比较:表 4 示,治疗组细胞核 DNA 含量,细胞核周长、核面积、腺体异形指数均明显低于造模组和维酶素对照组(P 均 < 0.05),而 2 倍体细胞百分比治疗组则明显高于造模组和维酶素对照组($P < 0.01$)。

2.5.4 各组大鼠 DNA 异倍体率比较:空白对照组实验大鼠 5 只,异倍体例数 0 只,AN% 为 0;造模组分别为 8、6、75%;维酶素对照组分别为 8、3、37.5%;低剂量组分别为 8、1、12.5%;中剂量组分别为 8、0、0;高剂量组分别为 8、0、0,治疗组明显低于造模组与维酶素对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

CAG 伴 IM 和/或 ATP 是一慢性疾病过程,一般认为,与胃炎反复发作或迁延不愈关系较大。当前,胆汁反流和 HP 感染在胃炎发生中的作用正引起国内外学者的关注。有人将动物带蒂胃壁瓣移于肠道,使胃粘膜由酸性环境进入碱性环境,结果发生了广泛肠化生,提示在胃酸缺乏,胃 pH 值较高的环境内,胃粘膜易发生

IM。当幽门括约肌功能失调,幽门孔闭锁不全,胆汁反流入胃,除可直接损伤胃粘膜屏障外,还改变了胃内环境,使胃粘膜在炎症基础上进一步发生 IM 和 ATP。根据 CAG 的表现,全国脾胃病学术委员会已将本病归于胃痞。本病病因多由饮食劳倦,损伤脾胃,或肝气郁结,横逆犯胃,使胃失和降而上逆,则胆汁反流入胃;水湿停滞,生痰蕴热,痰热交阻,灼伤胃膜;气机阻滞,血运不畅,胃失濡养,故粘膜灰白,变薄,粘膜下血管显露。

萎缩康冲剂是以经方半夏泻心汤为基础,加入理气药的陈皮、木香和养血活血的当归、赤芍组成。其中黄连、黄芩苦寒泄热,以除中焦邪热;干姜、半夏辛温燥热,与苦寒药并用,辛开苦降,畅通气机,胃气和降,则胆汁反流可除。据药理研究,黄连、黄芩具有根除 HP 的功效。冲剂中的陈皮、半夏理气祛痰,以除痰湿;党参、甘草益气健脾以治本。本方既可以除病因,又能增强机体免疫功能,故对多数 CAG 伴 IM 和/或 ATP 有效。实验研究表明,萎缩康冲剂可明显减低炎细胞浸润和 CAG、IM、ATP 的发生率,并能促进上皮细胞新生、修复作用。其机理与影响细胞核 DNA 含量与结构有关。

4 参考文献

- 1 李春启,刘为纹,房殿春.实验动物胃粘膜癌前病变的模型建立、发生机理及其逆转治疗的研究.第三军医大学学报,1994,16(1):5.
- 2 夏晓玲,沈铭昌,金承志.胃粘膜不典型增生细胞核 DNA 含量测定的价值.中华消化杂志,1990,10(1):36.

注:本课题由山东省教育委员会资助,已通过鉴定,鲁教科技字 1997 第 149 号

ABSTRACTS FROM ORIGINAL ARTICLES

Analysis on Therapeutic Effects of 209 Cases of Allergic Asthma Treated with Acupoint Application

Lai Xinsheng¹, Li Yuemei², Fan Zhaojin¹, et al.

209 cases of allergic asthma were randomly divided into two groups, which received respectively traditional medicinal vesiculation and drug application based on syndrome differentiation, and their short-term and long-term therapeutic effects were investigated and compared, and the relation between the clinical therapeutic effects of the two application therapies and classification of TCM syndrome differentiation was further analysed. Results show that the total effective rate of the short-term of drug application based on syndrome differentiation is higher than that of medicinal vesiculation, and the clinical therapeutic effect is closely related to classification of syndrome differentiation, the therapeutic effect of the short-term is the highest for lung-heat type and the worst for Yang-deficiency of kidney.

Author's address: ¹Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510407; ²First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine

Key words: asthma/acupoint therapy, acupoint application

(Original article on page 663)

Effects of Acupuncture on Humoral Immunity and Trace Elements in 20 Cases of Behcet's Disease

Yu Peng, Bai Hua, Zhang Weilin, et al

In the present paper, it was found that acupuncture therapy increased the K value of light chain of IgM in the patient of Behcet's disease tending to normal, and at the same time, made the lower level of trace element Zn tend to normal, with statistically significant difference before and after treatment. It is suggested that acupuncture therapy increases humoral immunity and promotes metabolism of trace element.

Author's address: First Clinical College of Medicine, Haerbin University of Medical Sciences, 150001

Key words: production of antibody/acupuncture effect, trace elements, acupuncture therapy

(Original article on page 665)

Clinical and Experimental Studies on Treatment of Precancerous Lesion of Atrophic Gastritis by Wei Suo Kang Granules

Yao Baotai¹, Wang Lei², Wang Hongjing, et al.

100 patients were diagnosed definitely to have atrophic gastritis (AG) with moderate-severe intestinal metaplasia (IM) and/or atypical hyperplasia (ATP) by gastroscopy and pathological examination. They were assigned at random to Wei Suo Kang treatment group and Wei Mei Su control group, 50 cases in each group. Results showed that after one therapeutic course, the markedly effective rates in the two groups were 42% and 8% respectively; the total effective rates 90% and 40% (all $P < 0.05$). In addition, 114 Wistar rats were randomly divided into 6 groups, who taken 50mg/ml of methyl nitro-nitrosoguanidine (MNNG) solution and standard granulated feed containing 0.01% of ranitidine for development of model of precancerous lesion, and they received treatment of Wei Suo Kang and Wei Mei Su respectively. Results indicated that inflammatory cell infiltration of gastric mucosa, simple hyperplasia, IM, ATP and incidence rate of gastric carcinoma in the treatment group were lower than those in the model group and the control group (all $P < 0.05$). Scanning electron microscopy revealed that the cellular form in the treatment group was similar to that in the blank group, with significant difference as compared with the model group and the control group. The content of DNA in nuclei, incidence rate of heteroploid, and the perimeter and the area of nuclei, and heteromorphic index of body of gland in the treatment group were significantly lower than those in the model group and the control group (all $P < 0.05$).

Author's address: ¹Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan City, Shandong province (250011); ²Shandong Tengzhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine

Key words: gastritis, atrophic/TCM therapy, precancerous state/TCM therapy, Wei Suo Kang Granules

(Original article on page 673)