

临床报道

抗癌乙片对食管癌前病变的阻断性治疗

张金生¹ 林培中¹ 戎振鹏² 韩锐³ 徐世平³ 高润泉² 丁镇伟¹
王继信¹ 冯华进¹ 曹士国¹ 郭万生⁴ 杨景信⁴ 魏怀生⁴ 郭竹青⁴

肿瘤的预防有两种主要途径。一是病因学预防或称一级预防；另一是发病学预防或称二级预防。利用药物预防肿瘤称为肿瘤的化学预防，是目前最现实可行的方法。

食管癌是我国高发肿瘤之一，年死亡率居全国恶性肿瘤的第二位。我们过去对食管癌十多年全面系统的研究证明⁽¹⁾，食管癌的发生与食管上皮的增生有极为密切的关系。食管上皮的重度增生是食管的癌前病变。因此，研究食管癌前病变的特性及转归，从而设法阻断其癌变，即成为预防食管癌的一项重要措施。在此基础上，自1983年底起，我们在食管癌高发区，进行了食管癌前病变的药物阻断性治疗，以达到预防食管癌的目的。现将观察结果报道如下。

一、材料和方法

1. 实验现场的基本情况：我们选择河南林县河顺乡和安阳县磊口乡作为实验现场。两乡毗邻，大部为半山区。林县河顺乡的总人口为60602人，每年新发生食管癌100例左右。磊口乡的总人口为19512人，每年食管癌死亡40人左右(无发病登记)。

2. 食管上皮增生患者的检出：1983年和1984年我们先后在河顺乡对6758名40~65岁居民进行了两次食管细胞学普查，1986年又在磊口乡，对2875名居民进行了食管细胞学普查，作为河顺乡工作的重复和补充。两乡共检出重度增生2531人(河顺乡1728人，磊口乡803人)。

3. 食管上皮增生患者的随机分组和阻断治疗：根据性别、年龄(<40岁，40~49岁，50

~59岁，≥60岁)和食管上皮的病变级别(重度增生Ⅰ级和重度增生Ⅱ级)，对其中检出的重度增生患者2523例，进行了严格的分层随机分组，分为三组，每组841人(河顺乡576人，磊口乡265人)。抗癌乙片组服用抗癌乙片，每日8片；维胺酯组服用维胺酯(将另文报告)；安慰剂组服用安慰剂作为对照。为保证实验工作的严密性，药物的发送以双盲法进行，并严格作好送药的组织工作。经五年的检验证明，服药对象中没有一例送错过药。并建立服药监控制度，据三年和五年的统计，服药量在总量的90%以上的患者分别占服药对象的94.9%和94.2%。

4. 观察指标：本实验的最终指标是看食管癌的发生率有否降低。因为细胞学普查可能漏诊，而且阻断药物也需要一定的作用时间，因此，我们在服药半年以后，才开始统计各组的食管癌发生例数。为了及时准确掌握各人群人群的食管癌发生情况，建立了双系统的食管癌发病和死亡登记报告制度。三年和五年的结果证明，没有发生错报和漏报事故。

因为绝大多数早期食管癌是无症状的或症状不明显，通过食管癌发病登记报告无法发现，因此，食管癌发病登记的统计结果，不能完全的和真实的代表各组的情况。为了准确地判断阻断治疗的效果，必须定期进行食管细胞学复查。我们在1987年和1989年，分别对河顺

1 中国医学科学院肿瘤医院；2 中国医学科学院基础医学研究所；3 中国医学科学院药物研究所；4 河南省林县河顺乡惠民寺医院、卫生所

乡和磊口乡服药三年后的患者进行了食管细胞学复查,复查率高达96%。1989年又对河顺乡服药五年后的患者进行了第二次食管细胞学复查,复查率高达93.7%。复查按双盲法进行。

为了及时判断食管癌前病变的转归和阻断效果,建立了血清精胺和唾液精胺放射免疫分析法⁽²⁾,作为中期指标。

二、实验结果

1. 食管癌的发病统计结果:从河顺乡和磊口乡各组人群三年内食管癌的发病统计来看,抗癌乙片组共统计重度增生患者822例,食管癌发病9例,食管癌发生率为1.1%;安慰剂组共统计重度增生患者826例,食管癌发病24例,食管癌发生率为2.9%。食管癌发生率前者比后者降低62.1%。河顺乡各组人群五年内发病情况统计,抗癌乙片组共统计重度增生患者568例,食管癌发病15例,食管癌发生率为2.6%;安慰剂组共统计566例,食管癌发病33例,食管癌发生率为5.8%。食管癌发生率前者比后者降低55.2%。

2. 食管细胞学复查结果:复查结果见表1。从河顺和磊口两乡重度增生患者的统计来看,安慰剂对照组三年内的食管癌发生率为6.7%。抗癌乙片组的食管癌发生率只有3.2%。与对照组比较有非常显著的差异($P < 0.01$)。抗癌乙片可使食管重度增生的癌变率减少了52.2%。安慰剂对照组服药五年后的食管癌发生率为14.6%。抗癌乙片组的食管癌发生率只

有7.7%,与对照组比较有非常显著的差异($P < 0.01$)。抗癌乙片使重度增生的癌变率减少了47.3%。

3. 血清精胺和唾液精胺放射免疫分析结果:阻断治疗一年以后,我们随机双盲抽测了重度增生两个组的血清精胺含量。表2示,抗癌乙片治疗组的血清精胺含量明显低于对照组,与对照组比较有非常显著差异($P < 0.01$)。测定结果与测定时各组的食管癌发病统计(对照组4例,抗癌乙片组只有1例)以及服药三年后的食管细胞学复查结果是完全一致的。服药三年和五年后在食管细胞学复查的同时,我们又随机双盲抽测了重度增生两组人群的唾液精胺含量。结果证明,抗癌乙片治疗组服药三年后和服药五年后的唾液精胺含量均明显低于对照组,两组比较均有非常显著差异(P 均 < 0.001)。测定结果与三年后和五年后细胞学复查结果是一致的。

三、讨论

一、从上述结果来看,无论服药三年还是五年,抗癌乙片对食管上皮重度增生的癌变有良好的阻断效果。我们的实验样本已达数千例,服药病人均按严格的分层随机分组,并设有安慰剂对照组,以双盲法进行投药,送药和服药的监控制度亦是严格的,食管癌发病登记报告是及时准确的,食管细胞学复查亦按双盲法进行,阅片人不知患者服哪种药、属于哪一组,凡组织和参加治疗的人员,均不参加阅片工作。因此,我们认为观察结果是可靠的。

二、中药是我国传统医学的一大宝库,中药防治肿瘤已有较长历史。抗癌乙丸,是中国中医研究院广安门医院余桂清和张代钊教授等研制成功的,由黄药子、拳参、北豆根、夏枯草、败酱草和白鲜皮等六味中药组成的复方蜜丸,用于贲门癌和食管癌的治疗,有一定的缓解作用。为便于患者服用和药物的保存,经我们改进后,把蜜丸改为糖衣片。我们将此药作为食管上皮重度增生的阻断性治疗用药,以预防食管癌的发生,其依据如下:

表1 服药三年和五年后食管上皮细胞学复查结果

复查结果	服药三年后		服药五年后	
	抗癌乙片组	安慰剂组	抗癌乙片组	安慰剂组
不能确诊	10(1.3)	13(1.7)	4(0.8)	5(1.0)
减轻	425(57.1)	413(53.1)	307(64.1)	292(57.6)
不变	218(29.3)	229(29.5)	110(23.0)	114(22.5)
发展	56(7.5)	53(6.8)	17(3.5)	18(3.5)
近癌	11(1.5)	17(2.2)	4(0.8)	4(0.8)
食管癌	24(3.2)	52(6.7)	37(7.7)	74(14.6)
合计	744(100)	777(100)	479(100)	507(100)

注:表内数据为例数(%)

1. 清热解毒法治胃癌是我国传统中医

http://www.cnki.net

表 2 两组服药后不同时间血清或唾液精脬测定

检测项目	检测时间 (服药后)	抗癌乙片组 M $\pm$ SD(n)	安慰剂组 M $\pm$ SD(n)
血清精脬(ng/ml)	1年	125.1 $\pm$ 72.9(62)	162.4 $\pm$ 76.6(62)
唾液精脬(ng/ml)	3年	334.8 $\pm$ 545(55)	867.5 $\pm$ 818.9(58)
唾液精脬(ng/ml)	5年	3471 $\pm$ 6982(223)	9754 $\pm$ 17641(233)

用于防治肿瘤的治则之一。组成抗癌乙片的六味中药全是清热解毒药。

2. 根据抗癌药理实验及历代医书评议,组成抗癌乙片的六味中药,均具有一定的抗癌作用,临床医师很早就用于癌症的防治。

3. 多年的实践证明,抗癌乙片对食管癌及贲门癌有一定的缓解作用⁽³⁾。

4. 在食管癌的高发区,食管及胃的炎症是极为普遍的。它与食管癌和贲门癌的发生有很密切的关系,构成了食管癌和贲门癌的发生背景。因此治疗食管和胃的炎症,从而消除产生食管癌和贲门癌的背景是非常必要的。抗癌乙片具有清热解毒、消炎散结的作用,有利于消除炎症背景。

5. 体外实验证明,抗癌乙片及其所含的六味中药,均具有抗致突变作用和抗促癌作用。

6. 食管癌的发生与食管上皮的增生有极为密切的关系,食管上皮的重度增生是食管的癌前病变。因此,设法阻断重度增生的癌变已成为预防食管癌的一项重要措施。动物实验证明,抗癌乙片可明显抑制大鼠食管上皮的增生癌变⁽⁴⁾,也具有阻断地鼠口腔粘膜白斑恶变为口腔癌的作用⁽⁵⁾。

1976~1978年,我们在食管癌高发区河南林县姚村乡,曾用抗癌乙片作过两次人群治疗实验。我们用抗癌乙片和抗癌乙三片(抗癌乙片+小量5-Fu)分别治疗72例和162例食管上皮重度增生患者。经两年治疗,抗癌乙片和抗癌乙三片组的食管癌发生率,从对照组的7.4%下降到1.4%和2.5%^(4,6)。1974年起我们对姚村乡普查出的753名食管上皮重度增生患者(治疗组349人,对照组404人),用抗癌乙三片和维生素A、B、C进行治疗。至1982年一

共观察了8年,对照组的食管癌发生率为21.8%,治疗组则下降为5.5%,两者相差4倍⁽¹⁾。抗癌乙片先后三批人群的阻断效果是一致的,说明抗癌乙片阻断食管上皮癌变的效果是可以肯定的。

本实验最重要的一条结论就是证明肿瘤是可以预防的,食管癌前病变的药物阻断性治疗是一条有效可行的食管癌预防途径。

参 考 文 献

- (1) 林培中,等. 食管癌前病变(食管上皮增生)的研究概况. 中华肿瘤杂志1983; 5:391.
- (2) 范振符,等. 精脬放射免疫分析对食管癌前病变的监测作用. 中华肿瘤杂志1988; 10:449.
- (3) 张代钊. 中医药研究参考1973; (3):1.
- (4) 蔡海英,等. 食管上皮重度增生患者的治疗 I 抗癌乙片、抗癌乙三片和太洛龙的疗效观察. 中华肿瘤杂志1980; 2:92.
- (5) 解京丰. 口腔粘膜癌前病变的实验研究. 北京医科大学博士研究生论文. 1988.
- (6) 林培中,等. 食管上皮重度增生患者的治疗 II 抗癌乙三片和太洛龙对食管上皮重度增生患者疗效的显微分光光度测定. 中华肿瘤杂志1981; 3:245.

《中国骨伤》杂志征订启事

《中国骨伤》杂志是中国中医研究院骨伤科研究所和北京针灸骨伤学院联合主办的骨伤科专业性学术刊物。由著名骨科专家尚天裕教授担任主编,并邀全国众多骨伤名家担任编委。本刊主要报道中医、中西医结合和西医在骨伤科领域的理论探讨和科研成果及临床实践经验。本刊立足于骨伤科学术界,面向城市和农村,坚持理论与实践相结合,普及与提高相结合的办刊方向,是广大骨伤科医务人员和科研工作者以及骨伤科业务爱好者的良师益友。

本刊为双月刊,国内统一刊号为CN-2483。每期定价1.00元,全年定价6.00元。1991年起本刊由邮局发行,发行代号为82-393。请广大读者速到当地邮局订阅。