

胃舒胶囊治疗萎缩性胃炎癌前病变 气虚血瘀证临床与实验研究

沈洪* 单兆伟* 陆为民* 吴静* 朱云华* 朱长乐* 李春婷* 周晓虹*
汪红* 叶柏* 周晓波* 王天龙* 陈静* 吴尧中* 鲁思文* 张健宁*

摘要 为了探讨胃舒胶囊对萎缩性胃炎癌前病变的治疗作用及机理。临床将 192 例萎缩性胃炎癌前病变患者按 2:1 随机分为两组,分别给予胃舒胶囊、胃宁冲剂,疗程均为 6 个月。观察临床、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。实验研究采用甲硝基亚硝基胍(MNNG)、雷尼替丁及饥饿失常的综合方法,造成大鼠萎缩性胃炎癌前病变气虚血瘀病证结合的动物模型,分为正常组、模型组、维甲酸组、胃舒胶囊组。观察红细胞免疫功能、血栓烷 B_2 (TXB₂)、6-酮类固醇-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-Keto-PGF_{1 α}) 及其比值、胃粘膜病理形态和超微结构的变化。结果治疗组临床总有效率为 92.97%,对萎缩、肠上皮化生、异型增生的有效率分别为 64.06%、66.39%、67.86%,并能降低其积分值,对肠化亚型和 CEA、PCNA 的表达也有明显的改善和阻抑作用,与对照组比较差异有显著性 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。胃舒胶囊能提高模型大鼠的红细胞 C_{3b} 受体花环率 (RBC-C_{3b}RR),降低红细胞免疫复合物花环率 (RBC-ICR)、TXB₂ 及 TXB₂/6-Keto-PGF_{1 α} 比值,显著改善胃粘膜病变,银染色核仁组成中心区 (AgNOR) 颗粒数、形态接近正常,与对照组比较差异有显著性。说明胃舒胶囊对萎缩性胃炎癌前病变有显著的治疗作用,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及保护胃粘膜有关。

主题词 胃炎,萎缩性/中药疗法 癌前状态/中药疗法 @ 胃舒胶囊

慢性萎缩性胃炎是临床常见病、多发病,其发生肠上皮化生和不典型增生者,被认为是主要的胃癌前期病变,故研制有效的治疗药物越来越受重视。多年的研究表明,气虚血瘀,胃络阻滞为本病的病机关键,故我们研制了具有益气活血作用的胃舒胶囊治疗本病,并进行了相关的实验研究,探讨其疗效机理,报告如下。

1 临床研究

1.1 临床资料:诊断标准依据“慢性胃炎分类、纤维胃镜诊断标准及萎缩性胃炎的病理诊断标准”^[1],辨证标准参照“慢性胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准”^[2]制定。观察病例均来自本院消化科门诊及住院患者并

符合以上诊断及辨证标准,治疗前及治疗后均进行胃镜检查,病理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。本组患者共 192 例,按 2:1 随机分为两组,治疗组 128 例,其中男 66 例,女 62 例;年龄 26~65 岁,平均 48.9 ± 15.3 岁;病程 1~30 年,平均 13.5 ± 9.7 年;伴肠上皮化生 119 例,异型增生 56 例。对照组 64 例,其中男 34 例,女 30 例;年龄 30~64 岁,平均 47.5 ± 13.5 岁;病程 1~30 年,平均 11.6 ± 8.9 年;伴肠上皮化生 57 例,异型增生 29 例。两组性别、年龄和病程比较差异均无显著性 ($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法:治疗组予胃舒胶囊(药物组成:党参、白术、苡苡仁、枳壳、丹参、莪术等,每粒胶囊含生药 0.5g,由江苏省中医院制药厂生产)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)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。

1.3 病理学检查及分级:参照 1982 年全国胃癌防治研究协作组病理组制定的标准^[3],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。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^[4,5]。

1.4 统计学方法:采用 t 检验、 χ^2 检验。

1.5 结果

1.5.1 疗效评定标准:按“中药新药治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究指导原则”^[6]制定。临床痊愈:临床症状、体征消失,胃镜复查粘膜慢性炎症明显好转,病理检查证实腺体萎缩、肠上皮化生和异型增生复常或消失。显效:临床主要症状、体征消失,胃镜复查粘膜慢性炎症好转,病理检查证实腺体萎缩、肠化生和异型增生恢复正常或减轻 2 度。有效:临床主要症状、体征明显减轻,胃镜复查粘膜病变范围缩小 1/2 以上,炎症减轻,病理检查证实慢性炎症减轻 1 度,腺体萎缩、肠上皮化生和异型增生减轻。无效:达不到有效标准或反恶化者。

基金项目:江苏省中医药管理局资助项目(9527)

* 江苏省中医院消化科,神鹿消化病研究所,南京市汉中中路 155 号(210029)

收稿日期:2000-12-22;修回日期:2001-06-15

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	肠上皮化生	异型增生
治疗组	疗前	4.96 ± 2.23(128)	2.98 ± 1.51(119)	2.45 ± 1.36(56)
	疗后	2.41 ± 1.34(128) * * △	1.09 ± 0.98(119) * * △△	0.95 ± 0.84(56) * * △△
对照组	疗前	6.64 ± 1.98(64)	2.89 ± 1.61(57)	2.34 ± 1.39(29)
	疗后	3.38 ± 1.44(64) * *	1.85 ± 1.22(57) * *	1.65 ± 0.91(29) *

表中括号内为例数。与疗前比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$; 与对照组疗后比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$

1.5.2 临床疗效比较:治疗组临床痊愈 58 例,显效 40 例,有效 21 例,无效 9 例,总有效率 92.97%;对照组治愈 11 例,显效 16 例,有效 22 例,无效 15 例,总有效率为 76.56%。经 χ^2 检验,两组疗效有显著性差异($P < 0.05$)。

1.5.3 病理疗效比较:治疗组胃粘膜萎缩治愈 34 例,显效 37 例,有效 11 例,有效率为 64.06%(82/128 例);肠上皮化生治愈 24 例,显效 29 例,有效 26 例,有效率为 66.39%(79/119 例);异型增生治愈 17 例,显效 11 例,有效 10 例,有效率为 67.86%(38/56 例)。对照组胃粘膜萎缩治愈 10 例,显效 13 例,有效 6 例,有效率为 45.31%(29/64 例);肠上皮化生治愈 5 例,显效 9 例,有效 10 例,有效率为 42.10%(24/57 例);异型增生治愈 1 例,显效 2 例,有效 5 例,有效率为 27.59%(8/29 例)。两组比较,治疗组对胃粘膜萎缩、肠上皮化生、异型增生的有效率均明显高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后胃粘膜萎缩、肠上皮化生、异型增生积分均较治疗前显著下降($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),治疗组积分显著低于对照组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。见表 1。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,差异有非常显著性($P < 0.01$)。见表 2。

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	肠化亚型	CEA	PCNA
治疗前	20	3.74 ± 1.16	4.97 ± 2.18	2.76 ± 1.57
治疗后	20	2.15 ± 0.93 *	2.33 ± 1.45 *	1.09 ± 0.83 *

与治疗前比较, * $P < 0.01$

2 实验研究

2.1 实验材料

2.1.1 动物:健康雄性 Wistar 大鼠 55 只,体重 112.5 ± 14.7g(由南京中医药大学动物实验中心提供)。

2.1.2 试剂:致敏及未致敏酵母菌由第二军医大学附属长海医院免疫室提供,放射免疫法试剂盒由北京东亚免疫技术研究所提供。

2.1.3 药物:甲硝基亚硝基胍(N-methyl-N' nitro-nitrosoguanidine, MNNG, Fluka 公司产品),盐酸雷

尼替丁胶囊(杭州民生药厂,批号 950775),维甲酸(购自上海第二医科大学医药商店),胃舒胶囊(江苏省中医院制药厂生产)。

2.2 实验方法

2.2.1 造模方法:根据李春启等^[7]方法改进,采用综合法造模。动物分笼饲养于装有空调的房间内,室温 22℃,相对湿度 50%。MNNG 先用去离子水配成 1g/L 的储备液(每周配制 1 次),4℃冰箱避光保存,用前以自来水稀释为 5μg/ml 浓度的溶液,装入涂有黑漆的避光水瓶内给大鼠自由饮用,每 24 小时更换 1 次药液,造模期间不再给予其他饮水。盐酸雷尼替丁胶囊按 0.03g/kg 灌胃,每日 1 次。2 天喂食,保证足量,1 天停食,使其饥饿失常,造模 20 周。

2.2.2 动物分组及给药方法:55 只大鼠随机分为 4 组。正常组(10 只)正常饲养,不予造模;造模组(15 只)造模时不予任何药物;维甲酸组(15 只)造模同时,按 40mg/kg 予维甲酸灌胃,每日 1 次,至造模结束;胃舒胶囊组(15 只)造模同时,按 3g/kg 予胃舒胶囊灌胃,每日 1 次,至造模结束。

2.3 观察指标:红细胞免疫功能采用直接计数法测定。^[8]血栓烷 B₂(TXB₂)、6-酮类固醇-前列腺素 F_{1α}(6-Keto-PGF_{1α})及其比值采用放射免疫法测定^[9]。胃粘膜病理形态和超微结构观察。各组动物在实验进展到预定阶段,禁食 24 小时后颈动脉取血及处死后取胃组织送检。

2.4 结果

2.4.1 对红细胞免疫功能的影响:表 3 示,造模组 RBC-C₃b 受体花环率(RBC-C₃b RR)降低,RBC-IC 花环率(RBC-ICR)增高,与正常组比较有显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。胃舒胶囊组 RBC-C₃b

表3 各组红细胞免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	鼠数	RBC-C ₃ bRR(%)	RBC-ICR(%)
正常组	10	14.13 ± 2.28	5.06 ± 1.74
造模组	10	10.19 ± 2.27 *	9.57 ± 2.13 * *
维甲酸组	10	13.06 ± 3.79 △	7.13 ± 1.71 * △
胃舒胶囊组	12	14.71 ± 3.09 △	5.21 ± 2.19 △△

与正常组比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$;与造模组比较, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$;与维甲酸组比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$ 。下同

表 4 各组 TXB₂、6-keto-PGF_{1α}及其比值变化比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	鼠数	TXB ₂ (pg/ml)	6-keto-PGF _{1α} (pg/ml)	TXB ₂ /6-keto-PGF _{1α}
正常组	10	327.25±86.09	681.75±190.72	0.48±0.37
造模组	10	885.20±194.66**	840.31±200.16*	1.08±0.86*
维甲酸组	10	692.86±127.25*△	733.13±189.38	0.94±0.91
胃舒胶囊组	12	362.12±90.07△▲▲	691.63±105.89△	0.52±0.41△

表 5 各组大鼠胃粘膜形态定量分析比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	鼠数	小凹长度(μm)	增殖细胞数	NgNOR 颗粒数	粘膜肌厚度(μm)
正 常 组	10	25.93±5.80	3.70±0.94	1.45±0.37	15.79±2.57
造 模 组	10	50.43±14.16**	14.20±4.25**	4.96±1.33**	53.86±12.76**
维甲酸组	10	41.63±3.85**△	9.74±3.49**△	2.84±0.75*△	29.93±2.97**△△
胃舒胶囊组	12	30.00±4.18△▲▲	4.39±1.22△▲▲	1.83±0.26*△△▲	20.53±3.18*△△▲

表 6 各组大鼠胃粘膜病理积分比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	鼠数	固有腺减少	肠上皮化生	增 生	异型增生
正 常 组	10	0	0.44±0.53	0.25±0.46	0
造 模 组	10	2.75±0.68**	2.63±0.52**	2.65±0.74**	2.18±0.93**
维甲酸组	10	1.80±0.65**△	1.75±0.71**△	2.38±0.52**	1.25±0.71**△
胃舒胶囊组	12	0.32±0.43*△▲▲	0.74±0.52△▲▲	0.66±0.45*△△▲	0.30±0.48△▲▲

RR 高于造模组, RBC-ICR 低于造模组, 差异有显著性($P<0.05$, $P<0.01$), 与正常组相比差异无显著性。维甲酸组 RBC-C₃bRR 和正常组及胃舒胶囊组相比差异无显著性($P>0.05$), 但 RBC-ICR 显著高于两组($P<0.05$)。

2.4.2 TXB₂、6-Keto-PGF_{1α}及其比值: 表 4 示, 造模组 TXB₂、6-Keto-PGF_{1α}、TXB₂/6-Keto-PGF_{1α} 均显著高于正常组($P<0.05$, $P<0.01$), 胃舒胶囊组与正常组比较差异无显著性($P>0.05$), 而显著低于造模组($P<0.05$, $P<0.01$)。TXB₂ 显著低于维甲酸组($P<0.01$)。

2.4.3 胃粘膜病理形态: 胃粘膜形态定量分析见表 5。造模组胃粘膜形态各指标均明显高于正常组(P 均 <0.01), 胃舒胶囊组各项指标显著低于造模组与维甲酸组($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 小凹长度和增殖细胞数与正常组无显著差异(P 均 >0.05)。胃粘膜病理积分比较见表 6。造模组各项病理积分指标均明显高于正常组(P 均 <0.01); 胃舒胶囊组各项积分显著低于造模组与维甲酸组(P 均 <0.01), 肠上皮化生及异型增生与正常组比较差异无显著性(P 均 >0.05); 维甲酸组除增生外, 其他 3 项均明显低于造模组(P 均 <0.05)。

2.4.4 超微结构观察: 正常组胃粘膜上皮细胞微绒毛排列整齐、密集, 细胞器丰富, 线粒体及粗面内质网等均未见异常改变, 分泌颗粒未见减少。造模对照组上皮细胞明显退变, 表面微绒毛稀疏、短小、脱落, 细胞间隙增宽。胃粘膜上皮异型增生, 细胞核形态不整, 大小不一, 核仁增多增大, 部分细胞双核或多核, 核分裂增多,

并可见病理性核分裂。大部分细胞粗面内质网减少, 出现断裂, 有的粗面内质网扩张和脱颗粒。高尔基复合体减少, 游离核糖体增多。线粒体大小不一, 结构不整, 嵴稀疏、断裂或消失, 有的出现空泡化或肿胀, 有的线粒体膜已断裂, 线粒体破碎。胞质相对较少, 初级和次级溶酶体增多; 壁细胞内线粒体变性, 分泌小管扩张、断裂、稀疏, 主细胞内酶原颗粒减少。间质内有淋巴细胞、浆细胞、中性及嗜酸性粒细胞浸润。胃舒胶囊组: 细胞超微结构较造模对照组明显恢复, 胃粘膜窦部细胞大小、形态较一致, 细胞核形状呈圆形、椭圆形或不规则形, 细胞表面微绒毛排列较规整, 细胞间连接复合体发育良好。胞质内含有较多的分泌颗粒, 粗面内质网及线粒体结构较规则, 少数线粒体轻度肿胀, 分泌小管数量较多, 排列规整。主细胞内酶原颗粒较多。维甲酸组与造模对照组比, 细胞超微结构有一定程度恢复, 但与正常组和胃舒胶囊组尚有区别。

3 讨论

胃癌癌前病变包括癌前状态和癌前病变两个方面, 是胃癌多步骤发生的重要中间环节, 因此, 通过积极的治疗, 促使胃癌癌前病变的逆转消失, 是预防胃癌发生的有效措施^[10], 经过多年的临床观察, 我们发现脾胃虚弱, 胃络血瘀是胃癌癌前病变发生发展的主要病理机制, 从而确立了健脾益气, 活血消痞, 标本兼顾的治疗原则, 研制了具有健脾和胃, 活血清热作用的胃舒胶囊。国内学者的研究也表明, 脾虚与胃癌发生、发展各阶段病变之间呈等级正相关, 提示脾虚是胃癌发生、发展的重要因素^[11]。至于瘀血的形成, 与其病变久延,

反复难愈有关,而且萎缩程度越重,瘀血的指标越高^[12]。本研究表明,益气活血能够增强胃粘膜上皮细胞的再生和修复功能,促使胃粘膜的癌前病变向正常细胞转化,从而达到逆转胃癌癌前病变的目的。

对于本方的作用机理,我们既往的工作证明了益气活血法能提高机体免疫功能,根除幽门螺杆菌,改善胃粘膜血流,增强胃粘膜细胞的保护作用,促进氧自由基的清除,提高抗氧化能力^[13]。本研究即在此基础上,运用病证结合动物模型的方法,观察对红细胞免疫功能、TXB₂、6-Keto-PGF_{1α}、病理形态和超微结构的影响。红细胞免疫是机体抗肿瘤免疫反应中的重要组成部分,在脾虚时呈降低状态,并与脾虚的程度相关^[14]。TXB₂及TXB₂/6-Keto-PGF_{1α}的变化是反映血瘀证的客观指标,在消化系统疾病中,TXB₂有造成胃粘膜循环障碍,致溃疡和糜烂作用,而6-Keto-PGF_{1α}有增加胃粘膜血流量,保护胃粘膜的作用,在胃脘痛血瘀证中显著高于其他证型^[15]。本研究结果显示,胃舒胶囊能提高大鼠的RBC-C₃bRR,降低RBC-ICR;降低TXB₂及TXB₂/6-Keto-PGF_{1α}比值,和对照组相比有显著差异。说明其通过提高红细胞免疫功能以恢复脾气的生理功能,降低TXB₂,动态调节TXB₂、6-Keto-PGF_{1α}之间的平衡以消除胃络瘀阻的状态,可能是其发挥治疗作用的机理之一。

现代医学认为,PCNA是细胞DNA合成的重要因子,存在于细胞核内不同部分,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^[16],AgNOR是细胞核内的DNA片断,可作为rDNA及其转录的标志物,在蛋白质合成中起着极其重要的作用,其数量和构型反应了细胞的内在活性,AgNOR计数与肿瘤细胞增殖活性有明显相关性^[17],通过使用胃舒胶囊治疗前后的临床观察,发现治疗后肠化亚型、CEA、PCNA表达的积分值均比治疗前显著下降。实验结果显示经MNNG造模的大鼠,不仅有小凹延长,腺颈部增殖细胞数增加,或增殖区上移,呈合体细胞样增生,封闭小凹,腺瘤样增生,异型增生等,还有AgNOR颗粒数的显著增加及形态异常,而胃舒胶囊组不仅能显著改善其胃粘膜病变,且AgNOR颗粒数、形态与造模组比均显著改善,这些均表明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,改善细胞的异常代谢,可能是胃舒胶囊能有效逆转胃癌癌前病变的作用机理。

参考文献

- 李益农.慢性胃炎的分类、纤维胃镜诊断标准及萎缩性胃炎的病理诊断标准.中华内科杂志,1983,22(5):257.
- 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,1990,4(5):318-319.
- 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.
- 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):735-736.
- 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):19-21.
- 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.1995:108-112.
- 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):5-9.
- 刘景田,张洁.红细胞免疫学.西安:陕西科技出版社,1995:28.
- 李振甲.血浆血栓素B₂放射免疫分析法.解放军医学杂志,1985,(11):35.
- 王冠庭.胃癌癌前病变癌变机制及其逆转的研究进展.世界华人消化杂志,2000,8(1):1-4.
- 赵爱光,杨金坤,郑坚.脾虚与胃癌发生、发展的相关性研究.上海中医药杂志,1998,(5):10-12.
- 樊群.活血化瘀是治疗胃癌前病变的关键环节.中国中医基础医学杂志,1997,3(5):52-53.
- 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.
- 刘健,孙弼纲.脾虚泄泻患者红细胞免疫功能的临床研究.中国中西医结合杂志,1994,14(9):531-533.
- 陈群,刘新生,魏国变.胃脘痛血瘀证与血栓素、前列腺素、血液流变学及幽门螺杆菌的相关性研究.中国中西医结合脾胃杂志,2000,8(1):20-22.
- Hall PA, Levison 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):285-294.
- 石雪迎,赵凤志.胃癌癌前病变的分子生物学研究.世界华人消化杂志,1998,6(1):74-75.

中西医临床辅助软件

该软件是运用神经网络技术,结合中国中医诊断专业委员会主任朱文锋教授的辨证算法化思想。研制成的大型计算机诊疗系统。该软件以病人为中心,以临床为目标,以诊断为重点,以中医为主导,中西医结合,辅助医生掌握诊疗过程中的结构性互动关系。以对病人作出迅速准确的处理。

特点:全临床协助,涵盖全科病域,简单鼠标操作,无纸式病历管理,中英文跟随对译提示,可控的自动化辨证推理。

内容:1498个疾病,18676条单个和组合症状,2243条证候和治则,1747条方剂和治疗技法,3096条中药、成药、西药、穴位;网络节点性知识共约百万条。

招聘市场营销及文字录入人员。

总经销:深圳洛泰克实业有限公司(泰然工业园210栋3G),邮编:518040,电话:(0755)3792371,2707199,13662624338

E-mail:healingsoft@21cn.com