

综 述

中草药阻断食管癌前病变研究概况

陈志峰* 指导:侯 浚

主题词 食管肿瘤/预防和控制 癌前状态/中医药疗法 中草药/治疗应用

在我国恶性肿瘤死亡率中,食管癌占第2位。高发区流行病学研究表明,对癌前病变的阻断治疗是降低食管癌发病率的重要措施^[1]。自70年代起我国医务工作者在高发区现场开展了多学科的研究,同时对癌前病变进行化学预防、营养干预及药物等阻断治疗,其中中草药的作用受到国内外同行的关注。本文对近10年来中医药在该领域的研究状况作一概述,以反映中医药的研究进展。

1 基础研究

1972年中国医科院肿瘤医院研究所^[2]在高发区现场,对食管上皮细胞增生进行了大量系统研究,得出了两个重要结论:(1)食管上皮增生是食管癌变过程中的必经阶段,食管上皮细胞重度增生(以下简称重增)是食管癌前病变的先兆,重增患者是一组高危人群。(2)重增具有发展为癌和恢复正常的双向转化的特性。这个结论为食管癌前病变的阻断治疗提供了重要的理论根据。在这个认识的基础上,对中草药阻断癌前病变做了大量的基础研究工作。

高发区病因学调查发现,食管癌的形成与环境中亚硝胺含量高关系密切。韩驰等^[3]报道5种茶叶对N-甲基苯基亚硝胺诱发大鼠食管肿瘤有明显的抑制作用,从连续6周试验结果看,治疗组食管粘膜的基底细胞紊乱、增生和非典型增生明显低于对照组,表明茶叶在短期内可抑制大鼠食管粘膜的异常病理改变。其中以福建铁观音和花茶效果最好,而海南的红茶和绿茶较差。但王朝俊等^[4]报道四川绿茶和绞股蓝对甲基亚硝胺诱发小鼠食管粘膜肿瘤有明显的预防作用。疗效的差异可能与茶叶生长环境不同,而与某些成分含量不同有关。

中医认为冬虫夏草具有补精益髓等功效。试验表明^[5]该药有抑制盐酸肌氨酸乙酯和亚硝酸钠诱发小鼠

前胃鳞癌的作用,两次重复试验抑癌率分别为46.4%和43.2%。但在试验中看到该药对小鼠前胃上皮增生没有治疗作用,也没有看到促进前胃上皮增生的恢复。杨文献等^[6]采用同样的试验方法,观察了中药R对小鼠前胃鳞癌的预防作用。将中药R分为连续用药42天和78天,结果前者抑癌率为77.8%,后者为58.4%。作者从这个结果分析认为,中药R主要作用于致癌过程中前期始发致突变阶段,对已形成的癌前病变可能没有明显的阻断作用。但李姗姗等^[7]将中药R用于食管炎伴基底细胞增生的患者,治疗1年后基底细胞增生呈II、III级的病人好转率高于对照组,³H-TdR标记率结果也证实了这一点。中药R为一豆科植物根部,主要含黄酮类化合物。采用小鼠骨髓嗜多染红细胞微核率、染色体及精原细胞畸变和小鼠胎儿畸形的方方法^[8],对中药R进行了研究,揭示该药具有较强的抗致畸抗致突变作用。目前证实黄酮类化合物为一种很强的自由基捕捉剂和淬灭剂,其作用可使类脂过氧化受抑,以达抗细胞突变的目的。中药R的作用是否如此,有待扩大样本干预试验来做出正确结论。

癌的发生和发展一般要经历始发突变或启动、促癌和演变3个阶段。邱佳信等^[9]以V₇₉细胞突变试验和胃细胞介导突变试验,作为肿瘤成因多阶段学说的起始与启动阶段,观察中医中药对它们的影响。结果提示健脾补肾中药白术、黄芪、仙茅、仙灵脾等具有反突变作用;四君子汤、首乌、枸杞子等中药复方和单药具有反启动作用。在研究中还看到一些中医经方如四君子汤,若缺少一味甘草,其反突变作用明显减弱。这表明研究复方的重要性。

目前癌化学预防的研究主要集中在抗始发突变和抗促癌作用的研究。但化学预防药物成本高,还有一定毒副作用。源于临床实践的中医药,具有高效、低毒的特点,而且在当今世界趋于回归大自然的潮流影响下,中医药在这个领域的作用更显得十分重要。

2 临床研究

侯浚等^[10,11]应用复方苍豆丸和复方党参丸对596例重增患者进行了2年的前瞻性观察,结果前者的癌

* 河北省肿瘤研究所,石家庄健康路5号(050011)

收稿日期:1994-06-30

变率为1.5%,细胞学好转率为79.5%;后者分别为2.8%和71.7%。同时还对口服复方党参丸患者治疗前后做了流式细胞分析,发现治疗后其细胞DNA含量和增殖指数均降低。

岩白菜是多年生绿草本植物,具有清热解毒等功效。刘太永等^[12]用岩白菜粉治疗40例重增,连续口服6个月,对照组不给任何药物。结果前者细胞学好转率为62.5%,后者为38.8%;治疗组用药前70%的患者有剑突下不适,60%的患者有返酸,服药后分别降为30%和17.5%;治疗前95%的细胞涂片有不同程度的类细胞背景,治疗组服药后炎细胞消失率为52.6%,对照组为26.7%。这表明中药在阻断癌前病变机制上是全面地调节机体脏器功能。

六味地黄汤是中医传统的滋阴通用方。中国中医研究院中药研究所^[13,14]在对亚硝胺诱发小鼠前胃鳞癌的试验中发现,该药可显著地抑制癌的发生率。对221例重增患者3年观察结果表明,治疗组癌变率为1.9%,对照组为8.3%,统计学处理差异显著。同时还发现阴虚型重增患者癌变危险性最大。中医体质学说认为^[15],不同类型体质决定了不同个体对某些疾病的易感性和病理过程中的倾向性。因此深入研究高危人群的体质证型分布,也是我们应重视的一个课题。

在高发区现场最引人注目的是应用中药抗癌乙片阻断食管癌前病变的干预试验^[16],对1648例重增患者随机分为治疗组和对照两组,服药3年后细胞学复查,治疗组癌变率为3.2%,对照组为6.7%;服药5年后分别是7.7%和14.6%,提示抗癌乙片服用3年可使重增患者癌变率减少52.2%,服用5年则减少47.3%。为验证服药疗效的可靠性,还检测了反映机体细胞癌变的最早生化指标——血清精胺和唾液精胺含量,结果表明治疗组服用3年和5年后其含量均明显低于对照组,与细胞学复查结果一致。这个干预实验证明,食管癌前病变的中草药阻断治疗是一条有效可行的食管癌预防途径。目前认为这项研究具有独创性,在国际上处于领先水平^[17]。

3 应重视的几个问题

3.1 局部与整体:重增的诊断是以食管脱落细胞学和组织病理学为标准。在高发区现场观察到重增患者有剑突下不适、返酸、呃逆等上消化道症状者占43.5%^[18]。根据中国中西医结合肿瘤专业委员会中医诊断组统一规定的舌诊比色板^[19],还看到正常人、食管上皮细胞轻度和重度增生及食管癌患者的青紫舌分别为27.4%、31.4%和38.7%及60.8%。对重增患者舌尖微循环观察^[20],从舌乳头微血管丛形态分析,网孔

形、发团形及枯花形的异常形态明显高于正常对照组。

在这些研究中提示我们:在肿瘤的形成过程中,要重视对脾虚、血瘀等中医证的表现与癌前病变的关系,将中医的宏观性概括与现代医学的具体诊断结合起来,从而在中医理论指导下,对癌前病变阻断治疗的中草药选择做深入研究。

3.2 剂量与效应:目前对癌前病变的中草药治疗时间选择范围大。单从细胞好转率分析^[12,16],服药6个月好转率为62.5%,而连续服药3年和5年分别为57.1%和64.0%,还应注意所设对照组的疗效亦在38.8%~57.6%。如能研究证实中药的阻断作用是在致癌过程中前期始发致突变阶段,那么缩短服药时间,对提高大人群服药质量控制和效益成本比无疑是有益的。

从高危人群癌变率分析^[10,16],重增I级患者用抗癌乙片治疗3年和5年的癌变率为2.3%和6.0%,而重增II级则为5.9%和14.4%。对苍豆丸的观察也表明,治疗组50%的癌变例数是重增II级。细胞学随诊研究资料^[4]提示,重增发展为癌需经过重增II级和近癌阶段,并观察到重增II级到早期癌平均为7.5年,由近癌到早期癌平均为5年;重增I级5年累积癌变率为12.5%,重增II级则达23.0%。这个自然病程的研究结果,使我们设想对不同程度的癌前病变,服药时间的选择亦应有差异,尤其对重增II级患者的中药阻断效果应是重点研究的一个课题。要认识到这些问题的解决,都需要在不断深入研究癌前病变形成的病因和中药对其阻断的机理中给予阐明。

另一方面,对中药的阻断治疗效果标准,除选择癌变率为主外,还应重视利用现代生物统计学对这组高危人群风险系数进行分析^[21],因为食管癌的发生多数在50~60岁年龄组,如中药阻断后,能使这一年龄组风险系数后移,那么对社会的贡献亦是很大的。

有人预测,在未来的10年内肿瘤化学预防将取得引人瞩目的进展,中医药防治癌前病变已有了较好的苗头,进一步发挥中医中药的优势,一定会使中医药在肿瘤预防领域内为人类做出更大的贡献。

4 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(5):391.
- 2 韩锐主编.肿瘤化学预防及药物治疗.第1版.北京:北京医科大学/中国协和医科大学联合出版社,1991:106.
- 3 韩驰,等.茶叶对N-甲基苯基亚硝胺诱发大鼠食道肿瘤的影响.中华预防医学杂志1989;23(2):67.
- 4 刘以伟,等主编.食管癌防治研究——第三届全国食管癌学术会议论文集.第1版.北京:北京医科大学/中国协和

- 医科大学联合出版社, 1992: 30~41.
- 5 林培中, 等. 冬虫夏草抑制小鼠前胃鳞状上皮增生发生癌变的研究. 中华肿瘤杂志 1984; 6(5): 335.
 - 6 杨文献, 等. 中药 R 对亚硝基肌氨酸乙酯诱发小鼠前胃癌的预防实验研究. 河南肿瘤学杂志 1992; 5(2): 1.
 - 7 李姗姗, 等. 中药 R 治疗食管癌前病变的疗效观察. 河南肿瘤学杂志 1993; 6(3): 166.
 - 8 王庆瑞, 等. 中药 R 的抗致畸抗致突变作用研究. 河南肿瘤学杂志 1992; 5(3): 20.
 - 9 邱佳信, 等. 健脾补肾中药对肿瘤成因多阶段学说中起始和启动的影响.
 - 10 侯浚, 等. 复方苍豆丸治疗食管癌前病变的研究. 中国中西医结合杂志 1992; 10(10): 604.
 - 11 侯浚, 等. 复方党参丸治疗食管癌前病变的临床研究. 中国医药学报 1992; 7(2): 11.
 - 12 刘太永, 等. 中草药治疗食管上皮重度增生. 中西医结合杂志 1983; 3(5): 288.
 - 13 李佩文. 中医诊治肿瘤的现状与展望. 北京中医学院学报 1992; 15(3): 2.
 - 14 姜廷良, 等. 六味地黄汤防治肿瘤的实验研究. 中医杂志 1983; 24(6): 71.
 - 15 王琦, 等. 中医体质学说研究概况. 中医药时代 1991; 1(1): 24.
 - 16 林培中, 等. 食管癌前病变的药物阻断性治疗——抗癌乙片、维胺酯和核黄素三年和五年的阻断效果. 中国医学科学院学报 1990; 12(4): 235.
 - 17 李连弟, 等. 评“七五”恶性肿瘤攻关研究成果. 中国肿瘤 1992; 1(1): 77.
 - 18 陈志峰, 等. 食管上皮细胞重度增生 347 例分析. 河北医药 1989; 11(2): 70.
 - 19 侯浚, 等. 正常人食管上皮细胞轻度和重度增生及食管癌患者青紫舌趋势检验. 中医研究 1992; 5(3): 24.
 - 20 王济民, 等. 52 例食管贲门癌与 40 例食管上皮重度增生患者的微循环观察. 上海中医药杂志 1982; (9): 47.
 - 21 刘韵源著. 状态风险分析及其在生物医学中的应用. 第 1 版. 北京: 北京科学技术出版社 1990: 258~266.

益气养阴清热法治疗妇产科术后发热

毕爱华¹ 毕焕英²

妇产科手术后病人出现发热, 常见用抗生素、解热镇痛药等仍不能退热, 用中医益气养阴清热法为主进行治疗, 往往能取得较好效果。

1 一般资料

共观察住院病人 17 例。年龄 20~29 岁 5 例, 30~39 岁 3 例, 40~49 岁 6 例, 50 岁以上 3 例。子宫全切术后 11 例, 子宫次全切术后 2 例(其中 5 例同时行单侧或双侧附件切除术), 剖宫产术后 3 例, 葡萄胎清宫术后 1 例。体温高于正常但在 38℃ 以下者 10 例, 38℃ 以上者 7 例。应用中药前均经 3 种以上抗生素治疗, 平均治疗 10 天。本组患者发热均以午后为甚, 伴口干 12 例, 乏力 9 例, 食欲差 11 例, 舌苔黄 9 例, 脉细或细数 11 例。其他尚可见大便干结、眠差多梦、口渴喜饮、心烦等症。

2 治疗方法

全部病例均采用益气养阴清热法治疗。基本方: 太子参 10~30g, 生地 10~30g, 地骨皮 10~15g, 麦冬 10

~15g, 玄参 10~15g, 丹皮 10~15g, 青蒿 10~15g, 焦三仙各 10g。剖宫产术后加益母草 15g; 便于加火麻仁 10g; 舌苔腻加藿香、佩兰各 10g。每日 1 剂, 分两次口服。

3 疗效标准及结果

服药 1~3 天体温降至正常, 评为治愈者 10 例, 服药 4~7 天体温降至正常, 评为好转者 6 例, 7 天以上体温仍未降至正常, 评为无效者 1 例, 总有效率为 94.1%。

4 体会

妇产科术后发热病人经用 3 种以上抗生素治疗多天, 无明显感染病灶而发热不退者, 当用益气养阴清热中药调治。因手术创伤耗损元气、术中失血及术野暴露耗伤阴津, 形成了病人气阴两伤的病机特点, 加上禁食禁水, 更加重了元气与阴液的不足。气虚则疲乏力, 阴虚不能敛阳, 虚热内生则致发热日久不退。太子参益气生津, 气阴双补; 生地、地骨皮、麦冬、玄参养阴清热; 丹皮、青蒿能入阴分, 退虚热; 焦三仙健脾消食, 使手术、麻醉、术后卧床等影响引起胃肠运动减弱、食欲差等症得以纠正。该方益气生津, 养阴退热, 调理脾胃, 故对妇产科手术后发热病人有很好的治疗作用。

1 太原市中医研究所, 山西省太原市坝陵桥南街 13 号(030009)

2 山西职工医学院

收稿日期: 1993-09-24