

仁术健胃颗粒对胃癌前病变患者胃黏膜癌胚抗原、环氧合酶 2 的影响

李春婷 钱 华 骆 殊 戴晓明 杜 斌

(南京中医药大学第一临床医学院, 江苏省南京市汉中路 282 号, 210029)

[摘 要] 目的 探讨仁术健胃颗粒治疗胃癌前病变(PLGC)的疗效和作用机理。方法 将 58 例慢性萎缩性胃炎伴肠化和(或)异型增生患者随机分为治疗组与对照组各 29 例,治疗组给予仁术健胃颗粒,对照组给予胃复春片治疗。观察两组患者治疗前后胃黏膜癌胚抗原(CEA)、环氧合酶 2(COX-2)的阳性细胞数。结果 两组患者胃黏膜 CEA、COX-2 的阳性细胞积分均较治疗前明显降低($P<0.05$),但治疗后两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 仁术健胃颗粒能显著改善 PLGC 患者胃黏膜 CEA、COX-2 的水平。

[关键词] 胃癌前病变;仁术健胃颗粒;癌胚抗原;环氧合酶 2

Effect of Renzhu Jianwei Granules on Carcinoembryonic Antigen and Cyclooxygenase 2 of the Patients with Precancerous Lesions of Gastric Cancer

LI Chun-ting, QIAN Hua, LUO Shu, et al.

(Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029)

ABSTRACT **Objective** To explore the effect of Renzhu Jianwei Granules(Granule of *Semen Coicis* and *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* for strengthening the stomach) on the patients with precancerous lesions of gastric cancer (PLGC) and its mechanism. **Methods** The 58 patients of chronic atrophic gastritis (CAG) complicated with intestinal metaplasia (IM) and/or dysplasia (Dys) were randomized into treatment group and control group with 29 in each. The treatment group was administered Renzhu Jianwei Granules while the control group was given Weifuchun Tablets. The numbers of positive cells of carcinoembryonic antigen (CEA) and cyclooxygenase 2 (COX-2) of gastric mucosa before and after treatment were observed. **Results** The scores of positive cells of CEA and COX-2 of gastric mucosa of both groups were greatly reduced after treatment ($P<0.05$), but the difference between the two groups was not significant($P>0.05$). **Conclusion** Renzhu Jianwei Granules can reduce CEA and COX-2 of PLGC patients, possibly being one of the mechanisms in treating PLGC.

Key Words Precancerous lesions of gastric cancer (PLGC); Renzhu Jianwei Granules(Granule of *Semen Coicis* and *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* for strengthening the stomach); Carcinoembryonic antigen; Cyclooxygenase 2

慢性萎缩性胃炎(CAG)伴肠上皮化生(IM)和(或)异型增生(Dys)是公认的胃癌前病变(PLGC),对其进行有效的治疗是预防胃癌的关键。我们通过多年的临床实践和实验研究,研制了治疗 PLGC、预防胃癌的无糖颗粒剂型——仁术健胃颗粒,在江苏省中医院已应用多年,取得了较好的临床疗效。为探讨其作用机制,本研究结合免疫组织化学检验方法,着重观察该药对 PLGC 患者治疗前后胃黏膜癌胚抗原(CEA)、环氧合酶 2(COX-2)的影响,现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 中医气虚热郁血瘀证辨证标准 参照 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》(试行草案)^[1]。

1.1.2 西医诊断标准 参照 1982 年 10 月重庆全国胃炎诊治座谈会所制定的《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》(试行草案)^[2],并参考 1990 年在澳大利亚悉尼召开的第九届世界胃肠病学术大会制定的《胃炎新分类悉尼系统》标准制订。

1.2 纳入标准

符合上述中医辨证标准和西医诊断标准的 CAG 伴 IM 和(或)Dys 者;年龄 18~65 岁;签署知情同意书者。

1.3 排除标准

病理诊断疑有癌变及有外科情况者;合并有心、脑、肝、肾、造血等系统严重疾病,精神病患者;妊娠或哺乳期妇女;未按规定用药,无法判断疗效,或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

1.4 一般资料

病例来源于江苏省中医院消化内科门诊及住院患者,共计 58 例,均经电子胃镜及病理检查确诊。采用随

基金项目:江苏省科技厅计划项目(BS2003035)

通讯作者:钱华, qhua05@126.com, 13809043461

机数字表法,将所观察病例分为治疗组及对照组。治疗组 29 例,其中男 15 例,女 14 例,平均年龄(51.74±9.32)岁;固有腺萎缩轻度 9 例,中度 10 例,重度 10 例;肠上皮化生轻度 9 例,中度 11 例,重度 9 例。对照组 29 例,其中男 16 例,女 13 例,平均年龄(51.88±12.41)岁;固有腺萎缩轻度 5 例,中度 15 例,重度 9 例;肠上皮化生轻度 4 例,中度 16 例,重度 9 例。两组患者性别、年龄、固有腺萎缩程度、肠上皮化生等情况经统计学处理差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组:给予仁术健胃颗粒剂(组成:黄芪、白术、莪术、薏苡仁、黄芩等,江苏省中医院药剂科制剂部生产,批号:031101)每次 1 包,每日 3 次,冲服,3 个月为 1 个疗程,服药 2 个疗程。对照组:给予胃复春片(杭州胡庆余堂制药厂生产,批号:030408)每次 4 片,每日 3 次,口服,3 个月为 1 个疗程,服药 2 个疗程。治疗期间停药一切影响本研究的药物。

2.2 取材及检测方法

治疗前后患者分别行胃镜检查,取胃黏膜组织,10%中性甲醛固定,常规取材,石蜡包埋连续切片厚 4~5μm,石蜡切片脱蜡和水化后,采用链菌素亲生物素—过氧化物酶法(S-P 法)染色。CEA(1:100)为 DAKO 公司产品。COX-2(RAB-0549)及 S-P 试剂盒为美国 Zymed 公司产品(购自福州迈新公司),为即用型抗体。

2.2.1 CEA 阳性细胞计数方法 每张切片随机观察 5 个高倍视野,每个视野计 200 个细胞数,取均值,以百分数表示细胞阳性指数。根据染色强度:每例阳性细胞 25~50 为(+),计 1 分;51~75 为(++),计 2 分;>75 为(+++),计 3 分。

2.2.2 COX-2 阳性细胞计数方法 采用半定量法判断,即根据每张切片的腺体和上皮的阳性细胞的面积及阳性细胞的着色强度进行分级评分,然后根据两者乘积的积分进行统计分析。每个视野所见阳性细胞数的面积分 0、1、2、3、4 级。0 级为阴性,计 0 分;1 级为阳性细胞占 1%~25%,计 1 分;2 级为阳性细胞占 26%~50%,计 2 分;3 级为阳性细胞占 51%~75%,计 3 分;4 级为阳性细胞占 76%~100%,计 4 分。着色程度计分标准为:无着色计 0 分;浅黄色计 1 分;棕黄色计 2 分;棕褐色计 3 分。

2.3 统计学方法

采用 SPSS11.5 统计软件,两组治疗前后胃黏膜 CEA、COX-2 的变化资料采用秩和检验,取 $P<0.05$

为差异有统计学意义。

3 结果

附表示,治疗组和对照组治疗后胃黏膜 CEA、COX-2 积分均较治疗前减低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组间 CEA、COX-2 积分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

附表 两组患者治疗前后 CEA、COX-2 积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	CEA	COX-2
治疗组	治疗前	29	2.07±1.00	4.52±2.41
	治疗后	29	1.59±0.95*	3.17±2.21*
对照组	治疗前	29	2.10±0.82	4.59±2.54
	治疗后	29	1.52±0.99*	3.82±2.67*

与本组治疗前比较, * $P<0.05$

4 讨论

近年来,国内对 PLGC 开展了大量的研究工作,对 PLGC 的病机认为主要是本虚标实,本虚以脾胃气虚为主,为病之根本,标实则有血瘀、热郁等。因虚夹邪,由实致虚是其主要病机转化规律。我们通过多年的临床实践和实验研究发现,PLGC 的本质是本虚标实证,气虚血瘀热郁是 PLGC 的主要病机^[3]。针对这一病机研制的仁术健胃颗粒有益气活血清热之功效,前期研究发现对萎缩、肠化、异型增生有较好疗效,并能降低 PLGC 患者的肠化亚型^[4,5]。本研究将胃肠道肿瘤中研究最为广泛的肿瘤标记物 CEA 和 COX-2 作为观察对象,进一步探讨仁术健胃颗粒在治疗 CAG,逆转 PLGC 方面的疗效和机理。临床上早已将检测血清中 CEA 变化作为诊断胃肠道肿瘤、观察化疗效果、监测术后有无肿瘤残留或复发、判断患者预后的辅助指标。本研究发现,在胃黏膜不同程度异型增生病变中,均可见到 CEA 阳性物质,并呈极性分布,对于中—重度异型增生病变,CEA 标记阳性物质明显高于轻度病变。COX-2 是环氧合酶的两种同工酶之一,静息状态下在正常组织中无表达或弱表达,当受到各种生长因子、细胞因子等刺激后大量表达,炎症和肿瘤组织中有高度表达,提示可能与炎症反应和肿瘤的发生发展有关^[6]。有研究结果显示,COX-2 在低分化型胃癌中的表达明显高于高分化型,提示 COX-2 可能主要参与分化差的胃癌形成过程^[7]。本研究结果表明,在胃黏膜不同程度异型增生病变中,均可见到 COX-2 阳性物质,并且在重—中度异型增生病变的胃黏膜中 COX-2 标记阳性物质的积分明显高于轻度病变。并且通过对 58 例 CAG 伴 IM 和(或)Dys 患者治疗前后的胃黏膜 CEA、COX-2 改善情况的观察,发现仁术健胃颗粒能显著改善患者胃黏膜 CEA、COX-2 的水平,与胃复春的疗效差异无统计

学意义。

参考文献

- [1] 中国中西医结合研究会消化系统疾病专业委员会. 慢性胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准(试行方案). 中国中西医结合杂志, 1999, 5(10): 318~319.
- [2] 李益农, 萧树东, 张锦坤. 慢性胃炎的诊治问题. 中华内科杂志, 1983, 22(5): 261~262.
- [3] 李春婷, 单兆伟. 论治血在萎缩性胃炎中的应用. 中国中西医结合脾胃杂志, 1998, 6(2): 109~111.
- [4] 李春婷, 孙志广, 单兆伟, 等. 仁术健胃颗粒逆转胃癌前期病变的临床研究. 南京中医药大学学报, 2000, 16(5): 271~

273.

- [5] 李春婷, 王爱云, 单兆伟, 等. 仁术健胃颗粒治疗胃癌前期病变 88 例临床观察. 中医杂志, 2002, 43(12): 910~911.
- [6] 刘红英, 张琳. 尼美舒利对丝裂霉素-C 抑制人胃癌细胞株细胞增殖及诱导凋亡影响的实验研究. 中国内镜杂志, 2004, 10(7): 46~49, 52.
- [7] 蔡跃芳, 张明亮, 严悦卿, 等. 胃癌中 COX-2 及 NF- κ B 的表达与其病理特征的关系. 中国现代医学杂志, 2005, 15(12): 1830~1833.

(收稿日期: 2007-06-07; 修回日期: 2007-10-18)

[编辑: 邓 媛]

加味柴胡疏肝散治疗胸痹心痛症状与疗效分析

李 跃

(北京市第六医院中医科, 北京市东直门内大街 184 号, 100007)

一般认为“胸痹”、“心痛”病位在心, 与脾、肾关系密切。笔者认为, 此与肝胆也有密切关系, 采用柴胡疏肝散化裁治疗“胸痹”、“心痛”也能取得一定的疗效。

1 临床资料

60 例患者均为我院中医科门诊病例, 男 33 例, 女 27 例; 年龄 41~84 岁, 平均(62.5±2.15)岁; 病程 1 个月~7 年, 平均 26 个月。参照国家中医药管理局颁布的《中医病证诊断疗效标准》设计病历记录单, 分为主症和伴随症状两部分。主症以心痛为主, 如刺痛、胀痛、闷痛等; 伴随症状以各种兼症为主, 如胸闷、胸痛、心烦、心悸、失眠、气短、乏力等。入选病例均符合“胸痹”、“心痛”的中医诊断及“冠心病心绞痛”的西医诊断。

2 治疗方法

口服加味柴胡疏肝散(柴胡、香附、川芎、牡丹皮、栀子、桃仁、红花、当归各 10g, 枳壳、白芍、香橼皮各 12g, 郁金 20g), 水煎服, 每次 150ml, 每日 2 次。失眠加炒酸枣仁 12g; 头晕加升麻 10g、葛根 20g; 湿重加薤白 10g, 半夏 10g。

3 疗效观察

3.1 疗效评定标准

中医疗效评定标准参照《中医病证诊断疗效标准》中“胸痹、心痛”疗效标准。显效: 症状基本消失, 心电图恢复正常。有效: 症状减轻, 发作次数减少, 间歇期延长, 心电图有所改善。无效: 主要症状及心电图无改变或恶化者。心电图疗效判定标准参照 1979 年中西医结合治疗胸痹心痛及心律失常座谈会《胸痹心痛及心电图疗效评定标准》。显效: 心电图恢复至“大致正常”或达到“正常心电图”。有效: S-T 段降低, 治疗后回升 0.05 mV 以上, 但未达正常水平, 在主要导联倒置 T 波变浅 25% 以上者, 或 T 波由平坦变为直立者。无效: 心电图与治疗前相同。

3.2 统计学方法

用 SAS9.0 统计软件进行数据处理和统计分析。

3.3 结果

临床疗效: 60 例加味柴胡疏肝散治疗胸痹心痛治疗效果总有效率为 80%, 其中显效 20 例(33.33%); 有效 28 例(46.67%); 无效 12 例(20.00%)。

主要症状分布: 60 例患者临床症状中胸闷 40 例(66.67%), 胸痛 30 例(50.00%), 心烦 25 例(41.67%), 心悸 25 例(41.67%)以及不寐、乏力、气短、头晕等。

主要症状与疗效的关系: 有效病例存在胸闷症状 36 例, 无胸闷症状 12 例; 无效病例中有胸闷症状 4 例, 无胸闷症状 8 例, 有效与无效病例间存在统计学意义($P<0.01$)。有效病例存在胸痛症状 28 例, 无胸痛症状 20 例; 无效病例中有胸痛症状 2 例, 无胸痛症状 10 例, 有效与无效病例间存在统计学意义($P<0.01$)。有效病例存在心烦症状 23 例, 无心烦症状 25 例; 无效病例中有心烦症状 2 例, 无心烦症状 10 例, 有效与无效病例间存在统计学意义($P<0.05$)。有效病例中存在心悸症状 23 例, 无心悸症状为 25 例; 无效病例中有心悸症状为 2 例, 无心悸症状为 10 例, 有效与无效病例之间存在统计学意义($P<0.05$)。气短、乏力、不寐症状在有效与无效病例间无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

加味柴胡疏肝散治疗胸痹心痛, 其主要指征为胸闷、胸痛、心烦、心悸、气短等。从这些症状推断, 胸痹心痛的发生与肝胆功能失调存在某些相应关系。中医理论认为, 肝胆为表里脏腑, 心与肝(胆)为相生之脏, 心脏肝胆之间通过经络联系。肝脏具有的生理功能是既贮藏有形之血, 又疏泄无形之气, 既所谓“以血为本, 以气为用”。肝之藏泄有度, 则心脉功能正常, 若肝胆疏泄不利, 则气机紊乱, 而出现胸闷、胸痛、心烦、心悸、气短等肝胆不利, 心脉功能失调的表现。这里需要指出, 由于病因与病机的不同, 加味柴胡疏肝散治疗胸痹心痛的主要症状与单纯瘀阻所导致的真心痛的临床表现有所不同, 分析加味柴胡疏肝散治疗胸痹心痛其最为突出的表现是胸闷, 其次是胸痛, 且多兼有心烦、心悸等气滞不疏, 肝郁不畅的表现。从另一面证明, 应用加味柴胡疏肝散从肝胆治疗胸痹心痛是一种有效的方法。

加味柴胡疏肝散治疗胸痹心痛, 症状与疗效之间有统计学意义的是胸闷、胸痛、心烦、心悸症状。从症状表现与疗效之间关系的分析结果看, 如果能够辨识清楚主要症状表现, 便可把握临床疗效。

(收稿日期: 2007-10-15; 修回日期: 2008-03-12)

[编辑: 李 巍]

联系方式: liyue.aaaa@163.com, (010)64035566 转 6512