

胃癌前病变中医药疗效评价的问题与对策

王 萍, 唐旭东*

(中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091)

摘要 中医药治疗胃癌前病变有大量的临床实践, 但疗效评价方法的不足严重制约了中医优势的发挥和疗效的可信度。在总结中医药治疗胃癌前病变研究现状的基础上, 认为中医药治疗胃癌前病变疗效评价方法主要存在以下问题: 采用复合性评价指标, 疗效混淆不清; 病理组织学指标评价方法不统一, 影响结果可比性; 胃镜下病变评价主观性强, 受多种因素与条件影响; 症状及中医证候评价缺乏科学的方法学依据; 缺乏生活质量评价等。针对上述问题, 提出疾病疗效和中医证候疗效相结合, 建立以病理组织学指标为核心结合胃镜指标、患者症状、生活质量等指标的综合评价体系。

关键词 胃癌前病变; 疗效评价; 中医药疗法

胃癌前病变 (precancerous lesions of gastric cancer, PLGC) 是指具有恶性转化可能的胃黏膜病理改变, 包括萎缩、肠上皮化生和异型增生 (如上皮内瘤变)。异型增生多发生于萎缩、肠上皮化生基础上, 与胃癌密切相关^[1]。针对胃癌前病变, 早期诊断、定期监测, 并对其进行有效干预将是降低胃癌发生率和死亡率的有效方法。

现代医学治疗 PLGC 主要方法包括根除幽门螺旋杆菌 (Hp)、胃黏膜保护、补充抗氧化维生素、应用环氧酶 2 (COX-2) 抑制剂等^[2-4], 有关研究结论还不一致, 目前尚无公认有效的药物向临床推荐。国内开展 PLGC 中医药防治研究已近 30 年, 研制出了多个有效方剂^[5]。近些年研究数量逐年增多, 但一直未能取得获广泛认同的研究结果。本文就 PLGC 中医药疗效评价现状及关键技术进行探讨, 并提出策略与建议。

1 现有胃癌前病变疗效评价指标及方法

1.1 胃癌发生率

胃癌发生率是 PLGC 公认的终点结局指标, 胃癌高发地区的干预研究普遍采用, 所需样本量巨大, 观察期往往长达数年甚至十余年, 耗费人力物力巨大, 因此, 在 PLGC 临床干预研究中使用受到

很大限制。

1.2 病理组织学指标

病理组织学变化为主要的替代结局指标, 国内外研究均普遍采用。通常比较胃黏膜萎缩、肠上皮化生、异型增生、慢性炎症和活动性炎症 5 种病变。常用评价方法为: 1) 积分法, 包括平均积分^[6-7]和最严重积分^[8-9]; 2) 比较各病变构成比的变化及消失率、逆转率、有效率、病变发生率等; 3) 疗效等级: 根据治疗后病理组织学检查结果变化情况, 将疗效划分为进展/逆转或有效/无效等不同的等级, 比较各等级例数变化或者采用回归分析计算其相对危险度 (RR)、相对危险性 (OR) 值进行比较。

1.3 胃镜相关指标

国内 PLGC 干预研究大多涉及胃镜下黏膜特征病变的评价, 如黏膜花斑、皱襞地平、粗糙不平、血管透见、肠上皮化生、结节等, 还包括黏膜水肿、糜烂、出血、胆汁反流等炎症相关改变, 通过计算单项病变积分、总积分或有效率来比较疗效。

1.4 临床症状

症状评价是 PLGC 中医药临床研究中重要的评价方法。PLGC 临床主要表现为非特异性消化不良症状, 包括上腹部疼痛、胀满、堵闷、嗝气、烧心、纳差等。症状指标的选择多参考《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[10], 也有部分研究采用自拟症状指标。疗效评价时可应用单一症状积

基金项目: 国家自然科学基金 (81302955); 北京市科学技术委员会“首都临床特色应用研究” (Z141107002514018)

* 通讯作者: txldy@sina.com, (010) 62835001

分,也可应用症状总积分计算有效率等指标。

1.5 中医证候

参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[14]、《慢性胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准(试行方案)》^[15],对症状、舌脉指标进行分级量化,赋分后计算总积分,或采用尼莫地平法来计算中医证候积分的痊愈、显效、有效、无效。

2 现有疗效评价方法存在的问题

2.1 无法反映细微变化

病理组织学评价方法中,病变发生率、疗效等级评价方法应用较为普遍,但此时往往只考虑了是否发生病变或病变等级之间的变化,忽略了病变本身或病变各等级内部的变化,难以反映疗效的细微改变。且各研究在指标选择、积分的计算方法、疗效等级划分等方面均存在差异,缺乏统一标准,疗效结果缺乏可比性。

2.2 准确性差

首先,诊断胃黏膜萎缩及异型增生,尤其判断病变范围,需要足够及高质量的活检标本^[16]。内窥镜咬检组织本身有一定局限性,某些情况可能使病理医师做出不正确诊断或不能诊断,如位置表浅达不到黏膜固有层、组织过小、过分挤压等均可使病理医师无法做出萎缩和异型增生判断^[17]。其次,胃黏膜萎缩、肠上皮化生、上皮内瘤变多呈局灶性分布,且病灶一般较小,普通白光内镜下活检存在一定的盲目性,容易造成取样误差,第一次检查发现的病灶,即使标明病变部位复查时也很难在同一部位准确钳取,严重影响临床监测和疗效评价效果。诊断标准、标本处理、质量控制等均是影响疗效评价的关键因素。此外,在病变程度及分类、分级方面,医师的个人判断可能存在差异。

综合上述因素可见,主观因素主要包括胃镜医师个体差异、操作水平、分析判断能力等,客观因素主要包括所用设备性能、操作时充气量等,均可导致 PLGC 胃镜下黏膜病变评价准确性和客观性不理想。

2.3 缺乏科学的方法学依据

目前的中医证候评价多来源于症状的分类与归纳,而症状与中医证候的疗效评价均存在以下几个问题:1) 症状选择随意:症状的选择多根据研究者的经验拟定,随意性较大;2) 关键问题缺乏方法学依据:每个症状信息是否依据科学的方法获得的,指标的动态变化是否能够实时反映病情变化和

疗效,各指标间信息是否有重叠,这些问题均缺乏科学的方法学指导^[18];3) 指标量化和权重分配缺乏统一标准:主症与次症的划分、各症状权重分配、各指标对中医证候的贡献度等均无统一标准。

2.4 未进行长期的随访

一方面,PLGC 患者由于对疾病缺乏正确认识,普遍存在恐癌心理,容易过度检查和长期盲目用药,包括中草药和中成药,往往长达数月甚至数年,用药安全性不容小视。另一方面,PLGC 病变逆转或进展缓慢,临床监测和干预研究周期长,人力物力耗费较大。既往研究因为技术力量和经费不足,只取得了一些阶段性成果。

2.5 受炎症性病变干扰

炎症长期反复存在、黏膜不断修复是胃黏膜萎缩、肠化、异型增生发生的基础和背景,当前胃癌防治策略开始关注炎症对胃癌前病变诊断和疗效评价的影响。中医药干预胃癌前病变尤其是胃黏膜异型增生时最易混淆纳入反应性增生,二者分别属于肿瘤性病变和炎性再生过程,临床处理存在较大差别,混淆纳入势必容易夸大干预效果,影响疗效评价的客观性。

2.6 缺乏有针对性的评价量表

因目前尚无针对胃癌前病变患者的生活质量量表,少数研究使用消化不良量表、普适性的健康调查表或焦虑、抑郁量表等对患者进行生活质量评价,这些量表的适用性和对 PLGC 生活质量评价的效果还需要进一步考察。

2.7 评价指标层次不清

相当一部分研究将病理组织学、胃镜、症状等混在一起进行描述与评价,如将“症状、体征消失,胃镜下胃黏膜炎症好转达轻度,病理检查萎缩、肠化和异型增生恢复正常或消失”作为痊愈。这种评价方法容易造成疗效混淆不清,缺乏客观性,影响研究结果的可信度。

3 胃癌前病变疗效评价的策略与建议

3.1 探索微观指标的观察方法

PLGC 是病理学概念,因此病理组织学评价是疗效评价的核心。PLGC 往往治疗周期长,现有的病理组织学评价均是以结构的大体改变为基础,难以灵敏反映细微或短期的疗效变化。探索发现一些微观、半定量指标或分子生物学指标,敏感反映疗效变化,对于疗效评价和筛选有效干预方案具有重要意义。如针对异型增生组织结构异常、细胞异型

性,可观察包括腺体结构、细胞形态大小与极性、细胞核形状位置、核浆比、核仁、核分裂象、表面成熟现象等对异型增生组织进行半定量评价。在此基础上,进一步完善病理组织学指标的标准化,形成细致、统一的疗效评价标准。

3.2 提高病变的镜下识别能力及黏膜活检准确性

提高诊断的准确性和客观性,是做好胃镜疗效评价的重要前提。需加强胃镜医师培训,制定镜下特征性病变的统一诊断和分级标准,尽量做到谁发现谁复查。在具体操作上,注意钳取组织时的操作技巧,注意取材的部位、深度、数量等,对提高活检质量具有重要意义^[5]。应用放大内镜、共聚焦内镜、窄带成像技术(NBI)、黏膜染色等现代技术提高胃镜下病变的诊断和识别能力,可确定重点区域,有针对性活检,提高活检准确率和病变检出率^[6-17]。在体腔黏膜定标活检钳^[18]活检同时进行黏膜染色标定可解决活检前后一致性差的技术难题,有助于长期随访复查或疗效评估。

3.3 制定症状及中医证候评价标准

针对目前症状及中医证候评价缺乏方法学依据导致标准不一的情况,建议通过文献分析、临床调查、专家咨询等收集症状和证候指标,应用流行病学、数理统计方法分析其在疾病发展和治疗过程中的变化规律、贡献度及其相互关系,结合专家意见对症状进行初步筛选。初筛出的症状和基于症状形成的中医证候的分级和量化采用量表方法^[19],以大规模调查数据为基础,对所形成量表的信度、效度、反应度及灵敏度、特异度等进行考核^[20]。在反复应用、修改的基础上逐步完善,从而建立既符合中医学基本特点又能被学术界普遍认同的症状和证候疗效评价方法。

3.4 重视 PLGC 中医药长期用药疗效及安全性的监测与评价

建议整合优势力量和资源,开展大样本长期干预和随访研究,对 PLGC 中医药长期用药的疗效及安全性进行至少 3~6 个月的长期随访与监测,形成常规访视。

3.5 注意排除炎症性病变对诊断及疗效评价的干扰和影响

应注意提高病理鉴别反应性增生和异型增生的能力,排除 Hp 感染及根除的影响。此外,任何有关 PLGC 干预研究都不可能忽视 Hp 感染及根除治疗对疗效带来的影响,建议在 Hp 根除治疗的基础上,观察干预措施的疗效,也可以把 Hp 感染与否

作为一个分层因素进行处理,消除其对干预疗效的影响。

3.6 制定针对于胃癌前病变患者的自我报告临床结局(PRO)量表与生活质量量表

解除患者的痛苦与不适、提高生存质量是中医药治疗优势所在,PRO 量表能够更好地体现这一疗效优势。有必要开发慢性胃炎、胃癌前病变特异性的 PRO 量表及生活质量量表,提供一种从患者及其生活质量角度评估治疗效果的有效工具。

3.7 建立综合的疗效评价体系

PLGC 的病理组织学评价是疗效评价的核心。同时,PLGC 对患者的影响是多方面的,除胃镜、病理组织学上可观察到的器质性改变外,还会造成患者躯体的痛苦和不适、心理上的焦虑和恐慌、工作能力和社会参与能力的下降,进而会带来生活质量的降低。因此,胃癌前病变的疗效评价应建立以病理组织学指标为核心,结合胃镜指标、患者症状、生活质量等指标的综合评价体系。

综上,PLGC 疾病特点决定了中医药干预 PLGC 疗效评价应是病证结合的,客观指标与患者主观感受兼顾的综合评价模式。相关症状、中医证候、病理学改变等指标的疗效评价应在科学方法指导下制定统一的规范与标准,疗效评价应排除可能的干扰与影响因素,同时应开发有针对性的生活质量及 PRO 量表,突出中医在整体状态调整和改善功能与生活质量的疗效优势。

参考文献

- [1] Ming SC. Cellular and molecular pathology of gastric carcinoma and precursor lesions: a critical review [J]. Gastric Cancer, 1998, 1(1): 31-50.
- [2] Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-Helicobacter pylori therapy [J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(23): 1881-1888.
- [3] You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions [J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(14): 974-983.
- [4] Zhang LJ, Wang SY, Huo XH, et al. Anti-Helicobacter pylori therapy followed by celecoxib on progression of gastric precancerous lesions [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(22): 2731-2738.
- [5] 劳绍贤,陈更新. 胃癌癌前病变的中医研究 [J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(10): 1117-1120.
- [6] Lahner E, Bordi C, Cattaruzza MS, et al. Long-term

follow-up in atrophic body gastritis patients: atrophy and intestinal metaplasia are persistent lesions irrespective of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(5): 471-481.

[7] Yang HB, Sheu BS, Wang ST, et al. H. pylori eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(7): 1642-1649.

[8] You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions [J]. *J NCI Cancer Inst*, 2006, 98(14): 974-983.

[9] Zhou L, Sung JJ, Lin S, et al. A five-year follow-up study on the pathological changes of gastric mucosa after H. pylori eradication [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116(1): 11-14.

[10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 124-129.

[11] 周建中, 陈泽民, 危北海. 慢性胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准(试行方案) [J]. *中国中西医结合杂志*, 1990, 10(5): 318-319.

[12] 明学海. 胃镜黏膜活检诊断胃部病变技巧探讨 [J].

中国中医药现代远程教育, 2010, 8(14): 177-178.

[13] 中华医学会. 临床技术操作规范: 病理学分册 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 81.

[14] 李振华, 李保双, 唐旭东, 等. 胃火炽盛证诊断与评价指标体系的构建 [J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(12): 1968-1970.

[15] 尹洪涛, 张安生. 胃黏膜活检 597 例病理分析 [J]. *哈尔滨医药*, 2003, 23(6): 34.

[16] Atkinson RJ, Hurlstone DP. Narrow-band imaging: the next frontier in colonoscopy? [J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 66(2): 317-319.

[17] 李亚俊, 陶伟, 杨力. 窄带成像及放大胃镜观察胃小凹形态改变对胃黏膜病变诊断价值的研究 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2011, 33(12): 1153-1155.

[18] Sun L, Si J, Chen S, et al. The establishment and clinical appliance of technique of mucosa marking targeting biopsy [J]. *Heptogastroenterol*, 2009, 56(89): 59-62.

[19] 丁旭峰, 刘萍. 对中医药临床疗效评价体系建立的多方位思索 [J]. *辽宁中医杂志*, 2007, 34(5): 577-579.

[20] 张军平, 王筠, 郑培永. 对传统中医药临床疗效评价问题的思考 [J]. *中西医结合学报*, 2005, 3(3): 181-183.

Problems and Countermeasures of Evaluation of Chinese Medicine Therapeutic Effect on Precancerous Lesions of Gastric Cancer

WANG Ping, TANG Xudong

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100091)

ABSTRACT There are a lot of clinical practices of Chinese medicine treating precancerous lesions of gastric cancer (PLGC), but the lacks of therapeutic evaluation methods seriously restrict Chinese medicine advantages and reliability of therapeutic effect. Based on summarizing the research status of Chinese medicine treating PLGC, the authors hold that the existed problems of therapeutic evaluation methods of Chinese medicine treating PLGC mainly include the following aspects, adopting composite evaluation indexes and leading to confused effect; lack of united histopathological indexes evaluation methods which influence comparability of the results; evaluating lesions under gastroscopic observation with strong subjectivity and influenced by many factors and conditions; lacks of methodological basis when evaluating symptoms and Chinese medicine syndromes; lack of evaluation of quality of life, etc. Aiming at these problems, the authors propose combined evaluation of disease therapeutic effect and Chinese medicine syndrome effect and establish comprehensive evaluation system of histopathological indexes as core, combined with gastroscopic indexes, patients' symptoms, quality of life and other indexes.

Keywords precancerous lesions of gastric cancer; therapeutic evaluation; Chinese medicine therapy

(收稿日期: 2015-07-24; 修回日期: 2015-08-28)

编辑: 焦 爽