

· 论著 ·

自拟善胃方对萎缩性胃炎癌前病变患者 p16、p21 的影响^{*}赵 强¹ 代二庆² 袁红霞¹

【摘要】 目的 观察自拟善胃方对慢性萎缩性胃炎(CAG)伴有胃粘膜异型增生(Dys)和(或)肠上皮化生(IM)的治疗效果,并观察抑癌基因蛋白 p16(p16)以及癌基因蛋白 p21(p21)在治疗前后的表达情况。**方法** 将内镜和病理确诊为 CAG 且伴有 Dys 和(或)IM 的患者 60 例,随机分为治疗组和对照组。治疗组 30 例,给予善胃方;对照组 30 例,给予猴头菌片,两组均用药 12 周。**结果** 1)善胃方在总体疗效方面(90.00%)优于猴头菌片对照组(56.67%), $P<0.05$;2)中药治疗组患者治疗前后腺体萎缩程度缓解明显优于对照组, $P<0.05$;3)中药治疗组患者治疗前后粘膜 Dys、IM 改善显著优于对照组, $P<0.05$;4)中药治疗组中,粘膜 p16 表达经治疗显著提高, $P<0.05$,而对照组治疗前后 p16 表达水平无显著变化;5)中药治疗组中,粘膜 p21 表达经治疗显著降低, $P<0.01$,而对照组治疗前后 p21 表达水平无显著变化。**结论** 中药善胃方对萎缩性胃炎有良好的治疗作用,并在一定程度上可使粘膜 Dys、IM 改善,提高 p16 的表达,降低 p21 的表达。

【关键词】 萎缩性胃炎; 癌前病变; 益气养阴、活血解毒法; 抑癌基因蛋白 p16; 癌基因蛋白 p21

慢性萎缩性胃炎(CAG)伴异型增生(Dys)和(或)肠上皮化生(IM)是胃癌的癌前病变(precancerous lesions)^[1],1996 年以来我们开展了自拟善胃方治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的临床研究,总结如下。

1 临床资料

参照 1982 年 10 月重庆全国胃炎诊治座谈会制定的《慢性胃炎的分类及纤维内镜诊断标准及萎缩性胃炎的病理诊断标准》(试行方案)^[2]及 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》(试行方案)^[3],选择符合 CAG 伴 Dys 和(或)IM 的患者共 60 例,随机分为治疗组 30 例,对照组 30 例。治疗组 30 例中,男 11 例,女 19 例;平均年龄(41.12±6.54)岁;病程平均(14±7)年;伴 IM 者 21 例,伴 Dys 者 18 例,幽门螺杆菌(Hp)感染者 24 例。对照组 30 例中,男 9 例,女 21 例;平均年龄(43.12±7.11)岁;病程平均(12±8)年;伴 IM 者 23 例,伴 Dys 者 19 例,Hp 感染者 27 例。两组患者治疗前性别、年龄、病程及病情比较均无显著性差异($P>0.05$),具可比性。

2 方法

根据全国纤维内镜检查中萎缩性胃炎诊断标准^[1],每例患者均于胃窦、胃大小弯侧距幽门括约肌 2~3 cm 处、胃体大小弯距胃角 4~5 cm 处取活检。

2.1 治疗方法

治疗组采用自拟善胃方。主要药物:太子参、黄精、石斛、天花粉、白花蛇舌草等。主要功效:养阴清热解毒。本方由天津中医学院保康医院制剂室加工提炼成中药颗粒剂,每次服 10 g,3 次/d,温开水冲调,空腹服,用药 12 周。

对照组服用猴头菌片(ZZ-5318-鄂卫药准字(1983)第 000147 号,楚中药业有限公司出产),每次口服 4 片,3 次/d。服法与疗程同治疗组。

两组患者在治疗期间均嘱忌腌制、烧烤、油炸食品,不饮浓茶及吸烟。

2.2 观察内容及方法

2.2.1 临床症状:采用统一的表格,于用药前记录患者胃痛、痞满、纳差、乏力、嗝气、泛酸、嘈杂、便溏、便结、口干苦、舌质、舌苔、舌下静脉、脉象等临床表现,以后间隔 2 周记录 1 次,至疗程结束。临床症状参照《中药新药治疗萎缩性胃炎的临床研究指导原则》^[4]的标准修订,按轻、中、重分别记为 1,2,3 分。

2.2.2 常规病理诊断:胃粘膜萎缩、肠化、异型增生程度参照《中药新药治疗萎缩性胃炎的临床研究指

* 天津市卫生局中医、中西医结合科研基金课题,编号 200012

作者单位:1. 300192,天津中医学院保康医院中医科

2. 300162,天津武警医学院附属医院中医科

导原则》^[4]的标准以及全国胃癌防治研究协作组病理组制定的标准^[5],将轻、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。

2.2.3 癌基因蛋白:观察抑癌基因蛋白 p16(p16)及癌基因蛋白 p21(p21)治疗前后表达情况。应用免疫组化方法,选取病患者的胃粘膜石蜡切片,分别采用武汉博士德生物工程公司进口分装的 p16 蛋白免疫组化试剂盒、p21 蛋白免疫组化试剂盒,按其说明书操作。用已知阳性切片作阳性对照,阳性结果以细胞核、细胞膜和细胞浆内出现棕黄色颗粒为判定标准,观察 p16、p21 蛋白表达的变化。参照有关文献^[6,7],按阳性细胞百分数和染色深度分别记分,随机选择 5 个以上视野计数阳性细胞,1%~30%为 1 分,31%~70%为 2 分,>70%为 3 分;阳性染色深度依据多数阳性细胞为准,参照背景记分为 1~4 分。

2.2.4 分析及统计处理:所有资料均进行统计学处理。多组数据比较用方差分析,如显示多组间数据差异有显著意义,则再进行两组间的统计学分析;两组间数字比较采用 t 检验。两组间率的比较采用卡方检验。以 SPSS 11.0 统计软件分析。

3 疗效观察

3.1 疗效判定标准

临床治愈:临床症状、体征消失;胃镜复查粘膜慢性炎症明显好转,活体组织病理检查证实腺体萎缩、肠化生和异型增生复常或消失。显效:临床症状、体征消失;胃镜复查粘膜慢性炎症明显好转,活体组织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。进步: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,炎症有

所减轻,活体组织病理检查证实慢性炎症减轻 1 度,腺体萎缩、肠化生和异型增生减轻。无效:达不到有效标准或反恶化者。

3.2 治疗结果

3.2.1 临床症状:表 1 显示,两组患者治疗前各症状积分及总积分差异无显著性($P>0.05$),两组均以痞满积分最高,高于胃痛、纳差、嗝气等症状积分,治疗组治疗后总积分及除口干苦以外其他症状积分均有显著下降($P<0.01$);治疗后两组症状积分比较,治疗组大便不调积分及总积分均显著低于对照组($P<0.01,0.05$)。

3.2.2 总疗效比较:根据疗效判定标准,治疗后总体效果见表 2。

治疗组患者总体效果总有效率 90.00%,对照组患者治疗总体效果总有效率 56.67%;两者有非常显著差异, $\chi^2=7.5, P<0.01$ 。

表 2 治疗后总体效果对比

组别	例数	治愈 (例)	显效 (例)	进步 (例)	无效 (例)	恶化 (例)	总有效率 (%)
治疗组	30	6	12	9	3	0	90.00
对照组	30	1	5	11	11	2	56.67

3.2.3 病理检查:两组患者治疗前后胃粘膜萎缩积分变化比较、IM 积分变化比较、Dys 积分变化比较见表 3。

胃粘膜萎缩积分比较,治疗组治疗后与治疗前相比, $P<0.01$,与对照组治疗后相比, $P<0.05$,可见中药治疗组粘膜萎缩改善显著优于对照组。

表 1 两组患者症状分布及治疗后积分改善情况

($\bar{x} \pm s$)

观察项目	治疗组			对照组		
	例数	治疗前	治疗后	例数	治疗前	治疗后
痞满	28	2.98±1.29	0.61±0.62 ^Δ	27	2.89±1.27	1.35±0.87
胃痛	24	1.85±0.84	0.62±0.68 ^Δ	23	1.82±0.78	0.96±0.53
纳差	20	1.86±0.76	0.74±0.59 ^Δ	22	1.88±0.81	1.64±0.73
嗝气	19	1.93±0.76	0.78±0.62 ^Δ	17	1.87±0.84	1.41±0.75
嘈杂	11	1.21±0.85	0.36±0.32 ^Δ	13	1.03±0.60	0.46±0.47
少苔无苔	22	1.97±0.84	0.94±0.55 ^Δ	20	1.89±0.91	0.99±0.65
大便不调	23	1.64±0.63	0.45±0.29 ^{Δ**}	19	1.58±0.72	1.39±0.72
口干苦	10	1.36±0.44	1.06±0.50	8	1.26±0.45	1.02±0.61
总积分		14.87±5.14	4.22±1.86 ^{Δ*}		13.59±5.63	8.88±4.65

与对照组治疗后相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与治疗前相比, $\Delta P<0.01$ 。

表 3 两组治疗前后生化检查积分变化比较 [例($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	萎缩积分	例数	IM 积分	例数	Dys 积分	例数	p16 积分	例数	p21 积分
治疗组	30		21		18		30		30	
治疗前		(5.00±2.10)		(3.10±1.50)		(2.80±1.50)		(5.17±0.43)		(4.81±0.98)
治疗后		(2.00±1.60)*		(1.00±0.60)*		(0.80±0.80)*		(5.83±0.12)*		(3.83±1.11)*
对照组	30		23		19		30		30	
治疗前		(4.90±2.30)		(3.20±1.60)		(2.50±1.40)		(5.37±1.08)		(4.79±1.10)
治疗后		(3.90±1.40)		(2.30±1.50)		(2.10±0.60)		(5.37±2.02)		(4.65±0.78)

与治疗前比较, * $P<0.05$

IM 积分变化比较, 治疗组治疗后与治疗前相比, $P<0.01$, 与对照组治疗后相比, $P<0.05$, 可见中药治疗组粘膜肠化改善显著优于对照组。

Dys 积分变化比较, 治疗组治疗后与治疗前相比, $P<0.01$, 与对照组治疗后相比, $P<0.05$, 可见中药治疗组粘膜不典型增生改善显著优于对照组。

3.2.4 p16、p21 蛋白: 粘膜 p16 积分表达情况比较, 治疗组治疗后与治疗前相比, $P<0.05$ ($t=7.086$), 可见中药治疗组粘膜 p16 表达经治疗有显著提高; 而西药对照组 p16 表达水平变化不明显。粘膜 p21 积分表达情况比较, 治疗组治疗后与治疗前相比, $P<0.01$ ($t=3.33$), 可见中药治疗组粘膜 p21 表达经治疗有显著降低; 而西药组 p21 表达水平变化不明显。见表 3。

4 讨论

慢性萎缩性胃炎、胃癌前病变的主要临床表现为胃脘痞满、隐痛、纳差、嘈杂、乏力、消瘦等, 大多数中医学者认为本病是一个非常复杂的本虚标实证候, 本虚以脾气虚弱和胃阴不足为主, 标实多为脾胃湿热、热毒壅盛或瘀血阻络。

我们课题组经过近 20 年大量的临床观察及实验研究, 认为本病不能单纯用某一证型来概括, 从而提出了慢性萎缩性胃炎胃癌前病变中医演变规律的假说。我们发现气阴两虚始终贯穿于胃癌前病变的整个过程中, 为其主要病机, 并且随着疾病的发展变化过程相应地发生动态变化。以此为基础, 我们认为慢性萎缩性胃炎胃癌前病变以气阴两虚为其本, 脾胃蕴热、胃络瘀阻为其标。治疗本病当以健脾益气养阴、兼以活血清热解毒为法, 由此创制了善胃方颗粒。

善胃方基本药物为黄芪、石斛、太子参、黄精、天花粉、丹参、蜂房、蚤休、白花蛇舌草、甘草等。本方

是以中医理论为基础, 依照中医方剂配伍的基本原则, 针对胃癌前病变的主要病机, 以益气养阴为主法, 配合清热解毒而制成。具体药物选择主要根据高金亮教授及课题组多年的临床实践经验^[8], 并适当参考了现代药理学研究成果。

猴头菌片是目前治疗 CAG 及胃癌前期病变的一种疗效较好的中成药, 故本研究以猴头菌片作为对照组。在本组研究中, 我们使用善胃方治疗 CAG 癌前病变, 其临床总有效率、临床症状疗效及病理疗效皆高于猴头菌片对照组, $P<0.05$ 。

关于善胃方的治疗机制, 笔者认为可能有: 1) 诱导、促进细胞的分化成熟。善胃方治疗后, 粘膜萎缩、异型增生、肠化与对照组相比均显著下降, $P<0.05$, 提示该方可诱导和促进细胞的分化成熟, 阻止其发生癌变或使其逆转为正常。2) 抑制细胞的异常增殖。p16 抑癌基因是重要的细胞周期调控基因。p16 基因编码的蛋白即 p16, 它是细胞周期素依赖激酶(CDK)的抑制剂, 可阻止细胞从 G₁ 期进入 S 期, 抑制 DNA 合成和细胞增殖; 一旦 p16 基因失活而不能正常表达时, 使细胞增殖失控而形成肿瘤^[9]。有研究发现, p16 蛋白在正常胃粘膜上皮中呈高度表达, 不典型增生时则明显下降, 而在胃癌组织中略有回升, 抑癌基因蛋白 p16 表达减弱可能是导致癌细胞过度增殖的原因之一^[10]。本实验结果表明, 中药善胃方可以提高胃癌前病患者 p16 表达水平, 提示善胃方可能具有抑制胃粘膜组织的过度增殖, 逆转肠化及异型增生, 防止细胞失控性生长的作用。有研究表明, 原癌基因的激活及过度表达, 可导致细胞的恶性转化, Ras 原癌基因编码蛋白 p21, 其在一定水平持续过表达与肿瘤启动有关; p21 蛋白阳性提示细胞分裂增殖功能旺盛或有恶变倾向; 而下调 p21 水平能阻断癌前病变细胞的恶性增殖。^[11,12] 本

临床研究表明,治疗组中患者 p21 表达与治疗前相比显著下降, $P < 0.01$, 提示善胃方可能通过纠正其增殖异常而达到治疗目的, 阻断其向胃癌的转化。

参考文献

- 1 刘宾. 实用胃镜学. 太原: 山西教育出版社, 1994. 1-95.
- 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: 261-262.
- 3 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). 中西医结合杂志, 1990, 10: 318-319.
- 4 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 北京: 中华人民共和国卫生部, 1995. 118-121.
- 5 全国胃癌防治研究协作组病理组. 胃及十二指肠粘膜活检病理. 沈阳: 辽宁人民出版社, 1981. 29-32.
- 6 Teh M, Lee YS. An immunohistochemical study of ras oncoprotein expression in gastric carcinoma. Cancer, 1993, 72: 1846-1848.
- 7 朱舜时, 夏书军, 陈晓宇, 等. 叶酸治疗萎缩性胃炎并干预胃癌生成的分子生物学机制. 胃肠病学, 2002, 7(2): 86-89.
- 8 孙志广, 李春婷, 单兆伟, 等. 益气清热活血方治疗慢性萎缩性胃炎及其癌前期病变的临床研究. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2001, 17(6): 349-352.
- 9 Pang D, Bates S, Maun DJ. Lack of cyclin D-CDK complexes in Rb-negative cells correlates with high level of p16 IML/MTSH tumor suppressor gene product. Emboj, 1995, 14(3): 503.
- 10 圣修, 马金龙, 王家耀. 胃癌 p16 和 cyclinD1 的表达及意义. 中华病理学杂志, 2001, 30(4): 285.
- 11 吕有勇. 多基因突变与胃粘膜细胞癌变的关系. 中华消化杂志, 1996, 16(1): 9.
- 12 吴云林. 消化病与内镜. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1998. 89.

(收稿日期: 2004-11-01)

• 论著 •

自拟消疹汤加味治疗慢性荨麻疹疗效观察

傅南琳¹ 孔昭遐²

【摘要】 目的 探讨中药治疗慢性荨麻疹的疗效。**方法** 以祛风活血为基本法则, 自拟消疹汤(蝉蜕、白蒺藜、白鲜皮、地肤子、徐长卿、丹参、当归、生甘草)加味, 1 个月为 1 个疗程。**结果** 基本痊愈 30 例(36.6%), 显效 35 例(42.7%), 有效 12 例(14.6%), 无效 5 例(6.1%), 显愈率为 79.3%。大部分病人 1 周左右症状得到改善, 12 天左右症状消失, 且无嗜睡、头昏等副作用。其疗效不受性别、年龄、病程、病情轻重等的影响。**结论** 消疹汤治疗慢性荨麻疹具有较好的疗效, 且无副作用。

【关键词】 荨麻疹; 祛风活血法; 中医药疗法

慢性荨麻疹是一种皮肤科常见病, 易反复发作。西医常用抗组胺药, 但一些患者不能耐受其产生的嗜睡等副作用。我们以祛风活血为基本法, 自拟消疹汤, 结合辨证加药施治, 取得了满意的疗效, 现将 2001 年 2 月—2003 年 5 月所治的 82 例慢性荨麻疹病人的疗效总结如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照《中医病证诊断疗效标准》^[1]有关荨麻疹的诊断标准制定。风热证: 风团鲜红, 灼热剧痒, 得寒则舒, 遇热易发或加重, 或伴发热、咽痛, 舌边尖红或淡红, 苔薄黄, 脉浮数; 风寒证: 风团色白或淡红, 得热则舒, 遇风寒易发或加重, 舌淡, 苔薄白, 脉浮紧;

气虚证: 平素体虚, 易于感冒、出汗、疲劳, 舌淡, 苔薄白, 脉弱。

1.2 一般资料

82 例均为多次治疗仍反复发作或无效而来我门诊治疗的慢性荨麻疹患者, 其中男 38 例, 女 44 例; 病程最短者 2 个月, 最长者 20 年, 平均(2.13±3)年, 其中≤6 个月 30 例(36.6%), 7 个月~15 例(18.3%), 13 个月~16 例(19.5%), 2 年~21 例(25.6%); 年龄最小 6 岁, 最大 60 岁, 平均(31±12)岁, ≤20 岁 16 例(19.5%), 21 岁~48 例(58.5%), >40 岁 18 例(22.0%); 5 例病程中有腹痛、腹泻, 甚至有喉头水肿, 出现呼吸困难、窒闷, 16 例皮肤划痕征阳性, 12 例月经前易发或加重(占女性患者的 27.3%); 风热证 45 例(54.9%), 风寒证 10 例(12.2%), 表虚风热证 12 例(14.6%), 表虚风寒证 15 例(18.3%)。所有病例服中药前 1 周均停药抗