

胃萎方治疗胃癌前期病变的疗效 及其干预相关癌基因表达的研究※

● 陈丽凤 吴耀南[▲]

摘要 目的:观察胃萎方治疗胃癌前期病变(Gastric Precancerous Lesions, GPL)患者的临床疗效及其对相关癌基因表达的干预情况。方法:将纳入研究的60例患者随机分为治疗组30例、对照组30例,治疗组使用胃萎方,对照组使用胃复春,观察治疗前后两组患者中医临床症状积分的变化、临床疗效及胃粘膜P53、CerbB-2、PCNA表达变化情况。结果:两组治疗后症状积分均明显降低,治疗组比对照组降低更明显($P < 0.05$);治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$);治疗后治疗组患者胃黏膜P53、CerbB-2和PCNA的表达较对照组明显降低($P < 0.05$)。结论:运用胃萎方治疗GPL具有良好的临床疗效;可以直接影响其胃粘膜P53、CerbB-2和PCNA癌基因的表达,对GPL癌变的进程有直接干预作用。

关键词 胃萎方 胃癌前期病变 P53 CerbB-2 PCNA

胃癌是起源于胃粘膜上皮的恶性肿瘤,而胃癌前期病变(Gastric Precancerous Lesions, GPL)是从正常胃粘膜向胃癌转化过程中的一个重要阶段,其发病机制十分复杂,至今仍未能完全阐明。积极探讨GPL的发病机制并设法减缓,甚至逆转其发展趋势,成为胃癌二级防治的重点内容。目前西医对GPL尚无特效疗法,中医药对本病的治疗有着较大的优越性和广阔的发展前景,众多临床报道及病理检查证实,中医药可使部分慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生及异型增生发生明显的逆转,使胃癌的预防成为可能^[1]。

胃复春是第一个被国家食品药品监督管理局批准用于治疗胃癌前期病变的国家中药保护品种^[2],临床研究发现胃复春对胃癌前期病变具有良好的治疗作用^[3,4,5]。本研究以胃复春作为对照,以胃萎方治疗GPL,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年1月-2015年9月厦门市中医院符合纳入标准的门诊及住院患者60例,随机分为治疗组和对照组,每组各30例。治疗组男16例,女14例;年龄26~60岁,平均 48 ± 8.73 岁;病程3~26年,平均 8 ± 4.23 年。对照组男15例,女15例;年龄29~60岁,平均 49 ± 6.82 岁;病程2~23年,平均 7 ± 4.89 年。两组患者在性别、年龄、病程等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《实用内科学》中胃癌前期病变的诊断标准^[6]:慢性萎缩性胃炎伴大肠不完全型肠化(Ⅱb型)和/或异型增生。

1.3 纳入标准 ①符合诊断标准;②纳入试验前1个月内需行胃镜及病理检查;③年龄18~65岁;④受试者知情同意,并签署相关《知情同意书》。

1.4 排除标准 ①已确诊为胃癌的患者;②其它脏器系统有严重病变或确诊有癌变者、精神病者;③妊娠或正准备妊娠的妇女,哺乳期妇女;④过敏体质或对多种药物过敏者。

1.5 治疗方法 ①治疗组:予自拟方“胃萎方”治

※基金项目 福建省卫生厅中医药科研专项课题(No. wst201209)

▲通讯作者 吴耀南,男,主任医师,硕士研究生导师。主要从事脾胃病的中医临床研究。E-mail: drwuxm@163.com

●作者单位 福建中医药大学附属厦门市中医院(361009)

疗。药用:黄芪 15g,炒白术 12g,薏苡仁 30g,九节茶 30g,黄芩 10g,栀子 10g,清风藤 15g,红藤 20g,莪术 15g,菝葜 15g。水煎内服,每日 1 剂,加水 500ml 煎至 150ml,由厦门中医院煎药室统一代煎装包,每剂煎 2 次,分 2 次口服。②对照组:予中成药“胃复春”(杭州胡庆余堂药业有限公司生产,批号:120825)治疗,每次口服 4 片,1 日 3 次。两组均以 12 周为 1 个疗程,均治疗 2 个疗程。治疗期间停用一切影响本研究的药物。

1.6 观察指标

1.6.1 症状积分 参照《中药新药临床研究指导原则》中的慢性萎缩性胃炎症状分级量化标准^[7],观察胃痛、痞满、暖气、纳差、嘈杂、乏力、大便的改善情况,每 1 种症状分轻、中、重三级,分别记 1、2、3 分,治疗前记录 1 次,治疗后每天观察记录 1 次。

1.6.2 癌基因检测 治疗前后均进行胃镜检查,并取胃窦、胃角、胃体部及病灶明显处胃粘膜组织进行病理组织活检,新鲜标本用 10% 中性福尔马林溶液固定,石蜡包埋,4μm 厚度切片,HE 染色,并进一步行免疫组化检查,应用计算机病理图像分析系统对 P53、CerbB-2 和 PCNA 的表达进行多参数测量,定量分析及量化评判。

1.7 疗效判定标准 根据《中药新药临床研究指导原则》^[7]中规定的慢性萎缩性胃炎疗效评定标准。

1.8 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 症状积分比较 两组治疗后症状积分均较治疗前明显降低($P < 0.05$),其中治疗组比对照组降低更明显($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 症状积分比较情况(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	27.52 ± 3.43	4.39 ± 1.67 ^{*△}
对照组	30	27.36 ± 4.2	10.58 ± 3.29 ^{*△}

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.2 临床疗效比较 治疗组总有效率为 86.7%,对照组总有效率为 63.3%,治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前后临床疗效对比情况(n·%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	12(40.0)	14(46.7)	4(13.3)	26(86.7) [*]
对照组	30	9(30.0)	10(33.3)	11(36.7)	19(63.3)

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

2.3 癌基因 P53 的表达水平比较 治疗后两组患者胃黏膜 P53 阳性率均较治疗前明显降低($P < 0.05$),治疗组阴性率高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 癌基因 P53 的表达水平对比情况(n·%)

P53	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阳性	17(56.67)	5(16.67) [*]	18(60.00)	8(26.67) [*]
阴性	13(43.33)	25(83.33) [△]	12(40.00)	22(73.33)

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.4 癌基因 PCNA 的表达水平比较 治疗后两组患者胃黏膜 PCNA 阳性率均较治疗前明显降低($P < 0.05$),治疗组阴性率高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 癌基因 PCNA 的表达水平对比情况(n·%)

PCNA	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阳性	22(73.33)	6(20.00) [*]	21(70.00)	9(30.00) [*]
阴性	8(26.67)	24(80.00) [△]	9(30.00)	21(70.00)

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.5 癌基因 CerbB-2 的表达水平比较 治疗后两组患者胃黏膜 CerbB-2 阳性率均较治疗前明显降低($P < 0.05$),治疗组阴性率高于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 癌基因 CerbB-2 的表达水平对比情况表(n·%)

CerbB-2	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阳性	12(40.00)	7(23.33) [*]	11(36.67)	8(26.67) [*]
阴性	18(60.00)	23(83.33) [△]	19(63.33)	22(73.33)

注:与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。

3 讨论

根据 GPL 的临床特征,本病可归属中医“胃痞”“胃脘痛”“痞满”等范畴。白长川等^[8]认为其病位在胃,脾胃虚弱,因虚而郁滞成症结,形成了 GPL 之标证、变证,标本互为因果,最终导致虚、滞、湿、热、瘀夹杂的本虚标实之病理。杨炳初^[9]认为本病为一种虚实夹杂、寒热错杂、本虚标实的病证,涉及脾胃肝等脏腑功能失调,尤以“气虚血瘀,湿热内结”为主要病理特点。张子理^[10]认为 GPL 因病时日久,常虚实相兼,以脾胃虚弱为本,气滞血瘀、湿热邪毒为标。李圣亮等^[11]认为 GPL 的病机就是脾虚、湿热、血瘀。杜艳茹等^[12]认为 GPL 病因是由于长期饮食不节,情志不畅,导致气机郁滞,湿热内阻,瘀血停滞,胃粘膜受损而致肠化生及异型增生,湿热瘀血为其发病及病机的关键所在,运用清热利湿、活血化瘀法治疗 GPL 乃治病求本之法。

GPL 常由慢性浅表性胃炎病久迁延而致,久病则虚,故胃病日久必致脾“虚”;脾虚失运,则湿“停中焦”;而各种致病因素均可致滞,如食积中焦则气阻,肝郁不疏则气滞,寒邪内留则气凝;而阻滞日久必然导致化“热”,如食滞中焦可以酿生湿热,肝气郁滞可以化火,寒邪郁久亦可化热;滞重久病入络则成“瘀”,瘀则胃失荣养,而致粘膜灰白,粘膜下血管显露,渐致粘膜萎缩,出现肠化生或异型增生^[13]。故本病特点为因邪致虚,因虚邪恋,因虚生邪,以“虚、湿、热、瘀”为其主要病机。另外,近年临床 GPL 以脾虚湿热瘀证多见亦有两个原因:其一,当今生活水平提高,多食肥甘厚腻,易酿生湿热,而饮食不节,日久则损伤脾胃致脾虚;其二,现代人们生活节奏加快,工作紧张,起居无常,思虑焦躁,易致气郁气滞,气滞日久则血行不畅,导致血瘀内阻。这与近年国内一些中医脾胃病专家的看法基本一致^[14]。

因此,本课题组采用健脾利湿清热活血法,予自拟“胃萎方”进行治疗。方中黄芪有补气升阳、行水消肿、托毒生肌之功,《珍珠囊》谓其“益胃气,去肌热”;白术健脾益气,燥湿利水,《医学启源》谓其“除湿益燥,和中益气。其用有九:温中,一也;去脾胃中湿,二也;除胃热,三也;强脾胃;进饮食,四也;和胃生津液,五也;去肌热,六也……”;九节茶清热解毒,通络,活血散结,《闽东本草》曰其“健脾,活血”;莪术破血行气,消积止痛,《医学入门·本草》言其“能逐水,治心脾病,破气痞”,《日华子》谓其“治一切气,开胃消食,

……下血及内损恶血等”;红藤清热解毒,活血止痛,祛风除湿;清风藤祛风利湿,活血解毒;栀子泻火除烦,清热利湿,凉血止血,消肿解毒,《本经》言其“主五内邪气,胃中热气”;黄芩清热燥湿,泻火解毒;《别录》曰其“疗痰热,胃中热,小腹绞痛,消谷,利小肠”;菝葜祛风利湿,解毒消痈,《品汇精要》谓其“散肿毒”;薏苡仁健脾渗湿,舒筋除痹,消痛,《本草再新》言其“补脾土,泻脾火,……追风去湿,下气宽中”,《神农本草经百种录》曰其“专除阳明之湿热”。

方中黄芪、白术共为君药,治脾胃虚弱之本,起扶正祛邪之功;红藤、栀子、莪术、黄芩等合用以清热解毒,活血化瘀,消积祛湿,共为臣药,协助君药以消除本病之“滞、热、瘀”;九节茶、清风藤、菝葜等共为佐药加强清热解毒利湿之效;薏苡仁为阳明药,能健脾益胃,专除阳明之湿热为使药。全方君臣佐使相互协调,共奏清热祛湿,活血化瘀,益气健脾之功。

胃癌居消化系肿瘤之首^[15],其发生、发展机制颇为复杂,涉及一系列遗传学改变,包括癌基因的激活和抑癌基因的失活,研究亦表明肿瘤的形成不仅是细胞增殖增强,也是细胞凋亡受到抑制的结果^[16]。P53、CerbB-2、PCNA 的异常表达与 GPL 的关系引起了高度重视。其中 P53 基因是至今为止发现的与人类肿瘤关系最为密切的抑癌基因,其缺失或突变,可导致细胞向恶性转化^[17]。野生型 P53 基因是细胞生长的负调节因子,其能够监视细胞基因组的完整性,修复各种因素导致的 DNA 损伤及清除各种有癌变倾向的细胞等作用而起抑癌作用^[18-20]。当 P53 基因发生突变时,便失去了对细胞生长、凋亡、DNA 修复等的调控作用,由抑癌基因转变成癌基因,引起细胞的转化和癌变^[21]。PCNA 是高度保守的细胞核内表达蛋白,对 DNA 复制是必需物质,是重要的调节蛋白,在细胞复制和 DNA 修复的过程中表达,在胃癌方面,Isozaki H 等^[22]研究发现,PCNA 在淋巴结转移的患者中表达阳性率显著高于无淋巴结转移的患者,在晚期胃癌组织中 PCNA 的阳性率也远远高于早期胃癌患者。此外 PCNA 的高表达还与肿瘤大小、浸润深度等相关^[23]。由此可见,PCNA 可以反映胃癌细胞的增殖能力,且具有较高肿瘤增殖能力的胃癌患者淋巴结转移率也越高。原癌基因 CerbB-2 为 EGF 样受体,具酪氨酸激酶活性,可与表皮生长因子样物质结合,促进细胞分裂、增生和转化,该基因可通过扩增和蛋白产物的过表达参与肿瘤的发生、发展,并与预后有关。CerbB-2 过度表达与分化较好的胃癌呈正相关,在少

量分化程度较差的胃癌中也有表达^[24]。

现代药理学研究证实本方中的黄芪、白术、九节茶、莪术、薏苡仁、菝葜等多种中药均对多种肿瘤有明显的抑制作用,本课题研究两组患者治疗前后 P53、PCNA、CerbB-2 基因阳性细胞的表达率,结果提示,两组治疗后的各基因蛋白的表达率均较治疗前明显降低,尤其以胃萎方治疗后各基因表达减少均更明显。由此说明,胃萎方对 P53、PCNA、CerbB-2 基因均有调控作用。胃萎方健脾益气可增加机体抵御邪气的能力,清热利湿可促进胃粘膜细胞代谢废物的清除,活血通络还可促进胃粘膜的微循环,增强机体对胃粘膜的自我调控以及促进胃粘膜的新陈代谢,胃萎方可能通过多渠道、多因素干预了 P53、PCNA、CerbB-2 基因的表达,从而抑制胃黏膜组织的过度增殖,增加了胃黏膜细胞凋亡,逆转肠化及异型增生,防止细胞失控性生长,阻断其向胃癌的转化,从临床疗效及基因表达情况观察来看胃萎方对临床症状的改善与 P53、PCNA、CerbB-2 基因蛋白表达的降低具有统一性,可有效防治 GPL 进一步进展为胃癌。

参考文献

- [1] 杨炳初. 增萎消异汤治 79 例胃癌前期病变的疗效分析[J]. 上海中医药杂志, 1994, (3): 12-14.
- [2] 芦 兰, 金建军, 邢鲁奇, 等. 胃复春治疗胃癌前病变的疗效观察[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2010, 28(2): 86-88.
- [3] 郭虹敏. 胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎临床观察[J]. 中国厂矿医学, 2000, 13(3): 215-216.
- [4] 林 海. 胃复春治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变疗效观察[J]. 药物流行病学杂志, 2011, 20(6): 286-288.
- [5] 赵红, 周学锋. 胃复春治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变 144 例[J]. 临床药理学, 2004, 13(8): 70-71.
- [6] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 12 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1882.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 124-129.
- [8] 白长川, 李小贤. 李寿山治疗慢性萎缩性胃炎伴肠化的经验[J]. 辽宁中医杂志, 1993, 20(10): 4.
- [9] 杨炳初. 增萎消异汤治疗 79 例胃癌前期病变的疗效分析[J]. 上海中医药杂志, 1994, (3): 12-14.
- [10] 张子理. 中医辨证治疗胃癌癌前期病变的临床观察[J]. 北京中医, 1994, (3): 16-17.
- [11] 李圣亮, 陈运明. 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎胃癌前期病变的对比观[J]. 时珍国医国药, 2003, 14(3): 169-170.
- [12] 杜艳茹, 刘启泉, 王志坤. 胃康饮治疗胃癌前期病变 98 例[J]. 陕西中医, 2004, 25(1): 9-10.
- [13] 胡 玲, 劳绍贤. 胃癌癌前病变中医证候与凋亡相关癌基因 mRNA 表达的关系[J]. 广州中医药大学学报, 2004, 21(2): 81-84.
- [14] 张声生, 牧 童, 姜良铎. 慢性萎缩性胃炎癌前病变中医药防治研究的若干进展[R]. 长沙: 中华中医学会内科脾胃病分会, 2004.
- [15] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009 [J]. CA Cancer J Clin, 2009, (59): 225-249.
- [16] 吴耀南, 陈一斌, 王文凡, 等. 康胃颗粒治疗慢性萎缩性胃炎胃癌前期病变的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(9): 836-839.
- [17] Zhou Y, Li N, Zhuang W, Liu GJ, et al. P53 codon 72 polymorphism and gastric cancer: a meta-analysis of the literature [J]. Int J Cancer, 2007, (121): 1481-1486.
- [18] Wiman KG. Pharmacological reactivation of mutant p53: from protein structure to the cancer patient [J]. Oncogene, 2010, (29): 4245-4252.
- [19] Farnes M, Bykov VJ, Wiman KG. The p53 tumor suppressor: a master regulator of diverse cellular processes and therapeutic target in cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, (396): 85-89.
- [20] Oren M, Rotter V. Mutant p53 gain-of-function in cancer [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2010, (2): a001107.
- [21] 刘 伟, 余英豪, 欧阳学农, 等. P53 和 Ki67 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 世界华人消化杂志, 2011, 19(4): 367-373.
- [22] Isozaki H, Okajima K, Ichinona T, et al. Significance of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression in gastric cancer in relation to lymph node metastasis [J]. J Surg Oncol, 1996, 61(2): 106-110.
- [23] Lee KE, Lee HJ, Kim YH, et al. Prognostic significance of p53, nm23, PCNA and c-erbB-2 in gastric cancer [J]. Jpn J Clin Oncol, 2003, 33(4): 173-179.
- [24] 米建强, 杨石强, 沈铭昌. 胃癌及癌前病变组织中 CerbB-2 癌基因产物的表达[J]. 新消化病学杂志, 1997, 5(3): 152-153.

医 论

饮证属阳虚论

按: 饮证数条,《内经》《金匱》皆责之太阴,吾故曰脾阳不足,积水停污所致也。而嘉言云: 饮因于湿,有热有寒。言虽近理,实则模糊,不得不为之辨。天地江淮河汉,水行地中,振而不泄者,皆大气为之包举。人身之水注于经络,贯乎百骸,泽于皮毛,皆脾气为之摄运,苟中宫之阳一败,非泛滥则停污矣。即有湿热郁蒸,变而为败浊者,似属元阳为害,不得概指为寒然。诂知其为阳气困极,虚阳脱于外乎譬诸沟渠之水积而不流,有经寒沍而凝结者,有经烈日而秽浊者。经寒沍而凝结者,地之阳气不通于外也。经烈日而秽浊者,地之阳气尽浮乎外也。均谓之阳虚可也。然则饮症之属寒也,可知矣乎夫。

(摘自清· 芬余氏·《医源》)