

# 萎胃通调汤合穴位注射对慢性萎缩性胃炎 COX-2, Ki-67 因子的影响

詹亚梅<sup>1</sup>, 游绍伟<sup>2\*</sup>, 赵琦<sup>2</sup>, 何鲜平<sup>2</sup>

(1. 贵州省人民医院, 贵阳 550002; 2. 贵阳中医学院第二附属医院, 贵阳 550003)

**[摘要]** **目的:**探讨贵州草药组方的萎胃通调汤内服合复方当归注射液穴位注射对慢性萎缩性胃炎(CAG)治疗的临床疗效。**方法:**将符合诊断标准的120例患者,随机分为中药组(萎胃通调汤组)、穴位组、中药加穴位组(萎胃通调汤加穴位注射组)、胃复春对照组4组,分别治疗3个月。观察4组患者治疗前后临床症状积分、病理情况以及环氧合酶-2(COX-2),兔抗人增殖细胞核抗原单克隆抗体(Ki-67)积分的变化情况。**结果:**治疗组中药加穴位组临床症状较其他3组有明显改善( $P < 0.05$ ),病理改变也优于其他3组( $P < 0.05$ ),其中胃黏膜肠上皮化生与萎缩的变化具有显著性差异( $P < 0.05$ );4组治疗前后COX-2, Ki-67的蛋白表达积分也有明显的变化( $P < 0.05$ )。**结论:**萎胃通调汤内服合复方当归注射液穴位注射对CAG的临床症状、病理变化、COX-2, Ki-67的蛋白表达积分有明显的改善作用。

**[关键词]** 萎胃通调汤; 穴位注射; 慢性萎缩性胃炎; 环氧合酶-2; 兔抗人增殖细胞核抗原单克隆抗体 Ki-67

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)18-0184-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014180184

## Observation of Clinical Effects on COX-2, Ki-67 Expression in CAG Patients by Acupuncture Point Injection with Weiwei Tongtiao Tang

ZHAN Ya-mei<sup>1</sup>, YOU Shao-wei<sup>2\*</sup>, ZHAO Qi<sup>2</sup>, HE Xian-ping<sup>2</sup>

(1. People's Hospital of Guizhou province, Guiyang 550002, China;

2. Second Affiliated Hospital Guiyang University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550003, China)

**[Abstract]** **Objective:** The purpose of this paper is to observe the clinical effect of taking Weiwei Tongtiao tang—a prescription from herbal medicine in Guizhou province and combining with injection into acupuncture point on treating chronic atrophic gastritis (CAG). **Method:** Randomly 120 cases which meet the diagnostic criteria were divided into 4 groups to cure by 4 different methods, the 1st method was only to take Weiwei Tongtiao tang ( $n = 30$ ), the 2nd was only to choose acupuncture point injection ( $n = 30$ ), the 3rd was to combine taking Weiwei Tongtiao tang and injection into acupuncture point ( $n = 30$ ), while the 4th was only to take Weifuchun tablet ( $n = 30$ ). After 3 months treatment, the score changes of clinical symptom and pathological signs before and treatment were compared. **Result:** We discovered that there was obvious improvement in the 3rd group comparing to others ( $P < 0.05$ ), and the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and Ki-67 of each group also improved evidently ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** It was suggested that Weiwei Tongtiao tang combining with acupuncture injection can obviously improve clinical symptom of CAG.

**[Key words]** Weiwei Tongtiao tang; acupuncture point injection; chronic atrophic gastritis; cyclooxygenase-2; Ki-67

**[收稿日期]** 20130826(015)

**[基金项目]** 2010年贵州省科技计划课题项目([2010]LKZ7004)

**[第一作者]** 詹亚梅, 硕士, 主管药师, 从事中药方剂学研究, Tel: 0851-5928047, E-mail: zhanyameiysw@163.com

**[通讯作者]** \* 游绍伟, 硕士, 副主任医师, 从事消化系统疾病的中医药治疗研究, Tel: 0851-5559052, E-mail: 545926817@qq.com

慢性萎缩性胃炎(CAG)是消化系统常见疾病,据统计<sup>[1]</sup>,CAG的癌变率为2.5%,而在胃癌的高发区为6%,经10~20年随访,平均胃癌发生率达10%以上。CAG作为癌前疾病,积极探索其治疗具有重要的临床意义。贵阳中医学院第二附属医院消化内科经过多年临床实践和实验研究发现,由四君子汤合丹参饮加贵州草药组方的姜胃通调汤内服配合复方当归注射液穴位注射,内治、外治相结合治疗慢性萎缩性胃炎,取得了较好的临床疗效。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 所有病例均来自2011年5月—2013年5月贵阳中医学院第二附属医院消化内科门诊及住院患者20例。随机分为4组:中药组30例,男12例,女18例,平均年龄( $39.3 \pm 12.15$ )岁,平均病程( $9.37 \pm 5.81$ )年;穴位组30例,男14例,女16例,平均年龄( $40.13 \pm 13.47$ )岁,平均病程( $9.83 \pm 5.71$ )年;中药加穴位组30例,男15例,女15例,平均年龄( $42.67 \pm 13.08$ )岁,平均病程( $8.27 \pm 4.70$ )年;胃复春对照组30例,男13例,女17例,平均年龄( $40.3 \pm 13.33$ )岁,平均病程( $8.77 \pm 5.33$ )年。4组的一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 所有病例均符合慢性胃炎中西医诊断、辨证和疗效标准<sup>[2-3]</sup>。

**1.3 纳入标准** 符合慢性萎缩性胃炎诊断标准、中医证候诊断标准;纳入试验前1个月内检查证实诊断;受试者年龄范围在18~65岁。

**1.4 排除标准** 合并消化性溃疡、胃黏膜有重度异型增生或病理诊断疑有恶变者;合并心、脑、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者;妊娠或准备妊娠妇女,哺乳期妇女;过敏体质和对多种药物过敏者;不符合纳入标准,未按规定服药,在观察期间加用其他中、西药治疗,无法判定疗效,资料不全影响疗效或安全性判定者。

**1.5 治疗** 中药组给予姜胃通调汤内服。基本方:太子参15g,白术15g,茯苓12g,木瓜9g,薏苡仁20g,预知子15g,丹参12g,檀香6g<sup>(后下)</sup>,砂仁6g<sup>(后下)</sup>,苦荞麦30g,六月雪30g,白芍12g,炙甘草6g。若舌淡红、苔薄、脉弦等气滞明显者,加川楝子12g,延胡索12g;若脘痞纳呆,舌淡红,苔腻者,加法半夏12g,厚朴10g;若口干便秘,舌红少津或苔少有裂纹者,加沙参15g,石斛10g,麦冬10g;若患者胃脘胀满,纳差,终日饱胀不易饥,大便亦常夹不消化食物残渣,可消积导滞,常用药为焦山楂10g,

谷芽10g,鸡内金10g等。上药水煎400mL,晨起及晚间睡前温服,每日1剂,连续服药3个月为1个疗程。穴位组给予复方当归注射液(四川升和药业股份有限公司,批号1107211)脾俞、胃俞穴位注射,每日1次,左右穴位交替进行治疗,每穴1mL,3个月为1个疗程。中药加穴位组则为两组治疗方法结合治疗。对照组给予胃复春片(杭州胡庆余堂药业有限公司,批号1105106),每日3次,每次4片饭前0.5h服用,连续服药3个月为1个疗程。治疗期间停用其他中西治疗药物,禁食刺激性食物,禁酒。4组均在1个疗程结束后停药,1~2周内尽快复查病理检查、免疫组化,并进行疗效评定。

## 1.6 观察指标

**1.6.1 临床症状** 用药前记录患者胃脘痛、痞满、嘈杂、口干、嗝气、乏力、纳差食少等情况,参照中药新药临床研究指导原则<sup>[3]</sup>的制定分级标准,按轻、中、重分别记1,2,3分,无则计为0分,并计算总积分,治疗结束后统计各项积分改变及总积分的变化情况。

**1.6.2 病理检查** 将病理情况按萎缩、肠化、异型增生分项记录<sup>[2]</sup>。采用积分法,各项病理改变按轻、中、重三级分别计为1,2,3分,无则计为0分,并计算总积分,治疗结束后统计各项病理积分改变及总积分的变化情况。

**1.6.3 胃黏膜环氧化酶-2(COX-2),Ki-67基因蛋白表达判定及评分标准判定标准** Ki-67以细胞核染为棕黄色为阳性;COX-2以细胞浆内出现明显的棕色颗粒为阳性。①根据着色阳性细胞数占整个视野细胞百分比,将其分为5级:<5%(0分);5%~25%(1分);25%~50%(2分);50%~75%(3分);>75%(4分);②根据细胞染色强度,分为4级:- (0分);+(1分);++(2分);+++ (3分)两者相加,综合记分。

**1.7 统计学处理** 全部资料均采用SPSS 16.0统计软件,定量资料符合正态分布用 $t$ 检验,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为具有显著性差异。

## 2 结果

**2.1 4组患者症状改善情况比较** 4组患者治疗前各症状积分及总积分无显著性差异,4组患者经治疗后,胃脘痛、痞满、嘈杂、口干、嗝气、乏力、纳差食少的改变有显著性差异,中药加穴位组效果优于对照组( $P < 0.05$ );中药组、穴位组与对照组比较无显著性差异;口干的改变4组组间比较无显著性差异。

表 1 治疗前后 4 组患者症状改善情况 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	时间	分						
		胃脘痛	痞满	嘈杂	口干	暖气	乏力	食少纳呆
中药	治疗前	1.72 ± 0.88	1.73 ± 0.83	1.37 ± 0.89	1.63 ± 0.72	1.73 ± 0.74	1.30 ± 0.79	1.47 ± 0.90
	治疗后	0.77 ± 0.68 <sup>1)</sup>	0.93 ± 0.69 <sup>1)</sup>	0.53 ± 0.57 <sup>1)</sup>	0.77 ± 0.63 <sup>1)</sup>	0.63 ± 0.61 <sup>1)</sup>	0.60 ± 0.62 <sup>1)</sup>	0.57 ± 0.68 <sup>1)</sup>
穴位	治疗前	2.03 ± 0.81	1.67 ± 0.88	1.37 ± 0.67	1.43 ± 0.90	1.60 ± 0.81	1.37 ± 0.85	1.50 ± 0.82
	治疗后	1.17 ± 0.65 <sup>1)</sup>	1.20 ± 0.67 <sup>1)</sup>	0.80 ± 0.66 <sup>1)</sup>	0.73 ± 0.64 <sup>1)</sup>	0.83 ± 0.59 <sup>1)</sup>	0.80 ± 0.61 <sup>1)</sup>	0.77 ± 0.63 <sup>1)</sup>
中药加穴位	治疗前	2.07 ± 0.83	1.63 ± 0.85	1.37 ± 0.72	1.50 ± 0.82	1.53 ± 0.78	1.37 ± 0.81	1.47 ± 0.90
	治疗后	0.53 ± 0.68 <sup>1,2)</sup>	0.37 ± 0.49 <sup>1,2)</sup>	0.33 ± 0.55 <sup>1,2)</sup>	0.70 ± 0.53 <sup>1)</sup>	0.27 ± 0.45 <sup>1,2)</sup>	0.40 ± 0.56 <sup>1,2)</sup>	0.23 ± 0.43 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	2.00 ± 0.79	1.73 ± 0.78	1.17 ± 0.79	1.57 ± 0.68	1.50 ± 0.78	1.27 ± 0.87	1.47 ± 0.86
	治疗后	1.57 ± 0.73 <sup>1)</sup>	1.23 ± 0.73 <sup>1)</sup>	0.83 ± 0.70 <sup>1)</sup>	0.73 ± 0.58 <sup>1)</sup>	1.07 ± 0.69 <sup>1)</sup>	1.07 ± 0.78 <sup>1)</sup>	1.20 ± 0.81 <sup>1)</sup>

注:本组治疗前后比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 中药加穴位组与其他 3 组治疗同期比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$  (表 2~4 同)。

**2.2 治疗前后 4 组病理疗效比较** 4 组患者治疗前在萎缩、肠化、异型增生积分比较无显著性差异,经治疗后 4 组患者萎缩、肠化、异型增生积分与治疗前比较均有显著性差异;组间比较异型增生积分 4 组无显著性差异;但萎缩、肠上皮化生治疗前后的积分比较却有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 中药加穴位组明显优于对照组, 中药组、穴位组与对照组比较无显著性差异。中药加穴位组能明显改善 CAG 患者胃黏膜腺体萎缩、肠上皮化生。见表 2。

表 2 4 组患者治疗前后病理疗效比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	项目	例数	分	
			治疗前	治疗后
中药	萎缩	30	1.73 ± 0.74	0.80 ± 0.71 <sup>1)</sup>
	肠化	23	1.23 ± 0.90	0.33 ± 0.48 <sup>1)</sup>
	异型增生	20	0.87 ± 0.73	0.57 ± 0.63 <sup>1)</sup>
穴位	萎缩	30	1.70 ± 0.70	0.77 ± 0.68 <sup>1)</sup>
	肠化	22	1.20 ± 0.92	0.43 ± 0.57 <sup>1)</sup>
	异型增生	19	0.87 ± 0.78	0.63 ± 0.61 <sup>1)</sup>
中药加穴位	萎缩	30	1.73 ± 0.74	0.33 ± 0.48 <sup>1,2)</sup>
	肠化	22	1.13 ± 0.82	0.20 ± 0.41 <sup>1,2)</sup>
	异型增生	19	0.90 ± 0.80	0.53 ± 0.63 <sup>1)</sup>
对照	萎缩	30	1.73 ± 0.74	1.03 ± 0.81 <sup>1)</sup>
	肠化	23	1.13 ± 0.82	0.73 ± 0.69 <sup>1)</sup>
	异型增生	20	0.93 ± 0.78	0.70 ± 0.65 <sup>1)</sup>

**2.3 治疗前后 Ki-67 变化比较** 结果见表 3。4 组治疗前后积分有明显改变 ( $P < 0.05$ )。组间比较无统计学意义。

表 3 治疗前后 4 组 Ki-67 变化情况 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	积分/分	
	治疗前	治疗后
中药	4.17 ± 1.76	2.27 ± 1.05 <sup>1)</sup>
穴位	3.63 ± 1.59	2.37 ± 1.19 <sup>1)</sup>
中药加穴位	3.87 ± 1.80	1.30 ± 0.79 <sup>1)</sup>
对照	3.70 ± 1.58	2.43 ± 1.10 <sup>1)</sup>

**2.4 治疗前后 COX-2 表达的影响** 结果见表 3。4 组治疗前后积分有明显改变 ( $P < 0.05$ )。组间比较无统计学意义。

表 4 治疗前后 4 组 COX-2 改变情况 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	积分/分	
	治疗前	治疗后
中药	3.70 ± 1.74	2.07 ± 1.44 <sup>1)</sup>
穴位	3.97 ± 1.77	2.30 ± 1.49 <sup>1)</sup>
中药加穴位	3.87 ± 1.55	1.23 ± 0.77 <sup>1)</sup>
对照	4.07 ± 1.68	2.37 ± 1.45 <sup>1)</sup>

#### 4 讨论

CAG 被认为是一种癌前期状态,因而 CAG 防治越来越受到人们的重视。COX-2 既是正常胃肠组织表达的要素酶,又是诱导酶,在正常组织中无表达,在炎症区域则表达增加,其表达受多种因子(包括生长因子、细胞因子等)调节<sup>[4-5]</sup>。而在胃黏膜中 COX-2 蛋白表达越强,黏膜炎症越明显<sup>[6]</sup>。研究<sup>[7-9]</sup>显示从慢性浅表性胃炎-萎缩性胃炎-肠化生-不典型增生-早期胃癌-进展期胃癌的 COX-2 蛋白表达呈逐渐递增趋势,提示 COX-2 参与了胃癌形成的全过程;COX-2 主要通过促进细胞增殖,抑制细胞凋亡,增强肿瘤浸润转移能力,促进新生血管形成等机制参与肿瘤的发生和发展过程;COX-2 在慢性萎缩性胃炎伴癌前病变已经开始出现表达,随着肠上皮化生愈倾向于恶性趋势,COX-2 表达水平也逐渐增高。而 Ki-67 作为评价细胞的增殖指标,可将 Ki-67 用于临床研究,筛选药物,判断病人预后,指导诊断、治疗的有效工具<sup>[10]</sup>;COX-2, Ki-67 同时参与胃癌的发生<sup>[11]</sup>。

通过多年的临床观察,发现 CAG 病机属本虚标实,本虚以脾胃气阴两虚为主,标实有血瘀、热毒等。

因此补益脾胃法、益气养阴法、活血化瘀法、清热解毒法几乎贯穿于治疗的始终。针灸治疗 CAG 及癌前病变疗效明显,其中,穴位注射疗法具有简、便、廉、效、验等特点,一经用于临床后,便为广大医生所接受,并可在临床得到推广应用。腧穴是脏腑经络之气血输注和聚集于体表的部位,既是疾病的反映点,又是治病、防病、保健等的刺激点。在本疗法中,选用脾俞、胃俞两穴,是基于 CAG 的病因病机特点和此两穴的配伍特点。脾俞、胃俞配伍,具有健脾和胃、补益后天、益气活血之功效,是针对本病脾胃亏虚、血瘀阻络之病理特点。当归,归肝、心、脾经,味甘可补,既能补血,又可活血,《药性论》、《本草纲目》、《日华子本草》中均记载:当归可以治疗“心腹诸痛、润肠胃”、“肠胃冷”,故选用复方当归注射液穴位注射。姜胃通调汤为贵阳中医学院第二附属医院消化内科经验效方,是以四君子汤合丹参饮为基础加味化裁而成,包含贵州草药,方由太子参、白术、茯苓、木瓜、薏苡仁、预知子、丹参、苦荞麦、六月雪、檀香、砂仁、白芍、炙甘草组成。方中君药太子参、白术健脾益气,臣药丹参、檀香、砂仁、预知子活血祛瘀、行气止痛,佐药苦荞麦、六月雪、茯苓、薏苡仁、木瓜健脾清热除湿、理气和胃止痛,使药白芍、炙甘草酸甘化阴、调和肝脾,全方共奏健脾益气、活血化瘀、清热化湿、和胃止痛之功效;与复方当归注射液穴位注射配合治疗 CAG,内治、外治相结合,达到事半功倍的目的。

中药治疗可拓宽慢性胃炎的治疗途径<sup>[2]</sup>。姜胃通调汤内服合复方当归注射液脾俞、胃俞穴位注射治疗慢性萎缩性胃炎可能是降低胃黏膜 COX-2, Ki-67 表达而起到防治 CAG 作用的,减轻病变组织中 COX-2, Ki-67 的表达,降低病变组织的增殖活性,从而防止胃癌前病变向胃癌发展。因此,临床中有

较好疗效的姜胃通调汤内服合复方当归注射液脾俞、胃俞穴位注射治疗慢性萎缩性胃炎值得进一步研究探讨。

#### [参考文献]

- [1] 严固有. 慢性胃炎辨证与成分治疗[M]. 北京: 科学文献出版社, 2006: 32.
- [2] 中华医学会消化病分会. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(1): 45.
- [3] 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: 128.
- [4] 甘爱华, 许岸高, 刘集鸿, 等. 胃癌前病变环氧合酶-2 蛋白的表达及中医辨证[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(11): 28.
- [5] 邵恒郡, 于连珍, 孙亮, 等. 胃癌及癌旁组织中基因蛋白的表达[J]. 世界华人消化杂志, 2000, 17(8): 578.
- [6] Du Bois R N, Eberhart C F, Williams C S. Introduction to eicosanoids and the gastroenteric tract [J]. Gastroenterol Clin North Am, 1996, 25: 267.
- [7] 刘贵生, 龚均, 程鹏, 等. 用组织芯片技术研究环氧合酶-2 在不同亚型胃粘膜肠化生及胃癌中的表达[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(19): 1085.
- [8] 韩玉龙, 孙雷, 尹家俊. 环氧合酶-2 和肝细胞生长因子的表达在早期胃癌发生中的意义[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(4): 653.
- [9] Dempke W, Rie C, Grothey A, et al. Cyclooxygenase-2: an novel target for cancer chemotherapy [J]. Can Res Clin Oncol, 2001, 127(7): 411.
- [10] 孙明霞, 梦雅平, 张军力. Ki-67 抗原在临床疾病中的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2009, 41(11): 1337.
- [11] 朱艳丽, 刘亮, 崔颖, 等. COX-2, Ki-67 在胃癌发生发展中的表达及其相关性研究[J]. 黑龙江医药科学, 2010, 33(6): 31.

[责任编辑 邹晓翠]

欢迎投稿

欢迎订阅