消痞和胃胶囊治疗胃癌前病变 32 例临床研究

何孙香[1*]，熊泽民[1]，汪波[2]
(1. 江西省九江市中医医院，江西 九江 332000；2. 江西中医药大学，南昌 330004)

[**摘要**] **目的：**观察消痞和胃胶囊治疗胃癌前病变(PLGC)(肝胃气滞证)的临床疗效及对血清内皮素(ET-1)、胃泌素(GAS)和生长抑素(SST)水平的影响。**方法：**64 例 PLGC 患者采用随机按数字表法分为观察组和对照组各 32 例。两组均采用奥美拉唑镁肠溶片口服，20 mg/次，2 次/d；口服枸橼酸铋钾片，2 粒/次，2 次/d；口服克拉霉素片，0.25 g/次，2 次/d，疗程为 2 周。对照组同时加服胃复春片，4 片/次，3 次/d。观察组同时加服消痞和胃胶囊，6 粒/次，3 次/d。两组疗程均为 6 个月。进行肝胃气滞证评分；进行胃镜及病理检查，评价胃黏膜萎缩、肠化及异型增生程度；检测幽门螺杆菌(HP)；检测治疗前后 ET-1，GAS 和 SST 水平。**结果：**经有序资料卡方检验，观察组胃镜和病理学疗效均优于对照组($P<0.05$)；经卡方检验，两组治疗后胃黏膜萎缩改善情况优于治疗前($P<0.01$)，观察组胃黏膜萎缩改善优于对照组($P<0.05$)；治疗后第 3，6 个月，观察组肝胃气滞证评分均低于对照组($P<0.01$)；治疗后观察组肠化或(和)异型增生评分低于对照组($P<0.01$)；治疗后 1 个月，对照组 HP 清除率为 79.2%，观察组为 84%，两组比较差异无统计学意义；治疗后 6 个月，对照组 HP 感染率 40%，观察组为 17.14%，观察组 HP 感染率低于对照组($P<0.05$)；治疗后观察组血清 ET-1 和 GAS 水平低于对照组，SST 水平高于对照组($P<0.01$)。**结论：**消痞和胃胶囊能改善 PLGC(肝胃气滞证)患者临床症状、降低了 HP 的复发，对 PLGC 向胃癌的进展有一定的阻断作用，其机制可能与升高血清 SST 水平，降低 ET-1 和 GAS 有关。

[**关键词**] 胃癌前病变；消痞和胃胶囊；内皮素；胃泌素；生长抑素；幽门螺杆菌
[**中图分类号**] R287 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1005-9903(2014)24-0233-04
[**doi**] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014240233

Xiaopi Hewei Capsules Treatment on 32 Cases with Precancerous Lesions of Gastric Carcinoma

HE Sun-xiang[1*], *XIONG Ze-min*[1], *WANG Bo*[2]
(1. *Jiujiang City's Hospital of Traditional Chinese Medicine of Jiangxi Province*, *Jiujiang* 332000, *China*;
2. *Jiangxi Hospital of Traditional Chinese Medicine*, *Nanchang* 330004, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To observe the curative efficacy of Xiaopi Hewei capsules in treating precancerous lesions of gastric carcinoma (PLGC) which belonged to stagnation of liver-qi and stomach-qi, and to investigate its influence on endothelin (ET-1), gastrin (GAS) and somatostatin (SST). **Method**: Sixty-four patients with PLGC were randomly divided into control group (32 cases) and observation group (32 cases) by random number table. Patients in both groups received 20 mg omeprazole magnesium enteric-coated tablets, 2 bismuth potassium citrate tablets and 0.25 g clarithromycin tablet twice daily for 2 weeks. Patients in control group added 4 weifu Chun tablets thrice daily, and patients in observation group added 6 Xiaopi Hewei capsules thrice daily for 6 months. Scores of stagnation of liver-qi and stomach-qi were evaluated. Gastroscope and pathology were carried out and scores of atrophy of gastric mucous, degree of intestinal metaplasia and dysplasia were graded. *Helicobacter pylori* (HP) was detected. The levels of ET-1, GAS and SST were detected before and after treatment. **Result**: By ordinal data chi-square test, the results of gastroscopy and pathological in observation group were superior to those in control group ($P<0.05$). Improvement of gastric mucosa atrophy in both groups was better than before according to chi-square test ($P<0.01$), while the observation group obtained better results ($P<0.05$). Liver-qi stagnation syndrome score in observation group was less than that in control group at the third and sixth months after treatment ($P<0.01$). Scores of intestinal metaplasia or (and) dysplasia in observation group were less than those in control group ($P<0.01$). Clearance of HP in control group was 79.2%, while the

[**收稿日期**] 20140814(203)
[**通讯作者**] * 何孙香，主治医师，从事中医肿瘤的治疗工作，Tel：15879221893，E-mail：hhhtwsstwtx@126.com

data in observation group was 84%. There was no significant difference between both groups. Infection rate of HP in control group was 40%, while the data in observation group was 17.14%. Infection rate in observation group was lower than that in control group after 6-month treatment ($P < 0.05$). Levels of serum ET-1 and GAS in observation group were less than those in control group, SST level in observation group was higher than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion**: Xiaopi Hewei capsules could improve clinical symptoms with PLGC patients (liver-qi stagnation syndrome), reduce the recurrence of HP. It has certain blocking effect on the progression from PLGC to gastric cancer. Its mechanism may be related to enhancing the serum level of SST and reducing the serum levels of ET-1 and GAS.

[**Key words**] precancerous lesions of gastric cancer; Xiaopi Hewei capsules; endothelin; gastric secrete element; somatostatin; *Helicobacter pylori*

胃癌前病变(PLGC)包括肠化(IM)和异型增生(Dys)两种病理组织改变,是一些胃癌前疾病如慢性萎缩性胃炎(CAG)、胃溃疡、胃息肉等向胃癌(GC)转化的一个重要阶段。对 PLGC 进行逆转或阻断降低胃癌的发病率及病死率的关键所在,既往西医采取定期内镜活检随诊,发现癌变则手术治;近来年针对 PLGC 产生的遗传因素和环境因素采取 HP 根除治疗、抗氧化维生素治疗及环氧合酶-2 抑制剂治疗,但作用环节、作用靶点比较单一,难以获得较好的疗效。

近年来临床观察显示大量萎缩性胃炎及癌前病变患者长期服用中药及中成药治疗后,症状得以改善,也有部分研究显示病理组织学得以逆转或阻断,显示出了中医药的良好干预前景[2]。胃癌前病变属于中医"胃痞"范畴,消痞和胃胶囊能理气和胃,消痞止痛,用于胃痞诸症的治疗,本研究观察了消痞和胃胶囊治疗 PLGC 临床疗效及可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 64 例患者均来自 2012 年 6 月—2014 年 2 月九江市中医医院肿瘤科 36 例和江西中医药大学附属医院肿瘤科 28 例。采用随机按数字表法分为观察组与对照组各 32 例。对照组中男 18 例,女 14 例;年龄 33 ~ 70 岁,平均(50.5 ± 10.3)岁;IM 15 例,Dys 17 例;幽门螺杆菌(HP)阳性 24 例;观察组中男 17 例,女 15 例,年龄 31 ~ 68 岁,平均(49.5 ± 9.6)岁;IM 16 例,Dys 16 例;HP 阳性 25 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国慢性胃炎共识意见》[3]制定:根据内镜下表现及病理学检查进行确诊。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》关于慢性萎缩性胃炎的诊断标准及肝胃气滞证辨证。肝胃气滞证:胃脘胀痛拒按或脘腹痞闷不舒;嗳气较多,得嗳则舒;时有泛酸;口苦口黏;食少;大便不畅,症状常因情志因素诱发或加重;舌苔薄白,脉弦。

1.2.3 HP 诊断标准 采用尿素呼气试验进行诊断[3]。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准:①符合 PLGC 诊断及肝胃不和辨证标准者;②年龄 30 ~ 70 岁;③患者均同意参加研究观察,并配合治疗及随访。排除标准:①诊断为消化性溃疡者或胃黏膜有重度异型增生或病理诊断为胃癌者;②合并严重心、脑、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者;③精神病患者难以配合治疗者;④妊娠及哺乳期妇女;⑤对已知药物过敏和严重过敏体质者。

1.4 治疗方法 两组患者均进行基础治疗,口服奥美拉唑镁肠溶片(阿斯利康制药有限公司,国药准字 J20030105),20 mg/次,2 次/d;口服枸橼酸铋钾片(江西药都仁和制药有限公司,国药准字 H20093790),2 粒/次,2 次/d;口服克拉霉素片(宁夏启元药业有限公司,国药准字 H20064944),0.25 g/次,2 次/d。基础治疗疗程为 2 周。

对照组同时加服胃复春片(杭州胡庆余堂药业有限公司,国药准字 Z20040003),4 片/次,3 次/d。观察组同时加服消痞和胃胶囊(贵阳永乐药业有限公司,国药准字 Z20025104),6 粒/次,3 次/d。两组疗程均为 6 个月。

1.5 观察指标 ①肝胃气滞证评分[6]:治疗前治疗后 3,6 个月各评价 1 次。②胃镜及病理检查[5]:胃黏膜萎缩,萎缩程度以胃固有腺体减少各 1/3 来计算。0,固有腺体数无减少;+,固有腺体数减少不超过原有腺体数的 1/3;++,固有腺体数减少介于原有腺体数的 1/3 ~ 2/3;+++,固有腺体数减少超过 2/

3，仅残留少数腺体，甚至完全消失。肠化：0（0分），无肠化；+（1分），肠化区占腺体和表面上皮总面积1/3以下；++（2分）：占1/3~2/3；+++（3分），占2/3以上。异型增生（即上皮内瘤变），根据不同程度分为轻（1分）、中（2分）、重度（3分）。治疗前及治疗后各评价1次；③采用13 C呼气试验检测幽门螺杆菌（HP），治疗前及治疗后1个月和6个月各评价1次。④血清内皮素（ET-1），采用酶联免疫法检测，试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供，批号1312061；血清胃泌素（GAS）和生长抑素（SST）水平采用放免法检测，南京建成生物科技公司试剂盒，批号20130217。

1.6 疗效标准[3] ①胃镜疗效。临床痊愈：活动性炎症消失，慢性炎症好转达轻度。显效：急性炎症基本消失，慢性炎症好转。有效：胃黏膜病变范围缩小1/2以上，炎症有所减轻。无效：达不到有效标准，甚至加重者。②病理疗效。临床痊愈：病理证实胃镜所见，腺体萎缩、肠化生和异型增生恢复正常或消失。显效：病理证实胃镜所见，腺体萎缩、肠化生和异型增生恢复或减轻2个级度或2个级度以上。有效：病理证实胃镜所见，急、慢性炎症减轻2个级以上，腺体萎缩、肠化生和异型增生减轻。无效：达不到有效标准，甚至加重者。

1.7 统计学方法 数据分析采用SPSS 17.0统计分析软件，计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，比较采用t检验，计数资料比较采用χ^2检验，以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者胃镜临床疗效比较 经Ridit分析，观察组胃镜患者疗效优于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表1。

表1 两组患者胃镜临床疗效比较 例

组别	临床治愈	显效	有效	无效
对照	8	11	6	7
观察	13	14	3	2

2.2 两组患者临床病理疗效比较 经Ridit分析，观察组临床病理疗效优于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表2。

表2 两组患者临床病理疗效比较 例

组别	临床治愈	显效	有效	无效
对照	7	12	7	6
观察	13	13	4	2

2.3 两组治疗前后胃黏膜萎缩情况比较 经卡方检验，治疗后两组胃黏膜萎缩改善情况优于治疗前（$P<0.01$）；治疗后观察组胃黏膜萎缩改善好于对照组（$P<0.05$），见表3。

表3 两组治疗前后胃黏膜萎缩情况比较

组别	时间	胃黏膜萎缩/分			
		−	+	++	+++
对照	治疗前	0	5	13	17
	治疗后	5	12	10	8
观察	治疗前	0	7	12	16
	治疗后	9	16	7	3

2.4 两组治疗前后肝胃气滞证评分、肠化或（和）异型增生评分比较 治疗后3个月，两组肝胃气滞证评分均比治疗前下降（$P<0.01$），观察组低于对照组（$P<0.01$）；治疗后6个月，两组肝胃气滞证评分、肠化或（和）异型增生评分均低于治疗前（$P<0.01$），观察组肝胃气滞证评分、肠化或（和）异型增生评分均低于对照组（$P<0.01$），见表4。

表4 两组治疗前后肝胃气滞证评分、肠化或（和）异型增生评分比较（$\bar{x} \pm s, n=32$） 分

组别	时间	肝胃气滞证	肠化或（和）异型增生
对照	治疗前	18.7±4.8	2.56±0.43
	疗后3个月	13.1±3.2[1)]	−
	疗后6个月	8.3±3.5[1)]	1.14±0.48[1)]
观察	治疗前	19.2±4.5	2.62±0.48
	疗后3个月	8.6±3.1[1,2)]	−
	疗后6个月	4.2±2.5[1,2)]	0.72±0.41[1,2)]

注：与本组治疗前比较[1)] $P<0.01$；与同期对照组治疗后比较[2)] $P<0.01$。

2.5 两组不同时点HP感染情况比较 治疗后1个月，对照组HP清除率为79.2%，观察组为84%，两组比较差异无统计学意义；治疗后6个月，对照组HP感染率40%，观察组为17.14%，观察组HP感染率低于对照组（$P<0.05$），见表5。

表5 两组不同时点HP感染情况比较 例

组别	治疗前	疗后不同时点HP感染情况	
		1个月	6个月
对照	24	5	14
观察	25	4	6

2.6 两组治疗前后血清ET-1，GAS和SST比较 两组治疗后血清ET-1和GAS水平比治疗前明显下

降,SST 水平比治疗前显著上升($P<0.01$);治疗后观察组血清 ET-1 和 GAS 水平低于对照组,SST 水平高于对照组($P<0.01$),见表 6。

表 6 两组治疗前后血清 ET-1,GAS 和 SST 比较($\bar{x}\pm s$,$n=32$)

$ng\cdot L^{-1}$

组别	时间	ET-1	GAS	SST
对照	治疗前	4.12±0.45	121.5±14.7	42.7±5.73
	治疗后	3.35±0.48$^{1)}$	86.9±10.8$^{1)}$	53.5±5.85$^{1)}$
观察	治疗前	4.18±0.49	118.8±13.9	41.8±5.64
	治疗后	2.65±0.36$^{1,2)}$	70.2±11.3$^{1,2)}$	65.1±6.72$^{1,2)}$

注:与本组治疗前比较$^{1)}$ $P<0.01$;与对照组治疗后比较$^{2)}$ $P<0.01$。

3 讨论

慢性萎缩性胃炎-胃黏膜肠上皮化生-胃黏膜不典型增生-胃癌转变模式目前在学术界较为公认。由于目前引起胃癌的原因不清,一级预防的实施非常困难,因此目前采取积极有效的措施阻断 IM,Dys 向胃癌发展是目前研究的核心。

目前 PLGC 的病因及发病机制仍然未完全阐明,主要与 HP 感染、亚硝基化合物、胃黏膜损伤等因素密切相关。研究认为 HP 毒性产物可能具有直接致癌和促进肿瘤发生的作用,HP 感染诱导胃黏膜上皮细胞凋亡和增殖失平衡,促进癌变发生;HP 能激活机体的免疫系统,从而造成免疫损伤[4]。因此现代医学主张对 PLGC 者采取抗 HP 治疗。

中医学认为 PLGC 常由感受外邪、饮食不节或吸烟饮酒、情志失调、禀赋不足等因素,导致血瘀、痰湿、湿热、热毒、气滞、食积等,互结积聚于胃府,致中州失养、损伤胃络,进而引起胃黏膜肿胀、组织增生而为病。胃癌前病变患者多有胃胀不舒,引由脾胃升降失司所致[5]。消痞和胃胶囊为苗族药,由隔山消、刺梨叶、杨柳枝和三七组成,其中隔山消消食健胃,理气止痛;刺梨叶解毒疗疮、止血,杨柳枝消肿止痛,三七活血化瘀、通络上痛,共奏理气和胃,消痞止痛之功。

本研究显示,消痞和胃胶囊在减轻肝胃气滞证评分、减轻肠化或(和)异型增生程度、改善胃黏膜萎缩程度方面是优于对照组药,其病理疗效和胃镜下疗效均优于对照组,提示了消痞和胃胶囊改善了 PLGC 的临床症状、对 PLGC 的进展有一定的阻断作用,有较好的临床治疗效果。

经中西医药物治疗后 1 个月,两组 HP 清除率均达 80% 左右,差异无统计学意义;再经 6 个月的观察,对照组 HP 感染率 40%,高于观察组的 17.14%,提示了消痞和胃胶囊持续服用降低了 HP 的复发,这对于阻断了 PLGC 的发展是有利的。

内皮素(ET)具有强烈的缩血管作用,能使胃黏膜的血流量下降,胃黏膜屏障被破坏,导致胃黏膜的损伤;ET 还可直接诱导肿瘤血管的新生,可促进原癌基因的转录,直接或间接参与细胞的增殖与抑制细胞凋亡,进而促使肿瘤细胞的生长,导致肿瘤的形成[6]。胃泌素(GAS)既能参与促进胃酸的分泌,保护胃黏膜的作用,又能参与胃黏膜炎症反应。研究显示 GAS 孵育可明显加强胃癌细胞 BGC823 的增殖能力,对胃癌细胞具有促细胞增殖能力[7]。生长抑素(SST)是一种调节肽,能抑制内分泌细胞产生的激素,对胃癌细胞的增殖指数起到抑制作用[8]。本组资料显示治疗后观察组血清 ET-1 和 GAS 水平低于对照组,SST 水平高于对照组,提示了能下调 PLGC 患者血清 ET-1 和 GAS 等致癌因子,上调 SST 等保护因子,从而有利于阻断 PLGC 向胃癌的发展。

[参考文献]

[1] 沈汉澄. 胃癌前病变:WHO 新标准与综合干预[J]. 浙江临床医学,2007,9(11):1441.
[2] 唐旭东,王萍,刘保延,等. 基于慢性胃肠疾病患者报告临床结局测量量表的编制及信度,效度分析[J]. 中医杂志,2009,50(1):27.
[3] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 胃肠病学,2006,11(11):74.
[4] 文学贵,彭安邦. 胃癌前病变研究[J]. 医学综述,2007,13(9):676.
[5] 安魏. 冯玉活辨治胃癌前病变的经验[J]. 陕西中医学院学报,2011,34(2):31.
[6] 贾刚,张为民. 内皮素-1 促肿瘤血管新生机制[J]. 现代肿瘤医学,2009,17(1):165.
[7] 程珊,丁一,张钦宪. Reg Ⅰ-shRNA 载体对胃泌素促胃癌细胞 BGC823 增殖作用的影响[J]. 广东医学,2012,33(1):65.
[8] 刘全忠. 生长抑素和表皮生长因子受体在人胃癌组织中的表达及意义[J]. 临床医学,2009,28(11):100.

[责任编辑 何希荣]