

健脾化痰解毒法对慢性萎缩性胃炎的临床疗效 及对细胞周期蛋白 E 表达的影响

郭亚蕾¹, 饶晶¹, 潘华峰^{1*}, 方家²

(1. 广州中医药大学, 广州 510405; 2. 江西省中医院, 南昌 330004)

[摘要] 目的: 观察健脾化痰解毒法对慢性萎缩性胃炎(CAG)癌前病变(PLGC)病人的疗效以及对细胞周期蛋白 E (Cyclin E protein)表达的影响。方法: 60 例患者随机分为治疗组 and 对照组各 30 例。另设 10 例健康对照组。对照组采用胃复春片, 4 片/次, 3 次/d。治疗组采用健脾化痰解毒法治疗, 常规水煎服分 3 次服用, 1 剂/d。疗程均为 24 周。观察两组的临床疗效、胃镜、病理及幽门螺杆菌(HP)的改变; 测定 Cyclin E 蛋白的表达量。结果: 治疗组总有效率 93.33%, 对照组总有效率 86.67%, 差异不明显; 治疗组胃镜总有效率(80.00%) 优于对照组(60.00%) ($P < 0.05$); 治疗组病理疗效总有效率(76.67%) 优于对照组(60.00%) ($P < 0.05$); 治疗组 HP 根除率(68.18%) 明显优于对照组(21.05%) ($P < 0.05$); 两组治疗后 Cyclin E 蛋白的表达均降低, 治疗组降低更显著($P < 0.01$)。结论: 健脾化痰解毒法能提高 CAG 胃镜及病理疗效, HP 根除率高; 健脾化痰解毒法能调节 Cyclin E 蛋白的表达, 从而阻止胃癌前病变发展。

[关键词] 健脾化痰解毒法; 慢性萎缩性胃炎; 癌前病变; 细胞周期蛋白 E

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)11-0292-04

[doi] 10.11653/syfy2013110292

[收稿日期] 20120602(680)

[基金项目] 广东省自然科学基金项目(S2011010003685)

[第一作者] 郭亚蕾, 在读博士, 从事脾胃病的临床与基础研究, Tel: 15914353638, E-mail: 770217837@qq.com

[通讯作者] * 潘华峰, 教授, 从事中医药防治胃肠疾病的临床与机制研究, Tel: 020-36585497, E-mail: gzphf@126.com

结型并有 IGR 的 MS 患者糖代谢、脂代谢及血压、BMI 等指标的变化, 可以看到痰热互结型合并 IGR 的 MS 患者中以 HbA1c $< 6.5\%$ 为主, 占 73%, 针对于此类患者, 益糖康可以有效降低患者餐后 2 hPG, TC 及 BP, 并对 FPG, TG, LDL-C, BMI 有降低趋势, 针对于 HbA1c $\geq 6.5\%$ 的患者, 益糖康可有效降低 FPG, TG, 收缩压及舒张压, 并对 2 hPG, HbA1c, TC, LDL-C, BMI 均有下降趋势。

综上, 复方益糖康可降低血糖、血压、血脂及 BMI, 改善患者预后, 并对不同的 HbA1c 水平有其不同的改善作用, 为 MS 患者带来福音, 适合于基层广泛应用, 同时为中药多靶点治疗代谢病提供科学依据。

[参考文献]

[1] 顾东风, Reynolds K, 杨文杰, 等. 中国成年人代谢综合征的患病率[J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13: 181.
[2] 王宾友, 刘雅, 黄晓波, 等. 成都地区老年人代谢综合征及其相关因素的流行病学调查[J]. 中国老年学杂

志, 2010, 30: 2498.

[3] 秦华珍, 柳俊辉. 黄芪治疗心血管疾病药理研究进展[J]. 广西中医学院学报, 2008(2): 69.
[4] 蔡旭兵, 潘立群. 黄芪在促血管再生中的应用[J]. 吉林中医药, 2009(9): 807.
[5] 陈晔, 孙晓生. 黄精的药理研究进展[J]. 中药新药研究及临床药理, 2010, 21(3): 3280.
[6] 金惠, 赵英博, 江维, 等. 茯苓药理作用及临床应用研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2008, 30(4): 59.
[7] 单俊杰, 田庚元. 白术糖复合物 AMP-B 的理化性质及降血糖活性的研究[J]. 药学学报, 2003, 38(6): 438.
[8] 严哲琳, 刘铜华. 国外单味中药提取物的降糖研究新进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(7): 106.
[9] 张玉军. 三七总皂苷的药理研究进展[J]. 广西医学, 2009(4): 589.
[10] 向芳. 葛根素注射液治疗代谢综合征 64 例临床观察[J]. 中医药导报, 2010, 16(11): 48.
[11] 姚军, 高妍. 餐后高血糖及其评价[J]. 中国实用内科杂志, 2004, 24(7): 395.

[责任编辑 何伟]

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130329.1415.012.html>

[网络出版时间] 2013-03-29 14:15

Effect of the Treatment of Jianpi Huayu Jiedu for Patients with Chronic Atrophic Gastritis and its Influence on Cyclin E Protein Expression

GUO Ya-lei¹, RAO Jing¹, PAN Hua-feng^{1*}, FANG Jia²

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. Jiangxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effect of the treatment of Jianpi Huayu Jiedu for the patients with chronic atrophic gastritis and its influence on the Cyclin E protein expression. **Method:** Sixty cases were divided into control group and treatment group ($n = 30$ each) randomly. Another 10 persons were selected as the healthy controls. The patients in the control group were given Weifuchun tablets of 4 tid. The cases in the treatment group were received Jianpi Huayu Jiedu decoction (one decoction divided taken 3 times daily). Clinical effect, endoscopic images, pathological changes and the effect on helicobacter pylori (HP) were observed in each group. The expression of Cyclin E protein in every group was investigated using immunohistochemistry. **Result:** The total effect in treatment group was 93.33%, that of the control group was 86.67%, having no significant difference. The endoscopic images (80.00%), pathological changes (76.67%) and the HP eradication rate (68.18%) in the treatment group were better than those (60.00%, 60.00% and 21.05%) in the control group, having significant difference ($P < 0.05$). The expression of Cyclin E protein was decreased after treatment in the both treatment group and control group, and the treatment group was also better than control group, with significant difference ($P < 0.01$). **Conclusion:** The treatment of Jianpi Huayu Jiedu can influence the expression of the Cyclin E protein in the patients with precancerous lesion of gastric carcinoma, so it may prevent the development of precancerous lesion of gastric carcinoma.

[Key words] treatment of Jianpi Huayu Jiedu; chronic atrophic gastritis; precancerous lesion of gastric carcinoma; Cyclin E protein

慢性萎缩性胃炎(CAG)是消化系统常见病之一,严重的危害着人们的健康,西医对CAG的基础研究取得了令人瞩目的进展,但尚无特效疗法,在治疗上多采用对症治疗,而且临床仍缺乏有效的逆转性的治疗手段,作者采用健脾化痰解毒法治疗本病,观察其疗效并探讨疗效机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 60例病例均为广州中医药大学第一附属医院2010年12月至2012年12月门诊及住院患者,其中门诊53例,住院7例,所有患者均经胃镜及病理检查确诊为CAG。并招募10例健康志愿者(来自广州中医药大学第一附属医院体检中心),作为正常对照组。60例患者按随机数字表随机分为两组,治疗组30例,男性19例,女性11例;年龄最小31岁,最大68岁,平均(48.25±9.49)岁;病程最短1年,最长22年,平均(7.89±5.29)年;萎缩程

度:轻度8例,中度17例,重度5例;有22例HP感染。对照组30例,男性18例,女性12例;年龄最小33岁,最大67岁,平均(46.70±8.34)岁;病程最短1年,最长23年,平均(6.76±4.24)年;萎缩程度:轻度6例,中度21例,重度3例;有19例HP感染。两组一般资料比较差异无显著性,具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断参照中华医学会消化病分会,中国慢性胃炎共识意见(2006年,上海)制定的标准^[1]。中医诊断参照国家药品监督管理局发布的《中药新药临床研究指导原则》^[2],包括胃镜、病理、病情分级标准;中医症状分级量化标准。HP诊断标准(参考2003年中华医学会分会在安徽桐城的《幽门螺杆菌共识意见》)^[3]。

1.3 纳入标准 符合上述西医诊断标准和中医诊断标准;试验前1月内检查证实诊断者;取得知情同意。

1.4 排除标准 ①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;②合并心、脑、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病、精神病患者。

1.5 治疗方法 治疗组予健脾化痰解毒法(广东省名医经验方:黄芪、白术、生地黄、太子参、丹参、白花蛇舌草等)治疗,1 剂/d,水煎温服,3 次/d。对照组:采用胃复春片(杭州胡庆余堂生产,批号 051427),4 片/次,3 次/d,饭前 30 min 服用。疗程均为 24 周。两组患者在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 胃镜检查 于治疗前后进行。分别在距幽门环 2 cm 的幽门窦部小弯 6 点及大弯 12 点距胃角 5 cm 的小弯及距贲门 8 cm 的大弯 6 点、胃角部 12 点及病灶明显处取活检组织,标本要足够大,达到黏膜肌层。

1.6.2 安全性观测项目和 HP 检测细胞周期蛋白 E (Cyclin E) 分别在治疗前和治疗后 1 个月各查 1 次。

1.6.3 免疫组化法检测 Cyclin E 蛋白表达 石蜡切片常规脱蜡后,石蜡切片常规脱蜡后,0.6% H₂O₂ 甲醇液 10 分钟阻断内源性过氧化物酶,抗原修复,98 ℃ 10 分钟,冷到室温,1:20 正常血清封闭,37 ℃ 45 分钟,滴加二抗(1:200 抗兔单克隆抗体,经 0.6% 过氧化甲醇溶液阻断内源性过氧化的酶,抗原修复(0.01 mol·L⁻¹ 枸橼酸盐缓冲 pH 6.0),微波煮沸 20 min,冷却至室温;1:20 正常血清封闭,37 ℃ 45 min,滴加兔抗鼠一抗(Cylin E 1:100 单克隆抗体),37 ℃,60 min,转入 4 ℃ 冰箱过夜,继用羊抗兔二抗 1:2 000 单克隆抗体”,37 ℃,45 min。DBA、苏木素复染,每步前用 0.05 mol·L⁻¹ PBS(pH 6.0)洗 3~5 min,切片脱水、透明、封片。分别以 PBS 和兔血清替代一抗空白和替代对照。光镜下观察并计算 Cyclin E 蛋白表达的积分。Cyclin E 蛋白染色阳性均为在胞质内或胞核出现棕黄色颗粒,且其着色强度高于背景非特异性染色者。每例切片随机选取 5 个高倍视野(×400)观察。按染色强度及阳性细胞数占肿瘤细胞总数的百分比综合计分。染色强度:无色计为 0 分,淡黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,棕褐色计 3 分;阳性细胞数:<总数的 5% 时计 0 分,5%~25% 计 1 分,26%~50% 计 2 分,50%~75% 计 3 分,75% 计 4 分。

1.7 疗效标准 根据《中药新药治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究指导原则》^[2] 规定的疗效判定标准

(包括临床症状疗效标准,胃镜、胃黏膜病理疗效标准)。HP 疗效标准参考安徽桐城的《幽门螺杆菌共识意见》^[3]。

1.8 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件计数资料采用 χ^2 检验和四格表精确概率法,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床症状疗效比较 治疗组总有效率 93.33%,对照组总有效率 86.67%,组间差异不明显,见表 1。

2.2 两组胃镜疗效比较 治疗组总有效率 80.00%,对照组总有效率 60.00%,差异显著(*P* < 0.05),治疗组优于对照组,见表 2。

表 1 两组疗效比较(*n* = 30)

组别	例/%				总有效
	治愈	显效	好转	无效	
治疗	7(23.33)	15(50.00)	6(20.00)	2(6.67)	28(93.33)
对照	3(10.00)	12(40.00)	11(36.67)	4(13.33)	26(86.67)

表 2 两组胃镜疗效比较(*n* = 30)

组别	例(%)				总有效
	治愈	显效	好转	无效	
治疗	5(16.67)	12(40.00)	7(23.33)	6(20.00)	22(80.00) ¹⁾
对照	1(3.33)	4(13.33)	13(43.33)	12(40.00)	18(60.00)

注:与对照组比较¹⁾ *P* < 0.05(表 3 同)。

2.3 两组病理疗效比较 治疗组总有效率 76.67%;对照组总有效率 60.00%,差异显著(*P* < 0.05),见表 3。

表 3 两组病理疗效比较(*n* = 30)

组别	例(%)				总有效
	治愈	显效	好转	无效	
治疗	4(13.33)	7(23.33)	12(40.00)	7(23.33)	23(76.67) ¹⁾
对照	1(3.33)	5(16.67)	12(40.00)	12(40.00)	18(60.00)

2.4 两组 HP 感染疗效比较 治疗组 22 例 HP 感染患者治疗后,HP 根除 15 例,无效 7 例,根除率 68.18%;对照组 19 例 HP 感染患者治疗后,HP 根除 4 例,无效 15 例,HP 根除率 21.05% (*P* < 0.05)。

2.5 两组 Cyclin E 蛋白表达积分比较 治疗后两组 Cyclin E 蛋白的表达积分(5 个视野积分总和)均明显降低,但高于正常对照组(*P* < 0.01),治疗后治疗组低于对照组(*P* < 0.01),见表 4。

表 4 两组治疗前后 Cyclin E 蛋白的表达比较($\bar{x} \pm s$) 积分

组别	例数	治疗前	治疗后
正常	10	10.68 ± 1.36	-
治疗	30	48.54 ± 5.79	12.24 ± 1.24 ¹⁾
对照	30	49.32 ± 5.38	16.58 ± 1.35

注:与正常对照组比较¹⁾ *P* < 0.01。

2.6 安全性评价 治疗组所有患者在治疗中均未发现毒副作用,治疗后复查血尿粪常规、心电图、肝肾功能等均未见异常改变。

3 讨论

CAG 转变为胃癌是一个复杂过程,其具体机制仍未完全阐明,但已有的研究表明细胞凋亡与增殖调控的异常可能是其主要机制之一,近年来研究发现肿瘤的发生发展与细胞增殖、凋亡关系密切^[4]。从正常胃黏膜→慢性萎缩性胃炎→胃黏膜肠型化生,细胞凋亡指数及增殖指数均呈递增的趋势,而从胃黏膜肠型化生→异型增生→胃癌,细胞凋亡指数递减,细胞增殖指数仍呈递增的趋势^[5]。这些提示胃黏膜发生恶性变的过程中,不仅存在细胞增殖的异常,同时细胞凋亡机制的异常也发挥了重要作用。在胃黏膜的癌变过程中存在一种“细胞选择性增殖”现象,增殖能力强的、或分化程度低、恶性程度高的高增殖细胞能逃避凋亡,逐渐生长并形成稳定的细胞群,最终由细胞数量的改变到质的改变形成肿瘤^[6]。细胞增殖与凋亡的异常由多种癌基因、抑癌基因及凋亡调控因素共同参与调节,Cyclin E 是细胞周期 G₁/S 期转移调控的一个正性调节因子。Cyclin E 通过与周期蛋白依赖性激酶 2(CDK2)结合并激活 CDK2,促使 G₁/S 期转换。在细胞周期中 Cyclin E 含量呈周期性变化^[7],异常情况下 Cyclin E 蛋白失去周期性表达,而在整个细胞周期中高表达水平可使细胞发生异常增殖,从而参与肿瘤的发生发展,有人发现胃癌 Cyclin E 基因扩增率为 15%^[8-9]。

根据 CAG 的临床特征,本病可归属中医学“胃脘痛”、“胃痞”、“积聚”、“腹胀”等范畴。具有起病隐匿、症状不典型或缺如、病机复杂、病程缠绵、治疗棘手等特征,而中医药治疗 CAG 具有一定优势。韩新玲等^[10]临床观察到血府逐瘀胶囊治疗瘀血型 CAG 疗效优于吗丁啉加痢特灵;王淑华等^[11]通过研究发现穴位敷贴加化浊解毒活血通络方治疗 CAG 疗效确切;贺俊萍^[12]运用中医辨证论治治疗 CAG,临床效果非常明显。本课题组认为,绝大多数 CAG 病例表现有“本虚标实”的特点,其本为脾胃虚弱,其标为湿、热、瘀。无论饮食不节、情志失调、外邪反复侵袭,以及它脏病变影响,都易伤损脾胃,脾失健运,胃腐熟水谷功能失司,则水反为湿,谷反为滞,日久则酿生湿热。且本病病程较长,“初病在经”,“久病入络”、“久病多瘀”,故湿、热、瘀交互为

患。治疗宜攻补兼施,以益气健脾、清热利湿、活血化瘀为法。以健脾化痰解毒法立方,方中黄芪、白术治脾胃虚弱之本,起扶正祛邪之功。生地黄、丹参、白花蛇舌草等合用具有清热解毒,活血化瘀之功,共奏益气健脾、清热解毒、活血化瘀之功。

结果表明:在 CAG 癌前病变的胃组织中 Cyclin E 蛋白的阳性表达率明显增高。结合本研究中健脾化痰解毒法对肠化生、胃黏膜萎缩的改善结果,因此推断健脾化痰解毒法可以通过影响 Cyclin E 蛋白的表达从而阻止 CAG 胃癌前病变的发展。

[参考文献]

- [1] 中华医学会消化病学分会. 全国慢性胃炎研讨会共识意见[J]. 胃肠病学,2006,1(1):674.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:124.
- [3] 中华医学会消化病学分会. 幽门螺杆菌共识意见[J]. 中华消化病杂志,2004,24(2):126.
- [4] Xiao X Y, Hao M, Yang X Y. Licochalcone A inhibits growth of gastric cancer cells by arresting cell cycle progression and inducing apoptosis[J]. Cancer Lett, 2011,302(1):69.
- [5] 房殿春,姚育修,江正辉,等. 早期胃癌[M]. 上海:第二军医大学出版社,2006:114.
- [6] 游伟程. 胃癌[M]. 北京:中国医药科技出版社,2006:225.
- [7] Berger C, Kannan R, Myneni S, et al. Cell cycle independent role of Cyclin E during neural cell fate specification in Drosophila is mediated by its regulation of Prospero function[J]. Dev Biol,2010,337(2):415.
- [8] Park J M, Xian X S, Choi M G, et al. Antiproliferative mechanism of a cannabinoid agonist by cell cycle arrest in human gastric cancer cells[J]. J Cell Biochem,2011. 112(4):1192.
- [9] Akama Y, Yasui W, Yokozaki H, et al. Frequent amplification of the cyclin E gene in human gastric carcinomas[J]. Jpn J Cancer Res,1995,86(7):617.
- [10] 韩新玲,赵志强. 血府逐瘀胶囊治疗瘀血型慢性萎缩性胃炎 60 例临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2001,7(6):48.
- [11] 王淑华,杜艳茹,万俊华,等. 中医综合疗法治疗慢性萎缩性胃炎 160 例[J]. 中国实验方剂学杂志,2011, 17(4):202.
- [12] 贺俊萍. 中医辨证治疗慢性萎缩性胃炎 60 例临床观察[J]. 中医临床研究,2012,4(11):16.

[责任编辑 何伟]