

胃康宁治疗幽门螺杆菌相关性胃癌前病变临床疗效及对胃黏膜 Ki-67 蛋白表达的影响

刘涛¹, 张霞², 刘登科¹, 张旖晴¹, 苏晓兰¹, 杨洋¹, 魏玮^{1△} (1. 中国中医科学院望京医院 脾胃病科, 北京 100102; 2. 大同大学医学院 中医系, 山西 大同 037000)

摘要: 目的 观察胃康宁治疗幽门螺杆菌(HP)相关性脾虚寒热瘀毒型胃癌前病变(PLGC)患者的临床疗效和调节胃黏膜 Ki-67 蛋白的机制。方法 将 118 例 PLGC 患者随机分为治疗组和对照组各 56 例。治疗组口服胃康宁组方, 对照组口服胃复春片, 疗程均为 12 周, 观察临床疗效, HP 根除率, 胃黏膜病理组织学改变, 比较中医证候积分和胃黏膜 Ki-67 蛋白变化情况。结果 治疗组、对照组临床总有效率分别为 89.83% 和 59.32%, 两组比较差异有显著性; 两组治疗前后肠化积分差异均有显著性($P < 0.05$), 治疗组治疗前后异型增生积分差异有显著性($P < 0.05$), 两组治疗后比较, 肠化和异型增生积分差异均有显著性($P < 0.05$); 两组内治疗前后比较, 胃痛、痞满、嘈杂、乏力、纳呆和总积分差异均有显著性($P < 0.05$), 两组治疗后比较, 胃痛、痞满、乏力、纳呆和总积分差异均有显著性($P < 0.05$); 治疗组 HP 根除率为 88.2%, 对照组根除率为 74.6%, 两组比较差异有显著性($P < 0.05$); 治疗组治疗前后胃黏膜 Ki-67 蛋白比较差异有显著性($P < 0.05$), 两组治疗后比较差异亦有显著性($P < 0.05$)。结论 胃康宁可显著改善患者临床症状, 抑杀幽门螺杆菌, 逆转胃黏膜不完全肠上皮化生和异型增生, 临床疗效确切; 降低胃黏膜 Ki-67 蛋白表达可能为机制之一。

关键词: 胃康宁; 辛开苦降法; 胃癌前病变; 临床疗效; 机制研究

中图分类号: R256 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552(2017)06-0021-04

doi: 10.3969/j.issn.2095-8552.2017.06.007

Effect the treatment of Weikangning decoction to HP with gastric precancerous lesions and its influence on Ki-67 protein expression

LIU Tao¹, ZHANG Xia², LIU Deng-ke¹, ZHANG Yi-qing¹, SU Xiao-lan¹, YANG Yang¹, WEI Wei¹ (1. Wangjing hospital, China academy of Chinese medicine Sciences, Beijing 100102, China; 2. Department of traditional Chinese medicine, Datong university school of medicine, Datong 037000, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of wei-kang-ning to treat helicobacter pylori(HP) correlation with Precancerous lesions of gastric cancer(PLGC) which pattern is spleen deficiency and cold-heat stagnation and explore the regulation mechanism of gastric mucosa of Ki-67 protein. **Method** 118 cases with (CAG) of spleen deficiency and cold-heat stagnation pattern accompanied with PLGC were randomized into treatment group and control group, each group of 56 cases. Therapeutic group was treated using wei-kang-ning, and the control group oral Wei-Fu-Chun tablets, with the course of 12 weeks. The clinical curative effect, HP eradicate rate, pathological and histological changes of gastric mucosa and TCM syndrome integral changes and gastric mucosa Ki-67 protein changes were evaluated. **Result** The treatment group and control group in clinical total effective rate was 89.83% and 59.32% respectively. Clinical curative effect comparison between groups was statistically significant difference; In the two groups before and after treatment of intestinal metaplasia integral difference had statistical significance ($P < 0.05$). The treatment group before and after treatment of hyperplasia of integral difference was statistically significant ($P < 0.05$). Comparing the two groups after treatment, intestinal metaplasia and hyperplasia of integral difference had statistical significance ($P < 0.05$); In the two groups before and after treatment, stomach pain, stomach full bilge feeling, noisy, fatigue, loss of appetite and total integral difference had statistical significance ($P < 0.05$). Compared the two groups after treatment, stomach pain, stomach full bilge feeling, noisy, fatigue, loss of appetite and total integral difference had statistical significance ($P < 0.05$); Treatment group HP eradicate rate was 88.2%, the control group in the eradication rate was 74.6%. Two groups compare the difference was statistically significant ($P < 0.05$); Treatment group before and after treatment of gastric mucosa Ki-67 protein was statistically significant ($P < 0.05$), compared the two groups after treatment also was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The wei-kang-ning prescription can significantly improve the patients' clinical symptoms and kill HP, and reverse a incomplete intestinal metaplasia and gastric mucosa hyperplasia, which clinical curative effect was confirmed; Reducing the gastric mucosa Ki-67 protein expression may be one of the mechanisms.

Keywords: Weikangning; Xin-Kai-Ku-Jiang method; Precancerous lesions of gastric cancer; Clinical curative effect; Mechanism research

基金项目: 国家中医药管理局行业专项(201507001); 北京市科委 G20 工程支撑保障项目(Z161100001816016)

△通信作者

胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer , PLGC) 是一个病理学概念^[1], 包括胃黏膜肠上皮化生(intestinal metaplasia , IM) 和异型增生(dysplasia , Dys) , 主要在慢性萎缩性胃炎基础上伴随发生。业界公认肠型胃癌癌变模式为正常胃黏膜→浅表性胃炎→慢性萎缩性胃炎→肠化生→异型增生→肠型胃癌^[2], PLGC 是防治胃炎癌转化的重要阶段。幽门螺杆菌(HP) 感染是导致胃黏膜萎缩和 PLGC 的重要原因, 目前 PLGC 没有疗效确切的治疗药物和手段, 笔者根据多年临床经验总结出 PLGC 以“脾虚寒热瘀毒”证最为常见, 采用辛开苦降、寒热并治、健脾益气、活血解毒法治疗, 在半夏泻心汤基础上加减而成胃康宁治疗 PLGC 患者 118 例, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 临床资料 所选 118 例病例均为 2012 年 1 月至 2014 年 12 月中国中医科学院望京医院脾胃病科门诊患者, 按就诊顺序随机分为治疗组和对照组各 59 例。治疗组男 28 例, 女 31 例; 年龄 32~69 岁, 平均(52.62±8.36) 岁; 病程最短 9 个月, 最长 21 年, 平均(8.14±3.05) 年; 伴幽门螺杆菌(HP) 感染者 59 例; 不完全型肠化者 39 例, 轻度 6 例, 中度 23 例, 重度 10 例; 异型增生 20 例, 轻度 11 例, 中度 6 例。对照组男 30 例, 女 29 例; 年龄 29~70 岁, 平均(54.08±9.14) 岁; 病程最短 11 个月, 最长 19 年, 平均(7.88±2.71) 年; 伴 HP 感染者 59 例; 不完全型肠化者 41 例, 轻度 9 例, 中度 24 例, 重度 8 例; 伴异型增生 18 例, 轻度 9 例, 中度 6 例。两组性别、年龄、病程、肠化和异型增生等一般资料差异无显著性($P>0.05$)。

1.2 诊断标准 西医诊断标准: PLGC 的诊断参照《中国慢性胃炎共识意见》^[1] 中的相关标准, 并经胃镜和病理检查确诊。幽门螺杆菌诊断标准: 参照中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组《第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》标准^[3], 任一项现症感染诊断方法阳性可诊断为 HP 阳性。本研究采用¹³C 呼气试验诊断。

中医诊断标准: 脾虚寒热瘀毒证的诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^[4] 中寒热错杂证和《慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见》^[5] 中脾胃虚弱证和胃络瘀血证中相关内容制定。主症: 胃脘隐痛或胀痛、痞满胀闷; 次症: 嘈杂, 纳差, 乏力; 舌象: 舌质黯和(或) 瘀点, 舌体胖大边有齿印, 苔薄黄; 脉象: 沉细或弱。

1.3 纳入标准 符合上述西医疾病及中医证候诊断标准; 年龄 20~70 岁, 性别不限; 纳入前 3 个月内经胃镜、病理检查确诊慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis , CAG) 伴中/重度肠上皮化生, 和(或) 伴轻中度异型增生; ¹³C 呼气试验检测 HP 感染; 能自愿配合治疗, 并签署知情同意书。

1.4 排除标准 经病理检查证实为高度异性增生或高度怀疑恶变可能; 患有严重心、脑、肝、肾及造血系统等疾病、精神病; 妊娠和哺乳。

1.5 治疗方法 治疗组给予胃康宁组方(姜半夏、干姜、黄芩、黄连、黄芪、太子参、白术、丹参、延胡索、半枝莲、白花蛇舌草、炙甘草) 颗粒剂水冲 2 次/日, 口服, 12 周为 1 个疗程, 服药 2 个疗程。对照组予胃复春片口服 4 片/次 3 次/日, 12 周为 1 个疗程, 服药 2 个疗程。两组治疗开始 2 周同时予根除 HP 方案(三联): 奥美拉唑肠溶片 20 mg 2 次/日, 早晚饭前口服; 克拉霉素分散片 0.5g 2 次/日, 早晚饭后口服; 阿莫西林胶囊 1 g 2 次/日, 早晚饭后口服, 青霉素过敏者用甲磺酸左氧氟沙星片 0.2 g 2 次/日, 早晚饭后口服。两组在治疗期间均停用一切影响本研究的药物。

1.6 观察指标和方法

1.6.1 中医证候积分 治疗前后, 参照《慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见》^[5] 中的相关标准, 采用计分法评价受试者中医证候积分变化情况。主要症状(胃脘隐痛或胀痛、痞满) 按照无、轻、中、重 4 级, 分别赋予 0、2、4、6 分。次要症状(嘈杂、乏力、纳差) 按照无、轻、中、重 4 级, 分别赋予 0、1、2、3 分。

1.6.2 病理积分 治疗后 1~2 月内复查胃镜, 治疗前后均统一由固定医师操作诊断, 活检常规部位为胃窦小弯和大弯侧、胃角及胃体下部小弯处。根据《中国慢性胃炎共识意见》^[1] 中“慢性胃炎的病理诊断标准”将 PLGC 中肠上皮化生、异型增生等组织学变化进行分级, 分成无、轻度、中度和重度 4 级, 分别计 0、1、2、3 分。

1.6.3 幽门螺杆菌(HP) 检测 停三联药 30 天后各组患者均在中国中医科学院望京医院内镜中心呼气实验室行¹³C 尿素呼气试验检测 HP。

1.6.4 胃黏膜 Ki-67 基因蛋白表达检测 采用 S-P 免疫组化方法检测完成患者治疗前后胃黏膜病理切片中 Ki-67 蛋白表达的变化。结果判断参照全国免疫组织化学技术与诊断标准化专题研讨会意见^[6], Ki-67 蛋

白阳性均定位于细胞核,为黄至棕褐色颗粒,不着色为阴性。

1.6.5 安全性指标 治疗前后作血、尿、粪常规与肝、肾功能、心电图、上腹部彩超检差,并记录各种不良反应经过及结果,分析原因,作出判断。

1.7 疗效判定标准 疗程结束后,参照《中药新药临床研究指导原则》中的相关标准判定胃癌前病变的临床疗效。痊愈:症状、体征消失,病理组织学检查胃黏膜肠化生及异型增生恢复正常或消失;显效:症状、体征消失,病理组织学检查胃黏膜肠化生及异型增生减轻2个级度;有效:症状、体征减轻,病理组织学检查胃黏膜肠化生及异型增生减轻;无效:达不到上述有效标准,或恶化。

1.8 统计学处理 试验数据采用SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,计数资料用 χ^2 检验;计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布且方差齐的两组间比较采用独立样本t检验,等级资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 表1显示,总有效率分别为治疗组89.83%,对照组为59.32%,两组比较差异有显著性($P < 0.05$)。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	59	8	29	16	6	89.83
对照组	59	3	15	17	24	59.32

2.2 两组患者治疗前后胃黏膜病理积分比较 表2显示,两组治疗前后肠化积分差异均有显著性($P < 0.05$),治疗组治疗前后异型增生积分差异有显著性($P < 0.05$)。两组治疗后比较,肠化和异型增生积分差异均有显著性($P < 0.05$)。

表2 两组病理积分变化比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	项目	例数	治疗前	治疗后
治疗组	肠化生	39	1.88±0.74	0.75±0.46* #
	异型增生	20	0.89±0.31	0.51±0.22* #
对照组	肠化生	41	1.81±0.78	1.27±0.55*
	异型增生	18	0.87±0.23	0.84±0.61

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;两组治疗后比较,# $P < 0.05$

2.3 两组患者中医证候积分变化情况 表3显示,两组内治疗前后比较,胃痛、痞满、嘈杂、乏力、纳呆和总积分差异均有显著性($P < 0.05$)。两组治疗后比较,胃痛、痞满、乏力、纳呆和总积分差异均有显著性($P < 0.05$)。

表3 两组中医证候积分变化比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	时间	例数	胃痛	痞满	嘈杂	乏力	纳呆	总积分
治疗组	治疗前	59	2.87±0.84	3.38±1.80	1.62±0.82	1.94±0.71	1.85±0.66	11.66±4.83
	治疗后	59	0.45±0.26* #	0.79±0.42* #	0.54±0.45*	0.49±0.54* #	0.54±0.46* #	2.81±2.13* #
对照组	治疗前	59	2.84±0.73	3.16±1.76	1.47±0.79	1.78±0.88	1.86±0.75	11.11±4.91
	治疗后	59	1.12±0.58*	1.65±0.72*	0.63±0.31*	0.94±0.57*	1.20±0.58*	5.54±2.76*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;两组治疗后比较,# $P < 0.05$

2.4 两组患者HP数值比较 表4显示,治疗组HP根除率为88.2%,对照组根除率为74.6%,两组比较差异有显著性($P < 0.05$)。

表4 两组患者治疗后Hp感染变化比较

组别	例数	阴性(例)	阳性(例)	根除率(%)
治疗组	59	52	7	88.2*
对照组	59	44	15	74.6

注:两组治疗后比较,* $P < 0.05$

2.5 两组患者Ki-67蛋白表达变化比较 表5显示,治疗组治疗前后比较差异有显著性($P < 0.05$),两组治疗后比较差异亦有显著性($P < 0.05$)。

表5 两组病理组织Ki-67表达情况

组别	时间	例数	阳性	阴性
治疗组	治疗前	59	35	24
	治疗后	59	12	47* #
对照组	治疗前	59	34	25
	治疗后	59	27	32

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;两组治疗后比较,# $P < 0.05$

2.6 安全性观察 两组患者治疗前后尿、粪常规及心电图、肝、肾功能比较,差异均无显著性($P > 0.05$)。两组用药期间未见明显不良反应。

3 讨论

PLGC依其临床症状属中医“胃痞”或“胃痛”范畴,其病程漫长,病机复杂,其发病主因素脾胃虚弱,

纳运失常,加之寒热互结,痞塞中焦,气机不利,气滞日久则血瘀,寒热日久则化毒,瘀毒蕴结,终致本病不断发展,故本病的基本病机为“脾虚寒热瘀毒”,在疾病发展的不同阶段各有侧重。其中,寒热互结中焦,气机升降不利为本病发病的关键病机,脾胃虚弱为发病基础,瘀毒蕴结不解,为疾病不断向前发展关键,可见,本病的实质是本虚标实,治疗上要虚实兼顾,辛开苦降,寒热平调,健脾益气,祛瘀解毒权衡施治。因此,本研究以半夏泻心汤为基本方加减而成胃康宁组方,方中清半夏、干姜辛温散结,黄芩、黄连苦寒泄满,以上四药辛开苦降,为君药;黄芪、太子参、白术健脾益气,顾护脾胃为臣药;丹参、延胡索活血行气,半枝莲、白花蛇舌草清热解毒,四药合用,化瘀解毒,共为佐药;甘草和中为使,兼具解毒和调和诸药之功效。全方辛开苦降,攻补兼施,标本兼治。本研究中,胃康宁组方的临床疗效确切(89.83%),可明显改善患者胃脘隐痛或胀痛、痞满、嘈杂、神疲乏力、食少纳呆等主要临床症状。胃黏膜病理组织学改变是评价 PLGC 最客观的金标准,本研究中经胃康宁组方治疗后,胃黏膜肠化、异型增生均有明显改善,与胃复春组比较差异显著,表明胃康宁组方在改善胃黏膜肠化和异型增生有较好的疗效。

幽门螺旋杆菌感染与胃癌前病变密切相关,是引起慢性萎缩性胃炎的第一致病因素^[7],并在胃癌前病变阶段向胃癌的发展过程中起重要作用^[8]。本研究中,胃康宁组方合三联药物根除 Hp 疗效较好,与对照组(胃复春合三联药物)比较差异有显著性,表明胃康宁组方有一定的抑杀 Hp 作用。一方面,胃康宁组方中黄连、黄芩、半枝莲、白花蛇舌草具有清热解毒之效,现代药理研究表明其除了可直接杀灭 Hp 外,并可提高机体抗 Hp 能力;另一方面,黄芪、太子参、白术、半夏具有理气健脾祛湿之效,可调节胃肠功能和机体免疫功能,抑杀 Hp^[9,10]。

Ki-67 是一种与细胞增殖密切相关的核抗原,存在于细胞周期的 G1、S、G2 和 M 期中,并且在有丝分裂后迅速降解或失去其抗原决定簇,Ki-67 表达的高低反映了细胞增殖状态,是目前应用最广泛的增殖细胞标记之一^[11],Ki-67 在正常胃黏膜中表达阴性,在正常胃黏膜→慢性萎缩性胃炎→胃癌前病变→胃癌的发展过

程中,其表达逐渐增高^[12,13],表明其是胃黏膜增殖恶变的指标之一。本研究中经过胃康宁治疗后,Ki-67 的表达较对照组下降,显著降低了胃黏膜病变组织的增殖活性,从而防止胃癌前病变向胃癌发展。

综上所述,胃康宁治疗脾虚寒热瘀毒型胃癌前病变临床疗效满意,可显著改善患者临床症状,具有一定的抑杀幽门螺杆菌和逆转胃黏膜不完全肠上皮化和异型增生作用,可降低胃黏膜 Ki-67 蛋白表达,对预防胃癌的发生有一定的积极意义,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 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,2013,8(1):24-36.
- [2] Correa P,Piazuelo MB.The gastric precancerous cascade[J].J Dig Dis,2012,13(1):2-9.
- [3] 中华医学会消化病分会幽门螺杆菌学组.第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].中华内科杂志,2012,51(10):832-837.
- [4] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [5] 中华中医药学会脾胃病分会.慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见(2009,深圳)[J].中国中西医结合消化杂志,2010,18(5):345-349.
- [6] 中华病理学会杂志编辑委员会.《全国免疫组织化学技术与诊断标准化专题研讨会》会议纪要[J].中华病理学杂志,1996,25(6):326-328.
- [7] 孔凡好,刘希双,孙正令,等.双歧三联活菌联合三联疗法根治幽门螺杆菌的疗效观察[J].中国医刊,2016,51(4):87-90.
- [8] 黄珏.幽门螺杆菌感染与胃癌前病变的关系[J].医学综述,2012,18(6):1661-1663.
- [9] 徐艺,叶柏,单兆伟,等.中草药单味与复方对幽门螺杆菌抑菌作用研究[J].中国中西医结合脾胃杂志,2000,8(5):292-293.
- [10] 王绪霖,缴稳玲,吕宗舜,等.抑制幽门螺杆菌中药的初步筛选[J].中国中西医结合杂志,1994,14(9):534.
- [11] 郑向东,于东红,周蕾,等.胃癌及癌前病变幽门螺杆菌感染与 Ki67、iNOS 表达关系[J].肿瘤学杂志,2005,11(4):280-282.
- [12] 郭凤英,张建中,胡尚平,等.P-ERK1/2 和 Ki-67 在胃黏膜病变中的表达及其意义[J].宁夏医学杂志,2014,36(2):105-108.
- [13] 谢冬玲,王辉,蔡勇,等.胃癌组织中表皮生长因子-2 及细胞增殖指数-67 的表达与临床意义[J].中国临床医生杂志,2015,43(1):44-45.

收稿日期:2016-11-09;修回日期:2017-01-20

(本文编辑:高天虹)