

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2014.06.21

慢性萎缩性胃炎伴异型增生的治疗进展

陈 凡

(福州市南京军区福州总医院消化科,福建 福州 350025)

关键词:慢性萎缩性胃炎;异型增生;中医;治疗;西医

中图分类号:R 573.3+2

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2014)06-0346-03

慢性萎缩性胃炎伴胃黏膜异型增生属于癌前病变。目前国内外学者一致认同肠型胃癌发生的 Correa 模式^[1]即“正常胃黏膜—慢性浅表性胃炎—慢性萎缩性胃炎—肠上皮化生—异型增生—胃癌”的发展模式。如能对胃黏膜异型增生进行积极的随访监测,并加以有效干预,从而阻断其向胃癌发展,那将显著降低胃癌的发生率和病死率。

1 慢性萎缩性胃炎伴异型增生的发病机制

关于慢性萎缩性胃炎伴异型增生的发病机制,现代医学研究认为是由于胃黏膜长期、反复受到损伤或慢性炎症的刺激[如幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染、胆汁反流],导致胃黏膜腺体破坏并出现过度的异常增生,而且增生的细胞结构紊乱,具有异型性,有恶变的倾向。中医研究方面,田德禄等^[2]认为其发病机制为本虚标实,本虚以气虚、阴虚为主,气虚主要是脾气虚,而阴虚可为胃阴虚、脾阴虚、肝阴虚或肾阴虚;标实则主要指脏腑功能失调所产生的气滞、血瘀、湿阻、痰凝、热毒等病理产物。

2 慢性萎缩性胃炎伴异型增生的治疗

2.1 西医治疗方法

2.1.1 根除 Hp 感染 Hp 感染是产生胃黏膜病变的重要原因之一。在胃癌的形成过程中, Hp 感染是萎缩性胃炎向更高级癌前病变转化和继续发展的重要促进因素,并且在整个胃癌癌前病变的发展过程中均有促进作用。Hp 可能不直接引起胃癌,但它与其他致癌因素共同作用促进胃癌的发生,而且 Hp 感染与胃黏膜异型增生直接相关^[3]。多数研究认为,根除 Hp 感染能够减轻、控制或延缓胃黏膜萎缩及肠化生的严重程度,亦可使胃黏膜异型增生逆转^[4]。

2.1.2 抗胆汁反流 研究表明,长期胆汁反流可促进腺胃柱状上皮和前胃鳞状上皮增生,并逐渐加重,最终具有致癌作用^[5]。使用胃肠动力药和吸附胆汁的胃黏膜保护剂,使胃肠蠕动加快,防止胆汁反流,减轻胆汁对胃黏膜损害并促进胃黏膜修复,最终使胃黏膜的组织学得以改善,对“胃黏膜异型增生—肠化生—萎缩—慢性炎症”的逆转过程起了积极作用。

2.1.3 使用分化诱导剂治疗 一般认为癌前病变是一种细胞分化障碍性疾病,肿瘤分化诱导剂对其有良好的诱导作用,但确切机制有待研究。维甲类化合物是目前研究较深入的肿瘤分化诱导剂,可抑制多种组织器官的化学诱生癌。动物实验发现维甲酸和丁酸钠对大鼠实验性胃癌前病变有部分逆转及阻断作用,其机制在于抑制癌细胞增殖,促进胃癌细胞凋亡并诱导癌细胞向正常细胞分化,降低肿瘤的恶性程度;且可有效逆转治疗中、重度胃黏膜异型增生,阻止其向胃癌发展^[6]。但由于其不良反应较多,目前有关临床研究还很少。

2.1.4 使用抗氧化剂治疗 在发生胃黏膜萎缩时,可能伴随胃酸分泌减少,导致胃内微环境改变从而有利于内源性致癌物形成,而有资料显示这与某些抗氧化剂与胃肠肿瘤发生率的降低有关,因此补充抗氧化剂可能对胃黏膜异型增生的逆转有一定意义。许多研究发现长期补充抗氧化剂,如维生素、叶酸和胡萝卜素、硒、茶多酚等对预防和阻断胃黏膜异型增生进展有一定的作用^[7]。然而 You 等^[8]通过多年的随访发现,根除 Hp 能显著改善胃癌前病变(包括萎缩、肠化、异型增生),而补充大蒜素、维生素 C、维生素 E 均无明显益处。近年来,叶酸因具有治疗萎缩性胃炎并干预胃癌的发生的作用而日益受到重视^[9-10],并且不良反应较少,正逐步被推广使用。

2.1.5 使用 COX-2 抑制剂治疗 有关研究表明,在一些癌前病变,如 Barrett 食管、胃发育不良、肠上皮化生、异型增生和消化道息肉中, COX-2 表达显著增强,同时非甾体类抗炎药的摄入与胃癌发病率呈负相关。唐保东等^[11]早期的动物实验表明,特异性 COX-2 抑制剂塞来昔布可显著降低化学致癌剂 N-甲基-N-硝基-亚硝基胍(MNNG)诱发的胃癌发生率。后来发现塞来昔布对已形成的肿瘤组织 COX-2 的表达无抑制作用,但可显著抑制胃癌前病变组织 COX-2 的表达,而且能降低大鼠胃黏膜异型增生的发生率,因此推测塞来昔布对 MNNG 诱导的胃癌前病变有预防作用。张丽等^[12]研究发现,应用选择性 COX-2 抑制剂尼美舒利能有效抑制乙基硝基亚硝基胍诱导的大鼠胃癌癌前病变的发展,其机制可能是通过抑制 COX-2、Bcl-2 蛋白的表达,从

而抑制病变胃黏膜细胞的增殖以及诱导其凋亡。总之,有许多实验证实 COX-2 抑制剂能降低胃黏膜异型增生的发生率,但由于其存在心血管系统的潜在风险,因而未被多数临床医师采用。

2.1.6 内镜下治疗 内镜检查的广泛使用结合病理组织学分析,使得内镜下对胃黏膜癌前病变的诊断及治疗成为可能,这也是理论上根除甚至逆转胃黏膜异型增生的最有效手段。一般认为轻或中度胃黏膜异型增生可以观察、服药等内科治疗为主,是否行内镜治疗要根据病程长短、是否有病灶、病灶部位、病灶的特征(形态、大小、颜色)、药物治疗后病灶是否变化、是否安全、年龄等多种因素酌情考虑,而重度胃黏膜异型增生则需要进行内镜治疗。值得注意的是,由于有部分轻或中度胃黏膜异型增生会向更高级的病变发展,而且有些学者认为内镜下活检的病理结果准确程度并不高,因此对于那些高危的轻、中度胃黏膜异型增生患者(如有胃癌家族史、萎缩性胃炎并发胃溃疡)应采取积极的内镜治疗态度。目前临床上通常先采用色素放大内镜、窄带成像内镜等确定病变的范围和性质,然后用内镜下氩离子凝固术(APC)、胃黏膜切除术(EMR)或黏膜剥离术(ESD)加以治疗。因对此类病变行 APC 治疗不仅无法获取完整组织评价其生物学行为,且难以做到根治性治疗,所以较为推崇 ESD。但内镜下治疗对于广泛散在的胃内病变意义有限,且由于内镜下治疗无法改变胃内的病理环境,因此应配合抗 Hp 感染、保护胃黏膜或中药等措施改善胃内微环境,使得再生的胃黏膜恢复正常,并防止病情复发。

此外,还可服用维酶素,临床应用表明,该药对慢性萎缩性胃炎伴异型增生有一定的治疗作用。

2.2 中医治疗方法

接受中医或中西医结合治疗的患者,不仅临床症状改善较快,而且伴随病理改变的消退。现代研究表明,中医药能通过增强胃黏膜屏障、调节胃肠运动、阻止胆汁反流、抗 Hp 感染、调节免疫功能等机制,促使萎缩腺体恢复和异型增生、肠化生的逆转。目前临床报道有采用辨证分型论治的,有以基本方结合辨证分型加减治疗的,有以辨证与辨病相结合的,有用固定方进行治疗的。有关资料显示,根据患者的基础病变类型作辨证治疗,同时配合健脾益气养阴、活血理气、解毒散结为基本大法的中药对胃黏膜异型增生有较好的逆转治疗作用。本病病程迁延,因此其疗程也较长,通常在 6 个月左右;重度胃黏膜异型增生则宜延长疗程,并定期复查以判断预后。

2.2.1 针对慢性萎缩性胃炎伴异型增生的辨证治疗 ①从脾虚论治:慢性萎缩性胃炎多由慢性浅表

性胃炎发展而来,病情迁延,多属本虚标实、虚实夹杂,但以脾胃虚弱为本,可因过于劳倦,饥饱失宜,病后、先天禀赋不足等病因导致脾胃虚弱。单兆伟教授也认为本病病程较长,根据中医“久病多虚”的理论,本病为本虚标实之证,治疗应标本兼顾,而脾胃虚弱为本病的基本病机,因此健脾益气是基本的治疗方法^[13]。研究发现,健脾益气法在提高胃壁屏障防御机能的同时能够有效逆转黏膜的萎缩、肠化与异型增生,从而防治胃黏膜癌前病变^[14]。②从浊毒论治:张晓明等^[15]认为慢性萎缩性胃炎形成和发展过程中“毒”和“浊”既是病理产物,也可成为一种致病因素。胃癌前病变多因饮食内伤、情志不舒,导致肝胃不和、通降失职、清阳不升、浊邪内停,日久则脾失健运,水湿不化,湿浊中阻,郁而不解,蕴积成热,热壅血瘀而成毒,形成“浊毒”内壅之势。浊毒进一步影响脾胃气机升降,气机阻滞则胃脘痞满、疼痛、嗳气反复不解,缠绵难愈;热毒伤阴,浊毒瘀阻胃络,导致胃失滋润,胃腺萎缩,而形成肠上皮化、异型增生。李佃贵等^[16]治疗本病从浊毒立论,使用化浊解毒方对慢性萎缩性胃炎胃癌前病变患者进行治疗,发现该方可刺激胃黏膜的分泌功能,提高胃液总酸度和游离酸的含量;通过降低胃液中乳酸及亚硝酸盐的含量和胃液及血清中 CEA、CA19-9、CA72-4、CA125 的含量,阻止胃癌前病变的进一步发展。③从血瘀论治:一般认为瘀血与慢性萎缩性胃炎有密切关系。外邪犯胃、七情内伤、素体虚弱均可导致血瘀。结合内镜下胃黏膜正常颜色改变,脉络显露迂曲,黏膜腺体萎缩,呈颗粒状或结节状隆起、增生、息肉、小结、糜烂、溃疡等均为血瘀的病理产物。因此如见胃有胃黏膜炎性隆起(如疣状),或肠上皮化生兼异型增生以及血液黏稠度增高,在辨证时可考虑具有血瘀病机,可适当选用活血化瘀中药,通过改善胃黏膜血液循环、抑制组织异常增生、消除炎症、镇痛、调节免疫等作用机制,从而改善临床症状、逆转胃黏膜萎缩和异型增生。张玉禄等^[17]研究发现活血化瘀法、理气活血法和益气活血法对大鼠慢性萎缩性胃炎癌前病变早期细胞凋亡均有抑制作用,这可能是活血法改善或逆转大鼠慢性萎缩性胃炎癌前病变的作用机理之一。④从痰瘀论治:叶天士指出:“胃痛久而屡发必有凝痰聚瘀”。韩吉等^[18]认为本病脾胃虚弱为本,而气虚血瘀、痰浊中阻是本病的病理基础。慢性胃炎浅表性炎症时期气滞热郁,化火耗气伤阴,胃体失润、胃络失养,造成胃黏膜变薄,腺体减少,上皮化生,形成萎缩肠化之变。日久,脾虚运化失司,湿浊内生,聚湿成痰,或胃阴虚火旺,灼津为痰,以致痰阻胃腑,因痰致瘀,痰瘀互阻,长期的病理刺激使胃黏膜逐渐形成异型增生。韩吉等^[18]

用自拟益脾涤痰化瘀方以胃复春为对照治疗慢性萎缩性胃炎患者,该方不仅能缓解临床症状,而且在逆转胃黏膜腺体萎缩、肠化、异型增生方面有着良好的作用,治疗组疗效明显优于对照组。

2.2.2 注意事项 陈敏等^[19]认为慢性胃炎伴异型增生等癌前病变的治疗着眼点不是消炎,而是防癌抗癌。由于癌前病变的组织细胞已具有恶性生物学行为,因此不能采用普通慢性胃炎的治疗方法来处理。临床实践中,应在辨证论治原则下,选用现代药理研究中具有抗癌活性的中药,这种治疗思路亦是“治未病”思想的体现,达到未病先防的目的。需要特别指出的是,对于各种抗癌中药的使用,首先要熟悉其功效和四气五味,尽量做到基本符合辨证思路;然后将其有机结合到辨证处方中,达到既防癌抗癌又不伤正的目的;此外还应该严格把握患者的体质特点,合理用药。例如从辨证角度需要益气健脾的,可选黄芪、薏苡仁、白术等;需要活血化瘀的,配以石打穿、石见穿、三棱、莪术等;需要解毒的,可选蚤休、半枝莲、龙葵、紫草等。

2.2.3 常用普适性中成药 ①胃复春:其主要成分为红参、香茶菜、枳壳,主要功能为行气活血、清热解毒。多项研究表明该药在改善萎缩性胃炎胃黏膜萎缩程度,及逆转萎缩性胃炎伴中、重异型增生方面均有确切的疗效^[20];②摩罗丹:主要由三七、茵陈、鸡内金等18种药材组成,具有和胃降逆、健脾消胀、通络定痛的功能。临床试验证实该药对轻、中度胃黏膜异型增生有逆转作用,但对胃黏膜重度异型增生逆转作用较弱^[21];③增生平:由山豆根、拳参、北败酱、白藓皮、夏枯草和黄药子等多种中药组成,具有清热解毒,化瘀散结之功效。卢晨霞等^[22]使用增生平片治疗12例胃黏膜异型增生患者,经3个月的系统用药,结果91.65%的患者临床症状改善,胃镜病理检查有明显好转。

3 结语

总之,慢性萎缩性胃炎伴异型增生应引起高度重视,根据异型增生的程度、基础病变类型作积极治疗。主要是祛除病因,西医对症以及中医辨证治疗,并辅以上述的抗异型增生的措施,短期随访。此外经根除Hp、中西医结合处理后,病灶变化不明显、病理仍为重度异型增生者,应尽早行EMR、ESD或手术治疗,往往术后可能就是早期癌灶。

参考文献

- [1] CORREA P. A human model of gastric carcinogenesis [J]. Cancer Res, 1988, 48(13):3554—3560.
- [2] 田德禄,张旭晨,赵凤志,等.消痞灵冲剂治疗胃癌前期病变的临床观察[J].中国医药学报,1998,13(3):32—33.
- [3] 赖铭裕,陶霖.幽门螺杆菌感染与胃黏膜上皮不典型增生的关系[J].疾病监测,2005,20(10):545—546.
- [4] 徐翠兰,王琳,赵丽华,等.胃幽门螺杆菌感染清除后黏膜病理的动态变化[J].世界华人消化杂志,2004,12(5):1092—1095.
- [5] 王学伟,莫剑忠,智玲梅,等.长期胆汁反流对大鼠胃黏膜的影响[J].中华消化杂志,2006,26(5):295—299.
- [6] 林瑶光.叶酸、维甲酸对胃癌前病变、胃癌逆转作用及抑癌机制[J].临床消化病杂志,2001,13(1):41—43.
- [7] 钱可大.胃癌化学预防的现状[J].全科医学临床与教育,2008,6(6):441—443.
- [8] YOU W C, BROWN L M, ZHANG L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions [J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(14):974—983.
- [9] 朱舜时,夏书军,陈晓宇,等.叶酸治疗萎缩性胃炎并干预胃癌生成的分子生物学机制[J].胃肠病学,2002,7(2):86—89.
- [10] 陈海金,王惠吉.萎缩性胃炎大鼠 p16, bcl-2, PCNA 的表达及叶酸的预防作用[J].中国老年学杂志,2011,31(17):3324—3327.
- [11] 唐保东,曾志荣,胡品津.选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布预防胃癌前病变发生及其机制的研究[J].癌症,2006,25(10):1205—1209.
- [12] 张丽,刘文忠,陆红,等.尼美舒利抑制乙基硝基亚硝基胍诱导大鼠胃癌前病变的作用机制[J].世界华人消化杂志,2012,20(5):405—409.
- [13] 谢东宇.单兆伟教授治疗慢性萎缩性胃炎的经验[J].云南中医中药杂志,2009,30(2):1—2.
- [14] 李长军,王军,周秋露,等.健脾益气冲剂对不同病理分级慢性萎缩性胃炎患者 HSP70 表达影响的比较[J].武警医学,2005,16(2):86—89.
- [15] 张晓明,何吉桥,刘丽珍,等.论浊毒与慢性萎缩性胃炎及癌前病变中医病机关系[J].陕西中医学院学报,2009,32(4):7—9.
- [16] 李佃贵,杜艳茹,郭敏,等.化浊解毒方对慢性萎缩性胃炎胃癌前病患者胃液成分及肿瘤标记物的影响[J].中国中西医结合杂志,2011,31(4):496—499.
- [17] 张玉禄,李军祥,崔巍,等.活血化瘀法对慢性萎缩性胃炎癌前病变大鼠早期细胞凋亡的影响[J].北京中医药大学学报,2008,31(5):316—319.
- [18] 韩吉,章谔鸣.“益脾涤痰化瘀方”治疗慢性萎缩性胃炎32例临床观察[J].江苏中医药,2006,27(9):34—35.
- [19] 陈敏,李益民.李益民治疗胃癌前病变的经验[J].江苏中医药,2010,42(10):17—17.
- [20] 朱亮亮,田金徽,拜争刚,等.胃复春治疗慢性萎缩性胃炎的系统评价[J].中国循证医学杂志,2009,9(1):81—87.
- [21] 冯瑞兵.摩罗丹蜜丸对慢性萎缩性胃炎胃黏膜不典型增生的逆转作用[J].临床误诊误治,2011,24(9):12—14.
- [22] 卢晨霞,谢渭芬.增生平治疗胃黏膜不典型增生12例疗效观察[J].中华实用中西医杂志,2003,16(11):1608—1608.

《中国中西医结合消化杂志》稿约

1 《中国中西医结合消化杂志》是由华中科技大学同济医学院、中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会、中华中医药学会脾胃病分会主办的国内外公开发行的国家级学术期刊。本刊主要发掘祖国医学有关脾胃学说的精华,介绍有关脾胃研究的科研思路与方法,报道中西医结合消化研究的新成果、新技术、新进展。辟有专家笔谈、临床论著、实验研究、学术争鸣、名医经验、经验交流、病例讨论、短篇报道、学术探讨、讲座、综述、古方和验方、新药推广等栏目。本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技论文核心期刊),已被俄罗斯《文摘杂志》、美国《化学文摘》、波兰《哥白尼索引》等国际检索系统收录。

2 撰稿要求如下。

2.1 文题:力求简明、醒目,反映出文章的主题。除公知公用者外,尽量不用外文缩略语。中文题名一般不宜超过 20 个汉字,英文题名不宜超过 10 个实词,中、英题名含义应一致。论文所涉及的课题若获得国家或部、省级以上基金资助或属攻关项目,应在文题的右上角标以“*”号,并在文题页下方,上角标“*”号后注明基金项目名称及其编号。

2.2 作者:作者姓名在文题下按序排列。作者姓名的右上角标以阿拉伯序号,同时在相对应的工作单位前上标以相同序号,工作单位一律标注到科室。并请指定通信作者及其 E-mail 地址。

2.3 摘要:论著需附中、英文摘要,内容须包括目的、方法、结果(包括主要数据)与结论四部分,各部分应冠以相应的标题。英文摘要尚应包括文题、全部作者姓名(汉语拼音,姓的每个字母均大写,名字首字母大写,双名连写)及工作单位、工作单位所在城市名、邮政编码和国名。

2.4 关键词:每篇文章均需标引 2~5 个关键词,各词之间用分号“;”隔开。尽可能选用《MeSH 词表》上的主题词,中译名按《汉语主题词表》及《医学主题词注释字顺表》或最新版本《英汉医学词汇》标示。不得使用缩略语作关键词。中、英文关键词应在数目、概念、排序上保持一致。

2.5 医学名词:以全国科学技术名词审定委员会审定、公布,科学出版社出版的《医学名词》和相关学科的名词为准。中文药物名称应使用 1995 年《药典》或卫生部药典委员会编辑的《中国药品通用名称》、《药名词汇》中的名称。少用代号,不用商品名。

2.6 计量单位:实行国务院颁布的《中华人民共和国法定计量单位》,并以单位符号表示。组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时应采用负数幂的形式表示,且斜线和负数幂不可混用,如 ng/kg/d 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $\text{ng}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的形式,但不可采用 $\text{ng/kg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的形式。血压计量单位恢复使用 mmHg ,但在文中首次出现时应注明 mmHg 与 kPa 的换算关系 ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。在描述离心时应使用重力加速度($\times g$)表示,如用 r/min 表示,则应注出半径。

2.7 数字:凡是可用阿拉伯数字且得体的地方,均应使用阿拉伯数字。统计学显著性以 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 三档表示。

2.8 图表:能用文字说明的问题,尽量不用图表。同一数据不要同时用图或表表示。表格采用三横线表,表内数据要求同一指标有效位数一致。图表中的计量单位应采用量与单位相比的形式。

2.9 参考文献:仅限作者亲自阅读过的、发表在正式出版物上的文献,以近 5 年的文献为宜。其书写格式如下:

[期刊] 作者(三位以内姓名全列,每位之间加“,”;三位以上只写前三位,“,”后加“等”或“et al”),文题,刊名,年份,卷(期):起—止页。(注意:外文期刊不需著“期”。)

[书籍] 作者(三位以内姓名全列,每位之间加“,”;三位以上只写前三位,“,”后加“等”或“et al”),文题,见:主编,书名,卷次,版次,出版地:出版者,年份:起—止页。

3 投稿要求如下。

3.1 本刊已开通网上投稿、审稿系统(www.whuhzss.com),作者登陆网站后点击“我要投稿”或“杂志封面”,打开页面后选择《中国中西医结合消化杂志》进行注册,注册完毕点击“登录”进行网上投稿。投稿成功后,系统会自动产生稿件编号。网上投稿完成后,请作者将一份纸质稿件(需注明稿件编号)和单位推荐信一并寄至本刊编辑部。

3.2 来稿须付稿件受理费(每篇 50 元)。请在邮寄纸质稿件的同时将受理费通过邮局寄汇本刊(请勿在稿件中夹带现金)。

3.3 来稿须附单位推荐信。推荐信应注明稿件无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等项内容。作者中如有外籍作者或论文系作者在国外进修、学习、工作后撰写,还应附有国外所属工作单位同意在本刊发表的函件。

4 作者可在网上查询稿件处理情况,如欲投他刊,请与本刊联系(电话:027-85726342-8034)。本刊一般不退原稿,请作者自留底稿。

5 依据《著作权法》有关规定,本刊可对稿件进行文字修改、删节,凡涉及原意的修改,则提请作者考虑。凡对退稿意见持异议者,请直接与本刊联系。

6 稿件刊登后赠当期杂志 2 册。本刊录用的所有稿件均以电子网络版、光盘版等方式出版。