

益胃化瘀散对胃癌前病变患者 Th1/Th2 免疫漂移的影响

何 钦, 徐 斌*, 陶飞宝, 叶旭星, 金津津

金华市中心医院 中医科, 浙江 金华 321000

摘要: **目的** 观察中药复方益胃化瘀散对胃癌前病变的治疗效果及辅助性 I 型 T 细胞 (Th1)/辅助性 II 型 T 细胞 (Th2) 细胞因子在治疗前后的表达情况。 **方法** 将确诊为慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生和 (或) 异型增生且符合中医气阴两虚型的患者 100 例, 随机分为治疗组 50 例, 予益胃化瘀散治疗; 对照组 50 例, 给予替普瑞酮胶囊和叶酸片治疗。两组疗程均为 3 个月。 **结果** 两组患者治疗后临床症候积分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组改善优于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后胃黏膜病理积分均较治疗前改善 ($P < 0.05$), 且治疗组改善更明显 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后 Th1 [白细胞介素-2 (IL-2)、 γ 干扰素 (INF- γ)] 的水平较治疗前明显升高, 治疗组与对照组治疗后差异显著 ($P < 0.05$); 两组患者治疗后 Th2 (IL-4、IL-6) 的水平较治疗前明显降低, 治疗组与对照组治疗后差异显著 ($P < 0.05$)。 **结论** 益胃化瘀散对胃癌前病变有一定的治疗作用, 并通过对细胞因子表达的特异性调控来干预调节免疫漂移, 从而阻断或逆转胃癌前病变的发展。

关键词: 益胃化瘀散; 胃癌前病变; 免疫漂移; 辅助性 I 型 T 细胞; 辅助性 II 型 T 细胞

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)12-1810-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.12.019

Influence of Yiwei Huayu Powder on immune drift in patients with precancerous lesions of gastric cancer

HE Qin, XU Bin, TAO Fei-bao, YE Xu-xing, JIN Jin-jin

Department of Traditional Chinese Medicine, Centre Hospital of Jinhua City, Jinhua 321000, China

Abstract: **Objective** To observe the curative effect of Yiwei Huayu Powder (YHP) and the expression of Th1/Th2 cytokines in patients with precancerous lesions of gastric cancer (PLGC). **Methods** There were 100 diagnosed chronic atrophic gastritis (CAG) with gastric mucous membrane dysplasia (Dys) and/or intestinal metaplasia (IM) patients who were randomly divided into treatment group (50 cases) and control group (50 cases). The patients in the treatment group were administrated with YHP for three months, while the other one with Teprenone Capsules and folic acid. **Results** Compared with the control group, the symptom scores of the patients in the treatment group decreased more obviously ($P < 0.05$). Compared with the control group, the pathological scores of the patients in the treatment group decreased more obviously ($P < 0.05$). After the treatment, the expression of the Th1 (IL-2, INF- γ) level escalated and the Th2 (IL-4, IL-6) level decreased in the treatment group, which existed an obvious difference compared to the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** YHP has played a therapeutic effect in patients with PLGC through intervening immune drift and inducing tumor cell apoptosis, thereby blocking or reversing the development of PLGC.

Key words: Yiwei Huayu Powder; precancerous lesions of gastric cancer; immune drift; Helper type I cells; Helper type II cells

胃癌前病变 (precancerous lesions of gastric cancer, PLGC) 包括肠上皮化生 (intestinal metaplasia, IM) 和异型增生 (dysplasia, Dys), 主要伴存于慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG), 是从正常胃黏膜向胃癌转化过程中的一个重要阶段。目前西医缺乏特效疗法, 而笔者在运用中医药治疗

PLGC 的长期临床实践中, 发现气阴两虚是其主要病机, 虚、热、瘀为其主要病理特征, 并据此运用益气养阴、化瘀清热的方法进行治疗, 发现在改善患者症状同时, 可以使胃黏膜 IM 和 Dys 减轻或消失, 中医治疗疗效虽佳, 但作用机制尚不明确。近年来发现辅助性 I 型 T 细胞 (Helper type T I cells, Th1) /

收稿日期: 2014-11-18

基金项目: 金华市社会发展类重点科技项目 (2013-3-007)

作者简介: 何 钦 (1981—), 男, 硕士, 中西医结合主治医师。

*通信作者 徐 斌 (1963—), 男, 主任中医师。E-mail: taofb2003@163.com

辅助性 II 型 T 细胞 (Helper type T II cells, Th2) 失衡在 PLGC 的进展过程中起重要作用, PLGC 的逐级加重可能是与促变异细胞增殖的 Th2 型反应过强, 调控细胞正常生长的 Th1 型反应不足有关^[1-3]。因此, 采用中药复方益胃化癥散 (三七粉、西洋参粉、香茶菜粉) 干预调节 PLGC 患者 Th1/Th2 免疫漂移, 旨在从整体、细胞、细胞因子 3 个层次探讨中药防治 PLGC 发生发展的作用及其机制, 为临床上防治 PLGC 提供更加科学、客观的手段与方法。

1 资料和方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 西医诊断标准参照 2012 年中华医学会消化病学分会制定的《中国慢性胃炎共识意见》^[4], 诊断为慢性萎缩性胃炎伴 IM 和 (或) Dys。中医诊断标准参照 2002 年 5 月《中药新药临床研究指导原则》^[5], 辨证属气阴两虚, 主症: 胃脘隐痛、胀满、嘈杂、乏力、舌红少苔或有裂纹或紫暗; 次症: 纳差、气短、懒言、脉细数或弦细。

1.1.2 纳入标准 符合 PLGC 诊断标准及辨证属气阴两虚证者; 年龄在 18~65 岁患者; 纳入试验前 1 个月内检查证实诊断。

1.1.3 排除标准 幽门螺旋杆菌 (HP) 阳性者; 1 月之内服用过抑酸药、铋剂和抗生素者; 合并消化性溃疡者; 合并硬皮病、多发性硬化症、自身免疫性甲状腺疾病、炎性肠道疾病、支气管哮喘、特异性皮炎等自身免疫性疾病者; 合并心、肝、肾、肺等其他脏器系统严重病变者、精神病者; 其他脏器系统确诊有癌变者; 妊娠或准备妊娠及哺乳期妇女。

1.2 临床资料

选择 2013 年 1 月—2014 年 6 月在本院中医科及消化科就诊的 PLGC 患者 100 例, 按随机数字表法分为治疗组 50 例, 其中男 30 例、女 20 例, 平均年龄 (51.45 ± 6.71) 岁, 平均病程 (10.28 ± 5.36) 年; 对照组 50 例, 其中男 34 例、女 16 例, 平均年龄 (50.07 ± 5.79) 岁, 平均病程 (9.85 ± 4.36) 年。两组治疗前性别、年龄、病程经统计学处理, 差异均无显著性 ($P > 0.05$), 具有可比性。并根据《中国慢性胃炎共识意见》^[4]诊断标准, 每例患者治疗前后均在胃窦、胃大弯、胃小弯侧距幽门括约肌 2~3 cm 处, 胃体大、小弯距胃角 4~5 cm 处取活检。试验得到本院伦理委员会的批准, 患者均签署知情同意书。

1.3 治疗方法

治疗组: 采用益胃化癥散治疗, 具体用量为三七粉 2 g (购于金华市医药有限公司, 产地云南, 规格 40 头, 批号 130108, 粒度 100 目)、西洋参粉 2 g (购于金华市医药有限公司, 产地加拿大, 规格大剪口, 批号 050624, 粒度 100 目)、香茶菜粉 2 g (购于金华市千方医药有限公司, 产地浙江, 批号 20121224, 粒度 100 目), 每日 1 剂, 分早晚 2 次吞服或温水冲服。对照组: 采用化学药治疗, 口服替普瑞酮胶囊 (卫材药业有限公司, 批号 H20093656) 50 mg, 每次 1 粒, 每日 3 次; 口服叶酸片 (天津力生制药股份有限公司, 批号 H12020215) 10 mg, 每次 1 片, 每日 3 次。两组疗程均为 3 个月。

1.4 观察指标

1.4.1 治疗前后临床症候积分 参照《中药新药临床研究指导原则》: 无症状记 0 分, 主症轻度记 2 分, 中度记 4 分, 重度记 6 分; 次症轻度记 1 分, 中度记 2 分, 重度记 3 分; 舌苔脉象为必备条件而不计分。

1.4.2 治疗前后胃黏膜 (胃镜观察) 病理积分 参照《中药新药临床研究指导原则》: 将胃黏膜萎缩、IM、Dys 轻、中、重分别记 1、2、3 分, 各部位组织得分之和为各项目的总积分。

1.4.3 治疗前后血清细胞因子的变化 所有病例均清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL, 静置 2 h 后用半径为 8 cm 的离心机 3 500 r/min 离心 15 min, 分离血清后, -20°C 冰冻保存待查。血清 Th1 [白细胞介素-2 (IL-2)、 γ 干扰素 (INF- γ)]、Th2 (IL-4、IL-6) 水平采用酶联免疫法 (ELISA) 测定, ELISA 试剂盒采用武汉博士德生物工程公司进口分装的人 IL-2、IL-4、IL-6、INF- γ 试剂盒。

1.5 统计学方法

数据均用 SPSS 16.0 医学统计分析软件包进行处理; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后临床症候积分比较

两组患者治疗后证候积分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组改善优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后胃黏膜病理积分比较

两组患者治疗后胃黏膜萎缩、IM、Dys 积分均较治疗前改善 ($P < 0.05$), 对照组患者治疗后胃黏

表1 两组患者治疗前后症候积分的比较

Table 1 Comparison on symptom scores of patients between two groups before and after treatment

组别	例数	临床症候积分	
		治疗前	治疗后
治疗	50	17.76±3.75	7.15±2.58 ^{*△}
对照	50	18.19±3.63	11.12±2.84

与同组治疗前比较: ^{*} $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [△] $P<0.05$, 下同
^{*} $P<0.05$ vs treatment group pre-treatment; [△] $P<0.05$ vs control group post-treatment, same as below

膜萎缩、IM、Dys 积分水平有下降趋势, 但无显著差异。见表2。

2.3 两组患者治疗前后血清细胞因子水平比较

治疗组患者治疗后 Th1 (IL-2、INF- γ) 的水平较对照组明显升高, 经成对及成组 t 检验, 两组有显著性差异 ($P<0.05$); 治疗组患者治疗后 Th2 (IL-4、IL-6) 的水平较对照组明显降低, 经成对及成组 t 检验, 两组有显著性差异 ($P<0.05$)。对照组患者治疗后 Th1 (IL-2、INF- γ) 水平有升高趋势, Th2 (IL-4、IL-6) 水平有降低趋势, 但无显著差异。见表3。

表2 两组患者治疗前后胃黏膜病理积分比较

Table 2 Comparison on pathological scores in gastric mucosal disease of patients between two groups before and after treatment

组别		例数	萎缩积分	IM 积分	Dys 积分
治疗	治疗前	50	7.88±3.90	8.76±5.21	6.83±1.95
	治疗后		2.60±1.38 ^{*△}	3.50±2.37 ^{*△}	1.66±2.03 ^{*△}
对照	治疗前	50	7.96±3.32	8.97±6.53	6.98±1.87
	治疗后		5.53±2.64	5.49±2.86	4.52±1.90

表3 两组患者治疗前后血清细胞因子水平比较

Table 3 Comparison on Th1/Th2 cytokines of patients between two groups before and after treatment

组别		例数	IL-2/(pg·mL ⁻¹)	INF-γ/(pg·mL ⁻¹)	IL-4/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)
治疗	治疗前	50	4.74±1.29	11.38±4.37	13.27±2.15	129.28±30.26
	治疗后		9.52±1.73 ^{*△}	20.37±5.20 ^{*△}	4.85±1.93 ^{*△}	50.43±13.51 ^{*△}
对照	治疗前	50	4.68±1.80	12.18±4.09	14.02±2.69	128.50±31.73
	治疗后		5.92±1.46	14.89±4.92	8.74±1.84	80.16±11.36

2.4 不良反应

治疗期间, 两组患者均无严重不良反应事件出现。治疗后两组全血细胞分析 (白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白计数、红细胞压积、血小板计数) 及肝、肾功能 (丙氨酸氨基转移酶、肌酐) 等指标均无异常改变。

3 讨论

胃癌的发生是一个多因素、多阶段、多基因变异的综合病变过程, 其遵循正常胃黏膜-肠上皮化生-异型增生-胃癌的变化规律。PLGC 的进展与持续性炎症导致的免疫功能低下、自由基损伤及细胞动力学异常等密切相关, 与中医饮食不节、情志不和、湿热之邪所致脾胃功能失调及正气亏损等相吻合。

PLGC 属中医学“胃痞”“痞满”“虚痞”等范畴。胃腑与外界相通, 最易受戕。饮食不节、情志不遂、湿热侵袭, 均可伤及脾胃, 致脾胃虚弱, 脾不升清, 胃不降浊, 气机逆乱, 生化无权, 气血俱

虚, 胃络失养, 从而导致 PLGC 的发生。如《素问·太阴阳明论》云: “饮食不节、起居不时者, 阴受之……阴受之则入五脏……入五脏则慎满闭塞……”。《类证治裁·痞满》曰: “暴怒伤肝, 气逆而痞”。《证治汇补》亦云: “肥人心下痞, 湿痰也……瘦人心下痞, 郁热也”。久病入络, 阴血耗伤, 致脾胃虚弱、气血匮乏加重。如《临证指南医案·积聚》云: “经年宿病, 病必在络”, 《脾胃论》曰: “脾胃不足, 皆为血病”, 《景岳全书》曰: “凡人之气血犹源泉也, 盛则流畅, 少则壅滞, 故气血不虚不滞, 虚则无有不滞者”。因此, PLGC 病在脾胃, 与肝密切相关, 病理性质总属本虚标实, 本虚以脾胃气阴两虚为主, 标实主要指气滞、血瘀、热毒等。

在此基础上, 笔者运用益胃化痰散 (西洋参粉、香茶菜粉、三七粉) 益气养阴、化痰清热治疗。其中西洋参味甘性凉, 入心肺肾经, 益气养阴、清热生津; 香茶菜味辛性凉, 入肝肾经, 清热解毒、行

气活血；三七味甘性温，入肝胃经，化瘀止血、活血止痛。三药合用，既益气养阴，又清热化瘀，可补其不足，清其内热，通其瘀滞，寓消于补，温清并用，共奏清热解毒、活血化瘀、调和气血而不伤正气之功。同时现代药理研究表明，西洋参含有多种人参皂苷、挥发油、甾醇、多糖类成分，以及多种维生素、氨基酸与微量元素，能够提高免疫功能^[6]；三七能够改善胃黏膜的萎缩性病变，逆转腺上皮的Dys和IM，还能增强机体特异性和非特异性细胞免疫功能^[7]；香茶菜具有改善病变局部血液循环、消除局部炎症、促进黏膜再生、促进淋巴细胞的转化、增强单核-巨噬细胞系统的吞噬功能、清除氧自由基等功能而发挥抗癌作用^[8]。因此，运用益胃化瘀散治疗癌前病变患者，既有效缓解临床症状，又可干预调节Th1/Th2免疫漂移，从而阻止甚至逆转PLGC的发展。

益胃化瘀散治疗PLGC的作用机制与干预调节免疫漂移相关，主要体现在以下3方面：（1）诱导、促进细胞的分化成熟。Th1类细胞因子抑制和纠正细胞的异常增殖和分化，调控细胞的正常生长^[9]。本研究结果表明，益胃化瘀散能够改善PLGC患者免疫漂移，促使机体Th1型免疫细胞因子的优势表达，促进肠化细胞、异型增生细胞的分化成熟，提高胃黏膜上皮细胞的自我更新和自我修复的能力。（2）抑制细胞的异常增殖，诱导肿瘤细胞凋亡。研究证实，随着PLGC的逐级加重，Th2类细胞因子呈高表达伴随Th1类细胞因子低表达^[3]。而Th2类细胞因子可抑制Th1类细胞因子，减弱了宿主对炎症的免疫性和防御功能，导致胃黏膜上皮细胞的异常增殖、分化。本研究表明，中药治疗可以下调Th2类细胞因子表达水平，从而阻断癌前病变细胞的恶性增殖，诱导肿瘤细胞凋亡。（3）增强宿主免疫监视及清除变异细胞的能力。PLGC的变异细胞免疫抗原性弱且不释放危险信号，吞噬细胞不能摄取这些抗原导致了免疫耐受，发生肿瘤免疫逃逸^[10]。益

胃化瘀散能促进Th1型细胞因子活性，提高机体监视细胞异常增殖和分化的能力，识别变异细胞上的抗原并与之结合，启动免疫攻击，直接清除变异细胞。

综上所述，益胃化瘀散是在明确了虚、热、瘀是PLGC的主要病理特征的基础上，通过对细胞因子表达的特异性调控来达到干预调节免疫漂移、诱导肿瘤细胞凋亡的目的，从而阻断或逆转PLGC的发展，同时其具有中药散剂疗效确切、安全性好、毒副作用小、可重复性高的优势，值得临床上进一步推广。

参考文献

- [1] 王海波, 周岩冰. Th1、Th2 细胞因子含量变化在胃癌病人免疫偏移中的意义 [J]. 青岛大学医学院学报, 2003, 39(3): 225-227.
- [2] 孙梯业, 颜伟. CpG ODN 增强树突状细胞对胃癌细胞增殖周期和凋亡影响的实验研究 [J]. 中华临床医师杂志, 2011, 5(1): 96-102.
- [3] 杜鹏, 杨永耿. 高原地区 Hp 相关性胃癌前病变患者血清 6 种细胞因子水平的变化 [J]. 高原医学杂志, 2006, 16(3): 13-15.
- [4] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 [J]. 中华消化杂志, 2013, 33(3): 5-16.
- [5] 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.
- [6] 王炜明, 赵东娇. 西洋参中有效成分及其抗肿瘤关系的研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(10): 43-44.
- [7] 刘进, 朱栋才. 丹参、三七治疗胃癌前病变的研究近况 [J]. 中国医学文摘: 内科学, 2004, 25(4): 518-520.
- [8] 芦兰, 金建军, 邢鲁奇, 等. 胃复春治疗胃癌前病变的疗效观察 [J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2010, 28(2): 86-88.
- [9] 孔琦, 朱家胜, 芮景. Th1/Th2 偏移与肿瘤免疫研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(8): 1653-1654.
- [10] 许承斌, 柴晓文. Th1/Th2 细胞的免疫功能变化与抗肿瘤免疫 [J]. 现代诊断与治疗, 2009, 20(3): 162-164.