

益气活血法对慢性萎缩性胃炎癌前病变 Ki-67 和肿瘤标记物的影响

于勇¹, 黄雅慧¹, 赵唯含², 王玥¹, 刘超¹, 张鹏¹, 陈瑶³

(1. 西安市中医医院脾胃病科, 陕西西安 710021; 2. 陕西中医药大学附属医院消化内科, 陕西咸阳 712000;
3. 西安市长安区医院, 陕西西安 710100)

摘要:【目的】观察益气活血法治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变患者的临床疗效及其对增殖相关抗原 Ki-67 蛋白和肿瘤标记物的影响。【方法】将 74 例慢性萎缩性胃炎癌前病变胃络瘀阻证患者随机分为对照组和观察组, 每组各 37 例。对照组给予常规西药治疗, 观察组在对照组基础上给予益气活血方(由党参、丹参、当归、姜半夏、半枝莲、红花等中药组成)治疗, 疗程为 1 个月。观察 2 组患者的中医证候评分、病理学评分、Ki-67 蛋白表达和胃黏膜转化生长因子 α (TGF- α) 活性、肿瘤标记物水平的变化情况, 并评价 2 组患者的临床疗效及安全性。【结果】(1) 治疗 1 个月后, 观察组的总有效率为 94.59%(35/37), 对照组为 83.78%(31/37); 组间比较, 观察组的疗效优于对照组($P < 0.05$)。(2) 治疗后, 2 组患者的各项中医证候评分(包括胃痛、纳差、嗝气、乏力、口苦)、各项胃黏膜病理学评分(包括萎缩、肠上皮化生及异型增生)均较治疗前降低($P < 0.05$), 且观察组的降低作用均明显优于对照组($P < 0.05$)。(3) 治疗后, 2 组患者的增殖相关抗原 Ki-67 蛋白表达及 TGF- α 活性均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且观察组的降低作用明显优于对照组($P < 0.05$)。(4) 治疗后, 2 组患者的癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、肿瘤相关糖链抗原 125(CA125)水平均较治疗前降低($P < 0.05$), 且观察组的降低作用均明显优于对照组($P < 0.05$)。(5) 观察组的不良反应为 5.41%(2/37), 与对照组的 8.11%(3/37) 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。【结论】益气活血法治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变疗效确切, 可有效减轻患者临床症状和病理学评分, 抑制增殖相关抗原 Ki-67 蛋白表达, 降低癌变 TGF- α 增殖活性, 促进胃黏膜修复, 降低肿瘤标志物水平, 且不良反应少, 具有重要的临床应用价值。

关键词: 益气活血法; 慢性萎缩性胃炎; 癌前病变; 胃络瘀阻证; 增殖相关抗原 Ki-67 蛋白; 转化生长因子 α (TGF- α); 肿瘤标记物

中图分类号: R259.733

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2023)02-0329-07

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2023.02.010

Effect of Therapy of Replenishing Qi and Activating Blood on Ki-67 and Tumor Markers in Precancerous Lesions of Chronic Atrophic Gastritis

YU Yong¹, HUANG Ya-Hui¹, ZHAO Wei-Han², WANG Yue¹,
LIU Chao¹, ZHANG Peng¹, CHEN Yao³

(1. Dept. of Spleen and Stomach, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710021 Shaanxi, China;
2. Dept. of Digestive Medicine, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang
712000 Shaanxi, China; 3. Xi'an Chang'an District Hospital, Xi'an 710100 Shaanxi, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of therapy of replenishing *qi* and activating blood (*Yiqi Huoxue* method) in treating patients with precancerous lesions of chronic atrophic gastritis (CAG), and to observe its effect on proliferation-related antigen Ki-67 protein and tumor markers. **Methods** Seventy-four patients with precancerous lesions of CAG differentiated as blood stasis blocking stomach collateral syndrome were randomly divided into the control group and the observation group, with 37 patients in each group. The control group was given conventional treatment with western medicine, while the observation group was treated with the *Yiqi Huoxue* Prescription (composed of Codonopsis Radix, Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma, Angelicae Sinensis Radix, Pinelliae Rhizoma Praeparatum Cum Zingibere et Alumine, Scutellariae Barbatae Herba, Carthami Flos, etc.)

收稿日期: 2022-03-01

作者简介: 于勇(1988-)男, 硕士, 主治医师; E-mail: 675527708@qq.com

通信作者: 陈瑶(1987-)女, 硕士, 主治医师; E-mail: 752024922@qq.com

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(编号: 2018JQ8009); 第六批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(国中医药人教发[2017]29号)

on the basis of treatment for the control group. The course of treatment covered a period of one month. The changes in the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, pathological scores, Ki-67 protein expression level and gastric mucosal transforming growth factor α (TGF- α) activity and tumor marker levels were observed in the two groups. Furthermore, the clinical efficacy and safety in the two groups were evaluated. **Results** (1) After one month of treatment, the overall effective rate of the observation group was 94.59% (35/37) and that of the control group was 83.78% (31/37). The intergroup comparison showed that the efficacy of the observation group was superior to that of the control group ($P < 0.05$). (2) After treatment, the scores of all of TCM symptoms including stomachache, poor appetite, belching, fatigue and bitter mouth, and the scores of gastric mucosal pathology including atrophy, intestinal epithelial metaplasia and heterogeneous hyperplasia in the two groups were decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the effect on decreasing the scores in the observation group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.05$). (3) After treatment, the expression level of proliferation-associated antigen Ki-67 protein and the activity of TGF- α in both groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the effect of the observation group was significantly superior to that of the control group ($P < 0.05$). (4) After treatment, the levels of carcinoembryonic antigen (CEA), alpha-fetoprotein (AFP) and tumor-associated carbohydrate antigen 125 (CA125) in both groups were decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the effect on decreasing the levels in the observation group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.05$). (5) The incidence of adverse reactions of the observation group was 5.41% (2/37), which did not differ from 8.11% (3/37) of the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** The treatment of *Yiqi Huoxue* method exerts certain effect in treating patients with precancerous lesions of CAG through relieving clinical symptoms, reducing pathological scores, inhibiting proliferation-related antigen Ki-67 protein expression, reducing proliferative activity of TGF- α , promoting the repair of gastric mucosa and decreasing tumor marker levels with less adverse reaction, which has high value of clinical application.

Keywords: therapy of replenishing *qi* and activating blood; chronic atrophic gastritis (CAG); precancerous lesions; blood stasis blocking stomach collateral syndrome; proliferation-related antigen Ki-67 protein; transforming growth factor α (TGF- α); tumor markers

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 属于胃癌癌前状态的一种, 伴随不典型增生、肠上皮化生, 被称为慢性萎缩性胃炎癌前病变^[1-2]。因此, 临床及时有效地逆转癌前病变, 对预防胃癌的发生具有重要的意义。但是, 目前临床仍然缺乏改善和逆转慢性萎缩性胃炎癌前病变的治疗手段和理想药物^[3]。在中医学中, 慢性萎缩性胃炎属于“胃脘痛”的范畴, 多因饮食不节、情志所伤, 造成胃络瘀阻、气阴亏虚所致^[4]。选择益气活血法治疗, 遵循发病机制, 符合临床治疗原则。目前, 益气活血方治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的相关研究在疗效方面已经得到部分肯定, 但是关于其对癌前病变的肿瘤标记物表达、增殖相关蛋白表达等方面的影响仍然缺乏深入研

究^[5]。基于此, 本研究结合临床患者资料, 观察益气活血法对慢性萎缩性胃炎癌前病变患者增殖相关抗原 Ki-67 蛋白和肿瘤标记物表达的影响。现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 选取2020年5月~2021年5月期间在西安市中医医院脾胃病科诊治的74例慢性萎缩性胃炎癌前病变胃络瘀阻证患者为研究对象。采用随机数字表法将患者随机分为观察组和对照组, 每组各37例。本研究经过西安市中医医院伦理委员会的审核批准, 同时所有纳入研究的患者均自愿参加本研究并签署了知情同意书。

1.2 诊断标准 (1) 西医诊断标准: 参照《慢性

胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准(试行方案)》^[6]中慢性萎缩性胃炎诊断标准,并经胃镜检查 and 病理学组织检查确诊,同时伴有肠上皮化生(简称肠化)或不典型增生。中医诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]和《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)》^[8]中慢性萎缩性胃炎胃络瘀阻证的中医辨证标准,以伴有不同程度胃脘痛、暖气、纳差、口苦、舌淡红或黯淡、脉弱或涩等为主要证候表现。

1.3 纳入标准 ①符合上述慢性萎缩性胃炎癌前病变诊断标准;②中医证型为胃络瘀阻证;③年龄为28~73岁;④自愿参加本研究并签署了知情同意书的患者。

1.4 排除标准 ①合并有其他系统严重器质性病变的患者;②患有急性胃炎、胃肠穿孔以及消化系统恶性肿瘤的患者;③依从性差,不能配合治疗的患者;④随访资料不完善,可能影响疗效和安全性评价的患者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 给予常规西药治疗。①阿莫西林(生产企业:上海信谊万象药业股份有限公司;批准文号:国药准字H31020363,规格:0.25 g/粒),口服,每天2次,每次2粒。②奥美拉唑(生产企业:四川科伦药业股份有限公司;批准文号:国药准字H20056108,规格:20 mg/粒),口服,每天2次,每次1粒。③克拉霉素(生产企业:浙江京新药业股份有限公司;批准文号:国药准字H20065652,规格:0.25 g/片),口服,每天1次,每次2粒。连续治疗1个月。

1.5.2 观察组 在对照组的基础上给予益气活血法中药治疗。方药组成:炒白术、炒党参各20 g,枳壳、鸡内金、桃仁、半枝莲、薏苡仁各15 g,白芍、白茯苓各30 g,五灵脂、丹参、木香、蒲黄、姜半夏、荷叶各10 g,甘草8 g,红花5 g。反酸者加入海螵蛸20 g;肠上皮化生者加入白花蛇舌草10 g。上述中药均由西安市中医医院中药房提供。每天1剂,加入500 mL清水煎至200 mL,分2次于早晚空腹服用。连续治疗1个月。

1.6 观察指标及疗效评定 观察比较2组总有效率、中医证候评分、病理学检查积分、增殖相关抗原Ki-67蛋白表达、胃黏膜转化生长因子 α (TGF- α)活性和肿瘤标记物癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、肿瘤相关糖链抗原125(CA125)水平

以及临床不良反应发生情况。

1.6.1 中医证候评分 参照《慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见》^[9]制定中医证候量化评分表,将胃痛、纳差、暖气、乏力、口苦等中医证候,依据严重程度分为无症状、轻度、中度、重度4个等级,分别计为0、2、4、6分。观察2组患者治疗前后各项中医证候评分的变化情况。

1.6.2 胃黏膜病理学评分 通过病理学组织检查,将胃黏膜萎缩、肠上皮化生以及异型增生等病理改变,依据严重程度分为轻度、中度、重度,依次计为1、2、3分。具体评分标准:萎缩:轻度(固有腺体减少小于1/3)、中度(固有腺体减少1/3~2/3)、重度(固有腺体减少大于2/3);肠化:轻度(肠化腺体和表面总面积小于1/3)、中度(肠化腺体和表面总面积在1/3~2/3之间)、重度(肠化腺体和表面总面积大于2/3)。异型增生:轻度(增生仅发生于胃上皮的1/3以内)、中度(增生累及胃上皮的1/3~2/3)、重度(增生累及胃上皮的2/3以上)^[10]。观察2组患者治疗前后胃黏膜各项病理学评分的变化情况。

1.6.3 实验室指标检测 Ki-67蛋白表达:阳性:细胞核有棕黄色颗粒样沉淀;阴性:细胞核无棕黄色颗粒样沉淀^[11]。胃黏膜转化生长因子 α (TGF- α):选取胃黏膜石蜡切片,采用免疫组化试剂盒,检测胃黏膜组织中TGF- α 表达^[12]。肿瘤标志物:取患者晨起空腹静脉血5 mL,离心20 min后分离血清,采用酶联免疫法检测CA125、CEA、AFP水平^[13],试剂盒均由珠海联邦制药股份有限公司提供。

1.6.4 临床疗效评定 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]评定疗效。治愈:症状完全消失,病理检测胃黏膜腺体萎缩、异型增生、肠上皮化生均消失;显著进步:症状显著减轻,胃黏膜病理检查各指标明显减轻;进步:症状有所减轻,胃黏膜病理检查各指标有所改善;无效:症状、胃黏膜病理检查各指标均无改善,甚至有加重趋势。总有效率=(治愈例数+显著进步例数+进步例数)/总病例数 \times 100%。

1.6.5 安全性评价 观察2组患者治疗过程中恶心呕吐、皮疹、头痛等不良反应发生情况,以评价2组治疗方案的安全性。

1.7 统计方法 应用SPSS 22.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表

示,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基线资料比较 对照组37例患者中,男19例,女18例;年龄30~74岁,平均(53.19 ±

1.78)岁。观察组37例患者中,男16例,女21例;年龄28~72岁,平均(54.01 ± 2.12)岁。2组患者的性别、年龄等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 2组患者临床疗效比较 表1结果显示:治疗1个月后,观察组的总有效率为94.59%(35/37),对照组为83.78%(31/37);组间比较,观察组的疗效优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.175, P < 0.05$)。

表1 2组慢性萎缩性胃炎癌前病变患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups of patients with precancerous lesions of chronic atrophic gastritis [例(%)]

组别	例数/例	治愈	显著进步	进步	无效	总有效
观察组	37	17(54.05)	10(24.32)	8(2.70)	2(5.40)	35(94.59) ^①
对照组	37	15(40.54)	9(24.32)	7(18.91)	6(16.21)	31(83.78)

注:① $P < 0.05$,与对照组比较

2.3 2组患者治疗前后中医证候评分比较 表2结果显示:治疗前,2组患者的胃痛、纳差、暖气、乏力、口苦等各项中医证候评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者的各项中医证候评分均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组的降低作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 2组患者治疗前后胃黏膜病理学评分比较 表3结果显示:治疗前,2组患者的胃黏膜萎缩、

肠化、异型增生等各项病理学评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者的胃黏膜萎缩、肠化、异型增生等各项病理学评分均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组的降低作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 2组患者治疗前后Ki-67及TGF- α 水平比较 表4结果显示:治疗前,2组患者的Ki-67及TGF- α 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者的Ki-67、TGF- α 水平均较治疗

表2 2组慢性萎缩性胃炎癌前病变患者治疗前后中医证候评分比较

Table 2 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups of patients with precancerous lesions of chronic atrophic gastritis before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	例数/例	胃痛	纳差	暖气	乏力	口苦
观察组	治疗前	37	4.52 ± 0.67	4.46 ± 0.85	4.70 ± 0.93	4.38 ± 0.75	3.59 ± 0.60
	治疗后	37	1.22 ± 0.40 ^②	1.76 ± 0.60 ^②	1.66 ± 0.70 ^②	1.72 ± 0.60 ^②	1.03 ± 0.43 ^②
对照组	治疗前	37	4.50 ± 0.72	4.37 ± 0.67	4.59 ± 0.85	4.34 ± 0.62	3.54 ± 0.47
	治疗后	37	2.89 ± 0.50 ^①	2.72 ± 0.70 ^①	3.14 ± 0.83 ^①	2.57 ± 0.59 ^①	2.18 ± 0.50 ^①

注:① $P < 0.05$,与治疗前比较;② $P < 0.05$,与对照组治疗后比较

表3 2组慢性萎缩性胃炎癌前病变患者治疗前后胃黏膜病理学评分比较

Table 3 Comparison of pathological scores of gastric mucosa between the two groups of patients with precancerous lesions of chronic atrophic gastritis before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	例数/例	萎缩	肠上皮化生	异型增生
观察组	治疗前	37	2.76 ± 0.24	2.78 ± 0.16	1.78 ± 1.14
	治疗后	37	1.41 ± 0.14 ^②	1.07 ± 0.19 ^②	0.53 ± 0.12 ^②
对照组	治疗前	37	2.73 ± 0.21	2.83 ± 0.16	1.81 ± 0.15
	治疗后	37	1.93 ± 0.20 ^①	2.16 ± 0.21 ^①	1.00 ± 0.65 ^①

注:① $P < 0.05$,与治疗前比较;② $P < 0.05$,与对照组治疗后比较

表4 2组慢性萎缩性胃炎癌前病变患者治疗前后增殖相关抗原Ki-67蛋白表达及TGF- α 活性比较

Table 4 Comparison of proliferation-related antigen Ki-67 protein expression and transforming growth factor α (TGF- α) activity between the two groups of patients with precancerous lesions of chronic atrophic gastritis before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数/例	Ki-67	TGF- α /%
观察组	治疗前	37	1.85 \pm 0.61	3.26 \pm 1.05
	治疗后	37	0.89 \pm 0.23 ^{①②}	1.33 \pm 0.88 ^{①②}
对照组	治疗前	37	1.81 \pm 0.55	3.30 \pm 0.98
	治疗后	37	1.26 \pm 0.30 ^①	2.37 \pm 1.12 ^①

注: ① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较

表5 2组慢性萎缩性胃炎癌前病变患者治疗前后肿瘤标记物指标比较

Table 5 Comparison of tumor markers between the two groups of patients with precancerous lesions of chronic atrophic gastritis before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数/例	CEA/ $(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	AFP/ $(\text{U} \cdot \text{mL}^{-1})$	CA125/ $(\text{U} \cdot \text{mL}^{-1})$
观察组	治疗前	37	28.34 \pm 12.30	89.30 \pm 14.29	56.20 \pm 5.69
	治疗后	37	15.34 \pm 2.90 ^{①②}	41.89 \pm 13.20 ^{①②}	32.20 \pm 6.34 ^{①②}
对照组	治疗前	37	27.98 \pm 10.45	90.01 \pm 14.25	56.43 \pm 6.40
	治疗后	37	20.20 \pm 3.01 ^①	49.02 \pm 12.98 ^①	41.02 \pm 5.43 ^①

注: ① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较

3 讨论

多因素、多基因改变导致胃黏膜肠上皮化生或不典型增生, 是胃癌前病变向癌变发展的重要过程^[14]。胃癌前病变向癌变发展过程中, 细胞增殖活性增强是一个重要的环节^[15]。相关研究^[16]显示, 胃癌组织增殖活性显著高于未发生癌变患者。Ki-67抗原是一种与细胞周期密切相关的蛋白, 参与细胞的合成代谢, 其水平可全面客观地反映正常细胞、癌前病变细胞、肿瘤细胞的增殖状态^[17-18]。胃黏膜转化生长因子 α (TGF- α)是人体中的一种多功能生长调节因子, 可调节细胞凋亡, 控制肠上皮化生, 参与了胃黏膜细胞的生长抑制调节, 是慢性萎缩性胃炎癌前病变形成的重要影响指标^[19]。中医学认为, 胃癌前病变患者因脾胃虚弱, 导致气虚血瘀, 进而诱发上皮异型增生及上皮化生^[20]。其实质是由气及血的病变过程, 而脾气虚弱、瘀血阻络是病理基础^[21]。因此, 运用益气活血方治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变患者, 符合治疗原则, 可实现标本兼治的目的。但是益气活血方对慢性

前明显降低($P < 0.05$), 且观察组的降低作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.6 2组患者治疗前后肿瘤标记物指标比较 表5结果显示: 治疗前, 2组患者的CEA、AFP、CA125等各项肿瘤标记物水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组患者的CEA、AFP、CA125等各项肿瘤标记物水平均较治疗前降低($P < 0.05$), 且观察组的降低作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.7 安全性评价 研究过程中, 观察组出现恶心呕吐2例, 不良反应发生率为5.41%; 对照组出现恶心呕吐1例, 皮疹1例, 头痛1例, 不良反应发生率为8.11%, 组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

萎缩性胃炎癌前病变Ki-67抗原和肿瘤标记物的影响如何尚未完全明确。

本研究的益气活血方中, 丹参活血化瘀, 党参健脾益气, 白芍益气滋阴, 黄芪健脾益气, 当归活血通络, 姜半夏和胃降气, 半枝莲凉血利湿, 红花化瘀止痛, 甘草调和药性。诸药合用, 共奏益气活血之功效, 临床用治慢性萎缩性胃炎癌前病变患者常可取得较好的疗效。

本研究结果显示: 治疗1个月后, 观察组的总有效率为94.59%(35/37), 对照组为83.78%(31/37); 组间比较, 观察组的疗效优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示应用益气活血方治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变患者疗效显著, 该结论与王巧琳等^[22]的报道基本一致。分析认为益气活血方可从发病机制入手, 标本兼治, 增强治疗疗效。本研究还发现, 治疗后, 观察组的各项中医证候(胃痛、纳差、嗝气、乏力、口苦)评分均较治疗前显著降低($P < 0.05$), 且其降低作用均明显优于对照组($P < 0.05$), 这可在一定程度上对患者的生

活质量产生积极的影响。其机制可能在于益气活血方可刺激胃肠平滑肌,改善胃肠系统的血液循环,从而促进溃疡、萎缩的修复,进而促进胃痛、嗝气、纳差、口苦等中医证候的缓解。

本研究发现,观察组患者治疗后的各项胃黏膜病理学(萎缩、肠化、异型增生)评分均明显低于对照组($P < 0.05$),表明益气活血方可减轻病理组织学评分,提示其可有效控制萎缩,抑制肠化和异型增生,从而预防向胃癌的发展。有研究^[23]表明,益气清热活血方可抑制细胞异型增生,促进胃黏膜修复,改善胃血流动力学,增加微循环灌注量,进而增强胃黏膜保护作用,有效降低病理学各项评分,实现治疗和预防癌前病变的目的。

本研究发现,治疗后,观察组的增殖相关抗原Ki-67蛋白表达、TGF- α 活性均明显低于对照组($P < 0.05$),提示该方治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变患者,可有效降低组织增殖抗原Ki-67蛋白表达,降低TGF- α 活性,抑制肠上皮化生和异型增生,进一步控制胃癌前病变的进程。有研究^[24]表明,益气活血法可改善胃黏膜局部血流动力学,有效阻止胃黏膜萎缩的发展,进而降低Ki-67蛋白表达和TGF- α 的活性。

恶性肿瘤会对机体造成破坏和侵袭,从而导致炎性细胞浸润,故肿瘤标志物表达水平可在一定程度上反映癌变的程度^[25]。本研究发现,治疗后,2组患者的癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、肿瘤相关糖链抗原125(CA125)水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且观察组的降低作用明显优于对照组($P < 0.05$),提示该方可降低肿瘤标志物表达水平,进一步预防向胃癌的发展。此外,2组患者在治疗和观察期间均无明显不良反应发生,表明益气活血方临床应用不良反应少,具有较高的安全性。

综上所述,益气活血法治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变临床疗效确切,可显著减轻临床症状,改善病理组织学评分,抑制Ki-67蛋白表达,降低肿瘤标记物水平;同时不良反应发生率低,具有良好的安全性。本研究为慢性萎缩性胃炎癌前病变的防治提供了新的方向。

参考文献:

[1] 李军祥,陈锦,吕宾,等.慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共

识意见(2017年)[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(2):121-131.

[2] 闫媛,庄坤,张欣,等.Wnt信号通路组件在胃癌及慢性萎缩性胃炎中的表达分析[J].陕西医学杂志,2017,46(2):158-159.

[3] 张峰,王卫国,谢燕,等.慢性萎缩性胃炎胃镜与病理诊断的符合率及与Hp感染的相关分析[J].临床和实验医学杂志,2016,23(15):2325-2327.

[4] 陈佳,代二庆.升阳益胃汤治疗慢性萎缩性胃炎脾胃虚弱证的疗效观察[J].中国现代应用药学,2016,8(33):1056-1059.

[5] 张嘉晔.血瘀证与活血化瘀法的现代医学研究[A]/第十六次全国中医妇科学术年会论文集[C].重庆:中华中医药学会,2016:716-719.

[6] 中国中西医结合研究会消化系统疾病专业委员会.慢性胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准(试行方案)[J].中西医结合杂志,1990,10(5):318-319.

[7] 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.

[8] 中华中医药学会脾胃病分会.慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中华中医药杂志,2017,32(7):3060-3064.

[9] 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[J].中医杂志,2010,51(8):749-753.

[10] 刘润,高海燕,韩淑琴,等.P27蛋白及PCNA在慢性胃病及胃癌患者胃黏膜中的表达及临床意义[J].河北医药,2018,40(4):506-509.

[11] 韦维,林寿宁,汪波,等.安胃汤对慢性萎缩性胃炎大鼠Fas、Fas-L表达的影响[J].时珍国医国药,2017,28(8):1830-1833.

[12] 刘定义,朱丽,刘映川,等.幽门螺杆菌感染与老年早期胃癌病程及IL-6、TGF- β 1、TNF- α 因子的相关性[J].中国老年学杂志,2018,38(3):585-586.

[13] 赵唯含,毛堂友,杨美娟,等.黄芪、三七及其配伍对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜细胞凋亡及增殖的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2017,25(5):376-380.

[14] 李铁军,魏书堂,李惠,等.安胃汤对慢性萎缩性胃炎模型大鼠细胞凋亡因子表达的影响[J].陕西中医,2018,8(39):987-990.

[15] 刘忆,吴佳茗,陶丽华,等.胃癌患者血清IL-18、IL-1 β 水平变化及其临床意义[J].胃肠病学,2016,21(12):724-728.

[16] 米源,杜媛颀,刘庆熠,等.Gli表达下调对人胃腺癌AZ521细胞生长、转移的影响及机制[J].山东医药,2016,56(7):35-37.

[17] 张璇,孙大志,秦志丰,等.消痰和胃方干预胃癌前病变大鼠NF- κ B通路的研究[J].中华中医药学刊,2017,35(5):1088-1090.

[18] 黄铭涵,黄健,陈琴,等.健脾清化中药复方对大鼠慢性萎缩性胃炎TLR4-MyD88依赖途径蛋白表达及TNF- α 的影响[J].中国药理学通报,2016,32(9):1321-1325.

[19] 党民卿.萎胃灵1号对慢性萎缩性胃炎癌前病变患者中医证

- 候及病理组织学的影响[J]. 西部中医药, 2016, 29(7): 1-3.
- [20] 蔡喆, 王龙宗, 蓝艺明, 等. 扶正化积方治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变(气虚血瘀证)的临床观察[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 15(7): 131-133.
- [21] 梁慕华, 郭莉阁. 益气活血养阴法对慢性萎缩性胃炎治疗效果及血液流变学影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(7): 1704-1707.
- [22] 王巧琳, 段春燕, 付艳丽, 等. 益气活血方联合奥沙利铂替吉奥治疗晚期胃癌疗效及其对患者免疫功能的影响[J]. 吉林中医药, 2017, 37(8): 799-801.
- [23] 李艺佳. 益气清热活血法对疣状胃炎疗效观察及对 HIF-1 α 、VEGF、iNOS、COX-2 因子作用研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016: 1-32.
- [24] 刘冬梅, 陈艳丽, 胡冬青, 等. 莪术在治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变中的应用[J]. 湖北中医杂志, 2017, 39(4): 58-60.
- [25] 王亚斌, 漆玫, 杜鹏飞, 等. 王晓凤主任医师治疗萎缩性胃炎学术思想初探[J]. 中医临床研究, 2020, 12(14): 54-56.

【责任编辑：陈建宏】

化瘀止血方对初次人工全膝关节置换术隐性失血与术后膝关节功能恢复的影响

姜耘宙, 钱毓萍, 谭帅, 陈马兰

(浙江中医药大学附属金华中医院, 浙江金华 321016)

摘要:【目的】观察化瘀止血方对中晚期膝骨性关节炎(KOA)患者初次人工全膝关节置换(TKA)术后隐性失血及膝关节功能恢复的影响。【方法】将98例中晚期KOA拟行单侧TKA治疗的患者随机分为中药联合组和对照组, 每组各49例。2组患者均予以TKA治疗, 对照组给予围术期常规使用氨甲环酸和术后常规西药治疗, 中药联合组在对照组的基础上, 于术后第1天开始给予口服化瘀止血方治疗, 疗程为14d, 并给予3个月以上的随访。观察2组患者术前、术后血红蛋白、红细胞计数、膝关节美国特种外科医院(HSS)评分的变化情况, 比较2组患者术后血虚症状积分、凝血功能以及术后并发症的差异。【结果】(1)研究过程中, 有3例患者失访, 最后共有95例患者完成随访, 其中对照组为48例, 中药联合组为47例, 平均随访时间为(1.50 \pm 0.23)年。(2)与对照组相比, 中药联合组患者在术后1周的平均血红蛋白和红细胞计数均明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且中药联合组在术后1周的平均血虚症状积分明显低于对照组($P < 0.01$)。(3)与对照组相比, 中药联合组在术后1周的平均凝血酶原时间明显延长($P < 0.01$), 平均D-二聚体水平明显降低($P < 0.01$), 但2组患者在术后1周的部分凝血活酶时间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。(4)术后1个月和3个月, 2组患者的膝关节HSS评分均明显高于术前($P < 0.05$), 术后3个月, 2组患者的膝关节HSS评分又均明显高于术后1个月($P < 0.05$); 组间比较, 中药联合组在术后1个月和3个月的膝关节HSS评分均明显高于对照组($P < 0.01$)。(5)中药联合组的术后并发症发生率为2.13%(1/47), 明显低于对照组的14.58%(7/48), 组间比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。【结论】化瘀止血方能显著升高初次TKA术后短期血红蛋白及红细胞水平, 促进凝血功能恢复, 改善患者的整体血虚症状, 减少术后隐性失血量, 促进术口愈合以及膝关节功能康复, 降低术后并发症的发生风险。

关键词: 化瘀止血方; 膝骨性关节炎; 人工全膝关节置换术; 隐性失血; 膝关节功能

中图分类号: R274.9

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2023)02-0335-07

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2023.02.011

收稿日期: 2021-08-06; 修回日期: 2022-06-15

作者简介: 姜耘宙(1988-), 男, 硕士, 主治医师; E-mail: jiangyunzhou128@163.com

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(编号: LR20H260001)