

# 叶酸联合胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的疗效

曹艳菊, 屈昌民, 吴继华, 梁淑文, 罗治文, 王晓英, 钟长青, 李连勇

曹艳菊, 屈昌民, 梁淑文, 罗治文, 王晓英, 钟长青, 李连勇, 中国人民解放军306医院消化内科 北京市 100101  
吴继华, 中国人民解放军306医院病理科 北京市 100101  
曹艳菊, 主任医师, 主要从事肠道微生态环境与黏膜屏障的研究。  
作者贡献分布: 曹艳菊对此文作主要贡献; 此课题由曹艳菊设计; 研究过程由曹艳菊、吴继华、梁淑文、罗治文、王晓英、钟长青及李连勇操作完成; 所用试剂由曹艳菊与屈昌民提供; 数据分析及论文写作由曹艳菊与屈昌民完成。  
通讯作者: 曹艳菊, 主任医师, 100101, 北京市朝阳区安翔北里9号, 中国人民解放军306医院消化内科。  
caoyanju1966@sina.com  
电话: 010-66356729  
收稿日期: 2013-07-22 修回日期: 2013-08-26  
接受日期: 2013-09-06 在线出版日期: 2013-10-28

## Therapeutic effects of folic acid against precancerous lesions in patients with chronic atrophic gastritis

Yan-Ju Cao, Chang-Min Qu, Ji-Hua Wu, Shu-Wen Liang, Zhi-Wen Luo, Xiao-Ying Wang, Chang-Qing Zhong, Lian-Yong Li

Yan-Ju Cao, Chang-Min Qu, Shu-Wen Liang, Zhi-Wen Luo, Xiao-Ying Wang, Chang-Qing Zhong, Lian-Yong Li, Department of Gastroenterology, the 306th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100101, China  
Ji-Hua Wu, Department of Pathology, the 306th Hospital of Chinese PLA, Beijing 100101, China  
Correspondence to: Yan-Ju Cao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 306th Hospital of Chinese PLA, 9 Anxiang North Road, Beijing 100101, China. caoyanju1966@sina.com  
Received: 2013-07-22 Revised: 2013-08-26  
Accepted: 2013-09-06 Published online: 2013-10-28

### Abstract

**AIM:** To evaluate the therapeutic effect of folic acid against intestinal metaplasia (IM) and atypical hyperplasia (ATP).

**METHODS:** One hundred and one patients with chronic atrophic gastritis (accompanied with IM and ATP) were randomly divided into either a trial group or a control group. Before treatment, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) carriers received eradication treatment with routine quadruple chemotherapy for ten days. Patients of the trial group received treatment with folic acid and traditional Chinese medicine Weifuchun, while patients of the control group were treated with

Weifuchun only. The treatment duration was 6 mo in both groups. The improvement in clinical symptoms and histological findings was compared between the two groups.

**RESULTS:** Compared to the control group, the trial group had significantly improved clinical symptoms and histological findings for IM and ATP (84.91% vs 41.67%, 70.27% vs 45.45%, 68.75% vs 33.33%;  $P < 0.001$ ,  $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Combination therapy with folic acid and Weifuchun is safer and more effective than Weifuchun alone in the treatment of precancerous gastric lesions IM and ATP.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

**Key Words:** Chronic atrophic gastritis; Precancerous lesions; Intestinal metaplasia; Dysplasia; Folic acid

Cao YJ, Qu CM, Wu JH, Liang SW, Luo ZW, Wang XY, Zhong CQ, Li LY. Therapeutic effects of folic acid against precancerous lesions in patients with chronic atrophic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(30): 3261-3264 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3261.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3261>

### 摘要

**目的:** 观察叶酸联合胃复春对萎缩性胃炎伴肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)及异型增生(atypical hyperplasia, ATP)的逆转作用。

**方法:** 101例慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)患者, 经内镜及病理学检查证实伴有不同程度的IM及ATP, 其中幽门螺杆菌阳性者常规根除治疗, 随机分为两组, 治疗组(叶酸联合胃复春)及对照组(胃复春), 疗程均为6 mo, 观察治疗后患者临床症状及病理学改变。

**结果:** 治疗组患者临床症状、IM及ATP的总有效率分别为84.91%、70.27%及68.75%; 对照组分别为41.67% ( $P < 0.001$ )、45.45% ( $P < 0.05$ )及33.33% ( $P < 0.05$ ), 两组总有效率比

### ■背景资料

胃黏膜肠上皮化生及异型增生被广泛认为是胃癌的癌前病变, 萎缩性胃炎经过黏膜萎缩、肠上皮化生及异型增生的多阶段、多基因的变异积累过程可发展成胃癌, 及时有效逆转癌前病变是降低胃癌发病率和病死率的重要措施。

### ■同行评议者

陆伦根, 教授, 上海交通大学附属第一人民医院消化科

## ■ 研发前沿

叶酸缺乏可导致多系统受损, 叶酸缺乏与消化系统肿瘤的关系日益受到重视; 叶酸在抑制并逆转胃黏膜肠化生及异型增生癌前病变过程中发挥重要作用。

较差异均有统计学意义。

**结论:** 叶酸联合胃复春治疗对萎缩性胃炎伴肠上皮化生及异型增生有良好的逆转作用, 同时能很好改善患者临床症状, 应进一步推广应用。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 萎缩性胃炎; 癌前病变; 肠上皮化生; 异型增生; 叶酸

**核心提示:** 胃黏膜肠上皮化生及异型增生被广泛认为是胃癌的癌前病变, 及时有效逆转癌前病变是降低胃癌发病率和病死率的重要措施。本文对胃复春联合叶酸与单药胃复春治疗萎缩性胃炎伴癌前病变进行了全面系统的比较, 证实胃复春联合叶酸方案对患者临床症状改善、胃黏膜肠化生及异型增生逆转的疗效明显好于单药胃复春方案, 同时胃复春、叶酸具备安全、经济、有效、服用方便等优点, 值得临床推广。胃复春与叶酸联合为萎缩性胃炎癌前病变治疗及胃癌预防提供了新的思路和治疗手段。

曹艳菊, 屈昌民, 吴继华, 梁淑文, 罗治文, 王晓英, 钟长青, 李连勇. 叶酸联合胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3261-3264 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3261.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3261>

## 0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是一种常见病、多发病, 在病理上以胃黏膜固有腺体萎缩为主要改变, 萎缩性胃炎经过黏膜萎缩、肠上皮化生及异型增生的多阶段、多基因的变异积累过程可发展成胃癌<sup>[1]</sup>。胃黏膜肠上皮化生(intestinal metaplasia, IM)及异型增生(atypical hyperplasia, ATP)被广泛认为是胃癌的癌前病变, 目前尚无理想的治疗药物。近年来一些国内临床报道叶酸可以阻断或逆转胃黏膜萎缩、肠化及异型增生等癌前病变, 对胃癌的发生有干预作用<sup>[2-4]</sup>。本研究应用叶酸联合胃复春治疗萎缩性胃炎伴肠上皮化生及/或异型增生, 进行疗效观察, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 收集我院2009-06/2012-06消化内科门诊因上腹痛、腹胀、反酸、嗝气、恶心、呕吐、食欲减退等症状就诊患者, 经内镜及病理组织学证实的慢性萎缩性胃炎伴不同程度肠上

皮化生及/或异型增生113例, 男68例, 女45例; 年龄28-75岁。IM组织学标准分为轻、中、重三级, ATP分为轻度和重度两级<sup>[5]</sup>。所有患者均无其他胃肠道疾病(消化性溃疡、消化系肿瘤)及严重慢性疾病, 所有患者经<sup>13</sup>C呼气试验方法检测幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), 经检测*H. pylori*阳性59例, 均于受试前给予常规三联(奥美拉唑20 mg *bid*+阿莫西林1000 mg *bid*或克拉霉素500 mg *bid*+左氧氟沙星200 mg *bid*)治疗10 d根除*H. pylori*, 停药4 wk后复查<sup>13</sup>C呼气试验检测*H. pylori*, 有9例*H. pylori*仍阳性者排除, 其余104例患者随机分为联合治疗组(叶酸+胃复春)54例, 对照组(胃复春)50例, 两组患者在性别、年龄、症状、病程、病理严重程度、入组前*H. pylori*感染等资料经统计学分析, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 联合治疗组患者口服叶酸(天津力生制药股份有限公司), 每次5 mg, *tid*; 胃复春(浙江胡庆余堂制药有限公司), 每次4片, *tid*。对照组口服胃复春, 每次4片, *tid*。两组疗程均为6 mo。治疗过程中清淡饮食, 忌食辛辣、油腻食物。所有患者在日记卡上记录临床症状, 每月行心电图、血常规、肝肾功能等检查。两组患者于疗程结束后1 wk内复查胃镜及根据前次活检记录同部位黏膜活检。

**1.2.2 疗效评定标准:** 临床疗效评估: 对反酸、嗝气、腹痛、腹胀、纳差、恶心、呕吐7项消化系统症状严重程度进行评分。0分: 无症状; 1分: 偶有症状或症状较轻; 2分: 经常发生, 部分影响工作及生活, 药物能缓解; 3分: 症状严重, 药物难以缓解, 影响日常工作及生活。根据积分变化进行疗效评级。显效: 临床症状消失或基本消失; 有效: 临床症状明显减轻或有改善, 积分减少50%以上; 无效: 临床症状无改善或加重, 积分减少不足50%。

胃黏膜病理组织学变化: 采用2006年全国慢性胃炎研讨会(上海)制定的《中国慢性胃炎共识意见》分级标准<sup>[6]</sup>。观察治疗前后黏膜炎症活动程度, 腺体数目、肠上皮化生及异型增生情况, 将黏膜炎症活动程度、萎缩程度及肠化生程度均分为轻度、中度及重度三级; 异型增生分为轻度和重度两级。病理疗效评估标准<sup>[7]</sup>: 显效: 活动性炎症消失或炎症级别改善两个级别; 黏膜萎缩改善两个级别以上, 或改善两个级别同时伴肠化生和异型增生改善一个级别以上;

## ■ 相关报道

目前已有关于叶酸缺乏与消化系统肿瘤密切相关、叶酸对肿瘤有干预作用以及叶酸应用于预防肝癌、结肠癌及逆转癌前病变等的报道。

表 1 两组临床症状疗效比较  $n(\%)$ 

| 分组  | $n$ | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率 $n(\%)$           |
|-----|-----|----|----|----|------------------------|
| 治疗组 | 53  | 22 | 23 | 8  | 45(84.91) <sup>b</sup> |
| 对照组 | 48  | 8  | 12 | 28 | 20(41.67)              |

<sup>b</sup> $P < 0.001$  vs 对照组.表 2 组织病理学疗效比较  $n(\%)$ 

| 分组         | $n$ | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效数(率) $n(\%)$        |
|------------|-----|----|----|----|------------------------|
| 治疗组        | 53  | 18 | 19 | 16 | 37(69.81) <sup>b</sup> |
| CAG+IM     | 37  | 11 | 15 | 11 | 26(70.27) <sup>a</sup> |
| CAG+IM+ATP | 16  | 7  | 4  | 5  | 11(68.75) <sup>c</sup> |
| 对照组        | 48  | 8  | 13 | 27 | 21(43.75)              |
| CAG+IM     | 33  | 6  | 9  | 18 | 15(45.45)              |
| CAG+IM+ATP | 15  | 2  | 3  | 10 | 5(33.33)               |

<sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 对照组(CAG+IM); <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 对照组; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 对照组(CAG+IM+ATP). CAG: 慢性萎缩性胃炎; IM: 肠上皮化生; ATP: 异型增生.

或黏膜萎缩改善一级同时伴肠化生和异型增生的改善和消失. 有效: 活动性炎症级别改善一级; 黏膜萎缩、伴肠化生和异型增生三者之一有轻度改善; 无效: 病理无改善或加重.

**统计学处理** 采用SPSS11.0统计软件分析, 两组间有效率比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

## 2 结果

治疗组1例及对照组2例患者因消化系以外疾病停止服药, 排除研究. 余101例患者治疗期间未见不良反应, 检测血尿常规、肝肾功能及心电图均未见异常改变.

**2.1 两组临床症状疗效比较** 治疗组临床症状有效率84.91%明显高于对照组41.67%( $P < 0.001$ )(表1), 差异具有统计学意义.

**2.2 两组组织病理学疗效比较** 治疗组总治疗有效率、IM及ATP治疗有效率分别为69.81%、70.27%及68.75%, 均明显高于对照组的43.75%( $P < 0.01$ )、45.45%( $P < 0.05$ )及33.33%( $P < 0.05$ )(表2), 两组比较差异均具有统计学意义.

## 3 讨论

叶酸是B族维生素, 人体自身不能合成, 必须从膳食中摄取, 若摄入不足, 易造成叶酸缺乏. 叶酸参与嘌呤及胸腺嘧啶的合成, 是一碳单位的

主要供体, 为染色体的主要构成物质, 也是蛋白质和DNA甲基化修饰所必需的, 而DNA甲基化是基因调控的主要方式. 人类许多肿瘤生成前往往先出现DNA甲基化异常, 某些基因的低甲基化, 导致抑癌基因变异, 癌基因表达增加<sup>[8]</sup>. 叶酸缺乏会引起DNA甲基化减低、修复障碍, 染色体断裂、基因突变. 叶酸缺乏可导致多系统受损, 消化系统可发生萎缩性胃炎、结肠炎, 与胃黏膜肠上皮化生及异型增生、结肠腺瘤等癌前病变关系密切, 增加患胃癌、结肠癌的危险性. 研究发现, 胃癌及癌前病变状态往往存在胃黏膜细胞内叶酸水平低下<sup>[9]</sup>. 因此, 叶酸缺乏与消化系肿瘤的关系日益受到重视, 目前, 叶酸已被应用于预防结肠癌及逆转癌前病变<sup>[10]</sup>.

目前国内治疗萎缩性胃炎多以中医药为主, 胃复春具有健脾益气、活血化瘀的功效, 通过改善胃黏膜的微循环、促进炎症吸收和萎缩腺体复生; 而西药用于治疗萎缩性胃炎的研究较少. 叶酸干预萎缩性胃炎的十年临床研究证实<sup>[11,12]</sup>, 叶酸可改善萎缩性胃炎患者胃黏膜组织学状态, 使胃黏膜癌变发生率明显低于对照组. 多项研究证实叶酸可以逆转IM及ATP<sup>[13]</sup>, 从而阻断胃癌发生, 其作用机制可能是叶酸参与维护DNA甲基化状态和抑制癌基因的表达<sup>[4,14]</sup>, 从而减少异型增生的发生及逆转已出现的异型增生<sup>[15]</sup>. 近年来, 我国胃癌发病率和病死率均呈上升趋势, 及时有效逆转胃癌癌前病变是降低

### ■ 创新盘点

本文研究发现, 胃复春联合叶酸治疗萎缩性胃炎伴肠化生及异型增生, 临床症状改善、胃黏膜肠化生及异型增生好转及逆转疗效明显好于单药胃复春治疗效果, 表明叶酸在改善症状、抑制并逆转胃黏膜肠化生及异型增生过程中发挥了重要作用, 为萎缩性胃炎癌前病变治疗及胃癌预防提供了新的思路和治疗手段.

### ■ 应用要点

本文对胃复春联合叶酸与单药胃复春治疗萎缩性胃炎伴癌前病变进行了全面系统的比较, 证实叶酸对患者临床症状改善、胃黏膜肠化生及异型增生逆转具有重要作用, 而且叶酸具备安全、经济、有效、服用方便等优点, 值得临床推广.

### ■同行评价

本文设计合理、完成例数较多,结果可信、结论客观,研究结果对临床具有较好的指导作用,有一定的创新性。

胃癌发病率和病死率的重要措施<sup>[16]</sup>。

本研究通过西药叶酸联合中药胃复春不同作用机制的配合治疗,探讨叶酸对萎缩性胃炎伴肠上皮化生及异型增生的逆转作用。本研究重点观察叶酸对萎缩性胃炎伴肠上皮化生及/或异型增生的逆转作用,研究结果显示,胃复春联合叶酸治疗组在临床症状、IM及ATP的总有效率分别为84.91%、70.27%及68.75%;而胃复春单药治疗组的总有效率分别为43.75%( $P<0.01$ )、45.45%( $P<0.05$ )及33.33%( $P<0.05$ ),结果表明,胃复春联合叶酸治疗对临床症状改善、胃黏膜肠化生及异型增生的逆转疗效明显好于单药胃复春的治疗效果,表明叶酸在改善症状、抑制并逆转胃黏膜肠化生及异型增生过程中发挥了重要作用,而且叶酸服用过程中未出现任何不良反应,具备安全、经济、有效、服用方便等优点,值得临床推广。

### 4 参考文献

- 1 朱舜时,夏书军,陈晓宇,汪敏,彭延申,施尧. 叶酸治疗萎缩性胃炎并干预胃癌生成的分子生物学机制. 胃肠病学 2002; 7: 86-89
- 2 Xiao SD, Meng XJ, Shi Y, Hu YB, Zhu SS, Wang CW. Interventional study of high dose folic acid in gastric carcinogenesis in beagles. *Gut* 2002; 50: 61-64 [PMID: 11772968 DOI: 10.1136/gut.50.1.61]
- 3 朱舜时, Joel Mason, 施尧, 胡运彪, 李蓉蓉, 汪敏, 周怡和, 金冠球, 谢宇野, 郭桂泉, 夏德凰, 钱珍华, 宋海莲, 屠伯强, 张丽冬, Roberit Russell, 萧树东. 叶酸对胃癌和其他胃肠道癌发生的干预作用—临床试验七年随访. 胃肠病学 2002; 7: 76-78
- 4 冯瑞兵. 叶酸对慢性萎缩性胃炎癌前病变的疗效观察. 新医学 2011; 42: 312-314
- 5 姚永莉, 张万岱. 慢性萎缩性胃炎的诊断和治疗. 新医学 2005; 36: 720-721, 744
- 6 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见. 胃肠病学 2006; 11: 674-684
- 7 张翠萍, 孙学国, 赵青喜, 张琪, 孔心娟. 替普瑞酮治疗慢性萎缩性胃炎100例. 世界华人消化杂志 2008; 16: 1069-1073
- 8 房静远, 陆嵘. 维生素与胃癌的预防. 国际消化病杂志 2006; 26: 291-293
- 9 Farinati F, Cardin R, Russo VM, Busatto G, Franco M, Rugge M. Helicobacter pylori CagA status, mucosal oxidative damage and gastritis phenotype: a potential pathway to cancer? *Helicobacter* 2003; 8: 227-234 [PMID: 12752735 DOI: 10.1046/j.1523-5378.2003.00149.x]
- 10 王艳萍, 吐尔逊江·买买提明, 伊力亚尔·夏合丁. 叶酸对消化系统病变的预防性干预. 中国临床康复 2006; 10: 115-117
- 11 Fang JY, Xiao SD. Folic acid, polymorphism of methyl-group metabolism genes, and DNA methylation in relation to GI carcinogenesis. *J Gastroenterol* 2003; 38: 821-829 [PMID: 14564626 DOI: 10.1007/s00535-003-1207-7]
- 12 Zhu S, Mason J, Shi Y, Hu Y, Li R, Wahg M, Zhou Y, Jin G, Xie Y, Wu G, Xia D, Qian Z, Soh H, Zhang L, Russell R, Xiao S. The effect of folic acid on the development of stomach and other gastrointestinal cancers. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116: 15-19 [PMID: 12667380]
- 13 赵建学, 刘顺英. 叶酸对胃癌癌前状态细胞凋亡和增殖的影响—附38例检测分析. 新医学 2003; 34: 605-606
- 14 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. 中国老年学杂志 2011; 31: 3324-3327
- 15 陈旗, 于利平. 胃复春叶酸治疗萎缩性胃炎78例疗效观察. 第四军医大学学报 2009; 30: 2060
- 16 孙秀娣, 牧人, 周有尚, 戴旭东, 张思维, 皇甫小梅, 孙杰, 李连弟, 鲁凤珠, 乔友林. 中国胃癌死亡率20年变化情况分析及其发展趋势预测. 中华肿瘤杂志 2004; 26: 429

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

