

口服补钙对食管癌前疾患是否有影响

——双盲干预试验研究

河南省医学科学研究所 李珊珊 袁宋良 杨观瑞 赵立群

郭花芹 张聚真 孙 豫

美国新泽西州立大学药学院生化研究室 杨中枢

摘 要 本文对食管癌高发区辉县居民的癌前疾患进行了随机双盲钙干预治疗研究。服药一年后,不论是钙剂(服碳酸钙)治疗组,还是对照组,食管上皮基底细胞增生及炎症状况均有改善,包括内镜、组织学及放射自显影三项指标,两组统计学上未见区别($P>0.05$),治疗后的血钙水平两组亦无差异($P>0.05$)。由此可见,口服补钙不能对食管癌起到预防作用,对食管癌癌前疾患治疗无效。

关键词: 癌前疾患; 食管; 钙

关于钙与肿瘤的关系,人们作了很多调查,认为钙的缺乏与肿瘤有关。Van Rensburg 对世界 17 个食管癌高发区的饮食情况作了调查^[1],发现食管癌高发区人群存在着长期慢性缺钙,提示食管癌的发生与摄钙量的多少有关。本文在食管癌高发区辉县人群中进行了钙的随机双盲干预试验研究。试图发现钙对食管癌的预防作用,观察钙干预治疗食管癌前疾患的作用。

材料与方法

1989 年 11 月对食管癌高发区辉县孟庄镇 606 人作了内镜普查,并对活检标本进行组织学观察,同时对内镜观察病变较明显的病例作了³H-TdR 标记。根据组织学检查结果,从中选出 200 名慢性食管炎伴有不同程度基底细胞增生的患者,作为干预治疗的对象,按年龄、性别和病变程度将这些病例随机分为两组,一组为钙治疗组(口服碳酸钙),另一组为对照组(服剂型类似的安慰剂)。钙剂每天剂量 1200mg,服药一年后复查,因个别病例服药中断未参加复查、及一些病例取材太小无法诊断,造成内镜、组织学及³H-TdR 标记分析三项的例数不尽相同。内镜、组织学诊断标准及放射自显影技术均参考文献报道^[2~4]。三项检查分析均是双盲情况下进行。另外在服药前后对 86 名对象进行了血钙测定。

结 果

一、治疗前后两组血钙测定结果(见表 1)

治疗前后两组血钙水平均没有区别($P>0.05$)。治疗后两组血钙水平均有所回升且回升水

平基本一致($P>0.05$)。

二、治疗前后内镜检查结果(见表 2)

治疗后两组都有部分病例好转,两组间好转率没有区别($P>0.05$)。

治疗一年后不论是钙组,还是安慰剂组,炎症状况均有改善,炎症较明显的中、重度炎的下降率在两组间亦无差异($P>0.05$)。

三、治疗后组织学检查(见表 3)

治疗后两组均有好转,两组间好转率及基底细胞 I、II 级增生的下降率没有区别($P>0.05$)。

四、³H-TdR 标记分析结果(见表 4)

表 4 显示了治疗前后两组的细胞标记情况。治疗后两组标记率均有明显下降($P<0.001$),但在两组间标记率无差异($P>0.05$),且下降率也没有区别($P>0.05$)。

表 1 服药前后钙组与安慰剂组血钙水平

		血钙水平	
组 别	人数	治疗前	治疗后
		M±SD	M±SD
钙			
男	22	8.90±0.55	10.35±1.02
女	23	8.49±0.92	10.38±1.01
合计	45	8.69±0.78	10.37±1.00
安慰剂			
男	26	9.03±0.66	10.79±1.44
女	15	9.07±0.67	10.56±1.39
合计	41	9.04±0.66	10.70±1.41

表 2 服药前后两组内镜结果

内镜表现	钙 组		安慰剂组	
	治疗前 NO. (%)	治疗后 NO. (%)	治疗前 NO. (%)	治疗后 NO. (%)
男				
正常	2(5.1)	3(7.7)	3(6.5)	5(10.9)
轻	22(56.4)	20(51.3)	26(56.5)	28(60.9)
中	10(25.6)	15(38.5)	13(28.3)	12(26.1)
重	5(12.8)	1(2.6)	4(8.7)	1(2.2)
合计	39(100.0)	39(100.0)	46(100.0)	46(100.0)
女				
正常	17(44.7)	28(73.7)	17(54.8)	22(71.0)
轻	19(50.0)	10(26.3)	14(45.2)	9(29.0)
中	2(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
重	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
合计	38(100.0)	38(100.0)	31(100.0)	31(100.0)

表 3 服药前后两组组织学检查结果

组织学表现	钙 组		安慰剂组	
	治疗前 NO. (%)	治疗后 NO. (%)	治疗前 NO. (%)	治疗后 NO. (%)
男				
正常	0(0.0)	13(30.2)	0(0.0)	15(30.0)
I 级增生	8(18.6)	16(37.2)	16(32.0)	19(38.0)
I、II 级增生	35(81.4)	13(30.2)	34(68.0)	13(26.0)
不确定	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)	3(6.0)
合计	43(100.0)	43(100.0)	50(100.0)	50(100.0)
女				
正常	0(0.0)	23(59.0)	0(0.0)	14(42.4)
I 级增生	18(46.2)	9(23.1)	11(33.3)	13(39.4)
I、II 级增生	21(53.9)	7(18.0)	22(66.7)	6(18.2)
不确定	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
合计	39(100.0)	39(100.0)	33(100.0)	33(100.0)

表 4 服药前后两组³H-TdR 标记结果

组 别	例数	治疗前		治疗后	
		细胞总数	标记细胞数	细胞总数	标记细胞数
钙 组	77	154000	11507	154000	7119
安慰剂组	70	14000	11040	140000	6141

讨 论

本文结果显示, 饮食补钙对食管癌前疾患没有治疗作用。首先应该肯定该研究设计——随机双盲是严格可靠的, 完全不受主观因素的影响。不论是补钙组还是安慰剂组, 服药一年, 增生, 炎症情况

均有改善。包括内镜、组织学结果及放射自显影三项指标。但两组好转率没有统计学差异。

钙是人体必需的元素, 它除了参与一般代谢外, 还调节着细胞的生长与分化。 $C_{a^{2+}}$ 影响多种细胞的生长, 分化。体外实验表明, 保持培养液内 $C_{a^{2+}}$ 浓度在适当水平, 细胞的生长才能处于最佳生长状态。 $C_{a^{2+}}$ 过低或无 $C_{a^{2+}}$ 时细胞的生长受到抑制^[5,6]。然而人体是一个复杂的生物体, 钙在人体的代谢过程也是复杂的。正常人血钙含量受多种因素的调节, 维持在较恒定的水平 (9~11mg/100ml)。血钙又包括不扩散性钙 (和血浆蛋白结合) 和扩散性钙。发挥重要生理功能的是后者。当血钙过低时, 机体可通过激素的调节作用, 使血钙维持在正常水平。相反, 增加钙的摄入, 一方面使多余的钙沉积到骨组织, 另一方面通过减少肠道吸收或增加肾的滤过、减少重吸收量进行调节。由此可见, 增加钙的供给并不一定能使之转变为血中的 $C_{a^{2+}}$ 。从上述结果看出, 不论是治疗前, 还是治疗后, 钙治疗组与对照组血钙水平均无区别。治疗后两组血钙水平均有所升高, 且上升水平基本一致。本研究治疗一年后, 食管炎症及增生状况的好转, 推测可能与当地居民生活水平的提高有关。从食管癌自然发展史看, 随着营养状况的改善, 部分食管上皮增生或食管炎可逆转。我们的另项调查发现, 在食管癌低发区 (河南范县) 居民血钙水平也偏低^[8]。

钙与肿瘤的关系, 研究最多的是结肠癌, 口服补钙明显抑制结肠上皮的增生, 这可能是通过钙与脂肪酸及胆酸的皂化作用, 减少了后两者对结肠粘膜的刺激作用^[7]。有研究表明, 癌组织钙含量减少, 这说明了什么问题? 很显然, 这种缺乏并不是由于钙的来源不足, 因为在血液和骨骼中有大量钙的存在, 这一现象的详细机制尚不清楚, 推测是癌细胞对钙的结合力发生改变。有学者认为在细胞恶性变以前, 增生组织或良性肿瘤对钙的反应就已经下降^[6]。进一步引起细胞之间的连接及细胞的游走发生改变, 后者是癌组织浸润的一个重要条件。癌组织内钙含量的降低与癌变的关系如何? 是因? 还是果? 有待进一步研究。饮食补钙不能对食管癌前疾患起到干预治疗作用。

参 考 文 献

- 1 Van Rensburg SJ. Epidemiologic and dietary evidence for a specific nutritional predisposition to esophageal cancer. JNCI, 1981, 67: 243
- 2 Yang GR, Qiu SL. Endoscopic surveys in high-risk and lowrisk

- populations for esophageal cancer in China with special reference to precursors of esophageal cancer. *Endoscopy*, 1987, 19: 91
- 3 Qiu SL, Yang GR. Precursor lesions of esophageal cancer in high risk populations in Henan province, China. *Cancer*, 1988, 62: 551
- 4 刘鼎新. 放射自显影技术. 科学出版社, 1986, 30
- 5 Sacks PG, Parnes SM, Price JC, et al. In vitro modulation of differentiation by calcium in organ cultures of human and

- murine epithelial tissue. *In Vitro*, 1985, 21: 99
- 6 Buset M, Lipkin M, Winawer S, et al. Inhibition of human colonic epithelial cell proliferation in vivo and in vitro by calcium. *Cancer Res*, 1986, 46: 5426
- 7 Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: A hypothesis. *JNCI*, 1984, 72: 1323
- 8 张秉真, 袁宋良, 杨观瑞. 食管癌高低发区人群血清钙含量初探. *河南肿瘤学杂志*, 1992, 1: 29

Whether does Oral Calcium Supplementation Treat Esophageal Precancerous Lesion

—A Randomized Double Blind Intervention Trial

Li Shan-shan, et al

Institute of Henan Medical Sciences, Zhengzhou

A randomized double blind intervention treating esophageal precancerous lesions with calcium was carried out in the populations of Huixian County Henen province, a high risk area for esopagaheal cancer. After one year, whether the calcium supplementetation group or the placebo group, the basal cell hyperplasia and esophagitis were improved, including endoscopy, histology and H-TdR radiography. It appeared not variance statistically between the calcium group and the placebo group ($P > 0.05$). The blood calcium levels of subjects in the calcium and the placebo groups after intervention trial were not variance ($P > 0.05$). Therefore, it is uncertain whether oral calcium supplementation protect from esophageal cancer.

原发性乳腺鳞癌 1 例

山东滨州地区人民医院放疗科 于甬华 吕奇山

乳腺原发性鳞癌是乳腺浸润性特殊型癌的一种, 罕见。我们遇到一例, 报告如下:

患者女性, 47 岁。左乳肿块 3 年余, 开始生长慢, 近 1 年生长较快, 不痛, 开始大小如小枣, 至就诊如核桃大。同时伴乳头淡黄色溢液。体检: 左乳内上象限肿物, 大小 $4 \times 4 \times 3\text{cm}$, 硬, 境界不清, 与皮肤无粘连, 活动度小, 触痛 (+)。腋下未扪及肿大淋巴结。以乳癌行左乳房单纯切除+腋窝淋巴结清扫术。术后 ^{60}Co 外照射内乳野 $\text{D}_T 40\text{Gy}$, 左腋野 $\text{D}_m 45\text{Gy}$ 。术后病理诊断: 左乳高分化鳞癌。腋下淋巴结 (0/6)。

讨论: 乳腺原发性鳞癌罕见。国外文献报告发病率在 0.5—2% 之间。国内仅见零星病例报道。

Scarff 等在 WHO《乳腺肿瘤组织学分型》中指出: “鳞癌应用于主要表现为鳞状细胞特点, 即棘细胞及/成角使形成的一些肿瘤。”张廷琰等认为乳腺鳞癌由异管上皮在鳞化形成的基础上发生, 恶性程度高。诊断鳞形细胞癌则必须以鳞形细胞癌成分为主时才能成立。该例符合上述条件: 癌细胞由多角形细胞构成, 呈不规则实性团, 囊状排列, 可见核分裂像, 细胞间有间桥。

关于本癌的生物行为学和预后, 认识不一, 多数学者倾向于本癌多发生在老年妇女, 临床发展快, 淋巴及血行转移早, 预后差。但本例自发病至手术 3 年余, 肿块为 $4 \times 4 \times 3\text{cm}$, 其预后尚需长期观察。