

中药治疗慢性胃炎伴糜烂黏膜修复机制的临床探讨

王北京¹ 刘希双¹ 姜 坤² 张 丽³

(1 青岛大学附属医院消化内科, 青岛, 266071; 2 烟台山医院消化内科, 烟台, 264001; 3 东营市第二人民医院病理科, 东营, 257335)

摘要 目的:通过蒲元和胃胶囊治疗幽门螺杆菌(*Helicobacter Pylori*, Hp)阴性慢性胃炎伴胃窦糜烂前后表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)、微血管密度(Microvessel Density, MVD)的变化,初步探讨中药修复胃黏膜作用机制。方法:选择经胃镜及病理诊断明确的患者 90 例,按照随机、对照、双盲、双模拟原则随机分组, PYHW 组(PYHW + 安慰剂)30 例,替普瑞酮组(PYHW + 替普瑞酮胶囊)30 例,雷贝拉唑组(PYHW + 雷贝拉唑肠溶胶囊)30 例。记录每组患者病情的改变情况,并通过定标活检获取治疗前后各组患者胃窦糜烂处及糜烂旁的黏膜标本,采用免疫组化技术分别测定所取标本的 EGF、MVD 的表达情况。结果:PYHW 组、替普瑞酮组、雷贝拉唑组糜烂处胃黏膜治疗前后 EGF 的阳性表达率分别为 20.00% vs 56.70%, 16.7% vs 46.7%, 13.3% vs 43.3%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); PYHW 组、替普瑞酮组、雷贝拉唑组糜烂旁处胃黏膜治疗前后 EGF 的阳性表达率分别为 10.00% vs 26.70%, 13.30% vs 16.70%, 16.70% vs 23.30%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。PYHW 组、替普瑞酮组及雷贝拉唑组治疗后均对糜烂处胃黏膜 MVD 比治疗前上调作用明显,治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$)。对糜烂旁胃黏膜 MVD 有不同程度的上调作用,治疗前、后差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:中药修复胃黏膜糜烂的作用机制与 EGF 及 MVD 相关,并能明显改善慢性胃炎伴胃窦糜烂患者的临床症状、糜烂。

关键词 中药;表皮生长因子;微血管密度;慢性胃炎;糜烂

Clinical Exploration of Traditional Chinese Medicine on Treatment of Chronic Gastritis with antral erosion repair mechanism

Wang Beijing¹, Liu Xishuang¹, Jiang Kun², Zhang Li³

(1 Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266071, China; 2 Yantai Mountain Hospital, Yantai 264001, China; 3 Second People's Hospital of Dongying City, Dongying 257335, China)

Abstract Objective: To explore the mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) on the repair of gastric mucosa through the changes of epidermal growth factor (EGF), microvessel density (MVD) of chronic gastritis with antral erosion without *Helicobacter pylori* (Hp) infection before and after the treatment of Puyuanhewei capsule (PYHW). **Methods:** The 90 experimental subjects diagnosed by gastroscopy and pathology were divided into PYHW group (PYHW + placebo) 30 cases, Teprenone group (PYHW + Teprenone) 30 cases and Rabeprazole group (PYHW + Rabeprazole) 30 cases as the randomised, double-blind, placebo-controlled, double-dummy trials. These subjects in PYHW group were treated with PYHW and placebo like Rabeprazole or Teprenone. The patient's condition of every group were recorded constantly. Specimens were obtained in the erosion and erosion-adjacent normal mucosa by scaling biopsy before and after treatment in the three groups. Using immunohistochemical technology, the positive expression of EGF and MVD were detected. **Results:** The positive expression rate of EGF of erosion of gastric mucosa was 20.00% vs 56.70%, 46.7% vs 16.7%, 43.3% vs 13.3% before and after treatment in PYHW group, teprenone group, and rabeprazole group respectively, with statistical significance ($P < 0.05$). The positive expression rate of EGF of erosion-adjacent gastric mucosa was 10.00% vs 26.70%, 13.30% vs 16.70%, 16.70% vs 23.3% before and after treatment in PYHW group, teprenone group, rabeprazole group respectively with no statistical significance. ($P > 0.05$). MVD of erosion of gastric mucosa were increased obviously after treatment in PYHW group, teprenone group, rabeprazole group than before, and the difference had statistical significance ($P < 0.05$). MVD of erosion adjacent gastric mucosa were upregulated at different degrees after treatment, showing no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** The mechanism of Traditional Chinese Medicine in the repair of gastric mucosal erosion is related to EGF and MVD, and it can improve the clinical symptoms and erosion of patients with chronic gastritis with antral erosion.

Key Words TCM; Epidermal Growth Factor; Microvessel Density; Chronic Gastritis with Antral Erosion

中图分类号: R256.3 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.10.011

基金项目: 青岛市公共领域科技支撑计划项目(编号: 2012-1-3-2-(3)-nsh)——胃黏膜损伤和修复的细胞学和分子学机制

作者简介: 王北京(1975—), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 中医药治疗消化系统疾病的临床研究, E-mail: wbj0546@163.com

通信作者: 刘希双(1963—), 男, 博士研究生导师, 教授, 研究方向: 消化内科, E-mail: liuxishuang1@sina.com

胃黏膜糜烂是指胃黏膜上皮完整性受损,损伤不超过黏膜肌层,是有独特内镜特征的胃黏膜病变。近年来,细胞因子在胃肠道黏膜损伤、发展、修复过程中的作用受到重视。其中 EGF 与胃黏膜病变关系密切,研究证实其具有细胞保护、促进组织修复、保护黏膜完整性防御外界损伤因子侵袭、促进溃疡愈合方面起着重要作用^[1-2]。糜烂组织的修复依赖于间质血管的生成,且血管密度与其预后有密切关系。MVD 作为判断糜烂组织血管生成程度的指标进行研究。

中药治疗慢性胃炎由来已久,并且疗效确切,但具体机制尚不清楚,本研究采用的蒲元和胃胶囊是青岛大学附属医院自行研制的治疗慢性胃炎的中成药,能够达到行气止痛、疏肝和胃、去腐生新之效。旨在通过观察 EGF、MVD 在人活体胃窦黏膜糜烂区与糜烂旁胃黏膜之间表达的差异,进而探讨中药在胃黏膜损伤修复中的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 参照 2012-11 中华医学会消化病学分会制定的中国慢性胃炎共识意见^[3],随机选择 2013 年 11 月至 2014 年 11 月东营市第二人民医院消化内科门诊收治的符合慢性胃炎诊断标准的患者 90 例,男 49 例,女 41 例。将患者按照随机原则分为蒲元和胃组(PYHW 组),替普瑞酮组和雷贝拉唑组,蒲元和胃组患者中男 18 例,女 12 例,平均年龄(43.4 ± 12.8)岁,病史 6~10 年。替普瑞酮组患者中男 16 例,女 14 例,平均年龄(45.2 ± 13.0)岁,病史 8~9 年。雷贝拉唑组患者中男 15 例,女 15 例,平均(42.2 ± 10.0)岁,病史 7~9 年。3 组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:1)慢性胃炎伴胃窦多处糜烂患者:糜烂最大径线 0.5~1 cm,糜烂面个数 3~10 个;2)Hp 阴性者;3)男女不限,年龄 30~70 岁。

排除标准:1)消化系统及腹部手术患者;2)治疗前 4 周及疗程结束前服用其他治疗胃病的药物及治疗其他疾病的药物者;3)有其他伴发患者;4)对研究用药物过敏或有不良反应者。

1.3 治疗方法 PYHW 组患者口服蒲元和胃胶囊(青岛华仁太医药业有限公司,0.25 g/粒)及外观、味道、剂量与雷贝拉唑及替普瑞酮相同的安慰剂,蒲元和胃 3 次/d,4 粒/次,安慰剂 3 次/d,1 粒/次,均饭后 0.5 h 温开水送服;雷贝拉唑组患者口服蒲元

和胃胶囊 3 次/d,4 粒/次,雷贝拉唑肠溶胶囊(济川药业集团股份有限公司,10 mg/粒)2 次/d,20 mg/次,替普瑞酮组口服蒲元和胃胶囊 3 次/d,4 粒/次,替普瑞酮胶囊(卫材药业有限公司,50 mg/片)3 次/d,50 mg/次。3 组患者疗程均为 4 周,治疗前和治疗结束 1 周内 3 组患者均按规定分别行胃镜检查并通过定标活检获取相应胃黏膜组织。胃镜主机为奥林巴斯 CV-260SL 和内镜 GIF-H260。

1.4 免疫组织化学检测 1)标本及处理:胃镜检查时采用定标活检分别获取 2 组患者胃黏膜糜烂处组织 4 块,另距离糜烂边缘 3 cm 以上非糜烂性胃窦黏膜 4 块。治疗后复查时由同一内镜检查者分别于定标处再各取 4 块标本。所取标本立即固定于 40 g/L 甲醛溶液,石蜡包埋备用。2)检测:组织蜡块 4 μm 厚连续切片,切片采用 PV6000 二步法免疫组织化学染色。操作方法及步骤严格依据试剂盒说明进行,并以 PBS 代替一抗做阴性对照。所有切片由同一位操作经验丰富的病理科医师于同一实验室中进行。3)免疫组织化学评价:以细胞染色范围及程度作为 EGF 评分依据^[4-5]。染色范围:以阳性细胞着色范围为标准,无着色为 0 分,着色面积 $< 1/3$ 计 1 分, $1/3 \sim 2/3$ 计 2 分, $> 2/3$ 计 3 分。染色程度:无染色计 0 分,浅染色计 1 分,深染色计 2 分,2 项评分之和 ≥ 3 分为阳性, < 3 分为阴性。以 CD34 作为检测标记。4)MVD 评判标准:按照 Weidner 等^[6]校正方法,任何被抗体染色的单个内皮细胞或细胞团,不管是否形成管腔,只要与周围的微血管或其他组织界限清楚,都认为是 1 个可计数的微血管。每张切片先在低倍镜(100 倍)视野下选出血管最丰富的区域,然后在高倍镜(200 倍)视野下计数 5 个视野的微血管数,取其平均值。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行处理,PYHW 组及雷贝拉唑组、替普瑞酮组 EGF 表达率的比较采用卡方检验,PYHW 组及雷贝拉唑组、替普瑞酮组的 MVD 表达,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用单因素方差分析,计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EGF 表达情况的比较 EGF 主要在胞质中表达(图 1、图 2)。PYHW 组、替普瑞酮组、雷贝拉唑组糜烂处胃黏膜治疗前后 EGF 的阳性表达率分别为 20.00% vs 56.70%, 16.7% vs 46.7%, 13.3% vs 43.3%,差异有统计学意义($P < 0.05$);PYHW 组、

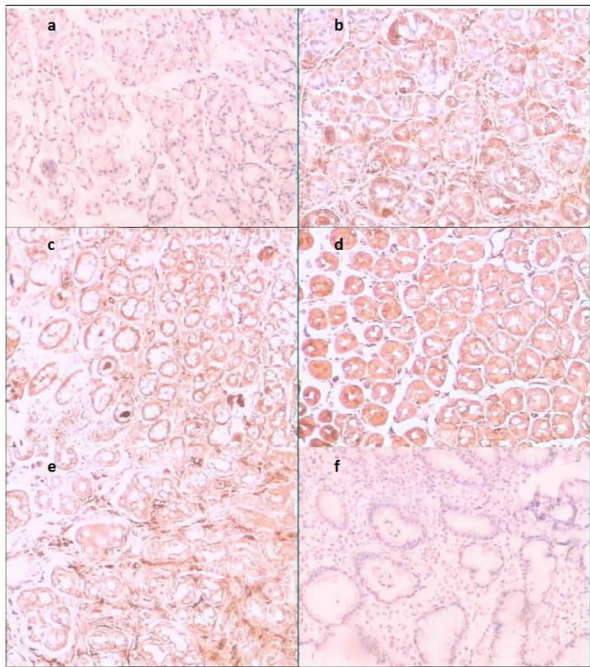


图 1 免疫组化染色(×200)

注:a,b:PYHW 组糜烂处胃黏膜治疗前后 EGF 表达;c,d:替普瑞酮组糜烂处胃黏膜治疗前后 EGF 表达;e,f:雷贝拉唑组糜烂处胃黏膜治疗前后 EGF 表达。

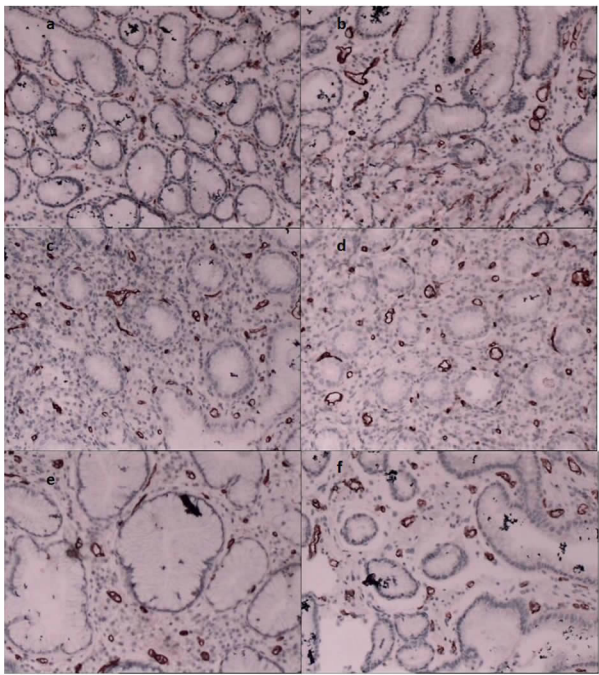


图 3 免疫组化染色(×200)

注:a,b:PYHW 组糜烂胃黏膜治疗前后 MVD 表达;c,d:替普瑞酮组糜烂胃黏膜治疗前后 MVD 表达;e,f:雷贝拉唑组糜烂胃黏膜治疗前后 MVD 表达。

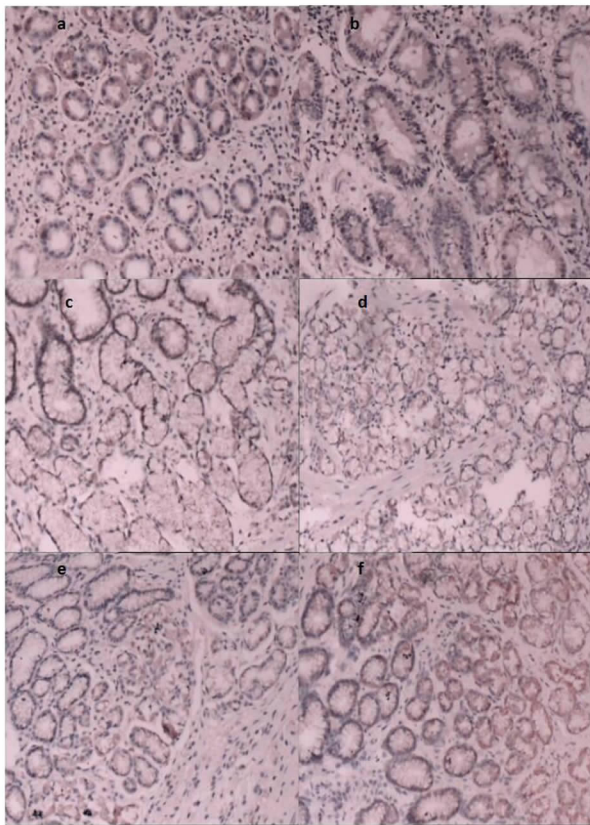


图 2 免疫组化染色(×200)

注:a,b:PYHW 组糜烂旁胃黏膜治疗前后 EGF 表达;c,d:替普瑞酮组糜烂旁胃黏膜治疗前后 EGF 表达;e,f:雷贝拉唑组糜烂旁胃黏膜治疗前后 EGF 表达。

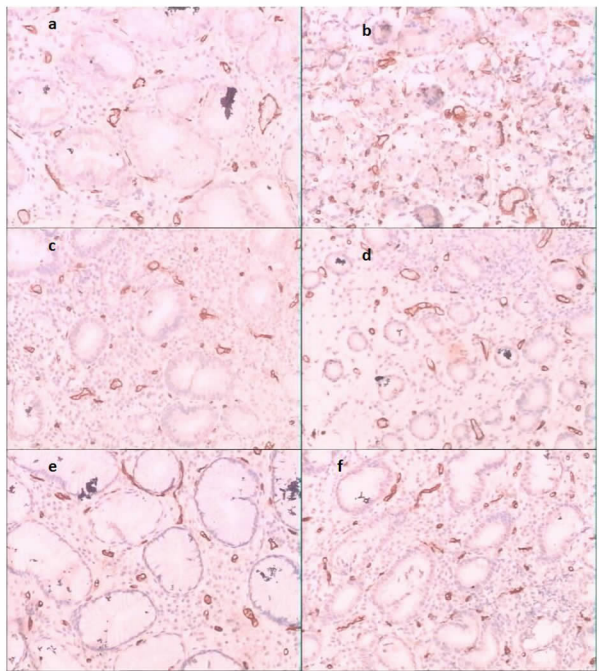


图 4 免疫组化染色(×200)

注:a,b:PYHW 组糜烂旁胃黏膜治疗前后 MVD 表达;c,d:替普瑞酮组糜烂旁胃黏膜治疗前后 MVD 表达;e,f:雷贝拉唑组糜烂旁胃黏膜治疗前后 MVD 表达。

替普瑞酮组、雷贝拉唑组糜烂旁处胃黏膜治疗前后 EGF 的阳性表达率分别为 10.00% vs 26.70%, 13.30% vs 16.70%, 16.70% vs 23.30%, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 3 组患者治疗前后 EGF 阳性表达率的比较[n = 30, n (%)]

部位	组别	治疗前	治疗后	P 值
糜烂胃黏膜	PYHW 组	6(20.0)	17(56.7)	0.009
	替普瑞酮组	5(16.7)	14(46.7)	
	雷贝拉唑组	4(13.3)	13(43.3)	
糜烂旁胃黏膜	PYHW 组	3(10.0)	8(26.7)	0.269
	替普瑞酮组	4(13.3)	5(16.7)	
	雷贝拉唑组	5(16.7)	7(23.3)	

表 2 3 组患者治疗前后 MVD 表达情况的比较
(n = 30, mean ± SD, 个/HP)

部位	组别	治疗前	治疗后	P 值
糜烂胃黏膜	PYHW 组	37.47 ± 8.61	48.40 ± 15.82	0.038
	替普瑞酮组	39.90 ± 9.03	49.00 ± 13.22	0.017
	雷贝拉唑组	38.80 ± 8.60	47.23 ± 10.91	0.023
糜烂旁胃黏膜	PYHW 组	24.60 ± 6.63	29.97 ± 6.52	0.067
	替普瑞酮组	24.70 ± 6.39	29.80 ± 7.53	0.083
	雷贝拉唑组	24.27 ± 5.61	29.27 ± 6.01	0.089

2.2 MVD 表达情况的比较 PYHW 组、替普瑞酮组及雷贝拉唑组均对糜烂处胃黏膜 MVD 上调作用明显,各组治疗后 MVD 较治疗前升高幅度大(图 3),治疗前、后差异有统计学意义($P < 0.05$);对糜烂旁胃黏膜 MVD 有不同程度的上调作用(图 4),治疗前、后差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3 讨论

蒲元和胃胶囊是青岛大学附属医院自主研发的治疗慢性胃炎的中成药,主要成分包括:延胡索、香附、乳香、蒲公英、白矾(煨)、甘草等中药。《本草纲目》有:“延胡索,味苦微辛,气温,能行血中气滞,气中血滞,故专治一身上下诸痛,用之中的,妙不可言”^[7]。现代药理研究,延胡索含有去氢延胡索甲素、原阿片碱的提取物,能有效的抑制胃酸分泌,促进胃黏膜愈合,对于胃、十二指肠溃疡病效果明显。香附具有止痛、益气生血的功效。刘若金:“此味于血中行气,则血以和而生,血以和生,则气有所依而健运不穷,是之谓生血,是之谓益气,非二义也。用此于补血味中,乃能使旧血和而新血生”(《本草述》)。乳香具有活血行气,止痛,消肿生肌作用。用于心腹疼痛、痈疽等。梅武轩等^[8]研究表明乳香提取物组再生胃黏膜厚度增加、囊状扩张腺体数量减少;肉芽组织胶原含量增加,炎性反应细胞浸润数量减少。蒲公英有清热解毒、消痈散结之功效,《本草新编》:“蒲公英泻胃火之药,其气甚平,泻火不损土”。王月娇等^[9]通过蒲公英水煎液对小鼠胃黏膜损伤恢复的影响研究发现,蒲公英可显著降低无水

乙醇所致小鼠胃黏膜损伤指数。白矾始载于《神农本草经》,有燥湿,止血,解毒之功。临床多煅用,具有敛溃生肌的作用,在慢性胃炎伴糜烂的治疗中,能够促进糜烂胃黏膜修复。诸药配伍使用,具有标本兼治,热瘀去则血自清,糜烂面得到修复。

EGF 是由 53 个氨基酸残基组成的小分子多肽类生长因子,它能刺激上皮细胞的 RNA、DNA 和蛋白质合成,促使黏膜上皮的增生。研究表明,EGF 在促进胃肠道黏膜免受外界攻击因子破坏、维护胃肠道黏膜完整性方面起着重要作用^[10-15]。EGF 作为血管内皮细胞及成纤维细胞的有丝分裂原,能促进弹性蛋白、基质内胶原蛋白等相关蛋白的合成,加速创伤愈合^[16]。Vinter-Jensen 发现给予 Wistar 大鼠长期 EGF 饲养后,小肠黏膜的厚度在、重量、表面积的增加与饲养时间相关^[17]。本研究结果表明 3 组中的 EGF 在糜烂处及糜烂旁处均呈阳性表达,但糜烂处阳性表达率均明显高于糜烂旁处,差异有统计学意义;糜烂旁处 2 组表达差异无统计学意义。替普瑞酮组及雷贝拉唑组较蒲元和胃组没有显示出更大优势,由此推测中药蒲元和胃胶囊在通过调节 EGF 表达在胃黏膜修复机制中发挥重要的作用。

胃黏膜发生病变时,必然累及胃黏膜微血管。MVD 是采用免疫组织化学技术,选择可以标记血管内皮细胞的特异性抗体 CD34 进行免疫组织化学染色,计数单位面积中微血管数目。研究^[18-19]表明,CD34 不仅具有造血作用,还可以通过促进内皮细胞的转移进而促进血管新生。新生血管的形成是糜烂组织愈合的前提条件,MVD 是显示血管形成活性的重要指标^[20],它反映了组织中血液灌注的情况。本研究显示,3 组中糜烂处胃黏膜 MVD 上调作用明显,各组治疗后 MVD 较治疗前上调幅度大,治疗前、治疗后差异有统计学意义。3 组组间比较治疗前后差异无统计学意义,由此中药蒲元和胃胶囊在增加微血管密度方面发挥重要作用。

综上所述,通过本研究表明,中药在促进胃黏膜修复过程中可能与 EGF、MVD 有关。但蒲元和胃是多种中药按一定比例配制而成的,可能尚有其他因子共同参与治疗,仍需进一步实验验证。

参考文献

[1] 陈圣兴,李邦库,胡乃中,等.慢性浅表性胃炎和消化性溃疡患者人表皮生长因子含量的检测意义初探[J].临床消化病杂志,2000,12(4):166-167.
[2] 叶盛英,王世岭.表皮生长因子在消化性溃疡应用方面研究进展[J].中国医院药学杂志,2002,22(10):622-623.
[3] 中华医学会消化病学分会.中国慢性胃炎共识意见(2012 年,上

- 海)[S]. 中华消化杂志,2013,15(33):5-16.
- [4]孙永红,孙良华,黄文波,等. 慢性萎缩性胃炎患者胃黏膜上皮细胞中 PCNA、EGF、VEGF 的表达及意义[J]. 山东医药,2008,48(40):4-6.
- [5]Shimizu M,Saitoh Y,Itoh H. Immunohistochemical staining of Ha-ras oncogene product in normal,benign,and malignant human pancreatic tissues[J]. Hum Pathol,1990,21(6):607-612.
- [6]Weidner N,Folkman J,Pozza F,et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma[J]. J Natl Cancer Inst,1992,84(24):1875-1887.
- [7]李时珍. 本草纲目[M]. 校点本. 北京:人民卫生出版社,1982:804.
- [8]梅武轩,曾常春. 乳香提取物对大鼠乙酸胃溃疡愈合质量的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2004,12(1):34-36.
- [9]王月娇,沈明浩. 蒲公英对小鼠抗疲劳和降血脂及胃黏膜损伤恢复作用的实验[J]. 毒理学杂志,2009,23(2):143-145.
- [10]梅彦,姒健敏. 表皮生长因子与慢性萎缩性胃炎研究进展[J]. 国外医学:消化系疾病分册,2005,25(3):149-151.
- [11]Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy[J]. J Clin Oncol,2002,20(18):1S-13S.
- [12]钟艳,严洁. 表皮生长因子受体与胃黏膜损伤修复的研究进展[J]. 中外健康文摘:医药月刊,2008,6(5):175-177.
- [13]Ciardiello F,Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor[J]. Clin Cancer Res,2001,7(10):2958-2970.
- [14]林寿宁,杨继波,张建军. 表皮生长因子及其受体与胃溃疡愈合关系[J]. 山西中医,2011,27(3):58-60.
- [15]叶任高. 内科学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2002:398.
- [16]Tanaka F,Otake Y,Yanagihara K,et al. Correlation between apoptotic index and angiogenesis in non-small cell lung cancer: comparison between CD105 and CD34 as a marker of angiogenesis[J]. Lung Cancer,2003,39(3):289-296.
- [17]Vinter-Jensen L,Duch BU,Petersen JA,ed. Effects of long term epidermal growth factor treatment on the normal rat colon[J]. Regul Pept,1996,61:135-142.
- [18]Kademan D,Lewis JT,Lamb DH,et al. Angiogenesis and CD34 expression as a predictor of recurrence in oral squamous cell carcinoma[J]. J Oral Maxillofac Surg,2009,67(9):1800-1805.
- [19]Siemerink MJ,Klaassen I,Vogels IM,et al. CD34 marks angiogenic tip cells in human vascular endothelial cell cultures[J]. Angiogenesis,2012,15(1):151-163.
- [20]Turner HE,Nagy Z,Gatter KC,et al. Proliferation,bcl-2 expression and angiogenesis in pituitary adenomas: relationship to tumour behaviour[J]. Br J Cancer,2000,82(8):1441-1445.

(2016-06-19 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1980 页)

- [9]赵静,邓新娜,王泽阳,等. 补气化瘀通络利水法治疗乳腺癌术后或放疗后上肢淋巴水肿的临床研究[J]. 解放军医药杂志,2015,27(12):47-50.
- [10]李炳茂,彭晔,王艳玲,等. 大黄人参方缓解晚期消化道恶性肿瘤患者化疗副反应及提高疗效的临床研究[J]. 河北中医,2015,37(12):1780-1783,1816.
- [11]纪太芳,刘德华. 中医扶正培本治疗对乳腺癌新辅助化疗患者细胞免疫功能的影响[J]. 中外医学研究,2016,14(5):48-50.
- [12]Sun Yu,Zou Yanpeng,Yin Baojiao,et al. The immune enhancement and ruding side effects of Polysaccharide kureha on patients with breast cancer treated by chemotherapy[J]. Journal of Modern Oncology,2016,24(2):242-245.
- [13]董艳芳,马忠金. 参苓胃消胶囊对于放化疗乳腺癌患者生活质量的影响[J]. 北方药学,2015,12(11):64-64.
- [14]孙建娜,骆瑞珍,夏亚茹,等. 参苓胃消胶囊治疗乳腺癌化疗后所致恶心呕吐疗效观察[J]. 中国药业,2013,22(A02):326-326.
- [15]许秀东. 益血汤治疗乳腺癌术后化疗白细胞减少 54 例的临床效果观察[J]. 安徽卫生职业技术学院学报,2016,15(1):132-133.
- [16]刘涌涛. 人参养荣汤干预乳腺癌新辅助化疗所致气血两虚证的临床研究[J]. 中国医药指南,2016,14(4):195-195.

(2016-04-28 收稿 责任编辑:王明)