

# 健脾益气化湿中药对慢性萎缩性胃炎 表皮生长因子水平的影响

孙蕾民<sup>1</sup> 乔 樵<sup>2</sup> 姒健敏<sup>1</sup> 戴 宁<sup>1</sup> 周亨德<sup>2</sup> 朱曙东<sup>2</sup>

**内容提要** 目的 探讨健脾益气化湿中药及西药对慢性萎缩性胃炎(CAG)患者表皮生长因子(EGF)水平的影响。方法 经中医辨证论治分为健脾1组、健脾2组、化湿组、西药组和正常对照组(简称对照组),并进行相应的治疗。检测各组治疗前后血清EGF水平变化,并作疗效对比分析。结果 CAG各组治疗前血清EGF均明显高于对照组( $P<0.01$ ),治疗后健脾1、2组临床症状和病理变化明显改善( $P<0.01$ ),两健脾组血清EGF含量也明显下降( $P<0.05$ ),化湿组治疗后血清EGF上升( $P<0.05$ ),西药组治疗后血清EGF变化不大。结论 CAG炎症刺激可导致血清EGF反应性升高,经中药治疗后EGF水平回复,检测EGF可作为CAG转归观察的敏感指标。

**关键词** 慢性萎缩性胃炎 健脾 益气 化湿 表皮生长因子

**Study on Effect of Spleen Invigorating , Qi Benefiting and Dampness Removing Chinese Drugs and Western Medicine on Serum Epidermal Growth Factor in Chronic Atrophic Gastritis Patients** SUN Lei-min , QIAO Qiao , SI Jian-min , et al *Department of Gastroenterology , Sir Run Run Shaw Hospital , Zhejiang University Medical School , Hangzhou ( 310016 )*

**Objective :** To investigate the effect of various combinations of Spleen invigorating and Dampness removing recipes and western medicine on level of serum epidermal growth factor ( sEGF ) in patients of chronic atrophic gastritis ( CAG ). **Methods :** By means of Syndrome Differentiation three groups were divided as ( 1 ) Spleen invigorating I group ( SI-I ); ( 2 ) Spleen invigorating II group ( SI-II ); ( 3 ) Dampness removing group ( DR ); ( 4 ) western medicine group ( WM ); ( 5 ) healthy volunteers served as normal control group. The changes of symptoms and sEGF level were determined and compared between groups as well as before and after treatment.

**Results :** The sEGF in various groups of CAG were higher than that in the normal control (  $P<0.01$  ). In patients of SI-I and II groups , symptoms and pathological manifestations were improved significantly (  $P<0.01$  ), and sEGF dropped markedly after treatment (  $P<0.01$  and  $P<0.05$  ). The level of sEGF in DR raised after treatment (  $P<0.05$  ), but the level of sEGF in WM group lowered insignificantly. **Conclusion :** Inflammation of gastric mucosa could cause responsive elevation of sEGF in CAG patients. After treated with Spleen invigorating and Dampness removing Chinese drugs , the symptoms of CAG improved , simultaneously with the restoration of sEGF. sEGF could be taken as a sensitive index of the prognosis of CAG.

**Key words** chronic atrophic gastritis , invigorating Spleen , Qi benefiting , removing Dampness , epidermal growth factor

1978 年世界卫生组织将慢性萎缩性胃炎( chronic atrophic gastritis , CAG )列为胃癌的癌前状态之一。CAG 在我国发病率很高,临床随诊 CAG10~20 年后约 8% 病例有胃癌发生<sup>(1)</sup>。因此临床需要对 CAG 进行有效的治疗,以逆转其发展。然而迄今尚缺乏规范的治疗方案,对治疗的评价也缺乏客观的指标。有研究表明,表皮生长因子( epidermal growth factor ,

EGF )在 CAG 中有较高的表达<sup>(2,3)</sup>,并提示 EGF 可能参与 CAG 的转归过程。1997 年 1 月~1999 年 6 月我们用健脾化湿中药对 CAG 患者治疗前后血清 EGF 水平进行测定,现报告如下。

## 临 床 资 料

1 研究对象 所选病例经胃镜及病理检查明确诊断为 CAG 除外唾液腺、小肠、胰腺、肾脏病变、肝硬化、恶性肿瘤等疾病。根据中医脾虚、湿困诊断标准<sup>(4)</sup>

1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院(杭州 310016) 2. 浙江中医药大学附属医院

分为 3 组。脾虚型 :食少纳呆 ,食后脘腹胀满 ,大便溏薄 ,舌质淡红 ,舌苔干净 ,无肝郁、食滞、湿困、外邪等兼夹证为健脾 1 组( 11 例 )。脾虚型夹有肝郁、食滞、湿困、外邪等轻度兼夹证为脾虚 2 组( 19 例 )。有明显的脘腹痞闷、纳呆呕恶、头身困重、舌苔白腻为化湿组( 15 例 )。西药组 25 例。各组患者胃镜下表现为粘膜菲薄、颗粒状 ,可见粘膜下血管影。根据浙江省临床病理质控中心 1990 年 10 月制定的 CAG 三级标准<sup>[5]</sup> (腺体损失在 1/3 以内者为轻度 ,1/3~2/3 为中度 ,2/3 以上者为重度 )划分为轻、中、重度 CAG。正常对照组( 简称对照组 )37 例为同期消化科门诊患者经胃镜检查“胃粘膜大致正常”诊断为功能性消化不良者。

2 一般资料 健脾 1 组 11 例 ,男 6 例 ,女 5 例 ;年龄 (54.6±13.6)岁 ;病程 (4.5±0.2)年 ;病情程度 :轻度 6 例 ,中度 5 例。健脾 2 组 19 例 ,男 9 例 ,女 10 例 ,年龄 (47.3±9.4)岁 ;病程 (4.3±0.3)年 ;病情程度 :轻度 11 例 ,中度 7 例 ,重度 1 例。化湿组 15 例 ,男 10 例 ,女 5 例 ,年龄 (52.9±12.1)岁 ;病程 (4.9±0.6)年 ;病情程度 :轻度 8 例 ,中度 6 例 ,重度 1 例。西药组 25 例 ,男 10 例 ,女 15 例 ;年龄 (50.9±13.5)岁 ;病程 (4.6±0.5)年 ;病情程度 :轻度 14 例 ,中度 9 例 ,重度 2 例。各组性别、年龄、病程、CAG 炎症程度均具有可比性。对照组 37 例 ,男 19 例 ,女 18 例 ;年龄 (45.1±15.8)岁 ,作为 EGF 测定正常值。

方 法

1 治疗方法 健脾 1 组以健脾益气中药为主 :党参 10g 黄芪 10g 茯苓 10g 白术 10g 淮山药 10g 等。健脾 2 组则以健脾中药为主 :茯苓 10g 白术 10g 淮山药 10g 鸡内金 10g 神曲 10g 等。化湿组用苍术 10g 白术 10g 半夏 10g 厚朴 10g 砂仁 3g 白豆蔻 3g 等 ,均每天 1 剂 ,水煎分两次口服。西药组口服叶酸片每次 5mg ,每天 3 次 ;维生素 E 胶囊每次 100mg ,每天 3 次。4 组疗程均为 3 个月。对照组均未治疗。

2 观察指标 (1)EGF 测定 :所有入选者治疗前及治疗 3 个月后清晨空腹采肘静脉血 ,采用放射免疫法测定血清 EGF ,试剂由北京北方生物技术研究所以提供。(2)胃镜复查 :疗程结束后均进行胃镜和病理检查。(3)临床症状(下简称症状)积分 :将食欲下降、消化不良、上腹不适或钝痛等症状按卫生部消化道药物临床验证指导原则将症状作等级积分 ,无症状为 0 分 ,偶有症状为 1 分 ,症状经常有 ,但能耐受为 2 分 ,症状持续 ,不能耐受为 3 分。

3 统计学方法 疗效比较用  $\chi^2$  检验 ,计量资料采用  $t$  检验。

结 果

1 疗效判定 (1)症状疗效标准 :症状积分 0 为治愈 ;症状积分值减少 75% 为显效 ;症状积分值减少 50% 以上为有效 ;症状积分值未减少或减少不到 50% 为无效。(2)病理疗效标准 :镜下无萎缩表现为治愈 ;萎缩程度改善 2 个级别以上为显效 ;萎缩程度改善 1 个级别以上为有效 ;萎缩程度无改善为无效。

2 各组症状和病理疗效 见表 1。健脾 1 组治疗前症状积分值为 28 分 ,治疗后为 10 分 ,总有效率为 90.9% ,病理总有效率为 72.7%。健脾 2 组治疗前症状积分值为 44 分 ,治疗后为 23 分 ,总有效率为 84.2% ,病理总有效率为 78.9%。化湿组治疗前症状积分值为 33 分 ,治疗后为 19 分 ,总有效率为 80.0% ,病理总有效率为 33.3%。西药组治疗前症状积分值为 55 分 ,治疗后为 40 分 ,总有效率为 40.0% ,病理总有效率为 48.0%。两健脾组症状改善总有效率和病理改善总有效率均较西药组和化湿组明显提高 ( $P<0.01$ )。化湿组虽然临床症状有改善 ,但病理组织学改善不明显。西药组无论症状改善或病理组织学变化均不明显。

表 1 各组患者症状和病理疗效结果比较 (例)

组别	例数		治愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)
健脾 1	11	症状	2	5	3	1	90.9 <sup>*</sup>
		病理	1	4	3	3	72.7 <sup>*</sup>
健脾 2	19	症状	2	6	8	3	84.2 <sup>*</sup>
		病理	1	6	8	4	78.9 <sup>*</sup>
化湿	15	症状	0	4	8	3	80.0 <sup>*</sup>
		病理	0	1	4	10	33.3
西药	25	症状	0	3	7	15	40.0
		病理	0	4	8	13	48.0

注 :与西药组相同情况比较 ,\*  $P<0.01$

3 各组患者血清 EGF 测定结果 见表 2。治疗前给药 4 组患者血清 EGF 水平均明显高于对照组 ( $P<0.01$ )。治疗后两健脾组血清 EGF 含量较治疗前明显下降 ( $P<0.05$ )。化湿组治疗后血清 EGF 不仅未下降反而上升 ( $P<0.05$ )。西药组治疗前后比较差异无显著性。

表 2 各组患者治疗前后血清 EGF 水平测定结果比较 ( $\mu\text{g/L}$   $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后
健脾 1	11	4.24±1.24 *	2.59±0.87 <sup>△</sup>
健脾 2	19	3.33±0.99 *	2.46±0.77 <sup>△</sup>
化湿	15	3.34±1.11 *	4.03±0.97 <sup>△</sup>
西药	25	3.55±0.82 *	2.92±0.92
对照	37	1.77±0.61	—

注 :与对照组比较 ,\*  $P<0.01$  ;与本组治疗前比较 ,<sup>△</sup>  $P<0.05$

## 讨 论

血清 EGF 升高主要见于以下 3 种情况:炎症刺激上皮组织后反映性增高,上皮性肿瘤自分泌作用以及某些药物如胃粘膜保护剂等促分泌的影响。胃粘膜炎症时 EGF 能刺激粘膜细胞增殖,促进愈合。已有研究报道 CAG 患者血清 EGF 较健康人升高<sup>(2,6)</sup>。本研究也证实了 CAG 患者血清 EGF 较对照组升高,且在治疗好转后迅速下降,反映了 CAG 患者血清 EGF 的升高可能是炎症刺激后反应性增高。然而近年研究发现 EGF 能诱导正常细胞出现转化细胞的表型,促进某些病毒和化学物质的致癌作用<sup>(7)</sup>,又可抑制免疫系统的功能,并诱导细胞原癌基因 *c-fos* 和 *c-myc* 的表达<sup>(8)</sup>。因此,长期使用具有促进内源性 EGF 释放或 EGF 受体表达增强的药物,如胶体枸橼酸铋、硫糖铝等<sup>(9,10)</sup>治疗 CAG 有促癌变的顾虑。从监测角度看血清 EGF 是 CAG 转归观察的敏感指标。因此不能使用对 EGF 水平有影响的胃粘膜保护剂一类西药,可选用中药辨证治疗。

中医学认为胃主受纳、腐熟,以通降为顺,脾主运化、传输,以升为健,脾与胃,一升一降,共同完成水谷的消化吸收。脾胃脏腑阴阳互为联系,升降相同,燥湿相济,才能维持水谷饮食的消化吸收。这种生理功能失调,就会出现病变的互相影响。虽然 CAG 表现为胃腑症状,但其根本在于脾虚。从不同的药物治疗方案看到在正确辨证的前提下用中药健脾治疗有明显的临床疗效,与显著降低血清 EGF 水平同步,且明显优于西药组。健脾 1 组,以党参、黄芪、茯苓、白术、淮山药健脾益气中药为主,健脾 2 组以茯苓、白术、淮山药等健脾中药为主,虽然两组治疗后的血清 EGF 水平差异无显著性,但健脾 1 组的血清 EGF 治疗前后差值明显高于健脾 2 组,故认为具有健脾益气作用的中药较单用健脾作用的中药可能有更好的治疗 CAG 以及降血清 EGF 的作用。健脾益气中药治疗 CAG 作用机理可能与降低体内血清 EGF 含量,调控 *c-erbB-1* 基因关闭

和调节机体的免疫功能有关。湿困型 CAG 患者,经化湿治疗后症状虽有缓解,但病理改善不明显,血清 EGF 含量反而升高,证明化湿治疗对 CAG 仅为治标的方法。这亦符合中医学理论“湿邪粘滞难化”的观点,在化湿治疗后仍应再使用健脾治疗。

## 参 考 文 献

1. 陈灏珠,李宗明主编.内科学.第 4 版.北京:人民卫生出版社,1996:360—366.
2. 姒健敏,章宏,王开明,等.萎缩性胃炎表皮生长因子及其受体表达的临床意义探讨.中华消化杂志 1998;18(5):271—273.
3. Land H, Parada LF, Weinberg RA, et al. Cellular oncogenes and multistep carcinogenesis. Science 1983;272:771—778.
4. 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则.第一辑.1993:93—94.
5. 孔锡鲲,徐英含主编.病理学.上海:上海科学技术出版社,1990:149—151.
6. 章宏,姒健敏,王开明,等.表皮生长因子及其受体在慢性萎缩性胃炎中的表达和致癌意义的探讨.中国肿瘤临床 1998;25(2):85—93.
7. Takekura N, Yasui W, Kyo E, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitor erbstatin on cell growth and growth factor/receptor gene expression in human gastric carcinoma cells. Int J Cancer 1991;47(6):938—942.
8. Yanagihara K, Seyama I, Tsumuraya M, et al. Establishment and characterization of a human gastric carcinoma cell line in serum free chemically defined medium. Int Cancer 1993;54(2):200—207.
9. Tamawski A, Tanoue K, Santos AM, et al. Cellular and molecular mechanisms of gastric ulcer healing. Is the quality of mucosal scar affected by treatment? Scand J Suppl 1995;20:9—14.
10. Piotrowski J, Czajkowski A, Yotsumoto F, et al. Effect of e-brotidine on gastric mucosal EGF and EGF receptor expression. Biochem Mol Biol Int 1993;30:1127—1134.

(收稿 2000-06-30 修回 2001-04-04)

## 全国中西医结合内科疑难病诊治提高班招生通知

中国中医研究院西苑医院于 2001 年 10 月在北京举办“全国中西医结合内科疑难病诊治提高班”,提高班为国家中医药管理局批准的国家级继续教育项目。该班聘请中国科学院院士、中国中西医结合学会会长、著名心血管病专家陈可冀教授,著名肾病、风湿免疫病专家房定亚教授,脑血管病专家孙怡教授等全国知名专家授课。

授课内容 包括心血管、脑血管、呼吸、消化、肾病、内分泌、风湿、肝病、肿瘤、老年病、血液病等的诊治新方法和专家们独特的临床经验、用药体会等,并介绍本学科的国内外最新进展。该班结业颁发结业证书,并授予继续教育 I 类学分 12 分。

招生对象 中医、西医、中西医结合医务工作者。详细资料请与中国中医研究院西苑医院教育处索取。

地址 北京西苑操场 1 号中国中医研究院西苑医院教育处,邮政编码:100091,联系人:于振宣,张艳玲,电话:010-62887973,010-62875599 转 6008。