

证的研究

脾胃湿热证慢性胃炎与 Hp 感染率、
NF- κ B、TGF- α 表达的相关性研究武一曼¹ 任彦² 葛振华³ 柯晓² 周凡³ 王若愚³

摘要 目的:探讨脾胃湿热证慢性胃炎与幽门螺杆菌(Hp)感染后核转录因子- κ B(NF- κ B)、转化生长因子- α (TGF- α)表达的相关性。方法:采用免疫组化法检测脾胃湿热组、脾胃气虚组及正常对照组胃窦黏膜内 NF- κ B、TGF- α 。结果:脾胃湿热组 Hp 感染率(72.73%)明显高于脾胃气虚组(24%, $P < 0.01$);正常对照组胃黏膜内的 NF- κ B 和 TGF- α 在上皮和腺上皮细胞基部呈弱表达,脾胃湿热组 NF- κ B 和 TGF- α 呈高表达,与脾胃气虚组和正常对照组相比,差异有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:脾胃湿热证患者有较高的 Hp 感染率,NF- κ B 和 TGF- α 的表达较脾胃气虚组和正常对照组增强。

主题词 脾胃湿热/微生物学 胃炎/微生物学 螺杆菌感染/免疫学

Study on Correlativity of Chronic Gastritis of Spleen-stomach Damp-Heat Syndrome with Hp infection rate and expression of NF- κ B and TGF- α

Wu Yiman¹, Ren Yan², Ge Zhenhua³, et al.

(1. Fujian of College TCM, Fujian 350003; 2. Affiliated Second People's Hospital of Fujian of College TCM; 3. Fujian Provincial Academy of TCM)

Objective: To study on the correlativity of chronic gastritis of spleen-stomach damp-heat syndrome with expression of nuclear transcription factor- κ B(NF- κ B) and transforming growth factor- α (TGF- α) after infection of Hp(Heicobacter pylorum). **Methods:** NF- κ B and TGF- α in gastric antrum mucosa in the spleen-stomach damp-heat group, the spleen and stomach Qi-deficiency group and the normal control group were determined with immunohistochemical method. **Results:** The Hp infection rate of 72.73% in the spleen and stomach damp-heat group was significantly higher than 24% in spleen and stomach Qi-deficiency group ($P < 0.01$); NF- κ B and TGF- α on the basal portion of epithelium and glandular epithelium in gastric antrum mucosa showed weak expression in the normal control group, high expression in spleen and stomach damp-heat group with significant differences as compared with the spleen and stomach Qi-deficiency group and the normal control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** The patient with spleen and stomach damp-heat syndrome has higher Hp infection rate and stronger expression of NF- κ B and TGF- α compared with those in the patients with spleen and stomach Qi-deficiency and the normal control group.

Key Words Spleen and stomach damp-heat/microbiology; Gastritis/microbiology; infection of Heicobacter pylorum/immunology

脾胃湿热是中医脾胃理论的重要内容,与消化系统疾病关系密切,其中尤以慢性胃炎占首位^[1]。慢性胃炎主要由幽门螺杆菌(Hp)引起。据报道该病的中医证型与 Hp 感染有关,其中实证、热证者 Hp 感染居多^[2]。大量临床研究^[3~5]亦显示,脾胃湿热证与炎症性疾病关系密切,尤其与活动性炎症有显著相关性。本文应用免疫细胞化学方法,从 Hp 感染、核转录因子- κ B(NF- κ B)、转化生长因子- α (TGF- α)的表达探讨慢性胃炎脾胃湿热证、脾胃气虚证及正常对照组之间的

差异,分析其主要证型细胞因子表达的异同,以期为建立脾胃湿热证的微观辨证体系及临床疗效判定寻求理论依据。

1 材料与方法

1.1 病例的选择:58 例慢性胃炎患者全部符合《中药新药临床研究指导原则》^[6]以及福建省中医脾胃学会制订的标准^[7],分为脾胃湿热组和脾胃气虚组,其中脾胃湿热组 33 例,男 14 例,女 19 例,平均年龄(40.97±8.65)岁,9 例为 Hp 阴性,24 例为 Hp 阳性,其中浅表

表 1 脾胃湿热组与脾胃气虚组患者
Hp 感染阳性率比较[例(%)]

组别	例数	Hp 阳性例数	Hp 阴性例数
脾胃湿热组	33	24(72.73)	9(27.27)
脾胃气虚组	25	6(24.00)	19(76.0)

基金项目:福建省卫生厅重点课题(2002-304)

1 福建中医学院病理教研室,福建省福州市五四路 282 号(350003)

2 福建中医学院附属第二人民医院

3 福建省中医药研究院

收稿日期:2004-06-14;修回日期:2004-09-10

表2 NF- κ B在2组胃炎患者及正常对照组胃窦黏膜内表达比较[例(%)]

组别	例数	上 皮			腺上皮			间 质		
		+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++
脾胃湿热组	33	22(66.67)* Δ	8(24.24)	3(9.09)	6(18.18)* Δ	10(30.30)	17(51.51)* Δ	5(15.15)* Δ	17(51.51)	11(33.33)* Δ
脾胃气虚组	25	24(96.00)	1(4.00)	0	13(52.00)	9(36.00)	3(12.00)	16(64.00) Δ	7(28.00)	2(8.00)
正常对照组	11	11(100.00)	0	0	7(63.64)	4(36.36)	0	11(100.00)	0	0

与脾胃气虚组比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$; 与正常对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta \Delta P < 0.01$ 。表3同

表3 TGF- α 在2组胃炎患者及正常对照组胃窦黏膜内表达比较[例(%)]

组别	例数	上 皮			腺上皮			间 质		
		+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++
脾胃湿热组	33	23(69.70)* Δ	6(18.18)	4(12.12)	8(24.24)* Δ	9(27.27)	16(48.48)* Δ	10(30.30)* Δ	13(39.39)	10(30.30) Δ
脾胃气虚组	25	23(92.00)	1(4.00)	1(4.00)	19(76.00)	4(16.00)	2(8.00)	14(56.00) Δ	6(24.00)	5(20.00)
正常对照组	11	11(100.00)	0	0	7(63.64)	3(27.27)	1(9.10)	11(100.00)	0	0

性胃炎24例,轻度萎缩性胃炎9例;脾胃气虚组25例,男12例,女13例,平均年龄 (42.36 ± 11.64) 岁,6例为Hp阴性,19例为Hp阳性;正常对照组11例,其中男5例,女6例,平均年龄 (37.45 ± 13.2) 岁,均为自愿受检者,Hp阴性。所有胃镜活检标本,均取自胃窦部大弯侧黏膜,受检者经Hp尿素酶检测试剂(福建三强公司生产,批号20030512)的检测。

1.2 切片制备:活检组织标本均用Lillie固定液固定,常规脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,连续切片厚 $4\mu\text{m}$,用0.1%的多聚赖氨酸贴片,HE染色做病理诊断。

1.3 免疫细胞化学方法:NF- κ B、TGF- α 免疫细胞化学染色方法参照我室过去的方法进行^[7]。

1.4 结果判断:NF- κ B、TGF- α 免疫细胞化学染色以细胞浆或核出现明显蓝色颗粒者为阳性反应,阳性细胞数占视野10%以上为有意义。细胞不着色或细胞与背景一致着色为阴性。根据每张切片染色强度和广度半定量计分。A(染色强度):0分:无色;1分:浅蓝;2分:蓝色;3分:蓝黑色。B(染色广度):1分: $<5\%$;2分: $5\% \sim 25\%$;3分: $26\% \sim 50\%$;4分: $>50\%$ 。A $\times$ B:0~1分:(-);2~3分:(+);4~5分:(++); ≥ 6 分:(+++).

1.5 统计学处理:采用SPSS统计软件进行数据处理,计数资料用率的差异显著性检验和Spearman等级相关分析。

2 结果

2.1 两证型组患者Hp感染阳性率比较:表1示,脾胃湿热组Hp感染率显著高于脾胃气虚组($P < 0.01$)。

2.2 NF- κ B和TGF- α 在2组胃炎患者及正常对照组胃窦黏膜内表达比较:表2示,NF- κ B在胃窦黏膜内见于多种类型的细胞,阳性反应位于上皮细胞和腺上皮细胞的基部。正常对照组NF- κ B反应呈弱阳性,间质阴性;脾胃湿热组胃窦黏膜内的NF- κ B在上皮细胞、

腺上皮细胞内表达增强,并见于部分腺上皮细胞的细胞核内,间质内的炎症细胞和G细胞内的NF- κ B呈强阳性反应;脾胃气虚组胃窦黏膜内NF- κ B的阳性反应分布与脾胃湿热组的NF- κ B相似,但表达弱于脾胃湿热组。表3示,TGF- α 在胃黏膜内的分布和细胞内的定位与NF- κ B相似,也位于上皮细胞、腺上皮细胞内。正常对照组胃窦黏膜内TGF- α 反应呈弱阳性,核上区呈颗粒状,间质阴性;脾胃湿热组胃窦黏膜内的TGF- α 分布与正常对照组相同但表达增强;脾胃气虚组胃窦黏膜内TGF- α 表达较脾胃湿热组减弱。运用Spearman法进行等级相关性分析,NF- κ B和TGF- α 二者的表达平行且呈正相关($P < 0.01$)。

3 讨论

脾胃湿热证是临床常见的脾胃病实证,是胃黏膜活动性炎症的重要临床表现。400例脾胃湿热证临床调查显示慢性胃炎脾胃湿热证Hp阳性率占69.75%^[1]。本研究也显示慢性胃炎脾胃湿热证Hp感染率高达72.73%,从表1看出,脾胃湿热组Hp感染率显著高于脾胃气虚组($P < 0.01$)。“湿热”既是Hp感染的外在因素,又是它赖以生长、繁殖的内在环境^[8]。脾胃气虚证Hp感染率低,与其胃黏膜细胞表面黏液层减少,改变了Hp最佳生态环境有关,提示“证”与“菌”及“炎”与“组织学变化”存在一定联系^[9]。

NF- κ B在胃窦黏膜内分布较广,存在于多种类型细胞的胞质中。多种因素如细菌脂多糖、病毒或病毒产物,各种应激性刺激等能够使NF- κ B表达增强。从表2看出,NF- κ B在正常人的胃黏膜内呈弱表达,而慢性胃炎患者胃黏膜上皮细胞、腺上皮细胞以及间质内炎症细胞表达增强,其中脾胃湿热组患者胃窦黏膜NF- κ B的表达高于脾胃气虚组患者和正常对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。其增强原因可能主要与该证Hp高

(下转第453页)

病的发生部位、症状不同,但可能有共同的发病机制,包括动力异常、内脏敏感性增高、脑-肠肽和受体改变以及社会心理因素等^[5~7]。

FD 临床类型不同则表现不尽一致,相当于中医“胃痛”、“痞满”、“反酸”等病证范畴,中医认为其病因多为情志内伤,或饮食伤胃、劳倦伤脾,或中气不足、邪犯肠胃,基本病机为肝郁犯土、胃失和降、脾运无权,病位在胃,涉及肝脾两脏。IBS 属中医“泄泻”、“腹痛”、“便秘”等范畴,目前多认为本病其病在肝、其标在肠、其制在脾,也有学者认为其病机是湿盛清阳不升,风动气机失调。患者多伴有左下腹痛,中医称为“少腹痛”。少腹为足厥阴肝经所过部位,故其痛多与肝有关,若情志所伤,肝失疏泄,则脾胃升降之气因之壅阻,中气梗塞不通则腹痛。

观察发现,功能性消化不良和肠易激综合征重叠型病证病位在胃、肠。似乎脑力劳动者和城市居民较易患本病;发病与中医六淫(风、寒、暑、湿、燥、火)均有关,其中与寒冷关系最为密切;饮食因素中与脂餐、寒冷饮食关系最为密切,其次为海鲜或辛辣食物;精神因素主要与忧郁多虑有关;此外,久病脾肾亏虚以及腹部手术创伤等均与本病的发生和加重密切相关。病机多为虚实夹杂,关键是脾虚^[6],这一证候病机的确定对于指导临床用药有着十分重要的意义,补益脾胃应贯穿本病整个治疗过程,即使患者初期表现为肝气犯胃、肝胃郁热等没有虚象的证候,也应慎用攻伐之品,表现为便秘的患者慎用攻下,即所谓“疏肝不忘健脾,行气攻

下慎防伤阴”,否则极易导致病情反复。从我们的临床实践来看,这一指导思想对于中西医结合用药亦有重大意义,临床上的 FD 反流型患者,使用质子泵抑制剂(奥美拉唑)及胃肠动力剂(西沙必利)是经典疗法,初期治疗效果虽好,但停药后极易复发,按中医辨证早期多为实证、热证,日久脾虚中气不足,因此,在早期治疗时,我们配合使用小建中颗粒,明显降低了复发率。此外,FD 患者使用多潘立酮、西沙必利等胃肠动力剂是常规疗法,但与 IBS 重叠型患者使用上述药物不仅疗效欠佳,而且部分患者常有腹泻加重等副作用,如按中医辨证改用中成药枳术颗粒、健胃消炎颗粒等攻补兼施,则可提高临床疗效。

参考文献

- 1 Heading RC. Definitions of dyspepsia. Scand J Gastroenterol Suppl, 1991,182:1~6.
- 2 Diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorders. In: Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, et al. s Rome II; The functional gastrointestinal disorders. 2nd ed. USA: Allen Press, 2000; 659~668.
- 3 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 1993; 91, 96, 100.
- 4 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 1994; 101.
- 5 罗金燕, 牛春燕. 功能性胃肠病与胃肠动力疾病的新概念. 中华消化杂志, 2002, 22(9): 554~557.
- 6 卜平. 胃肠动力病中医诊治规律研究思路与突破口. 中医杂志, 2004, 45(5): 329~330.
- 7 中华医学会消化病学分会. 肠易激综合征诊治共识意见. 中华消化杂志, 2003, 23(7): 427.

(上接第 450 页)

感染率有关。

慢性胃炎患者胃黏膜内 TGF- α 表达增强,其中脾胃湿热组患者胃窦黏膜内 TGF- α 的表达高于脾胃气虚组和正常对照组患者($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。可能是脾胃湿热证患者因其高 Hp 感染率,炎性细胞大量浸润,促使细胞过度分裂修复以对抗湿热环境中多种刺激因素的损害。慢性胃炎脾胃湿热证 TGF- α 在胃黏膜表达的强弱,可能与该证 Hp 的感染状态有关。而脾胃气虚组患者胃黏膜细胞表面黏液层减少,改变了 Hp 最佳生态环境,Hp 感染率较低,同时正气虚,机体抗损伤修复能力低下, TGF- α 表达阳性率较低。

本研究显示,慢性胃炎脾胃湿热证患者不但有较高的 Hp 感染率,而且 NF- κ B 与 TGF- α 表达与脾胃气虚证患者相比有明显增强。慢性胃炎脾胃湿热证患者黏膜内上皮细胞、腺上皮细胞以及间质内的细胞 NF- κ B 高表达时,同组患者的 TGF- α 也呈高表达,两者呈

正相关。

参考文献

- 1 杨春波, 祁建生, 柯晓, 等. 脾胃湿热证的临床研究. 福建中医学院学报, 1999, 9(4): 1~4.
- 2 陈芝芸, 周享德, 项柏康. 慢性胃炎幽门螺杆菌感染与中医辨证分型之相关性. 浙江中医学院学报, 1991, 15(6): 27~28.
- 3 杨春波, 柯晓, 傅肖岩, 等. 脾胃湿热证研究的初步揭示. 中华中医药杂志, 2003, 8(1): 16~19.
- 4 杨春波, 黄可成, 肖丽春, 等. 脾胃湿热证的临床研究——附 400 例资料分析. 中医杂志, 1994, 35(7): 425~427.
- 5 杨春波, 葛振华, 柯晓, 等. 慢性胃炎脾胃湿热证的免疫组织化学研究. 中国中西医结合脾胃杂志, 1998, 6(2): 68~70.
- 6 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则. 第 2 辑. 1993; 114~116.
- 7 杨春波. 脾胃湿热理论的应用与研究. 中国中西医结合脾胃杂志, 1998, 6(3): 129~131.
- 8 杨春波, 傅肖岩, 柯晓, 等. 慢性胃炎脾胃湿热证的免疫组织化学研究. 中国中西医结合脾胃杂志, 1998, 6(2): 68~72.
- 9 黄德平, 余绍源. 中药治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的随机对照试验. 广州中医药大学学报, 2001, 18(3): 38~39.