

• 证候诊断 •

胃癌患者舌苔及血清表皮生长因子
与实验室指标的关系董 伟¹ 吴 娟¹ 张军峰¹ 孙 正² 李 谨³佟书娟¹ 王瑞平² 杨学文² 陈亚军² 詹 臻^{1*}

(1. 南京中医药大学中西医结合学科, 江苏省南京市栖霞区仙林大道 138 号, 210046;

2. 江苏省中医院; 3. 江苏省口腔医院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30973715, 81001502); 江苏省自然科学基金资助项目(BK2008461);
教育部高等学校博士点基金资助项目(20103237110011); 江苏高校优势学科建设工程基金资助项目(PAPD);

江苏省高校自然科学基金资助项目(10KJB360004)

* 通讯作者: zhanzhan5607@sina.com, (025)85811925

[摘要] 目的 研究胃癌患者的舌苔变化与血清表皮生长因子(EGF)水平及临床实验室指标的关系。方法 通过检测 266 例胃癌患者(胃癌组)和 246 例正常对照人群(对照组)血清 EGF 水平,记录舌象表现及实验室检测结果(包括白细胞计数、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、总蛋白、门冬氨酸氨基转移酶、血糖),分析舌苔、血清 EGF 水平及实验室指标的关系。结果 胃癌组厚苔比例最高(51.5%),而对照组薄苔比例最高(64.6%)。胃癌组白细胞计数、淋巴细胞、总蛋白异常者,其薄苔比例下降,厚苔比例增高($P<0.01$)。胃癌组血清 EGF 水平比对照组明显升高($P<0.01$)。胃癌组和对照组总蛋白降低时血清 EGF 均明显高于正常者($P<0.01$);相关分析表明,两组受试者总蛋白与血清 EGF 水平均呈负相关($P<0.01$)。结论 白细胞、淋巴细胞、总蛋白等临床检验的异常与胃癌患者舌苔薄厚及血清 EGF 水平具有密切关系。

[关键词] 胃癌;舌苔;表皮生长因子;白细胞;肝功能;血糖

The Relationship between Tongue Fur, Serum Epidermal Growth Factor and Laboratory Parameters in Gastric Cancer Patients

DONG Wei¹, WU Juan¹, ZHANG Junfeng¹, SUN Zheng², LI Jin³, TONG Shujuan¹, WANG Ruiping², YANG Xuewen², CHEN Yajun², ZHAN Zhen¹

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province 210046; 2. Jiangsu Province Hospital of TCM; 3. Jiangsu Provincial Stomatological Hospital)

ABSTRACT Objective To research the relationship between tongue fur, serum epidermal growth factor (EGF) and laboratory parameters in gastric cancer patients. **Methods** Totally 266 cases of gastric cancer and 246 cases of normal control population were included and divided into the gastric cancer group and control group. The serum EGF was detected, the tongue fur was observed and the laboratory parameters such as white blood cell count, neutrophils, lymphocytes, monocytes, total protein, aspartate aminotransferase and blood glucose were recorded. The relationship between tongue fur, serum EGF and laboratory parameters was analyzed. **Results** The highest percentage of thick tongue fur was 51.5% in the gastric cancer group. The highest percentage of thin tongue fur was 64.6% in the control group. The percentage of thin tongue fur was decreased and the percentage of thick tongue fur was increased in the gastric cancer patients with abnormal white blood cell count, lymphocytes and total protein ($P<0.01$). The serum EGF was significantly increased in the gastric cancer group as compared with the control group ($P<0.01$). The serum EGF was significantly increased in both groups when total protein decreasing as compared with the normal ($P<0.01$). Correlation analysis showed that the total protein were negatively correlated with serum EGF ($P<0.01$). **Conclusion** The abnormality of white blood cells, lymphocytes and total protein is closely related with the tongue fur and serum EGF in gastric cancer patients.

Keywords gastric cancer; tongue fur; epidermal growth factor; white blood cell; liver function; blood glucose

中医舌诊是一种独特的诊断方法,舌为脾胃之外候,苔乃胃气熏蒸,故素有“舌为胃之镜”之说。胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,结合舌诊对胃癌进行诊断、治疗、转归的研究具有重要的临床及理论

意义。有学者运用舌诊对病毒性感染性疾病、肿瘤、心血管病和糖尿病进行深入研究,发现舌苔变化与机体众多因素相关联^[1-3]。本研究通过对胃癌人群血常规、肝功能及血糖等指标的观察,探讨实验室指

标与人体舌苔变化之间的关系,研究其对血清表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)的影响,以期揭示舌苔的形成机制,探寻胃癌辨证论治的依据。

1 资料及方法

1.1 诊断标准

胃癌组患者为经胃镜和病理诊断确诊。病理诊断参照全国胃癌防治研究协作组病理组制定的《胃及十二指肠粘膜活检病理》^[4],胃镜诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准;年龄 20~80 岁;患者知情同意或其家属同意。

1.3 排除标准

患有其他肿瘤及明显心、肺、肝、肾疾病;有消化道疾病。

1.4 一般资料

收集 2008 年 7 月至 2010 年 7 月在江苏省中医院、江苏省人民医院和中国人民解放军第 81 医院住院的胃癌患者 266 例,其中男 182 例,女 84 例;平均年龄(59.29±11.38)岁;贲门部胃癌 60 例,非贲门胃癌 206 例。对照组收集同期南京中医药大学附属医院体检中心健康者 246 例,其中男 157 例,女 89 例,平均年龄(53.84±13.71)岁。两组受试者性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.5 舌象观察

在安静和温度适宜的环境中,自然光线下,确认患者 1~2 h 内未进食饮水,排除染苔等干扰因素,嘱其自然伸舌,由 2 位中医师在自然光线下观察舌象,按照《中医诊断学》^[6]舌象标准,对舌色、舌形、舌苔进行观察记录并进行统计学分析。

1.6 血清 EGF 及实验室指标检测

所有观察对象于早晨空腹取静脉血 5ml,

3000 r/min 离心 10 min 分离血清,置于-20℃保存。参照 EGF ELISA 试剂盒(批号 100321006, R&D 公司)说明书,由上海希匹吉生物科技有限公司进行定量检测。血常规、肝功能、肾功能检查由江苏省中医院、江苏省人民医院和中国人民解放军第 81 医院检验科检测。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析。无序分类变量资料采用 χ^2 检验,不满足正态分布的数值变量和有序分类变量资料采用秩和检验,不满足正态分布等级变量采用 Spearman 法进行相关分析。

2 结果

2.1 两组受试者舌苔情况比较

表 1 示,胃癌组白厚苔比例最高(39.1%),对照组薄白苔比例最高(55.3%)。两组舌苔薄厚构成表明,胃癌组厚苔比例最高(51.5%),对照组薄苔构成最高(64.6%)。两组比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。

表 1 两组受试者舌苔情况比较[例(%)]

组别	例数	剥苔	白薄苔	黄薄苔	白厚苔	黄厚苔
胃癌组	266	37(13.9)	72(27.1)	20(7.5)	104(39.1)	33(12.4)
对照组	246	7(2.8)	136(55.3)	23(9.3)	53(21.6)	27(11.0)

2.2 两组受试者实验室指标结果比较

表 2 示,胃癌组白细胞计数、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、总蛋白、门冬氨酸氨基转移酶、血糖异常者明显多于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

2.3 两组受试者实验室指标与舌苔关系

表 3 示,胃癌组白细胞计数、淋巴细胞异常者薄苔比例下降,厚苔比例增高($P<0.01$)。中性粒细胞、单核细胞、总蛋白、门冬氨酸氨基转移酶、血糖正常者胃癌组与对照组舌苔构成之间差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 2 两组受试者实验室指标结果比较[例(%)]

实验室指标	胃癌组				对照组			
	总例数	降低	正常	增高	总例数	降低	正常	增高
白细胞计数	204	58(28.4)	100(49.0)	46(22.5)	241	25(10.4)	207(85.9)	9(3.7)
中性粒细胞	202	1(0.5)	196(97.0)	5(2.5)	241	33(13.7)	184(76.3)	24(10.0)
淋巴细胞	212	122(57.5)	69(32.5)	21(9.9)	241	19(7.9)	181(75.1)	41(17.0)
单核细胞	217	14(6.5)	109(50.2)	94(43.3)	241	17(7.1)	187(77.6)	37(15.4)
总蛋白	260	145(55.8)	114(43.8)	1(0.4)	235	22(9.4)	211(89.8)	2(0.9)
门冬氨酸氨基转移酶	261	0	222(85.1)	39(14.9)	246	0	230(93.5)	16(6.5)
血糖	257	4(1.6)	213(82.9)	40(15.6)	239	0	213(89.1)	26(10.9)

注:各检查指标正常值范围:白细胞计数($4\sim10$) $\times10^9/L$,中性粒细胞百分比 50.0%~70.0%,淋巴细胞百分比 20.0%~40.0%,单核细胞百分比 3.0%~8.0%,总蛋白 64.0~83.0g/L,门冬氨酸氨基转移酶 0~38U/L,血糖 3.9~6.1mmol/L。

表 3 两组受试者实验室指标与舌苔关系[例(%)]

实验室指标		胃癌组				对照组			
		例数	剥苔	薄苔	厚苔	例数	剥苔	薄苔	厚苔
白细胞计数	降低	58	8(13.8)	16(27.6)	34(58.6)	降低	25	2(8.0)	14(56.0)
	正常	100	8(8.0)	54(54.0)	38(38.0)	正常	207	5(2.4)	136(65.7)
	增高	46	3(6.5)	12(26.1)	31(67.4)	增高	9	0	5(55.6)
中性粒细胞	降低	122	18(14.8)	35(28.7)	69(56.6)	降低	19	0	10(52.6)
	正常	69	4(5.8)	41(59.4)	24(34.8)	正常	181	6(3.3)	118(65.2)
	增高	21	0	8(38.1)	13(61.9)	增高	41	1(2.4)	27(65.9)
淋巴细胞	降低	1	0	0	1(100)	降低	33	0	22(66.7)
	正常	196	16(8.2)	82(41.8)	98(50.0)	正常	184	7(3.8)	119(64.7)
	增高	5	1(20.0)	3(60.0)	1(20.0)	增高	24	0	14(58.3)
单核细胞	降低	14	0	8(57.1)	6(42.9)	降低	17	1(5.9)	11(64.7)
	正常	109	7(6.4)	51(46.8)	51(46.8)	正常	187	4(2.1)	122(65.2)
	增高	94	15(16.0)	29(30.9)	50(53.2)	增高	37	2(5.4)	22(59.5)
总蛋白	降低	145	12(8.3)	51(35.2)	82(56.6)	降低	22	2(9.1)	11(50.0)
	正常	114	25(21.9)	38(33.3)	51(44.7)	正常	211	5(2.4)	138(65.4)
	增高	1	0	0	1(100)	增高	2	0	2(100.0)
门冬氨酸氨基转移酶	正常	222	32(14.4)	78(35.1)	112(50.5)	正常	230	6(2.6)	151(65.7)
	增高	39	5(12.8)	12(30.8)	22(56.4)	增高	16	1(6.2)	8(50.0)
血糖	正常	213	30(14.1)	76(35.7)	107(50.2)	正常	213	4(1.9)	136(63.8)
	偏高	40	6(15.0)	9(22.5)	25(62.5)	偏高	26	3(11.5)	18(69.2)

表 4 两组受试者实验室指标与血清 EGF 的关系

实验室指标		胃癌组		对照组		
		例数	EGF 平均秩次	例数	EGF 平均秩次	
白细胞计数	降低	58	100.23	降低	25	142.44
	正常	100	98.21	正常	207	116.46
	增高	46	114.68	增高	9	165.83
淋巴细胞	降低	122	112.74	降低	19	181.39
	正常	69	98.85	正常	181	109.22
	增高	21	95.38	增高	41	145.01
中性粒细胞	降低	1	202.00	降低	33	156.18
	正常	196	99.97	正常	184	108.94
	增高	5	141.40	增高	24	165.06
单核细胞	降低	14	143.46	降低	17	124.24
	正常	109	107.71	正常	187	114.75
	增高	94	105.37	增高	37	151.11
总蛋白	降低	145	145.11	降低	22	195.93
	正常	114	112.12	正常	211	110.38
	增高	1	108.00	增高	2	65.00
门冬氨酸氨基	正常	222	131.30	正常	230	122.02
转移酶	增高	39	129.28	增高	16	144.84
血糖	正常	213	125.46	正常	213	116.62
	偏高	40	135.21	偏高	26	147.67

2.4 两组受试者血清 EGF 表达比较

两组受试者血清 EGF 含量不满足正态分布,胃癌组患者平均秩次 281.03,秩和 74753.00;对照组平均秩次 229.98,秩和 56575.00,采用秩和检验结果胃癌组 EGF 水平明显高于对照组($P<0.01$)。

2.5 两组受试者实验室指标与血清 EGF 的关系

表 4 示,对照组白细胞计数增高者血清 EGF 水

平明显上升($P<0.05$);胃癌组虽有相同的趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组淋巴细胞下降和增高者血清 EGF 水平与正常者比较均明显上升($P<0.01$);并且淋巴细胞下降者较增高者血清 EGF 水平升高明显($P<0.05$)。对照组中性粒细胞减低和升高者血清 EGF 水平分别与正常者比较均增高($P<0.01$)。对照组单核细胞升高者血清 EGF 水平明显高于正常者($P<0.01$);胃癌组单核细胞下降者血清 EGF 水平较正常和升高者均增高($P<0.05$)。对照组总蛋白低者血清 EGF 水平较正常、增高者均升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);胃癌组总蛋白低者血清 EGF 水平较正常者升高($P<0.01$)。对照组血糖高者血清 EGF 水平较正常者明显增高($P<0.05$)。

白细胞计数、淋巴细胞、中性粒细胞、门冬氨酸氨基转移酶、血糖只有在正常的情况下胃癌组血清 EGF 水平显著高于对照组($P<0.01$)。单核细胞减低和正常者胃癌组血清 EGF 水平均显著高于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。总蛋白降低者胃癌组血清 EGF 水平较对照组明显增高($P<0.01$)。

相关分析表明,胃癌组和对照组总蛋白与血清 EGF 水平之间具有负向直线关系,其中胃癌组和对照组 Spearman 相关系数分别 -0.218、-0.372 ($P<0.01$)。对照组单核细胞与血清 EGF 水平具正向直线关系, Spearman 相关系数为 0.140($P<0.05$)。

3 讨论

中医认为舌苔由胃气蒸腾所生,通过舌苔的色泽、厚薄、润燥等变化,可判断胃气的盛衰。本研究舌苔构成表明胃癌组白厚苔比例最高(39.1%),对照组白薄苔比例最高(55.3%);胃癌组厚苔比例最高(51.5%),对照组薄苔比例最高(64.6%)。临床研究表明,肿瘤患者舌苔较正常人多表现为舌苔增厚,并且舌苔形成与 EGF 表达之间相关^[7-8],本研究也具有相似的结果。薄苔主外感表证,或内伤轻病;厚苔主邪盛入里,或痰饮、湿浊、食积。胃癌组厚苔比例增高表明胃癌疾患邪毒入侵,引起脏腑经络功能失调,表现于舌。

外周血白细胞、淋巴细胞、中性粒细胞及单核细胞的变化常在机体发生感染、炎症时。胃癌的发生、发展与炎症有着密切关系^[9]。本研究发现,胃癌组白细胞数计数、淋巴细胞比例降低或增高时,均表现为薄苔比例下降,厚苔比例增高($P < 0.01$)。表明患者由于免疫功能下降或感染、炎症等因素的影响,舌苔增厚趋势反映出白细胞、淋巴细胞这些机体免疫细胞的变化与中医舌苔理论规律符合,并可能与胃癌单一因素导致舌象变化的影响叠加。且白细胞计数、淋巴细胞比例降低、血糖升高时胃癌组较对照组舌苔构成差异有统计学意义($P < 0.05$),提示胃癌患者的白细胞和淋巴细胞水平以及血糖增高对胃癌舌苔形成影响较大。中性粒细胞、单核细胞、总蛋白、门冬氨酸氨基转移酶、血糖正常者胃癌组与对照组舌苔构成之间差异有统计学意义($P < 0.01$)。各项检查指标正常时胃癌组与对照组间舌苔构成差异显著,异常时两组舌苔差异不显著,证明了检查指标反映出对舌苔形成具有一定的影响。总蛋白、门冬氨酸氨基转移酶是常见肝功能检查指标,肝炎、营养不良、蛋白质的丢失、重型糖尿病常会导致总蛋白的降低。本研究发现胃癌患者白细胞计数降低或增高、总蛋白低下较正常状况下均表现为厚苔比例增高的趋势,表明患者炎症或营养消耗等的轻重性可以通过舌苔表现,这与中医舌苔厚薄判断病邪轻重理论相符。

EGF 是由 53 个氨基酸残基组成的单链多肽,对上皮细胞及其他细胞有促有丝分裂作用。EGF 在胃癌中的表达增加是胃黏膜癌变过程中的早期事件^[10]。EGF 受体(EGFR)能结合 EGF,促进肿瘤细胞的分裂增殖^[11]。研究发现,胃癌组血清 EGF 表达明显高于对照组,但不满足正态分布,说明人群个体差异较大,存在影响人血清 EGF 表达的因素,故

采用秩和检验分析临床检查指标对血清 EGF 的影响。发现胃癌组总蛋白变化时血清 EGF 构成差异有统计学意义($P < 0.01$);总蛋白降低时胃癌组血清 EGF 明显高于对照组($P < 0.01$)。对照组中白细胞计数、淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞、总蛋白以及血糖水平的异常时其血清 EGF 水平也发生明显变化($P < 0.05$),且多表现为血清 EGF 表达增高。而这些指标异常时舌苔也多表现为厚苔比例高,结合前期研究发现肿瘤患者 EGF 增高者舌苔增厚的结果,推测检查指标与 EGF 和舌苔的厚薄存在密切关系。以往的临床观察表明,凡舌苔薄者,病情多轻,预后较好;凡舌苔厚者,病情多重。机体白细胞、淋巴细胞、总蛋白等检查指标的异常,EGF 表达高,舌苔厚苔比例高,反映了胃癌患者炎症加重及消瘦、脏器功能的失调,与中医理论认为舌苔薄厚的变化,可反映邪正的盛衰,尤其是可反映邪气的轻重相吻合。但是这些指标的变化是否能引起 EGF 改变,是直接还是间接引起血清 EGF 水平变化还未明了,有待深入研究。

参考文献

- [1] 孙淑玲,李宗信,黄小波,等. 99 例传染性非典型肺炎患者舌苔与血白细胞变化的相关性研究[J]. 中医杂志, 2004,45(8):612-613.
- [2] 陶晓辰,李文. 原发性肝癌患者的脉、舌象与生化免疫关系的探讨[J]. 中西医结合杂志, 1988,8(7):23-24.
- [3] 王永山. 辨舌诊治糖尿病浅谈[J]. 新中医, 2009, 41(4):106-107.
- [4] 全国胃癌防治研究协作组病理组. 胃及十二指肠粘膜活检病理[M]. 沈阳:辽宁人民出版社,1981:134-141.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第二辑)[M]. 1995:114-121.
- [6] 邓铁涛. 中医诊断学[M]. 5 版. 上海:上海科学技术出版社,1987:126.
- [7] 詹臻,郝晋丰,汪红,等. 肿瘤患者舌苔变化与唾液中表皮生长因子的关系研究[J]. 南京中医药大学学报, 1999, 15(6):350-351.
- [8] 詹臻,汪红,王瑞平,等. 舌苔与表皮生长因子(EGF)关系的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2003,19(1):14-17.
- [9] 李洁,李建芳,苏丽萍,等. IL-1 α 和 IL-1 β 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. 外科理论与实践, 2012,17(1):25-28.
- [10] van Rees BP, Saukkonen K, Ristimäki A, et al. Cyclooxygenase-2 expression during carcinogenesis in the human stomach[J]. J Pathol, 2002,196(2):171-179.
- [11] De Luca A, Carotenuto A, Rachiglio A, et al. The role of the EGFR signaling in tumor microenvironment[J]. J Cell Physiol, 2008,214(3):559-567.

(收稿日期:2012-05-10;修回日期:2012-09-05)

[编辑:邓媛]