

大蒜素对幽门螺杆菌阴性的慢性萎缩性胃炎患者血清表皮生长因子和胃黏膜病理、表皮生长因子受体的影响

李文利 钮自宇 张鸣鸣 李林浩 滕春媛 战淑慧

【摘要】目的 观察大蒜素对幽门螺杆菌(Hp)阴性慢性萎缩性胃炎(CAG)患者血清表皮生长因子(EGF)及胃黏膜病理、表皮生长因子受体(EGFR)表达水平的影响。**方法** 采用随机对照方法,将Hp阴性慢性萎缩性胃炎患者120例随机分为治疗组和空白对照组,其中治疗组60例患者给予大蒜素治疗,对照组60例患者给予与大蒜素剂型相同的安慰剂;疗程为24周,治疗前后两组患者均进行血清EGF、胃黏膜EGFR表达以及病理积分比较。**结果** 治疗组患者大蒜素治疗后EGF、EGFR表达水平以及病理积分较治疗前降低,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);对照组患者治疗前后EGF、EGFR表达水平以及病理积分差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。**结论** 大蒜素对慢性萎缩性胃炎的病理积分有改善作用,且能够降低萎缩性胃炎EGF及EGFR的表达水平,这可能是其发挥作用的机制之一。

【关键词】 大蒜素;慢性萎缩性胃炎;表皮生长因子(EGF);表皮生长因子受体(EGFR)

Influences of allicin on serum epidermal growth factor, gastric mucosa epidermal growth factor receptor expression and pathological points of chronic atrophic gastritis without *Helicobacter pylori* infection Li Wenli, NIU Ziyu, ZHANG Mingming, LI Linhao, TENG Chunyuan, ZHAN Shuhui. The First Department of Gastroenterology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, China
Corresponding author: ZHAN Shuhui, Email: zhandoctor@126.com

【Abstract】Objective To explore the influences of allicin on serum epidermal growth factor (EGF), gastric mucosa epidermal growth factor receptor (EGFR) expression and pathological points of chronic atrophic gastritis (CAG) without *Helicobacter pylori* (Hp) infection. **Methods** Total of 120 patients with Hp negative CAG diagnosed by the gastroscopy and pathological examination were investigated by randomized control method in Qingdao Municipal Hospital. They all were randomly divided into treatment group and control group, with 60 cases in each group. Patients in treatment group were given allicin while patients in control group were given placebo. The period of treatment for the two groups were 24 weeks. The findings of gastroscopy and histology of gastric mucosa, as well as the serum EGF and gastric mucosa EGFR were recorded and compared before and after the treatment, respectively. **Results** After therapy, EGF, EGFR expression and pathological points were lower than before in treatment group, with significant differences (P all < 0.05); while that in the control group was not with significant difference (P all > 0.05). **Conclusions** Allicin could improve chronic atrophic gastritis pathological points and significantly improve the pathological situation, and reduce the levels of serum EGF and gastric mucosa EGFR expression, which may be one of the mechanisms of allicin improving pathological points for the Hp-negative CAG.

【Key words】 Allicin; Atrophic gastritis; Epidermal growth factor (EGF); Epidermal growth factor receptor (EGFR)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2014.06.013

基金项目: 2011年青岛市科技计划基础研究项目[No. 12-1-4-16-(4)-jch]; 青岛市市立医院总院长科研专项基金(ZYZJJ-2013-VIII院2013W022-配)

作者单位: 266011 青岛市, 青岛市市立医院消化内一科(李文利、钮自宇、张鸣鸣); 青岛市市立医院(东院区)普外科(李林浩), 消化内科(战淑慧); 青岛市海慈医疗集团消化科(滕春媛)

通讯作者: 战淑慧, Email: zhandoctor@126.com

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 已被 WHO 定义为胃癌前状态。2011 年, 我国一项横断面调查表明, 经胃镜证实的慢性胃炎患者中 CAG 比例高达 23.2%^[1]; 逆转 CAG 的发生发展及阻断其向胃癌演变已逐渐引起重视, 但是目前国内尚缺乏有效逆转 CAG 病理改变的有效方法。

萎缩性胃炎患者体内表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 和表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 呈高水平表达, 接近与胃癌患者上述指标表达水平, 因此推测: 高水平 EGF 和 EGFR 可能诱导萎缩性胃炎癌变, 防治萎缩性胃炎的进展甚至癌变应给予 EGF 和 EGFR 的阻断干预。本课题组研究已经表明, 大蒜素可有效改善幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 阴性萎缩性胃炎患者的临床症状和内镜下表现^[2]。但是, 关于大蒜素对 Hp 阴性慢性萎缩性胃炎患者血清 EGF 和胃黏膜 EGFR 的影响研究少见。本研究对上述问题的进行了研究探讨, 报道如下。

资料和方法

一、一般资料

参照2006年9月中华医学会消化分会制定的中国慢性胃炎共识意见^[3], 选择2010年1月至2013年6月在本院门诊经胃镜结合病理诊断为CAG且Hp阴性的患者120例, 随机分为治疗组患者60例, 其中男性32例, 女性28例; 平均年龄 (51 ± 6) 岁; 病程3~16年, 平均6.2年; 伴肠化22例, 伴异型增生8例; 对照组患者60例, 其中男性31例, 女性29例; 平均年龄 (49 ± 7) 岁; 病程4~14年, 平均7.3年; 伴肠化23例, 伴异型增生6例。两组患者治疗前性别、年龄、病程及病情比较差异均无统计学意义

($P > 0.05$), 具有可比性。患者具有上腹痛、腹胀、反酸、嗝气和纳差等症状中的两个以上症状, 症状积分 ≥ 4分。

剔除标准: 伴有其他消化道病变、心肝肾功能不全、恶性肿瘤、糖尿病、既往有腹部手术史者、妊娠或哺乳期妇女、自身免疫性疾病及 Hp 检测阳性者。本研究方案经本院伦理委员会批准, 所有患者对该方案均知情同意。

Hp 阴性确定标准需病理检查和 C¹³ 呼气试验同时阴性。入选前 4 周停用抑制胃酸药物、黏膜保护剂和抗菌药物等可能影响本试验观察的药物。

二、方法

1. 分组: 将Hp阴性慢性萎缩性胃炎患者120例随机分为治疗组和空白对照组。治疗组60例予大蒜素治疗: 大蒜素软胶囊 (400 mg/片, 新疆华世丹药业产品), 400 mg/次, 2次/d, 每日早、晚餐后服用, 疗程24周; 对照组患者60例给予与大蒜素剂型相同的安慰剂。治疗前后进行血清EGF与胃黏膜EGFR表达水平比较; 检查胃镜主机为奥林巴斯CV-260SL和内镜GIFH260。

对入选患者治疗前后血清 EGF 及胃黏膜组织学 EGFR 表达结果进行比较。治疗前及治疗后 24 周分别行胃镜及胃黏膜组织学检查。标本经 40 g/L 甲醛固定, 常规包埋、切片、嗜伊红染色以及黏膜组织学分型。

2. 血清 EGF 和胃黏膜 EGFR 检测: EGF 检测: 抽取患者肘静脉血 3 ml, 应用放射免疫法检测。EGF 放免测定试剂盒购自中国原子能科学研究所, 按说明书操作。

胃黏膜 EGFR 的免疫组织化学检测: EGFR 所用的抗体为兔 IgG 多克隆抗体 (罗氏试剂), 应用免疫组织化学 ABC 技术检测。以胃黏膜上皮细胞

表 1 大蒜素治疗前后两组患者血清 EGF 和胃黏膜 EGFR 表达水平

组别	例数	EGF (μg/L, $\bar{x} \pm s$)	EGFR [例 (%)]
治疗组	60		
治疗前		2.33 ± 0.58	33 (55.00)
治疗后		1.56 ± 0.39	15 (25.00)
统计量		$t = 2.13$	$\chi^2 = 7.30$
P		< 0.05	< 0.05
对照组	60		
治疗前		2.43 ± 0.61	21 (35.00)
治疗后		2.37 ± 0.54	20 (33.33)
统计量		$t = 0.14$	$\chi^2 = 0.004$
P		> 0.05	< 0.05

表 2 慢性萎缩性胃炎治疗组患者大蒜素治疗前后病理积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	炎症	活动性	腺体减少	肠化	异型增生
治疗前	2.18 ± 0.60	2.08 ± 0.63	2.2 ± 0.55	1.74 ± 0.65	1.26 ± 0.52
治疗 24 周后	1.10 ± 0.45	1.16 ± 0.43	1.74 ± 0.69	1.16 ± 0.45	0.66 ± 0.30
t	13.11	10.02	4.33	6.10	8.30
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

浆和(或)细胞核出现棕黄色颗粒细胞数5%以上为阳性。

胃黏膜病理积分:采用2000年全国慢性胃炎会议标准^[4]与新悉尼评分法^[5],具体方法请参见本课题组前期研究结果^[2]。

三、统计学处理

采用SPSS 11.0统计软件进行分析,多组数据比较用方差分析,如多组间数据差异有显著意义,则再进行两组间的统计学分析;两组间数字比较用检验。两组间率的比较用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、血清EGF和胃黏膜EGFR的表达

治疗前两组患者血清EGF和胃黏膜EGFR表达水平差异无统计学意义。治疗组治疗后血清EGF和胃黏膜EGFR表达水平较治疗前下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$);对照组治疗前后血清EGF和胃黏膜EGFR表达无显著性差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

二、胃黏膜病理组织变化

慢性萎缩性胃炎治疗组患者大蒜素治疗前后病理积分如表2所示,经统计分析发现,治疗24周后较治疗前炎症、活动性、腺体减少、肠化和异型增生等5个方面病理特征均有改善,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。慢性萎缩性胃炎对照组患者大蒜素治疗前后病理积分差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。胃黏膜活检病理结果显示,治疗组显效31例,有效16例,无效13例,总有效率为78.3%。

讨 论

大蒜素(allicin)是从葱科葱属植物大蒜(allium sativum)的鳞茎(大蒜头)中提取的一种有机硫化合物,也存在于洋葱和其他葱科植物中,学名二烯丙基硫代亚磺酸酯^[6]。近年来国内外的研究发现^[7-8],长期摄入大蒜可以降低胃癌的发病率和病死率。因此,推测大蒜素可能具有潜在的预防CAG向胃癌发展的作用;本课题组前期研究结果已证实,大蒜素对Hp阴性慢性萎缩性胃炎具有良好的疗效。

本研究旨在进一步研究大蒜素对CAG疗效的作用机制,结果表明,大蒜素治疗24周后炎症、

活动性、腺体减少、肠化和异型增生等5个方面病理特征均有改善;大蒜素治疗后血清EGF水平和胃黏膜EGFR表达均下降,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);提示大蒜素可能通过下调Hp阴性CAG患者EGF和胃黏膜EGFR表达水平而改善胃黏膜病理。

EGF和EGFR表达水平下调如何改善胃黏膜病理?表皮生长因子(EGF)的主要功能为参与胃肠上皮细胞的增生及分化成熟,修复受损的胃肠黏膜、调节胃肠道的生长发育。EGFR广泛分布于各种上皮细胞的细胞膜上,对EGF具有高度亲和性,其结构分3部分:细胞外区、跨膜区和细胞内区,酪氨酸蛋白激酶活性位于其细胞内区。EGFR在胃腺体各部位细胞中均有表达,但阳性率很低甚至阴性。EGF通过与EGFR结合而发挥其多种生理或病理效应;在萎缩性胃炎及溃疡胃黏膜病变愈合过程中,EGF和EGFR的正常表达对调节胃黏膜增殖发挥重要作用,但一旦表达过度则可导致细胞过度增生,从而使细胞易变异甚至不典型增生。实验性慢性萎缩性胃炎大鼠EGF、EGFR水平有高表达^[9],与国内报道在人群中的情况相似,提示EGF和EGFR可能参与了慢性萎缩性胃炎的发生、转化过程。EGF和EGFR的异常表达,已经成为很有意义的胃癌前病变的标志物。

如健敏等^[10]报道EGF及EGFR在慢性萎缩性胃炎患者血清和尿液中浓度升高,在肠化,尤其是II b型肠化和不典型增生上皮中均有较高的表达率,慢性萎缩性胃炎组与胃癌组比较无显著差异。杨建民等^[11]研究表明Hp阳性的CAG患者,胃黏膜EGFR、血清EGF水平均高于正常对照,Hp根除后,部分病例炎症程度改善,血清EGF水平下降明显,而萎缩、肠化等病理类型及EGFR表达无明显改变,上述结果提示CAG患者EGF水平的下降与炎症水平的好转相关。陈更新等^[12]研究表明,胃复春对慢性萎缩性胃炎癌前病变有较好的治疗作用,治疗后黏膜萎缩、肠化生、异常增生积分均低于治疗前,且差异有统计学意义,并且能降低胃黏膜EGF和EGFR表达;由此可见,CAG炎症好转、病情改善多伴随EGF、EGFR表达水平的下调,与本研究结果基本一致。

大蒜素如何下调Hp阴性CAG患者EGF和EGFR的表达水平?国内外未见相关报道,需进一步研究。本研究推测可能机制如下:①大蒜素具有抗氧化、消除自由基的作用。大蒜素有效成分含有的巯基和亲电子基团具有清除活性氧自由基作用,

通过调整细胞内的氧化还原状态进而调节细胞的增殖与凋亡,从而防止组织细胞的氧化损伤^[13-14]。②大蒜素可抑制胃内亚硝酸盐还原菌的作用,降低胃内亚硝酸盐含量。亚硝酸盐是强致癌物亚硝胺的前体,人体对亚硝酸盐的合成和吸收是慢性萎缩性胃炎发展至胃癌的重要机制之一。王美岭^[15]研究证明,大蒜可降低胃内亚硝酸盐含量,从而影响亚硝胺的合成,降低胃癌的发生率。上述大蒜素抗黏膜损伤和抗菌等作用,在一定程度上减轻了胃黏膜的炎症,降低了胃黏膜上皮细胞分泌高水平EGF修复胃黏膜损伤的压力。梁卫江等^[16]研究证实大蒜油(大蒜素别名)可显著抑制胃癌细胞的EGFR表达,并认为大蒜油可能通过上述机制达到抑制肿瘤细胞的自分泌、旁分泌促增殖环路,进而发挥抗胃癌细胞增殖作用。该项研究提示,大蒜素可能同样具有下调Hp阴性CAG患者胃黏膜EGFR的表达的作用,但具体作用机制仍需进一步研究。

本课题组在国内开展大蒜素治疗CAG方面的基础和临床研究,经检索国内外文献发现相关领域深入持续研究的报道较少。大蒜素对Hp阴性CAG胃黏膜病理积分有改善作用,并且降低萎缩性胃炎EGF和EGFR表达水平,这可能是其发挥作用的机制之一。我们将进一步研究大蒜素下调Hp阴性CAG患者EGF和EGFR表达水平的可能机制,延长大蒜素治疗Hp阴性CAG患者尤其是伴有肠化、异型增生患者的疗程,以期更全面评估大蒜素对CAG的疗效及理论基础。

参 考 文 献

- 1 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)[J]. 中华消化杂志,2013,33(1):5-16.
- 2 李文利, 解祥军, 姜大磊, 等. 大蒜素治疗幽门螺旋杆菌阴性慢性萎缩性胃炎的疗效评价[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版,2013,7(6):869-872.
- 3 房静远, 萧树东. 中国慢性胃炎共识意见(2006,上海)解读[J]. 中华消化杂志,2007,27(3):182-184.
- 4 中华医学会消化病学分会. 全国慢性胃炎研讨会共识意见[J]. 中华消化杂志,2000,20(3):199-201.
- 5 杉山, 敏郎, 姚楨. 慢性胃炎的新分类--悉尼系统与改订悉尼系统[J]. 日本医学介绍,1997,18(12):536-539.
- 6 Block E. The chemistry of garlic and onions[J]. Sci Am,1985;252(3):114-119.
- 7 周涛, 樊薇, 韩炜, 等. 谷胱甘肽转硫酶M1基因型与胃癌易感性的研究[J]. 中国现代普通外科进展,2006,9(6):355-358.
- 8 Arivazhagan S, Velmurugan B, Bhuvaneshwari V, et al. Effects of aqueous extracts of garlic (*Allium sativum*) and neem (*Azadirachta indica*) leaf on hepatic and blood oxidant-antioxidant status during experimental gastric carcinogenesis[J]. J Med Food,2004,7(3):334-339.
- 9 张久亮, 史载祥, 黄力. 大蒜素清除氧自由基的实验研究[J]. 中日友好医院学报,2002,16(56):298-300.
- 10 姬健敏, 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[J]. 中华消化杂志,1998,18(5):271-273.
- 11 杨建民, 范玉林, 刘海峰, 等. 萎缩性胃炎患者幽门螺杆菌根除后表皮生长因子及其受体的变化[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2004,13(4):417-419.
- 12 陈更新, 李合国. 养正散结汤对慢性萎缩性胃炎癌前病变胃黏膜EGF, EGFR的影响[J]. 中医药导报,2007,13(12):20-22.
- 13 曹倩. 鼠EGF, EGFR, GH/GHR表达在萎缩性胃炎中的作用[D]. 浙江: 浙江大学医学院,2000.
- 14 Pinto JT, Krasnikov BF, Cooper AJ, et al. Redox-sensitive proteins are potential targets of garlic-derived mercaptocysteine derivatives[J]. J Nutr,2006,136(Suppl 3):S835-S841.
- 15 王美岭. 大蒜在体内外抑制亚硝胺合成的研究[J]. 实用肿瘤学杂志,1990,4(4):26-29.
- 16 梁卫江, 张万岱, 罗荣城, 等. 大蒜素抑制胃癌细胞EGFR表达的研究[J]. 癌症进展杂志,2007,5(4):329-332.

(收稿日期: 2014-05-21)

(本文编辑: 孙荣华)

李文利, 钮自宇, 张鸣鸣, 等. 大蒜素对幽门螺旋杆菌阴性的慢性萎缩性胃炎患者血清表皮生长因子和胃黏膜病理、表皮生长因子受体的影响[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2014, 8(6): 796-799.