

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.033

## 半夏泻心汤对 *Hp* 阳性慢性萎缩性胃炎患者 MAPK/ERK 信号通路的影响\*

张 榕<sup>1</sup> 郭洪波<sup>2Δ</sup> 刘文涛<sup>1</sup> 秦泽君<sup>1</sup> 叶俊辰<sup>1</sup>

(1 山西医科大学第一临床医学院 山西 太原 030000; 2 山西医科大学第一医院中医科 山西 太原 030000)

**摘要 目的:**观察半夏泻心汤对幽门螺杆菌(*Hp*)阳性慢性萎缩性胃炎(CAG)患者丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路的影响。**方法:**将96例 *Hp* 阳性 CAG 患者随机分为对照组(常规四联治疗,48例)和观察组(半夏泻心汤联合常规四联治疗,48例)。对比两组疗效、*Hp* 根除率、中医证候积分、胃蛋白酶原(PG)和 MAPK/ERK 信号通路相关指标。**结果:**观察组的临床总有效率、*Hp* 根除率高于对照组( $P<0.05$ )。治疗后,相较于对照组,观察组主症、次症、总分、PG II、MEK1 信使核糖核酸(mRNA)、MEK2 mRNA、ERK1 mRNA、ERK2 mRNA 表达更低,PG I 更高( $P<0.05$ )。**结论:**半夏泻心汤治疗 *Hp* 阳性 CAG 患者,可提高临床治疗效果,改善临床症状和 PG 水平,调节外周血 MAPK/ERK 信号通路。

**关键词:**慢性萎缩性胃炎;半夏泻心汤;*Hp* 阳性;MAPK/ERK 信号通路

中图分类号:R573.32;R242 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)22-4314-03

## Effect of Banxia Xiexin Decoction on MAPK/ERK Signaling Pathway in Patients with *Hp* Positive Chronic Atrophic Gastritis\*

ZHANG Rong<sup>1</sup>, GUO Hong-bo<sup>2Δ</sup>, LIU Wen-tao<sup>1</sup>, QIN Ze-jun<sup>1</sup>, YE Jun-chen<sup>1</sup>

(1 The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030000, China;

2 Department of Traditional Chinese Medicine, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi, 030000, China)

**ABSTRACT Objective:** To observe the effect of banxia xiexin decoction on mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling pathway in patients with *Helicobacter pylori* (*Hp*) positive chronic atrophic gastritis (CAG). **Methods:** 96 *Hp* positive CAG patients were randomly divided into control group (treated with conventional quadruple therapy, 48 cases) and observation group (treated with banxia xiexin decoction combined with conventional quadruple, 48 cases). The efficacy, *Hp* eradication rate, traditional chinese medicine syndrome points, pepsinogen (PG) and MAPK/ERK signaling pathway related indicators were compared between two groups. **Results:** The total clinical effective rate and *Hp* eradication rate in observation group were higher than that of the control group, respectively ( $P<0.05$ ). After treatment, compared with control group, the main symptoms, secondary symptoms, total scores, PGII, the expression of MEK1 messenger ribonucleic acid (mRNA), MEK2 mRNA, ERK1 mRNA, and ERK2 mRNA in observation group were lower, and PGI was higher ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Banxia xiexin decoction in the treatment of *Hp* positive CAG patients, which can improve the clinical treatment effect, improve the clinical symptoms and PG level, and regulate the MAPK/ERK signaling pathway in peripheral blood.

**Key words:** Chronic atrophic gastritis; Banxia xiexin decoction; *Hp* positive; MAPK/ERK signaling pathway

**Chinese Library Classification(CLC):** R573.32; R242 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)22-4314-03

### 前言

慢性萎缩性胃炎(CAG)是一种慢性消化系统疾病,可导致患者胃出血、胃溃疡甚至癌变,幽门螺杆菌(*Hp*)感染是 CAG 的重要病因之一<sup>[1]</sup>。此外,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路被证实通过抑制细胞异常增殖和分化参与着 CAG 的发生、发展过程<sup>[2]</sup>。西医治疗 CAG 主要采用四联疗法,但 CAG 易于反复,长期服用西药疗效不理想<sup>[3]</sup>。

CAG 归属于中医学“胃脘痛”、“痞满”等病范畴,因脾胃素虚、饮食不节或药物所伤致中焦枢机不利<sup>[4]</sup>。半夏泻心汤具有寒热平调、消痞散结、复脾胃之效,不仅可保护 CAG 患者胃粘膜,还可调控 MAPK/ERK 信号通路相关因子抑制胃癌细胞的增殖<sup>[5]</sup>。本研究观察半夏泻心汤对 *Hp* 阳性 CAG 患者外周血 MAPK/ERK 信号通路的影响,报道如下。

### 1 资料与方法

\* 基金项目:全国名老中医药专家传承工作室建设项目[国中医药人教发(2016)42号]

作者简介:张榕(1998-),女,在读硕士研究生,从事中西医结合临床方向的研究,E-mail: zhangr559977@163.com

Δ 通讯作者:郭洪波(1969-),男,硕士,主任医师,从事中西医结合临床治疗方向的研究,E-mail: ghbye0317@163.com

(收稿日期:2024-07-02 接受日期:2024-07-30)

### 1.1 一般资料

按照随机数字表法将山西医科大学第一医院 2021 年 3 月-2023 年 5 月收治的 96 例 Hp 阳性 CAG 患者分为对照组 (常规四联治疗, 48 例) 和观察组 (半夏泻心汤联合常规四联治疗, 48 例)。对照组男 26 例, 女 22 例; 年龄 42~71 岁, 平均(51.64±7.12)岁; 病程 1~6 年, 平均(4.73±0.41)年。观察组男 27 例, 女 21 例; 年龄 43~74 岁, 平均(51.41±6.94)岁, 病程 2~6 年, 平均(4.71±0.39)年。两组一般资料无差异( $P>0.05$ )。诊断标准:(1)符合西医 CAG 诊断标准<sup>[6]</sup>;(2)Hp 感染经 13C 尿素呼气试验结果阳性<sup>[7]</sup>;(3)符合中医 CAG 诊断标准<sup>[8]</sup>, 证属脾胃湿热证。具备次症二项以上 + 以上主症二项, 同时参照舌象、脉象可做出诊断。舌脉: 舌质红, 舌苔黄腻、脉滑数; 次症: 尿黄、口臭、胃脘灼热、胸闷; 主症: 胀痛、恶心呕吐、口苦、胃脘胀满。纳入标准:(1)符合 CAG 中西医诊断标准, Hp 感染阳性;(2)依从性好, 配合诊断及治疗;(3)患者签署同意书。排除标准:(1)脑、肾、心等严重原发性疾病;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)合并消化道溃疡、穿孔、息肉或出血;(4)对于四联疗法用药存在过敏或禁忌者。

### 1.2 方法

对照组给予四联治疗, 包括奥美拉唑肠溶片 (国药准字 H20094110, 规格: 20 mg), 口服, 每次 1 片, 每日两次; 阿莫西林胶囊 (国药准字 H43022230, 规格: 0.125 g) 口服, 每次 4 粒, 每日两次; 克拉霉素胶囊 (国药准字 H19980088, 规格: 0.25 g) 口服, 每次 1 粒, 每日两次; 胶体酒石酸铋胶囊 [国药准字 H20059772, 规格: 55 mg (以铋计)] 口服, 一次 165 mg, 一日 4 次, 分别于 3 餐前 1 小时及临睡前服用。在上述基础上加用半夏泻心汤加减治疗, 汤方组成: 人参片 6 g, 大枣 4 枚, 黄连片、炙甘草、黄芩片、姜半夏、干姜各 9 g。每日 1 剂, 加水煎煮, 滤渣取药液 300 mL, 分早晚两次温服, 每次 150 mL, 两组均治疗 1 个月。

### 1.3 疗效判定<sup>[8]</sup>

无效: 证候积分减少不足 30%, 症状、体征均无明显改善或加重; 有效: 症状、体征均有好转, 证候积分减少大于等于 30%;

显效: 证候积分减少大于等于 70%, 症状、体征明显改善; 临床痊愈: 症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少大于等于 95%。总有效率 = 临床痊愈率 + 显效率 + 有效率。

### 1.4 观察指标

(1) 治疗前后将主症和次症根据病情程度 (无轻中重) 分别计 0、2、4、6 分及 0、1、2、3 分, 积分越高表明症状越严重<sup>[9]</sup>。(2) 治疗前后两组患者均进行 14C 呼气试验。Hp 根除率 = 治疗后 Hp 阴性数 / 总人数 × 100%。(3) 治疗前后抽取患者清晨空腹静脉血 5 mL, 其中 3 mL 室温静置半小时, 离心后采用酶联免疫吸附法检测血清胃蛋白酶 I (PG I)、PG II, 试剂盒。另 2 mL 血样分离液分离单个核细胞, 采用 Trizol 试剂提取总脱氧核糖核酸 (DNA), 采用聚合酶链式反应检测外周血单个核细胞中 MEK1、MEK2、ERK1、ERK2 信使核糖核酸 (mRNA) 相对表达量。运用 Trizol 法提取总核糖核酸 (RNA), 测定 RNA 浓度, 然后进行逆转录。反应条件: 预变性, 90℃ 30 s, 95℃ 5 s, 60℃ 30 s, 38 个循环。采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算 MEK1、MEK2、ERK1、ERK2 mRNA 相对表达量。

### 1.5 统计学方法

使用 SPSS26.0 软件。计量资料用均数 ± 标准差描述, 采用 t 检验。计数资料用率 (%) 描述, 采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效、Hp 根除率

对照组临床痊愈 6 例, 显效 12 例, 有效 16 例, 无效 14 例, 总有效率 70.83% (34/48), Hp 根除率 83.33% (40/48)。观察组临床痊愈 10 例, 显效 16 例, 有效 19 例, 无效 3 例, 总有效率 93.75% (45/48), Hp 根除率 91.67% (44/48)。与对照组相比, 观察组临床总有效率、Hp 根除率均更高 ( $P<0.05$ )。

### 2.2 中医证候积分

治疗前组间比较, 观察组和对照组主症、次症、总分对比未见明显差异 ( $P>0.05$ )。治疗后以上中医证候积分均下降, 且相比对照组, 观察组更低 ( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 中医证候积分 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Traditional chinese medicine syndrome points (scores,  $\bar{x} \pm s$ )

Groups	Time point	Main symptoms	Secondary symptoms	Total scores
Control group (n=48)	Before treatment	11.83± 2.83	10.71± 1.58	22.54± 2.73
	After treatment	7.58± 1.82*	6.53± 0.79*	14.11± 1.75*
Observation group (n=48)	Before treatment	11.12± 2.62	10.64± 1.41	21.76± 2.62
	After treatment	4.26± 0.94**	3.26± 0.68**	7.52± 0.86**

Note: Compared within group before and after treatment, \* $P<0.05$ . Compared with control group, \*\* $P<0.05$ .

### 2.3 PG I、PG II 水平、MAPK/ERK 信号通路指标比较

治疗前组间比较, 观察组和对照组 PG I、PG II、MEK1mRNA、MEK2mRNA、ERK1mRNA、ERK2mRNA 表达对比未见明显差异 ( $P>0.05$ )。治疗后两组 PG II、MEK1mRNA、MEK2mRNA、ERK1mRNA、ERK2mRNA 表达下降, PG I 升高, 组间比较, 观察组 PG I 比对照组高, PG II、MEK1mRNA、MEK2mRNA、ERK1mRNA、ERK2mRNA 表达则更低 ( $P<0.05$ )。

见表 2。

## 3 讨论

CAG 胃黏膜周围炎症持续作用, 腺上皮细胞和表层细胞进一步肠化、异型增生导致 Hp 加重<sup>[9]</sup>。临床采取根除 Hp、抑酸、促动力、保护胃黏膜等方法治疗 Hp 阳性 CAG, 但随着抗生素 Hp 耐药性出现, 不良反应发生风险随之增加, 影响疗效<sup>[10]</sup>。传

统医学中并无 "CAG" 病名,《灵枢·经脉篇》载 "气不足则身以前皆寒栗,胃中寒则胀满";《素问·异法方宜论》言 "脏寒生

满病"。中医认为,胃为本病病位所在,因脾胃虚弱等病因损伤脾胃,久病形成本虚标实、寒热错杂之病机<sup>[1]</sup>。

表 2 PG I、PG II 水平、MAPK/ERK 信号通路指标比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of PG I, PG II levels and MAPK/ERK signaling pathway indicators ( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	Time point	PG I ( $\mu\text{g/L}$ )	PG II ( $\mu\text{g/L}$ )	MEK1mRNA	MEK2mRNA	ERK1mRNA	ERK2mRNA
Control group (n=48)	Before treatment	43.69 $\pm$ 7.34	23.47 $\pm$ 2.62	1.89 $\pm$ 0.30	1.67 $\pm$ 0.24	1.58 $\pm$ 0.32	1.66 $\pm$ 0.24
	After treatment	52.95 $\pm$ 8.46*	17.68 $\pm$ 2.51*	1.37 $\pm$ 0.24*	1.27 $\pm$ 0.22*	1.19 $\pm$ 0.26*	1.27 $\pm$ 0.16*
Observation group(n=48)	Before treatment	44.08 $\pm$ 6.27	23.28 $\pm$ 3.53	1.86 $\pm$ 0.23	1.65 $\pm$ 0.22	1.61 $\pm$ 0.26	1.68 $\pm$ 0.22
	After treatment	64.34 $\pm$ 7.57*#	13.03 $\pm$ 2.47*#	1.18 $\pm$ 0.28*#	0.95 $\pm$ 0.14*#	0.91 $\pm$ 0.21*	1.04 $\pm$ 0.18*

Note: Consistent with table 1.

半夏泻心汤可用于治疗寒热错杂于中,虚实夹杂于内之证。本研究显示半夏泻心汤联合四联疗法用于 Hp 阳性 CAG 患者,可有效改善临床症状,提高疗效,改善 PG 水平。四联疗法为两种抗生素加质子泵抑制剂、铋剂。其中奥美拉唑肠溶片可阻断胃酸分泌;阿莫西林胶囊杀菌作用强;克拉霉素胶囊通过抑制细菌蛋白质合成起到抑菌效果;胶体酒石酸铋胶囊具有保护胃肠黏膜、杀灭 Hp 和止血作用。结合半夏泻心汤方中干姜祛中焦、助脾阳之寒;大枣、人参、炙甘草健脾和中、补虚益气;姜半夏辛苦降,散结消痞;黄芩、黄连苦寒,清胃腑之热。全方配伍,可调畅中焦气机,改善临床症状,同时半夏泻心汤可保护胃黏膜、调节胃肠动力、抑杀 Hp、提高免疫力<sup>[2]</sup>。

Hp 阳性 CAG 患者体内存在持续的炎症反应,MAPKs 信号通路是机体内调节炎症反应和免疫应答的重要通路,其中 MAPK/ERK 信号通路会在应激刺激下活化,Raf 蛋白通过细胞外生长因子、胰岛素和 G 蛋白进行结合后会被磷酸化,改变其蛋白、化学结构,ERK 接收来自 MEK1/2 的信号,进入胞核对 MAPK/ERK 通路底物进行磷酸化,调节胃肠黏膜细胞的生长、分化和增殖,促进 Hp 阳性 CAG 疾病进展<sup>[3]</sup>。本研究显示,半夏泻心汤用于 Hp 阳性 CAG 患者,可有效调节外周血 MAPK/ERK 信号通路,推测半夏泻心汤主要通过增加黏膜保护因子、抑制炎症因子分泌、抑制细胞增殖促进凋亡等方面对 MAPK 信号通路进行调控<sup>[4]</sup>。ERK 通过半夏泻心汤磷酸化后,可促进细胞凋亡,发挥疗效。半夏泻心汤可促进 ERK 信号传导,促进胃黏膜细胞增殖修复,发挥对胃黏膜的保护作用。

综上所述,半夏泻心汤用于治疗 Hp 阳性 CAG 患者,可有效改善临床症状,提高临床治疗效果,调节 PG 水平和外周血 MAPK/ERK 信号通路。

#### 参考文献(References)

[1] Botezatu A, Bodrug N. Chronic atrophic gastritis: an update on diagnosis[J]. Med Pharm Rep, 2021, 94(1): 7-14.  
[2] 陆喜荣,徐倩菲,徐进康.健脾理气、活血化痰法调控 MAPK/ERK

通路抑制慢性萎缩性胃炎细胞异常增殖和分化的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(7): 515-517.

[3] 苏卫仙,刘倩,杜丙杰,等. 革铃胃痛颗粒联合四联疗法治疗伴幽门螺杆菌感染慢性萎缩性胃炎疗效及对血清炎症因子、EGF 和 TGF- $\beta$ 1 水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(5): 692-695.  
[4] 邢建菲,苏倩奕,吴海新,等. 中医外治法在慢性萎缩性胃炎中的应用研究进展[J]. 世界中医药, 2023, 18(1): 137-140.  
[5] 祖国秀. 基于 MAPK/ERK 信号通路探讨半夏泻心汤干预大鼠胃癌前病变的分子机制研究[D]. 山东:山东中医药大学, 2021.  
[6] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017 年,上海) [J]. 胃肠病学, 2017, 22(11): 670-687.  
[7] 刘文忠,谢勇,陆红,等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. 胃肠病学, 2017, 22(6): 346-360.  
[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.  
[9] Annibale B, Esposito G, Lahner E. A current clinical overview of atrophic gastritis [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 14(2): 93-102.  
[10] 陈波,张庆团,黄克锋,等. 瑞巴派特四联疗法对幽门螺杆菌阳性消化性溃疡患者血清氧化应激指标和胃蛋白酶原的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(11): 2168-2172.  
[11] 王龙华,李萍,张福文,等. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(6): 1261-1265.  
[12] 徐楚楚,罗梦雪,方霜霜,等. 基于网络药理学探讨半夏泻心汤 "异病同治" 慢性萎缩性胃炎和失眠共同作用机制 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(9): 118-124.  
[13] Pashirzad M, Khorasanian R, Fard MM, et al. The Therapeutic Potential of MAPK/ERK Inhibitors in the Treatment of Colorectal Cancer[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2021, 21(11): 932-943.  
[14] 杨贵珍,孙锦霞,王莉新,等. 半夏泻心汤通过介导 MAPK 信号通路抑制巨噬细胞炎症因子的分泌 [J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(5): 67-72.