

健脾清化散瘀饮对脾虚湿热血瘀型 隆起糜烂性胃炎患者 NLRC4/caspase-1/IL-1 β 信号通路的影响

赵培琳, 郭嘉禾, 刘启鸿, 柯 晓

福建中医药大学附属第二人民医院, 福建 福州

收稿日期: 2021年9月25日; 录用日期: 2021年10月18日; 发布日期: 2021年10月28日

摘 要

目的: 观察健脾清化散瘀饮对隆起糜烂性胃炎(raised erosive gastritis, REG)患者NLRC4/caspase-1/IL-1 β 信号通路的活化情况, 探讨健脾清化散瘀饮治疗REG的可能作用机制。方法: REG组选取我院门诊/病区确诊为REG并符合纳入、排除标准的患者36例, 予以“健脾清化散瘀饮”治疗3个月。36例REG患者中, 1例临床资料不完整, 1例失访脱落, 均予剔除, 最终共34例进入统计分析。正常对照组选取健康志愿者20人。观察REG组治疗前后临床症状、胃镜下表现、病理组织学变化情况以及观察正常对照组、REG组治疗前后NLRC4、caspase-1、IL-1 β 的表达情况。结果: 1) 中医证候疗效: 根据症状积分评定, 健脾清化散瘀饮治疗后治愈14例(41.17%), 显效10例(29.41%), 有效8例(23.52%), 总有效率为94.10%。2) 胃镜疗效: 根据镜下观察标准, 胃镜治愈15例(44.12%), 显效4例(11.76%), 有效7例(20.59%), 总有效率为79.41%。3) 病理疗效: 根据病理分析结果标准, 病理治愈8例(23.52%), 显效7例(20.59%), 有效9例(26.47%), 总有效率为70.59%。4) NLRC4表达情况: REG组患者(治疗前) NLRC4较正常对照组显著升高($P < 0.01$); REG组患者(治疗后) NLRC4较治疗前显著下降($P < 0.01$), 但高于正常对照组($P < 0.01$)。5) caspase-1表达情况: REG组患者(治疗前) caspase-1较正常对照组显著升高($P < 0.01$); REG组患者(治疗后) caspase-1较治疗前明显降低($P < 0.01$), 但高于正常对照组($P < 0.01$)。6) IL-1 β 表达情况: REG组患者(治疗前) IL-1 β 较正常对照组显著升高($P < 0.01$); REG组患者(治疗后) IL-1 β 较治疗前明显降低($P < 0.01$), 但高于正常对照组($P < 0.01$)。结论: 1) 健脾清化散瘀饮对REG患者在临床症状、体征, 镜下和病理组织学病变的改善方面具有明显疗效。2) REG患者胃黏膜组织中的NLRC4、caspase-1、IL-1 β 较正常对照组胃黏膜组织呈明显升高趋势, 提示NLRC4/caspase-1/IL-1 β 信号通路异常激活可能是REG重要的发病机制。3) 健脾清化散瘀饮治疗REG的疗效机制可能是通过抑制NLRC4/caspase-1/IL-1 β 信号通路的活化而起效。

关键词

隆起糜烂性胃炎, 健脾清化散瘀饮, NLRC4/caspase-1/IL-1 β 信号通路

Effect of Jianpi Qinghua Sanyu Drink on REG with Spleen Deficiency, Dampness, Heat and Blood Stasis Syndrome by Inhibiting NLRC4/caspase-1/IL-1 β Signal Pathway

Peilin Zhao, Jiahe Guo, Qihong Liu, Xiao Ke

The Second Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou Fujian

Received: Sep. 25th, 2021; accepted: Oct. 18th, 2021; published: Oct. 28th, 2021

Abstract

Objective: To observe the effect of Jianpi Qinghua Sanyu Drink on NLRC4/caspase-1/IL-1 β signal pathway in patients with raised erosive gastritis (REG) and explore the possible mechanism of Jianpi Qinghua Sanyu Drink in the treatment of REG. **Method:** The research selected 36 REG patients treated with Jianpi Qinghua Sanyu Drink for 3 months. The patients met with the inclusion and exclusion criteria who were from the department of gastroenterology clinics/wards in our hospital. Among 36 cases, the clinically relevant information of one case was incomplete and one case was lost, so there are 34 cases sent into the final statistical analysis. We observed and compared the changes of the symptom, endoscopic morphology, pathologic histology and the expression of NLRC4, caspase-1 and IL-1 β in the REG patients before and after treatment. The level of NLRC4, caspase-1 and IL-1 β was tested by immunohistochemistry. And chose 20 people qualified by health examination to test NLRC4/caspase-1/IL-1 β level for comparison. **Results:** 1) The effect of TCM syndromes: it was determined by the symptom score before and after therapy. The cure rate was 41.17% while the markedly effective rate was 29.41%. The effective rate was 23.52% and the total effective rate was 94.10%. 2) The effect of endoscopic morphology: the cure rate was 44.12%, while the markedly effective rate was 11.76%. The effective rate was 20.59% and the total effective rate was 79.41%. 3) The pathological efficacy: the cure rate was 23.52% and the markedly effective rate was 20.59%. The effective rate was 26.47%. The total effective rate was 70.59%. 4) NLRC4 expression: NLRC4 in REG group (before treatment) was significantly higher than the normal control group ($P < 0.01$); NLRC4 in REG group (after treatment) was significantly lower than that before treatment ($P < 0.01$), but higher than that in normal control group ($P < 0.01$). 5) Caspase-1 expression: caspase-1 in REG group (before treatment) was significantly higher than the normal control group ($P < 0.01$); caspase-1 in REG group (after treatment) was significantly lower than that before treatment ($P < 0.01$), but higher than that in normal control group ($P < 0.01$). 6) IL-1 β expression: IL-1 β in REG group (before treatment) was significantly higher than the normal control group ($P < 0.01$); IL-1 β in REG group (after treatment) was significantly lower than that before treatment ($P < 0.01$), but higher than that in normal control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** 1) Jianpi Qinghua Sanyu Drink has obvious curative effect on the improvement of clinical symptoms, physical signs, microscopic and pathological changes of patients with REG. It is the effective prescription for the treatment of REG. 2) NLRC4, caspase-1, IL-1 β in the gastric mucosa of REG patients were significantly higher than those of normal gastric mucosa, suggesting that the abnormal activation of NLRC4/caspase-1/IL-1 β signaling pathway is an important pathogenesis. 3) The mechanism of the therapeutic effect of Jianpi Qinghua Sanyu Drink on REG may be through inhibiting the activation of NLRC4/caspase-1/IL-1 β signal pathway.

Keywords

Raised Erosive Gastritis, Jianpi Qinghua Sanyu Drink, NLRC4/caspase-1/IL-1 β Signal Pathway

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

隆起糜烂性胃炎(raised erosive gastritis, REG)属于特殊类型胃炎中的一种类型, 发病率高, 国内报道其检出率约为 3.9%~9.8%, 症状不典型, 无明显体征, 主要表现为上腹部无规律的疼痛, 与进食无关的上腹部胀满, 可伴有反酸、嗝气、恶心、呕吐、纳差等不适, 部分 REG 患者可无症状, 常因胃镜检查查出该病, 少数患者可并发上消化道出血。临床观察发现 REG 具有一定癌变倾向, 被第十届世界胃肠病学大会归类为具有高度癌变倾向的疾病之一[1] [2] [3] [4] [5]。因此研究 REG 的发病机制及治疗具有现实意义。

课题组前期通过对比健脾清化散瘀饮和西药组治疗 REG 的疗效观察, 发现健脾清化散瘀饮治疗 REG 更有优势[6]。课题组前期研究[7]发现 REG 患者血清中白介素-8 (Interleukin-8, IL-8)、白介素-10 (Interleukin-10, IL-10)表达水平高于正常对照组, 而健脾清化散瘀饮治疗后可显著下调 IL-8、IL-10 的表达, 表明了 IL 家族可能在 REG 的黏膜炎症反应中起了关键作用。近年来的研究显示, 细胞焦亡形成的炎症环境为肿瘤生长提供了适宜的环境。经典途径中, NLRC4 炎症小体(NLR family, CARD domaincontaining4, NLRC4)不用通过凋亡相关斑点样蛋白(Apoptosis-associated speck-like protein, ASC), 即可与炎性半胱氨酸蛋白酶-1 (cysteiny l aspartate specific proteinase, caspase-1)连接发挥作用, 进而使白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)等炎症因子成熟、分泌, 最终扩大炎症反应。因此我们推测 NLRC4 介导的 caspase-1/IL-1 β 信号通路在 REG 的发病机制中占了一定的地位。故本课题采用健脾清化散瘀饮治疗 REG, 通过观察其临床疗效, 并采用免疫组化检测其对 NLRC4/caspase-1/IL-1 β 通路的影响, 阐述健脾清化散瘀饮可能的疗效机制。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

综合考虑 REG 的检出率及以往研究, 拟于 2018 年 10 月至 2019 年 10 月选取福建中医药大学附属第二人民医院消化内科门诊/病房确诊为 REG 的患者, 并从中进行纳入、排除标准的筛查, 最终选择 34 例作为治疗组纳入。并纳入大于 18 岁且小于 60 岁的健康者 20 例作为正常对照组。进行临床疗效的进一步观察及疗效机制的研究。本课题设计及实施经福建中医药大学附属第二人民医院医学伦理委员会审核通过。本次研究治疗组共 34 例, 其中男性 17 例, 女性 17 例, 平均年龄为 47.59 ± 5.240 岁, 正常对照组共 20 例, 其中男性 8 例, 女性 12 例, 平均年龄为 46.15 ± 2.368 岁, 两组性别、年龄差别无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2. 诊断依据

2.2.1. 西医诊断标准

1) 胃镜诊断标准: 参照《慢性浅表性胃炎中医诊疗共识意见》(2009 年) [8]及《慢性胃炎的中西医结

合诊疗共识意见》(2011年)[9]:胃窦和(或)胃体黏膜见圆形隆起、中央脐样凹陷、充血,伴有或不伴有糜烂。

2) 病理诊断标准:参照《中国慢性胃炎共识意见》(2012年)[10]。

2.2.2. 中医证候诊断标准

脾虚湿热血瘀证在临床上为常见的复合证型,但该证没有全国及行业标准。课题组参照《慢性浅表性胃炎中医诊疗共识意见》(2009年)[8]中脾胃气虚证及《慢性胃炎的中西医结合诊疗共识意见》(2011年)[9]中脾胃湿热证、胃络瘀阻证的证候诊断标准,并与福建省中西医结合消化系统疾病专业委员会和国医大师杨春波教授共同讨论拟定了该证的标准。

脾虚湿热血瘀证主症:1)胃脘痞胀或疼痛;2)舌质暗红或紫暗,有瘀点或红斑,苔黄腻;3)纳呆少食。次症:1)胃脘灼热;2)口苦口臭。胃镜象:胃窦和/或胃体粘膜见至少2个以上圆形隆起、中央脐样凹陷、充血,伴有或不伴有糜烂。证型确定:具备主症3项加次症1项,并结合胃镜象。

2.2.3. 疗效标准

参照《慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见》(2011年)[9]。

2.3. 方法

治疗方法

1) 一般治疗

包括消除不良精神状态、不良生活习惯。

2) 中医治疗

治以健脾益气,清热化湿,辅以散结。口服健脾清化散瘀饮1日2次,早晚温服,疗程:3个月。

基本方如下:党参15g、茵陈9g、鳖甲18g、白术9g、茯苓15g、扁豆15g、陈皮9g、半夏9g、砂仁6g、黄连3g、厚朴9g、莪术9g、丹参15g、及炙甘草3g,全部中草药由本院煎药机代煎。

3) 观察及检测方法

包括观察临床症状、体征、胃镜下表现、病理疗效。对获得的胃黏膜组织免疫组化处理后进行镜下观察NLRC4、caspase-1、IL-1 β 的表达强度。

采用免疫组化法检测NLRC4、caspase-1、IL-1 β 在正常对照组、REG治疗前后胃组织病变中的表达。正常对照组、REG患者治疗前后接受胃镜检查,取病变胃黏膜组织,对组织样本进行固定后,用铜质模具包埋组织块,然后用石蜡切片机将组织切成厚度约为5 μ m的组织切片,并置于经多聚赖氨酸附膜的载玻片上,然后对组织块进行修复、封闭后,滴加相应蛋白的抗体,4 $^{\circ}$ C孵育过夜。二抗孵育后,按DAB试剂盒说明书操作,对各切片进行DAB显色处理,经封片后在400倍镜下每份样本随机选取5个视野,获取图像,采用多功能真彩色细胞图像分析管理分析图片,根据IHS评价相关蛋白的表达水平。免疫组化的结果表达为:阳性细胞数占比乘以阳性细胞显色强度分级0(阴性)、1(弱阳性)、2(阳性)、3(强阳性),为IHS值。IHS值的高低可反应被测项目的表达强度。

2.4. 统计方法

本试验所得数据的比较与分析采用SPSS 20.0统计软件。计量资料分析正态分布后采用t检验,计数资料采用卡方检验、多组数之间方差分析两两配对。 $\alpha = 0.05$ 为标准水准, $P < 0.05$ 提示差异具有统计学意义, $P < 0.01$ 提示具有明显的统计学意义。

3. 结果

3.1. 治疗后中医证候疗效

治疗组中中医证候治愈率为 41.17%，显效率为 29.41%，有效率为 23.52%，总有效率为 94.10%，具体见表 1。

Table 1. Effect distribution of TCM syndrome curative effect

表 1. 中医证候疗效的效果分布

| 组别 | 例数(<i>n</i>) | 痊愈 <i>n</i> (%) | 显效 <i>n</i> (%) | 有效 <i>n</i> (%) | 无效 <i>n</i> (%) |
|-----|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 治疗组 | 34 | 14 (41.17) | 10 (29.41) | 8 (23.52) | 2 (5.88) |

3.2. 治疗后胃镜疗效情况

治疗组中胃镜治愈率为 44.12%，显效率为 11.76%，有效率为 20.59%，总有效率为 79.41%，具体见表 2。

Table 2. Effect distribution of gastroscopy curative effect

表 2. 胃镜疗效的效果分布

| 组别 | 例数(<i>n</i>) | 痊愈 <i>n</i> (%) | 显效 <i>n</i> (%) | 有效 <i>n</i> (%) | 无效 <i>n</i> (%) |
|-----|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 治疗组 | 34 | 15 (44.12) | 4 (11.76) | 7 (20.59) | 7 (20.59) |

3.3. 治疗后病理疗效情况

治疗组中病理治愈率为 14.70%，显效率为 20.59%，有效率为 35.29%，总有效率为 70.59%，具体见表 3。

Table 3. Effect distribution of pathological curative effect

表 3. 病理疗效的效果分布

| 组别 | 例数(<i>n</i>) | 痊愈 <i>n</i> (%) | 显效 <i>n</i> (%) | 有效 <i>n</i> (%) | 无效 <i>n</i> (%) |
|-----|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 治疗组 | 34 | 8 (23.52) | 7 (20.59) | 9 (26.47) | 10 (29.41) |

3.4. NLRC4 表达情况

REG 治疗前 NLRC4 表达情况显著高于正常对照组，治疗后较治疗前明显降低，均具有显著统计学差异，但治疗后 NLRC4 表达量仍然高于正常对照组，具有显著统计学差异，具体见表 4，免疫组化见图 1。

Table 4. NLRC4 expression situation ($\bar{x} \pm s$)

表 4. NLRC4 表达情况($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数(<i>n</i>) | NLRC4 IHS 值 |
|----------|----------------|--------------------------------|
| 正常对照组 | 20 | 13.850 ± 2.796 [#] |
| 治疗组(治疗前) | 34 | 118.235 ± 14.380 ^{#a} |
| 治疗组(治疗后) | 34 | 47.559 ± 4.439 ^c |

注 a: REG 治前 NLRC4 表达情况显著高于正常对照组，统计分析，[#] $P < 0.01$ ，具有显著统计学差异；注 b: REG 治后 NLRC4 表达情况较 REG 治前明显降低，统计分析，^{*} $P < 0.01$ ，具有显著统计学差异；注 c: REG 治后 NLRC4 表达量仍然高于正常对照组，统计分析， $P < 0.01$ ，具有显著统计学差异。

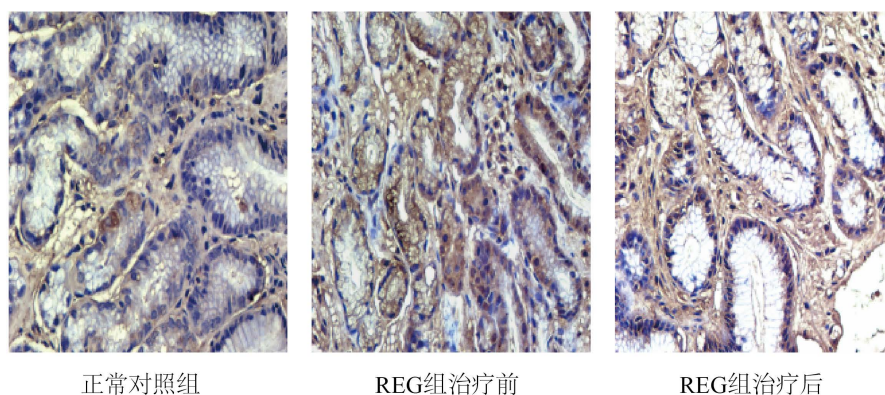


Figure 1. The expression of NLR4 in the normal control group and REG group before and after treatment (immunohistochemistry $\times 400$)

图 1. NLR4 在正常对照组、REG 组治疗前后中的表达(免疫组化 $\times 400$)

3.5. caspase-1 表达情况

REG 治疗前 caspase-1 表达情况显著高于正常对照组, 治疗后较治疗前明显降低, 差异均具有统计学意义, 但治疗后 caspase-1 表达量仍然高于正常对照组, 差异有统计学意义, 具体见表 5, 免疫组化图见图 2。

Table 5. caspase-1 expression ($\bar{x} \pm s$)

表 5. caspase-1 表达情况($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数(n) | caspase-1IHS 值 |
|----------|-------|----------------------------|
| 正常对照组 | 20 | $13.20 \pm 2.802^{\#}$ |
| 治疗组(治疗前) | 34 | $115.59 \pm 12.945^{\#\#}$ |
| 治疗组(治疗后) | 34 | $48.35 \pm 4.277^*$ |

注 a: REG 治前 caspase-1 表达情况显著高于正常对照组, 统计分析, $^{\#}P < 0.01$, 具有显著统计学差异; 注 b: REG 治后 caspase-1 表达情况较 REG 治前明显降低, 统计分析, $^*P < 0.01$, 具有显著统计学差异; 注 c: REG 治后 caspase-1 表达量仍然高于正常对照组, 统计分析, $P < 0.01$, 具有显著统计学差异。

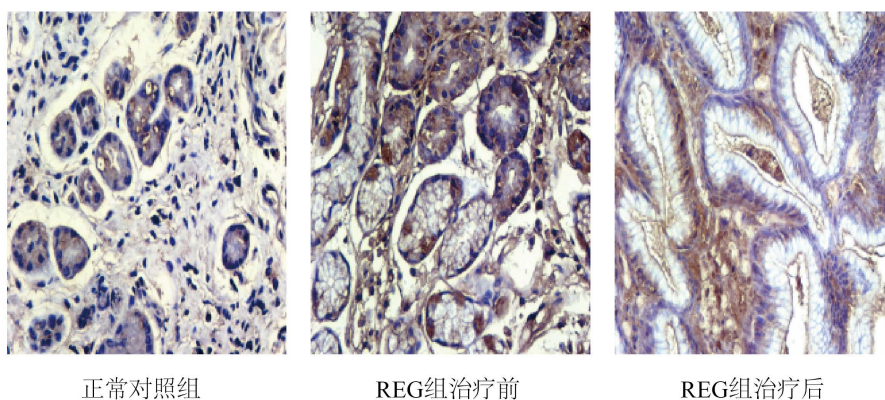


Figure 2. The expression of caspase-1 in the normal control group and REG group before and after treatment (immunohistochemistry $\times 400$)

图 2. caspase-1 在正常对照组、REG 组治疗前后中的表达(免疫组化 $\times 400$)

3.6. IL-1 β 表达情况

REG 治疗前 IL-1 β 表达情况高于正常对照组, 治疗后较治疗前明显降低, 差异均具有统计学意义, 但治疗后 IL-1 β 表达量高于正常对照组, 差异仍具有统计学意义, 具体见表 6, 免疫组化图见图 3。

Table 6. IL-1 β expression ($\bar{x} \pm s$)

表 6. IL-1 β 表达情况 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数(<i>n</i>) | IL-1 β IHS 值 |
|----------|----------------|----------------------------------|
| 正常对照组 | 20 | 12.90 \pm 2.447 [#] |
| 治疗组(治疗前) | 34 | 121.68 \pm 13.958 [#] |
| 治疗组(治疗后) | 34 | 47.82 \pm 4.331 [*] |

注 a: REG 治前 IL-1 β 表达情况显著高于正常对照组, 统计分析, [#] $P < 0.01$, 具有显著统计学差异; 注 b: REG 治后 IL-1 β 表达情况较 REG 治前明显降低, 统计分析, ^{*} $P < 0.01$, 具有显著统计学差异; 注 c: REG 治后 IL-1 β 表达量仍然高于正常对照组, 统计分析, $P < 0.01$, 具有显著统计学差异。

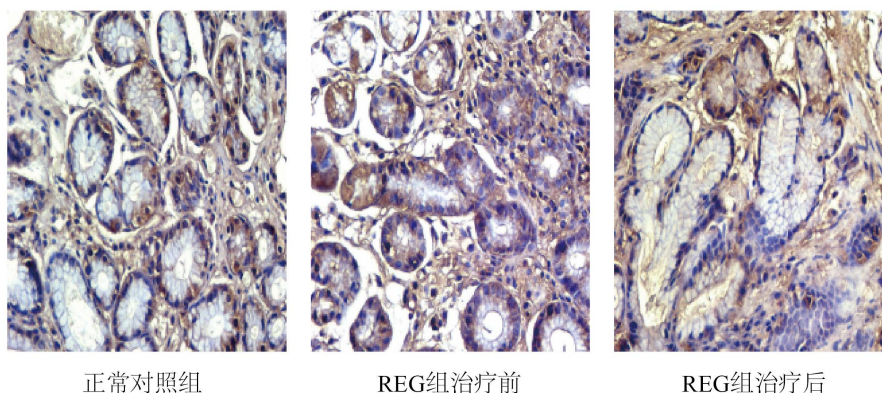


Figure 3. The expression of IL-1 β in the normal control group and REG group before and after treatment (immunohistochemistry $\times 400$)

图 3. IL-1 β 在正常对照组、REG 组治疗前后中的表达(免疫组化 $\times 400$)

4. 讨论

REG 作为一种特殊类型胃炎, 临床表现缺乏特异性, 却有独特的内镜下表现, 主要依靠内镜诊断。其胃镜下表现为增生隆起、表面凹陷糜烂, 可伴黏膜红斑充血改变, 病理组织学上表现为胃上皮增生, 腺颈部延长, 固有结缔组织增生, 且常伴有肠上皮化生、不典型增生等, 国内外多项研究表明其具有一定的癌变倾向[11] [12] [13] [14]。近年来, 多数学者从细胞的增殖与凋亡的失衡、原癌基因与抑癌基因的失衡、致炎因子与抗炎因子的失衡等方面研究 REG 的发病机制。上述因素在引起胃黏膜病变的过程中主要表现为黏膜炎症反应, 出现大量炎症细胞浸润, 多种炎症细胞因子在此过程中起重要作用。

细胞焦亡是新近发现的一种程序性细胞死亡形式, 通过两种作用途径及不同的作用底物在多个疾病领域中及疾病的发生发展中起重要作用。细胞焦亡是一种伴随着大量炎性因子释放的程序性细胞死亡方式。在人体中, 经典途径 caspase 蛋白主要为 caspase-1, 细胞焦亡机制激活后, 炎性小体使 caspase 家族活化, 引起并促进炎性因子分泌, 最终引起炎症反应。NLRC4 是一种与病原体感染无关的无菌性、自体炎症性的炎性小体。其在细胞焦亡的经典途径中可激活 caspase-1, 促进相关炎症因子前体的成熟如 IL-18 前体(pro-IL-18)、IL-1 β 前体(pro-IL-1 β)成熟[15], 并最终导致大量成熟的 IL-18、IL-1 β 及其余炎

症因子释放。

NLRC4 为 NLR 家族成员。NLRC4 炎性小体的作用主要有两种[16] [17]，一方面，NLRC4 炎性小体可使 pro-caspase-1 发生自身水解，产生具有活性的 caspase-1，产生活性的 caspase-1 进一步处理 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18，使得 IL-1 β 和 IL-18 成熟、释放，最后产生炎症反应；另一方面，caspase-1 可诱导细胞焦亡，最终导致细胞变形坏死，细胞破裂、内容物释放，引起强烈的炎症反应。

caspase-1 是在哺乳动物中第一个发现的半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶[18]，在细胞免疫、癌细胞的生成与迁移、新陈代谢水平及细胞膜的生成等过程中起着重要作用[19]。caspase-1 以酶原的形式存在，并在炎性小体内被激活。caspase-1 及其激活后主要产生的炎症因子在肿瘤炎症微环境中起着正反两面调控作用，正面作用是使肿瘤细胞程序性死亡增多，肿瘤细胞死亡增加；引起抗肿瘤的细胞的免疫监视，激活自身免疫，杀灭肿瘤细胞。反面则通过使自分泌或旁分泌水平的升高，促进癌性炎症反应程度及肿瘤进展与迁移。caspase-1 在淋巴瘤、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、结肠癌等多种肿瘤发展过程中均有不同程度的表达[20]。刘钱等[21]的研究表明如果肝脏存在炎症时，肝实质细胞内 caspase-1 的表达水平会上升；如果肝脏内存在炎症且又发生了肝癌，那么 caspase-1 的表达水平上升的幅度会明显高于正常肝组织细胞。总的来说，caspase-1 的表达水平是与癌症的炎症程度呈相关性的[22] [23] [24]。

IL-1 β 是 IL-1 家族成员，由活化的单核巨噬细胞产生，最初合成时为无活性前体，经 caspase-1 剪切后成为具有生物活性的成熟分子，与相应受体结合，发挥生物学效应。IL-1 是一类在癌症中有着重要作用的炎症因子，在免疫及炎症反应方面起着调节作用，主要通过旁分泌、内分泌和自分泌等方式产生。在 IL-1 系列中，IL-1 β 在胃癌的发生发展中有着极其重要的地位。有研究发现，IL-1 β 可能在 Hp 相关性胃癌的炎症反应过程及后续所产生的病理效果中起到了关键作用，主要是促进癌细胞生成及癌细胞生长的作用。目前尚不清楚 IL-1 β 如何引发胃癌发生发展，但可能有以下两种作用机制[25]：1) IL-1 β 作为一种在癌症疾病中有着重要作用的前炎性细胞因子，能够在很大程度上抑制胃酸的生成，这种抑酸作用易引发胃窦、胃体、胃底单一或全部部位的炎症，使得胃黏膜萎缩、病变，甚至增加向恶性肿瘤发展的风险。2) IL-1 β 可能通过调节 Fas 抗原表达而使细胞增殖水平上升，凋亡水平下降，从而促进细胞增殖异常风险，进而导致胃癌的发生。

综上，细胞焦亡可能是 REG 的发病机制之一，即 NLRC4 通过激活 caspase-1，促进 IL-1 β 前体或本体成熟，使 IL-1 β 大量分泌，扩大并最终引发一系列炎症反应。

本研究结果提示 REG 中 NLRC4、caspase-1、IL-1 β 表达强度较正常对照组明显升高，NLRC4/caspase-1/IL-1 β 信号通路异常激活，导致胃黏膜炎症反应，并使其向恶性病变发展的概率大大提高。而经健脾清化散瘀饮治疗 3 个月后复查指标，可发现 NLRC4/caspase-1/IL-1 β 信号通路异常活化程度明显降低，IL-1 β 表达强度降低，炎性反应降低。并通过降低炎性反应，使组织暴露于炎性环境后向癌症转化的风险降低。治疗后 NLRC4、caspase-1、IL-1 β 表达水平比治疗前明显下降，但仍高于正常对照组，说明 REG 经本方 3 个疗程治疗后，NLRC4/caspase-1/IL-1 β 信号通路异常活化情况虽有所改善，但尚未达到正常水平，若能继续该方治疗可能进一步改善其异常活化情况。同时经 3 个疗程治疗后，患者症状及主要临床体征较治疗前好转，胃镜下表现及病理活检结果均较治疗前有一定改善，同时经中药治疗后 NLRC4、caspase-1、IL-1 β 表达强度较治疗前明显降低，提示健脾清化散瘀饮的疗效机制可能是通过抑制 NLRC4/caspase-1/IL-1 β 信号通路而起作用的。

基金项目

福建中医药大学脾胃开放课题(X2019013-学科)。

参考文献

- [1] 林国伟, 黄跃, 李剑英, 吴联辉. 疣状胃炎 1897 例临床分析[J]. 中国内镜杂志, 2005(12): 1320-1321.
- [2] 陆敏, 田耀洲, 夏军权. 疣状胃炎内镜表现和病理的相关性研究[J]. 医学临床研究, 2006, 23(11): 1776-1778.
- [3] 付峻林. 隆起糜烂性胃炎的历史、现状与思考[J]. 国外医学·消化系统疾病分册, 2005, 25(3): 155-156.
- [4] 柯晓, 黄泽辉, 方文怡, 周凡, 付肖岩, 胡光宏, 黄恒青, 王文荣, 任彦, 杨春波, 葛振华. 福州地区隆起糜烂性胃炎病理分类和中医临床证候学的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2010, 18(5): 306-311.
- [5] 樊代明, 陈强. 第十届世界胃肠病学大会报道[J]. 中华消化杂志, 1995, 15(1): 171.
- [6] 林燕玉, 柯晓, 方文怡, 潘婷颖, 高尤亮, 胡光宏, 等. 健脾清化散瘀为主治疗隆起糜烂性胃炎的疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(12): 621-624.
- [7] 高尤亮, 柯晓, 欧阳洁, 毛欣欣, 王清泉, 王文荣, 付肖岩, 胡光宏. 健脾清化散瘀饮对脾胃湿热证隆起糜烂性胃炎黏膜 TNF- α 、IL-8、IL-10 表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(1): 1-5.
- [8] 中华中医药学会脾胃病分会. 慢性浅表性胃炎中医诊疗共识意见[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2010, 18(3): 207-209.
- [9] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性胃炎的中西医结合诊疗共识意见(2011·天津) [J]. 现代消化及介入诊疗, 2012, 17(3): 172-177.
- [10] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(1): 5-16.
- [11] Cappell, M.S., Peter Green, H.R. and Marboe, C. (1988) Neoplasia in Chronic Erosive (Varioliform) Gastritis. *Digestive Diseases and Sciences*, **33**, 1035-1039. <https://doi.org/10.1007/BF01536003>
- [12] 王博. 疣状胃炎患者伴胃黏膜非典型性增生癌变的探讨[J]. 中国民康医学, 2016, 28(1): 62-64.
- [13] 姚忆蓉, 周中源, 徐诗光, 李咪凤, 王瑞年. 疣状胃炎 82 例胃镜随访观察[J]. 河南医科大学学报, 1995, 30(4): 425-427.
- [14] 丁世华, 刘俊, 王建平, 李开学, 刘新民. 疣状胃炎与胃癌的关系探讨[J]. 海南医学, 2010, 21(9): 11-12.
- [15] 陈琳, 何迎春, 吕炎, 戴娜, 胡梅, 蔺婷, 江志超. 细胞焦亡与肿瘤的关系[J]. 中国癌症防治杂志, 2018, 10(6): 488-491.
- [16] Akhter, A., Gavrilin, M.A., Frantz, L., Washington, S., Ditty, C., Limoli, D., et al. (2009) Caspase-7 Activation by the Nlrp4/Ipaf Inflammasome Restricts *Legionella pneumophila* Infection. *PLoS Pathogens*, **5**, Article ID: e1000361. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000361>
- [17] Schmidt, F.I., Lu, A., Chen, J.W., Ruan, J., Tang, C., Wu, H., et al. (2016) A Single Domain Antibody Fragment That Recognizes the Adaptor ASC Defines the Role of ASC Domains in Inflammasome Assembly. *Journal of Experimental Medicine*, **213**, 771-790. <https://doi.org/10.1084/jem.20151790>
- [18] Man, S.M., Karki, R. and Kanneganti, T.D. (2017) Molecular Mechanisms and Functions of Pyroptosis, Inflammatory Caspases and Inflammasomes in Infectious Diseases. *Immunological Reviews*, **277**, 61-75. <https://doi.org/10.1111/imr.12534>
- [19] Ming Man, S., Karki, R., Briard, B., Burton, A., Gingras, S., Pelletier, S., et al. (2017) Differential Roles of Caspase-1 and Caspase-11 in Infection and Inflammation. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 45126. <https://doi.org/10.1038/srep45126>
- [20] Zitvogel, L., Kepp, O., Galluzzi, L. and Kroemer, G. (2012) Inflammasomes in Carcinogenesis and Anticancer Immune Responses. *Nature Immunology*, **13**, 343-351. <https://doi.org/10.1038/ni.2224>
- [21] 刘钱. NLRP3 炎症体在肝细胞内表达和功能的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 第三军医大学, 2014.
- [22] Winter, R.N., Kramer, A., Borkowski, A. and Kyprianou, N. (2001) Loss of Caspase-1 and Caspase-3 Protein Expression in Human Prostate Cancer. *Cancer Research*, **61**, 1227-1232.
- [23] Feng, Q., Li, P., Salamanca, C., Huntsman, D., Leung, P.C.K. and Auersperg, N. (2005) Caspase-1 α Is Down-Regulated in Human Ovarian Cancer Cells and the Overexpression of Caspase-1 α Induces Apoptosis. *Cancer Research*, **65**, 8591-8596. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0239>
- [24] Jarry, A., Vallette, G., Cassagnau, E., Moreau, A., Bou-Hanna, C., Lemarre, P., et al. (1999) Interleukin 1 and Interleukin 1 β Converting Enzyme (Caspase 1) Expression in the Human Colonic Epithelial Barrier. Caspase 1 Downregulation in Colon Cancer. *Gut*, **45**, 246-251. <https://doi.org/10.1136/gut.45.2.246>
- [25] 邹卫华, 金炜东, 丁云, 等. IL-1 β 在胃癌患者血清中的表达及意义[J]. 中国医药导报, 2012, 9(12): 57-58.