

基于健脾为本治疗慢性萎缩性胃炎及癌前病变的研究

徐燕立¹, 朱飞叶², 徐珊²

¹浙江大学医学院附属第一医院, 浙江 杭州

²浙江中医药大学, 浙江 杭州

Email: xuylh@163.com

收稿日期: 2020年10月13日; 录用日期: 2020年11月3日; 发布日期: 2020年11月10日

摘要

慢性萎缩性胃炎是以胃黏膜腺体萎缩为主要特征的常见消化系统疾病, 常伴有胃黏膜肠上皮化生和异型增生, 是胃癌前疾病之一。中医药在治疗胃癌前疾病方面具有明显的特色与优势。我们认为, 脾虚证在慢性萎缩性胃炎及癌前疾病中极为常见, 这一病机特点也是疾病发展与转归的关键所在。本文旨在介绍本研究团队基于健脾为本治疗慢性萎缩性胃炎及癌前病变近20年的临床与实验研究, 提出脾虚为本是慢性萎缩性胃炎及癌前病变的病机特点, 健脾为本是治疗慢性萎缩性胃炎及癌前病变的关键。

关键词

慢性萎缩性胃炎, 脾虚证, 乐胃饮

The Research of Chronic Atrophic Gastritis and Precancerous Lesions Based on Spleen-Strengthening Therapy

Yanli Xu¹, Feiye Zhu², Shan Xu²

¹The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

²Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang

Email: xuylh@163.com

Received: Oct. 13th, 2020; accepted: Nov. 3rd, 2020; published: Nov. 10th, 2020

Abstract

Chronic atrophic gastritis is a common digestive system disease characterized by gastric mucosal gland atrophy, and is often accompanied by gastric mucosa epithelium metaplasia and dysplasia. It is one of the pre-gastric cancer diseases. Traditional Chinese medicine has obvious characteristics and advantages in the treatment of pre-gastric cancer. We believe that spleen deficiency syndrome is very common in chronic atrophic gastritis and precancerous diseases, which is also the key to the development and prognosis of the disease. The aim of this paper is to introduce clinical and experimental studies of our research group in the treatment of chronic atrophic gastritis and precancerous lesions based on spleen-strengthening therapy for nearly 20 years. We suggested that the pathogenesis of chronic atrophic gastritis and precancerous lesions is spleen deficiency; therefore, strengthening the spleen is the key to treat chronic atrophic gastritis and precancerous lesions.

Keywords

Chronic Atrophic Gastritis, Syndrome of Spleen Deficiency, Lewei Yin

Copyright © 2020 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. 引言

慢性萎缩性胃炎(Chronic atrophic gastritis, CAG)是以胃黏膜腺体萎缩为主要特征的常见消化系统疾病,常伴有胃黏膜肠上皮化生和异型增生,是胃癌前疾病之一。目前较为认可的胃癌发生模式是1988年由Correa提出的:正常胃黏膜→浅表性胃炎→萎缩性胃炎→小肠型肠上皮化生→大肠型肠上皮化生→异型增生(中重度)→胃癌(肠型),其中CAG的癌变率为10%,伴中重度肠化高达74% [1]。因此,对CAG及胃癌前病变(Precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)的干预逆转治疗,已经成为预防胃癌发生的重要措施之一。

我们团队通过长期以来多项临床与实验研究,揭示CAG及PLGC的病机特点为脾胃虚弱为本,气滞血瘀、湿热邪毒为标,以健脾为本的中药治疗CAG及PLGC取得明显疗效,不仅能改善临床症状,还能逆转萎缩、肠化等病理变化。

2. 脾虚为本是CAG及PLGC的病机特点

CAG及PLGC一般病程较长,容易反复,久病多虚,因而在疾病的发展及转归过程中,正气强弱是关键。《金匱要略·脏腑经络先后病脉证第一》言:“四季脾旺不受邪。”因此,脾虚证在CAG及PLGC中极为常见,这一病机特点也是疾病发展与转归的关键所在。

2.1. 脾虚证与胃黏膜细胞凋亡调控基因的相关性临床研究[2]

细胞增殖与凋亡平衡紊乱是胃黏膜病变的分子生物学基础,细胞凋亡受到许多基因的调控。Bax是第一个被分离出的Bcl-2家族成员之一。Bax在体内广泛表达,在凋亡旺盛的细胞中表达更强。其生物学作用是拮抗Bcl-2,抑制或促进细胞凋亡。Bax蛋白水平的高低与凋亡调控直接相关,Bax增高,促进细

胞凋亡, Bax 降低, 细胞凋亡受抑制。促凋亡基因 Bax 的表达变化可能是胃黏膜恶性转化过程中细胞凋亡异常的主要机制之一[3]。临床选择符合慢性胃炎诊断标准、中医辨证标准及排除标准的患者, 分组免疫组化法检测胃黏膜 Bax、Fas 和 p16 的表达, 结果表明: 慢性胃炎脾气虚证胃黏膜细胞凋亡调控基因 Bax、Fas 表达增强, p16 表达减弱, 细胞增殖与凋亡平衡紊乱, 细胞凋亡处于相对亢进状态。提示胃黏膜上皮细胞凋亡调控基因蛋白 Bax、Fas 和 p16 与慢性胃炎脾气虚证有很强的相关性, 慢性胃炎脾气虚证的实质可能体现于胃黏膜上皮细胞凋亡水平及调控基因的变化。

2.2. 脾虚证实验鼠细胞凋亡调控基因蛋白的表达研究[4]

实验复制大鼠肝郁证、脾虚证和湿热证 CAG 证病结合模型, 用原位末端标记法(TUNEL)检测各组大鼠胃黏膜上皮细胞凋亡水平, 免疫组化法检测各组大鼠胃黏膜细胞凋亡调控蛋白 Bcl-2、Fas 蛋白的表达水平。结果显示: 各模型组大鼠胃黏膜细胞凋亡指数均显著高于正常组大鼠, 其中以脾虚 CAG 组大鼠胃黏膜细胞凋亡指数最高。细胞凋亡指数从高到低的顺序是: 脾虚 CAG 组→肝郁 CAG 组→湿热 CAG 组→单纯 CAG 组→正常对照组。各模型组大鼠胃黏膜 Bcl-2、Fas 蛋白表达量均显著高于正常组大鼠, 各证候模型组中以脾虚 CAG 组大鼠胃黏膜 Bcl-2、Fas 蛋白表达量最高。表明 CAG 大鼠胃黏膜细胞凋亡指数、Bcl-2、Fas 蛋白表达与 CAG 证候有一定的相关性, 以脾虚 CAG 组相关性最显著。

2.3. 脾虚证与胃黏膜细胞增殖的相关性研究[5]

胃癌发生包括多阶段、多步骤的复杂生物学过程, 细胞异常增殖是其明显特征[6]。实验复制单纯 CAG、脾虚 CAG、肝郁 CAG 及湿热 CAG 大鼠模型, 采用免疫组化法检测 CAG 中医不同证型模型鼠胃黏膜细胞增殖相关基因调控蛋白 PCNA、EGFR 及 c-myc 的表达。结果表明: 各模型组大鼠胃黏膜 PCNA、EGFR 和 c-myc 蛋白的表达较正常组明显增强, 且中医证病结合模型组经过中医中药辨证干预后, 各指标都有所下降。表明 CAG 胃黏膜存在细胞增殖的过度表达, 这也表明了为何 CAG 被称为癌前状态, 以及其与胃癌发生有密切关系的原因; 同时也表明脾虚、肝郁及湿热 CAG 胃黏膜中细胞增殖相关基因调控蛋白表达存在一定的差异。在 CAG 各证病结合模型组中, 脾虚组胃黏膜 PCNA、EGFR 及 c-myc 蛋白的表达增强最明显, 上述蛋白的表达在其它模型组中以单纯 CAG 组、湿热组、肝郁组的顺序有升高趋势, 提示脾虚型更易发展为胃癌。

3. 健脾为本是治疗 CAG 及 PLGC 的关键

基于脾虚为本是 CAG 及 PLGC 病机特点的揭示, 临床治疗当以健脾为本。乐胃饮加味方是研究团队多年临床经验总结的经验效方, 由薏苡仁、淮山药、炒白术、炒白芍、郁金、香茶菜组成。薏苡仁为君药, 健脾渗湿; 淮山药、炒白术为臣药, 益气健脾; 炒白芍、郁金为佐药, 疏肝行气、柔肝止痛; 香茶菜为使药, 清热解毒散瘀。全方清补脾胃, 健运中州, 条畅气机; 配伍精炼, 力专效佳, 充分体现了“健脾关键在运脾”的思想。前期临床研究表明, 乐胃饮治疗 CAG 及 PLGC 取得了很好的效果, 本方加味治疗 CAG 及 PLGC 患者 30 例, 临床症状基本消失者达 43.3%, 症状缓解者达 46.7%, 总有效率为 90%; 胃黏膜病理改善 1~2 个级差者达 66.7% [7]。进一步研究发现, 其作用机制可能与水通道蛋白、细胞自噬、相关炎症因子等有关。

3.1. 对 CAG 模型大鼠胃黏膜病理的改善[8]

采用 2%水杨酸钠灌胃、自由饮用 MNNG 溶液结合饥饱失常等综合因素诱发 CAG 模型, 病理检测出现胃黏膜萎缩、肠化为造模成功。乐胃饮干预, HE 检测胃黏膜病理改变, 扫描电镜检测胃黏膜超微结构改变。结果显示: 光镜下可见模型组大鼠胃黏膜明显萎缩变薄, 腺体明显减少, 并有不同程度的排列

紊乱、疏松，黏膜肌层增厚，向黏膜固有层伸展，呈分枝状插入腺体之间，间质内有大量淋巴细胞浸润，个别还见肠上皮化生，未发现异型增生。乐胃饮低剂量组大鼠胃黏膜厚度适中，腺体排列尚规则，间质内仍有淋巴细胞浸润。乐胃饮中剂量和高剂量组大鼠胃黏膜腺体排列较规则，大小形态较一致，黏膜肌层较薄，间质内少量淋巴细胞浸润。扫描电镜下可见：模型组大鼠胃黏膜细胞萎缩，排列紊乱，上皮广泛破溃、脱落，出现大小不等、形状不规则的局灶性黏膜糜烂。乐胃饮低、中剂量组大鼠胃黏膜细胞萎缩程度较轻，细胞表面粗糙，可见黏液分泌，少量细胞破溃。乐胃饮高剂量组大鼠胃黏膜细胞萎缩不明显，可见黏液分泌，偶见细胞破溃。实验结果表明乐胃饮能有效改善 CAG 大鼠胃黏膜萎缩变薄、排列紊乱等病理改变，促进胃黏膜的组织修复，具有保护胃黏膜的作用。

3.2. 对 CAG 模型大鼠水通道蛋白的作用[9]

CAG 的特点是中性粒细胞和单核细胞浸润胃黏膜固有层，中性粒细胞的跨膜迁移会增强细胞的通透性，进而导致水分丢失，日久引起胃黏膜腺体萎缩。水通道蛋白(AQP)大多选择性地分布在与体液吸收、分泌有关的上皮细胞以及可协同跨细胞转运的内皮细胞中，承担水分重吸收及液体分泌等功能，对维持细胞、组织、器官的水液代谢平衡起重要作用。AQP3、AQP4 与消化系统的水液代谢和胃酸分泌关系密切。实验中建立 CAG 模型和分组给药后，免疫组化法检测胃黏膜 AQP3、AQP4 蛋白的表达。结果显示，乐胃饮能提高 CAG 大鼠胃黏膜 AQP3 和 AQP4 蛋白的表达，表明其可能通过改善胃黏膜水盐代谢，调节胃酸分泌，进而达到治疗 CAG 的作用。

3.3. 对 CAG 模型大鼠细胞自噬的影响[10]

自噬是近年来发现的一种 II 型程序性细胞死亡，主要是细胞内受损的物质成分被溶酶体降解的过程，用以帮助细胞维持稳态。研究发现，这种有别于凋亡(I 型程序性死亡)的自我吞噬与肿瘤的发生、发展关系密切。自噬贯穿于细胞生长发育的全过程，对细胞具有双重作用：一方面自噬能够帮助细胞适应营养缺乏或缺氧等应激状态，维持其内环境的稳定；另一方面，自噬诱导的自噬性细胞死亡能够杀伤肿瘤细胞，进而抑制肿瘤的发展。Beclin1 是一种与自噬相关的抑癌基因，对自噬具有正性调节作用。Beclin1 在多种肿瘤组织中表达降低或缺失，使肿瘤细胞逃脱自噬性死亡。Beclin1 在慢性非萎缩性胃炎、癌前病变、胃癌组织中的表达活性逐渐减弱。实验中建立 CAG 模型和分组给药后，采用透射电镜检测胃黏膜组织中的自噬体，PCR 检测胃黏膜 Beclin1 mRNA 的表达。结果显示：正常组和模型组大鼠胃黏膜中未见明显自噬体，但模型组大鼠胃黏膜超微结构改变明显，Beclin1 表达量也较正常组降低；乐胃饮各剂量治疗组均可见自噬体，表明乐胃饮能通过增强细胞自噬而发挥保护作用；并且各治疗组 Beclin1 mRNA 的表达明显上升，表明乐胃饮能提高 Beclin1 的表达，增加自噬的发生达到治疗的目的。

3.4. 对 CAG 模型大鼠相关炎症因子的作用[11]

建立 CAG 大鼠模型，按乐胃饮加味方不同干预时间分组给药，观察各组大鼠胃黏膜病理变化，检测各组大鼠血清中炎症因子白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6 (IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达水平。结果显示：乐胃饮加味方干预后各组大鼠胃黏膜病变程度均较模型组减轻，干预时间越早，胃黏膜病理改善效果越明显；乐胃饮加味方干预后大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达量明显低于模型组。表明乐胃饮加味方可有效治疗 CAG，延缓 CAG 的进展，其作用机制可能与下调炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的表达水平有关。

3.5. 基于 JAK/STAT 信号通路及其表观遗传调控动态研究 CAG 及 PLGC

炎症免疫反应及局部微环境改变，产生相关因子和功能蛋白，通过信号转导通路引起上皮细胞和体

细胞异常增殖、癌变。而 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路正是介导慢性炎症与肿瘤启动的重要信号通路。因此,我们从 JAK/STAT 信号通路及相关的表观遗传调控出发,分阶段动态观察从胃癌前疾病到胃癌的演变过程,研究基于健脾为本的乐胃饮加味方的作用机制,对于胃癌前疾病的监测及有效阻断癌变过程有重要的临床意义。

4. 研究乐胃饮加味方对 SGC-7901 人胃癌细胞的影响[12] [13]

以 SGC-7901 人胃癌细胞株为研究对象,构建 NF- κ B(RelA/p65)-PECFP 和 STAT3-PEYFP 载体,转染至 SGC-7901 人胃癌细胞,LPS 刺激后,乐胃饮加味方干预。应用荧光共振能量转移技术和免疫共沉淀技术检测干预后 NF- κ B 和 STAT3 蛋白在细胞中的交互作用。结果显示:经 LPS 刺激后,NF- κ B 和 STAT3 的相互作用增强,乐胃饮加味方干预后,NF- κ B 和 STAT3 的相互作用明显减弱。表明乐胃饮加味方可能通过阻断 NF- κ B 和 STAT3 蛋白间的交互作用,可用于治疗 CAG 及 PLGC,预防胃癌生成。

5. 结论

综上所述,本研究团队多年的临床与实验研究工作表明,脾虚为本是慢性萎缩性胃炎及癌前病变的病机特点,健脾为本是治疗慢性萎缩性胃炎及癌前病变的关键。

基金项目

浙江省自然科学基金资助项目(LQ17H270001,LY18H270013)。

参考文献

- [1] Testino, G. (2004) Gastric Preneoplastic Changes. *Recenti Progressi in Medicina*, **95**, 239-244.
- [2] 徐珊,石君杰,杨季国,等.慢性胃炎脾气虚证与胃粘膜细胞凋亡调控基因的相关性研究[J].中医杂志,2004,45(8):614-616.
- [3] 姚国栋.bcl-2、bax 基因与胃癌[J].中国肿瘤,2003,12(11):656-658.
- [4] 徐珊,周嘉鹤,王常松,等.慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜细胞凋亡与中医证型的相关性[J].中医杂志,2007,48(6):538-541.
- [5] 徐珊,王常松,周嘉鹤,等.慢性萎缩性胃炎不同中医证型模型大鼠胃黏膜细胞增殖基因表达[J].中国中西医结合杂志,2007,27(11):1004-1006.
- [6] 蒋红艳,杨林,禹正杨,等.胃癌和癌旁组织 DNA 含量、细胞增殖活性的定量分析与临床意义[J].中国现代医学杂志,2012,22(9):48-52.
- [7] 朱君华,徐珊.乐胃饮治疗慢性萎缩性胃炎临床研究[J].中华中医药杂志,2007,22(8):526-527.
- [8] 朱飞叶,吴晋兰,徐珊.乐胃饮对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜作用的扫描电镜观察[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(3):269-270.
- [9] 吴晋兰,杨伟莲,朱飞叶,等.乐胃饮对慢性萎缩性胃炎大鼠 AQP3、AQP4 蛋白表达的影响[J].中华中医药学刊,2012,30(6):1335-1336.
- [10] 朱飞叶,谢冠群,徐珊.乐胃饮对胃癌前病变大鼠模型自噬基因 Beclin1 的影响[J].中华中医药杂志,2017,32(1):282-284.
- [11] 徐燕立,朱飞叶,徐珊.“乐胃饮”加味方对慢性萎缩性胃炎模型鼠胃黏膜病变及相关炎症因子的作用[J].浙江中医杂志,2020,55(2):93-94.
- [12] 朱飞叶,谢冠群,张永生,等.从 NF- κ B 和 STAT3 相互作用研究乐胃饮加味方对 SGC-7901 人胃癌细胞的影响[J].中国中西医结合杂志,2017,37(7):232-236.
- [13] 朱飞叶,徐珊,谢冠群.乐胃饮加味方对胃癌前病变中 NF- κ B 和 STAT3 共调控因子表达的影响[J].中华中医药杂志,2018,33(1):350-353.