

DOI:10. 16305/j. 1007-1334. 2016. 09. 027

中医解毒法治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的实验研究进展

刘冬梅¹, 房 豎², 张 新¹, 王 瑞¹

1. 山东中医药大学附属医院消化科(山东 济南 250012); 2. 山东中医药大学 2014 级研究生(山东 济南 250014)

【摘要】 综述近年中医药从毒论治萎缩性胃炎癌前病变的实验研究进展。“毒邪”是慢性萎缩性胃炎(CAG)癌前病变发生发展的重要病因,解毒是阻断甚或逆转慢性萎缩性胃炎癌前病变进展的重要治法。从对胃黏膜损伤后修复的干预,对胃肠激素的调节,对自由基代谢的影响及对癌基因表达的影响、细胞增殖与凋亡的调控等方面,总结分析中医药从毒论治萎缩性胃炎癌前病变的实验研究进展。

【关键词】 慢性萎缩性胃炎;癌前病变;解毒;中医药治疗;实验研究;综述

Experimental research progress on detoxification method of traditional Chinese medicine in the treatment of precancerous lesions of chronic atrophic gastritis

LIU Dong-mei¹, FANG Shu², ZHANG Xin¹, WANG Rui¹1. *Department of Digestive Diseases, Hospital Affiliated to Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250012;* 2. *Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250014*

Abstract: This article reviewed the experimental research progress on traditional Chinese medicine in the diagnose and treatment of precancerous lesions of chronic atrophic gastritis based on toxin in recent years. Considering toxin as important factor of precancerous lesions of chronic atrophic gastritis (CAG), detoxification is important therapy for the block or even reverse precancerous lesions of CAG. The experimental research progress on traditional Chinese medicine in the treatment of precancerous lesions of CAG based on toxin were analyzed and summarized from the following aspects: intervention on injury repair of gastric mucosal, regulation of gastrointestinal hormones, effect on free radical metabolism and cancer gene expression, regulation of cell proliferation and apoptosis.

Keywords: chronic atrophic gastritis; precancerous lesions; detoxification; therapy of traditional Chinese medicine; experimental study; review

胃癌是我国高发的恶性肿瘤之一,近年来研究发现其形成是一个多因素、多阶段、多基因作用的复杂过程。胃癌前病变是一个病理性概念,包括肠上皮化生和异型增生,主要伴发于慢性萎缩性胃炎(CAG)病变过程中,是正常胃黏膜向胃癌演变的一个重要阶段^[1]。中医学近年研究认为“毒邪”是慢性萎缩性胃炎癌前病变发生发展的重要病因,从毒论治慢性萎缩性胃炎癌前病变开展了大量的实验研究,辨证施以解毒,或益气解毒,或化瘀解毒,或化浊解毒,或行气解毒,或清热解毒等,取得了较为满意的疗效。笔者就近几年中医药解毒法治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的相关实验研究结果总结如下。

1 对胃黏膜损伤修复的干预

近年中医药实验研究发现,从毒论治、解毒治疗萎

缩性胃炎癌前病变取得较好疗效,可减轻腺体萎缩,促进胃黏膜修复,消退炎症,从而逆转肠化生。研究发现,具有益气解毒功效的健脾益气方(炙黄芪、党参、炒白术、茯苓、炒薏苡仁、仙鹤草、白花蛇舌草等)能明显改善萎缩性胃炎癌前病变属于脾胃气虚型患者的症状及减轻腺体的萎缩,逆转肠上皮化生,阻断胃癌前病变的进展^[2]。

周萍^[3]发现,复方胃安颗粒(太子参、炒白术、丹参、炒赤白芍、血竭、白花蛇舌草等)能修复病变大鼠的胃黏膜萎缩腺体,改善腺体泌酸功能,保持胃内环境的稳定。

安静^[4]运用益气解毒法治疗萎缩性胃炎,发现消痞颗粒剂不仅能使萎缩性胃炎伴异型增生大鼠的胃黏膜组织得到修复,而且能更好地调节抗原提呈细胞(APC)、 β -连环蛋白(beta-catenin)的表达,从而防止胃癌的发生与发展。

魏珣^[5]通过观察益气化瘀解毒法对慢性萎缩性胃炎伴异型增生大鼠的干预作用,发现消痞颗粒(党参、

[基金项目] 山东省重点研发计划项目(2015GSF119009)

[作者简介] 刘冬梅,女,博士,主任医师,教授,硕士生导师,主要从事中医治疗消化系统疾病临床工作

炙百合、乌药、莪术、蒲公英、白花蛇舌草等)可以改善慢性萎缩性胃炎伴异型增生大鼠的一般情况,降低其死亡率,还可有效逆转胃癌前病变的病理改变。

李赫楠等^[6]发现,解毒活血方(蒲公英、黄连、延胡索、当归、丹参等)能显著改善萎缩性胃炎大鼠胃黏膜病理形态学变化,减轻胃黏膜损伤,具有保护胃黏膜的作用。

2 对自由基代谢的影响

自由基参与多种生物活性物质的合成、解毒反应、吞噬细胞杀灭细菌等过程。若自由基产生与清除平衡失调,会促使细胞衰老和突变,甚至促癌和致癌。近年研究发现,中医药解毒法预防胃癌前病变可以保持自由基产生与清除的平衡,提高机体免疫力,进而阻止胃癌的发生与发展^[7]。研究发现萎胃汤(黄芪、枳壳、山楂、三七、莪术、山药等)能升高萎缩性胃炎大鼠的超氧化物歧化酶(SOD)活性、降低丙二醛(MDA)含量,提高机体免疫力,从而有效防止胃癌前病变的发生和发展^[8]。

3 对胃肠激素的调节

胃肠激素在调节胃肠功能中发挥着重要作用,特别是可以有效阻滞有害因素对胃肠道的损伤,从而促进胃黏膜损伤的修复,抑制肠化生或不典型性增生。实验研究表明,胃炎 I 号方(党参、珍珠层粉、白花蛇舌草、七叶一枝花、蒲公英等)能通过升高萎缩性胃炎大鼠的血清胃泌素水平、降低血浆的胃动素水平,实现对损伤胃黏膜的修复,从而抑制萎缩性胃炎的肠上皮化生^[9]。

4 抑制癌基因表达,调控细胞增殖与凋亡

肿瘤细胞增殖过度被认为是肿瘤发生、发展的关键,因此抑制胃癌基因的过度表达,诱导癌细胞的凋亡是预防胃癌发生的重要途径。实验研究表明,中医药化瘀解毒、益气解毒、化浊解毒诸法通过抑制胃癌基因表达和癌细胞的过度增殖,促进癌细胞凋亡,逆转不典型性增生,从而防止胃癌的发生发展。

王延丽等^[1]发现,具有化瘀解毒作用的复方蜥蜴散(蜥蜴粉、鹿角霜粉、海螵蛸粉、半枝莲粉等)通过干预胃黏膜细胞增生、分化,抑制细胞中 Wnt2、 β -catenin、细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)过度增殖,从而诱导癌细胞凋亡,使细胞增殖与凋亡保持平衡,损伤的胃黏膜得到修复,逆转胃癌前病变的发展。

魏玥等^[10]发现,化瘀解毒法组方的消痞颗粒(党参、三七粉、莪术、蒲公英、白花蛇舌草等)能逆转 p53 基因的突变,使 p53 发挥抑制原癌基因 c-Myc mRNA 及蛋白的过表达、降低表皮生长因子受体(EGFR)蛋白的

高表达、阻断异常激活的细胞信号转导通路的功能,从而逆转胃癌前病变的病理变化,防止胃癌的发生发展。

贺梅娟等^[11]研究发现,化瘀解毒法通过增加 P21WAF1 的表达、抑制 CyclinD1 的表达,恢复两者之间的平衡,进而调控细胞周期,逆转胃黏膜异型增生。

王方方等^[12]发现,益气解毒方能上调 Cyclin D1、Bcl-2 蛋白表达,抑制 Caspase-3 蛋白高表达,从而促进癌细胞凋亡,抑制胃癌的发展。

曹志群^[13]研究发现,具有益气解毒功效的芪莲舒痞颗粒(黄芪、半枝莲、女贞子、莪术等)能通过抑制血管生成因子和 VEGF 的表达,来阻断和逆转胃黏膜癌前病变。

王垂杰等^[14]实验研究发现,益气化瘀解毒为主的阻癌胃泰(黄芪、莪术、党参、丹参、三七、白花蛇舌草等)能明显阻断化学致癌物对胃黏膜的炎症损伤,降低病变组织增殖水平,促进细胞正常凋亡,从而阻断胃癌前病变细胞的增殖。

封慧等^[15]发现,健脾活血方(黄芪、白术、炒薏苡仁、半夏、白花蛇舌草等)能降低环氧化酶-2(COX-2)及基质金属蛋白酶-2(MMP-2)蛋白的表达,抑制细胞的异常增殖,诱导异常细胞凋亡,减少细胞的侵袭和转移,从而发挥治疗胃癌前病变的作用。

李志刚等^[16]发现,解毒化瘀健脾方对异型增生胃黏膜细胞 p16、四硝酸戊赤藓醇(酯)(PTEN)基因具有一定的去甲基化作用,并能提高二者的表达量,对胃黏膜异型增生具有潜在的治疗作用。

彭继升等^[17]发现,具有化瘀解毒益气作用的中药消痞颗粒(党参、炙百合、三七、莪术、蒲公英、白花蛇舌草等)可改善萎缩性胃炎伴异型增生大鼠胃黏膜的病理变化,降低增殖细胞核抗原(PCNA)表达及凋亡指数,能有效防止胃癌的发生与发展。

高邵芳等^[18]研究表明,化浊解毒和胃方能降低 Cyclin D 的表达、增强 PTEN 蛋白表达,从而恢复细胞增殖与凋亡间的平衡,阻断胃癌的发生和发展。

王彦刚等^[19]实验表明,化浊解毒方(藿香、佩兰、茵陈、瓜蒌、苦参、山药等)能抑制人胃癌细胞(BGC-823),诱导癌细胞凋亡,控制胃癌前病变进一步发展。

5 调节细胞因子

NF- κ B 广泛存在于真核细胞,参与炎症反应、免疫应答、调控细胞的增殖与凋亡过程,在肿瘤的发生和发展过程中起重要作用。中医益气解毒法可抑制 NF- κ B 的活性,促进胃癌细胞的凋亡。曾进浩等^[20]研究发现,胃痞消(太子参、北黄芪、丹参、白花蛇舌草等)能抑制 NF- κ B 信号通路的异常激活,降低核转录因子(NF- κ B)

p65 蛋白的表达,能在一定程度上抑制异形细胞的侵袭、迁移、增殖,具有防治胃癌前病变的作用。

6 结语

综上所述,从毒论治、辨证施以解毒,治疗慢性萎缩性胃炎胃癌前病变的实验研究取得了满意的进展。研究结果揭示了解毒治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的疗效及机制,可促进胃黏膜损伤的修复、调节胃肠激素、抗自由基损伤、调控癌基因表达及细胞增殖与凋亡等,从多途径、多靶点发挥治疗作用。然而中医药防治慢性萎缩性胃炎癌前病变的工作任重而道远,缺乏大样本、多中心的研究结果。今后,应在中医“治未病”理论指导下,深入开展中医药防治慢性萎缩性胃炎癌前病变的基础及临床研究,为中医药防治胃癌前病变发挥更重要的作用。

参考文献:

- [1] 王延丽,朱西杰,蔡根深,等.复方蜥蜴散不同微粒组合剂对胃癌前病变模型大鼠 Wnt 信号通路中 Wnt2、 β -catenin、Cyclin-D1 蛋白表达的影响[J].天然产物研发与开发,2014,26(7):1093-1097.
- [2] 杨璐.健脾益气方治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的临床观察及抗肿瘤免疫机制的实验研究[D].南京:南京中医药大学,2011.
- [3] 周萍,王松坡,张存钧,等.胃安颗粒治疗慢性萎缩性胃炎的临床与实验研究[J].浙江中西医结合杂志,2002,12(10):603-604.
- [4] 安静,杨晋翔,贺梅娟,等.益气化瘀解毒法对慢性萎缩性胃炎伴异性增生大鼠 APC、 β -catenin 表达干预的实验研究[J].中国民间疗法,2015,23(3):91-92.
- [5] 魏玥.益气化瘀解毒法对慢性萎缩性胃炎伴异性增生大鼠干预的实验研究[J].胃肠病学和肝病杂志,2011,20(10):916-919.
- [6] 李赫楠.“解毒活血方”对萎缩性胃炎大鼠胃动素和胃泌素含量的影响[D].石家庄:河北医科大学,2009.
- [7] 袁海锋.芥菜籽预防化学诱导小鼠大肠肿瘤的实验研究[D].广州:南方医科大学,2010.

- [8] 张伦,刘蔚,戈焰,等.姜胃汤对大鼠血清 SOD 活性、MDA、GAS 的影响研究[J].江西中医学院学报,2013,25(3):69-71.
- [9] 阮灯甲.胃炎 I 号对慢性萎缩性胃炎大鼠血清胃泌素和血浆胃动素的调控作用[D].广州:广州中医药大学,2010.
- [10] 魏玥,杨晋翔,杨会敏,等.益气化瘀解毒法对慢性萎缩性胃炎伴异性增生大鼠干预的实验研究[J].胃肠病学和肝病杂志,2011,20(10):916-918.
- [11] 贺梅娟,杨晋翔,安静,等.益气化瘀解毒法对慢性萎缩性胃炎伴异性增生大鼠 P21WAF1 及 CyclinD1 的影响[J].北京中医药大学学报,2014,37(11):774-776.
- [12] 王方方.益气解毒法对荷瘤裸鼠抑瘤作用和抑制胃癌细胞增殖及诱导凋亡的实验研究[D].郑州:河南中医学院,2014.
- [13] 曹志群.芪莲舒痞颗粒对慢性萎缩性胃炎癌前病变大鼠血管生成因子、VEGF 的影响[J].光明中医,2008,23(1):15-16.
- [14] 王垂杰,李岩.阻癌胃泰对胃癌前病变 Bcl-2 及 P53 基因蛋白的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2005,13(5):281-283.
- [15] 封慧,叶柏,朱萱萱,等.健脾活血方对胃癌前病变大鼠胃黏膜 COX-2 及 MMP-2 表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(4):163-164.
- [16] 李志钢,张伟,邱作成,等.解毒化瘀健脾方对胃黏膜异性增生模型大鼠 P16、PTEN 基因的去甲基化和蛋白诱导表达[J].世界华人消化杂志,2014,22(9):1248-1254.
- [17] 彭继升,杨晋翔,安静,等.化瘀解毒益气法对慢性萎缩性胃炎伴异性增生大鼠胃黏膜细胞 PCNA 水平和凋亡状况的干预研究[J].中医研究,2015,28(3):50-52.
- [18] 高邵芳,李佃贵.化浊解毒和胃方对胃癌前病变大鼠胃癌相关基因的影响[J].中华中医药杂志,2010,25(1):35-36.
- [19] 王彦刚,李佃贵.基于浊毒学说对 CAG 的临床研究及对胃 BGC.823 细胞株体外实验研究[D].石家庄:河北医科大学,2009.
- [20] 曾进浩,潘华峰,胡霞,等.胃消消对胃癌前病变大鼠胃黏膜上皮细胞 NF- κ B p65 表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(9):174-178.

编辑:张立艳

收稿日期:2016-01-20

