

健脾化痰方治疗胃癌前病变的疗效及相关机制探讨

许燕芳¹ 曹辉琼¹ 贾靖¹ 巩波¹

[摘要] 目的:观察中药健脾化痰方治疗胃癌前病变(PLGC)的疗效,并初步探讨其治疗机制。方法:选择2020年7月—2022年7月期间收治的118例PLGC患者,均予以中药健脾化痰方口服,Hp阳性患者予以四联疗法根除Hp,疗程12周。比较118例PLGC患者治疗前后中医证候评分、胃黏膜组织病理评分,并比较治疗前后胃黏膜组织端粒重复序列结合因子1(TRF1) mRNA、p53 mRNA的表达情况,统计治疗总有效率。结果:治疗后118例PLGC患者主证胃脘痛、胃脘胀满及次证纳差、大便稀溏、倦怠乏力、面色晦暗评分均低于治疗前($P < 0.05$);黏膜萎缩、肠上皮化生、异型增生、黏膜炎症和炎症活动度低于治疗前($P < 0.05$);胃黏膜组织 TRF1 mRNA、p53 mRNA 相对表达量低于治疗前($P < 0.05$);治疗总有效率达91.53%。结论:健脾化痰方可改善 PLGC 患者中医证候和胃黏膜病理状态,治疗 PLGC 效果显著,其机制可能与下调胃黏膜组织中 TRF1 mRNA、p53 mRNA 的表达有关。

[关键词] 胃癌前病变;中药;健脾化痰方;端粒重复序列结合因子1;p53

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.02.12

[中图分类号] R735.7 [文献标志码] A

Preliminary study on the effect and molecular action mechanisms of Jianpi Huayu Recipe in the treatment of patients with precancerous lesions of gastric cancer

XU Yanfang CAO Huiqiong JIA Jing GONG Bo

(Department of Gastroenterology, Huizhou Third People's Hospital, Huizhou, Guangdong, 516000, China)

Corresponding author: XU Yanfang, E-mail: ycmwe902@163.com

Abstract Objective: To observe the effect of Jianpi Huayu Recipe on precancerous lesion of gastric cancer (PLGC) and explore its action mechanism. **Methods:** One hundred and eighteen patients with PLGC admitted to the Department of Gastroenterology of our hospital from July, 2020 to July, 2022 were given Traditional Chinese Medicine (TCM) Jianpi Huayu Recipe for 12 weeks orally, and the patients with positive Helicobacter pylori were given 2-week quadruple therapy for Helicobacter pylori; the score of syndrome and gastric mucosa histopathology of 118 patients using TCM treatment was compared before and after treatment, the expression of telomere repeat binding factor 1 (TRF1) mRNA and p53 mRNA in gastric mucosa was compared before and after treatment, and we counted the effective rate of TCM treatment. **Results:** After treatment, the main syndromic epigastric pain, full epigastric distension, poor appetite, loose stools, the score of lethargy and dull complexion in 118 PLGC patients were all lower than that of patients before treatment ($P < 0.05$). The scores of mucosal atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia, mucosal inflammation and inflammatory activity were lower than that of patients before treatment ($P < 0.05$), and the expression level of TRF1 mRNA and p53 mRNA in gastric mucosa was lower than that of patients before treatment ($P < 0.05$). The effective rate of Jianpi Huayu Recipe in the treatment of patients with PLGC was 91.53%. **Conclusion:** Jianpi Huayu Recipe can improve the TCM syndrome and pathological state of gastric mucosa in PLGC patients, and it has significant therapeutic effect on PLGC. Its mechanism may be related to the down-regulation of TRF1 mRNA and p53 mRNA expression in gastric mucosa.

Key words precancerous lesions of gastric cancer; Traditional Chinese Medicine; Jianpi Huayu Recipe; telomere repeat binding factor 1; p53

胃癌是一种发病率和病死率较高的常见恶性肿瘤,也是全球范围内癌症相关死亡的第3大原因^[1]。胃癌早期多无典型临床表现,多数就诊时已

处于中晚期,治疗效果不理想,预后较差^[2]。根据肠型胃癌 Correa 级联模式,胃癌前病变(precancerous lesion of gastric cancer, PLGC)是胃癌发生的关键环节,其主要病理改变为慢性萎缩性胃炎基础上发生的肠上皮化生和(或)异型增生^[3]。有效

¹ 惠州市第三人民医院消化内科(广东惠州,516000)
通信作者:许燕芳, E-mail: ycmwe902@163.com

干预和逆转 PLGC 的病理进程是胃癌二级预防的重要环节^[4]。目前,西医对于 PLGC 的治疗尚未探索出理想的方案^[5]。中医治疗疾病向来注重未病先防和既病防变,尤其中药具有多成分、多靶点的作用特点,结合辨证施治,不仅可有效缓解患者的临床症状,还可逆转胃黏膜病理分级,降低胃癌的发生概率^[6]。中医学认为 PLGC 主要表现为胃脘胀满、疼痛、纳呆等症,属“胃脘痛”“痞满”等范畴^[7],脾胃气虚是本病发生的根本,脾虚则运化无力,津液气血运行不畅,久之瘀血、浊毒内生,故脾虚血瘀是 PLGC 发生的关键病机^[8-9],治以健脾益气、化瘀解毒为主。健脾化瘀方是本科在慢性萎缩性胃炎长期治疗中总结的经验方,具有健脾益气、活血化瘀、通络解毒功效,契合 PLGC 之中医病机。本研究探讨健脾化瘀方治疗 PLGC 患者的临床疗效,并基于分析胃黏膜组织端粒重复序列结合因子 1(telomere repeat binding factor, TRF1) mRNA、p53 mRNA 的变化情况初步探讨其治疗机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究符合国家人体试验委员会制定的伦理学标准,入选研究对象为 118 例 PLGC 患者,均于 2020 年 7 月—2022 年 7 月期间于本院消化内科接受治疗,其中男 63 例,女 55 例;年龄 29~69 岁,平均(56.9±12.6)岁;Hp 阳性 97 例;病理类型:萎缩性胃炎伴中度肠上皮化生 19 例,重度肠上皮化生 12 例;轻度异型增生 38 例,中度异型增生 31 例,重度异型增生 22 例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①符合 PLGC 西医诊断标准^[10],并经病理学证实;②符合脾虚血瘀证中医辨证标准^[11]:主证:胃脘痞满,胀痛或痛有定处;次证:纳差食少,大便稀溏,黑便,倦怠乏力,气短懒言,面色晦暗;舌脉:舌质紫暗或暗红,或有瘀斑、瘀点,或有齿痕,舌下络脉青紫暗红或曲张,脉弦涩或细弱;主证必备,次证至少 2 项,结合舌脉可诊断;③年龄 25~70 岁;④入组前 4 周内未接受相关治疗;⑤自愿参加,签署知情同意书。

排除标准:①合并胃内良、恶性肿瘤、胃息肉、胃溃疡、幽门梗阻等其他胃部疾病;②既往曾有食管、胃、十二指肠手术史;③合并其他重要脏器严重疾病,如心脏、肝脏、肾脏等;④精神系统疾病未有效控制;⑤过敏体质;⑥备孕或妊娠、哺乳女性;⑦必须应用其他药物治疗者。

1.3 治疗方法

Hp 阳性患者予以四联疗法根除 Hp:雷贝拉唑肠溶胶囊,20 mg/次,1 次/d;阿莫西林,0.5 g/次,3 次/d;呋喃唑酮,0.1 g/次,3 次/d;胶体果胶铋胶囊,其中阿莫西林、呋喃唑酮用药时间为 2 周,雷贝拉唑、胶体果胶铋胶囊用药 12 周。所有患者

均服用中药健脾化瘀方,组方共包括以下药材:黄芪 30 g,党参 15 g,薏苡仁 30 g,丹参 15 g,茯苓 15 g,当归 12 g,鸡内金 10 g,炒白术 12 g,木香 10 g,莪术 10 g,三七粉 10 g,砂仁 10 g,半枝莲 15 g,白花蛇舌草 15 g。水煎服,每剂加清水 2000 mL,浸泡 30 min,武火煮沸后文火煎煮 20 min,每剂煎 2 次,每日服用 1 剂,早餐后及睡前温服,疗程为 12 周。

1.4 观察指标

1.4.1 中医证候评分 参照文献对中医证候进行量化评分,将主证胃脘痛、胃脘胀满及次证纳差、大便稀溏、倦怠乏力、面色晦暗分为无、轻度、中度和重度,主证分别计 0、2、4、6 分,次证分别计 0、1、2、3 分^[11]。

1.4.2 胃黏膜病理评分 治疗前后对 118 例 PLGC 患者进行胃镜检查,参照文献对胃黏膜进行病理评分,评价内容包括黏膜萎缩、肠上皮化生、异型增生、黏膜炎症和炎症活动度,将上述病理变化情况分为无、轻度、中度和重度,黏膜萎缩、肠上皮化生、异型增生分别计 0、3、6、9 分,黏膜炎症和炎症活动度分别计 0、1、2、3 分^[10]。

1.5 胃黏膜 TRF1 mRNA、p53 mRNA 表达情况检测

治疗前后在进行胃镜检查时取相同部位胃黏膜组织,应用 FAST1000 试剂盒(北京先锋生物科技有限公司生产)提取总 RNA,并应用反转录试剂盒(北京艾德莱生物公司生产)将其逆转录为 cDNA,荧光定量 PCR 法测定 TRF1 mRNA、p53 mRNA 相对表达量。以逆转录生成的 cDNA 为模板进行 PCR 扩增,仪器应用美国 Bio-Rad 公司生产的 C1000 PCR 梯度扩增仪,以 β -actin 为内参,引物由 Invitrogen 公司合成,其中 TRF1 上游引物(5'-3'):GCTTGCCAGTTGAGAACGATA,下游引物(5'-3'):GGGCTGATTCCAAGGGTGT;p53 上游引物(5'-3'):CCTCACCATCATCACACTGGAAGAC,下游引物(5'-3'):GTCTCT CCCAGGACAGGCACAAAC; β -actin 上游引物(5'-3'):ACTTAGTTGCGTTACACCCTT,下游引物(5'-3'):GTCACCTTACCCTTCCA。扩增条件:94℃预变性 180 s,之后 90℃ 20 s、60℃ 20 s、72℃ 20 s,共进行 40 个循环,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 TRF1 mRNA、p53 mRNA 相对表达量。

1.6 疗效评价

疗程结束后评价疗效。如患者症状、体征消失,中医证候评分减少 $\geq 95\%$,则评价为临床痊愈;如患者症状、体征与治疗前比较明显缓解,中医证候评分减少 70%~<95%,则评价为显效;如患者症状、体征与治疗前比较有所减轻,中医证候评分减少 30%~<70%,则评价为有效;如患者症状、体征与治疗前比较无变化或加重,中医证候评分减

少<30%或增加,则评价为无效^[12]。总有效率=[(临床痊愈+显效+有效)/总例数]×100%。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 23.0 软件分析数据,计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,中医证候评分、胃黏膜病理评分、TRF1 mRNA、p53 mRNA 相对表达量的组内比较应用 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 118 例 PLGC 患者治疗前后中医证候评分比较

如表 1 所示,治疗后 118 例 PLGC 患者中医证候评分与治疗前比较均显著降低,差异有统计学意

义(均 $P < 0.05$)。

2.2 118 例 PLGC 患者治疗前后胃黏膜病理评分比较

如表 2 所示,118 例 PLGC 患者治疗后黏膜萎缩、肠上皮化生、异型增生、黏膜炎症和炎症活动度评分均显著低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 118 例 PLGC 患者治疗前后胃黏膜组织 TRF1 mRNA、p53 mRNA 表达情况比较

治疗后 118 例 PLGC 患者胃黏膜组织 TRF1 mRNA、p53 mRNA 相对表达量均显著低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 118 例 PLGC 患者治疗前后中医证候评分比较

时间	例数	胃脘痛	胃脘胀满	纳差	大便稀溏	倦怠乏力	面色晦暗
治疗前	118	5.09±0.86	4.95±0.93	2.19±0.48	1.95±0.47	2.11±0.49	2.24±0.73
治疗后	118	1.29±0.41	1.11±0.34	0.76±0.25	0.64±0.19	0.77±0.28	0.81±0.29
<i>t</i>		43.327	42.126	28.702	28.070	25.792	19.776
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 118 例 PLGC 患者治疗前后胃黏膜病理评分比较

时间	例数	黏膜萎缩	肠上皮化生	异型增生	黏膜炎症	炎症活动度
治疗前	118	4.85±1.78	5.60±1.89	4.75±1.80	2.28±0.69	1.76±0.47
治疗后	118	1.91±0.67	2.16±0.81	1.91±0.73	1.04±0.35	0.79±0.27
<i>t</i>		16.792	18.173	15.883	17.410	19.440
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 118 例 PLGC 患者治疗前后胃黏膜组织 TRF1 mRNA、p53 mRNA 相对表达量比较

时间	例数	TRF1 mRNA	p53 mRNA
治疗前	118	5.63±1.41	2.11±0.68
治疗后	118	3.83±1.01	0.98±0.33
<i>t</i>		11.274	16.240
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.4 临床疗效

经过 12 周的治疗,118 例 PLGC 患者临床痊愈 42 例,显效 39 例,有效 27 例,无效 10 例,总有效率为 91.53%。

3 讨论

我国是胃癌高发地区,据 2020 年的统计数字显示,全球范围内每年确诊的胃癌病例数超过 100 万,其中约半数发生在东亚地区^[13]。随着人们生活方式和饮食结构的变化,我国胃癌的发病率和病死率呈增加趋势,发病年龄也趋向年轻化,已成为严重的社会公共卫生问题^[14]。胃癌的发生多数会经历 PLGC,有效干预 PLGC 的进展对于阻止胃癌的发生、改善患者预后具有重要意义。随着胃镜技术的快速进步,已有更多 PLGC 能够被检出,PLGC 的预防和治疗已成为早期胃癌预防的重心^[15]。

中医理论认为 PLGC 病位在胃,其本在脾,脾虚是 PLGC 发生的关键因素^[16]。患者禀赋不足或

情志不畅、劳倦失度、饮食不节伤脾损胃,致脾胃虚弱,脾失健运,运化无力,气血、津液停滞,气机雍滞,瘀血内生。胃为多气多血之腑,易滞易瘀。PLGC 病程日久,瘀血滞留胃腑,胃失滋润荣养,致胃腑受损,腐肉败血,久之化毒损络,日久成萎,甚至发生恶变。故脾虚血瘀是 PLGC 的重要中医病机,治以健脾益气、活血化瘀解毒为主。健脾化瘀方共包括黄芪、党参、丹参、薏苡仁、白花蛇舌草等 14 味药材,其中黄芪、党参具有健脾益气功效,以壮后天之本,茯苓、炒白术、薏苡仁可健脾利湿;丹参可活血祛瘀,以积聚癥坚;莪术可破血消癥,以破除瘀血积聚;三七粉活血通络,化瘀生肌,化瘀血而不伤新血;当归可补血活血,活血而不伤血;木香、砂仁健脾行气,鸡内金健脾消积;半枝莲、白花蛇舌草具有清热、化瘀功效,可清除体内湿热蕴毒,使邪有去路。全方配伍健脾、活血、解毒兼顾,使气血生化有源,瘀血得以消散,精微物质全身输布,疾病自愈。现代药理学研究发现,黄芪的主要成分黄芪多糖具有调节免疫、抗炎、抗氧化应激作用,可通过多种机制发挥抗肿瘤作用^[17]。半枝莲的提取物黄酮类物质可诱导线粒体氧化应激和 DNA 损伤,对肿瘤细胞的增殖具有较好的抑制作用,并可降低血管生长因子的活性,抑制肿瘤细胞的生长^[18]。而白花蛇舌草也具有较好的抑制异型增生和抗癌作

用^[19]。本研究发现 PLGC 患者治疗后中医证候评分、胃黏膜病理评分均显著降低,治疗总有效率高达 91.53%,表明健脾化痰方可有效改善患者的中医证候和胃黏膜病理状态,使更多的患者获益。

端粒是人类染色体的末端,其长度与细胞的寿命密切相关,端粒缩短的速度也决定了细胞的衰老速度和染色体的稳定性。作为一种端粒结合蛋白,TRF1 是构成端粒的重要组成部分,可抑制染色体末端融合,防止免疫系统识别为免疫损伤,从而对端粒具有调控和保护作用,以维持基因组的稳定性^[20-21]。TRF1 可负性调节端粒长度,其含量增加可导致端粒长度逐渐减小,端粒缩短到一定程度后会激活细胞周期的 p53 通路,后者容易将端粒缩短后的染色体识别为 DNA 损伤,进而通过多种机制使细胞周期停滞,细胞快速衰老^[22-23]。本研究发现,治疗后 118 例 PLGC 患者胃黏膜组织中 TRF1 mRNA、p53 mRNA 的相对表达量显著降低,分析中药健脾化痰方可能通过调节 TRF1 mRNA 的表达,延缓端粒缩短,阻断 p53 信号通路激活,从而延缓胃黏膜细胞衰老,逆转 PLGC。这可能是健脾化痰方改善 PLGC 患者中医证候和胃黏膜病理状态的重要机制。

综上所述,健脾化痰方可改善 PLGC 患者中医证候和胃黏膜病理状态,治疗 PLGC 效果显著,其机制可能与下调胃黏膜组织中 TRF1 mRNA、p53 mRNA 的表达有关。本研究基于中医治未病理念对 PLGC 进行治疗,凸显出明显的优势,但也存在着病例数较少、病例来源单一等不足,健脾化痰方对 PLGC 的疗效尚需扩大样本量、开展多中心临床观察进一步验证,其下调胃黏膜组织中 TRF1 mRNA、p53 mRNA 表达的具体机制也需要开展细胞体外试验或动物试验进一步探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.
- [2] Hao XY, Zhou PP, Yang ZQ, et al. The therapeutic effect of Huazhuojiedu decoction on precancerous lesions in a gastric cancer model via the regulation of lnc 517368[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 283: 114635.
- [3] Xu WC, Li BL, Xu MC, et al. Traditional Chinese Medicine for precancerous lesions of gastric cancer: A review [J]. Biomedicine Pharmacother, 2022, 146: 112542.
- [4] 李慧,刘金凤,奚玉杰,等. 欣胃颗粒对胃癌前病变大鼠胃黏膜组织关键基因 EGFR 和 PTEN 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(7): 1608-1611.
- [5] 李扬,年媛媛,孟宪梅. 胃癌前病变的诊断和治疗现状[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2022, 14(2): 113-118.
- [6] 唐旭东,刘林,王凤云,等. 胃癌二级预防与中医药对策[J]. 中国科学:生命科学, 2022, 52(6): 812-822.
- [7] 梁敏敏,梁文心,杨鑫龙,等. 基于 CiteSpace 和 VOSviewer 的国内近 30 年来中医药治疗胃癌前病变研究的文献计量学分析[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(3): 752-755.
- [8] 徐晴,王萍,姜艾利,等. 从脾虚论治慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变的思考[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(8): 186-188.
- [9] 万昱辰,刘粉叶. 胃癌前病变中医病机与治疗机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(8): 44-48.
- [10] 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]. 中华消化杂志, 2017, 37(11): 721-738.
- [11] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2): 121-131.
- [12] 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: 124-129.
- [13] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [14] 曹毛毛,李贺,孙殿钦,等. 2000—2019 年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(1): 102-109.
- [15] 李君秋,喻晓,潘洁露,等. 基于“久病入络”理论探析胃癌前病变的发病机制[J]. 安徽中医药大学学报, 2022, 41(5): 15-18.
- [16] 李中玉,温艳东,王阳,等. 基于“脾虚邪滞”辨治慢性萎缩性胃炎癌前病变[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(2): 125-128.
- [17] 李瑞,王宇. 黄芪多糖的抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 西部中医药, 2022, 35(9): 150-154.
- [18] 曾沙,杨寒,赵晖,等. 基于网络药理学探讨中药半枝莲抗结直肠癌的机制研究[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(4): 125-132.
- [19] 王婷,梁艳妮,侯宝龙,等. 白花蛇舌草化学成分及其抗肿瘤活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(8): 1281-1288, 1300.
- [20] Dey A, Chakrabarti K. Current perspectives of telomerase structure and function in eukaryotes with emerging views on telomerase in human parasites[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2): 333.
- [21] Bernal A, Tusell L. Telomeres: Implications for cancer development[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(1): 294.
- [22] 董留建,王树凯,冯书彬,等. CIP2A、VCAM-1 及 TRF1 在脑胶质瘤中的表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(11): 1570-1573, 1577.
- [23] Artandi SE, Attardi LD. Pathways connecting telomeres and p53 in senescence, apoptosis, and cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 331(3): 881-890.

(收稿日期: 2022-11-18)