

编者按:慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变的早期诊断及治疗对于胃癌的预防至关重要。近年,基于内镜、人工智能等现代技术手段的发展以及中医辨证体系的完善,中医对慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变的临床认识逐步深入,临床治疗取得了卓越疗效,显示了良好的前景。本期“慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变专题”结合国内外最新研究成果,对慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变的疾病诊断、治疗、最新研究成果及进展进行多方位阐述,以期为中医临床、科研提供借鉴及思路。

• 岐黄学者论坛 •

慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变的中医诊疗前景广阔^{*}

张声生¹ 刘吉祥^{1,2} 李丹艳¹ 赵鲁卿¹



张声生,主任医师,教授,博士研究生导师,博士后合作导师,现任首都医科大学附属北京中医医院首席专家、消化中心主任。国家中医药领军人才——岐黄学者、北京突出贡献专家、北京科技战略人才,享受国务院政府特殊津贴专家、国家科技奖励评审专家,国家级名老中医、北京市级名老中医、首都名中医、首都中医榜样人物,国家中医药管理局全国脾胃病重点专科协作组组长、脾胃病调肝理脾重点研究室主任,国家临床脾胃病重点专科、国家脾胃病区域诊疗中心带头人和负责人,国家脾胃病区域诊疗中心联盟牵头人。兼任世界中医药学会联合会消化病专业委员会会长、中华中医药学会脾胃病分会前主任委员、欧美同学会医师协会中西医整合消化病分会主任委员、中国医疗保健国际交流促进会中西医结合脾胃病分会创会主任委员、北京中医药学会脾胃病专业委员会前主任委员、中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会副主任委员、中华中医药学会内科分会副主任委员、国家消化道早癌防治中心联盟副理事长、《中国中西医结合消化杂志》主编等。主持国家科技支撑计划、国家自然科学基金、北京市研发攻关课题等 30 余项,发表核心期刊论文和 SCI 论文 200 余篇,获得科技成果奖 12 项、国家发明专利 7 项、成果转化 2 项。

【摘要】 慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)及胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)的早期诊断及治疗对于胃癌的防治至关重要。近年,基于内镜、人工智能等现代技术手段的发展以及中医辨证体系的完善,中医对 CAG 及 PLGC 的临床认识逐步深入,临床治疗取得了卓越疗效,显示了良好的前景。本文结合国内外最新研究成果,对 CAG 及 PLGC 的疾病诊断、证候诊断及中医治疗进展进行述评,以期为中医临床和科研提供借鉴及思路。

【关键词】 慢性萎缩性胃炎;胃癌前病变;辨证施治

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.06.02

【中图分类号】 R256.3 **【文献标志码】** C

Promising prospects for Traditional Chinese Medicine in the diagnosis and treatment of chronic atrophic gastritis and precancerous lesions of gastric cancer

ZHANG Shengsheng¹ LIU Jixiang^{1,2} LI Danyan¹ ZHAO Luqing¹

^{*}基金项目:国家中医药管理局中医传承与创新“百千万”人才工程(岐黄学者)国家中医药领军人才支撑计划项目-张声生 [No:国中医药人教函(2021)203 号]

¹首都医科大学附属北京中医医院消化中心(北京,100010)

²北京中医药大学

通信作者:张声生, E-mail: zhangshengsheng@bjzhongyi.com

引用本文:张声生,刘吉祥,李丹艳,等.慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变的中医诊疗前景广阔[J].中国中西医结合消化杂志,2024,32(6):461-468. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.06.02.

(¹Digestive Disease Center, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing, 100010, China; ²Beijing University of Chinese Medicine)

Corresponding author: ZHANG Shengsheng, E-mail: zhangshengsheng@bjzhongyi.com

Abstract Early diagnosis and treatment of chronic atrophic gastritis(CAG) and precancerous lesions of gastric cancer(PLGC) are crucial for gastric cancer prevention. In recent years, based on the development of endoscopy, artificial intelligence, and other modern technological means, as well as the improvement of the Traditional Chinese Medicine(TCM) identification system, TCM has gradually deepened the clinical understanding of CAG and PLGC, and the clinical treatment has achieved excellent therapeutic effects and shown a good prospect. Therefore, this paper reviews the disease diagnosis, TCM syndrome differentiation, and progress of TCM treatment of CAG and PLGC in the light of the latest research results at home and abroad, to provide reference and ideas for TCM clinics and research.

Key words chronic atrophic gastritis; precancerous lesions of gastric cancer; syndrome differentiation and treatment

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是胃黏膜上皮遭受反复损害引起的固有腺体减少,伴或不伴纤维替代、肠腺化生和(或)假幽门腺化生的一种慢性胃部疾病^[1]。其发病率较高,据统计,在中国慢性胃炎患者中病理组织活检诊断为CAG者占比高达25.8%^[2],且其患病率随年龄增长而上升。依据 Correa 等提出的胃癌演变模式:正常胃黏膜→浅表性胃炎→CAG→肠上皮化生→异型增生→胃癌^[3],CAG 已被公认为胃癌前疾病,胃黏膜异型增生(或称作上皮内瘤变)已被公认为胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)。因此,为预防胃癌的发生,CAG 及 PLGC 的早诊早治显得尤为重要。

目前现代医学对于 CAG 及 PLGC 的治疗主要采用根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)的对因治疗,以及抑酸、保护胃黏膜、促进胃肠动力等对症治疗,虽可在一定程度上缓解患者的临床症状,但远期效果远不能令人满意^[4]。CAG、PLGC 为现代医学病名,根据其胃脘疼痛或痞闷、胀满、嘈杂、嗳气、纳呆等临床表现,多将其归属于中医“胃痛”、“痞满”、“嘈杂”等范畴。近年,依靠内镜及病理检查、血清检测等现代技术手段,在实现疾病精准诊断与风险评估的基础上,结合中医辨证诊疗体系,中医药在治疗 CAG 及 PLGC 方面已经取得了良好的临床疗效,现述评如下。

1 CAG 及 PLGC 的诊断逐渐向精细化发展

CAG 及 PLGC 的诊断主要依靠内镜和病理检查,近年来随着内镜、人工智能等技术的进步,疾病诊断逐渐向精细化发展,血清检测对于 CAG 及 PLGC 的疾病筛查和风险评估有一定帮助。

1.1 内镜诊断逐渐精细,人工智能取得进展

内镜及病理检查依然是 CAG、PLGC 诊断的常用手段。在内镜方面,普通白光内镜是胃部疾病筛查的基础,《中国整合胃癌前病变临床管理指

南》^[5]提出若在检查过程中发现疑似 CAG 或 PLGC 的胃黏膜病变,可进一步行放大内镜、化学染色或电子染色内镜进行精查;目前以窄带成像(narrow band imaging, NBI)、蓝激光成像(blue laser imaging, BLI)及联动成像(linked color imaging, LCI)为主的电子染色内镜在 CAG、PLGC 筛查方面显示出明显优势,如 HP 感染、肠上皮化生在 LCI 下分别表现出典型的“弥漫性发红”及“薰衣草紫”的颜色变化^[6-8]。虽然近年基于胃镜技术的提高,CAG 及 PLGC 在胃镜下的诊断准确率不断上升,但目前病理检查仍为其诊断金标准。

新兴技术如人工智能、磁控胶囊胃镜等的出现,使 CAG 及 PLGC 的筛查不再仅依赖于传统内镜下的人眼识别。人工智能分为计算机辅助检测(computer-aided detection, CADe)和计算机辅助诊断(computer-aided diagnosis, CADx)两个系统。综合目前研究发现,CADe 系统在 PLGC 识别中具有高灵敏度、低特异度的特点,CADx 系统在 HP 感染诊断中具有高准确率的特点;然而目前 CAG 及 PLGC 人工智能的相关研究较少,未来有待深入评估其特性^[9-10]。针对磁控胶囊胃镜技术,国内已颁布《中国磁控胶囊胃镜临床应用指南(精简版, 2021 年,上海)》^[11],指南明确规定了磁控胶囊胃镜的临床适应证及禁忌证,因此该项技术已可应用于临床作为传统胃镜的补充。综合而言,随着新兴技术的发展,CAG 及 PLGC 将逐步实现临床的精准识别与诊断。

1.2 血清检测对 CAG 筛查及胃癌风险评估具有现实意义

血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)、胃泌素 17 和抗 HP 抗体已被单独或联合检测作为 CAG、PLGC 风险预测与诊断的工具。目前,日本学者已将 PG I ≤ 70 $\mu\text{g/mL}$ 或 PG I / PG II (PGR) ≤ 3.0 作为 CAG 的诊断标准^[12]。随着无创血清学检测手

段的发展,由PG和抗HP抗体组成的“ABCD”检测法以及由PGI、PGR、胃泌素17、抗HP抗体组成的血清学联合检测法逐步出现;《中国整合胃癌前病变临床管理指南》^[5]已将血清学联合检测法推荐应用于CAG高危人群的筛查。近年,我国在血清检测筛查胃癌高危人群方面创新性地提出了5项血清学联合评分系统及多因素胃癌风险评分系统;5项血清学联合评分系统是通过对患者血清PGI、PGII、PGR、胃泌素17、抗HP抗体含量进行评估打分,达到CAG风险预估和疾病诊断的方法;研究表明患者在该评分系统中得分越高,CAG发生风险就越大,当分数>9.50时,诊断为CAG的特异性可达77.0%^[13]。基于我国人口广泛老龄化及喜食腌制/油炸食物的特点,一项多中心横断面研究提出了联合年龄、性别、腌制/油炸食物及抗HP抗体、PGR、胃泌素17等7项指标的胃癌风险评分系统,依据得分,该系统将患者分为低、中、高3个胃癌风险等级,根据等级高低判别胃癌的发生风险^[14]。

检测血清中microRNA(miRNA)表达也是近年CAG及PLGC诊断的研究热点,miRNA是一类由内源基因编码的非编码小分子RNA,具有强大的抗降解稳定性。目前已有研究发现miRNA的表达与Correa级联反应中胃黏膜的病理变化密切相关,如miRNA-551b、miRNA-124a的下调与HP感染诱发的胃黏膜慢性炎症相关^[15];且研究证实miRNA-155、miRNA-223和miRNA-21联合诊断胃体萎缩和胃窦萎缩的AUC分别高达0.90、0.98^[16]。因此,未来miRNA或可作为新一代的CAG及PLGC筛查、诊断及预后的非侵入性生物标志物。

2 CAG及PLGC的中医辨证体系逐渐完善

2.1 中医证候诊断标准逐渐规范化

近年来,CAG及PLGC的中医诊疗专家共识逐渐更新,辨证分型逐渐规范化。2010年发布的《慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见》^[1]已明确将CAG及PLGC划分为6个证型,即肝胃气滞证、肝胃郁热证、脾胃虚弱证(脾胃虚寒证)、脾胃湿热证、胃阴不足证、胃络瘀阻证。在此基础上,2017年发布的《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)》^[17]进一步充实、梳理了CAG及PLGC的主次症和舌脉表现,整合、细化了其中医证候分类,将肝胃气滞证、肝胃郁热证归为肝胃不和证,将脾胃虚弱证分为脾胃气虚证、脾胃虚寒证;并结合最新研究进展,补充了CAG及PLGC肝胃不和证、脾胃虚弱证、脾胃湿热证、胃阴不足证、胃络瘀阻证的内镜下微观辨证参考标准。2023年发布的《慢性胃炎中医

诊疗专家共识(2023)》^[18]参考《中国整合胃癌前病变临床管理指南》^[5]补充了肝胃郁热证CAG及PLGC患者的内镜下微观辨证参考标准。

2.2 不同致病因素、不同疾病阶段的证候分布各有特点

在外邪侵袭、地域环境、饮食不节、情志失调、素体虚弱等不同致病因素作用下,CAG及PLGC的中医证候分布亦有所不同。外邪侵袭方面,HP已被定义为具有湿热之性的特定外邪^[19],其最易困脾致中焦升降失常,气机阻滞,故HP感染相关性CAG及PLGC患者中医证素以湿、热、气滞最为常见,证型以脾胃虚弱、脾胃湿热及肝胃不和证多见^[20-21]。地域环境方面,受不同地区地理环境、气候特征的影响,CAG及PLGC的中医证候分布亦有所差别,如青藏地区低压低氧、气候干燥,伤津耗气之燥邪最盛,故该地区患者以脾胃气虚、胃络瘀阻及胃阴不足证多见^[22];闽北地区气候湿润,湿邪最盛,故该地区患者以脾胃湿热证多见^[23]。饮食不节方面,辛辣食物多入体化热损伤脾阴,故嗜食辛辣的CAG及PLGC患者多见脾胃虚弱及脾胃湿热证^[24];寒凉之品过食易损伤阳气,故贪凉饮冷的岭南患者多见脾胃气虚及脾胃阳虚证^[25]。情志方面,现代人工作压力大,生活节奏快,易心情抑郁、肝气不舒,郁结化火,横逆犯胃,故肝胃不和证是目前CAG及PLGC患者最常见的中医证候类型^[26]。体质方面,老年人多素体虚弱、中气不足,气虚无力推动血运,故老年人较中年人更多见胃络瘀阻证^[27]。

CAG及PLGC病势缠绵、病机复杂,在临床上可结合病程进行辅助辨证。病初,素体脾胃虚弱,气血乏源,或肝气郁结,阻滞津血运行,二者均可导致胃络失养、胃腺萎缩,因此,CAG疾病初期胃黏膜轻度萎缩者多见脾胃虚弱、肝胃气滞证^[28-29]。因虚而滞或肝郁而滞日久皆可化热、化火,燔灼胃膜,致疾病进展,故胃黏膜轻度肠上皮化生时多见肝胃郁热证;病久,热邪耗灼津液生湿,或脾虚运化无权生湿,湿浊积久蕴热,湿热胶结,进一步损害胃膜,故胃黏膜中重度肠上皮化生及糜烂者多见脾胃湿热证^[30]。基于“久病致虚,久病致瘀”理论可知,脾气亏虚日久及阴可致阴液亏损,湿浊蕴积日久痹阻胃络可致血液瘀阻、新血难生,以上多种因素相合,使得机体正气渐衰、邪气渐充,胃络失养进一步加重,病变随之进一步升级。因此,目前诸医家均认为阴虚、血瘀可能是CAG发展为PLGC的病势转折点^[31-33],且相关研究证实,患者病情进展至PLGC阶段时以胃阴亏虚、胃络瘀阻证多见^[34-35]。

2.3 微观辨证逐渐受到重视

微观辨证是一种借助于现代技术手段对中医证候进行辅助辨证的方法^[36],具有一定的临床价值,尤其是对于无症状或长期治疗效果欠佳的患者。胃镜作为中医望诊的延伸,可利用其对 CAG 及 PLGC 患者胃黏膜的颜色、色泽、质地、分泌物、蠕动及黏膜血管等进行观察,随后进行辅助辨证。2017 年发布的《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)》^[17]依据 CAG 及 PLGC 胃镜下黏膜颜色、胃液颜色等将其分为 5 个中医证型,分别为肝胃不和证、脾胃虚弱证、脾胃湿热证、胃阴不足证、胃络瘀阻证;在此基础上,2023 年发布的《慢性胃炎中医诊疗专家共识(2023)》^[18]对肝胃郁热证 CAG 及 PLGC 患者胃镜下中医证候诊断标准进行了补充,但其内容尚不充分,对此,诸多研究在此方向进行了进一步的探索。如王欢黎^[30]发现脾胃虚弱证 CAG 及 PLGC 患者胃镜下多见胃黏膜白相及平薄、血管显露、皱襞平细稀疏、胃液白透稀少,考虑其原因可能与素体脾胃虚弱所致的气血亏虚、胃体失荣萎缩有关。研究发现肝胃气滞证 CAG 及 PLGC 患者胃镜下多见胆汁反流,胃液淡黄稀薄^[37],考虑其原因可能与肝气郁结、疏泄失常所致的胆汁上逆犯胃有关;因“热为阳邪,易致疮痈”,湿与热合,热得湿而愈炽,湿得热而愈横,久则灼伤胃膜,故研究表明脾胃湿热证 CAG 及 PLGC 患者胃黏膜多见红斑、肿胀及隆起糜烂^[28]。胃络瘀阻证患者因瘀阻血脉而致血液运行不畅、细胞瘀积、血管扭曲硬化,故研究发现其胃镜下多见黏膜粗糙、颗粒增生^[38]。胃阴不足可致机体精微物质缺乏,难以布散濡养胃络,日久则黏膜失养、变薄,渐至萎缩,故研究发现胃阴不足证患者胃镜下多见黏膜变薄、血管透见、腺体萎缩。上述研究对 CAG 及 PLGC 的微观辨证进行了一定探索,但存在样本量小、单中心等局限,未来有待进一步深入探究。

3 CAG 及 PLGC 的中医治疗显示出良好前景

基于各医家对 CAG 及 PLGC 临床认识的不断深入,多项临床研究证实中医药在缓解临床症状、改善胃镜下黏膜表现等方面取得了良好疗效。

3.1 临床认识不断深入

各医家针对 CAG 及 PLGC 分别形成了不同的病机学说和治疗思想,各学说及思想相互促进、补充,使中医对疾病的临床认识不断深入。国医大师李佃贵教授创新性提出“浊毒理论”,认为浊为痰之渐,毒为热之极,脾气亏虚引起的浊毒内蕴为 CAG“炎-癌转化”发生的重要条件,浊毒蕴久所致的瘀血阻络、阳气亏虚为疾病后期 PLGC 发生的关键因素,故其治疗上多采用化浊解毒法,常用以黄

连、藿香、砂仁等组成的化浊解毒汤或黄连解毒汤、五味消毒饮等加减治疗^[39]。张声生教授创新性地提出了“五态一癥”(即“虚、浊、滞、瘀、毒、癥”)的病机学说及“调态消癥”的治病理论^[40],强调脾胃虚弱之“虚”态是病机本源,“浊、滞、瘀、毒”胶结是形成“癥积”的关键病变状态,故在治疗上多依据“补、消、温、清、升、降、和、化”脾胃病新八法^[41],以“调虚态”为基础,配合调浊态、调滞态、调瘀态、消癥积等法进行辨证施治,临床常以补中益气汤、益胃汤、柴胡疏肝散、黄连温胆汤、丹参饮等为基础方,辅以紫苏、薄荷等风药以及白花蛇舌草、半枝莲、蜂房等解毒散结消癥类中药以及加减治疗^[42-44]。“瘀毒致病”理论近年逐渐完善,该理论认为脾胃亏虚为 CAG 发病之本,瘀血、湿浊、湿热及毒邪内蕴为疾病发生、发展的重要病理环节;唐旭东教授基于该理论,提出 CAG 的核心病机为“瘀、毒、郁”互结,强调情志因素所致的“郁”是促进瘀血、湿浊质变为瘀毒、浊毒的关键因素,因此在治疗中多活血、开郁、解毒并施,灵活运用失笑散、香苏饮、黄连温胆汤等方剂加减治疗^[45]。潘华峰教授从微观角度进一步发展“瘀毒致病”理论,提出“虚瘀毒互结”的癌前微环境是促进胃黏膜癌变的动力,并在治疗上以此为靶标,创立了多个健脾化瘀解毒类中药复方,如胃炎 I 号、胃痞消、胃痞灵、健脾化瘀解毒方等^[46]。

3.2 中医临床疗效令人振奋

3.2.1 缓解临床症状 CAG 及 PLGC 患者临床症状以上腹部不适、饱胀、疼痛等多见,具有缠绵难愈、反复发作的特点,严重影响其生活质量。因此,中医药治疗的首要任务即为缓解患者的临床症状。目前已有临床研究表明,中医药在缓解患者临床症状方面发挥了良好疗效;一项多中心临床研究表明,以健脾益气、化瘀清热立法组方的裴连颗粒可以明显改善脾虚瘀热证 CAG 及 PLGC 患者胃脘疼痛、胃脘痞满、胃脘不适、纳差、乏力等临床症状,总有效率达到 89.66%^[47]。与西药相比,中药治疗在缓解患者临床症状方面具有明显优势;一项基于真实世界的临床研究表明,与叶酸联合维生素 B₁₂ 及瑞巴派特组相比,李氏清暑益气汤可显著改善脾虚湿热证 CAG 患者食少纳呆、大便黏滞和(或)便后不爽等中医临床症状^[48];与单纯西药四联疗法相比,和胃化湿汤及厚朴三物汤联合四联疗法治疗可显著缓解 HP 阳性 CAG 患者胃脘痞胀、恶心呕吐、口苦口臭、大便黏滞、胃脘灼热等临床症状^[49]。

3.2.2 改善胃镜下黏膜病变 CAG 及 PLGC 患者胃镜下可见胃黏膜红白相间、以白为主,黏膜皱襞变平甚至消失、黏膜血管显露、黏膜呈颗粒状或结节样。目前已有临床研究证实中医药可有效缓

解 CAG 及 PLGC 患者胃镜下黏膜炎症表现、修复黏膜损伤。有研究发现以四君子汤为基础加减组方的胃痞灵可在一定程度上缓解气阴两虚证 CAG 及 PLGC 患者的胃黏膜炎症表现,缓解有效率可达到 93.3%^[50]。胡兴萍等^[51]发现与单纯西药替普瑞酮治疗相比,以党参、当归、莪术、枳壳等药物组成的胃祺饮联合替普瑞酮可显著降低胃络瘀血症 CAG 及 PLGC 患者的胃镜下黏膜评分,促进黏膜损伤修复。

3.2.3 减轻或逆转胃黏膜病理状态 减轻或逆转胃黏膜病理状态是预防胃癌发生的关键。目前已有临床研究证实中医药可在一定程度上减轻甚至逆转胃黏膜萎缩、肠上皮化生或异型增生的病理状态。一项多中心、随机对照研究发现与单纯叶酸治疗相比,郁金颗粒联合叶酸治疗可较好地改善 CAG 及 PLGC 患者的胃黏膜萎缩状态,并在一定程度上逆转异型增生^[52]。另有一项临床研究发现连续服用摩罗丹 6 个月可有效降低 CAG 患者胃黏膜萎缩或肠上皮化生的 OLGA/OLGIM 分期,其有效率分别达到 47.1% 和 51.0%,且进一步探究发现摩罗丹对于 OLGA、OLGIM III-IV 期 CAG 患者的治疗疗效优于 I-II 期的患者^[53]。

3.2.4 提高 HP 根除率 HP 感染是 CAG 及 PLGC 发生、发展的主要危险因素,及时根除 HP 可有效预防胃黏膜病变的进展。目前已有临床研究证实,中医药联合三联/四联方案可有效提高 HP 根除率。贺新国等^[54]发现以黄连温胆汤联合抗生素四联疗法治疗脾胃湿热证 CAG 及 PLGC 患者的 HP 根除率可达 85.45%,明显高于单纯西药组的 67.27%;另有研究发现乌梅丸联合抗生素四联疗法治疗寒热错杂型 CAG 患者的 HP 根除率为 92.50%,明显高于西药组的 82.50%^[55]。胃复春^[56]、半夏泻心汤^[57]、荆花胃康胶丸^[58]联合三联/四联方案亦被证实可在一定程度上提升 HP 根除率。

4 中医治疗的科学内涵逐步得到阐明

中医药对 CAG 及 PLGC 的具体治疗机制尚不完全清楚,结合既往研究考虑可能与抑杀 HP、减轻胃黏膜慢性炎症、调控胃黏膜细胞增殖与凋亡等相关。

4.1 抑杀 HP

HP 是一种定植于胃黏膜表面的革兰阴性杆菌,其可通过产生毒力因子、诱导机体免疫损伤等途径破坏胃黏膜上皮细胞,诱发 CAG 及 PLGC^[59];因此早期抑杀 HP 对于疾病预防和治疗至关重要。目前已有研究发现,由牛蒡子、当归、紫草组成的牛蒡复合制剂可通过抑制 HP 黏附、减弱

HP 相关炎症反应的途径降低胃内 HP 含量,发挥胃黏膜保护作用^[60];Jia 等^[61]发现由土荆芥、水团花组成的荆花胃康胶丸可通过减少 HP 黏附素表达、破坏 HP 生物膜合成的方式,发挥抑菌杀菌作用。

4.2 减轻胃黏膜慢性炎症

胃黏膜的慢性持续性炎症反应已被认为可独立于 HP 感染存在,单独作为 CAG、PLGC 甚至胃癌发生的驱动因素^[62]。目前已有多项研究证实中医药可通过抑制炎症相关信号通路的表达、调控免疫细胞的平衡,以减轻 CAG 及 PLGC 患者的胃黏膜慢性炎症。有研究表明,香砂六君子汤^[63]、白术内酯 I^[64]可通过抑制经典炎症通路 NF- κ B 的表达,减少炎症因子分泌;半夏泻心汤^[65-66]可通过抑制炎症通路 JAK2/STAT3 的表达、调控免疫细胞 Th17/Treg 的平衡,减少下游炎症因子表达。毛蕊异黄酮是黄芪的主要活性成分,研究发现其可通过抑制整合素 β 1、NF- κ B、DARPP-32 的蛋白表达,减轻 PLGC 大鼠的胃黏膜炎症^[67]。

4.3 调控胃黏膜细胞增殖、凋亡

胃黏膜细胞增殖和凋亡失衡是慢性胃炎向胃癌转变的中心环节。因此,恢复该环节平衡对于预防和治疗 CAG 及 PLGC 至关重要。Wnt/ β -catenin、PI3K/AKT/mTOR、Notch 信号通路是调控细胞增殖、分化、凋亡及迁移的经典信号通路^[68],故抑制相关通路关键蛋白的表达是恢复胃上皮细胞增殖凋亡平衡的关键。体内实验研究结果表明,半夏泻心汤^[69-70]、健脾益气方^[71]、化浊解毒汤^[72]等可作用于以上信号通路发挥逆转 CAG 及 PLGC 患者胃黏膜病理病变的作用。体内外实验研究结果表明,中药单体槲皮素可通过调控胃组织内经典凋亡相关因子 Bax/Bcl-2 的水平,抑制由 HP 感染引起的异常细胞凋亡进程^[73],发挥胃黏膜保护作用。

4.4 调节胃黏膜细胞自噬

自噬是机体细胞利用溶酶体降解自身受损的细胞器和大分子物质的分解代谢过程,为真核细胞特有的生命现象。目前,有研究证实自噬过程的调控失效与肿瘤的发生、发展密切相关^[74]。Tong 等^[75]发现左金丸可通过抑制 CAG 大鼠胃黏膜组织内 TGF- β 1/PI3K/AKT 信号通路,增加参与自噬诱导和自噬体形成的 PTEN、LC3-II 和 Beclin-1 的 mRNA 表达水平,发挥治疗 CAG 的作用。小檗碱作为黄连中的有效成分,亦可通过下调 CAG 大鼠胃组织内 TGF- β 1/PI3K 信号通路,促进自噬相关因子 PTEN、LC3-II 和 Beclin-3 的表达而发挥治疗作用^[76]。另有研究发现黄芪-莪术药对可通过影

响 Akt/FoxO3a 信号通路,促进自噬相关因子 Beclin-1 的表达,进而一定程度上逆转 PLGC 病变^[77]。

4.5 抑制胃黏膜解痉多肽表达化生

解痉多肽表达化生 (spasmolytic polypeptide expressing metaplasia, SPEM) 是一种不同于肠上皮化生的胃黏膜化生性病变,其可在慢性炎症刺激下逐步发生异型增生,甚至癌变,目前其已被公认为 PLGC 的一种^[78]。有研究采用转录组学方法进行探索,结果表明左金丸可通过抑制细胞周期相关蛋白(CDK1、CCNB1、CCNA2)和 PI3K-AKT 信号通路的异常激活改善他莫昔芬诱导的 SPEM^[79];四君子汤经动物实验验证可通过增加主细胞、壁细胞含量,减少 M2 巨噬细胞浸润,抑制 SPEM 的发生、发展^[80]。然而,目前 SPEM 的来源及进展机制尚不明确,中医药治疗机制研究尚不充分,未来有待进一步深入探索。

5 小结

综上所述,近年 CAG 及 PLGC 在疾病诊断、中医辨证治疗等方面均取得了一定进展,已有多项临床研究证实中医药在缓解患者症状、改善胃黏膜表现、减轻或逆转胃黏膜病理、根除 HP 等方面发挥了良好疗效,其治疗机制可能与抑杀 HP、减轻胃黏膜慢性炎症、调控胃黏膜细胞增殖与凋亡等相关。然而,在 CAG 及 PLGC 辨证客观化和微观辨证的探索、中医治疗循证研究方面,多存在研究证据等级相对较低的局限,且中医药治疗机制的探索尚不充分。因此,未来应在辨证基础上,充分运用大数据和人工智能等技术,深入开展 CAG 和 PLGC 的中医辨证客观化和规范化研究;在中医治疗上,不断深化对 CAG 和 PLGC 核心病机的认识,创立优效处方,开展严格设计的大样本量、多中心、着重病理疗效多维综合评价的临床研究;同时聚焦最新研究技术和热点,全面深入探索中医药治疗 CAG 及 PLGC 的科学内涵。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张声生,李乾构,唐旭东,等.慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见[J].中医杂志,2010,51(8):749-753.
- [2] Du Y, Bai Y, Xie P, et al. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey[J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14: 21.
- [3] Sugano K, Moss SF, Kuipers EJ. Gastric Intestinal Metaplasia: Real Culprit or Innocent Bystander as a Precancerous Condition for Gastric Cancer? [J]. Gastroenterology, 2023, 165(6): 1352-1366. e1.
- [4] 崔金芳,李志钢.中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎的研究现状[J].新疆中医药,2023,41(6):117-120.
- [5] 王萍,李鹏,陈紫恒,等.中国整合胃癌前病变临床管理指南[J].中国中西医结合消化杂志,2022,30(3):163-183.
- [6] 夏思源,吕修和,甘涛,等.联动成像技术对幽门螺杆菌感染诊断价值的一项 Meta 分析[J].胃肠病学和肝病学杂志,2022,31(5):516-522.
- [7] 李胜江.内镜下联动成像技术在肠上皮化生诊断中的应用研究[J].现代医学与健康研究电子杂志,2023,7(19):100-102.
- [8] 吕东,孙少鹏,吕宾.内镜评估胃癌发生风险的研究现状[J].胃肠病学,2022,27(12):759-763.
- [9] Ochiai K, Ozawa T, Shibata J, et al. Current Status of Artificial Intelligence-Based Computer-Assisted Diagnosis Systems for Gastric Cancer in Endoscopy[J]. Diagnostics, 2022, 12(12): 3153.
- [10] Ikenoyama Y, Hirasawa T, Ishioka M, et al. Detecting early gastric cancer: Comparison between the diagnostic ability of convolutional neural networks and endoscopists[J]. Dig Endosc, 2021, 33(1): 141-150.
- [11] 蒋斌,潘骏,钱阳阳,等.中国磁控胶囊胃镜临床应用指南(精简版,2021年,上海)[J].胃肠病学,2022,27(9):548-553.
- [12] Yoshida T, Kato J, Inoue I, et al. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer[J]. Intern J Cancer, 2014, 134(6): 1445-1457.
- [13] 董文珠,梁越,陈燕,等.联合检测血清胃蛋白酶原、胃泌素-17、Hp 抗体在部队官兵慢性萎缩性胃炎诊断中的价值[J].海军医学杂志,2023,44(3):217-221.
- [14] Cai Q, Zhu C, Yuan Y, et al. Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: a nationwide multicentre study[J]. Gut, 2019, 68(9): 1576-1587.
- [15] 董守森,尚延生.幽门螺杆菌相关性胃疾病中 miR-551b 和 miR-124a 的表达及意义[J].中国微生态学杂志,2022,34(2):201-205.
- [16] Link A, Schirrmeyer W, Langner C, et al. Differential expression of microRNAs in preneoplastic gastric mucosa[J]. Sci Rep, 2015, 5: 8270.
- [17] 张声生,唐旭东,黄穗平,等.慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中华中医药杂志,2017,32(7):3060-3064.
- [18] 王萍,卞立群,杨倩,等.慢性胃炎中医诊疗专家共识(2023)[J].中华中医药杂志,2023,38(12):5904-5911.
- [19] 张学智,魏玮,蓝宇.成人幽门螺杆菌引起的胃炎中西医协作诊疗专家共识(2020,北京)[J].中医杂志,2020,61(22):2016-2024.
- [20] 陈瑶,刘庆义,叶晖,等.幽门螺杆菌相关性胃病中医证型及证候要素演变规律的多中心研究[J].现代中医临床,2015,22(2):12-16.
- [21] 李培彩,吴震宇,卢小芳,等.幽门螺杆菌感染相关疾

- 病中医证候分布的文献研究[J].北京中医药,2016,35(1):21-24.
- [22] 冯广清.高原地区慢性萎缩性胃炎发病学特点、证治规律及防治对策的研究[D].南京:南京中医药大学,2023.
- [23] 尹云.闽北地区慢性萎缩性胃炎的中医证型分布规律及相关因素的研究[D].福州:福建中医药大学,2019.
- [24] 谢子妍.四川地区慢性萎缩性胃炎癌前病变的中医证型分布规律与胃黏膜病理变化的相关性研究[D].成都:成都中医药大学,2023.
- [25] 黄远程,潘静琳,蒋凯林,等.岭南地区慢性萎缩性胃炎证候、证素分布规律的文献研究[J].广州中医药大学学报,2019,36(10):1646-1650.
- [26] 刘赓,张声生.调肝理脾法治疗慢性萎缩性胃炎[J].世界中医药,2015,10(5):695-698.
- [27] 陈晶.慢性萎缩性胃炎证型分布规律研究[D].南京:南京中医药大学,2008.
- [28] 张瑞芬,贾婷婷,张海荣,等.慢性萎缩性胃炎及癌前病变中医证型分布与胃镜下表现和病理改变的相关性研究[J].中国中西医结合消化杂志,2024,32(1):42-48,55.
- [29] 许戈林.慢性萎缩性胃炎中医证型分布与病理特点分析[J].河南中医,2022,42(8):1226-1230.
- [30] 王欢黎.慢性萎缩性胃炎中医证候与胃镜像关系研究[D].昆明:云南中医药大学,2023.
- [31] 苏泽琦,李培彩,郭强,等.慢性胃炎中医证候演变规律研究[J].北京中医药大学学报,2015,38(11):762-766,771.
- [32] 张泰,张北华,马祥雪,等.慢性萎缩性胃炎炎-癌转化中医病机探析[J].中华中医药杂志,2022,37(11):6414-6417.
- [33] 王郅宜,李丹艳,王瑞昕,等.补脾阴法治疗慢性萎缩性胃炎探讨[J].北京中医药,2022,41(6):618-620.
- [34] 秦腾腾.基于病理组织学探究慢性萎缩性胃炎伴肠化进展的中医证型分布[D].北京:中国中医科学院,2023.
- [35] 晁俊,甄晓敏,刘绍能.慢性萎缩性胃炎中医证候演变规律研究[J].北京中医药,2019,38(1):48-50.
- [36] 沈自尹.微观辨证和辨证微观化[J].中医杂志,1986,27(2):55-57.
- [37] 杨振华,孙波,黄傲霜,等.慢性萎缩性胃炎中医证候的胃镜及病理特征分析研究[J].中国中西医结合消化杂志,2021,29(1):58-61.
- [38] 曹志军.慢性萎缩性胃炎中医证型分布和胃镜象以及病理象的关联性研究[D].北京:北京中医药大学,2020.
- [39] 王思月,李燕,刘小发,等.基于浊毒理论对慢性萎缩性胃炎“炎-癌转化”的认识[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(3):233-236.
- [40] 李丹艳,赵鲁卿,丁宁,等.张声生“调态消癥”辨治慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变创新思路构建及运用[J].中华中医药杂志,2024,39(1):229-234.
- [41] 张声生.燕京名医张声生教授“十纲八法”辨治脾胃病[M].北京:中国中医药出版社,2022:181-205.
- [42] 张声生.中医治疗慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变的思路[J].江苏中医药,2007,39(8):3-4.
- [43] 赵静怡,赵鲁卿,张声生.张声生以微观癥积论治慢性萎缩性胃炎伴低级别上皮内瘤变经验[J].北京中医药,2020,39(1):31-35.
- [44] 朱玲霏,赵鲁卿,张晨晨,等.张声生教授运用风药治疗脾胃病经验[J].世界中医药,2023,18(21):3094-3097.
- [45] 张泰,张北华,马祥雪,等.从“瘀、毒、郁”探讨慢性萎缩性胃炎的病机[J].中医杂志,2022,63(3):229-233.
- [46] 刘伟,倪家慧,张丹,等.中医药调控胃“炎癌转化”癌前微环境的思考与策略[J].中华中医药杂志,2023,38(4):1431-1435.
- [47] 丛军,凌江红,李莉,等.莪连颗粒治疗慢性萎缩性胃炎伴癌前病变的随机多中心双盲双模拟平行对照研究[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(5):340-345.
- [48] 石林韬.基于真实世界的李氏清暑益气汤治疗脾虚湿热型慢性萎缩性胃炎的临床研究[D].南宁:广西中医药大学,2023.
- [49] 费侃强,刘加新,李莉.和胃化湿汤合厚朴三物汤治疗慢性萎缩性胃炎临床研究[J].新中医,2023,55(17):107-111.
- [50] 曾进浩,赵自明,潘华峰,等.胃痞灵治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效及病理观察[J].按摩与康复医学,2018,9(15):38-40.
- [51] 胡兴萍,廖述利,詹雅珍.胃祺饮联合西药治疗慢性萎缩性胃炎胃络瘀血证临床研究[J].新中医,2023,55(8):64-68.
- [52] 戴金锋,金海峰,孟立娜,等.郁金及三七治疗慢性萎缩性胃炎的多中心随机临床研究[J].现代中医临床,2017,24(6):15-19.
- [53] 朱晓静,李嵩博,刘洁,等.摩罗丹治疗104例胃黏膜肠化生患者的疗效分析[J].胃肠病学,2022,27(12):717-722.
- [54] 贺新国,郭保根.黄连温胆汤联合铋剂四联疗法治疗脾胃湿热证 H. pylori 相关慢性胃炎的疗效及对胃黏膜 TGF- β 1、Smad3 表达的影响[J].四川中医,2021,39(9):93-96.
- [55] 孙洁纯,黄胜林,刘婷婷,等.乌梅丸联合抗 Hp 四联根除疗法治疗 Hp 感染寒热错杂型慢性萎缩性胃炎的疗效及对 Hp 根除率和 IL-1 β 、IL-6 的影响[J].广州中医药大学学报,2023,40(8):1916-1922.
- [56] 魏凌云,李健,李海文,等.胃复春联合 Hp 根除术治疗幽门螺杆菌相关慢性萎缩性胃炎有效性和安全性的 Meta 分析[J].云南中医学院学报,2020,43(5):36-42.
- [57] 许军.半夏泻心汤加减治疗 Hp 阳性慢性萎缩性胃炎临床疗效分析[J].实用中西医结合临床,2020,20(15):51-52.

- [58] 刘倩,胡晶,李博,等. 荆花胃康胶丸联合四联疗法治疗幽门螺旋杆菌相关性胃炎的系统评价及 Meta 分析[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(9): 1039-1045.
- [59] 杨舒,张雷. 幽门螺旋杆菌致病与免疫机制的研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(3): 283-285, 289.
- [60] Yen CH, Chiu HF, Huang SY, et al. Beneficial effect of Burdock complex on asymptomatic *Helicobacter pylori*-infected subjects: A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. *Helicobacter*, 2018, 23(3): e12469.
- [61] Jia X, Huang Q, Lin M, et al. Revealing the novel effect of Jinghua Weikang capsule against the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 962354.
- [62] Busada JT, Ramamoorthy S, Cain DW, et al. Endogenous glucocorticoids prevent gastric metaplasia by suppressing spontaneous inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 1345-1358.
- [63] 成映霞,周语平,段永强,等. 香砂六君子汤对萎缩性胃炎大鼠胃窦组织病理改变及白细胞介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α 、核因子 κ B p65 基因蛋白表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 13-17.
- [64] 李多,于永强,高会斌,等. 白术内酯 I 对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜保护作用[J]. 河北中医药学报, 2016, 31(3): 5-8.
- [65] 韦玉娜,罗旋特,艾军,等. 基于 FoxP3、ROR γ t 及相关细胞因子探讨半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎的干预机制[J]. 广西医学, 2023, 45(13): 1577-1583.
- [66] 董利洋,孔慧,罗娟,等. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探究半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎大鼠的影响[J]. 中医药导报, 2023, 29(3): 5-10.
- [67] Li D, Zhao L, Li Y, et al. Gastro-Protective Effects of Calycosin Against Precancerous Lesions of Gastric Carcinoma in Rats[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2207-2219.
- [68] Chiurillo MA. Role of the Wnt/ β -catenin pathway in gastric cancer: An in-depth literature review [J]. *World J Exp Med*, 2015, 5(2): 84-102.
- [69] 李灵. 半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎大鼠 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [70] 曾国良. 基于 Notch2/Hes1 通路探讨半夏泻心汤防治慢性萎缩性胃炎的作用机制[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2024.
- [71] Yan Z, Xu T, Xu Y, et al. Jianpiyiqi formula ameliorates chronic atrophic gastritis in rats by modulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2): 878.
- [72] Hao X, Liu Y, Zhou P, et al. Integrating Network Pharmacology and Experimental Validation to Investigate the Mechanisms of Huazhuojiedu Decoction to Treat Chronic Atrophic Gastritis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 2638362.
- [73] Zhang S, Huang J, Xie X, et al. Quercetin from *Polygonum capitatum* Protects against Gastric Inflammation and Apoptosis Associated with *Helicobacter pylori* Infection by Affecting the Levels of p38MAPK, BCL-2 and BAX[J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2017, 22(5): 744.
- [74] 叶青,郑民华. 自噬的分子机制与病理生理意义[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2007, 27(4): 358-362.
- [75] Tong Y, Wang R, Liu X, et al. Zuojin Pill ameliorates chronic atrophic gastritis induced by MNNG through TGF- β 1/PI3K/Akt axis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 271: 113893.
- [76] Tong Y, Liu L, Wang R, et al. Berberine Attenuates Chronic Atrophic Gastritis Induced by MNNG and Its Potential Mechanism[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 644638.
- [77] 黄柳向,何凡应,李玲. 黄芩莪术药对调控 Akt/FoxO3a 信号通路对胃癌前病变的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(13): 1767-1772, 1777.
- [78] Goldenring JR, Mills JC. Cellular Plasticity, Reprogramming, and Regeneration: Metaplasia in the Stomach and Beyond[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(2): 415-430.
- [79] Xiong M, Chen X, Wang H, et al. Combining transcriptomics and network pharmacology to reveal the mechanism of Zuojin capsule improving spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt B): 117075.
- [80] Hong X, Li H, Lin Y, et al. Efficacy and potential therapeutic mechanism of Weiwei decoction on Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia in *Helicobacter pylori*-infected and Atp4a-knockout mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117062.

(收稿日期: 2024-03-13)