

## 临床研究

引用:左巧云,傅雨娴,王倩倩,等. 芪竹健胃方治疗慢性萎缩性胃炎及癌前病变临床研究[J]. 现代中医药,2024,44(6): 69-75.

## 芪竹健胃方治疗慢性萎缩性胃炎 及癌前病变临床研究<sup>\*</sup>

左巧云<sup>1</sup> 傅雨娴<sup>2</sup> 王倩倩<sup>2</sup> 叶涛<sup>2</sup> 郭涵卿<sup>2</sup> 查天悦<sup>2</sup> 徐陆周<sup>3\*\*</sup>  
(1. 蚌埠市中医医院,安徽 蚌埠 233020;2. 南京中医药大学,江苏 南京 210029;  
3. 南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210029)

**摘要:**目的 研究芪竹健胃方治疗脾虚湿热血瘀型慢性萎缩性胃炎及癌前病变的临床疗效,并探讨该方药的作用机制。方法 采用自身前后对照研究方法,纳入符合中西医诊断标准的患者 31 例作为治疗组,予芪竹健胃方中药汤剂进行治疗,疗程 12 w,对比治疗前后中医症状疗效、胃镜征象、粘膜病理、癌变风险,血清胃功能三项的变化。另外,用蛋白免疫印迹法检测 20 例治疗组患者治疗前、治疗后胃粘膜 Lgr5、Wnt1、C-myc 蛋白表达情况,进行对比分析,对该方的作用机制开展探索性研究。结果 治疗 12 w 后,治疗组患者的中医证候评分、胃镜病理改善情况具有统计学意义( $P<0.01$ ),降低癌变风险,血清 G17、PG I 值升高,有统计学差异( $P<0.01$ ),PGR 有升高趋势,且具有统计学差异( $P<0.05$ );PG II 方面,结果不具统计学差异( $P>0.05$ )。20 例治疗组患者治疗前后胃粘膜 Lgr5、Wnt1、C-myc 蛋白表达情况皆呈逐渐下降的趋势。结论 芪竹健胃方能明显改善慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变患者的中医证候,促进胃黏膜的修复,降低癌变风险的机制可能与调控 Wnt/Lgr5 信号通路,抑制 Lgr5 标记的胃干细胞异常增殖分化有关。

**关键词:**慢性萎缩性胃炎;胃癌前病变;脾虚湿热血瘀证;芪竹健胃方;临床研究;Lgr5;Wnt/ $\beta$ -catenin;C-myc

中图分类号:R573.3<sup>+</sup>2 文献标识码:A

文章编号:1672-0571(2024)06-0069-07

DOI:10.13424/j.cnki.mtem.2024.06.013

## Clinical Study on the Treatment of Chronic Atrophic Gastritis and Precancerous Lesions with Qizhu Jianwei Formula

ZUO Qiaoyun<sup>1</sup> FU Yuxian<sup>2</sup> WANG Qianqian<sup>2</sup> YE Tao<sup>2</sup>  
GUO Hanqing<sup>2</sup> ZHA Tianyue<sup>2</sup> XU Luzhou<sup>3</sup>

(1. Bengbu Traditional Chinese Medicine Hospital, Anhui Bengbu 233020, China;

2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

3. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

**Abstract:** **Objective** To study the clinical efficacy of Qizhu Jianwei formula in treating chronic atrophic gastritis and precancerous lesions of spleen deficiency, dampness, blood stasis type, and explore the mechanism of action of this formula. **Methods** A self controlled study was conducted, including 31 patients who met the diagnostic criteria of traditional Chinese and Western medicine as the treatment group. They were treated with Qizhu Jianwei formula Chinese herbal decoction for 12 weeks. The changes in traditional Chinese medicine symptoms, gastroscopy signs, mucosal pathology,

\* 基金项目:第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函[2022]1号)(2022FTJ12-6);江苏省中医消化病医学创新中心项目(CXZX202208)

\*\* 通讯作者:徐陆周,主任中医师。E-mail:ntcowboyxlz@outlook.com

cancer risk, and serum gastric function were compared before and after treatment. In addition, protein immunoblotting was used to detect the expression of Lgr5, Wnt1, C-myc proteins in the gastric mucosa of 20 patients in the treatment group before and after treatment. Comparative analysis was conducted to explore the mechanism of action of this formula. **Results** After 12 weeks of treatment, the TCM syndrome score and improvement in gastroscopy pathology of the treatment group patients showed statistical significance ( $P < 0.01$ ), reducing the risk of cancer. The serum G17 and PG I values increased with statistical differences ( $P < 0.01$ ), and PGR showed an increasing trend with statistical differences ( $P < 0.05$ ); In terms of PG II, there was no statistically significant difference in the results ( $P > 0.05$ ). The expression of Lgr5, Wnt1, and C-myc proteins in the gastric mucosa of 20 patients in the treatment group before and after treatment, showed a gradually decreasing trend in all three groups. **Conclusion** Qizhu Jianwei formula can significantly improve the traditional Chinese medicine syndrome of patients with CAG and precancerous lesions of gastric cancer, promote the repair of gastric mucosa, and reduce the risk of cancer. The mechanism may be related to regulating the Wnt/Lgr5 signaling pathway and inhibiting the abnormal proliferation and differentiation of Lgr5 labeled gastric stem cells.

**Key words:** Chronic atrophic gastritis; Precancerous lesions of gastric cancer; Spleen deficiency, dampness, blood stasis syndrome; Qizhu Jianwei formula; Clinical research; Lgr5; Wnt/ $\beta$ -catenin; C-myc

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是胃黏膜上皮和腺体的反复损伤, 呈炎性改变, 胃固有腺体萎缩, 数量减少, 固有层纤维化, 黏膜变薄, 严重者则伴有肠上皮化生 (intestinal metaplasia, IM) (以杯状细胞为特征的肠腺代替胃固有腺体) 和 (或) 假幽门腺体化生 (泌酸腺的颈黏液细胞增生变成幽门腺样腺体), 甚至伴有异型增生的一种胃部疾病<sup>[1]</sup>。进展为胃腺癌最常见的胃黏膜状态是胃黏膜萎缩和肠化生, 统称为 CAG, 胃黏膜萎缩和肠化生属于癌前状态, 异型增生 (GED) 或胃上皮内瘤变 (gastric intraepithelial neoplasia, GIN) 属于癌前病变 (precancerous lesions of gastric cancer, PLGC), 二者均有发生胃癌的风险<sup>[2]</sup>。我国是胃癌高发的国家, 在恶性肿瘤的发病中居于第 2 位, 仅次于肺癌的发病率<sup>[3]</sup>。现代医学以根除 Hp、抑酸、保护胃黏膜、促胃动力等作为慢性萎缩性胃炎及癌前病变主要治疗方案, 虽多能快速缓解临床症状, 但腺体萎缩、化生及异型增生病理改变难以逆转, 且病情易反复发作。

中医认为慢性萎缩性胃炎及癌前病变可归属为“胃痞”“虚痞”“胃脘痛”“嘈杂”等病范畴, 国医大师周岱翰将肿瘤病机概括为“虚、瘀、痰、毒”<sup>[4]</sup>。经过历代医家传承及研究, 总结出临床上慢性萎缩性胃炎及癌前病变病因病机特点以脾胃虚弱证 (含脾胃虚寒证)、肝胃气滞证、胃络瘀血证、肝胃郁热证、胃阴不足证及脾胃湿热证六种证型为多见, 病情复杂者则多以两两证型相兼为病<sup>[5-6]</sup>。笔者导师徐陆

周在前期学科萎缩性胃炎气虚血瘀核心病机基础上, 总结出 CAG 及癌前病变脾虚湿热血瘀证的证型特点, 组方用药也在二参三草汤、芪竹方及芪竹二术二草汤的基础上加以调整。近年来, 从细胞维度研究发现胃癌前病变进展中胃干细胞发挥重要作用, 并且在发生低级别肿瘤和胃腺癌病变的组织中发现 Lgr5 标记的胃干细胞数量明显增加, Wnt 信号通路活跃<sup>[7]</sup>。有学者也发现 Lgr5 过表达的细胞通过 Wnt 信号通路促进胃腺癌细胞增殖<sup>[8]</sup>, 但芪竹健胃方对此信号通路的影响尚未见文献报道。本研究将探讨芪竹健胃方对 CAG 癌前病变的影响及其可能的作用机制, 以期临床阻断或逆转 CAG 癌前病变提供新的治疗思路。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 研究所选用的所有病例均为 2020 年 12 月—2022 年 3 月期间至江苏省中医院消化科就诊, 临床诊断确诊为脾虚湿热血瘀型慢性萎缩性胃炎及癌前病变患者 31 例, 脾虚湿热血瘀型慢性非萎缩性胃炎患者 20 例。

**1.1.1 纳入与排除标准** 纳入标准: 慢性萎缩性胃炎伴癌前病变的西医诊断标准主要根据胃镜检查 and 活检病理组织, 西医诊断标准主要参考《中药新药临床研究指导原则 (2002 年)》《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见 (2017·北京)》。慢性萎缩性胃炎伴癌前病变的中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则 (2002 年)》《胃肠疾病中医症状评分表 2010·苏州》《慢性萎缩性胃炎中西医结合

诊疗共识意见(2017·北京)》中对脾胃气虚证、胃阴虚证、脾胃湿热证、胃络瘀阻证等的制定。1 年内经三甲医院胃镜检查诊断为胃黏膜轻中重度萎缩,或轻中重度肠化,或低级别上皮内瘤变,可耐受药物治疗,年龄范围在 18~65 岁,患者知情并自愿接受观察。排除标准:胃黏膜兼有疑是恶变者;合并消化性溃疡、胆石症、慢性胰腺炎等疾病;合并心脑血管等严重原发性疾病及精神病患者;妊娠或哺乳期妇女等。

**1.1.2 脱落与剔除标准** 未按照规定完成治疗疗程,受试者试验过程中出现 Hp(+)感染者等。

**1.2 治疗方法** 芪竹健胃方加减。组成:炙黄芪 30 g,玉竹 15 g,黄连 3 g,制吴茱萸 2 g,麸炒白术 10 g,醋莪术 10 g,仙鹤草 15 g,冬凌草 15 g,炙甘草 5 g。中草药均由江苏省中医院中药房提供,水煎,每日 1 剂,于早、晚饭后 0.5~1.0 h 各取 150 mL 药汁口服。用药时间共 12 w。治疗过程中嘱患者忌烟酒,禁食油腻及刺激性食物,避免服用其他相关药物,如抑酸护胃药、改善胃动力、部分抗生素及对本研究具有干扰性的中成药。

**1.3 观察指标**

**1.3.1 中医证候疗效评定** 对比治疗组治疗前后中医证候疗效对比。

**1.3.2 胃镜征象及胃粘膜病理表现** 记录患者治疗前后胃镜征象及胃粘膜病理的分级,评估治疗效果。

**1.3.3 癌变风险评定** 简化取样,参照 OLGA 及 OLGIM 分期系统对治疗组患者治疗前后进行分期评定。

**1.3.4 血清胃功能三项** 酶联免疫法检测治疗组治疗前后空腹血清胃泌素 17(G17)、血清胃蛋白酶原 I(PGI)、血清胃蛋白酶原 II(PGII)、胃蛋白酶原 I/胃蛋白酶原 II(PGR),对比变化趋势。

**1.3.5 蛋白免疫印迹法(Western Blot)** 检测 20 例治疗组患者治疗前后的胃粘膜 Lgr5、Wnt1、C-myc 蛋白表达水平,及 20 例慢性非萎缩性胃炎患者的蛋白表达水平,探索其治疗机制。

**1.4 胃粘膜标本选取** 内窥镜检查时使用一次性活检钳钳取局部组织标本,所有患者检查前确保空腹 10 h,分别于治疗前和治疗 12 w 后进行内镜检查和取样,由固定专业内镜和病理医师操作并诊断。

①在胃镜检查过程中,参照悉尼系统选取样本的标准,根据国内实际情况及患者意愿,予以取样简化。分别于胃窦、胃角、胃体各取标本 1 块,对于可能存在的严重病灶必须取样或可多取样本。②记录 Hp 快速尿素酶试验结果和取材部位镜下所见情况。③不同部位的样本分瓶装,对于需行 Western Blot 检测的患者多取 1 块胃窦组织保存于-80℃冰箱中,其余样本置于中性福尔马林液的标本瓶内固定,随即送病理检查。

**1.5 疗效指标**

**1.5.1 中医证候疗效** 参照《中药新药临床研究指导原则(2002 年)》《胃肠疾病中医症状评分表 2010·苏州》《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017·北京)》等制定中医证候评分表,对治疗组治疗前后进行评分,按临床无效、有效、显效、治愈计算有效率。临床痊愈:主症、次症消失或基本消失,疗效指数≥95%;显效:主症、次症明显改善,75%≤疗效指数<95%;有效:主症、次症明显好转,50%≤疗效指数<75%;无效:主症、次症没有明显改善,甚至加重,疗效指数<50%。

**1.5.2 胃镜征象及病理疗效** 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》判断疗效。胃镜及病理疗效判定标准 临床痊愈:胃镜复查黏膜慢性炎症明显好转,达轻度,病理组织学检查证实腺体萎缩、肠化生和异型增生恢复正常或消失。显效:胃镜复查黏膜慢性炎症已好转,病理组织学检查证实腺体萎缩、肠化生和异型增生恢复正常或减轻 2 个级度。有效:胃镜复查黏膜病变范围同缩小 1/2 以上,病理组织学检查证实慢性炎症减轻 1 个级度,腺体萎缩、肠化生和异型增生减轻。无效:达不到上述有效标准,或恶化者。

**1.6 统计学方法** 将研究中的所有数据输入 SPSS 25.0 统计学软件进行数据处理与分析。其中若是计量资料则采用 *t* 检验,并以  $\bar{x} \pm s$  表示;若是计数资料并以 *n*(%)表示,采用  $\chi^2$  检验;若是非正态分布的资料则采用非参数检验,*P*<0.05 为有统计学差异。

**2 结果**

**2.1 治疗组中医证候治疗后疗效分析**

**2.1.1 治疗组中医证候疗效分布情况** 治疗组治疗 12 w 后,中医证候疗效分布情况(见表 1)。

**2.1.2 治疗组中医证候积分改善情况** 见表 2。善中医症状总积分  $P<0.01$ ;各证候积分治理后较治疗前皆有显著改善,具有统计学意义( $P<0.01$ )。

表 1 治疗组中医证候疗效[ $n(\%)$ ]

方药	$n$	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
芪竹健胃方	31	0(0.00)	8(25.81)	20(64.52)	3(9.67)	28(90.32)

表 2 治疗组中医证候评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

治疗时段	总积分	胃脘痛	胃脘痞满	食欲减退	嘈杂	烧心或灼热感	大便黏滞
治疗前	29.00±4.52	3.74±1.00	4.65±0.95	1.84±0.58	2.19±0.75	1.58±0.76	1.23±0.88
治疗后	9.61±3.60	1.06±1.00	1.65±0.75	0.65±0.80	0.84±0.45	0.65±0.55	0.48±0.51

2.2 西医疗效分析

**2.2.1 治疗组胃镜征象及胃粘膜病理治疗前后改善情况** 治疗组胃镜征象治疗前后分级构成比,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见表 3。

表 3 治疗组胃镜征象分级构成比[ $n(\%)$ ]

治疗时段	$n$	0	轻	中	重
治疗前	31	0(0.00)	1(3.23)	20(64.52)	10(32.26)
治疗后	31	5(16.13)	23(74.19)	3(9.68)	0(0.00)

治疗组胃黏膜萎缩治疗前后分级构成比,芪竹健胃方对改善胃粘膜萎缩具有显著效果, $P<0.01$ 。见表 4。

表 4 治疗组胃黏膜萎缩分级构成比[ $n(\%)$ ]

治疗时段	$n$	0	轻	中	重
治疗前	31	0(0.00)	2(6.45)	18(58.06)	11(35.48)
治疗后	31	5(16.13)	25(80.65)	1(3.23)	0(0.00)

治疗组肠上皮化生治疗前后分级构成比,胃粘膜肠化损伤改善情况具有统计学差异( $P<0.01$ )。见表 5。

表 5 治疗组肠上皮化生分级构成比[ $n(\%)$ ]

治疗时段	$n$	0	轻	中	重
治疗前	31	1(3.23)	2(6.45)	17(54.84)	11(35.48)
治疗后	31	6(19.35)	24(77.42)	1(3.23)	0(0.00)

表 8 治疗组简化的 OLGA 分期评定情况[ $n(\%)$ ]

治疗时段	$n$	0	I	II	III	IV
治疗前	31	0(0.00)	2(6.45)	18(58.06)	10(32.26)	1(3.23)
治疗后	31	5(16.43)	25(80.65)	1(3.23)	0(0.00)	0(0.00)

表 9 治疗组简化的 OLGIM 分期评定情况[ $n(\%)$ ]

治疗时段	$n$	0	I	II	III	IV
治疗前	31	1(3.23)	2(6.45)	17(54.84)	10(32.26)	1(3.23)
治疗后	31	6(19.35)	24(77.42)	1(3.23)	0(0.00)	0(0.00)

治疗组异型增生情况治疗前后对比(见表 6)。

由于异型增生病例数量较少,治疗前轻度 6 人,中度 3 人,治疗后中度 0 人,轻度 2 人,无异型增生 7 人,说明芪竹健胃方对改善异型增生有一定的治疗效果,值得扩大样本量做进一步研究。

表 6 治疗组异型增生情况比较[ $n(\%)$ ]

治疗时段	$n$	0	轻	中	重
治疗前	9	0(0.00)	6(66.67)	3(33.33)	0(0.00)
治疗后	9	7(77.78)	2(22.22)	0(0.00)	0(0.00)

治疗组胃镜征象及胃粘膜病理治疗后疗效情况(见表 7)。

表 7 治疗组胃镜征象及胃粘膜病理治疗后疗效情况[ $n(\%)$ ]

疗效	胃镜征象	萎缩	肠化生	异型增生
痊愈	5(16.13)	5(16.13)	5(16.67)	7(77.78)
显效	4(12.90)	8(25.81)	9(30.00)	0(0.00)
有效	21(67.74)	17(54.84)	15(50.00)	2(22.22)
无效	1(3.23)	1(3.23)	1(3.33)	0(0.00)
$n$	31	31	30	9

**2.2.2 癌变风险改善情况** 治疗组在治疗前后进行简化的 OLGA、OLGIM 分期评定,芪竹健胃方在一定程度上减少了进展为胃癌的风险(见表 8、表 9)。

**2.2.3 血清胃功能三项改善情况** 与治疗前相比, (  $P<0.05$  ); PG II 方面,  $P>0.05$ , 不具有统计学差异 (见表 10)。

治疗后血清 G17、PG I 值显著升高, 具有统计学差异 (  $P<0.01$  ); PGR 有升高趋势, 且具有统计学差异

表 10 治疗组血清胃功能三项变化情况 ( $\bar{x}\pm s$ )

血清胃功能指标	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
G17	31	59.08±14.66	48.85±10.11	4.394	0.000
PG I	31	61.21±28.29	75.07±28.79	2.117	0.043
PG II	31	6.44±2.72	6.48±2.23	0.097	0.924
PGR	31	10.33±4.77	12.20±3.91	2.232	0.033

**2.2.4 Western Blot 检测结果** 20 例治疗组患者胃黏膜 Lgr5、Wnt1、C-myc 蛋白表达情况 (见表 11)。

表 11 20 例治疗组患者胃黏膜 Lgr5、Wnt1、C-myc 蛋白表达对比 ( $\bar{x}\pm s$ )

蛋白	<i>n</i>	治疗前	治疗后
Lgr5	20	0.93±0.36	0.50±0.28
Wnt1	20	0.39±0.60	0.26±0.05
C-myc	20	0.51±0.22	0.25±0.13

Lgr5 蛋白、Wnt1 蛋白、C-myc 蛋白在治疗前、治疗后、胃粘膜表达情况均呈逐渐下降的趋势, 治疗前与非萎缩性胃炎相比  $P$  值分别为 0.041、0.001、0.036, 具有统计学意义, 治疗前与治疗后、治疗后与非萎缩性胃炎相比, 胃粘膜蛋白表达情况均不具统计学意义 ( $P>0.05$ )。

3 讨论

慢性萎缩性胃炎及癌前病变归“胃痞”“虚痞”“胃脘痛”“嘈杂”等病范畴, 结合各家经验认识, 总结本病为本虚标实、虚实夹杂之证, 脾胃虚弱为发病基础, 气滞、痰浊、湿热、血瘀、郁毒等为重要病理因素, 而血瘀为关键的病理因素, 贯穿疾病全过程, 瘀而化热, 热毒内生, 与气郁、痰浊、湿热互结, 是疾病恶变的关键病理环节。导师认为慢性萎缩性胃炎向胃癌进展过程中, 随着病程的延长, 病情逐渐加重, 在病机上脾胃虚弱, 湿热中阻, 瘀血阻滞逐渐加重, 不利于脾胃化生气血阴液, 并且湿热易耗伤阴液, 导致胃阴虚出现并不断显著, 胃膜失于濡养, 故提出了气阴不足, 湿热血瘀的证型, 以益气养阴、清热解毒、活血化瘀为治则治法, 制定芪竹健胃方。

芪竹健胃方源于二参三草汤、芪竹二术二草汤及芪竹方, 后者三方是全国名中医单兆伟教授长年诊疗脾胃病总结的经验方, 单老认为 CAG 的病机特

点起于脾虚, 传于肝郁, 重于湿热, 系于血瘀, 以脾虚湿热型 CAG 及癌前病变者创二参三草汤, 治疗脾虚为本, 湿热日久耗伤胃阴表现胃脘嘈杂, 舌红少苔者; 气虚血瘀型创芪竹二术二草汤, 治疗脾胃气虚为本, 胃络血瘀为标 CAG 及癌前病变患者; 芪竹方用于治疗胃癌术后“正气亏虚, 伏邪内蕴”的患者, 以期益气养阴, 解毒化瘀<sup>[9-11]</sup>。此外, 研究还发现, 二参三草汤治疗胃低级别上皮内瘤变时可以抑制病变细胞增殖, 调控细胞生长<sup>[12]</sup>; 芪竹方可以抑制人胃癌细胞 MGC-803 细胞的增殖<sup>[13]</sup>。方中炙黄芪、玉竹益气养阴; 炒白术既能益气健脾, 又能燥湿和胃; 黄连清热燥湿、仙鹤草收敛止血, 补虚解毒; 莪术、冬凌草活血化瘀止痛, 冬凌草也具有清热解毒的功效, 与黄连、仙鹤草同用, 增强祛除湿热瘀毒的作用。

胃蛋白酶原、胃泌素 17 (G17) 指标的变化能够反映胃粘膜形态及功能的变化, 其对于胃癌前病变及胃癌的诊断及治疗效果的评估具有重要意义<sup>[14-15]</sup>。多位学者研究发现<sup>[16-19]</sup>, 胃癌前病变进展过程中, 随着黏膜损伤的加重, 血清 PG I、PGR、G17 值逐渐下降, 而经中医药等治疗干预后, 临床症状改善, 胃黏膜萎缩、肠化、异型增生得以修复, 血清 PG I、PGR、G17 值也随之升高, 这与我们的试验结果相一致, 说明芪术健胃方可够阻断或逆转 CAG 及癌前病变, 改善胃功能。

胃肿瘤细胞起源于干细胞异常分化的理论逐渐被提出, 其中最被认同的是来源于胃干细胞 (GSCs)。胃黏膜“炎癌转化”不仅是局部的病变, 更是整体微环境调控失常的表现, 正因这微环境的改变才促进了胃干细胞的异常分化、增殖<sup>[20]</sup>。在胃窦和幽门区域的干细胞存在于胃窦腺和幽门腺中, 这两种腺体中的干细胞具有相似性。Lgr5 标记的细

胞是该区域的一种干细胞类型,该类细胞主要存在于腺体基底部,以单克隆方式产生子代细胞和高分化的上皮细胞,可以追踪整个胃腺<sup>[21]</sup>。在成人胃上皮中,Wnt 信号在窦部比在体部更活跃,以胃窦腺底部、胃体腺底部和峡部较为明显,此处主要为胃干细胞分布部位<sup>[22]</sup>。Lgr5 已被鉴定为 Wnt 信号通路的靶基因,Wnt 信号通路可以维持胃窦峡部下方前体细胞的未分化状态,信号通路的激活则引起前体细胞数量的增加<sup>[23]</sup>,增强的 Wnt 信号通路刺激干细胞及生态位细胞,驱动 Lgr5 胃干细胞的增殖、分化,促进组织损伤修复<sup>[24]</sup>。幽门螺旋杆菌作为 CAG 的首要病因,感染后多定植在胃窦腺、胃体腺的干细胞区域,在引起炎症早期激活 Wnt 信号通路,上调干细胞相关基因的表达,加速 lgr5 干细胞增殖,导致干细胞数量增加和腺体裂变,促进腺体增生,癌症就起源于这种干细胞衍生的突变克隆<sup>[25-26]</sup>。JANG 等<sup>[27]</sup>发现胃窦腺基底部 Lgr5<sup>+</sup>干细胞在 Wnt 信号活跃的低级别肿瘤和肠腺型肿瘤中更常见,并且在肠型胃肿瘤的基底部发现大量 Lgr5<sup>+</sup>细胞与肠道干细胞(ISC)标记物的共同表达,这也证明肠型胃肿瘤发生早期阶段 Lgr5<sup>+</sup>细胞作为肿瘤干细胞的观点。Lgr5<sup>+</sup>过表达的细胞通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进胃腺癌细胞增殖,并且增加了胃癌细胞的伪足(片状伪足和丝状伪足)数量,从而增强癌细胞侵袭和迁移的能力<sup>[3]</sup>。Wnt 家族蛋白 Wnt-1、Wnt-2、Wnt-2b、Wnt3a 等,作为经典的 Wnt 通路的主要配体,其含量的异常,可引起通路的异常激活,进而激活 Wnt 信号通路的靶因子,如 Lgr5 基因、C-myc 基因片段,最终导致组织结构的变化。研究发现,检测胃恶性肿瘤的黏膜组织显示 Wnt-1 的表达显著上调<sup>[28]</sup>。C-myc 是在各种癌症中失调的致癌基因,其含量增加可促进疾病早期发生遗传异常,可能是驱动基因<sup>[29]</sup>。此外,C-myc 水平的提高具有促进某些基因的表达水平,可以改变细胞的特征<sup>[30]</sup>。在病理状态下,当上游 Wnt 信号增强对 C-myc 的刺激时,C-myc 可以促进启动子重新加载,许多细胞子系统可能会被驱动越过临界阈值,那么它将优先在高表达基因上运行,可能会增强它们的非线性优先放大,这种 C-myc 的过表达引起的强制生长或再生过程中往往是致癌性的,而 Lgr5 胃干细胞的异常增殖就

得益于这一系列信号通路的激活<sup>[31]</sup>。因此,这提示我们,在治疗机制方面,适当减少 C-myc 的表达或许可能足以阻断细胞维持不受控制增殖所必需的合成、代谢和有丝分裂过程。

综上所述,芪竹健胃方起到气阴兼顾,脾胃共养,清热燥湿兼解毒,活血化瘀且止痛的功效。通过临床观察,统计分析,其具有较好的临床疗效,改善胃功能,促进粘膜修复,并且可以抑制 Lgr5、Wnt1、C-myc 蛋白表达。这说明芪术健胃方可能是通过抑制 Wnt/C-myc/Lgr5 信号通路发挥作用的,这为我们临床阻断或逆转 CAG 及癌前病变提供新的治疗思路。

#### 参考文献

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013.
- [2] DUC TRONG, QUACH, TORU, HIYAMA, et al. Identifying high-risk individuals for gastric cancer surveillance from western and eastern perspectives: Lessons to learn and possibility to develop an integrated approach for daily practice [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25 (27): 3546-3562.
- [3] HONGMEI ZENG, WANQING CHEN, RONGSHOU ZHENG, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5): e555-e567.
- [4] 王雄文,林龙,李佩华,等.周岱翰诊治肿瘤的中医学术思想探讨[J].广州中医药大学学报,2015,32(4):762-764.
- [5] 赵雷.徐景藩教授三型论治慢性萎缩性胃炎癌前病变的疗效观察及其对生活质量的影响[D].南京:南京中医药大学,2011.
- [6] 史锁芳,陆为民.单兆伟治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的经验[J].中医杂志,1998(8):461-463.
- [7] GUN JB, BYUNGLAN L, WOO HO K. Distribution of LGR5+ cells and associated implications during the early stage of gastric tumorigenesis[J]. Plos One, 2013, 8(12): e82390
- [8] YANG KE, WANG XIN, ZHANG HONGMEI, et al. The evolving roles of canonical WNT signaling in stem cells and tumorigenesis: implications in targeted cancer therapies[J]. Lab Invest, 2016, 96(2): 116-136.
- [9] 童凤翔,徐艺.浅谈单兆伟教授治疗慢性萎缩性胃炎经验[J].天津中医药,2021,38(4):438-441.
- [10] 黄婷婷,周晓虹.二参三草汤治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的临床观察及其对 PTEN、ERK、AKT 表达影响的研究[J].中医药信息,2016,33(1):49-52.
- [11] 张婷,单兆伟.单兆伟教授自拟芪竹方加减治疗胃癌术后气阴两虚[J].长春中医药大学学报,2013,29(6):991-992.
- [12] 程宁昌,周晓虹.二参三草汤对胃低级别上皮内瘤变 PTEN、PCNA 表达影响研究[J].辽宁中医药大学学报,2013,15(12):68-

70.

[13] 王卯. 芪竹方中单体薯蓣皂苷及莪术醇对人胃癌细胞 MGC-803 抑制制作的研究[D]. 南京:南京中医药大学,2012.

[14] SHIRAKI M, YAMAZAKI Y, KURODA T, et al. Serum level of pepsinogen significantly associated with gastric distress induced by amino-bisphosphonates [J]. Osteoporos Int, 2011, 22 ( 6 ) : 1717-1723.

[15] KIYOHIRA KUNINUSHI, YOSHIHARA MASAHARU, ITO MASA-NORI, et al. Serum pepsinogen concentration as a marker of Helicobacter pylori infection and the histologic grade of gastritis; evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels [J]. J Gastroenterol, 2003, 38 ( 4 ) : 332-338.

[16] 陈春春, 罗和生, 张维兰, 等. 血清胃蛋白酶在慢性胃部病变中的相关研究 [J]. 临床消化病杂志, 2018, 30 ( 6 ) : 400-403.

[17] 李松财. 血清 G17、PG 联合 Hp 抗体检测在萎缩性胃炎患者中的表达及其意义 [J]. 现代实用医学, 2021, 33 ( 5 ) : 641-642.

[18] 刘明峰, 陈妍. 柴芍六君子汤联合西药对慢性萎缩性胃炎患者胃泌素-17、胃蛋白酶原及糖类抗原 724 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29 ( 9 ) : 987-991.

[19] 叶海潇. 二陈平胃散治疗慢性萎缩性胃炎的疗效观察及其对血清胃泌素 17、胃蛋白酶原的影响 [J]. 中国中医药科技, 2020, 27 ( 1 ) : 60-62.

[20] 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.

[21] BARKER NICK, HUCH MERITXELL, KUJALA PEKKA, et al. Lgr5 (+ve) stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units in vitro [J]. Cell Stem Cell, 2010, 6 ( 1 ) : 25-36.

[22] ARNOLD KATRIN, SARKAR ABBY, YRAM MARY ANNA, et al. Sox2 (+) adult stem and progenitor cells are important for tissue regeneration and survival of mice [J]. Cell Stem Cell, 2011, 9 ( 4 ) : 317-329.

[23] OSHIMA HIROKO, MATSUNAGA AKIHIRO, FUJIMURA TAKASHI, et al. Carcinogenesis in mouse stomach by simultaneous activation of the Wnt signaling and prostaglandin E2 pathway [J]. Gastroenterology, 2006, 131 ( 4 ) : 1086-1095.

[24] HILKENS J, TIMMER NC, BOER M, et al. RSP03 expands intestinal stem cell and niche compartments and drives tumorigenesis [J]. Gut, 2017, 66 ( 6 ) : 1095-1105.

[25] SIGAL MICHAEL, ROTHENBERG MICHAEL E, LOGAN CATRIONA Y, et al. Helicobacter pylori Activates and Expands Lgr5 (+) Stem Cells Through Direct Colonization of the Gastric Glands [J]. Gastroenterology, 2015, 148 ( 7 ) : 1392-404. e21.

[26] SIGAL MICHAEL, REINÉS MARIA DEL MAR, MÜLLERKE STEFANIE, et al. R-spondin-3 induces secretory, antimicrobial Lgr5 cells in the stomach [J]. Nat Cell Biol, 2019, 21 ( 7 ) : 812-823.

[27] JANG BO GUN, LEE BYUNG LAN, KIM WOO HO. Intestinal Stem Cell Markers in the Intestinal Metaplasia of Stomach and Barrett’s Esophagus [J]. PLoS One, 2015, 10 ( 5 ) : e0127300.

[28] ZHANG HONGFENG, XUE YINGWEI. Wnt pathway is involved in advanced gastric carcinoma [J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55 ( 84 ) : 1126-1130.

[29] ARAKAWA N, SUGAI T, HABANO W, et al. Genome-wide analysis of DNA copy number alterations in early and advanced gastric cancers [J]. Molecular Carcinogenesis, 2017, 56 ( 2 ) : 527-537.

[30] ZUQIN, NIE, GANGQING, et al. c-Myc Is a Universal Amplifier of Expressed Genes in Lymphocytes and Embryonic Stem Cells-ScienceDirect [J]. Cell, 2012, 151 ( 1 ) : 68-79.

[31] LIN CHARLES Y, LOVÉN JAKOB, RAHL PETER B, et al. Transcriptional amplification in tumor cells with elevated c-Myc [J]. Cell, 2012, 151 ( 1 ) : 56-67.

( 修回日期:2024-09-08 编辑:蒲瑞生)