

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.04.009

基于脑肠互动探讨慢性萎缩性胃炎的中医药治疗

宋瑞平¹, 舒劲^{2*}, 马国珍², 卢雨蓓², 高毅²

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃省兰州市城关区定西东路 35 号, 730000; 2. 甘肃省中医院)

摘要 现代医学研究证实, 脑肠肽对慢性萎缩性胃炎的发生发展甚至癌变起着重要的调节作用。基于脑肠互动理论以传统中医理论和多肽组学为切入点, 探讨中医药多靶点整体调治脑肠肽水平的机制, 以此来预测慢性胃炎的发展状况及评估疗效, 从而为临床遴选有效的干预措施提供理论依据。

关键词 慢性萎缩性胃炎; 脑肠互动; 脑肠肽; 多肽组学

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是一种消化系统的常见病和多发病, 主要病理特征是胃黏膜的慢性炎症及固有腺体的萎缩, 包括肠上皮化生、不典型增生^[1], 其病理发展是一个慢性渐进过程。我国 CAG 在正常人群中的检出率呈现上升趋势, 发病率占受检人群的 20% 左右, 而 CAG 伴肠上皮化生和不典型增生的癌变率约为 5%, 伴不完全肠化生及中重度不典型增生的癌变率为 10%^[2], 因此, 被世界卫生组织 (WHO) 定义为胃癌前病变 (PLGC), 存在较高的癌变概率^[3]。肠型胃癌通常就发生在 CAG 的基础上^[4], 由于胃癌病因未明, 缺乏有效的一级预防, 因此, 治疗和逆转 CAG 在控制胃癌的发病中占据十分重要的地位。中医药在 CAG 的治疗中显示出其独特优势, 在改善患者临床症状的同时, 可阻断甚至逆转发生癌变^[5]。近年来神经胃肠病学研究不断深入, 众多研究证明, 胃肠道与中枢神经系统通过脑肠互动相关联, 在脑肠互动过程中, 消化系统疾病的发生发展与脑肠肽水平的变化密切相关^[6]。本文从脑肠互动、脑肠肽的角度, 运用现代多肽组学技术, 探讨中医药对脑肠肽水平的调节机理, 以期 CAG 防治研究提供新思路。

1 基于脑肠互动的脑肠肽研究

随着神经内分泌学研究的深入, 胃肠道疾病与中枢神经系统及脑肠肽代谢相关的研究也逐渐增多。通常把机体通过脑肠轴的神经内分泌网络系统

的双向环路进行胃肠功能调节的这种相互作用、互相影响的关系称为脑肠互动^[7], 而脑肠肽则是指存在于中枢神经系统和胃肠道中的小分子多肽, 其具有神经递质和激素的双重作用^[8], 在内脏感觉、分泌等功能的调节及胃黏膜保护方面有重要意义。脑肠肽的调节作为神经调节的重要补充, 与胃肠病的病理生理有着密切的联系, 若机体长期处于应激状态或遭受精神刺激, 即可导致神经内分泌免疫调节失常, 从而表现为脑肠互动、脑肠肽分泌的异常, 进而产生诸如内脏敏感性增强、胃肠动力障碍等, 出现多种胃肠功能紊乱的临床表现^[9]。与 CAG 发病相关的脑肠肽主要有胃促生长素 (Ghrelin)、胃泌素 (GAS)、胃动素 (MTL)、生长抑素 (SS) 等, 对胃肠道有促进食欲及胃酸分泌, 促进胃肠蠕动, 保护胃肠道黏膜等作用^[10]。研究发现^[11], CAG 患者血浆胃促生长素浓度显著下降, 并与其病变的严重程度有关。胃促生长素在与癌变相关的包括细胞分化、细胞迁移和凋亡等许多过程中发挥重要的自分泌/旁分泌的作用^[12]。胃泌素指由胃窦及十二指肠近端黏膜的 G 细胞分泌的一种多肽类激素, 具有促进胃酸、胃蛋白酶、胰液等分泌, 增生或修复黏膜生长, 通过胃窦和幽门括约肌收缩而促胃动力并延缓胃排空的作用。研究证实^[13], 胃肠蠕动增强的机理是通过刺激胃窦部及十二指肠分泌细胞, 使胃动素的分泌活性增强, 从而提高大鼠血浆中胃动素的含量。近年来的研究发现, 生长抑素可减少胃酸的分泌, 并通过保护谷胱甘肽还原酶活性来保证胃黏膜内非蛋白结合巯基含量, 从而达到保护胃肠道黏膜的效果, 生长抑素水平降低可削

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (1508RJZA040)

* 通讯作者: 1305565852@qq.com, 18919054931

弱黏膜抗应激与抗损伤能力, 被视为黏膜局部的一种防御因子^[14], 因此, 基于脑肠互动的脑肠肽水平的异常将作为中医药干预萎缩性胃炎的切入点。

2 CAG 与脑肠肽的中医药研究

2.1 不同证型与脑肠肽的相关性

随着医学研究的深入, 越来越多的中医学者重视中医证候的实质, 并将其客观化、标准化, 将 CAG 不同中医分型与脑肠肽等内在客观指标相互对应, 为该病的辨证及治疗提供科学可靠的参考依据^[15]。CAG 患者临床表现有上腹部饱胀或疼痛、嗳气、胃纳减少等, 属中医学“胃痛”“胃痞”等范畴。就辨证论治而言, 本病多属本虚标实, 脾胃虚弱为本, 气滞、痰湿、血瘀则为发病之标。徐珊等^[16]从中医证候的角度探讨脾胃虚弱型、肝郁型和湿热中阻型 CAG 模型大鼠血清胃泌素和血浆内皮素 (ET) 的含量, 实验结果证实, 仅脾胃虚弱型 CAG 大鼠胃泌素含量最低, ET 水平最高, 而中药灌胃治疗后, 3 组大鼠血清胃泌素和血浆 ET 水平均有改善, 揭示脑肠肽的测定针对 CAG 中医分型诊断有重要参考价值。杨国红等^[17]通过实验证实, CAG 发生病理改变的某些内在因子, 与胃黏膜及血中胃动素、胃泌素、生长抑素的异常表达及其调控相关, 可作为 CAG 不同证型的主要参照指标。张建强等^[18]探讨 CAG 脾胃虚弱证与脑肠肽的相关性, 选取临床病例, 运用放射免疫法检测胃黏膜生长抑素、胃泌素含量, 对不同证候间激素水平进行对比。最终 CAG 患者胃泌素呈高表达, 生长抑素水平则明显降低; 可以看出不同证候患者胃黏膜脑肠肽水平的显著差异可反映中医证型间的内在差别。

2.2 中医药对脑肠肽的调控

脑肠肽水平的波动从某种程度上预示着疾病的变化, 可作为评判疾病进展的标志或用来预测药物治疗的效果。脑肠肽不仅对胃肠道的生理病理起着至关重要的调控作用, 而且对肿瘤、免疫、炎症等病症的发生也有影响。研究表明^[19], CAG 患者的脑肠肽水平明显异于正常人, 说明 CAG 患者体内的胃肠激素水平异常, 而变化的胃肠激素不但可加重该病的发生发展, 还可反映 CAG 的严重程度, 通过对某些脑肠肽水平的测定可判定其治疗效果, 具有显著的临床价值。舒劲等^[20]探究制萎扶胃丸对 CAG 模型大鼠脑肠肽的影响, 研究结果显示, 制萎扶胃丸不同剂量组皆能提高胃泌素、血浆前列

腺素 E_2 (PGE_2) 水平, 而使胃动素、生长抑素水平减低, 使脑肠肽维持在一个相对稳定的范围, 表明制萎扶胃丸调控脑肠肽异常是防治 CAG 的主要机制。朱萱萱等^[21]研究发现, 运用仁术健胃颗粒可治疗脾气虚证 CAG 患者, 其机理与调节胃泌素、胃动素等脑肠肽水平相关, 通过改善胃黏膜的炎症反应达到治疗目的, 增强黏膜的修复能力及腺体的再生, 这可能为其治疗 CAG 的主要机制之一。谢晶日等^[22]运用胃灵颗粒干预并观察胃癌前病变患者治疗前后症状、胃镜下的病理改变以及血清生长激素水平的变化, 结果表明, 胃灵颗粒在改善胃癌前病变患者的临床表现及病理征象的同时, 患者血清生长激素水平显著升高, 说明胃灵颗粒可改善胃黏膜细胞损伤及促进再生, 使胃黏膜修复、肠化生及不典型增生逆转, 从而阻截胃癌前病变。李俊青等^[23]认为, 参七消痞颗粒能使损伤的 CAG 大鼠胃黏膜得以修复, 可能的机制与血清表皮生长因子水平升高及胃泌素水平降低有关。谢宇锋等^[24]探讨御寒暖胃膏经贴敷胃经穴后可修复 CAG 大鼠胃黏膜损伤的作用机理, 发现与正常组比较, 模型组大鼠的胃黏膜组织病理学检查结果存在腺体的萎缩及一定程度的细胞异型增生, 大鼠胃肠激素 P 物质 (SP)、促胃生长素水平降低, 胆囊收缩素 (CCK) 升高; 与模型组相比, 御寒暖胃膏贴敷组通过提高 SP、促胃生长素和降低 CCK 水平, 来促进 CAG 大鼠胃黏膜损伤的修复。段永强等^[25]研究治萎防变胶囊对 CAG 气虚血瘀证大鼠脑肠肽调节的影响, 结果表明, 治萎防变胶囊能降低血浆/胃组织胃动素水平, 提升胃泌素水平, 说明该药具有抑制胃酸分泌, 使胃肠蠕动增强, 调节胃血流量, 使微循环恢复正常, 达到营养和修复胃黏膜的功效。中医药对脑肠肽水平的调节, 是建立在中医整体观和辨证论治的基础之上, 通过对机体异常脑肠肽的微调, 最终达到治疗目的。

3 多肽组学在 CAG 中的意义

近年来, 蛋白质组学和质谱技术在医学领域得到了广泛运用。人们将一种与蛋白质构成和特性相似, 却又异于蛋白质的物质称为多肽^[26-27], 随着多肽分离与鉴定技术的推进, 越来越多的新兴的差异多肽被挖掘。此外, 多肽既可反映人体不同病理生理条件下蛋白的合成、加工及降解流程, 又可以反映调节基因的表达、物质代谢等过程^[28]。血清多肽是多肽组学研究的主要来源, 目前可作为诊断

疾病的生物学标记物,用以判断疾病的严重程度、发展情况以及评估干预之后的有效性^[29],因此,多肽组学已成为衔接蛋白组学与代谢组学的中枢纽带。

多肽组学能从细胞、组织及机体等不同层面“整体”肽类物质的视角来阐释与表明证候形成与发展的基本规律,该理念体现了系统-整体-动态性的核心思想,这与中医学的整体观和辨证论治等理论体系具有相通之处,而这种研究理念与中医学整体观、中药多靶点整体调治如出一辙^[30]。中药对机体生理状态的调节是通过直接或间接地干预和影响基因-肽类物质不同环节而得以实现的,而通常是基于各种药物之间的“君、臣、佐、使”配伍原则,构成复方药物以发挥疗效^[31]。

4 结语

中医药在诊治 CAG 包括胃癌前病变等方面具有独特优势,通过控制或阻断 CAG 的发展,甚至可逆转萎缩^[32]。随着分子生物学技术的运用,在发挥传统中医辨证论治思想的同时,结合胃镜下的病理分期、分阶段诊疗等方法,基于“病证相应”理论,从调节胃肠道激素、增强胃黏膜保护等方面着手,以脑肠肽为桥梁,从多肽组学角度来研究 CAG 多肽组表达谱的变化,筛选差异肽类物质,进而揭示中医药治疗 CAG 的确切机制,为本病的治疗提供新的理论依据,遴选最佳治疗方案。

参考文献

- [1] PARK JY, LAM-HIMLIN D, VEMULAPALLI D. Review of autoimmune metaplastic atrophic gastritis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2013, 77(2): 284-292.
- [2] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 [J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(1): 5-16.
- [3] KATO M, ASAKA M. Recent development of gastric cancer prevention [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(11): 987-994.
- [4] QIN R, WANG NN, CHU J, et al. Expression and significance of homeodomain protein Cdx2 in gastric carcinoma and precancerous lesions [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(25): 3296-3302.
- [5] 何婷, 代二庆. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎实验研究进展 [J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(1): 216-218.
- [6] 尹小君, 施茵, 赵继梦. 从脑-肠轴角度探讨肠易激综合征及其中医治疗 [J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(10): 2197-2201.
- [7] 杨玥, 张丹华, 陈媛, 等. 脑肠互动与针刺治疗功能性胃肠病的相关性 [J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(6):

491-496.

- [8] 吴皓萌, 徐志伟, 敖海清, 等. 腹泻型肠易激综合征中医证候与血清脑肠肽水平变化的相关性研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(5): 1429-1433.
- [9] 王欢, 黄永坤, 刘梅. 胃肠激素与胃肠道功能及疾病的关系 [J]. *医学综述*, 2013, 19(15): 2735-2738.
- [10] SAKURADA T, RO S, ONOUCHI T, et al. Comparison of the actions of acylated and desacylated ghrelin on acid secretion in the rat stomach [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 45(11): 1111-1120.
- [11] KAWASHIMA J, OHNO S, SAKURADA J, et al. Circulating acylated ghrelin level decreases in accordance with the extent of atrophic gastritis [J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(10): 1046-1054.
- [12] CHOPIN L, WALPOLE C, SEIM I, et al. Ghrelin and cancer [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 340(1): 65-69.
- [13] 胡淑娟, 王小娟, 郭璇, 等. 舒胃汤对功能性消化不良大鼠 Cajal 间质细胞、胃动素表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(3): 170-173.
- [14] 丁元廷, 邱泽安, 王敏, 等. 胃脘痛中医证型与胃肠激素的相关性研究 [J]. *现代预防医学*, 2011, 38(12): 2397-2399.
- [15] 颜凤蛟, 葛惠男. 慢性胃炎中医证候研究 [J]. *河南中医*, 2014, 34(8): 1643-1645.
- [16] 徐珊, 王常松, 周嘉鹤, 等. 慢性萎缩性胃炎不同证型与胃肠激素关系的实验研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2007, 20(7): 448-450.
- [17] 杨国红, 张怀宝, 李素娟, 等. 萎缩性胃炎中医证候与胃肠激素相关性研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(3): 385-387.
- [18] 张建强, 康美清. 慢性萎缩性胃炎黏膜中胃泌素、生长抑素与脾胃虚弱证的相关性研究 [J]. *中国中医急症*, 2010, 19(5): 786-787, 799.
- [19] 史淋峰, 朱萱萱. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎中对胃肠激素调节的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(10): 2242-2246.
- [20] 舒劲, 李喜香, 吴国泰, 等. 制萎扶胃浓缩丸对 CAG 大鼠血清胃泌素、生长抑素、前列腺素 E₂ 和血浆胃动素的影响 [J]. *中成药*, 2011, 33(11): 2001-2002.
- [21] 朱萱萱, 王海丹, 周继发, 等. 仁术健胃颗粒对慢性萎缩性胃炎脾气虚证大鼠血清 MTL、SS 和 GAS 水平的实验研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(7): 1459-1461.
- [22] 谢晶日, 王美蓉, 李明. 胃灵颗粒对胃癌前病患者血清生长激素影响的研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(2): 238-240.
- [23] 李俊青, 李纯, 刘希, 等. 参七消痞颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠血清 GH、EGF、GAS 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(12): 172-175.
- [24] 谢宇锋, 陈赞, 冯军, 等. 御寒暖胃膏穴位贴敷对慢性

- 萎缩性胃炎大鼠胃肠激素的影响 [J]. 新中医, 2016, 48 (6): 267-271.
- [25] 段永强, 成映霞, 朱立鸣, 等. 治萎防变胶囊对气虚血瘀型 CAG 大鼠 PGE₂、GAS 和血浆/胃组织 MOT 水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31 (7): 1202-1204.
- [26] SILBERRING J, CIBOROWSKI P. Biomarker discovery and clinical proteomics [J]. Trends Analyt Chem, 2010, 29 (2): 128.
- [27] CROSWELL JM, RANSOHOFF DF, KRAMER BS. Principles of cancer screening: Lessons from history and study design issues [J]. Semin Oncol, 2010, 37 (3): 202-215.
- [28] 谢尉, 王俊, 于微, 等. 多肽组学在疾病研究中的应用 [J]. 卫生研究, 2013, 42 (6): 1031-1035.
- [29] 刘莹, 钟来平. 血清多肽组学在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. 国际口腔医学杂志, 2013, 40 (2): 233-236.
- [30] 申定珠, 李家邦, 蒋荣鑫. 证候蛋白质组学与中医证候学相关性探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26 (4): 366-369.
- [31] 刘俊宏, 汪龙德. 基于脑肠轴对肝郁脾虚证功能性消化不良的研究思路 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35 (6): 755-757.
- [32] 姜宁, 黄宣, 范一宏, 等. 中西医结合治疗胃癌前病变疗效的系统评价 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 24 (1): 149-154.

Discussion on Chinese Medicine Treatment of Chronic Atrophic Gastritis Based on Brain-Gut Interaction

SONG Ruiping¹, SHU Jin², MA Guozhen², LU Yubei², GAO Yi²

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, 730000; 2. Gansu Provincial Hospital of Chinese Medicine)

ABSTRACT Modern medicine research confirms that the brain-gut peptides play an important part in the occurrence, development and even carcinogenesis of chronic atrophic gastritis (CAG). Based on brain-gut interaction theory and supported by traditional Chinese medicine theory and peptidomics, the authors discuss the mechanism of multi-targeted and integral regulating of brain-gut peptides by Chinese medicine, to forecast the development of CAG, evaluate the efficacy and provide theoretical basis for the effective intervention in clinic.

Keywords chronic atrophic gastritis; brain-gut interaction; brain-gut peptide; peptidomics

(收稿日期: 2016-07-16; 修回日期: 2016-07-27)

编辑: 黄 健

第 33 次全国特色医疗名医学术交流会暨风湿骨病痛症论坛通知

风湿骨病痛症已是我国的多发病, 严重影响广大人民群众的健康, 为发挥中医药特色医疗在治疗风湿骨病痛症方面的优势, 总结交流新经验新成果, 中国民间中医药研究开发协会特色医疗分会定于 2017 年 4 月 25 日—28 日 (24 日报到) 在江西南昌市召开本次会议, 特邀请各级中医特色医疗名医及乡村中医、民间中医参会。

一、会议内容

1. 特邀有关专家作中医药治疗风湿骨病痛症的学术讲座及培训; 2. 补充调整本会“中医药治疗风湿骨病研究专家委员会”成员; 3. 评选表彰优秀学术论文、鉴定学术成果; 4. 代表们作学术交流。

二、征文要求

运用中医药治疗风湿骨病痛症的经验总结或治疗其他常见病、多发病的特色医疗经验, 稿件需打印, 附 200 字以内作者简介, 邮寄或发电子信箱 13366005273@163.com。

三、有关说明

1. 向参会代表颁发“风湿骨病痛症防治经验交流”纪念奖章及纪念品; 2. 具有副高以上职称或对风湿骨病有专长者可申请加入专家委员会。

四、会议费用

参会报名费 300 元, 会务及资料培训费 1500 元; 会议食宿统一安排, 费用自理。

五、报名方式

请在 2017 年 4 月 15 日前报名, 将参会报名费 300 元、交流论文 (无论文也可报名)、个人技术简介、聘任专家委员会申请、二寸蓝底登记像片 4 张用快递寄: 北京市 100036-98 信箱 南昌会议会务组 叶续宗收, 邮编: 100036, 电话 “010-83210238、18600893817、18515917952”。