

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.13.013

丹芪祛瘀止痛颗粒对气虚血瘀型胃癌前病变患者胃黏膜组织 TRAF1、4-1BB、Bcl-xL 表达的影响

袁星星, 王炳予, 杨磊, 李丹丹, 张雅丽*

(黑龙江省中医药科学院南岗分院, 黑龙江省哈尔滨市南岗区西大直街 33 号, 150001)

摘要 目的 观察丹芪祛瘀止痛颗粒治疗气虚血瘀型胃癌前病变患者的临床疗效及可能作用机制。方法 将 68 例气虚血瘀型胃癌前病变患者随机分为治疗组和对照组各 34 例。治疗组给予丹芪祛瘀止痛颗粒, 每次 10g, 每天 3 次。对照组给予维酶素片, 每次 0.8g, 每天 3 次。两组疗程均为 3 个月。治疗后评价临床疗效, 治疗前后分别对患者中医症状、胃黏膜组织病理进行评分, 并检测胃黏膜组织中肿瘤坏死因子受体相关因子 1 (TRAF1)、淋巴细胞活化诱导受体 (4-1BB) 及白细胞淋巴瘤/白血病 xL (Bcl-xL) 的表达。结果 治疗组临床疗效总有效率为 85.29%, 对照组为 58.82%, 治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗后中医症状评分、胃黏膜组织病理评分均较本组治疗前明显下降, 且治疗组均明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后治疗组胃黏膜组织中 TRAF1、4-1BB、Bcl-xL 表达明显下降, 对照组 TRAF1 表达明显下降, 且治疗组 TRAF1、4-1BB、Bcl-xL 表达均明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 丹芪祛瘀止痛颗粒可明显改善气虚血瘀型胃癌前病变患者胃黏膜组织病理情况, 其机制可能与下调胃黏膜组织中 TRAF1、4-1BB、Bcl-xL 表达水平有关。

关键词 慢性萎缩性胃炎; 丹芪祛瘀止痛颗粒; 胃癌前病变; 气虚血瘀

胃癌是临床最为常见的肿瘤之一, 其发病率高, 且呈逐年上升趋势。根据我国肿瘤登记监测资料, 胃癌位居第 2 位, 占有恶性肿瘤发病数的 12.67%^[1]。医学界广泛认可胃癌的发生是一个多靶点、多步骤、多阶段的复杂过程, 发病模式为慢性浅表性胃炎→胃黏膜萎缩→肠上皮化生→异型增生→胃癌^[2]。萎缩性胃炎伴肠上皮化生/异型增生是正常胃黏膜向胃癌转化过程中最重要的阶段, 被公认为胃癌前病变, 是预防胃癌及阻断、逆转治疗的关键阶段^[3]。丹芪祛瘀止痛颗粒是黑龙江省中医药科学院南岗分院消化科临床经验方, 本课题组前期研究发现, 丹芪祛瘀止痛颗粒能够显著改善萎缩性胃炎的临床症状, 且具有显著的抗幽门螺杆菌作用^[4-5]。本研究采用丹芪祛瘀止痛颗粒治疗气虚血瘀型胃癌前病变患者, 观察胃黏膜组织中肿瘤坏死因子受体相关因子 1 (TRAF1)、淋巴细胞活化诱

导受体 (4-1BB) 及白细胞淋巴瘤/白血病 xL (Bcl-xL) 的表达, 旨在探讨丹芪祛瘀止痛颗粒对气虚血瘀型胃癌前病变的作用机制。本研究经黑龙江省中医药科学院医学伦理委员会批准, 批准号: [2013] 伦审第 (009) 号。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参考《中国慢性胃炎共识意见》^[6]; 内镜诊断标准参考《慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗的试行意见》^[7]; 病理诊断标准参考《慢性胃炎的病理诊断标准》^[8]。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[9] 中胃脘痛气虚血瘀型辨证标准, 主症: 胃脘隐痛且痛有定处、拒按, 夜间加重, 乏力, 舌边有瘀点或瘀斑, 脉细涩; 次症: 伴有胃部喜按或喜暖, 纳差, 嗳气, 泛酸, 便溏, 苔薄。

1.2 纳入标准

符合上述西医诊断标准及中医辨证标准; 年龄 18~75 岁; 1 个月内未接受慢性萎缩性胃炎的治疗; 受试者知情同意并签署知情同意书。

基金项目: 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项 (2016ZX05); 黑龙江省科技计划 (GC12C110); 黑龙江省博士后科研启动基金 (LBH-Q13156)

* 通讯作者: jackieaqi@163.com

1.3 排除标准

伴失代偿期肝硬化、肝癌、严重胆道疾病、胰腺炎；伴有其他系统严重疾病，如心功能衰竭、呼吸功能衰竭、肾功能衰竭、造血系统严重原发性疾病、恶性肿瘤等；患有精神系统疾病者；既往有药物过敏史者；妊娠期、准备妊娠及哺乳期妇女。

1.4 脱落标准

患者不愿意继续参与；发生严重的并发症，不宜继续参加本试验者；失访。

1.5 剔除标准

患者依从性差，自行加药或停药，或未按本方案规定用药；资料不全影响疗效及安全者。

1.6 一般资料

68 例患者为 2015 年 3 月至 2016 年 1 月于黑龙江省中医药科学院南岗分院就诊的气虚血瘀型胃癌前病变患者，按照随机数字表法分为治疗组和对照组各 34 例。治疗组中男 15 例，女 19 例；年龄 35~68 岁，平均 (50.32 ± 9.71) 岁；病程 11~35 周，平均 (23.12 ± 5.30) 周；其中幽门螺杆菌阳性 26 例；内镜下黏膜萎缩分级^[7]：0 级 2 例，1 级 18 例，2 级 14 例；黏膜萎缩病理分级^[8]：轻度 17 例，中度 12 例，重度 5 例。对照组中男 14 例，女 20 例；年龄 41~71 岁，平均 (53.00 ± 9.43) 岁；病程 10~36 周，平均 (21.21 ± 7.32) 周；其中幽门螺杆菌阳性 25 例；内镜下黏膜萎缩分级：0 级 1 例，1 级 20 例，2 级 13 例；黏膜萎缩病理分级：轻度 15 例，中度 13 例，重度 6 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组给予丹芪祛瘀止痛颗粒 (批号：150227)，组成：黄芪 15 g，丹参 15 g，白芍 10 g，乌药 5 g，北沙参 6 g，地榆 3 g，莪术 5 g，苦参 3 g，枸杞子 5 g，厚朴 5 g，三七粉 5 g，北柴胡 5 g，黄连 3 g，桂枝 3 g，丁香 3 g，大黄 3 g，制成颗粒剂 30 g，由黑龙江省中医药科学院南岗分院制剂室提供。水冲服，每次 10 g，每日 3 次。

对照组给予维酶素片 (四川大冢制药有限公司，批号：150107821，规格：0.2 g/片) 口服，每次 4 片，每日 3 次。对两组病例中合并幽门螺杆菌感染者进行清除幽门螺杆菌治疗，具体用药：泮托拉唑片 (辽宁诺维制药股份有限公司，批号：

150303) 口服，每次 40 mg，每日 2 次；克拉霉素分散片 (哈药集团制药六厂，批号：150321) 口服，每次 0.5 g，每日 2 次；甲硝唑片 (上海信谊万象药业股份有限公司，批号：150105) 口服，每次 0.4 g，每日 2 次。治疗期间忌食生冷、油腻、刺激物。两组疗程均为 3 个月。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医症状 治疗前后分别对主症 (胃脘隐痛，倦怠乏力，舌边瘀点瘀斑，脉细涩)、次症 (胃部喜暖，纳差，嗳气，泛酸，便溏，苔薄) 进行评分。参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[9] 将主症根据无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分，次症按无、有分别计 0、1 分。

2.2.2 胃黏膜组织病理评分 治疗前后采用日本奥林巴斯电子胃镜系统 CV150 观察胃黏膜改变。参照《全国慢性胃炎研讨会共识意见》^[10] 评价黏膜炎症、炎症活动度、腺体萎缩、肠上皮化生和异型增生 5 个方面，均按无 (0 分)、轻度 (1 分)、中度 (2 分) 和重度 (3 分) 分别计分。

2.2.3 胃黏膜 TRAF1、4-1BB、Bcl- α L 表达 采用 Western blot 法检测，取两组患者胃黏膜组织，用组织裂解液提取胃黏膜组织中的总蛋白，BCA 法测定其浓度，调整上样量，与缓冲液混匀备用。制备 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳，转 PVDF 膜，一抗和二抗孵育，ECL 显色，采用 Image-Lab 3.0 对条带进行灰度值测定，与 GAPDH 相比计算灰度值比值。一抗为 TRAF1、4-1BB、Bcl- α L 单克隆抗体 (英国 Abcam 公司，批号分别为 drr15121、drr15038、drr15217)；抗 GAPDH 鼠单克隆抗体、辣根过氧化物酶标记羊抗兔 IgG 二抗 (上海碧云天公司，批号分别为 S150317、S150402)；YY-III 28A 型电泳仪、DYY-III 40B 电泳槽 (北京六一仪器厂)；UVP-E3 凝胶成像系统 (美国 UVP 公司)。

2.3 疗效判定标准

参照《慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见 (2011 年天津)》^[11] 拟定。显效：治疗后萎缩性胃炎的临床症状消失，胃镜检查无活动性炎症，胃黏膜基本无灰白或苍白区、血管显露模糊，无黏膜斑点状糜烂、黏膜凹凸状、颗粒状。有效：临床症状改善显著，胃镜检查急性炎症基本消失，慢性炎症减轻，胃黏膜灰白或苍白区减小 50% 以上，黏膜凹凸、颗粒样改变减少，无或略有斑点状糜烂。无效：临床症状无改善或加重，胃镜检查未见好转。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析, 计量资料符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验; 不符合正态分布以 $M (Q_{25} \sim Q_{75})$ 表示, 采用秩和检验; 计数资料以百分率 (%) 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

研究中两组患者均未出现明显不良反应, 未有病例剔除、脱落。

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示, 治疗组总有效率为 85.29%, 对照组为 58.82%, 治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组气虚血瘀型胃癌前病变患者
临床疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	34	11 (32.35)	18 (52.94)	5 (14.71)	29 (85.29)
对照组	34	5 (14.71)	15 (44.12)	14 (41.18)	20 (58.82)

表 2 两组气虚血瘀型胃癌前病变患者中医症状积分比较 [分, $M (Q_{25} \sim Q_{75})$]

组别	时间	例数	胃脘隐痛	倦怠乏力	舌边瘀点瘀斑	脉细涩	胃部喜暖
治疗组	治疗前	34	2.00 (1.00 ~ 2.00)	2.00 (1.00 ~ 3.00)	1.00 (1.00 ~ 2.00)	1.00 (1.00 ~ 1.00)	2.00 (1.00 ~ 2.00)
	治疗后	34	0 (0 ~ 1.00) ** Δ	1.00 (0 ~ 2.00) ** Δ	1.00 (0 ~ 1.00) ** Δ	0 (0 ~ 1.00) ** Δ	1.00 (0 ~ 1.00) **
对照组	治疗前	34	2.00 (1.00 ~ 2.00)	2.00 (2.00 ~ 2.25)	2.00 (1.00 ~ 2.00)	1.00 (1.00 ~ 1.00)	2.00 (1.00 ~ 2.00)
	治疗后	34	1.00 (0.00 ~ 2.00) **	2.00 (1.00 ~ 2.00) **	1.00 (1.00 ~ 2.00) **	1.00 (0.75 ~ 1.00) *	1.00 (0 ~ 2.00) **
组别	时间	例数	纳差	嗝气	泛酸	便溏	苔薄
治疗组	治疗前	34	2.00 (2.00 ~ 2.00)	2.00 (1.75 ~ 2.00)	2.00 (1.00 ~ 2.00)	2.00 (1.00 ~ 2.00)	1.00 (1.00 ~ 2.00)
	治疗后	34	1.00 (0 ~ 1.00) ** Δ	0 (0 ~ 1.00) **	0 (0 ~ 1.00) **	1.00 (0 ~ 2.00) **	1.00 (0 ~ 1.00) **
对照组	治疗前	34	2.00 (1.00 ~ 2.00)	2.00 (1.00 ~ 2.00)	2.00 (1.00 ~ 2.00)	2.00 (2.00 ~ 3.00)	1.00 (1.00 ~ 2.00)
	治疗后	34	1.00 (1.00 ~ 2.00) **	1.00 (0 ~ 2.00) **	0 (0 ~ 1.25) **	1.00 (1.00 ~ 2.00) **	1.00 (0 ~ 1.00) **

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 两组气虚血瘀型胃癌前病变患者胃黏膜组织病理评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	黏膜炎症	炎症活动度	腺体萎缩	肠上皮化生	异型增生
治疗组	治疗前	34	2.15 $\pm$ 0.36	2.21 $\pm$ 0.41	1.91 $\pm$ 0.51	1.44 $\pm$ 0.50	1.38 $\pm$ 0.55
	治疗后	34	1.03 $\pm$ 0.67 ** Δ	0.97 $\pm$ 0.76 ** Δ	0.82 $\pm$ 0.58 ** Δ	0.71 $\pm$ 0.63 ** Δ	0.85 $\pm$ 0.36 ** Δ
对照组	治疗前	34	1.97 $\pm$ 0.52	2.06 $\pm$ 0.42	1.97 $\pm$ 0.52	1.29 $\pm$ 0.46	1.35 $\pm$ 0.49
	治疗后	34	1.32 $\pm$ 0.48 **	1.38 $\pm$ 0.70 **	1.68 $\pm$ 0.54 *	1.09 $\pm$ 0.38 *	1.09 $\pm$ 0.51 *

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta \Delta P < 0.01$

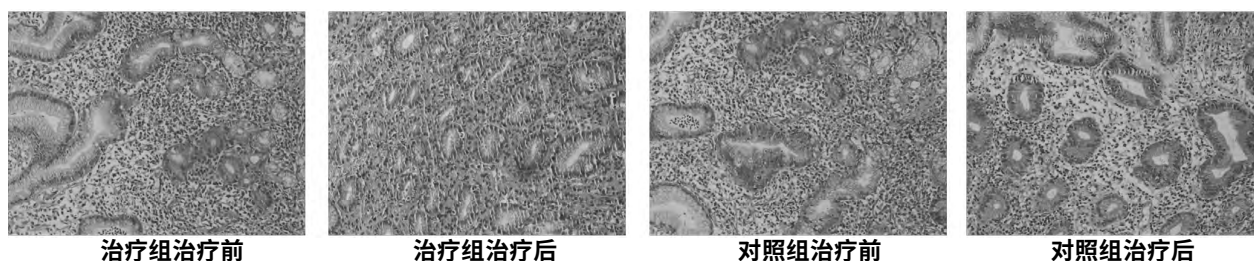


图 1 两组气虚血瘀型胃癌前病变患者胃黏膜组织病理图片 (HE $\times 100$)

3.2 两组患者治疗前后中医症状积分比较

表 2 示, 两组患者治疗后胃脘隐痛、倦怠乏力、舌边瘀点瘀斑、脉细涩、胃部喜暖、纳差、嗝气、泛酸、便溏、苔薄积分与本组治疗前比较均明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 治疗后治疗组胃脘隐痛、倦怠乏力、舌边瘀点瘀斑、脉细涩、纳差积分均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后胃黏膜组织病理评分比较

表 3、图 1 示, 两组患者治疗后黏膜炎症、炎症活动度、腺体萎缩、肠上皮化生、异型增生评分均较本组治疗前明显下降, 且治疗后治疗组各项病理评分均明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.4 两组患者治疗前后胃黏膜组织 TRAF1、4-1BB、Bcl-xL 表达比较

表 4 示, 治疗后治疗组胃黏膜组织 TRAF1、4-1BB、Bcl-xL 表达明显下降, 对照组 TRAF1 表达明显下降, 且治疗后治疗组 TRAF1、4-1BB、Bcl-xL 表达均明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 4 两组气虚血瘀型胃癌前病变患者胃黏膜组织 TRAF1、4-1BB、Bcl-xL 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TRAF1		4-1BB		Bcl-xL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	34	0.52 ± 0.12	0.42 ± 0.10**	0.49 ± 0.06	0.47 ± 0.07*	0.58 ± 0.09	0.54 ± 0.07*
对照组	34	0.50 ± 0.10	0.47 ± 0.08*	0.50 ± 0.08	0.50 ± 0.06	0.59 ± 0.07	0.58 ± 0.06
P 值		0.488	0.029	0.762	0.043	0.420	0.018

注: TRAF1, 肿瘤坏死因子受体相关因子 1; 4-1BB, 淋巴细胞活化诱导受体; Bcl-xL, 白细胞淋巴瘤/白血病 xL; 与本组治疗前比较,

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

4 讨论

胃癌前病变属中医学“胃脘痛”“痞满”“嘈杂”范畴, 主要病因包括饮食不节、湿热所侵、情志不和等方面, 病位在胃, 涉及肝、脾两脏, 属于本虚标实证。本病以脾胃亏虚为本, 血瘀、毒浊、气郁为标, 各个因素互为因果, 恶性循环。丹芪祛瘀止痛颗粒以补气化瘀为主, 以解毒化浊为辅, 兼以养阴理气止痛。方中黄芪补中益气、托疮、生肌, 丹参活血化瘀, 两者共为君药, 气充则血行, 血行则瘀祛, 共奏益气生血、养血活络之效, 以治本病气虚血瘀之本。白芍柔肝和脾止痛, 三七养血活血、化瘀通络, 莪术性温, 归肝、脾经, 具破血行气、消积止痛之功。柴胡疏肝解郁、行气止痛, 厚朴理气和胃、消痞除满, 乌药顺气开郁、散寒止痛, 三药共奏疏肝行气开郁以助气行瘀散。大黄、黄连、苦参、地榆均有清热解毒化浊之功。以上十药共为臣药, 行气散瘀, 解毒化浊。本病日久, 易耗阴伤血, 故佐以北沙参、枸杞子滋阴养血, 丁香温中降逆、散寒止痛、桂枝温中散寒止痛、芳香健胃, 兼为使药。丁香、桂枝性温, 可制丹参寒凉之性。全方补虚泻实, 标本同治, 主次兼顾, 正合胃癌前病变“虚”“瘀”“毒”“郁”之病机。研究表明, 黄芪与三七配伍能够通过上调 Hedgehog 信号通路中多个靶分子的基因和蛋白表达水平, 进一步促进胃黏膜的腺体分泌, 从而起到改善萎缩性胃炎胃黏膜病变的作用^[3]。黄芪与莪术的配伍可以抑制低分化胃癌细胞株 (MKN-45) 核转录因子 κB (NF- κB) mRNA 表达, 从而产生抑制肿瘤生长、转移^[4]。丹参能调节萎缩性胃炎模型鼠胃黏膜细胞凋亡因子 Bcl-xL 和 Bcl-2 相关的 X 蛋白 (Bax) 间的失衡, 同时也可调节 TLR4→NF- κB 信号通路的失常^[5]。TRAF1 在基因的转录、细胞分化、增殖、凋亡及应激反应中起重要调控作用^[6]。研究表明, TRAF1 是肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 下游的信号转导通路上的一个关键组成部分, 是连接 TNFR 和 NF- κB 信号以及其他信号通

路的“衔接蛋白”, 起着信号通路中“分子开关”的作用^[7]。4-1BB 可调节 T 细胞以及其他细胞的免疫系统, 4-1BB 与 TRAF1 结合则可激活 NF- κB 通路, 从而调控细胞活化、增殖、凋亡等^[8]。Bcl-xL 是 Bcl-2 家族成员, 是一种抗凋亡基因, 可阻断线粒体内蛋白释放所导致的细胞凋亡, NF- κB 通路激活可解除其基因表达抑制, 阻断凋亡作用而致肿瘤发生^[9]。

本研究结果显示, 丹芪祛瘀止痛颗粒可改善气虚血瘀型胃癌前病变患者的临床症状, 降低患者胃黏膜组织病理评分, 下调胃黏膜组织 TRAF1、4-1BB、Bcl-xL 表达水平, 推测丹芪祛瘀止痛颗粒可能通过抑制 NF- κB 通路, 恢复凋亡作用而逆转癌前病变。

参考文献

- [1] 赫捷, 陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 28.
- [2] 林钟宇, 潘华峰, 赵金媛, 等. 健脾化瘀解毒法对胃癌前病变的作用机制研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2706-2708.
- [3] 张德英, 侯卓成, 李卫强. 蜥蜴胃康基本方及其拆方对胃癌前病变模型大鼠 HIF-1 α 、VEGF 表达影响的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(6): 1292-1295.
- [4] 张雅丽, 刘长发. 丹芪祛瘀止痛颗粒治疗幽门螺杆菌相关性萎缩性胃炎 43 例 [J]. 中国中医药科技, 2014, 21(5): 575-576.
- [5] 张雅丽, 刘长发, 宋伟亮. 丹芪祛瘀止痛颗粒治疗萎缩性胃炎 40 例疗效分析 [J]. 中国中医药科技, 2013, 20(6): 667.
- [6] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见 [J]. 胃肠病学, 2006, 11(11): 674-684.
- [7] 中华医学会消化内镜学分会. 慢性胃炎的内镜分型分级标准及治疗的试行意见 [J]. 中华消化内镜杂志, 2004, 21(6): 427-428.
- [8] 中华医学会消化病学分会. 慢性胃炎的病理诊断标准 [J]. 中华消化杂志, 2007, 27(1): 49-50.
- [9] 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.
- [10] 施尧. 慢性胃炎的萎缩诊断标准和分期分级 [J]. 胃肠

- 病学, 2006, 11(4): 195-197.
- [1] 中华医学会消化病学分会. 全国慢性胃炎研讨会共识意见 [J]. 中华消化杂志, 2000, 20(3): 199-201
 - [2] 张万岱, 李军祥, 陈治水, 等. 慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011 年天津) [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 738-743.
 - [3] 赵唯含, 高康丽, 李宁飞, 等. 黄芪、三七及其配伍对慢性萎缩性胃炎大鼠胃组织 Hedgehog 信号通路的调节作用 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1951-1955.
 - [4] 骆殊, 沈洪, 朱学军, 等. 黄芪、莪术配伍对胃癌 MKN-45 细胞 *cox-1*、*cox-2*、*NF-κB*、*VEGF*、*MMP-2* 表达的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(4): 351-353.
 - [5] 王常松, 杨敏, 俞杰, 等. 人参丹参对萎缩性胃炎鼠模型胃黏膜保护及对 *Bcl-xL*、*Bax*、*TLR4* 和 *NF-κB p65* 表达影响随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(2): 19-20.
 - [6] WANG F, WU X, LIU Z, et al. Association between virulence factors and TRAF1/4-1BB/*Bcl-xL* expression in gastric mucosa infected with helicobacter pylori [J]. Gastroenterol Res Pract, 2015; 648479. doi: 10.1155/2015/648479.
 - [7] OUSSA NA, SOUMOUNOU Y, SABBAGH L. TRAF1 phosphorylation on Serine 139 modulates *NF-κB* activity downstream of 4-1BB in T cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 432(1): 129-134.
 - [8] SNELL LM, LIN GH, MCPHERSON AJ, et al. T-cell intrinsic effects of GITR and 4-1BB during viral infection and cancer immunotherapy [J]. Immunol Rev, 2011, 244(1): 197-217.
 - [9] 吴莺, 孙海波, 艾宽宽, 等. 幽门螺杆菌对胃癌 BGC-823 细胞中 *Bcl-xL* 基因表达的影响及作用 [J]. 重庆医学, 2012, 41(32): 3404-3407.

Effect of *Danqi Ququ Zhitong Particles* (丹芪祛瘀止痛颗粒) on Expressions of TRAF1, 4-1BB and *Bcl-xL* in Gastric Mucosa of Patients with Gastric Precancerous Lesions of Qi Deficiency and Blood Stasis Type

YUAN Xingxing, WANG Bingyu, YANG Lei, LI Dandan, ZHANG Yali

(Nangang Branch of Heilongjiang Academy of Chinese Medicine, 150001)

ABSTRACT **Objective** To observe the clinical efficacy and potential mechanism of *Danqi Ququ Zhitong Particles* (丹芪祛瘀止痛颗粒, DQZP) in treating patients with gastric precancerous lesions of Qi deficiency and blood stasis type. **Methods** Sixty-eight patients with precancerous lesion of Qi deficiency and blood stasis type were randomized into a treatment group and a control group, with 34 cases in each group. The treatment group was given DQZP, with 10g each time and 3 times a day, while the control group was administered Vitacoenzyme Tablets with 0.8g each time and 3 times a day. Both groups were treated for 3 months. The clinical efficacy was evaluated after treatment, and the Chinese medicine symptoms and the pathology of gastric mucosa were scored before and after treatment. The expressions of tumor necrosis factor receptor-associated factor 1 (TRAF1), lymphocyte activation induced receptor (4-1BB) and B-cell lymphoma-extra large (*Bcl-xL*) were also detected. **Results** The total effective rate of the treatment group was 85.29%, significantly higher than 58.82% of the control group ($P < 0.05$). For both groups, the Chinese symptoms score and the pathology score of the gastric mucosa significantly decreased after treatment, and those of the treatment group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After treatment, the expressions of TRAF1, 4-1BB, *Bcl-xL* in the treatment group declined significantly, while in the control group, only TRAF1 expression declined significantly, and the TRAF1, 4-1BB, *Bcl-xL* expressions of the treatment group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** DQZP could improve the pathology condition of the gastric mucosa in patients with precancerous lesions of Qi deficiency and blood stasis type, and the mechanism seems related to down-regulate the expressions of TRAF1, 4-1BB and *Bcl-xL* in gastric mucosa. **Keywords** chronic atrophic gastritis; *Danqi Ququ Zhitong Particles* (丹芪祛瘀止痛颗粒); gastric precancerous lesions; Qi deficiency and blood stasis

(收稿日期: 2017-01-11; 修回日期: 2017-03-21)

编辑: 王利芬