

从“脾虚络阻毒损”认识胃癌前病变 胃黏膜屏障损伤及其辨治思路

朱昱翎 白宇宁* 姚乃礼

(中国中医科学院广安门医院,北京市西城区广安门内大街北线阁 5 号,100053)

基金项目:国家自然科学基金面上项目资助(81072804)

*通讯作者:byn-1973@163.com, (010)88001031

[摘要] 胃黏膜屏障功能在胃癌前病变(PLGC)的发生、发展中起着重要作用。胃黏膜屏障的损伤修复与胃黏膜上皮细胞的凋亡增殖失衡及各种神经介质和体液调节关系密切,胃黏膜屏障损伤程度又与 PLGC 的发展趋势密切相关。“脾虚络阻毒损”是 PLGC 胃黏膜屏障损伤的基本病机特征。其中脾虚胃弱是 PLGC 胃黏膜屏障损伤的发病基础,胃络瘀阻、毒损胃络是贯穿 PLGC 胃黏膜屏障损伤的关键病理因素。健脾通络解毒法是 PLGC 胃黏膜屏障损伤修复保护的重要辨治方法。

[关键词] 脾虚络阻毒损;胃癌前病变;胃黏膜屏障损伤

慢性萎缩性胃炎(CAG)及癌前病变(PLGC)在我国临床发病率高,经过漫长的、多阶段的、多基因的变异积累过程发展成胃癌(GC)^[1]。目前认为,正常胃黏膜→慢性胃炎→萎缩性胃炎、肠上皮化生→不典型增生→胃癌是肠型胃癌的发生发展模式。

胃黏膜屏障功能在 CAG→PLGC→GC 的发生、发展中起着重要作用。胃黏膜的反复损害是 GC 发生的一个重要条件,从 CAG 到 GC 的发生率在在一定程度上与胃黏膜屏障的损伤程度呈正相关^[2]。胃黏膜屏障的损伤修复与胃黏膜细胞的凋亡、增殖及各种信号转导通路网络调控关系密切。临床及基础研究证实,中医药对 PLGC 有一定的逆转作用,并对胃黏膜屏障功能的保护及细胞凋亡、增殖有明确的影响^[3-4]。兹从脾虚络阻毒损角度对胃黏膜屏障功能损伤机制及其辨治思路探讨如下。

1 胃黏膜屏障功能及其损伤机制概述和分析

20 世纪 60 年代 Code 和 Davenport 提出了胃黏膜屏障的概念。20 世纪 90 年代 Wallace^[5]将胃黏膜保护机制(屏障功能)分为五个层次:第一层次是黏液屏障,包括黏液—碳酸氢盐、表面活性磷脂、免疫球蛋白(主要为 IgA 等);第二层次是胃黏膜屏障,主要是指胃上皮细胞顶膜(由双层脂质分子构成)及细胞间的紧密连接,同时胃上皮细胞具有强大的再生修复能力;第三层次是胃黏膜血流,血流充足才能运输氧、营养成分,维持胃黏膜功能和结构更新,促进黏液生成和分泌;第四层次是黏膜免疫系统,包括肥大细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞等,感受异物或有害成分,形成炎症性反应;第五层次是黏膜损

伤后的修复功能,包括胃腺生成、神经再生、微循环重建等,涉及众多细胞和调控因子。以上五个层次多种因素相互联系、相互作用,形成复杂的网络防御体系,并受全身和局部神经、体液及腔内物质的调节,可见胃黏膜防御机制具有整体保护作用。

1.1 胃黏膜上皮的更新及修复是胃黏膜发挥屏障功能的保证

胃黏膜上皮系由单层柱状细胞紧密排列而成,是胃履行正常生理功能 and 自我保护功能的基础及屏障。其上皮细胞胃腔面的细胞膜由脂蛋白构成,胃腔内的 H^+ 不能通过细胞膜逆行扩散进入细胞内。细胞旁通道则是由胃黏膜上皮细胞间膜蛋白素构成的紧密连接来封闭的。研究发现,若紧密连接发生变化可导致跨膜电阻明显下降,回漏增加,黏膜屏障受损。紧密连接的开闭受麦胶蛋白、细胞因子、上皮内淋巴细胞等多种因素调控^[6]。胃黏膜上皮的功能还包括损伤后的快速迁移和增生修复,其基底膜可为上皮修复提供结构支撑。当黏膜上皮组织轻度受损,其受损周围的完好细胞可通过迁移、重建迅速将伤口修复;若黏膜发生慢性损伤或溃疡,黏膜上皮则通过增生区细胞的增生、分化和迁移等过程来实现修复。细胞的这种更新和修复功能是胃黏膜上皮保持完整性最有效的措施。

1.2 胃黏膜屏障功能与神经介质和体液调节密切相关

与胃黏膜屏障功能密切相关的神经介质及体液调节因子有很多,其中前列腺素(PGs)及环氧合酶-2(COX-2)具有重要作用。PGs 可能通过刺激胃黏

液的生成和分泌;促进 HCO_3^- 的分泌;增加表面活性磷脂的生成,加强胃黏膜屏障的疏水活性;保护胃黏膜微循环结构的完整,维持胃黏膜的血液供应;保护增殖区细胞,促进黏膜上皮的更新和修复;抑制肥大细胞脱颗粒和白细胞黏附;抑制胃运动过强等机制来实现胃黏膜保护作用^[7]。COX-2 与炎症反应过程中产生的 PGs 有关,其在胃黏膜屏障损伤修复过程及细胞凋亡中起着重要作用^[8]。孙为豪等^[9]研究发现,COX-2 抑制剂可抑制盐酸诱导大鼠胃黏膜损伤后胃黏膜上皮细胞增殖,延迟胃黏膜损伤的愈合,提示 COX-2 表达在胃黏膜再生过程中起重要作用。另外,一氧化氮(NO)主要是通过影响胃黏膜血流发挥胃黏膜保护作用^[10]。胃泌素(GAS)和五肽 GAS 能保护大鼠胃黏膜,促进胃黏膜损伤的愈合。在其它胃肠肽中还有多种生长因子、生长抑素(SS)、三叶肽及热休克蛋白(HSPs)等参与。氧自由基、II 相酶及其诱导剂在胃黏膜损伤中占有重要位置^[11]。

1.3 胃黏膜屏障损伤程度与 PLGC 的发生发展关系密切

当胃黏膜屏障功能减弱,有害因子作用增强时,就会导致胃部各种疾病发生。胃黏膜屏障功能的减弱或丧失是各种攻击因子导致或加重胃黏膜损伤的有利条件,并且其损伤程度越重、越深则胃癌的发生率越高,在一定范围内胃黏膜的损伤程度与胃癌的发生率呈直线相关。宋伯根等^[2]观察到,胃黏膜若发生中等程度损伤,即浅糜烂时(糜烂波及胃小凹底部或腺颈部,致癌剂与腺颈部的干细胞直接接触的机会明显加大),其胃癌发生率可以较明显地增加。有研究显示,在致癌剂存在的情况下,胃黏膜屏障的损伤或削弱,与胃黏膜癌变密切相关,并随损伤程度加重,肿瘤的发生率也随之增高^[12]。潘华峰等^[13]认为,胃黏膜屏障结构与功能的变化与 PLGC 的进展极可能存在着因果关系。由于上皮紧密连接的减少和崩解,改变了细胞侧壁对物质的通透性,使得细胞基质暴露于水溶性致癌因子和其他毒性因子中,从而导致胃癌前病变,甚至向胃癌进展。另外,CAG 的发生、发展与胃黏膜腺体主细胞、壁细胞损害和 G、D 细胞密度及细胞数值的变化相关。朱方石等^[14]研究也表明,模拟 CAG 发生的因素损伤大鼠胃黏膜屏障,使胃黏膜主、壁细胞减少,同时由于 G、D 细胞的减少变化,导致 G、D 细胞分泌 GAS、SS 异常,是大鼠 CAG 发生、发展的重要原因之一。

1.4 细胞凋亡与增殖失衡是 PLGC 胃黏膜屏障损伤中的重要事件

细胞过度增殖和(或)细胞凋亡减少是胃癌发生的生物学基础,细胞凋亡与细胞增殖失衡在胃癌发生发展中可能具有重要意义^[15]。有研究发现,CAG 胃黏膜细胞凋亡增加,并认为此种变化与黏膜萎缩、肠化乃至癌变都有密切关系^[16]。细胞凋亡及增殖由多种分子及蛋白构成的信号转导途径调控,它们之间形成一个非常复杂的信号调控网络。

PLGC 胃黏膜防御屏障功能下降、攻击因子作用加强,导致黏膜上皮细胞死亡、细胞功能丧失、黏膜屏障的结构和功能破坏。胃黏膜细胞的死亡形式关系着胃黏膜屏障损伤的机制。研究表明,胃上皮细胞丢失主要通过细胞凋亡的方式,凋亡是成熟个体细胞调节的主要方式^[17]。刘业成等^[18]研究观察犬缺血性脑卒中,结果显示,胃黏膜上皮细胞凋亡指数与蔗糖通透性、胃大体病理分级和胃组织学积分均呈正相关,提示细胞凋亡失控可能是胃黏膜屏障功能障碍发生的重要细胞学基础,可能在应激导致的胃黏膜屏障损伤中起重要作用。

细胞凋亡与增殖是胃黏膜屏障损伤及修复的部分关键环节,其对 PLGC 胃黏膜屏障损伤中调控细胞凋亡增殖的上游信号转导机制的深入研究尤为重要。

2 “脾虚络阻毒损”是 PLGC 胃黏膜屏障损伤的基本病机特征

根据长期临床实践、病机总结及前期研究工作,我们认为,“脾虚络阻毒损”是 PLGC 胃黏膜屏障损伤的基本病机特征。

2.1 脾胃虚弱(损)是 PLGC 胃黏膜屏障损伤发病基础

大部分 CAG、PLGC 患者存在脾胃虚弱的临床表现,且胃镜下可见黏膜苍白变薄、固有腺体减少等脾胃虚损、胃体失养、胃黏膜萎而不荣之象。无论从宏观辨证,还是微观辨证,都属脾胃虚弱(损)之候^[19]。脾虚证 CAG、PLGC 不但免疫功能下降,而且胃黏膜细胞代谢异常,PCNA、AgNOR 表达增高,细胞凋亡指数下降^[20]。同时发现,脾虚与胃癌发生、发展各阶段病变之间呈等级正相关,表明脾虚是 CAG、PLGC 至胃癌病变过程中的重要因素^[21]。

“脾旺而不受邪”,脾旺的生物学基础主要由于胃肠黏膜屏障和胃肠道免疫功能的正常。脾气不旺在胃则往往体现为胃壁屏障功能减弱。电镜下显

示,脾虚患者胃黏膜上皮细胞、主细胞与壁细胞的线粒体均有不同程度的数目减少,并存在线粒体肿胀、基质变淡、嵴断裂、膜破损及上皮细胞膜破坏、细胞间隙增宽等变化,从而使胃黏膜屏障功能下降,并增加了致癌因子的致病机会。脾虚胃黏膜屏障功能的减弱是导致癌前病变、胃癌发生的重要条件,所以通过保护修复胃黏膜屏障来防治其发生、发展是一条重要途径,即健脾补气在提高胃壁屏障防御机能的同时能够有效逆转黏膜的萎缩、肠化与异型增生,从而防治癌前病变,甚至胃癌的发生^[12]。另有研究提示,大鼠脾虚型单纯性慢性萎缩性胃炎模型组大鼠胃黏膜血流量和前列腺素 E_2 (PGE_2) 含量显著降低,说明 CAG 脾虚状态下胃黏膜屏障功能明显低下,治疗组给予黄芪建中汤后提示,补虚健脾可直接改善胃黏膜血供,有效提高胃黏膜 PGE_2 水平,保持了胃黏膜微血管完整性,加快了胃小凹干细胞增殖移行修复胃黏膜上皮的速率,使胃黏膜屏障功能恢复正常^[22]。

2.2 胃络瘀阻、毒损胃络是贯穿 PLGC 胃黏膜屏障损伤的关键病理因素

病邪犯胃,或病久正伤,脾胃气机运行迟滞,郁结不通,势必造成营血运行失畅,诸邪瘀结于胃络。阻于胃络之邪涵盖意义广泛,主要包括有气滞、瘀血、痰、湿浊、火热、邪毒等。其中胃络瘀阻是 CAG、PLGC 的最常见证候,胃经多气多血和胃喜通降的生理特性是造成瘀血的病理基础^[23]。瘀血为病,气血运行不畅,经脉阻塞,积于胃腑,日久可渐渐形成有形之积,如肠上皮化生→不典型增生→胃癌。

有学者应用健脾益气、活血化瘀中药对 CAG 治疗后观察血液流变学的改变,证明了血瘀的存在^[24]。另使用活血化瘀药治疗 PLGC,其萎缩与肠化、异型增生均有不同程度的逆转^[25]。大量研究证实,活血化瘀法可改善、增强 CAG 等病变的胃黏膜屏障功能,其主要通过改善胃黏膜血流、加强胃黏膜液—碳酸氢盐屏障、增加胃黏膜细胞保护因子释放、清除氧自由基等途径来保护胃黏膜屏障^[26]。

毒邪内蕴,损伤胃络,胃膜萎缩是 PLGC 发展中的病机关键。脾胃虚损,气阴两亏,湿、热、痰、瘀、气相互蕴结,诸邪胶结壅滞缠绵不解,久而形成毒邪或致毒因素损伤胃络,正气愈损,最终导致胃膜萎缩、胃壁屏障损伤,极易化生恶变。毒邪既是病理产物,又是新的致病因素。其中幽门螺杆菌(Hp)感染是一种重要的“毒邪”,对胃黏膜具有直接或间接的

毒性损伤,从而使胃壁屏障功能减退。

结合中医脾胃学说、络病理论,可见 CAG→PLGC→GC 是一个由气及血入络的渐变复杂过程,也是一个胃黏膜屏障损伤修复、再损伤修复的反复逐渐加重过程,故提出“脾虚络阻毒损”为 PLGC 基本病机。脾胃虚弱与络阻毒损是 PLGC 标本虚实的两个方面,二者不能截然分开。

3 健脾通络解毒是 PLGC 胃黏膜屏障损伤修复保护的重要辨治方法

胃黏膜屏障损伤机制是一个多层次、多靶点相互联系的复杂问题,其修复也绝非是个别黏膜保护剂所能全面完成的。同时 CAG→PLGC→GC 的病程变化漫长,病机演变虚实错杂,故其辨治绝非以一证一药可蔽之,而多以虚实通补并用,健脾、通络与解毒多法治之。我们在上述病理及病机认识下,采用健脾通络解毒法治疗该病,并逐渐形成基础方药:太子参、生白术、茯苓、法半夏、丹参、莪术、三七粉、浙贝母、白花蛇舌草、藤梨根、白及、甘草等。方中太子参、生白术、茯苓、甘草健脾益气,丹参、莪术、三七粉活血祛瘀通络,法半夏、浙贝母、白花蛇舌草、藤梨根消积解毒,白及保护胃黏膜,共奏健脾益气、活血通络、消积解毒之功,共起修护胃黏膜之效。

今后应继续从 PLGC 病机理论、临床实践及基础实验研究出发,以健脾通络解毒方药为干预载体,进一步加强其对胃黏膜屏障损伤保护的细胞分子学机制研究,尤以 COX-2 等相关信号通路及细胞凋亡为关键靶点,来深入阐明健脾通络解毒法黏膜屏障保护作用机制,并为“脾虚络阻毒损”基本病机提供基础客观依据。从而有利于深化 PLGC 中医病机理论,提高其临床辨治水平,丰富中医药逆转 PLGC 病变内涵,对该病的防治及开发新概念胃黏膜保护中药制剂提供新的思路与策略。

参考文献

- [1] Correa P, Shiao YH. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis[J]. Cancer Res, 1994, 54 (7 Suppl): 1941-1943.
- [2] 宋伯根, 李义清, 赵桂芬, 等. 胃黏膜损伤程度与胃癌发生的关系[J]. 癌症, 1993, 12(5): 372-374.
- [3] 张玉禄, 李军祥, 崔巍, 等. 活血化瘀法对慢性萎缩性胃炎癌前病变大鼠早期细胞凋亡的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(5): 316-319.
- [4] 王磊, 范刚后, 王茵萍, 等. 健脾法对胃癌前病变细胞增殖、凋亡及胃壁屏障的作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(3): 80-82.

- [5]Wallace JL, Granger DN. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense[J]. FASEB J, 1996, 10(7):731-740.
- [6]Schubert ML. Gastric secretion[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2005, 21(6):636-643.
- [7]Takezono Y, Joh T, Oshima T, et al. Role of prostaglandins in maintaining gastric mucus-cell permeability against acid exposure[J]. J Lab Clin Med, 2004, 143(1):52-58.
- [8]Takeeda M, Hayashi Y, Yamato M, et al. Roles of endogenous prostaglandins and cyclooxygenase isoenzymes in mucosal defense of inflamed rat stomach[J]. J Physiol Pharmacol, 2004, 55(1 Pt 2):193-205.
- [9]孙为豪, 欧希龙, 俞谦, 等. 环氧酶-2 抑制剂对盐酸诱导大鼠胃黏膜损伤后上皮细胞增殖和愈合的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(11):1508-1512.
- [10]Wallace JL, Ma L. Inflammatory mediators in gastrointestinal defense and injury[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2001, 226(11):1003-1015.
- [11]房殿春, 彭志红. 胃黏膜屏障功能研究概况[J]. 现代消化及介入诊疗, 2007, 12(1):48-52.
- [12]Sorbye H, Maaartmann-Moe H, Svanes K, et al. Gastric carcinogenesis in rats given hypertonic salt at different times before a single dose of N-methyl-N-nitroso-N-nitrosoguanidine[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1994, 120(3):159-163.
- [13]潘华峰, 王茵萍. 健脾法防治胃癌癌前病变与保护胃黏膜屏障相关性的探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(8):78-81.
- [14]朱方石, 蚩健敏, 王良静, 等. 萎缩性胃炎大鼠胃黏膜主、壁细胞和 G、D 细胞及外周血胃泌素、生长抑素的变化[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(34):3261-3267.
- [15]刘海峰, 刘为纹, 房殿春, 等. 胃癌及其癌前病变中细胞凋亡与增殖间关系的研究[J]. 世界华人消化杂志, 1999, 7(8):649-651.
- [16]Li YQ, Fan CY, O'Connor PJ, et al. Target cells for the cytotoxic effects of carcinogens in the murine small bowel[J]. Carcinogenesis, 1992, 13(3):361-368.
- [17]Anti M, Armuzzi A, Gasbarrini G. Epithelial cell turnover and apoptosis[J]. Ital J Gastroenterol Hepatol, 1998, 30(Suppl 3):S276-S278.
- [18]刘业成, 齐志伟, 马遂, 等. 急性缺血性脑卒中时胃黏膜细胞凋亡和胃屏障损伤的关系[J]. 中国医学科学院学报, 2008, 30(2):149-152.
- [19]张小萍, 严小军, 楚瑞阁, 等. 中医对胃癌前期病变机理的探讨[J]. 江西中医药, 2003, 34(246):13-14.
- [20]陆为民, 单兆伟, 沈洪, 等. 胃舒胶囊对慢性萎缩性胃炎癌前病变增殖细胞核抗原及 AgNOR 的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(1):11-14.
- [21]赵爱光, 杨金坤, 郑坚, 等. 脾虚与胃癌发生、发展的相关性研究[J]. 上海中医药杂志, 1998, 32(5):10-13.
- [22]刘旺根, 陈四清, 冯黎, 等. 黄芪建中汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜屏障功能的影响[J]. 陕西中医, 2007, 28(3):44-47.
- [23]徐珊. 慢性胃炎胃络瘀血证论治[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 2000, 8(4):243-244.
- [24]祁宏. 萎胃康治疗慢性萎缩性胃炎的疗效及对血液流变学的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(1):42-44.
- [25]吴红梅, 崔濡涛. 活血化瘀是治疗慢性萎缩性胃炎的重要法则[J]. 国医论坛, 1997, 12(2):20-22.
- [26]孙茂峰, 王茵萍, 范刚后, 等. 关于活血化瘀对慢性萎缩性胃炎胃壁屏障作用的探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(7):341-343.

(收稿日期:2012-12-31;修回日期:2013-01-16)

[编辑:黄健]

欢迎邮购《中医杂志》

2000 年 2—12 期, 每册 5.80 元, 合订本 85 元; 2001 年 2—12 期, 每册 6.50 元, 合订本 95 元; 2002 年 1—12 期, 每册 6.80 元; 2003 年 1—12 期, 每册 6.80 元, 合订本 105 元; 2004 年 1、2 期、4—12 期, 每册 6.80 元, 合订本 115 元; 2005 年 1—7、9、11、12 期, 每册 6.80 元, 合订本 125 元; 2006 年 1—12 期, 每册 7.30 元, 合订本 135 元; 2007 年 2—12 期, 每册 8.80 元; 2008 年 2—12 期, 每册 9.80 元; 2009、2010 年每册 9.80 元。2007—2010 年合订本每年 140 元。2011 年(半月刊), 每册 9.80 元(缺 5、6 期), 2011 年合订本(每季度 1 本, 共 4 本)280 元, 2012 年合订本(每季度 1 本, 共 4 本)280 元。《中医杂志》2006—2009 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街 16 号中医杂志社读者服务部, 邮编:100700, 电话:(010)64014411—3036。

寻求疑难杂症验方合作

您有效果神奇、应用已久、无副作用且功效显著的民间验方吗? 您希望它产业化吗? 您期盼它为更多人解除病痛吗? 这样的事情您自己完成有困难吗?

权健国际自然医学集团集科研、生产、销售为一体, 服务网点遍及全国, 旗下的天津权健自然医学科技发展有限公司致力于民间神奇验方的收集整理使之产业化服务人民大众。期待与您的真诚合作, 共同造福人类。

公司: 权健自然医学科技发展有限公司, 地址: 天津市武清区豆张庄乡权健道 1 号, 邮编: 301707, 电话: 022—22169102, 传真: 022—22160596, 联系人: 李小姐

公司网址: www.cnki.net

合作流程: 来电咨询确认 → 提供临床试用品 10 份 → 试验治愈率 70% 为成功 → 洽谈合作事宜(一般为购买验方)。