

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.11.006

从“津液”学说探讨黏蛋白 5AC 与幽门螺杆菌黏附的关系

张泰¹, 张北华², 马祥雪², 王风云², 唐旭东³✉

1. 中国中医科学院研究生院, 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 100700; 2. 中国中医科学院西苑医院; 3. 中国中医科学院

[摘要] 幽门螺杆菌 (Hp) 长期慢性感染能够诱发胃黏膜炎症, 与胃炎、消化性溃疡和胃癌的发生、发展密切相关。通过分析黏蛋白 5AC (MUC5AC) 与 Hp 黏附的关系, 认为 Hp 具有“湿热”性质, 可消灼具有“津液”属性的 MUC5AC, 降低其表达量, 从而发生胃内定植。初步提出在中医药抑制 Hp 黏附中, 应扶正以祛邪, 重视养阴清热法的运用, 以甘淡、甘寒之药, 滋补脾胃之阴, 从而化生津液。

[关键词] 幽门螺杆菌; 黏附; 黏蛋白 5AC; 津液学说

幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 是一种革兰阴性螺旋形微生物, 能够定植在人类胃黏膜上皮细胞上, 诱发胃黏膜慢性炎症, 导致 Hp 相关性胃炎 (Hp-associated gastritis, HPAG), 如不及时治疗, 可能发展为胃癌^[1]。国内外治疗 HPAG 多采用以抗菌、抑制胃酸分泌、保护胃黏膜为基础的三联或四联疗法, 但不能从根本上改善胃内微环境, 且抗生素容易刺激胃肠道, 产生恶心、胃痛等不适, 甚至会引起抗生素相关性胃肠道菌群失调, 造成 Hp 高耐药性和再感染^[2-3]。中医药在 HPAG 的治疗中, 不仅强调祛邪 (抑菌或杀菌), 还重视扶正, 即增强胃黏膜的防御功能, 改善胃内微环境, 调节免疫反应, 抑制炎症因子的释放, 具有一定治疗优势^[4]。

在胃内定植是 Hp 致病的前提, 而黏附则是定植的关键^[5]。抑制 Hp 黏附或使 Hp 脱黏附, 可将 HPAG 治疗关口前移。研究^[6-9]表明, 胃黏蛋白 5AC (MUC5AC) 是胃黏液层的主要成分, Hp 可通过降低 MUC5AC 的表达量, 导致保护性黏液屏障溶解, 从而黏附于上皮细胞, 发生胃内定植。本文基于津液学说, 探讨 MUC5AC 与 Hp 黏附的关系,

以期 HPAG 早期治疗融入中医理念, 发挥中医药优势。

1 MUC5AC 与 Hp 黏附的关系

覆盖于胃黏膜表面的胃黏液层主要由黏液细胞分泌的高糖基化黏蛋白组成, 可保护胃黏膜免受细菌侵袭以及胃蛋白酶和盐酸的毒性作用^[10]。研究^[11]表明, 不完全型肠化生向完全型肠化生进展过程中, 表达于正常胃小凹上皮表面的胃型黏蛋白 MUC5AC 表达量逐渐减少。另外, 与非癌组织相比, 胃癌组织中 MUC5AC mRNA 表达量明显降低, 且中分化癌或低分化癌中表达量显著高于高分化癌, 因此, MUC5AC 表达量的降低或缺失是胃癌预后不良的生物学标志^[12-14]。

Hp 感染被认为是胃癌发生、发展最重要的危险因素^[14]。有研究^[15-16]发现, 大部分 Hp 分布在胃小凹分泌的黏液层中, 仅少量 Hp 可在胃腺体深处定植。胃黏液层中黏蛋白的聚糖结构可与 Hp 表达的黏附素结合, 从而影响 Hp 的毒力表达以及增殖能力^[17]。具体而言, MUC5AC 通过 Lewis B 抗原和 N 糖基化蛋白抗原结构, 分别与 Hp 的血型抗原结合黏附素 (BabA) 和 N-乙酰氨基乳糖特异性黏附素 (LabA) 相互作用并截留细菌, 阻止 Hp 与表达同一血型 O-聚糖的黏膜表面上皮细胞直接接触^[18]。因此, MUC5AC 是保护胃黏膜、阻碍 Hp 在胃内定

基金项目: 国家中医药管理局中医药传承创新团队项目 (ZYY-CXTD-C-202010)

✉ 通讯作者: txdlly@sina.com

植的第一道防线。

2 Hp 黏附的中医学认识

中医学将 Hp 归于病因学中的“湿热毒邪”范畴,认为其具有黏附、燔灼的特性^[19]。目前,针对 Hp 黏附过程的病机理论阐述较少,多以“湿热胶结”概述该过程^[20]。但“湿热胶结”并不能完全阐释 Hp 的黏附过程。病机是机体对于致病因素侵袭产生的最基本病变反应,是邪正双方相互作用的结果。黏附也是细菌与宿主双方交互的过程, Hp 具有湿与热的双重性质^[21],但“湿热”只是 Hp 的固有病邪特点,缺少对于正气方面的考虑,只强调了外邪(Hp)在病机演变中充当的角色。

《素问·刺法论篇》曰:“正气存内,邪不可干。”Hp 黏附致炎的过程中,正气是主要因素,邪气是重要条件。正气充足,脾胃气旺, Hp 不易染袭,故不发病。若脾胃亏虚,无力御邪,则 Hp 伏着于胃而致病。此过程强调宿主(正气)的状态,脾胃受损则水湿不运,水湿内蕴又碍脾之运化,如是湿邪日增而脾气愈虚。湿邪日久化热形成湿热,内部湿热引动湿热毒邪,二者相兼为患,发生 Hp 黏附致炎。“正虚”后“邪凑”的观点也与宿主遗传易感性在 Hp 黏附致炎过程中发挥着重要作用的结论相一致。研究表明,白细胞介素 1 β (IL-1 β) 基因多态性与 Hp 黏附具有协同作用,影响胃癌前病变的发生、发展过程^[22]; IL-8-251T/A 基因型可增加 Hp 感染风险,与胃癌前病变的发生密切相关^[23]。因此,毒邪内犯、正虚邪实为 HP 黏附致炎的基本病机,脾胃虚损、正气不足为发病之本,湿热为致病之标,终成本虚标实。

3 从津液学说探析 MUC5AC 在 Hp 黏附中的防御机制

3.1 MUC5AC 与津液关系密切

津液是机体内一切正常水液的总称,包括脏腑组织器官的内在液体和脏腑组织器官的正常分泌液, MUC5AC 作为胃上皮细胞分泌的黏蛋白,应当归属于“津液”范畴^[24-25]。在生成上,《读医随笔·燥湿同形同病》载:“水之入胃,其精微洒陈于脏腑经脉,而为津液”,认为津液源于水谷,主要通过脾、胃、小肠、大肠等的消化、吸收功能而生成。因此,津液的生成与消化道密切相关。从分布方面讲, MUC5AC 在胃肠道内广泛分布,从胃向下到近端结肠中均有表达,该现象与“小肠主津”“大肠主液”理论一致^[26]。从功能方面讲,《医述·脏腑》曰:“胃之有阳气……即胃中所禀之性,

犹夫火之云热也”,胃底腺分泌的胃酸和蛋白酶,体阴而用阳,可腐熟水谷,具有胃阳的特点,而高度糖基化黏蛋白可润滑胃黏膜上皮,并防止细胞蛋白质主干被酸性消化液所降解^[27]。诚如《四圣心源》所言:“胃以阳体而含阴精,阴静则降”,胃为阳土,易阳亢而燥热,得津液濡润而安, MUC5AC 滋养、润滑和保护胃黏膜,故具有胃阴的属性。综上, MUC5AC 可归于“津液”范畴。确切来讲,属于分泌型黏蛋白的 MUC5AC 呈凝胶状,与形状稠厚、流动性小,渗入灌注于脏腑,具有濡养作用的“液”关系更为密切。

为了达到适宜生存的生态位, Hp 必须突破胃黏液层后定植于胃上皮细胞。MUC5AC 作为胃黏液层的主要成分,可将 Hp 截留并包埋在黏液层内,致使 Hp 无法直接接触黏膜表面上皮细胞,从而发挥防御作用。正气是人体功能活动的统称,包括正常生理功能及各种维护健康的能力,正气的充盛取决于精血津液等物质的充足以及脏腑形质和功能的完备。津液是维持人体生命活动的基本物质之一,属于正气的组成部分,故能直接抗御邪气,驱邪外出,防止邪气侵袭机体^[28]。因此, MUC5AC 截留 Hp,保护黏膜上皮细胞的作用与津液抗病御邪的作用相似。

综上,从 MUC5AC 的生成、分布及功能而言,其具有“津液”属性,可濡润、滋养胃腔及肠腑,并发挥抗御外邪的作用,保护脾胃免受外邪的侵袭。

3.2 从津液学说探析 MUC5AC 表达的下调

研究^[29]表明, Hp 阳性的胃癌前病变及胃癌病灶组织中 MUC5AC 的表达量低于 Hp 感染阴性组, Hp 可通过尿素酶毒性因子的介导下调 MUC5AC 基因的转录,从而降低 MUC5AC 的表达量^[30]。Hp 的黏附特性与湿邪黏滞的致病特点相符^[31]。如前所述, MUC5AC 与“液”更为贴合。《类经·藏象类》言:“津液本为同类,然亦有阴阳之分。盖津者,液之清者也;液者,津之浊者也。津为汗而走腠理,故为阳;液注骨而补脑髓,故属阴”,认为津为阳,液属阴。 Hp 具有湿邪特性,而湿为阴邪,其性秽浊,黏滞而缠绵。因此, Hp 易与属性为“液”的 MUC5AC 同气相求,而附着于内。BabA-Lewis B 和 LabA-LacdiNAc 介导的“黏附素-受体”机制可能是该理论的内涵。

黏附于 MUC5AC 后, Hp 与宿主相互作用导致 MUC5AC 表达下调,实质上是“邪正相搏”的过程。 Hp 作为外邪,性质特殊,除具有湿邪特点外,

还具有热邪的性质。《素问·气交变大论篇》言：“南方生热，热生火……其令热，其变销烁，其灾燔炳”，表明火、热皆属阳，异名而同类，热性弥散，火性结聚。热（火）邪“燔灼升腾，伤津耗气”的性质赋予Hp消灼煎熬津液、耗伤阴气的致病特点。湿热毒邪（Hp）为抵抗津液的御邪作用而热淫于内，损伤MUC5AC的形质并扰乱其功能，表现为MUC5AC表达的下调。有研究^[32]发现，MUC5AC表达量与Hp感染呈负相关关系，脾气虚型Hp阳性患者MUC5AC表达量最低，认为外邪侵袭，损伤脾胃津液，故见MUC5AC表达下降，感邪越重，正伤越重。

4 基于津液理论对Hp黏附辨证与治疗的思考

一项包含11项研究的Meta分析^[33]显示，Hp通过减少MUC5AC的表达，有利于其在黏液层的游动和在胃上皮细胞上的定植。中医学将Hp归属于“湿热毒邪”范畴，形成了以“清热祛湿解毒”为主的治疗体系。但该体系对于Hp黏附阶段的治疗仍有不足。Hp与MUC5AC的相互作用对于Hp的胃内定植至关重要。MUC5AC作为“津液”，与外邪（Hp）相互斗争，表现出邪正相搏之态。治疗应重视扶正以祛邪，在健脾和胃、补中益气的基础上，尤当重视养阴清热法的运用，遵循“救津液”“存津液”“甘守津还”的原则，以甘淡、甘寒之药滋补脾胃之阴，从而化生津液。另有研究表明，脾虚证大鼠胃黏膜MUC5AC表达量显著下调，胃黏液屏障防御功能降低，从而导致慢性胃病的发生，经补中益气汤^[34]或四君子汤^[35]干预后，大鼠胃黏膜MUC5AC表达量明显增加，胃黏液屏障防御功能得到改善。另外，以健脾清热化痰^[36]或养阴清热通络法^[37]证治胃癌前病变患者疗效显著，可上调MUC5AC的表达量，恢复胃黏液屏障保护功能，有效根除Hp。因此，清热育阴佐以化痰通络可能通过促进胃小凹上皮细胞分泌MUC5AC阻碍Hp的胃内定植。

5 小结与展望

《全国中西医整合治疗幽门螺杆菌相关“病-证”共识》^[4]提出Hp感染的非抗生素疗法，其中包括如何运用中医药影响Hp在胃内的黏附、定植。对此，我们认为，在干预Hp黏附阶段，不仅要重视以祛邪为主的“清热祛湿解毒”治法的应用，更应重视扶正以祛邪，以改善胃内微环境，恢复胃黏膜屏障功能，阻断Hp所引起的病理变化。本文结

合国内外研究，从津液学说探讨了MUC5AC在Hp黏附中的作用，分析了MUC5AC保护特性，并针对Hp的黏附过程，提出了相应的治则与治法，但其有效性尚需要更多深入细致的基础与临床研究予以证实。

参考文献

- [1] BROWN LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission[J]. Epidemiol Rev, 2000, 22(2): 283-297.
- [2] SUGANO K, TACK J, KUIPERS EJ, et al. Kyoto global consensus report on helicobacter pylori gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [3] DANG NQH, HA TMT, NGUYEN ST, et al. High rates of clarithromycin and levofloxacin resistance of helicobacter pylori in patients with chronic gastritis in the south east area of Vietnam[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 22: 620-624. doi: 10.1016/j.jgar.2020.06.007.
- [4] 胡伏莲, 张声生. 全国中西医整合治疗幽门螺杆菌相关“病-证”共识[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(9): 1008-1016.
- [5] KEILBERG D, OTTEMANN KM. How helicobacter pylori senses, targets and interacts with the gastric epithelium[J]. Environ Microbiol, 2016, 18(3): 791-806.
- [6] LINDÉN SK, WICKSTRÖM C, LINDELL G, et al. Four modes of adhesion are used during helicobacter pylori binding to human mucins in the oral and gastric niches[J]. Helicobacter, 2008, 13(2): 81-93.
- [7] BYRD JC, YUNKER CK, XU QS, et al. Inhibition of gastric mucin synthesis by helicobacter pylori[J]. Gastroenterology, 2000, 118(6): 1072-1079.
- [8] SLOMIANY BL, SLOMIANY A. Mechanism of helicobacter pylori pathogenesis: focus on mucus[J]. J Clin Gastroenterol, 1992, 14(Suppl 1): S114-S121.
- [9] GONCIARZ W, WALENCKA M, MORAN AP, et al. Upregulation of MUC5AC production and deposition of LEWIS determinants by helicobacter pylori facilitate gastric tissue colonization and the maintenance of infection[J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 23.
- [10] ALLEN A, HUTTON DA, LEONARD AJ, et al. The role of mucus in the protection of the gastroduodenal mucosa[J]. Scand J Gastroenterol Suppl, 1986, 125: 71-78. doi: 10.3109/00365528609093820.
- [11] CHLUMSKÁ A, MUKENŠNABL P, MAREČEK P, et al. Intestinal metaplasia of the stomach and esophagus: an immunohistochemical study of 60 cases including comparison with normal and inflamed intestinal mucosa[J].

- Cesk Patol, 2014, 50(3):141-148.
- [12] JAVANBAKHT M, AKHAVANMOGHADAM J, TALAEI AJ, et al. Differential expression of two genes Oct-4 and MUC5AC associates with poor outcome in patients with gastric cancer [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2017, 44(11):1099-1105.
- [13] KERCKHOFFS KGP, LIU DHW, SARAGONI L, et al. Mucin expression in gastric- and gastro-esophageal signet-ring cell cancer: results from a comprehensive literature review and a large cohort study of Caucasian and Asian gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2020, 23(5):765-779.
- [14] NEGOVAN A, IANCU M, FÜLÖP E, et al. Helicobacter pylori and cytokine gene variants as predictors of premalignant gastric lesions [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(30):4105-4124.
- [15] FERREIRA B, MARCOS NT, DAVID L, et al. Terminal alpha1,4-linked N-acetylglucosamine in helicobacter pylori-associated intestinal metaplasia of the human stomach and gastric carcinoma cell lines [J]. J Histochem Cytochem, 2006, 54(5):585-591.
- [16] CLYNE M, MAY FEB. The interaction of helicobacter pylori with TFF1 and its role in mediating the tropism of the bacteria within the stomach [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18):4400.
- [17] 彭超, 谢川, 吕农华. 幽门螺杆菌在胃内定植的相关影响因素 [J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(3):363-366.
- [18] KAWAKUBO M, ITO Y, OKIMURA Y, et al. Natural antibiotic function of a human gastric mucin against helicobacter pylori infection [J]. Science, 2004, 305(5686):1003-1006.
- [19] 杨闪闪, 张学智, 叶晖, 等. 从幽门螺杆菌感染视角新解“邪之所凑, 其气必虚” [J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(8):929-932.
- [20] 黄秋月, 于靖, 叶晖, 等. 基于黏附机制探讨 HP 感染中医预防特色 [J]. 北京中医药, 2018, 37(10):942-945.
- [21] 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.
- [22] HONG JB, ZUO W, WANG AJ, et al. Helicobacter pylori infection synergistic with IL-1 β gene polymorphisms potentially contributes to the carcinogenesis of gastric cancer [J]. Int J Med Sci, 2016, 13(4):298-303.
- [23] CALEMAN NETO A, RASMUSSEN LT, DE LABIO RW, et al. Gene polymorphism of interleukin 1 and 8 in chronic gastritis patients infected with Helicobacter pylori [J]. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis, 2014, 20:17. doi: 10.1186/1678-9199-20-17.
- [24] 张闽光, 何峥, 耿坚. 基于津液的医学影像学 [J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2013, 11(5):581-583.
- [25] 李鑫, 赵爱光, 杨金祖, 等. 基于“津液”及“痰饮”理论探讨黏蛋白 5AC 在恶性肿瘤中的作用 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(8):51-54.
- [26] RODRÍGUEZ-PIÑEIRO AM, BERGSTRÖM JH, ERMUND A, et al. Studies of mucus in mouse stomach, small intestine, and colon. II. Gastrointestinal mucus proteome reveals Muc2 and Muc5ac accompanied by a set of core proteins [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013, 305(5):G348-G356.
- [27] GARNER B, MERRY AH, ROYLE L, et al. Structural elucidation of the N- and O-glycans of human apolipoprotein (a): role of o-glycans in conferring protease resistance [J]. J Biol Chem, 2001, 276(25):22200-22208.
- [28] 张景明, 陈霖. 论津液与脏腑关系及其抗病御邪作用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(1):13-14.
- [29] 杨玉霞, 马丽莉, 高燕, 等. Hp 感染与胃癌及胃癌前病变组织 MUC2、MUC5AC、MUC6、CD10 表达的关系 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(5):721-725.
- [30] PERRAIS M, ROUSSEAU C, DUCOUROUBLE MP, et al. Helicobacter pylori urease and flagellin alter mucin gene expression in human gastric cancer cells [J]. Gastric Cancer, 2014, 17(2):235-246.
- [31] 黄秋月, 叶晖, 史宗明, 等. 基于湿热理论认识幽门螺杆菌黏附致炎过程 [J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(1):185-188.
- [32] 张婷. 慢性胃病脾胃虚实不同证候 Hp 感染与黏蛋白 1、5AC 表达的关系 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [33] NIV Y. Helicobacter pylori and gastric mucin expression: a systematic review and meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(31):9430-9436.
- [34] 刘晓玲, 王汝俊, 赵琪琪. 补中益气汤对脾虚大鼠胃黏膜 MUC5AC mRNA 与蛋白表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(4):7-9.
- [35] 李岩, 王垂杰. 四君子汤对脾虚证大鼠胃黏膜黏液凝胶表达的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(9):465-467.
- [36] 饶晶, 杨晓军, 樊冬梅, 等. 健脾清热化痰方治疗胃癌前病变的疗效及对胃黏膜黏蛋白 5AC 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4):183-187.
- [37] 严丹, 杨杨, 李春珊. 养阴清热通络方联合西药对胃癌前病变患者血清肿瘤标志物、MUC5AC、内皮素水平的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(33):3718-3720.