

- 治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 北京中医药, 2013, 32(12): 897-899.
- [12] 肖会, 覃健. 十宣穴点刺放血治疗糖尿病周围神经病 126 例[J]. 上海针灸杂志, 2011, 30(7): 479.
- [13] 张钰敏, 陈志伟. 刺络放血联合穴位贴敷治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 上海针志, 2017, 36(8): 947-950.
- [14] 秦奇, 林良才. 梅花针联合活血化瘀法治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 四川中医, 2017, 35(5): 195-198.
- [15] 杨春雪. 随经叩刺治疗糖尿病周围神经病变临床疗效研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [16] 宋薇, 何柳, 叶康杰, 等. “方氏”刺络放血法治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 11(4): 433-434.
- [17] 中国针灸学会. ZJ/T E019-2015 循证针灸临床实践指南糖尿病周围神经病变[S]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.
- [18] 李晓泓. 论刺络补虚[J]. 北京中医药大学学报, 1999, 22(1): 74-75.
- (责任编辑: 冯天保, 钟志敏)

中医药调控慢性萎缩性胃炎细胞增殖研究现状

曹瑞岗, 张艳, 李永乐, 张亚军

内蒙古医科大学中医学院, 内蒙古 呼和浩特 010110

[摘要] 慢性萎缩性胃炎 (Chronic Atrophic Gastritis, CAG) 是临床难治性疾病, 细胞增殖是导致胃黏膜病理改变的核心机制, 也是向胃癌发生发展过程中重要的分子生物学机制。中医药作为临床防治消化系统疾病的重要手段之一, 对 CAG 的治疗作用及机制成为近年来的研究重点。本文通过收集国内相关研究文献资料, 在分析 CAG 发病可能机制基础上, 把握转化生长因子- β (TGF- β)、Wnt 基因调控、核转录因子 (NF- κ B)、分节极性基因 (Hedgehog) 及蛋白激酶 (Hippo) 等信号通路对细胞周期进程、调节细胞增殖的重要作用, 分析中医药通过相关信号通路防治 CAG 的研究现状, 为临床探索有效防治 CAG 的措施提供一定思路, 具有重要的临床意义。

[关键词] 慢性萎缩性胃炎 (CAG); 细胞增殖; 中医药; 文献综述

[中图分类号] R573.3+2

[文献标志码] A

[文章编号] 0256-7415 (2018) 11-0046-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.11.012

Research Status of Regulation of Chinese Medicine on Cell Proliferation of Chronic Atrophic Gastritis

CAO Ruigang, ZHANG Yan, LI Yongle, ZHANG Yajun

Abstract: Chronic atrophic gastritis (CAG) is a refractory disease in clinic. Cell proliferation is the main mechanism leading to the pathological changes in gastric mucosa and it is the important mechanism of molecular biology on the occurrence and development of gastric cancer. As one of the important ways in clinic to prevent and treat digestive system diseases, the therapeutic effect and mechanism of Chinese medicine for CAG has become the research emphasis in recent years. By collecting the related domestic research and literature on the basis of the analysis of the possible pathogenesis of CAG, this paper grasped the important effect of the signal pathways including transforming growth factor- β (TGF- β), Wnt gene regulation, nuclear factor (NF- κ B), Hedgehog and protein kinase (Hippo) on cell cycle progression and on the regulation of cell proliferation, and analyzed the research status of the prevention and treatment of Chinese medicine for CAG by related signal pathways, which can provided some thoughts for effective measures to prevent and treat CAG in clinic with important clinical

[收稿日期] 2018-04-30

[基金项目] 内蒙古自治区自然科学基金项目 (2014MS0842); 内蒙古医科大学人才团队项目 (NYTD-2017006); 内蒙古医科大学科技百万项目 (YKD2017KJBW005)

[作者简介] 曹瑞岗 (1992-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药防治消化系统疾病。

[通信作者] 张亚军, E-mail: 2206583847@qq.com; 李永乐, E-mail: 63206873@qq.com。

significance.

Keywords: Chronic atrophic gastritis(CAG); Cell proliferation; Chinese medicine; Literature review

慢性萎缩性胃炎(Chronic Atrophic Gastritis, CAG)是以胃黏膜上皮和腺体组织萎缩,黏膜细胞数目减少,胃黏膜变薄,黏膜基层增厚,或伴幽门腺化生和肠腺化生,或有不典型增生为特征的慢性消化系统疾病。其发病原因、发病机制尚不明确,且临床表现缺乏特异性,亦无特效治疗药物。流行病学调查显示,在全球范围内有超过一半人口患有慢性胃炎,而在我国慢性胃炎患者中萎缩性胃炎所占比例高达 25%,其中合并肠上皮化生和异型增生者分别占 33%和 12%,远期癌变率更接近 8%,严重威胁患者生命健康^[1-2]。我国是胃癌的高发地区,绝大多数胃癌发生过程遵循 Correa 级联反应提出的胃癌发生模式^[3]:正常胃黏膜-浅表性胃炎-萎缩性胃炎-小肠型肠上皮化生-大肠型肠上皮化生-异型增生(中重度)-胃癌,其中 CAG 所处病变轴的中央部分,对于疾病的发展和转归有重要的承接作用。因此,探究 CAG 的发病机制以及治疗措施对胃癌的防治具有重要的临床意义。对于 CAG 的治疗,根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染、改善胃动力、保护胃黏膜、补充叶酸等是目前临床常用措施,但是治疗效果尚不理想,且缺乏大规模临床随机对照研究及对临床疗效的系统评价。中医药由于具有多靶点、多层次、双向调节作用的特点,在临床常见病、疑难病症的治疗中备受关注。本文通过收集中医药治疗 CAG 的相关文献,分析了中医药通过调控胃黏膜细胞增殖而发挥防治 CAG 作用的研究现状,及中医药防治 CAG 的可能机制,为临床探索 CAG 有效中医药治疗方案提供一定思路。

1 对 CAG 发病机制的认识

细胞动力学研究表明,胃黏膜上皮细胞属于更新型细胞群,在生理状态下增殖-凋亡动态平衡维持着细胞群数量相对恒定,维持着胃黏膜的完整性及正常功能的发挥,动态平衡结果决定着胃组织的正常状态或病理改变。在 CAG 中,细胞动力学的突出特点表现为高水平的异位增殖与凋亡导致胃黏膜上皮细胞更高的更新率,造成胃黏膜上皮细胞代谢更新的不稳定,特别是当凋亡/增殖和凋亡强度增大,呈现细胞凋亡/增殖关系失衡时,一方面过度凋亡引起胃黏膜固有腺体减少,黏膜萎缩变薄,另一方面过度凋亡又可刺激细胞增殖,促使增生细胞产生功能和形态变异,甚至发生突变和癌变^[4-5]。因此,胃黏膜细胞增殖是导致 CAG 病理改变的核心因素之一,也是推动 CAG 发生、发展的关键环节之一。

2 中医药对 CAG 细胞增殖的调控

细胞增殖是个体细胞的重要代谢进程,是对体内凋亡和坏死细胞的补充,异常细胞增殖可导致异常的机体反应及病理变化。而细胞增殖的表达形式是以细胞周期的规律性变化为媒介

的,因此细胞周期是调控细胞增殖的关键环节。细胞信号通路是影响细胞周期进程的重要途径,因此也是调控细胞增殖的核心环节。

2.1 中医药通过 TGF- β 信号通路对 CAG 细胞增殖的调控 转化生长因子- β (TGF- β)信号通路参与许多细胞过程,受到多种正反馈和负反馈的调节,其主要以 Smad 蛋白磷酸化为研究对象,以 Smad2 及 Smad3 蛋白对 TGF- β 信号通路的影响最主要。在 CAG 研究中,杨宗保等^[6]进行双蒲散对 CAG 作用的研究结果提示,中药可显著促进胃黏膜正常细胞增生,抑制异型增生细胞的增殖、促进其凋亡,其环节主要是通过调节 TGF- β 1/Smad3 信号途径促进胃黏膜损伤修复,起到对 CAG 的治疗作用。陈仁龙等^[7]通过研究健脾活血法治疗 CAG 的作用机制进一步表明,中药可通过降低转化生长因子(TGF- β 1)、Smad3 的表达,发挥对 TGF- β 1/Smad3 信号途径的调控,从而起到促进细胞增殖,改善胃黏膜萎缩的作用。而对于 Smad2 在 CAG 的作用,虽然研究提示其在 CAG 中有表达,并且可作为胃癌早期诊断的辅助指标^[8],但在中医药干预 CAG 研究中,尚未见国内相关文献报道。

2.2 中医药通过 Wnt 信号通路对 CAG 细胞增殖的调控 由 Wnt 基因调控的 Wnt 信号通路中相关的基因及蛋白在组织细胞再生、器官的发育及维持个体生理结构完整方面具有重要作用,其中 β -连锁蛋白(β -catenin)、蓬乱蛋白(DSH)、抑癌基因(APC)、支架蛋白(Axin)、结合蛋白(GSK-3)等相关蛋白的表达是 Wnt 信号途径激活以及促进细胞增殖的关键环节。在 CAG 研究中,刘先勇等^[9]在胃复春治疗 CAG 临床观察及机制研究中表明,中药能够改善 CAG 伴有肠化生患者的胃脘痛、胃胀、纳呆、泛酸、嗝气等症状,减轻其病理分级,其机制可能是通过调控 Wnt 信号通路来实现的。曾进浩^[10]在健脾化痰解毒方对治疗 CAG 的机制研究中表明,中药可通过降低 Wnt1、升高 Wnt3a 因子的表达,抑制 Wnt 信号通路及相关靶因子异常激活状态,从而阻断甚至逆转向胃癌前病变发展。陈婉珍^[11]则在探究健脾益气方对 CAG 发挥作用的可能机制研究中表明,中药可通过调节 Wnt 信号通路相关蛋白的异常表达来调节胃黏膜细胞分化、增殖,是其发挥疗效的重要分子机制。何娟娟^[12]则在荣胃理气方联合守宫对 CAG 模型大鼠胃黏膜修复作用研究中表明,中药可通过提高胃黏膜 GSK-3 β 的表达,降低胃黏膜 β -catenin 的表达,从而激活 Wnt 通路逆转胃黏膜萎缩,达到修复胃黏膜的作用。但目前关于 Wnt 信号途径中的 DSH、APC、Axin 在中医药治疗 CAG 的研究,尚未见国内相关文献报道。

2.3 中医药通过 NF- κ B 信号通路对 CAG 细胞增殖的调控

核转录因子(NF- κ B)家族由 P50、P52、p65、RelB、Rel 等 5 个亚单位组成,其最基本的信号通路涉及受体和受体近端信号衔接蛋白(I κ B 激酶复合物, I κ B 蛋白和 NF- κ B 二聚体)。该信号通路调控的靶基因的活化状态对细胞的生存环境具有重要调节作用。杨汉彬^[13]在胃炎 I 号对 CAG 的作用机制研究中表明,中药可通过下调 NF- κ B 信号途径中 NF- κ B、p65 蛋白的表达,改善 CAG 大鼠胃黏膜的炎症反应、局部缺氧、血管新生,最终改善胃黏膜异常组织病理学改变,从而达到治疗效果。黄彬等^[14-15]在探究萎缩性胃炎对 CAG 大鼠 NF- κ B 及其内源性抑制因子(I κ B α)表达的影响及作用机制中表明,中药可通过增加胃黏膜 I κ B α 的表达,促进 I κ B α 与 NF- κ B 结合,进而抑制 NF- κ B 的活化,降低胃黏膜炎症程度,从而有效抑制胃黏膜的增生,避免进一步向胃癌转化;深入研究表明,萎缩性胃炎可能通过抑制胃黏膜中小分子蛋白质 Ubiquitin 的表达,减少 I κ B α 的降解,抑制 NF- κ B 的活化,调控 I κ B α 与 NF- κ B 的结合。钟国新等^[16]在穴位埋线对 CAG 模型大鼠的影响研究中表明,穴位埋线可通过抑制 NF- κ B 依赖性蛋白激酶(NIK),激活转录因子(IKK β)调节 I κ B 与 NF- κ B 的结合,抑制 NF- κ B 的活化,减轻炎症反应,发挥治疗作用。但目前尚未见关于 NF- κ B 信号途径中 Rel、RelB 蛋白的表达在中医治疗 CAG 的研究报道。

2.4 中医药通过 Hedgehog 信号通路对 CAG 细胞增殖的调控 哺乳动物存在 3 个分节极性基因 Hedgehog 的同源基因即 Sonic Hedgehog (SHH)、Indian Hedgehog (IHH) 和 Desert Hedgehog (DHH),分别编码 Shh、Ihh 和 Dhh 蛋白。Hedgehog 信号通路主要由跨膜蛋白与 Hedgehog 蛋白家族成员结合,进而引起细胞内下游异常表达,实现对细胞增殖、迁移和分化等过程的调控,其信号的传递主要受靶细胞膜上 Patched (Ptc) 和 Smoothened(Smo)2 种受体的调节。赵唯含等^[17-18]在益气活血法对 MNNG 诱导 CAG 癌前病变大鼠 Hedgehog 信号通路的调控作用研究中表明,黄芪、三七及其配伍可以通过下调 Shh、Ptc、Smo 基因及蛋白表达,激活 hedgehog 信号通路,实现对胃黏膜病变的改善作用;其团队进一步研究表明,相关中药可通过调节位于 hedgehog 信号通路的下游相关基因及蛋白,使 Gli-1 基因表达升高, Gli-2、Gli-3 和 SUFU 蛋白表达降低,从而实现 hedgehog 信号通路的信息传递,发挥治疗作用。

2.5 中医药通过 Hippo 信号通路对 CAG 细胞增殖的调控 蛋白激酶 Hippo 信号通路能在感知机械环境、G 蛋白耦联受体信号和细胞能量水平等多种外界刺激的基础上,通过蛋白激酶链的激活,直接磷酸化转录辅激活因子 YAP(Yes-associated protein)及其同源蛋白 TAZ(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif),从而导致它们的胞质滞留和降解,而非磷酸化形式的 YAP/TAZ 则进入细胞核内通过结合 TEAD 家族及其他转录因子激活靶基因的转录表达,从而促进细胞增殖、促进干细胞及祖细胞的自我更新、抑制细胞凋亡,实现调控器官

大小、组织再生及肿瘤的发生发展多种生理病理功能。国内关于 Hippo 信号通路在 CAG 中的作用的文献报道较少,仅田雪娇^[19]观测了中药化浊解毒方治疗 CAG 前后 Hippo 信号途径下相关蛋白的表达水平,提示中药可通过降低胃黏膜组织中 YAP、TEAD 及 Survivin 的基因及蛋白表达水平,增加抑癌基因蛋白 Merlin 的表达,通过调控 Hippo/YAP 信号通路及上游 Merlin 蛋白和下游凋亡抑制蛋白 Survivin 的表达水平对 CAG 起治疗作用。

3 小结与展望

CAG 是 Hp 感染、环境和遗传共同作用的结果,与免疫反应、生物、药物等多种因素有关,其具体发病机制目前尚不清楚。本文总结分析可得细胞增殖是导致胃黏膜病理改变的核心机制之一,而且近年来研究表明细胞增殖的过度表达存在 CAG 的多种中医证型中^[20],提示胃黏膜细胞增殖异常可能是 CAG 发病以及向胃癌发生发展过程中重要分子生物学机制。而细胞周期是调控细胞增殖的关键环节, TGF- β 、Wnt、NF- κ B、Hedgehog 及 Hippo 等信号通路是影响细胞周期进程、调节细胞增殖的重要途径,因此相关信号通路是中医药防治 CAG 的可能作用途径。中医药可通过以上信号通路调控 CAG 胃黏膜细胞增殖,但目前研究不够深入系统,多局限在各条信号通路中的个别因子方面。在中医药干预 CAG 的研究中,对 TGF- β 信号通路中的 Smad2, Wnt 信号通路中的 DSH、APC、Axin, NF- κ B 信号通路中的 Rel、RelB 相关基因、蛋白的表达国内未见文献报道,而且对于围绕其中一条通路开展系统的相关研究较为缺乏,对于 Hippo 信号通路的作用研究才刚刚起步,有待进一步深入探讨。

因此,在中医药防治 CAG 的相关研究中,仍需在把握其发病机制基础上,充分运用现代科学技术手段,一方面紧紧抓住影响细胞增殖的具体途径开展深入系统的研究,另一方面需对多条信号通路之间的相关作用关系展开研究,重视从细胞增殖与凋亡的动态平衡关系的角度,甚至从离体细胞层面开展相关中医药防治 CAG 相关机制的实验研究,以提高当前研究的水平与层次,争取为临床探索防治 CAG 的有效方案提供重要实验数据,为探索 CAG 有效治疗措施提供新思路。

[参考文献]

- [1] Sipponen P, Maaroos HI. Chronic gastritis[J]. Scand J Gastroentero, 2015, 50(6): 657-667.
- [2] 陈灏珠,林果为. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011: 1976-1980.
- [3] 路敏敏,金世禄,刘宝珍,等. 慢性萎缩性胃炎的诊断进展[J]. 中华全科医学, 2015, 13(5): 823-825, 836.
- [4] Rosania R, Varbanova M, Wex T, et al. Regulation of apoptosis is impaired in atrophic gastritis associated with gastric cancer[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 84.

- [5] 谢晶日, 孙健伟, 梁国英. 益气养阴活血法对慢性萎缩性胃炎胃黏膜细胞凋亡和基因调控的影响[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(9): 2317-2318.
- [6] 杨宗保, 葛来安, 何晓晖, 等. 双蒲散对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜细胞 TGF- β 1/Smad3 信号通路的影响[J]. 江西中医药, 2016, 47(1): 34-37.
- [7] 陈仁龙. 健脾活血法治疗慢性萎缩性胃炎的疗效观察及对转化生长因子(TGF- β 1)、Smad3 表达的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [8] 程志芬, 孙凤丹, 张金子, 等. 胃癌组织中 TGF- β 1、TGF- β R II、Smad2/3 和 CDC25 蛋白的表达及其临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2011, 27(10): 1044-1047.
- [9] 刘先勇, 刘雪梅, 杨振斌. 胃复春治疗胃黏膜肠上皮化生的临床观察及机制研究[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(2): 44-47.
- [10] 曾进浩. 健脾化痰解毒方调控 Wnt 通路介导胃癌前病变大鼠 Lgr5+ 细胞的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [11] 陈婉珍. 健脾益气方对慢性萎缩性胃炎大鼠 GSK-3 β 、 β -catenin 及 Cyclin D1 的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [12] 何娟娟. 荣胃理气方联合守宫对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃黏膜修复作用及 Wnt 信号通路的影响[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- [13] 杨汉彬. 胃炎 I 号对萎缩性胃炎大鼠胃黏膜 NF- κ B/HIF-1 α 通路的调控研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [14] 黄彬, 谢伟昌, 李健, 等. 萎胃颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜 Ubiquitin 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(7): 1634-1635.
- [15] 黄彬, 谢伟昌, 李健, 等. 萎胃颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜核因子 - κ B 和内源性抑制因子表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(7): 349-352.
- [16] 钟国新, 李素荷, 陈璐, 等. 穴位埋线对慢性萎缩性胃炎模型大鼠 IKK β 、I κ B、NF- κ B 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1291-1294.
- [17] 赵唯含, 毛堂友, 高康丽, 等. 黄芪、三七及其配伍对 MNNG 诱导萎缩性胃炎癌前病变大鼠 Gli1/2/3、SUFU 及 CyclinD1 水平的影响[J]. 北京中医药, 2018, 37(1): 44-48.
- [18] 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.
- [19] 田雪娇. 化浊解毒方对慢性萎缩性胃炎大鼠 Hippo/YAP 信号通路及相关蛋白的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [20] 徐珊, 王常松, 周嘉鹤, 等. 慢性萎缩性胃炎不同中医证型模型大鼠胃黏膜细胞增殖基因表达[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(11): 1004-1006.

(责任编辑: 冯天保, 钟志敏)