

基于胃微环境探讨中医药防治胃癌前病变的机制

吴皓萌^{1,2}, 黄绍刚¹, 王风云², 温艳冬², 唐旭东^{3*}

(1. 广州中医药大学第二附属医院, 广东省中医院 广东省中医证候临床研究重点实验室, 广州 510120; 2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 3. 中国中医科学院, 北京 100700)

[摘要] 当前我国胃癌发病率为10.26%,死亡率为12.45%,分别位居我国恶性肿瘤发病和死亡的第2位与第3位,医疗资源消耗巨大,防控形势严峻。癌症发生发展一般经历癌前病变、原位癌和浸润癌3个阶段,将防治关口提前至癌前病变阶段的主动策略具有重要意义。随着消化内镜诊疗技术普及,胃早癌和重度异型增生的“早诊早治”得到一定程度解决,但多数胃癌前病变既不宜内镜下黏膜切除,又缺乏有效治疗药物,加上长期临床动态监测,给患者带来巨大身心负担。胃肠道微环境主要是由胃肠道菌群、胃肠道化学屏障、机械屏障、免疫屏障和胃肠道神经等构成的动态平衡系统,新近研究表明胃微环境失衡是引起胃癌前病变发生发展的关键机制。中医认为胃癌前病变是正虚和邪实长期相互作用的结果,临证时常将其置于慢性胃炎背景下,结合Correa提出的炎-癌转化模式及中医病机演变规律辨证论治;其基本治则是扶正祛邪,基本治法是健脾清热化湿,并根据辨证结果,联合运用疏肝理气、化痰散结、活血化瘀、清热解毒和补益虚损等治法干预。该文论述了胃微环境失衡与胃癌前病变的相关性,从调节胃微环境方面总结归纳了中医药干预胃癌前病变的方法和机制,认为中医药通过调节胃内菌群紊乱、消退胃黏膜炎症和改善异常免疫反应等,改善胃微环境从而防治胃癌前病变。

[关键词] 胃微环境; 胃癌前病变; 中医药疗法

[中图分类号] R22;R242;R2-0;R979.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)16-0245-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211697

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20210623.0832.001.html>

[网络出版日期] 2021-06-23 13:24

Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Precancerous Lesions of Gastric Cancer: An Exploration Based on Gastric Microenvironment

WU Hao-meng^{1,2}, HUANG Shao-gang¹, WANG Feng-yun², WEN Yan-dong², TANG Xu-dong^{3*}

(1. *The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine,*

Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangdong Provincial Key Laboratory of Clinical Research on Traditional Chinese Medicine Syndrome, Guangzhou 510120, China;

2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 00091, China;

3. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] At present, the incidence and mortality of gastric cancer in China are 10.26% and 12.45%, ranking the second and third places, respectively, in the incidence and mortality of malignant tumors in China. Cancer often goes through three stages: precancerous lesions, carcinoma in situ, and invasive carcinoma. It is of great significance to advance cancer prevention and control to the stage of precancerous lesions. The popularization of digestive endoscopy-assisted diagnosis and treatment has enabled the timely diagnosis and treatment of early gastric cancer and severe dysplasia. However, the endoscopic mucosal resection is not suitable

[收稿日期] 20210420(037)

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2017YFC1700601);中医药循证能力建设项目(2019XZZX-XH002)

[第一作者] 吴皓萌,博士,从事中医药防治消化系统疾病的临床与基础研究,Tel:020-81887233,E-mail:whmshaocheng@sina.com

[通信作者] *唐旭东,博士,教授,从事中医药防治消化系统疾病的临床与基础研究,Tel:010-64089808,E-mail:txdly@sina.com.cn

for most precancerous lesions of gastric cancer (PLGC), and the effective drugs are not available. The long-term clinical dynamic monitoring has imposed considerable physical and mental burdens on patients. Gastrointestinal microenvironment is a dynamic balance system composed of gastrointestinal flora, chemical barrier, mechanical barrier, immune barrier, and gastrointestinal nerves. The imbalance of gastric microenvironment has been proved to be the key mechanism of PLGC. According to traditional Chinese medicine (TCM), PLGC is a result of long-term interaction between deficient healthy Qi and excessive pathogens. In syndrome differentiation and treatment, PLGC is often believed to be developed from chronic gastritis. Besides, the inflammation-cancer transformation model put forward by Correa and the evolution of its TCM pathogenesis are also considered. Guided by the basic treatment principle of reinforcing healthy Qi to eliminate pathogenic factors, we determined the basic therapeutic methods as follows: invigorating spleen, clearing heat, and resolving dampness. At the same time, such methods as soothing liver and regulating Qi, resolving phlegm and dissipating mass, activating blood and resolving stasis, clearing heat and removing toxin, and tonifying deficiency can be combined based on the results of syndrome differentiation. After discussing the correlation between the imbalance of gastric microenvironment and PLGC and summarizing TCM intervention methods and mechanisms against PLGC from the perspective of gastric microenvironment regulation, this paper believed that TCM improved the gastric microenvironment by regulating the disorder of gastric flora, eliminating the gastric mucosal inflammation, and relieving the abnormal immune response, thereby preventing and controlling the PLGC.

[Keywords] gastric microenvironment; precancerous lesions of gastric cancer (PLGC); traditional Chinese medicine (TCM) therapies

胃癌是严重威胁人类健康的重大公共卫生问题之一,2018国际癌症统计数据显示,全球胃癌新发病例超过103万,死亡病例超过78万,其中我国占新发病例的40%以上^[1]。当前,我国胃癌发病率为10.26%,死亡率为12.45%,分别位居我国恶性肿瘤发病和死亡的第2位与第3位,医疗资源消耗巨大,防控形势严峻^[2]。由于胃癌病因尚未完全清楚,一级预防的实施较难,而癌症发生发展一般经历癌前病变(PLGC),原位癌和浸润癌3个阶段,将防治关口提前至癌前病变阶段的主动策略具有重要意义。新近研究发现胃肠道菌群失调,免疫屏障异常,以及黏膜屏障损伤和异常修复等微环境异常因素对肿瘤的发生发展有重要影响^[3-5],而研究表明中药可调节胃肠道微环境失衡,在治疗PLGC方面有一定作用^[6]。本文论述了胃微环境失衡与PLGC的相关性,从调节胃内菌群、调节免疫、减轻胃黏膜炎症和异常黏膜修复等方面总结归纳了中医药干预PLGC的方法和机制,以期为研究中医药防治胃癌前病变提供理论参考。

1 胃微环境失衡是PLGC发生发展的关键

胃肠道微环境主要是由胃肠道菌群、胃肠道化学屏障、机械屏障、免疫屏障和肠内神经等构成的动态平衡系统^[7-8]。胃内菌群失调、胃黏膜炎症和免疫反应异常是胃微环境失衡的主要表现,常因患者

感染幽门螺杆菌(Hp),不良饮食习惯(如饮酒、喜食腌制品),长期服药和小肠内容物反流等引起^[9]。

PLGC包括萎缩、肠化和异型增生,与胃微环境失衡密切相关,对此干预可使部分PLGC逆转^[10]。研究发现,Hp阳性患者胃黏膜伴PLGC现象较Hp阴性患者显著增高,这与Hp产生尿素酶、空泡毒素A和蛋白溶解酶等多种酶和代谢物,并通过不同信号通路引起胃黏膜炎症和损伤,导致p53,环氧合酶-2(COX-2), β -连环蛋白(β -catenin)和原癌基因Myc(c-Myc)等基因异常表达相关^[11-12];而在根治Hp后,患者胃黏膜炎症明显改善,部分患者胃黏膜萎缩、肠化和异型增生消失^[13]。

长期饮酒和胆汁反流是引起PLGC的独立危险因素,前者可直接损伤胃黏膜,削弱胃内有益菌及其对Hp的拮抗作用,增加Hp等致病菌定植风险^[14-16];而后者可升高胃内pH,增加菌群易位,引起辅助性T细胞2(Th2)型炎症,破坏胃黏膜屏障,导致第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN),p16,尾型同源盒转录因子2(CDX-2)和 β -catenin等基因异常表达,增加PLGC发生几率^[16-17]。另外,长期使用抑酸药可升高胃内pH,为细菌生长提供有利环境,加剧胃内菌群失调,尤其来源于小肠的大多数细菌,能合成N-亚硝基化合物等致癌物,同时产生毒素损伤胃黏膜,引起萎缩和

胃底腺息肉,增加PLGC发生风险^[18-19]。

以上表明,胃微环境失衡是PLGC发生发展的重要机制之一,而西医主要运用抗生素,益生菌制剂,抑酸剂,胃肠道黏膜保护剂,抗氧化维生素,COX-2抑制剂和饮食干预等方法治疗。

2 胃微环境失衡与PLGC病机密切相关

PLGC处于慢性胃炎的炎-癌转化模式的中间阶段,中医认为是外邪侵袭、饮食失宜、情志不遂、药毒所伤、劳倦过度 and 禀赋不足等病因影响下,正虚和邪实长期相互作用的结果^[20]。起病之初,邪实以湿热为主要病理因素,正虚以脾胃虚弱为基础,两者贯穿于炎-癌转化始终;及至病久,脾虚可累及肝肾,而湿邪可生痰化瘀,交阻内伤,进而浊邪酿毒,甚至发生癌变^[21]。

萎缩、肠化和异型增生的发生具有一定递进性,且病变程度与病机密切相关^[22]。单纯的轻中度萎缩以脾胃虚弱、脾胃气滞和肝胃不和居多;重度萎缩以脾胃湿热、胃络瘀血和胃阴不足多见^[23-25]。轻中度肠化以脾胃湿热为主,重度肠化可在脾胃湿热基础上兼见阴虚、虚寒和痰瘀等^[26-27]。轻中度异型增生则以湿瘀阻滞多见,而重度异型增生则痰湿瘀胶结和阳虚更为显著^[28-29]。

胃肠微环境失衡与慢性胃炎伴PLGC的证候密切相关。胃肠菌群失调方面,多中心大样本的流调发现,Hp相关性胃炎中医证型出现频率最高的是湿热证,其次为肝胃不和证、脾胃虚弱证、胃络瘀阻证^[30];主要证候要素出现频率由高到低依次为热>湿>气滞>寒>血瘀>气虚>阴虚,而上述现象在慢性萎缩性胃炎中更为显著^[30]。除了Hp增多外,湿热证还可观察到乳酸杆菌等益生菌丰度降低,共同参与了湿热证的形成^[31]。免疫和炎症方面,慢性胃炎伴PLGC脾胃湿热证、脾胃虚寒证和胃阴虚证患者、脾虚血瘀证患者血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α), β 干扰素(IFN- β),白细胞介素- 1β (IL- 1β),IL-6,IL-23,前列腺素E₂(PGE₂)等升高,而以健脾祛湿法为基础的辨证方药对异常的免疫有调节作用,并改善炎症^[32-35]。

3 中医药对PLGC胃微环境的作用

PLGC因其微观病理特性而难以直接辨证论治,将其置于慢性胃炎背景下,结合Correa提出的炎-癌转化模式及中医病机演变规律考量十分必要,由此可明确扶正祛邪的基本治则,健脾清热化湿的基本治法,并根据辨证结果,联合运用疏肝理气、化痰散结、活血化瘀、清热解毒和补益虚损等治法,以

针对胃内菌群失调、免疫反应异常和胃黏膜炎症等胃微环境失衡的主要形式治疗^[26-28]。

3.1 调节胃内菌群 PLGC菌群失调以幽门螺旋杆菌和链球菌等致病菌增多为特点,相关致病因素如Hp感染、饮食不节、反流、抑酸药使用及长期饮酒等,同时是脾胃湿热形成的重要条件^[35-38]。研究表明,中药可针对胃内菌群失调直接干预。如清热祛湿方或清热解毒方对Hp有直接杀灭和间接抑杀作用,香附和元胡等行气活血药可改善胃黏膜血液循环以对抗Hp定植寄生,与四联疗法合用治疗Hp性胃炎,可提高Hp清除率,在PLGC的预防中发挥积极作用^[38-41]。不仅如此,中药还能针对引起胃内菌群失调的因素干预。疏肝理气法和化湿解毒法可调节胃肠动力、胃内pH和消化功能,从而减少潜在致病菌的定植,对抗菌群易位^[38-43];疏肝理气药还能缩短胆汁反流和胃酸过多时,有害因子的胃内停留时间^[44];清热解毒方药能有效控制牙菌斑,改善牙周状况,对提高胃炎患者Hp清除率有积极影响,能有效减少Hp再感染^[45]。另外,中药干预机体菌群失调的机制具有一定共性,各治法及代表方药对肠道菌群的调控作用具有一定参考价值。如益气健脾法能有效扶植双歧杆菌等益生菌生长,增强定植抗力,降低大肠埃希菌、肠球菌等厌氧菌数量,并增强机体免疫力对抗Hp^[46]。活血化瘀法除了能够促进双歧杆菌等益生菌生长,还能调节炎症微环境,利于菌群恢复平衡^[47]。

3.2 减轻胃黏膜炎症和异常黏膜修复 在胃内菌群失调等致病因素持续影响下,胃黏膜发生非可控性炎症,TNF- α ,IFN- γ ,IL- 1β ,IL-6,IL-8和IL-11等炎症因子水平异常^[48-50],核转录因子- κ B(NF- κ B)和信号转导及转录激活因子3(STAT3)等信号通路被激活,一方面可直接或间接诱导上皮细胞增殖和炎症细胞聚积,并反复经历组织损伤和再生,引起DNA损伤^[51];另一方面可使抑癌基因活性降低,促进细胞增殖、抑制细胞凋亡;这些因素叠加,可在局部形成适宜PLGC生长,并能一定程度逃避免疫监视的微环境,为炎-癌转化提供土壤^[52]。因此,改善并消除胃黏膜非可控性炎症是治疗微生态失调所致PLGC的关键环节,对此中医药可在3个方面发挥作用:①以清热祛湿法为主,联合健脾、养阴、活血和解毒法能降低血清促炎因子TNF- α ,IL- 1β 和IL-8从而减轻炎症^[53-54]。②以健脾活血为主,联合疏肝理气,清热祛湿和解毒法能降低胃黏膜COX-2,NF- κ B,p65,B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2),表皮

生长因子(EGF),增殖细胞核抗原(PCNA),p21 癌蛋白(Ras), Ki-67, CDX-2, 存活蛋白(survivin), STAT3, Toll 样受体 4 (TLR4), E- 钙黏蛋白(E-cadherin), 蛋白激酶 B(Akt)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)水平, 升高 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)和波形蛋白(vimentin)水平, 从而减轻炎症, 纠正上皮的过度增殖, 改善胃黏膜上皮细胞增殖与凋亡失衡状态^[55-60]。③清热解毒为主, 配合理气活血法, 可降低黏膜内皮生长因子(VEGF)表达, 通过抑制血管生成, 改善炎症微环境^[61]。

3.3 调节免疫 胃微环境失衡引起炎癌转化过程中, 机体经历炎症反应逐步增强, 到免疫功能受限的动态变化, 后者主要由 IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 和转化生长因子-β(TGF-β)等因子介导 M2 型肿瘤相

关巨噬细胞活化引起, 可导致胃黏膜屏障防御受损、致病因子消除能力下降、对胃癌前病变异常细胞的免疫监视减和清除作用减弱, 这些在大肠型肠化和重度异型增生中尤为明显^[61]。既往研究证实, 中药对提高机体免疫力有明确作用, 主要方法是以益气健脾法为主①联合养阴法、清热解毒法降低血清 IL-4 和 IL-6 等免疫抑制因子水平, 增强单核细胞和 NK 细胞等免疫细胞活性, 恢复 Th1/Th2 平衡^[62-63]。②联合清热祛湿法, 可提高 CD3⁺和 CD4⁺等 T 淋巴细胞转化率, 从而提机体高免疫监视作用和对异常细胞的清除作用^[64]。③联合养阴法或理气活血法, 可提高胃黏膜血流量, 加强胃黏膜防御功能, 如调气活血方可增强局部免疫力^[65]。中医药对胃癌前病变微环境的干预机制见表 1。

表 1 中医药对 PLGC 微环境的干预机制

Table 1 Intervention mechanism of traditional Chinese medicine on microenvironment of PLGC

方药	作用机制				
	菌群	炎症	黏膜	免疫	其他
清热祛湿方药	直接杀灭 Hp 或间接抑制 Hp	联合健脾、养阴、活血和解毒法可降低血清促炎因子; 减少炎症相关转录因子表达	改善胃黏膜炎症		
健脾益气方药	促双歧杆菌等益生菌生长; 增强定植抗力	联合理气活血法、养阴等可减少炎症相关转录因子表达	联合养阴法加强胃黏膜防御功能	增强机体免疫力; 增强单核细胞和 NK 细胞等免疫细胞活性; 恢复 Th1/Th2 平衡; 联合清热祛湿法提高 CD3 ⁺ 和 CD4 ⁺ 等 T 淋巴细胞转化率; 提高免疫监视和对异常细胞的清除	
清热解毒方药	直接杀灭 Hp 或间接抑制 Hp	减少炎症相关转录因子表达	改善上皮过度增殖; 抑制血管生成	降低免疫抑制因子水平	调节胃内 pH
理气活血方药	抗 Hp 或潜在致病菌定植; 对抗菌群易位; 促进双歧杆菌等益生菌生长	减少炎症相关转录因子表达	改善胃黏膜血液循环	增强局部免疫力	促胃肠动力; 抗反流; 调节消化功能

4 小结

慢性胃炎伴 PLGC 是消化系统的疑难病, 有发展成原位癌的风险, 在改善胃炎症状基础上, 如何提高 PLGC 逆转率备受关注。胃微环境失衡是 PLGC 发生发展的关键机制, 对此干预有益于 PLGC 逆转。中医药通过发挥辨证论治和整体治疗的优势, 对 PLGC 相关的胃内菌群失调、黏膜屏障损伤、免疫异常和炎症等综合调节, 需要指出的是, 某一治法及方药对胃微环境的调节往往具有多重效应。另外, 胃癌前病变是动态连续的过程, 因此在开展疗效机制研究过程中需结合胃镜检查等动态监测, 尤其是胃黏膜低级别上皮内瘤变, 动态监测不仅有助深入研究中医药干预 PLGC 的规律和特点, 完善

并厘清逆转过程中的分子机制, 而且必要时可予内镜治疗, 对研究中医药防治胃癌前病变的机制有重要意义。

[参考文献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6) : 394-424.
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1):19-28.
- [3] FLORIANA M, MARCELLO D, MARIA D, et al. Carcinogenesis as a result of multiple inflammatory

- and oxidative hits: a comprehensive review from tumor microenvironment to gut microbiota [J]. *Neoplasia*, 2018, 20(7): 721-733.
- [4] EISSMANN M F, DIJKSTRA C, JARNICKI A, et al. IL-33-mediated mast cell activation promotes gastric cancer through macrophage mobilization [J]. *Nat Communi*, 2019, 10(1): 2735.
- [5] ATREYA C E, TURNBAUGH P J. Probing the tumor micro(b) environment [J]. *Science*, 2020, 368(6494): 938-939.
- [6] 谢晓妹,冉静纯,赵唯含,等. 基于“虚瘀毒”理论的中医药治疗慢性萎缩性胃炎的Meta分析[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(2): 108-114.
- [7] 糜迪,方明月,李德利,等. 中药与肠道微环境相互作用研究进展[J]. *中国科学:生命科学*, 2018, 48(4): 379-389.
- [8] MUCIDA D, ESTERHAZY D. SnapShot: gut immune niches [J]. *Cell*, 2018, doi: 10.1016/j.cell.2018.08.043.
- [9] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)[J]. *胃肠病学*, 2017, 22(11): 670-687.
- [10] 周澄蓓,房静远. 胃微生态组成及其影响因素的研究进展[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(9): 693-696.
- [11] 阮洪军,石美琿,林绚. 幽门螺杆菌感染与胃癌癌前病变的关系初探——附2 563例检测结果[J]. *新医学*, 1997(9): 16.
- [12] 胡伏莲,刘芳勋. 胃癌前病变与幽门螺杆菌的关系[J]. *医学与哲学*, 2015, 36(11): 13-15.
- [13] LU B, CHEN M T, FAN Y H, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 3-year follow-up study [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(41): 6518-6520.
- [14] 范尧夫,吴燕敏,刘皓,等. 中国华东地区人群胃癌癌前病变发病相关危险因素分析[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2014, 23(2): 143-146.
- [15] 刘世艳,杨勇,古春昱,等. 乙醇性胃黏膜损伤相关机制的研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(10): 1928-1930.
- [16] 赵亚男,许翠萍. 胆汁反流性胃炎病因病机及诊治进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2018, 26(32): 1886-1892.
- [17] MATSUHISA T, ARAKAWA T, WATANABE T, et al. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2 283 cases [J]. *Dig Endosc*, 2013, 25(5): 519-525.
- [18] 王琨,段丽萍. 长期使用质子泵抑制剂可能导致的副作用分析[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2010, 19(8): 766-769.
- [19] 范昭豪,邓亮,钟永煜. 中长期应用质子泵抑制剂与胃癌及癌前病变的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(3): 469-471.
- [20] 张海山,郑红刚,花宝金. 胃癌癌前病变的中医病因研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(3): 475-479.
- [21] 丁霞,魏玮,沈洪,等. 从中医学视角看慢性胃炎“炎-癌转化”[J]. *北京中医药大学学报*, 2018, 41(11): 885-889.
- [22] 程若东,崔一鸣,陈璐,等. 基于Logistic回归模型的慢性萎缩性胃炎癌前病变中医证型规律研究[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(8): 3623-3626.
- [23] 张佳艺,丁杰,杜璐瑶,等. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎概况[J]. *中医学报*, 2019, 34(12): 2570-2575.
- [24] 苏泽琦,张文君,张雨珊,等. 慢性胃炎恶性转化过程证候、证素演变规律[J]. *现代中医临床*, 2017, 24(6): 9-14.
- [25] 黄远程,潘静琳,黄超原,等. 慢性萎缩性胃炎癌前病变证型、证素演变规律文献研究[J]. *中医杂志*, 2019, 60(20): 1778-1783.
- [26] 宋卓,苏春雨,徐竞男,等. 扶正解毒法防治胃癌的理论基础及循证依据[J]. *中医杂志*, 2016, 57(10): 829-833.
- [27] 宋梦蝶,李晓宁,张丽,等. 中医药治疗胃癌前病变研究进展[J]. *世界中医药*, 2019, 14(11): 3087-3091, 3096.
- [28] 田同德,杨峰,唐静雯,等. 慢性炎性反应与胃癌前病变关系及中医对策探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(2): 359-363.
- [29] 邵丹彤,魏文强. 上消化道癌及其癌前病变微生物菌群研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2018, 39(3): 382-386.
- [30] 陈瑶,刘庆义,叶晖,等. 幽门螺杆菌相关性胃病中医证型及证候要素演变规律的多中心研究[J]. *现代中医临床*, 2015, 22(2): 12-16.
- [31] 劳绍贤,胡玲,程明. 幽门螺杆菌和乳酸杆菌菌群失调与慢性胃病脾胃湿热证发病的关系[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(9): 1273-1275.
- [32] 段高峰,李冬梅,刘振昌,等. 自拟养阴护胃汤加减辅助萎缩性胃炎对临床症候、氧化应激指标及炎症因子水平的影响[J]. *四川中医*, 2020, 38(8): 91-93.
- [33] 高改云,徐娜,樊宏伟. 健脾益胃方干预脾胃虚寒证慢性萎缩性胃炎对胃泌素、胃动素及炎症因子的影响[J]. *新中医*, 2021, 53(5): 185-188.
- [34] 吕翔,丁炜,曹友红. 清中汤加味治疗慢性浅表性胃炎脾胃湿热证的疗效观察[J]. *中医药导报*, 2020, 26(3): 85-88.
- [35] 魏家,朱春龙. 胃炎方对脾胃湿热型慢性萎缩性胃炎

- 的疗效及对患者 IFN- β 、自由基的影响[J]. 四川中医, 2020, 38(3):116-119.
- [36] 陈瑶,叶晖,刘宇,等. 从脾胃湿热论治幽门螺杆菌感染[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(2): 195-197.
- [37] 张声声,黄恒青,方文怡,等. 脾胃湿热证中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志, 2017, 58(11): 987-990.
- [38] 荣茜,胡德兵,李英伦. 中药抑制幽门螺杆菌及其作用机制的研究进展[J]. 中成药, 2015, 37(8): 1795-1799.
- [39] 邱新萍,王洪,邹济源,等. 清利化浊方联合铋剂四联治疗幽门螺杆菌相关慢性非萎缩性胃炎脾胃湿热证40例临床观察[J]. 中医杂志, 2016, 57(5):405-408.
- [40] 邱春艳. 近十年中药效方治疗幽门螺旋杆菌感染用药规律研究[J]. 中医临床研究, 2020, 12(29):17-19.
- [41] 张亚妮,雷剑虹. 加味黄连解毒汤治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡疗效及对血清炎性因子水平影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(29):3270-3271, 3280.
- [42] 刘汶,范萌,陈言言,等. 柴胡疏肝散对功能性消化不良肝气郁结证患者胃动力及胃肠激素的影响[J]. 中医杂志, 2010, 51(1):30-33.
- [43] 李佃贵,杜艳茹,郭敏,等. 化浊解毒方对慢性萎缩性胃炎胃癌前病患者胃液成分及肿瘤标记物的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(4):496-499.
- [44] 严立干,邹秀珍. 柴胡疏肝散加减治疗胆汁反流性胃炎的价值研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(15):70-71.
- [45] 董欣,陈志岭,李兴. 生地连翘方控制牙菌斑对胃炎患者幽门螺杆菌清除效果的影响[J]. 四川中医, 2016, 34(7):80-82.
- [46] 马祥雪,王凤云,符竣杰,等. 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5):210-215.
- [47] 张妮雪,姚魁武,段锦龙. 活血化瘀法对肠道菌群结构及肠屏障功能影响的研究[J]. 中国微生物学杂志, 2018, 30(12):1479-1482.
- [48] 王冬青,丁西平,殷实. 促炎细胞因子在胃癌前病变中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(1): 39-45.
- [49] 陈俊玲,陶艳丽,王东,等. 滋阴补中汤联合埃索美拉唑镁肠溶片治疗慢性萎缩性胃炎伴异型增生的临床疗效及对患者辅助性T细胞1/辅助性T细胞2细胞因子失衡的调节作用[J]. 河北中医, 2019, 41(3): 390-396.
- [50] 王金玲. 黄芩汤对胃癌患者的疗效生活质量及血清 IL-6、IL-8、MVD 水平变化的影响研究[J]. 河北医学, 2017, 23(4):155-158.
- [51] 朱飞叶,徐珊,谢冠群. 乐胃饮加味方对胃癌前病变中 NF- κ B 和 STAT3 共调控因子表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1):350-352.
- [52] 白宇宁,张平,李理,等. 健脾通络解毒方对胃癌前病变患者胃黏膜 COX-2、NF- κ Bp65 及 Bcl-2 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(2):167-173.
- [53] 黄俊,郑召鹏,刘宁蓉,等. 半夏泻心汤合香砂养胃丸加减对慢性萎缩性胃炎患者血清 GAS、ET、ILs 的影响[J]. 中药材, 2019, 42(7):1682-1685.
- [54] 沈利娟,韦玉娜. 消痞和胃方治疗慢性萎缩性胃炎45例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(7):191-194.
- [55] 王松坡,张存钧,蒋勇,等. “萎胃安”对慢性萎缩性胃炎 PCNA、P21^{ras} 表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2006(9):35-36.
- [56] 徐陆周,单兆伟,沈洪,等. 益气活血清热法对慢性萎缩性胃炎癌前病变 Ki-67、COX 表达的影响[J]. 中华医学实践杂志, 2006, 5(2):147.
- [57] 杨少军,汪龙德,张晶,等. 平胃胶囊治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变45例临床研究[J]. 中医杂志, 2014, 55(20):1745-1749.
- [58] 吴贤,王海波,娄朝胜,等. 益胃扶正汤对气虚血瘀型胃癌前病变患者的疗效及其相关机理的研究[J]. 中华全科医学, 2021, 19(6):1017-1021.
- [59] 梁国英,李慧,刘朝霞. 欣胃颗粒对 PLGC 患者 STAT3 及 Survivin 水平表达影响的研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(12):2978-2980.
- [60] 张曼玲,时昭红,张书,等. 摩罗丹配伍三七粉治疗脾虚血瘀型萎缩性胃炎伴癌前病变的临床疗效及对胃黏膜 TLR4、上皮间质转化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20210725.
- [61] 陈婉珍,胡莹,邵长乐,等. 中医药调节胃癌炎症微环境的机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(10):2484-2487.
- [62] 石维娜,白学娟,郝杰,等. 芪参益胃汤治疗慢性萎缩性胃炎伴胃癌前病变疗效及其机制探讨[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2):176-179.
- [63] 金津津,滕卫军,陈燕萍. 益胃化瘀法干预胃癌前病变患者 Th1/Th2 平衡的研究[J]. 中华全科医学, 2018, 16(10):1722-1725.
- [64] 邹煜明,穆颖,杨萌. 胃肠安方治疗胃癌前病变的疗效及对患者外周血 T 淋巴细胞亚群和生活质量的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(2):19-22.
- [65] 王松坡,孔令春,陈志霞,等. 调气活血中药治疗萎缩性胃炎的疗效评价及其对胃黏膜血流的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(4):42-44.

[责任编辑 王鑫]