

基于“脾虚邪滞”理论探讨胃解痉多肽表达化生中医病机与微观辨证*

李新龙^{1,2}, 李思怡^{1,3}, 杨鹏辉^{1,2}, 李秋月^{1,2}, 潘华峰^{1,4**}

(1. 广州中医药大学科技创新中心 广州 510006; 2. 广州中医药大学脾胃研究所 广州 510006;
3. 深圳市龙华区人民医院 深圳 518109; 4. 广州中医药大学临床药理研究所 广州 510006)

摘要:胃癌前病变(Gastric precancerous lesions, GPL)具有发展为胃癌的风险,而胃解痉多肽表达化生(Spasmolytic polypeptide expressing metaplasia, SPEM)是GPL的初始步骤,具有恶性进展为胃癌前病变的风险。目前关于该化生阶段发病机制的探讨尚不完整,中医药依托扎实的中医理论基础及丰富的中药资源,在防治GPL上具有独特优势。因此,笔者基于“脾虚邪滞”理论,从疾病的病理生理状态、标志物、信号通路三方面进行微观辨证分析,提出以健脾化痰解毒法为主要疗法,结合文献分析其可行性,以期对SPEM的中医治疗提供新的思路与方法。

关键词:胃解痉多肽表达化生 微观辨证 胃癌前病变 健脾化痰解毒法

doi: 10.11842/wst.20230603001 中图分类号: R573 文献标识码: A

根据最新共识意见,胃黏膜萎缩及肠上皮化生属于胃黏膜的癌前状态,而胃癌前病变(Gastric precancerous lesions, GPL)指胃黏膜出现的胃上皮内瘤变,这三者均具有进展为胃癌的风险^[1]。胃解痉多肽表达化生(Spasmolytic polypeptide expressing metaplasia, SPEM)是胃黏膜癌前状态进展至GPL级联反应的初始步骤,胃黏膜壁细胞的缺失及慢性炎症的持续刺激促使SPEM向着肠上皮化生、胃上皮内瘤变甚至胃癌的方向发展^[2-4]。因此,预防及遏制SPEM级联进展至关重要。另一方面,目前关于SPEM阶段中医证型规律的总结或探讨尚欠缺,而有研究者发现中药复方对SPEM具有一定的治疗效果,提示“以方测证”可作为探讨SPEM阶段中医证型规律的途径^[5]。同时,微观辨证是以现代医学的微观指标作为中医辨证的证素,是探索中医发病机制的现代科学内涵的一种有效途径^[6]。因此,本文基于“脾

虚邪滞”理论,通过微观辨证分析方法及“以方测证”,尝试以中医理论揭示SPEM的微观本质,为SPEM的中医药防治研究奠定理论基础。

1 “脾虚”是胃SPEM发病的基础

对“脾虚邪滞”理论进行解析,《黄帝内经·素问》云:“邪之所凑,其气必虚。”《脾胃论·脾胃盛衰论》有言:“百病皆由脾胃衰而生也。”人体正气虚弱,邪气更易侵袭进入人体,脾主运化水谷,化生水谷精微以补充正气,因此,脾胃之气的衰弱可导致许多疾病的产生,“脾虚”则水谷运化缓弱乃至正气亏虚。《医门法律·先哲格言》“气得和则为正气,气失和则为邪气。”《医宗必读·积聚》云:“积之成也,正气不足,而后邪气踞之。”健康人体内气的运行处于和谐的状态,当和谐状态被破坏,例如正气不足,邪气便有可乘之机,

收稿日期:2023-06-03

修回日期:2023-08-13

* 国家自然科学基金委员会面上项目(82174319):基于“虚瘀毒”病机探讨健脾化痰解毒法调控ANGPTL2/α5β1介导胃“炎-癌”转化增殖迁移机制研究,负责人:潘华峰;广东省科学技术厅广东省重点领域研发计划项目(2020B1111100011):胃“炎-癌”微环境证候演变规律及扶正为主病证结合研究,负责人:潘华峰;中国博士后科学基金面上项目(2023M740859):从DNA损伤修复-ILC2免疫炎症串扰探讨健脾化痰解毒方防治幽门螺旋杆菌CagA致SPEM的机制,负责人:李思怡。

** 通讯作者:潘华峰,博士研究生导师,博士,教授,主要研究方向:中医药防治胃癌前病变研究工作。

进而侵入甚至积聚在体内。《诸病源候论·脾胃病诸候》：“脾者脏也，胃者腑也，脾胃二气相为表里，胃受谷而脾磨之，二气平调则谷化而能食。”《注解伤寒论·辨脉法》：“中焦不治，胃气上冲，脾气不转，胃中为浊，荣卫不通，血凝不流。”脾胃之气互为表里，盛衰也相互关联，二气平调机体才能正常运化。脾升胃降，是人体气机运行的枢纽，升降失调，血凝不流为瘀而“滞”。因此脾胃之气的充足是人体正常生理活动的根本，脾胃之气的充足能够有效的防止人体疾病的产生，可见“脾虚”可导致机体“有余”实邪的产生而“邪滞”。“脾虚”则元气不足，“有余”实邪产生而“邪滞”，诸病乃生，正如《脾胃论·脾胃虚实传变论》所言“若胃气之本弱，饮食自倍，则脾胃之气既伤，而元气亦不能充，而诸病之所由生也。”胃 SPEM 产生，会出现胃黏膜组织的病理变化，病位在胃，以此病理变化为证素，进行微观辨证分析，可发现其不止与“胃失和降”相关，与“脾虚”之间亦存在密切联系。

有学者提出胃 SPEM 起始于胃黏膜壁细胞的缺失，胃壁细胞的主要功能是分泌胃酸、胃蛋白酶原等，帮助食物的消化^[7]。胃壁细胞急性缺失，胃酸的分泌也会相应地减少。另一方面，胃黏膜上存在着分泌胃蛋白酶以及其余消化酶的主细胞，胃 SPEM 过程伴随着主细胞转化为 SPEM 细胞，胃消化酶的分泌也会出现相应地减少，带来消化功能的减弱^[8]。胃酸及消化酶都是胃消化食物不可缺少的部分，与“脾主运化、胃主和降”相对应，因此 SPEM 的产生在临床上可表现出消化不良、食欲不佳等“脾虚”症状。这一观点通过动物实验得到了初步验证，研究发现脾虚证的大鼠胃黏膜都会出现主细胞与壁细胞的减少以及胃黏膜的萎缩，电镜下主细胞与壁细胞都会出现超微结构上的改变^[9-10]。《素问·灵兰秘典论篇》言：“脾胃者，仓廪之官，五味出焉。”《备急千金方》曰：“夫众病积聚，皆起于虚，虚生百病。”《黄帝素问》：“脾主为胃行其津液，以灌四旁，故为之使。胃为水谷之海，无物不容，故为之市。”胃主受纳水谷，脾主运化水谷，脾升胃降，将水谷精微输布全身，脾胃互为表里，脾气虚而胃气损，胃气虚而胃气不降，导致出现纳呆、痞满等症状，壁细胞缺失及主细胞转化亦可导致以上症状发生，提示壁细胞缺失、主细胞转化介导的胃酸及胃消化酶分泌减少揭示了胃 SPEM“脾虚”病机的理论内涵，故提出“脾虚”为胃 SPEM 发病的基础(见图1)。

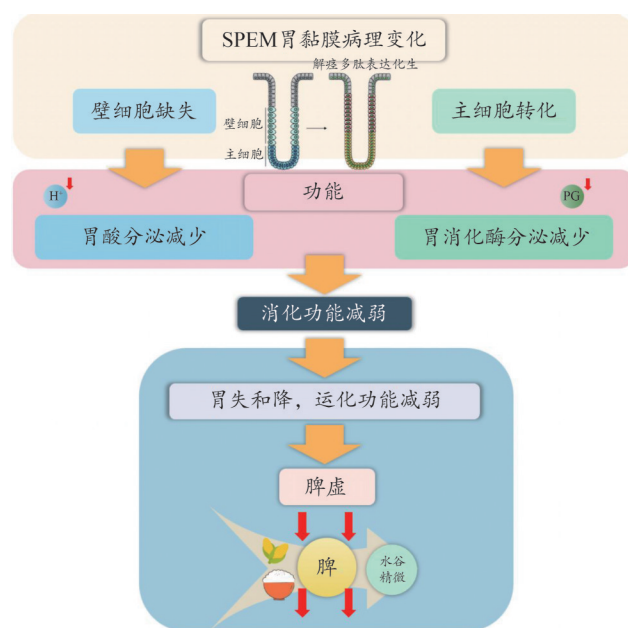


图1 SPEM病理变化与脾虚的关联推导图

2 “脾虚邪滞”推进胃 SPEM 病理进程

关于 SPEM 的研究中，首先发现其发展过程中伴随着三叶因子 2(TFF2)、黏蛋白 6(MUC6)的高表达，随着研究的深入进展，逐渐发现 CD44 拼接变异体 9(CD44V9)、人附睾分泌蛋白 4(Human epididymis protein4, HE4)、簇集蛋白(Clusterin, CLU)等生物学标志物的高表达，将这些生物学标志物作为微观辨证的证素，结合其功能进行分析，也可发现其与“脾虚邪滞”的密切关联^[11]。

TFF2 与 MUC6 均在胃黏膜中表达，且在胃 SPEM 组织中出现高表达，两者相互作用，对胃黏膜起到润滑保护的作用^[12]。研究发现其具有调节幽门螺旋杆菌定植、控制炎症反应、抑制肿瘤细胞的侵袭和减缓浸润性肿瘤发展的作用^[13-16]。在《类经》中提到“脾主运化水谷以长肌肉，五脏六腑皆赖其养，故脾主为卫。卫者，脏腑之护卫也。”《灵枢·营卫生会》有言：“人受气于谷，谷入于胃，以传于肺，五脏六腑，皆以受气。其清者为营，浊者为卫。”卫气诞生于水谷精微之中的较为浑浊的部分，而此依赖于脾胃对于水谷的运化，因此脾以行使卫气的功能，在人体脏腑之中发挥了护卫五脏六腑，免受病邪侵袭的功能，这与 TFF2、MUC6 对胃黏膜起到的保护作用相对应。

胃 SPEM 进展为肠上皮化生后，TFF2 和 MUC6 的表达降低，而从正常胃黏膜细胞到癌旁组织、胃癌组

织, TFF2 及 MUC6 表达反而逐渐减弱^[17-21]。TFF2 与 MUC6 在胃 SPEM 阶段特异性高表达, 即疾病起始化生阶段发挥保护胃黏膜作用, 随着疾病进展, 胃 SPEM 向肠上皮化生、胃癌逐步转化, TFF2 与 MUC6 的表达会出现下降的趋势, 提示胃 SPEM 进展阶段 TFF2 与 MUC6 可能参与正气与病邪相抗争的过程, 而恶化后的表达降低则预示着邪盛正衰, 正气的进一步虚衰, 从分子生物学水平为 SPEM 与脾气盛衰变化相联系提供了理论依据。另外, 实验研究发现, 健脾法能够有效降低慢性萎缩性胃炎患者 TFF2 的表达水平, 使慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜组织 MUC6 表达维持在正常范围, “以方测证”佐证了胃 SPEM 与脾气盛衰相联系的观点, TFF2 与 MUC6 的动态表达可辅助揭示胃 SPEM 脾气盛衰情况^[20-22]。

CD44V9、HE4 和 CLU 在 SPEM 中均呈现高表达, 三者虽具有不同的功能, 但都与癌细胞的淋巴转移高度相关^[23-25]。淋巴是人体重要的免疫器官, 淋巴管循环全身输送淋巴细胞, 淋巴细胞抵御外来微生物的入侵, 虽在中医中没有直接对应的名词, 但恰与卫气相似, 淋巴管便是卫气运行的通道, 是“正邪交争”的重要场所^[26], 卫气是淋巴系统的中医主要表达形式^[27]。《灵枢·禁服》曰: “审察卫气, 为百病母。”《灵枢·上膈》曰: “卫气不营, 邪气居之。”卫气在疾病发展过程中起到了重要的作用, 卫气充足能够及时清理人体中产生的癌毒, 延缓癌症的扩散; 卫气虚弱, 癌毒沿着淋巴管扩散全身。而卫气诞生于水谷之气, 与脾胃运化功能紧密相关, 而脾气虚衰, 胃气受损, 脾胃升降失常, 运化水谷的功能减弱, 水谷精微无法升清, 卫气生成减少, 卫气虚弱, 邪胜病进, 使得胃 SPEM 向着肠化的方

向发展, 病情进一步加重。

《寿世保元·血气论》曰: “气有一息之不运, 则血有一息之不行。”胃 SPEM 阶段中脾虚而运化功能不足, 脾虚日久, 运化失常, 气虚无力推动血行, 便成瘀, “脾虚邪滞”推进了胃 SPEM 的病理进程(见图 2)。

3 虚久成瘀, 瘀久化毒是 SPEM 恶性进展的潜在病机

在胃 SPEM 开始之初 TFF2 的高表达代表着正气奋起反抗, 随着疾病进展为邪盛正衰, 此时 TFF2 调节并激活 II 型固有淋巴细胞(ILC2)细胞分泌白介素 33(IL-33)^[28]。同时, 胃黏膜受损也能够引起胃黏膜上皮细胞释放 IL-33, I 促进 ILC2 释放 II 型细胞因子, 进而介导炎症反应的浸润。随着炎症反应加剧, 白介素 13(IL-13)可促进主细胞向 SPEM 细胞转化, 并激活 M2 型巨噬细胞, 进一步释放 IL-33 作用于 ILC2 细胞^[29], 形成恶性闭环。这些存在于血液中的免疫炎症因子参与并加快胃 SPEM 的进程, 与瘀久化毒、毒深瘀滞病机恶性循环过程相对应, 因此, 基于以上因子的微观辨证治疗可能为阻断该闭环防治胃 SPEM 恶性进展提供了有效途径。

ILC2 具有通过释放炎症因子促进慢性胃炎发生的能力, IL-33 也经实验证实可促进慢性胃炎的发生进而导致胃 SPEM, 且在慢性炎症的持续作用下胃 SPEM 会向着肠化或是异性增生的方向恶性化发展, 因此炎症的产生与维持对胃 SPEM 的发展起到了重要的作用^[30]。有现代医家认为炎症反应可以包含在血瘀证之内, 且临床研究发现急性心肌梗死的病人出现的炎症相关反应, 运用祛瘀药可令病情得到改善^[31-32]。

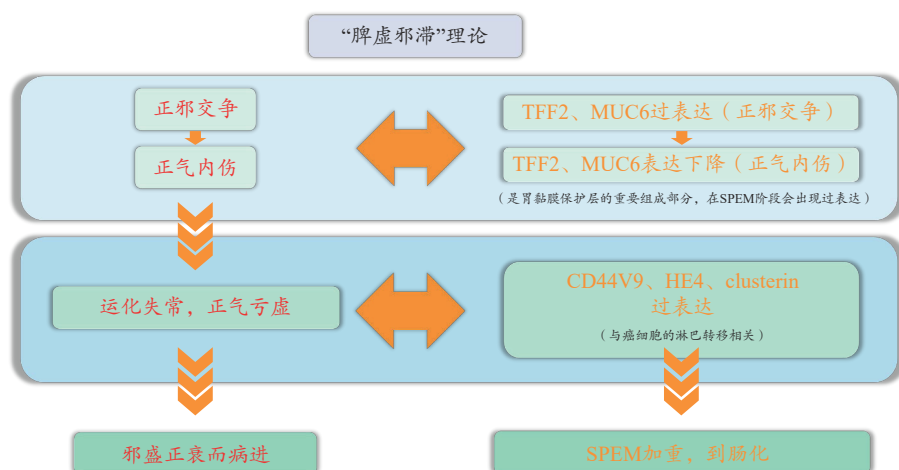


图2 脾虚邪滞理论与SPEM标志物的联系推导图

有相关临床研究发现,活血祛瘀法能够降低患者血清 IL-33,这一发现也进一步印证了该理论^[33]。而通过临床指标检测发现,炎症相关指标会在血瘀证中出现差异性表达^[34]。通过上述研究发现,可以将 SPEM 信号通路上 ILC2 与 IL-33 的表达升高,促使组织产生炎症反应与中医理论中血瘀的形成相联系,《读医随笔·承制生化论》:“气虚不足以推血,则血必有瘀。”又可见《医学求是》言:“脾气升举,胃气降行,中土即旺……脉络宜通,而血有不循行则乎。”人体内血液的运行与气密不可分,气虚与气的运行失常都会导致血瘀的形成,气虚无力推动血行;脾胃作为人体气机升降的枢纽,脾胃气虚,气机升降失常,加重血瘀的形成。结合上文 SPEM 与“脾虚”的联系,可以提出假设,胃 SPEM 进展为 GPL 的过程是一个因“脾虚”所导致“血瘀”的过程,“血瘀”为邪,因此以“脾虚邪滞”概括这一过程的发生。

有研究报道,IL-33 能够以剂量依赖的形式促进结肠癌细胞的侵袭,增强 IL-33/ST2 的信号传导可促进结肠癌细胞的侵袭^[35]。同时 IL-33 的高表达被证明能够募集 M2 巨噬细胞进入癌组织微环境中促进肿瘤的发生^[36]。M2 巨噬细胞也在实验证明中被发现能够促进胃癌细胞的转移^[37-38]。此处不妨以中医“癌毒传舍”来解释胃癌的转移发展,久瘀化毒,瘀毒交接,病症加重,以《仁斋直指方》中所描述的“癌者……穿膜透里”的特性,癌细胞的转移成为癌毒形成之后很可能会发生的事^[39]。以此“癌毒传舍”的理论将胃 SPEM 形成信号通路中各因子促进癌症转移的功能与中医“瘀久化毒”相联系。《灵枢·百病始生》云:“是故虚邪之中人也,留之不去,传舍于胃肠,留而不去,传舍于肠胃之外,募原之间,留著于脉,稽留而不去,息而成积。”邪气进入体虚之人的体内,因为正气不足以抵御战胜邪气,邪气会传舍于不同的部位,因此进行进一步的假设,最终提出胃 SPEM 恶性进展为 GPL 的过程就是脾虚所导致的血瘀积累成癌毒过程,也是一个脾虚为本,血瘀为邪的“脾虚邪滞”过程(见图3)。

中医理论认为 GPL 的主要病机为“脾虚、血瘀、夹毒”,而“瘀久化毒”也是胃癌形成的主要病机,所以“虚久成瘀,瘀久化毒”也成为驱使胃 SPEM 向着 GPL 乃至胃癌恶性病变的潜在病机^[40]。因此,针对该病机,健脾化瘀解毒法可促进脾之运化食物与水液、胃之和降气机,使水液和气机同时运行通畅条达,瘀毒乃去,脾气乃升。

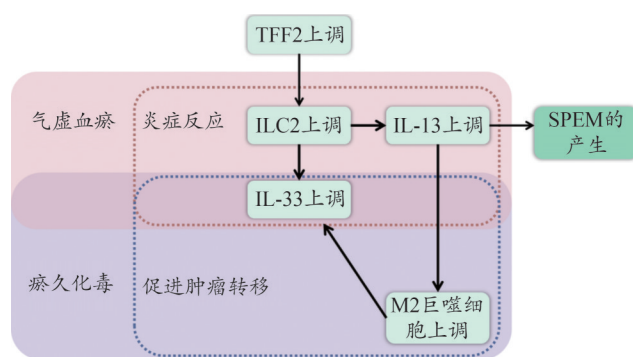


图3 SPEM 信号通路与对应中医病机

4 以健脾化瘀解毒法指导 SPEM 的治疗

胃 SPEM 进展至 GPL 甚至胃癌,是以脾虚为本、瘀毒为标的“脾虚邪滞”为病机的发病过程。《素问·三部九候论》曰:“实则泻之,虚者补之。”《医学启源》:“盖积聚癥瘕,必由元气不足,不能运化流行而致之,欲其消散,必借脾胃气旺,能渐渐消磨开散,以收平复之功。”邪滞多由于人体元气虚衰导致,治疗应当强健脾胃之气,恢复脾升胃降的功能,运化水谷,补充正气与元气,推动气的运行,使得“滞”随着气而慢慢消散开来。因此胃 SPEM“虚”在脾胃,当以健脾益气作为 SPEM 的首要治则;“滞”在瘀阻胃络,瘀久成毒,瘀毒互结,因此化瘀解毒辅助治疗胃 SPEM。

现今使用健脾补虚类药物的实验研究中,可发现“健脾”治法与 SPEM 的关联性。补气活血为治法的补中益气活血方能够有效提高胃溃疡患者血清内 TFF2 的水平,提升人体的正气,改善患者症状;加味益气方能够有效降低子宫内瘤术后患者的 HE4 水平,抑制肿瘤的生长和增殖^[41-42]。在使用中药结合化疗的试验研究中,具有益气功效的中药复方能够降低肿瘤化疗患者血清 HE4 的水平,增强患者免疫力,减轻患者不良反应,提高治疗效果^[43-46]。在心血管疾病的治疗中,具有健脾益气功效的归脾汤能够降低心力衰竭患者血清 HE4 水平,改善患者心功能^[47]。

另外,以健脾为法的方药治疗研究提示其与 SPEM 信号通路的证素相关联,如:以健脾为法的加味黄芪建中汤、健脾益肺化痰方、参苓白术散等方可下调 IL-33、IL-13 的表达,干预 M2 巨噬细胞释放外泌体,逆转 M2 巨噬细胞的转化;不仅如此,从具有健脾功效的中药提取出来的有效活性成分(黄芪甲苷、茯苓多糖等)也能够降低 IL-33、IL-13 的水平并减少 ILC2 细胞的数量,达到治疗的目的,提示健脾法方药

在遏制 IL-33、IL-13 介导的 SPEM 进展具备物质基础^[48-54]。在化痰类药物的治疗研究中同样存在部分与 SPEM 证素相关的研究。从活血通络药物雷公藤中提取出的雷公藤总苷能够降低患者血清 HE4 水平^[55]；姜黄素能够明显降低 IL-13 的表达^[56]；而红景天苷能够抑制肺 ILC2 的表达^[57]；血府逐瘀汤、活血通络清热利湿方、丹防胶囊、祛瘀解毒方等中药复方、中成药能够分别降低 IL-33、IL-13 水平，起到缓解相关疾病的作用^[33,58-60]。以解毒法治疗疾病的研究中发现，化浊解毒方能够下调溃疡性结肠炎患者血清中 IL-33 水平，改善患者的临床症状；而以清热解毒为治则的白头翁汤能够显著降低结肠组织中 IL-13 的分泌^[61-62]。

结合上述研究发现，健脾、化痰、解毒法能够靶向胃 SPEM 鉴定标志物及信号通路的相关证素。通过“以方测证”，证实“脾虚邪滞”是胃 SPEM 的主要病机。脾气虚衰，元气亏虚，胃失和降，气血运行失调，久虚成瘀，瘀久成毒，防止胃 SPEM 向着胃癌前病变乃至胃癌的恶性发展至关重要（见图 4）。《医林改错》有言：“元气即虚，必不达于血管，血管无气，必停留于瘀。”元气虚弱，血液失去气的推动作用，停滞日久而成瘀，因此健脾补虚而充元气是治疗胃 SPEM 的关键，健脾补虚的同时以化痰解毒之法治疗疾病之标的“邪滞”，才能起到标本兼治的效果，为治疗胃 SPEM 的中药新药研发提供了新的思路。



图4 健脾、化痰、解毒类中药靶向 SPEM 相关蛋白治疗 SPEM

参考文献

- 赫捷, 陈万青, 李兆申, 等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022, 北京). 中国肿瘤, 2022, 31(7):488-527.
- Goldenring J R, Nam K T, Wang T C, et al. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: Time for reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. *Gastroenterology*, 2010, 138(7):2207-2210.
- Correa P, Piazzuelo M B. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*, 2012, 13(1):2-9.
- Weis V G, Sousa J F, LaFleur B J, et al. Heterogeneity in mouse spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia lineages identifies markers of metaplastic progression. *Gut*, 2013, 62(9):1270-1279.
- Chen W Q, Tian F L, Zhang J W, et al. Preventive and inhibitive effects of Yiwei Xiaoyu Granules on the development and progression of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia lesions. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(11):1741-1754.
- 徐云浩, 王洋, 陶文娟, 等. 中医辨证的象思维属性及对微观辨证的指导价值. 中医杂志, 2022, 63(10):901-904.
- Nam K T, Lee H J, Sousa J F, et al. Mature chief cells are cryptic progenitors for Metaplasia in the stomach. *Gastroenterology*, 2010, 139(6):2028-2037.
- 刘璐松, 刘文俊, 许欣竹, 等. 脾气虚大鼠胃黏膜细胞线粒体自噬相关蛋白表达的研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(9):3089-3093.
- 沈夏虹, 王继红. 不同频率一指禅推法对脾虚家兔胃黏膜形态学改变的影响. 中华中医药杂志, 2018, 33(8):3593-3596.
- 朱景茹, 洪银洁, 黄婉仪, 等. 柴芍六君汤对慢性萎缩性胃炎肝郁脾虚证模型大鼠胃黏膜组织代谢物表达的影响. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(8):2672-2680.
- 王云飞, 安方梅, 占强. 解痉多肽表达性化生的发生机制及与胃癌发病关系的研究进展. 南京医科大学学报(自然科学版), 2022, 42(6):880-885.
- Hoffmann W. TFF2, a MUC6-binding lectin stabilizing the gastric mucus barrier and more (Review). *Int J Oncol*, 2015, 47(3):806-816.
- Kurt-Jones E A, Cao L C, Sandor F, et al. Trefoil family factor 2 is

- expressed in murine gastric and immune cells and controls both gastrointestinal inflammation and systemic immune responses. *Infect Immun*, 2007, 75(1):471-480.
- 14 Reis C A, David L, Correa P, *et al.* Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC₂, MUC5AC, and MUC6) expression. *Cancer Res*, 1999, 59(5):1003-1007.
 - 15 Leir S H, Harris A. MUC6 mucin expression inhibits tumor cell invasion. *Exp Cell Res*, 2011, 317(17):2408-2419.
 - 16 Radyk M D, Burclaff J, Willet S G, *et al.* Metaplastic cells in the stomach arise, independently of stem cells, via dedifferentiation or transdifferentiation of chief cells. *Gastroenterology*, 2018, 154(4):839-843.
 - 17 Fujita Y, Uesugi N, Sugimoto R, *et al.* Analysis of clinicopathological and molecular features of crawling-type gastric adenocarcinoma. *Diagn Pathol*, 2020, 15(1):1-12.
 - 18 Yamada S, Yamanoi K, Sato Y, *et al.* Diffuse MIST1 expression and decreased α 1, 4-linked *N*-acetylglucosamine (α GlcNAc) glycosylation on MUC6 are distinct hallmarks for gastric neoplasms showing oxyntic gland differentiation. *Histopathology*, 2020, 77(3):413-422.
 - 19 Kerckhoffs K P, Liu D W, Saragoni L, *et al.* Mucin expression in gastric-and gastro-oesophageal signet-ring cell cancer: Results from a comprehensive literature review and a large cohort study of Caucasian and Asian gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2020, 23(5):765-779.
 - 20 邓璐璐, 牛桂芳, 冯彩霞, 等. 加味逍遥散治疗肝郁脾虚型慢性萎缩性胃炎临床疗效观察. *中华中医药学刊*, 2022, 40(4):104-106.
 - 21 曹蕊芸, 毛承飞, 王国耀, 等. 脾胃湿热、脾虚气滞型慢性胃炎与三叶因子家族表达的相关性研究. *江苏中医药*, 2010, 42(3):16-18.
 - 22 汪晓娟. 艾灸“足三里”对慢性萎缩性胃炎大鼠胃动力及胃黏膜 MUC1、MUC6 表达的影响. 兰州: 甘肃中医药大学硕士学位论文, 2022.
 - 23 Taniguchi D, Saeki H, Nakashima Y, *et al.* CD44v9 is associated with epithelial-mesenchymal transition and poor outcomes in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Med*, 2018, 7(12):6258-6268.
 - 24 Espiau Romera A, Cuesta Guardiola T, Benito Vielba M, *et al.* HE4 tumor marker as a predictive factor for lymphatic metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 2020, 149(3):265-268.
 - 25 Krüger S, Ola V, Fischer D, *et al.* Prognostic significance of clusterin immunoreactivity in breast cancer. *Neoplasia*, 2007, 54(1):46-50.
 - 26 侯天将, 由凤鸣, 祝捷, 等. 从中医对淋巴组织生理特性的认识论治恶性淋巴瘤. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(4):741-743.
 - 27 张树森, 宋先红, 唐桂华, 等. 基于淋巴细胞亚群分析 25 例 MG 患者卫气功能特点. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(6):2019-2023.
 - 28 Artis D, Spits H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature*, 2015, 517(7534):293-301.
 - 29 Meyer A R, Goldenring J R. Injury, repair, inflammation and metaplasia in the stomach. *J Physiol*, 2018, 596(17):3861-3867.
 - 30 De Salvo C, Pastorelli L, Petersen C P, *et al.* Interleukin 33 triggers early eosinophil-dependent events leading to *Metaplasia* in a chronic model of gastritis-prone mice. *Gastroenterology*, 2021, 160(1):302-316.
 - 31 马晓斌. 实用血瘀证学. 北京: 人民卫生出版社, 1999:5-8.
 - 32 马晓娟, 殷惠军, 陈可冀. 血瘀证与炎症相关性的研究进展. *中国中西医结合杂志*, 2007, 7:669-672.
 - 33 康峰光, 钟玉娟. 血府逐瘀汤对冠心病支架术后心绞痛患者血清 IL-33/sST2 表达的影响. *黑龙江中医药*, 2021, 50(1):96-97.
 - 34 肖雪, 王乐琪, 谢志茹, 等. 炎症介质: 探讨血瘀证生物学基础新思路. *中华中医药杂志*, 2021, 36(1):32-36.
 - 35 Townsend M J, Fallon P G, Matthews D J, *et al.* T1/ST2-deficient mice demonstrate the importance of T1/ST2 in developing primary T helper cell type 2 responses. *J Exp Med*, 2000, 191(6):1069-1076.
 - 36 Akimoto M, Maruyama R, Takamaru H, *et al.* Soluble IL-33 receptor sST2 inhibits colorectal cancer malignant growth by modifying the tumour microenvironment. *Nat Commun*, 2016, 7:13589.
 - 37 Li W, Zhang X, Wu F L, *et al.* Gastric cancer-derived mesenchymal stromal cells trigger M2 macrophage polarization that promotes metastasis and EMT in gastric cancer. *Cell Death Dis*, 2019, 10:918.
 - 38 Guan Y M, Du Y Z, Wang G Z, *et al.* Overexpression of PLXDC2 in stromal cell-associated M2 macrophages is related to EMT and the progression of gastric cancer. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:673295.
 - 39 高宇, 郝淑兰, 张福鹏, 等. 从“人体失和-癌毒传舍”探讨结直肠癌肝转移各阶段辨治思路. *中华中医药杂志*, 2022, 37(10):5837-5840.
 - 40 李思怡, 麦伟棚, 林琨洋, 等. 健脾化痰解毒方调控 AKT/p38 蛋白磷酸化改善胃癌前病变小鼠脾虚证研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(12):4953-4959.
 - 41 薛守宇, 廉婷, 耿爱民. 补中益气活血方对胃溃疡患者血清 TFF2 和 SOD 水平的影响. *医学信息*, 2022, 35(10):105-108.
 - 42 何琳, 杨志峰, 袁鸿, 等. 加味益气方对子宫内膜癌术后患者免疫球蛋白 M、免疫球蛋白 G、免疫球蛋白 A、癌胚抗原、糖类抗原 125、糖类抗原 199 及血清人附睾蛋白 4 水平的影响. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(10):1891-1895.
 - 43 胡竹元, 吕智斌, 傅健飞, 等. 黄芪桂枝五物汤对进展期胃癌化疗患者免疫功能、不良反应的影响. *中华中医药学刊*, 2022, 40(4):92-95.
 - 44 杨闻君, 糜晓梅. 复方大七气汤联合 TC 方案治疗晚期卵巢癌疗效及对患者血清 B7-H4、HE4 水平的影响分析. *四川中医*, 2021, 39(8):153-156.
 - 45 高歌. 黄芪注射液治疗子宫内膜肿瘤临床疗效及对患者肿瘤标志物血清 CA125、HE4 影响的研究. *陕西中医*, 2018, 39(6):762-765.
 - 46 Wang N, Xiao F Y, Shao H, *et al.* Clinical efficacy of Yiqi Yangyin Decoction combined with docetaxel on advanced ovarian cancer and the effect on the levels of serum markers VEGF, HE4, and CA125. *J Healthc Eng*, 2022, 2022:1-7.
 - 47 王颜. 归脾汤加减治疗气虚血瘀型心力衰竭的效果及对血清 HE4、NT-proBNP 表达的影响. *中国医学创新*, 2021, 18(21):102-105.
 - 48 姜涛, 钱钧, 朱伟, 等. 加味黄芪建中汤通过 IL-33 介导肿瘤相关巨噬细胞极化的研究. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9):4294-4297.
 - 49 杨晓敏, 刘娟, 赵娜妹, 等. 健脾益肺化痰方通过抑制 IL-13 信号通路改善 COPD 大鼠气道黏液高分泌. *中华中医药学刊*, 2016, 34(8):1904-1907.
 - 50 丁凌辉, 贾育新, 成映霞, 等. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠

- 炎大鼠结肠 IL-13, IL-23 及 COX-2, CREB 表达的影响. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(11):67-72.
- 51 钱艺伟, 隋华, 韩惠杰, 等. 至真方调控 M2 巨噬细胞来源外泌体逆转大肠癌细胞耐药的机制研究. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(3):193-198.
- 52 李龙妹, 王苏美, 唐青, 等. 扶正抗癌方通过 miR155-C/EBP- β 途径逆转 M2 型巨噬细胞极化. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(5):768-773.
- 53 梁桐尔, 刘杨洋, 王烜. 基于 IL-33/ST2 信号通路的茯苓多糖调控溃疡性结肠炎大鼠肥大细胞活化的机制研究. 中国免疫学杂志, 2020, 36(11):1324-1329, 1337.
- 54 于曦, 刘海亮, 江小燕, 等. 黄芪甲苷通过 IL-33 抑制小鼠 Th2 型变应性接触性皮炎. 中华中医药学会中药实验药理分会. 中华中医药学会中药实验药理分会 2014 年学术年会论文摘要汇编. 南京中医药大学药学院国家规范化中药药理实验室江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 2014:2.
- 55 Yu Y Y, Liu W C, Zhan X L, *et al.* Synergistic effect of *Tripterygium glycosides* and cisplatin on drug-resistant human epithelial ovarian cancer via ILK/GSK3 β /Slug signal pathway. *Am J Transl Res*, 2022, 14(3):2051-2062.
- 56 刘兴华, 王梅芳, 程雪琴, 等. 姜黄素通过 IL-13/STAT6 信号通路抑制哮喘大鼠气道黏液高分泌. 国际呼吸杂志, 2018, 38(7):490-495.
- 57 Cai H, Wang J, Mo Y, *et al.* Salidroside suppresses group 2 innate lymphoid cell-mediated allergic airway inflammation by targeting IL-33/ST2 axis. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81:106243.
- 58 杨南, 郭登洲. 活血通络清热利湿方对 IgA 肾病大鼠肾组织 IL-13、IL-4mRNA 及血清 CIC 的影响. 中华中医药杂志, 2018, 33(7):2820-2823.
- 59 李臻, 陆爽, 吴君, 等. 丹防胶囊对免疫性肝纤维化大鼠肝组织 IL-33 和 ST2 表达的影响. 贵州医科大学学报, 2019, 44(4):435-440.
- 60 孙金龙, 连方, 郭琼, 等. 祛瘀解毒法对子宫内异位症患者腹腔液 IL-6、IL-13 的影响. 辽宁中医杂志, 2017, 44(5):1003-1006.
- 61 李博林, 郭芮彤, 才艳茹, 等. 化浊解毒方治疗溃疡性结肠炎临床疗效及对血清炎症因子的影响. 中医临床杂志, 2019, 31(5):934-937.
- 62 王学伟, 徐丽君, 曹勤, 等. 基于 PKC θ -I κ B-NF- κ B 信号通路研究白头翁汤介导 NKT 细胞抑制分泌 IL-13 因子治疗 UC 机制. 甘肃科学学报, 2022, 34(2):43-48.

Discussion on the Pathogenesis and Microcosmic Syndrome Differentiation of Spasmolytic Polypeptide Expressing Metaplasia Based on the Theory of "Spleen Deficiency and Evil Stagnation"

LI Xinlong^{1,2}, LI Siyi^{1,3}, YANG Penhui^{1,2}, LI Quiyue^{1,2}, PAN Huafeng^{1,4}

(1. Science and Technology Innovation Center, Guangzhou University of Chinese, Guangzhou 510006, China;

2. Medicine Institute of Spleen and Stomach, Guangzhou University of Chinese, Guangzhou 510006, China;

3. The People's Hospital of Longhua, Shenzhen, Shenzhen 518109, China; 4. Medicine Institute of

Clinical Pharmacology, Guangzhou University of Chinese, Guangzhou 510006, China)

Abstract: Gastric Precancerous Lesions (GPL) have the risk of developing gastric cancer, and Spasmolytic Polypeptide Expressing Metaplasia (SPEM) is the initial step of GPL, which has the risk of malignant progression to gastric precancerous lesions. Currently, the exploration of the pathogenesis during this metaplasia stage remains incomplete. Traditional Chinese Medicine (TCM), relying on its solid theoretical foundation and abundant resources of Chinese medicinal materials, possesses unique advantages in the prevention and treatment of GPL. Based on the theory of "spleen deficiency and evil stagnation", we conducts microcosmic syndrome differentiation analysis from the pathophysiological state, markers, and signal pathways of the disease, and proposes to invigorate the spleen and remove blood stasis. The detoxification method is used for treatment, and its feasibility is analyzed in combination with the literature, in order to provide new ideas and strategies for the TCM treatment of SPEM.

Keywords: Spasmolytic Polypeptide Expressing Metaplasia, Microcosmic syndrome differentiation, Gastric precancerous lesions, Jianpi huayu jiedu therapy

(责任编辑: 李青)