

中医治疗 Barrett 食管的研究进展

何星, 王宗勤

(成都中医药大学附属医院, 四川 成都)

摘要: Barrett 食管 (BE) 是指食管下段复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮所替代的一种病理现象, 属于食管腺癌 (EAC) 的公认的癌前病变。目前西医对 BE 的治疗主要采取抗酸药物及促进胃动力药物改善反流症状、内镜下治疗及手术治疗严重的 BE, 对于无症状或轻症的多建议随诊。西医治疗对于改善症状尚可, 但远期疗效, 特别是对于 BE 的逆转尚未证实。而近年来, 中医药治疗 BE 的研究逐渐增多, 越来越显示出其优越性。笔者从病名由来、病因病机、辨证论治、验方治疗等方面总结了近年来中医药治疗 BE 的研究进展并作详细综述。

关键词: Barrett 食管; 中医治疗; 研究进展

中图分类号: R768 **文献标识码:** A **DOI:** 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.16.062

本文引用格式: 何星, 王宗勤. 中医治疗 Barrett 食管的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(16): 123, 125.

0 引言

BE 是食管下段的复层鳞状上皮被化生的单层柱状上皮所替代的一种病理现象。其中伴有肠化生者属于食管腺癌的癌前病变, 不伴有肠化生者是否属于癌前病变尚有争议^[1]。BE 癌变的病理过程为: 肠化生 - 低度异型增生 - 高度异型增生 - 原位癌 - 浸润性腺癌, BE 的癌变风险远高于普通人群, 为其 30-125 倍^[2]。因此对 BE 的及时诊断、治疗至关重要, 可以有效降低 BE 进展至食管腺癌的发病率和病死率。

目前, 临床上尚没有治愈 BE 的有效方法, 西医对 BE 的治疗主要采取抗酸药物及促进胃动力药物改善反流症状、内镜下治疗及手术治疗严重的 BE, 对于无症状或轻症的 BE 多建议随诊观察。西医治疗对于改善症状尚可, 但远期疗效, 特别是对于 BE 的逆转尚未证实。而近年来, 中医治疗 BE 的研究逐渐增多, 使用中医治疗 BE 逐渐受到各医家的青睐, 现将中医治疗 BE 的研究现状综述如下。

1 病名由来

因 BE 是食管粘膜局部的病理改变, 故很难与确切的中医疾病病名相对应。饶振芳^[3]、曹景龙^[4]、刘刚^[5]、沈建冲^[6]等均认为 BE 可从中医“噎证”论治。祁友松^[7]、朱建江^[8]、齐洪军^[9]等分析 BE 的临床症状后, 提出 BE 类似于中医内科学中的噎膈, 胃痛, 吐酸, 嘈杂等病证。彭卓崑^[10]还认为 BE 患者可从中医的梅核气、食管瘕、胸痛等疾病辨证论治。由此可见, BE 虽无确切的病名对应, 但众医家均认可从“噎膈”论治本病, 根据临床症状差异, 亦可从“胃痛”“吐酸”“嘈杂”“梅核气”“食管瘕”等相关病名论治。中医对噎膈认识由来已久, 噎证之名始见于《诸病源候论·痞噎病诸候》, 曰: “噎者, 噎塞不通也”。噎即噎塞, 指吞咽之时梗噎不顺; 膈为格拒, 指饮食不下或食入即吐。张石顽《千金方衍义》言: “噎之与膈, 本同一气, 膈证之始, 靡不由噎而成”。

2 病因病机

饶振芳^[3]认为胃气上逆是 BE 关键病机, 和胃降逆是 BE 重要治法。曹景龙^[5]提出 BE 总的病机可概括为: 平素忧愁郁结, 五志之火煽, 煎熬津液, 或过食膏粱厚味、辛辣油炙, 积热而灼阴, 或脾虚痰结, 均可致噎膈之病。祁友松^[7]认为本病可因忧思伤脾, 脾伤则津液不布, 聚而为痰, 痰气交阻于胃; 亦可因郁怒伤肝, 肝失疏泄, 气郁则血停, 瘀血阻滞于胃; 其病机为气、痰、瘀互结于胃, 致胃失和降, 腑气不通。治疗以“通”为大法, 总之以和胃降逆为要。齐洪军^[9]认为其病因为内伤饮食、情志及脏腑失调, 三者之间相互影响, 互为因果, 致气滞、痰阻、血瘀、热毒互结, 阻滞食道, 使食道狭窄, 也可导致津伤血耗, 失于濡润, 食道干涩而渐成本病。白长川教授^[11]认为, BE 病因包括情志失调, 饮酒嗜辛, 禀赋不足三点。患者气虚防御功能下降则抗酸因素减退, 胃内酸浊上逆, 由于气虚而滞, 气滞血瘀, 气虚痰凝, 从而形成气滞、血瘀、痰凝, 妨碍细胞组织的正常再生, 发生异型增生而导致本病。因此, 气虚、酸浊是导致气滞、血瘀、痰凝的根本病因, 气滞、血瘀、痰凝既是病理产物, 也是 BE 的病理基础。彭卓崑^[10]提出了以食道 - 胃 - 肝为轴链的病因病机关系。认为食道 - 胃 - 肝三者形成的轴链横贯了整个 BE 食管的发病机制, 情志不畅, 肝气犯胃, 胃失和降, 胃气上逆是其发病关键, 根源于肝, 尤其以肝气郁结为发病前提, 痰气热瘀结于食道是其病理产物。《证治汇补》认为: “忧郁失志, 及膏

梁厚味, 醇酒淫欲, 而动脾胃肝肾之火, 致令血液衰耗, 胃脘枯槁, 气郁成火, 液凝为痰。痰火相因, 妨碍食道, 饮食难进, 噎膈所由成也……”。徐灵胎《临证指南医案·噎膈反胃》言: “噎膈之证, 必有瘀血、顽痰、逆气, 阻膈胃气。”可见, BE 的病因病机多由饮食不节、情志不畅及脏腑不调等相互影响, 互为因果而致实证气滞、痰阻、血瘀、热毒互结及虚证气虚、阴伤、津伤、血亏等, 实邪交阻于胃及食道, 致胃失和降, 腑气不通, 阻滞食道, 使食道狭窄而渐成本病; 虚则失于濡润, 食道干涩而渐成本病。

3 辨证论治

齐洪军^[9]提出 BE 患者治疗上以开郁行气、活血化痰、化痰散结、清热解毒、和胃降逆、滋阴润燥为本病的治疗大法, 在治疗过程中始终不忘顾护胃阴及胃气, 养血、滋阴、润燥应贯穿于本病治疗过程的始终。因 BE 症状类似胃食管反流病, 沈建冲^[6]等从胃食管反流病的治疗研究中总结经验, 将 BE 辨证分型为肝郁气滞型, 治宜疏肝解郁, 和胃降逆, 方用疏肝和胃汤; 痰气交阻型, 治宜理气化痰, 软坚散结, 方用枳实薤白桂枝汤加味; 瘀血阻滞型, 治宜活血化痰, 行气破结, 方用血府逐瘀汤加味; 热毒内结型治宜清热解毒, 泻火通便, 方用泻心汤加味; 阴虚血燥型治宜滋阴润燥, 养血生津, 方选玉女煎加味。脾气虚弱型较少, 常兼夹于其它证型之中, 可加健脾益气之药味辅助。祁友松^[7]根据 BE 的不同的阶段及症状辨证分型为: ①肝胃不和证: 法拟疏肝和胃降逆, 方用四七汤合左金丸加味; ②痰湿阻胃证: 法拟化痰和胃降逆, 方用启膈散合苦桂术甘汤加味; ③瘀血内结证: 法拟化痰和胃降逆, 方用通幽汤合失笑散加味; ④脾气虚衰证: 法拟健脾和胃降逆, 方用补气运脾丸合旋覆代赭汤加味; ⑤津亏热结证: 法拟养阴和胃降逆, 方用麦门冬汤合益胃汤加味。以上各证型中兼有热 (毒) 盛者, 可选加蒲公英、白花蛇舌草、黄连等; 疼痛甚者加玄胡、香附、芍药甘草汤; 热结便秘结者可选加麻仁、郁李仁、松子仁、桃仁、大黄等药。彭卓崑^[10]基于肝气郁结将 BE 分为肝胃不和型、肝胃郁热型、肝郁痰凝型、肝郁血瘀型、肝郁脾虚型、肝郁阴伤型。治疗首选疏肝解郁法, 可根据证型配合和胃降逆、清热解毒、开郁化痰、化痰行滞、抑肝扶脾、养阴润燥、软坚散结等。曹景龙^[4]将 BE 辨证分型为: 七情郁结治以宽中理气, 方选香砂宽中丸; 痰气胶阻, 治以清火清痰, 轻者方选大半夏汤加竹沥治之, 重者来复丹下之; 瘀血积滞, 治以化痰导滞, 方用滋血润丸; 脾气虚衰, 治以健脾益气, 方选补气运脾丸; 胃阴亏少治以清热养阴, 方用二冬二母汤。但上述医家均未行临床试验, 无明确有效及逆转 BE 食管粘膜病变的证据。朱建江^[8]分别运用疏肝和胃泄浊 (方选柴胡疏肝散合丁香散加味)、健脾益胃降浊 (方用四君子汤合旋覆代赭汤加味)、导滞降胃通浊法 (方选小承气汤加味) 三法分别治疗三例 BE 患者, 每服 70 余剂后复查胃镜均见 Barrett 征象消失。

4 验方治疗

饶振芳^[3]使用半夏泻心汤治疗 1 例 BE 患者共服 17 剂后症状明显缓解, 但未记录内镜下粘膜变化。刘刚^[5]等研究苓桂半夏汤加味治疗 BE 3 个月后判定疗效。结果共 48 例无反流症状 BE 患者中, 痊愈 14 例, 显效 18 例, 有效 14 例, 无效 2 例, 有效率 95.83%。王俊^[12]等观察清肝健脾方治疗 Barrett 食管的临床疗效, 同时观察 Cdx2 和 p38MAPK 表达情况。其中 A 组给予清肝健脾方剂 + 莫沙必利分散治疗 28 例; B 组给予雷贝拉唑肠溶胶囊 + 莫

(下转第 125 页)

基因表达分析的基础。然而,细胞异质性的存在增加了系统的污染物,降低了肿瘤特异性基因的表达^[14]。

5 癌症的诊断与预防

肿瘤的基因突变与肿瘤的复发、进展、治疗反应和临床结果有关。缺乏纯细胞群往往是临床应用突变分析的障碍,找到有效的突变检测是病理学专家正在攻克的难题。肝局灶性结节性增生的生物学特性尚未明确,Zheng 等人借助 LCM 技术分析 15 例女性患者局灶性结节性增生的临床资料。在 13 例资料女性病例中,有 4 例表现出 x 染色体失活的非随机模式,与单克隆起源一致。所有局灶性结节性增生病例均未检测到 TP53 突变。数据显示相当一部分局灶性结节性增生病灶为单克隆起源,提示其为肿瘤而非反应性的^[15]。通常,上皮成分只占整个前列腺的 10%。前列腺癌通常以浸润的方式生长,个别肿瘤腺泡浸润间质,直接侵犯相邻的良性前列腺。在确保无恶性细胞污染的情况下,利用 LCM 识别癌细胞的分子突变。对循环肿瘤细胞(CTC)进行蛋白组学分析为疾病进展和 CTC 在癌症转移中的意义提供重要见解。Zhu Y 等人通过免疫密度梯度离心法分析从全血中富集的 CTC 整体蛋白表达谱,采用 LCM 技术对富集的 CTC 加以纯化和收集,然后利用基于纳米滴的平台进行加工、制备和分析。对一组前列腺癌特异性蛋白进行识别和定量分析,用于区分特定的 CTC 和白细胞^[16]。

6 总结

目前 LCM 技术的分辨率仍处于单细胞水平,未来的技术将支持细胞器和亚细胞结构的显微切割。下一个前沿将是活体组织激光显微解剖。活体组织显微切割为研究正常干细胞、肿瘤干细胞、胚胎或发育中的组织相互作用的细胞群的分子特性提供了新途径。

参考文献

- [1] Espina V, Heiby M, Pierobon M, et al. Laser capture microdissection technology[J]. *Expert Rev Mol Diagn*,2007,7(5): 647-57.
- [2] Benoyahu D, Akavia UD, Socher R, Shur I. Gene expression in skeletal tissues: application of laser capture microdissection[J]. *J Microsc*,2005,220(Pt 1): 1-8.
- [3] Leethanakul C, Patel V, Gillespie J, et al. Gene expression profiles in squamous cell carcinomas of the oral cavity: use of laser capture microdissection for the construction and analysis of stage-specific cDNA

- libraries[J]. *Oral Oncol*,2000,36(5): 474-83.
- [4] Podgorny OV, Lazarev VN. Laser microdissection: A promising tool for exploring microorganisms and their interactions with hosts[J]. *J Microbiol Methods*,2017,138: 82-92.
- [5] Arion D, Unger T, Lewis DA, Mirnics K. Molecular markers distinguishing supragranular and infragranular layers in the human prefrontal cortex[J]. *Eur J Neurosci*,2007,25(6): 1843-54.
- [6] Demuth T, Reavie LB, Rennett JL, et al. MAP-kinase 3 and p38 drive glioma invasion and progression and predict patient survival[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007,6(4): 1212-22.
- [7] Buckanovich RJ, Sasaroli D, O'Brien-Jenkins A, et al. Tumor vascular proteins as biomarkers in ovarian cancer[J]. *J Clin Oncol*,2007,25(7): 852-61.
- [8] Zou B, Zhu W, Liu H, Wang S, Zhu H. Identification and Functional Evaluation of miR-4633-5p as a Biomarker and Tumor Suppressor in Metastatic Melanoma[J]. *Cell Physiol Biochem*,2018,49(4): 1364-1379.
- [9] Oku Y, Shimoji T, Takifuji K, et al. Identification of the molecular mechanisms for dedifferentiation at the invasion front of colorectal cancer by a gene expression analysis[J]. *Clin Cancer Res*,2008,14(22): 7215-22.
- [10] Sabo E, Meitner PA, Tavares R, et al. Expression analysis of Barrett's esophagus-associated high-grade dysplasia in laser capture microdissected archival tissue[J]. *Clin Cancer Res*,2008,14(20): 6440-8.
- [11] Savci-Heijink CD, Kosari F, Aubry MC, et al. The role of desmoglein-3 in the diagnosis of squamous cell carcinoma of the lung[J]. *Am J Pathol*,2009,174(5): 1629-37.
- [12] Kosari F, Munz JM, Savci-Heijink CD, et al. Identification of prognostic biomarkers for prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(6): 1734-43.
- [13] Mao L, Lee DJ, Tockman MS, et al. Microsatellite alterations as clonal markers for the detection of human cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,1994,91(21): 9871-5.
- [14] Maitra A, Gazdar AF. Tissue microdissection and processing[J]. *Cancer Treat Res*, 2001,106: 63-84.
- [15] Zheng S, Cummings OW, Saxena R, et al. Clonality and TP53 mutation analysis of focal nodular hyperplasia of the liver[J]. *Am J Clin Pathol*, 2010,134(1): 65-70.
- [16] Zhu Y, Podolak J, Zhao R, et al. Proteome Profiling of 1 to 5 Spiked Circulating Tumor Cells Isolated from Whole Blood Using Immunodensity Enrichment, Laser Capture Microdissection, Nanodroplet Sample Processing, and Ultrasensitive nanoLC-MS[J]. *Anal Chem*,2018,90(20): 11756-11759.

(上接第 123 页)

沙必利分散片同治疗 21 例;C 组给予铝镁加混悬液 + 莫沙必利分散片同治疗 19 例。其中总有效率分别为 92.86%、80.95%、78.95%,各组经统计学处理, A 组总有效率优于 B 组、C 组总有效率 ($P < 0.05$), B 组与 C 组之间无明显差异 ($P < 0.05$)。结果清肝健脾方能够有效的缓解 Barrett 食管相关症状,逐步修复受损黏膜,并能降低磷酸化的 p38MAPK 蛋白和 Cdx2 表达。郭文洁^[13]等使用补清养胃汤治疗 Barrett 食管(脾虚胃热型,补气养阴,清热化淤) 4 例约一年后复查胃镜见 BE 消失。曹景龙^[14]总结治疗 BE 的单方验方:(1)取老牛涎沫,如枣核大,置水中饮之。(2)杵头上糠,细末蜜丸,弹子大,非时含一丸,咽津。(3)黑驴尿一盅,服之。亦有记载服白马尿者。(4)干柿饼连蒂捣为细末,酒调服。(5)魏灵丹:阿魏、五灵脂等分为末,狗胆汁和为丸,如绿豆大,白滚汤或姜汤下。但治疗疗效不明确。

5 总结

目前对于中医治疗 BE 的研究多是单方验方研究,对于其作用机制的研究尚少,且总的样本量及研究方向不多,在以后的研究中建议增大样本量,探索更多研究方向及有效方法。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会.Barrett 食管诊治共识(2011 修订版,重庆)[S].

- 中华消化内镜杂志,2011,28(8):421-422.
- [2] 张军.Barrett 食管和腺癌[J]. *中华消化内镜杂志*,2011,28(8):431-432.
- [3] 吴东南,范世平,肖政,等.饶振芳运用半夏泻心汤加味治疗 Barrett 食管经验[J].2016,38(6):25-26.
- [4] 曹景龙.Barrett 食管可从噎证论治[J]. *吉林中医药*,2004,24(12):37.
- [5] 刘刚,陈宝财,康玉杰,等.苓桂半夏汤加味治疗无反流症状 Barrett 食管临床观察[J]. *河南中医*,2017,37(9):1637-1639.
- [6] 沈建冲,朱曙东,叶淑云.Barrett 食管的辨证论治探讨[J]. *新中医*,2013,45(3):12-14.
- [7] 祁友松,邢燕玲.试探 Barrett 食管的中医病机及辨论王施台台[J]. *中医临床研究*,2014,6(23):32-33.
- [8] 朱建江.Barrett 食管辨治三法[J]. *浙江中医杂志*,2013,48(1):24-25.
- [9] 齐红军.浅探 Barrett 食管的中医病因病机及治则治法[J]. *上海中医药杂志*,2008,42(8):27-28.
- [10] 彭卓嵩.Barrett 食管从肝论治[J]. *云南中医中药杂志*,2012,33(1):10-11.
- [11] 李翌萌,阎超,白长川.白长川谈中医药治疗 Barrett 食管[J]. *世界中西医结合杂志*,2016,11(8):1063-1066.
- [12] 王俊,孙懿,黄雅慧,等.清肝健脾方治疗 Barrett 食管临床疗效及其对 Cdx2 和 p38MAPK 的表达影响[J]. *中华中医药学刊*,2016,34(2):496-498.
- [13] 郭文洁,赵志华,艾茜,等.补清养胃汤治疗 Barrett 食管 4 例[J]. *现代中西医结合杂志*,2012,21(25):2804-2805.