

· 专题:双清论坛“用现代科学解读中医学原理”·

胆汁酸驱动消化道炎症癌转化及中医药防治策略^{*}

刘宇婧 徐汉辰^{**} 季光^{**}

上海中医药大学脾胃病研究所/附属龙华医院,上海 201203

[摘要] 消化道肿瘤在全球肿瘤发病和死亡排行榜上多年位居前列,更是我国高发肿瘤,极大的威胁着人民的生命健康。常见消化道肿瘤包括肝癌、胃癌、结直肠癌、食管癌等,均为典型的炎症依赖性肿瘤,其发生过程伴随着炎症微环境的浸润及炎—癌演变过程。因此,探究炎症转化的驱动因素及寻找能有效靶向炎症向癌症转化关键节点的干预策略,从而控制消化道肿瘤的发生是关键科学问题。作为机体重要代谢物之一的胆汁酸,除了能发挥其正常生理功能外,还能在消化道炎症癌转化进程中发挥重要作用。调节胆汁酸代谢是消化道炎症癌转化防治的关键环节,同时以中医肝脾理论以及肠肝轴学说为理论依据,探讨通过胆汁途径抑制消化道炎症转化的防治策略。本文就胆汁酸驱动消化道炎症癌转化的具体机制以及中医药防治策略进行相关论述,并进行了分析与展望。

[关键词] 消化道肿瘤;炎症转化;胆汁酸;肝脾理论;肠肝循环

1 消化道肿瘤是我国亟待解决的重大难治性疾病

消化道肿瘤是原发于消化道的恶性肿瘤的总称,常见的包括食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、胆囊癌、胆管癌、结直肠癌^[1]。消化道肿瘤位于全球肿瘤发病率第二位,每年新发 90 万例,死亡 17 万例,多为 50 岁以上者,但低龄化趋势明显,40 岁以下人群的发病率逐步上升^[2]。

我国的消化道肿瘤发病率和死亡率居高不下,在排名前 10 的高发肿瘤中,消化道肿瘤占据 5 个,分别为结直肠癌、肝癌、胃癌、食管癌、胰腺癌^[3]。根据 2022 年全球癌症数据库(Globocan)的最新数据提示,中国每年因癌症死亡的 300 万人中,消化道肿瘤的死亡人数占比高达 48%^[4]。而消化道肿瘤早期症状隐匿性强,绝大部分的消化道肿瘤在早期无典型症状,约 85% 患者在确诊时已经为中晚期^[5]。晚期患者的治疗多以放化疗为主,但由于耐药性、严重不良反应以及相关并发症,大多数晚期患者预后较差。



季光 上海中医药大学校长。研究方向为代谢性炎症和肿瘤发生的病证生物学。主持国家重大科技专项、国家“863”计划、国家自然科学基金等多项国家级课题。获部市级科技进步一等奖 3 项,研发并转让国家新药及临床批件 6 项,主持编写行业指南 8 项。发表论文 300 余篇。



徐汉辰 上海中医药大学附属龙华医院研究员,上海中医药大学脾胃病研究所副所长。主要从事中医药防治消化系统疾病的应用基础与临床转化研究。主持国家自然科学基金优秀青年科学基金项目等 6 项科研项目,发表论文 30 余篇,获科技奖 3 项,授权专利 2 项。



刘宇婧 上海中医药大学博士。主要从事中医药防治消化系统肿瘤的临床与基础研究。参与国家自然科学基金等 4 项科研项目,发表论文 13 篇。

与高发病率成反比的是我国早期消化道肿瘤检

收稿日期:2024-01-24;修回日期:2024-04-26

^{*} 本文根据国家自然科学基金委员会第 331 期“双清论坛”讨论的内容整理。

^{**} 通信作者,Email: jiliver@vip.sina.com; hanson0702@126.com

本文受到国家自然科学基金项目(82320108022,82322076)的资助。

出率极低,不足10%,从而影响了消化道肿瘤的生存预后。早期消化道肿瘤大部分可通过内镜下进行微创治疗以实现治愈,5年生存率超过90%^[6]。因此,早期筛查与早期干预对于消化道肿瘤防控极为重要。同时,寻求更加高效、副作用低的治疗策略依然是当前研究的重点。随着我国中医药事业的长足发展,越来越多中药方剂及其有效成分被证实可以在早期通过多途径、多靶点有效抑制肿瘤细胞,从而发挥中医药抗消化道肿瘤的作用。由于常见消化道肿瘤均为典型的炎症依赖性肿瘤,其发生过程伴随着炎症微环境的浸润及炎—癌演变过程,因此,炎癌转化作为消化道肿瘤的主要发生途径或成为防治消化道肿瘤的关键突破点。

2 炎癌转化是消化道肿瘤的主要发生途径

研究表明,约有20%的恶性肿瘤由炎症发展转变而来^[7]。肿瘤相关的炎症能够通过促进血管新生和转移,持续性的炎性微环境通过触发某些特殊的基因突变来诱发肿瘤产生,如肺癌、肝癌、大肠癌等^[8]。同时,慢性炎症通过基因毒性、异常组织修复、增殖反应、侵袭和转移等过程与癌症的发展密切相关,在炎癌转化过程中转录激活因子如STAT3和核因子 κ -B(NF- κ B)被激活^[9]。消化道肿瘤作为临床常见的重大难治性疾病,其发生过程与炎症密不可分,多项证据表明该类肿瘤可从炎症逐渐发展而来,即属于“炎—癌”转化疾病。常见的消化道癌前疾病包括萎缩性胃炎、Barrett食管、溃疡性结肠炎等。

慢性萎缩性胃炎是一种胃癌前疾病,指胃黏膜上皮遭受反复损害,出现胃固有腺体减少的慢性疾病。萎缩性胃炎患者的胃癌年发生率为0.1%~0.25%^[10],随着病理上萎缩、肠上皮化生、异型增生的发生,癌变风险逐渐增加。慢性萎缩性胃炎的转归与胃癌的发生存在密切关联,Correa等^[11]提出“慢性浅表性胃炎—慢性萎缩性胃炎—肠上皮化生—上皮内瘤变—胃癌”的转变模式。慢性萎缩性胃炎可导致胃黏膜的血管层结构发生改变,导致血管增生、直径扩大,从而促进了炎性渗漏发生,通过内镜检测发现此类血管无法有效运输和分配血液^[12],这与胃癌病例的胃黏膜血管层结构变化一致^[13]。这表明慢性萎缩性胃炎导致的胃黏膜结构异常和功能障碍以及血管系统的建立为胃癌的发生提供了前提条件。针对存在慢性萎缩性胃炎病灶的胃癌病例进行分析发现,癌细胞更倾向于在黏膜水

平或垂直方向扩散^[14],这种扩散方式可导致更广泛的肿瘤范围。目前临床仍缺乏有效的干预药物,根除幽门螺旋杆菌是最主要的治疗方法,但其对逆转肠上皮化生病理改变的作用仍存在争议^[15]。

Barrett食管指食管下端有不正常的柱状上皮覆盖,是唯一公认的食管腺癌前病变,一般认为其发生与胆汁反流密切相关。国内外研究均发现约70%的反流性食管炎患者有单纯或混合性胆汁反流,而Barrett食管患者的胆汁反流发生率则更高^[16]。按中国人反流性食管炎发生率在1.92%左右^[17]推算,我国成人食管内胆汁反流的患者数应在1400万以上。目前,Barrett食管发生的具体机制尚不明确。Weaver等人发现,Barrett食管患者的样本中,有一半的样本在26个食管腺癌驱动基因中显示突变,包括典型癌症驱动基因的突变,如ARID1A、CDKN2A和SMARCA4^[18]。同时,有研究证实食管长期暴露于高浓度胆汁酸(Bile Acid, BA)易诱发Barrett食管甚至食管腺癌^[19]。

溃疡性结肠炎是一种以直肠、结肠黏膜及黏膜下层炎症为特征的慢性非特异性疾病。其特点是黏膜炎症始于直肠并以连续方式在结肠中向近端延伸。与一般人群相比,患有长期和(或)广泛溃疡性结肠炎的患者,患结直肠癌的风险增加。一项荟萃分析表明,溃疡性结肠炎患者患结直肠癌的10年累积概率为2%,20年为8%,30年为18%^[20]。溃疡性结肠炎人群的结直肠癌发病率是非溃疡性结肠炎人群的2~3倍,肠炎和基因缺陷协同作用可以显著增加肠癌的发生和发展。有研究发现,利用肠道病菌类柠檬酸杆菌(*Citrobacter Rodentium*)感染小鼠产生溃疡性结肠炎,且溃疡性结肠炎小鼠在miR-34a缺失时可合并肠癌,揭示了溃疡性结肠炎向肠癌演变的潜在机制^[21]。

胃癌、食管腺癌、结直肠癌作为发病率和死亡率均较高的消化道肿瘤,其发生发展过程中均有炎症浸润。炎癌转化作为多种消化道肿瘤发生的必经过程,其重要程度不言而喻。探索消化道炎癌转化的具体机制是我们防治消化道肿瘤的重中之重。

3 胆汁酸代谢在消化道炎癌转化中发挥重要作用

胆汁酸是胆汁的主要成分,是胆固醇经肝组织代谢的最终产物,通过肠肝循环在脂类的消化吸收及排泄胆固醇中发挥重要作用。胆汁酸由初级胆汁酸胆酸(Cholic Acid, CA)和鹅去氧胆酸

(Chenodeoxycholic Acid, CDCA) 以及次级胆汁酸脱氧胆酸 (Deoxycholic Acid, DCA) 和微量石胆酸 (Lithocholic Acid, LCA) 组成。初级胆汁酸是由肝脏中的胆固醇合成^[22]。胆汁酸合成是一个多步反应, 涉及位于内质网、线粒体、细胞质和过氧化物酶体中的酶。胆汁酸还能作为一种信号分子激活胆汁酸核受体法尼醇 X 受体 (Farnesoid X Receptor, FXR), 继而调节胆汁酸和胆固醇的代谢^[23]。胆汁酸受体有 2 种类型: FXR 和 G 蛋白偶联受体 (G Protein-Coupled Receptors, GPCRs)。胆汁酸与受体结合后, 通过调节相应胆汁酸信号通路参与胆汁酸代谢、糖脂代谢、药物代谢和解毒反应以及某些能量代谢和炎症过程等多种生理功能的调节^[24]。在肝脏合成的胆汁酸随胆汁排入肠腔后, 排入肠道的胆汁酸 (包括初级与次级、结合型与游离型) 约 95% 以上被肠道重吸收, 重吸收的胆汁酸经门静脉入肝, 在肝内由游离胆汁酸重新转变为结合胆汁酸, 与重吸收及新合成的结合胆汁酸一起重新随胆汁排入肠道。胆汁酸在肝和肠之间不断循环的过程称为胆汁酸的肠肝循环^[25]。

近年来, 大量研究发现胆汁酸除了发挥其正常生理功能外, 还参与到消化道肿瘤的炎癌转化中, 并发挥重要作用 (表 1)。胆汁酸代谢与消化道肿瘤之间的关系涉及 DNA 损伤、细胞增殖、炎症和微生物群调节的组合, 胆汁酸—微生物群串扰在促进消化道肿瘤炎癌转化中发挥了重要的作用。原发性和继发性胆汁酸的种类和浓度影响胃肠道环境。部分次级胆汁酸, 尤其是 DCA 浓度的升高, 与通过诱导 DNA 损伤和炎症促进致癌有关^[26]。此外, DCA 可引起胃肠道细胞 DNA 损伤, 而持续的 DNA 损伤可导致突变积累, 促进消化道肿瘤的发生^[27]。胆汁酸可通过与 FXR 和 TGR5 等受体相互作用调节细胞增殖和凋亡。胆汁酸可促进胃肠道炎症, 形成促致癌微环境, 加速炎癌转化的发生^[28]。胆汁酸可以影响肠道微生物群的组成, 肠道微生物群的失调可能导致炎症和次生代谢物的产生, 进而与消化道肿瘤发生密切相关。

临床研究发现, 肝癌患者血清胆汁酸谱存在显著性改变, 且血清胆汁酸水平的异常变化对肝细胞癌的早期鉴别诊断具有重要参考价值, 如 CDCA 已被证实可作为诊断肝细胞癌的潜在生物标志物^[29]。在 I 期肝癌组织中, FXR 表达水平已显示降低至正常肝组织水平中的 40%, 并且在疾病后期仍在逐渐降低^[30]。肝脏炎症期间 FXR 信号传导减少导致肝

脏转运蛋白功能下降, 引起肝胆胆汁酸隔离增强和持续炎症, 从而促进肝癌的发展^[31]。胆汁酸可以直接破坏质膜并引起蛋白激酶 C 的激活, 进而激活 p38 MAPK 通路, 导致 p53 和 NF- κ B 的激活增加, 最终导致细胞凋亡增加和炎症^[32]。全身 FXR 缺乏的小鼠会自发产生肝脏肿瘤^[33], 但肝脏特异性 FXR 缺乏的小鼠却不会发生自发性肝脏肿瘤, 原因是: 在缺乏肝脏 FXR 的情况下, 小鼠的肠道中 FXR 的进一步表达, 同时恢复胆汁酸稳态, 抑制了肝癌的发展^[34]。这表明肝脏特异性 FXR 缺乏可能仅作为肿瘤引发剂, 而肿瘤的发展需要进一步增加胆汁酸水平^[35]。另一方面, 疏水性胆汁酸浓度的增加会导致肝细胞中的线粒体损伤和细胞膜破坏, 最终通过活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 水平增加以及 NF- κ B 激活导致肝癌的发展^[36]。

关于胃癌的发生, 目前普遍认为幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 感染是最重要的因素。然而, 流行病学研究显示, 部分胃癌患者并无 HP 感染, 已有一些报道指出根除 HP 不能阻止胃癌的发生、发展, 也不能减少胃癌的发生率^[37], 且已有较多证据证明胆汁反流与胃癌密切相关。有研究证实, 胆汁酸反流确实能通过激活 IL-6/JAK1/STAT3 通路促进胃癌前病变的发生^[38]。一项多中心研究结果表明, 胃粘膜肠上皮化生是胃癌最重要的癌前病变, 胃内高浓度的胆汁酸是导致肠上皮化生的独立危险因素。胆汁酸及胆盐可破坏胃黏膜的黏液—碳酸氢盐屏障, 导致 H⁺ 反渗, 并且在低 pH 值的情况下, 将反流入胃的结合型胆汁酸分解成具有细胞毒性的次级胆汁酸和游离型胆汁酸, 可直接损伤胃黏膜并诱发胃粘膜肠上皮化生^[39]。除此之外, 反流会造成肠道细菌的菌群移位, 导致胃内微生物菌群紊乱, 从而加重黏膜炎症反应, 甚至癌变。

表 1 胆汁酸驱动消化道炎癌转化的机制总结

	机制	下游位点
EGFR	ROS/Raf/MEK	ERK/MAPK
	PI3K-AKT/NF- κ b	MUC2/MSK1/CRE8
	Wnt/ β -catenin	Nur77
Wnt	PCI	
	Wnt/Ca ²⁺	
Erk1/2	P-STAT3	IL-8
	Caspase-3	
Bax	K-ras/cox-2	
	ERK-EGFR	

结直肠癌作为典型的炎癌转化性疾病,其最经典的发生途径是正常上皮—腺瘤—腺癌演进过程,约有85%的结直肠癌经由这一演进过程形成。慢性炎症,例如溃疡性结肠炎,也会增加结直肠癌发展的风险。炎症可导致ROS产生和DNA损伤,可促进癌细胞生长和存活的炎症信号通路的激活^[40]。而肠道作为胆汁酸代谢的主要场所之一,胆汁酸相关代谢与肠道炎症也存在着复杂联系。次级胆汁酸可通过肠道菌群紊乱、激活胆汁酸受体、诱导炎症和诱导DNA损伤^[22],进而促进结直肠癌发生。高脂饮食和胆囊疾病可增加肠腔内次级胆汁酸含量,尤其是DCA水平。另一方面,DCA也被报道参与肠道代谢和促进肠道炎症反应。DCA衍生物可影响Treg细胞,从而促进结直肠癌^[41]的发生和发展。随着结直肠癌发生,BAs的代谢产物DCA和LCA显著增加,DCA的疏水性能够促进肠道通透性和基因毒性效应,肠道黏膜因此暴露于胆汁酸的攻击下,从而触发局部炎症产生,进一步发展为结直肠癌。与健康个体相比,溃疡性结肠炎患者的次级胆汁酸水平降低^[42],这是由于厚壁菌门细菌(例如,梭菌属)丰度的减少导致次级胆汁酸对肠上皮细胞的抗炎作用丧失,从而加剧了慢性炎症。在由右旋糖酐硫酸钠(Dextran Sulfate Sodium, DSS)和三硝基苯磺酸(Trinitrobrnzen Sulfonic Acid, TNBS)诱导建立的两种实验性结肠炎小鼠模型中,肠道FXR激活可减少炎症并保留肠道屏障功能^[43];在这两种模型中,FXR激动剂INT-747均逆转了杯状细胞的减少,降低了炎症免疫细胞浸润,并降低了肠上皮的通透性。

4 中医药通过胆汁途径抑制消化道炎症转化的防治策略

4.1 中医“肝脾”理论与胆汁酸驱动的消化道炎症转化

胆汁酸作为胆汁的主要成分,中医认为:胆汁乃肝之余气所化,胆汁的分泌和排泄受肝气疏泄功能的影响。诚如戴起宗所说:“胆之精气,则因肝之余气溢人于胆,故(胆)藏在短叶间,相并而居,内藏精汁三合,其汁清净”(《脉诀刊误·卷上》)。胆汁酸的异常分泌与肝失疏泄关系密切。《金匱要略》又载:“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”。同时《临证指南医案》有言:“肝病治胃,人之所病,为七情、饮食所伤者最多,七情不节伤于肝,饮食失调伤于脾胃,故临证中肝与脾胃之病独多”。因而,从中医角度解析胆汁酸驱动的消化道炎症转化,认为其病因主要包括

多因素体内虚,饮食失调、六淫邪毒、七情内伤等,导致肝失疏泄、脾失健运。

现代医学认为肝脏和胃肠道在解剖学和功能上存在内在联系,它们之间可通过胆道、门静脉和体循环等进行双向交流,“肠—肝”轴体现了肝脏和胃肠道、肠道微生物群落间的相互作用^[44]。同时,“肠肝轴”学说与中医以五脏为核心的中医经典藏象理论中的“肝脾”理论有异源同理之妙。

现代医学中的消化道功能与中医“脾胃”功能类似。《素问》中有云:“脾、胃、大肠、小肠……仓廩之本……通于土气”。肠道菌群作为人体胃肠道功能的重要组成部分,同时也是“肠肝轴”的组成之一,其主要功能体现于食物消化、吸收、排泄等方面^[45]。《医学入门》曰:“肝与大肠相通,脾与小肠相通”;肝主疏泄,协调二便,大肠的传导作用,依赖肝之疏泄,若肝失疏泄,则影响肠道菌群,因而中医认为“肝与大肠相通”,这与现代“肠肝轴”学说谋而合。由此可见,中医“肝脾”理论在消化道微生态平衡中发挥重要作用。基于“肠肝轴”学说,通过调和肝脾能调节肠道菌群,从而有效干预胆汁酸驱动的消化道炎症转化。

4.2 肠道菌群与胆汁酸的交互作用

肠道菌群对于维持正常人体功能发挥了重要作用,肠道菌群失调可引起胆汁酸代谢失衡^[46],从而导致胆汁酸驱动的消化道炎症转化过程进展。胆汁酸驱动的消化道炎症转化常伴有肠道菌群失调,且肠道菌群失调会加重消化道炎症转化^[47]。肠道菌群作为肠肝轴的一部分,能够参与胆汁酸代谢同时影响消化道炎症转化过程。饮食、生活习惯、环境因素、感染等多种因素都会引起肠道菌群失调^[48]。肠道菌群与胆汁酸之间存在交互作用,胆汁酸的分泌能够促进肠道中依赖胆汁酸代谢的细菌生长,同时又能够抑制对胆汁敏感的肠道菌群生长。胆汁酸对肠道菌群的双重作用主要通过激活FXR实现^[49]。FXR在肝脏、肠道、脂肪、胰腺和肾脏等组织中均有表达,肠道菌群失调同时也可能影响FXR信号^[50],而FXR在调节胆汁酸的肠肝循环中也起着重要作用。

有多项研究表明,高脂饮食可改变肠道菌群组成,从而导致次级胆汁酸特别是脱氧胆酸的增加^[51]。在脱氧胆酸诱导肠道炎症过程中,肠道菌群多样性明显下降,表明肠道内高浓度脱氧胆酸可加重肠道菌群失调现象^[52]。肠道菌群在胆汁酸的生物转化中扮演了重要角色,例如,肠道细菌中的胆汁

酸水解酶(Bile Salt Hydrolases, BSH)在胆汁酸修饰中起关键作用,是肠道黏膜防御的重要调节分子^[53]。因而,肠道菌群与胆汁酸之间存在交互作用,这种交互作用在消化道炎症转化的进展中起着关键作用。

中医在治疗消化道疾病方面强调“调和肝脾”,以调控肠道菌群为切入点,深入探讨调和肝脾对胆汁酸驱动的消化道炎症转化防治作用,为中西医结合防治消化道疾病提供了新的视角。

4.3 调和肝脾抑制胆汁酸驱动的消化道炎症转化

基于中医“肝脾”理论以及“肠肝轴”学说,运用中医药调和肝脾,能够调节肠道菌群和胆汁酸代谢,进而通过胆汁途径抑制消化道炎症转化。《血证论》曰:“木之性主于疏泄,食气入胃,全赖肝木之气以疏泄之而水谷乃化,设肝之清阳不升,则不能疏泄水谷,渗泄中满之症在所难免”。《脾胃论》载:“百病皆由脾胃衰而生也”。肝疏泄得畅基于脾运化之功,反之,脾运化得健依赖于肝之疏泄。无土则木不生,脾虚失运,影响肝之生理功能,进而影响胆汁酸代谢,驱动消化道炎症转化进程。脾虚又易受肝之所乘,进一步加重肝脾不调,而致出现肝病及脾、脾病伤肝、肝脾同病,导致胆汁酸代谢失衡,肠道菌群紊乱,消化道炎症转化进展。

肝主疏泄与脾主运化,在维持肠道微生态平衡中发挥重要作用。中医药从“肝脾”角度论治,在一定程度上能够调节肠道菌群,改善胆汁酸代谢异常,以达到抑制消化道炎症转化的目的。研究表明,调肝理脾经典方四逆散能够改善小鼠肠道菌群紊乱和内毒素血症,减轻肝内脂肪变和炎症反应;可通过调节“肠—肝”轴的病理变化发挥保护肝损伤作用,从而避免肝脏炎症转化发展。研究发现四逆散干预溃疡性结肠炎小鼠后,可降低促炎因子如 γ 干扰素、IL-12、TNF- α 和IL-17等的表达水平,并促进小鼠结肠中抗炎因子IL-10的产生^[54],提示四逆散可通过调节促炎和抗炎因子的平衡,显著改善小鼠结肠炎的病变程度,从而避免肠道炎症转化进展。当归芍药散为仲景调和肝脾之祖方,具调肝养血、健脾利湿之功效,主治肝脾两虚、血瘀湿滞之证。有相关临床研究证实^[55],当归芍药散治疗肝硬化患者1个月后,发现患者肝脏储备功能及肝功能指标水平(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素)显著改善,其治疗总有效率为86.67%(26/30);且患者肠道双歧杆菌水平升高,大肠杆菌水平降低。因此,当归芍药散加味可通过调节肠道微生态失衡,修复肠道黏膜屏障以

及改善内毒素血症等多个方面治疗肝硬化。复方之外,黄芪、茯苓、柴胡等单味中药的使用同样具有调和肝脾,防治消化道炎症转化的作用:黄芪可以通过与甘草配伍发挥恢复肠道微生物群多样性、调节菌群丰度和结构、降低炎性小体表达的作用,从而改善小鼠肝脏炎症和胆汁淤积性肝损伤^[56];茯苓可通过调节肠道菌群改善肝脏脂肪变性,其成分茯苓多糖能够通过调节肠道丁酸盐水平或降低内毒素水平以调节肠道菌群,并影响肝脏脂肪合成或下调炎性通路维持免疫稳态^[57],从而抑制肝脏和肠道的炎症转化;柴胡的活性组分柴胡皂苷A和柴胡皂苷D可通过调节肠道微生物群结构和多样性,显著抑制TNF- α 、IL-6和IL-1 β 等促炎因子mRNA水平,提高抗炎因子IL-10表达水平,并通过增加黏蛋白mRNA水平保护肠道屏障以改善小鼠溃疡性结肠炎^[58]。

传统中医药在整体观和辨证论治的基础上,以调和肝脾为诊治的关键点,在与“肠肝轴”相关的消化道疾病的应用中取得了较好的治疗效果。以调和肝脾为要的诊治策略能够通过调节肠道微生态及免疫微环境,调节胆汁酸代谢,抑制消化道炎症转化,从传统中医药角度为消化道肿瘤拓宽了诊疗思路及药物选择。

5 总结与展望

炎症转化在消化道肿瘤发生发展过程中起到关键性的促进作用,而胆汁酸能够从多方面驱动消化道肿瘤的炎症转化过程,调控胆汁酸代谢能够成为延缓炎症转化进程从而抑制消化道肿瘤发生的治疗新靶点。然而,由于炎症转化过程的复杂性,胆汁酸驱动消化道肿瘤炎症转化的相关机制仍需要进一步探索。基于调和肝脾,本文探讨了中医药在防治消化道肿瘤方面的相关疗效,展示了“肝脾同调,治肝实脾”的中医特色,阐述了中医药维持胆汁酸代谢平衡的关键作用。中医药防治消化道炎症转化或将在胆汁酸代谢方向寻找到新的突破口,但其如何通过胆汁途径抑制消化道炎症转化的具体机制仍需持续探索和深入研究。

参 考 文 献

- [1] Gonzalez RS, Raza A, Propst R, et al. Recent advances in digestive tract tumors: updates from the 5th edition of the World Health Organization “blue book”. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2021, 145(5): 607—626.

- [2] Tong Y, Gao H, Qi Q, et al. High fat diet, gut microbiome and gastrointestinal cancer. *Theranostics*, 2021, 11: 5889—5910.
- [3] 王姗, 曹海龙, 鄢芳. 肠道微生态失衡与大肠肿瘤的发生. *中华内科杂志*, 2014, 53(5): 413—415.
- [4] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2024, 74(3): 229—263.
- [5] Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*, 2017, 66(4): 683—691.
- [6] 孙敏, 徐可, 万光升, 等. 中西医治疗调节大肠癌肠道菌群研究进展. *中华中医药杂志*, 2021, 36(2): 951—954.
- [7] Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*, 2020, 159(1): 335—349. e15.
- [8] Lu LL, Mullins CS, Schafmayer C, et al. A global assessment of recent trends in gastrointestinal cancer and lifestyle-associated risk factors. *Cancer Communications*, 2021, 41(11): 1137—1151.
- [9] Bray F, Jemal A, Grey N, et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008—2030): a population-based study. *The Lancet Oncology*, 2012, 13(8): 790—801.
- [10] Rugge M, Genta RM, Fassan M, et al. OLGA gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: a long-term follow-up study of 7436 patients. *The American Journal of Gastroenterology*, 2018, 113(11): 1621—1628.
- [11] Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *Journal of Digestive Diseases*, 2012, 13(1): 2—9.
- [12] Fornasarig M, Capuano A, Maiero S, et al. pCLE highlights distinctive vascular patterns in early gastric cancer and in gastric diseases with high risk of malignant complications. *Scientific Reports*, 2021, 11: 21053.
- [13] Capuano A, Andreuzzi E, Pivetta E, et al. The probe based confocal laser endomicroscopy (pCLE) in locally advanced gastric cancer: a powerful technique for real-time analysis of vasculature. *Frontiers in Oncology*, 2019, 9: 513.
- [14] Shin SY, Kim JH, Chun J, et al. Chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia surrounding diffuse-type gastric cancer: are they just bystanders in the process of carcinogenesis?. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0226427.
- [15] Piazuelo MB, Bravo LE, Mera RM, et al. The Colombian chemoprevention trial: 20-year follow-up of a cohort of patients with gastric precancerous lesions. *Gastroenterology*, 2021, 160(4): 1106—1117. e3.
- [16] Oh DS, Hagen JA, Fein M, et al. The impact of reflux composition on mucosal injury and esophageal function. *Journal of Gastrointestinal Surgery: Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 2006, 10(6): 787—796; discussion 796—797.
- [17] 柯美云. 胃食管反流病的研究进展. *临床内科杂志*, 2000, 17(2): 76—78.
- [18] Killcoyne S, Fitzgerald RC. Evolution and progression of Barrett's oesophagus to oesophageal cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2021, 21(11): 731—741.
- [19] Chen KH, Mukaisho KI, Sugihara H, et al. High animal-fat intake changes the bile-acid composition of bile juice and enhances the development of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma in a rat duodenal-contents reflux model. *Cancer Science*, 2007, 98(11): 1683—1688.
- [20] Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *The New England Journal of Medicine*, 2014, 370(14): 1298—1306.
- [21] Wang LH, Wang EG, Wang Y, et al. *miR-34a* is a microRNA safeguard for *Citrobacter*-induced inflammatory colon oncogenesis. *eLife*, 2018, 7: e39479.
- [22] Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, 2001, 48(4): 526—535.
- [23] Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annual Review of Biochemistry*, 2003, 72: 137—174.
- [24] Monte MJ, Marin JJG, Antelo A, et al. Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology. *World Journal of Gastroenterology*, 2009, 15(7): 804—816.
- [25] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2011, 61(2): 69—90.
- [26] Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, et al. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clinical & Translational Immunology*, 2016, 5(4): e73.
- [27] Sinha SR, Haileselassie Y, Nguyen LP, et al. Dysbiosis-induced secondary bile acid deficiency promotes intestinal inflammation. *Cell Host & Microbe*, 2020, 27(4): 659—670. e5.
- [28] Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nature Microbiology*, 2019, 4(2): 293—305.
- [29] Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature*, 2019, 569(7758): 655—662.
- [30] Jusakul A, Khuntikeo N, Haigh WG, et al. Identification of biliary bile acids in patients with benign biliary diseases, hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 2012, 13 Suppl: 77—82.
- [31] Wolfe A, Thomas A, Edwards G, et al. Increased activation of the Wnt/ β -catenin pathway in spontaneous hepatocellular carcinoma observed in farnesoid X receptor knockout mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2011, 338(1): 12—21.

- [32] Cuperus FJC, Claudel T, Gautherot J, et al. The role of canalicular ABC transporters in cholestasis. *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals*, 2014, 42(4): 546—560.
- [33] Mizuno S, Mikami Y, Kamada N, et al. Cross-talk between ROR γ t+ innate lymphoid cells and intestinal macrophages induces mucosal IL-22 production in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2014, 20(8): 1426—1434.
- [34] Yang F, Huang XF, Yi TS, et al. Spontaneous development of liver tumors in the absence of the bile acid receptor farnesoid X receptor. *Cancer Research*, 2007, 67(3): 863—867.
- [35] Degirolamo C, Modica S, Vacca M, et al. Prevention of spontaneous hepatocarcinogenesis in farnesoid X receptor-null mice by intestinal-specific farnesoid X receptor reactivation. *Hepatology*, 2015, 61(1): 161—170.
- [36] Kong B, Zhu Y, Li GD, et al. Mice with hepatocyte-specific FXR deficiency are resistant to spontaneous but susceptible to cholic acid-induced hepatocarcinogenesis. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2016, 310(5): G295—G302.
- [37] Péan N, Doignon I, Tordjmann T. Bile acids and liver carcinogenesis: TGR5 as a novel piece in the puzzle? *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2013, 37(3): 226—229.
- [38] 吴锋, 杨幼林, 房彧, 等. 幽门螺杆菌感染与胃癌相关性的研究进展. *现代生物医学进展*, 2014, 14(26): 5198—5200.
- [39] Wang SL, Kuang JL, Zhang HW, et al. Bile acid - microbiome interaction promotes gastric carcinogenesis. *Advanced Science*, 2022, 9(16): 2200263.
- [40] 张小雪, 占强, 安方梅. 胃癌前病变的发病机制及早期胃癌筛查方法的研究进展. *中华消化内镜杂志*, 2023, 40(11): 935—939.
- [41] Nakata K, Yamamoto M, Inagawa H, et al. Effects of interactions between intestinal microbiota and intestinal macrophages on health. *Anticancer Res*. 2013; 33(7): 2849—2853.
- [42] Thörn M, Bergström R, Kressner U, et al. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes & Control*, 1998, 9(2): 145—152.
- [43] Duboc H, Rajca S, Rainteau D, et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*, 2013, 62(4): 531—539.
- [44] Kuang JL, Wang JY, Li YT, et al. Hyodeoxycholic acid alleviates non-alcoholic fatty liver disease through modulating the gut-liver axis. *Cell Metabolism*, 2023, 35(10): 1752—1766.e8.
- [45] 李晓玲. 浅谈“治肝实脾”理论在非酒精性脂肪性肝病中的作用. *中西医结合肝病杂志*, 2019, 29(1): 63—64.
- [46] Xu MQ, Cen MS, Shen YQ, et al. Deoxycholic acid-induced gut dysbiosis disrupts bile acid enterohepatic circulation and promotes intestinal inflammation. *Digestive Diseases and Sciences*, 2021, 66(2): 568—576.
- [47] Winston JA, Theriot CM. Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota. *Gut Microbes*, 2020, 11(2): 158—171.
- [48] Jia W, Xie GX, Jia WP. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2018, 15(2): 111—128.
- [49] Sánchez B. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis: a role for bifidobacteria and lactobacilli? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2018, 15(4): 205.
- [50] Collins SL, Stine JG, Bisanz JE, et al. Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease. *Nature Reviews Microbiology*, 2023, 21(4): 236—247.
- [51] Lin S, Wang ST, Wang P, et al. Bile acids and their receptors in regulation of gut health and diseases. *Progress in Lipid Research*, 2023, 89: 101210.
- [52] Shi LS, Jin LH, Huang WD. Bile acids, intestinal barrier dysfunction, and related diseases. *Cells*, 2023, 12(14): 1888.
- [53] Rimal B, Collins SL, Tanes CE, et al. Bile salt hydrolase catalyses formation of amine-conjugated bile acids. *Nature*, 2024, 626(8000): 859—863.
- [54] 单佳铃, 胡伟琼, 谢勤, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨四逆散对溃疡性结肠炎与抑郁症“异病同治”的作用机制. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(1): 83—91.
- [55] 刘礼剑, 杨成宁, 沈飞霞, 等. 基于“肠—肝轴”肠道菌群调节观察当归芍药散加味治疗肝硬化的临床疗效. *世界中医药*, 2017, 12(8): 1789—1792.
- [56] Zou J, Li WK, Wang GF, et al. Hepatoprotective effects of Huangqi Decoction (Astragali *Radix* and Glycyrrhizae *Radix et Rhizoma*) on cholestatic liver injury in mice: involvement of alleviating intestinal microbiota dysbiosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 267: 113544.
- [57] Tan YY, Yue SR, Lu AP, et al. The improvement of nonalcoholic steatohepatitis by *Poria cocos* polysaccharides associated with gut microbiota and NF- κ B/CCL3/CCR1 axis. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytomedicine*, 2022, 103: 154208.
- [58] Li PZ, Wu MN, Xiong WC, et al. Saikosaponin-d ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis by suppressing NF- κ B activation and modulating the gut microbiota in mice. *International Immunopharmacology*, 2020, 81: 106288.

Bile Acids Driving Digestive Tract Inflammation and Cancer Transformation and Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment Strategy

Yujing Liu Hanchen Xu* Guang Ji*

Institute of Digestive Diseases/Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203

Abstract Gastrointestinal cancer has been in the forefront of cancer incidence and mortality in the world for many years, especially in China, which is a great threat to people's life and health. Common gastrointestinal cancers, including liver cancer, gastric cancer, colorectal cancer, esophageal cancer, etc., are typical inflammation-dependent tumors, and their occurrence is accompanied by the infiltration of inflammatory microenvironment and the evolution of inflammatory cancer transformation. Therefore, it is a key scientific issue to explore the driving factors of inflammatory cancer transformation and find effective intervention strategies to target the key nodes of inflammatory cancer transformation, thereby controlling the occurrence of gastrointestinal cancer. As one of the important metabolites of the body, bile acids not only play a normal physiological function, but also play an important role in the process of gastrointestinal inflammatory cancer transformation. The regulation of bile acid metabolism is the key to the prevention and treatment of digestive tract inflammation and cancer transformation. At the same time, based on the theory of liver and spleen of Traditional Chinese Medicine (TCM) and the theory of entero-liver axis, the prevention and treatment strategy of inhibiting digestive tract inflammation transformation through bile pathway was discussed. In this paper, the specific mechanism of bile acid-driven gastrointestinal inflammatory cancer transformation and the prevention and treatment strategies of TCM are discussed, analyzed and prospected.

Keywords gastrointestinal cancer; inflammatory cancer transformation; bile acids; liver-spleen theory; enterohepatic circulation

(责任编辑 陈磊 张强)

* Corresponding Authors, Email: jiliver@vip.sina.com; hanson0702@126.com