

# 基于肠道菌群从脾胃论治食管癌

韩冰,王瑞平

南京中医药大学,江苏 南京 210009

**摘要:**肠道菌群与食管癌的发生与侵袭密不可分,其机制多是促炎因子的产生、免疫抑制、代谢产物直接或间接致癌。健脾益气、养胃滋阴中药能有效调节肠道菌群,又能治疗食管癌。基于胃津亏损与脾肾阳衰,临床治疗食管癌常以养胃生津、滋阴润燥;温补脾肾、益气回阳为治则。

**关键词:**肠道菌群;从脾胃论治;脾胃食管癌

**DOI:**10.16368/j.issn.1674-8999.2023.09.294

**中图分类号:**R273.351 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-8999(2023)09-1818-05

## Treatment of Esophageal Cancer from Spleen and Stomach Based on Intestinal Flora

HAN Bing, WANG Ruiping

Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu China 210009

**Abstract:** Intestinal flora is closely related to the occurrence and invasion of esophageal cancer, and its mechanism is mostly the production of proinflammatory factors, immunosuppression and direct or indirect carcinogenesis of metabolites. Traditional Chinese medicine in invigorating Spleen and Qi, nourishing Stomach and nourishing Yin can effectively regulate intestinal flora and treat esophageal cancer. Based on the deficiency of Stomach and body Fluid and the failure of Spleen and Kidney yang, the clinical treatment of esophageal cancer is often to nourish Stomach to produce Fluid and nourish Yin to moisten Dryness. Warming Spleen and Kidney as well as benefiting Qi and restoring Yang are used as the therapeutic principles.

**Key words:** intestinal flora; treatment from Spleen and Stomach; esophageal carcinoma

根据国际癌症中心全球统计报告显示,2020 年在世界范围内食管癌新发病例为 60.4 万例,新增死亡病例为 54.4 万例,而我国每年食管癌的新发病及死亡约 32.4 万例、30.1 万例,约占全球 50%<sup>[1]</sup>。目前食管癌总体的 5 年生存率约为 10%,术后 5 年生存率为 15%~40%<sup>[2]</sup>。研究表明,食管癌的发生发展与肠道菌群失调密切相关<sup>[3-4]</sup>。中医认为,脾胃为后天之本,一方面,运化水谷精微营养全身;另一方面,运化水湿以防积于人体酿生病变。有学者立足于中医理论,认为脾胃的治疗参与食管癌的各个分期,二者联系异常紧密<sup>[5]</sup>。且肠道菌群的变化对手术、化疗、放疗、靶向、免疫等治疗效果有一定影

响<sup>[6]</sup>。因此,本文旨在分析基于肠道菌群从脾胃论治食管癌的合理性,为临床治疗食管癌提供新思路。

### 1 肠道菌群引起食管癌变的相关机制

食管中的微生物较为简单,其种植群与口腔相似,主要包括六大类:厚壁菌、拟杆菌、放线菌、变形杆菌、梭杆菌和 TM7,主要以厚壁菌门的链球菌为主。有研究发现,食管癌的定居群的减少是导致食管癌变的因素之一,且提出了 3 个食管菌群引起食管癌变的潜在机制:第一,微生物菌群失调引起食管组织损伤,造成炎症反应慢慢形成癌;第二,食管的菌群易位或减少,食管的微环境改变,甚至改变食管

的免疫系统,引起癌变;第三,微生物菌群失调或受到干扰时的过度增长,导致内毒素、外毒素在体内过度积聚,直接或间接导致DNA损伤、基因组不稳定、肿瘤的发生、腺癌的侵袭<sup>[7]</sup>。

**1.1 炎症反应** 质子泵抑制剂、抗生素、高脂肪饮食、巴雷特食管炎、反流性食管炎等均在一定程度上影响食管的微生物群。这些原因引起的微生物的改变可能直接致癌或导致癌所必需的炎症微环境形成<sup>[8]</sup>。炎症微环境是肿瘤微环境的一部分,慢性炎症引起的肿瘤约占所有肿瘤患者的25%,细胞因子、自由基、前列腺素和生长因子等炎症介质可诱导遗传和表观遗传变化,包括肿瘤抑制基因的点突变,DNA甲基化和翻译后修饰,引起维持正常细胞稳态关键途径的改变,并导致癌症的发生与侵袭<sup>[9]</sup>。食道在肥胖、药物、饮食等的影响下发生微生物组失调,特别是革兰阳性菌的显著减少和革兰阴性杆菌的增加,值得注意的是,革兰阴性菌脂多糖的产生有可能通过破坏上皮屏障、引发炎症,随后诱导DNA损伤或促癌信号传导促进上皮细胞的转化,形成癌前组织并最终产生癌变组织<sup>[10]</sup>。炎症诱发食管癌主要是经由3个通路:(1)白细胞介素-6/转录激活剂3(STAT3)信号通路。此信号通路允许正常细胞在炎症环境中存活并能够杀死病原体,其上调则可促进肿瘤细胞的生长、增殖、侵袭等<sup>[11]</sup>。(2)核因子- $\kappa$ B等一系列结构相关的转录因子,可维持细胞存活、促进细胞增殖等,在受到炎症刺激、化疗、放疗等影响后,I $\kappa$ B的蛋白酶降解,导致核因子- $\kappa$ B二聚体的释放并移位到细胞核,激活后参与肿瘤的发生、免疫逃逸等关键基因的转录,这种激活途径是炎症微环境与癌症发展之间的关键联系<sup>[12]</sup>。(3)环氧合酶2是一种炎症酶,在食管癌发生发展中的作用尤为突出。研究表明,选择性和非选择性环氧合酶2抑制剂均可抑制炎症和细胞生长,同时诱导食管腺癌和巴雷特食管细胞凋亡<sup>[13-14]</sup>。

**1.2 免疫抑制** 先天基因的表达、神经内分泌的调节、微生物菌群及其产物产生的微环境是影响肠道区域免疫微环境的重要因素<sup>[15]</sup>。微生物菌群主要通过两条途径对机体参与免疫保护:一方面,通过产生能量和营养物质如短链脂肪酸、维生素提供给机体及稳固黏膜屏障;另一方面,某些特定的微生物菌群如双歧杆菌、脆弱双歧杆菌等均在一定程度上促

进T淋巴细胞的增殖与活化<sup>[16-17]</sup>。有研究显示,微生物菌群的变化、饮食的改变、抗生素的使用或其他病原菌入侵皆会破坏微生物菌群中生物体的平衡,从而改变集体的代谢网络,有利于潜在致病菌的增长。这些扰乱均有可能造成针对微生物菌群抗原的免疫介导疾病。当体内微生物菌群平衡时,微生物菌群、肠上皮与先天性和适应性免疫细胞相互作用,有利于预防炎症和减少免疫介导的疾病,最重要的是调节CD4淋巴细胞发育,抑制促炎先天性和效应性T细胞反应的发展,避免过度炎症<sup>[18]</sup>。研究发现,高丰富度的瘤胃球菌科、粪球菌有利于抗原呈递介导的全身和抗肿瘤免疫应答增强,并可以改善外周和肿瘤微环境中的效应T细胞<sup>[19]</sup>。

**1.3 代谢产物** 饮食、药物、遗传等因素的改变引起微生物菌群的失调而诱发癌症,而微生物衍生的代谢产物是致癌的一个重要因素,其中代谢产物包括短链脂肪酸、胆固醇、胆汁酸等,主要是通过损伤基因组引起癌变,当然也有一部分细菌直接产生促癌作用<sup>[7,20]</sup>。短链脂肪酸通过表观遗传修饰影响癌基因和抑制基因的调控,在体内生成脂肪酸盐。脂肪酸盐主要是肠细胞能量的来源之一,也具有免疫抑制效应,可抑制细胞因子和促炎受体<sup>[21]</sup>。雌激素通过肠肝循环影响内源性雌激素的代谢,从而影响分泌及排泄。这些雌激素有可能导致游离雄激素的重吸收,从而引起雄激素驱动型肿瘤<sup>[22]</sup>。胆汁酸诱导巨噬细胞TGR5通路活化,表现出显性免疫抑制行为,亦可激活促炎传导信号<sup>[23]</sup>。

**2 肠道菌群、脾胃与食管癌三者关系**

人类的肠道微生物群是一个复杂的、动态的、空间异质的系统,与人体保持着动态平衡,其中包括细菌、病毒、真菌等。整个肠道微生物群的集合可以被看作一个遗传库,甚至是一个“人体必需器官”<sup>[24]</sup>。肠道微生物群主要是促进体内物质消化、吸收和代谢,加速肠内上皮细胞和血管的生成,维持机体免疫系统平衡,防止致病菌的增殖和分化<sup>[25]</sup>。

有学者认为,中医脾胃包括大肠、小肠<sup>[26]</sup>。《灵枢·本输》载:“大肠、小肠皆属于胃。”肠道菌群的生理功能维持机体免疫、防止致病菌的增殖和分化可类比于中医“卫气”,正如《灵枢·邪客》云:“卫气者,出其悍气之剽疾,而先行于四末,分肉皮肤之间,

而不休者也。”卫气行于脉外，抵御外邪，因此，与维持机体免疫功能相似。将肠道菌群促进体内物质消化、吸收和代谢等类比于中医胃的腐熟水谷，脾的运化之能。《难经》提出：“中焦者，在胃中脘，不上不下，主腐熟水谷。”胃处中焦，食物入胃而腐熟成食糜。《素问·经脉别论》言：“饮入于胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精，上归于肺……”食糜从胃传入脾，经脾的运化，化生水谷之精，营养全身。

《灵枢·四时气》曰：“饮食不下，膈塞不通，邪在胃脘。”直接指出食管癌病位在食道，为胃气之所主，常涉及胃。程钟龄《医学心悟》曰：“凡噎膈证，不出胃脘干槁四字。”指出食管癌主要是由于胃津不足。朱丹溪《脉因证治》指出：“血液俱耗，胃脘亦槁。”进一步指出食管癌需滋胃阴，养津血，故治疗时要以养胃生津为主。同样，《古今医统大全》论述噎膈：“脾胃阳大衰者，脉沉细而寒。”指出食管癌与脾阳亏虚密切相关<sup>[27]</sup>。

### 3 调和脾胃是治疗食管癌的基本方法

食管癌的病因病机为七情内伤、酒食不节、久病年老以致气、血、痰、瘀结于食管，阴津亏损，食管狭窄、食管干涩，食道为胃气之所主，津枯主要责之胃。食管癌的发病与饮食习惯密切相关，症状多见吞咽受阻，饮食难下，日久脾胃无物运化，精微不能运达周身，病久及肾，脾肾阳亏，气化无权<sup>[28]</sup>。基于胃津亏损与脾肾阳衰，临证时常以养胃生津、滋阴润燥；温补脾肾、益气回阳为法<sup>[29-30]</sup>。

崔应民教授认为，食管癌的病机以气机不畅为本，虚实夹杂，证属脾虚不足、痰瘀互结，临证常采用经方化裁如半夏厚朴汤、旋覆代赭汤等。食管癌经放化疗或术后以胃阴不足证为多见，临证常用麦冬、石斛、川贝母、白芍、天花粉等养胃生津、滋阴润燥<sup>[31]</sup>。毛宇湘教授认为，脾胃虚弱是食管癌发生的基础，实证以浊毒内蕴贯穿病程始终，因此，临床常以健脾和胃、化浊解毒、软坚散结为主，遣方用药常以当归、白芍、北沙参、薏苡仁为主<sup>[32]</sup>。李晶等<sup>[33]</sup>通过分析中医古籍结合临床与基础研究发现，食管癌的核心病机为“血液衰耗，胃脘干槁”，明确了治疗大法需以“甘润濡养”为主。

### 4 从脾胃论治食管癌的现代科学机制

食管癌的菌群失调责之于饮食、药物、某些疾

病，其发生与侵袭主要与肠道菌群失调引起炎症反应、免疫抑制、代谢产物致癌密切相关，因此，调节肠道菌群的平衡对于防治食管癌至关重要<sup>[34]</sup>。中药活性成分或单体、中药复方可以通过调节肠道菌群以改善肠黏膜免疫、降低肠黏膜炎症从而恢复肠黏膜屏障<sup>[35]</sup>。黄芪具有健脾益气、升阳止汗之效。现代药理学研究发现，黄芪中的提取物黄芪多糖对大鼠的肠道菌群产生相互作用，可以增加菌群多样性和丰度，从而改善大鼠胃肠消化吸收障碍<sup>[36]</sup>。干姜、炮姜具有温胃散寒之功。通过对脾胃虚寒型胃溃疡模型大鼠进行药效学及肠道菌群的探讨，发现给予干姜、炮姜干预后，拟杆菌门属相对丰度升高，厚壁菌门、变形菌门相对丰度（炮姜组）降低。可知二者均可改善肠道微生态，且均有促进黏膜修复、调节肠道菌群紊乱的作用<sup>[37]</sup>。北沙参养阴清肺、益胃生津，北沙参多糖在肠道菌群的作用下降解为分子量更小的多糖，从而提高巨噬细胞、脾脏细胞的增殖率<sup>[38]</sup>。

### 5 结语

目前，临床对食管癌以多学科综合治疗为主，肠道菌群与食管癌的发生与侵袭密不可分，其机制多是促炎因子的产生、免疫抑制、代谢产物直接或间接致癌。健脾益气、养胃滋阴中药能有效调节肠道菌群，又能治疗食管癌。然而目前基于肠道菌群从脾胃论治食管癌尚未被完全证实，处于学术探讨阶段，尚需进一步研究证实。

### 参考文献：

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA, 2021, 71(3): 209-249.

[2] HUANG F L, YU S J. Esophageal cancer: risk factors, genetic association, and treatment[J]. Asian J Surg, 2018, 41(3): 210-215.

[3] WU C, WANG M, ZHOU Q, et al. Associations of changes in intestinal flora and inflammatory factors with prognosis of patients with esophageal cancer[J]. J Healthc Eng, 2022, 2022: 1-6.

[4] MENG C T, BAI C M, BROWN T D, et al. Human gut microbiota and gastrointestinal cancer[J]. Genom Proteom

Bioinform,2018,16(1):33-49.

[5]陈玉龙,张瑞,郑玉玲.食管癌辨治学术思想及经验撷英[J].中华中医药杂志,2022,37(2):835-838.

CHEN Y L,ZHANG R,ZHENG Y L. Academic thought and experience essence in treating esophageal cancer[J]. China J Tradit Chin Med Pharm,2022,37(2):835-838.

[6]LI H,YANG Y F,WU Y. Research progress on the relationship between intestinal flora and colorectal cancer[J]. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi,2022,56(6):864-870.

[7]LYU J,GUO L,LIU J J,et al. Alteration of the esophageal microbiota in barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma[J]. World J Gastroenterol,2019,25(18):2149-2161.

[8]MAY M,ABRAMS J A. Emerging insights into the esophageal microbiome[J]. Curr Treat Options Gastroenterol,2018,16(1):72-85.

[9]PERWEZ HUSSAIN S, HARRIS C C. Inflammation and cancer:an ancient link with novel potentials[J]. Int J Cancer,2007,121(11):2373-2380.

[10]LIN E W,KARAKASHEVA T A,HICKS P D,et al. The tumor microenvironment in esophageal cancer[J]. Oncogene,2016,35(41):5337-5349.

[11]WANG T H,NIU G L,KORTYLEWSKI M,et al. Regulation of the innate and adaptive immune responses by Stat-3 signaling in tumor cells[J]. Nat Med,2004,10(1):48-54.

[12]KARIN M,CAO Y X,GRETEN F R,et al. NF- $\kappa$ B in cancer;from innocent bystander to major culprit[J]. Nat Rev Cancer,2002,2(4):301-310.

[13]SOUZA R F,SHEWMAKE K,BEER D G,et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 inhibits growth and induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells[J]. Gastroenterology,2000,118(4):A707.

[14]BUTTAR N S,WANG K K,LEONTOVICH O,et al. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus[J]. Gastroenterology,2002,122(4):1101-1112.

[15]ZHOU B L,YUAN Y T,ZHANG S S,et al. Intestinal flora and disease mutually shape the regional immune system in the intestinal tract[J]. Front Immunol,2020,11:575.

[16]SMET A,KUPCINSKAS J,LINK A,et al. The role of microbiota in gastrointestinal cancer and cancer treatment: chance or curse? [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol,2022,13(3):857-874.

[17]MATSON V,CHERVIN C S,GAJEWSKI T F. Cancer and the microbiome—influence of the commensal microbiota on cancer,immune responses,and immunotherapy[J]. Gastroenterology,2021,160(2):600-613.

[18]MAYNARD C L,ELSON C O,HATTON R D,et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system[J]. Nature,2012,489(7415):231-241.

[19]GOPALAKRISHNAN V,SPENCER C N,NEZI L,et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients [J]. Science,2018,359(6371):97-103.

[20]YANG J,WEI H,ZHOU Y F,et al. High-fat diet promotes colorectal tumorigenesis through modulating gut microbiota and metabolites [J]. Gastroenterology,2022,162(1):135-149.

[21]TEDELIND S,WESTBERG F,KJERRULF M,et al. Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate;a study with relevance to inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol,2007,13(20):2826.

[22]PLOTTEL C S,BLASER M J. Microbiome and malignancy [J]. Cell Host Microbe,2011,10(4):324-335.

[23]JIA W,XIE G X,JIA W P. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2018,15(2):111-128.

[24]CHEN Y W,ZHOU J H,WANG L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease[J]. Front Cell Infect Microbiol,2021,11:625913.

[25]FU R B,LI Z P,ZHOU R,et al. The mechanism of intestinal flora dysregulation mediated by intestinal bacterial biofilm to induce constipation [J]. Bioengineered,2021,12(1):6484-6498.

[26]高小童,杨丽静,张鑫杰,等.从脾胃探讨肠道菌群与帕金森病便秘相关性的研究进展[J].山东中医药大学学报,2023,47(1):100-105.

GAO X T,YANG L J,ZHANG X J,et al. Research progress on relationship between intestinal flora and constipation in Parkinson's disease from spleen and stomach[J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med,2023,47(1):100-105.

[27]王若凡,孙亚云,张娟.基于古代噎膈专药探索现代食管癌诊疗[J].中医药临床杂志,2022,34(7):1302-1306.

WANG R F,SUN Y Y,ZHANG J. Exploration of modern diagnosis and treatment of esophageal cancer based on ancient special herbs for dysphagia[J]. Clin J Tradit Chin Med,2022,34(7):1302-1306.

[28]薛博瑜, 王伟. 中医内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.  
XUE B Y, WU W. Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016.

[29]张旭, 韩树堂, 张其德. 刘沈林教授中医治疗食管癌经验撷粹[J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(3): 290 – 293.  
ZHANG X, HAN S T, ZHANG Q D. Professor Liu Shenlin's experience in treating esophageal cancer with traditional Chinese medicine [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2021, 40(3): 290 – 293.

[30]高安, 刘华为. 刘华为辨治食管癌经验探析[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(5): 1217 – 1218.  
GAO A, LIU H W. Liu Huawei's experience in treating esophageal cancer based on differentiation and treatment [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2019, 30(5): 1217 – 1218.

[31]白杨, 曹珊, 何航, 等. 崔应民辨治食管癌临床经验举隅[J]. 中医肿瘤学杂志, 2022, 4(3): 53 – 57.  
BAI Y, CAO S, HE H, et al. Cui yingmin's clinical experience in the treatment of esophageal cancer [J]. J Oncol Chin Med, 2022, 4(3): 53 – 57.

[32]王涵, 郭林慧, 王旭, 等. 毛宇湘教授治疗食管癌经验管窥[J]. 天津中医药, 2022, 39(2): 219 – 223.  
WANG H, GUO L H, WANG X, et al. Professor Mao Yuxiang's experience in treating esophageal cancer [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2022, 39(2): 219 – 223.

[33]李晶, 孔令洋. 以“甘润濡养”法论治食管癌之探析[J]. 中医肿瘤学杂志, 2022, 4(1): 49 – 53.  
LI J, KONG L Y. Analysis on treating esophageal cancer with the method of moistening and nourishing with sweet herbs [J]. J Oncol Chin Med, 2022, 4(1): 49 – 53.

[34]MUSZYSKI D, KUDRA A, SOBOCKI B K, et al. Esophageal cancer and bacterial part of gut microbiota – A multidisciplinary point of view [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 1057668.

[35]黄茂光, 谢胜, 王金鑫, 等. 中药调节肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1 – 12 [2023 – 01 – 27]. <https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract>.

HUANG M G, XIE S, WANG J X, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in treating ulcerative colitis by regulating intestinal flora [J/OL]. Chinese journal of experimental traditional medical formulae: 1 – 12 [2023 – 01 – 27]. <https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract>.

[36]郑俊, 段晨晨, 邢燕青, 等. 黄芪多糖通过肠道菌群对脾虚水湿不化大鼠胃肠功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(5): 1029 – 1032.  
ZHENG J, DUAN C C, XING Y Q, et al. Effects of Astragalus polysaccharides on gastrointestinal function in rats with spleen deficiency and dampness stagnancy through intestinal flora [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33(5): 1029 – 1032.

[37]余凌英, 李星, 蔡平君, 等. 干姜和炮姜对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠药效学指标及肠道菌群的影响[J]. 中国药房, 2022, 33(20): 2460 – 2465.  
YU L Y, LI X, CAI P J, et al. Effects of Zingiber officinale and processed Zingiber officinale on pharmacodynamic indexes and intestinal flora on gastric ulcer rats with spleen – stomach deficiency and cold type [J]. China Pharm, 2022, 33(20): 2460 – 2465.

[38]于钦辉, 杜宝香, 杜以晴, 等. 北沙参多糖分离纯化及经肠道菌群降解对体外免疫细胞增殖的影响[J]. 中成药, 2020, 42(5): 1362 – 1366.  
YU Q H, DU B X, DU Y Q, et al. Isolation and purification of Glehnia littoralis polysaccharide and its effect on the proliferation of immune cells in vitro [J]. Chinese Patent Medicine, 2020, 42(5): 1362 – 1366.

收稿日期: 2023 – 04 – 13

作者简介: 韩冰 (1998 – ), 女, 江苏徐州人, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗食管癌。

通信作者: 王瑞平, 女, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗肿瘤。E – mail: wrp61@163.com

编辑: 秦小川