

基于补脾胃泻阴火理论指导下 莪连颗粒干预无蒂锯齿状病变的研究思路

余金钟¹, 毛兰芳^{2*}, 凌江红¹, 李 甯¹, 张训兵¹

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 201203;

2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730020)

【摘要】锯齿状途径是无蒂锯齿状病变(SSL)发展为结直肠癌的重要通路, Skp2/p27 信号通路诱导 G1 阻滞是阻断锯齿状途径抑制 SSL 发展的关键。莪连颗粒受蔡淦学术思想启迪研制而成, 前期研究证实其治疗脾虚瘀热型慢性萎缩性胃炎(CAG)及其癌前病变临床疗效显著。基于异病同治的重要治则, 脾虚瘀热证是 SSL 和 CAG 共同的病机。基于上述的研究, 提出科学假说: 莪连颗粒可能通过 Skp2/p27 信号通路诱导 G1 阻滞阻断锯齿状途径抑制 SSL 的发展。为验证上述科学假说, 该研究拟采用 SSL-PDO 原位移植方式建立 SSL 小鼠类器官模型, 应用细胞培养技术建立 SSL-PDO 类器官细胞模型, 采用现代技术和方法, 通过体内外研究明确莪连颗粒通过 Skp2/p27 信号通路诱导 G1 阻滞阻断“锯齿状途径”抑制 SSL 发展的作用机制, 为补脾胃泻阴火学术思想指导下中医治则治法干预 SSL 提供思路和方法, 是中医治则的具体体现。

【关键词】莪连颗粒; 无蒂锯齿状病变; G1 阻滞; Skp2/p27

DOI:10.70976/j.1008-0805.SZGYGY-2025-0917

CSTR:32392.14.j.1008-0805.SZGYGY-2025-0917

【中图分类号】R573;R242 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1008-0805(2025)09-1700-05

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球重大公共卫生问题, 严重威胁人类健康。CRC 约占全部恶性肿瘤死亡率的 9.3%^[1], 占全球癌症发病率和死亡率第三位和第二位; 近三十年来我国男性和老年人群 CRC 死亡率仍呈上升趋势, CRC 在我国的发病率和死亡率位于第二位和第四位^[2]; 随着人口老龄化和生活方式多元化, 上海癌症负担持续加重, 目前 CRC 发病率占据第二位^[3]。由此可见, 我国 CRC 的疾病负担已十分沉重, 而降低我国 CRC 发病率和死亡率也迫在眉睫。因此, 筛查并阻断 CRC 的发生发展备受关注。基于全国名中医蔡淦教授“补脾胃、泻阴火”和“异病同治”的学术思想, 课题组认为莪连颗粒可以有效治疗 CRC 及其癌前病变, 并在临床实践中得到了初步验证, 但莪连颗粒是否抑制无蒂锯齿状病变(sessile serrated lesions, SSL)的锯齿状通路, 目前机制尚不清楚。

1 锯齿状途径是 SSL 发展的重要机制

既往研究认为, CRC 发病机制与腺瘤-癌序列有关; 越来越多的证据表明, CRC 还存在另一种致癌机制, 即锯齿状途径^[4] (见图 1)。研究表明^[5], 35% CRC 来自锯齿状病变, SSL 是第二常见的锯齿状病变

类型。SSL 通过锯齿状途径进展为 CRC, 被认为是锯齿状途径的重要癌前病变, SSL 恶变频率是经典腺瘤/息肉的两倍, 15%~30% CRC 来源于 SSL 锯齿状途径, 约占锯齿状息肉的 25%, 其具有独特的形态学特点、生物学行为和分子学改变^[6]。SSL 外观为界限不清、形态不规则的苍白病变, 组织学上表现为结构扭曲的锯齿状隐窝^[7]; SSL 好发于肠道皱褶较多的近端结肠, 内镜下不易发现且癌变率较高, 因此有研究认为发生在结肠镜筛查后的 CRC 可能由漏检和未处理的 SSL 发展而来^[8]。SSL 被认为是 CRC 的前体病变, 引起的 CRC 通过两种不同的分子途径产生, 即散发性微卫星不稳定性(MSI)和 CpG 岛甲基化表型(CIMP), 后者被认为是驱动锯齿状途径形成 CRC 的主要机制。由此可见, SSL 被认为是 CRC 发生的重要原因, 而“锯齿状途径”改变在这一过程发挥关键作用。

2 激活 Skp2/p27 信号通路诱导 G1 阻滞抑制 SSL 的发展

2.1 G1 阻滞可能是阻断“锯齿状途径”的关键

细胞周期失调是癌症的主要特征之一, 细胞周期调控的核心是细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin de-

收稿日期: 2024-07-28; 修订日期: 2025-01-13

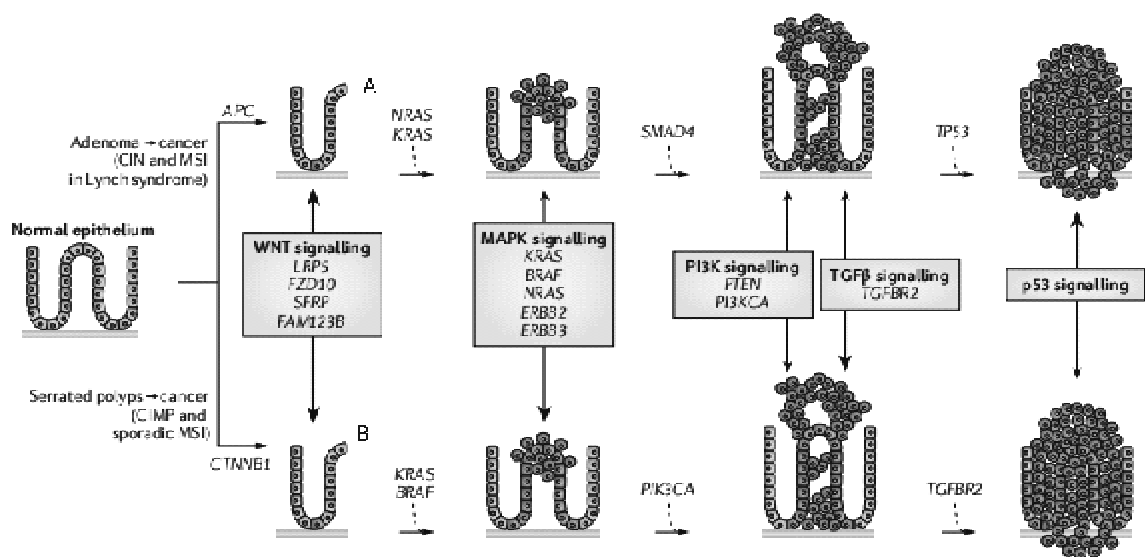
基金项目: 国家中医脾胃病优势专科专项经费开放基金项目(2023PW-03/06); 兰州市科技发展规划项目(2023-2D-200)

作者简介: 余金钟(1976-), 男(汉族), 河南平顶山人, 上海中医药大学附属曙光医院副主任医师, 硕士学位, 主要从事消化系统疾病的中医药防治研究工作。

*通讯作者简介: 毛兰芳(1989-), 女(汉族), 甘肃文县人, 甘肃中医药大学附属曙光医院主治医师, 博士学位, 主要从事消化系统疾病的中医药防治研究工作。

pendent kinase, Cdk), Cdk 的活性依赖于细胞周期蛋白 cyclin、Cdk 活化激酶和 Cdk 激酶抑制剂 (Cdk kinase inhibitors, CKI)。不同的 cyclin - Cdk 复合物和 CKI 在细胞周期的不同时期(G1、S、G2、M)发挥作用,共同调控细胞周期的进展^[9]。研究发现,天然药物是筛选抗肿瘤药物的巨大宝库,甾醇类等构成了其复杂的活性成分^[10]。华蟾素毒基具有显著的抗肿瘤活性及抑制结肠癌 HCT116 细胞侵袭、迁移的能力^[11];贝母素乙已被明确可通过诱导细胞周期 G0/G1 期阻滞,从而抑制结肠癌 HCT116 细胞增殖,这为基于细胞周期阻滞抗肿瘤药物的筛选提供了新思路^[12]。因此,阻断细胞周期的进展是抑制 CRC 发生发展的关键。

Skp2 是一种 RING 型泛素化连接酶,介导泛素化降解的途径,与细胞周期密切相关^[13]。细胞周期蛋白依赖型激酶抑制剂 (cyclin - dependent kinase inhibitors, CDKIs) 参与调节细胞周期的正常运行,CDKN1A 属于 CDKIs 基因家族,被认为是 Skp2 的下游基因,经青蒿素处理后的 MCF - 7、MDA - MB - 231 细胞 Skp2 表达下调且其下游靶基因 CDKN1A 的表达则上调,表明青蒿素可使乳腺癌细胞周期阻滞于 G0/G1 期^[14,15]。综上所述,诱导 G1 阻滞阻断了 CRC 的发生发展,而阻断“锯齿状途径”是 SSL 发展为 CRC 的必经之路,由此可见,G1 阻滞可能是阻断“锯齿状途径”的关键。



A. 经典的“腺瘤 - 癌序列” B. 锯齿状途径

图 1 结直肠息肉发展到 CRC 的序列模式

2.2 Skp2/p27 信号通路激活可诱导 G1 阻滞

Skp2 负责识别细胞周期依赖性激酶抑制因子 p27, p27 的降解下调使细胞周期从 G1 期过渡到 S 期失去了有效控制,正常细胞生长和增殖失控,导致癌症的发生^[16]。从美洲植物种子中分离出的 Americanin A 具备良好抗肿瘤活性,可选择性靶向 Skp2 降解以稳定 p27,进而参与人结肠癌细胞中 Skp2/p27 轴的调控,证实该活性成分对细胞周期蛋白 B 及其伴侣细胞分裂周期 2 (cdc2) 的活性具有显著抑制作用,且能诱导 HCT116 人结肠癌细胞凋亡^[17]。因此,基于 Skp2/p27 信号轴的癌症治疗策略值得我们深入研究。

Skp2 是 G1 晚期细胞周期蛋白依赖性激酶底物 1 (NUCKS1) 的转录靶标,Skp2 - p21/p27 轴被认为是由 NUCKS1 控制的核心通路。NUCKS1 被有丝分裂原刺激以促进 Skp2 表达和随之而来的 p21/p27 降解,从而使 S 期进入。相反,DNA 损伤通过 p53 抑制 NUCKS1,降低 Skp2 水平,增加 p21/p27 水平,并阻断 S 期进

入^[18]。因此,NUCKS1 - SKP2 - p21/p27 轴被认为是 G1/S 转换的检查点通路,仅允许有丝分裂信号传导超过其 DNA 损伤负荷的细胞进入 S 期。兰索拉唑已被证实可下调 SSL 细胞中的 S 期激酶相关蛋白 2 (Skp2) 和上调 p27 来诱导 G1 细胞周期停滞,从而抑制 SSL 的细胞增殖;微阵列分析结果也表明在细胞周期通路中的 25 个兰索拉唑特异性基因中 Skp2、CDKN1B (p27)、CDK2 和 CCNE (细胞周期蛋白 E) 均与 G1 停滞有关;研究表明,兰索拉唑通过 Skp2/p27 信号通路诱导 G1 停滞来抑制 SSL 的发展^[19]。由此可见,Skp2/p27 信号通路激活可诱导 G1 阻滞,进而阻断“锯齿状途径”,从而抑制 SSL 发展为 CRC。见图 2。

3 莪连颗粒治疗 SSL 的应用基础

3.1 “补脾胃、泻阴火”学术思想指导下 SSL 的中医学理论基础

中医学无“SSL”这一病名,但最早在《黄帝内经》

中有“息肉”记载,如《灵枢·水胀》篇曰:“肠覃如何?岐伯曰:寒气客于肠外,与卫气相搏,气不得荣,因有所系,癖而内着,恶气乃起,息肉乃生”。SSL 与中医学“肠覃”“肠癖”“肠瘤”相似,本病位在肠,与肝脾密切相关。胃肠为受盛传化之所,然诸积因于脾胃虚,脾土不旺,则化物不能,故脾胃虚弱为 SSL 之本。脾虚失运,饮食不节,湿邪难化,聚而成痰,停痰阻络,脉道不畅,此类皆性质凝滞,阻隔经络,息肉乃生,故阴火内盛为 SSL 之标。

李东垣所述“火与元气不两立,一胜则一负,脾胃气虚,则下流于肾,阴火得以乘土位”为蔡淦教授治脾胃宗“补脾胃,泻阴火”的根据。SSL 的病机与“脾胃气虚、阳气不升、阴火上乘”的阴火理论相合^[20]。SSL 的病情转归关键,便是需防止阴火稽留不去,唯有及时“补脾胃、泻阴火”,才能防止邪实稽留、正气日益受损,乃至毒聚成积,癌症发生,这同样也是蔡淦教授所提出的“治脾胃”应遵循“异病同治”重要治则的具体体现^[21,22],这也与中医学“扶正祛邪”抗肿瘤的思路相吻合。因此,基于“脾胃虚而阴火盛”的病机,课题组确立了 SSL“补脾胃,泻阴火”的治疗原则。

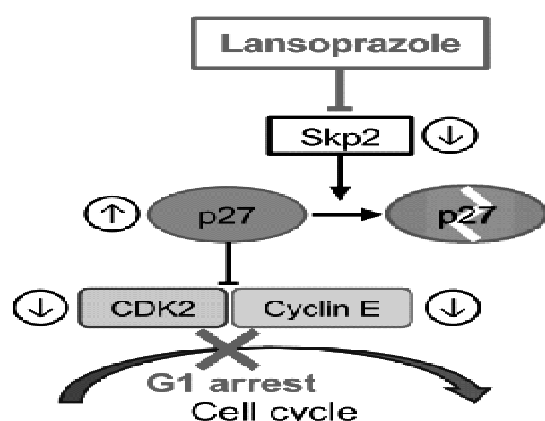


图2 兰索拉唑通过 Skp2/p27 信号通路诱导 G1 阻滞抑制 SSL 发展的机制图

3.2 莪连颗粒组方的立法方药及现在药理学研究

莪连颗粒是蔡淦教授在李东垣“阴火”理论指导下,采用健脾益气以治本,活血行气、祛湿化痰、清热解毒以治标的治疗原则,并在此认识下根据临床经验方“乐胃煎”所研制出治疗胃癌前病变的制剂。莪连颗粒以六君子汤为主方,由党参、蜜麸炒白术、白茯苓、制半夏、陈皮、莪术、生丹参、当归、黄连、蒲公英、白花蛇舌草、生甘草组成。诸药相合,虚实兼顾,共奏健脾益气、清热祛湿、活血解毒之功。现代药理学研究也表明,健脾类中药可改善免疫功能,促进机体代谢、抑制病毒、抗肿瘤等多种作用^[23];活血化瘀、清热解毒之品可抑制肿瘤血管生成、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖^[24],这与“补脾胃,泻阴火”在治则治法上殊途同归。

3.3 莪连颗粒治疗慢性萎缩性胃炎及其癌前病变的研究

蔡淦教授认为 CAG 有虚实错杂、本虚标实的特点,脾胃气阴两虚为本,痰湿、热毒、气滞、血瘀为标,病机关键在于“脾虚瘀热”。在此基础上拟定治疗 CAG 的经验方莪连颗粒。课题组前期临床研究发现^[25-31],莪连颗粒治疗脾虚瘀热型慢性萎缩性胃炎伴肠化生,可明显改善患者临床症状,逆转胃黏膜的萎缩及肠化生。动物及细胞实验研究亦发现^[31-33],莪连颗粒通过抑制 TAMs 向 M2 型极化及 NF- κ B 信号通路改善组织病理学改变治疗胃癌前病变;莪连颗粒可抑制胃癌肿瘤生长,该作用可能与其抑制 ROR γ t 表达,减轻由辅助性 T 细胞 17 介导的免疫调节有关;莪连颗粒可改善胃癌大鼠胃组织细胞异型性,其机制可能与抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路促进自噬相关。

4 小结

我们对国内外结直肠息肉及 CRC 相关研究进展经过归纳讨论后发现,之前 CRC 发病机制的研究主要与腺瘤-癌序列有关,但很少有研究关注到锯齿状途径。研究发现,Skp2 过表达存在于多种肿瘤类型之中,Skp2 蛋白能介导其经典底物 p27 蛋白的泛素化降解过程,使细胞从 G1 期进入 S 期,推动细胞周期进程,促进癌细胞增殖,Skp2 已经作为新型癌症治疗药物开发的一个作用靶点。Skp2/p27 信号通路诱导 G1 阻滞是阻断锯齿状途径抑制 SSL 发展的关键。兰索拉唑是治疗 CAG 及其癌前病变的经典药物,有研究发现,兰索拉唑可通过 Skp2/p27 信号通路诱导 G1 阻滞抑制 SSL 的发展,目前临床尚未有明确治疗 SSL 或预防 SSL 复发的临床药物,因此,兰索拉唑有望成为干预 SSL 有效药物。然而,长期服用质子泵抑制剂会增加骨折及骨质疏松等风险,兰索拉唑的临床应用存在一定的局限性。因此,如何解决或弥补西医治疗中获益有限的问题,尝试探索通过新的补充和替代治疗策略成为 SSL 治疗研究的思路之一。

基于蔡淦教授“补脾胃、泻阴火”的学术思想发现,CAG 伴肠化生和 SSL 均具有虚实错杂、本虚标实的特点,病机均以脾胃气阴两虚为本,痰湿、热毒、气滞、血瘀为标,两者的病机关键在于“脾虚瘀热”。莪连颗粒在蔡淦教授“补脾胃、泻阴火”学术思想指导下应用而生,全方共奏健脾益气、清热祛湿、活血解毒之功,莪连颗粒治疗脾虚瘀热型 CAG 伴肠化生疗效显著。基于中医学“异病同治”的重要治则,我们认为莪连颗粒是有效干预 SSL 的药物,这也与兰索拉唑干预 CAG 和 SSL 的研究理念相吻合。基于上述的研究,我们提出科学假说:莪连颗粒可能通过 Skp2/p27 信号通路诱导 G1 阻滞阻断锯齿状途径抑制 SSL 的发展。见图 3。

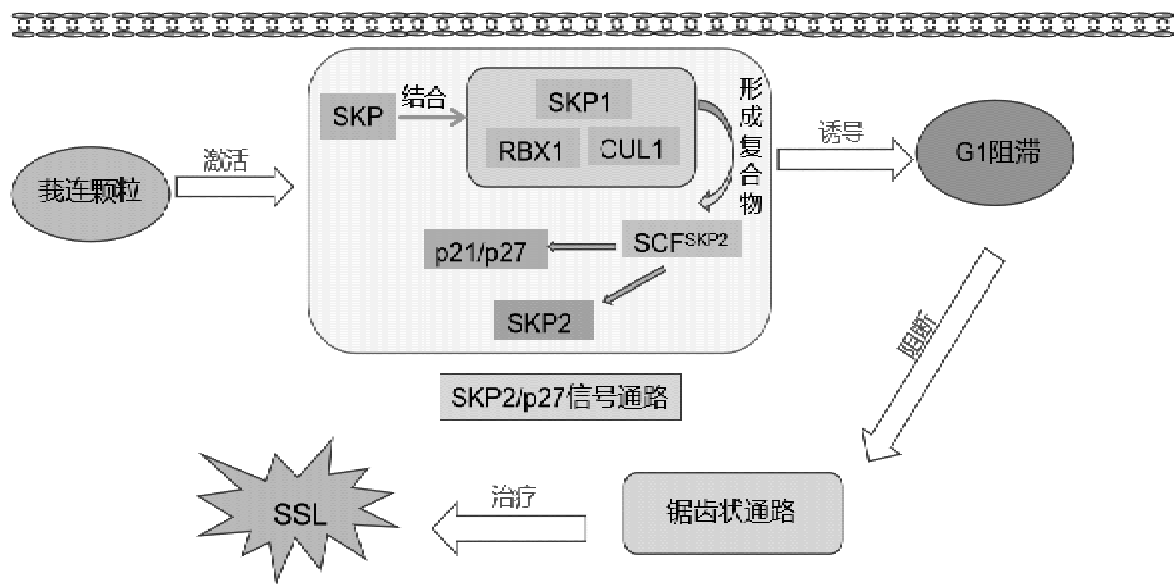


图3 我连颗粒通过 Skp2/p27 信号通路诱导 G1 阻滞阻断“锯齿状途径”抑制 SSL 发展的机制假说图

基于上述的研究,课题组发现 SSL 的形态学区别具有挑战性,课题组正在开展 SSL 的回顾性分析,通过内镜下特征比较及病理和/或免疫组化分析,构建无症状人群 SSL 风险评估模型,明确 SSL 形态学特征和生物学特性,旨在提高内镜及病理诊断率,从而提高对 SSL 的认识及临床诊治能力。同时,我们发现,基于细胞学特征的标准可能难以区分 SSL 和传统锯齿状腺瘤,需要进一步探索 SSL 的分子学基础。因此,我们通过内镜下获取 SSL 组织,采用 RNA 测序组学及免疫荧光、PCR、Western blot 等分子生物学方法,探讨 SSL 的分子学基础,明确 SSL 在 CRC 中的发病机制,积极寻找 SSL 生物学标志物,为规范 CRC 无创诊断生物标志物在临床中的应用提供证据,以期为推进我国的 CRC 筛查计划作出贡献。

本课题在前期研究基础上,拟采用 SSL-PDO 原位移植方式建立 SSL 小鼠类器官模型,应用细胞培养技术建立 SSL-PDO 类器官细胞模型,采用现代技术和方法,通过体内外研究探讨我连颗粒是否通过 Skp2/p27 信号通路诱导 G1 阻滞阻断锯齿状途径干预 SSL 发展的作用机制。本研究的开展为“补脾胃、泻阴火”的学术思想提供依据,是“异病同治”重要治则的具体体现,传承和发扬名老中医学术思想,守正创新,为推动中医药现代化作出贡献。

参考文献:

[1] 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[J]. *GA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229.

[2] 何小双,徐丽娜,刘冬,等.基于年龄-分期-队列模型的 2005-

2016 年中国老年人恶性肿瘤流行特征分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2023, 30(11):631.

[3] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1):47.

[4] KUIPERS E J, GRADY W M, LIEBERMAN D, et al. Colorectal cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1:15065.

[5] MEZZAPESA M, LOSURDO G, CELIBERTO F, et al. Serrated colorectal lesions: an up-to-date review from histological pattern to molecular pathogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8):4461.

[6] DESAI M, ANDERSON J C, KAMINSKI M, et al. Sessile serrated lesion detection rates during average risk screening colonoscopy: A systematic review and meta-analysis of the published literature[J]. *Endosc Int Open*, 2021, 9(4):E610.

[7] MURALAMI T, KUROSAWA T, FUKUSHIMA H, et al. Sessile serrated lesions: clinicopathological characteristics, endoscopic diagnosis, and management[J]. *Dig Endosc*, 2022, 34(6):1096.

[8] PERUHOVA M, PESHEVSKA - SEKULOVSKA M, KRASDEV B, et al. What could microRNA expression tell us more about colorectal serrated pathway carcinogenesis[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(42):6556.

[9] JIRWATNOTAI S, DALTON S, WATTANAPANITCH M. Role of cyclins and cyclin-dependent kinases in pluripotent stem cells and their potential as a therapeutic target[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 107:63.

[10] ASMA S T, ACAROUZ U, Imre K, et al. Natural products/bioactive compounds as a source of anticancer drugs[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(24):6203.

[11] 陈佳,夏琪,李伟楠,等.华蟾素通过 JAK2/STAT3 途径对人结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(12):1764.

[12] 孙丽雨,白冰,杨霞,等.贝母素乙通过诱导 G0/G1 期阻滞抑制结肠癌细胞的增殖[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(4):326.

[13] LI C, DU L, REN Y, et al. SKP2 promotes breast cancer tumorigenesis and radiation tolerance through PDGCD4 ubiquitination[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):76.

- [14] 孙丽婷,沈冠彤,胡晓玲,等.青蒿琥酯通过影响 Skp2 和 CDKN1A 基因的表达抑制乳腺癌细胞[J].中国药理学通报,2023,39(9):1675.
- [15] DE QUEIROZ RM, MOON SH, PRIVES C. O - GlcNAc transferase regulates p21 protein levels and cell proliferation through the FoxM1 - Skp2 axis in a p53 - independent manner[J]. J Biol Chem, 2022, 298(9):102289.
- [16] LOUGH L, SHERMAN D, NI E, et al. Chemical probes of Skp2 - mediated p27 ubiquitylation and degradation[J]. Medchemcomm, 2018,9(7):1093.
- [17] JUNG C, HONG JY, BAE SY, et al. Antitumor Activity of Americanin A Isolated from the Seeds of *Phytolacca americana* by Regulating the ATM/ATR Signaling Pathway and the Skp2 - p27 Axis in Human Colon Cancer Cells[J]. J Nat Prod, 2015,78(12):2983.
- [18] HUME S, GROU C P, LASCAUX P, et al. The NUGS1 - SKP2 - p21/p27 axis controls S phase entry[J]. Nat Commun, 2021,12(1):6959.
- [19] KAWAGUCHI T, OKAMOTO K, FUJIMOTO S, et al. Lansoprazole inhibits the development of sessile serrated lesions by inducing G1 arrest via Skp2/p27 signaling pathway[J]. J Gastroenterol, 2024, 59(1):11.
- [20] 郑亚江,马赵青,洪蔚蔚,等.蔡淦教授“异病同治”学术思想浅析[J].现代中西医结合杂志,2018,27(16):1751.
- [21] 时鑫,李永静,丛军,等.从“态靶辨治”角度分析蔡淦治疗脾虚瘀热型胃癌前病变经验[J].上海中医药杂志,2024,58(6):44.
- [22] 吴辰恒,陈萌,丛军,等.运用蔡淦教授用火理论防治结直肠腺瘤“炎-癌”转化的证据思路[J].中国中西医结合消化杂志,2024,32(5):408,431.
- [23] ZHAO Q, CHEN X Y, MARTIN C. *Scutellaria baicalensis*, the golden herb from the garden of Chinese medicinal plants[J]. Sci Bull (Beijing), 2016,61(18):1391.
- [24] 叶斌,吴晨曦,李国旺,等.活血化瘀类中药治疗肺癌的研究进展[J].华北理工大学学报(医学版),2022,24(3):249.
- [25] 丛军,凌江红,李莉,等.莪连颗粒治疗慢性萎缩性胃炎伴癌前病变的随机多中心双盲双模拟平行对照研究[J].中国中西医结合消化杂志,2023,31(5):340.
- [26] 李丹,李熠萌,张雯.莪连颗粒联合胃复春片对慢性萎缩性胃炎胃癌前病患者疗效及血清糖类抗原 19 - 9、癌胚抗原的影响[J].临床和实验医学杂志,2022,21(20):2148.
- [27] 顾志坚,唐人彦,林江,等.莪连颗粒治疗脾虚瘀热型慢性萎缩性胃炎伴肠化生临床随机对照研究[J].上海中医药杂志,2015,49(4):40.
- [28] 丛军,廖玲君,朱梅萍,等.莪连颗粒治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效观察[J].安徽中医药大学学报,2015,34(1):27.
- [29] 吴辰恒,丛军,贾庆玲,等.蔡淦治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效的真实世界研究[J].上海中医药杂志,2022,56(11):58.
- [30] 杨翊莹,庄羽骁,郭丽坤,等.莪连颗粒治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的疗效及对患者免疫功能的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2021,29(9):638.
- [31] 易志荣,林倚莉,王煜姣,等.莪连颗粒对胃癌大鼠胃组织自噬及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(22):84.
- [32] 刘杨,陈阳,叶佳,等.莪连颗粒对胃癌种植瘤裸鼠肿瘤生长及二甲胺相关核受体 γ 表达的影响[J].西部中医药,2023,36(7):17.
- [33] 林倚莉.基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路研究莪连颗粒对胃癌前病变-胃癌大鼠胃黏膜上皮细胞自噬的影响[D].广西医科大学硕士学位论文,2021.

Research ideas on the intervention of *E'lian Granule* (莪连颗粒) in sessile serrated lesion based on the theory of tonifying the spleen - stomach and reducing yin fire

YU Jinzhong¹, MAO Lanfang^{2*}, LING Jianghong¹, LI Fu¹, ZHANG Xunbing¹

(1. *Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;*
2. *Affiliated Hospital to Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China*)

Abstract: The serrated pathway is a critical route through which sessile serrated lesion (SSL) progress to colorectal cancer. The Skp2/p27 signaling pathway - induced G1 arrest plays a pivotal role in blocking the serrated pathway and inhibiting SSL development. Inspired by the academic thoughts of Professor CAI Gan, the formulated *E'lian Granule* (莪连颗粒, ELG) have demonstrated significant clinical efficacy in treating chronic atrophic gastritis (CAG) characterized by spleen deficiency with blood stasis and heat and its precancerous lesions. Based on the principle of treating different diseases with the same method in traditional Chinese medicine (TCM), spleen deficiency with blood stasis and heat is identified as a shared pathogenesis in both SSL and CAG. Building on previous studies, a scientific hypothesis was proposed that ELG may inhibit SSL progression by blocking the serrated pathway through Skp2/p27 signaling - induced G1 arrest. To validate this hypothesis, this study aims to establish an SSL mouse organoid model using SSL - PDO orthotopic transplantation and develop an SSL - PDO organoid cell model using the cell culture techniques. Utilizing modern technologies and methodologies, both in vivo and in vitro studies will elucidate the action mechanism of ELG inducing G1 arrest through the Skp2/p27 signaling pathway to block the serrated pathway and inhibit the development of SSL. As an embodiment of the principles of TCM treatment strategies, this research provides insights and methods for TCM interventions targeting SSL under the academic thoughts of tonifying the spleen - stomach and draining yin fire.

Key words: *E'lian Granules* (莪连颗粒, ELG); Sessile serrated lesion (SSL); G1 arrest; Skp2/p27

(责任编辑:熊久林)