

中医治疗慢性萎缩性胃炎的实验机制研究进展*

索卓群¹ 李慧臻² 马佳乐² 赵双梅^{2Δ}

[摘要] 慢性萎缩性胃炎(CAG)是消化系统疾病中的常见病,具有病程长、频反复、难治愈、易癌变的特点。目前其发病机制尚不明确,西医认为与幽门螺杆菌(Hp)感染、免疫、胆汁及十二指肠液反流、遗传等因素相关,治疗上主要以杀灭 Hp、促进胃肠动力、抑制胃酸为主,对于改善症状有一定疗效,但难以逆转病理,阻止炎-癌转化。中医治疗以辨证论治为基础,通过中药、针灸等治疗方式,在治疗 CAG 的过程中显示出了极大的优势。本文通过对中医治疗 CAG 的相关实验研究文献整理发现,中医在减轻 CAG 炎症反应、修复受损胃黏膜、阻断胃黏膜炎-癌转化等方面疗效极佳,这主要与中药、针灸等有效改善炎症微环境、调节程序性死亡、抗氧化应激、修复胃黏膜损伤、改善胃黏膜代谢及调控胃肠激素释放等 6 个方面相关,本文现从以上方面进行归纳总结,以期对中医治疗 CAG 相关机制进展的研究提供参考。

[关键词] 慢性萎缩性胃炎;炎-癌转化;中药;针灸;作用机制

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.07.16

[中图分类号] R573.3 **[文献标志码]** A

Research progress on experimental mechanism of traditional Chinese medicine treatment of chronic atrophic gastritis

SUO Zhuoqun¹ LI Huizhen² MA Jiale² ZHAO Shuangmei²

(¹Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 301617, China; ²Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: ZHAO Shuangmei, E-mail: aiwangzi312@163.com

Abstract Chronic atrophic gastritis(CAG) is a common disease of digestive system, which has the characteristics of long course, frequent recurrence, difficult to cure and easy to become cancerous. At present, its pathogenesis is not clear, Western medicine believes that it is related to *Helicobacter pylori* (Hp) infection, immunity, bile and duodenal reflux, genetics and other factors. The treatment is mainly to kill Hp, promote gastrointestinal motility, and inhibit gastric acid, which has a certain effect on improving symptoms, but it is difficult to reverse pathology and prevent the transformation of inflammation to cancer. TCM treatment is based on syndrome differentiation and has shown great advantages in the treatment of CAG through TCM, acupuncture and other treatment methods. Through the review of relevant experimental research literature on the treatment of CAG by traditional Chinese medicine, it is found that traditional Chinese medicine has excellent efficacy in alleviating CAG inflammation, repairing damaged gastric mucosa, and blocking the transformation of gastric mucositis to cancer. This is mainly related to the effective improvement of inflammatory microenvironment, regulation of programmed death, anti-oxidative stress, repair of gastric mucosal damage, improvement of gastric mucosal metabolism and regulation of gastrointestinal hormone release by traditional Chinese medicine, acupuncture and moxibustion, etc. This paper summarizes from the above six aspects, in order to provide reference for the research on the progress of relevant mechanisms of TCM treatment of CAG.

Key words chronic atrophic gastritis; inflammation-cancer transformation; Chinese medicine; acupuncture; mechanism of action

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82274442)

¹天津中医药大学(天津,301617)

²天津中医药大学第二附属医院消化科

^Δ审校者

通信作者:赵双梅,E-mail:aiwangzi312@163.com

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是以胃黏膜固有腺体萎缩,伴或不伴有肠化生为主要表现的慢性消化道疾病。CAG 被 WHO 认定为胃癌前疾病,是 Correa 胃癌发展过程中的关键阶段,在此阶段进行积极干预,对胃癌及癌前病变的防治意义重大。大部分 CAG 的患者表现为脘部疼痛、反酸、恶心、消化不良等症状,在中医范畴,其症状与中医学中“痞满”、“胃痛”、“嘈杂”等病相对应,病机多以本虚为主,病因多与外邪(Hp 感染)致病相关^[1]。随着 CAG 发病率的逐年攀升,中药、针灸等治疗手段在临床上广泛应用,并表现出作用靶点多、疗效明显、不良反应少等优势。本文通过中医药改善炎症微环境、调节程序性细胞死亡、抗氧化应激、修复胃黏膜损伤、改善胃黏膜代谢及调控胃肠激素释放 6 个方面靶向治疗 CAG 进行归纳总结,以期明确中药、针灸等在治疗 CAG 中所涉及的作用机制,为中医药治疗 CAG 相关机制进展的研究提供参考。

1 改善炎症微环境

炎症的发生被认定为各种癌症发生、发展的高危因素,CAG 的本质是胃黏膜上皮长期受到慢性炎症浸润^[2]。有研究发现,炎症因子的释放及炎症相关信号通路的启动均可激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体,由 NLRP3 炎症小体介导的多种炎症反应会破坏胃黏膜上皮细胞,影响细胞内环境稳态,从而诱发 CAG,最终导致癌变^[3]。因此,积极控制炎症发展、改善胃黏膜炎症微环境是目前治疗 CAG 行之有效的切入点。

1.1 调节相关炎症因子水平

在炎症反应的进展中,与其相关的因子包括白细胞介素(interleukin, IL)、趋化因子(chemoattractant cytokines, CK)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等。李慧臻等^[4]通过对 50 只幽门螺杆菌(Hp)阳性的 CAG 小鼠进行灌胃研究,结果发现半夏泻心汤全方组小鼠血清中的趋化因子(CXCL9、CXCL10)及炎症因子(IL-17A、IL-6、IL-22)较其他组下降明显,炎症反应明显缓解。钟欢等^[5]对 CAG 大鼠进行针刺与艾灸治疗,发现不论针刺组还是艾灸组大鼠胃黏膜病理均较对照组有不同程度改善,淋巴细胞浸润及空泡样改变减轻,证实了针刺与艾灸治疗可下调胃组织中 IL-6、IL-8、COX-2 的表达。李园等^[6]指出慢痞消可通过影响 IL-17 信号通路、缺氧诱导因子-1 信号通路以及 VEGF 信号通路来调节胃内炎症因子水平,从而改善胃内炎症微环境。

1.2 抑制炎症相关信号通路的传导

信号通路是指通过分子信号传导联系细胞内

外从而发挥效应的一系列酶促反应通路。由于某些细胞因子会激活与炎症反应相关的一系列信号通路,从而放大炎症所产生的效应,出现级联反应,因此抑制炎症相关信号通路的激活,对于治疗 CAG 具有积极作用。文献表明 NF- κ B、TLR4、JAK/STAT、MAPK 等信号通路能够介导细胞间炎症信号传导,加重病情进展。游绍伟等^[7]指出在静息状态下 NF- κ B 以 p50 和 p65 组成的二聚体存在于机体中,一般不会诱发炎症反应,但当刺激信号出现后二聚体解体则会活化 NF- κ B 信号通路,诱发炎症反应,萎胃通调汤可阻止 NF- κ B 信号通路激活,降低 COX-2 转录,减少炎症因子(IL-10、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-8 α 、IL-8 β)释放。魏冬梅等^[8]研究指出 Toll 样受体-4(Toll-like receptors-4, TLR4)信号通路在激活的状态下会促进下游 IL-6、TNF- α 等炎症因子含量增加,养胃和络饮可抑制 TLR4 信号通路,在减轻炎症因子释放的同时减少损伤分子如金属蛋白酶——MMP2、MMP9 的产生,修复受损胃黏膜,抑制癌变发生。董天雄等^[9]应用黄芪多糖灌胃治疗 CAG 大鼠观察其对 JAK1/STAT3 信号通路的作用,结果发现黄芪多糖能够抑制 JAK1/STAT3 信号通路的传导,阻断引发下游 TNF- α 和 IL-6 释放的信号,有效改善炎症环境,阻止胃黏膜进一步萎缩。Liu 等^[10]研究发现应用大黄酸治疗 Hp 感染的 CAG 大鼠,可明显下调大鼠胃黏膜细胞 MAPK 信号通路中 JNK、p38 等信号分子的磷酸化水平,抑制 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 等促炎因子的表达,使胃黏膜局部炎症反应降低,缓解 CAG 的炎症表现。

2 调节程序性细胞死亡

程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)是细胞在某些基因和蛋白通路的驱使下而主动死亡的过程,具有促进生物体发育并维持机体内环境稳态的作用^[11]。PCD 能够驱动机体清除无功能的细胞或潜在的肿瘤细胞,但当 PCD 调控异常则可能诱发生物体出现发育障碍、免疫性疾病、神经退行性病变和癌症等^[12]。细胞凋亡(apoptosis)、自噬(autophagic cell death)、胀亡(oncosis)、焦亡(pyroptosis)、胞质自切(autoschizis)、铁死亡(ferroptosis)等均属于 PCD 的范畴^[13]。研究表明,胃癌的炎-癌转化与细胞凋亡、自噬、焦亡及铁死亡在内的多种新型死亡方式相关^[14],且中医治疗对于调节 PCD 发挥积极作用。

2.1 平衡细胞增殖与凋亡

CAG 向胃癌的转化与细胞的增殖、凋亡密切相关,通过阻止信号通路传导和相关基因及蛋白的表达,能够在一定程度上平衡细胞的增殖与凋亡,从而有助于治疗 CAG。其中主要涉及 3 条较为重

要的信号通路,分别为 NF- κ B、JAK/STAT 及 PI3K/AKT 信号通路。游绍伟等^[15]研究发现,使用萎胃通调汤治疗 CAG 大鼠,可以改善甚至逆转其胃黏膜的癌前病变,其机制可能与萎胃通调汤下调 NF- κ B 信号通路的启动因子 IKK β 及抗凋亡基因 Bcl-2 的蛋白表达相关,进而下调 NF- κ B 的蛋白表达量,发挥抗炎及平衡细胞中的增殖与凋亡的作用,最终达到治疗 CAG 的目的。王坤等^[16]通过穴位埋线的方式对 CAG 大鼠进行实验研究,发现穴位埋线上调了细胞因子信号传导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS)的表达,抑制 JAK/STAT 信号通路传导,并下调了其下游增殖相关因子细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)与 Bcl-2 的表达,阻止胃黏膜细胞的失控性生长,在 CAG 向胃癌转化过程的治疗中起到了重要作用。段永强等^[17]通过对 120 只 CAG 大鼠进行分组灌胃研究,发现香砂六君子汤能够上调 PI3K/AKT 信号通路负调控因子 PTEN 蛋白的表达,下调 AKT、PI3K 蛋白的表达,最终使细胞增殖和凋亡达到平衡状态。

2.2 调节细胞自噬

自噬是细胞将多余的细胞器包裹成自噬体,与溶酶体结合并发生降解的过程。降解后生成的基础物质可为细胞更新提供能量。自噬具有高度保守性,这一过程受多种自噬相关基因调控,自噬功能若出现紊乱则会导致许多疾病发生^[18]。研究发现,当胃黏膜长时间处于炎症环境状态下会破坏细胞的自噬功能,促进肿瘤细胞的形成与生长,进一步推动炎-癌转化。宋媛媛等^[19]通过研究萎平舒胶囊对治疗 CAG 大鼠的作用机制,发现萎平舒胶囊可上调胃黏膜细胞自噬水平,促进自噬小体的形成,进而控制炎症反应,改善胃黏膜腺体萎缩,治疗 CAG。周瑞东等^[20]指出安胃汤可提高 CAG 大鼠胃黏膜上 unc-51 样自噬激活激酶 1(unc-51-like autophagy activating kinase 1, ULK1)、微管相关蛋白轻链 3(microtubule-associated protein light chain 3, LC3)等与自噬相关的基因及蛋白的表达,增强细胞自噬,减轻胃黏膜损伤。

2.3 抑制细胞焦亡

细胞焦亡即细胞在病原体刺激下,由 caspase 家族蛋白介导,而出现的细胞膜结构破坏后,外部水和离子侵入细胞内,细胞出现不断胀大甚至破裂的情况^[21]。细胞焦亡的过程伴随着一系列炎症反应,甚至会诱导并扩大炎症反应,为肿瘤生长创造适宜环境,促进胃炎-癌转化。周志鹏等^[22]研究安胃汤治疗 CAG 大鼠的作用机制,发现安胃汤大、中、小剂量组大鼠胃黏膜萎缩程度及炎症环境均有不同程度好转,相较于其他组安胃汤大剂量组的 NLRP3、胱天蛋白酶-1(caspase-1)及消皮素 D(GS-

DMD)表达明显上调,指出安胃饮可调控 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 信号通路,抑制细胞焦亡,改善 CAG 大鼠胃黏膜上皮炎症微环境,治疗 CAG。

2.4 诱导细胞铁死亡

细胞铁死亡是由于细胞内二价铁离子过度蓄积,直接激活芬顿反应而出现抗氧化系统失衡,进而导致细胞内产生大量脂质过氧化物,最终诱发细胞膜破裂和铁死亡的发生^[23]。有研究发现,抗氧化系统失衡促进 CAG 向胃癌转化,因癌细胞具有高代谢特点,故胃癌细胞在消耗铁进行生长的同时也更容易发生细胞铁死亡,进而导致胃癌细胞死亡,抑制炎-癌转化^[24]。Chu 等^[25]基于代谢组学和转录组学研究扶正逆增汤对细胞铁死亡机制时发现,扶正逆增汤可提高 CAG 大鼠胃黏膜细胞内亚铁、活性氧及丙二醛含量,降低谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)的蛋白水平,诱导细胞铁死亡,降低 CAG 炎-癌转化率。

3 抗氧化应激

人体在活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)等因素的诱导下,出现体内氧化与抗氧化作用的失衡即为氧化应激。体内氧含量高且性质活泼的物质即为 ROS,超氧阴离子、羟自由基、过氧化氢等均包含在内;RNS 是体内有高度氧化活性的自由基和硝基类化合物的总称,主要包括一氧化氮(NO)、二氧化氮(NO₂)、亚硝酸根离子(NO₂⁻)、过氧化亚硝酰阴离子(ONOO⁻)等。而超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等酶则可帮助机体抗氧化应激损伤,在一定程度上保护机体^[26]。

3.1 清除过量的 ROS 及 NO

正常情况下 ROS 及 NO 能够维系机体细胞的正常生理功能,但高浓度的 ROS 和 NO 则会导致胃黏膜氧化应激,进而出现炎症损伤及坏死甚至发展成胃癌^[27]。刘怀智等^[28]指出益气化痰解毒方可下调胃组织中 ROS 及 NOX 氧化酶的表达,缓解 CAG 大鼠胃黏膜损伤,保护了胃黏膜上皮组织。白敏等^[29]研究发现,香砂六君子汤可改善胃黏膜微环境,促进胃黏膜上皮细胞的修复,香砂六君子汤通过下调 iNOS 基因及相关蛋白的表达,使 NO 含量减少,缓解胃黏膜上皮细胞的炎症浸润及水肿,减少炎症损伤,保护胃黏膜。

3.2 调节抗氧化应激信号通路

Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1(epoxy chloropropane Kelch sample related protein-1, Keap1)-核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)信号通路是

存在于机体内的一条抗氧化信号通路,可帮助人体保持体内氧化和抗氧化系统平衡,抵抗氧化应激反应^[30]。石铖等^[31]研究发现半夏泻心汤可抑制 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路的过度激活,在一定程度上下调 GSH-Px 等酶的过表达,使机体从过度抗氧化的状态恢复至氧化-抗氧化的平衡状态,促进胃黏膜修复,治疗 CAG。

4 修复受损胃黏膜

胃黏膜的 3 层结构分别为上皮层、固有层及黏膜肌层,其中上皮层细胞可分泌黏液保护胃黏膜免受胃酸及胃蛋白酶的损害。当胃黏膜受到刺激时,在某些启动因子的作用下会诱发胃黏膜损伤及修复失衡,对胃黏膜造成伤害。常见的与胃黏膜损伤及修复相关的信号因子包括前列腺素(PG)、生长因子、解聚素-金属蛋白酶 17(ADAM17)等。

4.1 PG

PG 是由花生四烯酸通过酶促反应转化而来,存在于人体多个组织当中,具有多种生理作用的活性物质。PG 可抑制胃酸分泌、提高胃黏膜血流量、促进胃肠平滑肌收缩、防止有害物质对胃黏膜侵蚀,发挥对胃黏膜的保护作用。罗伟等^[32]通过对针刺联合智能通路治疗仪治疗 CAG 大鼠的作用机制时发现,联合应用可明显改善胃电节律紊乱的情况,上调胃黏膜组织中 PGE₂ 与 PGF_{2α} 的表达,发挥保护胃黏膜的作用,最终改善 CAG。陈璐等^[33]研究发现,调胃饮可调节血清中胃泌素(gastrin, GAS)及 PGE₂ 的蛋白表达水平,有效改善胃黏膜血流量,促进胃黏膜上皮细胞的修复,减轻有害物质对胃黏膜上皮的刺激。

4.2 生长因子

生长因子包括表皮生长因子(EGF)、VEGF、转化生长因子(TGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)和胰岛素样生长因子(IGF-I)等,在促进受损胃黏膜修复、改善腺体功能及胃内微循环等方面发挥积极作用。王坤等^[34]指出,胃黏膜 VEGF 的高表达可导致无功能性的新生血管过度增生,最终加重胃黏膜萎缩与损伤,而穴位埋线可下调 VEGF 的表达,发挥抗胃黏膜萎缩的作用。王浩等^[35]研究发现芍药八味汤对 CAG 大鼠的胃黏膜具有保护作用,这与其下调 EGF、VEGF 等蛋白相关,进而发挥抑制胃内微血管再生、增强胃黏膜黏液分泌、协调胃黏膜损伤与修复间的平衡的作用。

4.3 ADAM17

ADAM17 参与 CAG 癌变的过程,过表达的 ADAM17 会加剧胃黏膜细胞的破坏,促进肿瘤细胞的增殖、黏附以及迁移。白雪峰等^[36]发现,理中汤高剂量组可通过调节 ADAM17 与 EGFR 的表达,改善胃黏膜的炎症浸润水平,提示理中汤对胃

黏膜具有保护作用。

5 改善代谢水平

代谢是存在于生物体内可维持机体正常生命活动的一系列化学反应的总称,这些反应可促使生物体发育并适应外界环境的变化。薛倩倩等^[37]研究证实了代谢异常为 CAG 的发病机制之一,中医治疗 CAG 可调节生物体能量代谢、脂代谢、氨基酸代谢及神经递质代谢等多个方面。朱景茹等^[38]通过柴芍六君汤治疗肝郁脾虚型 CAG 大鼠,观察其对胃黏膜组织代谢物表达的影响,结果发现柴芍六君汤可调节氨基酸代谢物含量以此改善 CAG 大鼠代谢异常状态。尹鸿智等^[39]通过针刺进行 CAG 大鼠代谢组学研究发现,模型组大鼠足三里穴区组织代谢模式发生了变化,针刺干预后可引起乳酸、甘氨酸、N-二甲基甘氨酸、一磷酸腺苷/三磷酸腺苷、腺苷、三磷酸腺苷显著升高,天冬氨酸、苏氨酸、磷酸胆碱、甘磷酸胆碱、二磷酸腺苷显著降低,说明针刺可能影响能量代谢、氨基酸代谢、糖酵解代谢以及胆碱磷酸化。刘霞等^[40]应用艾灸“足三里”穴位治疗 CAG 大鼠时发现,艾灸治疗后可增加磷酸胆碱、尿嘧啶的含量,减少谷胱甘肽、N-乙酰天门冬氨酸的含量,从而发挥修复损伤胃黏膜、提高能量代谢以及改善神经递质代谢紊乱状态等作用。

6 调控胃肠激素释放

胃肠激素即胃肠肽,指的主要是由胃肠黏膜化学信使细胞所分泌的激素。CAG 患者的胃肠激素水平与常人有明显的差异,常见的胃肠激素主要包括 GAS、生长抑素(somatostatin, SS)和胃动素(motilin, MTL)^[41]。其中, GAS 具有促进胃酸分泌、增强胃血流量、营养胃黏膜和提高胃动力的作用; SS 可有效抑制胃酸分泌并促进胃黏膜屏障生成; MTL 主要和胃肠动力与胃肠电活动有关。刘远婷等^[42]研究发现加味沙参麦冬汤可使 CAG 大鼠分泌功能得到明显改善,提高大鼠血清中 GAS 和 SS 水平,降低 MTL 水平,最终起到调控胃酸分泌、改善血液循环、保护胃黏膜的作用。李琳慧等^[43]对 66 只 CAG 大鼠进行随机分组,观察热敏灸对 CAG 大鼠胃肠激素所产生的影响,结果发现与非热敏灸组相比,热敏组可明显上调 GAS 及 SS 的水平,下调 MTL 的水平,通过调节胃肠激素的分泌,促进胃黏膜保护屏障建立,进而治疗 CAG。

7 小结

中医治疗 CAG 是在中药、针灸等多种治疗方式的应用下,以辨证论治为基础,通过多种作用机制以达到阻止炎-癌转化的最终目的。中医治疗 CAG 具有作用靶点多、不良反应少等优点,在临床应用中取得了显著疗效。中医治疗 CAG 的方式多种多样,目前与中药汤剂、针刺和艾灸相关的机制

研究较多,与推拿按摩、拔罐等其他特色治疗手段相关的机制研究相对较少。现阶段关于中医治疗在改善 CAG 炎症微环境、调节细胞凋亡以及调控胃肠激素释放等方面的研究已经相对深入,但由于 CAG 病理机制复杂,临床表现多种多样,因此还有很多新领域尚未涉足。详细了解中医治疗 CAG 所涉及的作用机制,可为我们提供更加高效且特异的治疗方法,对今后有效防治 CAG 有着极为重要的意义。因此今后应更加全面地开展中医对于治疗 CAG 机制的实验研究,进一步挖掘中医治疗 CAG 的有效性 & 可行性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 安振涛,奚肇宏,严展鹏,等. 慢性萎缩性胃炎中医证候规范化与客观化研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志,2020,28(3):234-237.
- [2] 许召君,张成武,马晓明. 全身免疫炎症指数在实体瘤中的应用研究进展[J]. 新医学,2023,54(2):110-114.
- [3] 黎秀娟,黎丽群,马超北,等. 基于“脾-线粒体相关”探讨 NLRP3 炎症小体与慢性萎缩性胃炎的关系[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(17):267-273.
- [4] 李慧臻,王天麟,马佳乐,等. 半夏泻心汤对 Hp 阳性慢性萎缩性胃炎小鼠趋化因子 CXCL9、CXCL10 及炎症因子的影响[J]. 时珍国医国药,2021,32(10):2316-2320.
- [5] 钟欢,黎铭玉,舒文娜,等. 针刺与艾灸对慢性萎缩性胃炎大鼠环氧化酶-2 和炎症相关因子的影响差异研究[J]. 中华中医药杂志,2022,37(4):2246-2250.
- [6] 李园,丁霞,许爱丽,等. 基于生物网络模块探讨慢痞消治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制[J]. 北京中医药大学学报,2019,42(8):673-679.
- [7] 游绍伟,易旭,赵琦,等. 基于 NF- κ B 信号通路探讨萎胃通调汤对大鼠慢性萎缩性胃炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(2):88-97.
- [8] 魏冬梅,张斌,王邦才,等. 基于 TLR4 炎症通路探讨养胃和络饮对慢性萎缩性胃炎大鼠的作用机制[J]. 中国药理学杂志,2023,58(12):1102-1109.
- [9] 董天雄,余壮明. 黄芪多糖对慢性萎缩性胃炎大鼠蛋白酪氨酸激酶 1/信号转导子与激活子 3 信号传导通路的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(22):3764-3768.
- [10] Liu S, Shu L, Yang J, et al. Rhein Exhibits Anti-Inflammatory Effects in Chronic Atrophic Gastritis via Nrf2 and MAPK Signaling[J]. Turk J Gastroenterol, 2023,34(5):525-532.
- [11] Griffioen AW, Nowak-Sliwinska P. Programmed cell death lives[J]. Apoptosis, 2022,27(9-10):619-621.
- [12] Bedoui S, Herold MJ, Strasser A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020,21(11):678-695.
- [13] D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy[J]. Cell Biol Int, 2019,43(6):582-592.
- [14] 臧嘉益,崔明,景蓉蓉. 程序性细胞死亡方式在胃癌发生机制及诊疗中的研究进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2022,42(10):1476-1481.
- [15] 游绍伟,易旭,赵琦,等. 萎胃通调汤对大鼠慢性萎缩性胃炎癌前病变及 IKK β 、Bcl-2 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(6):55-61.
- [16] 王坤,马林,汪花,等. 穴位埋线对慢性萎缩性胃炎大鼠 JAK 2-STAT 3 信号转导通路相关因子表达的影响[J]. 针刺研究,2018,43(11):682-686.
- [17] 段永强,巩子汉,王丽园,等. 香砂六君子汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃组织 PI3K 信号通路相关因子表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2020,27(3):33-38.
- [18] Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, et al. Autophagy in major human diseases[J]. EMBO J, 2021,40(19):e108863.
- [19] 宋媛媛,杨龙,刘越洋,等. 萎平舒胶囊对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃黏膜细胞自噬水平的影响[J]. 陕西中医药大学学报,2020,43(6):53-58.
- [20] 周瑞东,徐杉,龚纯,等. 安胃汤对慢性萎缩性胃炎大鼠 ULK1 相关自噬蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2022,40(7):74-78.
- [21] Ketelut-Carneiro N, Fitzgerald KA. Apoptosis, Pyroptosis, and Necroptosis—Oh My! The Many Ways a Cell Can Die[J]. J Mol Biol, 2022,434(4):167378.
- [22] 周志鹏,韦维,陈丽,等. 安胃汤对 CAG 大鼠 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号轴细胞焦亡调控研究[J]. 时珍国医国药,2022,33(12):2885-2888.
- [23] Kajarabille N, Latunde-Dada GO. Programmed Cell-Death by Ferroptosis: Antioxidants as Mitigators[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(19):4968.
- [24] Fu D, Wang C, Yu L, et al. Induction of ferroptosis by ATF3 elevation alleviates cisplatin resistance in gastric cancer by restraining Nrf2/Keap1/xCT signaling[J]. Cell Mol Biol Lett, 2021,26(1):26.
- [25] Chu YM, Wang TX, Jia XF, et al. Fuzheng Nizeng Decoction regulated ferroptosis and endoplasmic reticulum stress in the treatment of gastric precancerous lesions: A mechanistic study based on metabolomics coupled with transcriptomics[J]. Front Pharmacol, 2022,13:1066244.
- [26] Jomova K, Raptova R, Alomar SY, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants; chronic diseases and aging[J]. Arch Toxicol, 2023,97(10):2499-2574.
- [27] Cheung EC, Vousden KH. The role of ROS in tumour development and progression[J]. Nat Rev Cancer, 2022,22(5):280-297.
- [28] 刘怀智,周海娟,陈刚,等. 基于 NOX/ROS 信号通路探讨益气化痰解毒方治疗慢性萎缩性胃炎的机制[J]. 中华中医药杂志,2021,36(5):2936-2940.

- [44] 张勤生,吴明阳. 国医大师张磊运用达郁汤治疗慢性萎缩性胃炎经验[J]. 中医研究,2021,34(11):72-74.
- [45] 朱淑云. 半夏泻心汤加味方配合针灸治疗胃食管反流病寒热错杂型的疗效及对中医证候、生活质量的影响[J]. 中国全科医学,2019,22(S2):177-179.
- [46] 蔡开莉,周文静,董洁群,等. 龙祖宏教授擅用“和法”治疗胃食管反流病[J]. 时珍国医国药,2020,31(6):1494-1495.
- [47] 车慧,卞立群,王凤云,等. 健脾化湿、清热和胃治疗脾虚湿热型胃食管反流病[J]. 中医杂志,2019,60(24):2143-2145.
- [48] 党志博,罗磊,李梦阁,等. 理气降逆法中药复方治疗胃食管反流病的临床疗效及对复发率的影响的 Meta 分析[J]. 中医杂志,2023,64(12):1225-1234.
- [49] 倪晶,许昇川,火龙,等. 左金丸治疗肝胃郁热证胃食管反流病的随机双盲安慰剂对照临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2023,31(12):955-960.
- [50] 王杰,孙永顺. 柴芍通降方治疗肝胃不和证非糜烂性反流病的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志,2023,31(7):545-551.
- [51] Xu LY, Yu BY, Cen LS. New treatment for gastroesophageal reflux disease: Traditional medicine, Xi-aochaihu decoction[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(11):1184-1186.
- [52] 潘炳炳,黄雪,张陪,等. 白兴华教授诊治胃食管反流病理念及经验[J]. 中国针灸,2020,40(8):868-872.
- [53] 孙千惠,李婷婷,黄敏婷,等. 基于数据挖掘技术探究国内针刺治疗胃食管反流病的选穴规律[J]. 中国针灸,2020,40(12):1374-1378.
- [54] 齐梅,周悦,张梦圆,等. 疏肝和胃方联合伏诺拉生治疗气郁痰阻型难治性胃食管反流病的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(24):146-154.
- [55] 张辉凯,罗宏伟,张亚静. 半夏厚朴汤加减联合奥美拉唑对痰气郁结型胃食管反流患者的临床疗效[J]. 中成药,2021,43(11):3019-3023.
- [56] 黄飞霞,邓明,翁庚民. 梔子厚朴汤、梔子豆豉汤合乌梅丸化裁治疗难治性胃食管反流病的临床观察[J]. 中华中医药学刊,2022,40(3):216-219.
- [57] 张泰,张北华,马祥雪,等. 中西医结合治疗难治性胃食管反流病的优势[J]. 中国中西医结合杂志,2022,42(9):1124-1131.
- [58] 王萍,王凤云,蓝宇,等. 中医药临床优势病种探讨——胃食管反流病[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(12):199-208.

(收稿日期:2023-11-17)

(上接第 631 页)

- [29] 白敏,成映霞,段永强,等. 香砂六君子汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜相关因子水平的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2020,27(11):52-57.
- [30] 严安. 基于 Keap1/Nrf2/ARE 轴探讨灭幽汤对 HP 相关性胃炎脾胃湿热证小鼠氧化应激的影响[D]. 长沙:湖南中医药大学,2023.
- [31] 石铖,王茜,刘宇,等. 基于 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路探讨半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎大鼠的影响及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(20):31-37.
- [32] 罗伟,刘春雷,王军英,等. 针刺与智能通络治疗仪联合应用对慢性萎缩性胃炎大鼠胃电节律及胃黏膜组织前列腺素 E₂、前列腺素 F_{2α} 的影响[J]. 针刺研究,2014,39(6):482-486.
- [33] 陈璐,汶明琦,王捷虹,等. 调胃饮对慢性萎缩性胃炎大鼠血清胃泌素和前列腺素 E₂ 的调控作用[J]. 西部中医药,2019,32(7):24-28.
- [34] 王坤,马林,汪花,等. 基于缺氧诱导因子-1α 和血管内皮生长因子探讨穴位埋线改善慢性萎缩性胃炎胃黏膜淤血的机制[J]. 针刺研究,2020,45(5):384-388.
- [35] 王浩,方芳,王杰鹏,等. 芍药八味汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜保护作用的机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(4):570-572.
- [36] 白雪峰,谭娟,高枫. 理中汤对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃黏膜保护作用及对 ADAM17、EGFR 蛋白的影响[J]. 中医药导报,2021,27(10):32-36.
- [37] 薛倩倩,秦雪梅,刘月涛. 基于尿液动态轨迹分析的慢性萎缩性胃炎生物标志物的筛选[J]. 中国药理学杂志,2019,54(14):1148-1153.
- [38] 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[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2021,23(8):2672-2680.
- [39] 尹鸿智,钟欢,刘倩,等. 基于代谢组学技术探讨针刺对 CAG 大鼠足三里局部穴位组织代谢的影响[J]. 时珍国医国药,2021,32(4):1001-1004.
- [40] 刘霞,余畅,钟欢,等. 基于代谢组学技术研究艾灸“足三里”对慢性萎缩性胃炎大鼠胃组织代谢物的影响[J]. 针刺研究,2019,44(2):113-119.
- [41] 徐珊,王常松,周嘉鹤,等. 慢性萎缩性胃炎不同证型与胃肠激素关系的实验研究[J]. 中华中医药杂志,2007,22(7):448-450.
- [42] 刘远婷,李慧,丁甜甜,等. 加味沙参麦冬汤调节 EGFR/MAPK 信号通路对慢性萎缩性胃炎大鼠的保护作用研究[J]. 吉林中医药,2022,42(7):812-816.
- [43] 李琳慧,付勇,洪恩四,等. 热敏灸对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃肠激素的影响[J]. 江西中医药大学学报,2019,31(6):79-83.

(收稿日期:2023-11-26)