

中药治疗慢性萎缩性胃炎研究进展

吉跃进 沈洪 朱磊

(南京中医药大学附属医院 江苏 南京 210029)

摘要:慢性萎缩性胃炎是临床常见的慢性炎症性疾病,也是胃癌最常见的癌前疾病。“炎癌转化”的分子机制是当前肿瘤基础研究的热点,如何延缓或逆转“炎癌转化”这一途径已成为预防胃癌发生发展的重要思路。对于慢性萎缩性胃炎,西医尚缺乏有效的治疗手段,而中医药在治疗慢性萎缩性胃炎方面一直有着独特的优势。对2015—2019年在中国知网公开发表的关于中药治疗慢性萎缩性胃炎的临床试验进行检索总结,并对近5年相关的机制研究进行综述,从临床试验和机制研究两方面来探讨中药治疗慢性萎缩性胃炎的近期研究进展,以为后续的临床和基础研究提供思路。

关键词:中药;慢性萎缩性胃炎;临床试验;机制研究;研究进展

中图分类号: R259.733.2

文献标志码: A

文章编号: 1673-7717(2021)05-0166-06

Research Progress on Traditional Chinese Medicine in Treatment of Chronic Atrophic Gastritis

Ji Yuejin, SHEN Hong, ZHU Lei

(Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

Abstract: Chronic atrophic gastritis (CAG) is not only a common chronic inflammatory disease in clinic, but also the most common precancerous disease of gastric cancer (GC). The molecular mechanism of inflammation - cancer transformation is the focus of current tumor basic research. How to delay or reverse the pathway of inflammation - cancer transformation has become an important approach to prevent the occurrence and development of GC. Western medicine is still lack of effective therapies, and traditional Chinese medicine (TCM) has a unique advantage in the treatment of CAG. In this article, the clinical trials of TCM in CAG published in CNKI from 2015 to 2019 were searched and summarized, and the related mechanism studies within the past five years were reviewed. The paper discussed the recent research progress of TCM in the treatment of CAG from two aspects of clinical trials and mechanism researches, in order to provide ideas for prospective clinical and basic researches.

Keywords: traditional Chinese medicine; chronic atrophic gastritis; clinical trials; mechanism researches; research progress

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是临床常见的消化系统疾病,是幽门螺杆菌感染、环境因素、遗传因素共同作用的结果^[1]。根据一项荟萃分析结果显示,在全球范围内CAG年发病率在0%~10.9%^[2]。中国是胃癌高发国家,CAG作为胃癌最常见的癌前疾病,其患病率一直处于较高水平。如何延缓甚至逆转CAG向胃癌的“炎癌转化”途径,一直是困扰研究者的难题。

中医将CAG归属于“痞证”“胃脘痛”等范畴。已有研究发现,中医治疗CAG在调节胃肠激素释放^[3]、调控细胞凋亡和增殖^[4]、改善炎症反应^[5]、增强机体免疫^[6]和抗氧化能力^[7]等方面发挥着积极的作用,这些研究成果将给今后的研究者提供新的启示。本综述通过对近5年关于中医治疗CAG的临床试验及机制研究进行归纳总结,以为研究者提供思路。

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC1700104);国家中医药行业科研专项(201407001)

作者简介:吉跃进(1991-),男,江苏连云港人,博士研究生,研究方向:中医内科脾胃病。

通讯作者:沈洪(1958-),男,江苏南京人,主任中医师、教授,博士研究生导师,研究方向:中医内科脾胃病。E-mail: shenhong999@163.com。

1 文献检索

1.1 文献检索策略 计算机检索中国知网(CNKI),以“中医”“中药”“中医药”“慢性萎缩性胃炎”等为主题词,检索时间自2015年1月1日至2019年10月23日。

1.2 纳入标准 ①以中药为主治疗CAG临床随机对照实验;②治疗组以中药口服治疗为主;③对照组可为空白组、安慰剂组、西药组、中药组以及中西医结合组,其中中药必须是指南^[8-10]推荐用药;④中药剂型可为煎剂、胶囊、散剂、颗粒剂、丸剂、片剂等。

1.3 排除标准 ①研究类型为基础研究、相关性研究、数据挖掘、证候规律研究、单臂试验、综述、个案报道、经验总结等;②干预措施中包含针灸、推拿、穴位埋线、心理干预等;③无法明确中医证型或未写明治疗组中药处方药物组成;④重复研究,选取时间较早的1篇。

1.4 检索结果 初步检索相关文献1024篇,根据纳入、排除标准,通过阅读题目、摘要及全文,最终纳入研究文献152篇,其中期刊论文97篇,毕业论文55篇。2015—2019年发表量统计见图1。

2 中药治疗CAG临床试验的研究进展

2.1 中医证型分析 根据《中医基础理论术语》《慢性胃炎中

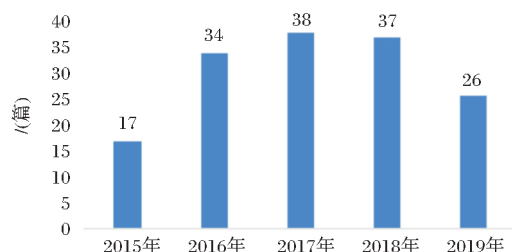


图1 2015—2019年关于中药治疗CAG临床随机对照试验发表文章统计

西医结合诊疗共识意见》^[8]《慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见(2009,深圳)》^[9],对纳入研究的中医证型进行规范化处理。所纳入研究中,共包含中医证型36种,总频数165次。证型出现频数5次及以上者共9种,总频数为128次,按频数由高到低依次为脾胃虚弱证(36次)、气虚血瘀证(20次)、脾胃虚寒证(18次)、肝胃气滞证(14次)、脾胃湿热证(11次)、胃阴不足证(11次)、胃络瘀阻证(7次)、肝胃郁热证(6次)和气阴两虚证(5次),见插图XXI图2。证型出现频数少于5次者共28种,总频数为37次,其中兼夹脾虚者24次、兼夹瘀血者23次、兼夹阴虚者11次、兼夹气滞者10次、兼夹湿热者3次。

2.2 证型-中药频数分析 参照2015年版《中华人民共和国药典》对纳入研究的中药名称进行规范化处理。因大部分证型纳入文献较少,易导致产生的结果缺乏可靠性,故本研究仅对出现频数≥5次的证型进行中药频数分析。所纳入统计的9个证型中,共纳入108项研究,涉及中药161种,总频数1417次,其中因纳入处方中分别出现2次“沙参”“姜”,无法明确具体药物,故有效频数1413次。详见表1。

表1 纳入研究的9个证型-中药频数统计

证型(频数)	中药 味数	中药总 频数	出现频数前8味中药(频数)
脾胃虚弱(36)	88	419	白术(33) 甘草(31) 党参(26) 白芍(23) 茯苓(23) 半夏(18) 黄芪(17) 陈皮(16)
气虚血瘀(20)	70	233	甘草(18) 白术(16) 茯苓(14) 黄芪(13) 莪术(13) 丹参(12) 党参(12) 白花蛇舌草(10)
脾胃虚寒(18)	64	213	甘草(16) 白术(14) 黄芪(13) 党参(11) 白芍(11) 桂枝(10) 茯苓(9) 大枣(8) 半夏(8) 干姜(8)
肝胃气滞(14)	58	148	白芍(12) 枳壳(9) 香附(9) 柴胡(9) 陈皮(8) 甘草(7) 佛手(7) 白术(6)
脾胃湿热(11)	42	111	半夏(8) 党参(7) 甘草(7) 陈皮(7) 黄连(7) 苍术(6) 黄芩(5) 厚朴(5) 茯苓(5)
胃阴不足(11)	45	105	麦冬(10) 甘草(9) 白芍(8) 北沙参(8) 石斛(6) 玉竹(5) 丹参(4) 佛手(4) 百合(4)
胃络瘀阻(7)	41	72	丹参(5) 白芍(4) 香附(4) 延胡索(4) 甘草(4) 白术(3) 五灵脂(3) 茯苓(3)
肝胃郁热(6)	42	75	陈皮(5) 甘草(4) 黄连(4) 仙鹤草(3) 砂仁(3) 半夏(3) 白芍(3) 紫苏梗(3) 白花蛇舌草(3) 吴茱萸(3) 浙贝母(3)
气阴两虚(5)	18	37	白术(5) 麦冬(4) 甘草(4) 山药(3) 白芍(3) 石斛(2) 鸡内金(3) 北沙参(3)

2.3 对照组选药分析 纳入研究中,中药对照组出现83次,主要包括胃复春、摩罗丹、胃苏颗粒、气滞胃痛颗粒、温胃舒胶囊、养胃舒胶囊、阴虚胃痛冲剂、参芪健胃颗粒、六君子汤、平胃散和三九胃泰。见图3。西药对照组出现79次,用药以叶

片、维酶素、质子泵抑制剂、胃黏膜保护剂等药物为主。中西医结合对照组出现仅3次,其中胃复春2次、康复新液1次。

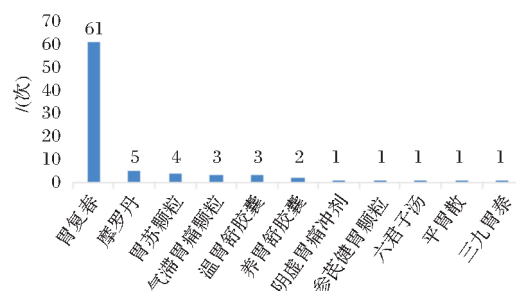


图3 中药对照组药物种类及频数统计

3 中药治疗CAG作用机制的研究进展

3.1 调控胃肠激素分泌 胃肠激素是由散在分布于消化道的内分泌细胞和肠神经系统神经元分泌的起激素作用的生物活性多肽,在调节胃肠运动、消化液分泌、胃黏膜保护及激素释放等方面发挥着重要的作用^[11-12],其中胃泌素(gastrin, GAS)对胃黏膜具有营养和保护作用,生长抑素(somatostatin, SS)对胃肠道有广泛的抑制作用^[13],两者共同构成GAS-SS-胃酸分泌轴,维持胃肠道的正常生理功能^[14]。三七皂苷R1(NGR1)是三七的主要活性单体,能够以剂量依赖性方式增加CAG大鼠血清GAS、SS水平,使GAS-SS-胃酸分泌轴功能得以恢复^[13]。前列腺素E2(PGE₂)是由花生四烯酸通过环氧合酶的酶活性产生的生物活性物质^[15],通过其受体EP4直接驱动先天淋巴细胞产生IL-22,从而在保护肠道屏障功能障碍和抑制全身炎症方面发挥重要作用^[16],而中医健脾益气法除了能够增加CAG大鼠血清GAS、SS含量外,亦能够提高血清PGE₂含量,进而增强胃黏膜的防御功能,逆转CAG大鼠成模^[17]。

3.2 调节细胞增殖与凋亡 正常情况下,胃黏膜上皮细胞中增殖和凋亡处于动态平衡,保持上皮细胞数量的相对恒定,进而保持胃黏膜的稳定性^[18]。CAG人群中,常存在抗凋亡基因Bcl-2过表达和促凋亡基因Bax低表达的现象,被认为是一种胃癌发生的早期事件^[19]。JAK2/STAT3作为Bcl-2和Bcl-xl上游的信号通路,也是参与调控细胞增殖与凋亡的重要信号通路。Wnt/β-catenin信号通路参与多种效应分子异常表达的调控,与胃癌细胞的无限增殖相关^[20],GSK3β、β-catenin及Cyclin D1作为Wnt/β-catenin信号通路上下游的重要调节因子,亦参与胃黏膜组织细胞的分化、更新等^[21]。不同于Caspase 3裂解蛋白是凋亡标记物,Ki67被认为是肿瘤形成中的增殖细胞标记物^[22-24],而增殖细胞核抗原(PCNA)也是反应细胞增殖状态的良好指标。Hippo/YAP信号通路具有调节细胞增殖与凋亡作用的信号转导通路,Merlin、Survivin作为其上下游成分,共同参与维持体内细胞增殖与凋亡的平衡^[25]。随着对中医药治疗慢性萎缩性胃炎机制的深入研究,发现益胃煎^[26]、胃麦清^[27]、健脾益气方^[17, 28-29]、化浊解毒方^[30]、胃祺饮^[31]等多种中草药制剂在调节细胞与增殖方面发挥着重要作用。见图4。

3.3 调节炎症因子水平 慢性萎缩性胃炎的发生和演变过程中,均有大量炎症细胞因子的参与,其中促炎细胞因子如白介素-1β(IL-1β)、白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等常用于胃黏膜损伤严重程度的评估^[32],而抗炎细

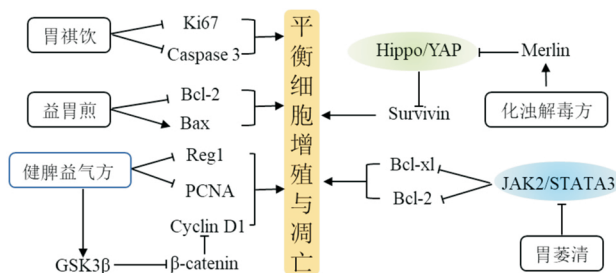


图4 益胃煎、胃萎清、健脾益气方、化浊解毒方、胃祺饮参与调节细胞增殖与凋亡机制

胞因子如白介素-10 (IL-10) 能够抑制 TNF- α 、IL-6 等促炎细胞因子的分泌^[33], 缓解其对胃肠道的炎症损伤, 从而发挥胃肠道的保护效应。慢痞消是由国医大师路志正创立的用于治疗 CAG 的经验方, 其机制可能是降低 CAG 大鼠 IL-1 β 、IL-6 的表达, 改善胃内炎症状态^[34]。核因子- κ B (NF- κ B) 是多种组织细胞中最重要的核转录因子, 激活后在炎症、免疫、氧化应激、细胞增殖与凋亡等生理病理中发挥作用^[35], 其中 NF- κ B p65 是 NF- κ B 蛋白因子家族的重要成员。香砂六君子汤是中医经典方剂, 能够通过下调 NF- κ B p65 基因和蛋白的表达, 进而抑制 CAG 大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 和 IL-12 的合成分泌, 减轻由此产生的炎症级联放大反应, 发挥保护胃黏膜的作用^[36]。LI S S 等^[37] 研究发现, 清化饮能够下调 TLR4、MYD88、NF- κ B 和 COX-2 信号通路 mRNA 和蛋白的表达, 认为这些增强的炎症信号通路的下调在清化饮治疗 CAG 的机制中起着至关重要的作用。黄铭涵等^[38] 采用中药复方清化饮治疗 CAG 大鼠, 结果发现, 与模型组相比, 中药低、中、高剂量组血清中 IL-10 质量浓度均升高, 且高剂量组对 IL-10 升高优于维酶素组。

3.4 改善机体免疫功能 细胞免疫对 CAG 的发生、发展与转归具有重要影响, 机体细胞免疫功能的高低影响着 CAG 治疗的疗效、复发与预后等^[39]。王刚毅等^[40] 采用 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍 (MNNG) 自由饮用联合不规则饮食建立 CAG 大鼠模型, 造模成功后, 分别予生胃方高、中及低剂量进行干预, 结果发现生胃方能够提升 CD4⁺T 细胞、抑制 CD8⁺T 细胞, 上调 CD4⁺/CD8⁺ 的比值, 表明生胃方能够增强免疫细胞对异型细胞的杀伤作用, 同时具有抑制炎症对癌前病变细胞的促突变作用。

3.5 增强组织抗氧化应激能力 超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 是体内自由基清除最重要的酶类, 发挥了对抗氧化损伤的关键作用^[41], 且在胃壁细胞内活性很高^[42-43]。丙二醛 (MDA) 是脂质过氧化的产物, 能够反应机体氧化应激反应的严重程度^[44], 是衡量脂质过氧化物损伤效应的特征性指标。研究表明^[3, 45], 中药能够增加 CAG 大鼠胃黏膜、血清中 SOD 含量, 同时降低胃黏膜、血清中 MDA 含量, 提高组织抗氧化能力。同时, NGR1 能够增强 CAG 大鼠黏膜中 GSH 表达, 进而增加 GSH/GSSG 比率, 清除氧自由基^[13]。

3.6 改善壁细胞超微结构 壁细胞是胃内分泌胃酸最重要的腺体, 而细胞内线粒体的功能、数量和分泌小管的状态与胃酸分泌功能密切相关^[46]。由于胃的泌酸功能受到壁细胞超微结构的直接影响, 壁细胞结构、功能紊乱均可导致胃内酸性环境失衡, 导致 CAG 加重^[47]。刘凯歌等^[46] 运用调气活血养阴方

干预 CAG 大鼠后, 将其胃组织置于透射电镜下观察, 结果发现大鼠壁细胞线粒体数目增多、结构发生改善, 分泌小管泌酸功能得以恢复, 进而促进壁细胞的能量代谢, 增强壁细胞的泌酸功能。

3.7 改善胃黏膜微循环 动物和 CAG 患者胃黏膜中均存在血管生成和微循环障碍^[48-49], 胃黏膜损伤时能够引起低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 表达上调^[50]。HIF-1 α 作为低氧感知分子, 在低氧信号通路中起关键的调控作用^[51-52]; 同时, HIF-1 α 作为一种转录因子, 直接调节多种参与肿瘤血管生成的靶蛋白的基因表达, 而 VEGF 则是与血管生成密切相关的靶基因^[53]。YIN Y 等^[31] 采用 MNNG 联合高渗 NaCl 建立 CAG 大鼠模型, 治疗组予胃祺饮灌胃治疗, 剂量分别为 4、2 和 1 g/kg, 结果发现, 胃祺饮能显著下调 CAG 大鼠 HIF-1 α 基因表达, 同时 4 g/kg 治疗组可明显抑制 CAG 大鼠 VEGF、VEGFR1 和 VEGFR2 的基因表达, 改善胃黏膜微循环。

3.8 调控原癌、抑癌基因表达 p53 基因可分为两种主要的基因类型, 即具有致癌作用的突变型 p53 基因和具有抑癌作用的野生型 p53 基因^[54]。研究发现, 荣胃理气方联合守宫方能够抑制突变型 p53 基因的表达, 从而产生抑制胃黏膜癌基因活化扩增的作用^[3]。Hippo 信号通路首次在果蝇中被发现, 参与细胞的生长、增殖和凋亡^[55-56], 与肿瘤发生、发展直接相关; TAZ 是 Hippo 通路中一类重要的转移共激活因子, 其表达失控会导致细胞无限增殖, 进而导致肿瘤的发生、发展和转移^[57], 而 LATS2、MST1 基因均是 Hippo/TAZ 信号通路中重要的抑癌基因^[58-59]。研究发现, 化浊解毒方通过调控 Hippo/TAZ 信号通路, 降低胃黏膜组织促癌基因 TAZ 蛋白的表达水平, 同时增加抑癌基因 LATS2、MST1 蛋白表达, 这可能是其能够显著改善 CAG 大鼠胃黏膜组织病理学变化的作用机制^[57]。磷酸酶张力蛋白同源物基因 (PTEN) 是一种具有双重活性的抑癌基因, 对细胞生长周期的调控具有关键作用^[60-61]; 上皮细胞钙黏蛋白 (E-cad) 是一种肿瘤转移抑制蛋白, 在胃黏膜正常组织-癌前病变-早期胃癌-胃癌的发展过程中, E-cad 表达呈进行性下降或缺失^[62-64]。研究发现, 应用解毒化腐健脾方治疗 CAG 大鼠, 可上调胃组织中 PTEN 和 E-cad mRNA 及蛋白的表达量, 从而治疗慢性萎缩性胃炎伴异型增生^[65]。

4 讨论

炎症过程和信号传导在大多数癌症的进展中起着关键作用^[66], 特别是在慢性损伤部位作为强力的启动子^[67]。“炎症转化”的分子机制已成为当前肿瘤基础研究的热点之一^[68]。目前, “慢性非萎缩性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-上皮内瘤变-胃癌”的“炎症转化”途径已被国内外学者普遍接受。从慢性胃炎发展到胃癌的“炎症转化”的具体机制尚未阐明。在慢性胃炎人群中, CAG 的比例在不同国家和地区之间虽然存在较大差异, 但一般与胃癌的发病率呈正相关^[1]。慢性炎症的严重程度和持续时间在很大程度上决定了未来肿瘤形成的风险, 为监测和干预提供了相当大的时间窗^[69]。因此, 如何逆转“炎症转化”是目前研究的重点, 也是中医“既病防变”思想的体现。

中医药治疗疾病具有多通路、多靶点的优势, 已有诸多临床研究证明^[70-73], 中医药在治疗 CAG 方面展现出独特的优

势。目前关于中医药治疗 CAG 的研究,只有一小部分的中药或药用活性物质被挖掘,而尚未鉴定的中医药具有巨大的潜力。随着现代科学技术的飞速发展,已能够对中草药及某些天然产物进行详细的分析,以鉴定出其有效的活性成分。这些化学物质,主要以中草药本身、提取物或者是纯化成分的形式,与现代化的治疗方法相结合,逆转 CAG 的癌前状态,达到预防胃癌发生发展的目的。

参考文献

- [1] 房静远,杜奕奇,刘文忠,等. 中国慢性胃炎共识意见(上海)[J]. 胃肠病学,2017,22(11): 670-687.
- [2] ADAMU M A, WECK M N, GAO L, et al. Incidence of chronic atrophic gastritis: systematic review and meta-analysis of follow-up studies[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(7): 439-448.
- [3] 何娟娟. 荣胃理气方联合守宫对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃黏膜修复作用及 Wnt 信号通路的影响[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- [4] 王鲜庭. 加味七方胃痛颗粒对胃癌前病变大鼠 bcl-2、cyclinD1 表达的影响[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2016.
- [5] 何小艳,马存贞,伊凡,等. 养阴活胃合剂对慢性萎缩性胃炎模型大鼠血清炎症因子的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2015, 38(2): 129-132, 136.
- [6] 张艺琼. 升阳益胃汤对慢性萎缩性胃炎(CAG)大鼠 Th1/Th2 平衡以及 EGF 表达的影响[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2015.
- [7] 余丰君. 胃康宁颗粒对慢性萎缩性胃炎模型大鼠的治疗作用及作用机制初探[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [8] 张万岱,李军祥,陈治水,等. 慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011年天津)[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 738-743.
- [9] 张声生,李乾构,唐旭东,等. 慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见(深圳)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2010, 18(5): 345-349.
- [10] 李军祥,陈喆,吕宾,等. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2): 121-131.
- [11] 莫剑忠. 胃肠激素对胃运动的调节作用[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(6): 379-381.
- [12] 崔莉红. 胃肠激素对结肠运动的调节作用[J]. 医学综述, 2008, 14(3): 380-382.
- [13] 罗超. 益气活血法治疗 CAG 的临床疗效观察及主药三七提取物 NGR1 对 CAG 大鼠的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [14] ZHU X, LIU S, ZHOU J, et al. Effect of Astragalus polysaccharides on chronic atrophic gastritis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats[J]. Drug Res (Stuttg), 2013, 63(11): 597-602.
- [15] HIRATA T, NARUMIYA S. Prostanoids as regulators of innate and adaptive immunity[J]. Adv Immunol, 2012, 116: 143-174.
- [16] DUFFIN R, O'CONNOR R A, CRITTENDEN S, et al. Prostaglandin E(2) constrains systemic inflammation through an innate lymphoid cell-IL-22 axis[J]. Science, 2016, 351(6279): 1333-1338.
- [17] 刘宇旻. 健脾益气方对 β -catenin、GSK3 β 表达的影响及对 CAG 大鼠成瘤抑制作用的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [18] 赵唯含,毛堂友,杨美娟,等. 黄芪、三七及其配伍对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜细胞凋亡及增殖的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(5): 376-380.
- [19] GUO B, ZHAI D, CABEZAS E, et al. Humanin peptide suppresses apoptosis by interfering with Bax activation[J]. Nature, 2003, 423(6938): 456-461.
- [20] 贾永森,江春花,韩炳生,等. 通芪方对胃癌 MGC803 细胞周期和 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(5): 1126-1129.
- [21] KYPTA R M, WAXMAN J. Wnt/ β -catenin signalling in prostate cancer[J]. Nat Rev Urol, 2012, 9(8): 418-428.
- [22] DA COSTA N M M, DE SIQUEIRA A S, RIBEIRO A L R, et al. Role of HIF-1 α and CASPASE-3 in cystogenesis of odontogenic cysts and tumors[J]. Clin Oral Investig, 2018, 22(1): 141-149.
- [23] JIA Y F, XIAO D J, MA X L, et al. Differentiated embryonic chondrocyte-expressed gene 1 is associated with hypoxia-inducible factor 1 α and Ki67 in human gastric cancer[J]. Diagn Pathol, 2013, 8(1): 37.
- [24] SILVA M N, LEITE J S, MELLO M F, et al. Histologic evaluation of Ki-67 and cleaved caspase-3 expression in feline mammary carcinoma[J]. J Feline Med Surg, 2017, 19(4): 440-445.
- [25] 刘思伽,全紫瑶,胡必成,等. Hippo-YAP 通路及肿瘤相关性研究进展[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(7): 12-15, 27.
- [26] 王鑫,郭秀兰,康晓庆,等. 益胃煎剂对萎缩性胃炎小鼠 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响[J]. 中外医学研究, 2019, 17(13): 166-168.
- [27] 李海文. 胃萎清治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效及作用机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [28] 安振涛. 益气健脾方对 CAG 大鼠 RegI 及 PCNA 的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [29] 陈婉珍. 健脾益气方对慢性萎缩性胃炎大鼠 GSK-3 β 、 β -catenin 及 Cyclin D1 的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [30] 田雪娇. 化浊解毒方对慢性萎缩性胃炎大鼠 Hippo/YAP 信号通路及相关蛋白的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [31] YIN J, YI J, YANG C, et al. Weiqi Decoction Attenuated Chronic Atrophic Gastritis with Precancerous Lesion through Regulating Microcirculation Disturbance and HIF-1 α Signaling Pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019(12): 2651037.
- [32] MICHALKIEWICZ J, HELMIN-BASA A, GRZYWA R, et al. Innate immunity components and cytokines in gastric mucosa in children with Helicobacter pylori infection[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 176726.
- [33] 黄莺,李声宏,李建中,等. 肾炎康片联合西药治疗慢性肾小球肾炎对血清 NF- κ B、TNF- α 、IL-6、IL-10 及 VEGF 的影响[J]. 中药材, 2019, 42(10): 2438-2441.
- [34] 于春月,李依聪,苏泽琦,等. 慢痞消对慢性萎缩性胃炎大鼠血清炎症指标 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 表达水平的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 1979-1983.
- [35] 黄彬,谢伟昌,李健,等. 萎胃颗粒对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜核因子- κ B 和内源性抑制因子表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(7): 349-352.
- [36] 成映霞,周语平,段永强,等. 香砂六君子汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜核因子- κ Bp65 活化水平及其介导炎症级联反应的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(5): 50-55.
- [37] LI S S, HUANG M, CHEN Q, et al. Confirming the Effects of Qin-

- ghuayin against Chronic Atrophic Gastritis and a Preliminary Observation of the Involved Inflammatory Signaling Pathways: An In Vivo Study[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 4905089.
- [38] 黄铭涵,王文荣,黄健,等. 中药复方清化饮对慢性萎缩性胃炎大鼠血清 IL-10、NO、GAS 及血浆 MTL 的影响[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2018, 39(1): 116-120.
- [39] 杨静波,赵长普,张娟. 乌梅丸对慢性萎缩性胃炎患者血清炎症指标、免疫功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(1): 158-162.
- [40] 王刚毅. 生胃方治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效与主要药效学研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [41] 柳鹏瑶,颜春鲁,刘永琦,等. 敦煌医方四时常服方对镉染毒大鼠肝脏指数、SOD、MDA 和血清 ALT 的影响[J]. *毒理学杂志*, 2017, 31(6): 460-463.
- [42] 陈德成,吴旭. 穴位注射对慢性萎缩性胃炎患者血清 O₂-和 SOD 的影响[J]. *中国针灸*, 1998(5): 7-8.
- [43] 李万义,段永强,朱立鸣,等. 治萎防变胶囊对慢性萎缩性胃炎模型大鼠 SOD、GSH-Px 活性及 MDA、LPO 含量的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(17): 2463-2465.
- [44] 朱剑峰. 化肝煎加减联合叶酸对 HP 阳性慢性萎缩性胃炎患者胃蛋白酶原、白介素族及 MDA 水平影响研究[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(6): 1580-1582.
- [45] 王守安,陈丽芳,钟美群,等. 中药合剂对慢性萎缩性胃炎模型大鼠的影响[J]. *长治医学院学报*, 2017, 31(3): 171-174.
- [46] 刘凯歌,苏泽琦,于春月,等. 调气活血养阴方对慢性萎缩性胃炎大鼠壁细胞超微结构的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2019, 42(4): 289-295.
- [47] 刘婷,苏泽琦,刘福生,等. 调气活血法治疗大鼠慢性萎缩性胃炎的疗效观察及其影响胃酸分泌的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(10): 4176-4179.
- [48] SHI X Y, ZHAO F Z, DAI X, et al. Effect of jianpiwei capsule on gastric precancerous lesions in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8(4): 608-612.
- [49] POUSA I D, GISBERT J P. Gastric angiogenesis and Helicobacter pylori infection[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2006, 98(7): 527-541.
- [50] LIU D, HE Q, LIU C. Correlations among Helicobacter pylori infection and the expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in gastric mucosa with intestinal metaplasia or dysplasia[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(4): 795-799.
- [51] 王绍辉,马四补,颜昱,等. 苏铁总黄酮对 Lewis 肺癌模型小鼠 VEGF、bFGF、HIF-1 α 、NF- κ B 表达的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(7): 1029-1034.
- [52] 张晓军,刘健,万磊,等. 基于 PI3K/AKT/mTOR 通路、HIF-1 α 、ES 观察新风胶囊对佐剂关节炎大鼠滑膜血管新生的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(4): 533-536, 541.
- [53] MIRZOEVA S, KIM N D, CHIU K, et al. Inhibition of HIF-1 α and VEGF expression by the chemopreventive bioflavonoid apigenin is accompanied by Akt inhibition in human prostate carcinoma PC3-M cells[J]. *Mol Carcinog*, 2008, 47(9): 686-700.
- [54] 林三仁. 消化内科学高级教程[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013.
- [55] HUANG J, WU S, BARRERA J, et al. The Hippo signaling pathway coordinately regulates cell proliferation and apoptosis by inactivating Yorkie, the Drosophila Homolog of YAP[J]. *Cell*, 2005, 122(3): 421-434.
- [56] HALDER G, JOHNSON R L. Hippo signaling: growth control and beyond[J]. *Development*, 2011, 138(1): 9-22.
- [57] 郝新宇. 化浊解毒方对慢性萎缩性胃炎大鼠 Hippo/TAZ 信号通路及相关蛋白的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [58] ZHAO B, TUMANENG K, GUAN K L. The Hippo pathway in organ size control, tissue regeneration and stem cell self-renewal[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(8): 877-883.
- [59] LIN Y, KHOKHLATCHEV A, FIGEYS D, et al. Death-associated protein 4 binds MST1 and augments MST1-induced apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(50): 47991-48001.
- [60] JING X, CHENG W, WANG S, et al. Resveratrol induces cell cycle arrest in human gastric cancer MGC803 cells via the PTEN-regulated PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1): 472-478.
- [61] ZHENG T, MENG X, WANG J, et al. PTEN- and p53-mediated apoptosis and cell cycle arrest by FTY720 in gastric cancer cells and nude mice[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(1): 218-228.
- [62] SUN G Y, WU J X, WU J S, et al. Caveolin-1, E-cadherin and beta-catenin in Gastric Carcinoma, Precancerous Tissues and Chronic Non-atrophic Gastritis[J]. *Chin J Cancer Res*, 2012, 24(1): 23-28.
- [63] CZYZEWSKA J, GUZINSKA-USTYMOWICZ K, USTYMOWICZ M, et al. The expression of E-cadherin-catenin complex in patients with advanced gastric cancer: role in formation of metastasis[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2010, 48(1): 37-45.
- [64] 吴茜,张自森,夏兴洲,等. E-cadherin 在癌前病变到进展期胃癌过程中改变的机制[J]. *中国实用医刊*, 2014, 41(8): 83-85.
- [65] 魏晓茹,李志钢,纪勇,等. 解毒化痰健脾方对慢性萎缩性胃炎伴异型增生大鼠 PTEN、E-cad 表达的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(3): 80-83.
- [66] TANIGUCHI K, KARIN M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(5): 309-324.
- [67] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436-444.
- [68] 林骏,白晓春. mTOR 信号通路与“炎-癌”转变[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2014, 41(1): 79-86.
- [69] TLSTY T D, GASCARD P. Stromal directives can control cancer[J]. *Science*, 2019, 365(6449): 122-123.
- [70] 黄俊,郑召鹏,刘宁蓉,等. 半夏泻心汤合香砂养胃丸加减对慢性萎缩性胃炎患者血清 GAS、ET、ILs 的影响[J]. *中药材*, 2019, 42(7): 1682-1685.
- [71] 兰青,马尚清,赵兵,等. 健脾通络汤治疗慢性萎缩性胃炎伴广泛肠化脾胃虚弱证的疗效观察[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(8): 3880-3882.
- [72] 要翠翠,赵源,任杰,等. 化浊解毒方治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生的临床疗效及对 CDX2 的影响[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(3): 144-148.
- [73] 张珊珊,余玺,陈晨,等. 旋覆花汤合温胆汤加减对慢性萎缩性胃炎痰瘀阻络证患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2019, 41(9): 2106-2110.

中药治疗慢性萎缩性胃炎研究进展

(正文见 166 – 170 页)

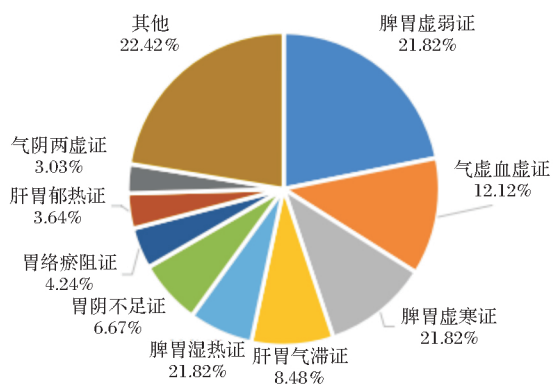
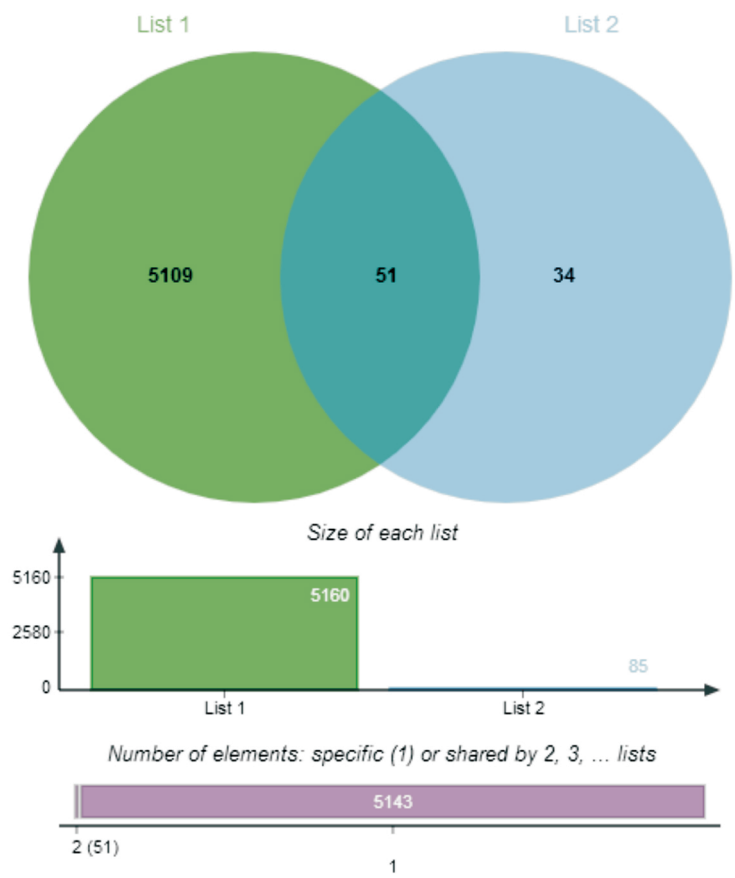


图 2 中医证候分布占比情况

基于网络药理学探讨熟地黄临床用于治疗贫血的潜在作用机制

(正文见 179 – 183 页)



注: 绿色圆圈代表贫血相关靶点基因, 蓝色代表熟地黄药物靶点基因, 相交的为两者共有基因。

图 1 疾病药物靶点韦恩图