

基于PI3K-Akt-mTOR信号通路探讨中医药治疗慢性萎缩性胃炎的研究进展

赵国栋¹, 张 杨^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院消化一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年9月11日; 录用日期: 2025年10月4日; 发布日期: 2025年10月13日

摘 要

慢性萎缩性胃炎(Chronic Atrophic Gastritis, CAG)是临床常见的消化系统疾病, 主要表现为胃黏膜长期慢性炎症进而引起的胃黏膜固有腺体的萎缩、减少, 伴或不伴肠化生和上皮化生。中医药通过抑制细胞自噬、减轻炎症反应、阻断细胞分化等手段治疗CAG。磷脂酰肌醇3-激酶(Phosphatidylinositol 3-Kinase, PI3K)-蛋白激酶B (protein kinase B, PKB/Akt)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路可以多途径、多靶点调控干预CAG, 保护胃黏膜, 逆转疾病进展过程中“炎-癌转化”。本文从该信号通路出发, 系统总结其与CAG的关系以及中医药应用研究进展, 以期CAG的临床实践提供思路。

关键词

慢性萎缩性胃炎, PI3K/Akt/mTOR信号通路, 中药单体, 中药复方, 中成药

Exploring the Research Progress of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Chronic Atrophic Gastritis Based on PI3K-Akt-mTOR Signaling Pathway

Guodong Zhao¹, Yang Zhang^{2*}

¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The First Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 赵国栋, 张杨. 基于 PI3K-Akt-mTOR 信号通路探讨中医药治疗慢性萎缩性胃炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 1297-1310. DOI: 10.12677/acm.2025.15102886

Abstract

Chronic Atrophic Gastritis (CAG) is a common digestive system disease in clinic. It is mainly manifested as atrophy and reduction of the inherent glands of gastric mucosa caused by long-term chronic inflammation of gastric mucosa, with or without intestinal metaplasia and epithelial metaplasia. Traditional Chinese medicine treats CAG by inhibiting autophagy, reducing inflammatory response and blocking cell differentiation. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-protein kinase B (PKB/Akt)-mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway can regulate CAG through multiple pathways and multiple targets, protect gastric mucosa, and reverse the “inflammation-cancer transformation” in the process of disease progression. Based on this signaling pathway, this paper systematically summarizes its relationship with CAG and the research progress of traditional Chinese medicine application, in order to provide ideas for the clinical practice of CAG.

Keywords

Chronic Atrophic Gastritis, PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway, Chinese Medicine Monomer, Chinese Medicine Compound, Chinese Patent Medicines

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性萎缩性胃炎(Chronic Atrophic Gastritis, CAG)是指由于各种原因导致胃黏膜长期慢性炎症, 进而引起胃黏膜固有腺体的萎缩、减少, 伴或不伴肠化生和上皮化生的病理状态。其病因多与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染、自身免疫反应等因素相关, 被认为是胃癌(gastric cancer, GC)发生的高危前病变之一[1]。GC 是全球第五大最常见的恶性肿瘤, 同时也是导致癌症死亡的第四大原因[2]。CAG 是炎-癌转变的关键病理阶段, 因此阻止其进一步发展具有深刻临床意义。

CAG 属于中医学“胃痛”“胃痞”范畴, 病因病机以脾胃虚弱、正气不足为本, 痰湿、气滞、血瘀互结为标, 与外邪侵扰、饮食不节、情志失调、久病体虚等因素密切相关。中医认为胃痞病位在胃, 与肝、脾两脏密切相关, 治以标本兼顾、消补兼施为主[3]。目前, CAG 的主要治疗方法包括生活方式调整、HP 根除治疗、使用胃黏膜保护剂、抑酸药物等。然而, 药物治疗存在副作用多、多重耐药性、疾病复发率高等问题。中医药以其多靶点、多途径、毒副作用小的特点在 CAG 治疗中展现出良好的潜力, 已成为该领域备受关注的研究方向[4]。

磷脂酰肌醇 3-激酶(Phosphatidylinositol 3-Kinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路在调控细胞增殖、代谢及凋亡过程中起关键作用, 为 CAG 的靶向调节治疗开辟了新的治疗思路。目前, 关于中医药通过 PI3K-Akt-mTOR 信号通路治疗 CAG 的基础与临床研究进展显著, 故本文针对该通路调控 PI3K-Akt-mTOR 通路防治 CAG 的作用机制进行综述, 以期 CAG 临床诊疗实践提供有力支持。

2. PI3K-Akt-mTOR 信号通路 & CAG 的关系

2.1. PI3K-Akt-mTOR 信号通路概述

PI3K 是一类质膜相关脂质激酶, 包含由 C2 结构域、激酶结构域和螺旋结构域组成的核心区域。根据底物偏好和结构特征被划分为三个类别: I 类 PI3K、II 类 PI3K 和 III 类 PI3K。I 类 PI3K 通常以异源二聚体的形式存在, 由催化亚基(p110, 包括 p110 α 、p110 β 、p110 δ 和 p110 γ 四种亚型)和调节亚基(p85 或 p84/p101)组成。II 类 PI3K 由单个催化亚基组成, 包含三种同工型 PI3KC2 α , PI3KC2 β 和 PI3KC2 γ , 其中 PI3KC2 α 主要依赖受体酪氨酸激酶(RTKs)和整合素的刺激激活; PI3KC2 β/γ 的激活机制尚不明确。III 类 PI3K 由催化亚基 VPS34 与调节亚基 VPS15 组合成其核心复合物。其中 I 类 PI3K 作为研究最为深入的亚型, 其分子机制与临床相关性已获得广泛科学验证[5]。生长因子等细胞外信号与 RTKs 相结合, RTKs 自身的酪氨酸残基被磷酸化, IA 类 PI3K 的核心复合物 p85~p110 中 p85 的 SH2 结构域特异性识别磷酸化酪氨酸残基, 从而将 IA 类 PI3K 复合物锚定至质膜内侧, p85 的 iSH2 结构域与 p110 螺旋结构域分离, 释放激酶结构域活性位点, 消除空间位阻; 激素等细胞外信号结合细胞膜上的 G 蛋白偶联受体(GPCR)激活异源三聚体 G 蛋白(G $\alpha\beta\gamma$)中 G α 亚基解离, 释放 G $\beta\gamma$ 二聚体, G $\beta\gamma$ 直接结合 p101 调节亚基将 IB 类 PI3K 复合物 p110~p101/p84/p87 招募至质膜, 膜定位诱导 p110 发生构象变化, 暴露激酶结构域活性位点。同时, 分布于质膜胞质一侧的单体 GTP 水解酶 Ras-GTP 蛋白可以与 p110 的 Ras 结合结构域(RBD)结合进一步稳定 p110 的活性构象。激活后的 p110 催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PtdIns (4,5) P2, PIP2)磷酸化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PtdIns (3,4,5) P3, PIP3), PIP3 作为第二信使招募下游含脂质结合结构域的蛋白如 Akt 和磷酸肌醇依赖性激酶(PDK1)等信号蛋白至细胞膜, 从而启动下一级联反应[6]。磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)和含 SH2 结构域的肌醇磷酸酶(SHIP)通过去磷酸化 PIP3 负反馈调控该通路, 抑制下游信号的过度激活, 以防止异常增殖或促进凋亡, 维持细胞稳态[7]。

Akt 是一种丝氨酸 - 苏氨酸激酶, 包含由 PH 激活域、激酶结构域和调控域组成的核心区域。由三个独立的基因编码形成三种不同的亚型: Akt1/PKB α 、Akt2/PKB β 和 Akt3/PKB γ 。激活后的 PIP3 代谢物结合 Akt 的 pleckstrin 同源性(PH)结构域, 将其锚定在质膜上, 3-磷酸肌醇依赖性激酶 1 (PDK1)通过自身 PH 结构域结合 PIP3 后与膜定位的 Akt 结合, 磷酸化 Akt 的 Thr308(激活域)位点激活部分激酶活性, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 2 (mTORC2)在 Ser-473 (疏水域)位点磷酸化, 稳定激酶构象并增强底物结合能力, 完全激活 Akt [8]。激活的 Akt 后由质膜快速释放到细胞质和细胞核中, 这种亚细胞定位的改变使其能够在不同的细胞区室中发挥多样的生物学功能[9]。Akt 激活后的下游级联反应包括 mTOR 的激活(促进蛋白质合成)、GSK-3 的激活(促进 NFAT 通路和调节代谢)和 FOX 转录因子的激活(调节细胞周期和凋亡/存活) [10]。除此之外, PH 结构域和富含亮氨酸的重复蛋白磷酸酶家族(PHLPP1/2)可直接去磷酸化 Akt 的 Ser-473 位点, PP2A 磷酸酶去磷酸化 Thr-308 位点, 从而对此激活过程起到负反馈调节作用, 抑制 Akt 活性[11]。

mTOR 也是一种丝氨酸 - 苏氨酸激酶, 属于 PI3K 相关激酶(PIKK)家族。该激酶以 mTORC1 和 mTORC2 两种复合物的形式存在, 参与细胞的生长、增殖、代谢和存活[12]。激活后的 Akt 磷酸化 TSC2 (Ser939/Thr1462), 抑制结节性硬化症复合物(TSC1-TSC2)的表达, 解除其对 Ras 同源蛋白(Rheb)的抑制, Rheb-GTP 直接激活 mTORC1。同时, 氨基酸等营养信号可以通过溶酶体 v-ATP 酶激活单体 GTP 水解酶 Rag-GTP 酶促使 mTORC1 定位至溶酶体表面, 使其与 Rheb 结合后被激活[13]。随后, mTORC1 介导下游级联反应, 磷酸化自噬起始蛋白 ULK1/Atg13 复合物并激活下游底物 p70S6 激酶(S6K1)和真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (4E-BP1)的磷酸化以调节细胞生长和蛋白质合成。mTORC2 的激活机制长期以来存在争议, 但近年研究表明, mTORC2 的关键组分 mSIN1 中 PH 结构域特异性结合 PIP3 后锚定至

质膜, 增强其激酶活性并靠近底物 Akt, 启动级联反应。与此同时, 低能量状态下, AMPK 激活 TSC2, 抑制 Rheb, 关闭 mTORC1 激活上游信号, 负反馈调节该通路[14]。

2.2. PI3K-Akt-mTOR 信号通路在 CAG 中的作用

2.2.1. CAG 中 PI3K-Akt-mTOR 信号通路介导的细胞自噬

生理条件下, 细胞自噬作为程序性细胞死亡形式, 对维持组织机能与细胞形态至关重要[15]。然而, 一旦该过程导致细胞损伤与缺失, 即转化为病理学标志, 且与 CAG 的发生发展密切相关。研究表明, 在炎症环境下 PI3K/Akt 的持续激活导致 mTOR 活性增强, 抑制自噬, 导致异常蛋白(如 p62)积累, 从而促进胃黏膜上皮癌变[16]。此外, ULK1/Atg13 复合物负责启动自噬体形成, 而 mTORC1 直接磷酸化 ULK1 的 Ser757 位点和 Atg13, 破坏 ULK1 复合物组装, 同时, Akt 可直接磷酸化 ULK1 的 Ser774 位点, 降低其激酶活性, 抑制自噬[17]。属于 Bcl-2 家族中的促凋亡蛋白 Bad 含 BH3 结构域并通过该结构域与抗凋亡蛋白 Bcl-2/Bcl-xL 结合, 释放 Bax/Bak, 从而促进细胞凋亡。而 Akt 磷酸化 Bad 的 Ser112/136/155 位点, 诱导 Bad 与 14-3-3 蛋白结合, 使其滞留在细胞质中, 无法与线粒体膜上的 Bcl-2/Bcl-xL 相互作用, 持续抑制 Bax/Bak, 抑制线粒体凋亡途径[18]。mTORC1 通过磷酸化 4E-BP1, 释放 eIF4E, 促进 HIF-1 α mRNA 的翻译, 增加 HIF-1 α 蛋白的合成。同时 Akt 可磷酸化 HIF-1 α 的 Ser688 位点, 增强其转录活性, 促进下游靶基因表达。Akt 磷酸化并抑制 GSK-3 β , 阻断其对 HIF-1 α 的磷酸化, 减少 HIF-1 α 的泛素化降解, 共同维持 HIF-1 α 的稳定性, 增强癌前细胞糖酵解和血管生成, 从而加速细胞增殖过程[19]。

2.2.2. CAG 中 PI3K-Akt-mTOR 信号通路介导的炎症反应

CAG 的持续炎症微环境抗可以促使“炎-癌转化”过程发生[20]。在此过程中, 炎症活化的胶质细胞是一个关键因素, 它们会释放多种类型的炎性介质, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)和环氧合酶-2 (COX-2)等。这些炎性介质可以在一定程度上调控信号蛋白的表达[21]。研究发现, PI3K-Akt 通过激活胃肠道 GPCR 介导趋化因子如 IL-8、C5a 等信号, 激活下游 Rheb-GTP 酶, 促进中性粒细胞的趋化性和活性氧 ROS 的产生, 进而激活 NLRP3 炎性小体, 增强炎症反应[22]。同时, PI3K 通过 Toll 样受体(TLR)信号激活核因子- κ B (NF- κ B)和转录因子 AP-1, 上调 TNF- α 等炎症因子的基因表达[23]; 而 Akt 通过磷酸化 I κ B 激酶(IKK), 促使 NF- κ B 进入细胞核, 上调 IL-6、TNF- α 等促炎因子表达[24], 通过 PI3K-Akt-mTOR 通路的多个环节促进炎症反应的发生。在树突状细胞(DC)中, PI3K 信号通路调节 TLR4 内化和信号转导, 增强 IL-12 等促炎细胞因子的分泌, 同时抑制抗炎因子 IL-10 的产生[25]。除此之外, 持续的 IL-6、TNF- α 刺激通过 PI3K 通路形成正反馈环路, 维持 Akt-mTOR 的高活性[26], 造成持续慢性炎症微环境下激活免疫反应的恶性循环。

2.2.3. CAG 中 PI3K-Akt-mTOR 信号通路介导的细胞分化

细胞分化是指未分化的干细胞或祖细胞通过基因选择性表达, 逐渐转化为具有特定形态和功能的成熟细胞的过程[27]。细胞分化后通常是稳定的, 但某些病理情况可能导致化生, 也就是一种成熟细胞类型被另一种成熟细胞类型替代, 肠上皮化生作为 CAG “炎-癌转化”过程中的一个重要病理表现, 是胃黏膜上皮细胞在多种刺激因素下转变为负责吸收营养的肠上皮细胞如肠绒毛上的吸收细胞和杯状细胞[28]。尾型同源盒转录因子 2 (CDX2)在胃黏膜中的异位表达与肠化生密切相关。研究发现, Akt 通过磷酸化 CDX2 的 Ser60/Ser66 位点, 增强其与 DNA 结合能力, 促进肠分化基因的转录, 并阻断 CDX2 与 E3 泛素连接酶的相互作用, 减少蛋白酶体降解, 维持 CDX2 水平, 同时通过激活组蛋白乙酰转移酶 p300 和 H3K27 乙酰化与抑制 DNA 甲基转移酶 DNMT1/DNA 去甲基化的双重表观遗传机制解除 CDX2 的表观沉默, 共同驱动胃黏膜肠上皮化生[29]。mTORC1 通过磷酸化信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)的 Ser727 位点,

增强其转录活性, 促进 STAT3 二聚体形成及核转位, 同时 Akt 可以抑制 GSK3 β 减少 STAT3 的磷酸化降解, 进而驱动肿瘤相关巨噬细胞 TAM 分泌血管生成因子 VEGF 和趋化因子 CXCL8, 从而加剧局部炎症并促进肿瘤进展[30]。Akt 通过磷酸化 GSK-3 β 的 Ser9 位点, 抑制其激酶活性, 使其无法有效磷酸化 B-连环蛋白(β -catenin), 积累的 β -catenin 转移至细胞核, 与 TCF/LEF 转录因子结合, 激活下游靶基因, 抑制上皮标志物的表达, 同时促进间质标志物的表达, 从而促进上皮-间质转化(EMT)过程[31]。

3. 中药调控 PI3K-Akt-mTOR 信号通路改善 CAG 的研究进展

3.1. 中药单体

陈皮-半夏[32]药对主要通过柚皮素、黄芩素等活性成分抑制 PI3K/Akt 磷酸化, 阻断下游 mTORC1 激活, 减少炎症信号表达; Akt 活性下降间接减少 GSK-3 β 的磷酸化, 稳定 β -catenin 水平, 阻断 EMT 进程。黄连素[33][34]明显下调 PI3K、Akt 和 mTOR 表达, 抑制自噬标志物 LC3-II 和 Beclin-1 的表达并解除 Akt 对凋亡蛋白的抑制。除细胞程序性死亡外, 黄连素还显著降低血清促炎因子 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平, 提高血清胃泌素-17 和胃蛋白酶原 I 水平, 减轻胃黏膜炎症损伤, 改善胃黏膜分泌功能。白芍[35][36]通过其主要活性成分山奈酚、 β -谷甾醇、儿茶素结合 Akt 抑制其磷酸化, 进而下调 TNF、IL-6 等炎症因子的表达, 同时自噬标志物 Beclin-1 和 LC3-II 的水平上升, Bcl-2 下调及 Bax 上调, 减轻炎症反应, 抑制细胞凋亡; 乌梅[37]、铁皮石斛、丁香的作用机制与白芍类似, 以槲皮素、山奈酚为主要活性成分的乌梅还可以靶向调节 EGFR, 而铁皮石斛[38]的主要活性成分毛兰素可以在 PI3K/Akt 信号传导的上游抑制 HRAS 的激活; 丁香[39]挥发油则可以作用于 VEGF 信号通路、ErbB 信号通路等, 协同抑制 PI3K/Akt 通路介导的细胞级联反应, 保护胃黏膜, 缓解 CAG 的病理进展。吴茱萸[40]中喹诺酮类生物碱及吲哚类生物碱可通过下调 Akt 磷酸化水平, 阻断 mTOR 激活进而抑制 TNF、IL-17 等促炎因子和 COX2 表达, 并通过清除 ROS 协同减轻炎症级联反应; 党参[41]的作用机制与吴茱萸略有不同, 除上述外还通过调控 Bcl-2 家族蛋白和激活 CASP3 等凋亡相关靶点, 共同诱导受损细胞程序性死亡, 改善“炎-癌转化”进展。甘草[42]的主要活性成分甘草多糖通过抑制 Akt 活性, 进而调控下游抗凋亡蛋白 Mdm2 和促凋亡蛋白 p53, 动物实验中干预组 Bcl-2 表达上调, Bax 表达下调, 其比值显著升高, 证实甘草多糖显著抑制细胞凋亡, 同时胃粘膜组织的抗氧化酶活性增强, 抗氧化能力增强, 共同减轻胃粘膜损伤, 改善 CAG。上述中药或药对经多样活性成分多靶点调控 PI3K-Akt-mTOR 及其下游信号通路(见表 1), 在抑制胃黏膜炎症、促进组织修复、调控细胞增殖与凋亡等方面作用显著, 可有效延缓 CAG 病理进程并改善症状。

Table 1. Mechanism of Chinese medicine monomer regulating PI3K-Akt-mTOR pathway
表 1. 中药单体检控 PI3K-Akt-mTOR 通路机制

中药单体	活性成分	作用机制
陈皮-半夏	柚皮素、黄芩素	抑制 PI3K/Akt 磷酸化, 阻断下游 mTORC1 信号激活; 减少炎症因子表达
黄连	黄连素	下调 PI3K/Akt/mTOR 通路表达; 抑制自噬标志物 LC3-II 和 Beclin-1; 降低血清促炎因子(IL-6, TNF- α , IL-1 β)水平
白芍	山奈酚、 β -谷甾醇、儿茶素	结合并抑制 Akt 磷酸化; 下调 TNF、IL-6 等炎症因子表达; 平衡促凋亡与抗凋亡因子水平
乌梅	槲皮素、山奈酚	靶向调节 EGFR 信号通路
铁皮石斛	毛兰素	抑制 PI3K 上游 HRAS 激活
丁香	丁香挥发油	协同调节 VEGF 及 ErbB 信号通路

续表

吴茱萸	喹诺酮类及吡啶类生物碱	下调 Akt 磷酸化水平; 抑制 TNF、IL-17 等促炎因子及 COX2 表达; 清除活性氧(ROS)
党参	党参多糖	调控 Bcl-2 家族蛋白; 激活 CASP3 等凋亡相关靶点, 诱导受损细胞程序性死亡
甘草	甘草多糖	抑制 Akt 活性; 调控下游 Mdm2 (抗凋亡)和 p53 (促凋亡)蛋白; 升高 Bcl-2/Bax 比值

3.2. 经典名方

六君子汤[43][44]作为益气健脾的经典方剂,其各种加减方在深入研究中展示出不同功效。香砂六君子汤[45]可以显著提高胃组织中 PTEN 的基因和蛋白表达水平、减少 VEGF 的表达;加味柴芍六君子汤[46]实验组 p-JAK2、p-STAT3 活化水平降低,炎症因子 TNF- α 、IL-6 下降;四君子汤[47]动物实验中胃泌素水平显著提升,胃蛋白酶原异常表达降低,PI3K-Akt 通路被激活后参与炎症及细胞凋亡过程,从而影响胃黏膜的损伤。泻心汤类方[48]以半夏泻心汤、附子泻心汤等为主,以“寒温并用”的用药特点广泛应用于 CAG。半夏泻心汤[49][50]通过激活 PI3K-Akt 信号通路,下调炎症因子 IL-17 的表达,抑制 COX-2、VEGFA 等促癌因子的表达;附子泻心汤[51]同样通过 PI3K-Akt 信号通路,下调 TNF、IL-6 等促炎因子,通过 TP53、CASP3 等靶点清除异常细胞,改善胃黏膜血流,进而减轻感染性炎症,促进胃黏膜修复。网络药理学研究发现,益胃汤[52]通过抑制 Akt 的过度激活下调促炎因子 IL-6 和 TNF 等表达,激活 TP53 诱导细胞周期停滞,调节转录因子 AP-1 的活性,减少与癌症相关的基因表达,阻断“慢性胃炎→CAG→肠化生→胃癌”的演变链条。动物实验表明安胃汤[53][54]可能通过上调 PTEN 基因及蛋白表达显著降低 PI3K、Akt、PDK1 的基因和蛋白表达,并降低凋亡抑制蛋白 XIAP 水平,进而促进胃黏膜细胞凋亡,清除异常细胞。沙参麦冬汤[55]有清养脾胃、生津润燥的功效,临床用于 CAG 疗效显著。动物实验证明,加味沙参麦冬汤[56]各剂量组 CAG 大鼠胃黏膜血流量均显著升高,且呈剂量依赖性;血清中促凋亡因子 Fas、FasL 浓度显著升高,胃黏膜 PTEN 蛋白及阳性细胞数显著低于空白组,为临床应用该方剂“改善黏膜血流-抑制过度凋亡-调控 PTEN/PI3K/Akt 通路”针对 CAG 的核心病理环节发挥作用提供了实验依据。现代药理学验证显示,半夏厚朴汤合左金丸[57]通过降低 Akt 活性阻断细胞增殖信号,减少下游 NF- κ B 等炎症因子表达,减少 IL-1 β 、TNF- α 释放,并通过抑制 Th17 细胞缓解胃黏膜炎症;而实验验证表明,左金丸[57]可以下调胃组织中 PI3K 和磷酸化 Akt 的表达,其中 Bax、Bad、细胞色素 C、裂解 caspase-3/9 和 Apaf-1 水平显著减少,同时抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xl 的表达增强,有效恢复了促凋亡因子和抗凋亡因子之间的平衡;此外左金丸通过降低血清 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平,抑制 NF- κ B p65 核转位减轻炎症反应,这是与 PI3K/Akt 通路抑制相关的下游效应,为左金丸多靶标抗凋亡、抗炎和保护黏膜提供理论支撑。经现代研究证实,经典名方通过调控 PI3K-Akt-mTOR 信号通路及相关靶点(见表 2),在抑制炎症、调控细胞凋亡与增殖、改善胃黏膜血流等方面发挥作用,有效干预 CAG 病理进程并阻断其向胃癌演变。

Table 2. The mechanism of classical prescriptions regulating PI3K-Akt-mTOR pathway
表 2. 经典名方调控 PI3K-Akt-mTOR 通路机制

方剂名称	作用机制
香砂六君子汤	上调胃组织 PTEN (基因/蛋白); 下调 VEGF
加味柴芍六君子汤	抑制 p-JAK2/p-STAT3 活化; 降低 TNF- α , IL-6 等炎症因子

续表

四君子汤	提升胃泌素水平; 纠正胃蛋白酶原异常; 激活 PI3K-Akt 通路调节炎症与凋亡, 减轻黏膜损伤
半夏泻心汤	激活 PI3K-Akt 通路; 下调 IL-17; 抑制 COX-2, VEGFA 等促癌因子
附子泻心汤	经 PI3K-Akt 通路下调 TNF, IL-6 等促炎因子; 经 TP53, CASP3 等靶点清除异常细胞; 改善胃黏膜血流, 减轻炎症促修复
益胃汤	抑制 Akt 过度活化下调 IL-6, TNF; 激活 TP53 诱导细胞周期停滞; 调节 AP-1 活性减少癌基因表达; 阻断“慢性胃炎→胃癌”演变
安胃汤	上调 PTEN (基因/蛋白); 显著下调 PI3K, Akt, PDK1 (基因/蛋白); 降低 XIAP 促细胞凋亡清除异常细胞
加味沙参麦冬汤	增加胃黏膜血流; 升高血清促凋亡因子 Fas, FasL; 降低胃黏膜 PTEN (蛋白/阳性细胞); 调控 PTEN/PI3K/Akt 通路改善病理环节
半夏厚朴汤合左金丸	抑制 Akt 活性阻断增殖信号; 减少 NF-κB 等炎症因子及 IL-1β, TNF-α 释放; 抑制 Th17 细胞缓解黏膜炎症
左金丸	下调 PI3K/p-Akt; 减少促凋亡因子(Bax, Bad, Cyt C, cleaved caspase-3/9, Apaf-1); 增强抗凋亡蛋白(Bcl-2, Bcl-xl); 降低 TNF-α, IL-1β, IL-6; 抑制 NF-κB p65 核转位减轻炎症, 恢复凋亡平衡

3.3. 自拟方

养阴活胃合剂[58][59]是由芦根、莪术、甘草、玉竹、茜草、白术、鸡内金组成的新疆医科大学曾斌芳教授经验方, 实验验证显示 CAG 模型大鼠的胃黏膜中 PI3K、Akt1、mTOR、p53 的 mRNA 和蛋白表达显著升高, 减少炎症浸润, 调控细胞增殖与凋亡的平衡, 显著减轻胃黏膜腺体萎缩和肠上皮化生。扶正通络解毒方[60]是由人参、刺五加、三棱、五指毛桃、莪术、重楼、漏芦、全蝎、蜈蚣、枳壳、炙甘草共 11 味中药组成的广州中医药大学刘凤斌教授经验方, 实验显示该方通过抑制 PI3K/Akt 通路的过度激活, 上调 TP53 蛋白表达水平, 升高 PG I 并降低 PG II 和 G-17 水平, 减少血清 IL-6、TNF-α、IL-1β 水平, 减轻慢性炎症对胃黏膜的持续损伤, 减少胃黏膜萎缩并逆转肠化生和异型增生病理进程。乐胃饮[61]加味方是由薏苡仁、淮山药、炒白术、炒白芍、郁金、香茶菜组成的浙江中医药大学徐珊教授经验方, 动物实验中 CAG 模型大鼠胃黏膜中 Glut1、HK2、PKM2、LDHA 的 mRNA 及蛋白表达显著升高, 尤以高剂量组效果更佳, 通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路完成修复胃黏膜结构、抑制糖酵解代谢异常等过程, 阻断癌前病变进展。参佛胃康[62]是由党参、佛手、砂仁、陈皮、白术、黄连、茯苓等组成的陕西省名中医李守朝经验方, 动物实验中模型组 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 比例显著升高, Bcl-2 蛋白表达显著高于空白组, 阻断细胞异常增殖信号, 诱导异常细胞凋亡。芪灵方[63]是江苏省中西医结合医院消化科验方, 由黄芪、灵芝、薏苡仁、陈皮、白花蛇舌草、石见穿组成。通过抑制 Akt 的磷酸化调控 PI3K/Akt 通路的过度激活, 动物实验中芪灵方高、中剂量组血清中促炎因子 IL-6、IL-1β、TNF-α、凋亡标志物 Caspase-3 显著降低, 并抑制胃组织中肠化特异性标志物 MUC2 和 CDX2 的水平, 阻断了下游促凋亡信号的传导, 延缓了胃黏膜的肠化进程, 保护胃黏膜上皮细胞。益气化瘀阻萎方[64]是吉林省慈溪市人民医院林吉品主任中医师的临床验方, 由生黄芪、莪术、猫爪草、预知子、白花蛇舌草、炒党参、生白术、生地榆、蒲公英、白芨组成。该方通过降低小鼠胃黏膜中 PI3K、Akt 及 p-Akt 的蛋白表达抑制 PI3K/Akt 通路的活性。HE 染色显示, 给药组小鼠胃黏膜层增厚、结构紧密, 且 PG I、PG II 水平及 PG I/PG II 比值显著升高, 氧化应激和炎症损伤减轻、胃蛋白酶原分泌增多, 改善了胃黏膜的分泌和屏障功能, 从而

逆转萎缩性病变。香连化浊方[65][66]是基于国医大师李佃贵教授提出浊毒理论由藿香、黄连、炒白术、茯苓、豆蔻、半枝莲、白花蛇舌草、当归、川芎、三七、全蝎、枳实、香附、木香、白芍、百合、砂仁、延胡索组成的中药方剂,通过抑制 Akt1 的磷酸化抑制 PI3K/Akt 通路并降低 Bcl-2 和 Bad 的表达,动物实验中香连化浊方显著降低原癌基因 C-MYC 的表达,阻断其介导的细胞周期加速和恶性增殖,HE 染色结果见胃黏膜腺体萎缩减轻,炎性细胞浸润减少。清化逆萎汤[67]是由太子参、炒白术、法半夏、麦冬、黄芩、仙鹤草、莪术、白花蛇舌草、半枝莲组成的中医药干预 CAG 伴低级别上皮内瘤变的临床方剂,研究表明,该方剂通过上调抑癌基因 PTEN 的表达,显著增强其对 PI3K/Akt 通路的负向调控作用。临床数据进一步显示,清化逆萎汤治疗后胃黏膜组织中 Akt 表达水平显著下调,进而抑制胃黏膜上皮细胞的异常增殖并诱导癌前病变细胞凋亡。脾胃培源丸[68]的主要成分为炙黄芪、麸炒白术、太子参、陈皮、干石斛、醋香附、桂枝、麸炒薏苡仁、炒白芍、北刘寄奴、麸炒山药、莪术、炙甘草。研究表明脾胃培源丸中的活性成分可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路的异常激活,影响下游炎症因子及细胞增殖相关蛋白的表达,实验数据显示,联合艾灸治疗后,患者胃黏膜中 STAT3、mTOR mRNA 及其磷酸化蛋白 p-STAT3、p-mTOR 的表达显著降低,另外还可通过调节 TGF- β 等修复因子的表达,从而缓解胃黏膜的炎症反应与细胞的程序性死亡,延缓胃黏膜萎缩和肠化生的进展。从分子机制来看,自拟方多通过调控 PI3K-Akt-mTOR 通路及相关蛋白表达(见表 3),在减轻胃黏膜炎症、调控细胞增殖与凋亡、改善胃黏膜分泌和屏障功能等方面发挥作用,逆转胃黏膜病变、阻断癌前病变进展。

Table 3. Mechanism of self-made prescription regulating PI3K-Akt-mTOR pathway
表 3. 自拟方调控 PI3K-Akt-mTOR 通路机制

自拟方	作用机制
养阴活胃合剂	降低胃黏膜 PI3K, Akt1, mTOR, p53 (mRNA/蛋白); 减轻炎症浸润; 调控增殖/凋亡平衡; 减轻腺体萎缩与肠化
扶正通络解毒方	抑制 PI3K/Akt 通路过度激活; 上调 TP53 (蛋白); 升高 PG I, 降低 PG II, G-17; 降低 IL-6, TNF- α , IL-1 β ; 减轻萎缩并逆转肠化/异型增生
乐胃饮加味方	显著升高胃黏膜 Glut1, HK2, PKM2, LDHA (mRNA/蛋白) (剂量依赖性); 激活 PI3K/Akt/mTOR 通路; 修复黏膜结构; 抑制异常糖酵解; 阻断癌前病变
参佛胃康	降低 p-PI3K/PI3K, p-Akt/Akt 比例; 降低 Bcl-2 (蛋白); 阻断异常增殖信号; 诱导异常细胞凋亡
芪灵方	抑制 Akt 磷酸化调控 PI3K/Akt 通路; 降低血清 IL-6, IL-1 β , TNF- α , Caspase-3; 抑制胃组织 MUC2, CDX2; 延缓肠化进程; 保护黏膜上皮
益气化瘀阻萎方	降低胃黏膜 PI3K, Akt, p-Akt (蛋白)抑制通路活性; 升高 PG I, PG II 及 PGI/PGII 比值; 减轻氧化应激/炎症; 改善分泌/屏障功能; 逆转萎缩病变
香连化浊方	抑制 Akt1 磷酸化抑制 PI3K/Akt 通路; 降低 Bcl-2, Bad (表达); 显著降低 C-MYC (表达); 阻断细胞周期加速/恶性增殖; 减轻腺体萎缩/炎症浸润
清化逆萎汤	上调 PTEN (表达)增强对 PI3K/Akt 通路负调控; 下调胃黏膜 Akt (表达); 抑制异常增殖; 诱导癌前病变细胞凋亡
脾胃培源丸	抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路异常激活; 降低 STAT3, mTOR (mRNA)及 p-STAT3, p-mTOR (蛋白); 调节 TGF- β 等修复因子; 缓解炎症/程序性死亡; 延缓萎缩/肠化

3.4. 中成药

蛋白质-蛋白质相互作用 PPI 网络分析显示, 摩罗丹浓缩丸[69]中 Akt1、TNF、IL-6 等为核心靶点, 基因富集分析进一步揭示, 摩罗丹主要通过调节 PI3K/Akt 和 TNF 信号通路影响 CAG 的病理进程。随后在 CAG 大鼠模型中的分子生物学研究表明, 摩罗丹处理显著降低了 TNF- α 、PI3K 和 p-Akt 的表达水平, 有效缓解胃粘膜萎缩。网络药理学分析表明, 石丹颗粒[70]的核心活性成分如槲皮素、木犀草素及豆甾醇等, 可靶向作用于 IL-6、Akt1 及 TNF 等关键分子。动物实验验证显示, 石丹颗粒显著上调 CAG 模型中 Akt1 的 mRNA 表达及其磷酸化水平, 从而抑制炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的释放, 缓解胃黏膜损伤, 阻断炎症-癌变转化进程。生物分子网络分析发现, 胃复春片[71] [72]能够靶向调控 PI3K-Akt 通路中的关键分子 Akt1 及肿瘤相关因子 TP53, 并抑制炎症因子 IL-6、IL-1 β 及 TNF 的表达, 从而干预 CAG 的病理进程, 减轻局部炎症微环境对胃黏膜的损伤。网络药理学筛选出四逆胃痛颗粒[73]中 Akt1、PTGS2 和 MAK1 为关键调控靶点。其活性成分如槲皮素、山柰酚等通过分子对接与 Akt1 靶点强效结合激活 PI3K-Akt 通路, 进而促进胃黏膜细胞增殖、抑制凋亡, 并缓解炎症微环境。网络药理学分析显示清幽养胃胶囊[74]中甘草、丹参、黄芩等中药的活性成分如槲皮素、木犀草素、千层纸素 A 等可通过多靶点抑制 Akt1 的磷酸化或下游信号转导, 阻断 PI3K-Akt 通路的异常激活, 下调该通路介导的促增殖与抗凋亡效应, 同时抑制炎症因子如 IL-6 的释放, 从而减轻胃黏膜炎症反应, 促进腺体修复。动物研究显示, 在 MNNG 诱导的慢性萎缩性胃炎大鼠模型中, 金果胃康胶囊[75]显著抑制 mTOR 及其磷酸化产物(p-mTOR), 激活 ULK1 介导的自噬过程, 此外, AMPK 与 PI3K/Akt 通路存在交互作用, 可能通过负反馈协同调节 PI3K 信号通路改善 CAG 炎-癌转化进程。网络药理学研究发现欣胃颗粒[76] [77]中的活性成分如黄芪甲苷、白术内酯等可通过抑制 PI3K p110 α 亚基磷酸化降低 Akt Ser473 位点的磷酸化水平, 进而下调 mTORC1 复合物的活性, 同时通过激活 FoxO1 转录因子增强胃黏膜屏障相关蛋白 MUC5AC、TFF1 的表达。动物实验进一步证实, 欣胃颗粒干预能显著降低 CAG 模型大鼠胃组织 PI3K mRNA 表达量, 并通过上调 PTEN 表达实现对 PI3K/Akt 通路的负向调控, 从而恢复 Bcl-2/Bax 比值至正常水平, 抑制胃黏膜上皮细胞过度凋亡。体内外实验发现, 温胃舒颗粒[78]能够显著上调抑癌基因 PTEN 的表达, 进而抑制 PI3K 和 Akt 的磷酸化, 阻断该通路的过度激活。此外还能显著降低促凋亡蛋白 Bax 和 cleaved caspase-3 的表达并提升抗凋亡蛋白 Bcl-2 的水平, 平衡凋亡相关蛋白水平, 抑制胃黏膜上皮细胞的过度凋亡。分子对接分析进一步验证了温胃舒颗粒核心活性成分与通路关键靶点 TP53 和 Akt1 的强结合亲和力, 为其应用于临床治疗提供了理论支持。通过网络药理学分析发现养胃舒颗粒中 Akt1、PIK3CA、PTPN11、SRC 和 STAT3 为核心靶标, 且 KEGG 富集分析表明 PI3K-Akt 信号通路显著相关。细胞实验显示, 养胃舒颗粒可抑制 LPS 诱导的模型大鼠巨噬细胞中 NO 生成及促炎因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达, 同时上调抗炎因子 IL-10。免疫荧光结果表明, YWSG 显著抑制 PI3K 和 Akt 的磷酸化水平, 证实其通过阻断 PI3K-Akt 通路的激活发挥抗炎作用。摩罗丹浓缩丸、石丹颗粒等多种中成药, 通过网络药理学等手段揭示其核心靶点与关键通路, 经动物、细胞实验验证, 多通过调控 PI3K-Akt-mTOR 通路及相关分子表达(见表 4), 发挥抗炎、调控细胞凋亡与增殖等作用, 干预 CAG 病理进程、阻断炎-癌转化。

Table 4. Mechanism of Chinese patent medicine regulating PI3K-Akt-mTOR pathway
表 4. 中成药调控 PI3K-Akt-mTOR 通路机制

中成药	作用机制
摩罗丹浓缩丸	调节 PI3K/Akt 和 TNF 信号通路; 显著降低 TNF- α , PI3K, p-Akt (表达); 缓解胃粘膜萎缩
石丹颗粒	活性成分槲皮素等靶向关键分子; 显著上调 Akt1 (mRNA/p-Akt); 抑制 IL-6, TNF- α 释放; 缓解黏膜损伤; 阻断炎-癌转化

续表

胃复春片	靶向调控 PI3K-Akt 通路关键分子 Akt1 及 TP53; 抑制炎症因子 IL-6, IL-1 β , TNF (表达); 干预 CAG 病理进程; 减轻炎症微环境损伤
四逆胃痛颗粒	活性成分槲皮素等强效结合 Akt1 激活 PI3K-Akt 通路; 促进细胞增殖; 抑制凋亡; 缓解炎症微环境
清幽养胃胶囊	活性成分槲皮素等多靶点抑制 Akt1 磷酸化/下游信号; 阻断 PI3K-Akt 通路异常激活; 下调促增殖/抗凋亡效应; 抑制 IL-6 释放; 减轻炎症; 促进腺体修复
金果胃康胶囊	抑制 mTOR/p-mTOR; 激活 ULK1 介导的自噬; AMPK 与 PI3K/Akt 通路交互作用, 可能负反馈调节改善炎-癌转化
欣胃颗粒	抑制 PI3K p110 α 磷酸化降低 Akt Ser473 磷酸化; 下调 mTORC1 活性; 激活 FoxO1 增强 MUC5AC, TFF1 表达; 降低 PI3K mRNA; 上调 PTEN 负调 PI3K/Akt 通路; 恢复 Bcl-2/Bax 比值抑制过度凋亡
温胃舒颗粒	上调 PTEN 抑制 PI3K/Akt 磷酸化阻断通路; 降低 Bax, cleaved caspase-3; 提升 Bcl-2 平衡凋亡蛋白抑制过度凋亡; 分子对接验证与 TP53, Akt1 强结合
养胃舒颗粒	抑制 LPS 诱导巨噬细胞 NO 生成及 TNF- α , IL-6, IL-1 β ; 上调 IL-10; 抑制 PI3K/Akt 磷酸化阻断通路发挥抗炎

4. 讨论

上述文献研究表明, 中药通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路影响 CAG 的发生发展, 但中药单体以及中药复方起效并非单一靶点、单一作用机制, 众多网络药理学研究发现其靶点众多且可分别作用于该通路的上下游信号, 全面调节疾病进程。

CAG 作为 PLGC 的重要阶段其年转化率较高, 据流行病学调查结果显示, 全球 CAG 患者的 GC 年发生率为 0.1%~0.25%, 对人类健康与生活带来了严重的影响。现代研究表明, 慢性萎缩性胃炎患者的病情演变受到多种信号通路的调控, 本文着重探讨了 PI3K-Akt-mTOR 信号通路在 CAG 中的关键作用, 并对中药、中药复方及中成药在调控该信号通路中的潜在作用进行了系统总结。虽然中医药在调控 PI3K-Akt-mTOR 信号通路以及防治 CAG 方面展现出显著潜力, 但在临床应用过程中仍存在许多亟待解决的问题。第一, 中药的成分复杂多样, 其药效学的分子生物学机制迄今尚未明确, 且可能存在其他信号通路参与整个调节过程, 因此, 参与治疗 CAG 的药物有效成分及其多靶点治疗层次仍需深入探索和研究。第二, 中医药在防治 CAG 相关机制的研究仍处于起步阶段, 未来亟需开展更多高质量、大规模的临床试验以系统验证中医药在临床应用中的有效性与安全性、更多动物模型验证中医药的体内疗效, 以推动中药现代化研究的进一步发展。第三, 在中医药的临床实践中, 如何准确做到“四诊合参、辨证论治”以制定个性化的治疗方案, 以及如何联合西药治疗达到更好疗效等问题仍需我们深入思考与探索。针对未来研究重点, 我们可以从以下几个方面入手, 首先, 加强中药药理学与临床增效实验以达到中药体系要求下的证据支持; 第二, 以通路中的信号分子作为生物标志物进行治疗前后检测以验证临床前研究的发型; 第三, 加强机制研究深度, 从中药配方入手找到核心理论支撑, 明确多信号通路交互作用的分子作用机制。

参考文献

[1] Shah, S.C., Piazuelo, M.B., Kuipers, E.J. and Li, D. (2021) AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*, **161**, 1325-1332.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078>

[2] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al. (2021) Global Cancer Statistics

- 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [3] 黎永鸿, 黄穗臻, 卢域西, 等. 慢性萎缩性胃炎中医治疗进展[J]. 中国民间疗法, 2023, 31(19): 118-122.
 - [4] Kuang, W., Xu, J., Xu, F., Huang, W., Majid, M., Shi, H., et al. (2024) Current Study of Pathogenetic Mechanisms and Therapeutics of Chronic Atrophic Gastritis: A Comprehensive Review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **12**, Article 1513426. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1513426>
 - [5] Vanhaesebroeck, B., Guillermet-Guibert, J., Graupera, M. and Bilanges, B. (2010) The Emerging Mechanisms of Isoform-Specific PI3K Signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **11**, 329-341. <https://doi.org/10.1038/nrm2882>
 - [6] Meng, D., He, W., Zhang, Y., Liang, Z., Zheng, J., Zhang, X., et al. (2021) Development of PI3K Inhibitors: Advances in Clinical Trials and New Strategies (Review). *Pharmacological Research*, **173**, Article 105900. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105900>
 - [7] Yang, J., Nie, J., Ma, X., Wei, Y., Peng, Y. and Wei, X. (2019) Targeting PI3K in Cancer: Mechanisms and Advances in Clinical Trials. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0954-x>
 - [8] Guerau-de-Arellano, M., Piedra-Quintero, Z.L. and Tschlis, P.N. (2022) Akt Isoforms in the Immune System. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 990874. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.990874>
 - [9] Cantrell, D. (2002) Protein Kinase B (Akt) Regulation and Function in T Lymphocytes. *Seminars in Immunology*, **14**, 19-26. <https://doi.org/10.1006/smim.2001.0338>
 - [10] Léger, B., Cartoni, R., Praz, M., Lamon, S., Dériaz, O., Crettenand, A., et al. (2006) Akt Signalling through GSK-3 β , mTOR and Foxo1 Is Involved in Human Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. *The Journal of Physiology*, **576**, 923-933. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.116715>
 - [11] Lemoine, K.A., Fassas, J.M., Ohannesian, S.H. and Purcell, N.H. (2021) On the Phlppside: Emerging Roles of PHLPP Phosphatases in the Heart. *Cellular Signalling*, **86**, Article 110097. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2021.110097>
 - [12] Mao, B., Zhang, Q., Ma, L., Zhao, D., Zhao, P. and Yan, P. (2022) Overview of Research into mTOR Inhibitors. *Molecules*, **27**, Article 5295. <https://doi.org/10.3390/molecules27165295>
 - [13] Yang, M., Lu, Y., Piao, W. and Jin, H. (2022) The Translational Regulation in mTOR Pathway. *Biomolecules*, **12**, Article 802. <https://doi.org/10.3390/biom12060802>
 - [14] Deleyto-Seldas, N. and Efeyan, A. (2021) The mTOR-Autophagy Axis and the Control of Metabolism. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 655731. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.655731>
 - [15] Xu, X., Lai, Y. and Hua, Z. (2019) Apoptosis and Apoptotic Body: Disease Message and Therapeutic Target Potentials. *Bioscience Reports*, **39**, BSR20180992. <https://doi.org/10.1042/bsr20180992>
 - [16] Xu, Z., Han, X., Ou, D., Liu, T., Li, Z., Jiang, G., et al. (2020) Targeting PI3K/Akt/mTOR-Mediated Autophagy for Tumor Therapy. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **104**, 575-587. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10257-8>
 - [17] Inoki, K., Zhu, T. and Guan, K. (2003) TSC2 Mediates Cellular Energy Response to Control Cell Growth and Survival. *Cell*, **115**, 577-590. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00929-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00929-2)
 - [18] Brunet, A., Bonni, A., Zigmond, M.J., Lin, M.Z., Juo, P., Hu, L.S., et al. (1999) Akt Promotes Cell Survival by Phosphorylating and Inhibiting a Forkhead Transcription Factor. *Cell*, **96**, 857-868. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80595-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80595-4)
 - [19] 黎乐怡, 卓俊城, 谢凯枫, 等. 健脾化痰解毒方调控 PI3K/Akt/HIF-1 α 通路干预胃癌前病变大鼠胃黏膜上皮细胞自噬及凋亡[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(10): 1444-1451.
 - [20] Morgan, D.R., Corral, J.E., Li, D., Montgomery, E.A., Riquelme, A., Kim, J.J., et al. (2025) ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Gastric Premalignant Conditions. *American Journal of Gastroenterology*, **120**, 709-737. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003350>
 - [21] Morgos, D., Stefani, C., Miricescu, D., Greabu, M., Stanciu, S., Nica, S., et al. (2024) Targeting PI3K/Akt/mTOR and MAPK Signaling Pathways in Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 1848. <https://doi.org/10.3390/ijms25031848>
 - [22] Hawkins, P.T. and Stephens, L.R. (2015) PI3K Signalling in Inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1851**, 882-897. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.12.006>
 - [23] Cianciulli, A., Calvella, R., Porro, C., Trotta, T., Salvatore, R. and Panaro, M.A. (2016) PI3K/Akt Signalling Pathway Plays a Crucial Role in the Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in LPS-Activated Microglia. *International Immunopharmacology*, **36**, 282-290. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.05.007>
 - [24] 杨自豪, 周亨露. 党参多糖调控 miR-361-5p/TLR4/NF- κ B 通路对胃癌细胞 AGS 增殖、凋亡和炎症因子表达的影响[J]. 免疫学杂志, 2022, 38(4): 347-353.
 - [25] Zheng, L., Xing, L., Zeng, C., Wu, T., Gui, Y., Li, W., et al. (2015) Inactivation of PI3K δ Induces Vascular Injury and

- Promotes Aneurysm Development by Upregulating the AP-1/MMP-12 Pathway in Macrophages. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **35**, 368-377. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.114.304365>
- [26] 郭敏, 王晓鸽, 杨国红, 等. 健脾活瘀方抑制 IL-6/JAK1/STAT3 信号通路抗胃癌前病变的机制研究[J]. 中医药信息, 2020, 37(3): 44-49.
- [27] Yan, H.Z., Wang, H.F., Yin, Y., *et al.* (2021) GHR Is Involved in Gastric Cell Growth and Apoptosis via PI3K/AKT Signalling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 2450-2458.
- [28] Hu, R., Xue, X., Sun, X., Mi, Y., Wen, H., Xi, H., *et al.* (2024) Revealing the Role of Metformin in Gastric Intestinal Metaplasia Treatment. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1340309. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1340309>
- [29] Bahrami, A., Jafari, A. and Ferns, G.A. (2022) The Dual Role of Microna-9 in Gastrointestinal Cancers: Oncomir or Tumor Suppressor? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **145**, Article 112394. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112394>
- [30] Sun, Z., Jiang, Q., Gao, B., Zhang, X., Bu, L., Wang, L., *et al.* (2023) AKT Blocks SIK1-Mediated Repression of STAT3 to Promote Breast Tumorigenesis. *Cancer Research*, **83**, 1264-1279. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-22-3407>
- [31] Guo, W., Liu, M., Luo, W., Peng, J., Liu, F., Ma, X., *et al.* (2024) FERMT1 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition of Hepatocellular Carcinoma by Activating EGFR/AKT/ β -Catenin and EGFR/ERK Pathways. *Translational Oncology*, **50**, Article 102144. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2024.102144>
- [32] 黄凯悦, 洪银洁, 罗文谦, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨陈皮-半夏治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制[J]. 福建中医药, 2024, 55(4): 44-50.
- [33] 王杰, 杜朋丽, 董佳琪, 等. 黄连碱对慢性萎缩性胃炎大鼠 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(18): 117-124.
- [34] Tong, Y., Liu, L., Wang, R., Yang, T., Wen, J., Wei, S., *et al.* (2021) Berberine Attenuates Chronic Atrophic Gastritis Induced by MNNG and Its Potential Mechanism. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 644638. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.644638>
- [35] 柳嘉茜, 李玟静, 许梦萍, 等. 基于网络药理学探讨白芍治疗慢性萎缩性胃炎的分子机制研究[J]. 中医临床研究, 2024, 16(7): 8-14.
- [36] Tu, W., Hong, Y., Huang, M., Chen, M. and Gan, H. (2022) Effect of Kaempferol on Hedgehog Signaling Pathway in Rats with Chronic Atrophic Gastritis-Based on Network Pharmacological Screening and Experimental Verification. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **145**, Article 112451. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112451>
- [37] 朱海涛, 戴明. 基于网络药理学与分子对接技术探究乌梅治疗慢性萎缩性胃炎作用机制[J]. 临床合理用药, 2025, 18(8): 30-33.
- [38] 赵琦, 张飞, 刘杰民, 等. 基于网络药理学和分子对接方法探究铁皮石斛治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(4): 692-699.
- [39] 蔡可珍, 郑琴, 章德林, 等. 基于网络药理学探讨丁香挥发油治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制[J]. 江西中医药大学学报, 2022, 34(1): 66-74.
- [40] 唐迪, 陶志, 陈攀龙, 等. 吴茱萸干预胃炎-癌转化的潜在活性成分和机制研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(9): 2105-2109.
- [41] 梁玉华, 梅全喜, 李亦聪, 等. 基于网络药理学的党参治疗慢性萎缩性胃炎的机制研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(4): 838-841.
- [42] 钱峻. 甘草多糖对萎缩性胃炎胃粘膜细胞的保护作用及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [43] 孙庆生, 黄彭, 李希, 等. NLRP3 介导的六君子汤治疗慢性萎缩性胃炎及炎癌转化的作用机制分析[J]. 中医学报, 2023, 38(11): 2434-2442.
- [44] 罗文谦, 涂文玲, 洪银洁, 等. 基于网络药理学和实验验证的六君子汤治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制研究[J]. 中医药学报, 2024, 52(1): 49-57.
- [45] 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.
- [46] 邢崇溢. 加味柴芍六君子汤治疗肝郁脾虚型慢性萎缩性胃炎的临床疗效观察及机制研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2024.
- [47] 熊丽辉, 范静怡, 赵继福. 四君子汤治疗慢性萎缩性胃炎作用机制的网络药理学及实验验证[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(12): 2848-2856.
- [48] 马力亚, 李梅梅, 黄玉卓, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨泻心汤类方治疗慢性萎缩性胃炎的用药规律及

- 作用机制[J]. 中医临床研究, 2024, 16(28): 9-16.
- [49] 徐甜, 叶冠成, 樊姝宁, 等. 半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎的网络药理学研究[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(12): 2527-2530+2685.
- [50] 朱俊霞, 史佩玉, 綦向军, 等. 基于网络药理学和分子对接的半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎作用机制探讨[J]. 药物评价研究, 2021, 44(1): 98-110.
- [51] 王晨, 王建, 刘万里. 基于网络药理学附子泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(10): 2008-2016.
- [52] 胡嘉敏, 孙宇杰, 马敏, 等. 益胃汤加减治疗慢性萎缩性胃炎的系统评价与分析[J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2024, 41(2): 33-39+43.
- [53] 韦维, 林寿宁, 汪波, 等. 安胃汤对慢性萎缩性胃炎大鼠 PI3K/Akt 信号传导通路的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(5): 1088-1091+1122.
- [54] 黄贵华, 唐友明, 郑超伟, 等. PTEN-PI3K-Akt-mTOR-自噬与凋亡交互介导胃粘膜萎缩机制及安胃汤的拮抗效应[Z]. 广西中医药大学, 2023.
- [55] 刘远婷, 赵磊, 丁甜甜, 等. 加味沙参麦冬汤调控 PTEN/PI3K/AKT 通路对 CAG 大鼠的治疗作用[J]. 吉林中医药, 2024, 44(1): 73-78.
- [56] 刘远婷, 李慧, 丁甜甜, 等. 基于 TGF- β 1/PI3K/Akt 通路探讨加味沙参麦冬汤对慢性萎缩性胃炎大鼠的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(14): 82-89.
- [57] 胡子朝, 王睿, 张雯婧, 等. 基于网络药理学和分子对接的半夏厚朴汤合左金丸治疗慢性萎缩性胃炎机制[J]. 云南中医中药杂志, 2024, 45(3): 69-77.
- [58] 邵昌明, 智勇, 谢珊珊, 等. 养阴活胃合剂对慢性萎缩性胃炎大鼠 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2025, 44(2): 145-151.
- [59] 邵昌明, 谢珊珊, 智勇, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨养阴活胃合剂治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(5): 847-856.
- [60] 杨泽虹, 麦紫涵, 陈彦彤, 等. 扶正通络解毒方对慢性萎缩性胃炎“炎-癌”转化小鼠的作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(3): 338-348.
- [61] 叶芸, 李春灵, 屈孟琪, 等. 乐胃饮加味方通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调控糖酵解干预慢性萎缩性胃炎[J]. 中国中西医结合杂志, 2025, 45(2): 190-197.
- [62] 李盟, 赵迪, 杜燕青, 等. 参佛胃康治疗慢性萎缩性胃炎胃癌前病变作用机制研究[J]. 西部中医药, 2024, 37(9): 30-34.
- [63] 黄项鸣, 樊欣钰, 陆敏. 基于 PI3K/Akt 通路探讨芪灵方对慢性萎缩性胃炎伴肠化大鼠的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(22): 79-86.
- [64] 王斌, 宋增杰, 裘磊, 等. 益气化痰阻萎方通过调控 PI3K/AKT 信号通路缓解慢性萎缩性胃炎的实验研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2023, 47(10): 1123-1128.
- [65] 王杰, 高云霄, 马虹宇, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨香连化浊方对慢性萎缩性胃炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(18): 161-168.
- [66] 刘晓萌, 刘建平, 郎晓猛, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨香连化浊方治疗慢性萎缩性胃炎大鼠作用机制[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4): 21-28.
- [67] 王丽华, 张永强. 清化逆萎汤治疗萎缩性胃炎伴低级别上皮内瘤变临床观察及对 PTEN、AKT 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(10): 1614-1618.
- [68] 吴凯瑞, 叶宇, 裴蓓, 等. 脾胃培源丸联合艾灸治疗慢性萎缩性胃炎脾胃虚弱证的临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(2): 280-290.
- [69] 陈锦, 何琳俐, 高颖, 等. 摩罗丹浓缩丸通过 TNF/PI3K/AKT 信号通路治疗慢性萎缩性胃炎[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(11): 823-830.
- [70] 蔡玉丰, 李欢, 钱正刚, 等. 基于网络药理学探讨石丹颗粒治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(6): 564-574.
- [71] 李萍, 李园, 李可歆, 等. 基于生物分子网络探讨胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(1): 48-53.
- [72] 蒋欣琪, 卢涛, 罗志强, 等. 基于网络药理学及分子对接的胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎机制探讨及体外细胞

- 实验验证[J]. 药物评价研究, 2022, 45(10): 1959-1971.
- [73] 孙尧, 王艺璇, 张洪铭, 等. 基于网络药理学和分子对接技术研究四逆胃痛颗粒治疗萎缩性胃炎的作用机制[J]. 特产研究, 2022, 44(2): 64-70.
- [74] 罗金童, 赵春燕, 战丽彬, 等. 基于网络药理学探究清幽养胃胶囊治疗 Hp 感染慢性萎缩性胃炎的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(9): 3344-3355.
- [75] 沈家林, 许雨晴, 曹若彤, 等. 金果胃康胶囊对胃癌前病变模型大鼠胃黏膜 ULK1/AMPK/mTOR 信号通路的影响[J]. 陕西中医, 2024, 45(4): 446-450.
- [76] 张杨, 刘睿, 赵悦, 等. 欣胃颗粒对胃癌前病变大鼠胃粘膜 CyclinD1 及其相关因子表达的影响[Z]. 黑龙江中医药大学, 2023.
- [77] 谢晶日, 李明, 于存国, 等. 基于 PI3K/Akt 通路对 P-糖蛋白的调控研究欣胃颗粒对胃癌前病变的干预作用[Z]. 黑龙江大学, 2019.
- [78] Zheng, J., Jiao, Z., Yang, X., Ruan, Q., Huang, Y., Jin, C., *et al.* (2025) Network Pharmacology-Based Exploration of the Mechanism of Wenweishu Granule in Treating Chronic Atrophic Gastritis with Spleen-Stomach Cold Deficiency Syndrome. *Journal of Ethnopharmacology*, 345, Article 119591. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.119591>