

中药调控慢性萎缩性胃炎相关信号通路的研究进展

刘有霞¹, 刘喜珍¹, 郑丽红^{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四医院消化内科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年11月11日; 录用日期: 2024年12月6日; 发布日期: 2024年12月12日

摘要

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)作为消化系统常见的一种疾病, 同时是炎癌转化的关键阶段, 一直以来备受关注。其起病隐匿, 病程长, 发病率高, 然而现代医学没有有效的治疗方法。中医治疗CAG具有独特的优势, 研究表明多种信号通路与CAG病变相关, 对这些信号通路进行干预可以治疗CAG。本文旨在概括中医药对于慢性萎缩性胃炎相关信号通路的影响, 以期为中医药治疗CAG提供依据。

关键词

中药, 慢性萎缩性胃炎, 信号通路

Research Progress of Chinese Medicinal Regulation of Signaling Pathways Related to Chronic Atrophic Gastritis

Youxia Liu¹, Xizhen Liu¹, Lihong Zheng^{2*}

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

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

Received: Nov. 11th, 2024; accepted: Dec. 6th, 2024; published: Dec. 12th, 2024

Abstract

Chronic atrophic gastritis (CAG), as a frequent disease of the gastrointestinal system and a key stage

*通讯作者。

文章引用: 刘有霞, 刘喜珍, 郑丽红. 中药调控慢性萎缩性胃炎相关信号通路的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 1554-1560. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34223

in the transformation of inflammatory cancers, has been receiving much attention. It has an insidious onset, a long course and a high morbidity rate, yet there is no effective treatment in modern medicine. Chinese medicine has special advantages in treating CAG, and studies have shown that a variety of signaling pathways are associated with CAG lesions, and intervention in these signaling pathways can treat CAG. The purpose of this paper is to summarize the effects of TCM on the signaling pathways associated with chronic atrophic gastritis, with a view to providing a basis for the treatment of CAG with TCM.

Keywords

Chinese Medicine, Chronic Atrophic Gastritis, Signaling Pathway

Copyright © 2024 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

CAG 是一种肿瘤前病变,在疾病的发展过程中,胃黏膜上皮和腺体会经历一系列的变化。首先出现胃黏膜上皮和腺体的萎缩,随着病情的进展,慢性萎缩性胃炎可能伴有幽门腺化生和肠腺化生。典型内镜特征包括胃黏膜外观苍白,黏膜变薄导致血管可见性增加,胃皱襞变细而平坦,如果伴有肠化生,则出现浅蓝色峰状突起和白色不透明区。CAG 临床表现为非特异性腹部不适、疼痛、胀满等,在全球范围内的患病率很高,HP 感染被认为是 CAG 的重要危险因素[1],除此之外还有自身免疫、胆汁反流、非甾体抗炎药刺激、饮食等多种因素。一般认为,从浅表性胃炎开始,到 CAG、肠上皮化生、上皮内瘤变,最后导致胃癌的发生,是一个不断进展的过程[2]。而胃黏膜萎缩是这一过程中的关键一步,因此预防其发展成为癌症显得尤为重要。这与中医理论中“未病先防,既病防变”理念相契合。中医学根据胃脘胀满、疼痛、烧心等症状,将 CAG 归属于“胃脘痛”“痞满”“嘈杂”等范畴。根据共识,CAG 可分为肝胃气滞、肝胃郁热、脾胃虚弱(脾胃虚寒)、脾胃湿热、胃阴不足、胃络瘀血六个临床证型,分别采用对应方剂随症加减[3],在临床取得显著疗效。由此可见充分发挥中医药优势,适时进行干预,可延缓甚至逆转 CAG 炎-癌进程。但目前国内对于中药调控信号通路的作用机制研究仍有待补充,本文旨在对 CAG 涉及到的细胞信号通路加以综述,为进一步阐明中药防治 CAG 的分子机制提供理论依据。

2. CAG 相关信号通路

2.1. PI3K/AKT 信号通路

PI3K/Akt 信号通路是一种重要的细胞内信号转导途径,由磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)及其下游分子丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B (Akt/PKB)组成。PI3K 是一个由 p85 和 p110 两个亚基组成的异源二聚体,具有使肌醇环第三位羟基磷酸化的功能。在多种生理和病理过程中,PI3K 接受上游信号刺激后,可以磷酸化 PIP2 以产生 PIP3,进而激活下游的信号蛋白。其中,Akt 是 PI3K 下游的一个关键蛋白,位于细胞膜上,在 PI3K 的激活下,Akt 发生磷酸化并被激活进入细胞质和细胞核内发挥其生物学功能。PI3K 通路解除管制是结肠癌、乳腺癌、脑癌、肝癌、胃癌和肺癌等大约 30%癌症发生的驱动因素[4]。有研究报道,431 例胃癌患者中,16%患者 PI3K/AKT 通路发生基因突变,其突变基因分别为 PIK3CA (13.2%)、PTEN (4.0%)、AKT3 (1.62%)、AKT2 (0.46%)和 AKT1 (0.23%) [5]。Yuling Tong [6]等用 MNNG 建模的方式证实了左金

丸通过抑制 TGF- β 1/PI3K/Akt 信号轴对 MNNG 诱导的 CAG 有良好的治疗作用。王杰等研究发现黄连碱可以通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路缓解 CAG 大鼠的病理改变并提高胃蛋白酶原(G-17、PGI、PGR)和降低炎症因子(IL-6、IL-1 β 、TNF- α),对 CAG 大鼠有一定的治疗作用。健脾益气方能够上调 CAG 大鼠血清中的胃泌素(GAS)和前列腺素 E2(PGE2)水平,同时抑制 CAG 大鼠胃组织中磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)和蛋白激酶 B (Akt)蛋白及基因表达,是一种有效的策略,用于改善 CAG 大鼠胃黏膜的萎缩状况。PI3K/AKT 信号通路被激活时,CAG 小鼠模型组中 PI3K、AKT 和 p-AKT 蛋白表达量增加。中药益气化痰阻萎方能够抑制 PI3K/AKT 信号通路的活化,使胃黏膜中 PI3K、AKT、p-AKT 蛋白表达水平下降[7]。

2.2. Hedgehog 信号通路

刺猬(Hh)信号通路的首次发现是在普通果蝇中,Hedgehog 基因家族在哺乳动物中,存在三个 Hedgehog 的同源基因:Sonic Hedgehog (SHH)、Indian Hedgehog (IHH)和 Desert Hedgehog (DHH),它们分别编码 Shh、Ihh 和 Dhh 蛋白,基因传导涉及多个成分的协同作用,除了之前提到的 3 种同源基因外,PTCH 作为膜受体,能够接收并传递特定的信号;SMO 则作为 G 蛋白偶联受体,参与信号的转导过程;GLI 转录因子则能够根据接收到的信号调控下游基因的转录;而 SUFU 则起到负调控的作用,确保基因传导过程的稳定性和准确性。这些成分的协同作用确保了基因传导过程的顺利进行[8]。在成人中受控制的 Hh 信号活动对伤口愈合、组织再生和体内平衡维持至关重要。然而,异位 Hh 通路激活已被证明与癌症(包括 Gorlin 综合征)以及散发性癌症(如基底细胞癌、髓母细胞瘤、胰腺癌)有关[9]。刺猬信号通路在胃黏膜胃底腺中表达,当胃黏膜发生萎缩和肠化生时,Hedgehog (Hh)信号分子会异常表达,这与胃癌的后续发展密切相关。动物研究[10]发现,三草调胃汤治疗 CAG,改善大鼠胃黏膜的病理状态,与调控 Hedgehog 通路中 Shh、Smo 和 Gli1 的表达有关。研究表明[11]黄芪、三七及其配伍对 CAG 的治疗作用可能是通过激活 Hedgehog 信号通路的表达而实现。当与刺猬信号通路相关的 Shh、Ptch 和 Gli1 蛋白受到抑制时,胃黏膜就会发生萎缩,而柴芍六君汤对 Hh 信号通路的激活为其对 GAC 的治疗作用提供了分子基础,同时会降低 IL-1 β ,TNF- α 炎症因子的表达[12]。陈露等[13]研究发现萎胃康能够下调 Smo 蛋白、Shh 蛋白和 SuFu 蛋白的表达水平,从而抑制 Hedgehog 信号通路的异常激活达到缓解慢性萎缩性胃炎(CAG)的目的。李思汉[14]等研究结果显示健脾清化舒络方治疗 CAG 的机制可能与调控血清 IL-1 β 、GAS 含量,重新激活下游 Sonic Hedgehog 信号通路的表达有关。

2.3. NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是一个重要的转录因子家族,其成员在调节各种生物过程中发挥着关键作用,包括免疫应答、炎症、细胞生长、存活和发育等。该家族由五个成员组成,即 RelA (又称 p65)、RelB、c-Rel、p50 (由 NFKB1 基因编码)和 p52 (由 NFKB2 基因编码),这些成员能够以同源或异源二聚体的形式发挥作用,从而调控特定基因的转录[15]。NF- κ B 的激活存在两种主要的信号途径:经典途径和非经典途径。经典途径主要激活由 p50、RelA (p65)和 c-Rel 组成的二聚体,而非经典途径则选择性地激活由 p52 和 RelB 组成的异源二聚体从而发挥其生物学作用。正常情况下该通路处于静止状态,只有少量 NF- κ B 存在于细胞中,当其受到刺激被激活后,进入细胞核,提升相应细胞核的转录功能,抑制正常信号通路和肿瘤细胞的凋亡,引起肿瘤的发生发展。基于白细胞介素 1 (IL-1)和肿瘤坏死因子 α (TNF α)等促炎细胞因子对 NF- κ B 的激活作用,以及 NF- κ B 在其他促炎基因中的表达,NF- κ B 也被认为是一种典型的促炎信号通路,与 CAG 的发生有密切关系。Cyclin D1 是一种重要的细胞周期调控蛋白,其过度表达可能导致细胞异常增殖,而上述提到的 NF- κ B 则是一个关键的炎症转录因子,参与多种炎症性疾病的发病过程,李英豪[16]等研究证实加味七方胃痛颗粒在治疗慢性萎缩性胃炎方面展现出了显著的效果,其机制之一是通过降低 Cyclin D1 和

NF- κ B 的表达从而抑制细胞的异常增殖和炎症反应,改善胃黏膜的病理状态,此外,该药物还能够改善主细胞和壁细胞的细胞形态,使其恢复正常功能。易艳芳[17]等研究显示柴芍六君汤加減有助于修复病变胃黏膜,并且会使 CAG 大鼠的体质量增加,抑制 NF- κ B 异常激活,降低 CAG 大鼠 NF- κ B mRNA 的表达量,降低炎症反应,达到治疗 CAG 的目的。脾胃培源方能够改善胃黏膜的病理变化,缓解 CAG 患者的临床症状,控制病情进展,其作用机制可能与调节血清 TFF2、血清 PG、NF- κ B 水平有关[18]。游绍伟[19]等研究结果显示萎胃通调汤能对 NF- κ B 信号通路进行干预以达到治疗 CAG 的目的,其作用机制是阻止 NF- κ B 信号通路的激活,导致 NF- κ B p65 与目的基因 COX-2 结合,抑制 COX-2 的转录,并且阻止 NF- κ B p65、COX-2 蛋白的编码,减少 IL-10、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-8 α 、IL-8 β 的释放。

2.4. Wnt/ β -Catenin 信号通路

Wnt 是 1982 年在小鼠体内由 NUSSE 等人发现,随后在黑腹果蝇中发现了同源序列,Wnt 基因家族是一个由 19 个不同基因编码组成的大家族,这些基因编码产生的是一类富含半胱氨酸的分泌型糖蛋白。经典的 Wnt 途径,也被称为 Wnt/ β -catenin 信号通路,是一个复杂的细胞信号转导过程,这一途径主要由四个关键部分构成:Wnt 蛋白、跨膜受体胞质蛋白、核内转录因子以及下游靶基因。该信号通路涉及多种生物过程,包括细胞增殖和分化、组织再生、迁移、自噬和凋亡。临床上多种疾病的发生发展都与该信号通路的异常调控有关,如心血管疾病、肺病、肝病、神经退行性疾病、肿瘤等[20]。正常情况下,Wnt 信号处于未激活状态时以多聚蛋白复合体的形式存在,CK1 及 GSK-3 等对 β -catenin 进行磷酸化后降解,当 β -catenin 不能降解,其会在细胞内出现堆积,进而激活 Wnt 信号通路下游靶基因包括 MMP-7、c-myc、Cyclin D1、survinin、E-cadherin 等的转录,上皮细胞异常增殖,可诱发 CAG 并加速其向胃癌的转化。吕俊慧[21]等研究发现萎胃康治疗 CAG 的机制是降低胃黏膜 wnt3 α 、wnt5 α 和 β -catenin 的蛋白表达量,从而改善萎缩的胃黏膜,同时抑制异型细胞增殖,以防止 CAG 癌变。和胃反流康方能够调控 Wnt3 α 、 β -catenin 蛋白的表达而治疗 CAG [22]。健脾益气方可升高血清 GAS、PGE2 及组织 PP 水平,促进胃酸分泌、增强黏膜防御机制,改善 CAG 大鼠胃黏膜病理状态,此外尚可调节 GSK-3 β 、 β -catenin、Cyclin D1 蛋白的异常表达,阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活,从而逆转 CAG 的发展[23]。李灵等[24]研究确定了半夏泻心汤可以通过调节 Wnt/ β -catenin 信号通路,治疗寒热错杂型慢性萎缩性胃炎。

2.5. TGF- β 1/Smad 信号通路

TGF- β 是一种调节巨噬细胞、活化的 T 细胞和 B 细胞、中性粒细胞等多种细胞增殖、分化、凋亡、粘附和迁移的多功能介质,包括三种亚型,分别为转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)、转化生长因子 β 2 (TGF- β 2) 以及转化生长因子 β 3 (TGF- β 1)。其中,TGF- β 1 作为一种关键的炎症介质,在多种细胞类型中表达,如内皮细胞、造血细胞以及结缔组织细胞,其生物效应的发挥依赖于下游介质的激活,如 Smad2 和 Smad3 等,而这一过程同时受到 Smad7 表达的负调控。当 TGF- β 1 与转化生长因子 β 受体 II (TGF- β rii)相互作用时,会触发转化生长因子 β 受体 I (TGF- β ri)的磷酸化过程,随后磷酸化的 TGF- β 1 进一步导致胞质介质 Smad2 和/或 Smad3 的磷酸化,从而将 TGF- β 1 的信号传递至细胞核内,激活 TGF- β 1/Smad 信号通路。此外,TGF- β 1 中的成纤维细胞因子在维持人体有丝分裂原和趋化因子的正常功能方面发挥着重要作用,并通过激活纤维细胞来驱动平滑肌细胞的增生过程,是 CAG 发生的原因之一[25]。林宗粤等[26]研究结果显示一贯煎能够有效抑制 CAG 大鼠体内 TGF- β 1/Smad 通路的活性,增加 CAG 癌前病变大鼠胃黏膜血流量,改善胃黏膜病变,调节大鼠甲状腺功能,从而达到治疗 CAG 的目的。研究表明脾胃培源方通过对 TGF- β 1/Smad3 信号通路及其下游相关细胞因子的影响,下调胃黏膜组织 TGF- β 1 蛋白表达及上调 Smad3 蛋白的表达,抑制异型增生细胞增殖、促进受损伤胃黏膜的修复,发挥其治疗 CAG 的作用[27]。杨宗保等[28]

研究证明双蒲散能够显著下调 Bcl-2、P53、PCNA、Ag-NORs、EGF 以及 TGF- β 1 的表达水平,同时上调 Smad3 的表达。这种调控作用对于促进正常胃黏膜细胞的增生具有积极影响,并能有效抑制慢性萎缩性胃炎(CAG)大鼠胃黏膜中异型细胞的增殖过程,进而诱导这些异常细胞凋亡。此外,双蒲散还能修复胃黏膜损伤,对慢性萎缩性胃炎癌前病变显示出良好的治疗作用,并能阻断其向癌症的发展。这一治疗作用的机制与 TGF- β 1/Smad3 信号通路的调节密切相关。贺新国等[29]研究证实了黄连温胆汤与四联疗法联合应用能够调节 CAG 大鼠 TGF- β 1、Smad3 蛋白水平可用于治疗脾胃湿热型 Hp 相关性慢性萎缩性胃炎,减轻炎症反应,改善患者临床症状。

3. 中医对 CAG 的认识

中医古籍中并没有直接对应慢性萎缩性胃炎病名的记载,根据胃脘部疼痛、胀满等症状可归属于“胃痛”、“痞满”等范畴。在中医看来大多数疾病的病因不外乎外邪侵袭、饮食失节、情志失调、素体虚弱,所以将 CAG 的病因也归为以上几类,几种致病因素单独或共同损伤脾胃,导致脾胃运化失司,是本病的根本所在。本虚标实的病机也被众多医家认可,“邪之所凑,其气必虚”,故脾胃虚弱是根本因素,一方面脾虚导致脾胃运化功能下降,气血化生不足;另一方面机体易受外邪、饮食、情志等多种因素的刺激,这些因素的反复作用使得脾升胃降的功能受损引起一系列病理变化最终导致气滞、寒凝、食滞、痰阻、血瘀等病理产物的形成,从而发为本病[30]。姚乃礼教授[31]认为 CAG 的形成过程是由浅入深、由气及血,脾胃虚弱为 CAG 发病基础,脉络瘀阻及毒蕴中焦为标,故以健脾通络解毒法治疗本病。谢晶日认为 CAG 的关键病机是脾胃虚弱,气机失调,久病入络,胃络瘀血,提出“益气理气,清热活血”治法[32]。沈舒文[33]认为,本病的病机特点是虚实结合,本虚以气阴两虚为主,标实则气滞、湿热、痰湿、瘀血居多,因虚致实,因实致虚,二者相互关联、相互影响,治疗上强调通补并施,注重恢复脾胃运化功能。

4. 讨论

胃癌的发病率居世界第五位,是我国发病率第一的消化道恶性肿瘤,且大多数患者在初次诊断时已经处于疾病的进展期,五年生存率较低。因此对于本病的早发现,早诊断,早治疗尤为重要。CAG 处于“炎症-癌症”转换的关键阶段,在这一阶段进行干预治疗,达到逆转萎缩,防止癌变的目的,是临床工作中的重点,现代医学以及祖国医学都进行大量研究,然而现代医学无法从根本上逆转“炎-癌”转换。而中医药在 CAG 的治疗中以其治疗手段多样、个体化诊疗的特点,表现出了巨大潜力。近年来,国内外科学家对中药治疗 CAG 的机理进行了大量的临床和实验研究,目前已经取得了一定的研究进展,证实了其在消炎、修复萎缩胃黏膜、抑制胃黏膜异常增生及腺体再生等方面的潜在应用。然而,尽管这些发现为中药治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)提供了线索,但确切的治疗机制仍尚未完全明确。更为复杂的是,信号通路之间存在着密切的相互影响,它们并非孤立地发挥作用,而是形成一个复杂的调控网络,共同调节着 CAG 的治疗过程。因此,进一步深入探究这些信号通路间的相互作用及其调控机制,对于阐明中药治疗 CAG 的确切机制具有重要意义。关于中医药以信号介导为靶点,防治 CAG 的研究正逐渐增多,为临床治疗该病提供了新的思路。然而,中药对 CAG 的具体分子机制研究仍有不足:(1) 大多数的研究集中在临床试验,较少涉及中医辨证分型,因此在动物模型方面,有关辨证分型以及将其与相关靶点联系起来的研究仍需补充。(2) 中药及中药复方成分复杂,目前,大多数研究主要聚焦于将中医药视为一个整体,观察其对特定信号通路产生的总体影响。然而,对于中医药中的活性成分尚缺乏深入的探究,关于中药及其成分具体作用于信号通路中的哪些关键靶点等问题也尚未得到明确的阐述。未来的研究需要增加对活性成分的分析,并探讨它们与信号通路中特定靶点的相互作用。(3) 有关针灸、艾灸、穴位贴敷

等中医特色疗法的机制研究不足,大部分集中于临床试验。综上所述中医药在干预慢性萎缩性胃炎相关信号通路的研究中仍有一些问题,今后应该致力于将中医辨证论治与分子机制相结合,为中医药防治慢性萎缩性胃炎提供理论依据。

参考文献

- [1] Yin, Y., Liang, H., Wei, N. and Zheng, Z. (2022) Prevalence of Chronic Atrophic Gastritis Worldwide from 2010 to 2020: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Palliative Medicine*, **11**, 3697-3703. <https://doi.org/10.21037/apm-21-1464>
- [2] Vannella, L. (2012) Risk for Gastric Neoplasias in Patients with Chronic Atrophic Gastritis: A Critical Reappraisal. *World Journal of Gastroenterology*, **18**, Article No. 1279. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i12.1279>
- [3] 李军祥, 陈諒, 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.
- [4] Pal, I. and Mandal, M. (2012) PI3K and Akt as Molecular Targets for Cancer Therapy: Current Clinical Outcomes. *Acta Pharmacologica Sinica*, **33**, 1441-1458. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.72>
- [5] Fang, W., Huang, K., Lan, Y., Lin, C., Chang, S., Chen, M., et al. (2015) Mutations in PI3K/AKT Pathway Genes and Amplifications of PIK3CA Are Associated with Patterns of Recurrence in Gastric Cancers. *Oncotarget*, **7**, 6201-6220. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6641>
- [6] Tong, Y., Wang, R., Liu, X., Tian, M., Wang, Y., Cui, Y., et al. (2021) Zuojin Pill Ameliorates Chronic Atrophic Gastritis Induced by MNNG through TGF- β 1/PI3K/Akt Axis. *Journal of Ethnopharmacology*, **271**, Article ID: 113893. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113893>
- [7] 王斌, 宋增杰, 裘磊, 等. 益气化瘀阻菱方通过调控 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.
- [8] Kong, J.H., Siebold, C. and Rohatgi, R. (2019) Biochemical Mechanisms of Vertebrate Hedgehog Signaling. *Development*, **146**, dev166892. <https://doi.org/10.1242/dev.166892>
- [9] Skoda, A.M., Simovic, D., Karin, V., Kardum, V., Vranic, S. and Serman, L. (2018) The Role of the Hedgehog Signaling Pathway in Cancer: A Comprehensive Review. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, **18**, 8-20. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2018.2756>
- [10] Cai, Y., Cao, Y., Cheng, S., Zou, L., Yang, T., Zhang, Y., et al. (2022) Study on the Mechanism of Sancao Tiaowei Decoction in the Treatment of MNNG-Induced Precancerous Lesions of Gastric Carcinoma through Hedgehog Signaling Pathway. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 841553. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.841553>
- [11] 赵唯含. 黄芪、三七及其有效组分对慢性萎缩性胃炎大鼠 hedgehog 信号通路的调控机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [12] 涂文玲, 黄妙安, 洪银洁, 等. 基于 Hedgehog 信号通路探讨柴芍六君汤对肝郁脾虚型 CAG 大鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(4): 1-8.
- [13] 陈露, 于佳宁, 吕俊慧, 等. 中药萎胃康通过影响 Hedgehog 通路治疗慢性萎缩性胃炎的机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(12): 1668-1672.
- [14] 李思汉, 林秀明, 田琳, 等. 健脾清化舒络中药对慢性萎缩性胃炎大鼠 Sonic Hedgehog 信号通路的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(2): 143-151.
- [15] Sun, S. (2010) Non-Canonical NF- κ B Signaling Pathway. *Cell Research*, **21**, 71-85. <https://doi.org/10.1038/cr.2010.177>
- [16] 吴秀荣, 马伯江. 沈氏女科温胆汤联合四联疗法治疗慢性萎缩性胃炎的临床效果[J]. 临床合理用药, 2024, 17(7): 74-77.
- [17] 易艳芳, 谭远忠, 曾莉蓉. 基于 NF- κ B 信号通路分析柴芍六君汤加减对慢性萎缩性胃炎大鼠的干预作用[J]. 四川中医, 2022, 40(12): 41-43.
- [18] 裴蓓, 刘云, 宋标, 等. 脾胃培源方治疗慢性萎缩性胃炎脾胃虚弱证患者疗效及对胃黏膜三叶因子 2、核因子- κ B 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(3): 121-125.
- [19] 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.
- [20] Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J., Niu, C., Li, Y., Zhang, X., et al. (2022) Wnt/ β -Catenin Signalling: Function, Biological Mechanisms, and Therapeutic Opportunities. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6>

-
- [21] 吕俊慧, 于佳宁, 陈露, 等. 中药萎胃康对慢性萎缩性胃炎大鼠 $wnt3\alpha$ 、 $wnt5a$ 、 β -catenin 蛋白表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(15): 3295-3299.
- [22] 高玉. 中药和胃反流康对慢性萎缩性胃炎大鼠 $Wnt3a$ 、 β -catenin 蛋白表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [23] 陈婉珍. 健脾益气方对慢性萎缩性胃炎大鼠 $GSK-3\beta$ 、 β -catenin 及 Cyclin D1 的影响[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [24] 李灵, 陈健, 张梁坤, 等. 基于 Wnt/β -catenin 信号通路以半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎探究寒热错杂证病机本质[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2947-2951.
- [25] Hu, H., Chen, D., Wang, Y., Feng, Y., Cao, G., Vaziri, N.D., et al. (2018) New Insights into TGF- β /Smad Signaling in Tissue Fibrosis. *Chemico-Biological Interactions*, 292, 76-83. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.008>
- [26] 林宗粤, 程宇星, 吴剑纯, 等. 一贯煎对慢性萎缩性胃炎癌前病变大鼠甲状腺功能及 TGF- β 1/Smad 通路的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(19): 2640-2646.
- [27] 李玉凤, 陈亮亮, 李学军. 基于 TGF- β 1/Smad3 通路探讨脾胃培源方对慢性萎缩性胃炎大鼠干预作用[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(2): 173-177.
- [28] 杨宗保, 葛来安, 何晓晖, 等. 双蒲散对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜细胞 TGF- β 1/Smad3 信号通路的影响[J]. 江西中医药, 2016, 47(1): 34-37.
- [29] 华鑫, 张楚楚, 蒋廷, 等. 王小奇论治慢性萎缩性胃炎的用药规律浅析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(3): 251-254.
- [30] 赵欢, 杨巧芳. 名中医治疗慢性萎缩性胃炎病因病机思路与用药规律[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(6): 1518-1520.
- [31] 王立平. 张凤武脾胃病学术经验总结及治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [32] 贾良林, 梁国英, 单葳葳, 等. 谢晶日教授治疗慢性萎缩性胃炎伴肠化经验浅析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(1): 67-69.
- [33] 宇文亚, 杨志宏. 沈舒文教授治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变经验[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(4): 713-714.