

## · 实验研究 ·

基于上皮间质转化过程探讨加味柴芍六君汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜损伤的作用机制<sup>※</sup>许映雪 林幸梓 姚雨曦 潘爱丽 罗文谦 甘慧娟<sup>▲</sup>

**摘要 目的:**观察加味柴芍六君汤对慢性萎缩性胃炎(CAG)大鼠胃黏膜损伤的修复作用及其对上皮间质转化过程的调控作用,探讨其作用机制。**方法:**采用随机数字表法,将28只雄性SPF级4 w龄的Wistar大鼠分为空白组6只和造模组22只。造模组大鼠每日交换饮用0.1%氨水溶液或20 mmol/L脱氧胆酸钠溶液,配合饥饿失常法,每日1 h夹尾,每周1次30%乙醇和2%水杨酸钠的混合液灌胃,共干预18 w进行造模。随机处死4只模型组大鼠用于模型评价。造模成功后,采用随机数字表法将剩余的18只大鼠分为模型组、替普瑞酮组、加味柴芍六君汤组,每组各6只。空白组与模型组按10 mL/kg以灭菌饮用水灌胃,替普瑞酮组按15 mg/kg以替普瑞酮混悬液灌胃,加味柴芍六君汤组按6.9 g/kg以加味柴芍六君汤灌胃,每日1次,共干预4 w。观测大鼠一般行为学表现及体质量,利用光镜观察大鼠胃黏膜组织的病理学变化,借助酶联免疫吸附法(ELISA)测定大鼠血清中炎症因子IL-8、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 含量,采用定量聚合酶链式反应(q-PCR)法测定大鼠胃黏膜组织E-cadherin、N-cadherin、Vimentin的mRNA表达情况。**结果:**相较于模型组,替普瑞酮组及加味柴芍六君汤组大鼠的一般情况均改善,体质量升高( $P<0.05$ );大鼠上皮层柱状细胞无脱落,固有层腺体萎缩明显改善,数量增多,排列较整齐,形态较规则,炎细胞浸润减少,主细胞和壁细胞增加;血清IL-8、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 含量均显著降低( $P<0.001$ ,  $P<0.05$ );胃黏膜组织E-cadherin mRNA表达升高, N-cadherin、Vimentin mRNA表达水平降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ,  $P<0.001$ )。**结论:**加味柴芍六君汤能够显著修复CAG大鼠胃黏膜损伤,其作用机制可能是通过抑制炎症因子IL-8、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的表达,进而上调上皮标记物E-cadherin,下调间质标记物N-cadherin、Vimentin,调控上皮间质转化过程,从而改善胃黏膜病变,修复慢性萎缩性胃炎胃黏膜损伤。

**关键词** 加味柴芍六君汤;慢性萎缩性胃炎;上皮间质转化

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是指胃黏膜反复损害,固有层腺体减少,伴或不伴肠腺化生和(或)假幽门腺化生的一种慢性消化系统疾病,其主要症状为上腹部疼痛、胀闷等<sup>[1]</sup>,被视为胃癌前病变。研究<sup>[2-3]</sup>发现,我国胃癌发病率居全球首位,

占全球胃癌新发病数的43.9%。CAG作为胃癌发生、发展的关键环节,若能得到及时有效的预防和治疗则可阻断其向胃癌发展。目前西医对于CAG主要采用根除幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)对症治疗、内镜下治疗等方法,虽能迅速缓解胃部不适,但易反复发作,出现不良反应和耐受性,且在预防CAG复发及癌变等方面效果有限。

中医药在改善CAG相关症状、阻断或逆转胃黏膜萎缩进程、预防癌变等方面具有独特优势<sup>[4]</sup>。CAG的基本病机在于本虚标实,其虚主要为脾胃虚弱,实者主要为气滞、血瘀<sup>[5]</sup>,故中医多从胃、脾、肝论治CAG。加味柴芍六君汤具有疏肝健脾、活血化瘀的功效,课题组前期研究<sup>[6-7]</sup>显示,加味柴芍六君汤能够促进CAG

<sup>※</sup>基金项目 国家自然科学基金项目(No.81873237);福建省自然科学基金项目(No.2021J01929);福建省教育厅科研项目(No.JAT210137);福建省大学生创新创业训练计划项目(No.S202310393003);福建中医药大学校管课题(No.X2021010);国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目(No.国中医药人教函[2022]239号)

<sup>▲</sup>通信作者 甘慧娟,女,主任医师,教授,博士研究生导师。研究方向:消化系统疾病的中医证候研究。E-mail:hjganzz@126.com

· 作者单位 福建中医药大学中医证研究基地(福建 福州 350122)

大鼠胃黏膜损伤修复、减轻炎症反应,但其作用机制尚不明确。研究<sup>[8]</sup>认为,上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)能够通过上皮细胞向间充质细胞转变,改变极性、黏附性、迁移能力等参与CAG“炎-癌”转化过程。因此,本研究将从分子生物学角度探究加味柴芍六君汤调控EMT促进CAG大鼠胃黏膜修复的机制,为临床应用提供更多参考。

## 1 实验材料

**1.1 实验动物** 28只雄性、4 w龄的SPF级Wistar大鼠,体质量(120±20)g,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,动物生产许可证号为SCXK(沪)2022-0004,合格证编号为20220004004144,饲养于福建中医药大学动物实验中心SPF级动物实验室,标准饲料喂养。本实验经福建中医药大学动物伦理委员会批准(伦理编号:FJTCMIACUC2022143)。

**1.2 实验药物** 加味柴芍六君汤药物组成:北柴胡6 g,白芍4.5 g,人参9 g,白术9 g,茯苓9 g,炙甘草3 g,陈皮6 g,姜半夏4.5 g,丹参9 g,莪术9 g。饮片购自闽侯县上街镇致诚药店,经福建中医药大学甘慧娟教授鉴定为合格的中药饮片。上述10味中药以蒸馏水浸泡30 min,纯水煎煮2次,并将煎煮后的药液混合均匀,用三层无菌纱布对药液进行3次过滤,将药液浓缩至含生药量6.9 g/kg的中药汤剂。制备好的汤剂分装后放置于4℃冰箱保存备用。

替普瑞酮胶囊,由卫材(中国)药业有限公司生产,批号为2212040。实验前用蒸馏水将其配成浓度为15 mg/kg的替普瑞酮混悬液,现配现用。

**1.3 实验试剂** 脱氧胆酸钠(北京奥博星生物技术有限公司,批号:20200915);氨水(西陇科学股份有限公司,批号:202001021);水杨酸钠(阿拉丁生化科技股份有限公司,批号:S104176);无水乙醇(西陇科学股份有限公司,批号:19060102);苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(上海源叶生物科技有限公司,批号:N25HR202423);IL-1 $\beta$ 、IL-8、TNF- $\alpha$  ELISA试剂盒(上海酶联有限公司,批号分别为E23029632、E23024523、E23024523);逆转录试剂(湖南艾科瑞生物工程有限公司,批号:A4A2739);qPCR反应试剂盒(湖南艾科瑞生物工程有限公司,批号:A4A1959)。

**1.4 实验仪器** Axio Imager A2显微镜(德国Carl Zeiss公司);透射电子显微镜(日本电子JEOL公司);QuantStudio6 Flex荧光定量PCR仪(美国Applied

Biosystems公司);Infinite M200Pro酶标仪器(奥地利TECAN公司)。

## 2 实验方法

**2.1 模型制备与评价** 采用随机数字表法将大鼠随机分为空白组6只,造模组22只,用大鼠耳标钳标记编号。适应性喂养1 w后,空白组给予常规饮食,不做干预。造模组则构建肝郁脾虚型CAG大鼠模型<sup>[9-10]</sup>:每日交换饮用0.1%氨水溶液或20 mmol/L脱氧胆酸钠溶液,配合2 d饱食,1 d停食的饥饱失常法,每日对大鼠进行1 h的夹尾处理以维持其抑郁状态,每周灌胃1次30%乙醇和2%水杨酸钠混合液,共干预18 w。随机处死模型组大鼠4只用于模型评价,取胃黏膜组织,肉眼观察胃黏膜颜色、皱襞厚薄,HE染色观察胃黏膜形态学变化,结合造模期间大鼠的大便性状、毛发色泽及精神状况等外在表现综合判断模型是否成功。

**2.2 分组及给药** 造模成功后,采用随机数字表法将造模组剩余的18只大鼠分为模型组、替普瑞酮组、加味柴芍六君汤组,各6只。空白组与模型组:标准饲料进食,每日1次按10 mL/kg以灭菌饮用水灌胃;替普瑞酮组:标准饲料进食,每日1次按15 mg/kg以替普瑞酮混悬液灌胃;加味柴芍六君汤组:标准饲料进食,每日1次按6.9 g/kg以加味柴芍六君汤灌胃。每组均干预4 w。给药剂量参照人和动物剂量常规换算法<sup>[11]</sup>,即人的给药量6倍为大鼠给药剂量。

**2.3 样本采集** 实验结束后,予12 h禁食不禁水,随后给予腹腔注射20%乌拉坦,待大鼠完全麻醉后,固定其肢体,并通过腹主动脉采集血样。采得的血样在室温条件下静置2 h后进行离心处理。分装上清液至新标记的离心管中,-80℃冰箱冻存备用。将大鼠断头处死后,取出全胃,修剪胃周边多余脂肪组织,由幽门至胃大弯将胃黏膜剪开,并使用冰生理盐水冲洗胃内容物。胃窦部于4%多聚甲醛试管中固定24 h后流水冲洗6 h,浸泡于75%乙醇溶液于4℃储存。胃体部位于-80℃冰箱冻存备用。

### 2.4 指标检测

**2.4.1 一般情况和体质量观察** 实验开始后每周肉眼观察各组大鼠毛发情况、精神状况、活动情况、大便性状等一般行为学表现。实验前后测量大鼠体质量。

**2.4.2 大鼠胃黏膜组织病理学** 将固定好的胃黏膜组织取出,修剪成0.5 cm×0.5 cm大小后放入包埋盒,

通过 80%、90%、95% 和 100% 的乙醇梯度脱水,使组织逐渐失去水分;然后利用二甲苯处理至胃黏膜呈半透明状;在 62 °C 环境下进行浸蜡和包埋处理,切片厚度为 4 μm,烤片,脱蜡;HE 染色后再次进行脱水处理和二甲苯透明化;最后使用中性树脂进行湿封,并通过常规光学显微镜(×400)观察胃黏膜组织的病理学改变。

**2.4.3 ELISA 法测定大鼠血清 IL-8、IL-1β、TNF-α 含量** 取出血清置于碎冰解冻后,根据酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒说明书,配置所需标准品和样品,对大鼠血清炎症因子白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)含量进行测定。

**2.4.4 q-PCR 法检测胃黏膜组织 E-cadherin、N-cadherin、Vimentin mRNA 的表达** 采用定量聚合酶链式反应(q-PCR)法测定各组大鼠胃黏膜组织 E-钙黏蛋白(E-cadherin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)的 mRNA 表达情况。将胃黏膜组织从冰箱中取出,解冻后进行研磨,按照说明书提取 RNA,测量浓度并将样品逆转录成 cDNA,反应参数:37 °C、15 min,85 °C、5 s,4 °C。然后将反应液、基因引物、cDNA 在冰上配制成 20 μL 的 qPCR 反应体系:2X Premix (ROX) 10 μL、上下游引物各 0.8 μL、RNase free water 6.4 μL、cDNA 2 μL。在荧光定量 PCR 仪进行 qPCR 反应,反应参数:95 °C、30 s,1 个循环;95 °C、5 s,60 °C、30 s,40 个循环。通过溶解曲线判断引物合成是否准确,根据有无双峰判断是否存在污染等,将数据导出分析得出各样本及内参的 CT 值。引物由湖南艾科瑞生物工程有限公司合成,引物序列见表 1。

**2.5 统计学方法** 使用 SPSS 25.0 软件进行数据分

析,计量资料若符合正态分布,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,方差齐采用 LSD 检验,方差不齐则采用 Games Howell 检验;计量资料若不符合正态分布,以中位数和四分位数间距[M(P25, P75)]表示。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 各组大鼠一般情况比较** 空白组大鼠毛发光滑洁白,活泼跳跃,便质正常,气味淡;模型组大鼠毛色黯淡枯黄,安静蛰伏,神情倦怠,便质较软,色偏黄,味臭;替普瑞酮组大鼠毛发蓬松,毛色柔和,活泼,便质转硬,气味稍臭;加味柴芍六君汤组大鼠毛发柔软、毛色微黄,活泼机敏,精神饱满,便质硬,色褐,味淡。

**3.2 各组大鼠体质量比较** 造模前,空白组与造模组大鼠体质量比较,无统计学差异( $P > 0.05$ )。造模后,造模组大鼠体质量较空白组显著减轻( $P < 0.001$ ),见表 2。

连续干预 4 w 后,与空白组比较,模型组大鼠的体质量下降( $P < 0.001$ )。与模型组比较,加味柴芍六君汤组大鼠的体质量显著增加( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 两组大鼠造模前后体质量比较( $\bar{x} \pm s, g$ )

组别	造模前	造模后
空白组	171.55±11.84	423.55±4.58
造模组	166.19±9.85	295.34±11.81***

注:与空白组比较,\*\*\* $P < 0.001$

表 3 各组大鼠干预后体质量( $\bar{x} \pm s, g$ )

组别	n	体质量/g
空白组	6	441.03±7.47
模型组	6	290.38±6.87***
替普瑞酮组	6	327.70±5.63
加味柴芍六君汤组	6	347.60±26.28#

注:与空白组比较,\*\*\* $P < 0.001$ ;与模型组比较,# $P < 0.05$

**3.3 各组大鼠胃黏膜组织形态比较** 空白组大鼠固有层腺体形态规则,排列整齐紧密;模型组大鼠上皮层柱状细胞脱落,固有层内腺体萎缩,数量减少,大小不一致,排列疏松紊乱(黑色箭头所示),有炎细胞浸润(红色箭头所示),主细胞和壁细胞减少(黄色箭头所示);干预后,替普瑞酮组和加味柴芍六君汤组大鼠上皮层柱状细胞无脱落,固有层腺体萎缩明显改善,数量增多,排列较整齐,形态较规则,炎细胞浸润减少,主细胞和壁细胞较模型组增加。见图 1。

表 1 引物序列

基因	引物序列(5' to 3')	产物长度/bp
E-cadherin	F:GAG CCA GAC ACA TTC ATG GAA CA	108
	R:CTC AGC CCG AGT GGA AAT GAC	
N-cadherin	F:AGG CTT CTG GTG AAC TTG CAT	176
	R:ATC CAC CTT GAA ATC TGC TGG T	
Vimentin	F:AGA TGC TCC AGA GGG AGG AA	84
	R:GGT CAA GAC GTG CCA GAG AA	
β-actin	F:GGCACAGTCAAGGCTGAGAATG	150
	R:ATGCTGCTGAACAGCCACTA	

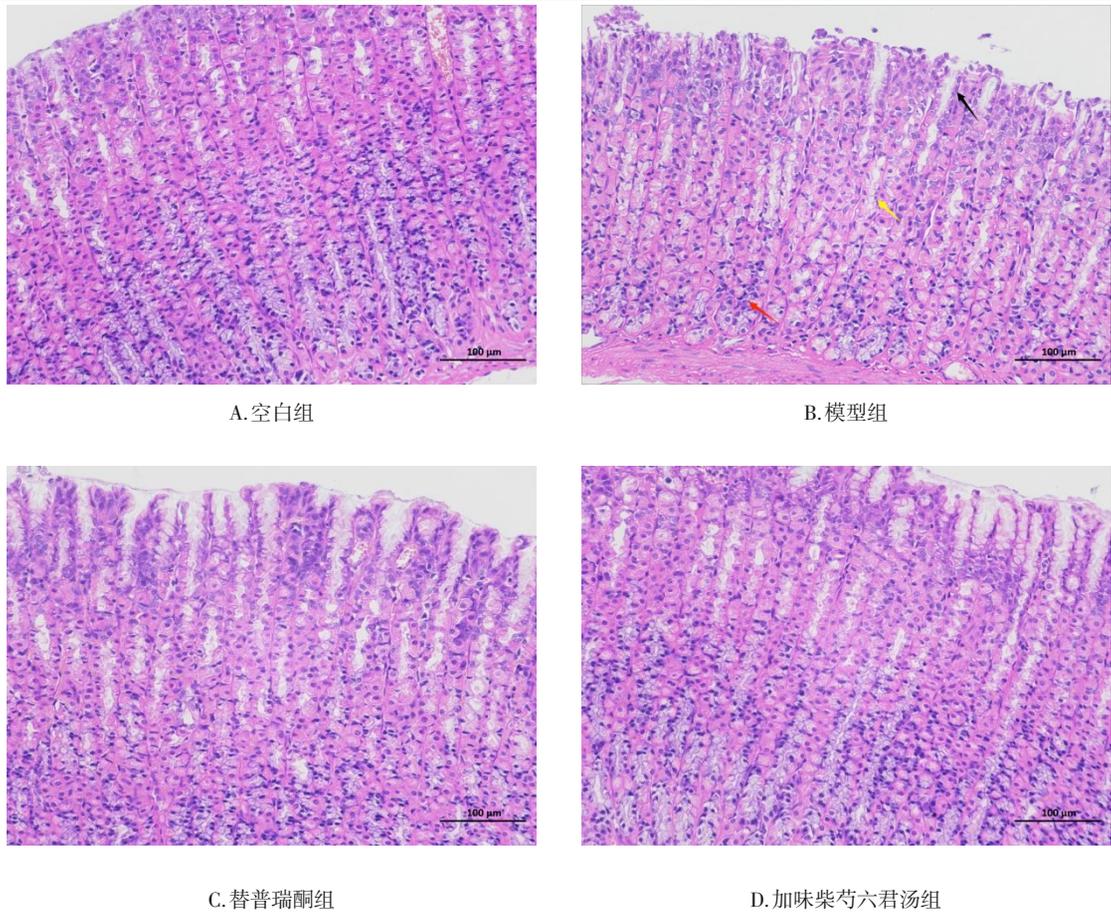


图1 各组大鼠胃黏膜组织HE染色病理图(×400)

**3.4 各组大鼠血清炎症因子IL-8、IL-1β、TNF-α含量比较** 与空白组比较,模型组大鼠血清IL-8、IL-1β、TNF-α含量显著升高( $P < 0.001$ );与模型组比较,加味柴芍六君汤组与替普瑞酮组大鼠血清IL-8、IL-1β、TNF-α含量均显著降低( $P < 0.001, P < 0.05$ )。见表4。

表4 各组大鼠血清IL-8、IL-1β、TNF-α含量( $\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$ )

组别	n	IL-8	IL-1β	TNF-α
空白组	6	13.40±2.67	9.70±1.17	14.42±2.13
模型组	6	32.55±2.41 <sup>***</sup>	27.54±1.90 <sup>***</sup>	25.20±1.95 <sup>***</sup>
替普瑞酮组	6	19.74±1.89 <sup>###</sup>	14.91±2.10 <sup>###</sup>	21.68±1.78 <sup>#</sup>
加味柴芍六君汤组	6	15.67±2.55 <sup>###</sup>	10.83±1.32 <sup>###</sup>	13.11±1.50 <sup>###</sup>

注:与空白组比较,<sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>###</sup> $P < 0.001$

**3.5 各组大鼠胃黏膜组织中E-cadherin、N-cadherin、Vimentin mRNA相对表达水平比较** 与空白组比较,模型组大鼠胃黏膜组织E-cadherin mRNA

表达减少( $P < 0.05$ ),N-cadherin、Vimentin mRNA表达水平升高( $P < 0.001$ );与模型组比较,加味柴芍六君汤组和替普瑞酮组大鼠胃黏膜组织E-cadherin mRNA表达升高,N-cadherin、Vimentin mRNA表达水平降低( $P < 0.05, P < 0.01, P < 0.001$ )。见表5。

表5 各组大鼠胃黏膜组织E-cadherin、N-cadherin、Vimentin mRNA表达水平( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	E-cadherin	N-cadherin	Vimentin
空白组	6	1.10±0.52	1.17±0.55	1.04±0.33
模型组	6	0.16±0.10 <sup>°</sup>	6.31±1.01 <sup>***</sup>	5.28±0.82 <sup>***</sup>
替普瑞酮组	6	0.55±0.16 <sup>##</sup>	3.10±1.34 <sup>##</sup>	2.63±0.38 <sup>###</sup>
加味柴芍六君汤组	6	0.67±0.17 <sup>##</sup>	4.15±1.18 <sup>#</sup>	2.14±0.51 <sup>###</sup>

注:与空白组比较,<sup>°</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ,<sup>##</sup> $P < 0.01$ ,<sup>###</sup> $P < 0.001$

## 4 讨论

CAG作为一种常见的慢性消化系统疾病,归属于中医学“胃脘痛”“暖气”“胃痞”等范畴。该病病位主

要在胃、脾、肝,表现出虚实夹杂、寒热错杂的病理特征。肝郁、脾虚以及血瘀是其主要病理特点<sup>[5]</sup>。肝喜条达而恶抑郁,肝气疏泄有助于脾胃气机升降、纳运协调。脾气健运,化生气血,肝得滋养则肝气条达。若肝失疏泄,既会出现脾失健运,又可致胃失通降,出现肝脾不和、肝胃不和之证,肝郁、脾虚又常相互影响。《临证指南医案》云:“凡气既久阻,血亦应病。”CAG这类慢性迁延性疾病的发展规律为“初为气结在经,久则血伤入络”,CAG日久则由气分入血,瘀血停滞,胃络失养,加重疾病的发展。久病伤正,病情长久不愈,反复发作<sup>[6]</sup>。

柴芍六君汤出自《医宗金鉴》,方含人参、白术、茯苓、甘草、柴胡、白芍、陈皮、半夏,是临床上治疗CAG的常用方剂<sup>[9]</sup>。加味柴芍六君汤是在柴芍六君汤的基础上加入活血化瘀之丹参、莪术,契合CAG的主要病机。方中茯苓、白术归脾经,可健脾祛湿、燥湿利水;再加以人参、甘草,增强益气健脾的作用;柴胡取其发散之性,白芍取其收涩之性,敛阴和营;半夏、陈皮入脾、胃经,取其和胃降逆、理气之用;丹参苦微寒,通经止痛,为活血化瘀之要药;莪术辛温,破血行气、消积止痛。诸药合奏疏肝健脾、化痰祛风、活血祛瘀之效。熊潭玮等<sup>[12]</sup>研究表明,加味柴芍六君汤能够通过促进Syk表达、抑制p53和survivin表达等机制来修复胃癌前病变大鼠胃黏膜损伤。陈龙开等<sup>[13]</sup>研究发现,加味柴芍六君汤能够通过抑制MEK-ERK-MLCK通路来修复溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜屏障,减轻肠黏膜瘀血。

EMT是指上皮细胞转变为间质细胞的过程,主要表现为细胞失去极性,形状改变,产生侵袭、迁移的能力<sup>[14]</sup>。在分子表达层面,其特征性表现为标记物E-cadherin表达下调,N-cadherin、Vimentin蛋白表达上调<sup>[15-16]</sup>。E-cadherin与N-cadherin属于钙黏蛋白中较为经典的一种。E-cadherin具有维持细胞间正常连接的效果,常被作为检测细胞是否发生EMT的首选因子。N-cadherin可增强细胞侵袭、迁移的能力<sup>[17]</sup>。Vimentin是构成细胞骨架的重要成分,常作为EMT过程中间充质细胞的标志物,当EMT发生时,上皮细胞中的Vimentin高表达,使上皮细胞失去其特性,向间充质细胞转变<sup>[18]</sup>。研究<sup>[19]</sup>认为,CAG大鼠胃黏膜上皮具有EMT倾向,其通过改变细胞病理形态及活性参与胃黏膜病变。张伦等<sup>[20]</sup>研究表明,痰瘀互结证CAG患者胃窦组织中E-cadherin、N-cadherin蛋白表达异常。

陈仁龙<sup>[8]</sup>研究表明,CAG癌前病变患者Vimentin蛋白表达水平上调。

炎症因子是介导炎症反应的重要介质,对CAG的发生、发展起重要作用<sup>[21-22]</sup>。其中,白介素IL-1 $\beta$ 对几乎所有组织的细胞防御和组织修复至关重要,与疼痛、炎症和自身免疫有关,IL-1 $\beta$ 可以增强TGF- $\beta$ 诱导上皮细胞的上皮间充质转化<sup>[23]</sup>;IL-8可以通过激活卵巢癌中的Wnt/ $\beta$ -catenin通路来调节EMT,从而促进细胞迁移<sup>[24]</sup>;Chattopadhyay I等<sup>[25]</sup>研究表明,炎症因子如TNF- $\alpha$ 可激活驱动EMT的转录因子。由此可以认为,炎症因子是EMT的强力诱导分子。

本研究结果表明,模型组大鼠IL-8、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 含量升高,上皮标记物E-cadherin表达下调,间质标记物N-cadherin、Vimentin表达上调,结合大鼠一般情况和病理结果表现,说明CAG模型大鼠胃黏膜炎症反应明显,EMT发生。加味柴芍六君汤治疗后,大鼠血清IL-8、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 含量明显低于模型组;胃黏膜组织中上皮标记物E-cadherin含量较模型组上调,间质标记物N-cadherin、Vimentin含量较模型组下调,且大鼠一般情况和病理表现均有改善,说明加味柴芍六君汤治疗后CAG大鼠炎症反应显著改善,EMT过程受到抑制。

综上所述,加味柴芍六君汤能够显著修复CAG大鼠胃黏膜损伤,其作用机制可能是通过抑制炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-8、TNF- $\alpha$ 的表达,进而上调上皮标记物E-cadherin,下调间质标记物N-cadherin、Vimentin,调控EMT过程,从而改善胃黏膜病变,修复CAG胃黏膜损伤。

## 参考文献

- [1]李军祥,陈諳,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.
- [2]SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].CA Cancer J Clin,2021,71(3):209-249.
- [3]WONG M, HUANG J, CHAN P, et al. Global incidence and mortality of gastric cancer, 1980-2018[J].JAMA Netw Open,2021,4(7):e2118457.
- [4]董秋菊,韩佰花,刘增福.慢性萎缩性胃炎的临床治疗研究进展[J].系统医学,2023,8(7):185-188.
- [5]郭晓雪,王萍,李敬华,等.基于数据挖掘的慢性萎缩性胃炎中医证治规律分析[J].中国中医药信息杂志,2024,31(4):38-43.
- [6]洪银洁,涂文玲,傅颀,等.加味柴芍六君汤减轻炎症反应在缺氧诱导的慢性萎缩性胃炎胃黏膜损伤中的保护作用研究[J].中医药学报,2022,50(6):27-31.

[7]林泽豪,傅颀,陈静怡,等.基于网络药理学研究加味柴芍六君汤治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制[J].福建中医药,2021,52(9):6-11.

[8]陈仁龙.健脾活血方治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的疗效观察及基于转录组测序的机制研究[D].南京:南京中医药大学,2023.

[9]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.

[10]HE Q D, HUANG Y P, ZHU L B, et al. Difference of liver and kidney metabolic profiling in chronic atrophic gastritis rats between acupuncture and moxibustion treatment [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018:6030929.

[11]李垚,陈学进.医学实验动物学[M].上海:上海交通大学出版社,2019:266-269.

[12]熊潭玮,江伟,范剑薇,等.加味柴芍六君方对胃癌前病变大鼠胃黏膜Syk、p53、Survivin表达的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(2):445-448.

[13]陈龙开,万星阳,罗绪,等.加味柴芍六君颗粒对溃疡性结肠炎模型大鼠肠黏膜屏障及MEK-ERK-MLCK通路的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(6):1265-1269.

[14]THIERY J P, ACLOQUE H, HUANG R Y, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease [J]. Cell, 2009, 139 (5) : 871-890.

[15]YAMASHITA N, TOKUNAGA E, IIMORI M, et al. Epithelial paradox: clinical significance of coexpression of e-cadherin and vimentin with regard to invasion and metastasis of breast cancer [J]. Clin Breast Cancer, 2018, 18(5):e1003-e1009.

[16]涂雅婷,王萌,程卉,等.华蟾素注射液对胃癌细胞MGC-803增殖、迁移和侵袭能力及上皮-间质转化的影响[J].安徽中医药大学学

报,2023,42(3):67-71.

[17]刘子源.人肝细胞癌中TRIM59与E,N-钙粘蛋白表达在肿瘤侵袭及转移中的相关性研究[D].大连:大连医科大学,2022.

[18]付祎婷,程爱兰.波形蛋白诱导EMT在肿瘤侵袭转移中的研究进展[J].中南医学科学杂志,2019,47(1):89-91.

[19]李思怡.健脾化痰解毒法调节NF-κB活性抑制胃“炎-癌”转化细胞迁移机制研究[D].广州:广州中医药大学,2022.

[20]张伦,邱健行,龚秀丽,等.慢性萎缩性胃炎痰瘀互结证患者胃窦组织中Lgr5、E-cad、N-cad、p65蛋白及miR-21表达研究[J].中国中西医结合杂志,2020,40(10):1182-1185.

[21]王维国.胃复春片联合埃索美拉唑对慢性萎缩性胃炎患者IL-6、IL-8、TNF-α水平的影响[J].世界复合医学,2020,6(6):178-180.

[22]宋倩.胃复春片联合兰索拉唑治疗慢性萎缩性胃炎临床效果及对血清IL-1β水平的影响[J].中外医学研究,2019,17(17):7-9.

[23]ZHANG S, FAN Y, QIN L, et al. IL-1β augments TGF-β inducing epithelial-mesenchymal transition of epithelial cells and associates with poor pulmonary function improvement in neutrophilic asthmatics [J]. Respir Res, 2021, 22(1):216.

[24]WEN J, ZHAO Z, HUANG L, et al. IL-8 promotes cell migration through regulating EMT by activating the Wnt/β-catenin pathway in ovarian cancer [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(2):1588-1598.

[25]CHATTOPADHYAY I, AMBATI R, GUNDAMARAJU R. Exploring the crosstalk between inflammation and epithelial-mesenchymal transition in cancer [J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021:9918379.

(收稿日期:2024-04-27)

(本文编辑:黄明愉)

(上接第48页)

[24]苏帅,王邦茂.胃食管反流病的非酸反流和治疗[J].国际消化病杂志,2010,30(2):83-85.

[25]BLUMIN J H, MERATI A L, TOO HILL R J. Duodenogastroesophageal reflux and its effect on extraesophageal tissues: a review [J]. Ear Nose Throat J, 2008, 87(4):234-237.

[26]KATZ P O. Review article: the role of non-acid reflux in gastro-oesophageal reflux disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14 (12) : 1539-1551.

[27]BAI X. Slight reflux: an important but little known phenomenon of gastroesophageal reflux disease [J]. SSRN Electronic Journal, 2020, 10: 3561348.

[28]孙士杰.2000年—2009年国内胃食管反流病误诊文献回顾分析[J].医学与哲学(临床决策论坛版),2010,31(3):31-32.

[29]汪忠镐,宁雅婵,吴继敏,等.反流引起的呼吸道表现:胃食管气道反流及其误诊误治[J].临床误诊误治,2011,24(3):1-4.

[30]车慧,李夏,唐旭东,等.基于数据挖掘近10年胃食管反流病的中医药组方规律研究[J].世界中医药,2020,15(14):2091-2096.

[31]闫早兴,戚经天,苗嘉萌,等.基于中医传承辅助平台系统的中医药治疗胃食管反流病方剂的组方规律分析[J].辽宁中医杂志,2017,44(3):456-459.

[32]杨寻止,王俊文,窦智丽,等.古今医案云平台407个胃食管反流病相关医案中医辨治规律分析[J].西部医学,2020,32(11):1616-1619.

[33]周金池,窦维佳,魏延,等.中国胃食管反流病患者焦虑抑郁患病率的Meta分析[J].中国全科医学,2021,24(5):608-613.

[34]吴旭晗,李光耀,邱子殷,等.针灸治疗胃食管反流病有效性的系统评价与Meta分析[J].辽宁中医杂志,2019,46(2):241-247.

[35]王晓雪.任脉灸治疗中虚气逆型非糜烂性反流病的临床疗效观察[D].济南:山东中医药大学,2020.

[36]潘炜炳,白兴华.从督脉诊治胃食管反流病的临床应用新进展[J].中国当代医药,2020,27(28):25-28.

(收稿日期:2023-05-04)

(本文编辑:蒋艺芬)