

芪术健胃颗粒阻断胃上皮内瘤变恶性进展机制

余钰玲¹, 王砚敏¹, 王思齐¹, 孙亚腾¹, 王耘赫², 闫永煌¹, 杨欣雨¹,
韩思琪¹, 宋宇宏¹, 王愉涵¹, 张恺^{3,4*}, 苏泽琦^{3,4*}

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029; 2. 北京中医药大学针灸推拿学院, 北京 100029;
3. 北京中医药大学北京中医药研究院, 北京 100029;
4. 国家中医药管理局名医名方重点实验室, 北京 100029)

[摘要] 目的:探究芪术健胃颗粒对胃上皮内瘤变(GIN)大鼠胃黏膜细胞异常增殖和恶性转化的影响及相关作用机制。方法:选取SPF级Wistar雄性大鼠80只,采用“N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)+雷尼替丁+饥饿失常+水杨酸钠”四因素综合造模法构建GIN大鼠模型。除正常组外,造模成功后大鼠按体质量随机分为模型组、摩罗丹组(0.55 g·kg⁻¹)、芪术健胃颗粒组(7.34 g·kg⁻¹),每组12只,各组均干预8周。观察各组大鼠表征及胃黏膜组织形态变化;采用苏木素-伊红(HE)染色法观察大鼠胃黏膜组织病理学改变;酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测大鼠血清胃蛋白酶原I(PG I)、胃蛋白酶原II(PG II)、胃泌素(G-17)及胃黏膜组织转化生长因子-β₁(TGF-β₁)表达水平,并计算PG I/PG II;免疫组化法(IHC)检测大鼠胃黏膜组织增殖细胞核抗原(Ki-67)、波形蛋白(Vimentin)的定位及表达水平;蛋白免疫印迹法(Western blot)检测大鼠胃黏膜组织Wnt家族成员3A(Wnt3a)、β-连环蛋白(β-catenin)、细胞周期蛋白D₁(CyclinD₁)、原癌基因(C-myc)、TGFβ I型受体(TGFβR I)、细胞内信号转导分子2,3(Smad2/3)、磷酸化(p)-Smad2/3、扭曲螺旋转录因子(Twist1)、Vimentin蛋白表达水平。结果:与正常组比较,模型组大鼠可见眼神黯淡、耳爪淡白、舌暗红、尾部少光泽等表征变化,胃黏膜组织展开可见色泽苍白,且表面有充血、糜烂现象,胃黏膜腺体结构排列紊乱,细胞核质比增大,局部见肿瘤细胞,血清PG I、PG II表达水平及PG I/PG II显著降低(P<0.01),G-17表达水平显著升高(P<0.01),胃黏膜组织Ki-67、Wnt3a、β-catenin、CyclinD₁、Cmyc、TGF-β₁、TGFβR I、Smad2/3、Twist1、Vimentin蛋白表达水平明显升高(P<0.05, P<0.01),p-Smad2/3与Smad2/3的比值明显降低(P<0.05)。与模型组比较,摩罗丹组与芪术健胃颗粒组大鼠表征、胃黏膜状态均有改善,HE染色结果显示芪术健胃颗粒能有效阻断GIN恶性进展,血清PG I、PG II表达水平及PG I/PG II明显升高(P<0.05, P<0.01),G-17表达水平显著降低(P<0.01),胃黏膜组织Ki-67、Wnt3a、β-catenin、CyclinD₁、Cmyc、TGF-β₁、TGFβR I、Smad2/3、Twist1、Vimentin蛋白表达水平明显降低(P<0.05, P<0.01)。结论:芪术健胃颗粒对GIN大鼠有治疗作用,其机制可能通过抑制Wnt/β-catenin信号通路,调节细胞周期,抑制细胞异常增殖;同时可能通过抑制TGF-β₁/Smad/Twist1信号通路,抑制细胞上皮间质转化,发挥阻断胃上皮内瘤变恶性进展的作用。

[关键词] 芪术健胃颗粒; 胃上皮内瘤变; 细胞增殖; 上皮间质转化; 中药复方

[中图分类号] R277;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)10-0143-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251841

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250917.1020.001>

[网络出版日期] 2025-09-17 14:51:43



Mechanisms of Qizhujianwei Granules in Blocking Malignant Progression of Gastric Intraepithelial Neoplasia

YU Yuling¹, WANG Yanmin¹, WANG Siqi¹, SUN Yateng¹, WANG Yunhe², YAN Yonghuang¹,
YANG Xinyu¹, HAN Siqi¹, SONG Yuhong¹, WANG Yuhan¹, ZHANG Cai^{3,4*}, SU Zeqi^{3,4*}

(1. School of Chinese Meteria Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
2. School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029,

[收稿日期] 2025-06-17

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82074243)

[第一作者] 余钰玲,在读硕士,从事中医药防治消化系统疾病的基础研究,E-mail:yuyuling@bucm.edu.cn

[通信作者] * 苏泽琦,博士,副研究员,硕士生导师,从事中医药防治消化系统疾病的基础与临床研究,E-mail:suzeqi@bucm.edu.cn;

* 张恺,博士,助理研究员,从事名医名方药效作用机制研究,E-mail:zhangcai@bucm.edu.cn

China; 3. Beijing Research Institute of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 4. Key Laboratory of Famous Doctors and Famous Prescriptions of National Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effects of Qizhujianwei granules (QZJW) on abnormal proliferation and malignant transformation of gastric mucosal cells in rats with gastric intraepithelial neoplasia (GIN) and to explore the related mechanisms. **Methods:** A total of 80 SPF male Wistar rats were used. A GIN rat model was established using a four-factor comprehensive method consisting of methylnitrosoguanidine (MNNG), ranitidine, irregular feeding patterns, and sodium salicylate. Except for the normal group, after successful modeling, the rats were randomly divided according to body weight into a model group, a Moluodan group ($0.55 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), and a QZJW group ($7.34 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), with 12 rats in each group. All groups were treated for 8 weeks. The general characteristics of the rats and morphological changes of the gastric mucosa were observed. Histopathological changes of the gastric mucosa were examined by hematoxylin-eosin (HE) staining. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum levels of pepsinogen I (PG I), pepsinogen II (PG II), and gastrin (G-17), as well as the expression level of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) in gastric mucosal tissue, and the PG I/PG II ratio was calculated. Immunohistochemistry (IHC) was used to detect the localization and expression levels of proliferating cell nuclear antigen (Ki-67) and Vimentin in gastric mucosal tissue. Western blot analysis was used to determine the protein expression levels of Wnt family member 3A (Wnt3a), β -catenin, CyclinD₁, proto-oncogene Cmyc, transforming growth factor- β receptor I (TGF β R I), intracellular signaling transducers Smad2/3, phosphorylated (p)-Smad2/3, twist family transcription factor (Twist1), and Vimentin in gastric mucosal tissue. **Results:** Compared with the normal group, the model group showed characteristic changes including dim eyes, pale ears and claws, dark-red tongue, and reduced luster of the tail. The gastric mucosa appeared pale, with surface congestion and erosion. The gastric mucosal glands were disordered, the nuclear-to-cytoplasmic ratio increased, and local tumor cells were observed. Serum PG I and PG II levels and the PG I/PG II ratio were significantly decreased ($P < 0.01$), while the level of G-17 was significantly increased ($P < 0.01$). The protein expression levels of Ki-67, Wnt3a, β -catenin, CyclinD₁, Cmyc, TGF- β_1 , TGF β R I, Smad2/3, Twist1, and Vimentin in gastric mucosal tissue were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), whereas the ratio of p-Smad2/3 to Smad2/3 was significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the general characteristics and gastric mucosal conditions of rats in the Moluodan group and the QZJW group were improved. HE staining showed that QZJW could effectively block the malignant progression of GIN. Serum PG I and PG II levels and the PG I/PG II ratio were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), while the level of G-17 was significantly decreased ($P < 0.01$). The protein expression levels of Ki-67, Wnt3a, β -catenin, CyclinD₁, Cmyc, TGF- β_1 , TGF β R I, Smad2/3, Twist1, and Vimentin in gastric mucosal tissue were significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** QZJW have a therapeutic effect on rats with GIN. The mechanism may involve inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway to regulate the cell cycle and suppress abnormal cell proliferation. Meanwhile, it may inhibit epithelial-mesenchymal transition by suppressing the TGF- β_1 /Smad/Twist1 signaling pathway, thereby blocking the malignant progression of GIN.

[Keywords] Qizhujianwei granules; gastric intraepithelial neoplasia; cell proliferation; epithelial-mesenchymal transition; traditional Chinese medicine compound formula

胃上皮内瘤变(GIN)是一种以细胞和腺体结构异常,能够进展为具有侵袭和转移能力的浸润性胃癌(GC)为特征的胃癌前病变,也是慢性胃炎“炎症转化”级联反应过程中胃癌发生前的最后1个病理阶段^[1-2],积极进行有效治疗以阻断其恶性转化,是胃癌早期防控的核心策略。

GIN在中医上被归属为“胃脘痛”“痞满”“嗳气”“嘈杂”“呃逆”等范畴,其发病机制主要与脾胃虚弱、情志失调、饮食不节、药物损伤、感受外邪等多种因素有关^[3]。我国首届国医大师路志正教授通过数十年的临床实践,在阻断慢性胃炎“炎症转化”核心治法“调气活血养阴法”基础上,融合“四君子汤”“莪术木香散”“芍药甘草汤”等经典名方,创立了符合GIN病症特点的莪术健胃颗粒,临床应用显示其

不仅能够有效缓解GIN患者胃脘嘈杂、隐痛不舒、餐后不适等临床症状,同时能够改善低级别GIN患者胃黏膜组织病理学形态,并具有阻断胃上皮内瘤变向胃癌进展的疗效优势^[4-5]。

本研究立足莪术健胃颗粒良好的临床疗效,结合GIN恶性进展病理机制研究进展^[6-12],采用“N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)+雷尼替丁+饥饿失常+水杨酸钠”四因素综合造模法建立GIN大鼠模型,关注莪术健胃颗粒对胃黏膜细胞异常增殖及上皮间质转化(EMT)关键靶标的影响,揭示其调控经典Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)及转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)/细胞内信号转导分子(Smad)/扭曲螺旋转录因子(Twist1)信号通路的药效机制,为莪术健胃颗粒的临床应用提供科学数据支持。

1 材料

1.1 动物 SPF级Wistar雄性大鼠80只,4~5周龄,体质量110~130 g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,合格证号SCXK(京)2024-0001,饲养于北京中医药大学动物实验中心(屏障环境),动物实验设施许可证号SYXK(京)2023-0011,温度20~24℃,相对湿度45%~65%,饲养期间12 h/12 h白天黑夜交替光照循环。

1.2 伦理 本研究方案已通过北京中医药大学实验动物伦理审查委员会审查批准(动物伦理审批号BUCM-2024031204-1165)。

1.3 药品 芪术健胃颗粒(黄芪15 g、炒白术15 g、党参15 g、炒白芍12 g、石斛15 g、醋莪术15 g、麦冬15 g、半枝莲15 g、白花蛇舌草15 g、醋延胡索15 g、广木香9 g、炙甘草9 g),购自北京康仁堂药业有限公司,生产批号分别为23030711、23026511、23031621、23020361、23030345、22046511、23005141、22039231、22043101、24001821、23014391、23016331。根据临床等效剂量,按《中药药理研究方法学》^[13]中人和动物体表面积折算的等效剂量比值表计算,大鼠每日灌胃剂量为 $7.34 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,颗粒剂溶于SPF级动物饮用水中配制成含药质量浓度为 $0.33 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的混悬液,4℃冷藏备用;摩罗丹,购自邯郸制药股份有限公司(国药准字Z20090013,规格1.84 g/袋),批号00523215,大鼠每日灌胃剂量 $0.55 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,小蜜丸溶于SPF级动物饮用水中配制成含药质量浓度为 $0.04 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的混悬液,4℃冷藏备用;盐酸雷尼替丁胶囊,购自山西云鹏制药有限公司(国药准字H14020600),批号为E230505;SPF级含0.05%雷尼替丁大鼠饲料,由北京科澳协力饲料有限公司制作提供[合格证号SCXK(津)2020-0004],批号2024050616。

1.4 试剂 MNNG(上海皓元生物医药科技有限公司,批号391644);水杨酸钠(上海凯为化学科技有限公司,批号AZF21-419300-1);苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,货号G1120);大鼠胃蛋白酶原I(PG I)、蛋白酶原II(PG II)、胃泌素(G-17)、TGF- β_1 酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(武汉云克隆科技股份有限公司,批号分别为L241119778、L241122972、L241122968、L241122997);增殖细胞核抗原(Ki-67)、Wnt家族成员3A(Wnt3a)、TGF β I型受体(TGF β R I)、原癌基因(Cmyc)、 β -肌动蛋白(β -actin)抗体、山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)抗体(英国Abcam公司,货号分别

为ab16667、ab219412、ab235578、ab32072、ab8227、ab6721); β -连环蛋白(β -catenin)、细胞周期蛋白D₁(CyclinD₁)、Smad2/3、磷酸化(p)-Smad2/3、波形蛋白(Vimentin)抗体(美国Cell Signaling Technology公司,货号分别为8480T、55506T、8685T、8828T、5741T);Twist1抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,货号25465-1-AP)。

1.5 仪器 CX31RBSFA型光学显微镜(日本Olympus公司);EVOS FL Auto 2型智能全自动荧光成像系统、Medifuge X1R型低温冷冻离心机(美国Thermo Fisher Scientific公司);ME104E/2型分析天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司);EPOCH2TC型全波长酶标仪(美国BioTek公司);Mini PROTEAN型电泳仪、590BR027815型半干转膜仪(美国Bio-Rad公司);GelView 6000Plus型智能图像工作站(广州博鹭腾生物科技有限公司)。

2 方法

2.1 造模及干预方法 大鼠适应性饲养1周后根据体质量采用随机数字表法抽取18只作为正常组常规饲养;剩余62只大鼠采用“MNNG+雷尼替丁+饥饿失常+水杨酸钠”四因素综合造模法制备GIN模型^[10]。具体方法:120 mg·L⁻¹ MNNG溶液置于避光饮水瓶中,自由饮用,每2 d更换1次;SPF级含0.05%雷尼替丁大鼠饲料,自由进食;每周三、五18:00至次日12:00禁食;禁食后每周四、六12:00空腹予2%水杨酸钠溶液2 mL/只灌胃。根据团队前期研究基础,自造模第20周起每4周分别选取正常组、造模组大鼠各3只进行模型评价,以确定造模是否成功。造模第24周结束后,通过HE染色法观察胃黏膜组织病理学形态,发现与正常组比较,第24周造模组大鼠腺体结构排列明显紊乱,腺管形态及大小不整,腺腔扩张明显,可见分枝或“出芽”现象,细胞核比例增大,提示GIN大鼠模型制备成功^[13-14]。将剩余造模组大鼠根据体质量按随机数字表法分为模型组、摩罗丹组和芪术健胃颗粒组,每组12只;将正常组12只大鼠作为正常组。除正常组外,其余各组均维持造模因素,给药组根据临床等效剂量,按《中药药理研究方法学》^[15]中人和动物体表面积折算的等效剂量比值表计算给药浓度,摩罗丹组每只大鼠以 $0.55 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量灌胃,芪术健胃颗粒组每只大鼠以 $7.34 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量灌胃,持续干预8周。给药期间,模型组死亡2只大鼠,摩罗丹组死亡3只,芪术健胃颗粒组死亡4只。其中,芪术健胃颗粒组1只大鼠在灌胃过程中剧烈挣扎,次日死亡,

鼻尖可见出血,判定为灌胃操作所致。最终各组样本量为正常组12只、模型组10只、摩罗丹组9只、芪术健胃颗粒组8只。

2.2 检测指标及方法

2.2.1 观察大鼠表征 采集大鼠的眼、耳、舌、爪、尾影像信息,系统观察大鼠表征变化^[16-17]。

2.2.2 观察胃黏膜组织形态 采用手术方法自大鼠的幽门和贲门处完整分离全胃组织,沿胃大弯纵向剖开,4℃生理盐水冲洗胃内容物后,转移至湿润的网格纸上;展平胃组织,充分暴露前胃区、胃体部、胃窦部解剖结构,进行胃组织形态观察。

2.2.3 HE染色观察胃黏膜组织病理 胃组织经固定、脱水、透明、包埋、切片、脱蜡后,经苏木素染液和伊红染液染色,盐酸乙醇分化,脱水、透明,中性树胶封片,于光学显微镜下观察各组大鼠胃黏膜组织形态学变化并采集图像,参考《中国慢性胃炎诊治指南(2022年,上海)》^[18]及《慢性胃炎及上皮性肿瘤胃黏膜活检病理诊断共识》^[19]标准实施组织病理学分期评估,根据评估结果计算各病理阶段占比。

2.2.4 ELISA检测大鼠血清PG I、PG II、G-17,胃黏膜组织TGF- β_1 表达水平 大鼠经2%戊巴比妥钠(0.03 mL·kg⁻¹)麻醉后,腹主动脉采血,室温静置4 h后,采用3 500 r·min⁻¹(离心半径8 cm,下同),4℃,离心10 min,收集大鼠血清样本;胃组织剪碎,加入裂解液,4℃裂解30 min,12 000 r·min⁻¹离心15 min,收集上清液样本,蛋白定量法(BCA)测定蛋白浓度。按照ELISA试剂盒说明书定量检测

2.2.5 免疫组化法(IHC)检测大鼠胃黏膜组织Ki-67、Vimentin表达水平 切片经复温,脱蜡,复水,抗原修复后,滴加内源性过氧化物酶,山羊血清封闭,分别加入Ki-67(1:200)、Vimentin(1:500)抗体,37℃孵育1 h,磷酸盐缓冲液(PBS)洗净后加入酶标山羊抗兔IgG聚合物,37℃孵育20 min,二氨基联苯胺(DAB)显色液染色;苏木素复染,分化,反蓝,脱水,透明,中性树胶封片。显微镜下观察Ki-67、Vimentin蛋白的定位及表达情况并采集图像。

2.2.6 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测大鼠胃黏膜组织Wnt3a、 β -catenin、CyclinD₁、Cmyc、TGF β R I、Smad2/3、p-Smad2/3、Twist1、Vimentin表达水平

称取胃黏膜组织,加入放射免疫沉淀法(RIPA)裂解液,4℃裂解30 min,12 000 r·min⁻¹离心15 min,收集上清液样本,采用BCA法测定蛋白浓度,制备电泳上样蛋白;十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电

泳(SDS-PAGE)后转膜;QuickBlock Western封闭液封闭;分别加入Wnt3a、 β -catenin、CyclinD₁、Cmyc、TGF β R I、Smad2/3、p-Smad2/3、Vimentin、 β -actin(1:1 000),Twist1(1:2 000)的一抗溶液,4℃孵育12~16 h;TBST洗膜,加入辣根过氧化物酶(HRP)标记二抗(1:5 000),室温孵育2 h;TBST再次洗膜,增强化学发光法(ECL)显影,智能图像工作站记录显影结果;采用Image J软件进行蛋白条带灰度值分析。

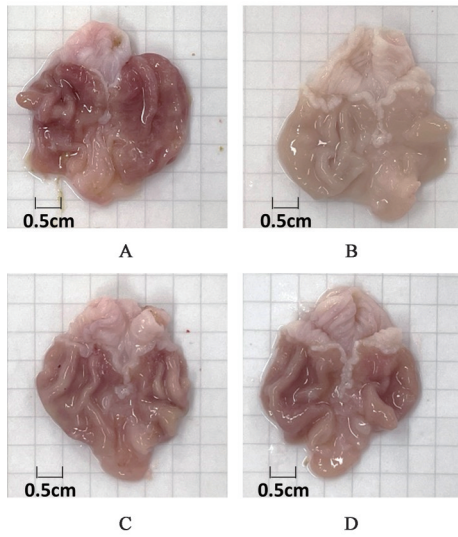
2.3 统计学方法 采用Image J、Graph Pad 8.0统计软件进行分析与绘图,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较时,数据服从正态分布采用单因素方差分析(One-way ANOVA),方差齐性时选用最小显著性差异法(LSD)进行两两比较,方差不齐时采用Dunnett's T3法;数据不符合正态分布采用非参数检验(Kruskal-Wallis);所有统计检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 芪术健胃颗粒对大鼠表征的影响 正常组大鼠精神状态良好,眼睛明亮有神,耳、舌、爪呈粉红色,耳色泽明亮,舌表面湿润,尾部表面鳞片排列整齐;与正常组比较,模型组大鼠精神萎靡,眼睛黯淡无神,耳朵色淡白,舌少津液,暗红甚至紫暗,爪淡白,干燥甚至脱屑,尾部少光泽,表面鳞片脱落;与模型组比较,给药干预后大鼠精神状态明显改善,眼睛明亮有神,耳、舌、爪变为红润,尾部有光泽,表面鳞片脱落减少。

3.2 芪术健胃颗粒对大鼠胃黏膜组织形态的影响 正常组大鼠胃黏膜表面光滑润泽,色淡红,黏膜褶皱处平整光滑,无明显充血水肿及糜烂;与正常组大鼠比较,模型组大鼠胃黏膜表面黏液减少,色泽苍白,黏膜褶皱低平甚至消失,可见散在糜烂或出血点;与模型组比较,给药干预后摩罗丹组与芪术健胃颗粒组大鼠胃黏膜色泽、黏膜褶皱形态较模型组均有好转,糜烂及出血点较模型组减少,且芪术健胃颗粒组胃黏膜状态优于摩罗丹组。见图1。

3.3 芪术健胃颗粒对大鼠胃黏膜组织病理学改变的影响 HE染色结果显示,正常组大鼠胃黏膜组织结构完整,腺体排列规整,固有层腺体数量多,偶见少数炎性细胞浸润,黏膜肌层完整;与正常组大鼠比较,模型组大鼠腺体结构排列紊乱,腺腔明显扩张,可见分枝或“出芽”现象,黏膜层可见大量炎性细胞浸润,细胞核质比增大,核深染,出现异型性细胞,且局部区域偶见肿瘤细胞;与模型组比较,给



注: A. 正常组; B. 模型组; C. 摩罗丹组; D. 芪术健胃颗粒组 (图2、图3、图5同)

图1 芪术健胃颗粒对大鼠胃黏膜组织形态的影响

Fig. 1 Effect of Qizhu Jianwei granules on gastric mucosal tissue morphology of rats

药干预后,摩罗丹组及芪术健胃颗粒组大鼠胃黏膜腺体结构及腺腔扩张程度均有不同程度的改善,炎性细胞数量明显减少,细胞核质比降低,少见异型

表1 芪术健胃颗粒对大鼠胃黏膜组织病理学改变的影响

Table 1 Effect of Qizhu Jianwei granules on histopathological changes of rat gastric mucosa

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	正常胃黏膜	腺体萎缩	肠上皮化生	上皮内瘤变	胃癌
正常组	12		12(100.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
模型组	10		0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	7(70.00)	3(30.00)
摩罗丹组	9	0.55	1(11.11)	1(11.11)	1(11.11)	6(66.67)	0(0.00)
芪术健胃颗粒组	8	7.34	1(12.50)	2(25.00)	1(12.50)	4(50.00)	0(0.00)

3.4 芪术健胃颗粒对大鼠血清胃激素水平的影响
与正常组大鼠比较,模型组大鼠血清PG I、PG II表达水平及PG I/PG II显著降低($P<0.01$),G-17表达水平显著升高($P<0.01$);与模型组大鼠比较,经摩罗丹干预后,大鼠血清PG I、PG II表达水平明显升高

表2 芪术健胃颗粒对大鼠血清胃激素水平的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Effect of Qizhu Jianwei granules on serum gastric hormone levels in rats ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	PG I / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	PG II / $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	PG I/PG II	G-17/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$
正常组	12		30.17 \pm 4.16	0.37 \pm 0.07	88.75 \pm 21.92	37.52 \pm 4.91
模型组	10		6.50 \pm 2.40 ²⁾	0.14 \pm 0.09 ²⁾	42.17 \pm 16.15 ²⁾	68.26 \pm 13.34 ²⁾
摩罗丹组	9	0.55	16.72 \pm 5.09 ⁴⁾	0.28 \pm 0.10 ³⁾	60.25 \pm 15.12	42.73 \pm 15.82 ⁴⁾
芪术健胃颗粒组	8	7.34	20.28 \pm 7.87 ⁴⁾	0.27 \pm 0.13 ³⁾	79.71 \pm 19.04 ⁴⁾	43.45 \pm 22.02 ⁴⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与模型组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表3、表4同)

3.5 芪术健胃颗粒对大鼠胃黏膜Ki-67、Wnt3a、 β -catenin、CyclinD₁、Cmyc表达的影响 IHC染色结

性细胞;各组大鼠胃黏膜组织病理判定结果显示,芪术健胃颗粒能够显著改善GIN大鼠的胃黏膜组织病理学形态,阻断GIN向GC的恶性进展。见图2、表1。

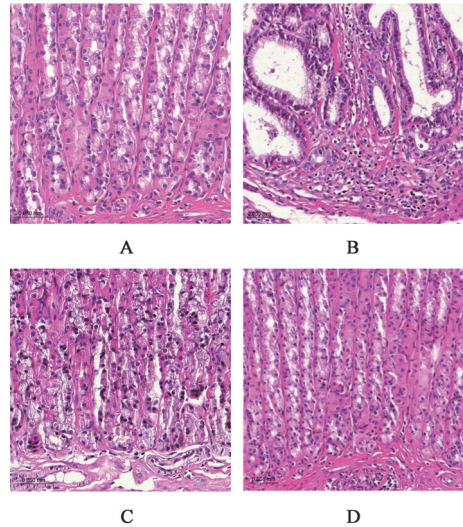


图2 芪术健胃颗粒对大鼠胃黏膜组织病理学改变的影响(HE, $\times 400$)

Fig. 2 Effect of Qizhu Jianwei granules on histopathological changes of rat gastric mucosa (HE, $\times 400$)

($P<0.05$, $P<0.01$), PG I /PG II 有上升趋势,但差异无统计学意义, G-17表达水平显著降低($P<0.01$),经芪术健胃颗粒干预后,大鼠血清PG I、PG II表达水平及PG I/PG II均显升高($P<0.05$, $P<0.01$), G-17表达水平显著降低($P<0.01$)。见表2。

果显示,与正常组大鼠比较,模型组大鼠可见胃黏膜细胞核中Ki-67表达水平显著增加($P<0.01$);与

模型组比较,给药干预后,摩罗丹组及芪术健胃颗粒组大鼠 Ki-67 表达水平显著降低 ($P<0.01$)。Western blot 结果显示,与正常组比较,模型组大鼠胃黏膜 Wnt3a、 β -catenin、CyclinD₁、Cmyc 蛋白表达

水平明显升高 ($P<0.05$, $P<0.01$);与模型组比较,芪术健胃颗粒组 Wnt3a、 β -catenin、CyclinD₁、Cmyc 蛋白表达水平明显降低 ($P<0.05$)。见表 3、图 3 和图 4。

表 3 芪术健胃颗粒对大鼠胃黏膜组织 Ki-67、Wnt3a、 β -catenin、CyclinD₁、Cmyc 表达水平的影响 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Effect of Qizhu Jianwei granules on expression level of Ki-67, wnt3a, β -catenin, CyclinD₁, and Cmyc in rat gastric mucosal tissue ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	Ki-67 阳性面积百分比/%	Wnt3a/ β -actin	β -catenin/ β -actin	CyclinD ₁ / β -actin	Cmyc/ β -actin
正常组	12		1.32±0.69	0.62±0.13	0.75±0.07	0.35±0.23	0.77±0.11
模型组	10		5.62±1.89 ²⁾	1.04±0.07 ¹⁾	0.99±0.02 ¹⁾	1.08±0.08 ²⁾	1.07±0.10 ¹⁾
摩罗丹组	9	0.55	2.26±0.79 ⁴⁾	-	-	-	-
芪术健胃颗粒组	8	7.34	2.42±0.51 ⁴⁾	0.70±0.19 ³⁾	0.71±0.14 ³⁾	0.59±0.24 ³⁾	0.84±0.02 ³⁾

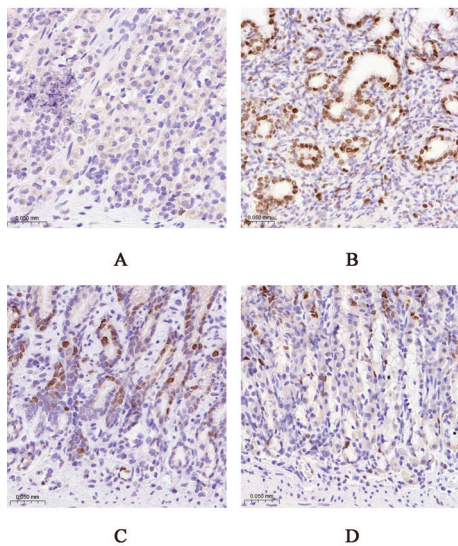
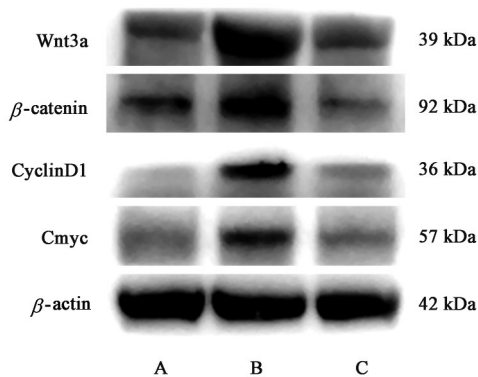


图 3 芪术健胃颗粒对大鼠胃黏膜组织 Ki-67 表达水平的影响 (IHC, ×400)

Fig. 3 Effect of Qizhu Jianwei granules on expression level of Ki-67 in gastric mucosa tissue of rats (IHC, ×400)



注: A. 正常组; B. 模型组; C. 芪术健胃颗粒组(表 6 同)

图 4 大鼠胃黏膜组织 Wnt3a、 β -catenin、CyclinD₁、Cmyc 蛋白表达电泳

Fig. 4 Electrophoresis of Wnt3a, β -catenin, CyclinD₁ and Cmyc protein expression in gastric mucosa tissue of rats

3.6 芪术健胃颗粒对大鼠胃黏膜组织 TGF- β ₁、TGF β R I、Smad2/3、p-Smad2/3、Twist1、Vimentin 表达水平的影响 ELISA 结果显示,与正常组比较,模型组大鼠胃黏膜 TGF- β ₁ 表达显著升高 ($P<0.01$);与模型组比较,给药干预后大鼠 TGF- β ₁ 表达显著降低 ($P<0.01$)。IHC 染色结果显示,与正常组比较,模型组大鼠胃黏膜 Vimentin 表达显著增加 ($P<0.01$),阳性信号在固有层均匀分布;与模型组比较,给药干预后,摩罗丹组及芪术健胃颗粒组大鼠 Vimentin 表达显著降低 ($P<0.01$),阳性信号分布范围明显缩小。Western blot 结果显示,与正常组比较,模型组大鼠胃黏膜 TGF β R I、Smad2/3、Twist1、Vimentin 蛋白表达水平明显升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$, $P<0.01$), p-Smad2/3 与 Smad2/3 的比值明显降低,差异有统计学意义 ($P<0.05$);与模型组比较,芪术健胃颗粒组大鼠胃黏膜 TGF β R I、Smad2/3、Twist1、Vimentin 蛋白表达水平明显降低 ($P<0.05$, $P<0.01$),但 p-Smad2/3/Smad2/3 差异无统计学意义。见表 4、图 5、图 6。

4 讨论

我国是 GC 高发国家,年新发病例数列居全球首位^[20],阻断 GIN 恶性进展对降低 GC 发病率至关重要。国医大师路志正教授毕生致力于中医药传承创新,崇东垣之学、尚脾胃为本、集百家之长,铸就“持中央、运四旁、怡情志、调升降、顾润燥、纳化常”的学术思想^[5]。芪术健胃颗粒为其治疗 GIN 的临床有效经验方,由“四君子汤”“莪术木香散”“芍药甘草汤”化裁而来,处方组成为黄芪、麸炒白术、党参、炒白芍、石斛、醋莪术、麦冬、半枝莲、白花蛇舌草、醋延胡索、广木香、炙甘草。方中以黄芪补气生血、托疮生肌,炒白术健脾燥湿,二者共为君药,健脾和中、托补生新。党参健脾益胃,炒白芍养血

表4 芪术健胃颗粒对大鼠胃黏膜组织TGF-β₁、TGFβR I、Smad2/3、p-Smad2/3、Twist1、Vimentin表达水平的影响(̄x±s)

Table 4 Effect of Qizhu Jianwei granules on expression level of TGF-β₁, TGFβR I, Smad2/3, p-Smad2/3, Twist1 and Vimentin in rat gastric mucosal tissue (̄x±s)

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	TGF-β ₁ /ng·g ⁻¹	Vimentin阳性面积 百分比/%	TGFβR I /β-actin	Smad2/3 /β-actin	p-Smad2/3 /Smad2/3	Twist1 /β-actin	Vimentin /β-actin
正常组	12		821.17±92.41	10.12±2.01	0.64±0.11	0.38±0.05	1.88±0.40	0.76±0.13	0.80±0.05
模型组	10		2 893.45±478.02 ²⁾	20.25±2.25 ²⁾	1.11±0.11 ¹⁾	0.98±0.04 ²⁾	1.03±0.16 ¹⁾	1.05±0.06 ¹⁾	0.99±0.03 ²⁾
摩罗丹组	9	0.55	2 239.67±306.66 ⁴⁾	10.39±4.96 ⁴⁾	-	-	-	-	-
芪术健胃颗粒组	8	7.34	2 224.94±232.01 ⁴⁾	9.75±3.20 ⁴⁾	0.67±0.19 ³⁾	0.73±0.17 ³⁾	1.09±0.31	0.26±0.17 ⁴⁾	0.68±0.05 ⁴⁾

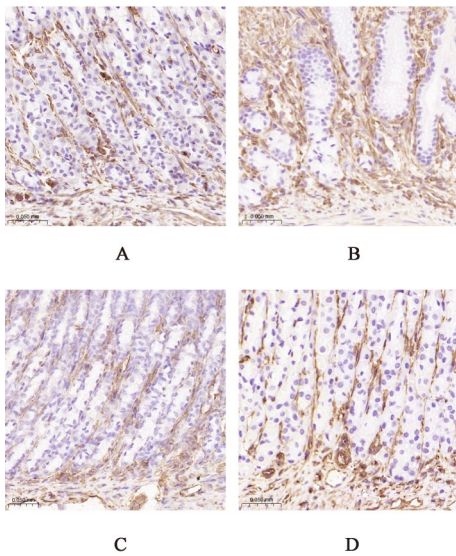


图5 芪术健胃颗粒对大鼠胃黏膜组织Vimentin表达水平的影响(IHC, ×400)

Fig. 5 Effect of Qizhu Jianwei granules on expression level of Vimentin in rat gastric mucosal tissue (IHC, ×400)

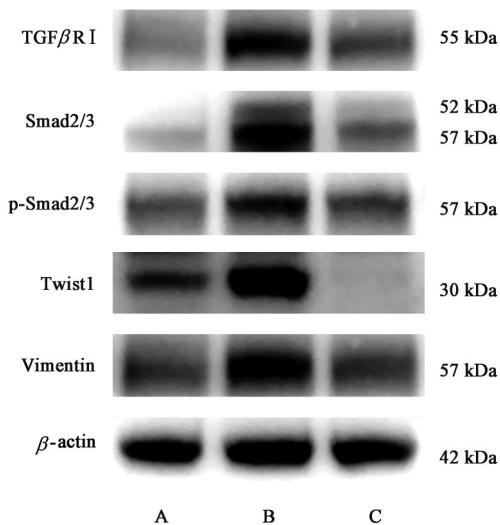


图6 大鼠胃黏膜组织TGFβR I、Smad2/3、p-Smad2/3、Twist1、Vimentin蛋白表达电泳

Fig. 6 Electrophoresis of TGFβR I, Smad2/3, p-Smad2/3, Twist1, and Vimentin protein expression levels in gastric mucosa tissue of rats

柔肝,石斛益胃生津,醋莪术祛瘀化滞、活血止痛,共为臣药。佐以麦冬养阴生津,半枝莲、白花蛇舌草清热解毒、化瘀消癥,醋延胡索行气活血止痛,广木香理气和中,使全方补而不滞。炙甘草为使,益气和中,调和诸药,配伍炒白芍可缓急止痛。全方寒温并用,气血同调,标本兼顾,共奏“调肝理脾、滋养胃阴、活血解毒、祛瘀生新”之功。

基于前期研究^[10],本研究采用MNNG四因素综合造模法建立GIN大鼠模型,选择临床常用的中药摩罗丹作为阳性药,摩罗丹健脾通络、消肿止痛,可改善慢性胃炎症状及胃黏膜病理状态^[18]。结果显示,芪术健胃颗粒和摩罗丹均能改善胃黏膜状态,减轻黏膜糜烂程度,促进胃黏膜结构的修复,且芪术健胃颗粒疗效更优。此外,芪术健胃颗粒能显著提高GIN大鼠血清PG I水平及PG I/PG II值,降低G-17水平,恢复胃黏膜分泌与消化功能,改善腺体萎缩。PG I、PG I/PG II及G-17作为反映胃黏膜功能的关键血清学指标,共同提示胃黏膜细胞状态与功能恢复。

GIN以胃黏膜细胞异常增殖为关键病理特征^[21]。结果显示,芪术健胃颗粒能够显著降低GIN大鼠胃黏膜Ki-67阳性染色细胞率,抑制细胞异常增殖。该病理过程与Wnt/β-catenin信号通路的异常激活密切相关,Wnt3a过表达并与膜受体结合后,可抑制β-catenin降解,导致其在胞核内异常积聚,进而与转录因子结合并上调下游靶基因CyclinD₁和Cmyc的表达,最终促进细胞异常增殖及胃肠肿瘤的发生^[22-23]。本研究结果显示,GIN模型大鼠胃黏膜Wnt3a、β-catenin、CyclinD₁、Cmyc蛋白表达水平较正常大鼠显著升高,提示GIN模型大鼠的Wnt/β-catenin信号通路呈激活状态。芪术健胃颗粒能够明显下调上述蛋白的表达水平,提示芪术健胃颗粒可能通过调控Wnt/β-catenin通路抑制胃黏膜细胞异常增殖,延缓或阻断疾病的恶性进展。

与此同时,笔者关注了GIN向GC恶性进展的

首要步骤EMT过程^[14,24]。Twist1是EMT的关键转录因子,其过表达与胃黏膜异型增生程度呈正相关。TGF- β_1 通过结合胃上皮细胞表面的TGF β R I和TGF β R II,激活并磷酸化下游Smad2/3蛋白,形成Smad复合物转位入核,启动信号转导^[25-26],进而上调Twist1表达,诱导Vimentin和N-cadherin表达,促进EMT进程,推动GIN向胃癌转化^[27]。本研究结果显示,GIN模型大鼠胃黏膜TGF β R I、Twist1、Vimentin蛋白表达均较正常组显著升高,提示存在EMT病理过程。芪术健胃颗粒可显著下调TGF- β_1 、TGF β R I、Twist1、Vimentin的表达,同时GIN大鼠胃黏膜Smad2/3表达升高而p-Smad2/3降低,经芪术健胃颗粒干预后,Smad2/3下降、p-Smad2/3上升,但p-Smad2/3/Smad2/3值差异无统计学意义,可能与蛋白低表达或降解有关,与王艺灿等^[28]研究一致。以上研究结果提示芪术健胃颗粒可能通过调控TGF- β_1 /Smad/Twist1信号通路抑制EMT,阻断GIN的恶性进展。值得注意的是,TGF- β 与Wnt通路存在交叉影响,可能协同促进病理过程,未来需深入探究二者交互机制,并进一步挖掘芪术健胃颗粒的疗效机制^[29]。

本研究基于芪术健胃颗粒良好的临床疗效,从抑制胃黏膜细胞异常增殖和EMT这2个GIN恶性进展的关键环节入手,初步探讨了国医大师路志正教授治疗GIN临床有效经验方芪术健胃颗粒的作用机制,结果表明芪术健胃颗粒可能通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路调控细胞周期,阻断异常增殖,并通过调控TGF- β_1 /Smad/Twist1信号通路抑制EMT进程,发挥阻断GIN恶性进展的作用。本研究的开展不仅为芪术健胃颗粒阻断GIN恶性进展提供了实验依据,推动其临床应用,也为中药复方治疗GIN的机制研究提供了新思路。基于当前研究成果,后续研究应当借助基因编辑、荧光示踪等技术,在动物、类器官、细胞多水平解析芪术健胃颗粒的多靶点调控网络,以进一步“说明白,讲清楚”其具有良好疗效的科学内涵,促进国医大师宝贵临证经验的传承发展。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] CORREA P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process—first American cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention [J]. Cancer Res, 1992, 52(24): 6735-6740.
[2] 北京医学会消化内镜学分会. 胃低级别上皮内瘤变规范化

诊治专家共识(2019,北京)[J]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2019, 6(2): 49-56.

Gastroenterology Endoscopy Branch of Beijing Medical Association. Expert consensus on standardized diagnosis and treatment of gastric low-grade intraepithelial neoplasia (Beijing, 2019)[J]. Chin J Gastrointest Endosc: Electron Ed, 2019, 6(2): 49-56.

[3] 王萍,卞立群,杨倩,等. 慢性胃炎中医诊疗专家共识(2023)[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(12): 5904-5911.

WANG P, BIAN L Q, YANG Q, et al. Expert consensus on traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of chronic gastritis (2023)[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(12): 5904-5911.

[4] 李萍,李园,苏泽琦,等. 基于象思维解析中医对慢性萎缩性胃炎“炎癌转化”的认识[J]. 吉林中医药, 2023, 43(10): 1142-1145.

LI P, LI Y, SU Z Q, et al. Analysis of traditional Chinese medicine understanding of "inflammation-cancer transformation" of chronic atrophic gastritis based on image thinking [J]. Jilin J Tradit Chin Med, 2023, 43(10): 1142-1145.

[5] 苏泽琦,于春月,张文君,等. 国医大师路志正治疗慢性萎缩性胃炎临证经验[J]. 现代中医临床, 2017, 24(3): 34-36.

SU Z Q, YU C Y, ZHANG W J, et al. Clinical experience of national TCM master LU Zhizheng in treating chronic atrophic gastritis [J]. Mod Tradit Chin Clin Med, 2017, 24(3): 34-36.

[6] 粟薇,梁建,刘宇,等. Wnt3a在相关肿瘤中的作用[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(13): 1977-1980, 1984.

SU W, LIANG J, LIU Y, et al. The role of Wnt3a in related tumors [J]. Lab Med Clin, 2024, 21(13): 1977-1980, 1984.

[7] 严展. 不同阶段胃黏膜病变患者胃黏膜组织Wnt/ β -catenin信号通路、TIPE3表达及临床意义[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2023, 26(6): 625-629.

YAN Z. Expression and clinical significance of Wnt/ β -catenin signaling pathway and TIPE3 in gastric mucosal tissue of patients with different stages of gastric mucosal lesions [J]. Chin J Coal Ind Med, 2023, 26(6): 625-629.

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

[9] HAO Y, BAKER D, TEN DIJKE P. TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(11): 2767.

[10] 丁霞,苏泽琦,沈洪,等. 慢性胃炎“炎癌转化”病证结合大鼠模型建立中的难点问题及应对策略[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(12): 973-979.

DING X, SU Z Q, SHEN H, et al. Difficulties and coping strategies in establishing a rat model combining disease and syndrome for chronic gastritis "inflammation-cancer transformation" [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2020, 43(12): 973-979.

[11] 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.

- HUANG X M, FAN X Y, LU M. Protective effect of Qiling prescription on chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia in rats based on PI3K/Akt pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(22): 79-86.
- [12] 贾业贵,肖丹,刘琼等.胃复春抑制NF- κ B/GSDME介导的细胞焦亡治疗胃癌前病变[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(21): 61-69.
- JIA Y G, XIAO D, LIU Q, et al. Weifuchun treats gastric precancerous lesions by inhibiting NF- κ B/GSDME-mediated pyroptosis[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(21): 61-69.
- [13] CORREA P, PIAZUELO M B. The gastric precancerous cascade[J]. *J Dig Dis*, 2012, 13(1): 2-9.
- [14] LIU S, JI H, ZHANG T, et al. Modified Zuojin pill alleviates gastric precancerous lesions by inhibiting glycolysis through the HIF-1 α pathway[J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156255.
- [15] 陈奇. *中药药理研究方法学*[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011: 28.
- CHEN Q. *Methodology of Pharmacological Research on Traditional Chinese Medicine*[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 28.
- [16] 朱万鸿,宫宇澄,李园,等.慢性萎缩性胃炎癌前病变证结合大鼠模型的建立及评价[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2025, 31(3): 436-442.
- ZHU W H, GONG Y C, LI Y, et al. Establishment and evaluation of a rat model combining disease and syndrome for precancerous lesions of chronic atrophic gastritis[J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2025, 31(3): 436-442.
- [17] 于春月,刘婷,刘凯歌,等.慢性萎缩性胃炎病证结合动物模型的建立与评价[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5): 2140-2144.
- YU C Y, LIU T, LIU K G, et al. Establishment and evaluation of an animal model combining disease and syndrome for chronic atrophic gastritis[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2018, 33(5): 2140-2144.
- [18] 房静远,杜奕奇,刘文忠,等.中国慢性胃炎诊治指南(2022年,上海)[J]. *胃肠病学*, 2023, 28(3): 149-180.
- FANG J Y, DU Y Q, LIU W Z, et al. Chinese consensus on chronic gastritis (Shanghai, 2022)[J]. *Chin J Gastroenterol*, 2023, 28(3): 149-180.
- [19] 中华医学会病理分会消化病理学组筹备组.慢性胃炎及上皮性肿瘤胃黏膜活检病理诊断共识[J]. *中华病理学杂志*, 2017, 46(5): 289-293.
- Preparatory Group of Digestive Pathology Group, Chinese Society of Pathology. Consensus on pathological diagnosis of gastric mucosal biopsy for chronic gastritis and epithelial neoplasia[J]. *Chin J Pathol*, 2017, 46(5): 289-293.
- [20] HE F, WANG S, ZHENG R, et al. Trends of gastric cancer burdens attributable to risk factors in China from 2000 to 2050[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024, 44: 101003.
- [21] 余艳秋,王建宁,翟启智,等. Ki-67, p53, P504s在胃癌前病变和早期胃癌中的表达及其意义[J]. *胃肠病学*, 2018, 23(10): 591-596.
- YU Y Q, WANG J N, ZHAI Q Z, et al. Expression and significance of Ki-67, p53 and P504s in gastric precancerous lesions and early gastric cancer[J]. *Chin J Gastroenterol*, 2018, 23(10): 591-596.
- [22] 魏娜,郭崇元,白敏,等.参芪抑瘤方含药血清对胃癌细胞AGS细胞周期及Wnt/ β -catenin通路的影响[J]. *中医杂志*, 2025, 66(4): 399-406.
- WEI N, GUO C Y, BAI M, et al. Effect of serum containing Shenqi Yiliu prescription on cell cycle and Wnt/ β -catenin pathway of gastric cancer AGS cells[J]. *J Tradit Chin Med*, 2025, 66(4): 399-406.
- [23] 周晓明,邵荣世,王峰,等.基于Wnt/ β -catenin信号通路探讨“理气化湿方”对接种胃癌MGC-803细胞裸鼠肿瘤组织关键因子 β -catenin、Wnt3a、Lgr5+表达的影响[J]. *江苏中医药*, 2021, 53(12): 70-73.
- ZHOU X M, SHAO R S, WANG F, et al. Effect of Liqi Huashi prescription on expression of key factors β -catenin, Wnt3a and Lgr5+ in tumor tissue of nude mice bearing gastric cancer MGC-803 cells based on Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med*, 2021, 53(12): 70-73.
- [24] 陈沛萍,黄凤玉,张昕卓,等.仁青芒觉对MNNG诱导的胃黏膜上皮细胞恶性转化的干预作用及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(8): 69-77.
- CHEN P P, HUANG F Y, ZHANG X Z, et al. Intervention effect and mechanism of Renqing Mangjue on malignant transformation of gastric mucosal epithelial cells induced by MNNG[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2025, 31(8): 69-77.
- [25] ABDOLLAH S, MACIAS-SILVA M, TSUKAZAKI T, et al. TbetaRI phosphorylation of Smad2 on Ser465 and Ser467 is required for Smad2-Smad4 complex formation and signaling[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(44): 27678-27685.
- [26] SHI Y, MASSAGUE J. Mechanisms of TGF- β signaling from cell membrane to the nucleus[J]. *Cell*, 2003, 1113(6): 685-700.
- [27] 李逸邺,郑丽飞.幽门螺杆菌感染诱导的癌症相关成纤维细胞对胃上皮-间质转化影响的研究进展[J]. *生理学报*, 2024, 76(4): 547-560.
- LI Y L, ZHENG L F. Research progress on the effect of *Helicobacter pylori* infection-induced cancer-associated fibroblasts on gastric epithelial-mesenchymal transition[J]. *Acta Physiol Sin*, 2024, 76(4): 547-560.
- [28] 王艺灿,王杰,程祎睿,等.基于TGF- β /Smads信号通路探讨香连化浊方对慢性萎缩性胃炎大鼠细胞周期和增殖的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, doi: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20241316.
- WANG Y C, WANG J, CHENG Y R, et al. Effect of Xianglian Huazhuo formula on cell cycle and proliferation in rats with chronic atrophic gastritis based on TGF- β /Smads signaling pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, doi: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20241316.
- [29] SUN Q, GUO S, WANG C C, et al. Cross-talk between TGF- β /Smad pathway and Wnt/ β -catenin pathway in pathological scar formation[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 7631-7639.

[责任编辑 孙丛丛]