

# 中医药治疗胃黏膜肠上皮化生及其作用机制研究进展\*

王晓鸽<sup>1</sup> 王萍<sup>2</sup> 陈婷<sup>2</sup> 张敏<sup>1</sup> 唐旭东<sup>3Δ</sup>

**[摘要]** 胃黏膜肠上皮化生(gastric intestinal metaplasia, GIM)作为一种常见的胃癌前病变,是早期胃癌发生的重要风险因素。西医以根除幽门螺杆菌、保护黏膜、中和胆汁等治疗为主,缺乏可直接阻断或者逆转 GIM 进展的药物,大量临床研究表明中医药治疗 GIM 在改善临床症状、黏膜病理及胃功能方面具有一定作用,但其作用机制尚未完全阐明,本文检索并整理近年来中医药治疗 GIM 的相关文献,从炎症、细胞凋亡与增殖、微血管增殖等角度深入挖掘其作用机制,并分析问题与不足,为中医药治疗 GIM 的临床及分子生物学研究提供科学依据。

**[关键词]** 胃黏膜肠上皮化生;中医药;机制;炎症;细胞凋亡;微血管增殖

**DOI:**10.3969/j.issn.1671-038X.2023.09.15

**[中图分类号]** R735.2 **[文献标志码]** A

## Research progress on the mechanism of Traditional Chinese Medicine in the treatment of gastric intestinal metaplasia

WANG Xiaoge<sup>1</sup> WANG Ping<sup>2</sup> CHEN Ting<sup>2</sup> ZHANG Min<sup>1</sup> TANG Xudong<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Department of Spleen, Stomach and Hepatobiliary Diseases, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, 450000, China; <sup>2</sup>Department of Spleen and Stomach Diseases, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences; <sup>3</sup>Institute of Spleen and Stomach Diseases, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences)  
Corresponding author: TANG Xudong, E-mail: txedly@sina.com

**Abstract** As a common gastric precancerous lesion, gastric intestinal metaplasia(GIM) is an important risk factor for the occurrence of early gastric cancer. Western medicine focuses on Hp eradication, mucosa protection, and bile neutralization, but lacks drugs that progression of GIM. A large number of clinical studies have shown that the treatment of GIM with Traditional Chinese Medicine has a certain effect in improving clinical symptoms, mucosal pathology and gastric function, but its mechanism of action has not been fully clarified. Literature on the treatment of GIM with Traditional Chinese Medicine in recent years was retrieved and sorted out. From the perspectives of inflammation, cell apoptosis and proliferation, microvascular proliferation and other aspects, the mechanism of its action was deeply explored, and the defects and deficiencies were analyzed to provide scientific basis for clinical and molecular biological research on the treatment of GIM by Traditional Chinese Medicine.

**Key words** gastric intestinal metaplasia; Traditional Chinese Medicine; mechanism; inflammation; apoptosis; microangiogenesis

胃癌是人类最常见的恶性肿瘤之一,据全球最新癌症负担数据统计,2020 年全球胃癌新发病例及死亡病例分别居恶性肿瘤发病人数及死亡人数的第 5 位和第 4 位,其中我国胃癌发病人数及死亡人数均占全球胃癌发病及死亡总人数的一半左右<sup>[1-2]</sup>。

肠型胃癌是胃癌的主要发病类型(占胃癌的 80%以上)<sup>[3]</sup>,Correa<sup>[4]</sup>提出的正常胃黏膜-慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-小肠型肠上皮化生-大肠型肠上皮化生-异型增生-胃癌(肠型)模式是目前公认的肠型胃癌的转化模式。其中胃黏膜肠上皮化生(gastric intestinal metaplasia, GIM)作为一种常见的胃癌前病变,是早期胃癌发生的重要风险因素<sup>[5]</sup>。

GIM 的病因和发病机制尚未完全阐明,目前认为是胃黏膜在 Hp 感染、胆汁酸、吸烟、饮酒、不健康的饮食习惯及免疫等因素刺激下,胃黏膜慢性炎症导致黏膜及周围腺体损伤,正常胃上皮细胞被

\*基金项目:2022 年度省级科技研发计划联合基金(优势学科培育类)项目(No:222301420021);河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(No:STG-ZYX06-202143)

<sup>1</sup>河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科(郑州,450000)

<sup>2</sup>中国中医科学院西苑医院脾胃病科

<sup>3</sup>中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所

<sup>Δ</sup>审校者

通信作者:唐旭东, E-mail: txedly@sina.com

肠型细胞所取代的病理过程<sup>[6]</sup>。目前 GIM 的治疗以针对病因治疗为主,包括根除 Hp、改善胃分泌功能、抑制胆汁反流和改善胃动力等<sup>[7]</sup>,可以缓解患者的临床症状和减轻胃黏膜炎症反应,但是无法阻断或者逆转 GIM 的进展,存在明显的局限性。

近年来,越来越多的研究发现中医药对治疗 GIM 疗效确切,并在此基础上进行了药物的机制研究,取得了一定进展,现将中医药治疗 GIM 及其作用机制研究进展综述如下。

## 1 中医药治疗 GIM 的临床证据与特点

GIM 属于中医“胃痞、胃痛”范畴。病位在胃,与肝、脾密切相关<sup>[7]</sup>。正如《内经》中提到的“邪之所凑,其气必虚”,当外邪诱发,饮食所伤,情志不和等因素损伤脾胃气机,脾胃虚损则易致 Hp、胆汁等邪毒损伤胃黏膜,正邪胶着,内伤胃络,日久则胃络瘀滞,胃黏膜损伤愈重,渐出现腺体减少、萎缩,甚则出现异化之象。《景岳全书》中指出:“气血不虚则不滞,虚则无有不滞也”,本虚标实,虚实夹杂贯穿 GIM 发生、发展的全过程,本虚主要是脾胃气虚、胃阴亏虚为主;邪实重在气滞、血瘀、湿热<sup>[7]</sup>,治疗当根据虚实寒热辨证论治,根据不同证型辨证应用方剂进行治疗。现代临床研究发现,中医药在缓解患者临床症状、改善胃功能及胃镜黏膜病理方面均有一定疗效。

### 1.1 缓解临床症状

GIM 患者的临床症状常表现为上腹部饱胀、疼痛等非特异性的消化不良症状,也可伴有反酸、嘈杂、暖气等消化道症状,其症状的严重程度和胃黏膜病理表现无相关性<sup>[7-8]</sup>。一项关于半夏泻心汤的 meta 分析纳入了 26 项随机对照试验共 1 985 例患者,分析结果显示半夏泻心汤对寒热错杂型 GIM 胃脘胀痛和暖气等症状评分的改善明显优于西药组。邓鑫等<sup>[9]</sup>应用中药六君子加减方治疗 GIM 脾胃虚弱证患者,治疗后胃脘胀满、胃脘疼痛、气短、暖气反酸、大便溏薄、大便干燥症状积分的改善明显优于西药对照组(硒酵母联合惠加强-G 片)( $P < 0.05$ );李紫昕等<sup>[10]</sup>研究发现猴菇和胃颗粒(黄芩、柴胡、白芍、三七、白花蛇舌草等)在改善 GIM 患者胃脘刺痛、暖气反酸、食少纳差等临床症状方面疗效确切,其中以完全型 GIM 效果最佳。提示中医药辨证治疗 GIM 在改善患者临床症状及中医证候积分方面具有一定优势。

### 1.2 改善胃镜黏膜病理

2010 年国际上提出的基于肠上皮化生的胃炎评价系统(operative link on gastritis assessment based on intestinal metaplasia, OLGIM)将 GIM 根据严重程度和范围分为 0~IV 期,早期胃癌发生的风险在 OLGIM II~IV 期患者中最为明显,占 GIM 患者的 31.4%,提示 GIM 的严重程度和范围是其

向胃癌进展的关键预测因素<sup>[5]</sup>。吴绵勇等<sup>[11]</sup>将脾胃湿热型 GIM 患者随机分为观察组和对照组,每组各 48 例;对照组给予黏膜保护、改善胃动力、抑酸、抗 Hp 治疗,观察组在对照组基础上辅以清热祛湿方(黄芩、黄连、苍术、厚朴、白花蛇舌草、鸡内金、徐长卿、枳壳、刺猬皮、露蜂房、炙甘草)加减治疗,结果发现治疗后观察组 GIM 分级较治疗前改善( $P < 0.01$ ),观察组总有效率为 95.65%,高于对照组的 79.55%( $P < 0.05$ )。李阅桥等<sup>[12]</sup>将 80 例 GIM 患者随机分为联合组与对照组,对照组给予胶体果胶铋胶囊治疗,联合组给予胶体果胶铋胶囊联合自拟益气肠化方(厚朴、陈皮、制香附、姜半夏、炒白术、党参、丹参、炙鸡内金、莪术、土茯苓、炒白芍、白花蛇舌草、炙甘草)治疗,结果发现治疗后两组腺体萎缩、肠上皮化生积分均较治疗前显著下降( $P < 0.05$ ),且联合组显著低于对照组( $P < 0.05$ )。刘军等<sup>[13]</sup>应用肠化方加减联合西药治疗 GIM,其中对照组给予西药治疗,研究组在对照组基础上加用肠化方(党参、莪术、三棱、黄芪、炒白术、枸杞子、三七、麦冬、石斛、白花蛇舌草、半枝莲、炙甘草)治疗,治疗后两组黏膜炎症、炎症活动性、腺体萎缩和 GIM 评分均较治疗前降低( $P < 0.05$ ),且研究组优于对照组( $P < 0.05$ );提示辨证应用中医药可以有效降低 GIM 病理分级及胃癌发生风险。

### 1.3 改善胃功能

血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)和胃泌素-17(gastrin-17, G-17)联合检测已被证实可用于临床筛查胃黏膜萎缩,被称为“血清学活检”<sup>[3]</sup>,有临床研究表明 G-17、PG I 是 GIM 的独立危险因素<sup>[14]</sup>。姚鹏等<sup>[15]</sup>将 60 例 GIM 患者随机分为治疗组和对照组,每组各 30 例;对照组单纯给予标准四联疗法治疗,治疗组在对照组的基础上给予荜铃胃痛颗粒,治疗后两组胃功能相关指标 PG I、PG II、G-17 明显高于治疗前,且观察组明显高于对照组( $P < 0.05$ )。王艳艳等<sup>[16]</sup>将 88 例 GIM 患者随机分为对照组和治疗组,每组各 44 例;对照组予西医常规治疗,治疗组在对照组治疗基础上予健脾活血解毒法(党参、黄芪、白术、茯苓、柴胡、白芍、枳壳、丹参、三七、蒲公英、败酱草)进行干预,结果治疗组患者的血清 IL-23 和 PG I 水平较对照组改善更明显( $P < 0.05$ );提示中医药可以有效改善 GIM 患者的 PG 水平,改善胃黏膜分泌功能。

## 2 中医药治疗 GIM 的主要机制

中医药治疗 GIM 的作用机制主要包括抑制黏膜炎症反应、抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、抑制微血管增殖及调节肠道菌群等。

### 2.1 抑制黏膜炎症反应

由胃癌发生的 Correa 级联反应可知 GIM 是一种胃黏膜的慢性炎症病变,多种炎症递质参与

GIM 的病情进展。胃黏膜炎症损伤会刺激 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-32、IL-1 $\alpha$ 、IL-7、SIL-2R、IFN- $\gamma$ 、CSF-1 和 CSF-3 等促炎因子释放,进一步损伤胃黏膜表层,从而诱导胃上皮细胞发生凋亡或促进 GIM 细胞增殖,从而促进恶性转化。多项研究表明中医药可以通过抑制各种炎性因子的表达来抑制黏膜炎症反应<sup>[17-21]</sup>。路伟伟<sup>[18]</sup>的研究证明加味黄芪建中汤可以通过降低血清中炎性因子 TNF- $\alpha$ 、IL-23 水平减轻甚至逆转 GIM。Liu 等<sup>[19]</sup>研究发现小檗碱可以通过核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  和 IRF8 来诱导 GIM 的抗炎活性。有实验研究表明,石斛养胃祛萎合剂(铁皮石斛、刺五加、三七、石崖茶、满山香)辨治 GIM 的临床效果确切,其机制可能与抑制血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-32、SIL-2R 等炎症递质分泌以减轻胃黏膜炎症损伤有关<sup>[20]</sup>。中药复方慢痞消汤(太子参、丹参、玉竹、紫苏梗、生白术、延胡索、乌梅、香橼、玫瑰花、砂仁、白花蛇舌草、炙甘草)可能通过降低血清中 IL-1 $\alpha$ 、IL-7、CSF-1 和 CSF-3 等炎性细胞因子的表达来阻止 GIM 的进展<sup>[21]</sup>。

## 2.2 抑制细胞增殖

正常状态下细胞的增殖和凋亡处于动态平衡的关系,当细胞增殖速度较快,高于细胞的凋亡速度时,会导致细胞增殖与凋亡失衡,是胃癌发生、发展的重要机制。

尾相关同源盒转录因子 2(caudal-related homeobox transcription factor 2, CDX2)在维持肠道细胞增殖、分化等方面发挥了不可替代的作用<sup>[22]</sup>。黏蛋白 2(mucin 2, MUC2)主要在结肠黏膜杯状细胞中表达,该基因与肠上皮功能密切相关。在健康成人中,CDX2 和 MUC2 仅在肠道中表达,而在胃黏膜中不表达。GIM 发生在胃黏膜时,CDX2 和 MUC2 的表达可显著升高,这表明 CDX2、MUC2 的异常表达与 GIM 密切相关,CDX2 和 MUC2 可作为 GIM 的分子标记物<sup>[23]</sup>。

实验研究发现,中药单体猪苓多糖可通过下调 CDX2 表达,在一定程度上阻断胃黏膜上皮细胞向 GIM 转变的进程<sup>[24]</sup>。李亚博<sup>[25]</sup>用理气活血解毒法(醋柴胡、紫苏梗、白花蛇舌草、生薏苡仁、莪术、太子参)治疗 GIM,并比较治疗前后 CDX2、MUC2 表达的差异,结果发现治疗后 CDX2、MUC2 水平较治疗前明显降低( $P < 0.05$ )。Han 等<sup>[26]</sup>研究发现胃尔宁片(党参、厚朴、法半夏、天花粉、海螵蛸、木香、马钱子粉)可降低 GIM 大鼠模型胃黏膜 CDX2、MUC2 蛋白的表达,抑制肠上皮化生细胞增殖,对改善慢性萎缩性胃炎和逆转肠上皮化生均发挥了积极作用。

Ki-67 是人类增殖细胞核抗原,PCNA 是一种核内蛋白,是细胞增殖的重要指标,Ki-67 及 PCNA

能反映细胞增殖活动情况及增殖活性,二者在慢性萎缩性胃炎、GIM、异型增生及胃癌中的表达均呈循序递增趋势,可用作对疾病的进展评估指标<sup>[27-28]</sup>。刘伟<sup>[29]</sup>应用胃痞灵(黄芪、太子参、白术、茯苓、三七、莪术、蛇舌草、猴菇菌、守宫)治疗脾虚血瘀夹毒型 GIM 小鼠模型,结果发现胃痞灵可以显著降低小鼠黏膜 CDX2、MUC2、Ki-67 蛋白的表达水平( $P < 0.05$ )。龙华晴等<sup>[30]</sup>研究发现铁皮枫斗颗粒(铁皮石斛、西洋参)可以减轻慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃黏膜萎缩和肠上皮化生,其作用机制之一可能是通过下调胃黏膜 PCNA 蛋白的高表达来实现的。

## 2.3 促进细胞凋亡

NF- $\kappa$ B 作为重要的转录因子,可通过提高凋亡抑制蛋白的表达,使肿瘤细胞凋亡被延缓或抑制,从而在肿瘤发生、发展中发挥关键作用。通过 NF- $\kappa$ B 途径诱导激活的胞苷脱氨酶大量产生,引起肿瘤相关基因如 p53 和 c-myc 基因突变<sup>[31]</sup>。动物实验发现益胃消瘀颗粒能够改善萎缩性胃炎大鼠的 GIM,其机制可能与抑制 NF- $\kappa$ B 表达,降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  含量水平有关<sup>[32]</sup>。Liu 等<sup>[19]</sup>研究表明,NF- $\kappa$ B、PI3K/Akt 信号通路可能是小檗碱逆转 GIM 并预防胃癌发生的重要信号通路。

Bcl-2 是一种抑制线粒体凋亡信号的抗凋亡蛋白<sup>[33]</sup>。张升波等<sup>[34]</sup>研究发现中药防己提取物汉防己乙素可以通过抑制 Bcl-2 的表达来抑制 GIM 的进展。中药石斛颗粒可以改善 MNNG 诱导的慢性萎缩性胃炎大鼠模型胃黏膜组织病理学,逆转萎缩和 GIM,减轻胃黏膜炎症,其机制可能与减轻模型大鼠中 PCNA 和 Bcl-2 的过度表达有关<sup>[28]</sup>。

Bax 基因和 Fas 基因均是凋亡促进基因,二者不但可以直接促进细胞的凋亡,还可以拮抗 Bcl-2 的凋亡抑制作用,在胃癌前病变的进展中发挥重要作用<sup>[35]</sup>。田锋亮等<sup>[36]</sup>研究发现益胃消瘀颗粒(红参、三七、白术、薏苡仁、法落海、娑罗子、浙贝母)能改善大鼠 GIM 的程度,提高 PG I 水平;可能是通过降低 TNF- $\alpha$  水平,抑制胃黏膜 NF- $\kappa$ B、Bcl-2 的表达,促进 Fas、Bax 的表达,从而抑制 GIM 向癌变发展。人参皂苷 Rg3 可通过上调 ROS、Sp1 和下调 TIGAR、GSH、NADP 的表达水平诱导胃黏膜上皮细胞凋亡从而抑制 GIM 的发展,并能有效预防大鼠胃黏膜的恶性转化<sup>[37]</sup>。

## 2.4 抑制微血管生成

过度的血管新生和迁移与肠型胃癌的发生密切相关<sup>[38]</sup>。从 GIM 病变到异型增生,再到胃癌早期,微血管数量增加,并伴有增殖活性增强和细胞死亡<sup>[39]</sup>。血管内皮生长因子-A(vascularendothelial growth factor-A, VEGF-A)是目前发现肿瘤诱导产生血管网的最重要的细胞因子,缺氧诱导因



子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )在基因水平上直接调控 VEGF 的表达<sup>[40]</sup>。HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 被认为是控制缺氧肿瘤中多种促血管生成过程的经典因素<sup>[41]</sup>。一项关注 VEGF 与胃癌前病变进展程度之间相关性的研究发现, VEGF 在胃癌前病变中过度表达, 其表达随着胃黏膜腺体萎缩和 GIM 的严重程度而增加<sup>[42]</sup>。Gao 等<sup>[39]</sup> 研究发现胃癌前病变模型大鼠中 VEGF-A 和 HIF-1 $\alpha$  的表达增强, 白术内酯 III 干预后可减少早期血管生成, 使得大部分 GIM 逆转, 治疗效果可能与抑制血管生成相关标志物 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF-A 的表达有关。人参皂苷 Rg3 可以抑制胃癌前病变血管生成, 降低 VEGF 和 HIF-1 $\alpha$  水平, 逆转 GIM, 机制可能与其可抑制葡萄糖转运蛋白 GLUT1 和 GLUT4 的异常激活有关<sup>[43]</sup>。

## 2.5 其他机制

研究表明, 小檗碱抑制和逆转 GIM 的机制可能是通过 mTOR、LC3-II 和 Beclin-1 诱导细胞自噬来实现的<sup>[18]</sup>。人参皂苷 Rg3 通过 PI3K/Akt/microRNA-21 途径抑制糖酵解, 从而抑制 GIM 的进展<sup>[44]</sup>。胃复春通过调节胃癌前病变患者肠道菌群的多样性、微生物组成和丰度来改善 GIM 的进展<sup>[45]</sup>。可见, 中医药治疗 GIM 的机制还与自噬、糖酵解、肠道菌群等机制密切相关。

## 3 结束语

综上所述, 中医药治疗 GIM 不仅在患者临床症状的缓解, 还在对胃功能和胃镜黏膜病理表现的改善方面均具有一定作用, 其作用机制是多方面的。但当前仍存在以下不足: ①临床机制研究多局限于炎症因子及其他单方面独立细胞因子的检测, 未形成共识, 指标的特异性还有待进一步深入研究; ②中药复方及单体涉及种类繁多, 在 GIM 的治疗中发挥了“同病异治”的优势, 期待更加深入的研究以阐明 GIM“同病同证异治”的内在规律; ③需要建立公认的病证结合动物模型, 为中医药治疗 GIM 的分子机制研究创造条件。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

[1] 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3):63-69.

[2] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 等. 2000—2019 年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(1):102-109.

[3] 国家消化系疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟(GECA), 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 等. 中国胃黏膜癌前状态及病变的处理策略专家共识(2020)[J]. 中华消化内镜杂志, 2020, 37(11):769-780.

[4] Correa P. A human model of gastric carcinogenesis

[J]. Cancer Res, 1988, 48(13):3554-3560.

[5] Lee JWJ, Zhu F, Srivastava S, et al. Severity of gastric intestinal metaplasia predicts the risk of gastric cancer: a prospective multicentre cohort study (GCEP)[J]. Gut, 2022, 71(5):854-863.

[6] 李海文, 张伟健, 许艺飞, 等. 肠上皮化生和胃癌发生关系的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1):311-315.

[7] 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.

[8] Cao Y, Zheng YX, Niu JB, et al. Efficacy of Banxia Xiexin Decoction for chronic atrophic gastritis: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2020, 15(10):e0241202.

[9] 邓鑫, 叶晖, 成虹, 等. 六君子加减方治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生脾胃虚弱证随机对照临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(8):901-906.

[10] 李紫昕, 戈焰. 猴菇和胃颗粒治疗慢性萎缩性胃炎伴不同类型肠上皮化生的临床疗效[J]. 内蒙古中医药, 2022, 41(1):3-4.

[11] 吴锦勇, 郁银娟. 清热祛湿方加减联合西药治疗脾胃湿热型慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(8):69-72.

[12] 李闯桥, 徐永居. 胶体果胶铋胶囊联合自拟益气肠化方改善萎缩性胃炎伴肠上皮化生患者胃功能指标的效果[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(12):75-78, 82.

[13] 刘军, 钱赉达, 黄永宏, 等. 肠化方加减联合西药治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(4):68-71.

[14] 章燕红, 韩丰, 冀子中, 等. 慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生与胃泌素-17 胃蛋白酶原及幽门螺杆菌感染的关系[J]. 中国药物与临床, 2022, 22(5):415-418.

[15] 姚鹏, 田晶晶, 康洪昌, 等. 荜铃胃痛颗粒联合标准四联疗法治疗慢性萎缩性胃炎伴轻中度肠上皮化生患者的效果研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021, 27(6):855-859.

[16] 王艳艳, 孙明祎. 健脾活血解毒法治疗慢性萎缩性胃炎伴胃黏膜肠上皮化生[J]. 长春中医药大学学报, 2019, 35(6):1089-1091.

[17] Zhang J, Wang HH. Morroniside protects against chronic atrophic gastritis in rat via inhibiting inflammation and apoptosis[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(9):6016-6023.

[18] 路伟伟. 加味黄芪建中汤治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生[J]. 中医学报, 2019, 34(7):1531-1534.

[19] Liu QS, Tang JY, Chen SL, et al. Berberine for gastric cancer prevention and treatment: multi-step actions on the Correa's cascade underlie its therapeutic effects [J]. Pharmacol Res, 2022, 184:106440.

[20] 郭越, 刘辉华, 黄瑞. 石斛养胃祛萎合剂辨治慢性萎缩性胃炎合并肠上皮化生患者 52 例[J]. 环球中医药, 2021, 14(2):340-344.

[21] Li Y, Li T, Chen JN, et al. Manpixiao Decoction halted

- the malignant transformation of precancerous lesions of gastric cancer; from network prediction to In-vivo verification[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:927731.
- [22] Koide T, Koyanagi-Aoi M, Uehara K, et al. CDX2-induced intestinal metaplasia in human gastric organoids derived from induced pluripotent stem cells[J]. *Science*, 2022, 25(5):104314.
- [23] Li YX, Jiang LB, Li ZC, et al. Differences in gastric microbiota and mucosal function between patients with chronic superficial gastritis and intestinal metaplasia[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:950325.
- [24] 林贞妍, 冯小可, 崔国良, 等. 猪苓多糖对胃肠上皮化生细胞模型的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(1):8-13.
- [25] 李亚博. 理气活血解毒法对慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生的临床研究及机制探讨[D]. 北京:北京中医药大学, 2017.
- [26] Han LP, Li T, Wang YY, et al. Weierning, a Chinese patent medicine, improves chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309:116345.
- [27] Kwon SK, Park JC, Kim KH, et al. Human gastric microbiota transplantation recapitulates premalignant lesions in germ-free mice[J]. *Gut*, 2022, 71(7):1266-1276.
- [28] Wu Y, Li Y, Jin XM, et al. Effects of Granule Dendrobii on chronic atrophic gastritis induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(32):4668-4680.
- [29] 刘伟. 胃痞灵调控 mTOR/HIF-1 $\alpha$ /SIRT6 信号通路介导胃癌前病变有氧糖酵解的分子机制研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2019.
- [30] 龙华晴, 吴人照, 马津真, 等. 铁皮枫斗颗粒组方药物对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜萎缩的逆转作用及 PCNA、Bcl-2 表达的影响[J]. *中国中医药科技*, 2018, 25(4):498-501.
- [31] 宋斌, 段文芳, 唐磊, 等. 突变型 p53 与 NF- $\kappa$ B 在肿瘤发生中的相互作用[J]. *中国细胞生物学学报*, 2020, 42(6):1113-1120.
- [32] 杨小军, 田锋亮, 刘宇, 等. 益胃消痰颗粒对胃黏膜肠化大鼠及相关炎症介质的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2019, 14(2):198-202.
- [33] Pan RQ, Ryan J, Pan D, et al. Augmenting NK cell-based immunotherapy by targeting mitochondrial apoptosis[J]. *Cell*, 2022, 185(9):1521-1538. e18.
- [34] 张升波, 刘伟, 张晨. 汉防己乙素通过调节 NF- $\kappa$ B 信号通路对胃癌前病变大鼠的作用研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(16):1685-1689.
- [35] Faldt Beding A, Larsson P, Helou K, et al. Pan-cancer analysis identifies BIRC5 as a prognostic biomarker [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1):322.
- [36] 田锋亮, 李延萍, 杨小军, 等. 益胃消痰颗粒改善大鼠胃黏膜肠上皮化的作用研究[J]. *重庆医学*, 2018, 47(32):4102-4106, 4111.
- [37] Lv SB, Chen XD, Chen Y, et al. Ginsenoside Rg3 induces apoptosis and inhibits proliferation by down-regulating TIGAR in rats with gastric precancerous lesions [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1):188.
- [38] Zhang XL, Zheng ZL, Shin YK, et al. Angiogenic factor thymidine phosphorylase associates with angiogenesis and lymphangiogenesis in the intestinal-type gastric cancer [J]. *Pathology*, 2014, 46(4):316-324.
- [39] Gao Y, Wang JD, Zhao MY, et al. Atractylenolide III attenuates angiogenesis in gastric precancerous lesions through the downregulation of delta-like ligand 4 [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:797805.
- [40] Tirpe AA, Gulei D, Ciortea SM, et al. Hypoxia: overview on hypoxia-mediated mechanisms with a focus on the role of HIF genes [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24):6140.
- [41] Rey S, Schito L, Wouters BG, et al. Targeting hypoxia-inducible factors for antiangiogenic cancer therapy [J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(7):529-541.
- [42] Zhao WX, Liu ZF, Li XL, et al. Correlations of serum homocysteine, VEGF and gastrin 17 with gastric cancer and precancerous lesions [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(10):4192-4198.
- [43] Zeng ZZ, Nian Q, Chen NZ, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits angiogenesis in gastric precancerous lesions through downregulation of Glut1 and Glut4 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145:112086.
- [44] Liu W, Pan HF, Yang LJ, et al. Panax ginseng C. A. Meyer (Rg<sub>3</sub>) ameliorates gastric precancerous lesions in Atp4a<sup>-/-</sup> mice via inhibition of glycolysis through PI3K/AKT/miRNA-21 pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:2672648.
- [45] Bian YQ, Chen X, Cao HY, et al. A correlational study of Weifuchun and its clinical effect on intestinal flora in precancerous lesions of gastric cancer [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1):120.

(收稿日期:2023-03-11)