

## 基于网络药理学和动物实验验证探讨黄芪-三七-白花蛇舌草对慢性萎缩性胃炎的作用机制

陈淑妮<sup>1,2</sup>, 黄穗平<sup>2</sup>, 何海滨<sup>1</sup>, 徐训贞<sup>1</sup>, 李峰<sup>3</sup>

1. 北京中医药大学深圳医院(龙岗), 广东 深圳 518100

2. 广东省中医院, 广东 广州 510120

3. 南方医科大学南方医院, 广东 广州 510515

**摘要:** 目的 基于网络药理学研究黄芪-三七-白花蛇舌草(HSB)对慢性萎缩性胃炎(CAG)大鼠的治疗作用。方法 根据中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)、Uniprot、GeneCards、NCBI、DisGeNET和OMIM等数据库筛选HSB主要成分靶点和CAG相关靶点并绘制韦恩图。利用STRING数据库和Cytoscape 3.8.0软件绘制蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络图。构建“药物-成分-靶点-疾病”网络,并进行拓扑分析,筛选出核心成分。并用DAVID数据库对关键交集靶点进行基因本体(GO)注释及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。运用苏木精-伊红(HE)染色、ELISA法、实时荧光定量PCR法(qRT-PCR)检测和Western blotting检测验证HSB对CAG大鼠的治疗作用。结果 筛选出槲皮素、山柰酚、 $\beta$ -谷甾醇、异鼠李素和芒柄花素等31个活性成分。PPI网络中关键交集靶点有42个,其中核心靶点有蛋白激酶B抗体1(AKT1)、白细胞介素6(IL6)、环加氧酶2(PTGS2)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3(CASP3)、过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPARG)和基质金属蛋白酶9(MMP9)等。GO富集分析共得到生物过程(BP)1576条、分子功能(MF)56条和细胞成分(CC)13条。KEGG通路富集分析得到145条信号通路,其中与CAG治疗相关的通路有PI3K-Akt signaling pathway、Apoptosis和肿瘤坏死因子(TNF) signaling pathway等。动物实验证实HSB不但改善CAG大鼠的胃黏膜组织的病理形态;还能升高CAG大鼠血清中胃蛋白酶原(PG)I、TNF- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-6的水平和PGI/PGII比率,降低CAG大鼠血清中PGII水平;同时其还可以抑制CAG大鼠PI3K/Akt信号通路的激活和Bcl-2的表达。结论 通过网络药理学和动物实验验证,发现HSB可通过改善胃黏膜的分泌功能、减轻CAG的炎症反应、抑制PI3K-Akt信号通路的激活和降低Bcl-2的表达等对CAG起到防治作用。

**关键词:** 慢性萎缩性胃炎; 网络药理学; 黄芪-三七-白花蛇舌草; PI3K/Akt信号通路; Bcl-2

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)04-1246-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.04.014

## Integrating network pharmacology and experimental validation: Elucidating mechanism of *Astragali Radix-Notoginseng Radix et Rhizoma-Hedyoti Diffusae Herba* in chronic atrophic gastritis

CHEN Shuni<sup>1,2</sup>, HUANG Suiping<sup>2</sup>, HE Haibin<sup>1</sup>, XU Xunzhen<sup>1</sup>, LI Feng<sup>3</sup>

1. Shenzhen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Shenzhen 518100, China

2. Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

3. Southern Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

**Abstract: Objective** To investigate the therapeutic effect of *Astragali Radix-Notoginseng Radix et Rhizoma-Hedyoti Diffusae Herba* (HSB) on chronic atrophic gastritis (CAG) in rats based on network pharmacology. **Methods** Active components and targets of HSB, as well as CAG-related targets, were screened from databases such as Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP), UniProt, GeneCards, NCBI, DisGeNET, and OMIM, followed by the construction of Venn diagrams. A protein-protein interaction

收稿日期: 2025-11-08

基金项目: 深圳市龙岗区经济与科技发展专项资金医疗卫生科技计划项目(LGWJ2021-75)

作者简介: 陈淑妮, 博士, 主要研究方向为中医药防治脾胃肝胆病。E-mail: 247721840@qq.com

\*通信作者: 李峰, 男, 博士, 主治医师, 主要研究方向为中医药防治脾胃肝胆病。E-mail: 1756277075@qq.com

(PPI) network was generated using the STRING database and visualized with Cytoscape 3.8.0. A “drug-component-target-disease” network was built, and topological analysis was performed to identify core components. Key intersection targets were subjected to GO and KEGG enrichment analysis using the DAVID database. The therapeutic effect of HSB on CAG rats was validated through HE staining, ELISA, qRT-PCR, and Western blotting. **Results** A total of 31 active components were screened, including quercetin, kaempferol, beta-sitosterol, isorhamnetin, and formononetin. The PPI network revealed 42 key intersection targets, with core targets such as AKT1, IL6, PTGS2, CASP3, PPARG, and MMP9. GO enrichment analysis yielded 1 576 biological process (BP) terms, 56 molecular function (MF) terms, and 13 cellular component (CC) terms. KEGG pathway analysis identified 145 signaling pathways, including the PI3K-Akt signaling pathway, Apoptosis, and TNF signaling pathway, which are closely related to CAG treatment. Animal experiments demonstrated that HSB not only improved the pathological morphology of gastric mucosal tissues in CAG rats but also increased serum levels of PG I, TNF- $\alpha$ , IL-6, and the PG I/PG II ratio, while decreasing PG II levels. Additionally, HSB inhibited the activation of the PI3K/Akt signaling pathway and the expression of Bcl-2 in CAG rats. **Conclusion** Through network pharmacology and animal experimental validation, HSB was found to prevent and treat CAG by improving gastric mucosal secretory function, alleviating inflammatory responses, inhibiting the activation of the PI3K-Akt signaling pathway, and reducing Bcl-2 expression.

**Key words:** chronic atrophic gastritis; network pharmacology; *Astragali Radix-Notoginseng Radix et Rhizoma-Hedyoti Diffusae Herba*; PI3K-Akt signaling pathway; Bcl-2

慢性萎缩性胃炎 (CAG) 是一种以胃黏膜慢性炎症细胞浸润, 并伴有固有腺体减少为表现的疾病, 是最常见的胃癌 (GC) 前疾病<sup>[1]</sup>。GC 是威胁人类健康与生存的重要疾病, 发病率与死亡率在所有恶性肿瘤中均居于第 5 位, 不但严重威胁人们的健康与生存, 也给患者和社会造成巨大的负担<sup>[2]</sup>。CAG 是胃“炎-癌”转化的关键阶段, 而 CAG 的患病率正在逐年增加, 且越来越多地发生在年轻人中<sup>[3-4]</sup>。因此, 若能在早期阶段及早干预, 延缓、阻滞或逆转 GC 前病变, 对 GC 的防治有莫大益处, 而治疗 CAG 则是防治胃“炎-癌”转变的关键环节。

中医药是中华文明的瑰宝, 近年来, 因其治疗具有双向调节、获得性广、不良反应小等优点, 被越来越多的 CAG 患者所接受<sup>[5]</sup>。黄穗平教授结合中医理论认为 CAG 的发病多责之于“(气)虚”“瘀”“毒”等因素互结, 其本为脾气虚, 标为瘀毒, 宜用益气、化瘀、解毒相结合的治疗方法对 CAG 进行治疗, 常用到黄芪-三七-白花蛇舌草 (HSB) 这 3 种中药, 前期的临床研究也表明, 这 3 种中药组方治疗能明显改善患者的临床症状和胃黏膜的病理情况<sup>[6]</sup>。其他研究也对这 3 种中药治疗 CAG 的作用进行了报道, 其中黄芪的重要组成成分黄芪多糖能调节胃肠道激素的平衡和改善胃黏膜的损伤, 在 CAG 的治疗中发挥了重要作用<sup>[7]</sup>。而三七提取物三七总皂苷具有抗细胞凋亡、抗氧化和抗炎的特性, 能促进胃上皮细胞的正常凋亡, 加速其正常新生和修复而达到预防癌症的目的<sup>[8-9]</sup>。白花蛇舌草具有抗炎、抗肿瘤的作用, 近年来常被用于炎症、肿瘤等疾病的

防治<sup>[10]</sup>。3 种中药合用具有益气化瘀解毒的功效, 但 3 种中药合用治疗 CAG 的具体作用机制尚未明确。

网络药理学是研究传统医学的重要工具, 被广泛应用于探究中药有效成分、作用靶点和作用机制的过程中, 是新药研发和寻求疾病治疗新途径的重要手段<sup>[11-14]</sup>。本研究结合网络药理学与动物实验, 初步揭示 HSB 治疗 CAG 的潜在作用靶点与通路, 进一步阐释其可能的作用机制, 从而为中医“益气化瘀解毒法”治疗 CAG 提供一定的科学依据。

## 1 材料

### 1.1 动物

52 只 8 周龄的 SPF 级雄性 SD 大鼠, 体质量 180~220 g, 购自广东省医学实验动物中心, 动物生产许可证编号 SCXK (粤) 2022-0002, 动物质量合格证号 44829700027375。大鼠饲养于广东省中医药科学院动物实验中心, 室内温度 20~22 °C, 相对湿度 50%~60%, 适应性喂养 1 周后分组实验。本实验通过北京中医药大学深圳医院 (龙岗) 伦理委员会审查, 批件号 KY-2023-052。

### 1.2 主要药物与试剂

黄芪、三七和白花蛇舌草饮片购自北京中医药大学深圳医院 (龙岗), 经该院中药房温耿峰主管中药师鉴定, 黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus* (Bunge) P.K.Hsiao 的干燥根; 三七为五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burkill) F.H. Chen ex C.H. Chow 的干燥根和根茎; 白花蛇舌草为茜草科植物白花蛇舌草 *Scleromitron diffusum* (Willd.) R.J. Wang 的干燥全

草。根据中药配伍的原则，将黄芪、三七、白花蛇舌草按 6:1:3 的比例混合。用 10 倍量水浸泡 30 min，煮沸 40 min 后倒出液体；然后加入 8 倍量水，煮沸 30 min 后，倒出液体。将 2 次煮沸得到的药液混合，用纱布滤过后置于旋转蒸发仪中浓缩至约 1 g·mL<sup>-1</sup>，放置于 4 °C 冰箱中备用。高效液相色谱法 (HPLC) 检测，HSB 复方中芒柄花素质量分数 0.512 mg·g<sup>-1</sup>，槲皮素质量分数 0.468 mg·g<sup>-1</sup>，山奈酚质量分数 0.394 mg·g<sup>-1</sup>。

脱氧胆酸钠 (北京奥博星生物技术有限公司，批号 20190901)；氨水 (上海百舜生物科技有限公司，批号 C10586777)；苏木精-伊红 (HE) 染色试剂盒 (上海源叶生物科技有限公司，批号 J19S11Y125305)；白细胞介素 (IL)-6 和肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  的 ELISA 试剂盒 (上海酶联生物科技有限公司，批号 LOT20201201A、LOT20201130A)；胃蛋白酶原 (PG) I 和 PG II ELISA 试剂盒 (武汉伊莱瑞特生物有限公司，批号 DGS2IY2FMI、4U6VZXEHLC)；逆转录试剂盒及 PCR 反应试剂盒 (日本 Takara 公司，批号 AK716480A、AJ52623A)；RIPA 裂解液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒、磷酸酶抑制剂及蛋白上样缓冲液 (上海碧云天生物技术有限公司，批号为 P0013B、P0012S、P1081、BL502B)；超敏 ECL 发光检测试剂 (新赛美生物科技有限公司，批号 P10100)；磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)、丝氨酸和苏氨酸激酶 (Akt)、p-Akt 及 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (Bcl-2) 抗体 (Proteintech 公司，批号 20584-1-AP、60203-2-Ig、80455-1-RR、26593-1-AP)；p-PI3K (Abclonal 公司，批号 AP0854)。

### 1.3 仪器

Axio Imager A2 正置荧光显微镜 (德国 Carl Zeiss 公司)；QuantStudio6 Flex 荧光定量 PCR 仪 (美国 Applied Biosystems 公司)；5424R 低温冷冻离心机 (德国 Eppendorf 公司)；Nanodrop2000 微量紫外分光光度计 (美国 Thermo Scientific 公司)；DYCZ24KS 电泳仪 (北京六一生物科技有限公司)；Chemi DocTM XRS 化学发光凝胶成像仪 (美国 BioRad 公司)。

## 2 方法

### 2.1 网络药理学

**2.1.1 黄芪-白花蛇舌草-三七活性成分筛选** 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <https://tcmsp.com/tcmssp.php>)<sup>[15-16]</sup>检索白花蛇舌草、

黄芪、三七的成分和靶点，成分筛选条件为口服生物利用度 (OB)  $\geq 30\%$ ，类药性 (DL)  $\geq 0.18$ 。所有靶点经 uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>)<sup>[15]</sup>校正，去掉非人类靶点。

**2.1.2 CAG 靶点预测及药物-疾病共同靶点收集** 以“chronic atrophic gastritis”为关键词，在 GeneCards 数据库<sup>[18]</sup> (<https://www.genecards.org/>)、NCBI 基因数据库<sup>[19]</sup> (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)、DisGeNET 数据库<sup>[20]</sup> (<https://www.disgenet.org/>) 以及 OMIM 数据库<sup>[21]</sup> (<https://www.omim.org/>) 进行人类基因的检索。随后，将筛选出的药物靶点与疾病靶点输入韦恩图制作工具 Venny 2.1，以获得药物靶点与疾病靶点之间的交集。

**2.1.3 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络的构建与分析** 将药物与疾病的共同靶点输入至 STRING 数据库<sup>[22]</sup> (<https://string-db.org/cgi/input.pl>)，以构建 PPI 网络，生物体选择“Homo sapiens”。由此生成的 PPI 网络图通过 Cytoscape 3.8.0 软件进行可视化。根据网络的连通性、节点度等指标，对相关基因的重要性进行评估；同时，基于网络中某一基因及其邻接基因的数量，精准筛选出具备最多邻接基因的若干基因，这些基因将被视为目标核心基因。

**2.1.4 基因本体 (GO) 注释及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析** 使用 DAVID 数据库对识别出的交集靶点进行 GO 及 KEGG 通路分析。采用 R 4.0.3 软件，安装并加载 clusterProfiler、enrichplot 和 ggplot2 包，以生成柱状图和气泡图进行数据可视化。

## 2.2 动物实验

**2.2.1 动物模型的制备** 将 52 只雄性 SPF 级 SD 大鼠随机分为对照组 (10 只) 与造模组 (42 只)。对照组大鼠可自由饮食饮水，而造模组则采用氨水和脱氧胆酸进行 CAG 模型的建立。在此基础上，利用经典的饥饿失常法复制脾虚证。1 周的平衡饲养后，隔日给予 0.1% 氨水与 20 mmol·L<sup>-1</sup> 脱氧胆酸的混合溶液供其自由饮用，同时以 3 d 为 1 个循环，实施每 2 天正常饮食后再进行 1 d 的禁食，整个造模过程持续 10 周<sup>[23-24]</sup>。造模结束后，随机选择 2 只造模组大鼠进行胃黏膜组织的病理学检测，以评估大鼠模型的构建效果。

**2.2.2 分组及给药** 将剩余的 40 只造模大鼠随机分为模型组和 HSB 高、中、低剂量组，每组 10 只。对照组和模型组大鼠接受 0.9% 氯化钠溶液的处理，而

HSB 高、中、低剂量组则 ig 给予中药水煎液，其给药剂量分别为 10.50、5.25、2.63 g·kg<sup>-1</sup>。所有组大鼠均按照 10 mL·kg<sup>-1</sup> 的体积 ig，连续治疗 4 周。

**2.2.3 样本采集** 实验结束后，大鼠禁食 12 h 并自由饮水，随后称质量并麻醉，经腹主动脉采血。血样室温静置 3 h，4 °C 下 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min，分离血清后-20 °C 保存。剖腹取胃，沿幽门至胃大弯切开，0.9%氯化钠溶液冲洗。胃窦以 4%多聚甲醛固定，4 °C 保存；胃体置于冻存管，-80 °C 保存。

**2.2.4 胃黏膜组织病理学检查** 胃黏膜组织经过梯度脱水、透明化和包埋处理后，进行切片。随后进行脱蜡、水化、染色、透明化及封片等操作。最终，在光学显微镜下观察各组大鼠的胃黏膜组织病理形态，并对大鼠胃组织的萎缩及炎症情况进行评分。萎缩情况评分标准为：0 分，无萎缩；1 分，少量壁细胞丢失，主细胞壁细胞分界清晰；2 分，中度腺体萎缩，固有腺体数减少超过 1/3，少于 2/3；3 分，重度腺体萎缩，固有腺体数减少超过 2/3 甚至消失。炎症情况评分标准为：0 分，无炎症情况；1 分，轻度炎症细胞浸润，累及固有层上 1/3；2 分，中度炎症细胞浸润，累及整个固有层甚至呈灶性分布；3 分，弥漫性炎症细胞浸润，累及黏膜层、黏膜下层<sup>[25]</sup>。

**2.2.5 ELISA 法检测大鼠血清 PGI<sub>1</sub>、PGI<sub>2</sub>、TNF-α 和 IL-6 的水平** 将血清样品放置在碎冰上进行解冻，随后根据 ELISA 试剂盒的说明书进行操作，以检测各组大鼠血清中 PGI<sub>1</sub>、PGI<sub>2</sub>、TNF-α 和 IL-6 的水平。

**2.2.6 实时荧光定量 PCR 法 (qRT-PCR) 检测胃黏膜组织 PI3K、Akt 和 Bcl-2 的 mRNA 表达** 取 30 mg 胃黏膜组织进行匀浆后，提取总 RNA 并将其逆转录为 cDNA。然后根据试剂盒说明书配制 qRT-PCR 反应体系，置于荧光定量 PCR 仪进行 PCR 反应。记录所测定目标基因及内参基因的 C<sub>t</sub> 值，并采用 2<sup>-ΔΔC<sub>t</sub></sup> 方法进行相对定量分析。引物的具体序列见表 1。

表 1 引物序列  
Table 1 Primer sequences

基因	序列	长度/bp
PI3K	F: GTTCAGGGTCAAGATCAGAGGC	194
	R: TGGGCAAGTCTTTGATTTTAATG	
Akt	F: ATTCCAGACCCACGACCG	138
	R: TCCAGGGCGGACACAATC	
Bcl-2	F: GGGAGCGTCAACAGGGAG	169
	R: ACAGCCAGGAGAAATCAAACAG	
GAPDH	F: TGCCACTCAGAAGACTGTGG	129
	R: TTCAGCTCTGGGATGACCTT	

**2.2.7 Western blotting 检测胃黏膜组织 PI3K、Akt 及 Bcl-2 蛋白表达** 取胃黏膜组织，使用含蛋白酶和磷酸酶抑制剂的 RIPA 缓冲液提取总蛋白，并用 BCA 法测定蛋白浓度。将蛋白样品按统一浓度用 SDS-PAGE 上样缓冲液变性，进行 SDS-PAGE 分离并转印至 PVDF 膜。膜在 5%脱脂奶粉中室温封闭 1 h 后，孵育一抗过夜，随后用 TBST 缓冲液洗涤 3 次，每次 10 min，再常温孵育 HRP 标记二抗 1 h。采用 ECL 化学发光进行显影，并用 ImageJ 软件对蛋白条带灰度进行定量分析，以评估蛋白的相对表达水平。

### 2.3 统计学方法

本研究运用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计分析。对于符合正态分布的计量数据，使用  $\bar{x} \pm s$  进行表示；在多个组之间的比较中，采用单因素方差分析 (One-way ANOVA) 方法。不符合正态分布的数据采用中位数表示，采用 Kruskal-Wallis 非参数检验。P<0.05 时，认为差异具有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 HSB 活性成分与靶点筛选

在 TCMSP 数据库中，按照筛选条件，白花蛇舌草获得 7 个活性成分和 174 个靶点；黄芪获得 20 个活性成分和 194 个靶点；三七获得 8 个活性成分和 173 个靶点。经过去重后共得到 31 个活性成分和 207 个活性成分作用的基因靶点。

### 3.2 HSB 活性成分与 CAG 的共同靶点

以“Chronic atrophic gastritis”为关键词进行检索，GeneCards 数据库识别出 230 个相关靶点；NCBI 数据库发现 51 个相关靶点；DisGeNET 数据库提供了 203 个相关靶点；而 OMIM 数据库则得到了 35 个相关靶点。对此 4 个数据库中的基因进行合并并去除重复项后，最终获得了 393 个与该疾病相关的基因。随后，将筛选出的药物靶点与疾病靶点输入韦恩图制作软件 Venny 2.1，结果显示共有 42 个靶点。见图 1。

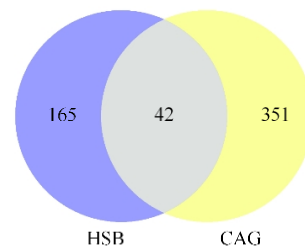


图 1 HSB 活性成分靶点-CAG 靶点韦恩图  
Fig. 1 Venn diagram of targets of active compounds in HSB-CAG targets

### 3.3 PPI 网络构建

将药物与疾病的共同靶点输入 STRING 数据库以构建 PPI 网络, 结果显示该网络包含 42 个节点和 455 条边, 平均度值为 21.7。使用 Cytoscape 软件绘制 PPI 网络图 (图 2), 节点的颜色和大小依据度值进行调整, 节点越大, 颜色越趋向红色, 度值越高; 而边的粗细则从粗到细表示边介数的大小。由此可见 AKT1、IL6、PTGS2、CASP3、PPARG 和 MMP9 等可能是 HSB 治疗 CAG 的核心靶点。

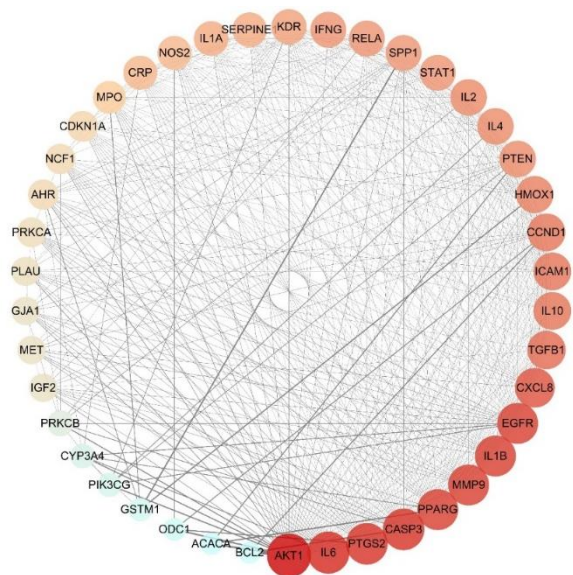


图 2 PPI 网络图  
Fig. 2 PPI network

### 3.4 “药物-成分-靶点-疾病”网络的构建

为了深入理解药物成分、疾病及其相关靶点之间的复杂相互作用, 将药物、成分、靶点和疾病的相关数据导入 Cytoscape 3.8.0, 构建“药物-成分-疾病-靶点”网络图 (图 3)。在该网络中, 蓝色节点代表活性成分, 黄色节点表示药物针对疾病的靶点, 绿色节点指代中药, 而红色矩形则表示疾病。得到 HSB 治疗 CAG 的核心靶点有 PTGS2、AKT1、RELA、IL-6、NOS2、Bcl-2 等。随后在 Cytoscape 3.8.0 中进行拓扑分析, 将成分进行度值的排序, 度值越高成分越重要, 其中排名前 5 的成分为槲皮素、山柰酚、β-谷甾醇、异鼠李素和芒柄花素, 见表 2。由此可知, HSB 是通过多成分、多靶点作用于 CAG 以达到治疗作用。

### 3.5 GO 生物功能和 KEGG 通路富集分析

将药物与疾病的共同靶点数据输入 DAVID 在

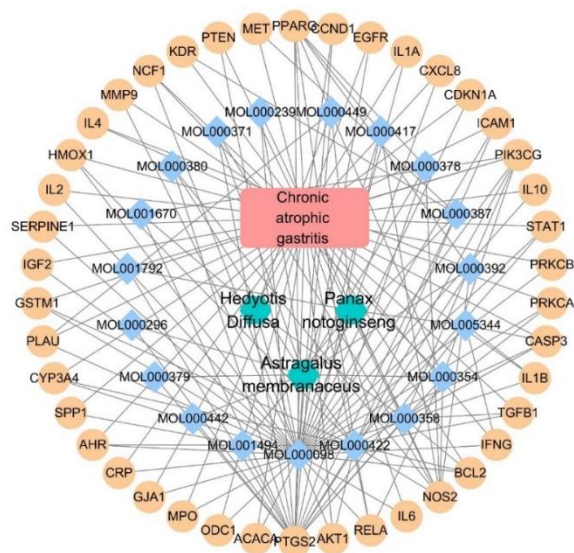


图 3 “药物-成分-靶点-疾病”网络图

Fig. 3 Drug-compound-target-disease network

线平台, 以开展 GO 的生物过程 (BP)、分子功能 (MF) 以及细胞组分 (CC) 的富集分析。同时, 引用 STRING 数据库, 并筛选校正后的  $P < 0.05$  的结果。共富集到的条目有 1 645 条, 包括 BP 1 576 条, MF 56 条和 CC 13 条, 其中排名前 10 的条目如图 4-A 所示。

对药物与疾病的共同靶点进行了 KEGG 通路富集分析, 使用了 STRING 数据库作为数据来源。通过筛选校正后的  $P < 0.05$  的项目, 总共识别出 145 条富集的信号通路。随后, 依据  $P$  值对这些通路进行排序, 并绘制了排名前 20 的 KEGG 通路气泡图, 详见图 4-B。其中与 CAG 治疗相关的通路有 PI3K-Akt signaling pathway、Apoptosis、TNF signaling pathway 等。

### 3.6 HSB 能改善 CAG 大鼠胃黏膜组织病理形态

对照组大鼠胃黏膜结构完整, 固有层腺体丰富且排列整齐, 未见炎症、水肿或出血。模型组大鼠胃黏膜显著变薄, 固有层腺体萎缩、数量减少且排列紊乱, 伴有炎症细胞浸润, 部分腺体呈球囊状扩张。与模型组相比, HSB 低、中、高剂量组胃黏膜腺体萎缩及炎症情况均有所改善, 其中高剂量组效果最显著, 表现为固有层腺体数量增多、排列紊乱减轻, 炎症细胞浸润减少。详见图 5。各组大鼠胃黏膜组织的萎缩及炎症评分的结果显示, 与对照组比较, 模型组大鼠胃黏膜组织的萎缩评分及炎症评分明显升高 ( $P < 0.001$ ); 与模型组比较, HSB 中、

表 2 关键成分信息

Table 2 Information of key compounds

MOL ID	成分名	平均最短路径长度	介数中心性	接近中心性	度值
MOL000098	槲皮素 (quercetin)	1.421 875	0.371 663	0.703 297	41
MOL000422	山柰酚 (kaempferol)	2.234 375	0.047 005	0.447 552	15
MOL000358	$\beta$ -谷甾醇 ( $\beta$ -sitosterol)	2.453 125	0.014 980	0.407 643	8
MOL000354	异鼠李素 (isorhamnetin)	2.484 375	0.010 350	0.402 516	7
MOL000392	芒柄花素 (formononetin)	2.546 875	0.007 190	0.392 638	5
MOL005344	人参皂苷 Rh <sub>2</sub> (ginsenoside Rh <sub>2</sub> )	2.546 875	0.006 917	0.392 638	5
MOL000378	7-O-甲基异毛蕊异黄酮醇 (7-O-methylisomucronulatol)	2.578 125	0.001 914	0.387 879	4
MOL000387	联苯双酯 (bifendate)	2.578 125	0.009 022	0.387 879	4
MOL000417	毛蕊异黄酮 (calycosin)	2.578 125	0.001 914	0.387 879	4
MOL000449	豆甾醇 (stigmasterol)	2.578 125	0.005 148	0.387 879	4
MOL000239	加兰醇 (jaranol)	2.609 375	0.000 882	0.383 234	3
MOL000371	3,9-二-O-甲基尼索林(3,9-di-O-methylnissolin)	2.609 375	0.000 882	0.383 234	3
MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-二甲氧基-6a,11a-二氢-6H-苯并咪唑并 [3,2-c]色烯-3-醇((6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a- dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol)	2.609 375	0.000 882	0.383 234	3
MOL001670	2-甲氧基-3-甲基-9,10-蒽醌(2-methoxy-3-methyl-9,10- anthraquinone)	2.609 375	0.002 346	0.383 234	3
MOL001792	DFV (DFV)	2.609 375	0.001 949	0.383 234	3
MOL000296	常春藤皂苷元 (hederagenin)	2.640 625	0.000 217	0.378 698	2
MOL000379	9,10-二甲氧基紫檀烷-3-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷(9,10- dimethoxypterocarpan-3-O- $\beta$ -D-glucoside)	2.640 625	0.000 217	0.378 698	2
MOL000442	1,7-二羟基-3,9-二甲氧基紫檀烯 (1,7-dihydroxy-3,9- dimethoxy pterocarpene)	2.640 625	0.000 217	0.378 698	2
MOL001494	曼德醇 (mandenol)	2.640 625	0.000 957	0.378 698	2

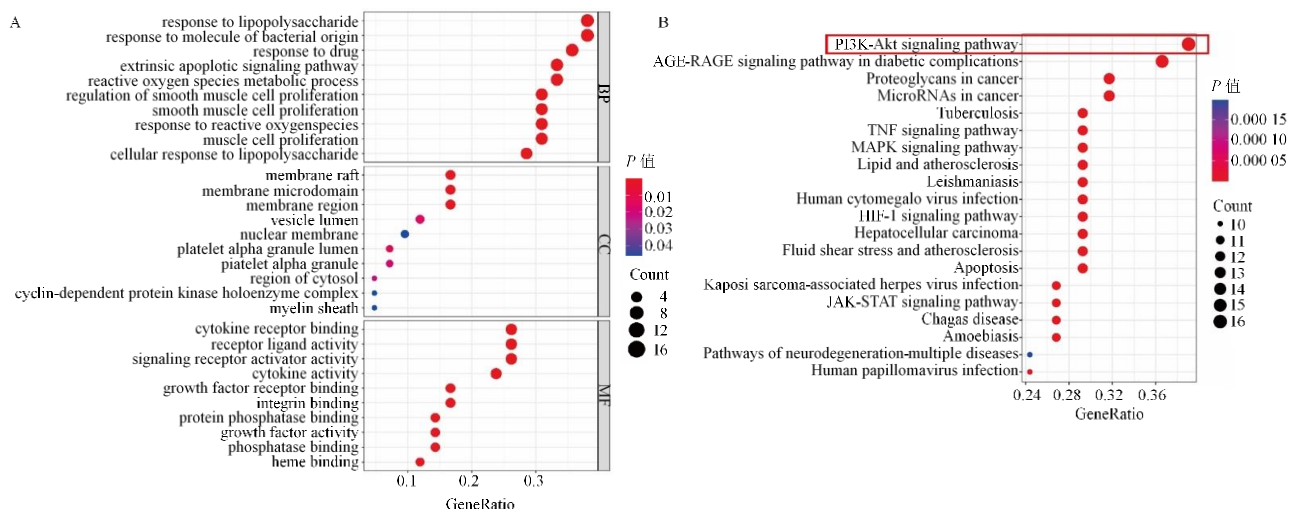
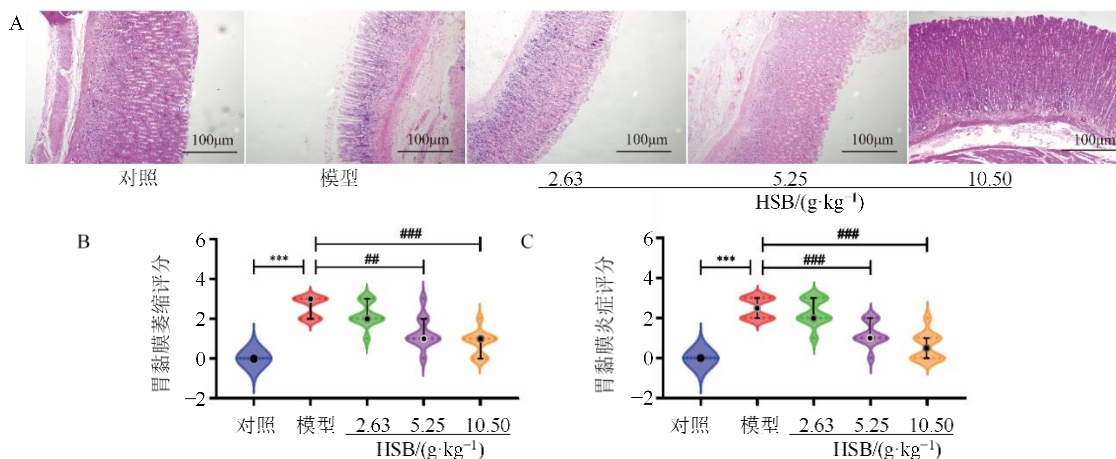


图 4 核心靶基因 GO (A) 与 KEGG (B) 通路富集分析

Fig. 4 Enrichment analysis of core target genes GO (A) and KEGG (B) pathway enrichment analysis



与对照组比较: \*\*\* $P < 0.001$ ; 与模型组比较: ## $P < 0.01$  ### $P < 0.001$ ; A-胃组织 HE 染色; B-胃黏膜萎缩评分; C-胃黏膜炎症评分。  
 \*\*\* $P < 0.001$  vs control group; ## $P < 0.01$  ### $P < 0.001$  vs model group; A-HE-staining of gastric tissues; B-pathological atrophy scores of gastric mucosa; C-pathological inflammation scores of gastric mucosa.

图 5 各组大鼠胃组织病理变化 ( $\times 200$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

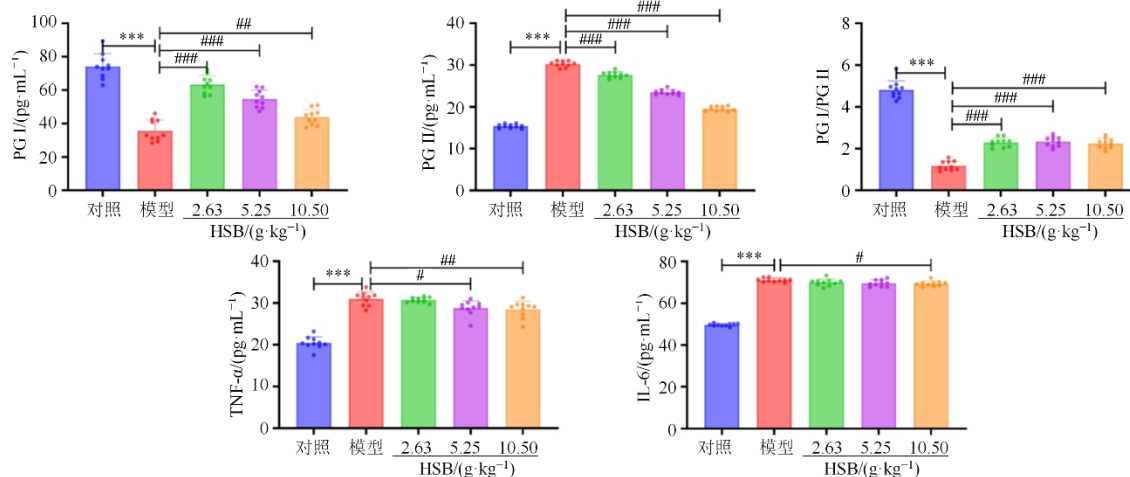
Fig. 5 Histopathological changes in gastric tissues of rats in each group ( $\times 200$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

高剂量组大鼠胃黏膜组织的萎缩评分及炎症评分明显降低 ( $P < 0.01$ 、 $0.001$ ), 而 HSB 低剂量组大鼠胃黏膜组织的萎缩评分及炎症评分的差异没有统计学意义 ( $P > 0.05$ )。表明 HSB 可以明显改善 CAG 大鼠的胃黏膜组织的病理形态, 且具有剂量相关性。

### 3.7 HSB 能改善 CAG 大鼠血清的 PG I、PG II、PG I/PG II 比率、TNF- $\alpha$ 和 IL-6

如图 6 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠血清中 PG I 的表达和 PG I/PG II 的比率明显降低 ( $P < 0.001$ ), PG II、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的水平明显升高 ( $P <$

$0.001$ )。与模型组比较, HSB 低剂量组大鼠血清 PG I 的表达和 PG I/PG II 的比率明显升高 ( $P < 0.001$ ), PG II 的表达明显降低 ( $P < 0.001$ ); HSB 中剂量组大鼠血清 PG I 的表达和 PG I/PG II 的比率明显升高 ( $P < 0.001$ ), PG II 和 TNF- $\alpha$  的表达明显降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.001$ ); HSB 高剂量组大鼠血清 PG I 的表达和 PG I/PG II 的比率明显升高 ( $P < 0.01$ 、 $0.001$ ), PG II、TNF- $\alpha$  及 IL-6 的表达明显降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ 、 $0.001$ )。表明 HSB 可改善 CAG 大鼠胃黏膜的分泌功能和炎症状态。



与对照组比较: \*\*\* $P < 0.001$ ; 与模型组比较: # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$  ### $P < 0.001$ 。  
 \*\*\* $P < 0.001$  vs control group; # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$  ### $P < 0.001$  vs model group.

图 6 各组大鼠血清 PG I、PG II、PG I/PG II、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达情况 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Fig. 6 Serum levels of PG I, PG II, PG I/PG II, TNF- $\alpha$ , and IL-6 in rats of each group ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

### 3.8 HSB 对 CAG 大鼠胃黏膜组织中 PI3K-Akt 信号通路和 Bcl-2 mRNA 表达的影响

如图 7 所示, 与对照组相比, 模型组大鼠胃黏膜组织中 PI3K、Akt 和 Bcl-2 mRNA 的表达均明显升高 ( $P < 0.01$ 、 $0.001$ )。与模型组比较, HSB 低剂量组大鼠胃黏膜组织中 Bcl-2 mRNA 的表达明显降

低 ( $P < 0.01$ ); HSB 中剂量组大鼠胃黏膜组织中 PI3K 和 Bcl-2 mRNA 的表达明显降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.001$ ); HSB 高剂量组大鼠胃黏膜组织中 PI3K、Akt 和 Bcl-2 mRNA 明显降低 ( $P < 0.01$ 、 $0.001$ )。表明 HSB 可抑制 CAG 大鼠 PI3K-Akt 信号通路的激活和降低 Bcl-2 基因的表达。

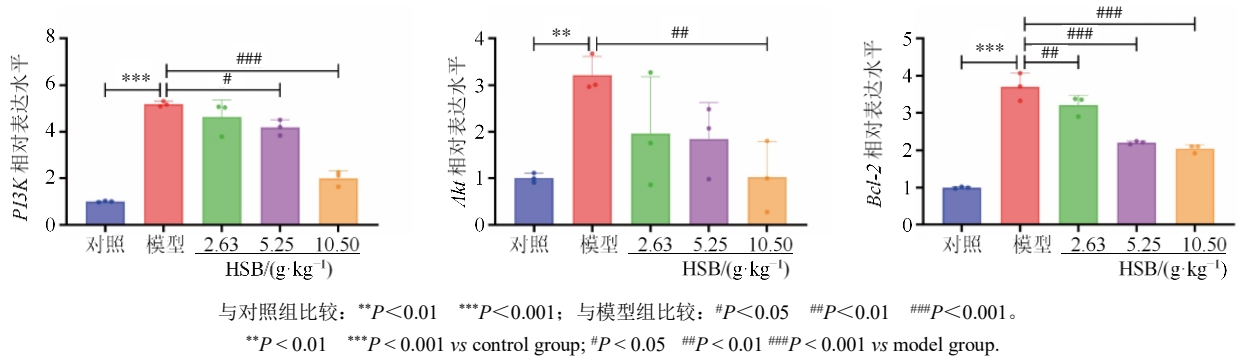


图 7 各组大鼠胃黏膜组织中 PI3K、Akt 和 Bcl-2 mRNA 的表达情况 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Fig. 7 Expression levels of PI3K, Akt, and Bcl-2 mRNA in gastric mucosa of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

### 3.9 HSB 对 CAG 大鼠胃黏膜组织中 PI3K/Akt 信号通路和 Bcl-2 蛋白表达的影响

图 8 可以发现, 与对照组比较, 模型组大鼠胃黏膜组织中 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 和 Bcl-2 蛋白的表达明显升高 ( $P < 0.01$ 、 $0.001$ )。与模型组比较, 经过中、高剂量 HSB 治疗的大鼠胃黏膜组织 p-

PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 和 Bcl-2 蛋白的表达明显降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ 、 $0.001$ )。而经低剂量 HSB 治疗的大鼠胃黏膜组织 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 和 Bcl-2 蛋白的表达却没有明显的改变。表明中、高剂量 HSB 可抑制 CAG 大鼠 PI3K-Akt 信号通路的激活和降低 Bcl-2 蛋白的表达。

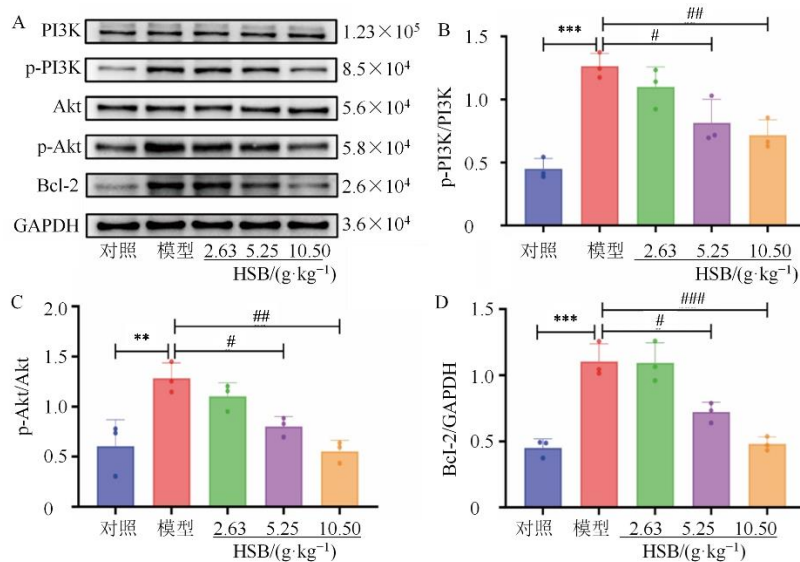


图 8 各组大鼠胃黏膜组织中 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 和 Bcl-2 蛋白的相对表达 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Fig. 8 Relative expression of PI3K, p-PI3K, Akt, p-Akt, and Bcl-2 proteins in gastric mucosal tissue of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

#### 4 讨论

CAG 属于中医“痞满”“胃痛”等范畴。CAG 的中医病机尚无统一观点,但多数专家认为其发病与脾虚和血瘀密切相关,尤其是血瘀在胃黏膜萎缩和恶变过程中起着重要作用<sup>[26-27]</sup>。叶海潇等<sup>[28]</sup>认为,“脾虚血瘀、虚实夹杂”是 CAG 的主要病机;张露等<sup>[29]</sup>的研究也认为,CAG 伴肠上皮化生、不典型增生与气虚血瘀密切相关。此外,一些医家还认为,“毒”在 CAG 发病中也占据重要地位。国医大师周仲英提出的癌毒致病理论,认为癌毒是在脏腑功能失调、气血郁滞的基础上,受内外多种因素诱导而生成,是导致炎症向癌转化过程中的一类重要致病因子<sup>[30]</sup>。由此可见,CAG 的发生与脾胃虚弱、气机阻滞、血行不畅以及毒邪留滞等因素密切相关,这些相互作用最终促成了 CAG 的形成及其恶变。黄穗平教授结合中医理论也认为 CAG 的发病多责之于“(气)虚”“瘀”“毒”等因素互结,其本为脾气虚,标为瘀毒,治疗常以益气、化瘀、解毒为主。常用的中药有 HSB,经过此三药组方治疗 CAG 能明显改善患者的临床症状及胃黏膜病理情况<sup>[6]</sup>。

为进一步明确 HSB 治疗 CAG 的作用机制,本研究采用网络药理学方法分析 HSB 治疗 CAG 的潜在作用机制,根据 PPI 分析的结果显示,它作用于 CAG 的关键靶点有 AKT1、IL6、PTGS2、CASP3、PPARG 和 MMP9 等。通过构建“药物-成分-靶点-疾病”网络,进行拓扑分析,发现其排名靠前的主要成分有:槲皮素、山柰酚、 $\beta$ -谷甾醇、异鼠李素和芒柄花素等。槲皮素是一种存在于许多食用及药用植物中的类黄酮,具有抗氧化、抗炎和抗肿瘤等多种药理活性<sup>[31]</sup>。有研究报道槲皮素可通过阻断 PI3K-Akt 信号通路来达到抑制 GC 进展的目的<sup>[32]</sup>,同时其可通过调节多种癌症相关 miRNA (如: miR-155、miR-21 和 miR-146a 等)来阻断肿瘤的发生和发展<sup>[33]</sup>。而山柰酚则可通过调节 hedgehog 信号通路来降低 CAG 大鼠血清中炎症因子 IL-6 和 IL-1 $\beta$  的水平,从而治疗 CAG<sup>[34]</sup>。同时也有研究表明,山柰酚可通过调节胃黏膜上皮细胞的凋亡来达到治疗 GC 的目的<sup>[35]</sup>。 $\beta$ -谷甾醇可通过多种信号通路抑制 GC、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌等多种癌症的发生发展<sup>[36]</sup>,其抑制 GC 细胞的途径包括诱导凋亡和介导 AMPK/PTEN/Hsp90 等<sup>[37-38]</sup>。异鼠李素可作用于线粒体依赖性凋亡途径来诱导 GC 细胞的凋亡<sup>[39]</sup>。芒柄花素是从黄芪中分离出,具有抗癌等多种药

理活性的异黄酮<sup>[40]</sup>。这些为 CAG 治疗的新药研发提供了思路。通过 GO 分析富集到 1 645 个条目和 KEGG 分析富集到 145 条信号通路。其中与 CAG 密切相关的通路有 PI3K-Akt signaling pathway、apoptosis、TNF signaling pathway 等。为探究 HSB 治疗 CAG 的机制提供线索。

PG I 主要由胃底腺的主细胞和黏液颈细胞分泌,PG II 除了由胃底腺的主细胞和黏液颈细胞分泌外,还可由贲门腺和幽门腺黏液细胞及十二指肠上段细胞分泌<sup>[41]</sup>。有研究表明 CAG 患者血清中 PG I 水平和/或 PG I/PG II 比值较低,其主要原因是:当胃腺体发生萎缩时可使主细胞数量减少,且被幽门腺或肠上皮化生代替,血清 PG I 表达随之降低,但分泌 PG II 的细胞较广,因此 PG II 相对较稳定,PG I/PG II 的比率也随着萎缩性胃炎发生而降低<sup>[42-43]</sup>。本研究通过建立 CAG 大鼠模型,探索 HSB 对 CAG 的作用机制。结果表明 HSB 可以改善 CAG 大鼠的胃黏膜组织的病理形态。与模型组比较,经过 HSB 治疗的大鼠血清中 PG I 水平和 PG I/PG II 的比率都明显升高,而 PG II 水平都明显降低。表明 HSB 可能通过改善胃黏膜分泌功能来促进胃黏膜的修复。

炎症是影响胃黏膜增生和癌变的重要因素,复杂的炎症环境会促进胃黏膜腺体的萎缩、化生和异型增生,从而增加 GC 的患病风险<sup>[34]</sup>。在胃炎的“炎-癌转化”路径中,IL-6 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子的表达水平逐渐升高<sup>[44]</sup>。PI3K-Akt 信号通路在各种人类癌症中经常被激活,其在 GC 中也处于激活状态,通过影响下游的细胞因子,调节细胞增殖、凋亡等生物学过程,从而诱导癌症的发生和发展<sup>[45-47]</sup>。Bcl-2 是一种关键的抗凋亡蛋白,在癌变过程中的过表达可通过阻止异常细胞的程序性死亡,导致这些细胞的异常积累,从而促进肿瘤发生<sup>[48]</sup>。有研究证实,在胃“炎-癌”转化过程中,Bcl-2 基因的激活可抑制 GC 细胞凋亡,从而促进疾病进展<sup>[49]</sup>。网络药理学分析显示,HSB 作用于 CAG 的关键靶点包括 AKT1、IL6 等,且 KEGG 通路富集分析提示,HSB 治疗 CAG 的潜在机制涉及 PI3K-Akt signaling pathway、Apoptosis、TNF signaling pathway 等。基于此,通过动物实验进行了验证。结果显示,HSB 可显著降低 CAG 大鼠血清中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的水平,表明其具有减轻 CAG 炎症反应的作用。尤为重要,本研究证实 HSB 能显著下调 CAG 大鼠胃黏膜组织中 Bcl-2 在 mRNA 和蛋白水平的表达。

这一发现具有重要的病理生理学意义。在 CAG 向 GC 演进的过程中,胃黏膜细胞常常获得“凋亡抵抗”的特性,而 Bcl-2 的过表达是介导这一特性的核心机制之一<sup>[48-49]</sup>。本研究中观察到的 Bcl-2 表达下调,提示 HSB 可能通过逆转 CAG 胃黏膜细胞的异常抗凋亡状态,恢复其正常的凋亡敏感性,从而清除潜在癌前病变细胞,这可能是其阻断“炎-癌转化”的关键环节之一。同时,实验结果表明,HSB 治疗能同时抑制 PI3K-Akt 信号通路的激活(表现为 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 比值降低)。考虑到 PI3K/Akt 通路是 Bcl-2 上游的重要调控通路,可磷酸化并抑制促凋亡蛋白,同时上调 Bcl-2 等抗凋亡蛋白的表达<sup>[45-47]</sup>,本研究结果提示,HSB 对 Bcl-2 的下调作用,很可能与其抑制上游 PI3K/Akt 信号通路的过度激活密切相关,二者构成了一个连贯的从信号转导到细胞命运调控的作用轴。以上研究结果提示 HSB 对 CAG 大鼠的治疗作用,与其抑制 PI3K-Akt 信号通路的激活、减轻炎症反应,并进而下调关键抗凋亡因子 Bcl-2 的表达有关。这为中医药“益气化瘀解毒法”通过调节细胞凋亡平衡来防治癌前病变提供了新的实验依据。

综上所述,对 HSB 治疗 CAG 的作用机制进行了初步的研究,通过网络药理学和体内实验验证了 HSB 可通过改善胃黏膜的分泌功能、减轻 CAG 的炎症反应、抑制 PI3K-Akt 信号通路的激活和降低 Bcl-2 的表达等方面对 CAG 起到防治作用。为 HSB 治疗 CAG 提供了一定的理论依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 房静远,杜奕奇,刘文忠,等.中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)[J].胃肠病学,2017,22(11):670-687. Fang J Y, Du Y Q, Liu W Z, et al. China consensus on chronic gastritis (Shanghai, 2017) [J]. Chin J Gastroenterol, 2017, 22(11): 670-687.
- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [3] Bai Y, Li Z S, Zou D W, et al. Alarm features and age for predicting upper gastrointestinal malignancy in Chinese patients with dyspepsia with high background prevalence of Helicobacter pylori infection and upper gastrointestinal malignancy: An endoscopic database review of 102, 665 patients from 1996 to 2006 [J]. Gut, 2010, 59(6): 722-728.
- [4] Zhang Z F, Zhang X G. Chronic atrophic gastritis in different ages in South China: A 10-year retrospective analysis [J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23(1): 37.
- [5] Steinmann D, Ganzera M. Recent advances on HPLC/MS in medicinal plant analysis [J]. J Pharm Biomed Anal, 2011, 55(4): 744-757.
- [6] 李紫昕. 益气化瘀解毒方治疗萎缩性胃炎伴癌前病变临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018. Li Z X. Clinical study on Yiqi-Huayu-Jiedu decoction in the treatment of atrophic gastritis with precancerous lesions [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2018.
- [7] Zhu X, Liu S, Zhou J, et al. Effect of Astragalus polysaccharides on chronic atrophic gastritis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats [J]. Drug Res, 2013, 63(11): 597-602.
- [8] Sun B, Xiao J, Sun X B, et al. Notoginsenoside R1 attenuates cardiac dysfunction in endotoxemic mice: An insight into oestrogen receptor activation and PI3K/Akt signalling [J]. Br J Pharmacol, 2013, 168(7): 1758-1770.
- [9] Luo C, Sun Z G, Li Z, et al. Notoginsenoside R1 (NGR1) attenuates chronic atrophic gastritis in rats [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 1177-1186.
- [10] Wang C F, Zhou X G, Wang Y Z, et al. The antitumor constituents from *Hedyotis Diffusa* willd [J]. Molecules, 2017, 22(12): 2101.
- [11] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.
- [12] Luo Y X, Li D L, Liao Y F, et al. Systems pharmacology approach to investigate the mechanism of Kai-Xin-San in Alzheimer's disease [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 381.
- [13] Fang J S, Wang L, Wu T, et al. Network pharmacology-based study on the mechanism of action for herbal medicines in Alzheimer treatment [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 196: 281-292.
- [14] 廖韵诺,赵凯丽,郭宏伟.中药网络药理学的应用与挑战 [J].中草药,2024; 55(12): 4204-4213. Liao Y N, Zhao K L, Guo H W. Application and challenges of network pharmacology research in traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024; 55(12): 4204-4213.
- [15] Wei G F, Chen X, Zhang G Z, et al. Assembly and network of *Rhei Radix* et *Rhizoma* surface microbiome shaped by processing methods and sampling locations [J]. Chin Herb Med, 2025, 17(1): 189-199.
- [16] Ru J L, Li P, Wang J N, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal

- medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [17] UniProt Consortium. UniProt: A worldwide hub of protein knowledge [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D506-D515.
- [18] Safran M, Dalah I, Alexander J, et al. GeneCards Version 3: The human gene integrator [J]. *Database*, 2010, 2010: baq020.
- [19] Coordinators N R. Database resources of the national center for biotechnology information [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 41(D1): D8-D20.
- [20] Piero J, Bravo, Queralt-Rosinach N, et al. DisGeNET: A comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D833-D839.
- [21] Amberger J S, Bocchini C A, Schiettecatte F, et al. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), an online catalog of human genes and genetic disorders [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(Database issue): D789-D798.
- [22] Szklarczyk D, Gable A L, Lyon D, et al. STRING v11: Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607-D613.
- [23] Liu Y T, Xu W Q, Wang G H, et al. Material basis research for Huangqi Jianzhong Tang against chronic atrophic gastritis rats through integration of urinary metabonomics and SystemsDock [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 223: 1-9.
- [24] Cui J J, Liu Y T, Hu Y H, et al. NMR-based metabonomics and correlation analysis reveal potential biomarkers associated with chronic atrophic gastritis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 132: 77-86.
- [25] 袁晓梅, 安耀荣, 成映霞, 等. 基于网络药理学和动物实验探讨香砂六君子汤对慢性萎缩性胃炎的影响 [J]. *中成药*, 2025, 47(2): 618-624.
- Yuan X M, An Y R, Cheng Y X, et al. Based on network pharmacology and animal experiments, this paper discusses the effect of Xiangsha Liujunzi Decoction on chronic atrophic gastritis [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2025, 47(2): 618-624.
- [26] 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, Yang Q, et al. Expert consensus on diagnosis and treatment of chronic gastritis in traditional Chinese medicine (2023) [J]. *Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 38(12): 5904-5911.
- [27] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗专家共识(2025 年) [J]. *中*
- 国中西医结合消化杂志*, 2025, 33(3): 1123-1140.
- Digestive System Diseases Professional Committee of Chinese Association of Integrative Medicine. Expert consensus on integrated traditional Chinese and western medicine diagnosis and treatment of chronic atrophic gastritis (2025) [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Dig*, 2025, 33(3): 1123-1140.
- [28] 叶海潇, 王垂杰. 王垂杰治疗慢性萎缩性胃炎及其癌前病变经验 [J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(11): 2146-2147.
- Ye H X, Wang C J. Traditional Chinese medicine treatment of chronic atrophic gastritis and precancerous lesions by Wang Chui-Jie [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2011, 38(11): 2146-2147.
- [29] 张露, 沈洪, 周晓波, 等. 从气虚血瘀论治慢性萎缩性胃炎癌前病变 [J]. *北京中医药大学学报(中医临床版)*, 2013, 20(1): 16-20.
- Zhang L, Shen H, Zhou X B, et al. Treatment of chronic atrophic gastritis precancerous lesions from theory of qi deficiency and blood stasis [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med Clin Med*, 2013, 20(1): 16-20.
- [30] 邱余新, 吕琪新, 徐鹏, 等. 胃萎康胶囊治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变的临床研究 [J]. *中国继续医学教育*, 2015, 7(27): 206-208.
- Qiu Y X, Lü Q X, Xu P, et al. Clinical research of Weiweikang Capsule in the treatment of precancerous lesions of chronic atrophic gastritis [J]. *China Continuing Med Educ*, 2015, 7(27): 206-208.
- [31] Reyes-Farias M, Carrasco-Pozo C. The anti-cancer effect of quercetin: Molecular implications in cancer metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3177.
- [32] Shen X S, Si Y Q, Wang Z, et al. Quercetin inhibits the growth of human gastric cancer stem cells by inducing mitochondrial-dependent apoptosis through the inhibition of PI3K/Akt signaling [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(2): 619-626.
- [33] Pu Y S, Zhang T, Wang J H, et al. Luteolin exerts an anticancer effect on gastric cancer cells through multiple signaling pathways and regulating miRNAs [J]. *J Cancer*, 2018, 9(20): 3669-3675.
- [34] Tu W L, Hong Y J, Huang M A, et al. Effect of kaempferol on hedgehog signaling pathway in rats with: Chronic atrophic gastritis-based on network pharmacological screening and experimental verification [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145: 112451.
- [35] Yang L J, Li H W, Yang M Y, et al. Exploration in the mechanism of kaempferol for the treatment of gastric cancer based on network pharmacology [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 5891016.

- [36] Bin Sayeed M S, Ameen S S. Beta-sitosterol: A promising but orphan nutraceutical to fight against cancer [J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(8): 1214-1220.
- [37] Zhao Y H, Chang S K C, Qu G, et al. Beta-sitosterol inhibits cell growth and induces apoptosis in SGC-7901 human stomach cancer cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(12): 5211-5218.
- [38] Shin E J, Choi H K, Sung M J, et al. Anti-tumour effects of beta-sitosterol are mediated by AMPK/PTEN/HSP90 axis in AGS human gastric adenocarcinoma cells and xenograft mouse models [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 152: 60-70.
- [39] Li Y H, Fan B Q, Pu N, et al. Isorhamnetin suppresses human gastric cancer cell proliferation through mitochondria-dependent apoptosis [J]. *Molecules*, 2022, 27(16): 5191
- [40] Ye Y, Hou R, Chen J, et al. Formononetin-induced apoptosis of human prostate cancer cells through ERK1/2 mitogen-activated protein kinase inactivation [J]. *Horm Metab Res*, 2012, 44(4): 263-267.
- [41] Agréus L, Kuipers E J, Kupcinskas L, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2012, 47(2): 136-147.
- [42] Grad C, Pop A, Gaborean E, et al. Value of GastroPanel in the diagnosis of atrophic gastritis [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1347.
- [43] 章海凤, 罗淑瑜, 张瑶, 等. 热敏灸中脘穴对慢性萎缩性胃炎模型大鼠血清 GH、PG 的影响 [J]. *中国针灸*, 2020, 40(3): 279-284.
- Zhang H F, Luo S Y, Zhang Y, et al. Effect of heat-sensitive moxibustion at Zhongwan (CV 12) on serum GH and PG in chronic atrophic gastritis rats [J]. *Chin Acupunct Moxibustion*, 2020, 40(3): 279-284.
- [44] Michalkiewicz J, Helmin-Basa A, Grzywa R, et al. Innate immunity components and cytokines in gastric mucosa in children with *Helicobacter pylori* infection [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 176726.
- [45] Porta C, Paglino C, Mosca A. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling in cancer [J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 64.
- [46] Zheng Q P, Qiu D S, Liu X J, et al. Antiproliferative effect of *Dendrobium catenatum* Lindley polypeptides against human liver, gastric and breast cancer cell lines [J]. *Food Funct*, 2015, 6(5): 1489-1495.
- [47] Huang Y X, Zhang J, Hou L D, et al. LncRNA AK023391 promotes tumorigenesis and invasion of gastric cancer through activation of the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 194.
- [48] Orlando A, Refolo M G, Messa C, et al. Antiproliferative and proapoptotic effects of viable or heat-killed *Lactobacillus paracasei* IMPC2.1 and *Lactobacillus rhamnosus* GG in HGC-27 gastric and DLD-1 colon cell lines [J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(7): 1103-1111.
- [49] Rosania R, Varbanova M, Wex T, et al. Regulation of apoptosis is impaired in atrophic gastritis associated with gastric cancer [J]. *BMC Gastroenterol*, 2017, 17(1): 84.

[责任编辑 齐静雯]