

加味七方胃痛颗粒改善胃癌前病变的作用机制预测与验证[△]

陈文隆^{1*},唐梅文^{1#},于业平¹,陈鑫源¹,庞 龙¹,熊常州¹,梁英业²,王 婷¹(1.广西中医药大学研究生院,南宁 530200;2.广西中医药大学第一附属医院推拿科,南宁 530023)

中图分类号 R965;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)15-1948-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.15.03



摘要 **目的** 预测并验证加味七方胃痛颗粒改善胃癌前病变(PLGC)的作用机制。**方法** 通过GEO数据库获取PLGC相关转录组学数据,筛选差异表达基因并进行功能富集分析;结合GeneCards数据库筛选胃黏膜损伤修复靶点;借助TCMSP等数据库预测加味七方胃痛颗粒活性成分作用靶点;将差异表达基因、胃黏膜修复靶点、活性成分作用靶点取交集后,基于STRING数据库构建蛋白互作网络并筛选连接度排名前6位的关键靶点基因。采用1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍联合“饥饿-饱腹交替”法构建PLGC大鼠模型,然后分为模型组、胃复春组(阳性对照,0.40 g/kg)和加味七方胃痛颗粒低、中、高剂量组(9.73、19.44、38.90 g/kg),每组10只;另将10只未建模大鼠作为对照组。各组大鼠灌胃相应药液/生理盐水,每天1次,连续30 d。末次给药后,观察大鼠胃组织病理形态学变化,检测大鼠胃组织中关键靶点基因mRNA和部分蛋白表达水平。**结果** 转录组学和网络药理学分析结果显示,连接度排名前6位的关键靶点基因包括MMP9(基质金属蛋白酶9)、BCL2(B细胞淋巴瘤2)、IL10(白细胞介素10)、ICAM1(细胞间黏附分子1)、PTGS2(前列腺素内过氧化物合酶2)、HIF1A(缺氧诱导因子1 α 亚基)。动物实验结果显示,与模型组比较,加味七方胃痛颗粒中、高剂量组和胃复春组大鼠胃黏膜病理损伤明显减轻,胃黏膜病理损伤评分和胃组织中MMP9、PTGS2、ICAM1、BCL2、HIF1A mRNA的表达水平以及PTGS2、BCL2蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$),IL10 mRNA的表达水平均显著升高($P<0.05$)。**结论** 加味七方胃痛颗粒可能通过靶向下调MMP9、PTGS2、ICAM1、BCL2、HIF1A mRNA表达,上调IL10 mRNA表达,调节胃黏膜炎症反应与损伤修复失衡状态,从而改善PLGC。

关键词 加味七方胃痛颗粒;胃癌前病变;胃黏膜损伤;网络药理学;转录组学

Prediction and verification of the mechanism of action of Jiawei qifang weitong granule in ameliorating precancerous lesions of gastric cancer

CHEN Wenlong¹, TANG Meiwen¹, YU Yeping¹, CHEN Xinyuan¹, PANG Long¹, XIONG Changzhou¹, LIANG Yingye², WANG Ting¹ (1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. Dept. of Tuina, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To predict and verify the mechanism of Jiawei qifang weitong granule in ameliorating precancerous lesions of gastric cancer (PLGC). **METHODS** Transcriptomic data of PLGC-related were obtained from the GEO database to screen differentially expressed genes and conduct functional enrichment analysis. Targets related to gastric mucosal injury repair were screened via the GeneCards database. The active ingredient targets of Jiawei qifang weitong granule were predicted using the TCMSP and other databases. The intersection of differentially expressed genes, gastric mucosal repair targets and active ingredient targets was extracted. A protein-protein interaction network was constructed based on the STRING database, and the top 6 hub target genes with the highest connectivity were screened. A PLGC rat model was established by combining 1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine with alternating fasting and full feeding. Model rats were divided into model group, weifuchun group (positive control, 0.40 g/kg), low-, medium- and high-dose Jiawei qifang weitong granule groups (9.73, 19.44, 38.90 g/kg), with 10 rats in each group. Another 10 unmodeled rats were set as control group. Rats in each group were

[△] **基金项目** 国家自然科学基金地区科学基金项目(No.82360959);广西自然科学基金重点项目(No.2024GXNSFDA010021);广西自然科学基金青年科学基金项目(No.2024GXNSFBA010160)

* **第一作者** 博士研究生。研究方向:中医药治疗脾胃病。
E-mail:1161455298@qq.com

通信作者 教授,主任医师,博士生导师。研究方向:中医药治疗脾胃病。E-mail:tangmw@gxtnmu.edu.cn

intragastrically administered corresponding liquid medicine or normal saline once a day for 30 consecutive days. After the last administration, pathological morphological changes of rat gastric tissues were observed, and the mRNA expression levels of hub target genes as well as partial protein expression levels in gastric tissues were detected. **RESULTS** Transcriptomics and network pharmacology analyses revealed that the top 6 hub target genes ranked by connectivity included *MMP9* (matrix metalloproteinase 9), *BCL2* (B-cell lymphoma 2), *IL10* (interleukin 10), *ICAM1* (intercellular adhesion molecule 1), *PTGS2* (prostaglandin-endoperoxide synthase 2), and *HIF1A* (hypoxia-inducible factor 1 α subunit). Animal experiments showed that compared with the model group, gastric mucosal pathological injury was significantly alleviated in medium- and high-dose Jiawei qifang weitong granule groups and weifuchun group. The pathological injury score of gastric mucosa, the mRNA expression levels of *MMP9*, *PTGS2*, *ICAM1*, *BCL2* and *HIF1A*, as well as the protein expression levels of *PTGS2* and *BCL2* in gastric tissues were significantly decreased ($P<0.05$), while the mRNA expression level of *IL10* was significantly increased ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Jiawei qifang weitong granule may ameliorate PLGC by targeted down-regulating the mRNA expression of *MMP9*, *PTGS2*, *ICAM1*, *BCL2* and *HIF1A*, up-regulating *IL10* mRNA expression, and regulating the imbalance between gastric mucosal inflammatory response and injury repair.

KEYWORDS Jiawei qifang weitong granule; precancerous lesions of gastric cancer; gastric mucosal injury; network pharmacology; transcriptomics

胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)是胃癌进展的关键驱动力,指胃黏膜在多种致病因素长期作用下形成的具有癌变潜能的病理状态,主要包括慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生与不典型增生等^[1-2]。流行病学研究显示,我国PLGC检出率逐年上升,且由于PLGC具有异质性强的特点,现有干预手段难以实现有效控制^[3-4]。因此,挖掘新的干预手段,对胃癌的早期防治具有重要意义。

现代医学认为,PLGC的发生发展与胃黏膜修复障碍、炎症持续、免疫微环境失衡等密切相关^[5]。中医药在改善慢性胃黏膜损伤及防治PLGC方面具有独特优势^[6]。加味七方胃痛颗粒是全国名老中医罗伟生教授的经验方,具有理气和胃、活血止痛、清热解毒等功效,临床上主要用于慢性萎缩性胃炎、胃黏膜损伤、肠上皮化生等PLGC的治疗^[7]。然而,加味七方胃痛颗粒是通过何种机制发挥改善PLGC的作用,尚不明确。转录组学可从整体水平上揭示疾病相关基因表达变化,为关键靶点筛选及作用机制研究提供依据^[8]。网络药理学则可解析中药复方活性成分与疾病靶点之间的相互作用,是阐明中药复方作用机制的重要手段^[9]。基于此,本研究结合转录组学与网络药理学方法,从胃黏膜损伤修复角度出发,系统解析加味七方胃痛颗粒改善PLGC的作用机制,并通过动物实验进行验证,以期阐明加味七方胃痛颗粒治疗PLGC的机制提供实验依据。

1 加味七方胃痛颗粒改善PLGC的作用靶点预测

1.1 转录组数据来源与差异表达分析

为系统评估PLGC患者胃黏膜组织与正常胃黏膜组织的差异,本研究采用GEO数据库([https://www.ncbi.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)

[nlm.nih.gov/geo/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/))挖掘PLGC患者的转录组学数据,选取数据集GSE55696,并基于R软件进行数据整理与分析。将原始数据进行背景校正和标准化处理后,采用limma包对PLGC患者胃黏膜组织与正常胃黏膜组织的基因进行分析,再以 $|\log_2$ 差异倍数 ≥ 1 且 $P<0.05$ 为阈值筛选差异表达基因,并绘制差异表达基因火山图与热图。结果显示,与正常胃黏膜组织相比,PLGC患者胃黏膜组织中共检测出4 555个差异表达基因,其中2 213个基因表达上调,2 342个基因表达下调(限于篇幅,差异表达基因火山图与热图请扫描本文首页二维码,进入“增强出版”页面查看附图1)。

1.2 差异表达基因功能富集

将“1.1”项下筛选得到的差异表达基因进行功能注释与通路富集分析。采用clusterProfiler包进行基因本体(Gene Ontology, GO)以及京都基因和基因组数据库(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析。富集分析过程中以 $P<0.05$ 且假发现率 <0.05 作为判定标准,筛选显著富集的生物学过程和信号通路。KEGG分析结果(图1A)显示,差异表达基因主要参与细胞因子-细胞因子受体相互作用(cytokine-cytokine receptor interaction)、钙信号通路(calcium signaling pathway)、细胞外基质-受体相互作用(ECM-receptor interaction)及DNA复制(DNA replication)等信号通路;GO分析结果(图1B)显示,差异表达基因主要参与细胞发育过程(cellular developmental process)、细胞-细胞连接(cell-cell junction)及DNA损伤刺激的细胞反应(cellular response to DNA damage stimulus)等过程。

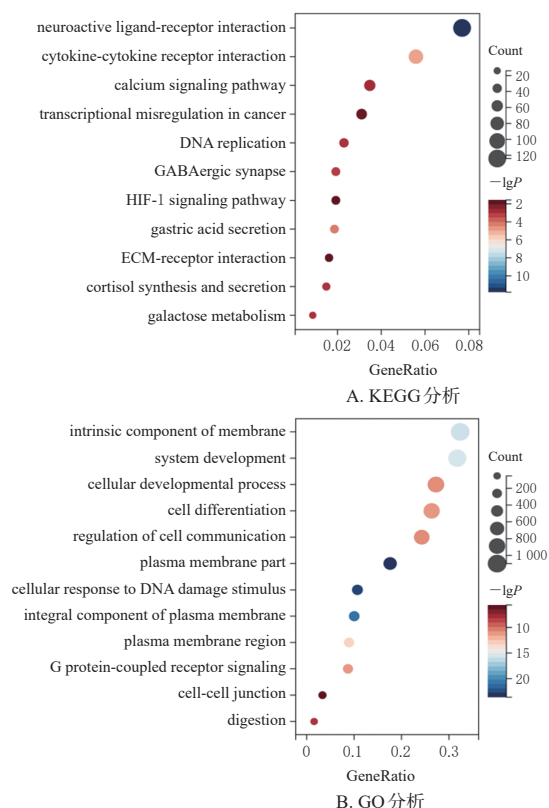


图1 PLGC 患者胃黏膜组织差异表达基因功能富集分析结果

1.3 胃黏膜损伤修复的靶点预测

通过 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 以“gastric mucosal injury repair”“gastric mucosal healing”等关键词筛选胃黏膜损伤修复靶点。结果显示,共获得4 150个靶点。

1.4 加味七方胃痛颗粒活性成分作用靶点预测

通过 TCMSP (<https://www.tcmsp-e.com/index.php>)、HERB (<http://herb.ac.cn>)、ETCM (<http://www.tcmip.cn/ETCM/>)数据库检索加味七方胃痛颗粒的活性成分,并以口服生物利用度 $\geq 30\%$ 和药物相似性 ≥ 0.18 作为活性成分的筛选标准。随后利用 TCMSP、HERB 数据库预测各活性成分的作用靶点,物种限定为 *Homo sapiens*。结果显示,共筛选得到299个活性成分作用靶点。

1.5 蛋白互作网络构建与关键靶点基因筛选

将“1.1”项下差异表达基因、“1.3”项下胃黏膜损伤修复靶点和“1.4”项下活性成分作用靶点取交集,最后获得53个共同差异表达基因。进一步基于 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>)构建蛋白互作网络,物种限定为 *Homo sapiens*,最低相互作用置信度设定为0.4,然后采用 Cytoscape 软件进行网络可视化,并以 Degree 值为评价指标,筛选连接度排名前6位的基因作为关键靶点基因。结果显示,连接度排名前6位的关键靶点基因包

括 *MMP9* (基质金属蛋白酶9, matrix metalloproteinase 9)、*BCL2* (B 细胞淋巴瘤2, B-cell lymphoma-2)、*IL10* (白细胞介素10, interleukin 10)、*ICAM1* (细胞间黏附分子1, intercellular adhesion molecule 1)、*PTGS2* (前列腺素内过氧化物合酶2, prostaglandin-endoperoxide synthase 2)、*HIF1A* (缺氧诱导因子1 α 亚基, hypoxia inducible factor 1 α subunit)。

2 加味七方胃痛颗粒改善 PLGC 的作用机制验证

基于转录组学与网络药理学分析结果发现,加味七方胃痛颗粒可能通过靶向调控 *MMP9*、*BCL2*、*IL10*、*ICAM1*、*PTGS2* 等关键靶点基因修复胃黏膜损伤,从而延缓 PLGC 进展。基于此,笔者进一步在 PLGC 大鼠模型中进行验证。

2.1 材料

2.1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有 Scientz-48L 冷冻型高通量组织研磨器 (中国宁波新芝生物科技股份有限公司), 5424R 型高速台式冷冻离心机 (德国 Eppendorf 公司), BX53M 型显微成像系统 (日本 Olympus 公司), T100 Thermal Cycler 型聚合酶链式反应 (PCR) 仪、Tetra Electrophoresis System 型电泳仪 (美国 Bio-Rad 公司)。

2.1.2 主要药品与试剂

加味七方胃痛颗粒由红参10 g、白术10 g、黄芪30 g、茯苓10 g、炙甘草9 g、白芍30 g、木香6 g、炒鸡内金9 g、枳实6 g、黄连6 g、丹参10 g、吴茱萸3 g、黄精10 g、天花粉10 g、半夏10 g、瓜蒌壳20 g 组成,各药材粉末由江阴天江药业有限公司提供,临用时将各药材粉末混合并加水溶解进行后续实验。胃复春胶囊 (批号2331579722298458355,规格0.35 g) 购自杭州胡庆余堂药业有限公司;1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍 (MNNG)、脱氧胆酸钠、水杨酸钠 (货号分别为 M105583、S579505、S104176) 购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;苏木素-伊红 (HE) 染色试剂盒 (货号 G1076) 购自武汉赛维尔生物科技有限公司;RIPA 蛋白裂解液 (批号 R0010) 购自北京索莱宝科技有限公司;BCA 蛋白浓度测定试剂盒、辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白 G 二抗、辣根过氧化物酶标记的山羊抗小鼠免疫球蛋白 G 二抗 (批号分别为 P0010、A0208、A0216) 购自上海碧云天生物技术股份有限公司;兔源 PTGS2、鼠源 BCL2、鼠源 GAPDH 单克隆抗体 (批号分别为 27308-1-AP、68103-1-Ig、60004-1-Ig) 购自武汉三鹰生物技术有限公司。

2.1.3 实验动物

本研究所用动物为6~8周龄SPF级雄性SD大鼠,体重180~220 g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,实验动物生产许可证号为SCXK(湘)2024-0009。所有大鼠均饲养于广西中医药大学实验动物中心,环境温度(24±1)℃、相对湿度为50%~60%、12 h明暗交替。本研究通过广西中医药大学实验动物福利伦理委员会批准(批准编号为DW20240919-256)。

2.2 方法

2.2.1 造模、分组与给药

采用MNNG联合“饥饿-饱腹交替”法构建PLGC大鼠模型,具体方法如下:大鼠每天自由饮用MNNG溶液(120 μg/mL,每24 h更换1次),并灌胃20 mmol/L脱氧胆酸钠+2%水杨酸钠+30%乙醇溶液(2 mL/只,每天1次),连续20周^[10]。随机取2只造模大鼠的胃组织进行HE染色,若胃黏膜结构紊乱、固有腺体减少或排列异常,并伴有炎症细胞浸润或出现肠上皮化生、异型增生等病理学改变,则表明模型构建成功^[10]。

将造模成功的大鼠按照随机数字表法分为模型组、胃复春组(阳性对照,0.40 g/kg,剂量根据临床等效剂量换算)和加味七方胃痛颗粒低、中、高剂量组(9.73、19.44、38.90 g/kg,其中中剂量为临床等效剂量,低剂量和高剂量分别为临床等效剂量的1/2、2倍),每组10只。另将10只未建模大鼠作为对照组。各给药组大鼠灌胃相应药液,对照组和模型组大鼠灌胃等体积生理盐水,每天1次,连续30 d。

2.2.2 取材

末次给药前,各组大鼠禁食24 h。末次给药2 h后,腹腔注射3%戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉大鼠,然后经腹主动脉采集每只大鼠血液样本,保存备用。采血结束后,沿胃大弯侧剪开暴露胃腔,清洗胃内容物,沿胃窦剪成小块,将一部分组织置于4%多聚甲醛中固定,剩余部分置于冻存管中保存于-80℃冰箱备用。

2.2.3 统计学方法

本研究采用GraphPad Prism10.2软件进行统计分析。符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

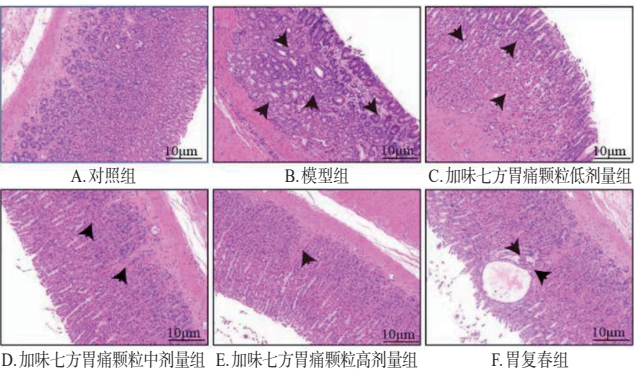
2.2.4 大鼠胃组织病理形态学观察

取各组大鼠于4%多聚甲醛中固定的胃组织适量,经梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、切片后,依次进行苏木素、伊红染色,然后置于显微镜下观察并拍照。根据文献[11]方法对大鼠胃黏膜病理损伤进行评分,具

体评分标准见表1。结果(图2)显示,对照组大鼠胃黏膜结构完整,腺体形态清晰、排列规整,固有腺体数量及结构未见明显异常。与对照组[胃黏膜病理损伤评分为(0.80±0.45)分]相比,模型组大鼠胃黏膜结构紊乱,固有腺体数量减少、排列不规则,并伴有不同程度的炎症细胞浸润;胃黏膜病理损伤评分[(11.20±1.10)分]显著升高($P<0.05$)。与模型组比较,胃复春组和加味七方胃痛颗粒低、中、高剂量组大鼠胃黏膜病理损伤明显减轻,固有腺体数量增加、排列趋于规整,炎症细胞浸润程度减轻;胃黏膜病理损伤评分[分别为(6.10±0.84)、(9.40±0.89)、(5.60±0.55)、(4.20±0.45)分]均显著降低($P<0.05$)。

表1 胃黏膜病理损伤评分表

评分指标	0分	1分	2分	3分	4分
黏膜结构完整性	结构完整	轻度紊乱	中度紊乱	明显紊乱	严重破坏
腺体数量	数量正常	轻度减少	中度减少	明显减少	大量缺失
炎症细胞浸润	无	轻度	中度	重度	弥漫性
黏膜厚度	正常	轻度变薄	中度变薄	明显变薄	严重变薄



注:黑色箭头所指为胃黏膜腺体。

图2 各组大鼠胃组织病理形态学观察结果(HE染色)

2.2.5 大鼠胃组织中关键靶点基因mRNA表达检测

取各组大鼠冻存的胃组织适量(每组取3只大鼠样本),以RNA提取液抽提胃组织中总RNA,并逆转录成cDNA;以cDNA为模板进行PCR扩增:95℃预变性2 min;95℃变性15 s,60℃退火15 s,72℃延伸30 s,共40次循环。以GAPDH为内参,采用2^{-ΔΔCt}法计算目的基因的表达水平。本研究所有引物由武汉赛维尔生物科技有限公司设计并合成,具体信息见表2。结果(表3)显示,与对照组比较,模型组大鼠胃组织中MMP9、PTGS2、ICAM1、BCL2、HIF1A mRNA的表达水平均显著升高($P<0.05$),IL10 mRNA的表达水平显著降低($P<0.05$)。与模型组比较,加味七方胃痛颗粒中、高剂量组和胃复春组大鼠胃组织中MMP9、PTGS2、ICAM1、BCL2、HIF1A mRNA的表达水平均显著降低($P<0.05$),IL10 mRNA的表达水平均显著升高($P<0.05$)。

表2 引物序列及扩增产物长度

基因	引物序列(5'→3')	产物长度/bp
MMP9	正向:GATCGGTGGAGAGTCGAAAT	145
	反向:CTGCTTCTCTCCCATCATCTG	
BCL2	正向:GGTGAAGTGGGGAGGATTG	152
	反向:GGCAGGCATGTTGACTTCACT	
IL10	正向:GCTCTTACTAGTCGCATGAG	136
	反向:CGCAGCTCTAGGAGCATGT	
ICAM1	正向:CTGCTCGTGGCTACTTGCT	168
	反向:TGTAGGGTGAGGTCCTTGC	
PTGS2	正向:CTGGTGCCCTGGTCTGATGAT	132
	反向:GGCTGGTCAATCCTGTGCT	
HIF1A	正向:CCTGCACTGAATCAAGAGGC	158
	反向:TTGCTGGAGCTCAGTGTGAA	
GAPDH	正向:AGTGCCAGCCTCGTCTCATAG	143
	反向:CGTTGAACCTGCCGTGGG	

表3 各组大鼠胃组织中关键靶点基因 mRNA 表达水平比较($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	MMP9 mRNA	PTGS2 mRNA	ICAM1 mRNA	HIF1A mRNA	BCL2 mRNA	IL10 mRNA
对照组	1.00±0.10	1.00±0.07	1.00±0.15	1.00±0.03	1.00±0.14	1.00±0.03
模型组	2.86±0.27 ^a	3.03±0.08 ^a	4.18±0.19 ^a	2.86±0.11 ^a	3.91±0.64 ^a	0.30±0.06 ^a
加味七方胃痛颗粒低剂量组	2.39±0.16 ^b	2.60±0.14	4.01±0.15	2.60±0.14	3.60±0.16	0.34±0.06
加味七方胃痛颗粒中剂量组	1.92±0.14 ^b	2.03±0.09 ^b	2.79±0.18 ^b	2.04±0.07 ^b	3.04±0.07 ^b	0.46±0.03 ^b
加味七方胃痛颗粒高剂量组	1.38±0.17 ^b	1.59±0.17 ^b	1.79±0.21 ^b	1.58±0.17 ^b	1.53±0.24 ^b	0.77±0.06 ^b
胃复春组	1.52±0.08 ^b	1.59±0.24 ^b	1.43±0.17 ^b	1.46±0.29 ^b	1.25±0.10 ^b	0.79±0.02 ^b

a: 与对照组比较, $P<0.05$; b: 与模型组比较, $P<0.05$ 。

2.2.6 大鼠胃组织中PTGS2、BCL2蛋白表达检测

取各组大鼠冻存的胃组织适量(每组取3只大鼠样本),超声破碎后加入适量RIPA裂解液(含1%蛋白酶抑制剂),冰上裂解30 min,再以12 000 r/min离心15 min,取上清液采用BCA法测定蛋白浓度。将蛋白变性处理后,进行SDS-PAGE电泳、转膜,以5%脱脂奶粉室温封闭2 h后,分别加入PTGS2、BCL2、GAPDH一抗(稀释度分别为1:1 000、1:5 000、1:50 000),4℃孵育过夜;次日以TBST洗膜后,加入相应二抗(稀释度为1:1 000),室温孵育1 h。采用ECL化学发光法显色并使用凝胶成像系统采集条带信号,以目的蛋白与内参蛋白(GAPDH)的灰度值比值表示目的蛋白的表达水平。结果(图3)显示,与对照组比较,模型组大鼠胃组织中PTGS2、BCL2蛋白表达水平均显著升高($P<0.05$);与模型组比较,加味七方胃痛颗粒中、高剂量组和胃复春组大鼠胃组织中PTGS2、BCL2蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$)。

3 讨论

本研究基于转录组学与网络药理学方法,筛选获得6个关键靶点基因MMP9、PTGS2、ICAM1、BCL2、HIF1A、IL10,这些关键靶点可能在加味七方胃痛颗粒治疗PLGC过程中发挥重要作用。MMP9作为基质金属蛋白酶家族的重要成员,主要参与细胞外基质降解及组织重

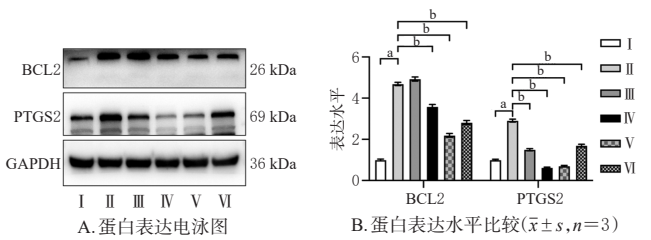


图3 各组大鼠胃组织中PTGS2、BCL2蛋白表达结果

塑过程。在PLGC进展中,MMP9在胃癌及胃黏膜病变组织中表达异常升高,其持续激活可破坏基底膜与细胞外基质稳定性,从而削弱胃黏膜组织的结构稳定性和屏障功能;此外,MMP9介导的基质重塑失衡可能导致慢性胃炎向萎缩、肠上皮化生等病理阶段进展^[12-13]。PTGS2是炎症反应中的关键限速酶,在慢性胃黏膜损伤和PLGC组织中表达异常升高,可通过促进前列腺素合成维持炎症微环境,进而损伤胃黏膜上皮细胞。Song等^[14]研究发现,干预PTGS2相关通路可减轻胃黏膜损伤,提示PTGS2在PLGC进展中具有重要作用。ICAM1在炎症细胞黏附与迁移过程中发挥重要作用,其高表达可促进中性粒细胞和单核细胞向损伤部位募集,进一步加重局部组织炎症及损伤负荷,同时释放多种炎症介质和蛋白酶,干预细胞再生与分化,影响胃黏膜修复更新^[15]。HIF1A是缺氧应激状态下的重要转录调控分子,PLGC的长期慢性炎症及微循环障碍可造成局部缺氧,从而激活HIF1A,进而抑制胃黏膜损伤修复^[16-17]。BCL2是经典的凋亡调控分子,其异常表达可打破上皮细胞凋亡与再生平衡,导致异常细胞生长分化与黏膜更新失调,加速PLGC相关病理进展^[18]。IL10是经典的抗炎细胞因子,其表达下调可导致局部微环境失衡,从而抑制修复相关信号通路的激活^[19]。本研究动物实验验证结果显示,经加味七方胃痛颗粒干预后,大鼠胃组织中MMP9、PTGS2、ICAM1、BCL2、HIF1A mRNA的表达水平平均降低,IL10 mRNA的表达水平平均升高,且PTGS2、BCL2蛋白表达水平均下调。这表明加味七方胃痛颗粒可能通过下调MMP9、PTGS2、ICAM1、BCL2、HIF1A mRNA表达,上调IL10 mRNA表达,从而改善大鼠PLGC。

综上所述,加味七方胃痛颗粒可能通过靶向下调MMP9、PTGS2、ICAM1、BCL2、HIF1A mRNA表达,上调IL10 mRNA表达,调节胃黏膜炎症反应与损伤修复失衡状态,从而改善PLGC。本研究采用的造模方法虽然可以模拟疾病的病理过程,但是与PLGC的病因构成、进

展时间、免疫微环境及个体异质性等方面仍存在差异;此外,中药复方的整体疗效是由多成分共同决定的,不同成分之间可能存在协同作用,后续可结合多组学、体内外实验,对该方干预PLGC的分子机制进行更为系统的研究。

参考文献

- [1] Zhang M F, Zhong J L, Song Z Y, et al. Regulatory mechanisms and potential therapeutic targets in precancerous lesions of gastric cancer: a comprehensive review[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 177: 117068.
- [2] Liang L, He C M, Han X, et al. Zuojin pill alleviates precancerous lesions of gastric cancer by modulating the MEK/ERK/c-myc pathway: an integrated approach of network pharmacology, molecular dynamics simulation, and experimental validation[J]. Drug Des Dev Ther, 2024, 18: 5905-5929.
- [3] Han L C, Ma Y J, Wu W D, et al. Research progress on the therapeutic effects of effective components of traditional Chinese medicine in the treatment of gastric cancer precursors through modulation of multiple signaling pathways[J]. Front Oncol, 2025, 15: 1555274.
- [4] Xia C F, Li H, Xu Y J, et al. Effect of an endoscopy screening on upper gastrointestinal cancer mortality: a community-based multicenter cluster randomized clinical trial[J]. Gastroenterology, 2025, 168(4): 725-740.
- [5] Alzahrani S. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cells[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (36): 12767.
- [6] Shan Y, Ma Y, Chen H F, et al. Qijie xiaopi decoction attenuates gastric mucosal injury in PLGC rats by inducing autophagy and apoptosis through PI3K/AKT/mTOR pathway inhibition[J]. J Inflamm Res, 2025, 18: 11979-11998.
- [7] 熊常州, 古文姝, 方以峻, 等. 基于转录组学联合蛋白质组学的加味七方胃痛颗粒抗慢性萎缩性胃炎的作用机制探究[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(4): 601-608.
- [8] 刘霞, 李俊霆, 刘晨曦, 等. 多组学技术在中药研究中的进展[J]. 中国现代中药, 2025, 27(11): 2185-2194.
- [9] 郭春风, 蒋鑫, 程汝阳, 等. 基于网络药理学和代谢组学的蟾宝痔疮栓抗痔疮的机制研究[J]. 中国药房, 2025, 36(13): 1622-1628.
- [10] 李清茹, 李佳欣, 黎斌怡, 等. 基于数据挖掘的胃癌前病变动物模型构建及应用分析[J]. 中药新药与临床药理, 2026, 37(5): 918-927.
- [11] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见(2017年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(11): 721-738.
- [12] Zhang X X, Ren X Y, Zhang S, et al. Overexpression of ELF1 combined with MMP9 is associated with prognosis and tumor microenvironment in gastric cancer[J]. Exp Ther Med, 2024, 28(6): 441.
- [13] Lei K, Wei Q W, Cheng Y, et al. OONO-/MMP2/MMP9 pathway-mediated apoptosis of porcine granulosa cells is associated with DNA damage[J]. Reproduction, 2023, 165(4): 431-443.
- [14] Song J, Zhang X L, Li D Y, et al. Nobiletin alleviates MNNG-induced gastric injury *in vivo* and the damage of GES-1 cells *in vitro* through ALOX5 and PTGS2[J]. J Agric Food Chem, 2025, 73(36): 22362-22374.
- [15] Singh V, Kaur R, Kumari P, et al. ICAM-1 and VCAM-1: gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders[J]. Clin Chim Acta, 2023, 548: 117487.
- [16] Cheng X, Gu H, Chong Y L, et al. Vitamin C mediates IGFBP7 to alleviate chronic atrophic gastritis via the HIF-1 α /VEGF pathway[J]. J Cell Mol Med, 2025, 29(4): e70392.
- [17] Liu J, Li M Y, Chen G B, et al. Jianwei xiaoyan granule ameliorates chronic atrophic gastritis by regulating HIF-1 α -VEGF pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 334: 118591.
- [18] Sha Z G, Lin S, Fan Z L, et al. Efficacy and potential mechanisms of jatrorrhizine on MNNG-induced chronic atrophic gastritis in rats based on serological metabolomics and molecular docking[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 21018.
- [19] Xue P. Serum level of (interleukin (IL)-2, IL-10, tumor necrosis factor (TNF)- α , motilin (MTL), gastrin (GAS), pepsinogen (PG), after adjunctive treatment in patients with chronic atrophic gastritis[J]. J Med Biochem, 2025, 44(7): 1505-1514.

(收稿日期: 2026-03-16 修回日期: 2026-07-08)
(本文责编: 唐晓莲)