

引用:常雪,陈晓婧,钱占红,等.加味黄芪建中汤治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究[J].陕西中医药大学学报,2024,47(2):89-94.

加味黄芪建中汤治疗慢性萎缩性胃炎 作用机制研究*

常雪 陈晓婧 钱占红 吴昊 王慧敏 谭晓慧 贾丽芬 李永乐**

(内蒙古医科大学中医学院,内蒙古 呼和浩特 010110)

摘要:目的 探讨加味黄芪建中汤治疗慢性萎缩性胃炎(Chronic Atrophic Gastritis, CAG)的作用机制。方法 选取SD大鼠48只,按随机表法分为正常组、模型组、维酶素对照组、加味黄芪建中汤低、中、高剂量组,每组8只。采用多因素复合法建立CAG模型,观察大鼠一般情况及体重改变,流式细胞仪检测胃黏膜上皮细胞凋亡率情况,免疫组织化学法检测Ki67与细胞增殖因子的表达情况。结果 加味黄芪建中汤可有效治疗CAG模型组大鼠,与模型组、维酶素对照组相比,加味黄芪建中汤中、高剂量组能够有效下调细胞凋亡率,增强Ki67蛋白表达,差异具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论 加味黄芪建中汤通过调节胃黏膜上皮细胞的过度凋亡,促进胃黏膜细胞增殖,改善CAG的病理变化,从而发挥胃黏膜保护作用,治疗慢性萎缩性胃炎。

关键词:慢性萎缩性胃炎;加味黄芪建中汤;细胞凋亡;细胞增殖

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2024)02-0089-06

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.02.017

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是以胃黏膜固有腺体萎缩,黏膜细胞数目减少,黏膜变薄,或伴肠上皮化生,或有不典型增生的慢性消化系统疾病^[1-3],与胃癌关系密切,Correa提出胃癌的发展模式,正常胃黏膜-浅表性胃炎-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(中重度)-胃癌,现已成为国际共识^[4-6],CAG处病变轴的中央部分,对于疾病的发展和转归具有重要作用,因此,研究CAG的发病机制以及治疗措施变得尤为重要。根据危险因素调查结果显示^[7-9],CAG是幽门螺杆菌感染、情志因素、生活习惯因素等共同作用的结果。现阶段西医在治疗方面以缓解症状为主,长期口服易出现头晕、呕吐等不良反应^[10-13]。通过梳理近年来CAG临床与实验研究文献^[14-16],整体上提示中医药治疗CAG在有效率、病理学改善等方面有着一定优势,但是对于中医药治疗CAG的安全性评价、

确切机制研究还远远不够。因此,探索安全、有效的CAG治疗方案、明确其具体作用机制仍是目前亟待解决的关键问题和重点研究方向。加味黄芪建中汤是全国第四、六批学术继承指导教师、内蒙古自治区名中医朱宗元教授临床60余年的精华,在前期总结名老中医临床经验及以往实验的基础上,本文进一步通过动物实验观测名医验方加味黄芪建中汤对CAG模型大鼠胃黏膜细胞增殖与凋亡的影响,探究加味黄芪建中汤治疗CAG的作用机制。

1 仪器与材料

1.1 仪器 Ti-S 荧光倒置显微镜(德国 Leica); guava easyCyte 流式细胞仪(美国 Merck 公司); ES-315 立式高压蒸汽灭菌锅(美国 Thermo Fisher 公司); Histocore Arcadia H+C 石蜡包埋机(德国 Leica 公司); RM2255 轮转式切片机(德国 Leica 公司)。

* 基金项目:内蒙古自然科学基金面上项目(2018MS08023)(2020MS08123);内蒙古科技计划项目(2020GG0128);内蒙古医科大学科技百万项目(YKD2017KJBW005);内蒙古医科大学人才团队项目(NYTD-2017006)

** 通讯作者:李永乐,教授。E-mail:63206873@qq.com

1.2 试药 加味黄芪建中汤(黄芪 10 g,白芍 6 g,桂枝 5 g,吴茱萸 4 g,荜茇 4 g,高良姜 4 g,生蒲黄 3 g,五灵脂 3 g,莪术 5 g,山慈菇 5 g,半枝莲 7 g,巴戟天 4 g,补骨脂 4 g,生薏苡仁 4 g,甘草 5 g),均购自内蒙古自治区中医医院中药房,来源于四川新绿药业科技发展股份有限公司。维霉素片(新乡恒久远药业有限公司,国药准字 H41024448);N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)(江苏艾康生物医药研发有限公司);DMEM 高糖培养基、胎牛血清(FBS)、胃蛋白酶,双抗购自美国 Gibco 公司,细胞凋亡试剂盒购自内蒙古劲恩生物科技有

限公司。

1.3 实验动物 清洁级 SD 大鼠 48 只,雌雄各半,6~8 周龄,体重 200~220 g,购自北京斯贝福生物技术有限公司(许可证号:SCXK-(京)2019-0010),饲养于内蒙古医科大学动物实验中心,每笼 4 只,室温(20±2)℃,湿度 50%,自由饮水,适应性饲养 1 w 后开始造模。

2 方法

2.1 模型建立 以 MNNG 溶液自由饮用联合每周两次 40%乙醇灌胃喂养法刺激大鼠胃黏膜诱发 CAG 模型^[17]。具体操作如下,详见表 1。

表 1 实验分组及模型建立

造模前分组		模型建立	造模后分组
正常组(雌雄各 4 只)	正常饮食、饮水		正常组(雌雄各 4 只)
造模组(雌雄各 20 只)	将蒸馏水配制成浓度为 180 μg·mL ⁻¹ MNNG 溶液,供大鼠自由饮用,避光,每日现配,每天更换一次。并配合每周两次 40%乙醇灌胃,剂量 2mL/只		模型组(雌 3 只,雄 4 只) 维酶素对照组(雌雄各 4 只) 加味黄芪建中汤低、中、高剂量组(每组雌雄各 4 只)

注:造模期间因灌胃操作不当死亡一只模型组大鼠

造模 90 d 后,参照 2002 版《中医新药临床研究指导原则》中 CAG 的诊断标准,观察大鼠形态学特点,可见大鼠形体偏瘦,食欲欠佳,爪甲毛发稀疏发黄,喜静恶动,反应偏迟钝。随机抽取造模大鼠 1 只,腹腔注射 15%戊巴比妥钠 50 mg·kg⁻¹麻醉脱臼处死,消毒剪开腹腔,取全胃组织,行光镜胃黏膜病理学检验,病理检查见固有层变薄萎缩、腺体数量减少甚至消失、炎性细胞散在分布,黏膜下层水肿,确认 CAG 大鼠模型成功。

2.2 各组给药情况 加味黄芪建中汤药材用纯净水浸泡 30 min,煎煮两次,滤渣取汁合并,浓缩成生药浓度为 1 g·mL⁻¹的液体,按照人与大鼠体积换算法换算剂量确定为中剂量组用药,高剂量组加倍,低剂量组减半。阳性对照组给予维酶素片混悬液灌胃,正常组及模型组灌服 2 mL 的蒸馏水,每日 1 次,连续 12 w。

2.3 标本采集 实验期间观察各组间大鼠造模前

后形态学改变情况,并对大鼠体重变化进行差异性分析。各组大鼠用药物干预 12 w 后,各组大鼠禁食过夜,腹腔注射 15%戊巴比妥钠 50 mg·kg⁻¹进行麻醉,消毒后快速剪开腹腔,剪取大鼠胃组织,沿胃小弯剪开,用生理盐水将胃黏膜表面冲洗干净,剪取胃窦部 0.5 cm×0.5 cm 大小胃组织 2 块。其中一块组织进行流式细胞检测大鼠胃黏膜细胞凋亡率。另一块组织放入 10%甲醛溶液玻璃瓶中室温固定 48 h,应用免疫组化染色,荧光倒置显微镜 200 倍镜下,拍照进行免疫组化定量分析,采用 Image J 1.51 软件进行图片分析,检测出每组图像中 Ki67 因子的阳性表达累积光密度值(IOD)。

2.3.1 大鼠胃组织石蜡包埋及切片

2.3.1.1 冲洗 把浸泡在 10%甲醛中的胃组织放在细微流水下冲洗 24 h。

2.3.1.2 组织脱水透明 见表 2。

表 2 组织脱水透明流程

试剂	乙醇	乙醇	乙醇	无水乙醇	二甲苯	石蜡
浓度	70%	80%	95%	100%		
时间	1 h	1 h	1 h(重复 2 次)	1 h(重复 2 次)	20 min(重复 3 次)	1 h(重复 2 次)

2.3.1.3 石蜡包埋机常规包埋 待蜡块完全冷凝后,切片机切片,厚度 3.5 μm,温水中捞片后 60 ℃ 烘片 2 h,然后再 37 ℃ 烘箱过夜。

2.3.2 免疫组化法染色步骤 ①石蜡切片,常规脱蜡;②微波炉中档抗原修复 10 min;③蒸馏水冲洗,PBS 冲洗 3 次,各 2 min;④3% H₂O₂ 去离子水孵育 20 min,消除内源性过氧化物酶活性;⑤滴加适当比例稀释液(一抗),40 ℃ 孵育过夜;⑥PBS 冲洗,3 min,3 次;⑦加二抗,室温孵育 30 min;⑧冰磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗,3 min,3 次;⑨DAB 显色剂 5 min,显微镜下观察;⑩自来水冲洗终止显色,苏木素复染,再进行流水冲洗;⑪将切片脱水并上封片机封片。

2.3.3 流式细胞仪检测细胞凋亡率 剪取大鼠胃组织一块,立即置于 PBS 中,4 h 内按以下步骤处理成单细胞悬液:用生理盐水冲洗干净,再用 PBS 冲洗,置于 1 mL 冰 PBS 中,用眼科剪剪碎至 1 mm,再放入 0.05% 的胃蛋白酶溶液 30~40 mL,37 ℃ 环境中,用吸管反复吹打片刻,30~50 min 后以筛网(200 目,400 目)分别过滤,过滤后离心(1200 r·min⁻¹,10 min),弃上清,制成单细胞悬液。再分为未染色阴性组、单阳管组,AnnexinV-FITC 和 PI 组。各组各收集细胞(1×10⁶ 个/次),然后用冷 PBS 洗涤。用 1 mL 1×Binding Buffer 悬浮细胞,离心,2000 r/3 min,弃上清,再用 1 mL 1×Binding Buffer 重悬细胞,再次离心,2000 r/3 min,弃上清。每管中依次加入 5 μL AnnexinV-FITC,再加入 5 μL PI,两组染色试剂滴入管后均室温,避光,轻轻地混匀,孵育 5 min,1 h 内用流式细胞仪检测。实验重复 3 次。

2.4 统计学方法 实验结果的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据使用 SPSS 22.0 软件进行数据统计分析,方差齐时,组间比较使用 one way ANOVA 中的 Bonferroni's Multiple Comparison Test 检验;方差不齐时,组间比较使用 Tamhane's T2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠一般情况

3.1.1 大鼠外观形态 治疗前:正常组大鼠形体

充实,活动自如,反应灵敏,爪甲毛发光滑润泽,自动体位;造模组鼠形体偏瘦,食欲欠佳,爪甲毛发稀疏发黄,喜静恶动,反应偏迟钝。治疗 12 w 后:正常组大鼠较前体态增胖,爪甲毛发丰满充盈,活动自如,体态慵懒;模型组身体偏瘦,反应呆滞,喜蜷卧,食量小,爪甲毛发偏枯;维酶素对照组大鼠形体偏瘦,食欲欠佳,爪甲毛发不容,喜动,精神尚调。加味黄芪建中汤低剂量组大鼠,大鼠形体正常,食欲欠佳,爪甲毛发不容,喜动,反应偏迟钝;加味黄芪建中汤中、高剂量组大鼠形体偏胖,食欲增加,爪甲濡润,毛发光泽,喜动,精神尚可。

3.1.2 大鼠体重水平 模型组大鼠体重明显低于正常组($P < 0.01$);维酶素对照组大鼠体重高于模型组大鼠体重($P < 0.05$);加味黄芪建中汤低、中、高组大鼠体重明显高于模型组大鼠体重($P < 0.01$),与维酶素对照组之间大鼠体重无明显差异($P > 0.05$)。详见表 3。

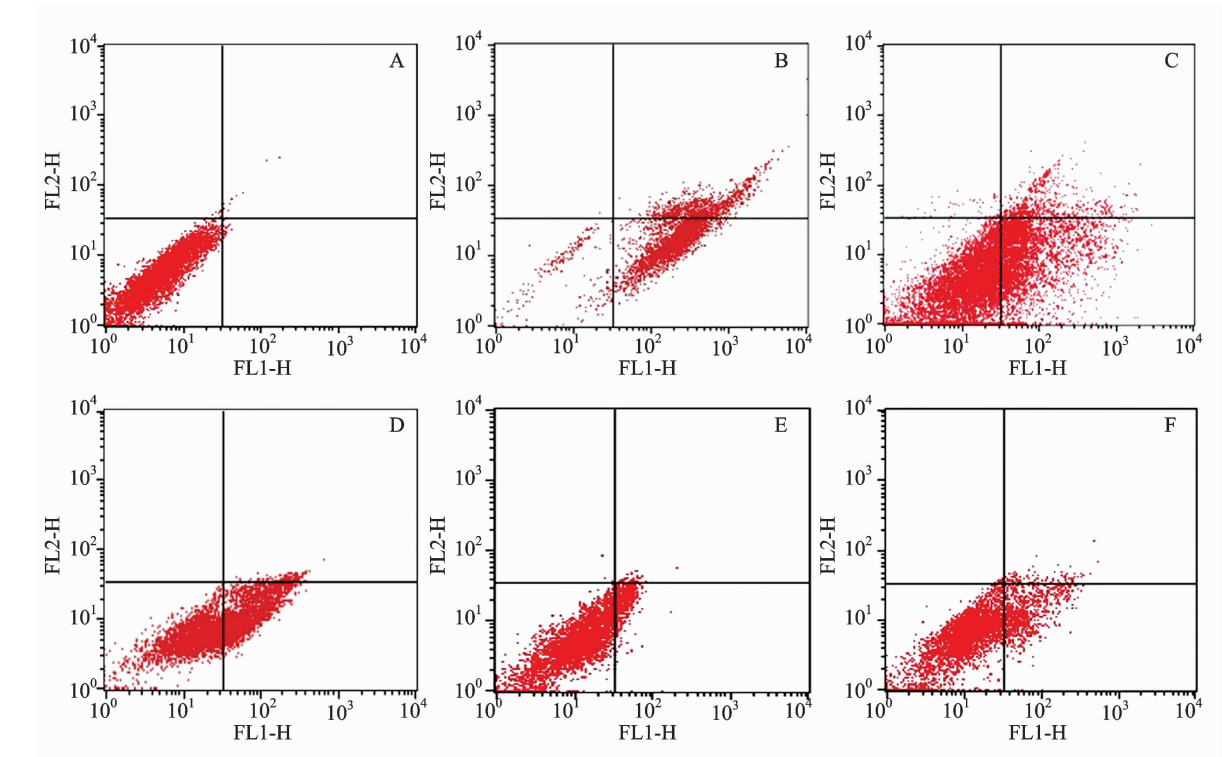
表 3 各组大鼠体重水平变化情况($\bar{x} \pm s$)		
分组	<i>n</i>	干预后体重(g)
正常组	8	351.25±35.61
模型组	7	237.93±22.96 [*]
维酶素对照组	8	280.05±10.85 [△]
加味黄芪建中汤高剂量	8	305.54±32.99 [#]
加味黄芪建中汤中剂量	8	311.27±44.17 [#]
加味黄芪建中汤低剂量	8	296.06±32.14 [#]

注:与正常组相比,^{*} $P < 0.01$;与模型组相比,[#] $P < 0.01$,[△] $P < 0.05$

3.2 胃黏膜上皮细胞凋亡率变化 正常组仅少量细胞发生凋亡,见图 1A;模型组早期凋亡和晚期凋亡细胞数明显增加,见图 1B;维酶素组早期凋亡增多,仅有少数晚期凋亡,见图 1C;加味黄芪建中汤低剂量组早期凋亡增多,仅有少数晚期凋亡,见图 1D;加味黄芪建中汤中剂量组少量早期凋亡,无晚期凋亡,见图 1E;加味黄芪建中汤高剂量组少量早期凋亡,少量晚期凋亡,见图 1F。

实验结果显示,模型组细胞凋亡率明显高于正常组($P < 0.01$);维酶素对照组、加味黄芪建中汤低剂量组比模型组凋亡率低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);加味黄芪建中汤中、高剂量组细胞凋

亡率较模型组均明显降低 ($P<0.01$);与维酶素组比较,加味黄芪建中汤低、中、高剂量组无明显差异 ($P>0.05$);加味黄芪建中汤低、中、高剂量组组间比较,无明显差异 ($P>0.05$),结果见表 4。



注:A.正常组;B.模型组;C.维酶素对照组;D.加味黄芪建中汤高剂量组;E.加味黄芪建中汤中剂量组 F.加味黄芪建中汤低剂量组

图 1 胃黏膜上皮细胞凋亡率

表 4 各组大鼠胃黏膜细胞凋亡率情况($\bar{x}\pm s$)		
分组	<i>n</i>	凋亡率 (%)
正常组	8	2.80±4.81
模型组	7	84.05±15.47 *
维酶素对照组	8	37.21±25.09 [△]
加味黄芪建中汤高剂量组	8	25.26±18.67 [#]
加味黄芪建中汤中剂量组	8	13.94±6.55 [#]
加味黄芪建中汤低剂量组	8	32.73±22.4 [△]

注:与正常组相比,* $P<0.01$;与模型组相比,[#] $P<0.01$,[△] $P<0.05$

3.3 Ki67 表达情况 实验结果表明,模型组中 Ki67 的表达量较正常组明显降低 ($P<0.01$);相比模型组,维酶素对照组、加味黄芪建中汤低剂量组无明显差异 ($P>0.05$),加味黄芪建中汤中、高剂量 Ki67 的表达量明显升高 ($P<0.01$);与维酶素对照组比较,加味黄芪建中汤中、高剂量组中 Ki67 表达量较维酶素对照组明显增高 ($P<0.01$);加味黄芪建中汤各组间比较,加味黄芪汤中汤中、高剂量组

中 Ki67 表达量较低剂量组明显升高 ($P<0.01$),详见表 5。

表 5 各组大鼠胃黏膜组织 Ki67 表达情况($\bar{x}\pm s$)		
分组	<i>n</i>	累积光密度值 (IOD)
正常组	8	11991.94±1762.35
模型组	7	2376.09±1182.88 *
对照组	8	4021.57±1840.37 *
加味黄芪建中汤高剂量组	8	7272.94±2571.14 * [#] [△]
加味黄芪建中汤中剂量组	8	7354.59±666.24 * [#] [△] [☆]
加味黄芪建中汤低剂量组	8	4135.90±1701.27 *

注:与正常组相比,* $P<0.01$;与模型组相比,[#] $P<0.01$;与维酶素对照组相比,[△] $P<0.01$;与加味黄芪建中汤低剂量组相比,[☆] $P<0.01$

4 讨论

CAG 属临床常见难治的慢性胃炎,据统计,慢性胃炎中 10%~30% 为慢性萎缩性胃炎^[18],CAG 为公认的癌前病变,严重威胁患者身体健康,但发病机制尚不明确^[19-21]。细胞动力学研究表明,胃

黏膜上皮细胞属于更新型细胞群,在生理状态下增殖和凋亡动态平衡维持着细胞群数量相对恒定,维持着胃黏膜的完整性及正常的保护功能,动态平衡结果决定着器官组织的正常生长或病理改变^[22-24]。细胞增殖与凋亡的动态关系失衡是导致CAG病理改变的核心因素,是推动该疾病发生、发展的关键环节^[25-27]。

《脾胃论·脾胃盛衰论》曰:“百病皆由脾胃衰而生也。”脾胃虚弱是导致多种疾病发生的重要机制。《灵枢·邪气脏腑病形》曰:“胃病者腹(臌)胀,胃脘痛当心而痛……膈咽不通,饮食不下。”脾胃虚弱,脾失健运,无力运化水谷,中焦停滞,气血生化受到影响,肌肤失养导致体瘦,气血不能上荣面及毛发,出现黄白无光泽面容及毛发。本实验结果显示,模型组大鼠体重水平比正常组显著减轻,加味黄芪建中汤及维酶素均能提高大鼠体重,其机制可能是改善脾胃运化功能,温补脾胃,促进饮食,增加体重。

根据流式细胞仪检测胃黏膜上皮细胞凋亡率结果可知,与正常组比较,模型组过度凋亡,说明CAG胃黏膜上皮细胞存在细胞过度凋亡表现,与模型组比较,维酶素对照组、加味黄芪建中汤低、中、高剂量组均具有下调凋亡率的作用,以加味黄芪建中汤中、高剂量组显优,说明具有很好抑制细胞过度凋亡的作用。

Ki-67抗原是目前应用较多的增殖细胞标记物,是一种与细胞周期相关的蛋白质,G0期、G1前期不表达,G1期后期开始表达,S期、G2期逐渐增多,M期升至最高峰,因半衰期较短,细胞有丝分裂后Ki-67丢失抗原决定簇,迅速降解,被广泛认为较好地反映细胞的增殖活性^[28-30]。Ki67的表达随着慢性萎缩性胃炎细胞增生程度的增加而增多,有显著的相关性,能客观反映细胞的增殖状态^[31-32]。本研究结果显示:与正常比较,模型组大鼠胃黏膜Ki67的表达明显减低,说明慢性萎缩性胃炎在发病过程中存在异常增殖,导致胃黏膜上皮层变薄,呈现不同程度萎缩,腺细胞减少,与模型组比较,加味黄芪建中汤中、高剂量组均可以上调Ki67的表达,改善胃黏膜上皮层厚度,胃黏膜萎缩,腺细胞数目的作用。与维酶素对照组比较,加

味黄芪建中汤中、高剂量组在Ki67的表达上调作用更明显,说明加味黄芪建中汤中、高剂量组比维酶素组作用较好。

综上所述,加味黄芪建中汤能有效下调细胞凋亡率,上调Ki67,抑制细胞过度凋亡,促进细胞增殖,进而改善胃黏膜上皮层变薄,腺体细胞减少和胃黏膜萎缩,改善CAG的病理改变,其中加味黄芪建中汤中、高剂量组效果最为明显。本实验研究借助名老中医朱宗元教授对慢性萎缩性胃炎经验及治疗疗效优势,从生物细胞学角度研究加味黄芪建中汤防治CAG的作用机制,通过流式检测细胞凋亡率及免疫组化检测相关因子的表达,一定程度上反应加味黄芪建中汤能够抑制胃黏膜细胞凋亡,促进细胞增殖,改善慢性萎缩性胃炎增殖与凋亡失衡的病理状态,改善CAG的病理变化,从而对防治慢性萎缩性胃炎具有重要的意义。

参考文献

- [1] 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共识意见(2017年)[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(2):121-131.
- [2] 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].胃肠病学,2017,22(11):670-687.
- [3] 张声生,李乾构,唐旭东,等.慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见[J].中医杂志,2010,51(8):749-753.
- [4] Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process; first American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention[J]. Cancer Research, 1992, 52(24): 6735-6740.
- [5] Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines[J]. The Lancet Oncology, 2020, 21(8): e386-e397.
- [6] 刘颖初,汪红兵,王雅欣,等.基于“补气活血”理论探讨胃癌前病变的“炎癌转化”[J].陕西中医,2023,44(12):1767-1770.
- [7] 张睿.慢性萎缩性胃炎的中医证型与危险因素、胃镜表现及病理诊断的相关性研究[D].天津:天津中医药大学,2022.
- [8] 曹阳,顾巍杰,杨德才,等.基于临床流调的慢性萎缩性胃炎发病危险因素研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(4):1060-1067.
- [9] 孟爱君.益气养胃汤治疗老年Hp阳性慢性萎缩性胃炎临床观察[J].光明中医,2023,38(18):3504-3506.

- [10] 舒遵华. 中西医结合治疗慢性萎缩性胃炎的临床效果观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(18): 164-165.
- [11] 陈嘉敏, 张伦. 慢性萎缩性胃炎证候证素分布及用药规律研究[J]. 四川中医, 2023, 41(10): 81-84.
- [12] 刘彦慧, 仕海霞. 阿莫西林联合兰索拉唑治疗慢性萎缩性胃炎不良反应及预后分析[J]. 中国社区医师, 2019, 35(20): 39-40.
- [13] 赵雪姣. 中西医结合治疗脾胃湿热型慢性萎缩性胃炎的临床观察[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(1): 116-118.
- [14] 洪敏, 王松坡, 沈渊. 慢性萎缩性胃炎中医药治疗研究进展[J]. 中国社区医师, 2023, 39(30): 11-13.
- [15] 范尧夫, 魏睦新. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎的 Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(4): 633-637.
- [16] 魏玮, 杨洋. 慢性萎缩性胃炎诊治现状及中医药治疗优势[J]. 中医杂志, 2016, 57(1): 36-40.
- [17] 王龙华, 李萍, 张福文, 等. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(6): 1261-1265.
- [18] Skoda AM, Simovic D, Karin V, et al. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: a comprehensive review[J]. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences, 2018, 18(1): 8-20.
- [19] 李正莉, 汪龙德, 张志明, 等. 基于“病-证-治”的慢性萎缩性胃炎动物模型分析及中医药靶点干预[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(8): 1931-1934.
- [20] 王思慈, 李园, 李萍, 等. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎的多途径作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(19): 193-202.
- [21] 黎慧娟, 陈露, 唐畅宇. TLR4/NF- κ B/COX-2 致炎信号通路对幽门螺杆菌相关性慢性萎缩性胃炎发生、发展的影响及机制研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(7): 773-777.
- [22] 曹瑞岗, 张亚军, 李永乐, 等. 加味黄芪建中汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜细胞 PCNA、bcl-2、bax 的影响[J]. 江西中医药, 2019, 50(5): 63-65.
- [23] 张锐, 曹瑞岗, 李永乐, 等. 名医验方加味黄芪建中汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜细胞增殖相关蛋白的调控[J]. 江西中医药, 2019, 50(5): 66-69.
- [24] 朱景茹, 洪银洁, 黄婉仪, 等. 柴芍六君汤对肝郁脾虚型慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜细胞增殖和凋亡因子的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(7): 9-14.
- [25] 曹瑞岗, 张艳, 李永乐, 等. 中医药调控慢性萎缩性胃炎细胞增殖研究现状[J]. 新中医, 2018, 50(11): 46-49.
- [26] 李永乐, 钱占红, 郭志娟, 等. 中医药调控慢性萎缩性胃炎胃黏膜细胞凋亡的研究现状[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(6): 1004-1009.
- [27] 赵唯含, 毛堂友, 杨美娟, 等. 黄芪、三七及其配伍对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜细胞凋亡及增殖的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(5): 376-380.
- [28] Bartek J, Lukas C, Lukas J. Checking on DNA damage in S phase [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2004, 5: 792-804.
- [29] 许亚培, 李博林, 徐伟超, 等. 益胃化浊解毒方联合维酶素片治疗慢性萎缩性胃炎胃癌前病变疗效及对 Ki-67 蛋白表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(36): 4018-4022.
- [30] 张竹, 许乐, 贾文卓. BRD4、Ki-67、SSBP1 水平与胃癌前病变进展的关系及在胃癌早期诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1703-1705, 1709.
- [31] 王仰坤, 马乃绪. 慢性萎缩性胃炎及其三种细胞增殖相关抗原的表达[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 1998, 7(1): 49-51.
- [32] 王培. 基于 Wnt 信号探讨健脾益气方对慢性萎缩性胃炎胃干细胞增殖和分化的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.

(修回日期: 2024-01-03 编辑: 崔春利)