

PI3K/Akt 信号通路在胃癌前病变中的作用及 中药干预研究进展

Research status of PI3K / Akt signaling pathway in precancerous lesions of gastric cancer and traditional Chinese medicine intervention

豆鹏程¹, 常 晟², 宋瑞平³,
左娇娇¹, 封壮壮⁴, 陈心怡⁵,
王晓龙¹, 舒 劲³

(1. 甘肃中医药大学 中医临床学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 甘肃中医药大学 继续教育学院, 甘肃 兰州 730030; 3. 甘肃省中医院 脾胃病诊疗中心, 甘肃 兰州 730050; 4. 甘肃省中医院 临床教学部, 甘肃 兰州 730050; 5. 甘肃省中医院 药物临床试验中心, 甘肃 兰州 730050)

DOU Peng - cheng¹, CHANG Sheng²,
SONG Rui - ping³, ZUO Jiao - jiao¹,
FENG Zhuang - zhuang⁴,
CHEN Xin - yi⁵, WANG Xiao - long¹,
SHU Jin³

(1. Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, Gansu Province, China; 2. Continuing Education College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, Gansu Province, China; 3. Spleen and Stomach Disease Diagnosis and Treatment Center, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu Province, China; 4. Clinical Teaching Department, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu Province, China; 5. Drug Clinical Trial Center, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82060860); 甘肃省自然科学基金资助项目 (21JR7RA588)

作者简介: 豆鹏程 (1993 -), 男, 博士研究生, 主要从事消化系统疾病的中医药防治研究

通信作者: 舒劲, 主任医师, 博士生导师
Tel: (0931) 2687007
E - mail: 1605786639@ qq. com

摘要:胃癌的高发病率和死亡率严重影响和威胁着公众的生命健康。胃癌前病变 (PLGC) 是胃黏膜癌变过程中的关键阶段, 亦是胃癌形成前的“黄金转折点”, 对其进行早期有效干预已成为当下胃癌防控的重要途径和研究重点。磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路参与炎症反应、血管生成、自噬水平、细胞凋亡等多种生物学过程, 研究证实, 该通路在 PLGC 中被异常激活, 能够通过调控多种作用途径加促疾病向胃癌的恶性进展, 可以被作为 PLGC 防治的潜在靶点和有效途径。近年来, 中药通过靶向调控 PI3K/Akt 信号通路延缓甚或逆转 PLGC 取得了诸多研究成果。本文以 PI3K/Akt 信号通路为切入点, 系统阐述了该信号通路在 PLGC 中的作用及中药干预研究进展, 以期为本病临床治疗和药物研发与应用提供参考。

关键词: 中药; 胃癌前病变; 磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2025. 18. 019

中图分类号: R285. 5 **文献标志码:** A

文章编号: 1001 - 6821 (2025) 18 - 2679 - 06

Abstract: The high morbidity and mortality of gastric cancer seriously affect and threaten the public's life and health. Precancerous lesions of gastric cancer (PLGC) is a key stage in the process of gastric mucosal carcinogenesis, and it is also a "golden turning point" before the formation of gastric cancer. Early and effective intervention has become an important way and research focus for the prevention and control of gastric cancer. Phosphatidylinositol - 3 kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway is involved in a variety of biological processes such as inflammatory response, angiogenesis, autophagy level and apoptosis. Studies have confirmed that this pathway is abnormally activated in PLGC and can promote the malignant progression of the disease to gastric cancer by regulating a variety of pathways, which can be used as a potential target and effective way for the prevention and treatment of PLGC. In recent years, traditional Chinese medicine has achieved many research results in delaying or even reversing PLGC by targeting the PI3K/Akt signaling pathway. Based on the PI3K/Akt signaling pathway, this paper systematically expounds the role of this signaling pathway in PLGC and the research progress of traditional Chinese medicine intervention, in order to provide reference for the clinical treatment of this disease and drug development and application.

Key words: traditional Chinese medicine; precancerous lesions of gastric

cancer; phosphatidylinositol-3 kinase/protein kinase B signaling pathway

胃癌作为消化系统最普遍的恶性肿瘤,具有发病率高、治疗预后差等特点,是全球癌症相关死亡的主要常见病因之一^[1]。据国际癌症机构统计,2022年中国胃癌新发例数和死亡例数分别占全球对应人数的37.0%和39.5%,已成为威胁人们生命安全的严重公共卫生问题^[2]。目前胃癌的一级预防难度较大,转而对其实行二级预防,即胃癌前病变的研究成为当下关注的重点。胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)是胃黏膜“炎-癌”演变过程中的重要阶段,主要包含胃黏膜萎缩、肠上皮化生和异型增生^[3]。研究显示^[4-5],胃黏膜萎缩和肠上皮化生患者的癌变率分别为1.9%~10.0%和5.3%~9.8%,低级别异型增生患者的癌变率为25.95%。由于PLGC阶段具有一定的可控性和逆转性,因此被称为胃癌形成前的“黄金转折点”,及时有效干预该阶段对于预防胃癌和降低其发病率具有积极意义和重要价值^[6]。

近年来,细胞信号传导途径在PLGC进展中发挥着重要作用,尤其是磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路与本病密切相关^[7]。研究显示,PI3K/Akt信号通路在PLGC处于异常激活状态,其活化后可以通过调控下游关键因子进而介导炎症反应、血管生成、自噬水平、细胞凋亡等多种不同途径促使PLGC向胃癌恶性演变^[8-9]。因此该信号通路可作为PLGC防治的潜在靶点和有效手段。现代医学在PLGC治疗中尚缺乏理想方案,中医学向来强调治病求本思想,加之中药具有多成分、多靶点、多途径的特点,在PLGC治疗中显示出独特优势和特色。本文通过系统阐述PI3K/Akt信号通路在PLGC中的作用以及中药干预研究进展,以期为本病的临床治疗提供思路与参考。

1 PI3K/Akt信号通路在PLGC中的作用

1.1 调节炎症反应

炎症被认为是PLGC发生发展的重要驱动因素。研究显示,在PLGC患者血清中可发现肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 等多种炎症因子表达水平升高^[10]。TNF- α 能够通过结合相应靶基因释放炎性介质,致使胃组织炎症反应增强进而诱导癌变发生^[11]。IL-1 β 可有效抑制胃酸分泌,同时降低炎性产物清除率,进而使得胃黏膜发生病理性改变^[12]。

PI3K/Akt信号通路是调节炎症反应的一条重要途径,其在PLGC异常激活后可以促使多种转录因子活化,诱导促炎细胞因子、趋化因子等表达和分泌,致使大量炎症细胞募集并发生炎症反应。胃黏膜在长期、持续炎症反应刺激下可引起细胞脱氧核糖核酸损伤,基因组稳态失衡,碱基错配修复酶失活,进而导致原癌基因过度表达,最终促使PLGC发生恶性转变^[13]。综上所述,PI3K/Akt信号通路可通过促进炎症反应影响PLGC的发生发展。

1.2 调节血管生成

胃癌的发生发展与血管生成密切相关,丰富的新生血管可为其增殖、侵袭以及转移提供所需要的物质条件。研究显示,PLGC早期即有新血管生成,且其数量随着胃黏膜病变程度加重而随之增多^[14]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是诱导新血管生成的主要介质,二者可对血管生成发挥叠加或协同作用。PI3K/Akt信号通路在PLGC异常激活后可以从蛋白水平上调HIF-1 α 表达水平,高表达的HIF-1 α 能够进一步结合下游靶基因VEGF的转录起始位点,使其处于激活状态^[15]。VEGF作为机体内作用最强的一种促血管生成因子,能够与血管内皮生长因子受体1和2进行特异性结合,通过促进血管内皮细胞增殖、迁移以及增加血管通透性等多种途径诱导血管生成^[16]。然而由于新生血管存在结构异常和功能缺陷,使得血流灌注低下,氧气输送不充分,导致血管生成过程不断反复恶性循环,进而加促了PLGC向胃癌转化。由此可知,PI3K/Akt信号通路可通过促进血管生成影响PLGC的演变。

1.3 调节自噬水平

自噬是细胞内的一种保护性生物过程,可通过溶酶体途径清除和降解受损的细胞器或蛋白质,进而维持细胞内环境的稳态,当自噬水平出现异常时可以导致多种疾病的发生发展。研究显示,在PLGC演变过程中自噬活性处于抑制状态,而其发生机制与PI3K/Akt信号通路异常激活关系密切^[17]。Akt被PI3K活化后能够促使下游靶点哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)磷酸化激活,而mTOR复合体1是自噬阶段的重要负调控因子,其能够抑制自噬关键因子微管相关蛋白1轻链3(microtubule associated protein 1 light chain 3, LC3)、自

噬效应蛋白 1 (autophagy effector protein 1, Beclin-1) 等活性水平,致使自噬体形成及其与溶酶体合成过程被阻断,异常增殖细胞不能被有效清除,同时伴有炎症因子等有害物质积累,导致胃黏膜损伤加剧,进而促使 PLGC 向胃癌转变^[18]。综上可知,PI3K/Akt 信号通路可通过抑制自噬水平影响 PLGC 的进程。

1.4 调节细胞凋亡

细胞凋亡是一种受调控的细胞程序性死亡形式,其对于维持组织细胞的稳态发挥着重要作用。B 淋巴细胞瘤 (B-cell lymphoma, Bcl)-2 能够延长细胞的生存周期,属于凋亡抑制因子,而 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 属于促凋亡因子,在细胞凋亡过程中发挥着关键调节作用^[19]。半胱天冬酶 (cysteine aspartate-specific proteinase, Caspase) 作为一种重要的效应酶,能够有效促进细胞分解和诱发细胞凋亡。PI3K/Akt 信号通路是调节细胞凋亡的一条关键通路,研究显示,该通路在 PLGC 异常激活后可阻断胃上皮细胞凋亡发生,致使异常细胞持续增殖并向胃癌演变^[20]。该过程主要涉及以下作用机制^[21-22]:①Akt 通过直接磷酸化下游促凋亡因子 Bax 中的 Ser184 位点,进而阻滞 Bax 构象改变和激活,致使细胞凋亡过程被抑制;②Akt 通过诱导 Caspase-9 前体磷酸化并使其失活,进而抑制促凋亡蛋白 Caspase-3 的活性水平,有效阻断细胞凋亡过程发生。由上可知,PI3K/Akt 信号通路可以通过抑制细胞凋亡影响 PLGC 的发生发展。

1.5 调节糖酵解

糖酵解作为肿瘤组织的一种特有代谢方式,能够为肿瘤的快速生长增殖提供所需能量。研究显示^[23],在 PLGC 演变过程中亦伴有糖酵解发生,而其发生机制与 PI3K/Akt 信号通路异常激活密切相关。PLGC 阶段持续高水平的胃黏膜炎症反应可以使细胞代谢增强,氧气消耗增加,导致胃黏膜形成缺氧微环境,在该病理环境下异常活化的 Akt 可使糖酵解关键信号因子 HIF-1 α 表达升高,高表达的 HIF-1 α 能够识别和作用于激素反应元件结合域,促使乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA)、单羧酸转运蛋白 (monocarboxylate transporter, MCT) 1、MCT4 等糖酵解相关靶基因转录激活,驱动糖酵解过程发生,其能够为胃上皮细胞给予充足的能量供应,致使异常细胞持续快速增殖,进而加促 PLGC 恶性发展^[24-25]。由此可知,PI3K/Akt 信号通路可通过促进糖酵解影响 PLGC 的进程。

1.6 调节氧化应激

氧化应激是机体内氧化系统和抗氧化系统平衡失调而导致的一种细胞应激及损伤过程,其被认为是诱导 PLGC 病理发生的重要原因之一。氧化应激产生的活性氧能够直接或间接作用于胃上皮细胞,引起细胞内脂质、蛋白质、核酸等大分子损伤,致使细胞结构被破坏,进而诱发基因异常突变,导致 PLGC 发生恶性演变^[26]。PI3K/Akt 信号通路在调控机体内氧化应激水平发挥着关键作用。研究显示^[27],抑制 PI3K/Akt 信号通路异常激活,可显著升高 PLGC 大鼠超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSHPx) 活性水平,同时降低脂质过氧化终产物丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量,使得 PLGC 大鼠体内抗氧化能力增强,有效改善胃黏膜损伤和病变程度。综上可知,PI3K/Akt 信号通路可以通过促进氧化应激影响 PLGC 的演变。

2 中药靶向调控 PI3K/Akt 信号通路干预 PLGC

2.1 中药活性成分

中药活性成分是中药在机体内发挥作用的直接物质基础,也是当前对于中药研究的重要途径之一。研究显示,小檗碱、人参皂苷 Rg3、党参低聚糖、黄连碱等活性成分能够通过调控 PI3K/Akt 信号通路对 PLGC 发挥有效干预作用^[7]。

小檗碱又称黄连素,是从毛茛科植物黄连中分离出的一种季铵类生物碱,具有抗炎、抗肿瘤、免疫调节等广泛药理活性。TONG 等^[28] 研究显示,PLGC 大鼠经小檗碱高剂量组 (28 mg·kg⁻¹) 干预后,PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 蛋白水平明显降低 (均 $P < 0.05$),同时,TNF- α 、IL-8、IL-1 β 和 IL-6 表达均显著下调 (均 $P < 0.05$),表明小檗碱可以通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活,减少炎症因子释放,使胃黏膜炎症反应减轻,进而延缓 PLGC 进展。

人参皂苷 Rg3 是五加科植物人参干燥根茎中的一种四环三萜皂苷单体,具有镇痛、抗肿瘤等药效活性。LIU 等^[29] 研究发现,经人参皂苷 Rg3 低、高剂量组 (5、10 mg·kg⁻¹) 干预后,PLGC 基因小鼠体内 PI3K、p-Akt、HIF-1 α 、LDHA 和己糖激酶 II 蛋白表达均显著下降 (均 $P < 0.01$),提示人参皂苷 Rg3 可以通过抑制 PI3K/Akt 信号通路激活,阻断糖酵解过程发生,进而有效干预 PLGC 进程。

党参低聚糖是桔梗科植物党参根部的一种菊粉型果聚糖,具有抗肿瘤、改善胃肠功能等药理特性。

闫巧等^[27]研究显示,给予党参低聚糖低、高剂量组(0.15、0.6 g·kg⁻¹)干预 PLGC 大鼠后,PI3K、p-Akt 蛋白表达水平均显著下降(均 $P < 0.05$)(模型组、低剂量组、高剂量组的 PI3K 表达水平分别为 1.35 ± 0.07 、 1.11 ± 0.09 和 1.06 ± 0.05 ,模型组、低剂量组、高剂量组的 p-Akt 表达水平分别为 1.64 ± 0.08 、 1.24 ± 0.23 和 1.12 ± 0.09),同时 Bcl-2/Bax 比值显著降低($P < 0.01$)(模型组、低剂量组、高剂量组的 Bcl-2/Bax 比值分别为 1.85 ± 0.13 、 1.21 ± 0.14 和 1.03 ± 0.08),而 Caspase-3 蛋白水平明显升高($P < 0.05$)(模型组、低剂量组、高剂量组的 Caspase-3 蛋白水平分别为 0.54 ± 0.10 、 0.81 ± 0.10 和 0.94 ± 0.04),上述结果表明党参低聚糖可以通过阻断 PI3K/Akt 信号传导,促进异常细胞凋亡,修复黏膜超微结构病变,进而截断甚或逆转 PLGC 演变。

黄连碱是毛茛科植物黄连干燥根茎中的一种异喹啉类生物碱,具有抑菌、抗炎、抗肿瘤等药理作用。王杰等^[30]研究显示,将黄连碱高剂量组(50 mg·kg⁻¹)对 PLGC 大鼠进行干预后,PI3K、Akt 和 mTOR mRNA 表达水平均降低(均 $P < 0.05$)(模型组和高剂量组的 PI3K 表达水平分别为 1.23 ± 0.16 和 0.88 ± 0.09 ; Akt 分别为 1.20 ± 0.16 和 0.88 ± 0.15 ; mTOR 分别为 1.21 ± 0.11 和 0.88 ± 0.10),而自噬关键因子 Beclin-1 和 LC3-II mRNA 表达明显升高(均 $P < 0.05$)(模型组和高剂量组的 Beclin-1 分别为 0.83 ± 0.15 和 1.00 ± 0.10 ; LC3-II 分别为 0.87 ± 0.13 和 1.07 ± 0.12),同时电镜下可见自噬体和溶酶体数量增多,以上证实黄连碱可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,增强自噬活性水平,清除异常细胞增殖,进而有效阻断甚或逆转 PLGC。

2.2 中药复方

中药复方不仅可针对 PLGC 本虚标实、虚实夹杂的病机特征进行论治,而且还能通过调控 PI3K/Akt 信号通路改善胃黏膜病理改变,有效延缓 PLGC 进展。当前,对于中药复方开展了较多研究,包括芪灵方、参白颗粒、香砂六君子汤、胃痞消、健脾化痰解毒方、制萎扶胃丸等。

芪灵方由黄芪、薏苡仁、灵芝、石见穿、白花蛇舌草等组成,全方共奏健脾补中,除湿散结之功效。黄项鸣等^[31]研究发现,经芪灵方中剂量组(7.6 g·kg⁻¹)干预后,PLGC 大鼠血清中 PI3K、Akt、IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 表达水平分别为

(606.30 ± 36.11)、(16.85 ± 2.97)、(115.10 ± 8.78)、(29.00 ± 1.02)和(145.40 ± 37.65) ng·L⁻¹,均显著低于模型组的(880.10 ± 30.35)、(23.06 ± 1.80)、(137.10 ± 16.61)、(36.82 ± 3.63)和(191.70 ± 30.18) ng·L⁻¹(均 $P < 0.05$),这表明芪灵方能够有效抑制 PLGC 大鼠 PI3K/Akt 信号通路过度激活,下调 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 表达水平,通过减轻炎症反应,改善胃黏膜病变程度,进而有效延缓疾病进程。

参白颗粒由柴胡、莪术、太子参、紫苏梗、薏苡仁等组成,全方共奏健脾理气,活血解毒之功效。临床研究显示,PLGC 患者经参白颗粒干预 12 周后胃黏膜萎缩、异型增生程度和范围较治疗前均明显减小(均 $P < 0.05$),其作用机制可能为参白颗粒通过阻断 PI3K/Akt/mTOR 信号传导,逆转 Beclin-1、LC3-II 和 p62 蛋白异常表达(治疗前和治疗后的 Beclin-1 蛋白表达水平分别为 0.32 ± 0.01 和 0.38 ± 0.02 ; LC3-II 分别为 0.27 ± 0.01 和 0.29 ± 0.01 ; p62 分别为 0.32 ± 0.02 和 0.29 ± 0.02),致使机体自噬水平增强,进而发挥干预作用^[32]。

化浊解毒方由藿香、豆蔻、黄连、半枝莲、全蝎等组成,全方共奏健脾化浊,解毒散结之功效。王杰等^[33]研究显示,PLGC 大鼠经化浊解毒方中、高剂量组(18、36 g·kg⁻¹)干预后,模型组和中、高剂量组的 PI3K 蛋白水平分别为 0.76 ± 0.05 、 0.49 ± 0.08 和 0.49 ± 0.09 ; p-Akt 蛋白水平分别为 0.62 ± 0.12 、 0.40 ± 0.10 和 0.36 ± 0.08 ; Bcl-2 mRNA 表达水平分别为 1.59 ± 0.14 、 0.92 ± 0.14 和 0.72 ± 0.07 ,上述指标与模型组比较,中、高剂量组均明显下降(均 $P < 0.05$),以上提示化浊解毒方可通过阻断 PI3K/Akt 信号传导,抑制异常细胞增殖,促进细胞凋亡,进而延缓 PLGC 进展。

胃痞消由丹参、黄芪、白术、白花蛇舌草等组成,全方共奏健脾益气,化痰解毒之功效。张成哲等^[34]研究发现,经胃痞消高剂量组(19.8 g·kg⁻¹)干预后,PLGC 大鼠胃黏膜 PI3K、Akt、HIF-1 α 、LDHA 和 MCT4 mRNA 表达水平分别为 2.41 ± 0.54 、 2.86 ± 0.37 、 0.94 ± 0.33 、 1.65 ± 0.22 和 1.49 ± 0.39 ,均显著低于模型组的 4.72 ± 0.62 、 5.06 ± 0.44 、 1.79 ± 0.36 、 2.85 ± 0.46 和 2.18 ± 0.38 (均 $P < 0.05$),以上提示胃痞消可以通过抑制 PI3K/Akt 信号通路过度激活,阻断糖酵解异常能量供应,进而延缓 PLGC 恶性演变。

健脾化痰解毒方由三七、白术、黄芪、莪术、守宫等组成,全方共奏健脾补中,化痰解毒之功效。林琨

洋等^[35]研究发现,将健脾化痰解毒方低、高剂量组(3.75、15 g·kg⁻¹)对 PLGC 小鼠进行干预后,模型组、低剂量组和高剂量组的 p-Akt/Akt 蛋白表达水平分别为 1.669 ± 0.004、0.951 ± 0.002 和 0.819 ± 0.001;下游核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)表达水平分别为 0.50 ± 0.09、0.64 ± 0.03 和 0.90 ± 0.02;血红素加氧酶-1(heme oxygenase, HO-1)表达水平分别为 0.36 ± 0.05、0.57 ± 0.04 和 0.87 ± 0.03,低、高剂量组的 p-Akt/Akt 蛋白表达较模型组显著下降($P < 0.01$),而 Nrf2 和 HO-1 表达水平较模型组显著升高(均 $P < 0.05$),这表明健脾化痰解毒方可通过调控 Akt/Nrf2/HO-1 信号异常传导,抑制氧化应激,修复受损胃黏膜,进而干预疾病进展。

制萎扶胃丸由陈皮、乌梅、太子参、延胡索、麦芽等组成,全方共奏健脾和胃,益气养阴,通络定痛之功效。给予制萎扶胃丸中、高剂量组(0.84、1.67 g·kg⁻¹)干预 PLGC 大鼠后,模型组和中、高剂量组的 PI3K mRNA 水平分别为 5.88 ± 0.42、2.49 ± 0.43 和 1.88 ± 0.59;Akt mRNA 水平分别为 3.69 ± 0.87、1.62 ± 0.38 和 1.44 ± 0.18;HIF-1 α mRNA 水平分别为 3.88 ± 0.33、1.62 ± 0.50 和 1.40 ± 0.58;VEGF mRNA 水平分别为 2.76 ± 0.29、1.68 ± 0.32 和 1.36 ± 0.34,上述指标比较,中、高剂量组均显著低于模型组(均 $P < 0.05$),这表明制萎扶胃丸可通过阻断 PI3K/Akt 信号通路异常激活,抑制缺氧微环境下新血管生成,进而延缓 PLGC 向胃癌恶性演变^[36]。

3 讨论

胃癌的形成是一个多因素、多阶段的渐进性复杂过程,由于其发病机制未完全明确,故实施一级预防存在较大困难。PLGC 是胃黏膜癌变进程中的关键阶段和黄金转折点,及时有效干预该阶段对于降低胃癌发病率意义重大,同时也是胃癌二级预防的重要措施。PI3K/Akt 是一条参与多种生物学过程的信号通路,其在 PLGC 阶段异常激活后可通过调控炎症反应、血管生成、糖酵解、氧化应激等作用途径影响 PLGC 的发生发展。当前,中药活性成分、中药复方通过靶向调控 PI3K/Akt 信号通路治疗 PLGC 取得了较多成果,突显了其重要价值和广阔前景。然而现阶段研究仍存在一些不足需今后去完善:①借助中药指纹图谱、高通量筛选等技术,加大对中药活性成分或中药单体研究,为 PLGC 干预提供更多选择。②通过分离纯化技术、多组学技

术等方法明确中药复方发挥疗效的物质基础、作用靶点等信息,同时加深对作用机制的研究。③开展大样本、多中心的临床试验,一方面验证中医药的安全性,另一方面提高临床研究的证据级别。相信随着研究的深入和上述问题的完善,将会为中医药对 PLGC 的临床治疗和相关药物研发提供更好的服务。

参考文献:

- [1] ABEDINI F, AMJADI O, HEDAYATIZADEH-OMRAN A, et al. Serotonin receptors and acetylcholinesterase gene expression alternations: The potential value on tumor microenvironment of gastric cancer[J]. *Oncology*, 2023, 101(7): 415—424.
- [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] ZHONG Y L, WANG P Q, HAO D L, et al. Traditional Chinese medicine for transformation of gastric precancerous lesions to gastric cancer: A critical review [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15(1): 36—54.
- [4] AKBARI M, KARDEH B, TABRIZI R, et al. Incidence rate of gastric cancer adenocarcinoma in patients with gastric dysplasia: A systematic review and Meta-analysis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53(10): 703—710.
- [5] SHICHIJO S, HIRATA Y, NIKURA R, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after helicobacter pylori eradication [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 84(4): 618—624.
- [6] 邹嘉仪, 林婉宜, 霭嘉琪, 等. 健脾化痰解毒法治疗胃癌前病变的复杂网络分析[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2025, 27(8): 2226—2243.
- [7] 王萧萧, 何玲燕, 吴国水. 中药靶向治疗胃癌前病变的研究进展及其作用机制[J]. *中药材*, 2023, 46(6): 1585—1588.
- [8] 陈婷. PI3K/AKT 信号通路中 PI3K 与 AKT 在萎缩性胃炎及胃癌中的表达[D]. 青海 西宁: 青海大学, 2022.
- [9] 贾福运, 高晟玮, 马佳乐, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中医药治疗胃癌作用机制的研究进展[J]. *环球中医药*, 2022, 15(1): 165—172.
- [10] 李俊娇, 刘先勇, 孟春芹. 基于 Correa 级联探讨健脾化痰方治疗胃癌前病变疗效以及对患者炎症因子表达影响研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2024, 29(1): 68—73.
- [11] ALIKHANI M, ESMAEILI M, TASHAKORIPOUR M, et al. Alteration in serum levels of tumor necrosis factor alpha is associated with histopathologic progression of gastric cancer [J]. *Iran Biomed J*, 2023, 27(1): 72—78.
- [12] DING L, SONTZ E A, SAQUI-SALCES M, et al. Interleukin-1 β suppresses gastrin via primary cilia and induces antral hyperplasia [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(5): 1251—1266.
- [13] BACKERT S, LINZ B, TEGTMEYER N. Helicobacter pylori-induced host cell DNA damage and genetics of gastric cancer

- development [J/OL]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2023, 444: e185—e206. 2024 - 01 - 18 [2024 - 11 - 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38231219/>.
- [14] 祁向争,姬壮壮,马志豪,等. 五丹胃福颗粒对胃癌前病变大鼠细胞因子影响的实验研究[J]. 辽宁中医杂志,2022,49(5): 189—191.
- [15] ALSAEGH M A, SHETTY S R, MAHMOUD O, *et al.* The expression of HIF - 1 α and VEGF in radicular cysts and periapical granulomas [J]. *Eur J Dent*, 2025, 19(2): 531—539.
- [16] JIANG D, QI Z, XU Z Y, *et al.* F13B regulates angiogenesis and tumor progression in hepatocellular carcinoma *via* the HIF - 1 α /VEGF pathway [J]. *Biomol Biomed*, 2024, 25(1): 189—209.
- [17] 张家祥,周永学,闫曙光,等. 缺氧诱导的线粒体自噬与糖代谢重编程对胃癌前病变影响的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(10): 1007—1015.
- [18] 封壮壮,宋瑞平,豆鹏程,等. 基于 mTOR/Beclin1/LC3 信号轴探讨制萎扶胃丸对胃癌前病变大鼠胃窦组织自噬的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(4): 361—370.
- [19] ALAM S, MOHAMMAD T, PADDER R A, *et al.* Thymoquinone and quercetin induce enhanced apoptosis in non - small cell lung cancer in combination through the Bax/Bcl2 cascade [J]. *J Cell Biochem*, 2022, 123(2): 259—274.
- [20] CHAUHAN A, YADAV M, CHAUHAN R, *et al.* Exploring the potential of ellagic acid in gastrointestinal cancer prevention; Recent advances and future directions [J]. *Oncol Ther*, 2024, 12(4): 685—699.
- [21] AHMED S A, MENDONCA P, ELHAG R, *et al.* Anticancer effects of fucoxanthin through cell cycle arrest, apoptosis induction, angiogenesis inhibition, and autophagy modulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 16091.
- [22] SANGAWA A, SHINTANI M, YAMAO N, *et al.* Phosphorylation status of Akt and caspase - 9 in gastric and colorectal carcinomas [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(6): 3312—3317.
- [23] ZHANG J X, BAO S C, CHEN J, *et al.* Xiaojianzhong decoction prevents gastric precancerous lesions in rats by inhibiting autophagy and glycolysis in gastric mucosal cells [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2023, 15(3): 464—489.
- [24] 王晓龙,宋瑞平,豆鹏程,等. 中药基于缺氧微环境调控糖代谢重编程干预胃癌前病变研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(9): 179—184.
- [25] 潘华峰,袁冬生,刘伟,等. 健脾化痰解毒方抑制 PI3K/AKT/HIF-1 α 通路阻断胃癌前病变恶性进展的机制[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 2786—2790.
- [26] CHEN B, DONG X, ZHANG J, *et al.* Effects of oxidative stress regulation in inflammation - associated gastric cancer progression treated using traditional Chinese medicines; A review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(46): e36157. 2023 - 11 - 17 [2024 - 11 - 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37986311/>.
- [27] 闫巧,崔方,李文,等. 党参低聚糖通过抑制 PI3K/AKT/HIF - 1 α 通路改善胃癌前病变大鼠胃粘膜损伤[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(3): 49—59.
- [28] TONG Y, LIU L, WANG R, *et al.* Berberine attenuates chronic atrophic gastritis induced by MNNG and its potential mechanism [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: e644638. 2021 - 03 - 25 [2024 - 11 - 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33841162/>.
- [29] LIU W, PAN H F, YANG L J, *et al.* Panax ginseng C. A. Meyer (Rg3) ameliorates gastric precancerous lesions in atp4a - / - mice *via* inhibition of glycolysis through PI3K/AKT/miRNA - 21 pathway [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: e2672648. 2020 - 01 - 31 [2024 - 11 - 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32076440/>.
- [30] 王杰,杜朋丽,董佳琪,等. 黄连碱对慢性萎缩性胃炎大鼠 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(18): 117—124.
- [31] 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.
- [32] 张忠绵,黄佳钦,贺柏翔,等. 参白颗粒对胃癌前病变患者胃黏膜上皮细胞自噬与凋亡的调控作用[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(10): 1052—1059.
- [33] 王杰,马虹宇,高云霄,等. 化浊解毒方对慢性萎缩性胃炎大鼠的保护作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(3): 348—354.
- [34] 张成哲. 胃癌消调控胃癌前病变大鼠有氧糖酵解代谢的信号通路研究[D]. 广东 广州:广州中医药大学, 2018.
- [35] 林琨洋. 健脾化痰解毒方介导 AKT/Nrf2/HO - 1 信号通路逆转胃癌前病变机制研究[D]. 广东 广州:广州中医药大学, 2021.
- [36] DOU P, SONG R, FENG Z, *et al.* Network pharmacology and experimental verification; Unraveling zhiwei fuwei pills' s role and mechanism in angiogenesis of precancerous lesions of gastric cancer [J/OL]. *Hum Exp Toxicol*, 2024, 43: e9603271241281159. 2024 - 09 - 20 [2024 - 11 - 07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39244670/>.

(收稿日期 2024 - 11 - 18)