DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.11.035

半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎的机制研究进展

王军丽[1],陈一斌[2]
(1.福建中医药大学,福建 福州 350000;2.福建中医药大学附属厦门中医院,福建 厦门 361000)

摘要:慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis,CAG)是消化系统的常见疾病,其发病率在各种胃病中居首位,临床以上腹饱胀、疼痛、泛酸及恶心呕吐等为主要表现,该病的发生与幽门螺杆菌(helicobacter pylori,Hp)感染、饮食和环境因素、自身免疫、胆汁反流等有关,其中以幽门螺杆菌感染者最多。目前西医治疗CAG以多药合用的对症治疗为主,虽能取得一定效果,但不良反应明显,长期使用容易产生耐药性。而中医药具有多组分、多靶点、多通道等优势,在CAG的预防和治疗中疗效显著。通过检索查阅CNKI、万方、PubMed等数据库相关文献,对半夏泻心汤治疗CAG理论基础和作用机制进行归纳与梳理,以期为半夏泻心汤在防治CAG中提供重要的参考和理论依据。

关键词:半夏泻心汤;慢性萎缩性胃炎;作用机制;综述
中图分类号:R289.5;R259.733.2 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)11-0176-06

Research Progress on Mechanism of Banxia Xiexin Decoction(半夏泻心汤) in Treatment of Chronic Atrophic Gastritis

WANG Junli[1],CHEN Yibin[2]
(1.Fujian University of Traditional Chinese Medicine,Fuzhou 350000,Fujian,China;
2.Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Fujian University of Chinese Medicine,Xiamen 361000,Fujian,China)

基金项目:国家中医药管理局吴耀南全国名老中医药专家传承工作室项目(国中医药人教函〔2022〕75号)
作者简介:王军丽(1999-),女,甘肃天水人,硕士在读,研究方向:脾胃病的中医临床治疗。
通讯作者:陈一斌(1972-),男,福建莆田人,主任医师,硕士研究生导师,学士,研究方向:脾胃病的中医临床治疗。E-mail:chenyb2004@163.com。

[14] 张芸,魏俊雯,徐若然,等. 中医药治疗炎症相关性结直肠癌研究进展[J]. 陕西中医药大学学报,2022,45(5):171-174.
[15] WANG X Y,SAUD S M,ZHANG X W,et al. Protective effect of Shaoyao Decoction against colorectal cancer via the Keap1-Nrf2-ARE signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol,2019,241:111981.
[16] 赖曼,李娟,李瑶,等. 芍药汤加减联合FOLFOX6方案、常规治疗对湿热蕴结型结直肠癌术后辅助化疗患者的临床疗效[J]. 中成药,2022,44(9):2834-2838.
[17] 杨大宁,刘金娟. ROS在肿瘤发生及抗肿瘤药物中的调控作用[J]. 中国细胞生物学学报,2021,43(5):1082-1089.
[18] PERILLO B,DI DONATO M,PEZONE A,et al. ROS in cancer therapy:the bright side of the moon[J]. Exp Mol Med,2020,52(2):192-203.
[19] SCHERZ-SHOUVAL R,ELAZAR Z. Regulation of autophagy by ROS:physiology and pathology[J]. Trends Biochem Sci,2011,36(1):30-38.
[20] 付溶川,周涛,赵学荣,等. 结直肠癌中信号通路的研究进展[J]. 承德医学院学报,2024,41(3):234-239.
[21] 郑烈,段盛蕾,戴彦成. 芍药汤介导不同信号通路治疗溃疡性结肠炎作用机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(5):24-28.
[22] 王晓燕,张曦文,李卫东,等. 基于PI3K/AKT/mTOR信号通路探讨中医药通过活性氧介导的内质网应激调控细胞自噬和凋亡抑制结肠癌转移的研究概况[J]. 中华中医药学刊,2019,37(1):40-44.
[23] 周佳丽,姜虎,蒋丽娜. 内质网应激诱导内质网自噬的分子机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2024,40(6):788-796.
[24] WANG X Y,SAUD S M,WANG F,et al. Protective effect of ShaoYao decoction on colitis-associated colorectal cancer by inducing Nrf2 signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol,2020,252:112600.
[25] LIN X C,YI Z Y,DIAO J X,et al. ShaoYao decoction ameliorates colitis-associated colorectal cancer by downregulating proinflammatory cytokines and promoting epithelial-mesenchymal transition[J]. J Transl Med,2014,12:105.
[26] ZHENG W,XIE W W,YIN D Y,et al. ATG5 and ATG7 induced autophagy interplays with UPR via PERK signaling[J]. Cell Commun Signal,2019,17(1):42.
[27] COTZOMI-ORTEGA I,AGUILAR-ALONSO P,REYES-LEYVA J,et al. Autophagy and its role in protein secretion:implications for cancer therapy[J]. Mediators Inflamm,2018,2018:4231591.
[28] HUANG Z Y,GAN S,ZHUANG X R,et al. Artesunate inhibits the cell growth in colorectal cancer by promoting ROS-dependent cell senescence and autophagy[J]. Cells,2022,11(16):2472.
[29] 郅强,张楠,冯光玲,等. 中医药通过调控自噬治疗结直肠癌的研究进展[J]. 中成药,2024,46(5):1583-1588.
[30] LI X H,HE S K,MA B Y. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer[J]. Mol Cancer,2020,19(1):12.
[31] 徐经纬,郭克磊,孟庆良,等. 基于PI3K/AKT/mTOR信号轴探讨桂枝芍药知母汤干预类风湿关节炎大鼠自噬的作用机制[J]. 中国医院药学杂志,2024,44(13):1502-1507.

Abstract: Chronic atrophic gastritis (CAG) is a common disease of the digestive system, and its incidence ranks first among various gastric diseases, with epigastric fullness, pain, pantothenic acid, nausea and vomiting as the main clinical manifestations, and the occurrence of this disease is related to Helicobacter pylori (Hp) infection, dietary and environmental factors, autoimmunity, bile reflux, etc., among which Hp infection is the most. At present, the treatment of CAG in Western medicine is mainly based on the symptomatic treatment of multi-drug combination, although it can achieve certain effects, but the adverse reactions are obvious, and long-term use is easy to develop drug resistance. Traditional Chinese medicine (TCM) has the advantages of multi-component, multi-target and multi-channel, and has significant efficacy in the prevention and treatment of CAG. This article summarized and sorted out the theoretical basis and mechanism of Banxia Xingxin Decoction in the treatment of CAG by searching and reviewing the relevant literature of CNKI, Wanfang, PubMed and other databases, in order to provide an important reference and theoretical basis for Banxia Xiexin Decoction in the prevention and treatment of CAG.

Keywords: Banxia Xiexin Decoction (半夏泻心汤); chronic atrophic gastritis; mechanism of action; review

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)指胃黏膜反复受损致固有腺体减少甚至消失,或伴肠腺化生和假幽门腺化生为特征的慢性消化系统疾病[1],发病率随着年龄的增长而升高[2],其发病与幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染、饮食习惯、环境条件、自身免疫反应、胆汁反流等因素密切相关,目前认为 Hp 感染是其最主要的发病原因,文献报道 Hp 阳性患者发生 CAG 的风险比 Hp 阴性患者高 2.4 倍[3]。如果不及时治疗,CAG 可能会进展为胃癌(gastric carcinoma, GC),常给患者精神和健康带来严重影响。西医主要以根除 Hp、保护胃黏膜以及促进胃肠动力等对症治疗为主,多药合用,虽能取得良好疗效,但会增加药物的不良反应,而且长期使用容易产生耐药性,不能从根本上改善患者的生活质量。中医药在 CAG 的治疗过程中具有疗效突出,不良反应少等优势。仲景名方半夏泻心汤原为治疗寒热错杂之痞证而设,近年来国内外研究发现,半夏泻心汤可以通过多种途径治疗 CAG,基于此,该综述总结了近年来半夏泻心汤治疗 CAG 的理论基础和作用机制,以期为临床治疗 CAG 提供重要的参考。

1 半夏泻心汤治疗 CAG 的理论基础

CAG 中医古籍未载其名,然观其症,可将之归属于中医学“胃脘痛、痞满、呕吐、嘈杂”等范畴。CAG 的发生,多由气滞、寒凝、热郁、湿阻、血瘀等损伤脾胃,导致脾胃升降失司,即出现胃痛,痞满之象,日久则脾胃虚弱,易招致病邪内侵,故容易形成虚实夹杂,寒热错杂之证。可见,脾胃升降失司是 CAG 的核心病机,寒热错杂是其重要的病理表现,故 CAG 的治疗宜调理脾胃升降,平调寒热。《类证治裁·痞满》谓:“痞虽虚邪,然表气入里,热郁于心胸之分,必用苦寒为泻,辛甘为散,诸泻心汤所以寒热共用也”,指出可以用泻心汤类平调寒热。

半夏泻心汤首次出现于《伤寒论》中,本为少阳证误下后,邪陷心下,胃气呆滞,湿浊壅聚,而出现呕吐,肠鸣,下利之痞证所设。该方由半夏、黄连、干姜、人参、炙甘草、黄芩、大枣七味药组成。方中半夏燥湿化痰,和胃降逆消痞。黄芩黄连苦寒泻热。干姜辛温暖脾化饮,与芩、连相配伍,辛开苦降,宣降结气以消痞。人参、大枣、甘草补中,以复脾升胃降之职。诸药共奏辛开苦降,和胃消痞之功。作为辛开苦降之代表方,临床上主要用于治疗寒热错杂之消化系统疾病,如慢性胃炎、溃疡性结肠炎等,其中在 CAG 的治疗中最为常见。

现代药理学研究证实,半夏泻心汤主要通过其有效化学成分发挥治疗作用。其中半夏中的半夏多糖、生物碱、β-谷甾醇等均有一定的抗氧化活性,半夏多糖还具有抗肿瘤的作用[4]。李泽森等[5]发现干姜可上调小鼠超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)水平及抑制促炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-6 的表达,减弱氧化应激和炎症反应。黄芩苷可以激活相关信号通路发挥抗氧化作用[6]。人参皂苷可以提高调节免疫蛋白 IgG、IgA、IgM 水平,抑制成纤维细胞生长因子(basic fibrobiast growth factor, bFGF)蛋白表达,提高 CAG 大鼠免疫功能,降低炎症水平[7]。大枣多糖可提高机体免疫功能[8]。甘草酸通过降低血清肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor, TNF-α)的含量来减轻胃黏膜的炎症反应[9]。黄连素、黄芩素可以抑制促炎细胞因子的表达,抑制炎症反应,保护胃黏膜[10-11]。此外,黄连碱、小檗碱能抑制脲酶活性,抑制 Hp,从而发挥治疗 CAG 的作用[12]。也有研究证实,甘草酸、人参皂苷、黄连碱具有促细胞凋亡的作用,可以延缓 CAG 发展为 GC 的进程[13]。综上,通过对半夏泻心汤方证基础和药理作用分析,均为半夏泻心汤治疗 CAG 提供了坚实的理论基础。

2 半夏泻心汤治疗 CAG 的作用机制

2.1 抑制炎症反应

炎症是一个复杂的过程,涉及各种不同的细胞和多种分子。既往研究表明,胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)与全身炎症细胞因子(比如 IL-6、IL-8、IL-10、IL-1β、IL-17 等)及 TNF-α 之间有着密切的关联[14]。相关文献报道,IL-8 基因的遗传多态性会影响泌酸性 CAG 和 GC 严重程度[15]。IL-10、IL-1β 及 TNF-α 会增加 Hp 感染的风险,从而更易导致 CAG 及 GC 的发生[16]。IL-6、IL-17 在胃黏膜组织中的表达与炎症程度呈正相关,胃黏膜中的持续炎症反应被认为是 CAG 发展为胃癌的初始驱动因素[17]。有研究表明,单独使用选择性环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂塞来昔布治疗 CAG 可以起到有益的效果[18]。因此,抑制胃黏膜的炎症反应对于防治 CAG 及延缓其向 GC 的转变可能起着重要作用。

钮国英[19]探究半夏泻心汤加减治疗 Hp 相关性胃炎的疗效及其对胃蛋白酶原 I(Pepsinogen, PGI)、TNF-α 的影响,结果发现,半夏泻心汤加减联合三联疗法总有效率高于单纯三联疗法,且可以降低 TNF-α、PGⅠ水平,减少炎性因子释放,从而加快胃黏膜功能的恢复。李晶等[20]通过研究发现,半夏泻心汤可以降低 IL-6、C 反应蛋白(C-reactiveprotein, CRP)等因子水平。李慧臻等[21]发现半夏泻心汤及四联杀菌法可通过调控趋化因子配体 9[Chemokine(C-X-C motif) ligand 9, CXCL9]、CXCL10,降低炎性因子 IL-17A、IL-6、IL-22 表达,发

挥治疗 CAG 的作用。综上所述,半夏泻心汤显示出良好的抗炎活性,对于 CAG 的治疗起到关键作用。

2.2 调节免疫功能

CAG 的发病机制十分复杂,目前尚未完全明确,但既往研究发现,其与胃黏膜免疫功能有着密切的关系[22]。胃黏膜免疫系统是人体免疫系统的重要组成部分,它通过先天免疫和适应性免疫来执行其免疫功能。一方面,当细菌和病毒等病原体入侵胃黏膜时,上皮细胞和先天免疫细胞会通过物理、化学和生物过程进行防御。另一方面,免疫细胞分泌的白细胞介素和趋化因子等细胞因子通过抗原呈递帮助 T 细胞和 B 细胞等淋巴细胞呈递抗原,进一步触发适应性免疫的发生[23]。有研究报道,在 CAG 中,$CD4^+$ T 细胞会攻击壁细胞,导致壁细胞和主细胞丢失,最终导致黏膜萎缩和缺乏[24],而调节免疫细胞(如嗜酸性粒细胞、M2 巨噬细胞、肥大细胞等)的下游募集和激活可减少 CAG 的发生[6]。Hp 感染可通过诱导先天免疫和适应性免疫,导致胃组织损伤。因此,维持胃黏膜的免疫平衡对于防治 CAG 可能具有重要意义。

李慧臻等[25]通过动物实验发现,半夏泻心汤可通过干预相关细胞因子的表达,调节调节性 T 细胞(regulatory T cells,Treg)/辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17,Th17)的免疫失衡,从而改善胃黏膜的免疫微环境,进而治疗 CAG。邓谦等[26]选取 160 例脾胃湿热型 CAG 患者作为研究对象,探讨半夏泻心汤加减对脾胃湿热型慢性萎缩性胃炎患者免疫功能与炎性因子水平的影响,结果表明,半夏泻心汤加减能显著提高 CAG 患者的 $CD3^+$、$CD4^+$ 百分比及 $CD4^+/CD8^+$ 比值,降低 $CD8^+$ 百分比,血清 IL-2、IL-6、TNF-α 水平,从而提高脾胃湿热型患者的临床疗效与免疫功能,降低机体炎症反应,进而缓解胃痛,恶心呕吐等临床症状。结合以上研究,表明半夏泻心汤可以通过调节胃黏膜免疫功能,从而保护胃黏膜,达到有效治疗 CAG 的作用。

2.3 调控细胞增殖与凋亡

胃上皮细胞通过维持细胞增殖和凋亡之间的平衡来维持生理过程。细胞凋亡的发生受到细胞内凋亡调节蛋白的调控,在已知的凋亡调节蛋白中,B 淋巴细胞瘤 2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)家族蛋白发挥着细胞凋亡"主开关"的作用,Bcl-2 为抗细胞凋亡的因子,Bcl-2 相关 X 蛋白基因(Bcl-2 associated X protein,Bax)为促进细胞凋亡发生的因子[27]。Bax 的表达与 CAG 症状的严重程度成正相关,而 Bcl-2 的表达下降,会增加异常细胞数目,使 CAG 病情趋向恶变[28]。此外,半胱氨酸蛋白酶-3(cysteine aspartate-specific protease 3,Caspase-3)在执行细胞凋亡和促进创伤愈合的过程中发挥着重要的作用[29]。因此,了解胃上皮细胞的增殖和凋亡的平衡对于防治 CAG 的发生及向 GC 的转变起着关键作用。

有研究表明半夏泻心汤可以通过调控有关信号通路来抑制胃黏膜上皮层细胞和固有层细胞的增殖并加速其凋亡,从而阻止胃黏膜的细胞发生突变[30]。此外,刘余等[31]研究证实半夏泻心汤可通过上调胃黏膜中 Bcl-2mRNA 表达,下调活化的凋亡执行因子 Caspase-3 的表达,抑制胃黏膜上皮细胞的过度凋亡,从而抵抗胃黏膜的应激性损伤。同时,符娇文等[32]采用 MNNG 结合情志刺激、饥饱失常法造模,观察大鼠一般状况、胃黏膜病理状况和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)、Bcl-2 蛋白表达情况,结果发现,半夏泻心汤组的体质量高于生理盐水组,大鼠机体黏膜没有萎缩,有明显的保护作用,半夏泻心汤组大鼠 EGFR、Bcl-2 蛋白表达量及表达率均低于生理盐水组,以此来诱使胃黏膜"病态"细胞凋亡,使细胞增殖和凋亡恢复平衡。综上,半夏泻心汤对于维持胃上皮细胞增殖和凋亡的平衡有重要作用。

2.4 辅助根除 Hp

Hp 是 I 类致癌物,Hp 感染为 CAG 最常见的病因[33]。有研究表明,Hp 感染后,其毒力因子细胞毒素相关蛋白 A(cytotoxin-associated protein A,CagA)与上皮细胞受体结合并刺激不同的信号通路,从而破坏胃上皮细胞的屏障。此外,Hp 释放的酶(即脲酶、磷脂酶)和空泡毒素相关蛋白 A(Vacuolating cytotoxin A,VacA)会损害胃黏膜,并刺激炎症和免疫反应,会导致胃上皮细胞发生凋亡[34]。因此根除 Hp 是治疗 CAG 的重要方法之一。西药根除 Hp 主要采用四联疗法,但是由于不良反应大,耐药性等问题未能取得良好的疗效。因此近年来中医药已成为一种有前途的辅助根除 Hp 的替代疗法。

既往研究表明,中药黄连、半夏、甘草、黄芩、丹参、陈皮、柴胡、木香、枳实、广藿香等具有明显的抑菌或杀菌作用[35-37]。刘紫薇[38]通过研究发现,半夏泻心汤加减联合四联治疗 Hp 相关性 CAG,与对照组(单纯四联疗法)相比可明显提高 Hp 根除率,且在胃脘痛、胃脘灼热、口苦等临床症状的改善方面也优于对照组。同时有研究发现,加味半夏泻心汤可能通过降低 CagA、VacA 水平,上调 PG-Ⅰ、PG-Ⅱ水平,来辅助根除 CAG 患者所感染的 Hp,改善胃黏膜功能[39]。综上,半夏泻心汤在辅助根除 Hp 方面有明确的疗效。

2.5 抗氧化应激

氧化应激是体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态。基础浓度的活性氧(reactive oxygen species,ROS)对于细胞功能的表现是不可或缺的,而过量的活性氧会对 DNA、脂质和蛋白质等细胞大分子造成损害,最终导致坏死和细胞凋亡。既往研究发现,当体内自由基增多时,细胞受到氧化作用,会形成多种过氧化产物,丙二醛(malonaldehyde,MDA)即是其中的代表。血清超氧化物歧化酶(SOD)是唯一可以消除 ROS 的酶,是防御氧化应激的关键成分[40]。有研究指出,CAG 大鼠胃黏膜组织存在着氧化应激损伤[41]。Hp 感染会通过产生 ROS 直接引起胃上皮细胞的氧化应激[42]。因此,减轻氧化应激可能对于保护胃黏膜及防治 CAG 有重要意义。

马会妙等[43]通过临床研究发现,半夏泻心汤可以降低 MDA、IL-6、TNF-α 水平,上调超氧化物歧化酶(SOD)水平,减轻氧化应激反应和炎症反应,从而保护胃黏膜,进一步达到治疗 CAG 的作用。石铖等[44]通过大鼠试验研究发现,半夏泻心汤可以通过维持氧化-抗氧化平衡来治疗 CAG,尤其以高剂量组作用明显。

2.6 调控 CAG 相关信号通路

2.6.1 FoxP3/RORγt 信号通路 转录因子叉头框蛋白 P3(forkhead box protein P3,FoxP3)是调节性 T 细胞(Treg)的重要调节因子[45]。Treg 细胞可以通过分泌白细胞介素-10、转化生长因子-β(Transforming growth factor-β,TGF-β)等免疫

细胞因子间接发挥免疫抑制作用[46-47]。此外,Treg 细胞上的淋巴细胞活化基因(lymphocyte - activation gene - 3,LAG - 3)也可与未成熟树突状细胞上的主要组织相容性复合体Ⅱ(major histocompatibility complex,MHC - Ⅱ)直接接触来发挥免疫抑制的作用[48]。维甲酸受体相关孤儿受体 γt(retinoid - related orphan nuclear receptor γt,RORγt)可以调控 Th17 的分化,而 Th17 能控制炎性因子 IL - 17 的产生介导免疫炎症反应[47]。综上,FoxP3 通过调控 Treg 介导免疫抑制,RORγt 通过调控 Th17 介导免疫炎性反应,两者作用相反,处于动态平衡,二者失衡则导致机体免疫力和抗炎能力下降,引发各种炎症性疾病[49]。既往研究表明,胃黏膜组织的炎症程度与 IL - 17、IL - 6 等因子的表达与呈正相关,且 Hp 感染性 CAG 与 FoxP3、RORγt 关系的失衡联系密切[17]。因此,FoxP3/RORγ 信号通路的平衡状态对维持胃黏膜稳态具有重要意义。

韦玉娜等[50]通过造模,研究半夏泻心汤对 CAG 的作用机制,研究发现,胃黏膜固有层腺体数量不同程度增加,凋亡细胞减少,尤其以低剂量组改善最为明显,干预可能与其下调大鼠胃黏膜 Foxp3、RoRγt 的 mRNA 表达及相关细胞因子的表达有关。此外,吴忠祥等[51]发现半夏泻心汤及其拆方还可通过下调血清中 IFN - γ[受转化生长因子 - β(transforming growth factor - β,TGF - β)的调控]的表达,调节细胞免疫来发挥保护胃黏膜的作用。

2.6.2 JAK2/STAT3 信号通路 Janus 激酶 2(recombinant janus kinase 2,JAK2)信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3,STAT3)信号通路与癌症、炎症和免疫有关,是一条应用十分广泛的通路。50 多种不同的前细胞因子受体会引起 JAK2/STAT3 的异常激活。当前细胞因子与其受体结合,JAK2 就通过转磷酸化诱导其自身激活,一旦被激活,JAK2 就会磷酸化特定酪氨酸上受体的细胞内尾部,这些尾部反过来充当转录因子 STAT 家族成员的对接位点[52]。CAG 发展到后期可能进展为 GC,既往文献报道,在 GC 中,JAK2/STAT3 信号通路被异常激活后会促进肿瘤细胞的增殖[53]。JAK2/STAT3 信号通路也是目前发现的炎症通路之一,当该通路被激活时可促进巨噬细胞释放 TNF - α、IL - 1β、IL - 6 等炎症因子[54]。有研究表明 JAK 抑制剂通过防止 JAK 蛋白磷酸化,从而减弱细胞内信号传导,其多在炎症性疾病中应用[55]。因此,抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活,对于 CAG 的防治及 CG 的发生可能有着重要意义。

研究发现,黄芪甲苷、人参皂苷可能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活,减轻炎症反应,提高免疫功能,保护胃炎小鼠的胃黏膜[56-57]。此外,董利洋等[58]发现,半夏泻心汤可以明显降低炎症因子 TNF - α、IL - 1β、IL - 6、MDA 水平,同时上调 Bax 等基因的表达,下调 Bcl - 2 基因的表达,从而抑制 JAK2、STAT3 的磷酸化,促进细胞凋亡,来达到治疗 CAG 的目的。

2.6.3 Wnt/β - catenin 信号通路 无翼样糖蛋白(winglessintegrated,Wnt)是富含半胱氨酸的糖蛋白,具有调节关键的细胞功能,包括增殖、分化、细胞凋亡等。β - 连环蛋白(β - catenin)主要通过积聚在细胞 - 细胞接触位点,促进细胞间的黏附[59]。在 Wnt/β - catenin 信号通路未激活时,β - catenin 的破坏复合物会磷酸化 β - 连环素,随后发生降解。当通路被激活时,会抑制糖原合成酶激酶 - 3β(glycogen synthase kinase - 3β,GSK - 3β)的活性,阻止下游分子的磷酸化,使 β - catenin 与细胞核中的相应受体结合,随后促进细胞增殖[60]。既往研究表明,Wnt 信号通路在调节正常胃黏膜的增殖、干细胞维持和稳态中起着至关重要的作用[61]。异常激活的 Wnt/β - catenin 信号通路会引起 β - catenin 在细胞核内明显累积,上皮细胞异常增殖,引起 CAG 的发生[62]。此外,Wnt/β - catenin 信号通路的传导也可以触发 Bax/Bcl - 2、TRAIL 及 Fasc 的启动来促进细胞凋亡,从而抑制癌症细胞的生长[63]。贾子琴等[64]通过动物试验发现,Wnt/β - catenin 信号转导通路异常活化参与胃炎的病理进程。又有研究发现,Hp 感染并发癌前病变的患者胃肠组织中 β - catenin 呈现高表达状态,Wnt/β - catenin 信号通路的作用可能成为治疗 CAG 的有前途的方式。

李灵[65]通过动物实验探究半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎大鼠 Wnt/β - catenin 信号通路的影响,结果发现,半夏泻心汤可以通过抑制 Wnt/β - catenin 信号通路的异常激活,从而抑制胃黏膜上皮层细胞和固有层细胞的增殖并加速其凋亡,进而阻止 CAG 的进一步发展,且在病理改变方面,高剂量组效果更优。

2.6.4 PI3k/AKT/mTOR 通路 PI3k/AKT/mTOR 信号通路在调节信号转导和细胞增殖、凋亡、代谢和血管生成等生物过程中发挥重要作用[66]。当受到某种刺激时,磷脂酰肌醇 3 - 激酶(phosphatidylinositol3 - kinase,PI3k)被激活,进而产生第二信使磷脂酰肌醇 3,4,5 - 三磷酸(phosphatidylinositol - 3,4,5 - triphosphate,PIP3),PIP3 随后募集并激活细胞质中的苏氨酸蛋白激酶 B(protein kinase B,PKB/AKT),从而使哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammaliantargetofrapamycin,mTOR)的活性增加,影响着细胞的代谢。AKT 磷酸化参与细胞代谢和凋亡的多个下游靶点,如激活 Bcl - 2 相关细胞死亡激动剂(BAD)从而加速细胞凋亡,来阻止肿瘤细胞的过度增殖。AKT 包含 3 种亚型 AKT1、AKT2 和 AKT3,既往研究表明,AKT1 在(包括胃在内的)许多组织中广泛表达[67]。因此,PI3K/AKT 信号通路在 CAG 的防治中可能具有重要的意义。

刘嘉诚等[68]通过动物实验发现中药半夏泻心汤通过影响 PLGC 大鼠胃黏膜组织微环境变化的 3 个关键环节,即 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中的启动子、调控器及效应子,从而影响并阻断 PLGC 的发生发展。此外,门凯龙[30]通过研究发现半夏泻心汤可以通过抑制 PI3K/AKT 细胞信号转导通路来抑制胃黏膜上皮层细胞和固有层细胞的增殖并加速其凋亡,从而阻止胃黏膜上皮层细胞和固有层细胞发生突变,高剂量半夏泻心汤在抑制 PI3K/AKT 通路方面优于低剂量组,还可以抑制胃黏膜的炎性反应,从而减少其萎缩。又有研究证实,黄芩苷可以激活磷脂酰肌醇 3 - 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)通路发挥抗氧化作用,也可降低促凋亡蛋白半胱氨酸蛋白酶 - 3(Caspase - 3)的表达,缓解细胞损伤[6]。

3 总结与展望

CAG 是消化系统的常见病,由于其发病周期长,易反复及并发症多,常给患者精神和健康带来严重影响。由于西药治疗的不良反应及耐药性等问题,未能取得满意的疗效。近年来,

中医药疗法在临床中有着广阔的应用前景，而且在 CAG 的防治方面取得了显著进展。基于此，此文通过检索查阅近年来数据库文献，总结和归纳了经典名方半夏泻心汤治疗 CAG 的相关机制，主要通过抑制炎症反应、调节免疫功能、调控细胞增殖与凋亡、辅助根除幽门螺杆菌、抗氧化应激和调控 CAG 相关信号通路等途径，发挥对 CAG 的预防和治疗作用，具有多成分－多靶点－多途径的特点。

虽然半夏泻心汤在 CAG 的治疗方面已经有一定的研究和应用，但是由于中药成分比较复杂，CAG 的发病机制又多样，所以该研究仍面临一些问题及挑战。首先，在理论基础研究方面，虽然药理学研究证实半夏泻心汤中许多中药的活性成分对于 CAG 的治疗有效，但其中有效的化学成分尚未在临床中推广应用，且各活性成分之间的作用关系也不清楚。其次，现有研究无论是临床试验还是动物实验，仍然存在样本量小等问题。此外，在分子学研究方面，对于有关分子靶点的作用机制研究仍然不够全面，且由于各途径之间的关系尚不清楚。因此，未来的研究应从药物与临床紧密结合出发，选择科学的研究方法，对有关分子途径进行重点、多方面的研究，这对明确半夏泻心汤治疗 CAG 的机制具有重要意义。

参考文献

[1] 殷苗苗，睢建亮，王梦蕾，等. 摩罗丹浓缩丸治疗慢性萎缩性胃炎的药效及作用机制[J]. 现代中医药，2024，44(2)：98－109.
[2] SIPPONEN P，MAAROOS H I. Chronic gastritis[J]. Scand J Gastroenterol，2015，50(6)：657－667.
[3] YIN Y，LIANG H L，WEI N，et al. Prevalence of chronic atrophic gastritis worldwide from 2010 to 2020：an updated systematic review and meta－analysis[J]. Ann Palliat Med，2022，11(12)：3697－3703.
[4] 张国玉，熊继东，魏家艳，等. 半夏化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 华西药学杂志，2024，39(1)：110－115.
[5] 李泽森，李承龙，温镇榕，等. 高良姜－干姜提取物对胃寒证模型小鼠抗胃寒的作用机制[J]. 广东医科大学学报，2023，41(6)：606－612.
[6] 吴钦钦，孙珊，严凤琴，等. 黄芩苷调控 PI3K/Akt 通路对过氧化氢诱导的内皮祖细胞损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志，2024，44(5)：1230－1236.
[7] 匡晓琴，郭凤繁，李卿. 人参总皂苷对萎缩性胃炎大鼠免疫球蛋白及 bFGF 蛋白的影响[J]. 中国老年学杂志，2023，43(16)：4022－4025.
[8] 李凤娇，李敬双，王一伦，等. 大枣多糖对小鼠淋巴细胞免疫调节作用的研究[J]. 粮油食品科技，2021，29(1)：141－147.
[9] 郭春秀，罗桂香，谭达全. 半夏泻心汤有效组分甘草酸对幽门螺杆菌相关性胃炎胃黏膜保护作用和对 TNF－α 影响的研究[J]. 新中医，2013，45(1)：144－146.
[10] 田华，闫平慧，张锋利. 黄连素对 Hp 相关性大鼠胃黏膜炎症及 ERK1/2 表达的影响[J]. 西部中医药，2019，32(8)：1－4.
[11] 田华，王小平，张峰利. 黄芩素对慢性萎缩性胃炎大鼠胃粘膜保护作用的实验研究[J]. 中医药通报，2015，14(5)：62－64.
[12] 谈丽华. 黄连中黄连碱及表小檗碱抗幽门螺杆菌作用机制研究[D]. 广州：广州中医药大学，2019.
[13] 张艳美，魏晶晶，朱中博，等. 半夏泻心汤防治 GC 作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2023，29(10)：65－72.
[14] PRIVITERA G，WILLIAMS J J，DE SALVO C. The importance of Th2 immune responses in mediating the progression of gastritis－associated Metaplasia to gastric cancer[J]. Cancers(Basel)，2024，16(3)：522.
[15] YE B D，KIM S G，PARK J H，et al. The interleukin－8－251 A allele is associated with increased risk of noncardia gastric adenocarcinoma in Helicobacter pylori－infected Koreans[J]. J Clin Gastroenterol，2009，43(3)：233－239.
[16] GOBERT A P，WILSON K T. Induction and regulation of the innate immune response in Helicobacter pylori infection[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol，2022，13(5)：1347－1363.
[17] 马健，王涛，马春红，等. 慢性胃炎病人 IL－17、IL－6 和 TGF－β1 的表达及意义[J]. 齐鲁医学杂志，2013，28(2)：139－141，144.
[18] WONG B C Y，ZHANG L，MA J L，et al. Effects of selective COX－2 inhibitor and Helicobacter pylori eradication on precancerous gastric lesions[J]. Gut，2012，61(6)：812－818.
[19] 钮国英. 半夏泻心汤加减治疗 Hp 相关性胃炎的疗效观察及其对血清 PGI、TNF－α 的影响[J]. 中国中医药科技，2023，30(2)：271－273.
[20] 李晶，王捷虹. 半夏泻心汤加减对幽门螺旋杆菌相关性萎缩性胃炎患者胃泌素、胃蛋白酶的影响[J]. 西部中医药，2023，36(9)：5－9.
[21] 李慧臻，王天麟，马佳乐，等. 半夏泻心汤对 Hp 阳性慢性萎缩性胃炎小鼠趋化因子 CXCL9、CXCL10 及炎性因子的影响[J]. 时珍国医国药，2021，32(10)：2316－2320.
[22] 代玉亭，陈佳永，胡志华，等. 霍山石斛对脾阴虚型慢性萎缩性胃炎大鼠免疫功能的影响[J]. 安徽中医药大学学报，2024，43(2)：67－72.
[23] NIE S R，YUAN Y. The role of gastric mucosal immunity in gastric diseases[J]. J Immunol Res，2020，2020：7927054.
[24] HALL S N，APPELMAN H D. Autoimmune gastritis[J]. Arch Pathol Lab Med，2019，143(11)：1327－1331.
[25] 李慧臻，王天麟，马佳乐，等. 基于 FoxP3/RORγt 免疫失衡探讨半夏泻心汤对幽门螺杆菌相关性胃炎小鼠免疫微环境的影响[J]. 时珍国医国药，2021，32(11)：2574－2578.
[26] 邓谦，周子力，高东梅，等. 半夏泻心汤加减对脾胃湿热型慢性萎缩性胃炎患者免疫功能与炎性因子水平的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志，2021(22)：13－16.
[27] 牛廷献，史智勇，姜进军. 凋亡相关基因 bcl－2 和 Bax 在大鼠应激性溃疡中的表达及作用[J]. 中国实验动物学报，2005，13(3)：170－172，197.
[28] 李长发. 健胃消痞汤联合雷贝拉唑对慢性萎缩性胃炎患者 EGF、Bcl－2、Bax 的影响[J]. 临床医学研究与实践，2021，6(20)：133－135.
[29] 王佐，吴正祥. Bcl－2 基因家族与胃肠道间质瘤关系的研究进展[J]. 安徽医药，2009，13(9)：1014－1016.
[30] 门凯龙. 不同剂量半夏泻心汤对 CAG 大鼠 PI_3K/AKT 通路的影响[D]. 济南：山东中医药大学，2019.
[31] 刘余，谭达全，罗桂香，等. 半夏泻心汤预防应激性胃黏膜损伤及对 Bcl－2 和 Caspase－3 的影响[J]. 湖南中医药大学学报，2015，35(5)：17－20.
[32] 符娇文，韩平，符贵超. 半夏泻心汤对胃癌前病变大鼠胃黏膜中

B 细胞淋巴瘤 -2 与表皮生长因子受体表达影响[J]. 四川中医,2018,36(12):50 -53.
[33] LAHNER E,CARABOTTI M,ANNIBALE B. Treatment of Helicobacter pylori infection in atrophic gastritis[J]. World J Gastroenterol,2018,24(22):2373 -2380.
[34] ALZAHRANI S,LINA T T,GONZALEZ J,et al. Effect of Helicobacter pylori on gastric epithelial cells[J]. World J Gastroenterol,2014,20(36):12767 -12780.
[35] 连大卫,许艺飞,任文康,等. 广藿香醇抑制幽门螺杆菌脲酶活性及其机制[J]. 中国中药杂志,2017,42(3):562 -566.
[36] 曲智威,温春阳,于明俊,等. 半夏泻心汤及 7 种单味中药对幽门螺杆菌耐药菌株的体外抑菌实验研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2015,23(8):543 -546.
[37] 荣茜,代鹏飞,邓林,等. 25 味常用清热解毒药提取物对猪源幽门螺杆菌的体外抑菌活性[J]. 浙江农业学报,2016,28(1):38 -43.
[38] 刘紫薇. 半夏泻心汤加减联合四联治疗脾胃湿热型 Hp 相关性 CAG 的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学,2023.
[39] 杨文君,王晶,刘二委. 加味半夏泻心汤对幽门螺杆菌相关性胃炎(脾胃湿热型)患者胃黏膜状态、细胞毒素相关蛋白 A 及空泡毒素 A 水平的影响[J]. 湖北中医杂志,2023,45(3):36 -38.
[40] PIZZINO G,IRRERA N,CUCINOTTA M,et al. Oxidative stress:harms and benefits for human health[J]. Oxid Med Cell Longev,2017,2017:8416763.
[41] 张玲,曾微微,羊章凯,等. 苓桂术甘汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜及 ADAM17/EGFR 通路影响研究[J]. 现代中西医结合杂志,2023,32(16):2233 -2240.
[42] HAN L,SHU X,WANG J. Helicobacter pylori -mediated oxidative stress and gastric diseases:a review[J]. Front Microbiol,2022,13:811258.
[43] 马会妙,马民凯,吴立国,等. 加减半夏泻心汤辅助治疗幽门螺杆菌相关性胃炎疗效及对胃肠激素、氧化应激及炎症状态的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(24):2681 -2685.
[44] 石铖,王茜,刘宇,等. 基于 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路探讨半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎大鼠的影响及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(20):31 -37.
[45] WANG J,GONG R N,ZHAO C Y,et al. Human FOXP3 and tumour microenvironment[J]. Immunology,2023,168(2):248 -255.
[46] OUYANG W J,O'GARRA A. IL -10 family cytokines IL -10 and IL -22:from basic science to clinical translation[J]. Immunity,2019,50(4):871 -891.
[47] TRAVIS M A,SHEPPARD D. TGF -β activation and function in immunity[J]. Annu Rev Immunol,2014,32:51 -82.
[48] LIANG B T,WORKMAN C,LEE J,et al. Regulatory T cells inhibit dendritic cells by lymphocyte activation gene -3 engagement of MHC class Ⅱ[J]. J Immunol,2008,180(9):5916 -5926.
[49] 齐云菲,牛明了,张龙江. 参苓白术散对溃疡性结肠炎大鼠 Th_{17}/Treg 免疫平衡的影响[J]. 中国民间疗法,2022,30(6):88 -92.
[50] 韦玉娜,罗旋特,艾军,等. 基于 FoxP3、RORγt 及相关细胞因子探讨半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎的干预机制[J]. 广西医学,2023,45(13):1577 -1583.
[51] 吴忠祥,贺龙刚,谭达全,等. 半夏泻心汤及其拆方对 Hp 感染小鼠胃黏膜保护作用的研究[J]. 湖南中医药大学学报,2010,30(5):23 -25.
[52] AGASHE R P,LIPPMAN S M,KURZROCK R. JAK:not just another kinase[J]. Mol Cancer Ther,2022,21(12):1757 -1764.
[53] 侯文静,崔渊博,孙晓燕,等. 粒细胞集落刺激因子及其受体通过 JAK2/STAT3 信号通路促进食管鳞状细胞癌细胞增殖、迁移和上皮间质转化[J]. 肿瘤学杂志,2024,30(2):91 -98.
[54] MORRIS R,KERSHAW N J,BABON J J. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway[J]. Protein Sci,2018,27(12):1984 -2009.
[55] MARCONI V C,RAMANAN A V,DE BONO S,et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID -19(COV -BARRIER):a randomised,double -blind,parallel -group,placebo -controlled phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med,2021,9(12):1407 -1418.
[56] 江晓涛,杨泽虹,王姝烨,等. 黄芪甲苷调控 JAK2/STAT3/CXCL12 信号通路抑制炎症细胞浸润改善小鼠胃炎的机制研究[J]. 广州中医药大学学报,2024,41(2):447 -456.
[57] 刘曦,罗晓松,孙涛. 人参皂苷 Rb1 对过敏性哮喘大鼠炎症反应、免疫功能及 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 中国老年学杂志,2024,44(2):367 -371.
[58] 董利洋,孔慧,罗娟,等. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探究半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎大鼠的影响[J]. 中医药导报,2023,29(3):5 -10.
[59] MILLER R K,HONG J Y,MUÑOZ W A,et al. Beta -catenin versus the other Armadillo catenins:assessing our current view of canonical Wnt signaling[J]. Prog Mol Biol Transl Sci,2013,116:387 -407.
[60] PAI S G,CARNEIRO B A,MOTA J M,et al. Wnt/beta -catenin pathway:modulating anticancer immune response[J]. J Hematol Oncol,2017,10(1):101.
[61] ZHANG B L,WU J G,CAI Y T,et al. TCF7L1 indicates prognosis and promotes proliferation through activation of Keap1/NRF2 in gastric cancer[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai),2019,51(4):375 -385.
[62] YAN Z P,XU T T,XU Y X,et al. Jianpiyiqi formula ameliorates chronic atrophic gastritis in rats by modulating the Wnt/β -catenin signaling pathway[J]. Exp Ther Med,2021,22(2):878.
[63] MA Q M,YU J L,ZHANG X,et al. Wnt/β -catenin signaling pathway -a versatile player in apoptosis and autophagy[J]. Biochimie,2023,211:57 -67.
[64] 贾子琴,朱瑞瑞,田连起,等. 阿魏酸对幽门螺杆菌致胃炎小鼠胃黏膜 Wnt/β -catenin 信号通路的影响[J]. 药物评价研究,2024,47(1):109 -114.
[65] 李灵. 半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎大鼠 Wnt/β -catenin 信号通路的影响[D]. 济南:山东中医药大学,2020.
[66] XU F,NA L X,LI Y F,et al. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours[J]. Cell Biosci,2020,10(1):54.
[67] MORGOS D T,STEFANI C,MIRICESCU D,et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways in gastric cancer[J]. Int J Mol Sci,2024,25(3):1848.
[68] 刘嘉诚,刘洁. 基于 PI3K/Akt/mTOR 通路探讨半夏泻心汤对 PLGC 大鼠黏膜微环境的影响[J]. 湖南中医杂志,2018,34(12):117 -119.