·研究进展·

中医药治疗胃低级别上皮内瘤变相关信号通路的研究进展

周羚[1],梁国英[2*]

(1. 黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040;2. 黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要 胃低级别上皮内瘤变(LGIN)为临床慢性病、多发病,病理表现为腺体萎缩及黏膜肌层增厚,在其基础上伴发轻、中度异型增生。随着异型增生程度增加,其癌变程度也相应增加。因此,LGIN 作为治疗的关键节点,受到广泛重视。西医学治疗本病以缓解症状为主,对于慢性病程患者疗效欠佳,并常出现腹泻、便秘等一系列不良反应。中医药治疗本病具有独特优势,通过中药汤剂、针灸、贴敷等方式,调控多种信号通路从而治疗本病。目前国内研究多以中医药治疗 LGIN 的临床疗效为主,缺少总结调控 LGIN 多种信号通路。故现综述 SHH、NF-κB、PI3K/Akt、MAPK、Hippo、JAK/STAT 信号通路与 LGIN 相关性及中医药治疗现状,以期为 LGIN 的治疗提供新的思路与理论依据。

关键词 低级别上皮内瘤变;信号通路;研究进展

中图分类号:R256.3 **文献标识码**:A **文章编号**:1002-2392(2025)05-0107-07

DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.250106

胃黏膜的异型增生亦称上皮内瘤变,低级别上皮内瘤变属临床病理学定义,被认为是胃癌前病变,根据细胞和结构的异型程度将上皮内瘤变分为低级别上皮内瘤变(low grade intraepithelial neoplasia, LGIN)及高级别上皮内瘤变。其中,LGIN 相当于胃黏膜的轻、中度异型增生[1],而高级别上皮内瘤变伴随胃黏膜的重度异型增生,已倾向向胃癌变异,此阶段防治效果并不理想,因此对 LGIN 的研究成为焦点之一。研究表明[2],随访 1、5、10 年,LGIN 进展成胃癌的比例分别为 2.1%、3.1%、3.9%。因此,在 LGIN 阶段及时干预可降低胃癌发病率。

LGIN 的病因尚未完全阐明,与感染、宿主免疫失衡、细胞凋亡等密切相关[3]。其发病机制复杂,目前普遍认为是机体在幽门螺杆菌(Hp)的刺激下,激活胃黏膜局部固有及获得性免疫应答,在多条信号通路转导下诱发大量细胞因子及趋化因子释放、氧化应激、细胞增殖与凋亡异常、端粒酶表达异常,多种因素综合作用促成 LGIN 发生发展[4]。而胃黏膜细胞过度活化及所伴随的信号通路改变参与 LGIN 发展过程[5],因此抑制细胞异常增殖、抗炎、抗氧化、干预胃局部血液微循环、调控信号通路基因表达可作为治疗 LGIN 的关键[6]。目前西医治疗 LGIN 多采用 PPI 质子泵抑制剂或 H2 受体拮抗剂与抗菌药物合用,但此治疗方案长期使用主要针对 Hp 感染的患者,且效果不理想[7]。而中医药在改善患者症状、调解免疫功能、预防疾病转化方面具有一定优势,近年随着对信号通路作用机制研究的不断深入,LGIN 的治疗也获取了越来越多的作用靶点[8]。调控 LGIN 相关信号通路可改善胃黏膜炎症及组织异型增生的作用。现对 LGIN 发病相关的信号通路及中医治疗机制综述如下。

1 音猬因子 SHH 信号通路

1.1 SHH 与 LGIN

音猬因子 Sonic Hedgehog (SHH)的信号突变及缺陷会导致 LGIN 的发生。稳态下,SHH 沿着分泌转运途径被传递至质膜释放到细胞外基质后,可被靶细胞表面受体识别,激活下游基因 ty65r,从而参与调节胚胎发育、黏膜屏障稳态平衡。其对细胞增殖、分化与再

收稿日期:2024-08-19 **修回日期**:2024-11-23

基金项目:黑龙江省自然科学基金联合引导项目(LH2022H072);全国中医临床特色技术传承骨干人才培训项目(国中医药人教函〔2019〕36 号);黑龙江省博士后基金(LBH-Z12266);黑龙江省博士后科研启动项目(LBH-Q17169)

作者简介:周羚(1990-),女,博士研究生,主要研究方向:中医药治疗消化系统疾病的研究。

*通信作者:梁国英(1976-),女,博士,主任医师,主要研究方向:中医内科肝脾胃疾病的研究。

生起关键调控作用。Gli 是 SHH 信号通路的适配器，其家族成员主要包括 Gli1、Gli2、Gli3。Gli1 是关键转录激活因子，发挥主要作用。SHH/Gli1 信号通路的激活是 SHH－Ptch－Smo－Gli1 一系列蛋白基因的级联反应过程，即 SHH 配体与 Ptch 结合解除对 Smo 的抑制后，Gli 从 Sufu－Gli 复合物中被释放，Gli 的 C 端的水解过程被阻断，具备转录激活形式的 GliA 进入核内，这成为 SHH/Gli1 信号通路激活的标志[9]。国内研究表明[10]，SHH/Gli1 信号通路参与炎症损伤，细胞增殖、凋亡、侵袭和转移，调控原癌基因和抑癌基因等。SHH/Gli1 可与其他通路协同，参与 LGIN 的发生发展。王廷义等[11]研究发现，Hp 主要成分空泡毒素 VacA能激活胃黏膜上皮细胞 NLRP3 炎性小体，促进白细胞介素－1β（IL－1β）的成熟与分泌，引起胃部黏膜炎症，其作用机制可能是通过激活 SHH/Gli1 通路，导致壁细胞萎缩、黏膜异型增生进展。

1.2 中医药调控 SHH 信号通路治疗 LGIN

中医药可通过干预 SHH/Gli1 信号通路治疗 LGIN，尤其是 SHH/Gli1 信号通路在介导胃黏膜炎症反应、异型增生等方面发挥关键作用。孙海峰等[12]研究表明，党参有效成分党参炔苷能有效改善胃黏膜细胞状态，其对人胃癌 MKN－45 细胞上皮间充质转化和增殖具有显著的抑制作用，能诱导细胞凋亡，其是通过下调 SHH/Gli1 通路活性实现的。曲锋等[13]发现，槐耳多糖能显著抑制胃癌细胞的增殖与分化，其可能与 SHH/Gli1 通路在调控肿瘤生长及血管再生中的关键作用密切相关，另外槐耳多糖能有效抑制 SHH 配体活性，从而阻断 Gli1 蛋白核内移位，进而影响细胞增殖和凋亡。房志科等[14]以高、中、低剂量的山药提取物对慢性萎缩性胃炎（CAG）模型大鼠进行灌胃治疗，结果发现高剂量组大鼠胃黏膜组织 SHH、Ptch1、Smo、Gli1 蛋白表达均显著升高，胃液分泌量、胃液酸度、胃蛋白酶活性明显增加，一氧化氮、丙二醛表达明显降低，超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶表达明显上升，表明山药有效成分能通过激活 SHH/Gli 通路抑制黏膜萎缩、异型增生，从而达到治疗作用。周金业等[15]应用香连化浊方治疗 CAG 伴 LGIN 大鼠，结果显示，与模型组对比，治疗组大鼠组织胃黏膜 SHH、Ptch1、Gli1 mRNA 及蛋白表达均明显升高。综上所述，中药单体及复方均可影响 SHH 信号通路的表达，抑制胃黏膜病理改变从而治疗 LGIN。

2 核转录因子－κB（NF－κB）信号通路

2.1 NF－κB 与 LGIN

LGIN 的具体发生机制较为复杂，尚未完全明晰，但多种因素综合作用导致的胃黏膜炎症反应是 LGIN 的重要发生机制之一。研究表明，NF－κB 信号通路与胃黏膜的炎症反应密切相关，参与胃黏膜的炎－癌转变过程[16]。NF－κB 作为一种关键性核转录因子，属蛋白质复合物，普遍存在于大多数动物细胞中，不但参与细菌病毒感染、氧化应激、免疫调节、细胞凋亡等过程，而且在胃黏膜炎症反应中发挥重要调控作用。NF－κB 的亚单位包括 RelA（P65）、RelB、c－Rel、P50/P105（NF－κB1）和 P52/P100（NF－κB2）。机体在正常情况下，NF－κB 家族成员与 NF－κB 抑制蛋白（inhibitor of NF－κB，IκBs）家族成员共价结合，以异源二聚体或三聚体的无活性形式存在于细胞质中。受外界因素刺激时，NF－κB 通路主要通过经典通路被激活，通过非经典通路及旁路 DNA 损伤诱导途径则相对较少[17]。NF－κB 信号通路几乎介导全身炎症反应[18]。当 NF－κB 异常激活时，IκBs 磷酸化、泛素化，NF－κB P65－P50 异二聚体分离，移位到细胞核内与 DNA 特定的 κB 位点结合进行基因转录，导致 IL－1β、IL－6、IL－10 等促炎因子及干扰素、肿瘤坏死因子等释放。炎性介质作为正向的自分泌反馈，又反向激活 NF－κB 蛋白，随之释放更多细胞因子，已知激活因子包括诱导型一氧化氮合酶、环氧化物酶－2、趋化因子等[19]。NF－κB P65 和 IκB－α 是胃黏膜组织中 NF－κB 及 IκB 的关键初始因子，与 LGIN 的炎症反应有关。NF－κB 信号通路可通过调控促炎细胞因子的转录过程，从而影响细胞增殖、分化与再生等，发挥相应的炎症反应及细胞免疫[20]。

2.2 中医药调控 NF－κB 信号通路治疗 LGIN

中医药能通过调控 NF－κB 信号通路干预胃黏膜炎症反应及胃黏膜恶性转化。在中药单体的研究中，张紫凝等[21]研究发现，经 N－甲基－N′－硝基－N－亚硝基胍（N－Methyl－N′－nitro－N－nitrosoguanidine，MNNG）联合饥饱失常法所建立的 LGIN 大鼠模型应用莫诺苷后，胃黏膜组织中肿瘤坏死因子－α（TNF－α）、IL－6、IL－1β 等促炎细胞因子数量减少，p－P65、p－IKKα/β 表达降低，IκB－α 水平增加，其机制可能与莫诺苷抑制 NF－κB 信号通路活性相关。现代药理学证实[22]，莫诺苷属环烯醚萜苷类化合物，具有抑制细胞过度增殖、抗炎、抗氧化、改善局部微循环的作用。李多等[23]发现白术内酯 I 可通过增加热激蛋白 70 含量，竞争性抑制 NF－κB 活性，降低 NF－κB 蛋白表达，进而阻断 IL－8 过度释放，抑制炎性细胞迁移及累及范围扩大。在中药复方的研究中，刘梅芬等[24]应用 MNNG 联合乙醇法建立 LGIN 大鼠

模型，以高、低剂量健脾和胃方对其进行灌胃，发现健脾和胃方可有效改善模型大鼠胃黏膜异型增生情况，干预细胞凋亡因子 Bcl－2、Bax、Caspase－3 表达，并降低NF－κB 信号通路蛋白活性及血清促炎因子 IL－1β、IL－6、TNF－α 的表达，从而发挥对 LGIN 的治疗作用。林翔英等[25]发现健脾利湿、活血散瘀法可通过降低 NF－κB 转导活性，抑制活性氧过度释放及炎性反应，阻断以 NF－κB 为核心的炎症级联反应及氧化应激，延缓黏膜萎缩、增生，从而达到治疗 LGIN 的作用。文娜等[26]运用加味左金丸干预 Hp 感染所诱导的 LGIN 大鼠模型，观察胃黏膜组织 NF－κB 信号通路相关因子的表达，结果表明与模型组相比，左金丸组大鼠胃黏膜组织中炎症调控因子 NF－κB P65 明显降低，提示加味左金丸能有效干预 Hp 感染所致的胃黏膜损伤及其病理改变，并下调炎症因子水平，从而治疗 LGIN。

3 磷脂酰激醇 3－激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路

3.1 PI3K/Akt 与 LGIN

PI3K/Akt 信号通路是与细胞增殖和凋亡关系最密切的信号转导通路之一，并可通过调控 P－糖蛋白 P－GP)表达影响 LGIN 的多药耐药，从而对 LGIN 的治疗起重要作用[27]。PI3K/Akt 信号通路能有效调节胃黏膜的异型增生情况，尤其对于 LGIN 向胃癌进展恶化具有抑制作用。PI3K/Akt 信号通路具有丝氨酸/苏氨酸激酶及磷脂酰肌醇激酶活性，主要由一个调节亚基及催化亚基构成，通过一系列的磷酸化反应来传递信号，从而影响细胞生存状态，调控细胞生存、代谢、增殖与凋亡等多种生理及病理过程。PI3K/Akt 信号通路家族成员包括 PI3K、Akt，其中 PI3K 是该通路的重要组成部分，其活化受上游生长因子、细胞因子及胰岛素等刺激物影响。PI3K 活化后催化下游基因磷脂酰肌醇二磷酸(PIP2)生成 PIP3，PIP3 招募 Akt 蛋白到细胞膜上。Akt 被丙酮酸脱氢酶激酶同工酶(PDK1)激活，导致 Akt 蛋白部分苏氨酸 Thr308、丝氨酸 Ser473 位点的磷酸化。Akt 成功活化后，又通过磷酸化作用激活调节因子雷帕霉素靶蛋白(mTOR)[28]。PI3K/Akt 转导通路主要是通过 mTOR 传递信号，介导细胞增殖与凋亡。PI3K/Akt/mTOR 信号轴的异常包括原癌基因 PIK3CA、Akt、mTOR 失活以及抑癌基因 PTEN、INPP4B 和 LKB1 的突变，最终可导致 LGIN 的发生发展[29]。

3.2 中医药调控 PI3K/Akt 信号通路治疗 LGIN

中医药在 PI3K/Akt 信号通路所介导的细胞增殖、分化、凋亡及迁移中发挥作用。张欣然等[30]研究发现，胃黏膜上皮细胞异常增殖的患者，其病理组织结果显示上皮增生、部分腺管伴有不同程度的肠化生及异型增生，这一过程伴随着 PI3K/Akt 信号通路的异常激活。闫巧等[31]应用党参低聚糖干预胃癌前病变模型大鼠，与模型对照组大鼠相比，党参低聚糖组大鼠胃黏膜组织中 PI3K/Akt 信号通路 PI3K 及磷酸化 p－Akt 表达水平降低，细胞凋亡因子 Bcl－2/Bax 显著降低、Caspase－3 明显升高，另外血清促炎因子 TNF－α、IL－6、IL－1β 含量高于空白组，提示 PI3K/Akt/HIF－1α 通路相关蛋白参与胃黏膜细胞的生长、凋亡及炎症反应过程，表明党参低聚糖能通过抑制 PI3K/Akt/HIF－1α信号通路，阻断细胞异常增殖，并抑制炎症、促进细胞凋亡，调节 PG，从而修复模型大鼠的胃黏膜组织损伤。刘金狄等[32]研究表明，欣胃颗粒能有效改善 LGIN 模型大鼠的一般状态及宏观表征，局部逆转大鼠胃黏膜异型增生情况，降低 LGIN 发生率，可下调 LGIN 大鼠模型胃组织 p－Akt、Bcl－2、Akt、P－GP 基因和蛋白表达，从而促进胃黏膜上皮细胞凋亡与抑制细胞增殖，其机制与抑制 PI3K/Akt 的过度激活密切相关。

4 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路

4.1 MAPK 与 LGIN

MAPK 广泛存在于多种生物体细胞中，是将细胞外刺激信号传递至细胞及细胞核内的 4 大信号转导途径之一，参与多种细胞生物过程，其对调控细胞增殖及分化、凋亡生物学反应具有主导作用[33]。胃黏膜组织的 LGIN、高级别上皮内瘤变在逐步转化为胃癌的过程中，通常伴随 MAPK 的异常表达[34]。MAPK 通路的活化经过 MAPK、MAPK 激酶(MEK 或 MKK)、MAPK 激酶的激酶(MEKK 或 MKKK)逐次激活进行三级信号传递。而 MAPK 通路 4 种主要分支路线与胃黏膜组织细胞基因突变有一定相关性，包括 ERK、JNK、p38/MAPK、ERK5。JNK 及 p38 主要调控细胞存活、增殖与凋亡，而 ERK 主要调控细胞生长及分化[35]。刘冠彤等[36]研究发现，胃癌的发生发展过程中伴有 MAPK 的过度表达，而恶性肿瘤分期、侵袭程度、扩散范围伴随 ERK 的异常。研究表明[37]，促炎细胞因子 IL－6、IL－8 等可通过激活 JNK/p38 通路，活化转化生长因子 TGF－β，从而破坏基质金属蛋白酶(MMPs)与基质金属蛋白酶组织抑制剂的平衡，导致炎性环境形成，胃黏膜细胞过度增殖，引起 LGIN。

4.2 中医药调控 MAPK 信号通路治疗 LGIN

中医药在 MAPK 信号通路所介导的胃黏膜异常

增殖、凋亡不足中发挥着重要作用。祖国秀[38]应用高、低剂量半夏泻心汤对 LGIN 模型大鼠进行灌胃，结果发现各给药组大鼠胃黏膜组织异型增生程度较模型组有明显改善，胃黏膜组织原癌基因 Kras、c－Fos、c－Jun 表达降低，MAPK/ERK 信号通路蛋白激酶（Raf－1、MEK、ERK）及磷酸化 p－MEK、p－ERK 等表达有所下降，其结果提示半夏泻心汤能改善胃黏膜异型增生情况，一定程度逆转癌前病变状态，调控 MAPK 信号通路，从而治疗 LGIN。魏玥[39]建立 CAG 伴有轻、中度异型增生模型大鼠，以益气化瘀解毒法消痞颗粒悬浊液进行灌胃，治疗后取给药组大鼠胃窦黏膜组织检测发现，表皮生长因子受体（EGFR）、ERK1/2、p－ERK1/2 蛋白的表达水平均降低，表明消痞颗粒可通过下调 EGFR/MAPK 信号转导通路活性从而治疗 CAG 伴有 LGIN，成功逆转胃癌前病变。李志钢等[40]在应用化瘀理气中药组方治疗胃黏膜 LGIN 模型大鼠的研究中，检测显示给药组大鼠胃黏膜组织中 P16 mRNA 的表达增加。P16 是一种细胞周期抑制剂，通过抑制周期蛋白依赖性激酶活性来阻止细胞周期进展，MAPK 通路则参与细胞的多种信号转导过程，包括细胞衰老，两者在细胞增殖、分化、凋亡等生物学过程中紧密相关。

5 Hippo 信号通路

5.1 Hippo 与 LGIN

Hippo 信号通路亦称为 Salvador/Warts/Hippo 通路，在大多数生物体中高度保守，参与调节细胞增殖、黏膜屏障及稳态、肿瘤发生发展等多种病理及生理过程[41]。文献证明[42－44]，Hippo 信号通路通过多种分子作用机制参与各器官黏膜组织的炎－癌转化，Hippo 能够与 TGF－β、Wnt/β－连环蛋白信号通路相互作用，共同参与细胞增殖、分化与炎症反应过程。Hippo 信号通路包含多种激酶，通过磷酸化过程，调控下游转录共激活因子（YAP、TAZ）活性。YAP 和 TAZ 是 Hippo 信号通路中的关键靶基因，受 LATS1/2 蛋白激酶的调控。当 LATS1/2 被异常激活时，磷酸化 YAP 和 TAZ，阻止其移位入细胞核内，转录相关基因表达，从而抑制细胞增殖与分化。Hippo 信号通路的异常激活或缺失，都可能导致细胞增殖与分化异常以及细胞组织平衡稳态失调，从而导致组织器官发育及修复异常，甚至造成肿瘤的发生发展等。除此之外，YAP 作为连接蛋白，也是 Wnt/β－catenin 的直接靶向基因，YAP 能与 β－catenin 协同作用，调控部分基因表达，从而导致 Hippo 信号通路与 Wnt/β－catenin 协同效应，共同控制细胞的增殖与分化。李年双[45]研究发现，在 Hp 感染过程中，效力最强的细胞毒性相关因子（Cag A）经 Hippo/YAP 信号通路，造成上皮间充质转化，导致胃黏膜细胞异常增殖、延缓细胞凋亡进程、扩大累及范围，最终构成胃黏膜异型增生，甚至发展为胃癌。

5.2 中医药调控 Hippo 信号通路治疗 LGIN

中医药通过介导 Hippo 信号通路干预 LGIN 过程的文献较少。郝新宇[46]以不同浓度的化浊解毒方对 CAG 模型大鼠进行灌胃，发现高剂量给药组能明显改善胃黏膜萎缩及炎性浸润情况，其发生机制与调控 Hippo/TAZ 信号通路相关，高剂量给药组通过降低 TAZ 表达水平，增加 LATS2、MST1 表达水平，从而治疗胃癌前病变。根据 Correa 级联模式，LGIN 是 CAG 进展恶化的必经病理阶段，因此，中医药通过介导 Hippo 通路成功干预 CAG，能有效改善胃黏膜的萎缩情况[47]。

6 酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子（JAK/STAT）信号通路

6.1 JAK/STAT 与 LGIN

JAK/STAT 信号通路主要构成包括酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶 JAK、转录因子 STAT 构成。JAK 家族成员包含 JAK1/2/3、酪氨酸激酶 2（TYK2），主要参与生长激素、炎症迁移的信号传导。STAT 发挥信号激活及转录作用，是 JAK/STAT 途径中的关键性转录因子，受上游细胞、生长因子等刺激活化，通过调控其下游靶基因，促进细胞异常增殖和恶性转化，参与肿瘤的发生发展。JAK/STAT 通路既在免疫系统中发挥关键作用，又在细胞增殖、分化、凋亡及炎症反应等过程中扮演重要角色。研究证实[48]，在胃黏膜异型增生向胃癌转化的过程中，伴随 JAK/STAT3 途径功能异常，其可能是通过调节线粒体活性导致线粒体功能改变，从而介导胃黏膜异型增生向胃癌的恶性转化。STAT3 具多种活性，磷酸化后转录多种基因表达，但其过度激活易致细胞异常增殖、抑制细胞正常凋亡进程，加速 LGIN 发展为胃癌[49]。凋亡抑制基因 Survivin 属于凋亡抑制因子家族，具有肿瘤特异性，只表达于肿瘤和胚胎组织，且与肿瘤细胞的分化、增殖、浸润及转移密切相关[50]。Survivin 作为 STAT3 下游主要靶基因，与 LGIN 的发生发展密切相关。研究表明[51]，Survivin 在 LGIN 组织中阳性表达率高于正常胃黏膜，提示 JAK/STAT3/Survivin 信号途径参与了胃黏膜癌变的起始阶段及发展过程。

6.2 中医药调控 JAK/STAT 信号通路治疗 LGIN

中医药在调控 JAK/STAT 信号通路介导的细胞异常增殖、炎症反应及免疫功能失调中发挥关键作用。

郭敏等[52]用健脾活瘀方干预萎缩伴异型增生模型大鼠,发现模型组大鼠胃黏膜组织中 JAK1/STAT3 信号通路 JAK1、STAT3、Survivin、c - Myc 及促炎细胞因子 IL - 6 表达水平显著高于空白组,细胞因子信号转导抑制分子 3(SOCS3)则明显下降,表明 JAK1/STAT3 信号通路参与了细胞增殖、凋亡及炎症过程,另外健脾活瘀方高、中、低剂量组中 JAK1/STAT3 信号蛋白表达均明显降低,SOCS3 蛋白增加,与模型组大鼠比较,胃黏膜组织萎缩及异型增生情况均有明显缓解,血清 IL - 6 的表达水平明显下降,其中,健脾活瘀方高剂量组的改善程度最为显著,可逆转 LGIN 即胃黏膜轻、中度的异型增生。李慧臻等[53]运用半夏泻心汤治疗 CAG 或伴肠化生、LGIN 大鼠时发现,与空白组相比,模型组大鼠组织中 IL - 1β、TNF - α、NF - κB/STAT3 表达明显升高,半夏泻心汤灌胃治疗后,模型组大鼠胃黏膜病理情况及胃黏膜组织中的炎症因子、NF - κB/STAT3 表达均明显改善,其作用机制可能是通过抑制大鼠胃黏膜组织 NF - κB/STAT3 信号通路从而治疗 LGIN。

表 1 中医药治疗胃低级别上皮内瘤变相关信号通路

信号通路	中药单体及复方	机制	指标
SHH	党参炔苷[12]、槐耳多糖[13]、山药提取物[14]、香连化浊方[15]	抑制增殖、分化;抗氧化应激;调控细胞凋亡	SHH、Ptch1、Smo、Gli1
NF - κB	莫诺苷[21]、白术内酯 I[23]、健脾和胃方[24]、加味左金丸[26]	抑制增殖;抗炎;抗氧化;修复胃黏膜屏障	TNF - α、IL - 6、IL - 8、IL - 1β、P65、p - P65、p - IKKα/β、热激蛋白 70、Bcl - 2、Bax、TRL4、Caspase - 3
PI3K/Akt	党参低聚糖[31]、欣胃颗粒[32]	调控细胞凋亡;抑制细胞增殖;抗炎	P13K、Akt、Bax、Bcl - 2、Caspase - 3、TNF - α、IL - 6、IL - 1β、PGⅠ、PGⅡ、p - GP
MAPK	半夏泻心汤[38]、消痞颗粒[39]、化瘀理气中药组方[40]	抑制细胞增殖;调控细胞周期;蛋白去甲基化	MAPK、Kras、c - Fos、c - Jun、Raf、MEK、ERK、EGFR、ERK1/2、p - ERK1/2、P16
Hippo	化浊解毒方[46]	抗炎;抑制异型增生	Hippo、TAZ、LATS、MST1
JAK/STAT	健脾活瘀方[52]、半夏泻心汤[53]	抑制细胞增殖;调控凋亡;抗炎	JAK1、STAT3、Survivin、c - Myc、IL - 6、SOCS3、IL - 1β、TNF - α、NF - κB、STAT3

7 小结及展望

综上所述,LGIN 的发生进展主要与 SHH、NF - κB、PI3K/Akt、MAPK、Hippo、JAK/STAT 信号通路紧密相关,其中涉及细胞增殖与凋亡、炎症反应、氧化应激及黏膜屏障的免疫功能失调等多种病理生理过程。中医药治疗 LGIN 有独特优势,中药单体及复方通过多成分、多靶点、多通路发挥抗过度增殖、抗炎、抗氧化、调节免疫、改善胃壁微循环等作用,最终调控相应信号通路基因及蛋白表达,从而抑制细胞过度增殖、延缓病理组织癌变、促进炎症细胞凋亡,进一步阻断 LGIN 向高级别上皮内瘤变及胃癌进展。

目前,对 LGIN 的治疗仍有局限,存在一些亟待解决的问题。Hp 感染所致的 LGIN,存在症状反复发作及不良反应发生率较高等问题;中药复方的具体分子作用机制尚未明确,药物成分及各作用靶点互作强度未知,需要更多的体内外实验研究和多中心、双盲的临床试验,明确中医药逆转 LGIN 的机制。

参考文献:

[1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115 - 132.

[2] SUNG J K. Diagnosis and management of gastric dysplasia[J]. Korean J Intern Med, 2016, 31(2): 201 - 209.

[3] 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.

[4] WANG S T, YANG H W, ZHANG W L, et al. Disruption of the gastric epithelial barrier in Correa's cascade: clinical evidence via confocal endomicroscopy[J]. Helicobacter, 2024, 29(2): e13065.

[5] SUN T, KE X Q, WANG M, et al. Establishment and validation of a clinical diagnostic model for gastric low - grade intraepithelial neoplasia[J]. Medicine(Baltimore), 2023, 102(46): e35515.

[6] KIPP B, ULRICH E, VAN M C, et al. Risk of cervical high - grade squamous intraepithelial neoplasia in cytologic negative and persistently high - risk human papillomavirus positive patients according to genotypes: a retrospective single center analysis[J]. BMC Infect Dis, 2024, 24(1): 558.

[7] YANG L, LI J, XU J F, et al. Location characteristics of gastric low - grade, high - grade dysplasia and early cancer for endoscopic diagnosis[J]. Gastroenterol Endosc, 2024, 2(2): 63 - 69.

[8] CARUSO R A, ANGELICO G, IRATO E, et al. Autophagy in advanced low - and high - grade tubular adenocarcinomas of the stomach: an ultrastructural investigation[J]. Ultrastruct Pathol, 2018, 42(1): 10 - 17.

[9] CAI D L, YU J S, QIU J, et al. Dynamic changes of Sonic Hedgehog signaling pathway in gastric mucosa of rats with MNNG - induced gastric precancerous lesions[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7): 10827 - 10834.

[10] LAMSON D R, TARPLEY M, ADDO K, et al. Identification of small molecule antagonists of sonic hedgehog/heparin binding with activity in hedgehog functional assays[J]. Biochim Biophys Acta Gen Sub, 2024, 1868(11): 130692.
[11] 王廷义, 左钱飞, 张意, 等. 幽门螺杆菌空泡毒素 VacA 促进胃上皮细胞 NLRP3 炎性小体激活[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(1): 58 - 63, 68.
[12] 孙海峰, 杨世玉, 王秀珍. 党参炔苷调节 Shh/Gli1 信号通路对胃癌细胞增殖、凋亡和上皮间质转化的影响[J]. 中国现代普通外科进展, 2024, 27(3): 177 - 181.
[13] 曲锋, 张锦峰. 槐耳多糖调节 Shh - Gli1 信号通路对肺癌细胞增殖、凋亡和血管生成的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(7): 990 - 993.
[14] 房志科, 黄海阳, 温玉平, 等. 基于 Shh 途径分析山药提取物对老龄慢性萎缩性胃炎大鼠的干预作用[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(1): 152 - 156.
[15] 周金业, 张浩锋, 刘紫薇, 等. 香连化浊方对慢性萎缩性胃炎大鼠 Hedgehog 信号通路的影响[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 1 - 7 [2025 - 04 - 24]. https://doi. org/10. 13422/j. cnki. syfjx. 20240912.
[16] WANG S H, KAWASHIMA N, HAN P F, et al. MicroRNA - 27a - 5p downregulates expression of proinflammatory cytokines in lipopolysaccharide - stimulated human dental pulp cells via the NF - κB signaling pathway[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(17): 9694.
[17] 张潇予. 基于数据挖掘和网络药理学探索李竹英教授辨治 COPD 稳定期用药规律及参芪补肺汤治疗 COPD 机制研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2023.
[18] 王景, 白栓成. TLR4/NF - κB/NLRP3 通路抑制炎症反应作用的研究[J]. 中国当代医药, 2024, 31(11): 180 - 185.
[19] 房群, 王丽宁. 奥美拉唑对 Hp 感染人胃黏膜上皮细胞增殖、凋亡、自噬及炎症的影响及机制研究[J]. 毒理学杂志, 2022, 36(3): 231 - 236, 242.
[20] 苏韫, 李春波, 龚红霞, 等. 归芪白术方含药血清对胃癌 MKN - 45 细胞增殖和 IL - 17、NF - κB 表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(15): 1824 - 1829.
[21] 张紫凝, 左芦根, 胡建国. 莫诺苷药理学作用和机制的研究进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(1): 135 - 138.
[22] 李毛, 杨东东, 徐江雁. 莫诺苷药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(10): 70 - 75.
[23] 李多, 于永强, 高会斌, 等. 白术内酯Ⅰ对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜保护作用[J]. 河北中医药学报, 2016, 31(3): 5 - 8.
[24] 刘梅芬, 何孙香, 吴中伟, 等. 健脾和胃方对胃癌前病变大鼠 NF - κB 信号通路及细胞凋亡的作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(10): 1640 - 1644.
[25] 林翔英, 林翠丽, 田琳, 等. 脾胃湿热与胃癌前病变炎 - 癌转化机制的关系简析[J]. 中医杂志, 2021, 62(17): 1473 - 1477.
[26] 文娜, 胡运莲, 刘斌斌, 等. 基于胃干细胞标记物 - Lgr5 研究加味左金丸对大鼠胃癌前病变的影响[J]. 华南国防医学杂志, 2020, 34(10): 691 - 694.
[27] MENG L, HU P B, XU A M. PGAM5 promotes tumorigenesis of gastric cancer cells through PI3K/AKT pathway[J]. Pathol Res Pract, 2023, 244: 154405.
[28] 周云, 朱锦, 卢志琼, 等. PI3K/AKT 通路在胃黏膜组织中的表达及意义[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(15): 3371 - 3373.
[29] 王艺臻. 复方蜥蜴散凝胶通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路影响上皮间质转化相关因子对胃癌前病变模型大鼠干预调控作用研究[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2021.
[30] 张欣然, 吴与伦, 林国晟, 等. 基于 PI3K/Akt 通路探讨健脾清化散瘀饮抑制 IGF - 1 诱导 GES - 1 细胞增殖[J]. 福建中医药, 2024, 55(5): 26 - 29.
[31] 闫巧, 崔方, 李文, 等. 党参低聚糖通过抑制 PI3K/AKT/HIF - 1α 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.
[32] 刘金狄, 刘阳阳, 顾庆华, 等. 欣胃颗粒对胃癌前病变大鼠胃黏膜关键因子 NF - κB、COX - 2 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10): 2354 - 2357, 2569.
[33] SUN L, LI X. Research progress on environmental factors mediating apoptosis through MAPKsignaling pathway[J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2018, 36(10): 796 - 800.
[34] SUN J, SEPULVEDA L J, KOMISSAROVA V E, et al. CDKN2A - p16 deletion and activated $KRAS^{G12D}$ drive Barrett's - like gland hyperplasia - metaplasia and synergize in the development of dysplasia precancer lesions[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2024, 17(5): 769 - 784.
[35] YANG Y T, YUAN L, DU Y H, et al. Network pharmacology and in vitro experiments to investigate the anti - gastric cancer effects of paeoniflorin through the RAS/MAPK signaling pathway[J]. Discov Oncol, 2024, 15(1): 659.
[36] 刘冠彤, 袁永轩, 高阳, 等. 雌激素受体信号通路与胃癌关系的研究进展[J]. 癌变·畸变·突变, 2024, 36(2): 155 - 158.
[37] KIM J H, SHIM J W, EUM D Y, et al. Downregulation of UHRF1 increases tumor malignancy by activating the CXCR4/AKT - JNK/IL - 6/Snail signaling axis in hepatocellular carcinoma cells[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2798.
[38] 祖国秀. 基于 MAPK/ERK 信号通路探讨半夏泻心汤干预大鼠胃癌前病变的分子机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
[39] 魏玥. 益气化瘀解毒法对慢性萎缩性胃炎伴异型增生大鼠干预的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
[40] 李志钢, 邱作成, 张伟, 等. 化瘀理气中药组方对大鼠胃黏膜异型增生 p16 基因甲基化与蛋白表达的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(7): 1 - 6.
[41] GUO P P, WANG Z, ZHOU Z W, et al. Immuno - hippo: Research progress of the hippo pathway in autoimmune disease[J]. Immunol Lett, 2021, 230: 11 - 20.
[42] LIU Y Y, ZHANG B K, ZHOU Y M, et al. Targeting Hippo pathway: a novel strategy for Helicobacter pylori - induced gastric cancer treatment[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161: 114549.
[43] ZHU Y Q, CAO C, LI Z H, et al. ASIC1a regulates ferroptosis in hepatic stellate cells via the Hippo/Yap - 1 pathway in liver fibrosis[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143(Pt1): 113226.
[44] BHATTACHARYA R, KUMARI J, BANERJEE S, et al. Hippo effector, Yorkie, is a tumor suppressor in select Drosophila squamous epithelia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(39): e2319666121.
[45] 李年双. 幽门螺杆菌 CagA 通过调控 Hippo/YAP 信号诱导细胞上

皮间充质转化中的作用机制研究[D]. 南昌:南昌大学,2018.
[46] 郝新宇. 化浊解毒方调控非编码 RNA 治疗胃癌前病变的机制探索[D]. 石家庄:河北中医学院,2021.
[47] YIN F, DONG J X, KANG L I, et al. Hippo – YAP signaling in digestive system tumors[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(6): 2495 – 2507.
[48] FAROOQI A A, MUKHANBETZHANOVNA A A, YILMAZ S, et al. Mechanistic role of DANCR in the choreography of signaling pathways in different cancers: Spotlight on regulation of Wnt/β – catenin and JAK/STAT pathways by oncogenic long non – coding RNA[J]. Non-coding RNA Res, 2021, 6(1): 29 – 34.
[49] 李远航. STAT3、p – STAT3 与 Survivin 在胃癌及其癌前病变组织中的表达及意义[D]. 沈阳:中国医科大学,2010.
[50] 梁国英,李慧,刘朝霞. 欣胃颗粒对 PLGC 患者 STAT3 及 Survivin 水平表达影响的研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(12): 2978 – 2980.
[51] CORTÉS – BALLINAS L, LÓPEZ – PÉREZ T V, ROCHA – ZAVALETA L. STAT3 and the STAT3regulated inhibitor of apoptosis protein survivin as potential therapeutic targets in colorectal cancer (Review)[J]. Biomed Rep, 2024, 21(6): 175.
[52] 郭敏,王晓鸽,杨国红,等. 健脾活瘀方抑制 IL – 6/JAK1/STAT3 信号通路抗胃癌前病变的机制研究[J]. 中医药信息, 2020, 37(3): 44 – 49.
[53] 李慧臻,刘琳,王兴章,等. 半夏泻心汤对胃癌前病变大鼠胃黏膜组织中的 NF – κB/STAT3 信号通路的影响研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(4): 284 – 288.

Research Progress on Traditional Chinese Medicine in Treating Low – Grade Intraepithelial Neoplasia of the Stomach and Its Associated Signaling Pathways

ZHOU Ling[1], LIANG Guoying[2]
(1. *Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin* 150040, *China*; 2. *The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin* 150040, *China*)

Abstract Low – grade intraepithelial neoplasia (LGIN) of the stomach is a clinical chronic and common disease, characterized by glandular atrophy and thickening of the mucosal muscle layer, with accompanying mild to moderate atypical hyperplasia. As the degree of atypical hyperplasia increases, the risk of malignant transformation also rises. Therefore, LGIN has gained widespread attention as a key target for research and treatment. Modern medical treatments focus on symptom relief, but they are often ineffective for patients with chronic conditions and are associated with side effects such as diarrhea and constipation. Traditional Chinese Medicine (TCM) offers unique advantages in treating this condition, utilizing methods such as herbal decoctions, acupuncture, and topical applications to regulate various signaling pathways. While current domestic studies primarily focus on the clinical efficacy of TCM in treating LGIN, there is a lack of comprehensive documentation on how TCM regulates the various signaling pathways involved in the pathogenesis of LGIN. This review aims to summarize the relationships between the SHH, NF – κB, PI3K/Akt, MAPK, Hippo, and JAK/STAT signaling pathways and LGIN, and discusses the current status of TCM treatment for this condition. By elucidating the specific mechanisms, this review provides new perspectives and theoretical support for the treatment of LGIN.

Key words Low – grade intraepithelial neoplasia (LGIN); Signaling pathways; Research progress