



西藏凹乳芹乙醇提取物通过HO-1/Nrf2和Myd88/AKT/PI3K 信号通路改善大鼠慢性萎缩性胃炎*

旺杰次仁¹, 兰 钧¹, 达娃卓玛^{1△}, 陈 敏², 杜金洋³, 叶本贵^{2,3}

1. 西藏自治区食品药品检验研究院 国家药品监督管理局中药(藏药)质量控制重点实验室 西藏自治区藏药标准化研究重点实验室(拉萨 850000); 2. 四川大学华西药学院(成都 610041); 3. 西藏大学医学院(拉萨 850000)

【摘要】目的 研究西藏凹乳芹乙醇提取物(*Vicatia thibetica* de Boiss., VTDB)对N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG)诱导的大鼠慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)的改善作用,并初步探索其作用机制。**方法** 采用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间质谱联用技术(UPLC-Q-TOF-MS)对VTDB进行化学成分分析。采用MNNG诱导联合饥饿失常法的方式,建立大鼠CAG模型。将72只健康雄性SD大鼠随机分为6组,分别为正常对照组、模型组、VTDB低剂量组[157 mg/(kg·d)]、VTDB中剂量组[314 mg/(kg·d)]、VTDB高剂量组[628 mg/(kg·d)]以及阳性对照(维酶素)组[216 mg/(kg·d)],每组12只。HE染色观察各组大鼠胃黏膜病理情况,ELISA测定血清中胃消化酶原I(pepsinogen I, PG I)、胃消化酶原II(pepsinogen II, PG II)、炎症因子(TNF- α 、IL-6、IL-10)的水平,测定各组大鼠胃组织中的丙二醛(malondialdehyde, MDA)的水平与超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活力,Western bolt测定胃组织中血红素氧合酶1(heme oxygenase-1, HO-1)/核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-2-related actor 2, Nrf2)及髓样分化因子88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)信号通路蛋白的表达水平。**结果** 通过对保留时间及质谱裂解规律,并结合ESI(\pm)-MS/MS数据库匹配,从VTDB中共鉴定出89个化学成分,主要包括脂肪酸类、酚酸类及香豆素类化合物。HE染色结果提示VTDB能一定程度上改善CAG大鼠胃黏膜的损伤。ELISA结果显示,与模型组相比,VTDB给药组的大鼠血清中PG I、PG II水平和PGR(PG I / PG II)提升($P < 0.05$),胃泌素17(gastrin 17, G-17)水平降低($P < 0.05$);VTDB低、中、高剂量组血清TNF- α 、VTDB低、高剂量组血清IL-6的分泌下降($P < 0.05$),VTDB高剂量组血清IL-10的分泌增加($P < 0.001$);VTDB中、高剂量组大鼠胃组织中MDA水平降低($P < 0.01$),VTDB低、中、高剂量组SOD酶活力增加($P < 0.05$)。Western bolt结果显示,VTDB高剂量组HO-1,VTDB低、中、高剂量组Nrf2水平均升高($P < 0.001$),VTDB低、高剂量组MyD88,VTDB中、高剂量组AKT、PI3K水平均下降($P < 0.05$),表明VTDB能够影响HO-1/Nrf2与MyD88/AKT/PI3K信号通路蛋白的表达。**结论** VTDB通过影响HO-1/Nrf2与MyD88/AKT/PI3K信号通路,从而抑制脂质过氧化与炎症过程,进而改善CAG大鼠的胃部损伤和炎症。

【关键词】 西藏凹乳芹乙醇提取物 化学成分分析 慢性萎缩性胃炎 保护作用

Ethanol Extract of *Vicatia thibetica* de Boiss. Improves Chronic Atrophic Gastritis in Rats via the HO-1/Nrf2 and Myd88/AKT/PI3K Signaling Pathways

WANGJIECIREN¹, LAN Jun¹, DAWAZHUOMA^{1△}, CHEN Min², DU Jinyang³, YE Bengui^{2,3}.

1. Xizang Institute for Food and Drug Control/NMPA Key Laboratory of Quality Control of Traditional Chinese Medicine, Tibetan Medicine, Xizang Autonomous Region Key Laboratory of Quality Research of Tibetan Medicine, Lhasa 850000, China; 2. West China College of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. School of Medicine, Xizang University, Lhasa 850000, China

This study was supported by the Key Laboratory Project of Quality Control of Traditional Chinese Medicine (Tibetan Medicine) of National Medical Products Administration (No. XZSYJY-YJKYXM-2023-07) and the Science and Technology Plan Projects of Xizang Autonomous Region (No. XZ202401YD0022, XZ202301YD0014C).

[Abstract] Objective The ameliorative effects of the ethanol extract of *Vicatia thibetica* de Boiss. (VTDB) on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)-induced chronic atrophic gastritis (CAG) in rats were investigated, and its mechanism of action was preliminarily explored. **Methods** Ultra-performance liquid chromatography coupled with

* 国家药品监督管理局中药(藏药)质量控制重点实验室项目(No. XZSYJY-YJKYXM-2023-07)和西藏自治区科技计划项目(No. XZ202401YD0022、No. XZ202301YD0014C)资助

△ 通信作者, E-mail: 892395405@qq.com

出版日期: 2026-01-20

quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS) was used to analyze the chemical constituents of VTDB. A rat CAG model was established using MNNG induction combined with irregular feeding. Seventy-two healthy male SD rats were randomly divided into six groups: normal control, model, low-dose VTDB (157 mg/[kg·d]), medium-dose VTDB (314 mg/[kg·d]), high-dose VTDB (628 mg/[kg·d]), and positive control (Vatacoenayme) (216 mg/[kg·d]), with 12 rats in each group. HE staining was used to observe pathological changes in the gastric mucosa of each group. ELISA was performed to measure serum levels of pepsinogen I (PG I), pepsinogen II (PG II), and inflammatory factors (TNF- α , IL-6, and IL-10). Levels of malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) activity in gastric tissues were determined. Western blot was used to measure the expression levels of heme oxygenase-1 (HO-1)/nuclear factor erythroid-2-related factor 2 (Nrf2) and myeloid differentiation primary response protein 88 (MyD88)/protein kinase B (AKT)/phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) signaling pathway proteins in gastric tissues. **Results** By comparing retention times, mass spectral fragmentation patterns, and matching with the ESI (\pm)-MS/MS database, a total of 89 chemical constituents—primarily fatty acids, phenolic acids, and coumarins—were identified in VTDB. HE staining indicated that VTDB partially improved gastric mucosal damage in CAG rats. ELISA showed that, compared with the model group, the VTDB-treated groups had increased serum levels of PG I, PG II, and PGR (PG I/PG II) ($P < 0.05$) and decreased levels of gastrin 17 (G-17) ($P < 0.05$). In the low-, medium-, and high-dose groups, serum TNF- α levels decreased, and in the low- and high-dose groups, serum IL-6 secretion decreased ($P < 0.05$), while serum IL-10 secretion increased in the high-dose group ($P < 0.001$). In the VTDB medium- and high-dose groups, MDA levels in gastric tissue decreased ($P < 0.01$), and SOD activity increased in the VTDB low-, medium-, and high-dose groups ($P < 0.05$). Western blot results showed that HO-1 levels increased in the high-dose VTDB group and Nrf2 levels increased in the low-, medium-, and high-dose VTDB groups ($P < 0.001$). MyD88 levels decreased in the VTDB low- and high-dose groups, while AKT and PI3K levels decreased in the VTDB medium- and high-dose groups ($P < 0.05$), indicating that VTDB can modulate the expression of HO-1/Nrf2 and MyD88/AKT/PI3K signaling pathway proteins. **Conclusion** VTDB reduces gastric damage and inflammation in CAG rats by inhibiting lipid peroxidation and inflammatory processes through its effects on the HO-1/Nrf2 and MyD88/AKT/PI3K signaling pathways.

[Key words] Ethanol extract of *Vicatia thibetica* de Boiss. Chemical composition analysis Chronic atrophic gastritis Protective effect

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是一类常见的消化系统疾病。其主要的病理特征表现为胃固有腺体减少,同时可能伴随肠上皮化生、纤维替代等情况,被视为胃癌前期病变^[1-3]。其进展与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染和长期慢性炎症密切相关。这些致病因素可诱导胃黏膜细胞产生活性氧,进而激活核因子(nuclear factor, NF)- κ B和NLRP3炎性小体等信号通路,持续加剧炎症和氧化应激^[4]。由于其病理机制复杂^[5-6],且逆转手段有限,如今已成为难治性疾病之一。目前,针对CAG的临床干预方案旨在延缓疾病发展,降低癌变概率,提升患者的生存质量,但存在显著局限性,因此,迫切需要研发更为有效的治疗方案与药物。

近年来,中药以其多靶点、整体调节的优势在治疗CAG方面展现出显著的临床效果^[7]。有研究表明,传统草药中的木香烃内酯可激活核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-2-related actor 2, Nrf2)/血红素氧合酶1(heme oxygenase-1, HO-1)信号通路,并促进超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)的表达,增加机体的抗氧化能力,并改善DNA损伤和细胞凋亡的发生,最终改善CAG^[8]。此外,中药可通过凋亡相关基因的表达维持胃黏膜细胞稳态,

从而促进黏膜修复或阻止CAG的恶性转化^[9-11],还可通过调控菌群结构及其代谢功能干预CAG进程^[12]。西藏凹乳芹(*Vicatia thibetica* de Boiss., VTDB)为伞形科(Umbelliferae)植物^[13],具有健脾补胃、养血调经、止痛和治疗消化不良等功效^[14]。VTDB为藏药五大根药之一,广泛栽种于中国西南地区。然而,至今为止,VTDB在消化系统疾病方面的研究未见报道^[15]。本研究旨在探讨VTDB在CAG方面的潜在疗效,并初步探究其可能的作用机制,期望能为VTDB在消化系统疾病中的临床应用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 实验仪器

真空冷冻干燥机LGJ-12N购于上海一恒科技有限公司,旋转蒸发器LC-RE-2000E购于北京亚星仪器科技发展有限公司,高速低温组织研磨仪KZ-III-FP购于武汉赛维尔生物科技有限公司,高速冷冻离心机TGL-16S购于四川蜀科仪器有限公司,电泳仪EPS 600购于上海天能科技有限公司。

1.2 实验试剂

甲醇、乙腈(色谱纯)购于美国Sigma-Aldrich,甲酸

(LC-MS)购于美国 Thermo Fisher, RIPA裂解液、蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂、增强型BCA蛋白浓度测定试剂盒、蛋白上样缓冲液(5×)、一抗稀释液均购于上海碧云天, 体积分数为4%多聚甲醛组织固定液购于合肥白鲨生物, 双色预染蛋白Marker及PAGE凝胶快速制备试剂盒购于上海雅酶生物, BSA、三羟甲基甲烷(Tris)、脱脂牛奶购于德国 BioFroxx, N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG)购于上海麦克林生化科技股份有限公司, ECL化学发光试剂购于德国BioFroxx, 丙二醛(malondialdehyde, MDA)测试盒及胃消化酶原 I (pepsinogen I, PG I)、胃消化酶原 II (pepsinogen II, PG II)、TNF- α 、IL-6、IL-10 ELISA试剂盒均购于武汉贝莱茵生物科技, 胃泌素17(gastrin 17, G-17) ELISA试剂盒购于四川佰朋生物科技有限公司, SOD测定试剂盒购于南京建成生物工程研究所, 一抗: Nrf2 (AF0639)购于AffinitY, HO-1(66743-1-Ig)、 β -actin (81115-1-RR)购于Proteintech, MyD88(4283S)购于美国 CST, 蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)(ET1609-51)购于HUABIO, 磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)(T40115)购于Abmart。

1.3 西藏凹乳芹乙醇提取物的制备

实验用西藏凹乳芹药材由西藏自治区食品药品检验研究院提供, 经四川大学华西药学院叶本贵教授团队鉴定为伞形科凹乳芹属西藏凹乳芹 *Vicatia tibetica de Boiss.* 的干燥根, 样本现存于西藏自治区食品药品检验研究院藏药材标本馆。

将8.9 kg西藏凹乳芹干燥并粉碎后, 80%乙醇作为溶剂, 按比例混合, 溶剂比例为溶剂(L): 药材(kg)=10:1, 进行加热回流提取, 共提取3次, 每次持续2 h。将提取液合并后, 通过减压蒸馏去除乙醇, 随后在-80℃条件下冷冻过夜, 再进行48 h的真空冷冻干燥, 最终获得1.73 kg冻干粉, 相当于5.14 g生药材提取得到1 g冻干粉, 冻干粉用自封袋密封, -20℃储存以备后续使用, 临用时用生理盐水配制成相应浓度。

1.4 采用超高效液相色谱-串联质谱(UPLC-Q-TOP-MS)技术分析西藏凹乳芹提取物化学成分

称取1.3项下制备的冻干粉25 mg, 甲醇溶解定容为5 mL, 得到5 mg/mL的样品溶液, 0.22 μ m有机系微孔滤膜过滤后备用。超高效液相色谱仪与四极杆-轨道阱质谱仪联用, SCIEX OS 1.6.1和MS-DIAL软件进行数据获取和处理。化合物分子式预测需满足以下条件: 碳原子数 \leq 60, 氢原子数 \leq 100, 氧原子数 \leq 60, 氮原子数 \leq 15, 环双键数 \leq 60, 且质量误差 \leq 10 μ mol/mol^[6]。

色谱条件: 色谱柱: Agilent ZORBAX SB-C₁₈ Rapid Resolution HD 2.1 \times 100 mm 1.8 μ m; 检测波长: 320 nm; 柱温: 40℃; 流速: 0.3 mL/min; 进样量: 2 μ L; 流动相: 0.1%甲酸水(A)、乙腈(B), 洗脱条件: 0~2 min, B: 2%; 2~22 min, B: 2%~100%; 22~26 min, B: 100%; 26~26.5 min, B: 100%~2%; 26.5~30 min, B: 2%。质谱条件: 正负离子模式; 离子源: 电喷雾离子(ESI)源; 温度: 500℃; 离子化电压: 5000/-4500 V; 喷雾气/辅助加热气: 50 psi; 质量扫描范围: m/z 50~1200。

1.5 大鼠分组、造模及给药

动物实验获四川大学医学伦理审查委员会批准, 审批号: K2025010。以单只动物为实验单元, 通过预实验进行样本量估算, 将72只SPF级SD雄性大鼠(斯贝福北京生物技术有限公司, 生产许可证: SCXK京2024-0001)采用随机数表法分为空白组及模型处理组, 其中空白组12只, 模型处理组60只, 6周龄, 150~170 g, 于20~25℃、50%~70%湿度环境下饲养, 昼夜12 h交替照明, 自由摄食饮水。实验人员在实验各阶段知晓分组情况。

除空白组外, 模型处理组采用饥饿失常法与MNNG自由饮用、灌胃的方法相结合, 建立CAG大鼠模型。采用饥饿失常法有效模拟人类饮食不规律导致的胃部损伤情况, 实验大鼠采用自由进食标准大鼠饲料饱食2 d, 随后仅提供饮用水禁食1 d的循环方式, 持续12周。在实施饥饿失常法的同时, 实验大鼠给予170 μ g/mL MNNG溶液自由饮用, 以模拟致癌物质对胃黏膜的长期刺激。此外, 为增强造模效果, 每周对实验大鼠进行一次MNNG灌胃, 灌胃剂量为50 mg/kg。

实验期间观察大鼠体质量变化及状态。在造模9周后, 随机选取部分实验大鼠进行胃黏膜组织病理学检查。通过HE染色观察胃黏膜腺体萎缩、肠上皮化生等典型CAG病理特征, 以确认模型构建是否成功。只有在确认模型成功构建后, 才开始对实验大鼠进行相应的药物治疗干预。造模成功后将模型处理组大鼠采用随机数表法分为模型组, 阳性对照(维酶素)组和VTDB低、中、高剂量组, 每组12只。各组别给予相应的药物进行灌胃, 根据《中华本草》第五卷西藏凹乳芹章节, 西藏凹乳芹成人用量为3~9 g/d, 根据体表面积换算大鼠的给药剂量为0.27~0.81 g/(kg·d), 以生药材0.81 g/(kg·d)为低剂量, 1.62 g/(kg·d)、3.24 g/(kg·d)分别为中、高剂量。用提取制备得到的干粉给药, 1 g冻干粉相当于生药材5.14 g, 因此, 以157、314、628 mg/(kg·d)的冻干粉末作为低、中、高剂量。维酶素作为阳性对照药物, 成人的剂量为3次/d, 每次800 mg, 即2.4 g/d, 通过体表面积法换算, 大鼠的给药

剂量为216 mg/(kg·d)。连续给药4周后,取胃组织及血清,分装后储存于-80 ℃冰箱备用。

1.6 样本采集及HE染色

取材前12 h,大鼠禁食不禁水,腹腔注射10 mg/mL戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉,麻醉后心耳采血,样本室温静置2 h后,离心10 min(4 ℃、3000 r/min),分装后储存在-80 ℃冰箱。

心耳取血留取血清,采用失血法处死大鼠后,剖腹摘取胃,沿着胃大弯剪开,清洗胃内容物,取胃大弯近腹侧胃体及胃窦部约10 mm组织,用体积分数为4%多聚甲醛固定至少24 h,固定后外送,进行切片和HE染色。剩余组织分装后,-80 ℃储存以供后续使用。

对HE切片参照慢性胃炎病理诊断标准^[17]和直观模拟评级法^[18](visual analoguesca),将炎症、腺体萎缩等组织学变化分为无、轻、中、重度4个级别^[19-20],分别记1、2、3、4分。

1.7 ELISA检测大鼠血清中胃蛋白酶原、胃泌素及炎症因子的水平

将保存在-80 ℃冰箱中的血清取出,冰上解冻,根据说明书操作,测定各样本在450 nm处的吸光度,计算出各组中PG I、PG II与G-17、TNF- α 、IL-6、IL-10的质量浓度。

1.8 各组大鼠胃组织中氧化应激标志物的测定

将准确称量的胃组织剪碎后置于2 mL离心管中,按照比例加入生理盐水或PBS,比例为组织(g):生理盐水/PBS(mL)=1:9,在提前预冷的高速低温组织研磨仪中,-20 ℃研磨10次,每次40 s。匀浆结束后,离心10 min(4 ℃、12000 r/min),保留上清,然后按照BCA试剂盒进行操作,测定上清液中总蛋白浓度。通过TBA法检测大鼠胃组织中MDA水平,WST-1法检测大鼠胃组织中SOD活力。

MDA测定:按照说明书配制反应体系,水浴加热15 min(100 ℃或沸水),冷却至室温后离心(12000 r/min,10 min),上清液加至96孔板中(200 μ L/孔),测定上清液在波长 λ =540 nm处的吸光度,根据标准曲线计算MDA的值,最终计算各样本中MDA含量(μ mol/mg protein)。

SOD测定:上清液用生理盐水稀释一定倍数,然后按照说明书在96孔板中加入反应体系,37 ℃孵育20 min,测定在波长 λ =450 nm处的吸光度,计算各样本中SOD活力(U/mg protein)。

1.9 Western blot检测大鼠胃组织中HO-1/Nrf2与PI3K/AKT/MyD88信号通路蛋白的表达水平

大鼠胃组织样本在冰上加入裂解液,并使用组织研磨仪将组织充分研磨裂解。裂解后,将组织样本在4 ℃、12000 \times g条件下离心20 min,取上清。取蛋白样品用10%

SDS-PAGE凝胶进行电泳分离,通过湿转法将蛋白转移至PVDF膜上,非磷酸蛋白用5%脱脂奶粉作封闭液,磷酸化蛋白用5% BSA作封闭液于室温下封闭,PVDF膜在4 ℃条件下孵育稀释一抗过夜。使用TBST缓冲液洗涤膜3次后,使用二抗孵育1 h。按说明书配制ECL显影液,将PVDF膜吸净TBST后,放入显影液中,震荡30~60 s,放入智能图像工作站中显影并拍照,Image J软件分析图像。以目的蛋白与内参蛋白光密度值的比值进行蛋白相对定量。

1.10 统计学方法

实验数据采用Graphpad Prism 8.5进行统计分析。变量首先通过F检验评估方差齐性,采用Two-way ANOVA检验进行组间比较,进一步采用Dunnett's t检验进行多组间的两两比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VTDB化学成分分析

使用SCIEX OS 1.6.1和MS-DIAL软件进行数据获取和处理,LC-MS的正、负离子流图见网络资源附件附图1。选择强度大于3000的峰在后续进行分析,以消除仪器的背景和杂质带来的干扰。MS-DIAL软件将实验结果与软件库中的保留时间(Rt)和质谱数据进行比较、分析,结合ESI(\pm)-MS/MS from authentic standards数据库匹配质谱数据,识别出89个化合物,包括脂肪酸、酚酸、香豆素类等(具体见网络资源附件附表1),可能是西藏凹乳芹提取物发挥生物活性的物质基础。

2.2 大鼠体质量变化和胃黏膜病理学损伤评估

实验期间每周检测大鼠体质量变化并观察大鼠状态,实验0~9周时,模型处理组大鼠饮水量、进食量相较空白组出现明显下降,精神萎靡,毛发粗糙,排泄量下降。实验第9周开始分组给药,给药后大鼠精神状态有所好转,虽仍较空白组毛发状态差但开始恢复正常,其中VTDB高剂量组大鼠饮水量、进食量明显改善,其次为阳性给药组和VTDB中剂量组,VTDB低剂量组也同样出现饮水量及进食量改善。实验过程中排除体质量明显偏离组内趋势及状态异常的SD大鼠,最终每组纳入10只SD大鼠进行体质量变化趋势分析(图1)。空白组体质量整体呈现上升趋势,实验0~9周时,模型处理组大鼠体质量较空白组出现明显下降,实验第9周开始分组给药,给药后大VTDB高剂量组大鼠体质量明显增加,其次为阳性给药组、VTDB中剂量组和VTDB低剂量组。

每组选取体质量变化趋势最好的7个肺组织样本进行HE染色,如图2A所示,空白组的胃黏膜结构正常,腺体排列规整,未见炎性细胞浸润。模型组的胃黏膜上皮不

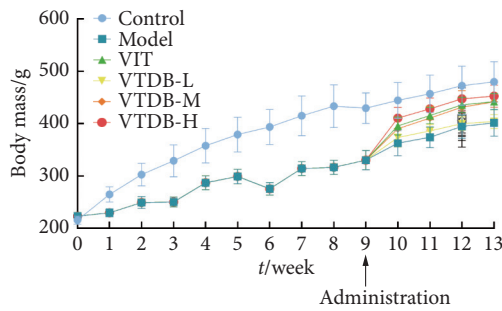


图 1 大鼠体质量变化趋势 (n=10)

Fig 1 Trend in body mass changes of rats (n = 10)

VIT: vatacoenzyme positive drug administration group; VTDB-L: VTDB low-dose group; VTDB-M: VTDB medium-dose group; VTDB-H: VTDB high-dose group.

完整, 大量单核细胞 (蓝色箭头) 与中性粒细胞 (红色箭头) 浸润, 腺体明显减少 (黑色箭头)。阳性药物组的固有层未见明显中性粒细胞浸润, 腺体轻度减少。VTDB低剂量组胃黏膜上皮有少量杯状细胞化生 (黄色箭头), 固有层中性粒细胞浸润 (红色箭头), 固有腺体轻度减少。VTDB中剂量组的胃黏膜层厚度正常, 腺体丰富且排列整齐, 大小形状一致, 固有层少量中性粒细胞浸润 (红色箭头)。VTDB高剂量组的胃黏膜层厚度正常, 腺体丰富, 排列整齐, 大小形状一致, 未见明显的炎性细胞。光学显微镜下观察HE染色切片, 评分结果见图2B, 空白组与模型组差异较为明显 ($P < 0.0001$), 提示造模成功, 此外, 与模型组相比, 其余给药组评分均下降 ($P < 0.01$), 且随着VTDB给药剂量的增加, 评分逐渐下降。

2.3 血清PG I、PG II和G-17的表达水平

选取每组病理学水平最好的6个样本, 采用ELISA法检测每组大鼠血清中PG I、PG II、G-17的水平, 并计算PGR (PG I/PG II) 的值。结果见图3。与空白组相比, 模型组大鼠血清中PG I、PG II水平及其比值PGR降低 ($P < 0.01$), G-17水平增高 ($P < 0.0001$); 与模型组比较, VTDB给药组大鼠血清中PG I、PG II水平和PGR提升 ($P < 0.05$), 阳性药物组大鼠血清中PG I、PG II水平和PGR差异无统计学意义; 与模型组相比, 各给药组大鼠血清中G-17水平降低 ($P < 0.01$), 且随VTDB剂量的增加, G-17水平逐渐降低。上述结果提示, VTDB可能通过上调PG I和PG II分泌, 改善胃蛋白酶原代谢平衡, 抑制G-17过度释放, 减轻胃酸异常刺激, 对其胃黏膜损伤发挥保护作用。

2.4 血清炎症因子TNF-α、IL-6和IL-10的表达水平

选取每组病理学水平最好的6个样本, ELISA法检测各组大鼠血清中炎症因子的表达水平, 结果见图4。与空白组相比, 模型组大鼠血清中TNF-α、IL-6的水平升高

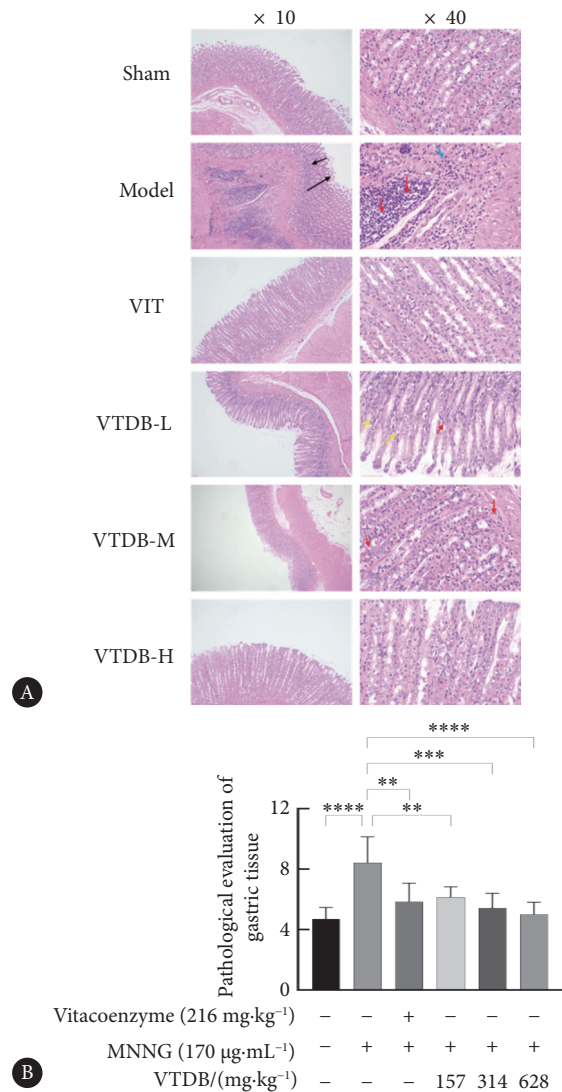


图 2 HE染色 (A) 及病理评分 (B)

Fig 2 HE staining images (A) and pathological scores (B)

** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$. n = 7.

($P < 0.01$), IL-10下降 ($P < 0.001$), 提示造模成功诱导了系统性炎症反应。与模型组比较, 阳性药物组与VTDB低、中、高剂量组的大鼠血清中TNF-α水平降低 ($P < 0.01$), VTDB低、高剂量组大鼠血清中IL-6水平下降 ($P < 0.05$), 阳性药物组与VTDB高剂量组大鼠血清中IL-10水平升高 ($P < 0.05$)。以上数据表明, VTDB能使促进炎症反应的细胞因子释放减少, 从而有效缓解CAG模型大鼠的炎症反应, 对其胃黏膜损伤发挥保护作用。

2.5 胃组织氧化损伤与抗氧化指标的表达水平

本研究选取每组病理学水平最好的6个样本, 结果见图5。与空白组相比较, 模型组大鼠胃组织中MDA的水平升高 ($P < 0.001$), SOD活力被抑制 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 阳性药物组与VTDB中、高剂量组的MDA水平均下降 ($P < 0.01$), VTDB低、中、高剂量组SOD活力增加 ($P <$

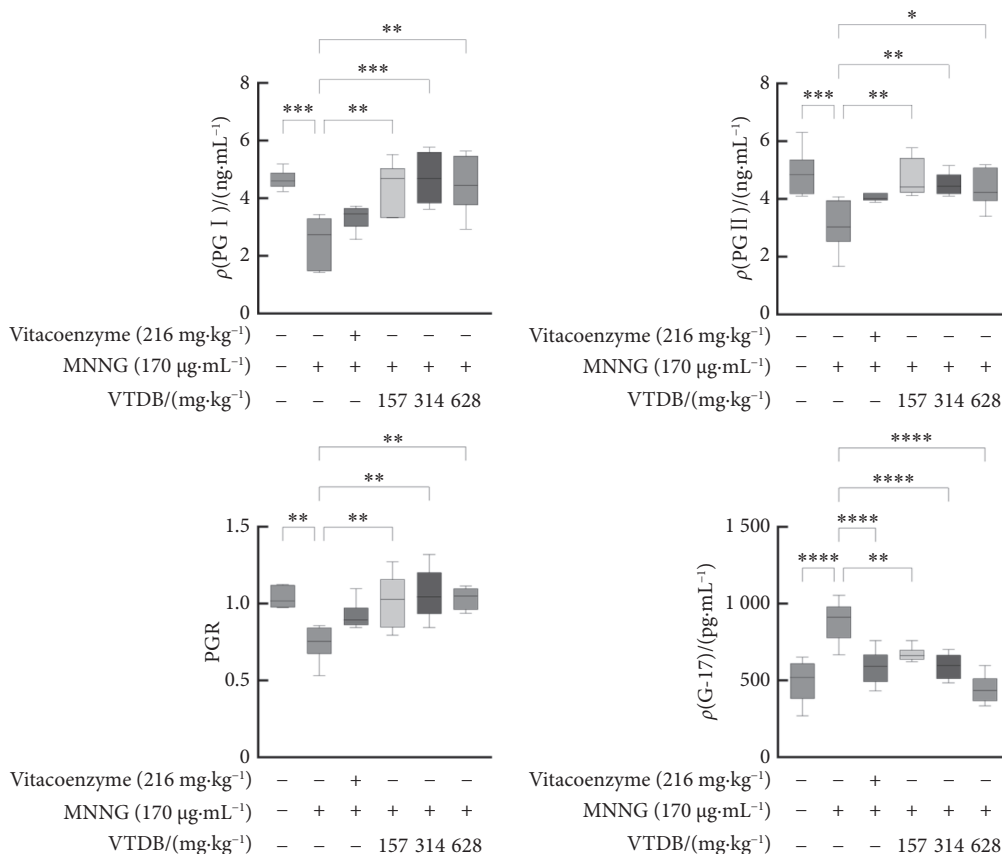


图 3 ELISA测定大鼠血清中PG I、PG II和G-17的表达水平

Fig 3 ELISA assay for PG I, PG II, and G-17 levels in rat serum

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$. $n = 6$.

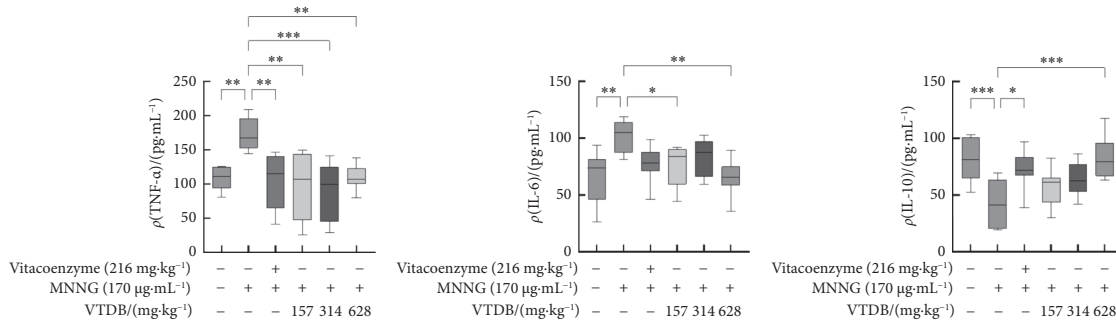


图 4 ELISA测定大鼠血清中TNF-α、IL-6和IL-10的水平

Fig 4 ELISA assay for TNF-α, IL-6, and IL-10 levels in rat serum

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. $n = 6$.

0.05)。以上结果表明,VTDB可能通过降低MDA的水平,增强SOD活力,有效抑制CAG模型大鼠胃组织的脂质过氧化反应,这可能是其胃黏膜保护作用的重要机制之一。

2.6 胃组织HO-1/Nrf2与Myd88/AKT/PI3K信号通路蛋白的表达水平

图6显示,与空白组相比,模型组大鼠胃组织中Nrf2、HO-1的水平下降($P < 0.0001$);与模型组相比,VTDB高剂量组HO-1水平升高($P < 0.001$),VTDB低、中、高剂量组

Nrf2的水平均升高($P < 0.05$)。以上数据提示,VTDB可能通过促进HO-1/Nrf2信号通路,抑制脂质过氧化,从而对CAG模型大鼠产生保护作用。

图7显示,模型组Myd88、AKT、PI3K的水平较空白组升高($P < 0.01$);阳性药与低、高剂量给药组Myd88水平较模型组下降($P < 0.01$),阳性药与中、高剂量给药组AKT、PI3K水平下降($P < 0.01$)。以上结果提示,VTDB可能通过抑制Myd88/AKT/PI3K信号通路,抑制炎症,从而对CAG模型大鼠产生保护作用。

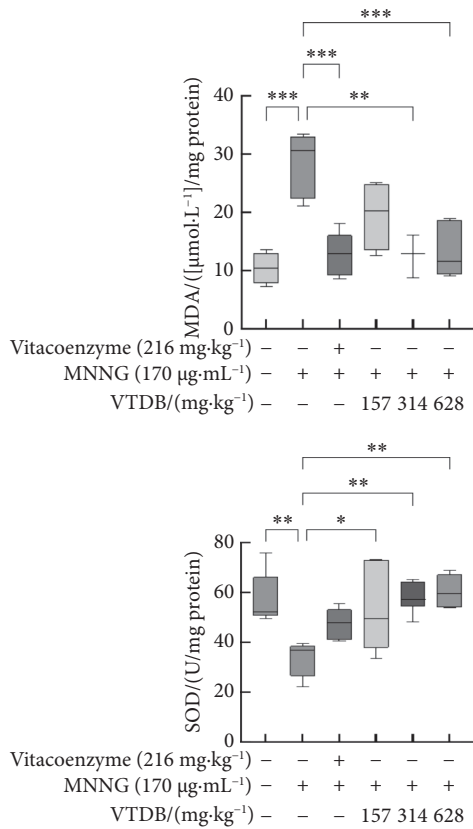


图 5 大鼠胃组织中MDA水平和SOD酶活性

Fig 5 MDA levels and SOD enzyme activity in rat gastric tissue

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. $n = 6$.

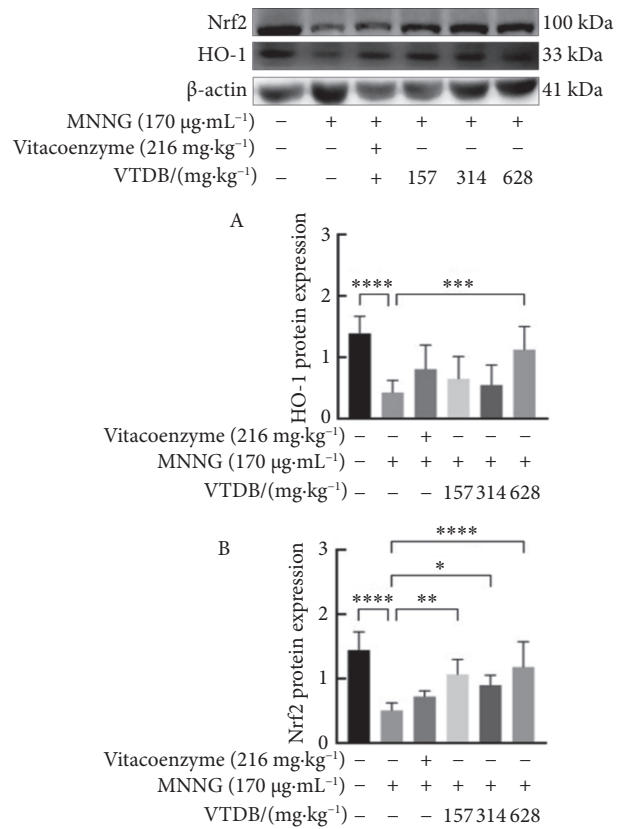


图 6 大鼠胃组织HO-1和Nrf2相对表达水平

Fig 6 Relative expression levels of HO-1 and Nrf2 in rat gastric tissue

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$. $n = 3$.

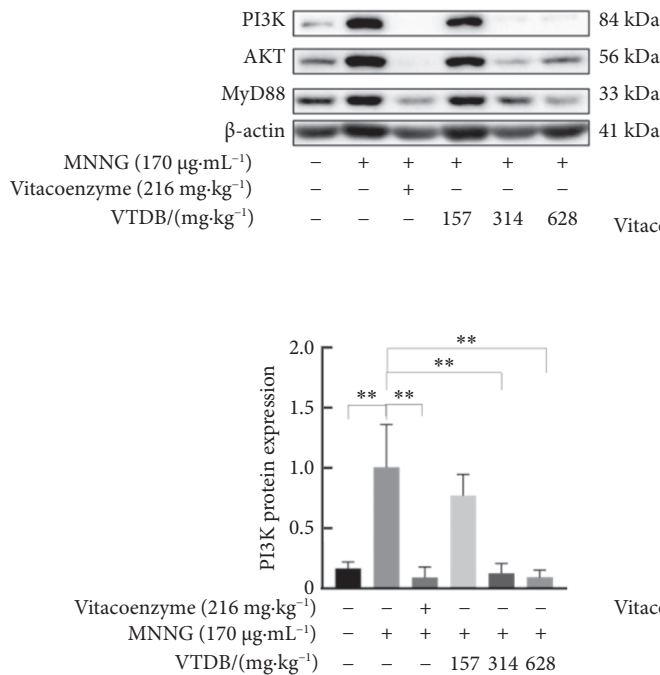


图 7 大鼠胃组织Myd88、AKT与PI3K相对表达水平

Fig 7 Relative expression levels of Myd88, AKT, and PI3K in rat gastric tissue

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$. $n = 3$.

3 讨论

CAG是一种以胃固有腺体减少为主要病理特征的慢性炎症^[21],患病率在我国人群中高达20%以上,考虑到其病理机制的复杂性,加之能实现病情逆转的方法极为有限,致使该疾病目前已成为难治性疾病之一^[22]。本研究以VTDB作为治疗药物,针对大鼠CAG模型进行了深入探索。现代药理学研究^[23-24]表明酚酸类和香豆素类成分具有抗炎、抗氧化等多种生物学活性。本研究发现VTDB提取物中包括脂肪酸、酚酸、香豆素类等物质成分,推断可能是其发挥生物活性的物质基础。

PG I 主要由胃底腺中的主细胞产生,反映了萎缩性胃炎相关的胃黏膜形态变化;PG II 由胃底腺、胃窦和十二指肠的细胞分泌,其水平变化与胃底黏膜的病变密切相关^[25]。PGR与胃黏膜的萎缩程度相关^[26]。此外,G-17由胃窦和十二指肠G细胞分泌,可能是检查胃体萎缩的良好标志物^[5,27]。因此,G-17水平和PGR与萎缩相关^[28-29]。实验结果显示,VTDB可促进PG I、PG II的分泌,并增加PGR值,抑制G-17的分泌,反映其对胃固有腺体可能具有一定的保护作用。

TNF- α 、IL-6是促进炎症反应的细胞因子,在炎症反应中有着重要作用,而IL-10则是一种具有抗炎特性的细胞因子。细胞炎症因子间的平衡影响机体的健康。VTDB可降低大鼠血清中炎症因子TNF- α 和IL-6的水平,然而,本研究中IL-10水平仅在VTDB高剂量组有一定的升高,VTDB中、低剂量组无明显变化,这一现象可能由多方面原因导致。从剂量选择角度分析,药物对细胞因子的调节具有剂量依赖性^[30],IL-10的分泌可能存在剂量阈值效应,只有当药物剂量达到一定阈值时,才能有效激活相关信号通路,从而促进IL-10的分泌。从机制复杂性方面考虑,IL-10的分泌受到多种信号通路的协同调控,VTDB药物成分复杂,其不同有效成分在中、低剂量下可能无法有效协同激活这些信号通路,其中的某些成分可能在高剂量时能够协同作用,激活PI3K/AKT等信号通路,进而促进IL-10的分泌。此外,IL-10的分泌还可能受到机体自身免疫状态、炎症微环境等多种因素的影响。综上,VTDB可以通过影响炎症因子的释放,减轻胃部炎症反应。

MDA含量能间接反映细胞损伤程度,SOD活力能体现机体清除氧自由基的能力,两者的测定常配合进行。本研究发现,VTDB可降低MDA的水平、提高SOD活力,提示VTDB可有效抑制CAG模型大鼠胃组织的脂质过氧化反应。

CAG的发展与氧化应激有着紧密联系^[31],Nrf2/HO-1信号通路是人体内关键的抗氧化应激途径。Nrf2移动到细胞核并与抗氧化应答元件(ARE)结合后,激活HO-1、SOD2等表达,进而增强细胞抗氧化能力^[32]。HO-1是一种重要的抗氧化酶,能与其血红素代谢产物共同发挥抗炎和抗氧化作用,还能通过生成胆红素和一氧化碳等物质,进一步发挥其抗氧化和抗炎功能。本研究发现VTDB可促进HO-1与Nrf2蛋白的表达,表明其可通过调控HO-1/Nrf2信号通路,抑制脂质过氧化,从而改善CAG大鼠的胃部损伤。

在先天免疫和适应性免疫应答中TLRs通路有着关键作用,主要用于抵抗感染和减缓各种慢性疾病的发展,TLRs可通过MyD88激活其下游信号,调节TNF- α 、IL-6等细胞因子和趋化因子的表达^[21,33]。在CAG中,胃黏膜因长期受到幽门螺杆菌感染或其他炎症刺激,可能会激活TLRs/Myd88信号通路,导致炎症因子(如IL-6、TNF- α)的释放。MyD88通过激活PI3K/AKT通路,进一步加剧炎症反应。本研究发现VTDB可减少Myd88、AKT、PI3K蛋白的表达,表明VTDB可能通过影响Myd88/AKT/PI3K信号通路,调控CAG体内的炎症反应。

本研究在CAG的治疗研究领域展现出多方面的创新性。将饥饿失常法与MNNG自由饮用、灌胃相结合构建大鼠CAG模型,相较于传统单一的造模方式,这种复合造模法更能模拟人类因饮食不规律且长期接触致癌物质等复杂因素导致CAG的实际发病过程,为后续深入研究CAG的发病机制及治疗方法提供了更贴近临床实际的动物模型基础。在对PI3K/AKT信号通路的研究中,以往针对治疗CAG的研究主要集中在其对炎症因子的调节等方面,而本研究首次深入到细胞信号转导层面,检测了PI3K和AKT的蛋白表达,明确了VTDB通过调节PI3K/AKT信号通路,从而发挥对CAG的治疗作用。这一发现为揭示VTDB治疗CAG的分子机制开辟了新的研究方向。尽管本研究取得了一定成果,但不可避免地存在一些局限性。在研究模型方面,由于涉及大量指标的比较,若 P 为0.05则存在多重假设检验的问题,故本研究结果仅作为探索性分析。此外,本研究仅在大鼠动物模型上进行实验,动物模型与人类在生理结构和病理反应上存在一定差异,实验结果外推至人体临床应用时可能存在偏差。从药物作用机制角度来看,VTDB中有效成分众多,本研究虽然明确了VTDB对PI3K/AKT信号通路的调节作用,但未能明确具体发挥作用的有效成分,以及这些成分之间如何协同作用来调节信号通路。后续研究可采用现代分离技术和分子生物学手段,深入开展成分分析和细胞实

验,以明确VTDB各成分在治疗CAG过程中的具体作用及相互关系,为其临床精准用药提供更坚实的理论依据。

综上所述,VTDB可能通过促进HO-1/Nrf2信号通路,抑制Myd88/AKT/PI3K信号通路,影响CAG大鼠体内的氧化应激与炎症过程,进而改善CAG大鼠的胃部损伤和炎症。本研究有望为西藏凹乳芹在消化系统疾病的临床应用提供科学依据,并为其后续开发与研究奠定理论基础。

* * *

作者贡献声明 旺杰次仁负责论文构思、数据审编、研究项目管理初稿写作和审读与编辑写作,兰钧负责正式分析和研究项目管理,达娃卓玛负责经费获取、研究项目管理、提供资源和审读与编辑写作,陈敏负责调查研究、研究方法和研究项目管理,杜金洋负责初稿写作和审读与编辑写作,叶本贵负责经费获取、提供资源和监督指导。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution WANGJIECIREN is responsible for conceptualization, data curation, project administration, writing--original draft, and writing--review and editing. LAN Jun is responsible for formal analysis and project administration. DAWAZHUOMA is responsible for funding acquisition, project administration, resources, and writing--review and editing. CHEN Min is responsible for investigation, methodology, and project administration. DU Jinyang is responsible for writing--original draft and writing--review and editing. YE Bengui is responsible for funding acquisition, resources, and supervision. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] LI J, PAN J, XIAO D, *et al.* Chronic atrophic gastritis and risk of incident upper gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 429. doi: 10.1186/s12967-023-04736-w.
- [2] SHAH S C, WANG A Y, WALLACE M B, *et al.* AGA clinical practice update on screening and surveillance in individuals at increased risk for gastric cancer in the United States: expert review. *Gastroenterology*, 2025, 168(2): 405-416. e1. doi: 10.1053/j.gastro.2024.11.001.
- [3] 刘亚,徐文倩,郭敏.能量代谢重编程在慢性萎缩性胃炎“炎-癌”转化中作用机制的研究进展. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(8): 1567-1572. doi: 10.3969/j.issn.1672-4992.2024.08.036.
- [4] LIU Y, XU W Q, GUO M. Research progress on the mechanism of energy metabolic reprogramming in the “inflammation to cancer” transformation of chronic atrophic gastritis. *Journal of Modern Oncology*, 2024, 32(8): 1567-1572. doi: 10.3969/j.issn.1672-4992.2024.08.036.
- [5] ZHOU P, YANG T, XU M, *et al.* 16S rRNA sequencing-based evaluation of the protective effects of Hua-Zhuo-Jie-Du on rats with chronic atrophic gastritis. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1): 71. doi: 10.1186/s12906-022-03542-z.
- [6] CHAPELLE N, PETRYSZYN P, BLIN J, *et al.* A panel of stomach-specific biomarkers (GastroPanel®) for the diagnosis of atrophic gastritis: a prospective, multicenter study in a low gastric cancer incidence area. *Helicobacter*, 2020, 25(5): e12727. doi: 10.1111/hel.12727.
- [7] DELGADO-GUILLENA P, VELAMAZAN-SANDALINAS R, JIMÉNEZ SÁNCHEZ J, *et al.* History and clinical guidelines for chronic atrophic gastritis and the assessment of gastric cancer risk. *Gastroenterol Hepatol*, 2023, 46(9): 727-731. doi: 10.1016/j.gastrohep.2023.09.001.
- [8] WENG J, WU X F, SHAO P, *et al.* Medicine for chronic atrophic gastritis: a systematic review, meta-and network pharmacology analysis. *Ann Med*, 2023, 55(2): 2299352. doi: 10.1080/07853890.2023.2299352.
- [9] YANAKA A. Role of sulfuraphane in protection of gastrointestinal tract against *H. pylori* and NSAID-induced oxidative stress. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(27): 4066-4075. doi: 10.2174/1381612823666170207103943.
- [10] WANG R, ZHAO Y, ZHOU L, *et al.* Costunolide ameliorates MNNG-induced chronic atrophic gastritis through inhibiting oxidative stress and DNA damage via activation of Nrf2. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155581. doi: 10.1016/j.phymed.2024.155581.
- [11] LIU S, ZHANG T, FANG L, *et al.* Integrative pharmacological analysis of modified Zuojin formula: Inhibiting the HIF-1 α -mediated glycolytic pathway in chronic atrophic gastritis. *J Ethnopharmacol*, 2025, 339: 119136. doi: 10.1016/j.jep.2024.119136.
- [12] 宇妥·元丹贡布. 四部医典//马世林, 罗达尚, 毛继祖, 等译. 上海: 上海科学技术出版社, 1987: 169.
- [13] 才让南加, 多杰仁青, 文成当智, 等. 西藏凹乳芹在藏医药中的应用. *中华中医药杂志*, 2021, 36(1): 535-537.
- [14] CAIRANGNANJIA, DUOJIJERENQING, WENCHENGANGZHI, *et al.* Application of Tibetan celery in Tibetan medicine. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2021, 36(1): 535-537.
- [15] LI Y, LI H, LUO T, *et al.* Intensity-dependent mass search for improving metabolite database matches in chemical isotope labeling LC-QTOF-MS-based metabolomics. *Anal Chim Acta*, 2023, 1272: 341467. doi: 10.1016/j.aca.2023.341467.
- [16] SANTOS JUNIOR C M, SILVA S M C, SALES E M, *et al.* Coumarins from Rutaceae: chemical diversity and biological activities. *Fitoterapia*, 2023, 168: 105489. doi: 10.1016/j.fitote.2023.105489.
- [17] ROHMAN N, ARDIANSAH B, WUKIRSARI T, *et al.* Recent trends in the synthesis and bioactivity of coumarin, coumarin-chalcone, and coumarin-triazole molecular hybrids. *Molecules*, 2024, 29(5): 1026. doi: 10.3390/molecules29051026.
- [18] SUN W, SHAHRAJABIAN M H. Therapeutic potential of phenolic compounds in medicinal plants-natural health products for human health. *Molecules*, 2023, 28(4): 1845. doi: 10.3390/molecules28041845.
- [19] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化病学分会消化系统肿瘤协作组. 中国慢性胃炎诊治指南(2022年, 上海). *胃肠病学*, 2023, 28(3): 149-180. doi: 10.3969/j.issn.1008-7125.2023.03.004.
- [20] Chinese Society of Gastroenterology, Cancer Collaboration Group of Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Gastritis in China (2022, Shanghai). *Chinese Journal of Gastroenterology*, 2023, 28(3): 149-180. doi: 10.3969/j.issn.1008-7125.2023.03.004.
- [21] 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). *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(2): 121-131. doi: 10.3969/j.issn.1671-038X.2018.02.03.
- [22] 王彦刚, 郝新宇, 于仁杰, 等. 化浊解毒方对慢性萎缩性胃炎大鼠 Hippo/TAZ信号通路及相关蛋白TAZ、LATS2、MST1的影响. *中药药理与临床*, 2019, 35(3): 105-110. doi: 10.13412/j.cnki.zyyi.2019.03.023.
- [23] WANG Y G, HAO X Y, YU R J, *et al.* Effect of Huazhuojiedu Formula on Hippo/TAZ signal channel and related proteins TAZ, LATS2, MST1 in rats with chronic atrophic gastritis. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*, 2019, 35(3): 105-110. doi: 10.13412/j.cnki.zyyi.2019.03.023.
- [24] 安云, 陈伟刚, 陈博桑, 等. 黄芪桂枝汤对慢性萎缩性胃炎大鼠血清胃泌素、胃动素表达的影响. *河北中医*, 2023, 45(11): 1849-1853. doi: 10.3969/j.issn.1002-2619.2023.11.020.
- [25] AN Y, CHEN W G, CHEN B S, *et al.* Effects of Huangqi Guizhi Decoction on the expression levels of serum gastrin and motilin in rats with chronic

- atrophic gastritis. *Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 45(11): 1849-1853. doi: [10.3969/j.issn.1002-2619.2023.11.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-2619.2023.11.020).
- [21] JIA J, ZHAO H, LI F, *et al.* Research on drug treatment and the novel signaling pathway of chronic atrophic gastritis. *Biomed Pharmacother*, 2024, 176: 116912. doi: [10.1016/j.biopha.2024.116912](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116912).
- [22] LIU Y, HUANG T, WANG L, *et al.* Traditional Chinese Medicine in the treatment of chronic atrophic gastritis, precancerous lesions and gastric cancer. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 1): 118812. doi: [10.1016/j.jep.2024.118812](https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118812).
- [23] AFNAN, SALEEM A, AKHTAR M F, *et al.* Anticancer, cardio-protective and anti-inflammatory potential of natural-sources-derived phenolic acids. *Molecules*, 2022, 27(21): 7286. doi: [10.3390/molecules27217286](https://doi.org/10.3390/molecules27217286).
- [24] DOMÍNGUEZ-AVILA J A, SALAZAR-LÓPEZ N J, MONTIEL-HERRERA M, *et al.* Phenolic compounds can induce systemic and central immunomodulation, which result in a neuroprotective effect. *J Food Biochem*, 2022, 46(12): e14260.8. doi: [10.1111/jfbc.14260](https://doi.org/10.1111/jfbc.14260).
- [25] IN H, ADAMS A, HO S, *et al.* Pepsinogen and *Helicobacter pylori*: Serum biomarkers for gastric cancer risk in a diverse United States population. *Surgical Oncology Insight*, 2024, 3(1): 100086. doi: [10.1016/j.soi.2024.100086](https://doi.org/10.1016/j.soi.2024.100086).
- [26] WECK M N, BRENNER H. Association of *Helicobacter pylori* infection with chronic atrophic gastritis: Meta-analyses according to type of disease definition. *Int J Cancer*, 2008, 123(4): 874-881. doi: [10.1002/ijc.23539](https://doi.org/10.1002/ijc.23539).
- [27] 王珊珊, 郭战萍, 赵翔宇. 血清PG I /PG II 联合肿瘤标志物对Hp阳性早期胃癌的诊断价值. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(1): 186-191. doi: [10.12182/20230160111](https://doi.org/10.12182/20230160111).
- WANG S S, GUO Z P, ZHAO X Y, *et al.* Diagnostic Value of Serum Pepsinogen I /Pepsinogen II Combined with Tumor Markers for *Helicobacter pylori*-Positive Early-Stage Gastric Cancer. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2023, 54(1): 186-191. doi: [10.12182/20230160111](https://doi.org/10.12182/20230160111).
- [28] LIN X K, WANG W L. Analysis of high risk factors for chronic atrophic gastritis. *Saudi J Gastroenterol*, 2023, 29(2): 127-134. doi: [10.4103/sjg.sjg_383_22](https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_383_22).
- [29] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C A, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30. doi: [10.1136/gutjnl-2016-312288](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288).
- [30] HU L, YAMAMOTO M, CHEN J, *et al.* Integrating network pharmacology and experimental verification to decipher the immunomodulatory effect of Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang against poly (I: C)-induced pulmonary inflammation. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1015486. doi: [10.3389/fphar.2022.1015486](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1015486).
- [31] CHEN C, FU Y H, LI M, *et al.* Nuclear magnetic resonance-based metabolomics approach to evaluate preventive and therapeutic effects of *Gastrodia elata* Blume on chronic atrophic gastritis. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 164: 231-240. doi: [10.1016/j.jpba.2018.10.035](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.10.035).
- [32] LI L, DU Y, WANG Y, *et al.* Atractylone alleviates ethanol-induced gastric ulcer in rat with altered gut microbiota and metabolites. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 4709-4723. doi: [10.2147/JIR.S372389](https://doi.org/10.2147/JIR.S372389).
- [33] KAUR A, BALDWIN J, BRAR D, *et al.* Toll-like receptor (TLR) agonists as a driving force behind next-generation vaccine adjuvants and cancer therapeutics. *Curr Opin Chem Biol*, 2022, 70: 102172. doi: [10.1016/j.cbpa.2022.102172](https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2022.102172).

(2025-04-18收稿, 2026-01-06修回)

编辑 余琳



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2026 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*