

· 基础研究 ·

三七芪英饮对慢性萎缩性胃炎大鼠的影响

何欣芮¹ 马肖² 王萍³ 马洁⁴ 唐旭东³ 袁伟¹

摘要 目的 观察三七芪英饮对慢性萎缩性胃炎(CAG)的影响。方法 30只Wistar大鼠采用N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)联合0.04%雷尼替丁制备CAG大鼠模型,于第15周将造模成功大鼠按随机数字表法分为模型组和三七芪英饮高、低剂量组(0.156、0.078g药粉/mL),每组10只;同时10只Wistar大鼠设为正常对照组,正常对照组和模型组灌服等量的饮用水,直至第30周。观察大鼠一般情况及体重变化,胃、脾和肉眼可见实体瘤形态改变;检测胃组织病理情况并计算成瘤率。采用Western Blot检测单羧酸转运蛋白4(MCT4)、细胞外基质金属蛋白酶诱导物(CD147)及乳酸脱氢酶A(LDHA)蛋白表达水平;TUNEL实验观察细胞凋亡情况。结果 与正常对照组比较,模型组胃黏膜上皮腺体结构排列紊乱,腺体萎缩、数量减少,细胞核极性减弱,大鼠体重下降($P<0.01$, $P<0.05$),MCT4、CD147和LDHA蛋白表达均升高($P<0.01$),TUNEL阳性细胞数增多。与模型组比较,三七芪英饮高、低剂量组均可改善胃黏膜腺体萎缩程度,提高腺体细胞数量,降低模型胃黏膜肿瘤的发生率;MCT4、CD147和LDHA蛋白表达降低($P<0.01$),TUNEL阳性细胞减少。结论 三七芪英饮能有效改善MNNG复合法诱导CAG大鼠胃黏膜萎缩和细胞凋亡程度,其作用机制可能通过降低MCT4、CD147和LDHA的过度表达,抑制胃黏膜细胞糖酵解,减少乳酸的合成与转运有关。

关键词 慢性萎缩性胃炎;三七芪英饮;糖酵解;单羧酸转运蛋白4;细胞外基质金属蛋白酶诱导物;乳酸脱氢酶A

Effect of Sanqi Qiying Decoction on Chronic Atrophic Gastritis Rats HE Xin-rui¹, MA Xiao², WANG Ping³, MA Jie⁴, TANG Xu-dong³, and YUAN Wei¹ 1 State Key Laboratory of Molecular Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing (100021); 2 Clinical Laboratory Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing (100050); 3 Institute of Spleen and Stomach Diseases, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091); 4 Beijing Hospital Biotherapy Center/National Gerontology Center, Beijing (100730)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Sanqi Qiying Decoction (SQQYD) on chronic atrophic gastritis (CAG) in rats. **Methods** Thirty Wistar rats were used N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG) combined with 0.04% ranitidine to establish CAG rat model, and at 15th week, the successfully modeled rats were divided into model group and SQQYD high- and low-dose groups (0.156, 0.078 g powder/mL) according to random number table method, with 10 rats in each group. At the same time, 10 Wistar rats were set as normal group, normal group and model group were given the same amount of drinking water until the 30th week. The general condition and body weight of rats were observed. The morphological changes of stomach, spleen and solid tumors visible to the naked eye were observed. The pathological condition of gastric tissue was detected and the tumor-forming rate was calculated by the pathological condition. Western Blot assay

基金项目:国家重点研发计划(No. 2016YFA0201503);国家中医临床研究基地业务建设第二批科研专项(No. JDZX2015256)

作者单位:1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院/分子肿瘤学国家重点实验室(北京 100021); 2. 首都医科大学附属北京友谊医院检验科(北京 100050); 3. 中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所(北京 100091); 4. 北京医院生物治疗中心/国家老年医学中心(北京 100730)

通信作者:袁伟, Tel: 010-87787568, E-mail: yuanwei7568@163.com; 唐旭东, Tel: 010-62836541, E-mail: txdy@sina.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20220215. 036

was conducted to detect the expression of monocarboxylic acid transporter 4 (MCT4), extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) and lactate dehydrogenase A (LDHA) proteins, and then cell apoptosis was observed by TUNEL. **Results** Compared with the normal group, gastric mucosa epithelial glands in the model group were disordered in structure, atrophied and decreased in number, and nuclear polarity was weakened. In the model group, the body weight of rats decreased ($P < 0.01$, $P < 0.05$), the expression of MCT4, CD147 and LDHA proteins increased ($P < 0.01$), the number of TUNEL-positive cells increased. Compared with model group, both the SQQYD high- and low-dose groups can improve the atrophy degree of gastric mucosa glands, increase the number of gland cells, and reduce the incidence of gastric mucosal tumor in model group. The protein expression of MCT4, CD147 and LDHA were decreased in the SQQYD high- and low-dose groups ($P < 0.01$), and the number of TUNEL-positive cells reduced. **Conclusions** SQQYD can effectively improve the atrophy and apoptosis of gastric mucosa in CAG rats induced by MNNG complex method. The mechanism may be through reducing the overexpression of MCT4, CD147 and LDHA, inhibiting the glycolysis of gastric mucosa cells, and reducing the synthesis and transport of lactic acid.

KEYWORDS chronic atrophic gastritis; Sanqi Qiying Decoction; glycolysis; monocarboxylic acid transporter 4; extracellular matrix metalloproteinase inducer; lactate dehydrogenase A

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是胃黏膜上皮反复遭受损害导致固有腺体减少的一种慢性胃病^[1], 是胃癌前病变 (precancerous lesions of gastric cancer, PLGC) 形成和发展的重要阶段^[2]。CAG 与胃癌发生密切相关, 其病程长, 难以治愈, 严重影响患者生活质量^[3]。因此, 研究能阻断 CAG 进展的药物对胃癌的预防具有重要意义。

糖酵解代谢通路改变被认为是癌症的重要标志之一^[4, 5], 且已有研究表明, 胃癌细胞向恶性细胞转化过程中, 细胞中就存在糖酵解代谢通路异常, 限速酶乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA)、单羧酸转运蛋白 4 (monocarboxylic acid transporter 4, MCT4) 及其共刺激分子细胞外基质金属蛋白酶诱导物 (extracellular matrix metalloproteinase inducer, CD147) 均表达升高^[6-8]。因此, 研究 CAG 模型中糖酵解通路中关键蛋白的表达变化, 对于 CAG 治疗及胃癌前病变的预防有重要意义; 三七芪英饮为中国中医科学院西苑医院脾胃病研究所唐旭东教授的经验复方, 临床用于 CAG、胃癌前病变的治疗, 且疗效满意, 但其治疗 CAG 的机制尚不明确。因此, 本研究欲利用 MNNG 联合雷尼替丁制备大鼠 CAG 模型, 通过预实验确定大鼠 CAG 形成时间, 使用三七芪英饮在该阶段进行干预, 并观察其对大鼠 CAG 干预情况, 探讨其对糖酵解关键蛋白 MCT4、CD147 和 LDHA 的调控作用。

材料与方

1 动物 SPF 级雄性 Wistar 大鼠 40 只, 体重 (50 ± 2) g, 购置于北京维通利华公司 [许可

证号: SCXK (京) 2016-0006], 动物合格证号: 11400700287100。所有动物饲养于中国医学科学院肿瘤医院动物实验室, 室温 (20 ± 2) °C, 相对湿度 40%~70%。本动物实验研究获得中国医学科学院肿瘤医院伦理会批准 (No. NCC2019A121), 实验单位动物使用许可证号: SYXK (京) 2019-0019。

2 药物 雷尼替丁 (500 mg/片, 美国 APEX BIO, 批号: B1564), 用于 0.04% 雷尼替丁 SPF 级大鼠饲料制备, 购置于北京华卓康生物科技股份有限公司。三七芪英饮由生黄芪、三七、白英等 12 味中药组成, 由中国中医科学院西苑医院制剂室制作, 每克药粉含 7.9 g 生药。

3 主要试剂与仪器 MCT4 抗体 (美国 Proteintech, 批号: 22787-1-AP); CD147 抗体 (英国 Abcam, 批号: ab232991); LDHA 抗体 (美国 Proteintech, 批号: 21799-1-AP); β -actin 抗体 (美国 Sigma, 批号: A5441); 辣根酶标山羊抗兔 IgG (H+L) (美国 Proteintech, 批号: SA00001-2); 辣根酶标山羊抗鼠 IgG (H+L) (美国 Proteintech, 批号: SA00001-1); N-甲基-N'-硝基-N亚硝基胍 (N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG) (上海阿拉丁试剂有限公司, 批号: M105583); HRP 底物化学发光液 (美国 MILLIPORE, 批号: 1629801); 脱脂牛奶 (美国 BD, 批号: 8032502); RIPA 组织/细胞裂解液 (北京索莱宝, 批号: R0010); 一步法 TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司, 批号: C1086); 恒压恒流电泳仪 (美国 Bio-Rad); 转膜仪 (美国 Bio-Rad); 脱色摇床 (北京市六一仪器厂); 化学发光成像仪 Image800 (上海 Amersham 公司);

多光子激光共聚焦显微镜(德国 Zeiss)。

4 动物模型制备及药物干预 30 只 Wistar 大鼠制备动物模型,每日自由进食 0.04% 雷尼替丁的 SPF 级大鼠饲料和 120 $\mu\text{g/mL}$ MNNG 溶液自由饮用^[9, 10]。第 15 周通过病理检测,以胃黏膜上皮和腺体萎缩,腺体数量减少,胃黏膜变薄确定为造模成功^[11]。将 30 只 CAG 造模成功大鼠按随机数字表法分为模型组,三七芪英饮高、低剂量组,每组 10 只。同时 10 只 Wistar 大鼠设为正常对照组。除正常对照组外,其余三组继续给予雷尼替丁饲料和 MNNG 溶液。从第 15 周开始灌胃给药干预至第 30 周实验结束,三七芪英饮药粉直接用饮用水冲泡灌胃,高剂量组按照人与大鼠等效剂量换算法(大鼠与 60 kg 人的折算系数为 6.25)确定高剂量组用药^[12],低剂量组减半,高剂量组 0.156 g 药粉/mL (1.2324 g 生药/mL),低剂量组 0.078 g 药粉/mL (0.6162 g 生药/mL),用药体积 10 mL/kg,每日 1 次。正常对照组和模型组灌服等量的饮用水,每日 1 次,直至第 30 周。实验结束前正常对照组死亡 2 只,模型组死亡 2 只,三七芪英饮低剂量组死亡 3 只,三七芪英饮高剂量组死亡 1 只,死亡原因可能与灌胃机械性损伤和不耐受 MNNG 联合 0.04% 雷尼替丁药物有关。

5 标本采集 三七芪英饮干预大鼠 CAG 实验结束后,将各组大鼠放置于 CO_2 箱麻醉后处死,解剖取胃、脾和胃癌组织观察并拍照记录。沿大鼠胃贲门后剪开食道管与胃贲门的连接处,于大鼠幽门下方剪开胃幽门腺与十二指肠上部的连接处,沿胃大弯剪开胃组织后去除胃内污物,于 PBS 中清洗数次,胃和胃癌组织分别剪为 2 段,一段置于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 保存,另一段用 4% 多聚甲醛固定。

6 检测指标及方法

6.1 大鼠一般情况 大鼠造模实验及中药复方干预实验中观察大鼠生活状态及体征情况,每 2 周记录 1 次大鼠体重。

6.2 HE 染色观察胃及胃癌组织形态 上述已固定 24 h 的各组胃组织及胃癌组织进行石蜡包埋,连续切为 4 μm 切片,HE 染色,用光学显微镜观测各组大鼠胃黏膜及胃癌组织病理切片形态学改变情况。

6.3 Western Blot 检测胃组织 MCT4、CD147、LDHA 蛋白表达 用含有蛋白酶抑制剂(6 μL)和磷酸酶抑制剂(3 μL)的 RIPA 裂解液(300 μL)裂解冷冻组织(300 μg),提取组织蛋白,采用 BCA 法测定蛋白浓度。通过 SDS-PAGE 电泳将蛋白分离,转移到硝酸纤维素膜上,5% 脱脂牛奶封闭 1 h,

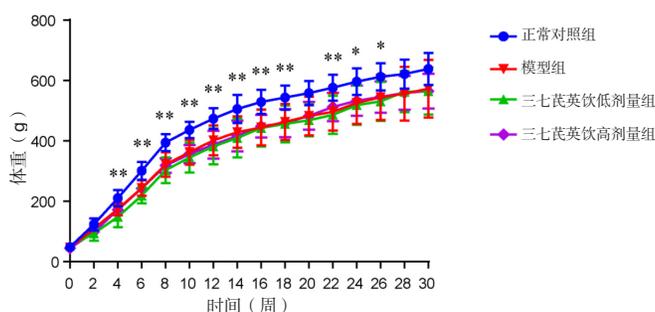
用 β -actin (1:5 000)、MCT4 (1:1 000)、CD147 (1:500)和 LDHA (1:10 000)抗体过夜孵育,辣根酶标山羊抗兔 IgG (H+L) (1:5 000)室温孵育 1 h,利用 Image800 数字成像系统进行图像采集,通过 ImageJ 软件进行灰度值计算。随机选取每组 5 只为样本量。

6.4 TUNEL 检测胃黏膜细胞凋亡 按照动物实验方案处理大鼠后,根据 TUNEL 试剂盒的说明书,将石蜡切片进行梯度脱蜡,加入蛋白酶 K 修复,用含 FITC 标记的 TUNEL 检测液孵育,含 DAPI 封片剂复染细胞核并封片,使用激光共聚焦显微镜扫描切片,观察 TUNEL 阳性细胞。

7 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析,多组计数资料选用 $R \times C$ 列联表卡方检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组重复数据比较选用重复测量多因素方差分析;多组间比较选用单因素方差分析,方差齐时两两比较采用 LSD 或 SNK 法,方差不齐时采用 Tamhane's T_2 或 Dunnett's T_3 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

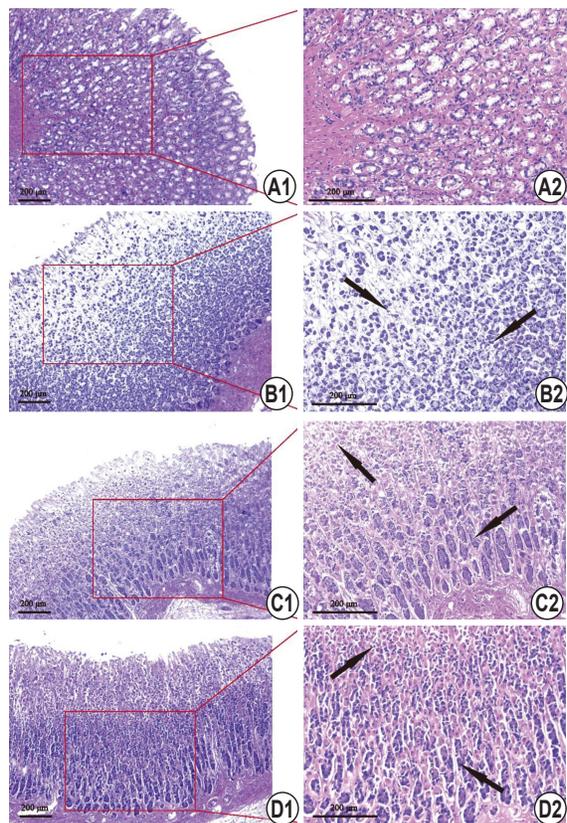
1 大鼠一般情况及体重变化观察(图 1) 正常对照组大鼠精神状态良好,毛色有光泽,无脱毛,体重、饮水及进食量均正常。模型组大鼠精神萎靡,运动能力减弱,进食量减少;经三七芪英饮干预后,三七芪英饮高、低剂量组大鼠一般情况均有不同程度改善。与正常对照组比较,从第 4~26 周模型组大鼠体重降低($P < 0.01$, $P < 0.05$),第 0~30 周进行整体比较,模型组大鼠体重降低($P < 0.01$)。与模型组比较,三七芪英饮高、低剂量组大鼠体重变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。



注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

图 1 各组造模及用药后大鼠体重变化

2 各组大鼠胃黏膜病理学变化(图 2) 正常对照组胃黏膜形状规则且边界清晰,上皮细胞排列整齐,腺体结构完整。模型组胃黏膜上皮腺体结构排列

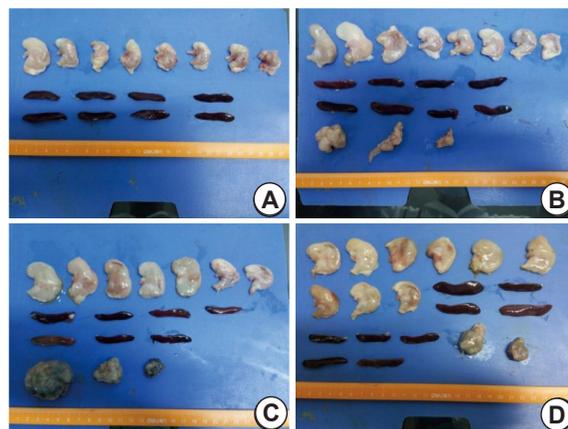


注：A 为正常对照组；B 为模型组，箭头提示胃黏膜上皮腺体结构排列紊乱，腺体萎缩、数量减少，细胞核染色加深；C 为三七芪英饮低剂量组，箭头提示胃黏膜上皮腺体结构排列紊乱，腺体萎缩情况有所改善；D 为三七芪英饮高剂量组；箭头提示胃黏膜上皮腺体结构排列紊乱，腺体萎缩情况有所改善；A1~D1 × 100，A2~D2 × 200

图 2 各组大鼠胃黏膜组织比较 (HE)

紊乱，腺体萎缩、数量减少，细胞核极性减弱，逐步从正常胃组织向慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生、不同程度异型增生直到发展成胃癌。三七芪英饮高、低剂量组处理的胃黏膜仍存在细胞核染色加深，但上皮腺体结构排列较模型组整齐，腺体萎缩减轻，细胞状态较模型组有明显改善，改善效果最为明显的为三七芪英饮高剂量组。

3 各组大鼠胃、脾及肿瘤组织解剖观察 (图 3) 通过解剖后大体观察，各组大鼠胃、脾形态未观察到明显变化，模型组中有 3 只大鼠出现肉眼可见的实体瘤及 1 只出现疑似瘤，三七芪英饮高、低剂量组



注：A 为正常对照组；B 为模型组；C 为三七芪英饮低剂量组；D 为三七芪英饮高剂量组

图 3 各组大鼠胃、脾和肿瘤拍照图片

中则分别有 2、3 只大鼠出现实体瘤。

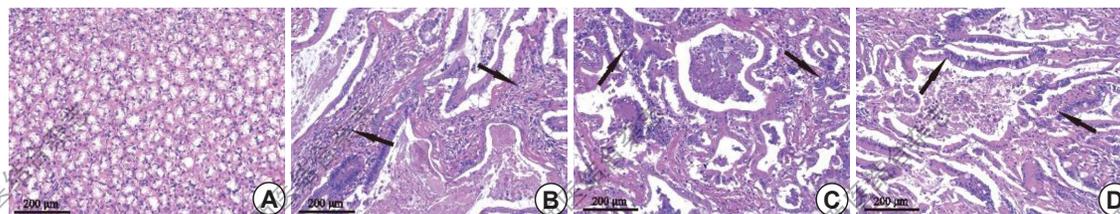
4 各组大鼠胃组织病理观察及成瘤率比较 (图 4) 取胃组织进行病理检测显示：模型组大鼠实体瘤和疑似瘤均确定发生癌变，癌变率为 50.00% (4/8)，三七芪英饮高、低剂量组大鼠实体瘤均发生癌变，癌变率分别为 22.22% (2/9) 和 42.86% (3/7)。与模型组比较，三七芪英饮高、低剂量组成瘤率均降低 ($P>0.05$)，虽差异无统计学意义，但成瘤率随药物浓度增加而下降。

5 各组 MCT4、CD147 和 LDHA 蛋白表达水平比较 (表 1, 图 5) 与正常对照组比较，模型组 MCT4、CD147 和 LDHA 蛋白表达均升高 ($P<0.01$)。与模型组比较，三七芪英饮高、低剂量组 MCT4、CD147 和 LDHA 蛋白表达均降低 ($P<0.01$)。

6 各组大鼠胃黏膜细胞凋亡情况 (图 6) 原位末端转移酶标记技术 (TUNEL) 染色显示，与正常对照组比较，模型组 TUNEL 阳性细胞数增多。与模型组比较，三七芪英饮高、低剂量组 TUNEL 阳性细胞减少。

讨 论

CAG 根据临床表现将其归属中医学“胃脘痛”“痞满”“胃痞”“纳呆”等范畴^[13]，认为其主要由外



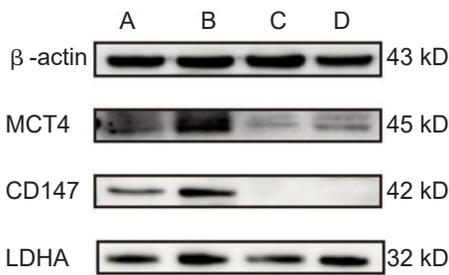
注：A 为正常对照组；B 为模型组；C 为三七芪英饮低剂量组；D 为三七芪英饮高剂量组；箭头所指代表胃癌细胞

图 4 各组大鼠胃癌组织病理观察 (HE, ×200)

表 1 各组大鼠胃黏膜 MCT4、CD147 和 LDHA 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MCT4	CD147	LDHA
正常对照	5	0.81 ± 0.13	0.87 ± 0.37	0.56 ± 0.09
模型	5	1.69 ± 0.42*	1.53 ± 0.42*	2.24 ± 0.33*
三七芪英饮低剂量	5	0.43 ± 0.21 [△]	0.68 ± 0.23 [△]	1.25 ± 0.20 [△]
三七芪英饮高剂量	5	0.33 ± 0.26 [△]	0.47 ± 0.19 [△]	1.30 ± 0.29 [△]

注: 与正常对照组比较, *P<0.01; 与模型组比较, [△]P<0.01



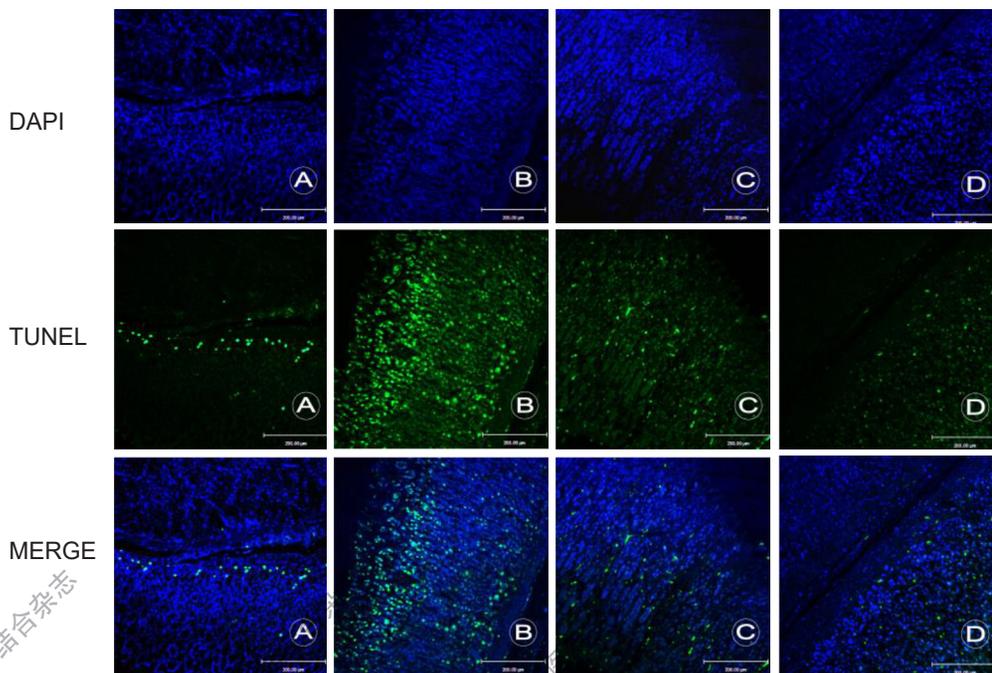
注: A 为正常对照组; B 为模型组; C 为三七芪英饮低剂量组; D 为三七芪英饮高剂量组

图 5 各组大鼠胃黏膜 MCT4、CD147 和 LDHA 蛋白表达

感邪气、饮食不节、脾胃虚弱和情志失调等引起^[14], 且一般认为 CAG 和 PLGC 的基本病机是脾虚血瘀^[15]。本研究使用的三七芪英饮具有健脾和胃、活血化瘀之效。黄芪健脾益气, 能调节免疫功能、能量代谢, 尤其是线粒体代谢, 防止细胞缺氧损伤^[16]; 三七活血化瘀, 抗炎镇痛^[17]; 白英清热解毒, 抗癌防癌, 消除炎症^[18]; 全方诸物配伍恰合 CAG 的病机特点, 标本兼顾、扶正祛邪, 实现 CAG 的改善和逆转。HE 染色

可见模型组胃黏膜上皮腺体结构排列紊乱, 腺体萎缩、数量减少, 细胞核极性减弱, 胃黏膜逐步向胃癌发展。经三七芪英饮干预后, 以上病理症状有不同程度改善。与正常对照组比较, 模型组大鼠体重降低; 模型建立成功后用三七芪英饮干预发现大鼠体重无明显变化, 提示该中药复方对大鼠的健康状况无明显影响。与模型组比较, 三七芪英饮干预后大鼠成瘤率降低, 差异无统计学意义, 可能与动物数量过少有关。TUNEL 染色发现经三七芪英饮干预后, 大鼠 CAG 胃黏膜细胞凋亡减少, 说明三七芪英饮能有效修复损伤胃黏膜。

糖酵解代谢通路异常被认为是癌症重要标志之一, 已有研究表明糖酵解与胃癌进展之间存在相关性^[19], 因此在 CAG 向胃癌进展的过程中可能观察到糖酵解代谢异常。LDHA 是催化丙酮酸形成乳酸的关键酶, 在许多癌细胞中过度表达^[20]。MCT4 促进糖酵解细胞释放乳酸, 改善细胞内酸性环境, 在胃癌细胞中高表达^[21]。CD147 是 MCT4 转运乳酸的协同分



注: A 为正常对照组; B 为模型组; C 为三七芪英饮低剂量组; D 为三七芪英饮高剂量组; DAPI 显示为蓝色; TUNEL 显示为绿色

图 6 各组胃黏膜细胞 TUNEL 染色结果 (×100)

子, 促进 MCT4 的膜表达, 是 MCT4 活性所必须的。MCT4、CD147 和 LDHA 蛋白的表达升高与本研究在大鼠 CAG 模型组中观察结果一致。喻俊榕等^[8]研究发现四君子汤加减下调 MCT4 和 CD147 能抑制乳酸外流, 改善胃黏膜上皮酸性环境, 逆转胃癌前病变。本研究发现经过三七芪英饮干预, MCT4、CD147 和 LDHA 表达下降, 表明三七芪英饮逆转大鼠 CAG 可能与抑制 MCT4、CD147 和 LDHA 的表达, 抑制糖酵解途径, 减少乳酸的合成和转运有关。

已有研究发现, 三七皂苷通过提高 CAG 大鼠血清中胃泌素和生长抑素水平, 降低胃动素水平干预 CAG^[22]。黄芪甲苷^[7, 8, 23]是黄芪中治疗 CAG 的主要成分, 其作用机制是通过抑制糖酵解途径, 降低胃癌细胞中 MCT1/4、LDHA、CD147、缺氧诱导因子-1 α 的表达, 抑制乳酸的合成与转运。MCT4、CD147 和 LDHA 蛋白表达降低与三七芪英饮干预的大鼠 CAG 模型结果一致。该复方包含三七和黄芪两味主药, 其逆转大鼠 CAG 机制可能与黄芪甲苷或其与三七皂苷的协同作用有关。

综上所述, 三七芪英饮在临床上已用于 CAG 的治疗, 且疗效不错, 但对 CAG 逆转的确切临床证据不足, 需要进一步的临床研究来证实。本文为基础研究, 通过动物实验研究发现三七芪英饮可逆转大鼠 CAG 向癌症转化的病程进展, 其作用机制可能与下调 MCT4、CD147 和 LDHA 过度表达, 抑制糖酵解途径, 减少乳酸的合成及转运有关。本研究对胃癌的预防具有重要意义, 为进一步阐述中医药对 CAG 的治疗提供了实验依据, 后续可进一步探索该复方治疗 CAG 的主要作用成分及其相关机制。

利益冲突: 本论文所涉及内容均无任何利益方面冲突。

参 考 文 献

- [1] Hou D, Yang M, Hu Z, et al. Effects of rebamipide for chronic atrophic gastritis: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99 (25): e20620.
- [2] 姜艾利. 慢性萎缩性胃炎中医证候与危险因素、内镜、病理相关性研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [3] 曹国武, 康慧. 黄芪建中汤联合柴胡疏肝散治疗慢性萎缩性胃炎的效果[J]. *临床医学研究与实践*, 2019, 4 (5): 112-113.
- [4] Potter M, Newport E, Morten K. The Warburg effect: 80 years on[J]. *Biochem Soc T*, 2016, 44 (5): 1499-1505.
- [5] Vaupel P, Schmidberger H, Mayer A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression [J]. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95 (7): 912-919.
- [6] Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation [J]. *Nature*, 2019, 574 (7779): 575-580.
- [7] Zhang C, Cai T, Zeng X, et al. Astragaloside IV reverses MNNG-induced precancerous lesions of gastric carcinoma in rats: Regulation on glycolysis through miRNA-34a/LDHA pathway[J]. *Phytother Res: PTR*, 2018, 32 (7): 1364-1372.
- [8] 喻俊榕, 郝彦伟, 程敬, 等. 基于 MCT4/CD147 探讨四君子汤加减改善酸性微环境逆转胃癌前病变的效应机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27 (6): 30-36.
- [9] 林玲, 韩涛, 陆璐, 等. 慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变动物模型的总结应用与评述[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (2): 220-227.
- [10] 袁红霞, 刘彩梅, 刘清君, 等. 胃癌前病变大鼠模型构建方法的探讨[J]. *中国当代医药*, 2009, 16 (19): 9-10.
- [11] 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.
- [12] 施新猷主编. 现代医学实验动物学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2000: 335.
- [13] 苏海东. 慢性萎缩性胃炎的中医认识与论治[J]. *临床合理用药杂志*, 2012, 5 (12): 69-70.
- [14] 邱萍. 慢性萎缩性胃炎中医病因、病机及诊疗研究进展[J]. *内蒙古中医药*, 2018, 37 (8): 105-106.
- [15] 王萍, 唐旭东. 唐旭东教授治疗慢性萎缩性胃炎用药经验数据挖掘分析[J]. *北京中医药大学学报(中医临床版)*, 2013, 20 (1): 25-30.
- [16] 全欣. 黄芪主要活性成分的药理作用[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22 (5): 1246-1249.
- [17] 谭辉. 三七的化学成分和药理作用研究[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2017, 15 (17): 140-142.
- [18] 徐顺, 王林江, 刘宏民. 白英化学成分和药理作用研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2006, 17 (4): 523-524.
- [19] Liu W, Pan H, Yang L, 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]. Evid-Based Compl Alt, 2020; 2672648.

[20] Shi M, Cui J, Du J, et al. A novel KLF4/LDHA signaling pathway regulates aerobic glycolysis in and progression of pancreatic cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20 (16): 4370-4380.

[21] Payen V, Mina E, Van Hée V, et al. Monocarboxylate transporters in cancer[J]. Molecular Metabolism, 2020, 33: 48-66.

[22] Luo C, Sun Z, Li Z, et al. Notoginsenoside R1 (NGR1) attenuates chronic atrophic gastritis in rats[J]. Med Sci Monitor, 2019, 25: 1177-1186.

[23] Cai T, Zhang C, Zhao Z, et al. The gastric mucosal protective effects of astragaloside IV in mnng-induced GPL rats[J]. Biomedecine & Pharmacotherapy, 2018, 104: 291-299.

(收稿: 2020-08-26 在线: 2022-03-07)
责任编辑: 白 霞

《中国中西医结合杂志》第九届编委会名单

总 编 辑 陈可冀

副 总 编 辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 雷 燕

顾 问 王永炎 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 唐由之 黄璐琦
曹洪欣 屠呦呦 韩济生

编辑委员

于德泉 王一涛 王卫霞 王 伟 王 阶 王拥军 (上海) 王拥军 (北京) 王 舒 毛 威
卞兆祥 方邦江 方敬爱 邓跃毅 叶文才 田金洲 史戟祥 白彦萍 吕志平 朱立国 朱 兵
朱明军 危北海 刘瓦利 刘龙涛 刘 平 刘 良 刘建平 刘建勋 刘保延 刘鲁明 齐清会
安冬青 阮新民 孙汉董 孙 燕 阳 晓 花宝金 苏 励 李大金 李军祥 李国栋 李国勤
李 恩 李焕荣 杨任民 杨宇飞 连 方 吴大嵘 吴万垠 吴正治 吴泰相 吴根诚 吴 烈
张大钊 张卫东 张允岭 张永贤 张永祥 张荣华 张俊华 张亭栋 张敏州 张敏建 陆付耳
陈士林 陈士奎 陈小野 陈立典 林志彬 林 谦 林瑞超 郁仁存 果德安 季 光 郑国庆
赵一鸣 赵伟康 赵芳芳 胡义扬 胡晓梅 胡镜清 段金廛 侯凡凡 饶向荣 洪传岳 夏城东
栗原博 (日本) 徐凤芹 徐 浩 凌昌全 高瑞兰 郭 军 郭 姣 郭 艳 郭赛珊 唐旭东
黄光英 梅之南 崔 红 麻 柔 梁 春 梁挺雄 梁晓春 梁繁荣 董竞成 董福慧 谢竹藩
谢明村 谢 恬 蔡定芳 蔡 晶 裴正学 廖福龙 衡先培 魏 玮 Ye-meng CHEN (意大利)
Yung-chi CHENG (美国) Jia-lang HE (美国) Yong-ming LI (美国) Sheng-xing MA (美国)
Qun-hao ZHANG (美国) Joseph ZHOU (美国) Mian-sheng ZHU (法国)

(以上名单按姓氏笔画为序, 编委工作单位信息在本刊网站首页“下载专区”公布, 网址: <http://www.cjim.cn/zxyjhcn/zxyjhcn/ch/index.aspx>)

