

· 基础研究 ·

胃复春对幽门螺杆菌诱导人胃 GES-1 细胞炎症的抑制作用及对 NF- κ B 通道的影响

黄 宣 吕 宾 张 烁 孟立娜 陈冰冰 赵 敏

摘要 **目的** 探讨胃复春抑制幽门螺杆菌(Hp)诱导人胃 GES-1 细胞的炎症及其与 NF- κ B 信号通道的关系。**方法** 采用 Hp 国际标准产毒株(CagA +、VacA +) NCTCI 1637 感染人胃 GES-1 细胞,采用胃复春进行干预,根据噻唑蓝(MTT)法实验筛选出胃复春低、中、高浓度组(浓度分别为 5、10、20 μ g/mL),并设置空白组、Hp 模型组(模型组)。然后采用 MTT 测定法测定人胃 GES-1 细胞生长抑制率,流式细胞仪分析细胞周期,ELISA 法检测上清液中白介素-8(IL-8)、白介素-4(IL-4)等的水平,Western blot 检测核因子 κ B(NF- κ B)蛋白表达情况。**结果** MTT 法显示胃复春对胃 GES-1 细胞的 IC₅₀ 为 10 μ g/mL,取 5、10、20 μ g/mL 为低、中、高浓度组。与 Hp 共培养 24 h 后的 GES-1 细胞周围出现碎片,细胞之间连接减少,呈现核质融合状态;予胃复春低、中、高 3 个浓度药物干预后的 GES-1 细胞,贴壁细胞逐渐增多,细胞形态逐渐复原。Hp 感染后,模型组上清液中 IL-8 明显高于空白组($P < 0.05$),此后逐渐回落,而予不同浓度胃复春干预后,IL-8 水平在 12、24、48、72 h 均低于模型组,其中以高浓度组下降最为明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而在模型组上清液中抑炎因子 IL-4 明显低于空白组,在高浓度胃复春组 IL-4 明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),而中、低浓度组与空白组比较,差异无统计学意义。Hp 感染人胃 GES-1 细胞后 60 min,核内 P65 表达增高,I κ B α 表达下降,而予胃复春干预后核内 P65 表达下降,I κ B α 表达增强。**结论** 胃复春可以有效平衡 Hp 诱导人 GES-1 细胞的促炎性因子与抑炎因子表达,其机制可能与胃复春抑制 p65 进入胞核,抑制 Hp 所刺激的 I κ B α 的降解有关,胃复春是治疗 Hp 相关胃炎的有效药物。

关键词 胃复春;幽门螺杆菌;NF- κ B 信号通道;炎症介质;GES-1 细胞

Effect of Weifuchun on Inhibiting Inflammation of *Helicobacter pylori*-infected GES-1 Cells and NF- κ B Signaling Pathway HUANG Xuan, LU Bin, ZHANG Shuo, MENG Li-na, CHEN Bing-bing, and ZHAO Min Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310000), China

ABSTRACT **Objective** To study the effect of Weifuchun on inflammation of *Helicobacter pylori* (Hp)-infected gastric epithelial cells (GES-1) and its correlation with NF- κ B signaling pathway. **Methods** Hp standard home-made strain (CagA +, VacA +) NCTCI 1637 infected GES-1 cells were used. Weifuchun was used as intervention. Weifuchun of different concentrations (5, 10, and 20 μ g/mL) were screened by MTT assay. A blank group and the model group were set up. Then the growth inhibition rate of drugs on gastric epithelial GES-1 cells was detected with MTT assay. Cell cycle was detected using flow cytometry. The supernatant liquid was separated to detect the contents of IL-8 and IL-4 by ELISA. The protein expression level of NF- κ B was detected by Western blot analysis. **Results** MTT assay indicated significantly inhibitory effect of Weifuchun on GES-1 cells [5% inhibiting concentration (IC₅₀)] was 10 μ g/mL in the Weifuchun group. After GES-1 and Hp were cultured together, the contents of IL-8 in the supernatant were more obviously higher in the model group than in the blank group ($P < 0.05$), and then gradually decreased. After treatment with different concentrations of Weifuchun, the levels of IL-8 in the supernatant were less when

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(No. LY12H29002);浙江省中医药管理局基金资助项目(No. 2011ZB032, No. 2010ZB045)

作者单位:浙江中医药大学附属第一医院消化内科(杭州 310000)

通讯作者:吕 宾, Tel: 0571-86620285, E-mail: lvbin@medmail.com.cn

DOI: 10.7661/CJIM.2014.04.0450

compared with the model group at 12, 24, 48, and 72 h ($P < 0.05$). The decrement was the most significant in the high dose Weifuchun group. The IL-4 level in the supernatant was obviously lower in the model group than in the blank group. It obviously increased in the high concentration Weifuchun group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in the IL-4 level between middle, low concentration Weifuchun group and the blank group ($P > 0.05$). The protein expression of intranuclear P65 increased and that of I κ B α decreased 60 min after Hp infection. But the protein expression of intranuclear P65 decreased and the protein expression of I κ B α increased after intervention of Weifuchun. Conclusions Weifuchun adjusted *H. pylori* induced IL-8 and IL-4 production by gastric epithelial cells through blocking NF- κ B pathways. Its mechanisms might possibly lie in inhibiting p65 from entry into nucleus and the degradation of I κ B α . Weifuchun was an effective drug for treatment of Hp correlated chronic gastritis.

KEYWORDS Weifuchun; *Helicobacter pylori*; NF- κ B signaling pathway; inflammatory cytokine; GES-1 cell

人体感染幽门螺杆菌(Hp)后,可发生慢性胃炎、萎缩、肠上皮化生和异型增生,少部分可发展至胃癌^[1]。近年的研究资料显示,Hp 感染可诱发胃黏膜炎症的发生,诱发炎症介质前列腺素 E₂ (PGE₂)、白介素-8 (IL-8)、活性氧簇(ROS)释放增加^[2,3],其机制可能与 NF- κ B 途径有关^[4]。目前现代医学在该方面研究较少,而中医药治疗慢性胃炎进行了大量的探索,并取得了一定成果^[5]。胃复春作为纯中药制剂,主要成分为香茶菜、枳壳、红参,具有健脾益气、活血解毒、行气除痞的功效;临床上有较好的疗效,但具体机制仍不详^[6]。为了进一步探索胃复春治疗慢性胃炎的机制,拟建立体外炎症细胞模型,从分子生物学水平阐述胃复春治疗胃癌前病变的可能机制。

材料与方法

1 药物制备 不含赋形剂的胃复春片(成分:主要为香茶菜、红参、枳壳;规格:0.36 g/片;生产批号:1005122)由杭州胡庆余堂药业有限公司提供,所采用的浓度是根据噻唑蓝(MTT)法实验筛选出的最佳有效作用浓度^[6]。将胃复春片溶于 DMSO 中,配制成 10 mg/mL 母液,以备制作不同浓度。

2 菌株和细胞株 Hp 国际标准产毒株(CagA +、VacA +)NCTCI 1637,由中国疾病预防控制中心传染病预防控制所提供。人胃上皮 GES-1 细胞株购于北京大学肿瘤防治所。

3 Hp 活菌悬液的制备 NCTCI 1637 培养于含 10%卵黄、10%小牛血清、可溶性淀粉、万古霉素(Vancomycin)、磺胺增效剂(TMP)、两性霉素(AMB)及多黏菌素 B 的布氏改良选择性平板培养基,置 37 ℃含 85%氮气、5%氧气和 10%CO₂ 的饱和湿度环境,培养 3 天用于实验或传代。将 Hp 刮取收集于

0.01 mol/L PBS 中,经 752 分光光度计定量后,以含 10%小牛血清的 RPMI 1640 细胞培养液将 Hp 菌液作连续 5 倍稀释,最终菌液浓度为 $3.2 \times 10^4 \sim 2.0 \times 10^7$ CFU/mL。每次干预前均做革兰染色和尿素酶、触酶、氧化酶等试验以证实 Hp 感染。

4 细胞感染模型及干预制备 人胃上皮 GES-1 细胞株于含 10%胎牛血清的 RPMI 1640 无抗生素培养液置 CO₂ 培养箱孵育。将处于对数生长期的人胃上皮 GES-1 细胞株用 0.25%胰蛋白酶消化计数,以每孔 $5 \times 10^4 \sim 1 \times 10^5$ 个/mL 细胞接种于 96 孔培养板培养。细胞长约 80%融合时,设未加 Hp 为空白组,分别加入 Hp 活菌悬液(Hp 与细胞化为 200:1)于培养板中,每个剂量设置 3 个重复孔,置 37 ℃、体积分数为 5%的 CO₂ 培养箱 2 h。再加入不同浓度的胃复春液置于培养箱中继续培养 24 h 后,电子显微镜观察细胞形态变化。胃复春药物终浓度分为低、中、高浓度 3 组(浓度分别为:5、10、20 μ g/mL),每组 3 孔;空白组,加入 100 μ L 的 RPMI 1640 液;模型组:仅加入 Hp,无药物;阳性对照组:香茶菜。

5 MTT 测定细胞生长抑制率 每孔加 5 mg/mL 的 MTT 液 20 μ L,置 37 ℃、体积分数为 5%的 CO₂ 培养箱中培养 4 ~ 6 h,离心弃上清,每孔加 DMSO 150 μ L,上微量振荡器振荡 10 min,立刻用酶标仪测定吸光度值(A),检测波长为 490 nm。计算细胞生长抑制率,抑制率(%) = (1 - 实验组/空白组) $\times$ 100%。

6 流式细胞仪分析细胞周期 取与 Hp 共同培养 24 h 的细胞用 0.25%的胰酶消化成单细胞悬液,1 000 r/min 离心 10 min 收集细胞,立即用预冷的 70%乙醇于 4 ℃固定,18 h 后细胞用 PBS 洗涤,将每个待测样本的细胞总数调整至 10^6 个/mL 左右与等体积碘化丙啶混合,室温避光放 30 min,488 nm 激发波

长检测细胞 DNA 二倍体情况来分析其细胞周期分布,并计算细胞增殖指数 (PI), $PI = (S + G_2M) / (G_0 / G_1 + S + G_2M) \times 100\%$ 。

7 ELISA 法检测 IL-8、白介素-4 (IL-4) 水平
收集上清液,采用试剂盒说明书在 24、48 及 72 h 检测 IL-8、IL-4 的水平。

8 Western blot 法检测 NF-κB 通道关键蛋白
将处于对数生长期的 GES-1 细胞接种于面积为 6 cm² 的培养皿中,当细胞融合至培养皿面积的 80% 时进行以下处理。细胞分组:空白组,模型组 (Hp 作用 60 min),胃复春低、中、高浓度组,胃复春组先予胃复春预处理 2 h,再予 Hp 感染 60 min。收集细胞,按核蛋白及总蛋白提取蛋白,操作说明按照试剂盒说明书,Bradford 法测蛋白浓度,−80 ℃ 保存。各浓度组的蛋白均取 30 μg,加等体积上样 Buffer 混合,100 ℃ 变性 5 min 后,以每孔 20 μL 的上样体积加入 12% 的分离胶和 5% 的浓缩胶中进行 SDS-PAGE 电泳,之后用半干半湿转膜仪 250 mA 电转 2.5 h 将蛋白转移到 PVDF 膜上;用含 5% BSA 的 TTBS 4 ℃ 封闭过夜;分别用抗 P65、IκBα、β-actin 的一抗和相应二抗孵育,TTBS 洗膜 3 次,每次 10 min;最后用增强化学发光法 (ECL) 检测阳性信号,显影后根据彩色标准电泳指示条带中的位置来分析各电泳条带的性质。

9 统计学方法 数据应用 SPSS 17.0 统计软件包分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

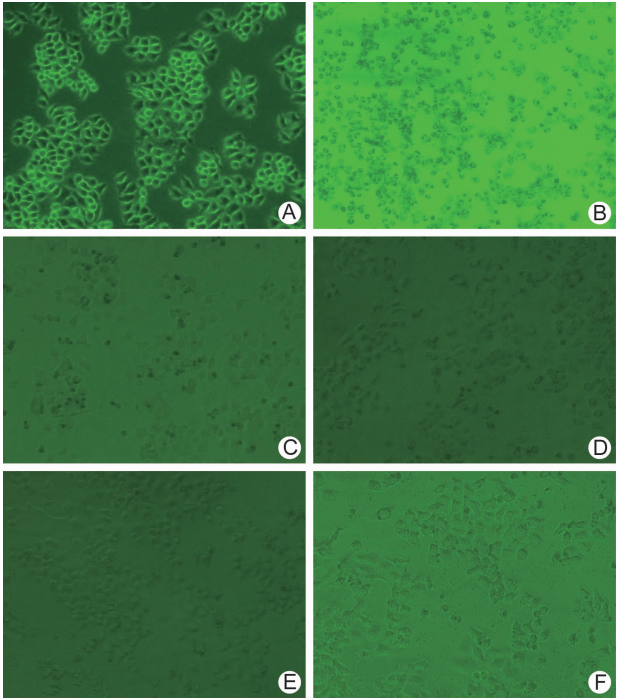
结 果

1 各组对 GES-1 细胞生长抑制率的影响比较 (表 1) 如表 1 所示,胃复春、香茶菜对人胃 GES-1

表 1 各组对 GES-1 细胞生长抑制率的影响比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	药物浓度 (μg/mL)	不同作用时间的抑制率 (%)		
		24 h	48 h	72 h
胃复春	5	3.23 ± 0.10	4.61 ± 0.67	10.04 ± 0.94
	10	4.15 ± 0.05	7.97 ± 1.85	13.91 ± 1.00
	20	10.53 ± 0.15	16.80 ± 1.44	25.55 ± 0.98
	40	13.27 ± 0.09	21.99 ± 0.95	31.30 ± 0.16
	80	15.81 ± 0.07	26.88 ± 2.45	47.14 ± 6.45
香茶菜	5	3.48 ± 0.28	5.48 ± 0.61	11.07 ± 1.88
	10	4.45 ± 0.21	9.73 ± 2.38	17.29 ± 1.11
	20	11.62 ± 0.54	17.95 ± 1.07	27.17 ± 1.60
	40	14.21 ± 0.38	24.04 ± 0.93	36.26 ± 0.65
	80	17.54 ± 1.15	27.73 ± 2.72	55.10 ± 3.07

上皮细胞的增殖均呈时间—浓度依赖性的抑制作用,即随着药物作用浓度的增加,或随着药物作用时间的延长,两者对细胞增殖的抑制率均不断升高;胃复春与香茶菜的最大无毒浓度 (IC₅₀) 均为 10 μg/mL,80 μg/mL 的香茶菜作用 72 h 时能达到最高的抑制率,约 (55.10 ± 3.07)%。

2 Hp 刺激前后 GES-1 细胞的生长状态和形态变化比较 (图 1) 未经 Hp 作用的生长良好的 GES-1 细胞:为扁平多角形,或近于梭形,有伪足,呈小岛状生长,逐渐扩大成片,均贴壁生长,偶见漂浮细胞 (图 A);与 Hp 共培养 24 h 后的 GES-1 细胞:细胞变圆,贴壁细胞减少,漂浮细胞增多,细胞周围出现碎片,细胞之间连接减少,细胞核和细胞质分界模糊,呈现核质融合状态 (图 B);图 C、D、E 分别为胃复春低、中、高 (5、10、20 μg/mL) 3 个浓度药物干预后的 GES-1 细胞:贴壁细胞逐渐增多,细胞形态逐渐复原。而香茶菜无类似结果 (图 F)。



注:A 为空白组;B 为模型组;C 为胃复春低浓度组;D 为胃复春中浓度组;E 为胃复春高浓度组;F 为香茶菜组

图 1 Hp 刺激前后 GES-1 细胞的生长状态和形态显微镜下改变 (×100)

3 各组 GES-1 细胞周期分布比较 (表 2) Hp 与人胃 GES-1 细胞作用 24 h 后,Hp 加速了 GES-1 细胞从 G₁ 期到 S 期的细胞周期过程,说明 Hp 促进 GES-1 的周期转换,而给予不同浓度胃复春药物干预后可以抑制 Hp 诱导的周期转换,而这种抑制以高浓度的胃复春明显,而香茶菜没有显示出一个很好的抑制作用。

表 2 各组 GES-1 细胞周期分布比较 (%)			
组别	G1	S	G2
空白	52.52	37.99	9.49
模型	42.21	48.42	9.38
胃复春 5 μg/mL	64.94	32.54	2.52
胃复春 10 μg/mL	76.10	20.44	3.45
胃复春 20 μg/mL	78.13	16.49	5.39
香茶菜	54.07	43.04	2.88

4 胃复春对 Hp 感染人胃 GES-1 细胞所致炎症的影响

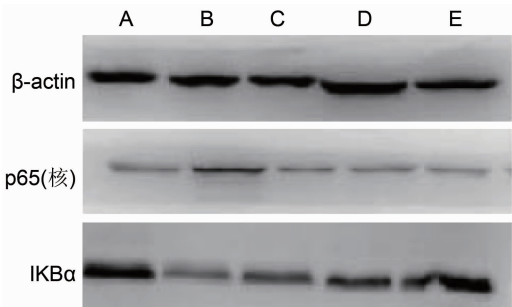
4.1 对 IL-8 分泌的影响(表 3) 模型组的 IL-8 水平明显高于空白组,模型组上清液中 IL-8 在 12 h 达高峰,此后逐步下降,而予不同浓度胃复春干预后,IL-8 水平在各个时间段均明显低于模型组,其中以高浓度组下降最为明显。而香茶菜组与模型组比较差异无统计学意义。提示胃复春可以抑制 GES-1 分泌促炎因子 IL-8。

4.2 对 IL-4 分泌的影响(表 3) 与空白组比较,模型组抑炎因子 IL-4 明显下降($P<0.01$);而予不同浓度胃复春干预后,在各个时间段,IL-4 水平有一定程度的升高,但只有胃复春高浓度组与模型组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示胃复春可以促进 GES-1 分泌促炎因子 IL-4。

4.3 胃复春对 NF-κB 信号通道关键蛋白的影响(图 2) Hp 感染人胃 GES-1 细胞后 60 min,核内 P65 表达增高,提示 Hp 感染后 p65 由胞浆向胞核移位。而胃复春不同浓度组可以显著抑制 p65 进入胞核,说明胃复春具有抑制 Hp 促 p65 进入胞核的作用。在此基础上,进一步观察了胃复春对 Hp 所致 IκBα 降解的影响。结果发现在 Hp 刺激后,GES-1 细胞中 IκBα 减少,而此时经不同浓度的胃复春干预后,IκBα 则无明显变化。说明胃复春可以抑制 Hp 所刺激的 IκBα 的降解,从而减少 p65 入核。

讨 论

胃癌的发病率和病死率在全球居恶性肿瘤的第 2



注:A 为空白组;B 为模型组;C 为胃复春低浓度组;D 为中浓度组;E 为高浓度组

图 2 胃复春对 NF-κB 信号通道关键蛋白的影响

位,严重威胁着人类的健康。胃癌的病因还不完全清楚,但大量研究资料显示,Hp 感染与肠化、胃癌发生密切相关。1994 年,国际癌症研究机构已经将 Hp 列为人类 I 类致癌源,而机体感染 Hp I 型菌株(CagA + , VacA +)后发展成萎缩性胃炎及发生胃癌的危险性是 Hp II 型菌株(CagA - , VacA -)感染者的两倍^[7],提示 Hp I 型菌株在胃疾病发生中占有重要地位。近年的研究资料显示,Hp 感染可以通过两种途径激活 NF-κB:其一,依赖细胞毒素相关基因致病岛(Hp cag pathogenicity island, CagPAI)而不依赖白细胞分化抗原 14(cluster of differentiation 14, CD14)和白介素受体 1 相关激酶(intedeukin- 1 receptor-associated kinase, IRAK);其二,依赖 CD14 和 TLR4 而不依赖 CagPAI。此外,Hp 感染诱导 IκB-β 的衰减,在酶化实验中导致 IκB-α 和 IκB-β 在胃癌细胞中的活性增高,将 IκB-α 与 IκB-β 的丝氨酸残基磷酸化后诱导 NF-κB 的调节蛋白降解,同时激活 NF-κB。三联或四联疗法可有效根除 Hp,但随着 Hp 耐药的增加, Hp 根除率逐年下降^[8],如何能早期阻断慢性胃炎的进展,减少胃癌的发生是我们面临的主要问题。NF-κB 是细胞内重要的核因子,通过调节众多基因的转录参与细胞增殖、免疫反应、炎症等众多的生理、病理过程,作用十分广泛。近年来它在炎症和肿瘤中的作用日

表 3 胃复春对细胞上清液 IL-8、IL-4 水平的影响 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)								
组别	IL-8				IL-4			
	12 h	24 h	48 h	72 h	12 h	24 h	48 h	72 h
空白	57.66 ± 18.82	50.00 ± 14.00	46.66 ± 12.09	37.00 ± 5.56	80.00 ± 5.00	73.00 ± 7.21	64.33 ± 10.06	45.66 ± 8.32
模型	166.66 ± 13.01 *	149.66 ± 16.56 *	128.00 ± 16.37 *	87.00 ± 2.64 *	25.33 ± 8.62 *	22.66 ± 6.80 *	20.00 ± 3.60 *	16.00 ± 5.29 *
胃复春 5 μg/mL	135.00 ± 5.00 Δ	118.33 ± 2.88 Δ	94.33 ± 3.21 Δ	74.00 ± 2.64 Δ	27.00 ± 6.24	29.66 ± 6.42	25.66 ± 3.21	20.66 ± 3.21
胃复春 10 μg/mL	127.66 ± 7.50 Δ	104.66 ± 8.96 Δ	89.00 ± 1.73 Δ	74.00 ± 2.64 Δ	40.00 ± 3.60	35.00 ± 3.60	30.33 ± 7.23	24.66 ± 3.05
胃复春 20 μg/mL	71.33 ± 14.15 Δ	73.33 ± 7.63 Δ	85.00 ± 4.58 Δ	64.66 ± 2.64 Δ	65.00 ± 10.00 Δ	47.66 ± 5.03 Δ	41.33 ± 5.50 Δ	32.66 ± 9.50 Δ
香茶菜	139.00 ± 16.52	128.33 ± 8.38	111.00 ± 1.73	78.33 ± 8.73	26.66 ± 4.50	24.33 ± 3.51	23.00 ± 2.64	16.33 ± 4.16

注:与空白组比较, * $P<0.01$;与模型组比较, Δ $P<0.05$

益受到广泛关注^[9,10]。Kim S^[11] 提出慢性炎症是肿瘤的第 7 个特点,慢性炎症和肿瘤有密切关系,并提出肿瘤从慢性炎症部位发生的论断。

中医学无胃炎的名称,由于其临床常以胃脘痞满、痛或不痛、胃中嘈杂、食纳减少等为主要表现,故常归属于中医学“痞满”、“痞证”、“胃脘痛”等范畴。多数学者均认为本病的病位在胃,以脾胃为病变中心,可涉及肝胆肾等脏腑。本病初期实多虚少,实证为主,后期以虚为主,虚实夹杂,寒热错杂为本病的病机关键。治疗有健脾益气、活血化瘀、养阴增液、理气消胀、清热解毒、化痰软坚等不同原则,但以健脾益气养阴、活血理气、解毒散结为基本大法^[12,13]。胃复春具有健脾益气、活血解毒、行气除痞之功效,其主要成分为香茶菜、枳壳、红参。香茶菜为唇行科植物,具有行气活血、清热解毒作用,能改善胃黏膜病变部位血液循环状态,消除炎症,促进黏膜再生^[14];而枳壳功能理气化痰,消积除痞,既可防滋补滞气之弊,又有加强活血散瘀之功;红参具有健脾益气,促进胃黏膜修复,增强胃黏膜抵抗力,整体提高机体免疫功能。胃复春中的多味中药相辅相成,通过行气活血、清热解毒、散瘀消肿、抑菌消炎来改善病变血循环、促进黏膜再生、恢复正常功能。可提高机体免疫力、清除自由基,增强抗应激能力,降低 iNOS、COX-2 表达^[15],降低癌基因 C-erbB-2 的表达。药物抑制细胞增值可以通过直接杀伤、周期阻止、诱导凋亡、自噬等作用机制,本实验发现胃复春对 GES-1 细胞有周期阻止作用,说明胃复春通过作用细胞周期可以抑制细胞增殖,香茶菜可能通过其他途径抑制细胞增殖。胃复春片对慢性浅表性胃炎的临床症状、胃黏膜病理改变及 Hp 的转阴,均有较好的疗效。有文献报道,中药对本病的治疗临床有效率达 93.5%,胃镜有效率 75.7%,Hp 转阴率 76.6%^[12]。通过研究,笔者认为胃复春治疗 Hp 相关性胃炎的机制,可能与胃复春通过抑制 Hp 诱导的 I κ B α 降解,进而抑制 p65 进入胞核,从而减少炎症介质 IL-8 的释放有关,同时胃复春可以有效平衡 Hp 诱导炎症介质中的促炎性因子与抑炎因子的表达。

综上所述,胃复春是一种新型高效的抑炎药物,可能通过抑制 NF- κ B 途径对 Hp 感染 GES-1 细胞发挥作用。但鉴于人类生命活动调控和细胞信号传递网络的复杂性,胃复春的抗炎效应或许存在更多潜在机制有待去发现。探讨中医药阻断 NF- κ B 与其相应的靶基因的结合,进而减少或消除细胞因子的产生已成为目前阻断慢性胃炎向胃癌进展治疗的一个新思路,具有重要的研究价值和潜在的应用前景。

参 考 文 献

- [1] 林三仁,张莉.幽门螺杆菌与胃癌关系的研究进展[J].中华医学杂志,2004,84(14):1210-1211.
- [2] Zaidi SF, Ahmed K, Yamamoto T, et al. Effect of resveratrol on *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 secretion, reactive oxygen species generation and morphological changes in human gastric epithelial cells[J]. Biol Pharm Bull, 2009, 32(11):1931-1935.
- [3] Takeshima E, Tomimori K, Teruya H, et al. *Helicobacter pylori* induced interleukin-12 p40 expression[J]. Infect Immun, 2009, 77(4):1337-1348.
- [4] Maeda S, Omata M. Inflammation and cancer: role of nuclear factor-kappaB activation[J]. Cancer Sci, 2008, 99(5):836-842.
- [5] 黄宣,吕宾.中医药治疗慢性萎缩性胃炎的系统评价[J].世界华人消化杂志,2010,(10):1056-1062.
- [6] 赵敏,吕宾,黄宣,等.胃复春对肿瘤坏死因子诱导人胃上皮 GES-1 细胞炎症和肠化的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2012,20(9):394-398.
- [7] Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer[J]. N Engl J Med, 2001, 345(11):784-789.
- [8] 黄宣,吕宾,孟立娜,等.呋喃唑酮初治方案治疗幽门螺杆菌感染效果的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2010,10(9):1048-1052.
- [9] Calzado MA, Bacher S, Schmitz ML. NF-kappa B inhibitors for the treatment of inflammatory diseases and cancer[J]. Curr Med Chem, 2007, 14(3):367-376.
- [10] Inoue J, Gohda J, Akiyama T, et al. NF-kappaB activation in development and progression of cancer[J]. Cancer Sci, 2007, 98(3):268-274.
- [11] Kim S, Takahashi H, Lin WW, et al. Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis[J]. Nature, 2009, 457(7225):102-106.
- [12] 赵红,周学锋.胃复春治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变 144 例[J].中国药业,2004,13(8):70-71.
- [13] 吕宾,黄宣.浅谈治疗慢性萎缩性胃炎及其癌前病变研究中存在的问题[J].江苏中医药,2007,39(8):8-9.
- [14] 宿玉,崔佳,施务务,等.中药香茶菜研究进展[J].亚太传统医药,2011,7(6):155-158.
- [15] 王绍华,何生华.胃复春对胃黏膜不典型增生中 iNOS、COX-2 表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2010,30(4):432-433.

(收稿:2012-12-29 修回:2013-08-20)