

三七总皂苷对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜损伤及炎症反应的影响及机制^Δ

喻玉*,石容,赵龙[#](西南医科大学附属中医医院脾胃风湿免疫病科,四川泸州 646000)

中图分类号 R965;R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)08-1021-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.08.09



摘要 目的 基于干细胞因子(SCF)/干细胞因子受体(c-kit)信号通路探讨三七总皂苷(PNS)对慢性萎缩性胃炎(CAG)大鼠胃黏膜损伤、炎症反应的影响及潜在机制。方法 取SD雄性大鼠,以N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍灌胃诱导+不规律饮食的方式构建CAG大鼠模型,并将造模成功的大鼠随机分为模型组(Model组),阳性对照-维酶素组(Positive组,250 mg/kg),PNS低、高剂量组(PNS-L、PNS-H组,9、18 mg/kg),PNS高剂量+SCF/c-kit抑制剂组(PNS-H+ISCK03组,18 mg/kg+47 mg/kg),每组8只;另取健康大鼠8只,作为对照组(Control组)。末次给药后,检测各组大鼠血清中胃泌素(GAS)、胃动素(MTL)水平和胰多肽(PP)活性,以及胃黏膜组织中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素10(IL-10)、IL-8水平;观察其胃黏膜组织病理变化及上皮细胞超微结构,并进行胃黏膜萎缩评分;检测其胃黏膜组织细胞凋亡情况及增殖细胞核抗原(PCNA)、核因子 κ B p65(NF- κ B p65)、SCF、c-kit蛋白的表达情况。结果 与Control组比较,Model组大鼠胃黏膜组织炎症细胞浸润明显,大量上皮细胞脱落且超微结构受损严重;胃黏膜萎缩评分、胃黏膜组织中TNF- α 和IL-8水平、细胞凋亡率、NF- κ B p65蛋白的表达均显著升高或上调;血清中GAS、MTL水平和PP活性,胃黏膜组织中IL-10水平,以及PCNA、SCF蛋白的表达和c-kit蛋白的磷酸化水平均显著降低或下调($P<0.05$)。与Model组比较,Positive、PNS-L、PNS-H组大鼠胃黏膜组织中上述病理改变均明显好转,各定量指标均显著改善,且PNS-H组的改善较PNS-L组更显著($P<0.05$);而ISCK03可显著逆转高剂量PNS对大鼠上述指标的改善作用($P<0.05$)。结论 PNS可通过减轻炎症反应、促进胃黏膜修复,从而改善CAG大鼠胃黏膜损伤;上述作用可能与激活SCF/c-kit信号通路有关。

关键词 三七总皂苷;慢性萎缩性胃炎;胃黏膜损伤;炎症反应;SCF/c-kit信号通路

Effects of *Panax notoginseng* saponins on gastric mucosal injury and inflammatory response in rats with chronic atrophic gastritis

YU Yu, SHI Rong, ZHAO Long (Dept. of Spleen-Stomach, Rheumatology and Immunology, the Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the effects and potential mechanism of *Panax notoginseng* saponins (PNS) on gastric mucosal injury and inflammatory response in rats with chronic atrophic gastritis (CAG) via the stem cell factor (SCF)/cellular tyrosine kinase receptor (c-kit) signaling pathway. **METHODS** Male SD rats were used to establish a CAG rat model through intragastric administration of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine combined with an irregular diet. Successfully modeled rats were randomly divided into a model group, positive control-vitacoenzyme group (Positive group, 250 mg/kg), PNS low- and high-dose groups (PNS-L and PNS-H groups, 9, 18 mg/kg), and high-dose PNS+SCF/c-kit inhibitor group (PNS-H+ISCK03 group, 18 mg/kg+47 mg/kg), with 8 rats in each group. Additionally, 8 healthy rats were selected as a control group. After the final administration, the activities of serum gastrin (GAS), motilin (MTL) and pancreatic polypeptide (PP), as well as the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10), and IL-8 in gastric mucosal tissues, were measured in each group. Pathological changes of the gastric mucosal and ultrastructure of the epithelial cells were observed, and gastric mucosal atrophy was scored. Cell apoptosis in gastric mucosal tissues and the expressions of proliferating cell nuclear antigen (PCNA), nuclear factor- κ B p65 (NF- κ B p65), SCF and c-kit were detected. **RESULTS** Compared with the control group, the model group showed significantly increased inflammatory cell infiltration in the gastric mucosal, extensive epithelial cell detachment, severe ultrastructural damage, and significantly elevated or up-regulated gastric mucosal atrophy score, TNF- α and IL-8 levels in gastric mucosal, cell apoptosis rate, and NF- κ B p65 protein expression. Meanwhile, serum levels of GAS and MTL, PP activity, the level of IL-10 in gastric mucosal tissue, and protein expressions of PCNA and SCF, as well as the phosphorylation level of c-kit, were significantly decreased or down-regulated ($P<0.05$). Compared with the model group, Positive, PNS-L and PNS-H groups

exhibited markedly improved pathological changes in the gastric mucosal and significant amelioration of the quantitative indicators, with the PNS-H group showing significantly better improvement than the PNS-L group ($P<0.05$). However, ISCK03 significantly reversed the ameliorative effects of high-dose PNS on the above indicators in rats ($P<0.05$).

^Δ 基金项目 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(No. 2024MS148)

* 第一作者 副主任医师。研究方向:脾胃消化内科以及风湿免疫疾病的临床诊断及治疗。E-mail:oe0h4k@163.com

[#] 通信作者 副主任医师,硕士。研究方向:脾胃消化内科以及风湿免疫疾病的临床诊断及治疗。E-mail:zhaolong1982@163.com

CONCLUSIONS PNS improves gastric mucosal injury in CAG rats by reducing the inflammatory response and promoting gastric mucosal repair; these effects may be related to the activation of the SCF/c-kit signaling pathway.

KEYWORDS *Panax notoginseng* saponins; chronic atrophic gastritis; gastric mucosal injury; inflammatory response; SCF/c-kit pathway

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)发病机制复杂,涉及幽门螺杆菌感染、自身免疫紊乱和饮食、环境等多种因素,最终引发胃黏膜持续炎症反应及修复异常^[1]。目前,CAG的临床治疗以根除幽门螺杆菌、服用胃黏膜保护剂为主,但存在黏膜修复效率低、炎症控制效果不持久等问题,难以有效阻断疾病进展^[2]。因此,探索兼具抗炎、修复双重作用的干预策略成为该领域的研究热点之一。

三七总皂苷(*Panax notoginseng* saponins, PNS)在消化系统疾病研究中表现出一定的黏膜保护及抗炎潜力^[3]。前期研究证实,PNS可通过增加M2巨噬细胞数量,从而改善葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的大鼠肠道炎症损伤^[4];PNS也可通过发挥抗炎和抗氧化作用,从而减轻胃溃疡大鼠的胃黏膜组织损伤^[5]。虽然CAG的形成不同于胃溃疡,但基于PNS的广泛药理活性及多靶点作用特点,本课题组推测PNS可能通过抗炎等作用来改善CAG大鼠的胃黏膜损伤。

研究指出,在胃黏膜的稳态维持及损伤后修复过程中,干细胞/祖细胞的增殖及分化扮演着至关重要的角色,干细胞因子(stem cell factor, SCF)及其受体(cellular tyrosine kinase receptor, c-kit)所构成的SCF/c-kit是调控胃黏膜干细胞增殖及分化的核心信号通路^[6]。该信号通路的激活对于胃肠道间质细胞及胃上皮细胞的存活与功能维持不可或缺^[7]。最新研究发现,SCF/c-kit信号通路受到抑制会加重肠炎表型,提示该信号通路对结肠炎症的修复具有关键作用^[8];激活SCF/c-kit信号通路,则可通过调节肠道炎症和肠道屏障来缓解胃肠道疾病^[9]。然而,PNS能否通过调控SCF/c-kit信号通路来延缓CAG的病理进程,尚未可知。基于此,本研究拟通过构建CAG大鼠模型,初步评估PNS对CAG大鼠胃黏膜炎症损伤的改善作用,并基于SCF/c-kit信号通路探讨其潜在机制,以期为CAG的临床治疗提供新的理论依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括VICTOR Kira型酶标仪(美国Revvity公司)、DM2700 M型光学显微镜(德国Leica公司)、BX63型荧光显微镜(日本Olympus公司)、VolumeScope 2型扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]、iBright FL1500型凝胶成像仪(上海隐智科学仪器有限公司)等。

1.2 主要药品与试剂

PNS(总皂苷含量 $\geq 98\%$,批号R6645)购自上海西格生物科技有限公司;维酶素(阳性对照,批号83835)购

自上海研谨生物科技有限公司;ISCK03(SCF/c-kit抑制剂)对照品、雷尼替丁对照品(纯度均不低于98%,批号分别为275737、129213)均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;*N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍(*N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine, MNNG)(纯度 $> 95\%$,批号MB0455)购自大连美仑生物技术有限公司;胃泌素(gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MTL)、胰多肽(pancreatic polypeptide, PP)、白细胞介素8(interleukin-8, IL-8)、IL-10、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(批号分别为1237、1235、1229、0286、0296、1524)均购自上海领科源生物科技有限公司;苏木精-伊红(HE)染色试剂盒、TUNEL试剂盒(批号分别为4713、4708)均购自上海远慕生物科技有限公司;兔抗增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、核因子 κ B p65(nuclear factor- κ B p65, NF- κ B p65)、SCF多克隆抗体(批号分别为10205、80979、26582)均购自武汉三鹰生物技术有限公司;兔抗磷酸化c-kit(phosphorylated c-kit, p-c-kit)、c-kit多克隆抗体和 β -肌动蛋白(β -actin)单克隆抗体(批号分别为AF3153、AF6153、AF7018)均购自江苏亲科生物研究中心有限公司;辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔免疫球蛋白G二抗(批号A0208)购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.3 实验动物

实验动物为8周龄、体重(230 ± 20)g的SPF级雄性SD大鼠,购自四川维通利华实验动物技术有限公司[动物生产许可证号SCXK(川)2023-0040]。所有大鼠均饲养于温度22~24℃、相对湿度50%~60%、每12 h光照/黑暗循环的动物房。本研究方案经四川维通利华实验动物技术有限公司动物伦理委员会审核批准(批号DW202503487)。

2 方法

2.1 造模、分组及给药

所有大鼠均适应性喂养7 d后进行实验。在造模前的1~2周,取大鼠45只,每周灌胃30%乙醇+2%水杨酸钠的混合液3次;在造模的1~16周,大鼠每天饮用170 μ g/mL的MNNG溶液并灌胃0.03 g/kg的雷尼替丁,同时采用饱食2 d、禁食1 d的方式喂养,以构建CAG大鼠模型(若观察到大鼠胃黏膜固有腺体萎缩和数量减少、炎症细胞浸润等病理改变,则表明造模成功)^[10]。

造模期间,2只大鼠死亡。从剩余造模成功的大鼠中随机选取40只,分为模型组(Model组),阳性对照-维酶素组(Positive组),PNS低、高剂量组(PNS-L组、PNS-H组),PNS高剂量+SCF/c-kit通路抑制剂组(PNS-H+

ISCK03组),每组8只;另取8只正常饲养的大鼠,作为对照组(Control组)。其中,Control组大鼠灌胃等体积生理盐水;Positive组大鼠灌胃250 mg/kg的维酶素^[11];PNS-L、PNS-H组大鼠分别灌胃9、18 mg/kg的PNS^[5];PNS-H+ISCK03组大鼠灌胃18 mg/kg的PNS和47 mg/kg的ISCK03^[12];上述药液的配制均以0.5%羧甲基纤维素钠溶液为溶剂。各组大鼠每天灌胃1次,连续3周。

2.2 样本采集

末次给药12 h后,取各组大鼠,腹腔注射戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉后,采集其腹主动脉血;血样以3 000 r/min离心15 min,收集上层血清,于-80 °C下保存,备用。随后,将各组大鼠处死,剖开腹部,收集其胃黏膜组织,取一部分用于SEM观察;取一部分冻存,用于ELISA和Western blot实验;取剩余部分,于4%多聚甲醛溶液中固定,用于HE染色观察及免疫组化实验。

2.3 血清中胃激素及胃黏膜组织中炎症因子表达检测

取“2.2”项下各组大鼠经冻存的血清和胃黏膜组织样品适量,按ELISA试剂盒说明书操作,以酶标仪检测其血清中胃激素水平/活性(GAS、MTL水平和PP活性)和胃黏膜组织中炎症因子(TNF- α 、IL-10、IL-8)水平。

2.4 胃黏膜组织病理变化观察

取“2.2”项下各组大鼠经固定的胃黏膜组织适量,经脱水、透明后进行常规石蜡包埋、切片。取组织切片适量,经脱蜡至水后,依次以苏木精、伊红染液染色;封片后,使用光学显微镜观察其胃黏膜组织的病理改变,并参照Dixon等^[13]的评分标准,从炎症浸润、腺体形态、上皮损伤3个方面进行胃黏膜萎缩评分:无损伤,记0分;轻度损伤,记1分;重度损伤,记2分;总分为0~6分,评分越高表明胃黏膜损伤越重。

2.5 胃黏膜上皮细胞超微结构观察

取“2.2”项下各组大鼠未经冻存、固定的胃黏膜组织适量,用2.5%戊二醛前固定、1%锇酸后固定(需避光);取固定好的样本,经梯度乙醇脱水后放入乙酸异戊酯中浸泡30 min,再经干燥、黏附、镀膜后,使用SEM观察其胃黏膜上皮细胞的超微结构。

2.6 胃黏膜组织细胞凋亡情况检测

采用TUNEL染色法检测。取“2.4”项下各组大鼠的胃黏膜组织切片,经脱蜡至水后进行抗原修复及通透处理,并加入3% H_2O_2 孵育10 min;加入TUNEL反应液覆盖组织,于37 °C下避光孵育1 h;加入4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)染液避光染色10 min后,使用荧光显微镜观察胃黏膜组织中细胞的凋亡情况,并计算细胞凋亡率(细胞凋亡率=红色荧光凋亡细胞数/总细胞数 \times 100%)。

2.7 胃黏膜组织中PCNA、NF- κ B p65蛋白表达检测

采用免疫组化法检测。取“2.4”项下各组大鼠的胃黏膜组织切片,经脱蜡至水后,浸入3% H_2O_2 中,于室温下孵育10 min;用PBST溶液清洗后,放入柠檬酸盐抗原修复液中,加热煮沸15 min;滴加5%牛血清白蛋白封闭

液,孵育30 min;加入PCNA、NF- κ B p65、 β -actin一抗(稀释比例分别为1:500、1:500、1:1 000),孵育过夜;加入相应二抗(稀释比例为1:1 000),孵育30 min;滴加3-3'-二氨基联苯胺(DAB)显色液显色、苏木精染色液复染后,使用光学显微镜进行观察,并采用Image J软件分析阳性区域(呈棕色)的平均光密度值,用以表示目的蛋白的表达水平。

2.8 胃黏膜组织中SCF/c-kit信号通路蛋白表达检测

采用Western blot法检测。取各组大鼠经冻存的胃黏膜组织适量,加入RIPA裂解液充分研磨,于4 °C下以12 000 r/min离心20 min,取上清液,以BCA法对所得蛋白进行定量后再进行变性处理。取变性蛋白适量,进行电泳分离、转膜、封闭;洗膜后,加入SCF、c-kit、p-c-kit、 β -actin一抗(稀释比例均为1:1 000),孵育过夜;洗膜后,加入相应二抗(稀释比例为1:1 000),于室温下孵育1 h;经显色、成像后,使用Image J软件分析蛋白条带灰度值,以目的蛋白与内参蛋白(β -actin)的灰度值比值表示各目的蛋白的表达水平,以p-c-kit与c-kit的灰度值比值表示c-kit蛋白的磷酸化水平。

2.9 统计学方法

使用SPSS 24.0软件对数据进行统计分析。计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 PNS对大鼠血清中胃激素及胃黏膜组织中炎症因子表达的影响

与Control组比较,Model组大鼠血清中GAS、MTL水平,PP活性及胃黏膜组织中IL-10水平均显著降低,胃黏膜组织中TNF- α 、IL-8水平均显著升高($P<0.05$);与Model组比较,Positive组和PNS-L、PNS-H组大鼠血清中GAS、MTL水平,PP活性及胃黏膜组织中IL-10水平均显著升高,而胃黏膜组织中TNF- α 、IL-8水平均显著降低,且PNS-H组上述指标的变化均比PNS-L组显著($P<0.05$);与PNS-H组比较,PNS-H+ISCK03组大鼠血清中GAS、MTL水平,PP活性及胃黏膜组织中IL-10水平均显著降低,而胃黏膜组织中TNF- α 、IL-8水平均显著升高($P<0.05$)。结果见表1。

表1 各组大鼠血清中胃激素水平/活性及胃黏膜组织中炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	血清			胃黏膜组织		
	GAS/(pg/mL)	MTL/(pg/mL)	PP/(U/mL)	TNF- α /(pg/mL)	IL-10/(pg/mL)	IL-8/(pg/mL)
Control组	196.33 \pm 11.43	381.33 \pm 20.64	17.87 \pm 1.64	74.25 \pm 5.83	21.51 \pm 1.77	14.03 \pm 1.20
Model组	134.50 \pm 9.36 ^a	227.26 \pm 17.05 ^a	7.31 \pm 1.12 ^a	171.60 \pm 11.37 ^a	9.32 \pm 0.87 ^a	56.37 \pm 3.11 ^a
Positive组	179.28 \pm 12.11 ^b	348.31 \pm 25.61 ^b	14.70 \pm 1.30 ^b	93.20 \pm 6.25 ^b	16.38 \pm 1.34 ^b	27.18 \pm 2.33 ^b
PNS-L组	157.64 \pm 8.98 ^b	285.52 \pm 21.65 ^b	11.77 \pm 1.56 ^b	146.18 \pm 11.05 ^b	13.24 \pm 1.10 ^b	43.26 \pm 2.18 ^b
PNS-H组	185.59 \pm 12.80 ^{b,c}	369.21 \pm 23.10 ^b	16.65 \pm 1.21 ^{b,c}	85.54 \pm 6.23 ^{b,c}	18.87 \pm 1.25 ^{b,c}	20.51 \pm 0.49 ^{b,c}
PNS-H+ISCK03组	151.50 \pm 11.37 ^a	265.47 \pm 18.55 ^a	10.08 \pm 1.25 ^a	153.54 \pm 10.42 ^a	11.70 \pm 1.69 ^a	49.33 \pm 3.52 ^a

a:与Control组比较, $P<0.05$;b:与Model组比较, $P<0.05$;c:与PNS-L组比较, $P<0.05$;d:与PNS-H组比较, $P<0.05$ 。

3.2 PNS对大鼠胃黏膜组织病理变化的影响

Control组大鼠胃黏膜组织形态完整,结构层次清晰,胃黏膜萎缩评分为0分;与Control组比较,Model组大鼠胃黏膜表面上皮细胞排列紊乱,固有腺体萎缩、变少且形态不规则,黏膜肌层明显增厚,炎症细胞大量浸润,胃黏膜萎缩评分[(4.75±0.34)分]显著升高($P<0.05$);与Model组比较,Positive组和PNS-L、PNS-H组大鼠胃黏膜表面上皮细胞排列较规则、固有腺体数量增多、炎症细胞浸润减少、黏膜肌层增厚程度减轻,胃黏膜萎缩评分[(1.88±0.21)、(3.13±0.36)、(1.50±0.23)分]均显著降低,且PNS-H组上述评分显著低于PNS-L组($P<0.05$);与PNS-H组比较,PNS-H+ISCK03组大鼠胃黏膜病理损伤明显加重,胃黏膜萎缩评分[(3.62±0.45)分]显著升高($P<0.05$)。结果见图1。

3.3 PNS对大鼠胃黏膜上皮细胞超微结构的影响

Control组大鼠胃黏膜上皮细胞排列紧密、规则,细胞间连接清晰;与Control组比较,Model组大鼠胃黏膜上皮细胞排列严重紊乱,部分细胞肿胀或萎缩,大量细胞脱落形成缺损区;与Model组比较,Positive组和PNS-L、PNS-H组大鼠胃黏膜上皮细胞排列较规则,形态接近正常,无明显肿胀或萎缩;与PNS-H组比较,PNS-H+ISCK03组大鼠胃黏膜上皮细胞损伤加重。结果见图2。

3.4 PNS对大鼠胃黏膜组织细胞凋亡率的影响

与Control组[(4.79±0.28)%]比较,Model组大鼠胃黏膜组织细胞凋亡增多,凋亡率[(38.64±5.60)%]显著升高($P<0.05$);与Model组比较,Positive组和PNS-L、PNS-H组大鼠胃黏膜组织中细胞凋亡减少,凋亡率[(14.11±1.00)%、(26.20±2.10)%、(11.50±1.27)%]均显著降低,且PNS-H组上述指标显著低于PNS-L组($P<0.05$);与PNS-H组比较,PNS-H+ISCK03组大鼠胃黏膜组织细胞凋亡增多,凋亡率[(26.28±2.41)%]显著升高($P<0.05$) (限于篇幅,相关显微图可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附图1)。

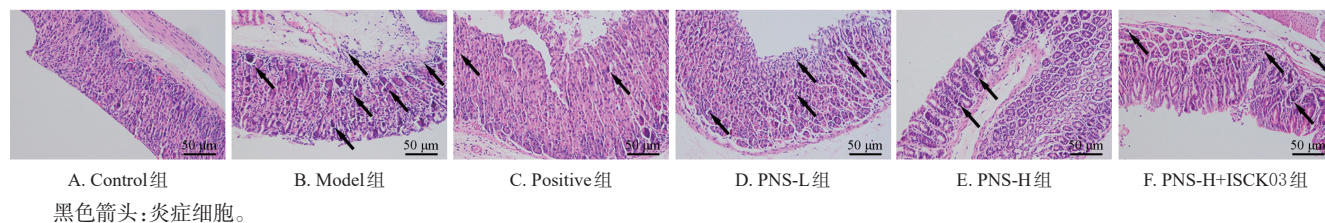


图1 各组大鼠胃黏膜组织病理变化的显微图(HE染色)

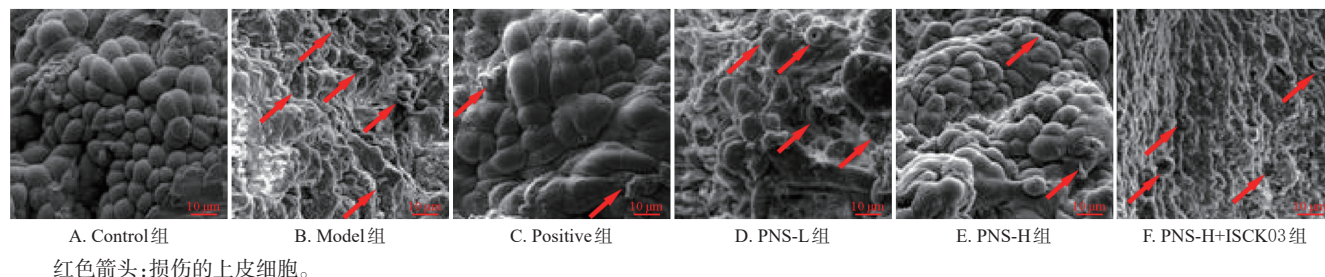


图2 各组大鼠胃黏膜上皮细胞超微结构的SEM图

3.5 PNS对大鼠胃黏膜组织中PCNA、NF-κB p65表达的影响

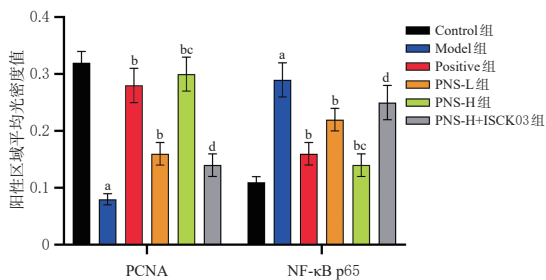
显微观察可知,PCNA、NF-κB p65蛋白阳性表达均定位于胃黏膜细胞细胞质及细胞核。与Control组比较,Model组大鼠胃黏膜组织中PCNA蛋白的表达显著下调,NF-κB p65蛋白的表达显著上调($P<0.05$);与Model组比较,Positive组和PNS-L、PNS-H组大鼠胃黏膜组织中PCNA蛋白的表达均显著上调,NF-κB p65蛋白的表达均显著下调,且PNS-H组上述指标的变化均比PNS-L组显著($P<0.05$);与PNS-H组比较,PNS-H+ISCK03组大鼠胃黏膜组织中PCNA蛋白的表达显著下调,NF-κB p65蛋白的表达显著上调($P<0.05$)。结果见图3(限于篇幅,相关显微图可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附图2)。

3.6 PNS对大鼠胃黏膜组织中SCF/c-kit信号通路蛋白表达的影响

与Control组比较,Model组大鼠胃黏膜组织中SCF蛋白的表达和c-kit蛋白的磷酸化水平均显著下调或降低($P<0.05$);与Model组比较,Positive组和PNS-L、PNS-H组大鼠胃黏膜组织中SCF蛋白的表达和c-kit蛋白的磷酸化水平均显著上调或升高,且PNS-H组上述指标均显著高于PNS-L组($P<0.05$);与PNS-H组比较,PNS-H+ISCK03组大鼠胃黏膜组织中SCF蛋白的表达和c-kit蛋白的磷酸化水平均显著下调或降低($P<0.05$)。结果见图4(限于篇幅,相关电泳图可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附图3)。

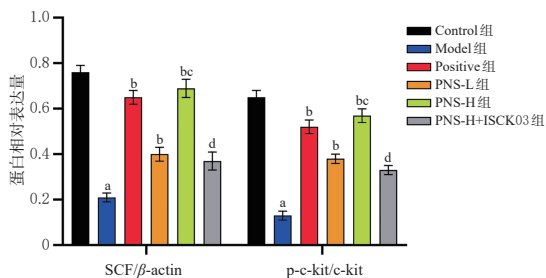
4 讨论

CAG作为胃癌前病变的关键环节,其临床治疗至今仍面临“控制炎症易、逆转萎缩难”的困境^[1-2]。临床治疗方案以根除幽门螺杆菌为基础,但此类干预多聚焦于缓解症状,对已经发生的胃黏膜固有腺体萎缩的逆转效果有限,且长期用药易引发肠道菌群紊乱、胃酸分泌过度抑制等副作用^[14]。PNS具有活血化瘀、抗炎、抗氧化及



a: 与Control组比较, $P < 0.05$; b: 与Model组比较, $P < 0.05$; c: 与PNS-L组比较, $P < 0.05$; d: 与PNS-H组比较, $P < 0.05$ 。

图3 各组大鼠胃黏膜组织中PCNA、NF-κB p65表达比较($\bar{x} \pm s, n=8$)



a: 与Control组比较, $P < 0.05$; b: 与Model组比较, $P < 0.05$; c: 与PNS-L组比较, $P < 0.05$; d: 与PNS-H组比较, $P < 0.05$ 。

图4 各组大鼠胃黏膜组织中SCF/c-kit信号通路蛋白表达比较($\bar{x} \pm s, n=8$)

促进组织修复等多重药理活性^[3]。既往研究显示,PNS具有缓解胃黏膜损伤的潜力^[5,15],但其对CAG的具体作用机制尚待阐明。为此,本研究通过构建CAG大鼠模型,初步探讨PNS对模型大鼠的改善作用及潜在机制。

MNNG灌胃法是常用的CAG模型构建方法之一,其可诱导胃黏膜腺体萎缩、肠上皮化生,病理特征与人类CAG“炎症-萎缩-肠化”的发展规律高度一致^[16]。本研究以MNNG诱导联合不规律饮食的方式构建CAG大鼠模型,结果显示,大鼠胃黏膜炎症细胞浸润、固有腺体萎缩、黏膜肌层增厚等病理改变明显,表明CAG大鼠模型构建成功。

胃激素紊乱是CAG发生发展的重要始动因素,GAS、MTL、PP共同参与了胃肠蠕动调节、胃黏膜修复及腺体分泌功能的调控;GAS可促进胃黏膜细胞增殖,其合成减少可导致胃酸分泌不足、胃黏膜修复能力下降;MTL作为调节胃肠动力的关键激素,其水平降低可导致胃排空延迟,而胃内容物滞留可进一步加重胃黏膜炎症;PP作为胃黏膜消化功能的标志物,其活性下降可直接反映胃黏膜主细胞功能受损,是腺体萎缩的功能学指标^[17]。本研究结果显示,与Control组比较,Model组大鼠血清中GAS、MTL水平和PP活性均显著降低,提示CAG大鼠存在明显的胃激素紊乱。经PNS干预后,与Model组比较,PNS-L、PNS-H组大鼠血清中GAS、MTL水平和PP活性均显著回升,且高剂量组的改善效果更显著,表明PNS可通过调节胃激素分泌稳态来改善CAG大鼠的胃肠动力障碍。

胃黏膜病理形态及超微结构改变是评价CAG损伤

程度的直接指标,其中上皮细胞作为胃黏膜屏障的核心组成部分,其形态结构完整性可直接反映胃黏膜损伤程度;而细胞增殖与凋亡失衡则是胃黏膜固有腺体萎缩、上皮细胞异常重构的核心病理基础^[18]。PCNA蛋白的表达水平直接关系胃黏膜上皮细胞DNA的合成效率及分裂能力,可反映胃黏膜的修复状态^[19]。本研究结果显示,与Control组比较,Model组大鼠胃黏膜固有层炎症细胞大量浸润,上皮细胞超微结构严重受损,胃黏膜组织中PCNA蛋白的表达显著下调而细胞凋亡率显著升高,提示CAG大鼠存在胃黏膜细胞增殖能力下降、凋亡过度的病理状态。经PNS干预后,与Model组比较,PNS-L、PNS-H组大鼠胃黏膜组织病理损伤明显改善,上皮细胞超微结构完整性恢复,PCNA蛋白的表达显著上调、细胞凋亡率显著降低,且高剂量组的改善效果更显著,表明PNS可通过促进胃黏膜细胞增殖、抑制细胞过度凋亡、恢复增殖与凋亡平衡来促进胃黏膜损伤的修复。

炎症反应失衡是CAG胃黏膜持续性损伤的核心机制。TNF-α作为经典的促炎因子,可通过激活NF-κB信号通路来促进炎症细胞浸润,加剧胃黏膜上皮细胞凋亡;IL-8作为中性粒细胞趋化因子,其高表达可进一步放大局部炎症反应,从而导致胃黏膜屏障持续受损^[20];IL-10作为抗炎细胞因子,在CAG胃黏膜炎症调控中发挥关键的负向调控作用,是维持胃黏膜炎症稳态、减轻胃黏膜损伤的核心保护因子^[21]。NF-κB作为经典炎症调控信号通路,可启动下游促炎因子转录,同时诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖,在CAG发病中具有重要作用^[22]。本研究结果显示,与Control组比较,Model组大鼠胃黏膜组织中TNF-α、IL-8水平及NF-κB p65蛋白的表达均显著升高或上调,IL-10水平显著降低,提示CAG模型存在明显炎症失衡。经PNS干预后,与Model组比较,PNS-L、PNS-H组大鼠胃黏膜组织中TNF-α、IL-8水平及NF-κB p65蛋白的表达均显著降低或下调,IL-10水平均显著升高,且高剂量组的改善效果更显著,表明PNS可减轻CAG大鼠胃黏膜的炎症反应,从而改善胃黏膜损伤。

SCF/c-kit信号通路参与调节机体炎症反应,在功能性消化不良等胃肠动力障碍疾病中的作用已被相关研究证实^[23]。研究表明,激活SCF/c-kit信号通路可增加Cajal间质细胞数量、减轻食管黏膜炎症损伤^[24]。本研究结果显示,与Control组比较,Model组大鼠胃黏膜组织中SCF蛋白的表达及c-kit蛋白的磷酸化水平均显著下调或降低,提示SCF/c-kit信号通路活性降低可能与CAG胃黏膜损伤的发生有关;经PNS干预后,PNS-L、PNS-H组大鼠胃黏膜组织中SCF蛋白的表达和c-kit蛋白的磷酸化水平均显著上调或升高,结合其余定量指标和病理观察结果推测,PNS对CAG大鼠胃黏膜损伤的改善作用可能是通过激活SCF/c-kit信号通路而实现的。为验证上述推测,本研究在高剂量PNS的基础上联合通路抑制剂ISCK03进行干预,结果显示,PNS对大鼠胃黏膜损伤的改善作用被ISCK03显著逆转,表明PNS对CAG大鼠胃黏膜组织损伤及炎症反应的改善作用与

SCF/c-kit信号通路激活有关。需要注意的是,经高剂量PNS和ISCK03联合处理后,大鼠各定量指标并未恶化至Model组水平,提示PNS对CAG的干预作用可能并非完全依赖于SCF/c-kit这一信号通路,而可能是多成分、多靶点协同作用的结果^[6],故PNS的具体物质基础及相关作用机制尚有待进一步探讨。

综上所述,PNS可通过减轻CAG大鼠的炎症反应、促进胃黏膜修复,从而改善胃黏膜损伤;上述作用可能与激活SCF/c-kit信号通路有关。

参考文献

- [1] KUANG W H, XU J L, XU F T, et al. Current study of pathogenetic mechanisms and therapeutics of chronic atrophic gastritis: a comprehensive review[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1513426.
- [2] JIA J H, ZHAO H J, LI F F, et al. Research on drug treatment and the novel signaling pathway of chronic atrophic gastritis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 176: 116912.
- [3] ZHOU B Q, ZHANG W, WU Y J, et al. Improved efficacy of *Panax notoginseng* saponin loaded into BSP/alginate microspheres for the treatment of alcoholic gastric ulcers[J]. *Int J Pharm*, 2021, 596: 120218.
- [4] LU Q G, ZENG L, LI X H, et al. Protective effects of *Panax notoginseng* saponin on dextran sulfate sodium-induced colitis in rats through phosphoinositide-3-kinase protein kinase B signaling pathway inhibition[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(11): 1156-1171.
- [5] 张静,张庆,郑金龙.三七总皂苷通过调节Nrf2/HO-1/NQO1通路改善胃溃疡大鼠胃黏膜氧化应激损伤的机制研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2025, 31(5): 833-837.
- [6] WU L, NIU Y, REN B Y, et al. Naringenin promotes gastrointestinal motility in mice by impacting the SCF/c-kit pathway and gut microbiota[J]. *Foods*, 2024, 13(16): 2520.
- [7] GU Y R, BIAO Y N, LIU C X, et al. Yueju pill inhibits apoptosis by regulating the SCF/c-kit/PI3K/AKT signaling pathway to ameliorate functional dyspepsia[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2026, 29(4): 604-617.
- [8] XU Q, ZENG Y T, JIANG L, et al. C-Kit⁺ cells that intercalate with crypt Lgr5⁺ cells are distinctively multipotent in colonic epithelium renewal and repair[J]. *Cell Death Differ*, 2025, 32(7): 1244-1258.
- [9] XIE Y, ZHAN X, TU J Y, et al. *Atractylodes* oil alleviates diarrhea-predominant irritable bowel syndrome by regulating intestinal inflammation and intestinal barrier via SCF/c-kit and MLCK/MLC2 pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 272: 113925.
- [10] WANG L L, XIE L Q. Berberine alleviates 1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine-induced chronic atrophic gastritis in rats[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2025, 36(11): 723-731.
- [11] 闫欣,陈永祥,张秀芝.香砂六君子汤对慢性萎缩性胃炎大鼠的治疗作用机制研究[J]. *世界中医药*, 2025, 20(7): 1112-1118.
- [12] 闫志兴,鲁召欣,韩焯,等.基于SCF/c-kit信号通路探究百合总皂苷对大鼠脑卒中急性期胃肠功能障碍的影响及其机制[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(10): 2476-2480.
- [13] DIXON M F, GENTA R M, YARDLEY J H, et al. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney System: International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994[J]. *Am J Surg Pathol*, 1996, 20(10): 1161-1181.
- [14] DILAGHI E, CARABOTTI M, ANNIBALE B. Perspectives on the current pharmacological strategies for chronic and atrophic gastritis: can more be done [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2024, 25(9): 1107-1110.
- [15] WU Y Y, WANG W T, KOU N, et al. *Panax notoginseng* saponins combined with dual antiplatelet drugs potentiates anti-thrombotic effect with alleviated gastric injury in a carotid artery thrombosis rat model[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(8): 106597.
- [16] ZHANG N L, CHEN P P, LIANG X Y, et al. Luteolin targets the AGE-RAGE signaling to mitigate inflammation and ferroptosis in chronic atrophic gastritis[J]. *Aging*, 2024, 16(13): 10918-10930.
- [17] CHEN L S, CHANG L, WU W B, et al. Multi-omics analysis combined with network pharmacology revealed the mechanisms of rutaecarpine in chronic atrophic gastritis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 339: 119151.
- [18] CHEN L S, HE T T, WANG R L, et al. Integrated approaches revealed the therapeutic mechanisms of Zuojin pill against gastric mucosa injury in a rat model with chronic atrophic gastritis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 1651-1672.
- [19] WANG P, XU T T, YAN Z P, et al. Jian-pi-yi-qi-fang ameliorates chronic atrophic gastritis in rats through promoting the proliferation and differentiation of gastric stem cells[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(17): 932.
- [20] ZHANG H P, LIU H Y. Mechanism of Weiwei granules in the treatment of chronic active *Helicobacter pylori* gastritis with atrophy based on the TLR4/NF- κ B/COX-2 inflammatory signaling pathway[J]. *Histol Histopathol*, 2024, 39(6): 761-769.
- [21] 张晨晨,李丹艳,朱冷霏,等.阴虚胃痛胶囊对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜超微结构和炎症介质的影响[J]. *世界中医药*, 2024, 19(14): 2106-2112.
- [22] LIN D G, WANG G W, GE Y, et al. He-wei-decoction ameliorates chronic atrophic gastritis via modulation of the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Biol Pharm Bull*, 2025, 48(10): 1514-1525.
- [23] HU G G, LIU S L, ZENG H, et al. Prevention of dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis in mice by a synbiotic approach using probiotic and lactulose[J]. *Lett Appl Microbiol*, 2023, 76(5): ova057.
- [24] 刘琰,唐艳萍,刘磊,等.活血通降方对反流性食管炎模型大鼠食管动力、血清炎症因子及食管下括约肌SCF/c-kit信号通路的影响[J]. *中医杂志*, 2022, 63(3): 269-275.

(收稿日期:2025-12-10 修回日期:2026-03-13)

(编辑:张元媛)