

胃炎 1 号方对胃癌前病变大鼠胃黏膜上皮细胞缺氧及缺氧耐受的影响

张成哲^{1,2}, 卓俊城^{1,2}, 蔡甜甜¹, 赵自明², 潘华峰^{1*}, 陈玉兴², 曾晓会², 黄雪君², 姚楠², 蔡大可²
(1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405; 2. 广东省中医药工程技术研究院, 广东 广州 510095)

摘要: **目的** 研究胃炎 1 号方(党参、白芍、蒲公英等)对胃癌前病变的大鼠胃黏膜上皮细胞缺氧及缺氧耐受的影响。**方法** 40 只大鼠随机分为空白组、模型组、维酶素组和胃炎 1 号方组。除空白组外,其他组大鼠采用 *N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍(MNNG)和小承气汤建立癌前病变大鼠模型。给药 10 周后,观察胃黏膜上皮微血管超微结构,测定胃黏膜上皮缺氧诱导因子-1 α (*Hif1 α*) mRNA、HIF-1 α 、血管内皮细胞生长因子(VEGF)蛋白的表达。**结果** 与空白组相比,模型组胃黏膜上皮微血管数量减少,管腔严重狭窄或扩张,内壁不光滑,有粘附,血管内皮细胞肿胀;*Hif1 α* mRNA 表达有升高趋势,HIF-1 α 、VEGF 蛋白呈异常表达;与模型组相比,胃炎 1 号方组改善了胃癌前病变大鼠胃黏膜血管病变,显著降低 *Hif1 α* mRNA、HIF-1 α 、VEGF 蛋白的表达。**结论** 胃炎 1 号方可改善胃癌前病变大鼠胃黏膜上皮缺氧及缺氧耐受,并促进血管新生。

关键词: 胃炎 1 号方;胃癌前病变;胃黏膜上皮;微血管超微结构;缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α);血管内皮生长因子(VEGF)

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2017)05-0896-06
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.05.003

Effects of No. 1 Weiyan Decoction on hypoxia and hypoxic tolerance in gastric mucosal epithelial cells in rats with gastric precancerous lesion

ZHANG Cheng-zhe^{1,2}, ZHUO Jun-cheng^{1,2}, CAI Tian-tian¹, ZHAO Zi-ming², PAN Hua-feng^{1*}, CHEN Yu-xing², ZENG Xiao-hui², HUANG Xue-jun², YAO nan², CAI Da-ke²
(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Guangdong Province Engineering Technology Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510095, China)

ABSTRACT: **AIM** To study the effects of No. 1 Weiyan Decoction (*Codonopsis Radix*, *Paeoniae Radix alba*, *Taraxaci Herba*, etc.) on hypoxia and hypoxic tolerance in gastric mucosal epithelial cells in rats with precancerous lesion of gastric cancer (PLGC). **METHODS** Forty rats were randomly divided into normal, model, Vitaco-enzyme Tablets and No. 1 Weiyan Decoction groups. Except for the normal group, the rats in the other groups were given with *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine and Little Chengqi Decoction to establish a PLGC rat model. Ten weeks after the administration, the gastric mucosal epithelial microvascular ultrastructure was observed, the expressions of *Hif1 α* mRNA, HIF-1 α protein and VEGF protein in gastric mucosal epithelium were detected. **RESULTS** Compared with the normal group, the number of microvasculatures in gastric mucosal epithelium was decreased; lumen was severely stenosed or expansive; inner wall was not smooth and had adhesion; vascular endothelial cells were swollen; the expression of *Hif1 α* mRNA showed an increasing trend; the expressions of HIF-1 α protein and VEGF protein were anomalous in the model group. Compared with the model group, the gastric mucosal vascular lesion of PLGC rats was improved, and the expressions of *Hif1 α* mRNA, HIF-1 α protein and VEGF protein were significantly decreased in the No. 1 Weiyan Decoction group. **CONCLUSION** No. 1 Weiyan Decoction can im-

收稿日期: 2016-09-27
基金项目: 国家自然科学基金项目(81273739, 81473620)
作者简介: 张成哲, 硕士生, 从事中药药理研究工作。Tel: 17727619345, E-mail: 865682035@qq.com
* 通信作者: 潘华峰, 博士, 教授, 从事中西医结合治疗脾胃病的研究。Tel: (020) 39359928, E-mail: gzphf@126.com

prove hypoxia and hypoxia tolerance, and induce angiogenesis in gastric mucosal epithelium in PLGC rats.

KEY WORDS: No. 1 Weiyan Decoction; gastric precancerous lesion; gastric mucosal epithelium; microvascular ultrastructure; HIF-1 α ; VEGF

胃癌前病变 (precancerous lesions of gastric cancer, PLGC) 是在胃黏膜萎缩的基础上合并肠上皮化生和异型增生的病理状态, 2000 年 WHO 发布的新版消化系统肿瘤病理学和遗传学分类中, 肠上皮化生和胃黏膜上皮内瘤变 (gastric mucosal intraepithelial neoplasia, GIN) 被视为胃癌前病变, 上皮内瘤变分为低级 (轻、中度异型增生) 和高级 (重度异开进丧生和原位癌)^[1]。我国调查显示^[2], 轻、中、重度癌变率分别为 1.7%、9.8% 和 42.1%。胃癌前病变是正常胃黏膜细胞恶变为高恶性、低分化、高转移活性胃癌细胞的重要阶段, 其逆转消失则是预防胃癌发生的有效措施^[3]和关键时期, 因此对胃癌发病规律及胃癌前病变干预效应与分子机制的研究具有重要的意义。

胃癌前病变中, 胃黏膜存在血运障碍、基因异常、凋亡增加、肠上皮化生及炎症反应等诸多病变^[4], 导致胃黏膜组织缺氧、缺血、继发促血管因子的产生, 如血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等、启动血管形成, 但新形成的血管结构异常, 不能有效发挥代偿反应, 从而导致缺氧^[5]。缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 是唯一的氧调节亚单位, 导致高癌变上皮细胞存活、凋亡减少和癌变机率增加^[6], 缺氧与缺氧耐受所继发的血管新生有助于癌变细胞的早期血道转移。根据胃癌前病变“胀、痛、痞”的临床表现, 中医学将其归属于“痞满”、“胃脘痛”、“嘈杂”范畴, 其病机主要是脾虚湿盛、积湿成浊、浊郁化热、热蕴成毒。现代研究认为, 毒分为内毒和外毒, 内毒为炎症因子等病理产物, 外毒如 MNNG 等。广州中医药大学刘友章教授根据其 30 多年的临床经验, 以益气健脾、和血养胃及生肌为法拟出了胃炎 1 号方, 并通过多年临床疗效观察以及本课题组前期研究确定有效作用剂量^[7-9]。本研究拟通过观察胃炎 1 号方对胃癌前病变大鼠胃黏膜血管超微结构病变和胃黏膜 *Hif1 α* mRNA、HIF-1 α 及其下游靶标 VEGF 蛋白表达的影响, 初步探讨该方对 PLGC 大鼠缺氧、缺氧耐受的干预效应和机制。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠, 6~8 周龄, 由

中山大学实验动物中心提供, 生产许可证号 SCXK (粤) 2011-0029, 动物批号 0111909, 实验环境设施许可证号 SYXK (粤) 2010-0059。

1.2 药品及试剂 胃炎 1 号方 (党参、白芍、珍珠层粉、蒲公英、七叶一枝花、白花蛇舌草、莪术、蚤休、当归、鸡骨草、砂仁、甘草) 及小承气汤, 饮片购自广州中医药大学门诊部, 由本院药物制剂室制备成浸膏粉低温干燥保存, 临用前用蒸馏水溶解, 批号 20121217。维酶素 (主要成分为核黄素, 四川大冢制药有限公司, 120711)。VEGF mouse mAb (Abcam 公司, GR-116031-1); HIF-1 α mouse mAb (Santa Cruz Blotechnology 公司, Lot# L1212); *N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍 (MNNG) (日本东京株式会社, ZG4T1-FP); TRIzol (美国 Invitrogen 生命技术公司, 10296101)。

1.3 仪器 BX60 奥林巴斯光学显微镜 (日本 Olympus 公司); SmartSpec plus 核酸蛋白测定仪 (美国 Bio-Rad 公司); 病理系统 (脱水机、包埋机、摊片机、染色机、封片机) (德国莱卡公司); IQTM5 型荧光定量 PCR 仪 (美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 造模方法及给药 将 SD 大鼠随机分为空白组、模型组、维酶素组、胃炎 1 号方组, 每组 10 只。除空白组外, 其余采用 200 mg/L 亚硝基胍 (MNNG) 自由饮用、饥饱失常加耗气泻下法 (小承气汤, 2 mL/只, 生药 1 g/mL, 1 次/d) 复制 PLGC 大鼠模型^[10], 连续 18 周, 第 9 周开始维酶素组按 0.2 g/kg、胃炎 1 号方组按 7.5 g 生药/kg 剂量^[10] (1 倍于成人临床等效剂量) 每天 1 次, 空白组及模型组按体质量给予蒸馏水, 连续灌胃给药 10 周。18 周后, 抽取模型组 3 只大鼠, 病变组织用多聚甲醛溶液固定, 置 4℃ 冰箱中固定 3 h, 透射电镜观察大鼠胃黏膜微血管状态。

2.2 胃黏膜上皮微血管超微结构检测 于第 18 周末结束实验, 禁食 12 h 后。10% 水合氯醛麻醉, 取胃窦黏膜组织, 置 4℃ 冰箱中多聚甲醛溶液固定。透射电镜观察胃黏膜微血管超微结构的变化。

2.3 胃黏膜上皮细胞 *Hif1 α* mRNA 表达检测 RT-PCR 法测定大鼠胃黏膜组织中 *Hif1 α* mRNA 的表达。根据基因序列用 Primer 5.0 软件设计引物, 并

由上海英潍捷基贸易有限公司合成。*Hif1α* 扩增产物长度 132 bp, 正向引物为 5' -CAACTGCCAC-CACTGATG-3', 反向引物为 5' - CACTGTATGCT-GATGCCTTAG-3'; 内参 18S 扩增产物长度 162 bp, 正向引物为 5' - ACGGCTACCACATCC -3', 反向引物为 5' -CAGACTTGCCCTCCA-3'。反应体系: 步骤 1, 94 ℃, 5 min; 步骤 2, 94 ℃, 30 s; 55 ℃, 30 s; 72 ℃, 50 s (45 个循环); 步骤 3, 72 ℃, 7 min。 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法^[5] 计算基因相对表达量。

2.4 胃黏膜上皮细胞 HIF-1α 及其下游靶标 VEGF 蛋白表达检测 Envision 免疫组化法检测 VEGF、HIF-1α 蛋白表达, 胃黏膜细胞质出现棕色或棕黄色颗粒即为染色阳性。随机在 400 倍光镜下选取 5 个视野, 运用 Image pro plus6.0 图像软件进行分析, 选取平均光密度、累计面积百分比和平均灰度值进行 VEGF、HIF-1α 蛋白阳性表达。

2.5 统计方法 组间均值比较采用单因素方差分析, 方差齐时, 采用 SNK 检验; 方差不齐时, 改用 Dunnett T3 检验。SPSS 15.0 软件统计分析。

3 结果

3.1 对胃癌前病变大鼠胃黏膜微血管超微结构的影响 在电镜下, 空白组大鼠胃黏膜毛细血管由周细胞、内皮细胞以及管壁构成。微血管横断面呈梭形或椭圆形, 血管管腔较大, 管腔内无血液成分和血小板、血细胞粘附, 可见红细胞; 管壁厚薄均匀, 无明显血管间隙, 内壁光滑完整, 结构清楚, 电子密度均一; 内皮细胞呈扁平状, 胞质丰富, 胞核呈椭圆形, 核膜核仁清晰完整, 染色质分布均匀, 无浓集。模型组大鼠胃黏膜毛细血管管明显可见, 但血管网排列不规则、疏松; 残存血管管腔扩张, 管径减小甚至闭塞; 管壁间有血管间隙, 内壁不光滑, 可见血小板、纤维蛋白和炎性细胞粘附; 管腔表面毛糙不光滑, 有大量高电子密度物质附着沉积, 可见红细胞, 微血管管腔通透性增加, 不连续, 管周细胞水肿, 可见大小水肿空泡, 甚至退变或者消失, 部分毛细血管管腔扩张; 内皮细胞紧密连接开放, 内皮细胞变性水肿或凋亡, 并向血管腔内突起, 胞质减少, 核膜变厚、核仁不清晰、染色质浓缩, 可见凋亡和分裂相。维酶素组症状较模型组有所减轻, 血管管腔较为狭窄, 管壁表面较模型组光整连续。胃炎 1 号方组微血管病变程度和维酶素组相当。见图 1。

3.2 对胃癌前病变大鼠胃黏膜 VEGF 蛋白表达的影响 模型组及各给药组平均灰度、累计面积百分

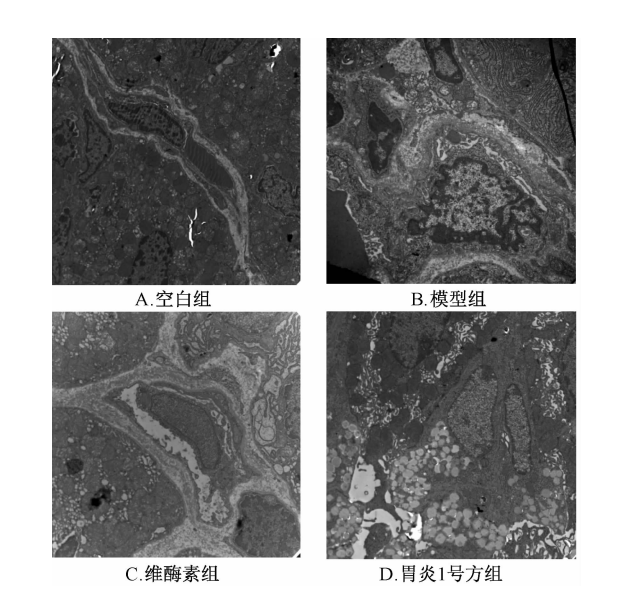


图 1 大鼠胃黏膜微血管超微结构 (醋酸铀-枸橼酸铅双染, ×10 000)
Fig. 1 Ultrastructures of gastric mucosal microvessels in rats (uranyl acetate and lead citrate double staining, ×10 000)

比及平均光密度均呈阳性表达, 空白组阴性表达。与模型组相比, 维酶素组及胃炎 1 号方组大鼠胃黏膜 VEGF 蛋白表达累计面积百分比均显著降低 ($P < 0.01$); 而平均光密度也显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 维酶素组及胃炎 1 号方组 VEGF 蛋白表达平均灰度均显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与维酶素组相比, 胃炎 1 号方组 VEGF 蛋白表达累计面积百分比、平均灰度均显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 而平均光密度只有减少趋势。光镜下, 空白组大鼠胃黏膜 VEGF 蛋白表达减少, 模型组明显增加, 并弥漫表达于胃黏膜全层, 其中基座膜一侧表达显著增加, 胃腔侧表达增加幅度相对减少, 胃黏膜上皮细胞 VEGF 蛋白主要在细胞质内表达; 维酶素组及胃炎 1 号方组可见黄色病灶较模型组减少, 主要集中在基底膜一侧, 前者 VEGF 蛋白表达呈灶性分布, 而后者呈弥漫分布。见表 1 和图 2。

3.3 大鼠胃黏膜 *Hif1α* mRNA 表达 与空白组相比, 模型组的缺氧耐受因子-1α (*Hif1α*) mRNA 表达具有增强趋势; 与模型组相比, 空白组 *Hif1α* mRNA 表达无显著性差异 ($P > 0.05$), 胃炎 1 号方组和维酶素组胃黏膜上皮 *Hif1α* mRNA 表达均有明显减少 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 前者较后者更明显 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 大鼠胃黏膜 VEGF 表达 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

Tab. 1 Expressions of rat gastric mucosa VEGF ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	累计面积百分比/%	平均光密度	平均灰度
空白组	—	—	—
模型组	21.2 ± 2.4	0.205 ± 0.035	36.400 ± 9.600
维酶素组	17.2 ± 2.2 **	0.171 ± 0.019 *	26.342 ± 4.619 *
胃炎 1 号方组	8.2 ± 2.1 ***	0.151 ± 0.020 **	17.115 ± 3.651 ***

注：与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与维酶素组比较，[#] $P < 0.05$ ，^{##} $P < 0.01$

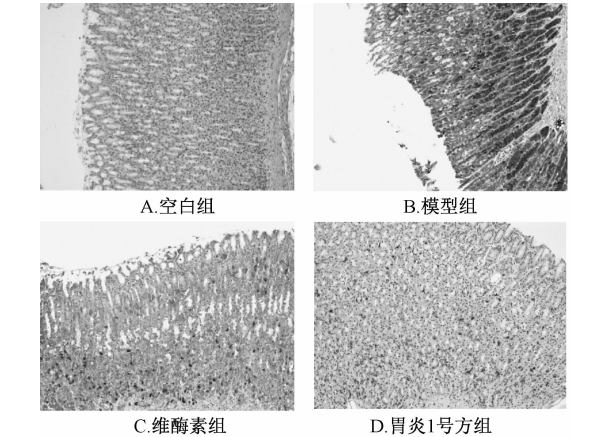


图 2 大鼠胃黏膜 VEGF 表达 (免疫组化法, $\times 100$)

Fig. 2 Expressions of VEGF in rat gastric mucosa (immunohistochemical method, $\times 100$)

表 2 大鼠胃黏膜上皮 *Hif1a* mRNA 表达 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Tab. 2 Expressions of rat gastric mucosal epithelium *Hif1a* mRNA ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	<i>Hif1a</i>
空白组	1.000 ± 0.135
模型组	1.207 ± 0.183
维酶素组	1.017 ± 0.099 *
胃炎 1 号方组	0.666 ± 0.246 ***

注：与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与维酶素组比较，^{##} $P < 0.01$

3.4 对胃癌前病变大鼠胃黏膜 HIF-1 α 蛋白表达的影响 模型组及各给药组累计面积百分比、平均光密度及平均灰度均呈阳性表达，空白组为阴性表达。与模型组相比，维酶素组及胃炎 1 号方组 HIF-1 α 蛋白表达累计面积百分比均显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)；平均光密度有降低趋势；平均灰度维酶素组及胃炎 1 号方组均显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与维酶素组相比，胃炎 1 号方组 HIF-1 α 蛋白累计面积百分比、平均灰度均显著降低 ($P < 0.01$)，平均光密度有降低趋势。光镜下，空白组大鼠胃黏膜上皮 HIF-1 α 蛋白呈阴

性表达，模型组可见 HIF-1 α 蛋白弥漫表达于胃黏膜全层，其中基底膜一侧表达显著性增加，胃腔一侧则表达增幅较小；胃炎 1 号方组和维酶素组 HIF-1 α 蛋白表达较模型组明显减少，呈局灶性分布，主要集中在管壁一侧，前者分布范围较后者小，强度较弱。见表 3 和图 3。

表 3 大鼠胃黏膜 HIF-1 α 蛋白表达 ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

Tab. 3 Expressions of rat gastric mucosa HIF-1 α protein ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	累计面积百分比/%	平均光密度	平均灰度
空白组	—	—	—
模型组	12.2 ± 3.6	0.155 ± 0.067	23.228 ± 6.770
维酶素组	9.5 ± 1.7 *	0.146 ± 0.032	16.386 ± 4.146 *
胃炎 1 号方组	6.0 ± 2.2 ***	0.124 ± 0.029	12.155 ± 4.842 ***

注：与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与维酶素组比较，[#] $P < 0.05$

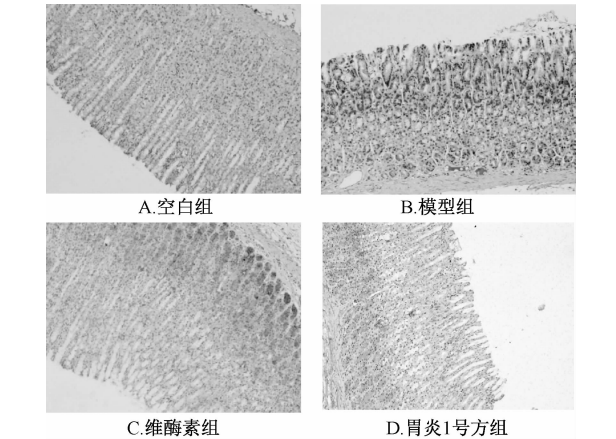


图 3 大鼠胃黏膜 HIF-1 α 蛋白表达 (免疫组化法, $\times 100$)

Fig. 3 Expressions of HIF-1 α protein in rat gastric mucosa (immunohistochemical method, $\times 100$)

4 讨论

课题组前期报道^[11-13]，胃癌前病变大鼠典型病理变化为胃黏膜萎缩，进而出现肠上皮化生和异型增生，提示胃癌前病变大鼠模型复制成功。本研究结果显示，胃癌前病变大鼠胃黏膜上皮微血管密度降低，残存血管管腔狭窄、闭塞、通透性增加，血管内皮细胞水肿与凋亡，与报道 [14] 相一致，提示胃癌前病变大鼠微血管有严重损伤性病变。胃黏膜的微血管损伤可导致胃黏膜上皮细胞能量代谢的障碍，增加细胞凋亡^[15]，胃黏膜发生缺氧性病变。在实体肿瘤的恶变、生长、转移等方面，血管生成起着重要的作用^[16]。胃黏膜的缺氧可诱导血管生成促进因子，如 VEGF、碱性成纤维母细胞生长因子 (bFGF)、转换生长因子 α 和 β (TGF- α /

β) 等的表达, 刺激血管新生^[17]。其中, VEGF 是人体内刺激血管内皮细胞形成的重要因子, 是诱导肿瘤血管形成的特异性最高、作用最强的血管生长因子, 可诱发血管形成、增加血管通透性及促进血管内皮细胞的分裂增生^[18], 组织缺氧可磷酸化激活信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 上调 VEGF 的表达^[19], 与血管密度呈正相关^[20], VEGF 在癌症早期的高表达可促进内皮细胞增殖、迁移, 促进肿瘤细胞的浸润和转移^[21], 而中药抗肿瘤血管生成可抑制肿瘤生长与转移^[22]。本研究结果证实, VEGF 在胃癌前病变大鼠胃黏膜上皮高表达, 提示高表达 VEGF 有可能参与胃癌的早期血道转移。胃炎 1 号方可抑制 VEGF 蛋白的表达, 从而抑制肿瘤血管新生。

缺氧可诱导缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 的表达^[23]。HIF-1 α 是由低氧等诱导细胞产生的一种转录因子, 在机体缺氧过程中起核心作用, 并和肿瘤增殖、侵袭密切相关^[24]。HIF-1 α 参与了胃癌的发生、发展, 可作为胃癌浸润和转移的重要指标^[25]。VEGF 和 HIF-1 α 在胃癌组织中的高表达可能为肿瘤侵袭转移的机制之一^[26], 胃癌前病变大鼠胃黏膜上皮细胞微血管损伤所致缺氧环境可诱导 HIF-1 α 的表达, HIF-1 α 可能通过上调 VEGF 的蛋白表达促进胃癌的生长、侵袭和转移^[27], HIF-1 α 和 VEGF 在胃癌血管生成和生长侵袭转移过程中具有相互叠加或协同作用^[28], 因此两者可作为胃癌抗血管治疗的潜在有效靶点。本研究结果表明, 胃癌前病变大鼠胃黏膜上皮同时高表达 HIF-1 α 和 VEGF, 提示胃癌前病变胃癌恶性变早期, 肿瘤血管生成相关基因和蛋白表达, 促进、诱导胃癌早期血道转移的发生。

胃癌前病变属中医“胃痞”、“胃脘痛”的范围, 是本虚标实之证^[29], 其中脾胃虚弱是本病的主要病机, 本虚以脾胃气阴两虚为主, 标实有血瘀、热毒等。胃炎 1 号方是广东省名中医刘友章教授在长期治疗慢性萎缩性胃炎基础上总结出来的有效方剂, 方中党参、白芍为君药, 有健脾养胃、柔肝生肌之功效; 珍珠层粉、蒲公英、七叶一枝花、白花蛇舌草、莪术、蚤休、当归为臣药, 有清热解毒、化瘀活血之功效; 鸡骨草、砂仁为佐药, 能理气和胃止痛; 甘草为使调和诸药, 全方共奏健脾、解毒、化瘀之功效。前期研究已表明, 胃炎 1 号方可修复慢性萎缩性胃炎 (CAG) 患者胃黏膜萎缩, 剂量依赖性抑制人胃癌细胞 SGC-7901 细胞生长和

促 SGC-7901 凋亡^[29-30], 抑制 CAG 大鼠胃黏膜 β 连环素 (β -catenin) 和细胞周期素 D1 (cyclin-D1)^[31] 的表达。

综上所述, 胃癌前病变大鼠由于胃黏膜微血管损伤, 导致胃黏膜上皮细胞缺氧, 继发缺氧耐受、有氧糖酵解、癌变和诱导肿瘤血管新生, 最终启动胃癌早期转移病程。胃炎 1 号方可通过保护血管内皮细胞损伤、改善胃癌前病变大鼠胃黏膜上皮缺氧、下调 HIF-1 α 表达逆转缺氧耐受、下调 VEGF 表达来抑制肿瘤血管新生诱导, 其详细机制仍有待进一步的研究。

参考文献:

[1] Gutierrez-Gonzalez L, Graham T A, Rodriguez-Justo M, *et al.* The clonal origins of dysplasia from intestinal metaplasia in the human stomach[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(4): 1251-1260.

[2] 张 弘, 王明涛, 王晓英, 等. 胃黏膜上皮细胞异型增生的胃镜随访及病理分析[J]. 中国医师进修杂志: 内科版, 2008, 31(22): 9-11.

[3] 范尧夫, 魏睦新. 胃癌癌前病变的研究进展及防治对策[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(20): 1807-1812.

[4] 蔡利军, 吕 宾, 孟立娜. 胃癌前病变从瘀论治研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(5): 1079-1081.

[5] 郑 君. 甘草总黄酮对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜保护作用及药理机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2014.

[6] Li Y M, Zhou B P, Deng J, *et al.* A hypoxia-independent hypoxia-inducible factor-1 activation pathway induced by phosphatidylinositol-3 kinase/Akt in HER2 overexpressing cells[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8): 3257-3263.

[7] Wang Y, Pakunlu R I, Tsao W, *et al.* Bimodal effect of hypoxia in cancer: role of hypoxia inducible factor in apoptosis[J]. *Mol Pharm*, 2004, 1(2): 156-165.

[8] 韦玉娜. 胃炎 I 号对慢性萎缩性胃炎的治疗作用及其实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.

[9] 欧志穗, 赖逸贵, 刘友章, 等. 胃炎 I 号对 CAG 大鼠胃黏膜 MMP1 与 TIMP1 mRNA 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(4): 407-410.

[10] 刘 静, 潘华峰, 赵自明, 等. 胃痞消对脾虚型 CAG 胃癌前病变大鼠外周血 T 细胞亚群的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(2): 116-118.

[11] 李海文, 潘华峰, 曾进浩, 等. 胃炎 I 号对胃癌前病变大鼠胃黏膜 NF- κ Bp65、IKK β mRNA、VEGF 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2945-2948.

[12] 曾进浩, 潘华峰, 胡 霞, 等. 胃痞消对胃癌前病变大鼠胃黏膜上皮细胞 NF- κ Bp65 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(9): 174-178.

[13] 李海文, 潘华峰, 王 超, 等. 胃痞消对胃癌前病变大鼠胃窦黏膜主细胞及壁细胞超微结构的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(4): 1194-1196.

[14] 潘华峰, 赵自明, 任金玲, 等. 胃痞消对慢性萎缩性胃炎

大鼠胃黏膜上皮细胞肠上皮化生的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(1): 55-57.

[15] Czerny M S, Arya Namin B A, Gratton M A, *et al.* Histopathological and clinical analysis of chronic rhinosinusitis by subtype[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4(6): 463-469.

[16] 袁玉梅, 潘华峰, 史亚飞, 等. 胃痞消对胃癌前病变大鼠胃黏膜微血管超微结构的影响[C] //第九次全国中西医结合基础理论研学术研讨会论文集. 北京: 中国中西医结合学会, 2013: 298-302.

[17] 汤丽芬, 徐 升, 许祖建, 等. 黄芪建中汤对胃黏膜损伤模型大鼠 VEGF 表达的影响[J]. 中国中医药科技, 2011, 18(2): 100-101, 128.

[18] Carmeliet P, Jain R K. Angiogenesis in cancer and other diseases[J]. *Nature*, 2000, 407(6801): 249-257

[19] 邓 睿, 赵凤艳, 张 莉, 等. 新生大鼠缺氧缺血脑损伤时脑组织 STAT3 信号通路的作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(1): 78-84.

[20] Ferrara N, Gerber H P, Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors[J]. *Nat Med*, 2003, 9(6): 669-676.

[21] Shweiki D, Itin A, Soffer D, *et al.* Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis[J]. *Nature*, 1992, 359(6398): 843-845.

[22] 王 真. 四君消痞汤对进展期大肠癌血清 VEGF 抑制作用的临床研究[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(20): 28-29.

[23] 吴胤瑛, 李恩孝. VEGF 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2005, 13(5): 附 18-附 21.

[24] Guan Y, Reddy K R, Zhu Q, *et al.* G-rich oligonucleotides inhibit HIF-1alpha and HIF-2alpha and block tumor growth[J]. *Mol Ther*, 2010, 18(1): 188-197.

[25] 苏会玲, 苏红慧, 张培新, 等. HIF-1 α 和 c-MET 在胃癌中的表达及其与血管生成和预后的相关性[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(12): 1771-1774.

[26] 石 海, 卢 杰, 程 芑, 等. 巨噬细胞金属弹力酶缺氧诱导因子-1 α 及血管内皮生长因子在胃癌中的表达及其意义[J]. 安徽医学, 2015, 36(7): 880-883.

[27] 张 娜, 辛 琪, 杨 艳, 等. 胃癌组织 CXCR7, HIF-1 α 及 VEGF 的表达及意义[J]. 山东医药, 2015, 55(29): 53-55.

[28] 吕 倩, 王昌明, 蒋 明, 等. HIF-1 α 和 VEGF 在大鼠 COPD 中的表达及与肺血管重构的关系研究[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(6): 772-777.

[29] 谢晶日, 李 柏. 中医药治疗胃癌前病变的研究进展[J]. 中医药学报, 2014, 42(2): 89-90.

[30] 韦玉娜, 张 伦, 刘友章. 胃炎 I 号含药血清对胃癌细胞株 SGC-7901 增殖及凋亡的作用[J]. 广东医学, 2012, 33(19): 2888-2889.

[31] 韦玉娜, 覃 潇, 郭亚蕾, 等. 胃炎 I 号对慢性萎缩性胃炎的疗效及其分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 276-279.