

## 基于 Hippo/TAZ 信号通路探讨胃苏颗粒对幽门螺杆菌诱导的慢性萎缩性胃炎的作用

惠桃<sup>1</sup>, 柏江锋<sup>2</sup>, 杭亮<sup>3\*</sup>

(1. 榆林市中医医院 肝胆病科, 陕西 榆林 719051; 2. 榆林市中医医院 老年病科, 陕西 榆林 719051;

3. 榆林市中医医院 脾胃科, 陕西 榆林 719051)

**【摘要】目的** 探讨胃苏颗粒(WSG)对幽门螺杆菌诱导的慢性萎缩性胃炎(CAG)动物模型的影响及其作用机制。**方法** 将50只SD大鼠按随机数表法分为对照组、模型组和WSG低、中、高剂量组。除对照组外,其余组建立幽门螺杆菌感染的CAG模型。从第8周开始,WSG低、中、高剂量组每日分别灌胃8 mg/kg、16 mg/kg、32 mg/kg的WSG,连续4周。试验结束时,通过HE染色评估胃黏膜损伤的组织病理学改变。采用qPCR和Western Blot分析胃组织中LATS2、TAZ的mRNA和蛋白表达。用幽门螺杆菌感染GES-1细胞,并用WSG对其进行干预。采用CCK-8试验分析细胞活力,并分析Hippo/TAZ信号通路表达情况。**结果** 干预4周后,WSG各剂量组胃黏膜损伤明显减轻,胃黏膜糜烂长度明显缩短,UI评分和炎症评分均呈剂量依赖性降低,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。幽门螺杆菌可显著增加TAZ的表达,并降低LATS2的表达。WSG治疗以剂量依赖的方式逆转了TAZ和LATS2表达的变化,特别是与CAG组相比,WSG中、高剂量的TAZ和LATS2蛋白和mRNA表达差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。与幽门螺杆菌感染组相比,40  $\mu\text{mol/L}$  ( $83.44 \pm 5.46$ )和20  $\mu\text{mol/L}$  WSG组( $75.47 \pm 8.31$ )的GES-1细胞活力显著增加,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。qPCR和免疫荧光染色的结果显示,WSG干预增加了GES-1细胞中LATS2、WWC2表达,但降低了TAZ表达。WWC2 siRNA预处理削弱了WSG诱导的LATS2活化,并促进了TAZ的表达( $P < 0.05$ )。**结论** 幽门螺杆菌诱导CAG的形成与Hippo/TAZ信号通路有关,WSG可能通过抑制Hippo/TAZ信号传导发挥了其胃肠道的保护作用。

**【关键词】**胃苏颗粒;Hippo/TAZ信号通路;幽门螺杆菌;慢性萎缩性胃炎

中图分类号:R917

文献标识码: B

文章编号:2095-512X(2023)03-0292-05

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是胃癌的早期阶段之一。先前的研究表明<sup>[1]</sup>, CAG的发病机制与氧化应激、炎症、内皮和黏膜功能障碍有关。然而,其确切机制仍不清楚。幽门螺杆菌是在胃内定植并占据人体胃微生物群的优势菌种,导致多种胃肠道疾病,包括CAG、胃和十二指肠溃疡以及胃癌等<sup>[2]</sup>。幽门螺杆菌感染时,组织内稳态调节Hippo信号通路被激活<sup>[3]</sup>。Hippo信号是一种进化保守的途径,它控制器官大小、细胞增殖、干细胞自我更新和组织再生<sup>[4]</sup>。转录共激活因子PDZ结合基序(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)是重要的受Hippo信号通路负调控的转录共激活因子,可诱导促生长基因的表达,从而促进损伤后器官再生<sup>[5]</sup>。因此,对TAZ的控制激活可用于再生医学。然而,由于Hippo通路的失调或TAZ的过度表达而导致TAZ的异常激活可以促进

CAG的发展<sup>[6]</sup>。因此,药物抑制Hippo/TAZ信号通路可能是治疗CAG的有效途径。胃苏颗粒(weisu granule, WSG)是临床治疗CAG的常用方剂之一,其能有效缓解临床症状,提高患者生活质量,但具体作用机制尚不清楚<sup>[7]</sup>。本研究拟观察WSG对幽门螺杆菌诱导的CAG动物模型的影响,并探讨其作用机制是否与Hippo/TAZ途径相关。现报道如下。

### 1 材料与方法

#### 1.1 WSG制备

WSG由以下8种生药组成:紫苏梗、香附、陈皮、香橼、佛手、枳壳、槟榔、鸡内金,由扬子江制药股份有限公司生产(批号:20190406)。按人和大鼠间体表面积折算的等效剂量,WSG的给药剂量分为三组,分别为1.65 g/kg·d(低剂量)、3.30 g/kg·d(中

收稿日期:2022-11-27;修回日期:2023-03-04

基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(20200662)

第一作者:惠桃(1982—),女,本科,副主任医师。研究方向:消化病的中西医治疗及预防。E-mail: kly07069@163.com

\*通信作者:杭亮,男,副主任医师。研究方向:脾胃病的中西医治疗。E-mail: kly07069@163.com

剂量)和6.60 g/kg·d(高剂量)。

## 1.2 实验动物、模型建立与治疗方法

无特异性病原体(SPF)雄性 Sprague-Dawley 大鼠(180±20)g购自北京斯贝福生物技术有限公司(许可证号:SCXK-(京)2016-0002)。大鼠在SPF条件下[温度:(25±0.5)℃,湿度:(55±5)%,明暗循环:12 h]饲养,并提供无菌食物和水。参照文献方法建立幽门螺杆菌感染的大鼠CAG模型<sup>[8]</sup>。幽门螺杆菌(Hp 菌株SS1,购自中国疾病预防控制中心)生长在弯曲杆菌琼脂基(英国Oxoid公司)含有1%幽门螺杆菌选择性添加剂(英国Oxoid公司)和3%胎牛血清,在37℃微需氧条件下(10%CO<sub>2</sub>、5%O<sub>2</sub>、85%N<sub>2</sub>)培养。培养4 d后,收集活菌并调整至10<sup>8</sup>个菌落形成单位CFU/mL,在第1 d、3 d、5 d和7 d分别口服1.5×10<sup>8</sup> CFU/mL幽门螺杆菌。感染后8周,对胃组织进行组织学和组织培养计数幽门螺杆菌。证实了大鼠慢性萎缩性胃炎的感染状况和幽门螺杆菌诱导的慢性萎缩性胃炎。随后将50只大鼠按随机数表法分为5组,分别为对照组、模型组(CAG)及低剂量组(WSG-L)、中剂量组(WSG-M)和高剂量组(WSG-H)。除对照组外,其余组建立CAG模型。各组大鼠均于上午8:00-10:00灌胃给予相应的药物,1次/d,最长4周。模型组和对照组给予等量生理盐水。4周后处死所有大鼠,分离胃黏膜标本,沿大曲度切成两半,用生理盐水冲洗。收集每只大鼠的血清和胃组织样本,并在-80℃下保存,以检测mRNA、蛋白质的表达和组织学变化。

## 1.3 胃黏膜解剖及组织病理学分析

取大鼠胃,用生理盐水清洗,并用游标卡尺测量胃黏膜区的长度和宽度。胃黏膜溃疡指数(UI)按Guth标准进行:点蚀(1分)、糜烂长度<1 mm(2分)、糜烂长度1~2 mm(3分)、糜烂长度2~3 mm(4分)、>3 mm(5分);糜烂宽度>1 mm,得分翻倍。将胃组织标本用10%中性福尔马林缓冲液固定至少24 h,二甲苯清除,石蜡包埋,切5 μm厚切片。将切片用苏木精-伊红(HE)染色。用光镜摄影观察胃黏膜损伤的组织病理学改变。按既定标准评价胃炎程度:正常胃黏膜(1分),黏膜上皮细胞损伤(2分),腺体细胞损伤(3分),淋巴细胞浸润、水肿、充血(4分),对每个切片计算累积评分。

## 1.4 Western Blot 分析

用RIPA裂解缓冲液从胃组织或细胞中提取总蛋白,然后将蛋白质加载到SDS-PAGE凝胶上,电泳转移到PVDF膜上。将膜用5%脱脂牛奶封闭1 h

后,与一抗LATS2(美国Abcam公司,1:500)、TAZ(美国Abcam公司,1:500)或β-actin(美国Cell Signaling公司,1:2000)在4℃下孵育过夜。然后,将膜与结合HRP的二抗(1:5000)在室温下孵育1 h。使用E-CL Plus(上海碧云天生物技术有限公司)可视化蛋白质条带。靶蛋白水平标准化为内源性β-actin。

## 1.5 细胞培养与刺激

人胃上皮细胞系(GES-1)购自美国ATCC公司。将细胞常规接种在含有10%胎牛血清和1%青霉素/链霉素的DMEM中,并在37℃、5%CO<sub>2</sub>的湿润环境下培养。当GES-1达到至少80%的融合率时,用幽门螺杆菌[感染复数(MOI)为10:1、20:1、50:1或100:1]或WSG(10、20、40、80、160 μM)处理细胞24 h后,收集细胞进行存活率检测分析。细胞实验分为两部分,第一部分考察WSG对幽门螺杆菌处理的细胞保护作用,将GES-1细胞分为:对照组、幽门螺杆菌组和幽门螺杆菌+WSG组。幽门螺杆菌组和幽门螺杆菌+WSG组中GES-1细胞与幽门螺杆菌(感染倍数为50:1)黏附24 h,随后向幽门螺杆菌+WSG组中加入WSG(40 μM)处理24 h。对照组和幽门螺杆菌组则加入等量空白介质处理24 h。第二部分考察WSG是否通过WWC2依赖的机制调节LATS2,将GES-1细胞分为:si-NC组、si-NC+WSG组、si-WWC2组和si-WWC2+WSG组。各组GES-1细胞与幽门螺杆菌(感染倍数为50:1)黏附24 h前,先用si-NC或si-WWC2转染细胞24 h。si-NC+WSG组和si-WWC2+WSG组细胞用幽门螺杆菌处理后,加入WSG(40 μM)处理24 h。

## 1.6 CCK-8 试验

采用细胞计数试剂盒8(CCK-8;日本DOJINDO公司)测定用幽门螺杆菌或WSG处理后GES-1的存活率。向每个孔中加入10 μL CCK-8溶液,并在37℃下孵育2 h,然后使用ELX800光吸收酶标仪(美国Bio-Tek公司)在450 nm处测量吸光度。

## 1.7 免疫荧光分析

将“1.5”项下第二部分处理后的细胞用抗LATS2、TAZ和WWC-2(1:200稀释度)在4℃下孵育过夜,然后用FITC标记的羊抗兔IgG(1:32稀释;武汉Boster公司)在室温下孵育1 h。细胞核用DAPI(美国Sigma公司)染色。用荧光显微镜(日本Nikon公司)采集图像。

## 1.8 实时荧光定量PCR

采用TRIzol试剂(北京北欧生物科学公司)提取所有大鼠胃组织和GES-1细胞的总mRNA,并用

反转录试剂盒转化为cDNA(美国Promega公司)。采用SYBR-Green-PCR-Master Mix(北京北欧生物科学公司)进行qPCR检测。扩增程序包括加热至95℃ 10 min,然后是95℃ 15 s和60℃ 60 s的40个循环。以 $\beta$ -actin为内源性参照物,并基于 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算确定mRNA的相对量。引物购自上海捷瑞生物工程有限公司。用于qPCR的引物序列如下:LATS1正向:5'-CAGGATGCGACCAGGAGATG-3',反向:5'-CCGCACAATCTGCTCATTC-3';TAZ正向:5'-CACAGCATGTTTCGAGCTCAT-3',反向:5'-GATGCTGAGCTGTGGGTGTA-3';WWC2正向:5'-TCGTCATCCAGTTTGGTGTGTC-3',反向:5'-ACAACCTC-GTCATCGTCGAAA-3'; $\beta$ -actin正向:5'-ACAAC-TACTCCTCTACCTCCA-3',反向:5'-GTTGATCTC-GTAGTTGAGGCA-3'。

### 1.9 细胞转染

在24孔板中培养的GES-1细胞达到80%汇合时,用对照RNA(si-NC,序列:5'-UAGCUUAUUAU-CAGAGGUUGA-3')或WWC2 siRNA(si-WWC2,序列:5'-UGUGGAUGAGAUGGAUAGA-3')转染细胞。转染24 h后,将细胞与幽门螺杆菌(感染倍数为50:1)黏附24 h,加入40  $\mu$ M WSG处理24 h,检测细胞生物学功能和基因水平。si-NC和si-WWC2由上海GenePharma公司设计和合成。

### 1.10 数据处理

所有结果均以平均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,并用SPSS 19.0统计学软件进行分析。组间比较采用单因素方差分析和Bonferroni法,检验水准为 $\alpha = 0.05$ , $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 WSG对幽门螺杆菌诱导的CAG的减轻作用

研究采用幽门螺杆菌感染大鼠探讨WSG在CAG中的作用。从感染后第1周开始,CAG组大鼠食欲下降,体质量缓慢增加(见图1A)。感染8周后,胃黏膜的大体解剖结构分析显示,与对照组大鼠相比,模型组大鼠胃黏膜出现糜烂、溃疡、出血等现象(见图1B);HE染色显示固有层变薄,腺体数目减少,细胞排列不规则,单核细胞聚集浸润(见图1C)。这些变化与临床上有幽门螺杆菌引起的人群相似,表明幽门螺杆菌诱导的CAG模型已经成功建立。干预4周后,WSG各剂量组胃黏膜损伤明显减轻,胃黏膜糜烂长度明显缩短,UI评分和炎

症评分均呈剂量依赖性降低,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

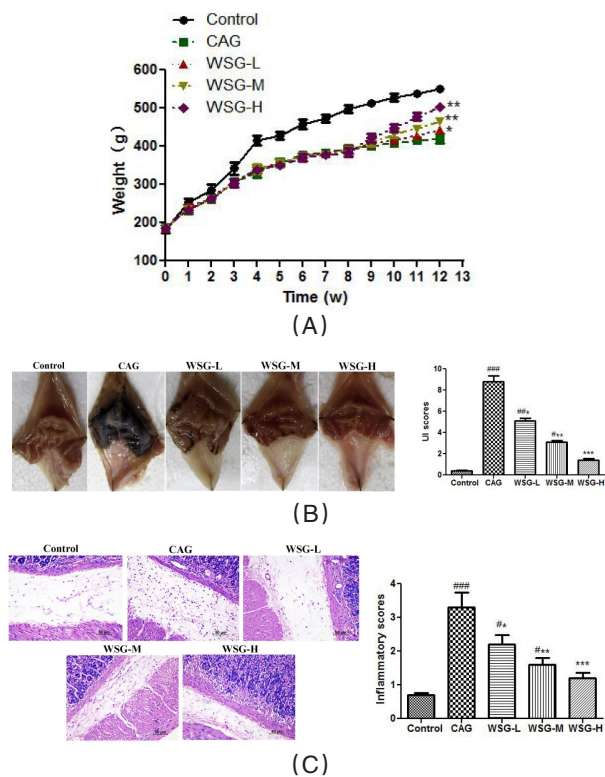


图1 WSG可减轻幽门螺杆菌感染时胃黏膜的病理损伤和炎症反应

(A)研究期间各组大鼠体质量变化( $n=6$ );(B)各组大鼠胃黏膜解剖情况及溃疡指数(UI)评分;(C)各组胃组织HE染色(放大200倍)及胃炎程度评分

注:与对照组相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ ;与CAG组相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ 。

### 2.2 WSG对胃黏膜组织LATS2、TAZ表达的影响

与对照组相比,幽门螺杆菌可显著增加TAZ的表达,并降低LATS2的表达。WSG治疗以剂量依赖的方式逆转了TAZ和LATS2表达的变化,特别是与CAG组相比,WSG中、高剂量的TAZ和LATS2蛋白表达表现出显著差异( $P < 0.05$ )。此外,在qPCR分析中,TAZ和LATS2 mRNA表达变化情况与Western Blot分析一致(见图2)。

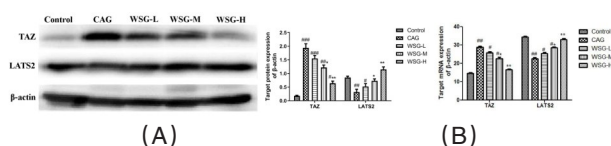


图2 WSG对胃黏膜组织LATS2、TAZ表达的影响

(A)Western Blot分析各组大鼠LATS2、TAZ蛋白表达情况及定量分析;(B)qPCR分析各组大鼠LATS2、TAZ mRNA表达情况

注:与对照组相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ ;与CAG组相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。



### 2.3 WSG对GES-1细胞活力的影响

与对照组( $100 \pm 6.93$ )相比,  $160 \mu\text{M}$ 浓度的WSG( $49.31 \pm 6.74$ )对细胞活力有显著的抑制作用( $P < 0.01$ )。当WSG浓度为 $40 \mu\text{M}$ 时, GES-1细胞活力高于90%( $91.91 \pm 7.92$ )。因此,  $40 \mu\text{M}$ 的WSG具有相对的保护作用,并被用来研究WSG对幽门螺杆菌诱导的GES-1损伤的保护作用(见图3A)。然后,将幽门螺杆菌(感染倍数为10:1、20:1、50:1和100:1)与GES-1共培养24 h。在MOI为50:1的条件下, GES-1细胞活力约为( $48.03 \pm 4.95$ )。因此,本研究选择MOI 50:1作为后续实验(见图3B)。将浓度为 $40 \mu\text{M}$ 和 $20 \mu\text{M}$ 的WSG与幽门螺杆菌(MOI 50:1)一起培养24 h。结果表明,与幽门螺杆菌感染组相比,  $40 \mu\text{M}$ ( $83.44 \pm 5.46$ )和 $20 \mu\text{M}$ ( $75.47 \pm 8.31$ )WSG组的GES-1细胞活力显著增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(见图3C)。

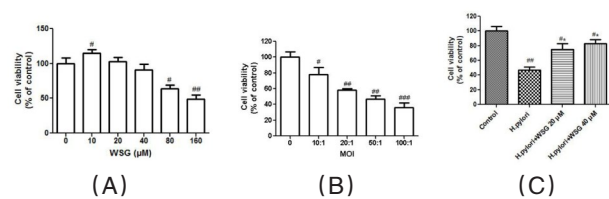


图3 WSG对GES-1细胞活力的影响

(A)GES-1细胞在不同浓度WSG( $10 \mu\text{M}$ ~ $160 \mu\text{M}$ )中的细胞活性;(B)幽门螺杆菌不同MOI中GES-1细胞的细胞活力(10:1~100:1);(C)在WSG干预下,GES-1细胞的细胞存活率

注:与对照组相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ ;与幽门螺杆菌感染组相比,\* $P < 0.05$ 。

### 2.4 Hippo/TAZ信号通路参与WSG对GES-1细胞保护作用

WSG干预增加了GES-1细胞中LATS2 mRNA表达,但降低了TAZ mRNA的表达(见图4A)。这些结果也通过WSG处理的GES-1中LATS2(见图4B)和TAZ(见图4C)的免疫荧光染色得到证实。我们评估了WSG治疗后WWC-2 mRNA水平。如图4A所示,WSG处理显著上调GES-1细胞中WWC2 mRNA表达,同时免疫荧光染色证实了WWC2表达上调(见图4D)。WWC2 siRNA预处理削弱了WSG诱导的LATS2活化,并促进了TAZ的表达( $P < 0.05$ )(见图4E)。

## 3 讨论

CAG是众所周知的胃癌癌前病变信号,目前已成为全球第二大癌症相关死亡原因<sup>[9,10]</sup>。近年来,中医药在CAG治疗中的地位越来越重要<sup>[11]</sup>。中医理

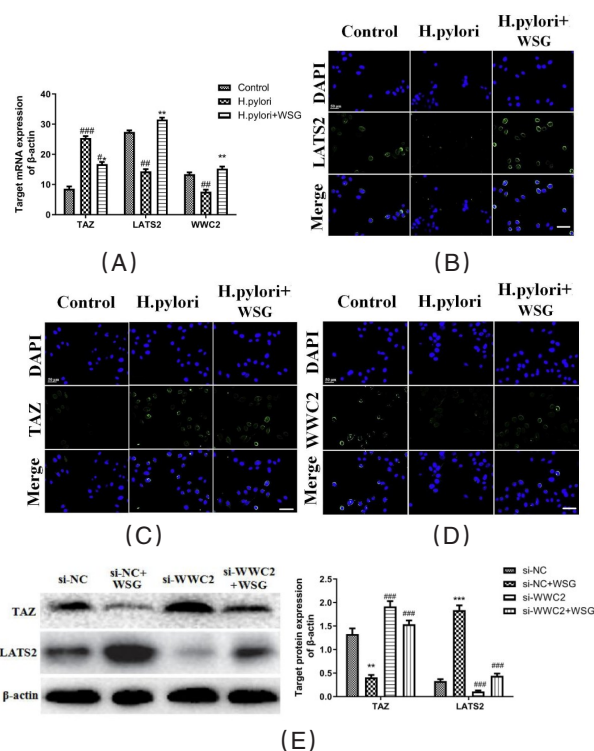


图4 Hippo/TAZ信号通路参与WSG对GES-1细胞保护作用

(A)qPCR分析各组GES-1细胞中LATS2、TAZ和WWC-2 mRNA表达情况;(B~D)GES-1细胞中LATS2、TAZ和WWC-2的免疫荧光分析(比例尺=100  $\mu\text{m}$ );(E)Western Blot分析细胞中LATS2、TAZ蛋白表达情况及定量分析。将稳定转染si-WWC2的GES-1细胞与幽门螺杆菌(感染倍数为50:1)粘附24 h,再用WSG( $40 \mu\text{M}$ )处理24 h。

注:与对照组相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ ;与幽门螺杆菌感染组相比,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ 。与si-NC组相比,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ ;与si-NC+WSG组相比,\*\*\* $P < 0.001$ 。

论<sup>[12]</sup>认为CAG患者先天禀赋不足,病期在湿、热、浊、痰的作用下,正气受损,邪气胶着。其中,湿热作为机体的病理代谢产物,在CAG的发生发展中起着重要作用。大量证据表明<sup>[13]</sup>,中药祛湿热对CAG及癌前病变有明显疗效。根据中医湿热论<sup>[14]</sup>,WSG对慢性胃炎患者胃黏膜有明显保护作用。李锦绣等<sup>[15]</sup>发现,WSG能有效降低胃黏膜钙黏附蛋白E、COX-2表达,抑制炎症因子释放,修复胃黏膜。WSG是目前应用较广泛的治疗CAG的中药制剂之一,具有燥湿健脾、理气和胃、清利湿热的功效。本研究的药效学分析结果表明,WSG对CAG有一定的治疗作用,其部分原因是改善了胃病理损伤和炎症反应。

然而,WSG能有效缓解CAG症状的具体作用机制尚不清楚。在啮齿类动物模型中,幽门螺杆菌灌胃引起胃黏膜一系列炎症反应,如炎性细胞浸润<sup>[16]</sup>。本研究采用幽门螺杆菌诱导的CAG动物模型探讨WSG作用机制。幽门螺杆菌通过模拟宿主

细胞因子触发细胞内信号级联,从而影响细胞膜动力学,破坏细胞与细胞之间的连接以及促炎<sup>[17]</sup>。幽门螺杆菌感染时,组织内稳态调节 Hippo 信号通路被激活。Hippo 核激酶大肿瘤抑制因子 2 (large tumor suppressor 2, LATS2) 被发现可以保护胃细胞免受感染诱导的上皮-间质转化和化生,这是胃癌发生的高危癌前转分化<sup>[6]</sup>。此外,全基因组分析显示, LATS2 及其底物 TAZ 构成的 Hippo 通路核心在幽门螺杆菌诱导的 CAG 发生过程中发生明显变化,进一步证实了 Hippo 信号通路驱动了幽门螺杆菌诱导的病理过程<sup>[6]</sup>。在当前的研究中,我们发现幽门螺杆菌可显著增加 TAZ 的表达,并降低 LATS2 的表达。WSG 治疗以剂量依赖的方式逆转了 TAZ 和 LATS2 表达的变化。结果表明 Hippo 信号通路在 WSG 治疗 CAG 中起关键作用。此外,我们还利用人胃上皮细胞系 GES-1 的组织培养系统,在体外重现胃黏膜内发生的幽门螺杆菌感染的早期事件,并进行感染动力学和功能丧失研究,结果证实了 LATS2 在 WSG 保护宿主细胞免受幽门螺杆菌诱导的 CAG 和 GES-1 细胞损伤的作用。重要的是,削弱 LATS2 激活的上游调节器 WWC2 抑制了 WSG 诱导的 LATS2 表达上调,并促进了 TAZ 的表达,表明 WSG 通过 WWC2 依赖的机制调节 Hippo/TAZ 信号通路。

综上所述,本研究支持幽门螺杆菌诱导 CAG 的形成与 Hippo/TAZ 信号通路有关,WSG 可能通过抑制 Hippo/TAZ 信号传导发挥了其胃肠道保护作用。这些结果表明,WSG 在 CAG 和幽门螺杆菌感染的创新药物开发中具有巨大的潜力和特定的治疗价值。

### 参考文献

- [1]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
- [2]刘芸,滕贵根,王蔚虹,等.蔗糖铝对幽门螺杆菌感染小鼠胃黏膜损伤的保护作用及其对胃肠菌群的影响[J].中华医学杂志,2019,99(20):1546-1552
- [3]Li N, Feng Y, Hu Y, et al. Helicobacter pylori CagA promotes epithelial mesenchymal transition in gastric carcinogenesis via triggering oncogenic YAP pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018,280(37):1-15
- [4]刘金武,张慧,马宁宁,等. Hippo 信号通路及相关疾病的研究进展[J]. 兰州大学学报:医学版, 2020,46(1):58-62
- [5]Anorga S, Overstreet JM, Falke LL, et al. Deregulation of Hippo- TAZ pathway during renal injury confers a fibrotic maladaptive phenotype[J]. FASEB J, 2018,32(5):2644-2657
- [6]Castro SE, Tiffon C, Giraud J, et al. The Hippo kinase LATS2 controls helicobacter pylori- Induced epithelial- mesenchymal transition and intestinal metaplasia in gastric mucosa[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2020,9(2):257-276
- [7]李锦绣,李怀山.胃苏颗粒治疗慢性胃炎对胃黏膜钙粘蛋白 E、COX-2 表达及血清 IL-4、IL-10 水平的影响[J]. 中药材, 2019,42(5):1177-1180
- [8]Werawatganon D. Simple animal model of helicobacter pylori infection[J]. World J Gastroenterol, 2014,20(21):6420-6424
- [9]Zhang Y, Yan S, Chen J, et al. WWC2 is an independent prognostic factor and prevents invasion via Hippo signalling in hepatocellular carcinoma[J]. J Cell Mol Med, 2017,21(12):3718-3729
- [10]杨格日乐,李艳梅,赵丽萍.自身免疫性胃炎的研究进展[J].内蒙古医科大学学报,2022,44(1):82-87
- [11]宋青,刘震,黄达.中医药治疗慢性萎缩性胃炎的研究进展[J].首都医科大学学报,2019,40(3):479-482
- [12]刘岩,李丹,王陆超,等.常虹老师应用自拟舒肝理气调胃方治疗慢性胃炎的经验总结[J].内蒙古医科大学学报,2021,43(S1):12-14
- [13]吴逸舟,刘晏,乐琦琦.脾胃湿热型慢性萎缩性胃炎的分布规律及中医治疗[J].中成药,2018,40(12):126-129
- [14]万俊华,尹晓华,叶红梅,等.胃苏颗粒对慢性胃炎患者胃黏膜保护的临床研究[J].中药药理与临床,2015,31(6):156-158
- [15]李锦绣,李怀山.胃苏颗粒治疗慢性胃炎对胃黏膜钙粘蛋白 E、COX-2 表达及血清 IL-4、IL-10 水平的影响[J]. 中药材, 2019,42(5):1177-1180
- [16]徐文娇,黄雨梅,钟晓琳,等.等量幽门螺杆菌不同灌胃方法对小鼠胃黏膜的影响[J].中南大学学报:医学版,2019,15(6):628-633
- [17]Foegeding NJ, Caston RR, Mcclain MS, et al. An overview of helicobacter pylori VacA toxin biology[J]. Toxins, 2016,8(6):173

(上接第 291 页)

- [12]周明娟,郑劲平,何桦,等.术前肺功能对肺切除术后并发症及术后肺功能的预测[J].临床内科杂志,2006(2):102-105
- [13]Meyer M, Grifka J, Kappenschneider T. Präoperatives Screening für Risikofaktoren [Preoperative screening for risk factors]. Orthopädie (Heidelb). 2022,51(8):684-692
- [14]Lederman D, Easwar J, Feldman J, et al. Anesthetic considerations for lung resection: preoperative assessment, intraoperative challenges and postoperative analgesia[J]. Ann Transl Med, 2019,7(15):356

- [15]戴兴,陆游,潘良,等.心肺运动试验评估食管癌患者化疗前后整体功能变化的临床价值[J].中国老年学杂志,2017,37(24):6115-6117