

基于 TGF- β 1/PI3K/Akt 信号通路探讨茯苓饮对慢性萎缩性胃炎大鼠胃组织损伤的影响

马远新, 王健*

(河北省沧州中西医结合医院, 河北 沧州 061001)

摘要: 目的 探究茯苓饮调控 TGF- β 1/PI3K/Akt 通路对慢性萎缩性胃炎 (CAG) 大鼠的影响。方法 将雄性 SD 大鼠分为对照组、模型组、维酶素组 (50 mg/kg) 和茯苓饮低、高剂量组 (6、12 g/kg), 每组 16 只, 通过自由饮用甲基硝基亚硝基胍、灌胃雷尼替丁 (0.03 g/kg) 联合结合不规律饮食方案制备 CAG 模型, 造模 16 周后, 各组灌胃给予相应剂量药物, 每天给药 1 次, 连续 8 周。给药结束后次日, 收集各组大鼠腹主动脉血及胃组织, 通过 ELISA 法检测血清胃泌素 (GAS)、胃动素 (MTL) 和炎症因子 (IL-1 β 、IL-6、TNF- α) 水平; HE 染色观察胃组织病理变化; TUNEL 法检测胃黏膜细胞凋亡情况; Western blot 法检测胃组织 TGF- β 1/PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达。结果 与模型组比较, 茯苓饮各剂量组和维酶素组大鼠血清 GAS、MTL 水平升高 ($P < 0.05$), IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平降低 ($P < 0.05$), 胃组织损伤减轻, 胃黏膜细胞凋亡率降低 ($P < 0.05$), 胃组织 TGF- β 1、PI3K、Akt 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)。结论 茯苓饮能够减轻 CAG 大鼠胃组织损伤程度, 降低炎症因子水平和胃黏膜细胞凋亡率, 该作用可能与抑制 TGF- β 1/PI3K/Akt 信号通路表达密切相关。

关键词: 茯苓饮; 慢性萎缩性胃炎; 胃肠激素; 炎症; 凋亡; TGF- β 1/PI3K/Akt 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)02-0627-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.02.039

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是一种胃黏膜慢性炎症, 其特征为胃黏膜萎缩、肠上皮化生, 常伴有胃酸分泌减少, 可导致上腹部饱胀、消化不良等症状, 严重时可能发展为胃癌^[1-2]。近年来大量研究发现, 转化生长因子 (transforming growth factor- β , TGF- β) /磷酸酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路在 CAG 的进展中起着关键作用^[3-6]。该通路异常激活可促进胃黏膜细胞凋亡、细胞异常增殖以及炎症反应, 加速 CAG 向胃癌的转化^[7]。因此, 针对该通路的干预已被认为可能成为改善 CAG 的有效策略。

茯苓饮是一种传统的中药方剂, 其组方和功效在不同的古籍中均有记载, 其能够调节胃肠功能, 改善胃肠不适症状, 减轻消化系统的炎症反应程度^[8-9]。目前, 研究发现茯苓饮在治疗慢性胃炎方面具有良好作用^[10], 然而, 茯苓饮改善 CAG 的作用机制尚未明确。因此, 本研究通过探讨茯苓饮对

CAG 大鼠胃组织损伤的改善作用以及机制, 以期 CAG 的治疗提供新思路。

1 材料

1.1 实验动物 92 只 SPF 级雄性 SD 大鼠, 7 周龄, 体质量 200 ~ 205 g, 购买并饲养于武汉云克隆动物有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (鄂) 2023-0021, 实验动物使用许可证号 SCXK (鄂) 2024-0069]。本研究获得武汉云克隆动物有限公司动物伦理委员会批准 (伦理审查批准号 2024-JCYW-06S785)。

1.2 药物与试剂 茯苓饮 (成都欣福源中药饮片有限公司, 批号 SC10651011800559) 由茯苓 10 g、车前子 15 g、乌药 6 g、琥珀 3 g、黄芪 30 g、白术 20 g、泽泻 10 g、冬葵子 10 g、通草 6 g、滑石 10 g、牛膝 15 g 组成, 制备成生药量 1 g/mL 的茯苓饮; 维酶素 (北京百奥莱博科技有限公司, 货号 83-88-5)。甲基硝基亚硝基胍 (纯度 > 95%, 货号 MB0455, CAS 号 70-25-7, 大连美仑生物技术有

收稿日期: 2025-08-22

基金项目: 河北省中医药类科学研究课题计划项目 (2025165); 刘春龙全国名老中医传承工作室 (冀中医药函〔2024〕3号、冀中医药函〔2024〕37号)

作者简介: 马远新 (1981—), 女, 副主任中医师, 从事中医内科疾病的临床工作。E-mail: 13582730657@163.com

* 通信作者: 王健 (1985—), 男, 博士, 副主任中医师, 从事中医内科疾病的临床工作。E-mail: 15832796208@163.com

限公司); TGF- β 1、PI3K、Akt、GAPDH 单克隆抗体(深圳市豪地华拓生物科技有限公司, 货号 PL0305428、PL0502247、PL0305906、PL0402049); 原位末端标记法(TUNEL)试剂盒(北京百瑞极生物科技有限公司, 货号 C01766); 动物组织蛋白裂解液(武汉华尔纳生物科技有限公司, 货号 YZM35632); 苏木素-伊红(HE)染色试剂(北京康瑞纳生物科技有限公司, 货号 E58219327); 蛋白酶抑制剂(北京博尔西科技有限公司, 货号: BMP156301)。

1.3 仪器 DM2700M 正置金相显微镜(德国徕卡公司); FPGD2 一体式凝胶成像系统(江苏乐赛生物科技有限公司); Feyond-MF200 多功能酶标仪(杭州奥盛仪器有限公司); BQ-318 系列生物组织石蜡切片机(湖北伯纳医疗科技有限公司)。

2 方法

2.1 CAG 模型建立 大鼠适应性饲养 1 周后, 从其中随机选择 22 只大鼠纳入对照组, 给予普通饲料并自由饮水。将剩余 70 只大鼠根据既往文献报道建立 CAG 模型^[3], 大鼠每日自由饮用甲基硝基亚硝基胍(180 μ g/mL), 并且每日灌胃 0.03 g/kg 雷尼替丁溶液, 同时结合不规律饮食方案, 即饱食 2 d, 禁食 1 d, 在以上饲养模式下持续造模 16 周。造模结束后, 随机分别选择 6 只对照大鼠和模型大鼠, 取大鼠胃组织进行病理观察以判断造模是否成功。

2.2 分组与给药 将造模成功的 64 只大鼠随机分为模型组、维酶素组和茯苓饮低、高剂量组, 每组 16 只。对照组(16 只)和模型组大鼠灌胃给予生理盐水; 维酶素组大鼠灌胃给予维酶素溶液 50 mg/kg; 根据文献[8]报道及《药理实验方法学》确定茯苓饮给药剂量, 茯苓饮低、高剂量组大鼠灌胃给予茯苓饮 6、12 g/kg, 每天 1 次, 持续 8 周。各组大鼠最后 1 次给药 24 h 后, 腹腔注射 30 mg/kg 戊巴比妥钠进行麻醉, 收集腹主动脉血; 随后通过 CO₂ 吸入法处死大鼠并收集胃组织, 开展后续实验。

2.3 ELISA 法检测血清胃肠激素和炎症因子水平 将各组大鼠血样于 4 $^{\circ}$ C 环境下静置 20 min, 1 200 r/min 离心 20 min, 收集上层血清, 依照相应试剂盒说明书, 检测血清胃肠激素胃泌素(gastrin, GAS)、胃动素(motilin, MTL)以及炎症因子白介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。

2.4 HE 染色观察胃组织病理变化 随机选择 8 只大鼠的胃组织, 固定于 10% 中性福尔马林中, 分别在乙醇和二甲苯中脱水, 包埋、浸蜡、冷却后切片, 按照 HE 染色试剂盒的程序染色, 中性树胶封片, 自然干燥, 于显微镜下观察并拍照。

2.5 TUNEL 法检测胃组织细胞凋亡情况 取胃组织石蜡切片, 用二甲苯脱蜡, 梯度乙醇脱水, 滴加蛋白酶 K 处理增加细胞通透性, 磷酸缓冲液漂洗, 滴加 TUNEL 反应液 37 $^{\circ}$ C 反应 60 min, 终止反应, 复染细胞核, 于光学显微镜下观察, 并通过 Image J 软件计算细胞凋亡率。

2.6 Western blot 法检测胃组织 TGF- β 1、PI3K、Akt 蛋白表达 取各组剩余的 8 只大鼠的新鲜胃组织, 加组织裂解液裂解 30 min, 提取总蛋白, 使用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度。蛋白样本上样, 凝胶电泳分离蛋白, 转移到硝酸纤维素膜上, 加 5% 脱脂奶粉溶液封闭 2 h, TBST 洗涤 3 次, 加一抗 TGF- β 1、PI3K、Akt 孵育过夜, TBST 洗膜 3 次, 加二抗孵育 2 h, 加入化学发光液孵育 10 s, 使用化学发光仪对膜进行成像, 保存图像进行后续统计分析。

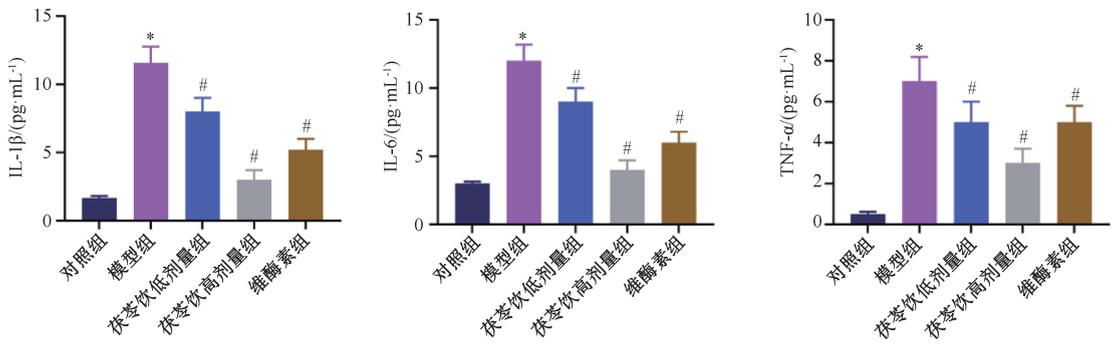
2.7 统计学分析 通过 GraphPad Prism 9.5.0 软件进行处理, 实验数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用单因素方差分析, 进一步多重比较采用 Tukey 显著性差异检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 茯苓饮对 CAG 大鼠血清炎症因子水平的影响 与对照组比较, 模型组大鼠血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平升高(P<0.05); 与模型组比较, 茯苓饮各剂量组和维酶素组大鼠血清 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平降低(P<0.05), 见图 1。

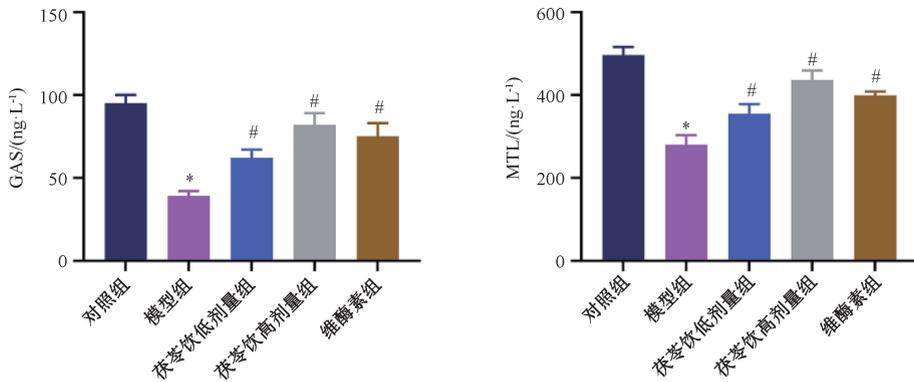
3.2 茯苓饮对 CAG 大鼠血清胃肠激素水平的影响 与对照组比较, 模型组大鼠血清 GAS 及 MTL 水平降低(P<0.05); 与模型组比较, 茯苓饮各剂量组和维酶素组大鼠血清 GAS 及 MTL 水平升高(P<0.05), 见图 2。

3.3 茯苓饮对 CAG 大鼠胃组织结构的影响 对照组大鼠未见胃组织损伤; 模型组大鼠胃黏膜上皮细胞坏死脱落, 黏膜固有腺萎缩减少, 残余固有腺分布不规则, 炎性细胞滤过增多; 与模型组比较, 茯苓饮各剂量组和维酶素组大鼠胃组织腺体形态更完整, 排列规则, 炎性细胞滤过减少, 且高剂量组效果最佳, 见图 3。



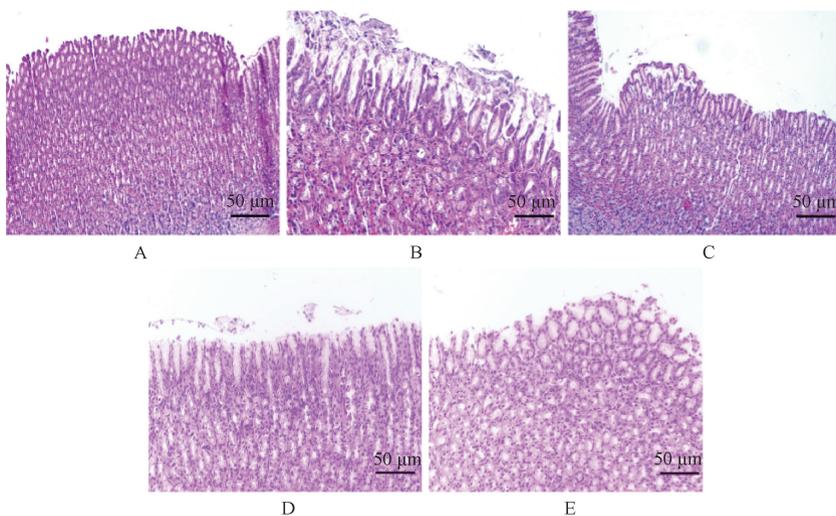
注：与对照组比较，* $P<0.05$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ 。

图1 各组大鼠血清 IL-1β、IL-6 及 TNF-α 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=16$)



注：与对照组比较，* $P<0.05$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ 。

图2 各组大鼠血清 GAS 及 MTL 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=16$)



注：A 为对照组，B 为模型组，C~D 为茯苓饮低、高剂量组，E 为维酶素组。

图3 各组大鼠胃组织结构 (HE 染色, $\times 200$)

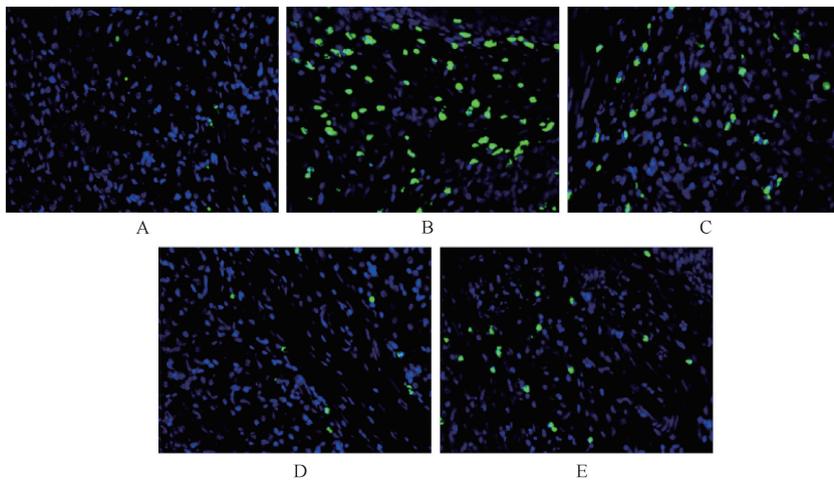
3.4 茯苓饮对 CAG 大鼠胃组织细胞凋亡的影响 与对照组大鼠比较，模型组大鼠胃组织细胞凋亡率增加 ($P<0.05$)；与模型组比较，茯苓饮各剂量组和维酶素组大鼠胃组织细胞凋亡率降低 ($P<0.05$)，见图 4、表 1。

3.5 茯苓饮对 CAG 大鼠胃组织 TGF-β1/PI3K/Akt 信号通路的影响 与对照组比较，模型组大鼠胃组

表1 各组大鼠胃组织细胞凋亡率比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	细胞凋亡率/%
对照组	1.33±0.15
模型组	58.28±7.29*
茯苓饮低剂量组	26.27±3.72#
茯苓饮高剂量组	8.57±1.07#
维酶素组	13.15±2.16#

注：与对照组比较，* $P<0.05$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ 。

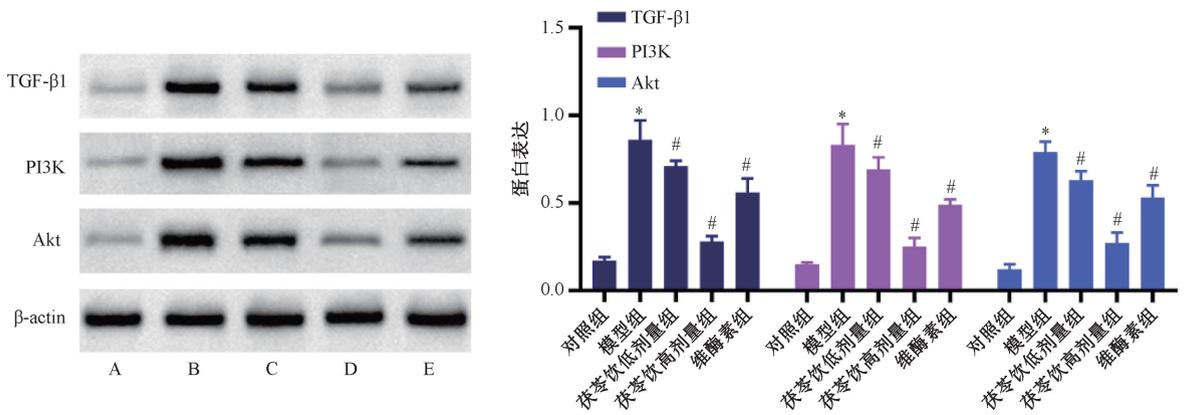


注：A 为对照组，B 为模型组，C~D 为茯苓饮低、高剂量组，E 为维酶素组。

图 4 各组大鼠胃组织细胞凋亡情况 (TUNEL 法, ×200)

织 TGF-β1、PI3K、Akt 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)；与模型组比较，茯苓饮各剂量组和维酶素组大鼠胃

组织 TGF-β1、PI3K、Akt 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)，见图 5。



注：A 为对照组，B 为模型组，C~D 为茯苓饮低、高剂量组，E 为维酶素组。与对照组比较，* $P < 0.05$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ 。

图 5 各组大鼠胃组织 TGF-β1、PI3K、Akt 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

4 讨论

CAG 在早期往往缺乏特异性症状，容易被患者忽视，导致许多患者在确诊时病情已较为严重，错过了最佳的治疗时机^[11]。此外，CAG 的病理变化具有一定的不可逆性，当胃黏膜腺体萎缩到一定程度后，即使经过治疗，也难以完全恢复到正常的胃黏膜结构。目前的治疗方法多以延缓疾病进展、防止癌变为主，难以从根本上逆转病变^[12]。因此，探索用于治疗 CAG 的新方案具有重要意义。

中医认为 CAG 多与脾胃虚弱、肝郁气滞、瘀血阻滞等有关，采用辨证论治的方法，根据患者的具体症状和体质，选用不同的中药方剂进行治疗^[13]。茯苓饮是《外台秘要》中的经典方剂，具有健脾行气、化痰利湿的功效，常用于改善脾胃虚弱、痰饮停滞所致的腹胀、呕吐、纳差等症

状^[8-9]。临床经验表明，茯苓饮在多种消化系统疾病治疗方面具有明显疗效，例如，茯苓饮常用于治疗慢性胃炎（痰饮停胃证），可显著改善患者的胃部胀满、疼痛、恶心、呕吐、食欲不振等症状，且安全性良好^[14]。此外，茯苓饮对于反流性食管炎、功能性消化不良具有良好疗效^[15-16]。目前，关于茯苓饮在 CAG 方面的研究较少，本研究发现，茯苓饮能够减轻 CAG 大鼠胃组织损伤程度，调节胃激素 GAS、MTL 水平，降低胃黏膜细胞凋亡率与炎症因子水平，提示茯苓饮有望成为治疗 CAG 的潜在药物。此外，本研究结果显示，低剂量茯苓饮对 CAG 的改善作用不及维酶素，而高剂量茯苓饮却优于维酶素，可能是因为低剂量茯苓饮在剂量不足时多组分协同效应难以显现，而当剂量突破阈值后多种成分间出现相加效应，使得效果优于维酶

素。因此,该结果提示,在茯苓饮后期的临床研究及应用中,其“剂量窗”需充分考虑阈值、模型阶段及药代特征,以避免“低剂量无效、高剂量优效”的误判。

TGF- β 1/PI3K/Akt 通路在消化系统疾病的发病过程中具有重要作用。TGF- β 1 是一种多功能细胞因子,可调节细胞生长、分化、凋亡及免疫反应等。PI3K/Akt 信号通路是细胞内重要的信号传导通路之一,参与细胞存活、增殖、代谢等多种生物学过程。TGF- β 1 通过激活 PI3K/Akt 信号通路,可促进肝星状细胞的活化和增殖,导致细胞外基质过度沉积,从而加重肝纤维化程度^[17];可促进胰腺组织的炎症反应和纤维化过程^[18];还可调节肠道炎症反应和免疫细胞的功能,影响结肠炎的发病机制和疾病进展^[19]。大量研究表明,TGF- β 1 在 CAG 组织中表达上调,可促进胃黏膜上皮细胞的凋亡,导致胃黏膜萎缩;同时,还可通过激活 PI3K/Akt 信号通路,促进胃黏膜细胞的异常增殖以及炎症反应,加速 CAG 向胃癌的转化^[3-7]。本研究结果显示,给予 CAG 大鼠茯苓饮后,大鼠胃组织 TGF- β 1/PI3K/Akt 信号通路受到抑制。

综上所述,茯苓饮能够改善 CAG 大鼠胃组织损伤,降低胃黏膜细胞凋亡率与炎症因子水平,其作用可能与抑制 TGF- β 1/PI3K/Akt 信号通路活化密切相关。

参考文献:

[1] 王秋月,杨正宁,黄晓峰,等.基于复方胃炎合剂治疗慢性萎缩性胃炎作用机制的网络药理学和分子对接分析[J].吉林大学学报(医学版),2025,51(3):691-702.

[2] 郑靖,松长青,高丽丽,等.“调中下气汤”联合胃黏膜保护剂对慢性萎缩性胃炎血清胃泌素的调节作用研究[J].中华中医药学刊,2025,43(1):218-221.

[3] 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.

[4] 夏鹏飞,金迪,梁金,等.香砂益胃汤对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜损伤的改善作用及机制[J].中国药房,2025,36(11):1311-1316.

[5] 邵昌明,智勇,谢珊珊,等.养阴活胃合剂对慢性萎缩性胃炎大鼠 PI3K/Akt 信号通路的影响[J].天津中医药大学

学报,2025,44(2):145-151.

[6] Tong Y, Liu L, Wang R, et al. Berberine attenuates chronic atrophic gastritis induced by MNNG and its potential mechanism[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 644638.

[7] Xia Z, Kaiqing L, Weigang C, et al. Effect of Jiawei Huangqi Guizhi decoction on the expression of gastrin content and phosphatidylinositol 3-kinase/ protein kinase B/mechanistic target of rapamycin complex 2 signalling pathways in rats with chronic atrophic gastritis[J]. *J Tradit Chin Med*, 2025, 45(4): 770-776.

[8] 张昱,孔繁林,吴磊.通腑茯苓饮联合电针治疗大鼠骶上脊髓损伤后神经源性膀胱的作用机制研究[J].中国现代医学杂志,2022,32(18):25-31.

[9] 李会敏,刘春龙,叶楠,等.柴胡茯苓饮加味治疗肝胃不和型反流性食管炎的疗效观察[J].当代医药论丛,2021,19(4):128-129.

[10] 刘昌永.外台茯苓饮联合参苓健脾散治疗慢性胃炎的疗效观察[J].健康忠告,2021(14):150.

[11] 尤旭颖,蔡悦青,张月林,等.姜附复萎颗粒治疗脾肾阳虚型慢性萎缩性胃炎的药理作用机制研究[J].世界中医药,2025,20(2):189-197.

[12] 袁晓梅,安耀荣,成映霞,等.基于网络药理学和动物实验探讨香砂六君子汤对慢性萎缩性胃炎的影响[J].中成药,2025,47(2):618-624.

[13] 吴凯瑞,叶宇,裴蓓,等.脾胃培源丸联合艾灸治疗慢性萎缩性胃炎脾胃虚弱证的临床研究[J].北京中医药大学学报,2025,48(2):280-290.

[14] 方丽香.外台茯苓饮加减治疗脾胃疾病探析[J].中国民间疗法,2023,31(10):10-12.

[15] 闫玲玲.外台茯苓饮合乌贝散治疗反流性食管炎中虚气逆证的临床研究[D].太原:山西中医药大学,2021.

[16] 刘宝山,吴小勇.夏朴茯苓饮治疗脾胃虚弱型功能性消化不良的临床观察[J].上海中医药杂志,2017,51(5):42-45.

[17] Feng Q, Zhao Q, Qu S, et al. Qianggan Ruanjian Pill ameliorates liver fibrosis through regulation of the TGF- β 1/Smad and PI3K/Akt signalling pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 2): 118893.

[18] Mehra S, Srinivasan S, Singh S, et al. Urolithin A attenuates severity of chronic pancreatitis associated with continued alcohol intake by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2022, 323(4): G375-G386.

[19] Li Q, Zheng S, Niu K, et al. Paeoniflorin improves ulcerative colitis via regulation of PI3K-Akt based on network pharmacology analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2024, 27(4): 125.