

综 述

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.05.019

针灸防治幽门螺杆菌感染致胃黏膜炎性损伤
细胞信号转导的效应机制研究概况刘笑萌¹, 谢辉^{2*}, 李国民², 张志琦¹, 胡金鲁¹

(1. 湖南中医药大学针灸推拿学院, 湖南省长沙市岳麓区学士路含浦科教园 300 号, 410208; 2. 郴州市第一人民医院)

摘要 通过回顾分析 2003 年 7 月 1 日至 2018 年 6 月 30 日期间有关针灸改善幽门螺杆菌感染所致的胃黏膜炎性损伤的实验研究文献, 发现针灸可通过调节细胞间及细胞内信号分子的表达, 干预 PI3K/Akt 信号通路、胆碱能抗炎通路、MyD88/I-RAK/NFκB 信号转导通路等途径促进胃黏膜修复。提出今后的研究应重视细胞信号转导立体网络的建立, 并将信息网络理论同细胞代谢机制相结合, 注意不同信号转导分子在细胞信号转导网络中所起作用存在差别, 这对优化临床治疗方案具有重要意义。

关键词 针灸; 幽门螺杆菌; 慢性胃炎; 细胞信号转导

幽门螺杆菌 (helicobacter pylori, Hp) 是感染定居于人体胃黏膜表面及黏膜层之间的一种微需氧、螺旋状革兰阴性杆菌^[1]。Hp 在全世界平均感染率约为 50%^[2], 是慢性胃炎和消化性溃疡的主要致病因子。针灸在治未病方面具有绿色、安全的优势, 符合慢性胃炎的防治思想^[3]。循证医学研究表明, 针灸特异性穴位较药物治疗对慢性胃炎存在一定优势, 可有效激活胃黏膜保护机制^[4-6]。因此, 探究针灸如何通过对穴位的局部物理刺激引起细胞内外信号转换, 最终启动细胞应答, 促进胃黏膜的修复和功能恢复, 对预防和控制 Hp 感染引起的相关疾病具有重要的理论指导意义。

细胞信号转导的理论和方法是阐明针灸作用机制的有效手段^[7-9]。细胞信号转导是细胞外刺激因子和细胞间通讯分子等作用于细胞表面或细胞内相应受体后, 经跨膜信号转换, 通过信号的级联放大、信号通路之间的相互作用, 引起细胞生理反应并诱导基因表达, 最终发挥生物学效应^[8]。我们通过检索 2003 年 7 月 1 日至 2018 年 6 月 30 日中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库、中国科技期刊全文数据库 (VIP)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、PubMed、Web of science 共获得有

关针灸防治 Hp 胃黏膜炎性损伤的实验研究文献 47 篇, 对针灸起效的细胞信号转导机制进行归纳与思考, 并从细胞信号转导分子 (点)、细胞信号转导通路 (线) 及细胞信号转导网络 (面) 3 个角度进行总结与探讨。

1 针灸起效的细胞信号转导分子

本文提到的细胞信号转导分子指的是第一信使。机体在受到外界刺激后, 常首先引起第一信使 (如激素、生长因子及细胞因子等) 的变化, 这些细胞信号转导分子通过作用于靶细胞膜受体, 启动细胞内相应信号事件, 调节细胞代谢和功能, 继而引起细胞内信息转导通路的活化, 导致细胞效应的产生^[10]。Hp 感染后胃黏膜的微环境发生改变, 其释放的抗原类物质通过刺激血管内皮细胞、上皮细胞、巨噬细胞产生大量炎症趋化因子, 造成胃黏膜中性粒细胞、淋巴细胞浸润, 引起胃黏膜炎症免疫反应^[11-12]。细胞信号转导分子被细胞表面受体接受后, 又通过细胞膜上 G 蛋白的活化来调节胞内第二信使生成, 完成信号跨膜转换^[13]。

针灸可通过调节细胞信号转导分子的表达和释放, 保护受损胃黏膜, 促进其修复及再生。研究表明, 血清胃蛋白酶原 I (PG I) 及 PG I/胃蛋白酶原 II (PG II) 比值的下降是萎缩性胃炎的标志^[14]。李璟等^[15]通过临床观察提出隔姜灸可提高

基金项目: 国家自然科学基金 (81674070)

* 通讯作者: xiehui1033@sina.com

患者血清 PG I 浓度,有效改善患者临床症状。Qian 等^[14]对慢性胃炎患者施以隔药饼灸与温和灸,发现经灸法治疗后胃动素 (MLT) 和生长抑素 (SS) 含量升高,认为灸法可抗炎并有效促进胃黏膜修复、改善胃动力。秦蔚等^[17]观察到针刺足三里后,内皮素 (ET) 及表皮生长因子 (EGF) 水平明显下降,降钙素基因相关肽 (CGRP) 和一氧化氮 (NO) 水平明显上升,二者变化提示针刺通过调节胃黏膜血流量进而改善黏膜炎性损伤。

2 针灸效应的细胞信号转导通路

研究发现,神经末梢、神经束、P 物质的分布集中于穴区,与外周神经系统的功能及分布关联密切^[18]。基于细胞信号通路阐释针灸治疗炎性损伤的效应机制是目前研究的热点。研究认为,艾灸主要通过调节血清能量代谢在胃炎的治疗中发挥作用,而电针则主要作用于胃、脑神经系统^[19]。胆碱能抗炎通路 (CAP)、磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (Akt) 信号通路等在 Hp 所致的胃黏膜炎性损伤的修复中扮演了重要角色。

2.1 胆碱能抗炎通路 (CAP)

CAP 作为一种内源性神经反馈调节机制,在针对炎症应答的神经免疫调节环路中作为传出支发挥免疫调节作用^[20],具有作用快、易控制的特点^[21]。当中枢受到外界刺激后,信号被投射至迷走神经核团,激活迷走神经传出纤维,引起外周神经末梢释放乙酰胆碱 (Ach),减少促炎细胞因子的释放,进而达到抑制炎症反应的作用^[22-23]。Tong 等^[24]发现,迷走神经在胃的分布最多。对相关核团的研究表明,迷走神经的感觉纤维可将来自胃的各种刺激信号上传至孤束核 (NTS),电针干预大鼠胃扩张模型足三里、内关穴后可显著降低 NTS 内 c-fos 的表达,进而改善胃壁形态^[25-26]。

2.2 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路是细胞中主要的细胞级联信号通路之一,参与调控细胞的增殖分化、凋亡和转移等过程^[27]。PI3K/Akt 信号通路在胃癌干细胞中高表达^[28],在胃癌组织中处于过度激活的状态^[29],且可促进胃癌腹膜转移^[30]。研究发现,可通过调控 PI3K/Akt 信号通路,抑制 Hp 诱导人胃癌细胞血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达^[31]。PTEN 是一种抑癌基因,其编码的蛋白质具有脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶双重活性,在细胞增殖与凋亡等过程中发挥重要作用^[32]。研究表明,遗传改变

(如基因突变、杂合性缺失、启动子甲基化等)可导致胃癌中出现 PTEN 失活的情况,PTEN 磷酸化后将失去磷酸酶活性,进而失去抑癌功能,使肿瘤易感性大大增加^[33]。黄艳等^[34]提出,艾灸抗炎的作用机制可能受表观遗传修饰调节。杨桢^[35]通过对比人胃癌组织与胃癌细胞株中 PTEN 的磷酸化状态发现,胃癌组织中 PTEN 磷酸化比率高于癌远端组织,认为 PTEN 表达下降和磷酸化失活参与了胃黏膜癌变过程。黄莹^[36]发现,Hp 感染早期即可通过诱导抑癌蛋白 PTEN 的 Ser380/Thr382/383 位点磷酸化失活,进而激活 PI3K/Akt 信号通路,促进胃黏膜上皮细胞增殖。

3 针灸预处理改善胃黏膜炎性损伤的细胞信号转导机制

对于病程长、动态演变的疾病,早期针灸干预可有效防止疾病进展或加重^[37]。明代医家高武在《针灸聚英》中提出“无病而先针灸曰逆。逆,未至而迎之也。”艾灸预处理又称“逆灸”,可通过激发经络之气达到防病保健的目的^[38],其对细胞信号转导分子方面有较大影响。林亚平等^[39]研究发现,艾灸预处理可抑制 Hp 胃炎模型大鼠核因子 κ B (NF- κ B) 的表达,有效减少炎症细胞因子释放。史冬梅^[40]认为,艾灸预处理可抑制胃黏膜局部组织促炎性细胞因子白细胞介素 1β (IL- 1β)、白细胞介素 12 (IL-12) 表达,促进抑炎性因子白细胞介素 10 (IL-10) 表达,改善胃黏膜微环境,减少胃黏膜的损伤作用。研究表明,艾灸预处理通过降低血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 8 (IL-8)、CD8⁺ 含量,升高 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 含量,进而增强机体免疫力,激活大鼠胃黏膜保护机制^[41-42]。

李晓泓^[43]提出,艾灸预处理作用机制与“针灸良性预应激假说”密切相关,认为艾灸可能通过利用应激产生的热休克蛋白内在的抗损伤机制保护细胞,激发机体的防御保护反应。细胞外 HSP70 与细胞膜 Toll 样受体 (TLR) 结合,通过相应下游转导信号调控机体炎症反应^[44]。Peng 等^[45-46]从免疫保护作用启动环节探究艾灸对 Hp 胃炎大鼠胃黏膜的作用机制,通过对 TLR 下游信号转导物质各个环节的检测得出,艾灸预处理后大鼠血清中 HSP72 含量升高,外周血单核细胞 TLR2、TLR4、CD14、MyD88 mRNA 表达降低,IKB α 表达升高,进而抑制 NF- κ B 活化,结果表明,艾灸相应穴位

可诱导 HSP70 高表达, 其与 TLR2 和 TLR4 受体结合, 激活 MyD88/I-RAK/NF- κ B 信号转导通路, 刺激免疫应答, 调控相关炎症因子释放, 清除入侵 Hp, 最终发挥保护作用。研究发现, 热休克蛋白与应激的非特异性反应密切相关, 应激产生的热休克蛋白可使机体对损伤因子的抵抗力明显增强^[57]。彭亮^[58]通过对各部位行神经切断/损毁术并观察被切断/损毁的艾灸预处理组胃黏膜表面的破损情况, 提出切断/损毁脊髓、孤束核、腓总神经、迷走神经对艾灸预处理降低胃黏膜损伤指数效应有明显干扰。由此推测, 上述通路可能在艾灸预处理对胃黏膜的保护效应中起到了信息传导的作用。

4 针灸调节胃黏膜细胞信号转导网络

近年来, 关于针灸防治慢性胃炎效应机制的研究主要停留在单一的信号分子和信号通路层面。然而这些信号分子往往处于多条信号通路的交叉点, 不同的信号通路之间也常存在着广泛的交互范围。脑-肠轴是由肠道和中枢神经系统共同构成的具有双向调控作用的神经-内分泌网络系统, 信息可通过胃肠道传入中枢神经系统, 完成肠脑互动, 其分泌的脑肠肽在修复及保护胃黏膜方面发挥重要作用^[59]。针灸防治 Hp 所致的胃黏膜炎性损伤是一个复杂的网络调控过程, 针灸既能通过某一信号分子或信号通路对慢性胃炎的多个病理环节进行干预, 也可通过多个信号分子或多条信号途径对同一细胞功能进行调节。我们认为在今后的研究中, 可以选择性抑制某些特定信号分子的表达或切断某条信号转导通路, 进而有针对性地探讨针灸起效的关键性信号分子及信号途径, 并探讨二者之间的潜在联系, 形成细胞信号转导的立体网络体系。针灸无论在治疗或是预防胃黏膜损伤方面都具有多靶点、多环节、多途径、多层次的特点^[60], 以更加全面的视角探究其防治机制可能会对提高针灸疗效具有一定的启示意义。

5 思考与展望

Hp 感染归属于中医学“邪气”范围, 久病易导致脾胃湿热或气滞血瘀等证, 同时又为 Hp 的附着、繁殖提供了客观条件^[61], 二者互为因果、相互作用。Hp 可通过影响胃黏膜细胞增生和凋亡的动态平衡, 逐步诱导胃炎及胃黏膜形态变化的发生, 其产生的尿素酶、脂多糖、黏蛋白酶、细胞毒素等导致的黏液屏障受损是致病机制之一^[62]。胃黏液屏障是覆盖于胃黏膜上皮细胞表面的凝胶层,

能够起到润滑、防御 H⁺ 逆弥散的作用, 含有较丰富的磷脂, 以致细菌不易黏附生长^[63]。胃黏膜损伤后产生的大量炎症因子, 导致中性粒细胞浸润, 产生氧自由基 (ROS)^[64]。ROS 的变化在 Hp 感染、缺血再灌注损伤、应激等导致的胃黏膜损伤模型中均有出现^[65], 其在参与杀菌、促进炎症渗出、水肿等炎症介质作用的同时也会对组织细胞造成损伤。在胃肠道中, 炎症反应是黏膜抵抗内、外源性损伤因子的重要过程^[66], 反应过程的损害可导致黏膜的破坏并阻碍其修复^[67]。针灸防治慢性胃炎的机制主要通过对一系列细胞信号转导分子 (点)、信号转导通路 (线) 及细胞信号转导网络 (面) 进行调控, 去除感染因素、调整胃肠激素、增强机体免疫、增加胃黏膜血流量、提高防御能力以及抑制腺体萎缩与增生^[68], 进而改善胃黏膜的炎性损伤。Cheng^[69]认为, 躯体自主反射可能是针刺治疗胃炎的原因。中医理论认为, 脾胃病治疗的全貌可用“温、通、疏”三法概括, 在针刺的同时施以温针灸可激发经络感传现象, 温经通络, 使气机通畅^[64]。不同强度的针刺刺激, 对胃迷走神经传入纤维放电作用的影响也存在差异^[61]。由此可见, 慢性胃炎的病理机制十分复杂, 其涉及的细胞信号转导过程是一个复杂的网络结构, 单从细胞信号分子及通路的角度探讨针灸发挥效应机制的关键点其实际意义较小。

机体中的众多信息流主导物质与能量代谢的调控, 信号通路间相互交叉、作用, 进而形成复杂的网络^[62]。在网络理论中, 像因特网、细胞代谢网络等均具有无尺度的特性, 即网络中节点与节点之间的连结遵循一定的规律: 大多数节点 (普通节点) 只拥有少数连结, 而少数节点 (重要节点) 则拥有大量连结, 这些占据重要节点的信号转导分子将起着主要的支配作用^[63]。由此可以理解, 在机体内细胞为了对众多复杂信号做出最适宜反应, 信号转导分子及其连结将尽可能优先与重要节点建立直接或间接的连结。不同信号转导分子在细胞信号转导网络中所起的作用是有差别的, 如果能够综合对细胞转导网络的整体研究, 深入探索信号转导分子与众多节点的潜在联系进而发现其中的重要节点, 或许能够更加准确地揭示针灸防治胃黏膜炎性损伤的作用机制, 并有可能为慢性胃炎的恢复发现新的干预靶点。

目前, 关于针灸防治慢性胃炎的治疗尚无统一标准。在查阅文献的过程中, 我们发现外文数据库

中有关针灸防治慢性胃炎的文献数量较少, 中文数据库中通过细胞信号转导网络角度进行研究的文献数量也较少, 故在未来的研究中, 应将信息网络理论同细胞代谢机制相结合, 进行由点到线再到面的整体研究后找出关键靶点, 这对于有效揭示疾病治疗手段的机制研究具有重要实用价值。

参考文献

- [1] CHMIELA M, GONCIARZ W. Molecular mimicry in *Helicobacter pylori* infections [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(22): 3964-3977.
- [2] PLUMMER M, DE MARTEL C, VIGNAT J, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis [J]. *Lancet Glob Health*, 2016, 4(9): e609-e616.
- [3] 王亢, 张翼宙. 治未病思想在慢性胃炎防治中的应用 [J]. *陕西中医学院学报*, 2014, 37(6): 18-20.
- [4] 廖纬琳, 陈国忠, 胡辉, 等. 针灸治疗慢性萎缩性胃炎的 Meta 分析 [J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(2): 233-238.
- [5] 陈璐, 李素荷. 针刺治疗慢性胃炎有效性的系统评价 [J]. *针灸临床杂志*, 2013, 29(6): 17-23.
- [6] 蒋文杰, 曹莲瑛, 李璟, 等. 针灸治疗慢性萎缩性胃炎的 Meta 分析 [J]. *上海针灸杂志*, 2016, 35(7): 886-892.
- [7] 徐甜, 李忠仁. 针刺调节细胞信号转导的研究及思考 [J]. *针刺研究*, 2011, 36(2): 150-154.
- [8] 刘继生, 张泓, 黄桂兰, 等. 针刺治疗脊髓损伤细胞信号转导机制的研究与思考 [J]. *中国针灸*, 2017, 37(6): 680-684.
- [9] 孙大业, 崔素娟, 孙颖. 细胞信号转导 [M]. 北京: 科学出版社, 2010: 1-10.
- [10] 李桂源, 吴伟康, 欧阳静萍. 病理生理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 51-52.
- [11] PORTAL-CELHAY C, PEREZ-PEREZ GI. Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: mechanisms and clinical outcomes [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2006, 110(3): 305-314.
- [12] BERGMAN M, DEL PRETE G, VAN KOOYK Y, et al. *Helicobacter pylori* phase variation, immune modulation and gastric autoimmunity [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2006, 4(2): 151-159.
- [13] 陈临溪, 李兰芳, 王毅. 细胞信号转导药理与临床 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2014: 4-5.
- [14] 肖占森, 李景荣, 冯建东, 等. 血清胃蛋白酶原与胃泌素检测对消化性溃疡病的诊断价值 [J]. *放射免疫学杂志*, 2005, 18(1): 21-23.
- [15] 李璟, 李琪, 王硕硕, 等. 隔物灸法对慢性胃炎患者胃黏膜保护的临床效应研究 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2016, 18(3): 361-367.
- [16] QIAN C, WANG SS, WU HG, et al. Observation on the efficacy of moxibustion for chronic gastritis and a clinical study of moxibustion's effects on serum brain-gut peptides [J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2016, 14(2): 101-109.
- [17] 秦蔚, 顾炳全. 针刺慢性萎缩性胃炎患者足三里穴后血浆 ET、NO、CGRP 和 EGF 水平的检测 [J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(17): 2512-2513.
- [18] 余琛, 徐东升, 崔晶, 等. 腧穴结构研究的思考 [J]. *针刺研究*, 2018, 43(5): 285-289.
- [19] 邓晓红, 黄建华, 董竞成. 胆碱能抗炎通路及其在中医药抗炎中的研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4): 1680-1683.
- [20] LIU CC, CHEN JL, CHANG XR, et al. Comparative metabolomics study on therapeutic mechanism of electroacupuncture and moxibustion on rats with chronic atrophic gastritis (CAG) [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14362.
- [21] ROSASBALLINA M, OCHANI M, PARRISH WR, et al. Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(31): 11008-11013.
- [22] OKE SL, TRACEY KJ. The inflammatory reflex and the role of complementary and alternative medical therapies [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1172: 172-180. doi: 10.1196/annals.1393.013.
- [23] 李祺, 刘霞. 胆碱能抗炎通路的信号机制研究 [J]. *药学实践杂志*, 2010, 28(5): 325-327, 338.
- [24] TONG WD, RIDOLFI TJ, KOSINSKI L, et al. Effects of autonomic nerve stimulation on colorectal motility in rats [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(6): 688-693.
- [25] 李江山, 严洁, 何军锋, 等. 针刺对胃扩张模型大鼠孤束核 c-fos 表达及胃内压的影响 [J]. *中国现代医生*, 2009, 47(15): 62-64.
- [26] 李江山, 严洁, 何军锋, 等. 针刺对胃扩张模型大鼠孤束核神经元放电的影响 [J]. *中国医药导报*, 2009, 6(8): 19-21.
- [27] ZHANG Y, XU S, HUANG E, et al. MicroRNA-130a regulates chondrocyte proliferation and alleviates osteoarthritis through PTEN/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(6): 3699-3708.
- [28] 涂江江, 董翠梅, 陶利英, 等. PI3K/Akt 信号通路在胃癌干细胞中的表达及意义 [J]. *中外医学研究*, 2017, 15(2): 154-155.
- [29] 徐余超. PI3K/AKT/mTOR 通路关键信号分子在胃癌组织中的表达及意义 [J]. 南京: 东南大学, 2017.
- [30] 熊建波. PRL-3 调控 PTEN 经 PI3K/Akt 信号传导通路促胃癌腹膜转移 [J]. 南昌: 南昌大学, 2017.
- [31] 刘宁宁, 周利红, 孙筱婷, 等. 健脾解毒方通过 PTEN/

- PI3K/AKT 信号通路抑制幽门螺杆菌诱导胃癌血管新生的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 1052-1056.
- [2] PULIDO R. PTEN inhibition in human disease therapy [J]. *Molecules*, 2018, 23(2): E285. doi: 10.3390/molecules23020285.
- [3] 续文婷. PTEN 磷酸酶失活致胃癌恶性生物学表型的胞内信号机制 [D]. 南昌: 南昌大学, 2018.
- [4] 黄艳, 窦传字, 黄任佳, 等. 从表观遗传修饰角度探讨艾灸对炎症性肠病的调控机制 [J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(2): 294-299.
- [5] 杨桢. PTEN 磷酸化在幽门螺杆菌致病中的作用 [D]. 南昌: 南昌大学, 2013.
- [6] 黄莹. PLK1 在 Hp 致病中的作用及其对 PTEN/PI3K/Akt 信号通路的影响 [D]. 南昌: 南昌大学, 2017.
- [7] 王伟明, 赵杰. 针灸“治未病”的实践价值与应用探析 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 3898-3900.
- [8] 杨桦. 近十年艾灸预处理的实验研究进展 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(6): 10-12.
- [9] 林亚平, 封迎帅, 易受乡, 等. 艾灸对 *Helicobacter pylori* 胃炎大鼠单核细胞 NF- κ B、I κ B α 含量的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(25): 2563-2570.
- [10] 史冬梅. 艾炷灸对 Hp 胃炎大鼠免疫球蛋白 IgG 及 T 细胞亚群的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2013.
- [11] 林亚平, 封迎帅, 彭艳, 等. 艾灸预处理对幽门螺旋杆菌胃炎大鼠胃组织白细胞介素的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(11): 757-761.
- [12] 沈菁, 彭艳, 史冬梅, 等. 艾灸对幽门螺杆菌胃炎大鼠血清白介素及 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(10): 30-32.
- [13] 李晓泓. 针灸“治未病”与“针灸良性预应激假说” [J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(3): 82-85.
- [14] 王琼, 肖葛琼, 吕秋琼, 等. 胃癌患者幽门螺杆菌感染与 NF- κ B 和 CCL20 及 HSP70 表达的关系 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(20): 3064-3067, 3071.
- [15] 封迎帅. 从 eHSP 释放与 TLR 信号转导途径探讨艾灸对 Hp 胃黏膜炎性损伤的干预机制 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012.
- [16] 彭艳, 易受乡, 封迎帅, 等. 艾灸对幽门螺杆菌胃炎大鼠血清免疫学作用研究 [J]. 中国针灸, 2014, 34(8): 783-790.
- [17] KATO H, KOGURE K, LIU XH, et al. Immunohistochemical localization of the low molecular weight stress protein HSP27 following focal cerebral ischemia in the rat [J]. *Brain Res*, 1995, 679(1): 1-7.
- [18] 彭亮. 艾灸预处理对神经通路切断/损毁术后大鼠胃黏膜保护作用机制的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012.
- [19] 陈立亚, 刘畅, 汪芳裕. 肠易激综合征与肠道微生态及脑-肠轴关系的研究进展 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(5): 491-495.
- [20] 刘敏, 刘喜德, 王安琪, 等. 中医药对表观遗传学影响的研究进展 [J]. 新中医, 2018, 50(1): 131-134.
- [21] 邵秀英, 王晓飞. 艾灸治疗胃幽门螺杆菌阳性综述 [J]. 中国保健营养, 2017, 27(5): 78.
- [22] ARKKILA PET, SEPPÄLÄ K, FÄRKKILÄ MA, et al. *Helicobacter pylori* eradication in the healing of atrophic gastritis: A one-year prospective study [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2006, 41(7): 782-790.
- [23] 叶震世, 任建林. 胃黏液屏障与胃黏膜保护的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(21): 2578-2581.
- [24] 黄学文, 罗瑞华, 赵琪, 等. 幽门螺杆菌提取液诱导 AGS 细胞内活性氧类物质水平的变化 [J]. 中华消化杂志, 2010, 30(1): 37-41.
- [25] 施华秀, 任建林. 氧自由基与胃黏膜损伤 [J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(21): 2582-2585.
- [26] 李成龙, 屠伟峰. 炎症反应在胃黏膜防御中的作用 [J]. 实用医学杂志, 2008, 24(3): 476-478.
- [27] VITETTA L, HAYES E, SHING C, et al. A review of the pharmacobiotic regulation of gastrointestinal inflammation by probiotics, commensal bacteria and prebiotics [J]. *Inflammopharmacology*, 2012, 20(5): 251-266.
- [28] 蒋文杰, 吴璐一, 陆嫻, 等. 针灸治疗慢性萎缩性胃炎的实验及临床研究进展 [J]. 上海针灸杂志, 2013, 32(3): 229-232.
- [29] CHENG KJ. Neuroanatomical basis of acupuncture treatment for some common illnesses [J]. *Acupunct Med*, 2009, 27(2): 61-64.
- [30] 张迪, 袁星星, 王炳予, 等. 合募配穴灸法治疗慢性萎缩性胃炎临床观察 [J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(12): 1401-1405.
- [31] 胡书香, 李翠艳, 李强, 等. 不同频率捻转手法对大鼠胃运动和胃迷走神经传入纤维放电影响的分析研究 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(1): 106-108.
- [32] 邓元江, 易受乡, 严洁. 细胞信号转导理论在中医药研究中的应用 [J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(9): 836-839.
- [33] 代荣阳, 李洪, 周志远. 细胞信号转导网络的无尺度属性及其意义 [J]. 自然杂志, 2004, 26(5): 259-264.

(收稿日期: 2018-07-21; 修回日期: 2018-12-02)

编辑: 王利芬