

中药通过 PI3K/Akt 信号通路干预胃癌前病变作用机制研究进展

刘贤永, 陈思, 卞银燕, 刘宇翔, 李超群, 汪炜锋

杭州市临安区中医院, 浙江 杭州 311300

[摘要] 综述了中药通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路干预胃癌前病变 (PLGC) 的作用机制研究进展。PI3K/Akt 信号通路介导胃黏膜炎-癌进程, 参与炎症反应、细胞增殖及凋亡、血管生成、自噬及有氧糖酵解等过程, 在 PLGC 发病机制中扮演重要角色。而中药可通过抑制炎症反应、阻断炎-癌转化、调节细胞增殖及凋亡、调节自噬及血管生成等作用发挥治疗效果, 其中, 中药单体有萜类、黄酮类、糖类等, 中药复方多以健脾益胃、活血化瘀、清热解毒为法组方。PI3K/Akt 信号通路参与多种机制促进 PLGC 疾病进程, 中药能够通过调节多种作用机制发挥治疗效果, 但多为单一机制的研究, 且中药成分复杂, 安全性有待进一步验证。未来需要通过多维度、多方法交叉深入研究中药干预作用。

[关键词] 胃癌前病变; 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B; 中药; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R273 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2025) 23-0174-08

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2025.23.031

Research Progress of Mechanism of Chinese Medicine in Intervening Precancerous Lesions of Gastric Cancer via the PI3K/Akt Signaling Pathway

LIU Xian Yong, CHEN Si, BIAN Yinyan, LIU Yuxiang, LI Chaoqun, WANG Weifeng

Hangzhou Lin'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Hangzhou Zhejiang 311300, China

Abstract: The paper summarized the research progress of the mechanism of Chinese medicine in intervening precancerous lesions of gastric cancer (PLGC) via the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway. The PI3K/Akt signaling pathway mediates the process of gastric mucositis-cancer, participates in inflammatory reactions, cell proliferation and apoptosis, angiogenesis, autophagy and aerobic glycolysis, and plays an important role in the pathogenesis of PLGC. Chinese medicine can play a therapeutic effect by inhibiting inflammatory reactions, blocking inflammation-cancer transition, and regulating cell proliferation and apoptosis, and autophagy and angiogenesis. Among them, Chinese medicine monomers include terpenoids, flavonoids, sugars, etc., and Chinese medicine compounds are mostly composed of those for fortifying the spleen and stomach, activating blood circulation to resolve blood stasis, and clearing heat and detoxifying. PI3K/Akt signaling pathway is involved in multiple mechanisms to promote the progression of PLGC and Chinese medicine can exert therapeutic effects by regulating various mechanisms. But most study focuses on single mechanism, and the components of Chinese medicine are complex, and the safety needs to be further verified. Future research requires in-depth, multidimensional and multidisciplinary study on the intervention effects of Chinese medicine.

Keywords: Precancerous lesions of gastric cancer; PI3K/Akt; Chinese medicine; Mechanism; Research progress

[收稿日期] 2025-03-23

[修回日期] 2025-11-21

[基金项目] 杭州市卫生健康科技计划项目 (B20251600)

[作者简介] 刘贤永 (1989-), 男, 中西医结合主治医师, E-mail: liu363628235@qq.com。

[通信作者] 汪炜锋 (1982-), 男, 副主任医师, E-mail: 44041688@qq.com。

胃癌(GC)是指起源于胃黏膜上皮细胞的恶性肿瘤,是常见的恶性肿瘤之一。最新流行病学调查显示,GC在全球范围内的发生率及死亡率分别占有所有恶性肿瘤的4.8%及6.8%,发病率及死亡率均位列所有恶性肿瘤第五位,总体有下降趋势,但我国仍是GC的高发地区,发病率及死亡率均为全球第一^[1]。临床上最常见的是肠型GC,遵从Correa发展模式:正常黏膜-慢性炎症-萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生-胃癌。胃癌前病变(PLGC)即异型增生,包括低级别、高级别上皮内瘤变,是炎-癌发展过程的重要中间环节,因此,逆转或延缓其进程是防治GC发生的重点。目前防治PLGC有去除诱因、根除幽门螺杆菌(Hp)、胃黏膜保护剂、内镜下切除术(ER)等手段。但这些方法均存在一定的局限性。根除Hp虽然可减轻胃黏膜炎症状态,但对已存在萎缩肠化及异型增生的胃黏膜,仍有一定的概率会发生GC。ER是目前治疗PLGC的主流手段,但并不能改变原本的胃黏膜病理状态,仍有再发同时癌及异时癌的风险^[2]。因此,寻找更加安全有效的方法防治PLGC意义重大。

研究发现,有多种信号通路参与PLGC的发生和进展,如磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、Janus 酪氨酸激酶/转录激活因子、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、Wnt/ β -连环蛋白、音猬因子、核因子E2相关因子2、核转录因子- κ B(NF- κ B)、神经源性位点缺口同源蛋白信号通路等^[3]。PI3K/Akt信号通路在PLGC疾病进程中起到重要作用,参与胃黏膜炎症反应、自噬、血管生成等过程。中药能够通过干预PI3K/Akt信号通路作用于多靶点,调节多种机制防治PLGC。因此,研究PI3K/Akt信号通路参与PLGC发病机制及中药干预效果是预防GC的重点,现对既往该领域研究进行综述。

1 PI3K/Akt信号通路基本结构与功能

PI3K是细胞内一组重要的与质膜相关的磷脂酰肌醇激酶,位于3q26.3染色体上。根据结构跟性质分为I、II、III 3类,其中I类包含催化亚基p110 α 及调节亚基p85,是参与肿瘤最频繁的一类。Akt是该信号通路下游的关键位点,主要存在于细胞质中,是一种丝氨酸蛋白激酶,包含Akt1、Akt2、Akt3 3种亚型。Akt1、Akt2在机体表达活性最高,而Akt1对细胞的存活及增殖起到促进作用。PI3K/Akt是机体细胞内外传导的一种重要信号通路,当PI3K处于激活

状态时,细胞质内Akt1转运至细胞膜,继而磷酸化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸,产生磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸,故而磷酸化Akt1并使其激活,可进一步刺激其下游的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、糖原合成酶激酶3、叉头框蛋白等因子的表达,参与炎症反应、氧化应激、代谢、细胞增殖与凋亡、侵袭与转移等生物过程^[4]。

2 PI3K/Akt信号通路在PLGC中的作用

2.1 参与炎症反应,介导炎-癌转化 肿瘤大多数由不可控的慢性炎症发展而成。GC的发生由多种不同促炎因子相互作用,通过恶性转化机制促进胃黏膜由炎到癌的转化。PI3K/Akt信号通路通过介导胃黏膜的炎症反应,继而导致慢性胃炎、胃溃疡、GC等疾病发生^[5]。研究表明,胃黏膜不同病理状态下PI3K及Akt的基因及蛋白表达水平不同,在慢性非萎缩性胃炎组织中表达水平相对较低,但在萎缩性胃炎、肠上皮化生、PLGC、GC组织中呈现高表达,且随着组织异型性越大,表达水平越高。而第10号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)这种抑癌基因的表达水平则呈相反趋势,表明PI3K/Akt信号通路全程参与介导胃炎-癌转化的进程^[6]。王佳林等^[7]发现以革兰阴性菌群中的变形菌门为优势菌属的肠道菌群产生的内毒素能使胃黏膜产生慢性炎症反应,并且该菌属潜在遗传相关性的毒性有可能促进PLGC疾病进展,这与肠道菌群的失衡引起促炎因子的活化,激活PI3K/Akt/mTOR信号通路促进炎症反应有关。因此,PI3K/Akt信号通路激活会促进胃黏膜炎症,导致胃黏膜损伤、萎缩、肠化、异型增生,介导炎-癌转化,进一步导致GC的发生。

2.2 参与细胞增殖与凋亡 细胞增殖与凋亡在PLGC中发挥重要作用,当其处于失衡状态,会导致肿瘤的生成和进展。PI3K/Akt信号通路通过介导细胞增殖与凋亡机制参与PLGC疾病进程。周海娟等^[8]通过构建Hp阳性PLGC大鼠模型,并与正常组大鼠进行对照,对2组大鼠胃黏膜组织中PTEN/PI3K/Akt信号通路相关蛋白及半胱氨酸蛋白酶-9(Caspase-9)、胃组织B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)等凋亡相关蛋白的表达情况进行检测,发现Hp感染的PLGC大鼠中PI3K、Akt及Caspase-9、Bcl-2、Bax蛋白呈明显高表达水平,PTEN蛋白呈低表达水平,而通过干预上调抑癌基因PTEN的表达,可抑制

PI3K/Akt 信号通路, Caspase-9、Bcl-2、Bax 蛋白的表达水平明显下降, 表明 PI3K/Akt 信号通路能够调控胃上皮细胞增殖与凋亡机制, 促进 PLGC 发生。另有研究发现, 胃黏膜细胞处于强酸及低氧状态下会激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 并在癌化的胃黏膜组织的形成和发展进程中过度表达, 细胞增殖或凋亡失衡、细胞变性, 诱发胃黏膜上皮间质转化(EMT), 促进 PLGC 向 GC 发展, 而通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 干预与 EMT 相关的 MMP2、Integrin 和 E-cadherin 蛋白因子酶活性, 可以改善胃癌变细胞的增殖与凋亡失衡机制, 从而改善 PLGC 病理状态, 防止 GC 发生^[9]。以上研究均表明, 激活 PI3K/Akt 信号通路能介导细胞增殖及凋亡机制, 促进胃黏膜损伤, 加速 PLGC 向 GC 发展, 因此通过干预 PI3K/Akt 信号通路来平衡细胞增殖与凋亡对治疗 PLGC, 预防 GC 的发生具有重要意义。

2.3 参与血管生成 血管生成是肿瘤形成、生长、转移的重要条件。PLGC 是 GC 形成的重要前提, 胃黏膜内各种不利微环境会诱导新生血管生成促进 PLGC 细胞的生长、增殖, 进而导致 GC 的发生。PI3K/Akt 是由受体酪氨酸激酶激活的信号通路, 在血管生成中具有重要作用, 是参与肿瘤血管生成的重要原因之一。其在参与 PLGC 及 GC 血管生成中地位尤其重要。血管内皮生长因子(VEGF)是血管新生的重要因素, 在 PLGC 中呈明显的高表达^[10]。HIF-1 α 参与调控血管形成、细胞增殖、糖代谢相关蛋白质的表达^[11]。PI3K/Akt 信号通路的激活, 可诱导 HIF-1 α 高表达, 促进 VEGF 产生, 以及一氧化氮合成酶(NOS)分泌, 进而导致血管新生^[12]。而抑制 PI3K/Akt 信号通路的活性可使 VEGF 表达水平下降, 细胞血管生成的能力下降, 从而抑制肿瘤细胞的生长^[13]。祁向争等^[14]发现 PLGC 模型大鼠胃黏膜组织中 PI3K、Akt、NF- κ B、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、环氧化酶-2(COX-2)的表达水平均高于正常大鼠, 而给予高剂量五丹胃福颗粒干预后, 以上检测指标均明显下降, 表明五丹胃福颗粒可以通过抑制 PI3K/Akt 信号通路来改善 PLGC 新生血管生成。

2.4 参与细胞自噬 自噬是机体应对感染、缺氧状态、营养不足等因素诱发产生的适应性反应, 具有调节细胞内环境稳态的作用, 参与人体生理病理反应的过程。自噬具有双向调节的功能, 是一把“双

刃剑”。其一, 自噬可以防止各种不利因素对人体细胞产生的损害, 以及清除人体受损的细胞; 其二, 当机体处于缺氧状态时, 自噬会为肿瘤细胞提供保护免受代谢产物及毒素的侵害, 并为肿瘤提供营养, 以保护肿瘤细胞生存及促进增殖。PI3K/Akt 信号通路是调控自噬的重要机制之一, 在 PLGC 的发生及发展中起到重要作用。研究发现, PI3K/Akt 信号通路下游的 mTOR 是启动自噬机制的关键因子, mTOR 复合物 1 活化后启动程序以增强核苷酸、类脂等生成, 并阻断诱导自噬早期的关键效应器的产生来抑制自噬体成熟以及溶酶体的形成^[15]。自噬贯穿 GC 发生及发展的整个过程, PLGC 细胞通过自噬修复炎症、清除代谢产生的有害物质来抑制细胞恶化, 阻断 PLGC 向 GC 转化^[16]。酵母 Atg6 同源物-1(Beclin1)及微管相关蛋白 1 轻链 3 II(LC3 II)是人体重要的与自噬相关的蛋白, 当其表达下降时, 机体自噬能力下降, PLGC 向 GC 转化的风险增加, 该过程可能与 PI3K/Akt 信号通路的激活有关, 而适当恢复自噬能力可改善 PLGC 病理状态, 降低恶性转化风险^[17]。王霞等^[18]用人工合成的亚硝基化合物 N-甲基-N-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)诱导胃黏膜上皮 GES-1 细胞建造恶性转化模型, 培养五周后检测 LC3 II、Beclin1 的基因和蛋白表达水平, 以及细胞成瘤能力, 结果经诱导的 GES-1 细胞异型性明显, LC3 II、Beclin1 的基因和蛋白表达水平明显下降, 细胞成瘤能力上升, 表明 MNNG 可能通过抑制细胞自噬水平导致胃黏膜上皮细胞恶性转化。研究发现 Hp 细胞毒素相关基因 A 可以通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制自噬, 导致 PLGC 细胞自噬能力下降, 促进癌变的发生^[19]。曾晓会等^[20]发现机体缺氧状态及炎症背景下, 体内 ROS 含量升高, 调控 PI3K/腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)-mTOR-人自噬启动蛋白 1(ULK1)信号通路, 诱导胃黏膜上皮细胞自噬、肠化及异型细胞产生, 而使用健脾化痰解毒方干预后可以靶向微小 RNA(miRNA)调控该信号通路, 平衡自噬机制, 保护胃黏膜, 阻断 PLGC 进展。

2.5 参与有氧糖酵解(AEG) AEG 是肿瘤细胞特有的一种能量代谢途径, 当机体细胞处于缺氧状态时, 可以为细胞提供能量, 促进细胞恶化及增殖等恶性生物学行为的发生。Hp 感染、胃黏膜炎症、缺氧等因素会使胃黏膜上皮细胞处于缺氧环境, 激活 AEG

途径加速为PLGC细胞提供能量,并促进其生长、增殖。研究发现,从正常胃黏膜-PLGC-GC的过程中,细胞的能量代谢明显失调,糖酵解明显增强,表明糖酵解参与PLGC的发生及进展^[21]。HIF-1是介导调控AEG的关键因子,细胞缺氧状态会激活HIF-1,诱导葡萄糖转运蛋白1高表达加速AEG,而且HIF-1能通过糖酵解方式将丙酮酸转化生成乳酸,进一步维持AEG,满足PLGC细胞所需的能量^[22]。PI3K/Akt信号通路是参与AEG过程的重要途径之一,当该信号通路激活时,通过调节与糖代谢相关的细胞因子促进AEG。PI3K/Akt信号通路的激活可上调HIF-1 α 的表达加速糖酵解过程^[23]。研究发现,PLGC模型大鼠胃黏膜组织中PI3K、p-Akt、HIF-1 α 和乳糖脱氢酶A(LDHA)的蛋白均呈高表达水平,而予健脾化痰解毒方干预后的大鼠其相关蛋白表达均下降,表明该方药可通过抑制PI3K/Akt/HIF-1 α 信号通路的活性,抑制AEG来阻止LDHA的表达,从而改善组织细胞缺氧环境,延缓PLGC进程^[24]。同时,有研究表明甘氨酸脱羧酶(GLDC)也是调节肿瘤AEG的重要因子之一,在PLGC微环境中,GLDC维持在酶活性及非乙酰化状态,使甘氨酸代谢增强,促进AEG,即使PLGC经内镜胃黏膜下剥离术切除后,胃黏膜GLDC仍表达升高,因此GLDC高表达激活PI3K/Akt信号通路促进AEG可能是肿瘤复发的风险因素之一^[25]。

综上,PI3K/Akt信号通路参与PLGC的作用机制见图1。

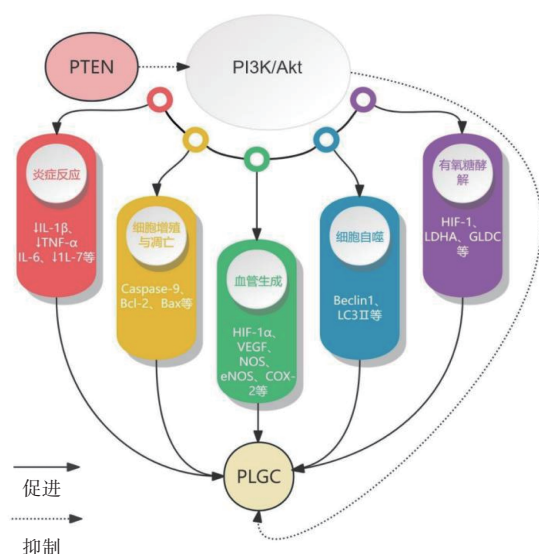


图1 PI3K/Akt信号通路参与PLGC作用机制

3 干预PI3K/Akt信号通路防治PLGC的中药单体

3.1 萜类化合物 黄芪甲苷是黄芪的主要有效化学成分之一,具有抗炎、提高机体免疫、抗肿瘤等药理作用。研究发现,黄芪甲苷能够通过靶向调节miRNA相关基因mmu-miR-215-3p上调抑癌基因PTEN表达来抑制PI3K/Akt信号通路活性,使大鼠胃黏膜病理状态得到改善,延缓PLGC发展^[26]。三七皂苷通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,上调Beclin1、LC3 II及自噬相关基因家族蛋白5(ATG5)蛋白表达水平,下调自噬蛋白P62表达水平,发挥促进细胞自噬作用,防治PLGC进展^[27]。人参皂苷Rg3是人参中提取的活性成分,具有抗氧化、抑制血管生成、抗细胞增殖及促进凋亡等作用。研究表明人参皂苷Rg3可以通过靶向调节miRNA-21基因表达有效抑制PI3K/Akt信号通路减轻AEG过程来抑制细胞增殖及促进凋亡,从而达到治疗PLGC的目的^[28]。

3.2 黄酮类化合物 槲皮素具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗癌、提高免疫等多种药理学功效。有学者研究发现槲皮素能够下调胃黏膜组织中PI3K、Akt、Caspase3、Bax、Bcl-2相关蛋白的表达水平,并能与PI3K催化亚基p110 α 相结合来降低催化酶的有效活性,表明槲皮素能够通过抑制PI3K/Akt信号通路来抑制PLGC细胞增殖并促进凋亡,防止GC的发生^[29]。

3.3 糖类化合物 糖类化合物包含有单糖、多糖、低聚糖。糖类化合物具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、提高机体免疫、降血脂、抗动脉粥样硬化等作用。黄芪多糖是黄芪主要有效化学成分,具有抗氧化、抗衰老、抗肿瘤、提高免疫等功效。党参低聚糖具有提高免疫、抗炎、抗氧化及抑制细胞凋亡和抗衰老等药理功效。闫巧等^[30]发现党参低聚糖能够下调PLGC大鼠胃黏膜组织内PI3K、p-AKT、HIF-1 α 蛋白表达,降低BCL-2/BAX比值,上调Caspase-3蛋白表达,降低血清IL-1 β 、IL-6及TNF- α 含量,升高SOD和GSH-Px活力,降低MDA含量,回调相关代谢产物,改善胃黏膜病理状态,表明党参低聚糖能通过抑制PI3K/p-AKT/HIF-1 α 信号通路,发挥抗炎、抗氧化、抑制PLGC细胞增殖及促进凋亡、调节机体代谢紊乱等作用,从而改善PLGC大鼠胃黏膜损伤。

3.4 其他 猫人参是江浙地区发现的民间草药,来源于大籽猕猴桃。研究发现猫人参醇提取物可抑制PLGC大鼠胃黏膜上皮PI3K/Akt/mTOR信号通路,降

低 Bcl-2、G1/S-特异性周期蛋白-D1(Cyclin D1)蛋白的表达，升高 Bax、Caspase-3 蛋白以及肝激酶 B1(LKB1)阳性表达，通过抑制细胞增殖、促进细胞凋亡的作用机制来逆转或延缓 PLGC 病理状态^[31]。毛兰素是从中药石斛中提取的一种化合物，具有抗炎、抗氧化、抑制血管生成及抗肿瘤等多种药理作用。研究证明毛兰素能通过干预 HRAS-PI3K-Akt 信号通路，抑制 HRAS、Akt、p-Akt、MDM2、Cyclin D1 及 p-Gsk3β 蛋白表达，上调 p21 蛋白表达，从而抑制肿

瘤细胞活性，阻断细胞周期，并诱导细胞凋亡，发挥治疗 PLGC 的作用^[32]。表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)是从绿茶中提取的儿茶素类化合物，具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种功效。研究发现 EGCG 能够调控 PTEN/PI3K/Akt 信号通路，上调 PTEN、Caspase3 表达，下调 PI3K、Akt、mTOR 表达，促进 PLGC 细胞凋亡，改善病理状态^[33]。

中药单体有效成分干预 PI3K/Akt 信号通路治疗 PLGC 作用机制见表 1。

表 1 干预 PI3K/Akt 信号通路治疗 PLGC 的中药单体及作用机制				
类别	有效成分	作用靶点	作用机制	参考文献
萜类化合物	黄芪甲苷	↑ mmu-miR-215-3p、↑ PTEN、↓ PI3K、↓ Akt	修复损伤胃黏膜，改善病理状态，延缓 PLGC 进展	[26]
	三七皂苷	↓ PI3K、↓ Akt、↓ mTOR、↑ Beclin1、↑ LC3 II、↑ ATG5、↓ P62、	促进 PLGC 细胞自噬	[27]
	人参皂苷 Rg3	↓ miRNA-21、↓ PI3K、↓ Akt	减轻 AEG 过程，抑制 PLGC 细胞增殖并促进凋亡	[28]
黄酮类化合物	槲皮素	↓ PI3K、↓ Akt、↓ Caspase3、↓ Bax、↓ Bcl-2	抑制 PLGC 细胞增殖并促进凋亡	[29]
糖类化合物	党参低聚糖	↓ PI3K、↓ p-Akt、↓ HIF-1α、↓ BCL-2/BAX、↑ Caspase-3、↓ IL-6、↓ IL-1β、↓ TNF-α、↑ SOD、↑ GSH-Px、↓ MDA	抑制炎症反应，抗氧化，抑制 PLGC 细胞增殖、促进凋亡，调节机体代谢紊乱	[30]
其他	猫人参醇提取物	↓ PI3K、↓ Akt、↓ mTOR、↓ BCL-2、↓ Cyclin D1、↑ Bax、↑ Caspase-3、↓ LKB1	抑制 PLGC 细胞增殖并促进凋亡	[31]
	毛兰素	↓ HRAS、↓ Akt、↓ p-Akt、↓ MDM2、↓ Cyclin D1、↓ p-Gsk3β、↑ p21	抑制肿瘤细胞活性，阻断细胞周期，诱导细胞凋亡	[32]
	EGCG	↑ PTEN、↑ Caspase3、↓ PI3K、↓ Akt、↓ mTOR	促进 PLGC 细胞凋亡	[33]

注：↑ 为上调或促进；↓ 为下调或抑制。

4 中药复方干预 PI3K/Akt 信号通路防治 PLGC 的作用机制

4.1 阻断炎-癌转化 芪灵方由胃萎宁胶囊结合黄芪建中汤及紫芝丸化裁而成，动物实验证明芪灵方能够有效下调 PLGC 大鼠胃黏膜组织中 PI3K、Akt 蛋白表达水平，降低血清 PI3K、Akt、IL-6、IL-1β、TNF-α、Caspase-3 含量，大鼠胃黏膜组织中尾部型同源框转录因子 2、黏蛋白 2 表达明显下降，病理状态得到改善，表明芪灵方通过抑制 PI3K/Akt 信号通路，抑制炎症反应及正常胃黏膜上皮细胞的凋亡，改善 PLGC 病理状态，阻断炎-癌转化^[34]。慢痞消是由国医大师路志正长期临床实践总结出的治疗 PLGC 的经验方，研究表明该方能降低 IL-1α、IL-7、CSF-1、CSF-3 等血清炎症因子水平，抑制 EGFR/PI3K/Akt 信号通路，抑制 EMT 进程，阻断炎-癌转化^[35]。中医经典膏方复方阿胶浆具有补气养血功效，研究发现复方阿胶浆能够抑制 PI3K/Akt/HIF-1α 信号通路活性，降低炎症因子 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平，并

能上调 GAS17、胃蛋白酶原(PG) I 水平，降低 PG II 水平，起抗炎、调节胃肠激素水平作用来改善 PLGC 胃黏膜损伤^[36]。

4.2 调节细胞增殖及凋亡 欣胃颗粒是由谢晶日教授经过多年临床实践总结出的治疗 PLGC 的中药复方。研究发现，欣胃颗粒能够有效改善 PLGC 病理状态，其作用机制是通过抑制 PI3K/Akt 信号通路，下调 NF-κB、COX-2、Bcl-2、P-糖蛋白(P-gp)基因及蛋白表达水平，上升 Bax 表达水平，从而发挥抑制 PLGC 细胞增殖及促进凋亡的作用^[37-38]。胃复春是临床常用治疗 PLGC 的中成药。张红兴等^[39]发现胃复春能够干预 PI3K/Akt 信号通路，使大鼠胃黏膜组织中的 Akt、p-Akt、NF-κB、COX-2 基因及蛋白表达下降，通过促进细胞凋亡及抑制增殖的机制改善 PLGC 大鼠病理状态，阻断其向 GC 发展。研究发现化痰消痞方能上调 PLGC 大鼠胃黏膜组织中 PTEN 蛋白表达，下调 p-PI3k、p-Akt、mTOR 蛋白表达，抑制异型细胞的增殖分化，并促进凋亡^[40]。化痰消痞汤由枳实消

痞丸化裁而成，具有健脾和胃、消痞除满之效，研究发现该方能使PLGC大鼠胃黏膜组织中Ki-67、PI3K、p-Akt、β-catenin、CDK4蛋白表达水平明显下降，p-GSK-3β蛋白表达水平明显升高，大鼠胃黏膜病理组织状态得到明显改善，其作用机制与调控PI3K/Akt/p-GSK-3β信号通路抑制细胞增殖和促进凋亡有关^[41]。参佛胃康是陕西省名中医李守朝治疗PLGC的经验方，李盟等^[42]发现参佛胃康能抑制PI3K、Akt、Bcl-2蛋白表达，促进PLGC细胞凋亡，发挥治疗作用。消痞颗粒由百合乌药汤化裁，具有益气化瘀解毒之效，陈泽慧等^[43]通过动物实验证明该方能抑制PLGC胃黏膜组织miR-21表达来调控抑癌基因PTEN，进而抑制PI3K/AKT信号通路的活性，调控细胞凋亡机制。

4.3 调节自噬 莪连颗粒具有健脾清化、活血化瘀之功，实验证明莪连颗粒通过干预PI3K/Akt/mTOR信号通路，使大鼠胃组织中LC3Ⅱ、Beclin1基因及蛋白表达水平上升，而P62基因及蛋白表达水平下降，促进PLGC细胞自噬^[44]。胃痞灵能激活PTEN蛋白表达，有效抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路的活化，使大鼠胃黏膜组织中Caspase-3、LC3Ⅱ、ULK1、Beclin1、

Atg相关亚型基因及蛋白表达上升，P62蛋白表达下降，发挥促进细胞自噬作用，改善PLGC病理状态，阻断向GC发展进程^[45]。参白颗粒以理气活血解毒为法成方，张忠绵等^[46]研究发现参白颗粒能抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路，上调PLGC患者胃黏膜组织Beclin-1、LC3-Ⅱ蛋白表达，下调Bcl-2蛋白表达，调控细胞自噬及凋亡机制治疗PLGC。

4.4 调控血管生成 健胃消胀片具有健脾和胃、行气消胀、调和气血之效，常用于慢性胃炎、胆汁反流性胃病、功能性消化不良等疾病，研究发现其治疗PLGC中发挥一定的作用，经健胃消胀片干预的PLGC大鼠胃黏膜组织中PI3K、Akt、eNOS、VEGFA蛋白表达水平上升，杯状细胞增生、肠化生现象及胃组织黏膜层厚度均得到改善，且血清胃泌素含量下降，胃动素、胰高血糖素含量上升，其作用机制可能与健胃消胀片激活PI3K-Akt-eNOS通路，促进损伤胃黏膜组织血管生成及提升修复能力有关^[47]。

中药复方干预PI3K/Akt信号通路治疗PLGC作用机制见表2。

表2 中药复方干预PI3K/Akt信号通路治疗PLGC作用机制

中药复方	作用靶点	作用机制	参考文献
芪灵方	↓PI3K、↓Akt、↓IL-6、↓IL-1β、↓TNF-α、↓Caspase-3	抑制炎症反应，抑制正常胃黏膜上皮细胞的凋亡，阻断炎-癌转化	[34]
慢痞消	↓IL-1α、↓IL-7、↓CSF-1、↓CSF-3、↓EGFR、↓PI3K、↓Akt	抑制炎症反应，抑制EMT进程，阻断炎-癌转化	[35]
复方阿胶浆	↓PI3K、↓Akt、↓HIF-1α、↓IL-6、↓IL-1β、↓TNF-α、↓PGII、↑GAS17、↑PGI	抑制炎症反应、调节胃肠激素水平、改善PLGC胃黏膜损伤	[36]
复方蜥蜴散凝胶	↓PI3K、↓Akt、↓mTOR、↓MMP2、↓Integrin、↑E-cadherin	抑制EMT，抑制PLGC细胞增殖，促进PLGC细胞凋亡	[9]
欣胃颗粒	↓Akt、↓p-Akt、↓NF-κB、↓COX-2、↓Bcl-2、↓P-gp、↑Bax	抑制PLGC细胞增殖，促进PLGC细胞凋亡	[37-38]
胃复春	↓Akt、↓p-Akt、↓NF-κB、↓COX-2	抑制PLGC细胞增殖，促进PLGC细胞凋亡	[39]
化痰消痞方	↑PTEN、↓p-PI3k、↓p-Akt、↓mTOR	抑制PLGC细胞增殖，促进PLGC细胞凋亡	[40]
化痰消痞汤	↓Ki-67、↓PI3k、↓p-Akt、↓β-catenin、↓CDK4、↑p-GSK-3β	抑制PLGC细胞增殖，促进PLGC细胞凋亡	[41]
参佛胃康	↓PI3K、↓Akt、↓Bcl-2	促进PLGC细胞凋亡	[42]
消痞颗粒	↓miR-21、↓PTEN、↓PI3K、↓Akt	调控细胞凋亡	[43]
健脾化瘀解毒方	①↓ROS、↑SOD、↑miR30a、↑miR206、↓miR182、↑PI3K、↑mTOR、↓AMPK、↓ULK1、↓ATG4B、↓ATG13、↓Beclin1 ②↓PI3k、↓p-Akt、↓HIF-1α、↓LDHA	抑制氧化应激，抑制正常胃黏膜上皮自噬，逆转肠化及抑制细胞恶变 抑制AEG，改善缺氧微环境，抑制PLGC增殖	[20] [24]
莪连颗粒	↓PI3K、↓Akt、↓mTOR、↓P62、↑LC3Ⅱ、↑Beclin1	促进PLGC细胞自噬	[44]
胃痞灵	↑PTEN、↓PI3K、↓Akt、↓mTOR、↑Caspase-3、↑LC3Ⅱ、↑ULK1、↑Beclin1、↓P62、↑atg	促进PLGC细胞自噬	[45]
参白颗粒	↓PI3K、↓Akt、↓mTOR、↑Beclin-1、↑LC3-Ⅱ、↓Bcl-2	调控细胞自噬及凋亡	[46]
制萎扶胃丸	↓PI3K、↓Akt、↓mTOR、↑LC3B、↑Beclin1	促进PLGC细胞自噬	[16]
五丹胃福颗	↓PI3K、↓Akt、eNOS、↓NF-κB、↓COX-2	抑制PLGC血管新生	[14]
健胃消胀片	↑PI3K、↑Akt、↑eNOS、↑VEGFA	促进受损胃组织血管生成及修复能力	[47]

注：↑为上调或促进；↓为下调或抑制。

5 小结

干预PLGC是预防GC的关键阶段,而PLGC的形成是多机制作用的结果。PI3K/Akt信号通路是PLGC发生及发展的重要信号通路,其通过参与胃黏膜炎症反应、细胞增殖及凋亡、血管生成、自噬、AEG等机制,介导炎-癌转化促进PLGC进程。而中药单体有效成分及中药复方能够通过干预PI3K/Akt信号通路发挥抗炎、抗氧化、抑制细胞增殖及凋亡、调节血管生成、促进细胞自噬、抑制有氧糖酵解等作用延缓或逆转PLGC,为临床治疗PLGC患者提供重要的依据。其中,中药单体有萜类、黄酮类、糖类,中药复方多以健脾益胃、活血化瘀、清热解毒为法组方。虽然目前针对PLGC的研究越来越多,且取得一定的成果,但仍存在不足之处。如:PLGC是多机制相互作用的结果,网络药理学研究证实了多靶点、多机制共同参与其中,而目前针对发病机制及治疗的研究多以单一机制为主,因此需要通过更多的实验研究多机制相互作用的情况;目前中药干预PI3K/Akt信号通路治疗PLGC效果的研究多是在试验阶段,且对药物浓度有明显的依赖性,而人体与动物存在差异,因此,药物的功效及剂量需要临床研究验证,且安全性需要进一步论证;研究机制多集中在细胞增殖及凋亡、自噬领域,而在血管新生、有氧糖酵解等其他领域较少,未来是研究的重点方向;中药复方成分复杂,不利于新药的研制,因此通过色谱质谱分析、生物学活性筛选等现代技术发掘中药单体有效活性成分能为未来治疗PLGC新药的研制提供可靠依据;中医外治法具有良好的治疗效果及安全性,未来在防治PLGC当中同样值得深入研究。

[参考文献]

- [1] 李苗钰,刘凯,张维汉,等. 全球及中国胃癌的流行病学特点及趋势:2018-2022《全球癌症统计报告》解读[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2024, 31(10): 1236-1245.
- [2] 褚芮,朱敏,张颖,等. 早期胃癌患者内镜黏膜下剥离术后发生同时性胃癌、异时性胃癌影响因素分析[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(9): 907-910, 913.
- [3] 马佳乐,李慧臻,李苗苗,等. 中医药对胃癌前病变相关信号通路传导的干预研究进展[J]. 环球中医药, 2020, 13(8): 1458-1464.
- [4] 马丽娟,吴欣益,王锡恩. 中医药靶向PI3K/Akt通路调控胃癌癌
- 状及机制研究进展[J]. 中药材, 2024, 47(3): 792-795.
- [5] HE R P, JIN Z, MA R Y, et al. Network pharmacology unveils spleenfortifying effect of Codonopsis Radix on different gastric diseases based on theory of "same treatment for different diseases" in Traditional Chinese medicine[J]. Chin Herb Med, 2020, 13(2): 189-201.
- [6] 周云,朱锦,卢志琼,等. PI3K/AKT通路在胃黏膜组织中的表达及意义[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(15): 3371-3373.
- [7] 王佳林,马秀兰,王艺臻,等. 胃癌前病变大鼠肠道菌群与PI3K/AKT/mTOR交互作用机制研究[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(4): 7-10, 143-144.
- [8] 周海娟,陈刚,李枝锦,等. 基于PI3K/PTEN/Akt信号通路探讨Hp阳性萎缩性胃炎的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(5): 1171-1174.
- [9] 王艺臻. 复方蜥蜴散凝胶通过PI3K/Akt/mTOR信号通路影响上皮间质转化相关因子对胃癌前病变模型大鼠干预调控作用研究[D]. 银川:宁夏医科大学, 2021.
- [10] SAMSON P, LOCKHART A C. Biologic therapy in esophageal and gastro-intestinal malignancies: current therapies and future directions[J]. J Gastrointest Oncol, 2017, 8(3): 418-429.
- [11] 宋炜,张佳,马军伟,等. ESD内镜术联合益胃四君子汤对慢性萎缩性胃炎癌前病变患者黏膜修复血清调节功能及GSH-Pxx、HIF-1 α 、VEGF等指标的影响[J/OL]. 中华中医药学刊, 1-9 [2024-11-19]. <https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2025.02.049>.
- [12] 韦媛,苏田锐,马颖聪,等. 中医药治疗胃癌前病变作用机制研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(2): 20-24.
- [13] ALTOMARE D A, TESTA J R. Perturbations of the Akt signaling pathway in human cancer[J]. Oncogene, 2005, 24(50): 7455-7464.
- [14] 祁向争,李志强,马志豪,等. 五丹胃福颗粒对胃癌前病变大鼠PI3K/Akt信号通路影响的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(11): 196-198, 223.
- [15] SALAVATI H, SOLTANI M, AMANPOUR S. The pivotal role of angiogenesis in a multi-scale modeling of tumor growth exhibiting the avascular and vascular phases[J]. Microvasc Research, 2018, 119: 105-116.
- [16] 封壮壮. 基于PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨制萎扶胃丸治疗胃癌前病变模型大鼠的作用机制[D]. 兰州:甘肃中医药大学, 2023.
- [17] ZHU F Y, XU Y L, PAN J L, et al. Epigallocatechin Gallate Protects against MNNG-Induced Precancerous Lesions of Gastric Carcinoma in Rats via PI3K/Akt/mTOR Pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 8846813.
- [18] 王霞,叶景鸿,许尤琪. 人工合成的亚硝基化合物MNNG致人胃黏膜上皮细胞恶性转化模型的建立及机制分析[J]. 山东医药, 2021, 61(2): 46-49.
- [19] 张家祥,王文霸,闫曙光,等. CagA和VacA抑制胃黏膜上皮细胞的自噬并促进胃癌前病变的恶化[J]. 中南大学学报(医学版),

- 2022, 47(7): 942-951.
- [20] 曾晓会, 黎乐怡, 陈世龙, 等. 健脾化痰解毒方调控 PI3K/AMPK-mTOR-ULK1 抑制 ROS 诱导 GPL 细胞自噬的机制研究[J]. 中药材, 2022, 45(12): 2968-2974.
- [21] 林啸. 基于代谢组学的胃癌前病变及胃癌患者血浆生物标志物研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [22] 张家祥, 周永学, 闫曙光, 等. 缺氧诱导的线粒体自噬与糖代谢重编程对胃癌前病变影响的研究进展[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(10): 1007-1015.
- [23] WOO Y M, SHIN Y, LEE E J, et al. Inhibition of aerobic glycolysis represses Akt-mTOR/HIF-1 α axis and restores tamoxifen sensitivity in antiestrogen-resistant breast cancer cells[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132285.
- [24] 潘华峰, 袁冬生, 刘伟, 等. 健脾化痰解毒方抑制 PI3K/AKT/HIF-1 α 通路阻断胃癌前病变恶性进展的机制[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 2786-2790.
- [25] 姜萌, 宋香妮, 党玲, 等. 胃癌前病变患者病灶组织中 GLDC、TRAF-4 表达与内镜黏膜下剥离术后复发的关系[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(10): 1165-1170.
- [26] 李嘉丽. 脾气虚证胃癌前病变大鼠 microRNA 基因组学及黄芪甲苷干预机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [27] WANG X Y, ZHANG R H, ZENG N L, et al. Panax notoginseng saponins dually modulates auto-phagy in gastric precancerous lesions complicated with myocardial ischemia-reperfusion inj-ury model through the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024: 117268.
- [28] LIU W, PAN H F, YANG L J, et al. Panax ginseng C. A. Meyer (Rg3) Ameliorates Gastric Precancerous Lesions in Atp4a-/-Mice via Inhibition of Glycolysis through PI3K/AKT/miRNA-21 Pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020: 2672648.
- [29] SHAN H, ZHANG X, MI Y L, et al. Eriodictyol Suppresses Gastric Cancer Cells via Inhibition of PI3K/AKT Pathway[J]. Pharmaceuticals, 2022, 15(12): 1477-1477.
- [30] 闫巧, 崔方, 李文, 等. 党参低聚糖通过抑制 PI3K/AKT/HIF-1 α 通路改善胃癌前病变大鼠胃粘膜损伤[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(3): 49-59.
- [31] 王霞. 猫人参醇提取物对胃癌前病变大鼠干预的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [32] WANG Y, CHU F H, LIN J, et al. Erianin, the main active ingredient of Dendrobium chrysotoxum Lindl, inhibits precancerous lesions of gastric cancer (PLGC) through suppression of the HRAS-PI3K-Akt signaling pathway as revealed by network pharmacology and in vitro experimental verification[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 279: 114399.
- [33] ZHU F Y, XU Y L, PAN J L, et al. Epigallocatechin gallate protects against mnng-induced precancerous lesions of gastric carcinoma in rats via PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021(1): 8846813.
- [34] 黄项鸣, 樊欣钰, 陆敏. 基于 PI3K/Akt 通路探讨芪灵方对慢性萎缩性胃炎伴肠化大鼠的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(22): 79-86.
- [35] LI Y, LI T, CHEN J N, et al. Manpixiao decoction halted the malignant transformation of precancerous lesions of gastric cancer: from network prediction to in-vivo verification[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 927731.
- [36] SHI W B, WANG Z X, LIU H B, et al. Study on the mechanism of Fufang E'jiao Jiang on precancerous lesions of gastric cancer based on network pharmacology and metabolomics[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 304: 116030.
- [37] 刘金狄. 基于 PI3K/Akt 信号通路研究欣胃颗粒对胃癌前病变大鼠的干预作用[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [38] 孙涛. 基于 PI3K/Akt 通路对 p-gp 的调控研究欣胃颗粒对胃癌前病变的干预作用[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.
- [39] 张红兴, 周晓明, 曹刚, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨胃复春对胃癌前病变大鼠的干预作用[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(4): 689-693.
- [40] 崔国良, 冯小可, 吴娟, 等. 化痰消瘀方治疗胃癌前病变的分子机制研究[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(1): 172-179.
- [41] 刘自由, 安耀荣, 张延英, 等. 化痰消痞汤对大鼠萎缩性胃炎癌前病变及 PI3K/Akt/GSK-3 β 通路的影响[J]. 中成药, 2024, 46(11): 3800-3805.
- [42] 李盟, 赵迪, 杜燕青, 等. 参佛胃康治疗慢性萎缩性胃炎胃癌前病变作用机制研究[J]. 西部中医药, 2024, 37(9): 30-34.
- [43] 陈泽慧, 安静, 魏玥, 等. 消痞颗粒对胃癌前病变模型大鼠胃黏膜组织 miR-21-PTEN-PI3K/AKT 信号通路的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(18): 1628-1632.
- [44] 易志荣, 林倚莉, 王煜姣, 等. 莪连颗粒对胃癌大鼠胃组织自噬及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(22): 84-91.
- [45] 杨良俊. 胃痞灵调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路介导胃癌前病变大鼠自噬的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [46] 张忠绵, 黄佳钦, 贺柏翔, 等. 参白颗粒对胃癌前病变患者胃黏膜上皮细胞自噬与凋亡的调控作用[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(10): 1052-1059.
- [47] 黄海阳, 钟少雯, 安云, 等. 健胃消胀片通过调节 PI3K-Akt-eNOS 通路改善大鼠胃癌前病变[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(3): 709-718.

[责任编辑: 钟志敏, 蒋维超(英文)]