

电针对胃癌前病变大鼠坏死性凋亡RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路的影响

姜 婷^{1,2}, 李关英^{1,2}, 王 鑫^{1,2}, 田智文^{1,2}, 张胜雄¹, 潘华山¹, 刘 伟^{2,3}

(¹广州中医药大学, 广州 510006; ²广州中医药大学岭南医学研究中心, 广州 510405;

³广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

【摘要】目的:观察电针对胃癌前病变(GPL)大鼠胃黏膜损伤及坏死性凋亡受体相互作用蛋白激酶(RIPK)1/RIPK3/混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)信号通路的影响,探讨其可能的作用机制。**方法:**将32只雄性SD大鼠随机分为空白组、模型组、电针组、非穴组,每组8只。采用N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍溶液自由饮用联合饥饿失常法构建GPL大鼠模型,持续20周。从造模后第13周开始,电针组给予电针双侧“足三里”“中脘”,非穴组选取穴位旁开5 mm非经非穴处进行电针干预,两组电针参数一致,均每次20 min,每日治疗1次,每周5次,持续8周。观察大鼠的一般情况与体质量变化;采用苏木精-伊红(HE)染色法、阿利新蓝-过碘酸雪夫(AB-PAS)染色法观察大鼠胃组织病理变化;ELISA法检测血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)含量;免疫组织化学法检测胃组织尾型同源盒转录因子(CDX)2蛋白阳性表达;实时荧光定量PCR法检测胃组织Ki67、 α -甲基酰基辅酶A消旋酶(AMACR),性别决定区Y框蛋白2(SOX2),CDX1,RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路相关蛋白RIPK1、RIPK3、MLKL,以及凋亡通路相关蛋白半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-8、Caspase-3、Caspase-7 mRNA表达水平;Western blot法检测胃组织CDX2、AMACR、p-RIPK1、RIPK1、p-RIPK3、RIPK3、p-MLKL、MLKL、Caspase-8、Caspase-3蛋白表达水平。**结果:**与空白组相比,模型组大鼠体质量增长率及平均日进食量降低($P<0.01$);胃黏膜腺腔开口变深,伴腺体萎缩及肠上皮化生;血清中TNF- α 、IL-1 β 、TGF- β 1含量升高($P<0.01$);胃黏膜组织Ki67、AMACR、CDX1、RIPK1、RIPK3、MLKL mRNA表达水平升高($P<0.05$, $P<0.01$),CDX2、AMACR蛋白表达水平及p-RIPK1/RIPK1、p-RIPK3/RIPK3、p-MLKL/MLKL比值升高($P<0.01$, $P<0.05$),SOX2、Caspase-8、Caspase-3 mRNA及Caspase-8、Caspase-3蛋白表达水平下降($P<0.01$, $P<0.05$)。与模型组相比,电针组大鼠精神状态改善,体质量增长率、平均日进食量升高($P<0.01$, $P<0.05$);胃黏膜萎缩、肠上皮化生程度减轻;血清中TNF- α 、IL-1 β 、TGF- β 1含量下降($P<0.05$, $P<0.01$);胃黏膜组织Ki67、AMACR、CDX1、RIPK1、RIPK3、MLKL mRNA表达水平降低($P<0.05$, $P<0.01$),CDX2、AMACR蛋白表达水平及p-RIPK1/RIPK1、p-RIPK3/RIPK3、p-MLKL/MLKL比值降低($P<0.05$),SOX2、Caspase-8、Caspase-3 mRNA及Caspase-8、Caspase-3蛋白表达水平升高($P<0.01$, $P<0.05$)。与电针组相比,非穴组大鼠体质量增长率及平均日进食量降低($P<0.05$, $P<0.01$),胃黏膜组织腺体排列仍呈紊乱状态,病理组织学未改善,肠上皮化生病变未缓解;血清中TNF- α 、IL-1 β 含量升高($P<0.05$);胃黏膜组织Ki67、CDX1、MLKL mRNA表达水平升高($P<0.01$, $P<0.05$),AMACR蛋白表达水平及p-RIPK1/RIPK1、p-RIPK3/RIPK3、p-MLKL/MLKL比值升高($P<0.05$, $P<0.01$),Caspase-3 mRNA及蛋白表达水平下降($P<0.01$)。**结论:**电针“足三里”“中脘”可改善GPL大鼠胃黏膜损伤,其作用机制可能与减轻胃黏膜炎症反应,抑制坏死性凋亡RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路激活有关。

【关键词】 胃癌前病变;电针;坏死性凋亡;RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20250580

引用格式:姜婷,李关英,王鑫,等.电针对胃癌前病变大鼠坏死性凋亡RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路的影响[J].针刺研究,2026,51(5):572-582.

项目来源:国家自然科学基金面上项目(No. 82374343);广东省基础与应用基础研究基金项目(No. 2023A1515011107、2024A1515030250)

通信作者:刘伟,E-mail:liuwei@gzucm.edu.cn

Effect of electroacupuncture on necroptosis RIPK1/RIPK3/MLKL signaling pathway in rats with gastric precancerous lesions

JIANG Ting^{1,2}, LI Guan-ying^{1,2}, WANG Xin^{1,2}, TIAN Zhi-wen^{1,2}, ZHANG Sheng-xiong¹, PAN Hua-shan¹, LIU Wei^{2,3}
(¹Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; ²Lingnan Medical Research Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405; ³The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405)

【ABSTRACT】 Objective To observe the effect of electroacupuncture (EA) on gastric mucosal injury and necroptosis receptor-interacting protein kinase (RIPK) 1/RIPK3/mixed lineage kinase domain-like (MLKL) signaling pathway in rats with precancerous lesions of gastric cancer, so as to explore its possible mechanism underlying improvement of gastric precancerous lesions (GPL). **Methods** A total of 32 male SD rats were randomly divided into blank control, model, EA, and sham EA groups, with 8 rats in each group. The GPL model was established by free drinking of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine solution combined with intermittent fasting for 20 weeks. Starting from the 13th week of modeling, EA (2 Hz/15 Hz, 0.3—0.5 mA) was applied to bilateral “Zusanli” (ST36) and “Zhongwan” (CV12) for rats of the EA group, and applied to non-acupoints (5 mm away to ST36 and CV12) for rats of the sham EA group. The treatment was conducted for 20 min, once a day, 5 times a week for 8 weeks. During the experiment, the general conditions and body weight changes were recorded. Histopathological changes of the gastric tissues were observed by hematoxylin-eosin (H.E.) staining and alcian blue-periodic acid schiff (AB-PAS) staining, separately. The ELISA was used to detect the contents of tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 1 beta (IL-1 β) and transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) in the serum. Immunohistochemistry (IHC) was used to detect the levels of caudal type homeobox transcription factor (CDX) 2 in the gastric tissue. The mRNA expression levels of Ki67, alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR), sex determining region Y box protein 2 (SOX2), CDX1, RIPK1, RIPK3, MLKL, Caspase-8, Caspase-3 and Caspase-7 in the gastric tissues were detected by using real-time PCR. The protein expression levels of CDX2, AMACR, phospho-RIPK1 (p-RIPK1), RIPK1, phospho-RIPK3 (p-RIPK3), RIPK3, phospho-MLKL (p-MLKL), MLKL, Caspase-8, and Caspase-3 in the gastric tissues were detected by using Western blot. **Results** In contrast to the blank control group, the model group had a significant decrease in the body weight gain rate, average daily food intake, expression levels of SOX2 mRNA, and Caspase-3 and Caspase-8 mRNAs and proteins in the gastric tissues ($P<0.01$, $P<0.05$), and a considerable increase in the contents of serum TNF- α , IL-1 β , TGF- β 1, and positive expression of CDX2, expression levels of Ki67, AMACR, CDX1, RIPK1, RIPK3 and MLKL mRNAs, and p-RIPK1/RIPK1, p-RIPK3/RIPK3 and p-MLKL/MLKL ratios in the gastric tissues ($P<0.01$, $P<0.05$). The gastric mucosal glands were deeper in the opening, and had an apparent atrophy with intestinal metaplasia of the gastric epithelium. Compared with the model group, the rats in the EA group (not the sham EA group) showed improved mental state, and increased body weight gain rate and average daily food intake ($P<0.01$, $P<0.05$). The pathological conditions of gastric mucosal atrophy and intestinal metaplasia were improved. In addition, modeling-induced increases of the contents of serum TNF- α , IL-1 β , TGF- β 1, and positive expression of CDX2, expression levels of Ki67, AMACR, CDX1, RIPK1, RIPK3 and MLKL mRNAs, and p-RIPK1/RIPK1, p-RIPK3/RIPK3 and p-MLKL/MLKL ratios, and as well as the decreases of the expression levels of SOX2 mRNA, and Caspase-3 and Caspase-8 mRNAs and proteins were all reversed by EA ($P<0.05$, $P<0.01$), not by sham EA. H.E. staining showed that the glandular arrangement in the gastric mucosa of the rats in the sham EA group remained disordered, and the pathological histological recovery was poor. **Conclusion** EA can improve the degree of gastric mucosal lesions in GPL rats, which may be related to its functions in reducing the inflammatory response of the gastric mucosa and inhibiting the necroptosis RIPK1/RIPK3/MLKL signaling pathway of the gastric mucosa.

【KEYWORDS】 Gastric precancerous lesions; Electroacupuncture; Necroptosis; RIPK1/RIPK3/MLKL signaling pathway

胃癌前病变(GPL)通常是指在慢性萎缩性胃炎的基础上,伴有胃黏膜细胞肠上皮化生或异型增生的一类病理状态^[1],可进一步发展为胃癌,而早期胃癌治愈率较高,得益于对GPL和早期胃癌的及时

诊断,可见GPL在胃癌的防治中具有重要意义。GPL病程漫长且病因复杂,长期的慢性炎性刺激是GPL发生发展的核心驱动力,胃黏膜促炎因子过度激活、抗炎修复能力不足是GPL发生的主要原

因^[2-3],其他诱导因素包括幽门螺杆菌感染、胆汁反流、遗传等^[4]。目前临床上GPL的治疗原则包括去除病因、缓解症状和改善胃黏膜炎性反应^[5]。针灸疗法已被应用于慢性萎缩性胃炎及癌前病变的临床治疗中^[6-9],可通过多作用靶点有效缓解临床症状并改善胃黏膜病变,其作用机制主要集中在减轻炎性反应、调节胃肠激素、改善微循环、保护胃黏膜屏障、调控细胞凋亡等方面^[10]。探讨电针治疗GPL的作用机制,有助于为针灸治疗GPL、阻断胃“炎-癌”进展的临床研究提供依据,并为临床治疗GPL提供新的思路。坏死性凋亡是一种受调控的程序性细胞死亡方式,其发生依赖于受体相互作用蛋白激酶(RIPK)1、RIPK3及混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)的相互作用,最终破坏细胞完整性^[11]。其中,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)诱导的坏死性凋亡是最经典的坏死性凋亡途径^[12]。已有研究证明坏死性凋亡与多种疾病有关,包括肿瘤^[13]、炎性疾病^[14]等。在炎性肠病中,阻断RIPK3介导的肠上皮细胞坏死性凋亡对于维持肠道稳态至关重要^[15]。细胞发生坏死性凋亡后会释放促炎因子,引发强烈的炎性反应,形成促肿瘤微环境,最终可引起炎性疾病恶性转化,以及肿瘤的增殖、侵袭和转移^[16]。目前关于针刺是否通过调控坏死性凋亡参与抑制GPL发生发展的研究较少,本研究通过构建GPL大鼠模型,从坏死性凋亡角度探讨电针在治疗GPL中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

32只6周龄SPF级雄性SD大鼠,体质量(160±20)g,购于广州中医药大学动物实验中心,实验动物生产许可证号:SCXK(粤)2023-0068。所有动物饲养于广州中医药大学动物实验中心SPF级屏障环境,温度(23±1)℃,湿度40%~60%,每日光照12h,动物使用许可证号:SYXK(粤)2023-0347。适应性喂养1周后,随机取8只大鼠作为空白组,其余为造模组。造模成功的大鼠随机分为模型组、电针组、非穴组,每组8只。本研究经广州中医药大学实验动物伦理委员会批准(伦理批号:20240302008),并按照科技部《关于善待实验动物的指导性意见》的相关规定进行。

1.2 主要试剂和仪器

N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(MNNG,大连美仑),2.5%即用型三溴乙醇溶液(南京爱贝),CDX2

抗体(美国Novus Biologicals), α -甲基酰基辅酶A消旋酶(AMACR)、磷酸化受体相互作用蛋白激酶(p-RIPK)3、磷酸化混合谱系激酶结构域样蛋白(p-MLKL)抗体(美国Affinity),p-RIPK1、RIPK1、半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-8抗体、HRP标记的山羊抗大鼠IgG二抗(武汉三鹰),MLKL抗体(美国Abcam),RIPK3、GAPDH抗体(美国Immunoway),Caspase-3、HRP标记的山羊抗兔二抗、HRP标记的马抗小鼠二抗(美国Cell Signaling Technology),免疫组织化学多克隆山羊抗兔二抗(武汉赛维尔),组织&细胞RNA快速提取试剂盒、PCR专用反转录试剂盒、SYBR染料法荧光定量PCR试剂盒(江苏康为世纪),大鼠TNF- α 、白细胞介素1 β (IL-1 β)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)ELISA检测试剂盒(上海将来),苏木精-伊红(HE)高清恒染试剂盒、阿利新蓝-过碘酸雪夫(AB-PAS)染液套装(武汉赛维尔)、中性树胶(北京索莱宝)。

华佗牌一次性使用无菌针灸针(0.25 mm×13 mm,苏州医疗用品厂),CMNS6-1型电针治疗仪(无锡佳健),电子天平(瑞士METTLER TOLEDO),多功能微孔板检测系统(美国Thermo Fisher Scientific),组织轮转式切片机(德国Leica),显微镜(日本Olympus),病理扫描仪(宁波江丰),荧光定量PCR仪、电泳仪、转膜仪(美国Bio-Rad),可见光分光光度计(德国Implen),高速低温组织研磨机(武汉赛维尔),BG-gds AUTO 710 pro化学发光成像仪(北京百晶),Image J软件(美国NIH)。

1.3 造模方法

参照文献^[17]的方法,以癌诱变剂MNNG溶液联合饥饱失常法复制GPL大鼠模型。除空白组外,其余大鼠均给予200 μ g/mL的MNNG溶液,装于锡箔纸包裹的饮水瓶中,供大鼠自由饮用。同时配合饥饱失常法,足量喂食1d,禁食1d,造模持续20周。造模第12周,随机抽取造模组、空白组大鼠各2只,进行胃黏膜组织HE染色和AB-PAS染色。以镜下观察到大鼠胃固有层腺体萎缩,伴肠上皮化生和/或异型增生为模型复制成功的标准。

1.4 干预方法

从造模第13周开始,电针组大鼠于“中脘”及双侧“足三里”予以电针治疗。取穴标准参照《实验针灸学》^[18],以0.25 mm×13 mm一次性无菌针灸针直刺3~5 mm,同时在每穴旁开1 mm选一附点,刺入一根辅助针,穴位连接电针仪负极,相应附点连接正极。采用疏密波(2 Hz/15 Hz),电流强度为0.3~

0.5 mA。非穴组选取穴位旁开5 mm非经非穴处进行针刺,通电条件与电针组相同。以上各组均每次治疗20 min,每日1次,每周5次,共治疗8周。空白组大鼠常规饲养,模型组大鼠仅给予抓取、固定,不给予任何干预。

1.5 观察指标及检测方法

观察各组大鼠一般情况及体质量变化:观察大鼠存活情况、毛发、进食量及精神状态等一般情况,并每周称量1次体质量。

样本收集:取材前禁食18 h,不禁水。腹腔注射2.5%三溴乙醇溶液(6 mL/kg),麻醉后打开腹腔,从腹主动脉取血5 mL,室温静置2 h后于4℃离心10 min,分离血清,置于-80℃冰箱保存。大鼠麻醉处死后迅速取全胃,沿胃小弯剪开后洗去内容物,取胃体窦交界处胃组织固定于4%多聚甲醛中,其余胃组织放入液氮中,后置于-80℃冰箱保存。

HE染色法观察大鼠胃组织病理学变化:将保存在4%多聚甲醛中的胃组织(3 mm×3 mm×3 mm)进行脱水、石蜡包埋及切片(厚度为4 μm)处理,将切片置入苏木精染液中染5 min,伊红染液染5 min,滴加中性树胶封片,待其干燥后于显微镜下观察,并用数字病理扫描仪采集图片。

AB-PAS染色法观察大鼠胃组织病理学变化:组织切片脱蜡至水后,经阿利新蓝染色液染色10 min,0.5%高碘酸水溶液氧化5 min,Schiff染色液染色10 min,苏木精复染细胞核2 min,流水返蓝、梯度脱水、封片,待干燥后在显微镜下观察胃黏膜病变,并使用数字病理扫描仪采集图片。

ELISA法检测大鼠血清中炎症因子水平:操作步骤严格按ELISA试剂盒说明书进行。取每组4只大鼠血清样本,稀释后的样品和标准品每孔加样量100 μL,37℃孵育60 min,加入生物素化检测抗体工作液100 μL,37℃孵育60 min。加入酶结合物工作液100 μL,37℃孵育30 min。加入90 μL底物,避光温育15 min。加入50 μL终止液后立刻于酶标仪450 nm波长下检测各孔吸光度值,并绘制标准曲线,计算样本中IL-1β、TNF-α、TGF-β1含量。

免疫组织化学法检测大鼠胃组织CDX2蛋白表达:取每组3只大鼠包埋好的蜡块进行切片(4 μm),脱蜡、水化、柠檬酸抗原修复后予以血清封闭,于4℃下孵育CDX2一抗(1:200)过夜。加入二抗(1:200)室温孵育30 min,PBS溶液洗涤3次。加

DAB及苏木精复染液,最后进行脱水、封片。使用数字病理扫描仪采集图片,以Image J软件分析CDX2阳性表达面积,阳性面积比(%)=阳性面积÷组织总面积×100%。

实时荧光定量PCR法检测大鼠胃组织AMACR、性别决定区Y框蛋白2(SOX2)、尾型同源盒转录因子1(CDX1)、Ki67、RIPK1、RIPK3、MLKL、半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-8、Caspase-3、Caspase-7 mRNA表达水平:取各组3只大鼠冻存的胃组织15 mg,制成组织匀浆,采用RNA快速提取试剂盒提取总RNA,经反转录得到cDNA,加入相应引物并按照试剂说明书进行PCR扩增。反应体系:2×SYBR预混液5 μL,上、下游引物各0.2 μL,样本4.6 μL。反应条件:95℃预变性30 s;95℃变性5 s,60℃退火30 s,循环40次。以GAPDH为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目的基因的相对表达量。引物序列见表1。

Western blot法检测大鼠胃组织CDX2、AMACR、p-RIPK1、RIPK1、p-RIPK3、RIPK3、p-MLKL、MLKL、Caspase-8、Caspase-3蛋白表达水平:剪取每组3只大鼠胃组织各20 mg,加入RIPA、蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂充分裂解,置于组织匀浆机研磨,4℃离心15 min,收集组织上清。随后用BCA法测定蛋白浓度。经SDS-PAGE凝胶电泳、转印到PVDF膜、室温下用快速封闭液或5%脱脂牛奶封闭后,将膜置于稀释后的一抗CDX2(1:2 000)、AMACR(1:2 000)、p-RIPK1(1:2 000)、RIPK1(1:2 000)、p-RIPK3(1:2 000)、RIPK3(1:2 000)、p-MLKL(1:1 000)、MLKL(1:2 000)、Caspase-8(1:1 000)、Caspase-3(1:1 000)、GAPDH(1:5 000)中4℃孵育过夜。次日进行3次TBST溶液漂洗后加入二抗(1:5 000),室温孵育60 min。洗去二抗后,进行显影,采用Image J软件分析条带灰度值。以目标蛋白与GAPDH内参蛋白条带灰度值的比值作为目标蛋白的相对表达量。

1.6 统计学处理

采用SPSS26.0软件进行统计学分析,使用GraphPad Prism9.0软件进行制图。数据满足正态分布,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,方差齐,体质量及增长率及平均日进食量的组间比较用两因素重复测量的方差分析,其他数据组间比较用单因素方差分析,进一步两两比较用SNK检验。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义的标准。

表1 引物序列
Table 1 Primer sequences

基因	序列(5'→3')	产物长度/bp
AMACR	上游 ATGCGAACATGGTGGGAAGGA	137
	下游 TGCGGTCTTGTAGGTTGTGT	
SOX2	上游 AGTGGTACGTTAGGCGCTTC	167
	下游 TTTTTCATCCCCGGAGTCT	
CDX1	上游 GCCTCAACTTTGCTAGCCCT	82
	下游 TGCCCAGTCTTGATGGCTTT	
Ki67	上游 ATCAGGTGCAGAAATCTCG	118
	下游 TGGCTTAGGTTCAATTGTCC	
RIPK1	上游 TCTTGGTGTGGCTTCCTT	150
	下游 GTGGGCTTTGTGTTGATGT	
RIPK3	上游 CACTCCCCAAATTCCACA	104
	下游 TTCCATCTCCCTGATTCCT	
MLKL	上游 GGTCCCACAAGATTTCCA	162
	下游 CCAACACTTTCGGCCTT	
Caspase-8	上游 GCAAGTCAAATCCATGAGG	126
	下游 TTCCTTCCCATCCGTTT	
Caspase-3	上游 TGGACAACAACGAAACCTC	140
	下游 ACACAAGCCCATTTTCAGG	
Caspase-7	上游 GAACCGTGCTCCCTTGT	55
	下游 CTACCCTGCCTTGCTATC	
GAPDH	上游 GGCACAGTCAAGGCTGAGAATG	143
	下游 ATGGTGGTGAAGACGCCAGTA	

注:AMACR为 α -甲基酰基辅酶A消旋酶,SOX2为性别决定区Y框蛋白2,CDX1为尾型同源盒转录因子1,RIPK为受体相互作用蛋白激酶,MLKL为混合谱系激酶结构域样蛋白,Caspase为半胱氨酸蛋白酶。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况比较

在造模期间,空白组大鼠精神状态良好,反应灵敏;模型组大鼠则精神萎靡,毛发干枯,并出现食欲不振症状。干预第3周起,与空白组比较,模型组大鼠体质量增长率和平均日进食量均降低($P<0.01$)。干预第4周起,与模型组比较,电针组大鼠体质量增长率和平均日进食量升高($P<0.01$, $P<0.05$);非穴组差异无统计学意义。第8周干预结束后,模型组和非穴组大鼠体质量增长率和平均日进食量均低于空白组和电针组($P<0.01$)。见图1。

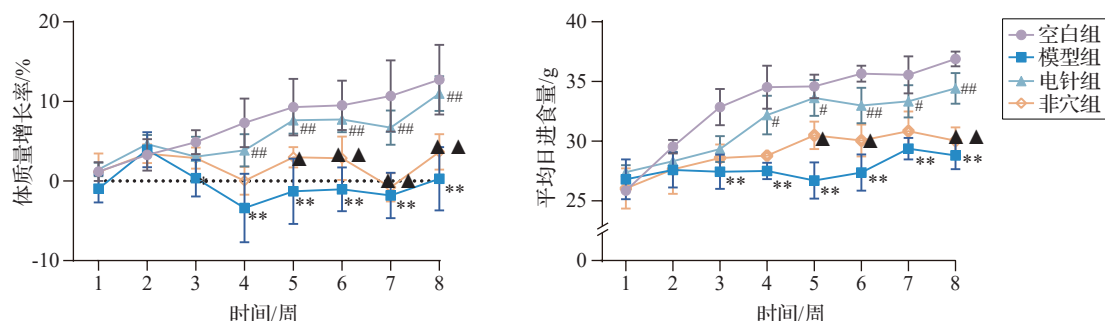
2.2 电针对GPL大鼠胃黏膜病理情况的影响

HE染色结果显示,空白组大鼠胃黏膜上皮腺体结构完整,排列紧密,形状规则;与空白组相比,模型组大鼠腺腔开口变深,腺体萎缩明显,出现空泡样变,并且基底部出现黏液湖改变,黏膜肌层厚度增加;电针组大鼠胃黏膜腺体排列较为整齐,腺体萎缩、肠上皮化生等病变程度均较模型组有所改善;与电针组相比,非穴组大鼠胃黏膜组织腺体排列仍呈紊乱状态,病理组织学恢复情况较差。

AB-PAS染色结果显示,模型组大鼠胃黏膜组织可见明显的局部蓝染灶,表明胃黏膜上皮细胞被肠型上皮细胞替代,分泌酸性黏液,提示出现肠上皮化生;与模型组相比,电针组大鼠胃黏膜上皮细胞蓝染面积减少,肠上皮化生程度得到改善;与电针组相比,非穴组大鼠肠上皮化生病变未缓解,仍持续存在。见图2。

2.3 电针对GPL大鼠血清炎症因子含量的影响

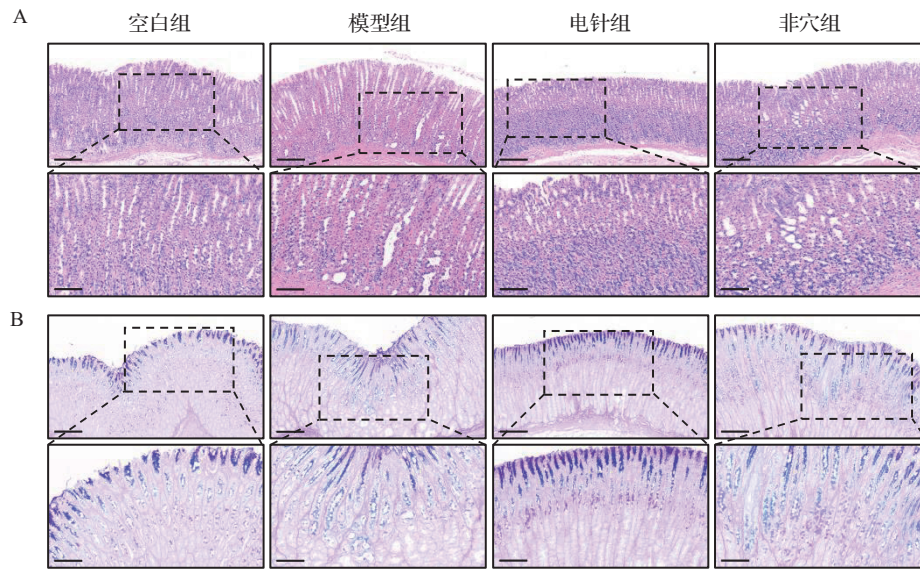
ELISA结果显示,与空白组相比,模型组大鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、TGF- β 1含量升高($P<0.01$)。而与模型组相比,电针组大鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、TGF- β 1含量降低($P<0.05$, $P<0.01$);非穴组大鼠血清IL-1 β 含量降低($P<0.01$)。与电针组相比,非



注:与同时点空白组相比,** $P<0.01$;与同时点模型组相比,# $P<0.05$,## $P<0.01$;与同时点电针组相比,^ $P<0.05$,^^ $P<0.01$ 。

图1 各组大鼠体质量增长率及平均日进食量比较($\bar{x}\pm s$,6只鼠/组)

Fig. 1 Comparison of weight growth rate and average daily food intake of rats in the 4 groups ($\bar{x}\pm s$, 6 rats/group)



注:A为HE染色,B为AB-PAS染色。上排图片标尺=200 μm ,下排图片标尺=100 μm ,下排图片为上排图片方框处的放大图。

图2 各组大鼠胃组织病理学变化比较 (HE染色、AB-PAS染色)

Fig. 2 Comparison of pathological changes in gastric tissues of rats in the 4 groups (HE staining and AB-PAS staining)

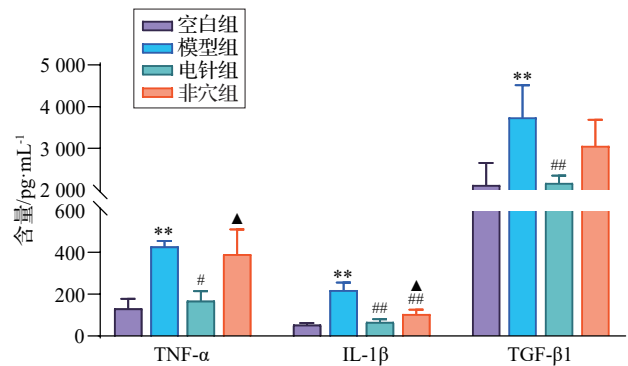
穴组大鼠血清中 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 含量升高 ($P < 0.05$)。见图3。

2.4 电针对GPL大鼠胃组织CDX2蛋白阳性表达的影响

与空白组相比,模型组大鼠胃黏膜CDX2蛋白阳性表达增加 ($P < 0.01$)。与模型组相比,电针组大鼠胃黏膜CDX2蛋白阳性表达减少 ($P < 0.01$);非穴组大鼠胃黏膜CDX2蛋白阳性表达无统计学意义。与电针组比较,非穴组大鼠胃黏膜CDX2蛋白阳性表达增加 ($P < 0.01$)。见图4。

2.5 电针对GPL大鼠胃组织Ki67、AMACR、SOX2、CDX1、RIPK1、RIPK3、MLKL、Caspase-3、Caspase-7及Caspase-8 mRNA表达水平的影响

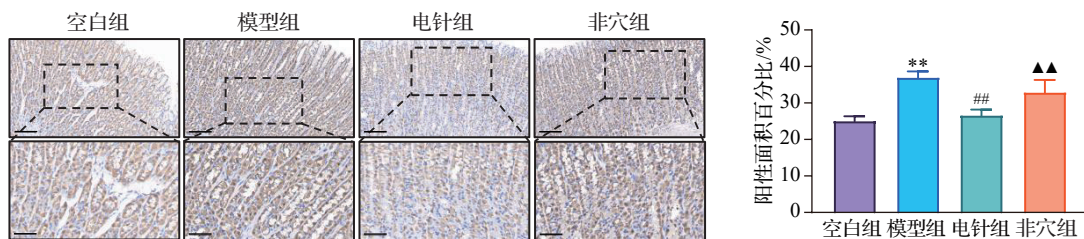
与空白组相比,模型组大鼠胃黏膜组织中Ki67、AMACR、CDX1、RIPK1、RIPK3、MLKL mRNA表达水平升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$);而



注: $\text{TNF-}\alpha$ 为肿瘤坏死因子 α , $\text{IL-1}\beta$ 为白细胞介素 1β , $\text{TGF-}\beta 1$ 为转化生长因子 $\beta 1$ 。与空白组相比, $**P < 0.01$;与模型组相比, $\#P < 0.05$, $##P < 0.01$;与电针组相比, $\Delta P < 0.05$ 。

图3 各组大鼠血清炎症因子含量比较 ($\bar{x} \pm s$, 4只鼠/组)

Fig. 3 Comparison of serum contents of inflammatory factors of rats in the 4 groups ($\bar{x} \pm s$, 4 rats/group)



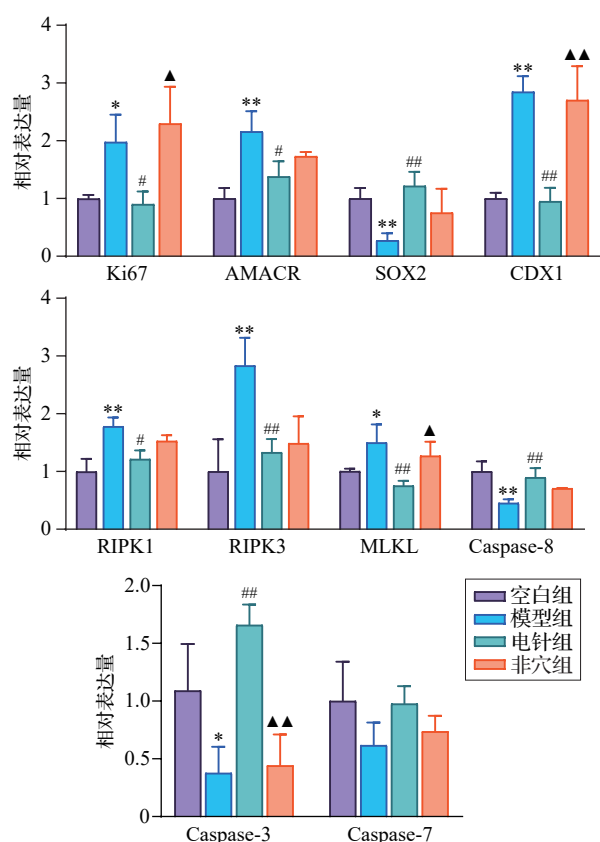
注:CDX2为尾型同源盒转录因子2。下排图片为上排图片中方框处的放大图,上排图片标尺=100 μm ,下排图片标尺=50 μm 。

与空白组相比, $**P < 0.01$;与模型组相比, $##P < 0.01$;与电针组相比, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

图4 各组大鼠胃黏膜组织CDX2阳性表达比较 (免疫组织化学染色, $\bar{x} \pm s$, 3只鼠/组)

Fig. 4 Comparison of positive expression of CDX2 in gastric tissue of rats in the 4 groups (immunohistochemistry, $\bar{x} \pm s$, 3 rats/group)

SOX2、Caspase-3、Caspase-8 mRNA 表达水平降低 ($P<0.01$, $P<0.05$); Caspase-7 mRNA 表达水平差异无统计学意义。与模型组相比,电针组大鼠胃黏膜组织中 Ki67、AMACR、CDX1、RIPK1、RIPK3、MLKL mRNA 表达水平下降 ($P<0.05$, $P<0.01$), SOX2、Caspase-3、Caspase-8 mRNA 表达水平则上升 ($P<0.01$), Caspase-7 mRNA 表达水平有上升趋势,但差异无统计学意义;非穴组以上指标差异均无统计学意义。与电针组相比,非穴组大鼠胃黏膜组织 Ki67、CDX1、MLKL mRNA 表达水平升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), Caspase-3 mRNA 表达水平下降 ($P<0.01$)。见图 5。



注:AMACR为 α -甲基酰基辅酶A消旋酶,SOX2为性别决定区Y框蛋白2,CDX1为尾型同源盒转录因子1,RIPK为受体相互作用蛋白激酶,MLKL为混合谱系激酶结构域样蛋白,Caspase为半胱氨酸蛋白酶。与空白组相比,* $P<0.05$,

** $P<0.01$;与模型组相比,# $P<0.05$,## $P<0.01$;

与电针组相比,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$ 。

图5 各组大鼠胃黏膜组织中 Ki67、AMACR、SOX2、CDX1、RIPK1、RIPK3、MLKL、Caspase-8、Caspase-3、Caspase-7 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$, 3只鼠/组)

Fig. 5 Comparison of mRNA expression levels of Ki67, AMACR, SOX2, CDX1, RIPK1, RIPK3, MLKL, Caspase-8, Caspase-3 and Caspase-7 in gastric tissue of rats in the 4 groups ($\bar{x}\pm s$, 3 rats/group)

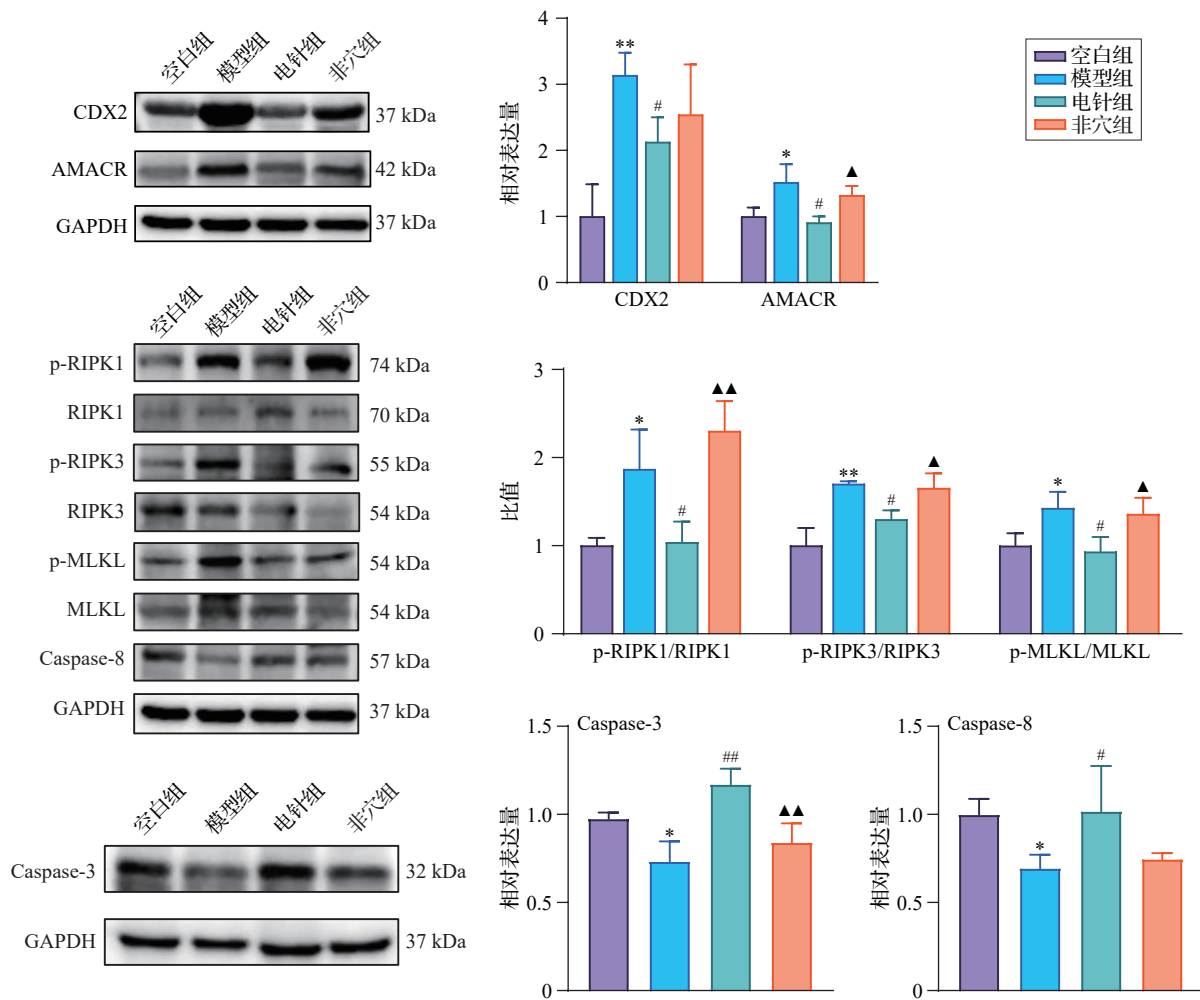
2.6 电针对GPL大鼠胃组织中CDX2、AMACR及RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路、凋亡通路相关蛋白表达水平的影响

与空白组相比,模型组大鼠胃组织CDX2、AMACR蛋白表达水平及p-RIPK1/RIPK1、p-RIPK3/RIPK3、p-MLKL/MLKL比值升高 ($P<0.01$, $P<0.05$), Caspase-8、Caspase-3蛋白表达水平降低 ($P<0.05$)。与模型组相比,电针组大鼠胃组织中CDX2、AMACR蛋白表达水平及p-RIPK1/RIPK1、p-RIPK3/RIPK3、p-MLKL/MLKL比值降低 ($P<0.05$), Caspase-8、Caspase-3蛋白表达水平升高 ($P<0.05$, $P<0.01$),非穴组以上指标差异均无统计学意义。与电针组相比,非穴组大鼠胃组织中AMACR蛋白表达水平及p-RIPK1/RIPK1、p-RIPK3/RIPK3、p-MLKL/MLKL比值升高 ($P<0.05$), Caspase-3蛋白表达水平降低 ($P<0.01$)。见图6。

3 讨论

GPL归属于中医学“胃痛”“胃脘痛”范畴,其临床症状包括胃脘胀痛、痞满、嗳气等,核心病机为本虚标实^[19],脾虚为本,瘀毒为标^[20]。针灸具有补虚泻实、疏通经络的作用。中脘为胃之募穴,根据“经脉所过,主治所及”的治疗原则,可治疗各种胃痛、腹胀、呕吐、呃逆等脾胃疾患。足三里为足阳明胃经的合穴,也是胃之下合穴。《灵枢·邪气脏腑病形》中指出:“胃病者,腹胀,胃脘当心而痛,上支两胁,膈咽不通,饮食不下,取之三里也。”临床研究显示,选取“中脘”“足三里”合募配穴,可协同增效,直达病所,对增强胃动力,改善慢性萎缩性胃炎伴胃黏膜细胞肠上皮化生患者临床症状有显著疗效^[9,21-22]。动物实验研究亦表明,针灸可以减轻胃黏膜炎性反应,调节相关细胞因子的表达水平,改善胃黏膜细胞凋亡失衡,抑制细胞的异常增殖,从而延缓胃黏膜的恶化过程^[23-26]。本研究采用GPL经典造模方式,即MNNG自由饮用联合饥饱失常法复制GPL大鼠模型^[17],造模第12周可见大鼠胃黏膜腺体萎缩伴有肠化生病理改变,证明GPL大鼠模型复制成功;经过8周电针“足三里”“中脘”干预后,GPL大鼠精神状态、体质量增长率、平均日进食量均有不同程度的改善,病理结果显示,胃黏膜萎缩和肠化病变程度有所恢复,与既往文献^[27]报道一致。

CDX1、CDX2为肠道特异性转录因子,而SOX2、CDX2之间存在负调节关系,SOX2下调导



注:CDX2为尾型同源盒转录因子,AMACR为 α -甲基酰基辅酶A消旋酶,RIPK为受体相互作用蛋白激酶,MLKL为混合谱系激酶结构域样蛋白,Caspase为半胱氨酸蛋白酶。与空白组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组相比,# $P<0.05$,## $P<0.01$;与电针组相比,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$ 。

图6 各组大鼠胃黏膜组织中CDX2、AMACR及RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路、凋亡通路相关蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$,3只鼠/组)

Fig. 6 Comparison of expression levels of CDX2, AMACR, RIPK1/RIPK3/MLKL signaling pathway and apoptosis pathway-related proteins in gastric tissue of rats in the 4 groups ($\bar{x}\pm s$, 3 rats/group)

致胃腺体正常分化能力丧失,CDX1、CDX2过表达驱动肠上皮分化^[28-29]。Ki67为细胞增殖的核心标志物,其表达升高表明胃黏膜修复发生异常^[30]。AMACR参与细胞代谢过程^[31],可为异常细胞增殖和存活提供条件。本研究中免疫组织化学、实时荧光定量PCR和Western blot结果显示,GPL模型组大鼠CDX1、CDX2、Ki67、AMACR mRNA或蛋白表达水平较空白组升高,而电针组大鼠上述指标表达均下降且SOX2 mRNA表达升高,表明电针干预可抑制胃黏膜恶性转化的分子标志物(包括CDX1、CDX2、Ki67、AMACR)表达,恢复维持胃上皮特征的关键因子(SOX2)表达,且病理结果表明,电针“足三里”“中脘”有效改善了GPL大鼠的胃黏膜损

伤程度,可一定程度延缓GPL的恶性进展。

长期慢性非可控性炎症反应是肿瘤发生的核心驱动因素,而GPL是胃“炎-癌”转化的关键点,是阻断胃癌发生的关键窗口^[32]。GPL的恶性转化与慢性炎症反应长期刺激导致的胃黏膜稳态失衡密切相关,IL-1 β 、IL-6、IL8和TNF- α 等炎症因子参与其中^[33]。本研究结果表明,模型组大鼠血清TNF- α 、IL-1 β 、TGF- β 1炎症因子水平较空白组大鼠升高,而电针组大鼠血清TNF- α 、IL-1 β 、TGF- β 1表达均降低,提示电针治疗GPL的机制与抑制炎症反应有关。

坏死性凋亡是一种可调控的细胞死亡,表现出细胞坏死样形态,可由Fas、TNF和TRAIL等受体

及DNA损伤等多种刺激激活^[34],通过释放损伤相关分子模式、细胞因子和趋化因子等,形成炎性的免疫微环境,驱动肿瘤的发生^[35]。在细胞凋亡受阻、Caspase-8活性受到抑制时,细胞会发生坏死性凋亡^[36],其核心机制依赖于激酶活性的RIPK1磷酸化,招募RIPK3使得RIPK1/RIPK3坏死小体形成,并通过分子间磷酸化作用触发RIPK3自磷酸化^[37]。活化的RIPK3进一步募集其底物MLKL并对其磷酸化,促使MLKL寡聚化和膜易位,破坏膜完整性^[38],引发细胞渗透压失衡、细胞肿胀及膜破裂,引起细胞坏死性凋亡^[39]。因此,RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路的调控与坏死性凋亡密切相关。坏死性凋亡又与慢性炎症反应和黏膜屏障破坏有着密切联系,慢性炎症刺激、幽门螺杆菌感染、化学致癌物均会引发细胞坏死性凋亡^[40]。坏死性凋亡的异常激活会导致胃腺细胞过度损失,引起胃黏膜萎缩、肠上皮化生^[41]。因此,坏死性凋亡能够促进胃黏膜细胞“炎-癌”恶性转化,抑制坏死性凋亡可能是GPL治疗的潜在靶点。本研究实验结果显示,模型组大鼠胃黏膜组织中RIPK1磷酸化蛋白水平明显升高,p-RIPK1/RIPK1比值上升,证实RIPK1被激活;p-RIPK3/RIPK3比值上升,说明RIPK3被招募至坏死小体,并实现自磷酸化;p-MLKL/MLKL比值升高,同时Caspase-8蛋白表达水平降低,表明在GPL大鼠胃黏膜中细胞坏死性凋亡途径被强烈激活。而电针干预后,RIPK1/RIPK3/MLKL通路关键蛋白表达水平显著降低,说明电针可以抑制RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路的异常激活,进而抑制GPL大鼠胃黏膜坏死性凋亡的发生。

细胞死亡方式的转换在炎症反应的起始、放大和慢性化过程中至关重要,决定“炎-癌”转化进程^[42]。坏死性凋亡与细胞凋亡是不同的细胞死亡方式,二者的转换是炎症免疫稳态维持的重要机制^[43]。Caspase-3、Caspase-7作为凋亡执行的关键分子,其表达升高可激活细胞凋亡程序中的上下游机制^[44]。在本研究中模型组大鼠Caspase-3 mRNA和蛋白表达水平降低、Caspase-7 mRNA表达水平有下降趋势,而电针组则表达升高。以上结果提示GPL大鼠胃黏膜细胞出现凋亡抑制,促使细胞死亡模式向坏死性凋亡转化,促进GPL恶性进展;而电针干预可促进GPL细胞凋亡,抑制其坏死性凋亡,改善炎性免疫微环境。

综上所述,电针“足三里”“中脘”能够改善GPL大鼠胃黏膜病变,其机制可能与减少炎症因子的释

放,抑制RIPK1/RIPK3/MLKL通路激活,减轻胃黏膜上皮细胞坏死性凋亡有关。本研究为电针治疗GPL提供了实验依据和临床转化基础。然而,电针治疗GPL的机制复杂,是否有其他细胞死亡方式参与其中,有待进一步深入探究。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] CORREA P, PIAZUELO M B. The gastric precancerous cascade[J]. J Digest Dis, 2012, 13(1): 2-9.
- [2] FOX J G, WANG T C. Inflammation, atrophy, and gastric cancer[J]. J Clin Invest, 2007, 117(1): 60-69.
- [3] BOCKERSTETT K A, DIPAOLO R J. Regulation of gastric carcinogenesis by inflammatory cytokines [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2017, 4(1): 47-53.
- [4] CAO Y, WANG D C, MO G Y, et al. Gastric precancerous lesions: occurrence, development factors, and treatment[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1226652.
- [5] 王萍, 李鹏, 陈紫珏, 等. 中国整合胃癌前病变临床管理指南[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(3): 163-183.
WANG P, LI P, CHEN Y X, et al. Chinese integrated guideline on clinical management of gastric precancerous conditions and lesions (in Chinese) [J]. China Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Digestive Diseases, 2022, 30(3): 163-183.
- [6] 王佳佳, 杨玲玲, 姚合梅. 针刺联合穴位贴敷治疗脾胃虚寒型慢性萎缩性胃炎的疗效观察及对胃肠激素和炎症因子的影响[J]. 上海针灸杂志, 2024, 43(12): 1325-1330.
WANG J J, YANG L L, YAO H M. Observation on the efficacy of acupuncture plus acupoint application for chronic atrophic gastritis of deficiency cold of the spleen and stomach pattern and its effect on gastrointestinal hormones and inflammatory factors (in Chinese) [J]. Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion, 2024, 43(12): 1325-1330.
- [7] 周炜, 李玉潇, 张艺璇, 等. 经络诊察取穴法针刺治疗慢性萎缩性胃炎疗效观察[J]. 中国针灸, 2020, 40(9): 928-932.
ZHOU W, LI Y X, ZHANG Y X, et al. Acupuncture based on meridian diagnosis for chronic atrophic gastritis (in Chinese)[J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2020, 40(9): 928-932.
- [8] 曹雯, 张靖娟, 林晨辉, 等. 隔姜灸治疗慢性萎缩性胃炎的临床研究[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(8): 950-953.
CAO W, ZHANG J J, LIN C H, et al. Clinical study of ginger-partitioned moxibustion for chronic atrophic gastritis (in Chinese) [J]. Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion, 2021, 40(8): 950-953.
- [9] 荣华, 付永民, 杜旭. 丹石健脾汤联合针灸治疗慢性萎缩性胃炎胃癌前病变43例[J]. 环球中医药, 2023, 16(4): 765-768.
RONG H, FU Y M, DU X. Danshi Jianpi decoction combined with acupuncture and moxibustion in the treatment

- of 43 cases of precancerous lesions of chronic atrophic gastritis (in Chinese)[J]. *Global Traditional Chinese Medicine*, 2023, 16(4): 765-768.
- [10] 李知行, 张海华, 王丹萍, 等. 针灸治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制研究进展[J]. *中国针灸*, 2016, 36(10): 1117-1120.
- LI Z X, ZHANG H H, WANG D P, et al. Research progress on mechanism of acupuncture for chronic atrophic gastritis (in Chinese)[J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2016, 36(10): 1117-1120.
- [11] KHAN I, YOUSIF A, CHESNOKOV M, et al. A decade of cell death studies: breathing new life into necroptosis[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 220: 107717.
- [12] 郭齐宁, 裴莉, 于龙臣, 等. 坏死性凋亡在消化道恶性肿瘤中的研究进展[J]. *中国现代普通外科进展*, 2025, 28(1): 45-49.
- GUO Q N, PEI L, YU L C, et al. Research progress of necroptosis in gastrointestinal malignant tumors (in Chinese)[J]. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*, 2025, 28(1): 45-49.
- [13] QIN X, MA D, TAN Y X, et al. The role of necroptosis in cancer: a double-edged sword? [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer*, 2019, 1871(2): 259-266.
- [14] CHOI M E, PRICE D R, RYTER S W, et al. Necroptosis: a crucial pathogenic mediator of human disease [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(15): e128834.
- [15] WELZ P S, WULLAERT A, VLANTIS K, et al. FADD prevents RIP3-mediated epithelial cell necrosis and chronic intestinal inflammation [J]. *Nature*, 2011, 477 (7364): 330-334.
- [16] JIAO D, CAI Z, CHOKSI S, et al. Necroptosis of tumor cells leads to tumor necrosis and promotes tumor metastasis [J]. *Cell Research*, 2018, 28(8): 868-870.
- [17] 郑嘉怡, 赵自明, 潘华峰, 等. 胃癌前病变脾虚证大鼠胃黏膜病变的病理与超微结构研究[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5): 1730-1735.
- ZHENG J Y, ZHAO Z M, PAN H F, et al. Study on the pathologic structure and ultrastructure of stomach mucosal disease in precancerous lesions of gastric carcinoma rats with spleen-deficiency syndrome (in Chinese)[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2018, 33(5): 1730-1735.
- [18] 李忠仁. 实验针灸学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 351.
- LI Z R. *Experimental acupuncturology* (in Chinese) [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2003: 351.
- [19] 李丛煌. 胃癌前病变未病干预指南(2023年)[J]. *中华中医药杂志*, 2025, 40(9): 4549-4553.
- LI C H. Guidelines for intervention in the prevention of gastric carcinoma precancerous lesions (2023) (in Chinese) [J]. *Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 30(3): 163-183.
- [20] 潘华峰, 刘友章, 王超, 等. 慢性萎缩性胃炎虚瘀毒病机及健脾化瘀解毒干预的探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(5): 1236-1238.
- PAN H F, LIU Y Z, WANG C, et al. Discussion of pathogenesis of CAG and intervention of invigorating spleen, removing blood stasis and relieving toxin method (in Chinese) [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2012, 27(5): 1236-1238.
- [21] 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.
- ZHANG D, YUAN X X, WANG B Y, et al. Clinical observation of moxibustion at He-sea and front-mu points for chronic atrophic gastritis (in Chinese)[J]. *Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion*, 2017, 36(12): 1401-1405.
- [22] 王荟清, 许可可, 戴明. 脾胃老十针治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生的临床效果[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(33): 106-109.
- WANG H Q, XU K K, DAI M. Effect of “experienced ten needles for spleen and stomach” for chronic atrophic gastritis with intestinal Metaplasia (in Chinese) [J]. *China Medical Herald*, 2018, 15(33): 106-109.
- [23] HE Q D, HUANG Y P, ZHU L B, et al. Difference of liver and kidney metabolic profiling in chronic atrophic gastritis rats between acupuncture and moxibustion treatment [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 6030929.
- [24] 钟欢, 黎铭玉, 舒文娜, 等. 针刺与艾灸对慢性萎缩性胃炎大鼠环氧合酶-2和炎症相关因子的影响差异研究[J]. *中华中医药杂志*, 2022(4): 2246-2250.
- ZHONG H, LI M Y, SHU W N, et al. Difference research on effect of acupuncture and moxibustion on cyclooxygenase-2 and inflammation-related factors in rats with chronic atrophic gastritis (in Chinese)[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2022(4): 2246-2250.
- [25] 周巍, 杨青, 舒文娜, 等. 艾灸与针刺对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜细胞凋亡及NF- κ B、Bcl-2基因表达的影响[J]. *针刺研究*, 2021, 46(4): 284-288.
- ZHOU W, YANG Q, SHU W N, et al. Effect of moxibustion and acupuncture on gastric mucosal cell apoptosis and expression of NF- κ B, Bcl-2 in chronic atrophic gastritis rats (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2021, 46(4): 284-288.
- [26] 金佳燕, 钟欢, 刘倩, 等. 不同针灸方法对慢性萎缩性胃炎大鼠“足三里”穴区局部梅克尔细胞标记物及神经肽表达的影响[J]. *针刺研究*, 2022, 47(3): 203-208.
- JIN J Y, ZHONG H, LIU Q, et al. Comparison of stimulation-induced local changes of expression of local Meckel cell-related proteins and neuropeptides and number of mast cells among acupuncture and moxibustion alone or in combination in chronic atrophic gastritis rats (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2022, 47(3): 203-208.
- [27] 袁星星, 王炳予, 刘长发, 等. 合募配穴对慢性萎缩性胃炎大鼠PGI、PGII、PGR及G-17的影响[J]. *时珍国医国药*,

- 2016, 27(2): 496-498.
- YUAN X X, WANG B Y, LIU C F, et al. Effects of He-Mu acupoint combination on PGI, PGII, PGR and G-17 in rats with chronic atrophic gastritis (in Chinese)[J]. Journal of Lishizhen Traditional Chinese Medicine, 2016, 27(2): 496-498.
- [28] ALMEIDA R, SILVA E, SANTOS-SILVA F, et al. Expression of intestine-specific transcription factors, CDX1 and CDX2, in intestinal metaplasia and gastric carcinomas[J]. The Journal of Pathology, 2003, 199(1): 36-40.
- [29] NIU H, JIA Y, LI T, et al. SOX2 inhibition promotes promoter demethylation of CDX2 to facilitate gastric intestinal metaplasia[J]. Digestive Diseases and Sciences, 2017, 62(1): 124-132.
- [30] ZHANG S X, TIAN W, LIU Y L, et al. Mechanism of N-Methyl-N-Nitroso-Urea-induced gastric precancerous lesions in mice[J]. Journal of Oncology, 2022, 2022: 3780854.
- [31] ZHOU M, CHINNAIYAN A M, Kleer C G, et al. Alpha-Methylacyl-CoA racemase: a novel tumor marker over-expressed in several human cancers and their precursor lesions[J]. Am J Surg Pathol, 2002, 26(7): 926.
- [32] 刘伟, 倪家慧, 张丹, 等. 中医药调控胃“炎癌转化”癌前微环境的思考与策略[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(4): 1431-1435.
- LIU W, NI J H, ZHANG D, et al. Thinking and strategy of traditional Chinese medicine in regulating the precancerous microenvironment of gastric ‘inflammation-cancer transformation’ (in Chinese)[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2023, 38(4): 1431-1435.
- [33] BOCKERSTETT K A, DIPAOLO R J. Regulation of gastric carcinogenesis by inflammatory cytokines[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2017, 4(1): 47-53.
- [34] DHURIYA Y K, SHARMA D. Necroptosis: a regulated inflammatory mode of cell death[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 199.
- [35] ZHU G W, YE J X, HUANG Y J, et al. Receptor-interacting protein-1 promotes the growth and invasion in gastric cancer[J]. Int J Oncol, 2016, 48(6): 2387-2398.
- [36] 石坤男, 覃夏, 王红阳, 等. 坏死性凋亡研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2020, 47(7): 561-573.
- SHI S N, QIN X, WANG H Y, et al. Research progress in necroptosis (in Chinese)[J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2020, 47(7): 561-573.
- [37] HU S P, CHANG X X, ZHU H B, et al. PI3K mediates tumor necrosis factor induced-necroptosis through initiating RIP1-RIP3-MLKL signaling pathway activation [J]. Cytokine, 2020, 129: 155046.
- [38] MURPHY J M, CZABOTAR P E, HILDEBRAND J M, et al. The pseudokinase MLKL mediates necroptosis via a molecular switch mechanism[J]. Immunity, 2013, 39(3): 443-453.
- [39] MARTINEZ-OSORIO V, ABDELWAHAB Y, ROS U. The many faces of MLKL, the executor of necroptosis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12): 10108.
- [40] CUI G L, YUAN A P, LI Z F. Occurrences and phenotypes of RIPK3-positive gastric cells in helicobacter pylori infected gastritis and atrophic lesions [J]. Dig Liver Dis, 2022, 54(10): 1342-1349.
- [41] CUI G L, YUAN Y B, WANG Y N, et al. The expression of RIPK3 is associated with cell turnover of gastric mucosa in the mouse and human stomach[J]. J Mol Histol, 2021, 52(4): 849-857.
- [42] PASPARAKIS M, VANDENABEELE P. Necroptosis and its role in inflammation [J]. Nature, 2015, 517(7534): 311-320.
- [43] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(5): 1106-1121.
- [44] MCCOMB S, CHAN P K, GUINOT A, et al. Efficient apoptosis requires feedback amplification of upstream apoptotic signals by effector caspase-3 or-7 [J]. Sci Adv, 2019, 5(7): eaau9433.

收稿日期:2025-05-31 修回日期:2025-09-09

网络首发:2026-02-14

编辑:徐晖