

# 美洲大蠊提取物对慢性萎缩性胃炎大鼠TLR4/NF-κB信号通路的影响

周威, 袁星星

周威, 大庆市第四医院消化科 黑龙江省大庆市 163712

袁星星, 黑龙江省中医药科学院南岗分院消化科 黑龙江省哈尔滨市 150001

周威, 主治医师, 主要研究消化系统恶性肿瘤的预防与治疗.

作者贡献分布: 课题设计、研究过程操作及论文写作均由周威完成; 研究所用试剂、分析工具及数据分析由袁星星完成.

通讯作者: 周威, 主治医师, 163712, 黑龙江省大庆市让胡路区中央大街198号, 大庆市第四医院消化科.  
zhouwei198513@163.com  
电话: 0459-5592350

收稿日期: 2017-05-03  
修回日期: 2017-06-01  
接受日期: 2017-06-12  
在线出版日期: 2017-07-28

## Effect of *Periplaneta americana* extract on TLR4/NF-κB signaling pathway in gastric mucosa of rats with chronic atrophic gastritis

Wei Zhou, Xing-Xing Yuan

Wei Zhou, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Daqing, Daqing 163712, Heilongjiang Province, China

Xing-Xing Yuan, Department of Gastroenterology, Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Wei Zhou, Attending Physician, Department of Gastroenterology, the Fourth Hospital of Daqing, 198 Zhongyang Avenue, Ranghulu District, Daqing 163712, Heilongjiang Province, China. zhouwei198513@163.com

Received: 2017-05-03  
Revised: 2017-06-01

Accepted: 2017-06-12

Published online: 2017-07-28

### Abstract

#### AIM

To investigate the effect of *Periplaneta americana* extract in rats with chronic atrophic gastritis and the influence on the Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor-κB (NF-κB) signaling pathway.

#### METHODS

Sixty SD rats were randomly divided into a control group, a model group, a vitacoenzyme group, and three *Periplaneta americana* extract groups (low-, medium- and high-dose groups). Chronic atrophic gastritis was induced in rats of all the groups except the control group by the *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine method. Pathological changes in the gastric mucosa were observed by optical microscopy, enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of serum inflammatory factors tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-1β (IL-1β), and the expression of TLR4, myeloid differentiation factor 88 (MyD88), and NF-κB p65 proteins in the gastric mucosa was detected by Western blot.

#### RESULTS

In rats of the model group, the gastric mucosa was atrophic, the glandular cavity was dilated, the number of glands was reduced, the arrangement of glands was disordered, and lymphocytes were observed in the stroma. These findings suggested that chronic atrophic

#### 背景资料

Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号通路在慢性萎缩性胃炎的发生与发展中发挥着重要的作用, 而研究发现, 康复新液可以促进上皮细胞的再生, 保护胃黏膜细胞. 因此本研究通过运用康复新液的主要成分, 探讨其对萎缩性胃炎的具体作用机制.

#### 同行评议者

王志荣, 教授, 主任医师, 同济大学附属同济医院消化内科

■ 研究前沿

世界卫生组织将慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)伴肠上皮化生和不典型增生定义为胃癌癌前病变,因此有效的逆转及阻断CAG的发生及发展是降低胃癌发生的关键环节,也是目前临床研究的重点。

gastritis was successfully induced. After *Periplaneta americana* extract intervention, the changes in the gastric mucosa were improved compared with the model group, with the high-dose group having the most obvious improvement. The levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$  and the expression of TLR4, MyD88, and NF- $\kappa$ B p65 proteins in the model group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.01$ ). After drug intervention, the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$  and the expression of TLR4, MyD88, and NF- $\kappa$ B p65 proteins were significantly decreased in the vitacoenzyme group ( $P < 0.05$ ), low-dose *Periplaneta americana* extract group ( $P < 0.05$ ), medium-dose *Periplaneta americana* extract group ( $P < 0.01$ ), and high-dose *Periplaneta americana* extract group ( $P < 0.01$ ) compared with the model group.

CONCLUSION

*Periplaneta americana* extract can significantly improve the changes in the gastric mucosa of CAG rats and reduce serum inflammatory factors, and the underlying mechanism may be associated with reducing the expression of TLR4, MyD88, and NF- $\kappa$ B p65 proteins and inhibiting the activation of the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: *Periplaneta americana* extract; Chronic atrophic gastritis; TLR4/NF- $\kappa$ B; Mechanism

Zhou W, Yuan XX. Effect of *Periplaneta americana* extract on TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in gastric mucosa of rats with chronic atrophic gastritis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(21): 1945-1951 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1945.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i21.1945>

摘要

目的

探讨美洲大蠊提取物对慢性萎缩性胃炎大鼠的疗效及对Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路的影响。

方法

将60只清洁级SD大鼠随机分为6组: 正常对照组, 模型组, 维酶素组以及美洲大蠊提取物组(低、中、高剂量组), 通过N-甲基-N'-硝基-N'-亚硝基胍法干预制造慢性萎缩性胃炎大鼠模型。通过光镜下观察大鼠胃黏膜组织病理

学改变, 酶联免疫吸附测定法检测血清炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素(interleukin, IL)-6、IL-1 $\beta$ 的含量, Western blot法检测胃黏膜组织TLR4、髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)、NF- $\kappa$ B p65蛋白的表达。

结果

模型组大鼠胃黏膜腺体萎缩, 腺体腔扩张, 数量减少、排列紊乱, 间质可见淋巴细胞等炎症浸润, 提示造模成功。药物干预后, 各组大鼠胃黏膜较模型组均有不同程度改善, 其中以美洲大蠊提取物高剂量组改善最为明显; 造模后, 模型组血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平及胃黏膜组织中TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达较空白对照组明显升高( $P < 0.01$ ), 药物干预后, 各组TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平及胃黏膜组织中TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达较模型组降低, 其中维酶素组、美洲大蠊提取物低剂量组与模型组比较, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 美洲大蠊提取物中剂量组、美洲大蠊提取物高剂量组与模型组比较, 差异均具有显著统计学意义( $P < 0.01$ )。

结论

美洲大蠊提取物能够显著改善萎缩性胃炎大鼠模型胃黏膜组织形态, 降低血清炎症因子, 其作用机制是通过抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路中TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达实现的。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 美洲大蠊提取物; 慢性萎缩性胃炎; TLR4/NF- $\kappa$ B; 作用机制

核心提要: 美洲大蠊提取物具有较强的抑制肿瘤、抗炎抑菌、抗氧化、促进修复、调节免疫的作用。本研究发现, 美洲大蠊提取物可以通过抑制Toll样受体/核因子- $\kappa$ B信号通路的激活从而达到治疗的目的。

周威, 袁星星. 美洲大蠊提取物对慢性萎缩性胃炎大鼠TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的影响. *世界华人消化杂志* 2017; 25(21): 1945-1951 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i21/1945.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i21.1945>

0 引言

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是一种消化系统的常见病和疑难病, 其

以胃黏膜固有腺体萎缩为主要病理改变, 萎缩性胃炎可经过胃黏膜萎缩、肠上皮化生及异型增生等一系列变异过程, 最终积累发展成胃癌<sup>[1]</sup>. 因CAG伴肠上皮化生和不典型增生的癌变率为5%, 不完全肠上皮化生及重度不典型增生的癌变率高达10%, 所以世界卫生组织将其定义为癌前病变<sup>[2,3]</sup>. 因此, 有效的逆转及阻断CAG的发生及发展是降低胃癌发生的关键环节, 也是目前临床研究的重点<sup>[4]</sup>. 研究<sup>[5-7]</sup>发现, 康复新液能够通过增加胃黏膜中氨基己糖和前列腺素E<sub>2</sub>水平, 促进上皮细胞的再生, 从而发挥对胃黏膜细胞的保护作用. 作为康复新液的主要成分, 美洲大蠊提取物具有补气养阴、理气散结、解毒生肌的功效, 本研究通过对慢性萎缩性胃炎大鼠Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路的影响, 进一步探讨美洲大蠊提取物对CAG的具体作用机制及作用靶点, 拟在为临床治疗CAG和预防胃癌提供新思路.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 动物: 清洁级SD  $\delta$  大鼠60只, 体质量180-220 g, 3月龄, 购自哈尔滨医科大学实验动物中心(许可证号: SCXK黑2013-021), 将60只大鼠随机分为空白对照组、模型组、维酶素组、美洲大蠊提取物组低剂量组、美洲大蠊提取物组中剂量组、美洲大蠊提取物组高剂量组. 饲养环境: 相对湿度50%-65%, 温度21  $^{\circ}$ C-25  $^{\circ}$ C, 12 h昼夜循环照明, 分笼饲养, 大鼠自由摄食及饮水.

1.1.2 药物: 盐酸雷尼替丁(兰百幸, 国药准字H33021741, 杭州赛诺菲民生健康药业有限公司); 核黄素及核黄素的衍生物(维酶素片, 国药准字H51023596, 四川大冢制药有限公司); 美洲大蠊提取物(康复新液, 国药准字Z51021834, 四川好医生攀西药业有限责任公司).

1.1.3 主要试剂与仪器: 乙醇(天津市富宇精细化工有限公司); *N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍(*N*-methyl-*N*-nitro-*N*-nitroso-guanidine, MNNG)溶液(日本东京化成工业株式会社); 兔抗人TLR4单克隆抗体、髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)兔抗小鼠一抗、NF- $\kappa$ B p65兔抗人一抗(北京博奥森公司); 抗GAPDH鼠单克隆抗体、辣根过氧化物酶标记羊抗兔IgG二抗(上海碧云天公司); 肿瘤坏死因

子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素(interleukin, IL)-6、IL-1 $\beta$ 检测试剂盒(武汉优尔生公司); 光学显微镜(日本奥林巴斯株式会社); 902-ULTS超低温冰箱(美国Thermo公司); NEOFUGE1600R台式高速冷冻离心机(上海力新仪器有限公司); 酶标仪(美国Thermo公司); YY-III28A型电泳仪、DYY-III40B电泳槽(北京六一仪器厂); UVP-E3 凝胶成像系统(美国UVP公司).

### 1.2 方法

1.2.1 造模: 除空白对照组正常喂养外, 其余5组均采用MNNG法干预制造CAG模型. 用灭菌纯净水配制100  $\mu$ g/L的MNNG的饮用液供5组大鼠自由饮用, 大鼠饲料中加入0.03%雷尼替丁, 足量喂食2 d、禁食1 d, 禁食日给予2 mL浓度为40%的乙醇灌胃.

1.2.2 给药: 造模28 wk后开始药物干预, 维酶素组按0.2 g/(kg $\cdot$ d)灌胃, 美洲大蠊提取物组[5、10、20  $\mu$ g/(kg $\cdot$ d)]灌胃, 空白对照组和模型组给予等量生理盐水灌胃. 于第12周末, 禁食禁水12 h后腹腔注射10%水合氯醛进行麻醉后背位固定, 剖开腹部, 摘除全胃.

1.2.3 观察指标及检测: 一般情况, 观察各组大鼠的毛发的光泽, 精神状态, 活动的情况, 饮食情况及大便和体质量的变化.

胃黏膜组织病理学, 沿大弯剪开漂洗后, 沿小弯侧剪开, 用滤纸吸干水分, 肉眼观察胃黏膜形态, 之后刮取胃窦侧黏膜, 胃组织常规固定, 石蜡包埋切片, HE染色, 在光学显微镜下观察.

血清炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 的含量, 取大鼠腹主动脉血2 mL, 静置2 h后3000 r/min离心5 min, 分离血清, 置于-20  $^{\circ}$ C低温冰箱保存, 采用酶联免疫吸附法检测TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 的含量, 检测步骤严格按照试剂盒说明书.

胃黏膜TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白的表达, 取大鼠胃黏膜组织, 用组织裂解液提取胃黏膜组织中的总蛋白, BCA法测定其浓度, 调整上样量, 与缓冲液混匀备用. 制备SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转PVDF膜, 一抗和二抗孵育, ECL显色, 采用Image-Lab对条带进行灰度值测定, 与GAPDH相比计算灰度值比值.

统计学处理 采用SPSS19.0软件进行统计学分析, 计量资料以mean $\pm$ SD表示, 采用单因素方差分析法考查显著性, 组间两两比较采用 $q$ 检验(LSD法); 计数资料以百分率(%)表示, 组

### ■ 相关报道

研究发现, 康复新液能够通过增加胃黏膜中氨基己糖和前列腺素E<sub>2</sub>水平, 促进上皮细胞的再生, 从而发挥对胃黏膜细胞的保护作用, 从而达到治疗萎缩性胃炎的目的.

■ 创新亮点

本研究通过N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍的方法干预制造CAG大鼠模型, 通过观察TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路中TLR4、髓样分化因子88、NF- $\kappa$ B p65蛋白及下游炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6、白介素-1 $\beta$ 的表达, 探讨其对萎缩性胃炎的具体作用机制。

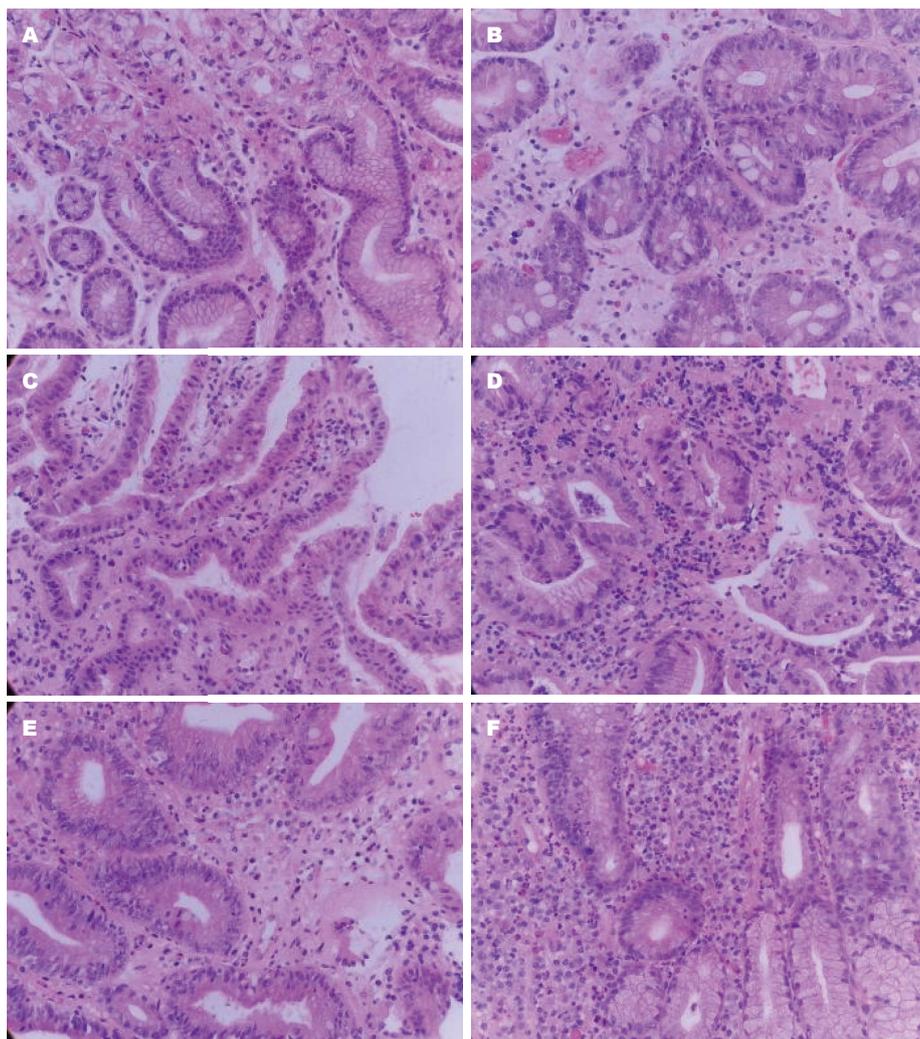


图 1 治疗后各组病理变化(HE  $\times$  400). A: 空白对照组; B: 模型组; C: 维酶素组; D: 美洲大蠊提取物低剂量组; E: 美洲大蠊提取物中剂量组; F: 美洲大蠊提取物高剂量组。

间比较采用秩和检验.  $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般情况 实验结束后, 空白组大鼠皮色光泽, 活动自如, 反应灵敏, 饮食二便正常, 造模结束后余各组大鼠均出现不同程度消瘦、毛色萎黄、大便溏稀. 药物干预后维酶素组及美洲大蠊提取物各剂量组均出现不同程度的好转, 其中以美洲大蠊提取物高剂量组改善最为明显。

### 2.2 胃黏膜组织病理学

2.2.1 肉眼观察: 空白对照组大鼠胃黏膜呈粉红色, 皱襞整齐, 厚度适中, 未见明显出血点, 弹性良好, 模型组大鼠胃黏膜呈灰白色, 皱襞低平紊乱, 厚度变薄, 可见散在出血点, 弹性差. 维酶素组及美洲大蠊提取物各剂量组胃黏

膜色泽、形态及弹性度均出现不同程度的好转, 其中以美洲大蠊提取物高剂量组改善最为明显。

2.2.2 光镜下观察: 空白对照组大鼠胃黏膜上皮细胞形态完整, 腺体排列规则, 偶见炎症细胞浸润, 黏膜肌层未见增生. 模型组大鼠胃黏膜腺体萎缩, 腺体腔扩张, 数量减少、排列紊乱, 间质可见淋巴细胞等炎症浸润, 未见肠化生及不典型增生. 维酶素组及美洲大蠊提取物各剂量组较模型组均有不同程度改善, 其中以美洲大蠊提取物高剂量组改善最为明显(图1)。

2.3 血清炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 的含量 造模后, 模型组血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 较空白对照组明显升高, 2组间比较, 差异均具有显著统计学意义( $P < 0.01$ ), 药物干预后, 各组TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平较模型组降低, 其中维酶素组、美洲大蠊提取物低剂量组与模型

表 1 各组血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 含量的比较 ( $n = 10$ , mean  $\pm$  SD, pg/mL)

分组	TNF- $\alpha$	IL-6	IL-1 $\beta$
空白对照组	41.24 $\pm$ 8.12	86.17 $\pm$ 12.47	53.39 $\pm$ 9.54
模型组	95.16 $\pm$ 15.27 <sup>b</sup>	135.75 $\pm$ 17.26 <sup>b</sup>	107.48 $\pm$ 17.26 <sup>b</sup>
维酶素组	72.16 $\pm$ 12.85 <sup>c</sup>	117.67 $\pm$ 15.29 <sup>c</sup>	79.18 $\pm$ 15.85 <sup>c</sup>
美洲大蠊提取物低剂量组	75.35 $\pm$ 12.96 <sup>c</sup>	121.65 $\pm$ 16.03 <sup>ce</sup>	88.15 $\pm$ 13.85 <sup>ce</sup>
美洲大蠊提取物中剂量组	63.19 $\pm$ 10.28 <sup>de</sup>	103.67 $\pm$ 14.76 <sup>de</sup>	73.68 $\pm$ 12.69 <sup>de</sup>
美洲大蠊提取物高剂量组	56.96 $\pm$ 9.15 <sup>df</sup>	95.87 $\pm$ 14.48 <sup>df</sup>	63.65 $\pm$ 11.06 <sup>df</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 空白对照组; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 模型组; <sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$  vs 维酶素组. TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; IL: 白介素.

表 2 各组胃黏膜组织TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达的比较 ( $n = 10$ , mean  $\pm$  SD)

分组	TLR4	MyD88	NF- $\kappa$ B p65
空白对照组	0.61 $\pm$ 0.12	0.43 $\pm$ 0.08	0.89 $\pm$ 0.09
模型组	1.15 $\pm$ 0.17 <sup>b</sup>	0.97 $\pm$ 0.14 <sup>b</sup>	1.35 $\pm$ 0.16 <sup>b</sup>
维酶素组	0.91 $\pm$ 0.15 <sup>c</sup>	0.78 $\pm$ 0.12 <sup>c</sup>	1.19 $\pm$ 0.12 <sup>c</sup>
美洲大蠊提取物低剂量组	1.04 $\pm$ 0.15 <sup>ce</sup>	0.83 $\pm$ 0.13 <sup>ce</sup>	1.21 $\pm$ 0.13 <sup>c</sup>
美洲大蠊提取物中剂量组	0.82 $\pm$ 0.13 <sup>de</sup>	0.69 $\pm$ 0.11 <sup>de</sup>	1.02 $\pm$ 0.12 <sup>de</sup>
美洲大蠊提取物高剂量组	0.71 $\pm$ 0.12 <sup>df</sup>	0.52 $\pm$ 0.09 <sup>df</sup>	0.93 $\pm$ 0.11 <sup>df</sup>

<sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 空白对照组; <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$  vs 模型组; <sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$  vs 维酶素组. TLR4: Toll样受体4; MyD88: 髓样分化因子88; NF- $\kappa$ B: 核因子- $\kappa$ B.

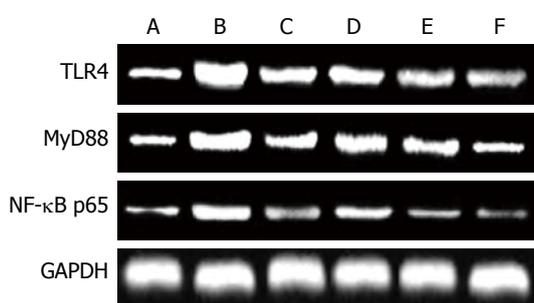


图 2 各组胃黏膜组织TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达的比较. A: 空白对照组; B: 模型组; C: 维酶素组; D: 美洲大蠊提取物低剂量组; E: 美洲大蠊提取物中剂量组; F: 美洲大蠊提取物高剂量组.

组比较, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 美洲大蠊提取物中剂量组、美洲大蠊提取物高剂量组与模型组比较, 差异均具有显著统计学意义( $P < 0.01$ ); 各药物组间比较, 维酶素组优于美洲大蠊提取物低剂量组, TNF- $\alpha$ 水平组间比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), IL-6、IL-1 $\beta$ 水平组间比较, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 美洲大蠊提取物中剂量组、美洲大蠊提取物高剂量组与维酶素比较, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ , 表1).

#### 2.4 胃黏膜TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白

的表达 造模后, 模型组胃黏膜组织中TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达明显增高, 与空白对照组比较, 差异均具有显著统计学意义( $P < 0.01$ ); 药物干预后, 各组胃黏膜组织中TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达较模型组降低, 其中维酶素组、美洲大蠊提取物低剂量组与模型组比较, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 美洲大蠊提取物中剂量组、美洲大蠊提取物高剂量组与模型组比较, 差异均具有显著统计学意义( $P < 0.01$ ); 各药物组间比较, 维酶素组优于美洲大蠊提取物低剂量组, NF- $\kappa$ B p65组间比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), TLR4、MyD88组间比较, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 美洲大蠊提取物中剂量组、美洲大蠊提取物高剂量组与维酶素比较, 差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ , 表2, 图2).

### 3 讨论

胃癌是全世界发病率第5位的恶性肿瘤, 其死亡率高居世界第3位, 仅次于肺癌和肝癌<sup>[8]</sup>. 胃癌是我国常见的消化系统肿瘤之一, 我国每年胃癌新发病例约为40万, 占全世界的42%, 占我国所有恶性肿瘤发病率的12.67%<sup>[9,10]</sup>. 而胃

#### 应用要点

本研究通过观察美洲大蠊提取物对CAG大鼠模型的作用机制, 阐明美洲大蠊提取物对CAG的具体作用靶点, 为治疗CAG和预防胃癌提供理论依据.

### ■ 名词解释

美洲大蠊是蜚蠊科中体积最大的昆虫。成虫体长29-40 mm, 红褐色, 翅长于腹部末端, 在民间俗称“蟑螂”。

癌是一个多步骤、多因素、多基因参与的复杂生物过程, 作为癌前病变的CAG, 是我国常见的慢性胃黏膜病变, 经胃镜检出率约为7.5%-13.8%<sup>[11,12]</sup>。因此有效的干预及逆转CAG的发展是目前防治胃癌的关键问题。然而目前对本病的发病机制尚不明确, 综合考虑可能是以下多种因素综合致病的结果: (1)生物因素, 如幽门螺杆菌感染; (2)免疫因素; (3)物理因素, 如浓茶、咖啡、酒精的长期刺激; (4)化学因素, 如长期口服吡哆美辛、阿司匹林类药物及烟草中的尼古丁等; (5)其他因素, 如随着年龄的增长及合并糖尿病、自身免疫性疾病者<sup>[13-16]</sup>。

近年来的研究<sup>[17-21]</sup>发现, TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路在CAG的发生与发展中发挥着重要的作用。Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)是人体抵御外来侵袭的第一道屏障, 一方面, 其参与人体先天性免疫并发挥着极为重要的作用, 另一方面, TLRs又可以通过MyD88依赖和非MyD88蛋白依赖途径激活NF- $\kappa$ B信号通路从而释放大量的炎性因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 等)的转录的表达<sup>[22-24]</sup>。而在此过程中, MyD88依赖途径是TLR4激活后的主要通路, 从而介导下游更为广泛的炎症反应<sup>[25]</sup>。NF- $\kappa$ B p65是核转录因子NF- $\kappa$ B的常见活化形式, 其不仅参与集体的炎症反应, 而且还与细胞的凋亡与增殖关系密切<sup>[26]</sup>。林志强等通过动物实验发现, 通过种植HP可以增加胃黏膜中TRL2, TRL4的表达, 从而激活下游的MAPK/NF- $\kappa$ B信号转导通路, 最终引起胃黏膜出现萎缩性改变<sup>[27]</sup>。本研究通过MNNG的方法干预制造CAG大鼠模型, 结果发现模型组大鼠胃黏膜组织中TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达显著增高, 与之前的研究结果一致。而药物干预后各组大鼠胃黏膜组织中TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达较模型组均有不同程度的降低, 其中以美洲大蠊提取物中剂量组、美洲大蠊提取物高剂量组疗效最为显著, 说明美洲大蠊提取物可以通过降低TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白, 抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的激活, 延缓甚至终止其向肠化生、不典型增生等癌前病变的转化, 避免胃癌的发生。

TNF- $\alpha$ 属于炎性介质的一种, 一方面TNF- $\alpha$ 具有抗病毒、抗感染和抗肿瘤的作用, 参与机体的免疫细胞的活化炎症反; 另一方面, 过量的TNF- $\alpha$ 则可以导致细胞的破坏, 溶酶体

的漏出, 炎性介质的释放, 导致黏膜营养不良从而加重黏膜的炎症反应, 甚至诱发癌变的可能<sup>[28]</sup>。IL-6作为胃黏膜炎症反应的重要介质, 其可以通过诱导以中性粒细胞为主的炎症细胞聚集, 造成粒细胞的呼吸暴发并形成活血氧, 从而形成组织炎症。研究<sup>[29,30]</sup>发现, 通过胃黏膜活检发现HP阳性患者IL-6显著高于HP阴性患者, 而且CAG患者血清IL-6水平显著增高。IL-1 $\beta$ 主要由巨噬细胞及单核细胞等在摄取抗原递呈或者抗原抗体复合物时产生, 是一种炎性活性细胞素, 其一方面可以抑制胃酸的分泌, 而持续的低胃酸水平能够使得胃黏膜萎缩甚至出现肠上皮化生及异型增生, 另一方面, IL-1 $\beta$ 还能够通过刺激多种炎性和免疫细胞, 促进其他炎性因子的释放从而加强炎症反应<sup>[31-33]</sup>。本研究结果显示, 模型组大鼠血清下游炎性因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平明显增高, 药物干预后各组大鼠血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平较模型组均有不同程度的降低, 其中以美洲大蠊提取物中剂量组、美洲大蠊提取物高剂量组疗效最为显著, 进一步说明美洲大蠊提取物是通过抑制炎症反应, 从而达到延缓甚至阻止CAG向胃癌的进展。

维酶素是以黄豆经发酵后加工而成的一种复方制剂, 其中含12种维生素、18种氨基酸及23种微量元素, 以VE和B<sub>2</sub>含量最多, 是临床治疗CAG的常用药物<sup>[34]</sup>。美洲大蠊提取物, 含有18种氨基酸, 其主要以表皮生长因子为有效成分, 具有较强的抑制肿瘤、抗炎抑菌、抗氧化、促进修复、调节免疫的作用<sup>[35]</sup>。本研究结果发现, 造模后模型组大鼠胃黏膜腺体萎缩, 腺体腔扩张, 数量减少、排列紊乱, 药物干预后, 各组胃黏膜均出现不同程度的改善, 其中以美洲大蠊提取物高剂量组疗效显著。本研究中, 维酶素组优于美洲大蠊提取物低剂量组; 美洲大蠊提取物中剂量组、美洲大蠊提取物高剂量组与维酶素比较, 差异均具有统计学意义, 说明高剂量的美洲大蠊提取物对胃黏膜病变的改善更为明显, 对TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的激活的抑制更为明显。

总之, 美洲大蠊提取物能够显著改善萎缩性胃炎大鼠模型胃黏膜组织形态, 降低血清炎性因子, 其作用机制是通过抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路中TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达实现的。

## 4 参考文献

- 1 曹艳菊, 屈昌民, 吴继华, 梁淑文, 罗治文, 王晓英, 钟长青, 李连勇. 叶酸联合胃复春治疗萎缩性胃炎癌前病变的疗效. 世界华人消化杂志 2013; 21: 3261-3264
- 2 宋瑞平, 舒劲, 马国珍, 卢雨蓓, 高毅. 基于脑肠互动探讨慢性萎缩性胃炎的中医药治疗. 中医杂志 2017; 58: 303-306
- 3 李娜, 杨康. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎的研究进展. 湖北中医杂志 2015; 37: 76-78
- 4 孔岩君, 魏睦新. 慢性萎缩性胃炎复发的危险因素. 世界华人消化杂志 2015; 23: 623-628
- 5 葛海锋, 郑杨, 郑碎珠. 康复新液治疗慢性萎缩性胃炎作用机制研究. 中国初级卫生保健 2010; 24: 75-76
- 6 李勇, 孔先一, 周存金. 康复新液对胃溃疡愈合质量的影响. 山东医药 2011; 51: 77-78
- 7 刘童婷, 黄秀深, 陈瑾, 黄媛莉. 康复新液对慢性胃溃疡愈合环境和营养的影响. 中成药 2013; 35: 2738-2740
- 8 郑振东, 韩涛. 胃癌诊疗研究进展. 临床军医杂志 2017; 45: 1-4
- 9 郑朝旭, 郑荣寿, 陈万青. 中国2009年胃癌发病与死亡分析. 中国肿瘤 2013; 22: 327-332
- 10 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 11 陈佳, 李守英, 徐红. 慢性萎缩性胃炎的研究进展. 中国老年学杂志 2013; 33: 3540-3542
- 12 郭晶, 姜苗, 单敏敏. 周平安治疗慢性萎缩性胃炎经验. 中国中医药信息杂志 2016; 23: 121-122
- 13 杜雯文, 宁宝森. 慢性萎缩性胃炎的发病机制、治疗及胃复春片的临床应用. 社区医学杂志 2013; 11: 22-23
- 14 姚金锋, 姚希贤. 慢性萎缩性胃炎与幽门螺杆菌感染的关系. 世界华人消化杂志 2000; 8: 1042-1045
- 15 刘跃平, 柳茂森, 朱临江, 李青松, 林刚. 慢性萎缩性胃炎胃黏膜免疫相关指标变化研究. 中国预防医学杂志 2017; 18: 39-43
- 16 李立, 金军, 田华. 从浊毒论浅谈胃病之未病先防. 河北中医 2010; 32: 1138-1139
- 17 Sánchez-Zauco NA, Giono-Cerezo S, Maldonado-Bernal C. Toll-like receptors, pathogenesis and immune response to *Helicobacter pylori*. *Salud Publica Mex* 2010; 52: 447-454 [PMID: 21031251 DOI: 10.1590/S0036-36342010000500012]
- 18 Pimentel-Nunes P, Gonçalves N, Boal-Carvalho I, Afonso L, Lopes P, Roncon-Albuquerque R Jr, Henrique R, Moreira-Dias L, Leite-Moreira AF, Dinis-Ribeiro M. *Helicobacter pylori* induces increased expression of Toll-like receptors and decreased Toll-interacting protein in gastric mucosa that persists throughout gastric carcinogenesis. *Helicobacter* 2013; 18: 22-32 [PMID: 23061653 DOI: 10.1111/hel.12008]
- 19 王向前. NF- $\kappa$ B和TLR4在慢性萎缩性胃炎中的表达及意义. 临床医学工程 2017; 24: 363-364
- 20 李思汉, 黄铭涵, 黄健, 林平, 林建龙, 钟国栋, 林煜, 吴菱菱. 健脾清化中药复方对慢性萎缩性胃炎大鼠TLR4/NF- $\kappa$ B/COX-2信号通路的影响. 中国中西医结合消化杂志 2016; 24: 504-508
- 21 王常松, 杨敏, 俞杰, 闵莉. 人参丹参对萎缩性胃炎鼠模型胃黏膜保护及对Bcl-xL、Bax、TLR4和NF- $\kappa$ B p65表达影响随机平行对照研究. 实用中医内科杂志 2012; 26: 19-20
- 22 Maizels RM. Infections and allergy - helminths, hygiene and host immune regulation. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 656-661 [PMID: 16202576 DOI: 10.1016/j.coi.2005.09.001]
- 23 姜华, 姜玉姬. 益气活血复方对Toll样受体4信号转导通路及下游炎症因子的影响. 中国中西医结合杂志 2012; 32: 219-223
- 24 陈璐, 李素荷, 钟国新, 樊永磊, 张璇, 黄志毅. 穴位埋线对慢性萎缩性胃炎大鼠Toll样受体4和核因子- $\kappa$ B表达的影响. 针灸临床杂志 2013; 9: 47-50
- 25 Wang JQ, Jeelall YS, Ferguson LL, Horikawa K. Toll-Like Receptors and Cancer: MYD88 Mutation and Inflammation. *Front Immunol* 2014; 5: 367 [PMID: 25132836 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00367]
- 26 Moorchung N, Srivastava AN, Sharma AK, Achyut BR, Mittal B. Nuclear factor kappa-B and histopathology of chronic gastritis. *Indian J Pathol Microbiol* 2010; 53: 418-421 [PMID: 20699495 DOI: 10.4103/0377-4929.68255]
- 27 林志强, 王大璇, 洪珊珊, 傅新阳. 香砂六君子汤对菌致慢性萎缩性胃炎TLR信号通路的影响. 中国中药杂志 2016; 41: 3078-3083
- 28 樊永磊, 李素荷, 钟国新, 陈璐, 张璇. 穴位埋线对慢性萎缩性胃炎大鼠血清CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 的影响. 吉林中医药 2013; 33: 824-826
- 29 林海燕, 于佳宁, 翟佳丽, 赵岩. 萎胃康对萎缩性胃炎大鼠血清IL-6、IL-10含量及胃黏膜NF- $\kappa$ B表达的影响. 中国中西医结合消化杂志 2016; 24: 898-901
- 30 Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Imanishi J. *Helicobacter pylori* cagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996; 110: 1744-1752 [PMID: 8964399 DOI: 10.1053/gast.1996.v110.pm8964399]
- 31 Konturek PC, Duda A, Brzozowski T, Konturek SJ, Kwiecien S, Drozdowicz D, Pajdo R, Meixner H, Hahn EG. Activation of genes for superoxide dismutase, interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and intercellular adhesion molecule-1 during healing of ischemia-reperfusion-induced gastric injury. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 452-463 [PMID: 10868446 DOI: 10.1080/003655200750023697]
- 32 El-Omar EM. The importance of interleukin 1beta in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut* 2001; 48: 743-747 [PMID: 11358884 DOI: 10.1136/gut.48.6.743]
- 33 刘军, 项立, 胡卫东, 许瑞环, 赵勇. 白细胞介素-1 $\beta$ 与萎缩性胃炎关系的初步探讨. 实用医学杂志 2009; 25: 2471-2472
- 34 张梦梦, 陈婷, 张伦. 摩罗丹联合维酶素治疗慢性萎缩性胃炎30例临床观察. 新中医 2016; 48: 44-46
- 35 黄非. 美洲大蠊提取物药理作用的研究进展. 基层医学论坛 2017; 21: 106-108

## ■ 同行评价

本文通过动物实验探讨美洲大蠊提取物治疗胃黏膜炎性疾病的治疗和分子生物学机制, 具有一定创新性和科学价值, 对于进一步明确康复新液治疗慢性胃炎的机制研究具有一定的指导意义。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

