

引用:赵沛东,李彤,范羽倩,李亚钟,李天施,王石红.山药提取物调控AGE-RAGE信号通路介导的炎症反应减轻大鼠慢性萎缩性胃炎[J].中医药导报,2026,32(1):42-47.

# 山药提取物调控AGE-RAGE信号通路 介导的炎症反应减轻大鼠慢性萎缩性胃炎\*

赵沛东<sup>1</sup>,李彤<sup>1</sup>,范羽倩<sup>1</sup>,李亚钟<sup>1</sup>,李天施<sup>1</sup>,王石红<sup>2</sup>

(1.河北中医药大学研究生学院,河北 石家庄 050091;

2.河北省中医院,河北 石家庄 050013)

[摘要] 目的:基于AGE-RAGE信号通路,探究山药提取物对慢性萎缩性胃炎大鼠的治疗效果及机制。方法:从67只大鼠中随机取12只设为对照组,其余55只设为造模组,将造模成功的50只SD大鼠分为模型组、阳性药物瑞沙托维(TAK242)组和山药提取物低、中、高剂量组,每组10只。HE染色观察胃黏膜组织病理形态变化,原位末端转移酶标记技术(TUNEL)染色检测胃黏膜细胞的凋亡,ELISA试剂盒检测血清胃泌素(GAS)、胃动素(MTL)、胃蛋白酶(PP)及胃黏膜组织中丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)水平,蛋白质印迹法(Western blotting)检测胃黏膜组织中B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)、BCL2相关X蛋白(Bax)、晚期糖基化终末产物(AGE)、晚期糖基化终末产物受体(RAGE)、磷酸化核因子 $\kappa$ B p65/核因子 $\kappa$ B p65(p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65)蛋白的表达水平。结果:相对于对照组,模型组大鼠血清中GAS、MTL、PP水平显著降低( $P<0.05$ ),胃黏膜组织呈现病理学损伤,胃黏膜细胞的凋亡率显著升高( $P<0.05$ ),胃黏膜组织中MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-6、Bax、AGE、RAGE、p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65蛋白的表达显著增加( $P<0.05$ ),胃黏膜组织中SOD、Bcl-2蛋白的表达显著减少( $P<0.05$ );相对于模型组,TAK242组及山药提取物低、中、高剂量组的上述指标被显著逆转( $P<0.05$ )。结论:山药提取物能够通过抑制炎症反应及氧化应激来抑制细胞凋亡,进而减轻慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜的病理学损伤,其机制可能与抑制AGE-RAGE信号通路有关。

[关键词] 慢性萎缩性胃炎;山药提取物;AGE-RAGE信号通路;炎症;大鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2026)01-0042-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2026.01.007

## Yam Extract Alleviates Chronic Atrophic Gastritis in Rats by Regulating the Inflammatory Response Mediated by the AGE-RAGE Signaling Pathway

ZHAO Peidong<sup>1</sup>, LI Tong<sup>1</sup>, FAN Yuqian<sup>1</sup>, LI Yazhong<sup>1</sup>, LI Tianni<sup>1</sup>, WANG Shihong<sup>2</sup>

(1.Graduate School, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang Hebei 050091, China;

2.Hebei Provincial Hospital of Chinese Medicine, Shijiazhuang Hebei 050013, China)

[Abstract] Objective: To investigate the therapeutic effect and mechanism of yam extract on rats with chronic atrophic gastritis (CAG) based on the advanced glycation end product (AGE)-advanced glycation end product receptor (RAGE) signaling pathway. Methods: A total of 12 rats were randomly selected from 67 rats as the control group, and the remaining 55 rats were designated as the modeling group. After successful model establishment, 50 SD rats were divided into the model group, positive drug (TAK242) group, low-dose yam extract group, medium-dose yam extract group, and high-dose yam extract group, 10 rats in each. Pathological morphological changes of the gastric mucosa were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. Apoptosis of gastric mucosal cells was detected by terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling (TUNEL) staining. The levels of serum gastrin (GAS), motilin (MTL), pepsin (PP), and gastric mucosal malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and interleukin-6 (IL-6) were

\*基金项目:河北省重点研发计划项目(223777140D)

通信作者:王石红,女,主任医师,教授,研究方向为中医药防治脾胃疾病

measured using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kits. The protein expression levels of B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), BCL2-associated X protein (Bax), AGE, RAGE, phosphorylated nuclear factor- $\kappa$ B p65 (p-NF- $\kappa$ B p65)/NF- $\kappa$ B p65 in gastric mucosa were detected by Western blotting. Results: In contrast to the control group, the model group showed significantly decreased serum levels of GAS, MTL, and PP ( $P<0.05$ ), pathological damage in gastric mucosal tissue, a significantly increased apoptosis rate of gastric mucosal cells ( $P<0.05$ ), significantly increased expression levels of MDA, TNF- $\alpha$ , IL-6, Bax, AGE, RAGE, p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65 in gastric mucosa ( $P<0.05$ ), and significantly decreased expression levels of SOD and Bcl-2 in gastric mucosa ( $P<0.05$ ). Compared with the model group, the above indicators were significantly reversed in the TAK242 group, low-dose yam extract group, medium-dose yam extract group, and high-dose yam extract group ( $P<0.05$ ). Conclusion: Yam extract can inhibit apoptosis by suppressing inflammatory response and oxidative stress, thereby alleviating pathological damage of the gastric mucosa in rats with CAG. Its mechanism may be related to the inhibition of the AGE-RAGE signaling pathway.

[Keywords] chronic atrophic gastritis; yam extract; AGE-RAGE signaling pathway; inflammation; rats

慢性萎缩性胃炎是一种以胃黏膜上皮和腺体萎缩为特征的慢性消化系统疾病,症状包括胃脘部胀满、疼痛、消化不良等。该病可由多种因素引起,包括幽门螺杆菌感染、胆汁反流、年龄和不健康的饮食<sup>[1]</sup>。慢性萎缩性胃炎的发展可导致胃黏膜上皮细胞的结构、形态和分化异常。如果不及时干预,慢性萎缩性胃炎可能会进展为胃癌癌前病变,从而增加发生胃癌的风险<sup>[2]</sup>。目前,质子泵抑制剂、抗生素、叶酸、维生素、抗幽门螺杆菌药物已被广泛用于慢性萎缩性胃炎的治疗,但存在治疗局限性和副作用,且无法从根本上逆转胃黏膜萎缩<sup>[3]</sup>。因此,高效、副作用小的新型药物的研发具有重要意义。山药是中国传统的药食同源作物,含有多糖、皂苷等多种活性物质,其具有免疫调节、抗肿瘤、抗氧化等功效<sup>[4]</sup>。研究发现山药提取物可改善老龄慢性萎缩性胃炎大鼠的胃黏膜病理改变,改善大鼠胃微循环血流量及氧化应激反应,同时调节胃液、胃酸、胃蛋白的分泌,抑制病情进展<sup>[5]</sup>,但其作用机制尚未完全阐明。晚期糖基化终末产物(advanced glycationend products, AGE)是当蛋白质、脂质和核酸的游离氨基被活性羰基物质羰基化或被还原糖糖基化时形成的多种化合物。AGE能够通过与晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycationend products, RAGE)结合直接分解细胞外基质并启动细胞内信号通路<sup>[6]</sup>。AGE-RAGE信号通路的激活与炎症、氧化应激密切相关<sup>[7]</sup>。ZHANG N L等<sup>[8]</sup>研究发现抑制AGE-RAGE信号能减轻慢性萎缩性胃炎中的炎症和铁死亡。然而,山药提取物对AGE-RAGE信号通路的影响尚不清楚。本研究通过构建慢性萎缩性胃炎大鼠模型探究山药提取物是否通过调控AGE-RAGE信号通路影响大鼠的慢性萎缩性胃炎。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF级SD雄性大鼠67只,7周龄,体质量160~200 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司。动物生产许可证号:SCXK(京)2021-0011;动物质量合格证号:SYXK(冀)2023-012;动物使用许可证号:SYXK(冀)2023-012。所有实验大鼠饲养于河北省中医药科学院实验中心动物房,温度(25±2)℃,湿度50%~65%,光照/黑暗循环12 h,自由摄食

和饮水,适应性饲养7 d后进行实验。本研究已通过河北中医药大学科技伦理委员会审核,动物伦理审查批号:HBZY 2022-KY-029-01。

1.2 药物与试剂 山药提取物的制备:选取新鲜山药(产自河南省焦作市温县),洗净、去皮、切块、匀浆,将其均浆分为3份,一份匀浆加2倍体积蒸馏水为低剂量(浓度0.25 g/mL),一份匀浆加1倍体积蒸馏水为中剂量(浓度0.50 g/mL),一份匀浆加1/3倍体积蒸馏水为高剂量(浓度0.75 g/mL)<sup>[5]</sup>。N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)(大连美仑生物技术有限公司,批号MB0455);HE染色试剂盒(批号:G1120)、TUNEL检测试剂盒(批号:G4891)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )的酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定试剂盒(批号:SEKR-0009)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的ELISA测定试剂盒(批号:SEKR-0005)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)检测试剂盒(批号:BC6410)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)检测试剂盒(批号:BC5165)均购于北京索莱宝科技有限公司;胃泌素(gastrin, GAS)ELISA测定试剂盒(批号:ml862256)、胃动素(motilin, MTL)ELISA测定试剂盒(批号:ml003079)和胃蛋白酶(pepsin, PP)ELISA测定试剂盒(批号:ml076606)均购于上海酶联科技有限公司;AGE-抗(批号:ab176173)和RAGE-抗(批号:ab216329)均购于美国Abcam公司;B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)-抗(批号:#28150)、BCL2相关X蛋白(BCL2-Associated X, Bax)-抗(批号:#2772)、磷酸化核因子 $\kappa$ B p65(phosphorylated-Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells p65, p-NF- $\kappa$ B p65)-抗(批号:#3033)和核因子 $\kappa$ B p65(Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells p65, NF- $\kappa$ B p65)-抗(批号:#8242)均购于美国Cell signaling公司。

1.3 主要仪器 EG11508型组织包埋机(德国Leica公司);Plus384型酶标仪(美国Molecular Devices公司);BX53型显微镜(日本Olympus公司);Mini-PROTEAN® Tetra电泳仪及Trans-Blot® Turbo™转膜仪(美国Bio-Rad公司)。

**1.4 实验分组及给药** 共67只大鼠,随机选取12只健康大鼠设为对照组,剩余55只大鼠为造模组。造模组大鼠给予含150  $\mu\text{g}/\text{mL}$  MNNG的饮用水和含0.03%雷尼替丁的饲料,同时不规律饮食(饱食2 d、禁食1 d,交替进行),持续12周,构建CAG模型<sup>[9]</sup>。造模组大鼠在造模期间有1只死亡。造模结束后,随机取4只造模组大鼠和2只对照组大鼠进行胃组织病理学检测。若与对照组比较,造模组大鼠出现胃黏膜层局部萎缩明显、胃腺数量减少等病理变化,则表明造模成功。将造模成功的50只大鼠随机分为模型组、阳性药物瑞沙托维(TAK242)组和山药提取物低、中、高剂量组,每组10只。TAK242组大鼠以1.0 mg/kg的TAK242灌胃给药,1次/d,连续灌胃8周<sup>[10]</sup>。山药提取物低、中、高剂量组大鼠山药提取物的灌胃浓度依次为0.25 g/mL、0.50 g/mL、0.75 g/mL,剂量为10 mL/kg,1次/d,连续灌胃8周<sup>[5]</sup>。

**1.5 动物标本的采集** 末次给药后,大鼠禁水不禁食12 h,随后腹腔注射戊巴比妥钠(40 mg/kg)进行麻醉,打开腹腔后腹主动脉取血,分离血清用于ELISA测定,取出胃,沿胃大弯切开收集胃黏膜组织,用冰生理盐水冲洗干净后,部分用4%的多聚甲醛固定用于HE染色及TUNEL染色实验,部分储存于-80℃用于ELISA及Western blotting检测。

#### 1.6 观察指标

**1.6.1 HE染色** 胃黏膜组织切片脱蜡、复水、HE染色、脱水、透明,中性树脂封片,最后在电子显微镜下观察并拍照记录。

**1.6.2 TUNEL染色** 取胃黏膜组织石蜡切片进行原位末端转移酶标记技术(TdT-mediated dUTP Nick-End Labeling, TUNEL)染色,TUNEL阳性细胞特征为细胞核内可见棕黄色颗粒,阴性细胞无棕黄色。凋亡率计算方法如下:显微镜下随机选取5个不同视野,计算每个视野凋亡率,取平均数。凋亡率=TUNEL阳性细胞/总细胞数×100%。

**1.6.3 血清学指标的检测** 取各组大鼠血清,按照ELISA试剂盒说明书检测大鼠血清中GAS、MTL、PP的水平。

**1.6.4 胃黏膜炎症及氧化应激指标的检测** 取各组大鼠胃黏膜组织并匀浆,按照试剂盒说明书检测胃黏膜组织中炎症相关指标TNF- $\alpha$ 、IL-6水平及氧化应激相关指标MDA、SOD的水平。

**1.6.5 Western blotting检测** 提取胃黏膜组织总蛋白,蛋白样品加等体积的变性液,煮沸10 min。加样、电泳、转膜、封闭2 h、一抗孵育过夜、二抗孵育1 h、显影,ImageJ软件进行半定量分析。

**1.7 统计学方法** 采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理。计量资料符合正态分布以“均数±标准差”( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间比较采用One-Way ANOVA分析,组间两两比较采用LSD检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

#### 2 结 果

**2.1 山药提取物对大鼠血清中GAS、MTL、PP水平的影响** 与对照组比较,模型组大鼠血清中GAS、MTL、PP的表达显著降低( $P<0.05$ );与模型组比较,TAK242组、山药提取物低、中、高剂量组大鼠血清中GAS、MTL、PP的表达显著升高( $P<0.05$ ),且山药提取物的作用呈剂量依赖性( $P<0.05$ );与TAK242组比较,山药提取物高剂量组大鼠血清中GAS、MTL、PP的表达显著升高( $P<0.05$ )。(见表1)

表1 各组大鼠血清中 GAS、MTL、PP 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	GAS/(pg/mL)	MTL/(pg/mL)	PP/(U/mL)
对照组	10	207.54±19.08	394.92±32.82	18.07±1.52
模型组	10	119.67±10.29 <sup>a</sup>	206.62±16.03 <sup>a</sup>	9.48±0.67 <sup>a</sup>
TAK242组	10	163.54±12.86 <sup>b</sup>	304.85±23.10 <sup>b</sup>	14.82±1.23 <sup>b</sup>
山药提取物低剂量组	10	138.84±12.06 <sup>b</sup>	253.08±23.54 <sup>b</sup>	12.43±1.06 <sup>b</sup>
山药提取物中剂量组	10	160.91±15.92 <sup>bcd</sup>	290.81±26.62 <sup>bcd</sup>	14.70±1.25 <sup>bcd</sup>
山药提取物高剂量组	10	186.01±16.88 <sup>bde</sup>	348.08±29.01 <sup>bde</sup>	16.62±1.37 <sup>bde</sup>
F		45.291	67.523	63.480
P		0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与山药提取物低剂量组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;与山药提取物中剂量组比较,<sup>d</sup> $P<0.05$ ;与TAK242组比较,<sup>e</sup> $P<0.05$ 。

**2.2 山药提取物减轻大鼠的胃黏膜损伤** 对照组大鼠胃黏膜上皮结构清晰,腺体数量、形态正常;模型组大鼠胃黏膜上皮明显变薄,黏膜层局部明显萎缩,腺体数量减少,炎症细胞浸润增多、排列疏松无序;相对于模型组,TAK242组、山药提取物低剂量组、山药提取物中剂量组、山药提取物高剂量组大鼠的胃黏膜损伤减轻,且山药提取物的作用效果呈剂量依赖性;相对于TAK242组,山药提取物高剂量组大鼠的胃黏膜损伤减轻。(见图1)

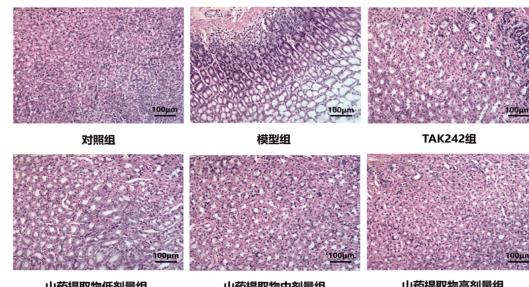


图1 HE染色检测各组大鼠的胃黏膜组织损伤 (×400)

**2.3 山药提取物减轻大鼠的胃黏膜组织细胞凋亡** 与对照组比较,模型组大鼠胃黏膜组织细胞的凋亡率显著升高( $P<0.05$ );与模型组比较,TAK242组、山药提取物低、中、高剂量组大鼠胃黏膜组织细胞的凋亡率显著降低( $P<0.05$ ),且山药提取物的作用呈剂量依赖性( $P<0.05$ )。(见图2、表2)。

与对照组比较,模型组大鼠胃黏膜组织中Bcl-2蛋白的表达显著下调( $P<0.05$ ),Bax的表达显著上调( $P<0.05$ );与模型组比较,TAK242组、山药提取物低、中、高剂量组大鼠胃黏膜组织中Bcl-2蛋白的表达显著上调( $P<0.05$ ),Bax蛋白的表达显著下调( $P<0.05$ ),且山药提取物的作用呈剂量依赖性( $P<0.05$ )。(见图3、表2)

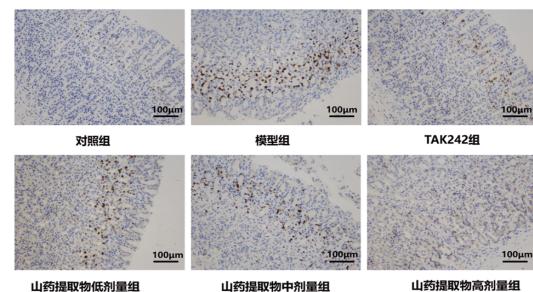
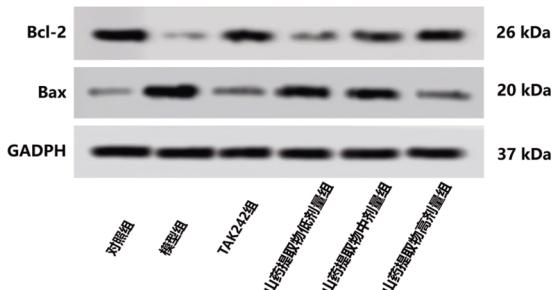


图2 TUNEL染色检测各组大鼠胃黏膜组织中细胞的凋亡 (×400)

**表2 各组大鼠胃黏膜组织中细胞凋亡率、Bcl-2及Bax蛋白表达比较 ( $\bar{x}\pm s$ )**

组别	n	凋亡率/%	Bcl-2	Bax
对照组	10	5.35±0.64	0.86±0.06	0.11±0.01
模型组	10	54.81±4.92 <sup>a</sup>	0.12±0.01 <sup>a</sup>	1.16±0.10 <sup>a</sup>
TAK242组	10	17.01±2.17 <sup>b</sup>	0.76±0.04 <sup>b</sup>	0.23±0.02 <sup>b</sup>
山药提取物低剂量组	10	36.40±3.84 <sup>b</sup>	0.28±0.02 <sup>b</sup>	0.94±0.08 <sup>b</sup>
山药提取物中剂量组	10	27.18±2.37 <sup>bc</sup>	0.54±0.03 <sup>bc</sup>	0.67±0.05 <sup>bc</sup>
山药提取物高剂量组	10	15.91±2.05 <sup>bd</sup>	0.80±0.07 <sup>bd</sup>	0.25±0.02 <sup>bd</sup>
F		344.825	480.000	560.000
P		0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,<sup>a</sup>P<0.05;与模型组比较,<sup>b</sup>P<0.05;与山药提取物低剂量组比较,<sup>c</sup>P<0.05;与山药提取物中剂量组比较,<sup>d</sup>P<0.05。



**图3 各组大鼠胃黏膜组织中Bcl-2、Bax蛋白表达**

**2.4 山药提取物对大鼠胃黏膜组织中氧化应激及炎症因子表达的影响** 与对照组比较,模型组大鼠胃黏膜组织中MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-6的表达显著上调( $P<0.05$ ),SOD的表达显著下调( $P<0.05$ );与模型组比较,TAK242组、山药提取物低、中、高剂量组大鼠胃黏膜组织中MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-6的表达显著下调( $P<0.05$ ),SOD的表达显著上调( $P<0.05$ ),且山药提取物的作用呈剂量依赖性( $P<0.05$ );与TAK242组比较,山药提取物高剂量组大鼠胃黏膜组织中MDA、TNF- $\alpha$ 、IL-6的表达显著下调( $P<0.05$ ),SOD的表达显著上调( $P<0.05$ )。(见表3)

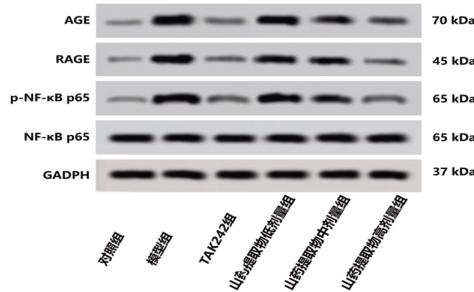
**表3 各组大鼠胃黏膜组织中氧化应激及炎症因子表达比较 ( $\bar{x}\pm s$ )**

组别	n	MDA/(mmol/mL)	SOD/(U/mL)	TNF- $\alpha$ /(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)
对照组	10	6.14±0.72	103.78±9.52	70.15±6.21	24.78±1.93
模型组	10	17.44±2.95 <sup>a</sup>	37.15±3.84 <sup>a</sup>	183.06±16.59 <sup>a</sup>	96.42±8.62 <sup>a</sup>
TAK242组	10	10.42±0.82 <sup>b</sup>	76.07±6.45 <sup>b</sup>	115.76±9.85 <sup>b</sup>	45.14±3.17 <sup>b</sup>
山药提取物低剂量组	10	14.81±1.36 <sup>b</sup>	50.86±6.04 <sup>b</sup>	134.70±11.92 <sup>b</sup>	72.57±7.37 <sup>b</sup>
山药提取物中剂量组	10	11.05±1.63 <sup>bc</sup>	73.41±6.58 <sup>bc</sup>	118.41±11.08 <sup>bc</sup>	50.54±4.20 <sup>bc</sup>
山药提取物高剂量组	10	8.76±0.92 <sup>bd</sup>	93.07±9.10 <sup>bd</sup>	92.80±8.62 <sup>bd</sup>	32.15±2.68 <sup>bd</sup>
F		65.975	121.446	118.943	255.838
P		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,<sup>a</sup>P<0.05;与模型组比较,<sup>b</sup>P<0.05;与山药提取物低剂量组比较,<sup>c</sup>P<0.05;与山药提取物中剂量组比较,<sup>d</sup>P<0.05;与TAK242组比较,<sup>e</sup>P<0.05。

**2.5 山药提取物对AGE、RAGE信号通路的影响** 与对照组比较,模型组大鼠胃黏膜组织中AGE、RAGE、p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65蛋白的表达显著上调( $P<0.05$ );与模型组比较,TAK242组、山药提取物低、中、高剂量组大鼠胃黏膜组织中

AGE、RAGE、p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65蛋白的表达显著下调( $P<0.05$ ),且山药提取物的作用呈剂量依赖性( $P<0.05$ )(见图4、表4)



**图4 各组大鼠胃黏膜组织中AGE、RAGE、p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65蛋白表达**

**表4 各组大鼠胃黏膜组织中AGE、RAGE、p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65蛋白表达比较 ( $\bar{x}\pm s$ )**

组别	n	AGE	RAGE	p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65
对照组	10	0.10±0.01	0.15±0.01	0.16±0.01
模型组	10	1.47±0.11 <sup>a</sup>	1.22±0.10 <sup>a</sup>	1.39±0.12 <sup>a</sup>
TAK242组	10	0.29±0.02 <sup>b</sup>	0.26±0.02 <sup>b</sup>	0.27±0.02 <sup>b</sup>
山药提取物低剂量组	10	1.15±0.10 <sup>b</sup>	0.92±0.07 <sup>b</sup>	1.12±0.09 <sup>b</sup>
山药提取物中剂量组	10	0.72±0.06 <sup>bc</sup>	0.64±0.05 <sup>bc</sup>	0.75±0.06 <sup>bc</sup>
山药提取物高剂量组	10	0.33±0.02 <sup>bd</sup>	0.23±0.02 <sup>bd</sup>	0.29±0.02 <sup>bd</sup>
F		657.534	615.082	574.015
P		0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,<sup>a</sup>P<0.05;与模型组比较,<sup>b</sup>P<0.05;与山药提取物低剂量组比较,<sup>c</sup>P<0.05;与山药提取物中剂量组比较,<sup>d</sup>P<0.05。

### 3 讨论

慢性萎缩性胃炎是最常见的消化系统疾病之一,是胃癌的重要危险因素<sup>[1]</sup>。其特点为胃腺丧失,伴或不伴化生,由幽门螺杆菌感染或自身免疫反应引起的持续炎症引起<sup>[2]</sup>。山药为薯蓣科植物薯蓣的干燥根茎,味甘、性平,归脾、肺、肾经,具有补脾养胃、生津益肺、补肾涩精等功效<sup>[3]</sup>。现代药理学研究发现山药具有调节免疫、抗炎、益肠胃、调节糖脂代谢、抗氧化等多种药理学作用<sup>[4]</sup>。对于山药治疗胃部疾病相关的研究,房志科等<sup>[5]</sup>研究发现山药提取物可改善老龄慢性萎缩性胃炎大鼠的胃黏膜病理改变,改善大鼠胃微循环血流量及氧化应激反应,同时调节胃液、胃酸、胃蛋白的分泌。张靓等<sup>[15]</sup>通过网络药理学和分子对接发现山药可通过多成分、多靶点及多通路发挥对抗胃癌的作用。钟亚东等<sup>[16]</sup>研究发现茯苓-山药提取物可有效改善大鼠功能性消化不良症状。GAS是一种重要的胃肠激素,主要由G细胞分泌。目前的研究发现GAS几乎对整个胃肠道均有作用,具有促进胃肠道的分泌、收缩胃体、增加胃肠道运动等作用<sup>[17]</sup>。MTL为消化道激素之一,由22个氨基酸组成的多肽,分布在全部小肠。其作用是促进胃肠道运动及胃肠道对水、电解质的运输<sup>[18]</sup>。PP是一种消化性蛋白酶,由胃部中的胃黏膜主细胞分泌,功能是将食物中的蛋白质分解为小的肽片段,促进食物的消化<sup>[19]</sup>。瑞沙托维(TAK242)为选择性TLR4信号传导抑制剂,在慢性萎缩性胃炎的基础研究

中常常作为阳性对照药使用<sup>[10]</sup>。本研究选择TAK242为阳性对照药。首先,研究发现慢性萎缩性胃炎大鼠血清中GAS、MTL、PP的表达显著降低,表明慢性萎缩性胃炎大鼠的胃功能下降。山药提取物能显著提升GAS、MTL、PP水平,表明山药提取物能改善慢性萎缩性胃炎大鼠的胃功能,且高剂量山药提取物的作用显著优于阳性药物。HE染色实验发现山药提取物能够减轻慢性萎缩性胃炎大鼠的胃黏膜病理组织损伤,且高剂量山药提取物的作用显著优于阳性药物。

从正常胃黏膜到萎缩性胃炎的过程中,胃黏膜细胞凋亡呈指数递增趋势<sup>[20]</sup>。抗凋亡基因Bcl-2和促凋亡基因Bax是调控细胞凋亡的两个关键细胞因子。Bcl-2能阻止细胞色素C外溢到细胞质中,Bax会释放更多的细胞色素C到胞质中,而细胞色素C是启动细胞凋亡的关键蛋白<sup>[21]</sup>。张然等<sup>[22]</sup>研究发现促进Bcl-2蛋白的表达、抑制Bax蛋白的表达能显著抑制胃黏膜细胞凋亡,进而改善慢性萎缩性胃炎大鼠的胃黏膜损伤。宋俊华等<sup>[23]</sup>研究发现山药多糖对高糖诱导的心肌细胞损伤具有保护作用,可以增强细胞活力,抑制细胞凋亡、氧化应激及炎性因子水平。该机制与抑制Wnt/β-catenin信号通路有关。氧化应激也是慢性萎缩性胃炎发病机制中至关重要的因素。氧化应激刺激胃黏膜细胞发生凋亡是胃癌的病理基础<sup>[24]</sup>。SOD为抗氧化应激指标。MDA是膜脂过氧化反应的产物,是氧化应激的重要指标<sup>[25]</sup>。TNF-α、IL-6等促炎细胞因子介导的炎症是慢性萎缩性胃炎的重要病理特征之一,过度的炎症反应也能导致细胞凋亡<sup>[26]</sup>。姜蕾蕾等<sup>[27]</sup>研究发现山药总蛋白可通过抑制高糖诱导的氧化应激及炎症,从而抑制人脐静脉内皮细胞凋亡。这表明山药具有通过抗炎、抗氧化应激损伤来抑制细胞凋亡的作用。本研究发现山药提取物能够降低慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜细胞凋亡率、抑制胃黏膜组织中Bax、MDA、TNF-α、IL-6蛋白的表达,并促进Bcl-2、SOD蛋白的表达,且高剂量山药提取物的作用显著优于阳性药物,表明山药提取物能通过减轻氧化应激及炎症反应来抑制凋亡,进而改善大鼠的慢性萎缩性胃炎。

AGE是在炎症疾病、生理衰老和年龄相关疾病中上调的危险因子。在疾病过程中,AGE可与其受体RAGE结合激活NF-κB,从而影响TNF-α、IL-6等炎症因子的生成及释放<sup>[28-29]</sup>。已有研究发现抑制AGE-RAGE信号能对抗慢性萎缩性胃炎<sup>[30]</sup>。此外,抑制AGE-RAGE信号通路也能够通过降低MDA水平,提升SOD水平来减轻胰腺组织的氧化应激损伤,进而改善大鼠的糖尿病症状<sup>[30]</sup>。山药组分对AGE-RAGE信号通路也有影响。HE D等<sup>[31]</sup>研究发现山药成分异岩藻甾醇能够通过抑制AGE-RAGE信号缓解炎症反应。本研究发现慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜组织中AGE、RAGE、p-NF-κB p65/NF-κB p65蛋白的表达显著上调,表明慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜组织中AGE-RAGE信号通路被激活。山药提取物能逆转上述蛋白的表达,且高剂量山药提取物的作用与阳性药物相当,表明山药提取物可能通过抑制AGE-RAGE信号通路对抗慢性萎缩性胃炎。

综上所述,山药提取物能够通过抑制炎症反应及氧化应激来抑制凋亡,进而减轻胃黏膜的病理学损伤,以达到改善

大鼠慢性萎缩性胃炎的作用。其机制可能与抑制AGE-RAGE信号通路有关。

## 参考文献

- 董利洋,孔慧,罗娟,等.基于JAK2/STAT3信号通路探究半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎大鼠的影响[J].中医药导报,2023,29(3):5-10.
- TRANS C, BRYANTK N, COVERT L. The Helicobacter pylori cag pathogenicity island as a determinant of gastric cancer risk[J]. Gut Microbes, 2024, 16(1):2314201.
- WENG J, WUX F, SHAO P, et al. Medicine for chronic atrophic gastritis: A systematic review, meta- and network pharmacology analysis[J]. Ann Med, 2023, 55(2): 2299352.
- 赵小亮,龙则宇,鲁雲,等.山药中部分活性物质的功效研究与应用进展[J].浙江农业学报,2024,36(4):920-931.
- 房志科,黄海阳,温玉平,等.基于Shh途径分析山药提取物对老龄慢性萎缩性胃炎大鼠的干预作用[J].中国老年学杂志,2024,44(1):152-156.
- CHEN Y C, MENG Z H, LI Y, et al. Advanced glycation end products and reactive oxygen species: Uncovering the potential role of ferroptosis in diabetic complications[J]. Mol Med, 2024, 30(1):141.
- ZHANG Z Y, YANG Z H, WANG S, et al. Overview of pyroptosis mechanism and in-depth analysis of cardiomyocyte pyroptosis mediated by NF-κB pathway in heart failure[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 179:117367.
- ZHANG N L, CHEN PP, LIANG X Y, et al. Luteolin targets the AGE-RAGE signaling to mitigate inflammation and ferroptosis in chronic atrophic gastritis [J]. Aging (Albany NY), 2024, 16(13):10918-10930.
- LIU S, SHU L, YANG J Y, et al. Rheinexhibits anti-inflammatory effects in chronic atrophic gastritis via Nrf2 and MAPK signaling[J]. Turk J Gastroenterol, 2023, 34(5): 525-532.
- 魏冬梅,张斌,王邦才,等.基于TLR4炎症通路探讨养胃和络饮对慢性萎缩性胃炎大鼠的作用机制[J].中国药学杂志,2023,58(12):1102-1109.
- CHINESE Society of Gastroenterology, Cancer Collaboration Group of Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic gastritis in China (2022, Shanghai)[J]. J Dig Dis, 2023, 24(3):150-180.
- ZHENG S Y, ZHU L, WUL Y, et al. Helicobacter pylori -positive chronic atrophic gastritis and cellular senescence[J]. Helicobacter, 2023, 28(1):e12944.
- 张贝贝,曾梦楠,贾菊芳,等.山药中熊果苷通过ERβ抑制LPS诱导NRK-52e细胞凋亡[J].中国药理学通报,2022,38(3):403-410.

- [14] 崔艺钒,张璐佳,丰宇,等.山药活性成分及营养功能研究进展[J].中国食品学报,2022,22(7):372-383.
- [15] 张靓,唐芳婷,王红,等.基于网络药理学和分子对接探讨山药治疗胃癌的作用机制[J].邵阳学院学报(自然科学版),2023,20(6):108-116.
- [16] 钟亚东,潘猛,徐德昌,等.茯苓-山药复配米稀和猴头菇饼干对功能性消化不良大鼠的改善作用[J].食品工业科技,2021,42(22):355-362.
- [17] YAN Z P, XU TT, XU Y X, et al. Jianpiyiqi formula ameliorates chronic atrophic gastritis in rats by modulating the Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2021,22(2):878.
- [18] LIANG Y, YANG J, NI Z Y, et al. Dinoflagellate *Karenia mikimotoi* on the growth performance, antioxidative responses, and physiological activities of the rotifer *Brachionus plicatilis* [J]. Ecotoxicology, 2023,32 (6):768 - 781.
- [19] YU J B, LIU H N, XIONG J R, et al. Non-target metabolomics unravels the effect and mechanism of Lianpu Drink on spleen-stomach damp-heat syndrome[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2024,1246:124281.
- [20] GUOY X, ZEL I, CHENGN, et al. High-throughput sequencing analysis of differential microRNA expression in the process of blocking the progression of chronic atrophic gastritis to gastric cancer by Xianglian Huazhuo formula[J]. J Tradit Chin Med, 2024,44(4):703-712.
- [21] 王静,朱康琳,倪新强,等.基于Bcl-2/Bax/caspase-3通路探讨熟地黄对注意缺陷多动障碍大鼠纹状体神经元凋亡的影响[J].中国中药杂志,2025,50(3):750-757.
- [22] 张然,杨坤,曾震军,等.党参多糖对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜损伤的影响[J].中国药房,2024,35(16):1985-1990.
- [23] 宋俊华,张沥,陈海滨.基于Wnt/β-catenin探讨山药多糖对高糖诱导心肌细胞损伤的保护作用[J].中成药,2023, 45(2):626-629.
- [24] HE Y, LIUH H, ZHOUX L, et al. Rutaecarpineameliorates murine N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced chronic atrophic gastritis by sonic hedgehog pathway[J]. Molecules, 2023,28(17):6294.
- [25] HE Q, LU S J, WANG J, et al. Lactobacillus salivarius and berberinealleviated yak calves' diarrhea viaaccommodating oxidation resistance, inflammatory factors, and intestinal microbiota [J]. Animals (Basel), 2024,14 (16): 2419.
- [26] BAGGIOA M P, BIZELLIV F, DELAMURAI F, et al. Systemic ozone therapy as an adjunctive treatment in guided bone regeneration: Ahistomorphometrical and immunohistochemical study in rats[J]. Clin Oral Investig, 2024,28(10):556.
- [27] 姜蕾蕾,冯佳宝,刘颖,等.山药总蛋白对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞氧化应激的保护作用及机制研究[J].食品工业科技,2024,45(11):307-315.
- [28] PRASAD K, BHANUMATHYK K. AGE-RAGE axis in the pathophysiology of chronic lower limb ischemia and a novel strategy for its treatment[J]. Int J Angiol, 2020, 29(3):156-167.
- [29] GUARNERI F, CUSTURONE P, PAPAIANNI V, et al. Involvement of RAGE and oxidative stress in inflammatory and infectious skin diseases[J]. Antioxidants (Basel), 2021,10(1):82.
- [30] 杨赛花,陈滢,曾小艳.大黄素调节AGES-RAGE信号通路对妊娠糖尿病大鼠的改善作用[J].解剖学杂志,2025,48 (2):133-137,88.
- [31] HE D, HUANGJ H, ZHANGZ Y, et al. A network pharmacology-based strategy for predicting active ingredients and potential targets of LiuWeiDiHuangpill in treating type 2 diabetes mellitus[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13:3989-4005.

(收稿日期:2025-05-07 编辑:时格格)