

刘彤,李丽,王海丽,等. 应激性胃溃疡相关信号通路的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(10): 114-118,142
Liu T, Li L, Wang HL, et al. Research progress of signaling pathways related to stress-induced gastric ulcers [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(10): 114-118,142.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.10.017

应激性胃溃疡相关信号通路的研究进展

刘彤¹, 李丽¹, 王海丽¹, 刘家邑¹, 陈丽丽¹, 邵阳¹, 王朝辉^{1,2*}

(1. 长春中医药大学针灸推拿学院, 长春 130117; 2. 深圳市宝安纯中医治疗医院, 广东 深圳 518101)

【摘要】 应激性胃溃疡(SGU)是由于机体遭受应激,从而出现细胞代谢障碍和损伤,最终引起胃黏膜急性糜烂与溃疡的一种疾病。其发病机制尚不明确,了解与 SGU 相关的信号通路对进一步研究 SGU 的发病机制及寻找潜在的治疗靶点有重要意义。本文对与 SGU 相关的信号通路研究进展作一综述,发现 SGU 与 JAK/STAT 信号通路、Nrf2/HO-1 信号通路、NF-κB 信号通路、ERK1/2 信号通路、Hedgehog 信号通路、TLR 信号通路、PI3K/Akt 信号通路均关系密切。希望据此能够为 SGU 发病机制的研究及新兴治疗手段的提出提供一定的科学依据。

【关键词】 应激性胃溃疡;信号通路;中医疗法;研究进展

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 10-0114-05

Research progress of signaling pathways related to stress-induced gastric ulcers

LIU Tong¹, LI Li¹, WANG Haili¹, LIU Jiayi¹, CHEN Lili¹, SHAO Yang¹, WANG Zhaohui^{1,2*}

(1. Academy of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China.
2. Bao'an Authentic TCM Therapy Hospital, Shenzhen 518101)

【Abstract】 Stress-induced gastric ulcers(SGU) is a disease in which the body suffers from stress, Resultsing in cell metabolism disorders and damage, and eventually causing acute erosion and ulcers of the gastric mucosa. The pathogenesis of SGU is still unclear. Understanding the signaling pathways related to SGU is of great significance for further research into the pathogenesis of SGU and the search for potential therapeutic targets. This article reviews the research progress of SGU-related signal pathways, and shows that SGU and the JAK/STAT, Nrf2/HO-1, NF-κB, ERK1/2, Hedgehog, TLR, and PI3K/Akt signaling pathways are closely related. The goal of this review is to provide a certain scientific basis for the study of the pathogenesis of SGU and potential new treatment method.

【Keywords】 stress-induced gastric ulcers; signaling pathway; TCM therapy; research progress

应激性胃溃疡(stress-induced gastric ulcers, SGU)通常是指机体内稳态被破坏,由于出现细胞代谢障碍和损伤而引起的胃黏膜层的弥漫性病变^[1]。具体体现为在应激状态下(如长时间高强度运动、各种创伤、休克、严重细菌感染、手术等)导致的胃

黏膜的急性糜烂与溃疡。危重病人易发生 SGU,由此引发的出血和休克会导致非常高的死亡率^[2]。目前,SGU 的发病机制尚不完全明确,但根据现有研究表明,SGU 的发生、发展与细胞氧化应激和炎症因子密切相关^[3]。了解与 SGU 相关的信号通路

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81774393);吉林省教育厅“十三五”科学技术项目(JJKH20200876KJ)。

【作者简介】 刘彤(1993—),女,博士研究生,研究方向:特定穴配伍规律与临床应用研究。E-mail:tongknow06@163.com

【通信作者】 王朝辉(1973—),女,博士,教授,博士生导师,研究方向:特定穴配伍规律与临床应用研究。E-mail:wzhiqiwei@126.com

对进一步阐明 SGU 的发病机制、发现新型治疗药物、挖掘更有效的治疗手段具有重要意义。本文对与 SGU 相关的信号通路研究进展进行综述。

1 JAK/STAT 信号通路

1.1 JAK/STAT 信号通路概况

信号转导和转录激活因子 (signal transducers and activators of transcription, STAT) 被酪氨酸激酶 (janus kinase, JAK) 磷酸化、二聚化, 并通过核膜转运到细胞核, 调节相关基因的表达, 该信号通路即被称为 JAK/STAT 信号通路^[4]。JAK/STAT 信号通路主要由酪氨酸相关受体、JAK 及 STAT, 这 3 个主要部分组成^[5]。其中 JAK 家族主要由四个成员组成: JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2, 主要介导大约 60 种不同的细胞因子、激素和生长因子的信号转导^[6]。STAT 则由七个成员组成, 即 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B 和 STAT6, 主要在神经元和细胞因子介导的信号通路中发挥重要作用^[7]。该信号通路与多种机体功能相关, 多种细胞因子和生长因子可通过该信号通路传递信号, 并参与一些重要的生物学过程, 包括细胞增殖、分化、凋亡、免疫调节和造血等^[4]。

1.2 JAK/STAT 信号通路与 SGU

大量的体内和体外研究表明, JAK/STAT 信号失调是各种癌症以及免疫系统疾病发病机制的驱动力^[8]。炎症因子失衡是应激性胃溃疡发生的重要因素之一。研究表明在胃溃疡患者的血清中, 其白介素-2 (interleukin-2, IL-2)、 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 的含量高于健康人群^[9]。IL-2 和 IFN- γ 这两种炎症因子可以诱导分化出辅助型 T 细胞 1 (T helper 1 cell, Th1)^[10]。正常情况下人体中 Th1 细胞和辅助型 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2) 处于相对平衡的状态, Th1 细胞的过度释放会进一步使人体内免疫反应失衡, 导致胃溃疡病情的加重。JAK2/STAT4 参与介导 Th1 细胞分化, JAK1、JAK3/STAT6 参与介导 Th2 细胞分化, 从而 JAK/STAT 通路可介导 Th1/Th2 平衡^[11]。

有研究发现, 患有应激性胃溃疡的小鼠, 在经过肝胃百合汤治疗后, 其血清中的 IL-2 及 IFN- γ 含量降低, 胃黏膜中的 JAK2/STAT4 表达有所减少^[9], 说明该药物可能通过干预 JAK/STAT 信号通路, 降低炎症因子的含量, 调节 Th1/Th2 平衡, 阻断应激性胃溃疡炎症的发展, 可见 JAK/STAT 信号通路在

调节机体免疫功能中发挥重要作用, 或许未来可以应用 JAK 阻断剂来治疗应激性胃溃疡。

2 Nrf2/HO-1 信号通路

2.1 Nrf2/HO-1 信号通路概况

转录因子 NF-E2 相关因子 (NF-E2-related factor 2, Nrf2) 作为抗氧化反应的关键调节因子, 在细胞氧化还原状态的调节中起关键作用^[12]。血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 是一种重要的内源性抗氧化剂, 其诱导的下游信号轴对多个器官均具有抗氧化的保护作用^[13]。完整的 Nrf2/HO-1 信号通路参与钙调节、氧化应激、自噬等多种反应过程。在该通路激活的情况下, 可以清除人体多余的羟自由基、单线态氧和超氧阴离子来防止脂质和蛋白质的过度氧化, 并发挥有效的抗炎、抗氧化和抗凋亡作用^[14]。

2.2 Nrf2/HO-1 信号通路与 SGU

Nrf2 及其靶基因 HO-1 作为抗氧化防御、抗炎的主要调节者, 在应激性胃溃疡的发病过程中有着重要的地位。目前研究表明, 在应激条件下, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、炎症因子等多种因素可对机体产生影响, 线粒体很容易发生线粒体突变, 从而改变细胞膜的通透性。而 Nrf2/HO-1 通路的激活可以降低线粒体的氧化应激程度, 并减轻了炎症反应, 从而缓解溃疡程度^[15]。

研究发现, 由水浸束缚法造成应激性胃溃疡的小鼠经过注射含有内源性硫化氢的药物后, 其血浆内的炎症因子, 如白介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、白介素-4 (interleukin-4, IL-4)、白介素-10 (interleukin-10, IL-10)、白介素-12 (interleukin-12, IL-12)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α) 及 IFN- γ 含量均显著下降, 且 Nrf2 蛋白与 HO-1 蛋白均有所上调^[16], 提示该药物可激活应激状态下胃黏膜的 Nrf2/HO-1 信号通路, 降低了应激诱导的全身炎症和胃黏膜中促炎因子的表达, 阻止并改善氧化应激程度, 为今后治疗应激性胃溃疡药物的研发提供新的靶点。

3 NF- κ B 信号通路

3.1 NF- κ B 信号通路概况

核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 是一种普遍存在的转录因子, 其家族主要包括 NF- κ B1 p50、NF- κ B2 p52、RELA (又称 p65)、RELB 和 c-

REL1^[17]。NF- κ B 信号通路发生调节参与炎症和免疫反应的各种细胞因子、细胞因子受体和粘附因子的基因表达。活化后的 NF- κ B 具有暴露的核定位序列,并与 B 细胞免疫球蛋白 κ 轻链结合,触发下游基因表达,从而潜在促进炎症的发生^[18]。

3.2 NF- κ B 信号通路与 SGU

经典的 NF- κ B 通路主要针对 TNF- α 和白介素-1 (interleukin-1, IL-1) 而定义,这两种典型的促炎细胞因子在慢性炎症性疾病,如胃溃疡、炎症性肠病中具有重要作用^[19]。目前已有许多研究结果证明胃黏膜的炎性病变及胃部肿瘤的形成中有 NF- κ B 信号通路的参与^[20-21]。

有结果证明,大鼠造模后,测定其胃黏膜 NF- κ B 下游效应分子 TNF- α 、IL-1、诱导型一氧化氮合酶 (inducible NOS, iNOS) mRNA 的表达水平,这些炎性基因的表达随着 NF- κ B 的活化,其表达均明显升高,且这些基因的转录启动时间晚于 NF- κ B 活化^[22]。说明 NF- κ B 信号通路在胃黏膜发生改变的早期就已激活,在 SGU 的病情进展中起到重要作用。

4 ERK1/2 信号通路

4.1 ERK1/2 信号通路概况

细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinases, ERK1/2) 是丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路的组成成员之一。MAPK 信号通路还包括 p38 MAPK 激酶和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)^[23]。ERK1/2 在胞浆中被磷酸化,随后移位到细胞核并激活转录因子,影响细胞生理。ERK1/2 信号通路参与多种调控过程,包括细胞增殖与分化、细胞迁移、代谢与转录等,并与多种疾病的发生关系密切^[24]。

4.2 ERK1/2 信号通路与 SGU

炎性细胞因子、细胞应激均可激活 ERK1/2 通路,当 ERK1/2 激活转录因子 c-Jun 和 c-fos 原癌基因蛋白 (c-fos proto-oncogene protein, c-fos) 后,可调控 IL-1、TNF- α 等炎性因子的转录,导致胃黏膜炎症的发生^[25]。

研究表明,SGU 大鼠蓝斑中的 c-fos 与 ERK1/2 的表达均有显著上升,胃黏膜损伤加重。而在注射 ERK1/2 信号通路抑制剂后,可缓解胃黏膜损伤并使星形胶质细胞与蓝斑内神经元活性下降^[26-27],推

测 ERK1/2 信号通路可以激活处于应激状态下的神经元-星形胶质细胞网络,从而加重胃黏膜的损伤,为进一步探讨应激性胃溃疡的发病机制提供思路。

5 Hedgehog 信号通路

5.1 Hedgehog 信号通路概况

Hedgehog (Hh) 信号通路是一条从细胞膜到细胞核的编码高度保守的信号传递进化途径,在胚胎发育过程中起着重要作用。它通过信号级联发挥生物学效应,最终影响胶质瘤相关癌基因 (glioma-associated oncogene1, Gli) 转录因子激活型与抑制型之间平衡的改变^[28]。目前 Gli 基因家族有 3 个成员: Gli1、Gli2、Gli3,均可作为 Hh 信号通路激活后的最后通路。胞质 Sufu (suppressor of fused) 蛋白是 Hh 信号通路下游中的关键性调控因子,可与 Gli 相结合形成蛋白复合物,进一步调节下游靶基因的表达^[29]。

5.2 Hedgehog 信号通路与 SGU

Hh 信号通路与胃的生理功能联系密切,作为胃生理和分化的调节因子对理解胃疾病的发病机制具有重要意义。研究显示, Gli1、Gli2、Sufu 参与胃酸与胃泌素分泌的过程, Gli1-Gli2-Sufu 信号通路则是多种消化系统疾病的主要转导通路^[30],因此该通路可能是研究应激性胃溃疡的重要通路之一。

有研究显示,在模型组大鼠胃黏膜组织中, Gli1、Gli2、Sufu 的表达水平均明显升高, Gli2 与 Sufu 形成的蛋白复合物也明显增加^[31],说明 Gli1-Gli2-Sufu 信号通路参与了应激性胃溃疡发生的过程。而经过石榴皮多酚处理的模型组,上述蛋白含量均有所下降,胃黏膜损伤指数、氧化应激指标也有所降低。因此猜测石榴皮多酚可通过抑制 Gli1-Gli2-Sufu 信号通路从而缓解胃黏膜损伤。

6 TLR 信号通路

6.1 TLR 信号通路概况

Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 是一个模式识别受体家族,在人体免疫系统中发挥重要作用。TLR 产生的信号通过 NF- κ B 信号转导途径及特定的病原体相关分子模式募集促炎细胞因子和趋化因子,促进炎症反应,同时也会激活免疫系统。因此其在调控炎症与肿瘤方面作用显著^[32]。

6.2 TLR 信号通路与 SGU

Toll 样受体家族中, Toll 样受体 4 (Toll-like

receptor 4, TLR4) 信号通路与炎症反应和肿瘤进展关系最为密切。TLR4 可诱导四种衔接蛋白, 其中髓样分化因子 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 可激活 IL-1 受体相关激酶并进一步与 TNF- α 相互作用, 释放出更多炎症因子, 使胃及其他组织器官受到损害^[33]。

研究表明, 对 SGU 大鼠进行针刺足三里、中脘之后, 其 TNF- α 等炎症因子含量均有所降低, TLR4、MyD88、NF- κ B 表达有所下降, 相关氧化应激指标也均降低^[34]。说明 TLR 信号通路参与了应激性胃溃疡的发病过程, 且针刺可以通过该通路抑制胃黏膜进一步损伤, 为治疗应激性胃溃疡提供新的治疗方法。

7 PI3K/Akt 信号通路

7.1 PI3K/Akt 信号通路概况

磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 是胞内磷脂酰肌醇激酶, 其在炎症进展、新陈代谢、细胞增殖等过程发生中发挥了重要作用。蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 是一种生长因子调节的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 为 PI3K 下游的关键靶点, 也是 PI3K 途径的中心介质, 具有多个下游效应因子, 参与多种细胞过程^[35]。磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 是该通路的负调控因子, PTEN 功能丧失后, 会导致 PI3K/Akt 通路上调, 进而磷酸化下游信号蛋白, 如叉头转录因子 O (forkhead box O, FoxO) 来刺激细胞生长增殖^[36]。因此 PI3K/Akt 信号通路及其上下游分子可能是治疗各种炎症性疾病的靶点。

7.2 PI3K/Akt 信号通路概况与 SGU

在应激性胃溃疡中, 胰岛素 1 号增长因子 (insulin-like growth factors-1, IGF-1) 和 Akt 蛋白通过抑制胃黏膜细胞凋亡而发挥胃保护作用^[37]。IGF-1 可激活 PI3K/Akt 信号通路, 进而引发一系列级联反应, 因此 IGF-1/PTEN/Akt/FoxO 信号通路可作为抑制应激性胃溃疡发生的关键通路及靶点。

研究显示, 在正常大鼠胃黏膜中 PTEN、Akt、FoxO 主要分布在靠近黏膜肌层的胃底腺细胞质中。而在 SGU 模型大鼠胃黏膜愈合的过程之中, IGF-1、PTEN、Akt、FoxO 的活性表达均有所上升, 且其分布主要在溃疡边缘与肉芽组织之中^[38]。说明 IGF-1/PTEN/Akt/FoxO 信号通路可能通过调节大鼠胃溃疡发生和愈合过程中的细胞凋亡而发挥一

定的抗溃疡作用, 这为开发新型抗应激性胃溃疡药物提供了一定可能性。

8 小结与展望

综上所述可知, SGU 的发病与多条信号通路均有密切关系。SGU 的发生机理尚不明确, 但普遍认为是机体在不同应激状态下产生的非特异性反应, 免疫系统、循环系统、神经系统、消化系统、内分泌系统均参与了这一应激过程^[39]。且因其病程较长且没有特效药, 所以临床上有效的治疗手段较少。目前常用的药物多为抗氧化应激类药物、修复胃黏膜屏障类药物及抗炎症因子表达药物^[40], 但均为作用于单一信号通路的药物。由于多条信号通路都会参与 SGU 的发生与发展, 寻找能够同时作用于多条信号通路的治疗手段成为目前研究的重点。

中医一直强调在治疗中注重整体观念, 辨证施治, 信号通路互相之间也存在“交互影响”。在现代研究中, 中药方剂与针灸已被证明可以同时作用于多条信号通路。例如, 在内分泌疾病中, 艾灸一方面可以抑制 NF- κ B 通路所引起的炎症反应, 也可以同时激活 Nrf2/HO-1 信号通路所引导的抗炎、抗氧化作用, 减轻由糖尿病引发的周围神经炎症, 为糖尿病周围神经病变患者提供治疗效果^[41]。在神经系统疾病中, 针灸可以利用信号转导途径, 涉及多条信号通路, 通过影响突触的可塑性, 增加脑源性神经营养因子, 以抗凋亡、抗炎, 维持血脑屏障功能^[42]。在胃肠道疾病中, 中药方剂可以调控多条信号通路, 缓解胃肠道炎症, 修复胃肠道黏膜, 在治疗慢性炎症性胃肠道疾病中起到较优的治疗效果^[43]。也因其疗效好, 副作用少, 作为一种绿色治疗方式更能被病人所接受。在日后的研究过程中, 可以进一步挖掘中药方剂与针灸在治疗 SGU 的过程中具体活化了哪些信号通路, 中医手段是如何通过多条途径整体治疗 SGU。这样在深入研究中医手段治疗 SGU 机制的同时, 也能够找出 SGU 发病及发病过程中所涉及的信号通路的特异性靶点, 为治疗 SGU 提供更有效的手段。

参考文献:

- [1] Xie W, Huang X, Chen R, et al. Esomeprazole alleviates the damage to stress ulcer in rats through not only its antisecretory effect but its antioxidant effect by inactivating the p38 MAPK and NF- κ B signaling pathways [J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 2969-2984.

- [2] Liu X, Chen Z, Mao N, et al. The protective of hydrogen on stress-induced gastric ulceration [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(2): 197-203.
- [3] Brzozowski T, Zwirska-Korczala K, Konturek PC, et al. Role of circadian rhythm and endogenous melatonin in pathogenesis of acute gastric bleeding erosions induced by stress [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2007, 58: 53-64.
- [4] Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway [J]. *Protein Sci*, 2018, 27(12): 1984-2009.
- [5] Li HX, Zhao W, Shi Y, et al. Retinoic acid amide inhibits JAK/STAT pathway in lung cancer which leads to apoptosis [J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(11): 8671-8678.
- [6] Cai B, Cai JP, Luo YL, et al. The specific roles of JAK/STAT signaling pathway in sepsis [J]. *Inflammation*, 2015, 38(4): 1599-1608.
- [7] Yu H, Pardoll D, Jove R, et al. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3 [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(11): 798-809.
- [8] Khanna P, Chua PJ, Bay BH, et al. The JAK/STAT signaling cascade in gastric carcinoma (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(5): 1617-1626.
- [9] 毛一之. 肝胃百合汤对慢性应激胃溃疡模型小鼠 JAK/STAT 通路介导 Th1/Th2 细胞平衡的影响 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
- [10] Zehn D, King C, Bevan MJ, et al. TCR signaling requirements for activating T cells and for generating memory [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, 69(10): 1565-1575.
- [11] Ghoreschi K, Laurence A, O'shea JJ, et al. Janus kinases in immune cell signaling [J]. *Immunol Rev*, 2009, 228(1): 273-287.
- [12] Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17): 3221-3247.
- [13] Ge XH, Shao L, Zhu GJ. Oxymatrine attenuates brain hypoxic-ischemic injury from apoptosis and oxidative stress: role of p-Akt/GSK3 β /HO-1/Nrf-2 signaling pathway [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(6): 1869-1875.
- [14] Zhang X, Yu Y, Lei H, et al. The Nrf-2/HO-1 signaling axis: a ray of hope in cardiovascular diseases [J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 5695723.
- [15] Zhang M, Pan H, Xu Y, et al. Allicin decreases lipopolysaccharide-induced oxidative stress and inflammation in human umbilical vein endothelial cells through suppression of mitochondrial dysfunction and activation of Nrf2 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(6): 2255-2267.
- [16] Magierowski M, Magierowska K, Surmiak M, et al. The effect of hydrogen sulfide-releasing naproxen (ATB-346) versus naproxen on formation of stress-induced gastric lesions, the regulation of systemic inflammation, hypoxia and alterations in gastric microcirculation [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2017, 68(5): 749-756.
- [17] Sun SC. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 545-558.
- [18] Soleimani A, Rahmani F, Ferns GA, et al. Role of the NF- κ B signaling pathway in the pathogenesis of colorectal cancer [J]. *Gene*, 2020, 726: 144132.
- [19] Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(6): a001651.
- [20] Sokolova O, Naumann M. NF - κ B signaling in gastric cancer [J]. *Toxins(Basel)*, 2017, 9(4): 119.
- [21] Hossen MJ, Chou JY, Li SM, et al. An ethanol extract of the rhizome of *Atractylodes chinensis* exerts anti-gastritis activities and inhibits Akt/NF- κ B signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 228: 18-25.
- [22] Jia YT, Ma B, Wei W, et al. Sustained activation of nuclear factor- κ B by reactive oxygen species is involved in the pathogenesis of stress-induced gastric damage in rats [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(6): 1582-1591.
- [23] Lu N, Malemud CJ. Extracellular signal-regulated kinase: a regulator of cell growth, inflammation, chondrocyte and bone cell receptor-mediated gene expression [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3792.
- [24] Roskoski R Jr. ERK1/2 MAP kinases: Structure, function, and regulation [J]. *Pharmacol Res*, 2012, 66(2): 105-143.
- [25] Sun Y, Liu WZ, Liu T, et al. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35(6): 600-604.
- [26] Fan F, Yang M, Geng X, et al. Effects of restraint water-immersion stress-induced gastric mucosal damage on astrocytes and neurons in the nucleus raphe magnus of rats via the ERK1/2 signaling pathway [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(8): 1841-1850.
- [27] Fan F, Li L, Liu W, et al. Astrocytes and neurons in locus coeruleus mediate restraint water immersion stress-induced gastric mucosal damage through the ERK1/2 signaling pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 675: 95-102.
- [28] Skoda AM, Simovic D, Karin V, et al. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2017, 18(1): 8-20.
- [29] Konstantinou D, Bertaux-Skeirik N, Zavros Y, et al. Hedgehog signaling in the stomach [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 31: 76-82.
- [30] Engevik AC, Feng R, Yang L, et al. The acid-secreting parietal cell as an endocrine source of sonic hedgehog during gastric repair [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(12): 4627-4639.
- [31] 赖舒, 张玉方. 石榴皮多酚对大鼠应激性胃溃疡的保护作用及与 Gli1-Gli2-Sufu 信号通路和细胞因子水平改变的关系 [J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(19): 1913-1918.

专业委员会:中国中西医结合学会;2011.

- [42] 马作峰, 张六通, 黄圣光, 等. 亚健康状态大鼠模型的研制 [J]. 湖北中医杂志, 2008, 30(6): 7-9.
- [43] 王德军, 陶涛, 朱科燕. 不同因素致亚健康大鼠血液生化、血气电解质指标的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(12): 54-59.
- [44] Sachdeva AK, Kuhad A, Chopra K. Epigallocatechin gallate ameliorates behavioral and biochemical deficits in rat model of load-induced chronic fatigue syndrome [J]. Brain Res Bull. 2011, 86(34): 165-172.
- [45] 徐孝平, 潘永明, 刘瑞敏, 等. 亚健康状态大鼠的神经-免疫-内分泌机制的研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(8): 33-39.
- [46] 何清湖, 杨华伟, 李天禹, 等. 天蚕壮阳散对肾虚雄性亚

健康大鼠免疫功能的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(5): 1298-1301.

- [47] Shao C, Ren Y, Wang Z, et al. Detection of urine metabolites in a rat model of chronic fatigue syndrome before and after exercise [J]. Biomed Res Int. 2017, 8(18): 206-217.
- [48] 贾临超, 冷晓霞, 陈民利, 等. 束缚应激致亚健康状态大鼠脑组织 iNOS 的表达及其中药干预作用 [J]. 甘肃中医学院学报, 2011, 28(2): 1-4.
- [49] Yasui M, Menjyo Y, Tokizane K, et al. Hyperactivation of proprioceptors induces microglia-mediated long-lasting pain in a rat model of chronic fatigue syndrome [J]. Neuro inflammation, 2019, 16(1): 67.

[收稿日期]2020-12-21

(上接第 118 页)

- [32] Vidya MK, Kumar VG, Sejian V, et al. Toll-like receptors: Significance, ligands, signaling pathways, and functions in mammals [J]. Int Rev Immunol, 2018, 37(1): 20-36.
- [33] Chen CY, Kao CL, Liu CM, et al. The cancer prevention, anti-inflammatory and anti-oxidation of bioactive phytochemicals targeting the TLR4 signaling pathway [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9): 2729.
- [34] 姜阳. 不同配穴对应激性胃溃疡大鼠氧化—抗氧化重构的影响 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
- [35] Zhang M, Zhang X. The role of PI3K/AKT/FOXO signaling in psoriasis [J]. Arch Dermatol Res, 2019, 311(2): 83-91.
- [36] Park MK, Yao Y, Xia W, et al. PTEN self-regulates through USP11 via the PI3K-FOXO pathway to stabilize tumor suppression [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 636.
- [37] 黄攀. IGF-1/PTEN/Akt/FoxO 信号通路在大鼠水浸束缚应激中作用研究 [D]. 南京: 南京农业大学, 2012.
- [38] Huang P, Zhou Z, Wang H, et al. Effect of the IGF-1/PTEN/Akt/FoxO signaling pathway on the development and healing of water immersion and restraint stress-induced gastric ulcers in rats

[J]. Int J Mol Med, 2012, 30(3): 650-658.

- [39] Gyires K, Feher A. Stress, neuropeptides and gastric mucosa [J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(27): 3928-3940.
- [40] 李志坤, 王福文. 药物治疗应激性胃溃疡的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2015, 28(1): 110-112.
- [41] Li J, Hu X, Liang F, et al. Therapeutic effects of moxibustion simultaneously targeting Nrf2 and NF- κ B in diabetic peripheral neuropathy [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2019, 189(4): 1167-1182.
- [42] Lai HC, Chang QY, Hsieh CL. Signal transduction pathways of acupuncture for treating some nervous system diseases [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 2909632.
- [43] Shi MJ, Li RY, Zhang YB. Progress in signaling pathways involved in the treatment of ulcerative colitis with traditional Chinese medicine [J]. Prog Pharm Sci, 2016, 40(8): 610-618.

[收稿日期]2020-11-19