

## 和胃保津汤通过SCF/c-Kit与MEK/ERK通路改善糖尿病胃轻瘫

贺红梅<sup>1</sup>, 邱玉萍<sup>2</sup>, 王芳<sup>1</sup>, 王齐有<sup>1</sup>, 邓德强<sup>1\*</sup> (<sup>1</sup>乌鲁木齐市中医医院内分泌科, 乌鲁木齐 830000; <sup>2</sup>乌鲁木齐市中医医院针灸科; \*通讯作者, E-mail: 67849596@qq.com)

**摘要:** 目的 探究和胃保津汤对糖尿病胃轻瘫(DGP)大鼠的治疗作用及其机制。方法 60只雄性Wistar大鼠随机分为对照组、模型组、莫沙必利组(1.35 mg/kg)与和胃保津汤低、中、高剂量组(0.05, 0.10, 0.20 mL/kg), 每组10只。除对照组外, 其余5组采用链脲佐菌素联合高脂高糖不规则饮食诱导DGP模型, 之后莫沙必利组大鼠给予1.35 mg/kg莫沙必利灌胃, 和胃保津汤低、中、高剂量组大鼠分别给予0.05, 0.10, 0.20 mL/kg和胃保津汤灌胃。给药8周后, 测量大鼠体质量、空腹血糖及胃排空率, ELISA法检测胃窦组织中胃动素(MTL)和胃泌素(GAS)含量, HE染色观察胃窦组织病理学变化, TUNEL染色观察胃窦细胞凋亡情况, 免疫组化法检测胃窦组织中干细胞因子(SCF)、干细胞因子受体(c-Kit)、磷酸化丝裂原激活蛋白激酶(p-MEK)、磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK)阳性表达, Western blot法检测胃窦组织中SCF、c-Kit、p-MEK、MEK1/2、p-ERK、ERK1/2蛋白表达水平。结果 与对照组比较, 模型组大鼠体质量、胃排空率、MTL及GAS含量下降, 空腹血糖升高, 胃窦组织明显损伤, 细胞凋亡率升高, SCF、c-Kit、p-MEK、p-ERK阳性表达降低, SCF、c-Kit、p-MEK/MEK1/2、p-ERK/ERK1/2的蛋白表达水平均下调(均 $P<0.05$ )。与模型组比较, 莫沙必利组与和胃保津汤给药组大鼠体质量、胃排空率、MTL及GAS含量上升, 空腹血糖降低, 胃窦组织损伤得到改善, 细胞凋亡减少, SCF、c-Kit、p-MEK、p-ERK阳性表达升高, 以及SCF、c-Kit、p-MEK/MEK1/2、p-ERK/ERK1/2的蛋白表达水平也上调(均 $P<0.05$ ), 且和胃保津汤组呈现明显的剂量依赖性。结论 和胃保津汤能够改善DGP大鼠的胃肠道功能, 其作用机制可能与调节SCF/c-Kit、MEK/ERK信号通路有关。

**关键词:** 糖尿病胃轻瘫; 和胃保津汤; 胃窦组织; 大鼠; 成纤维细胞生长因子; 丝裂原激活蛋白激酶

**中图分类号:** R573 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-6611(2026)03-0267-09 **DOI:** 10.13753/j.issn.1007-6611.2026.03.004

### Hewei Baojin decoction alleviates diabetic gastroparesis via SCF/c-Kit and MEK/ERK signaling pathways

HE Hongmei<sup>1</sup>, QIU Yuping<sup>2</sup>, WANG Fang<sup>1</sup>, WANG Qiyu<sup>1</sup>, DENG Deqiang<sup>1\*</sup> (<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Urumqi Traditional Chinese Medicine Hospital, Urumqi 830000, China; <sup>2</sup>Department of Acupuncture and Moxibustion, Urumqi Traditional Chinese Medicine Hospital; \*Corresponding author, E-mail: 67849596@qq.com)

**Abstract:** *Objective* To explore the efficacy and mechanism of Hewei Baojin decoction in diabetic gastroparesis (DGP) rats. *Methods* Sixty male Wistar rats were randomly divided into control group, model group, Mosapride group (1.35 mg/kg) and Hewei Baojin decoction low-, medium- and high-dose (0.05, 0.10, 0.20 mL/kg) groups ( $n=10$  per group). Except for control group, the rats in the other five groups were treated with streptozotocin combined with an irregular high-fat and high-sugar diet to induce DGP model. Rats in Mosapride group were administered 1.35 mg/kg Mosapride by gavage, while those in Hewei Baojin decoction low-, medium-, and high-dose groups were administered the corresponding doses of the decoction by gavage, respectively. After 8 weeks of administration, body weight, fasting blood glucose and gastric emptying rate were measured. The levels of motilin (MTL) and gastrin (GAS) in gastric antrum tissue were detected by ELISA. Histopathological changes of gastric antrum tissues were observed by HE staining, and gastric antral cell apoptosis was observed by TUNEL staining. The positive expressions of stem cell factor (SCF), stem cell factor receptor (c-Kit), phosphorylated mitogen-activated protein kinase (p-MEK), and phosphorylated extracellular signal-regulated kinase (p-ERK) in gastric antrum tissue were detected by immunohistochemistry, and the protein expression levels of SCF, c-Kit, p-MEK, MEK1/2, p-ERK, and ERK1/2 in gastric antrum tissue were quantified by Western blot. *Results* Compared with control group, rats in model group exhibited decreased body weight, gastric emptying rate, MTL and GAS levels, along with increased fasting blood glucose, significant gastric antrum tissue damage, elevated apoptosis rate, reduced positive expression of SCF, c-Kit, p-MEK, and p-ERK, and down-regulated protein expression levels of SCF, c-Kit, p-MEK/MEK1/2, and p-ERK/ERK1/2 (all  $P<0.05$ ). Compared with model group, the rats in Mosapride group and Hewei Baojin Decoction groups showed increased body weight, gastric emptying rate, MTL and GAS levels, along with decreased fasting blood glucose, ameliorated gastric antrum tissue damage, reduced apoptosis, enhanced positive expression of SCF, c-Kit, p-MEK, and p-ERK, and up-regulated protein expression levels of SCF, c-Kit, p-MEK/MEK1/2, and p-ERK/ERK1/2 (all  $P<0.05$ ).

**基金项目:** 乌鲁木齐市中医药科技创新项目(ZYYMS-51); 新疆维吾尔自治区卫生健康委员会“天山英才”医药卫生高层次人才培养计划项目(TSYC202301B167)

**作者简介:** 贺红梅, 女, 1983-12生, 硕士, 副主任医师, E-mail: hehongmei2@outlook.com

**收稿日期:** 2025-10-09

Furthermore, the effects of Hewei Baojin decoction group were observed in a dose-dependent manner. *Conclusion* Hewei Baojin decoction can improve the gastrointestinal function in DGP rats through modulation of the SCF/c-Kit and MEK/ERK pathways.

**Keywords:** diabetic gastroparesis; Hewei Baojin decoction; gastric antrum tissue; rats; fibroblast growth factor; mitogen-activated protein kinase kinase

糖尿病及其并发症已成为全球范围内严重的公共健康问题。据预测,到2030年全球糖尿病患者将达到6.43亿,2045年将增至7.83亿<sup>[1]</sup>。我国成年人糖尿病患者超过1.4亿,患病率达13%,居世界首位<sup>[2]</sup>。糖尿病胃轻瘫(diabetic gastroparesis, DGP)是糖尿病常见的慢性并发症之一,其特征为胃排空延迟和胃肠动力障碍,临床表现包括恶心、呕吐、早饱、餐后饱胀、腹胀、上腹部疼痛及体重下降等,严重影响患者生活质量<sup>[3]</sup>。当前DGP的治疗以对症处理为主,常用方法包括胃动力药物、胃电刺激及内镜干预等<sup>[4]</sup>,但疗效有限,且长期使用易产生副作用,亟需寻找安全有效的治疗策略。

近年来,中医药在糖尿病及其并发症的防治中展现出独特优势。中医将DGP归属为“脾慢”“胃躁”等范畴,认为其病因主要在于脾胃气机升降失调,治当健脾益气、和胃理气<sup>[5]</sup>。香砂六君子汤作为经典理气健脾方剂,广泛应用于胃炎、消化道溃疡、功能性消化不良等多种消化系统疾病的治疗<sup>[6]</sup>。临床研究表明,香砂六君子汤能够改善脾胃气虚兼痰湿气滞型DGP患者的临床症状,纠正糖代谢紊乱,调节胃肠道激素,并促进胃肠道功能的恢复<sup>[7]</sup>。和胃保津汤是全国首批名老中医药专家陈浩然在香砂六君子汤基础上加减化裁而成,该方以胃阴亏虚致气化失常为病机,治以养阴益津、保气机,用甘寒辛凉以和胃调脾。鉴于糖尿病患者多以阴虚燥热为本,陈老先生在原方基础上去除温燥助阳之品人参,改以补中益气、升阳举陷的柴胡,并佐以养阴生津之药,以增强益气健脾、和胃保津之效。由此化裁形成和胃保津汤,用于糖尿病患者调理脾胃、养阴生津,在临床应用中疗效确切,具有良好的应用前景。本研究旨在观察和胃保津汤对DGP大鼠的治疗效果,探讨其可能的作用机制,以期为和胃保津汤治疗DGP提供实验依据和理论支持。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验大鼠

6~8周雄性SPF级Wistar大鼠60只,体质量180~220 g,由新疆医科大学动物实验中心提供,生产许可证号:SCXK(新)2023-0001,使用许可证号:SYXK(新)2023-0004。饲养室温度22~24℃,相对

湿度50%~60%,12 h光照/12 h黑暗周期,光照时间为8:00-20:00,期间提供大鼠饲料,并保证充足的饮水。本研究动物实验经乌鲁木齐市中医医院伦理委员会审核批准(批号:W-LL-20240618)。

### 1.2 药物与主要试剂

和胃保津汤由柴胡9 g、白术9 g、茯苓9 g、砂仁6 g、木香3 g、炙甘草6 g、生地黄12 g、沙参9 g、麦冬9 g、焦三仙6 g、鸡内金6 g、黄芩6 g、黄连3 g、枳壳6 g、厚朴6 g组成。药材置入煎药锅中,加入清水,药材与水的质量比为1:10,加热至沸腾后转文火煎煮30 min,药液过滤后,重复煎煮1次,合并两次煎煮的药液,浓缩为含生药1 g/mL的药液。

链脲佐菌素购自美国Sigma公司,枸橼酸莫沙必利购自北京沃比森科技有限公司,胃动素(motilin, MTL)和胃泌素(gastrin, GAS)检测用ELISA试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,HE染色试剂盒购自沈阳万类生物科技有限公司,TUNEL细胞凋亡检测试剂盒购自德国Roche公司,DAB底物显色试剂盒购自江苏麦格生物科技有限公司,RIPA裂解液购自无锡天萃生物科技有限公司,BCA蛋白浓度检测试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司,PVDF膜购自美国Millipore公司,ECL化学发光试剂盒购自北京擎科生物科技股份有限公司,抗成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, SCF)、干细胞因子受体(stem cell factor receptor, c-Kit)、丝裂原激活蛋白激酶激酶1/2(mitogen-activated protein kinase kinase 1/2, MEK1/2)、磷酸化MEK(phosphorylated-MEK, p-MEK)、细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)、磷酸化ERK(phosphorylated-ERK, p-ERK)、GAPDH抗体购自美国Cell Signaling Technology公司,HRP标记羊抗兔IgG抗体购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

### 1.3 分组与处理

60只Wistar大鼠被适应性喂养1周,随机取10只作为对照组,其余50只采用小剂量多次腹腔内注射1%链脲佐菌素溶液,按照每日25 mg/kg连续注射3 d,并联合高脂高糖不规则饮食喂养4周,以诱导建立DGP模型<sup>[8]</sup>,造模成功的判定标准为:体重下降、活动减少、腹部膨胀及食物摄入量减少,且空腹血糖 $\geq 16.7$  mmol/L。将50只成功造模的大鼠随机

分为模型组、莫沙必利组及和胃保津汤低、中、高剂量组, 每组10只, 按照大鼠和人体表面积换算给药剂量, 莫沙必利组大鼠是将枸橼酸莫沙必利分散片粉碎溶于2 mL纯净水中后按照1.35 mg/kg体质量灌胃, 和胃保津汤低、中、高剂量组大鼠分别按照0.05, 0.10, 0.20 mL/kg体质量灌胃, 对照组和模型组给予等体积纯净水灌胃, 以上6组均每日灌胃1次, 连续8周。给药8周后, 测量以上6组大鼠体质量、空腹血糖及胃排空率, ELISA法检测大鼠胃窦组织中MTL和GAS含量, HE染色观察胃窦组织病理学变化, TUNEL染色观察胃窦细胞凋亡情况, 免疫组化法检测胃窦组织SCF、c-Kit、p-MEK、p-ERK表达, Western blot检测胃窦组织SCF、c-Kit、MEK1/2、p-MEK、ERK1/2和p-ERK蛋白表达。

#### 1.4 大鼠体质量、空腹血糖监测

第8周给药结束后, 次日早晨测定大鼠的体质量与空腹血糖, 测定前禁食不禁水12 h, 尾静脉采集血样, 血糖仪检测血糖值, 记录各组大鼠体质量与空腹血糖值, 结果取均值。

#### 1.5 大鼠胃排空率检测

制备灌服半固体营养米糊, 包括: 全脂奶粉20 g、糖8 g、玉米糊6 g、炭粉2 g和蒸馏水260 mL, 混匀搅拌, 制成300 mL的半固体营养米糊。大鼠禁食不禁水24 h, 按照体质量10 mL/kg半固体营养米糊灌胃, 灌胃后20 min腹腔注射3%戊巴比妥钠麻醉, 解剖大鼠腹腔, 结扎贲门与幽门, 取全胃称重后记录其质量, 沿胃大弯剪开胃壁, 置于生理盐水中充分清洗, 再次称重, 计算胃排空率。胃排空率(%)=[1-(全胃质量-净胃质量)/灌胃半固体营养米糊量]×100%。

#### 1.6 ELISA法检测胃窦组织中MTL和GAS含量

在胃窦组织中加入适量预冷PBS, 研磨至匀浆, 4 °C、4 500转/min离心10 min, 收集上清液。按照ELISA试剂盒说明书中的操作步骤检测MTL和GAS, 在450 nm波长下通过酶标仪测定吸光度值, 计算不同样本中MTL和GAS含量。

#### 1.7 HE染色观察胃窦组织病理形态变化

将一部分胃窦组织置于4%多聚甲醛固定24 h, 常规脱水包埋, 切成4 μm的切片。石蜡水化处理, 采用HE染色, 脱水, 透明, 中性树脂封片, 于光学显微镜下观察组织病理变化, 并拍照记录。

#### 1.8 TUNEL法检测胃窦组织内凋亡细胞

取胃窦组织石蜡切片, 使用20 μg/mL蛋白酶K溶液室温水解15 min, 加入2%过氧化氢反应5 min, 再加TdT酶反应液, 置于湿盒孵育1 h, 过氧化物酶

标记的抗地高辛抗体标记后, 采用DAB显色, 封片, 干燥, 光学显微镜观察并拍照记录, TUNEL染色为棕色至棕褐色, 代表细胞凋亡, 计数TUNEL阳性细胞, 计算TUNEL阳性细胞率。TUNEL阳性细胞率(%)=(TUNEL阳性细胞数/总细胞数)×100%。

#### 1.9 免疫组化法检测胃窦组织SCF、c-Kit、p-MEK、p-ERK表达

取胃窦组织石蜡切片, 0.01 mol/L柠檬酸盐缓冲液抗原修复, 95 °C水浴加热20 min。用10%山羊血清室温孵育1 h, 分别加入按照以下稀释度进行稀释的一抗: 抗SCF(1:100)、c-Kit(1:100)、p-MEK(1:200)、p-ERK(1:200)抗体, 4 °C孵育过夜, 洗涤后加HRP标记的二抗(1:200), 室温孵育2 h, 采用DAB显色, 苏木素复染, 脱水, 透明, 封片, 通过光学显微镜观察并拍照采集, 阳性细胞显示为棕色至棕褐色, 通过Image J 1.8软件分析SCF、c-Kit、p-MEK、p-ERK的平均光密度值。

#### 1.10 Western blot检测胃窦组织SCF、c-Kit、MEK1/2、p-MEK、ERK1/2和p-ERK蛋白表达

取胃窦组织剪碎, 迅速放入RIPA裂解缓冲液中, 4 °C、12 000转/min离心20 min, 收集上清液即为总蛋白, BCA法蛋白定量。每个样本取50 μg蛋白, 加入上样缓冲液后加热变性, 通过凝胶电泳分离蛋白, 将蛋白转移至PVDF膜, 再加5%脱脂奶粉室温孵育1 h。分别加入按照以下稀释度进行稀释的一抗: 抗SCF(1:1 000)、c-Kit(1:1 000)、MEK1/2(1:2 000)、p-MEK(1:2 000)、ERK1/2(1:1 000)、p-ERK(1:1 000), 抗体4 °C孵育过夜, 洗膜后, 加入HRP标记的二抗(1:5 000), 室温孵育1 h。化学发光试剂显影, 成像系统曝光, 采集蛋白条带图, 通过ImageJ 1.8软件进行条带灰度分析, 以GAPDH蛋白为内参, 计算SCF、c-Kit、MEK1/2、p-MEK、ERK1/2、p-ERK蛋白表达水平。

#### 1.11 统计学分析

数据分析采用SPSS 22.0软件进行统计处理, 图表绘制使用GraphPad Prism 8.0软件。所有实验重复3次, 数据均为独立实验重复所得, 以均数±标准差( $\bar{X} \pm S$ )形式表示。对于多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA), 进一步两两比较采用LSD-*t*检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

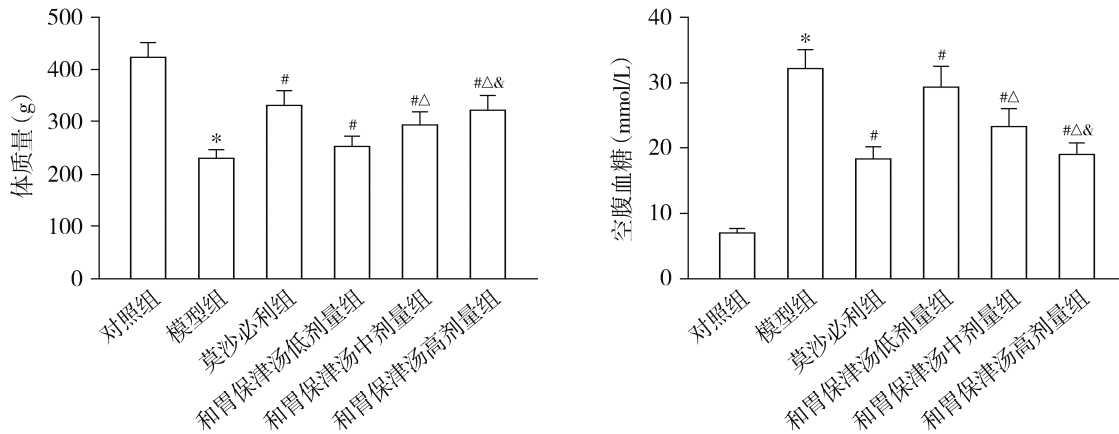
## 2 结果

### 2.1 和胃保津汤对大鼠体质量、空腹血糖的影响

与对照组比较, 模型组大鼠体质量显著下降, 空腹血糖显著升高( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 莫沙必

利组及和胃保津汤低、中、高剂量组的大鼠体质量显著增加,空腹血糖显著降低( $P<0.05$ );且和胃保津汤低、中、高剂量组之间的体质量和空腹血糖呈剂

量依赖性增加或降低,各组间两两比较差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ,见图1)。



注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与模型组比较,# $P<0.05$ ;与和胃保津汤低剂量组比较,△ $P<0.05$ ;与和胃保津汤中剂量组比较,& $P<0.05$ 。

图1 和胃保津汤对大鼠体质量和空腹血糖的影响

Figure 1 Effects of Hwei Baojin decoction on body mass and fasting blood glucose in rats

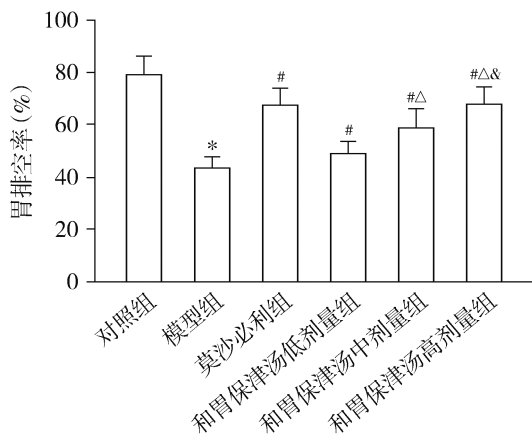
### 2.2 和胃保津汤对大鼠胃排空率的影响

与对照组比较,模型组大鼠胃排空率显著下降( $P<0.05$ );与模型组比较,莫沙必利组及和胃保津汤低、中、高剂量组的胃排空率显著上升( $P<0.05$ );且和胃保津汤低、中、高剂量组之间的胃排空率呈剂量依赖性上升,各组间两两比较差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ,见图2)。

GAS 含量显著减少( $P<0.05$ );与模型组比较,莫沙必利组和胃保津汤低、中、高剂量组的MTL和GAS含量显著增加( $P<0.05$ );且和胃保津汤低、中、高剂量组之间的MTL和GAS含量呈剂量依赖性上升,各组间两两比较差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ,见图3)。

### 2.4 和胃保津汤对大鼠胃窦组织形态结构的影响

大鼠胃窦组织的病理学染色结果如图4所示。对照组大鼠胃窦组织结构完整,胃壁厚度适中,胃腺体排列规则,平滑肌层细胞排列整齐,未见明显的炎性细胞浸润或坏死现象;与对照组比较,模型组大鼠胃窦组织出现明显的病理损伤,上皮结构缺损,腺体细胞、平滑肌层细胞排列紊乱,细胞间隙增大,大量炎性细胞浸润;与模型组比较,莫沙必利组与和胃保津汤低、中、高剂量组的大鼠胃窦组织病理损伤有所减轻,胃壁较为完整,腺体形态较为规则,且炎性细胞浸润减少。随着和胃保津汤剂量的增加,胃窦组织的病理变化逐步减轻,尤其是在高剂量组中,胃窦组织的病理损伤得到显著修复。



注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与模型组比较,# $P<0.05$ ;与和胃保津汤低剂量组比较,△ $P<0.05$ ;与和胃保津汤中剂量组比较,& $P<0.05$ 。

图2 和胃保津汤对大鼠胃排空率的影响

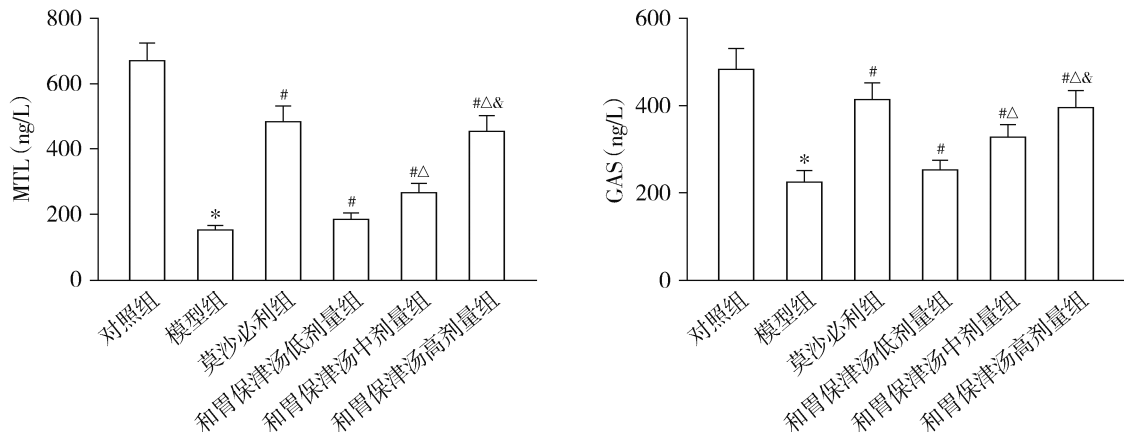
Figure 2 Effects of Hwei Baojin decoction on gastric emptying rate in rats

### 2.3 和胃保津汤对大鼠胃窦组织 MTL 和 GAS 含量的影响

与对照组比较,模型组大鼠胃窦组织 MTL 和

### 2.5 和胃保津汤对大鼠胃窦组织内细胞凋亡的影响

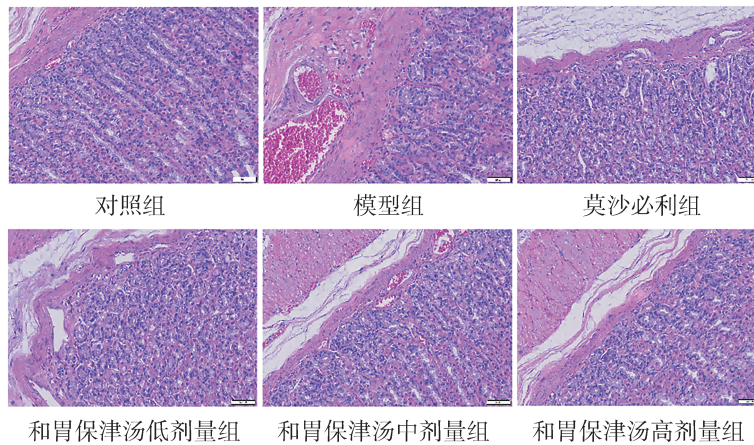
与对照组比较,模型组大鼠胃窦组织内凋亡细胞显著增加( $P<0.05$ );与模型组比较,莫沙必利组与和胃保津汤低、中、高剂量组的凋亡细胞显著减少( $P<0.05$ );凋亡细胞随着和胃保津汤剂量的增加而减少,不同剂量和胃保津汤组两两比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ,见图5)。



注: MTL, 胃动素; GAS, 胃泌素。与对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较, # $P < 0.05$ ; 与和胃保津汤低剂量组比较,  $\Delta P < 0.05$ ; 与和胃保津汤中剂量组比较,  $\& P < 0.05$ 。

图3 和胃保津汤对大鼠胃窦组织MTL和GAS含量的影响

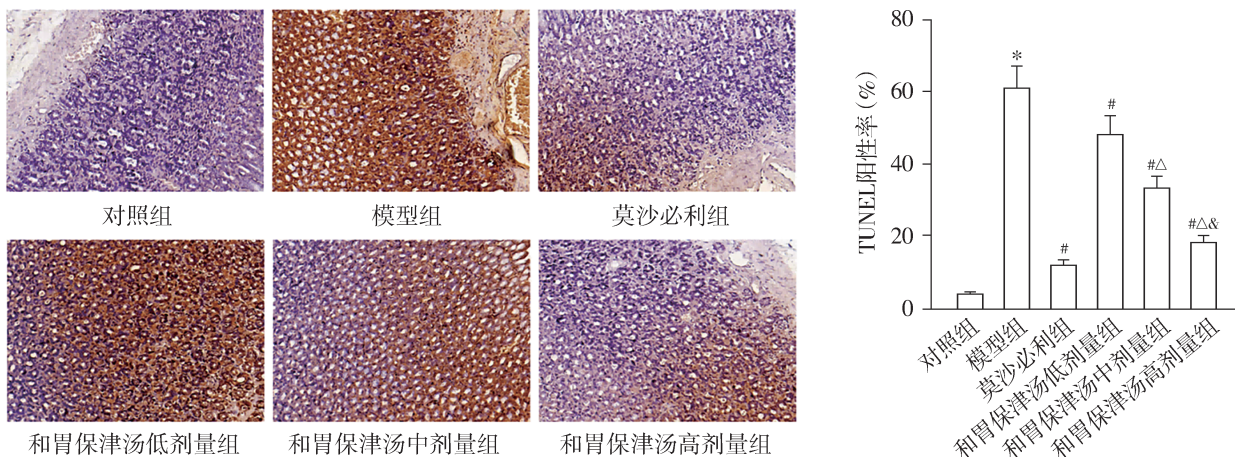
Figure 3 Effects of Hewei Baojin decoction on MTL and GAS contents in rat gastric antrum tissue



注: 紫色部分为细胞核, 粉红色部分为细胞质, 红色部分为炎性细胞浸润, 腺体腔道或血管为空白区域, 比例尺: 50  $\mu\text{m}$ 。

图4 和胃保津汤对大鼠胃窦组织病理学变化的影响 (HE染色,  $\times 100$ )

Figure 4 Effects of Hewei Baojin decoction on histopathological changes of gastric antrum in rats (HE staining,  $\times 100$ )



注: 蓝色代表正常的细胞, 棕褐色则代表凋亡阳性的细胞。与对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较, # $P < 0.05$ ; 与和胃保津汤低剂量组比较,  $\Delta P < 0.05$ ; 与和胃保津汤中剂量组比较,  $\& P < 0.05$ 。

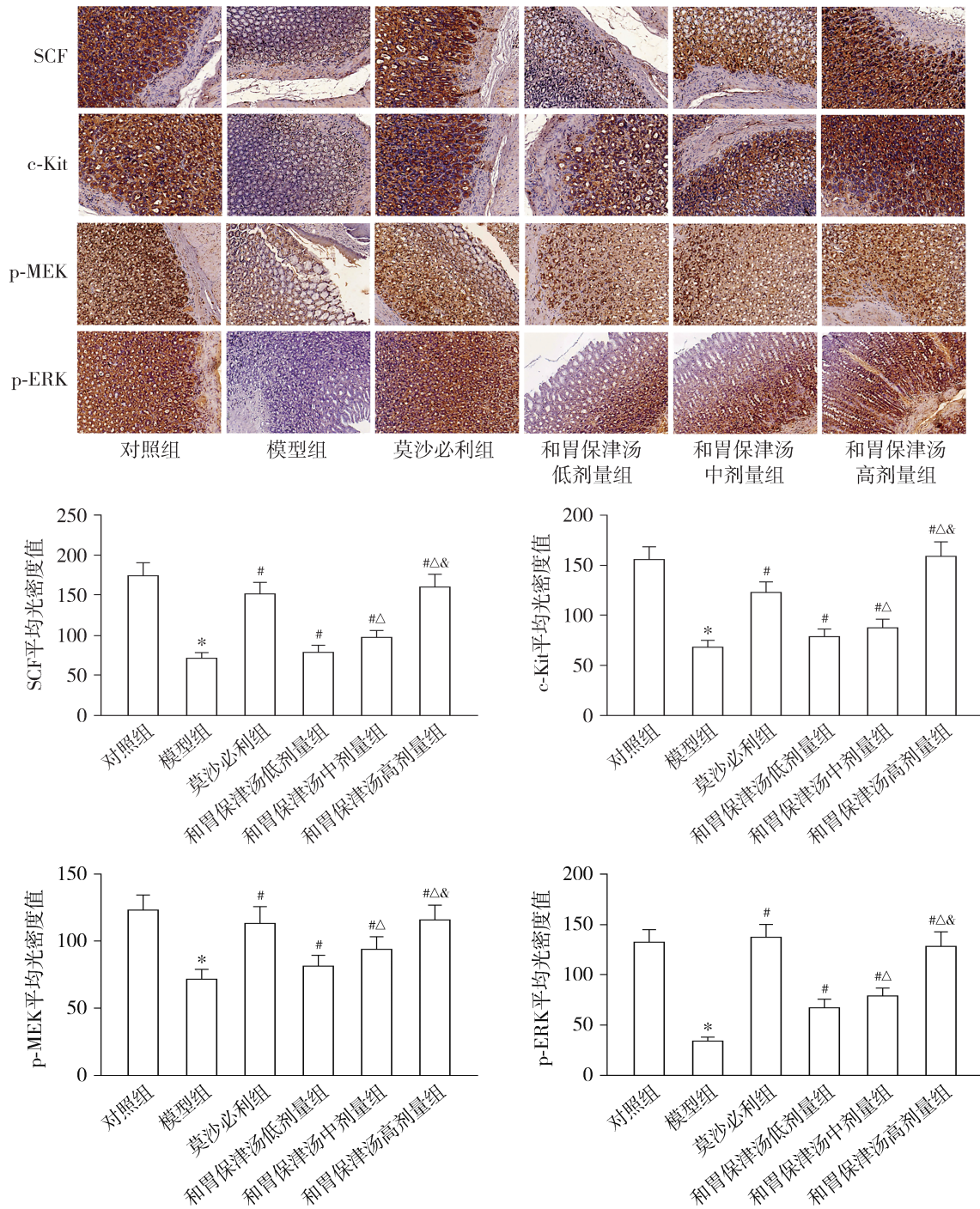
图5 和胃保津汤对大鼠胃窦组织细胞凋亡的影响 (TUNEL染色,  $\times 100$ )

Figure 5 Effect of Hewei Baojin decoction on cell apoptosis in rat gastric antral tissue (TUNEL staining,  $\times 100$ )

2.6 和胃保津汤对大鼠胃窦组织 SCF/c-Kit、MEK/ERK 信号通路的影响

免疫组化法结果显示,与对照组比较,模型组大鼠胃窦组织 SCF、c-Kit、p-MEK、p-ERK 表达显著降低( $P<0.05$ );与模型组比较,莫沙必利组与和胃保

津汤低、中、高剂量组的 SCF、c-Kit、p-MEK、p-ERK 表达显著升高( $P<0.05$ );随着和胃保津汤剂量的增加,SCF、c-Kit、p-MEK、p-ERK 的表达呈剂量依赖性升高,各组之间两两比较差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ,见图6)。



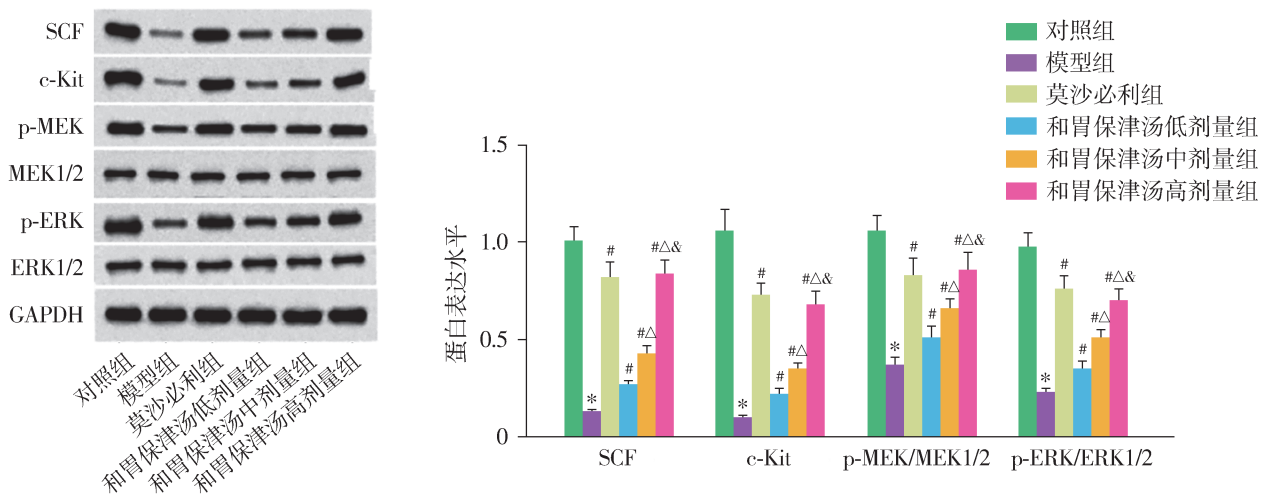
注:蓝色代表细胞,棕黄色或褐色颗粒代表目标蛋白的阳性表达分布。与对照组比较, $P<0.05$ ;与模型组比较, $^*P<0.05$ ;与和胃保津汤低剂量组比较, $^{\Delta}P<0.05$ ;与和胃保津汤中剂量组比较, $^{\&}P<0.05$ 。

图6 和胃保津汤对大鼠胃窦组织 SCF、c-Kit、p-MEK、p-ERK 表达的影响(免疫组化法,×100)

Figure 6 Effects of Hewei Baojin decoction on expressions of SCF, c-Kit, p-MEK, and p-ERK in rat gastric antrum tissue (immunohistochemistry, ×100)

Western blot结果显示,与对照组比较,模型组大鼠胃窦组织 SCF、c-Kit、p-MEK/MEK1/2、p-ERK/ERK1/2 蛋白表达水平显著下调( $P<0.05$ );与模型组比较,莫沙必利组及和胃保津汤低、中、高剂量组的 SCF、c-Kit、p-MEK/MEK1/2、p-ERK/ERK1/2 蛋白表

达水平显著上调( $P<0.05$ );SCF、c-Kit、p-MEK/MEK1/2 及 p-ERK/ERK1/2 的蛋白表达水平随着和胃保津汤剂量的增加而上调,和胃保津汤低、中、高剂量组两两比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ,见图7)。



注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与模型组比较,# $P<0.05$ ;与和胃保津汤低剂量组比较,△ $P<0.05$ ;与和胃保津汤中剂量组比较,& $P<0.05$ 。

图7 和胃保津汤对大鼠胃窦组织中 SCF/c-Kit 与 MEK/ERK 信号通路相关蛋白表达的影响

Figure 7 Effects of Hwei Baojin decoction on expressions of SCF/c-Kit and MEK/ERK signaling pathway-related proteins in rat gastric antrum tissue

### 3 讨论

DGP 主要由长期高血糖引起的胃肠自主神经功能障碍,主要表现为胃平滑肌损伤、胃肠激素分泌异常、间质细胞功能减退及慢性炎症反应等。高血糖状态通过直接损伤胃肠神经和平滑肌细胞,导致胃排空延迟,并加重胃肠功能失调<sup>[9]</sup>。因此,探索有效的 DGP 治疗方法尤为重要。中医学认为,DGP 属“胃脘痞满”“痞证”“脾慢”等范畴,其病机在于脾胃虚弱、气机不畅、阴虚内热与湿浊中阻<sup>[10]</sup>。《灵枢·五癯津液别》曰:“中焦不和则胃不和,胃不和则精微不布”,强调了脾胃功能失调不仅会导致胃动力障碍,还会影响津液的正常输布,进一步加重病情。因此,中医治疗的核心在于调理脾胃,益气健脾,和胃降逆,养阴生津,从而恢复脾胃的正常功能,改善胃肠道的整体健康。本研究通过探讨和胃保津汤对 DGP 的治疗作用,发现其在改善胃动力障碍、降低空腹血糖、提高胃排空率及修复胃窦组织方面具有显著疗效,为中医药治疗 DGP 提供了新的实验

依据。

大量研究表明,中药汤剂治疗 DGP 可有效改善患者的胃排空功能,提高临床治愈率和生存率,而且不增加不良反应风险,疗效安全可靠<sup>[11-13]</sup>。和胃保津汤在香砂六君子汤基础上化裁而成,其方药组成严谨、配伍有法,兼顾气机升降、脾胃虚实与阴阳偏盛。方中以柴胡代替人参,既可补中益气,又可升阳举陷,协同白术、茯苓健脾益气,砂仁、木香理气行滞,炙甘草调和诸药,共奏理气健脾、和胃化湿之功<sup>[14]</sup>;生地黄、沙参、麦冬养阴生津,调和胃气,缓解胃阴不足所致的灼热、干燥、气化无权<sup>[15]</sup>;焦三仙与鸡内金助消化、化积滞、调中焦、行痞气,提升脾胃运化功能<sup>[16]</sup>;黄芩、黄连苦寒清热,消痞除烦;枳壳、厚朴行气消胀、散结除满,调畅中焦气机<sup>[17]</sup>。整体组方体现了“益气养阴、理气和胃”的治疗原则,尤其适用于阴虚燥热、气机失调型 DGP 患者,有望从整体上改善胃肠功能状态,恢复脾胃升降功能。本研究进一步验证了该中药汤剂在改善 DGP 胃肠

功能中的作用。

在本研究中,DGP模型大鼠胃窦组织中MTL和GAS含量显著减少,而低、中、高剂量和胃保津汤治疗均显著增加了胃窦组织中MTL和GAS含量,并呈剂量依赖性上升趋势。MTL和GAS是调控胃肠运动的重要胃肠激素。MTL是由小肠上段肠内分泌细胞产生的促胃肠运动激素,能够诱导胃体和胃窦收缩、幽门松弛,促进消化间期的胃排空,是维持胃肠蠕动节律的关键因子<sup>[18]</sup>。已有的研究发现,MTL受体基因rs562138828位点的p.L202ArgfsTer105编码移位突变在DGP患者中发生频率升高,提示其与疾病发生密切相关<sup>[19]</sup>。GAS主要由胃窦G细胞分泌,可刺激胃酸分泌,促进胃体黏膜发育和壁细胞、肠嗜铬样细胞的增殖,维持胃黏膜的完整性及功能。既往研究也表明,DGP患者常伴有MTL和GAS分泌不足,其水平下降与胃排空延迟密切相关<sup>[20]</sup>。本研究中和胃保津汤能显著提高胃窦组织MTL和GAS含量,提示其改善胃动力障碍的作用可能与调节胃肠激素分泌有关。

c-kit是一种跨膜酪氨酸激酶受体,主要通过与其配体SCF结合,调控胃肠间质细胞的增殖、分化、表型维持及功能发挥。胃肠间质细胞是胃肠道的起搏细胞,负责调节胃肠蠕动节律,其数量减少和功能障碍是DGP发生的关键环节<sup>[21]</sup>。SCF/c-Kit通路的激活不仅能维持胃肠间质细胞的结构和功能,还可增强胃肠对胃肠激素的反应性,从而改善胃动力功能。有研究表明,链脲佐菌素诱导的DGP模型大鼠胃组织中SCF mRNA表达显著下降,c-kit蛋白表达减少,胃肠间质细胞超微结构损伤加剧,胃排空延迟<sup>[22]</sup>。给予外源性SCF治疗可减轻糖尿病模型小鼠的胃肠间质细胞病变,改善胃肠蠕动功能<sup>[23]</sup>。本研究结果显示,DGP模型大鼠胃窦组织中SCF与c-Kit表达显著下调,而经不同剂量和胃保津汤干预后,该通路相关蛋白表达均显著上调,提示该方可能通过激活SCF/c-Kit信号通路改善DGP胃动力障碍。

MEK/ERK信号通路作为丝裂原活化蛋白激酶通路的重要组成部分,广泛参与细胞增殖、分化、存活与凋亡等过程。MEK是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,能够磷酸化并激活其下游靶点ERK,进而调控多种转录因子的表达,影响细胞功能状态。已有

研究表明,MEK/ERK信号通路在糖尿病及其并发症的发生发展中具有重要的调控作用,其异常表达与病情严重程度密切相关<sup>[24,25]</sup>。该通路功能受损会加重胰岛 $\beta$ 细胞凋亡与功能障碍,抑制胰岛素分泌<sup>[26]</sup>。此外,抑制MEK/ERK信号通路可能导致胃肠黏膜受损及再生修复能力下降,加重胃肠道结构损伤与功能障碍<sup>[27]</sup>。本研究结果显示,DGP模型大鼠胃窦组织中p-MEK、p-ERK阳性表达及p-MEK/MEK1/2、p-ERK/ERK1/2蛋白表达水平显著下调,提示MEK/ERK信号通路受到抑制;和胃保津汤干预后,上述蛋白表达显著上调,表明该方可能通过激活MEK/ERK信号通路保护胃组织结构和功能。

综上所述,和胃保津汤能够提高DGP大鼠体质量,降低空腹血糖及促进胃排空,增加MTL和GAS分泌量,减轻胃窦组织损伤及抑制细胞凋亡,从而改善DGP大鼠的胃肠功能。在分子机制方面,本研究发现和胃保津汤对SCF/c-Kit和MEK/ERK两条信号通路均具有显著调节作用。本研究结果为和胃保津汤治疗DGP提供了实验依据,也为中医药干预糖尿病并发症提供了新的研究思路。后续需进一步通过临床研究验证其有效性与安全性。在分子机制方面,本研究发现和胃保津汤对SCF/c-Kit和MEK/ERK两条通路均有调节作用。从信号转导逻辑看,c-Kit作为受体酪氨酸激酶,激活后可触发下游Ras/Raf/MEK/ERK级联反应。本实验观察到二者在蛋白表达与磷酸化水平上的同步上调,初步提示和胃保津汤可能通过激活“SCF/c-Kit-MEK/ERK”信号轴来维持胃肠间质细胞的结构与功能。本研究结果不仅为和胃保津汤治疗DGP提供了实验依据,也为中医药干预糖尿病慢性并发症提供了新的研究思路。尽管本研究证实了和胃保津汤对上述通路的整体调节作用,但仍存在一定局限性:首先,由于未采用c-Kit抑制剂或MEK阻断剂进行反向验证,尚无法断言两条通路在本模型中是否存在严格的因果触发关系;其次,本研究尚未对该方的长期疗效及安全性进行系统评估。因此,未来研究将引入通路干预手段以进一步明确其直接分子靶点,并着重开展临床研究,以探索和胃保津汤的临床应用潜力及与其他药物联合使用的可能性,旨在实现更优的治疗效果。

## 参考文献:

- [1] Li L, Wang L, Long R, *et al.* Prevalence of gastroparesis in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):14015.
- [2] Zhou YC, Liu JM, Zhao ZP, *et al.* The national and provincial prevalence and non-fatal burdens of diabetes in China from 2005 to 2023 with projections of prevalence to 2050[J]. *Mil Med Res*, 2025, 12(1):28.
- [3] Zhang YX, Zhang YJ, Li M, *et al.* Common pathophysiological mechanisms and treatment of diabetic gastroparesis[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2024, 30(2):143-155.
- [4] Zhou J, Ran SL, Zhao YC. Diabetic gastroparesis: a disease for which long-term therapeutic benefits are difficult to obtain[J]. *Endokrynol Pol*, 2024, 75(2):148-158.
- [5] 李嘉琦, 梁耿伟, 马辉, 等. 糖尿病胃轻瘫态靶辨治体系构建探析[J]. *亚太传统医药*, 2024, 20(10):246-249.
- [6] 倪媛元, 吉兆奕. 香砂六君子汤在消化系统疾病中的应用进展[J]. *医学综述*, 2022, 28(13): 2700-2704.
- [7] 吕继宏, 段玉红, 张效科, 等. 香砂六君子汤治疗糖尿病胃轻瘫脾胃气虚兼痰湿气滞型临床研究[J]. *陕西中医药大学学报*, 2023, 46(4):44-50.
- [8] 朱小利, 安惠, 李荣科, 等. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨红芪多糖对糖尿病胃轻瘫大鼠炎症反应的影响[J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(5):907-913.
- [9] Bortolotti M. Gastroparesis, a diabetic complication causing further, even serious, complications: how to prevent its worsening [J]? *World J Gastroenterol*, 2025, 31(23):104932.
- [10] 王文雯, 万生芳, 仲子惠, 等. 糖尿病胃轻瘫与“脾阴”“脾气散精”二者间关系[J]. *中医临床研究*, 2024, 16(11):42-46.
- [11] Zhang YX, Zhang YJ, Miao RY, *et al.* Effectiveness and safety of traditional Chinese medicine decoction for diabetic gastroparesis: a network meta-analysis[J]. *World J Diabetes*, 2023, 14(3): 313-342.
- [12] 许奇, 阮诺冰, 李金菊, 等. 半夏泻心汤对糖尿病性胃轻瘫模型大鼠肝脏组织 LXR $\alpha$  表达及胃窦组织 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. *中医杂志*, 2025, 66(2):178-187.
- [13] Zhang L, Song Z, Huang X, *et al.* Research progress on the regulation of interstitial cell of Cajal autophagy and apoptosis crosstalk by traditional Chinese medicine in gastrointestinal motility disorders[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 351:120128.
- [14] Teng L, Guo X, Ma Y, *et al.* A comprehensive review on traditional and modern research of the genus *Bupleurum* (*Bupleurum* L., *Apiaceae*) in recent 10 years[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 306: 116129.
- [15] Gao R, Wang F, Liu X, *et al.* *Rehmanniae radix praeparata* in blood deficiency syndrome: UPLC-Q-TOF-MS profiling, network pharmacology, and PI3K-AKT activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(8):3914.
- [16] 李玉国, 姜立娟, 崔巍, 等. 鸡内金的功效、应用及用量研究[J]. *长春中医药大学学报*, 2021, 37(4):930-933.
- [17] Ahmadi A, Mortazavi Z, Mehri S, *et al.* Protective and therapeutic effects of *Scutellaria baicalensis* and its main active ingredients baicalin and baicalein against natural toxicities and physical hazards: a review of mechanisms[J]. *DARU*, 2022, 30(2): 351-366.
- [18] You C, Jiang M, Gao T, *et al.* Decoding the structural basis of ligand recognition and biased signaling in the motilin receptor [J]. *Cell Rep*, 2025, 44(3):115329.
- [19] Smieszek SP, Carlin JL, Xiao C, *et al.* Enrichment of motilin receptor loss-of-function variants in gastroparesis [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2022, 13(4):e00474.
- [20] Yao J, Peng B, Gong X, *et al.* Efficacy and safety of mecobalamin combined with prokinetic agents in the treatment of diabetic gastroparesis: a meta-analysis[J]. *Iran J Public Health*, 2021, 50(11): 2161-2171.
- [21] Yang S, Wu B, Sun H, *et al.* Impaired insulin/IGF-1 is responsible for diabetic gastroparesis by damaging myenteric cholinergic neurones and interstitial cells of Cajal[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(5): BSR20170776.
- [22] Li H, Cao W, Zhang XB, *et al.* Atractylenolide-1 alleviates gastroparesis in diabetic rats by activating the stem cell factor/c-kit signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(4):691.
- [23] Li Y, Zhou X, Du Y, *et al.* Hesperidin facilitating gastrointestinal motility by "Gut-brain axis" and "SCF/C-Kit signaling pathways" [J]. *Poult Sci*, 2024, 103(12):104390.
- [24] Hu F, Lin C. TRPM2 knockdown attenuates myocardial apoptosis and promotes autophagy in HFD/STZ-induced diabetic mice via regulating the MEK/ERK and mTORC1 signaling pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(12):3307-3328.
- [25] Huang X, Tan J, Li Y, *et al.* Expression of lncRNA KCNQ10t1 in diabetic nephropathy and its correlation with MEK/ERK signaling pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(3):1796-1806.
- [26] Ikushima YM, Awazawa M, Kobayashi N, *et al.* MEK/ERK signaling in  $\beta$ -cells bifunctionally regulates  $\beta$ -cell mass and glucose-stimulated insulin secretion response to maintain glucose homeostasis[J]. *Diabetes*, 2021, 70(7):1519-1535.
- [27] 韩雪冬, 谭壮忱, 贾立周. 基于 MEK/ERK 信号通路探究上调 HSP70 对胃溃疡大鼠氧化损伤的作用机制[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(12):2979-2981.

(责任编辑:马艳霞)