

本文引用:尹鸿智,赵娟,刘倩,金佳燕,常小荣,钟欢,刘密.针刺对慢性萎缩性胃炎大鼠“足三里”穴区HRH2、SP及炎性因子表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2021,41(2):259-264.

针刺对慢性萎缩性胃炎大鼠“足三里”穴区 HRH2、SP及炎性因子表达的影响

尹鸿智¹,赵娟¹,刘倩¹,金佳燕¹,常小荣¹,钟欢^{1*},刘密^{1,2*}

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.浏阳市中医医院,湖南浏阳410300)

[摘要] **目的** 观察针刺对慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)大鼠及正常大鼠“足三里”穴区组胺H2受体(histamine H2 receptor, HRH2)、P物质(substance P, SP)及炎性因子(IL-6、IL-1 β 、TNF- α)的影响,并判断两者间是否存在差异。**方法**:将32只SD大鼠随机分为正常组、模型组、正常+针刺组和模型+针刺组,每组8只。采用1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍(1-methyl-2-nitro-1-nitrosoguanidine, MNNG)+乙醇灌胃+饥饱失常法建立大鼠CAG模型。针刺组每日治疗1次,每次20 min,连续针刺14 d。干预结束后,运用HE染色法观察胃组织病理学变化,运用免疫组化(immunohistochemistry, IHC)检测“足三里”局部穴区HRH2、SP、IL-6、IL-1 β 及TNF- α 的表达。**结果** 造模后胃组织病理形态改变显著,光镜下可见大量炎症细胞浸润,腺体萎缩且结构紊乱,纤维组织增生充填,并伴有散在出血点,符合CAG病理诊断标准。IHC染色IOD值显示,与正常组相比,模型组、正常+针刺组均能升高局部穴区HRH2表达($P<0.01$);与模型组相比,模型+针刺组可以显著上调穴区组织SP表达($P<0.01$)。对于炎性因子而言,与正常组相比,模型组均能上调IL-6、IL-1 β 、TNF- α 表达($P<0.05$ 或 $P<0.01$),正常+针刺组可使IL-6表达上调($P<0.01$);与模型组相比,模型+针刺组可以降低IL-6、IL-1 β 表达($P<0.05$),而升高TNF- α 表达($P<0.01$)。**结论** 针刺能对正常和CAG状态下大鼠“足三里”穴区HRH2、SP及炎性因子的表达产生影响,且所产生的生物学效应具有一定趋势,跟是否处于疾病状态有关。

[关键词] 慢性萎缩性胃炎;针刺;组胺H2受体;P物质;炎性因子

[中图分类号]R245

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.02.018

Effect of Acupuncture on the Expressions of HRH2, SP and Inflammatory Factors in "Zusanli" (ST36) Acupoint Area of Chronic Atrophic Gastritis rats

YIN Hongzhi¹, ZHAO Juan¹, LIU Qian¹, JIN Jiayan¹, CHANG Xiaorong¹, ZHONG Huan^{1*}, LIU Mi^{1,2*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Liuyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liuyang, Hunan 410300, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of acupuncture on the expressions of histamine H2 receptor (HRH2), substance P (SP) and inflammatory factors (IL-6, IL-1 β , TNF- α) in the "Zusanli" (ST36) acupoint area of chronic atrophic gastritis (CAG) rats and normal rats, and to determine whether there is any difference between them. **Methods** 32 SD rats were randomly divided into the normal group, the model group, the normal + acupuncture group and the model + acupuncture group, with 8 rats in each group. The CAG model of rats was established by 1-methyl-2-nitro-1-nitrosoguanidine (MNNG) + ethanol gavage + hunger and

[收稿日期]2020-10-19

[基金项目]国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2015CB554502);国家自然科学基金项目(81574082);湖南省科技人才托举工程项目(2019TJ-Q04);湖南省“芙蓉学者奖励计划”(湘教通[2020]58号);湖南省高层次卫生人才“225”工程培养项目(湘卫函[2019]196号);湖南省121创新人才培养工程(湘人社函[2019]192号)

[作者简介]尹鸿智,男,在读硕士研究生,研究方向:针灸治病机制研究。

[通讯作者]*钟欢,男,博士,讲师,E-mail:359653775@qq.com;刘密,男,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:newmean9722@qq.com。

satiety disorder. The acupuncture group was treated with acupuncture once a day, for 20 minutes each time for 14 days. After intervention, the changes of gastric histopathology were observed by HE staining, and the expressions of HRH2, SP, IL-6, IL-1 β and TNF- α were detected by immunohistochemistry (IHC). **Results** The pathological morphological changes of gastric tissues were significant after the model construction. Under light microscope, a large number of inflammatory cells could be seen, the glands were atrophied and disorganized in structure, and the fibrous tissue was proliferated and filled, accompanied by scattered bleeding points, which met the CAG pathological diagnostic criteria. The IOD value of IHC staining showed that compared with the normal group, the expression of HRH2 of local acupoint area was increased in the model group and normal + acupuncture group ($P<0.01$); compared with the model group, the model + acupuncture group significantly increased the expression of SP of acupoint area ($P<0.01$). For inflammatory factors, compared with the normal group, the model group increased the expressions of IL-6, IL-1 β and TNF- α ($P<0.05$), and the expression of IL-6 in the normal + acupuncture group could be up-regulated ($P<0.01$); compared with the model group, the expressions of IL-6 and IL-1 β in the model + acupuncture group were decreased ($P<0.05$), while the expression of TNF- α was increased ($P<0.01$). **Conclusion** Acupuncture can affect the expressions of HRH2, SP and inflammatory factors in the "Zusanli" (ST36) acupoint area of rats under normal and CAG pathological conditions, and the biological effect has a certain trend, which is related to whether the rats are in the state of disease.

[**Keywords**] chronic atrophic gastritis; acupuncture; histamine H2 receptor; substance P; inflammatory factors

《丹溪心法》记载：“欲知其内者，当以观乎外；诊于外者，斯以知其内。盖有诸内者，必形诸外”，说明体表皮肤与内在脏腑密切相关。慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是一种主要表现为上腹部疼痛、胀满、厌食、嗝气等非特异性症状的常见消化系统疾病^[1-2]。其病理特征以胃黏膜病变为主，常表现为胃黏膜萎缩、胃上皮异型增生、肠上皮化生等，CAG 被认为是胃癌的癌前病变阶段^[3-4]。随着经济发展，人们面临快节奏的生活方式、饮食习惯，导致 CAG 发病率逐年上升，发病年龄低龄化趋势明显，且预后逐渐不佳，故采取积极有效的方法防治 CAG 是防止其癌变的关键^[5-6]。针灸防治 CAG 有着悠久的历史，且具有很大的优势^[7]。本实验通过观察针刺对于 CAG 大鼠及正常大鼠“足三里”穴区组胺 H2 受体 (histamine H2 receptor, HRH2)、P 物质 (substance P, SP) 及相关炎症因子的影响，并判断两者间是否存在差异，为临床 CAG 的中医外治干预提供实验基础与临床思路。

1 材料与方法

1.1 动物与分组

SPF 级成年 SD 雄性大鼠 32 只，体质量 180~220 g，饲养于湖南中医药大学实验动物中心，饲养温度 20~25 $^{\circ}\text{C}$ ，湿度 50%~70%。适应性喂养 7 d 后，随机分为正常组、模型组、正常+针刺组、模型+针刺组，每组 8 只。实验过程中的操作和动物处置均符合

《关于善待实验动物的指导性意见》中的相关规定。

1.2 主要试剂及仪器

1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍 (1-methyl-2-nitro-1-nitrosoguanidine, MNNG) (东京化成工业株式会社产品, 75F7I-TF); Histamine H2 receptor 抗体 (Abcam 公司, 货号: ab215992); Substance p 抗体 (Proteintech 公司, 货号: 13839-1-AP); IL-6 抗体 (Proteintech 公司, 货号: 66146-1-Ig); IL-1 β 抗体 (Abcam 公司, 货号: ab208113); TNF- α 抗体 (Abcam 公司, 货号: ab109322)。电子秤 (上海佑科仪表有限公司, YP10002); 电子天平 (德国 Sartorius 公司, BA 110S); 组织病理包埋仪 (德国徕卡公司, EG1160); 组织病理切片仪 (德国徕卡公司, RM2135); 电子显微镜 (日本尼康公司, ECLIPSE Ti-S); 针灸针 (苏州针灸用品有限公司, 0.25 mm \times 25 mm)。

1.3 模型制备及评定

采用 MNNG 联合法 (MNNG+乙醇灌胃+饥饿失常法) 复制 CAG 大鼠模型^[8-9]。取 5 g MNNG 配成浓度为 1 g/L 的原液 (储存液)，用锡箔纸包裹后置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱避光冷藏，造模第 1 天用原液配成 170 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 MNNG 溶液，按 1 mL/100 g 灌胃 1 次，随后用原液配 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 MNNG 饮用液，装于锡箔纸包裹的饮水瓶中，供大鼠自由饮用，隔 24 h 更换 1 次。另将无水乙醇混合清水配成浓度为 40% 的溶液，按照大鼠体质量 1 mL/100 g 的量，每周灌胃 2 次，模拟长期饮酒的习惯。同时，配合单双日饥饿失常法，即

单日标准饲料足量喂食,双日禁食,反复交替。综合上述方法造模持续 12 周。CAG 模型成功标准:HE 染色见胃组织黏膜固有层固有腺体萎缩^[10-11]。

1.4 干预方法

正常组正常喂养,模型组 12 周后标准饲料喂养,两组均只进行抓取、捆绑,每日 1 次,每次 20 min,持续 14 d。

正常+针刺组、模型+针刺组在 12 周后标准饲料喂养,并予针刺干预。选取双侧“足三里”穴,穴位定位参照《实验针灸学》^[12],足三里位于大鼠膝关节后外侧,腓骨小头下缘 5 mm 处,胫腓骨之间。以 75%酒精消毒后,用 1 寸(0.25 mm×25 mm)无菌毫针直刺,深度为 5 mm,刺入后持续捻转 20 s,并留针 20 min,治疗期间以及取针时各捻转 20 s,每日 1 次,持续 14 d。

1.5 标本采集及指标检测

1.5.1 HE 染色观察胃黏膜病理变化 于干预 14 d 后运用 HE 染色法检测。取材前禁食,将各组大鼠用 10%水合氯醛腹腔注射麻醉后摘取全胃,剪开胃部并将其内面外翻,以预冷(0 ℃)生理盐水冲洗,取胃黏膜病变最明显处(约 1.0 cm×0.5 cm)作为标本,将其放入 4%多聚甲醛溶液中固定 24~48 h 后,将标本梯度乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,切片(厚 4 μm),经 HE 染色后置光镜下观察。

1.5.2 免疫组化(immunohistochemistry, IHC)法检测“足三里”穴区 HRH2、SP 及炎性因子表达 大鼠腹腔麻醉后取右侧“足三里”穴区皮肤组织(约 5 mm×5 mm×5 mm),常规石蜡包埋切片,脱蜡,抗原修复,3% H₂O₂ 灭活,一抗、二抗孵育,DAB 显色,苏木素复染,梯度乙醇脱水,予中性树脂封片及显微镜观察,并采用电脑采像,图像分析软件 IPP(Image-Pro-Plus)测得 IOD 值。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析,各检测

指标统计数据均以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,经检验满足正态性及方差齐性采用单因素方差分析法,两两比较采用 LSD 法,不满足方差齐性则采用 Tamhane's T2 法;不满足正态性分布采取秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠胃组织形态学结果

光镜下正常组胃黏膜层和肌层厚度正常,腺体丰富,上皮细胞排列整齐,黏膜无充血、水肿;而模型组可见大量炎症细胞浸润,固有腺体萎缩且结构紊乱,数量减少,大量主细胞坏死空泡样变化,纤维组织增生充填,并伴有散在出血点,符合 CAG 病理诊断;正常+针刺组与正常组在光镜下无明显差异,但黏膜下可见部分炎症细胞浸润;模型+针刺组胃黏膜及黏膜下层有可见的炎性细胞浸润,伴有散在的出血点,腺体结构较完整,主细胞空泡样变化减轻。详见图 1。

2.2 各组大鼠“足三里”穴区组织 HRH2、SP 表达结果

2.2.1 各组大鼠穴区组织 HRH2、SP 表达 IHC 结果 各组 HRH2 除正常组外均呈现高染的结果,其中模型组表达程度最高,且模型+针刺组染色程度弱于模型组,而正常+针刺组也能引起组胺受体的表达;对于 SP 来说,模型组、模型+针刺大鼠局部 SP 呈高表达,正常+针刺组表达与正常组未见明显差别。详见图 2。

2.2.2 各组大鼠穴区组织 HRH2、SP 表达 IOD 值 与正常组相比,正常+针刺组、模型组均能升高局部穴区 HRH2 的表达($P<0.01$);与模型组相比,模型+针刺组可以显著上调穴区组织 SP 的表达($P<0.01$)。见表 1。

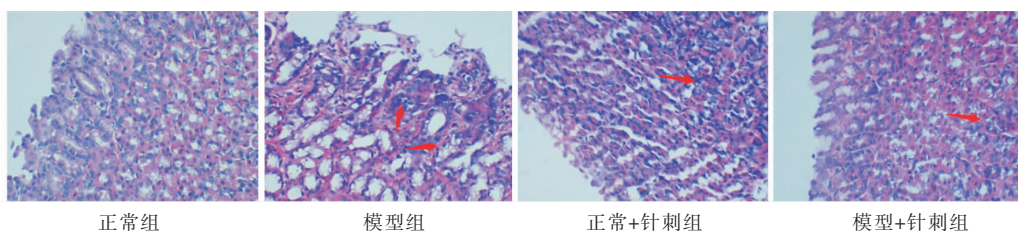
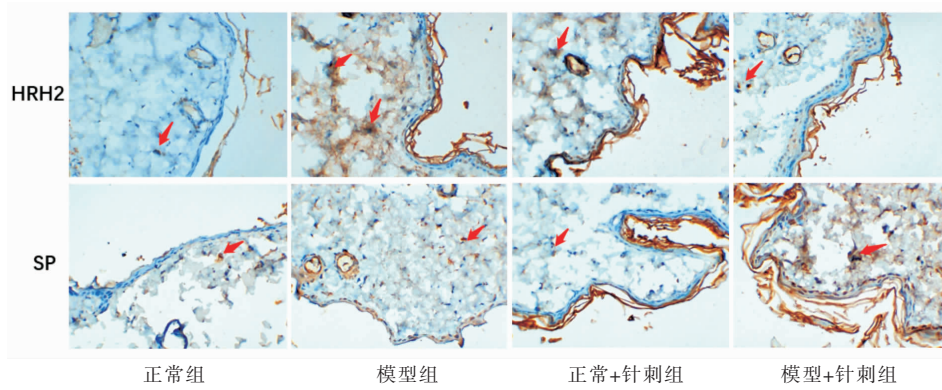


图 1 大鼠胃组织病理组织形态学检查(HE,×400)

图 2 各组大鼠穴区组织 HRH2、SP 表达 IHC 结果($\times 400$)表 1 各组大鼠穴区组织 HRH2、SP 免疫组化 IOD 值($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | HRH2 | SP |
|--------|---|-------------------------|------------------------------------|
| 正常组 | 8 | 0.007 3 \pm 0.002 6 | 0.027 2 \pm 0.007 1 |
| 正常+针刺组 | 8 | 0.019 1 \pm 0.002 3** | 0.036 2 \pm 0.002 6 |
| 模型组 | 8 | 0.046 1 \pm 0.003 8** | 0.024 6 \pm 0.002 2 |
| 模型+针刺组 | 8 | 0.036 8 \pm 0.009 9 | 0.054 5 \pm 0.011 0 [#] |
| F 值 | | 77.374 | 31.598 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 |

注:与正常组相比,** $P < 0.01$;与模型组相比,[#] $P < 0.01$

2.3 各组大鼠“足三里”穴区组织炎性物质表达

2.3.1 各组大鼠局部穴区组织 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 的 IHC 结果 各组大鼠局部穴区组织炎性物质均有表达,呈黄染或棕染。其中,IL-6 正常+针刺组染色强度明显高于正常组,而模型+针刺组染色强度略低于模型组;而对于 IL-1 β ,模型组染色强度高于正常组,而模型组与模型+针刺组对比染色强度相差不大,正常+针刺组较正常组表达较弱;而 TNF- α 模型组、正常+针刺组及模型+针刺组较正常组均呈高

表达。详见图 3。

2.3.2 各组大鼠局部穴区组织炎性因子 IOD 值 与正常组相比,模型组、正常+针刺组均可上调局部 IL-6 的表达($P < 0.01$);与模型组相比,模型+针刺组可以降低 IL-6 的表达($P < 0.05$)。与正常组相比,模型组能显著上调局部 IL-1 β 的表达($P < 0.01$);与模型组相比,模型+针刺组 IL-1 β 表达明显下降($P < 0.05$);同样,模型组 TNF- α 表达明显高于正常组($P < 0.05$),与模型组相比,模型+针刺组 TNF- α 表达仍进一步上升($P < 0.01$)。见表 2。

3 讨论

针刺是属于体表刺激的一种,不同于药物通过输入相应物质来产生效应,针刺通过独特的机械刺激,激活相应的神经、内分泌及免疫系统,从而产生生物学效应。《素问·皮部论》曰:“其色多青则痛,多黑则痹,黄赤则热,多白则寒”,说明审查皮肤体表的

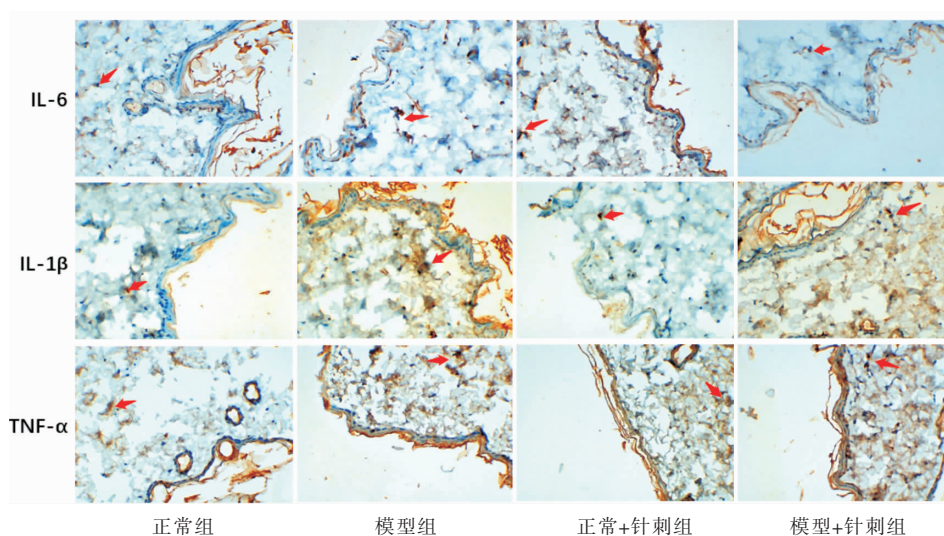
图 3 各组大鼠局部穴区组织炎性因子 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 表达($\times 400$)

表2 各组大鼠穴区组织炎性因子 IOD 值 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | IL-6 | IL-1 β | TNF- α |
|--------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 正常组 | 0.022 6 \pm 0.082 3 | 0.018 4 \pm 0.010 0 | 0.028 2 \pm 0.004 9 |
| 正常+针刺组 | 0.032 7 \pm 0.005 2** | 0.006 6 \pm 0.003 6 | 0.043 4 \pm 0.013 5 |
| 模型组 | 0.038 7 \pm 0.004 9** | 0.085 2 \pm 0.032 9** | 0.071 2 \pm 0.029 0* |
| 模型+针刺组 | 0.031 4 \pm 0.006 1# | 0.035 8 \pm 0.022 0# | 0.139 9 \pm 0.015 2## |
| F 值 | 9.038 | 22.810 | 61.261 |
| P 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

注:与正常组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组相比,# $P<0.05$,## $P<0.01$

颜色、形态变化可以诊断体内脏腑疾患。《灵枢·刺节真邪论》云:“凡用针者,必先察其经络之虚实,切而循之,按而弹之,视其应动者,乃后取之而下之”,《灵枢·终始》记载:“审、切、循、扪、按,视其寒温盛衰而调之,是谓因适而为之真也”,说明在诊察疾病及治疗时可通过循、按、摸、揣等方法寻找皮肤经脉浅表的阳性反应点,继而辅之以相应干预手段,或针,或灸,或推拿、拔罐,通过局部皮肤的刺激达到对内脏腑乃至整体的调节效应,这一切充分说明了体表与脏腑是密不可分的。

近年来,随着皮肤及皮肤神经、神经内分泌轴、免疫系统之间的交互作用网络的生物学体系建立, Skin-Brain-Axis 的现代概念已经趋于完备,皮-脑轴学说认为皮肤和中枢神经之间有密切的相互作用,并且皮肤、神经、内分泌和免疫炎症反应之间是不可分割的^[13],现代医学中 Bos 曾提出皮肤免疫系统理论,认为该系统的功能与神经-体液-内分泌密切相关^[14],同时近些年对于穴位敏化现象的研究发现对于体表穴位(敏感点)局部的理化环境,如组胺、SP、瞬时电位香草酸 I 等受体可以由于内脏炎性损伤而呈现高表达^[15-16],进一步证明了体表与脏腑之间联系。

SP 是一种神经肽主要存在于脊髓、脑、肠神经系统和外周神经系统中,而皮肤组织中同样有神经肽的表达,皮肤组织中神经肽的表达既对皮肤固有免疫细胞有激活作用,且对非固有免疫细胞有趋化作用^[17]。SP 及其相关肽不仅起到神经递质的功能,而且还是调节机体免疫和内分泌的重要因子^[18]。本研究结果提示在 CAG 状态下,针刺可以明显上调局部穴区 SP 的表达,而在正常状态下调控不明显,预示着针刺对于局部穴区组织 SP 的影响存在一定趋向性。

组胺是由 L-组氨酸经组氨酸脱羧酶脱羧而产生,存在于多种细胞中,在皮肤组织中主要来源于肥大细胞,肥大细胞激活脱颗粒后释放组胺,与局部组织特异性受体结合发生变应性炎症反应。组胺特异性受体中 H₂ 受体能引起皮肤黏膜充血、水肿和瘙痒等,因此,HRH₂ 在皮肤炎症反应中发挥着重要的作用^[19-20]。从本实验结果可以看出在 CAG 模型状态下,针刺对于 HRH₂ 的影响并不显著,而在正常状态下可以增加局部穴区 HRH₂ 的表达,这可能预示着在正常状态下针刺通过激活局部穴区组织的肥大细胞释放组胺,反应性引起 HRH₂ 的表达,从而引起局部穴区组织炎症反应。由此说明针刺的作用效应可能在疾病与非疾病状态下存在一定差异。

IL-1 β 、IL-6、TNF- α 是一组与组织损伤和炎症反应密切相关的促炎因子,IL-1 β 是一种多肽类细胞因子,在炎症反应及免疫反应中属于关键的细胞介质^[21],主要通过免疫上调及促炎症活动来发挥生物学效应。IL-6 可以通过与 IL-6 受体(IL-6R)和蛋白质 gp130 的结合激活 JAK/STAT 信号通路、SHP-2/ERK MAPK 信号通路等发挥多样的生物学作用,参与免疫调节、炎症反应^[22]。TNF- α 也在炎症反应中起着重要作用,可由局部组织中单核细胞与巨噬细胞产生,TNF- α 的增多可产生趋化性细胞因子,引起局部循环中中性粒细胞、淋巴细胞与血管内皮细胞黏附,从而迁移和外渗至局部组织^[23]。IL-1 β 、IL-6、TNF- α 之间协同作用共同介导着炎症反应的发展。从本实验结果中可以看出在 CAG 状态下 IL-1 β 、IL-6 与 TNF- α 的表达较正常时显著升高,说明大鼠在 CAG 状态下局部穴区组织已经处于一种炎症状态,而经过针刺干预后 IL-6、IL-1 β 明显下降,表明针刺可以减少一定炎症反应;在正常情况下,针刺后 IL-6 升高,而 IL-1 β 、TNF- α 变化不明显,可能是由于针刺属于一种物理刺激法,可造成一定机械损伤,从而激活机体炎症反应,但并非病原体感染,因此,机体免疫系统此时并未激活,而皮肤组织中存在的角质形成细胞能分泌产生 IL-6,故针刺后只有 IL-6 升高。综合上述 3 种炎性因子在正常及 CAG 状态下的表达,说明针刺足三里对于炎性因子的表达具有一定的趋向调节作用,即既能促进相应炎性因子的表达,发挥促炎作用;也能下调炎性因子

的表达,以达到抗炎作用。

本研究通过设置正常+针刺组与模型+针刺组,对比探讨针刺在不同状态下对相关神经肽、组胺及炎性因子表达的影响是否具有差异性,为CAG针刺治疗提供基础依据。通过HE染色可知针刺对于胃黏膜组织具有一定修复作用;而IHC及IOD值分析,明确了在CAG状态下,足三里局部穴区已处于一种炎症状态;并初步探知了针刺干预能对足三里局部穴区SP、HRH2及相关炎性因子的表达产生影响,且所产生的生物学效应具有一定趋势,跟是否处于疾病状态有关。本实验旨在观察不同状态下,针刺作用的影响及差异,而未涉及产生差异潜在的作用机制,这也有待下一步进行深入研究。

参考文献

- [1] WECK M N, BRENNER H. Prevalence of chronic atrophic gastritis in different parts of the world[J]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2006, 15(6): 1083-1094.
- [2] FANG J Y, LIU W Z, SHI Y, et al. Consensus on chronic gastritis in China—Second National Consensus Meeting on Chronic Gastritis (14-16 September 2006 Shanghai, China)[J]. *Journal of Digestive Diseases*, 2007, 8(2): 107-119.
- [3] NATHAN C, DING A. Nonresolving inflammation[J]. *Cell*, 2010, 140(6): 871-882.
- [4] BAEK D H, KIM G H, PARK D Y, et al. Gastric epithelial dysplasia: characteristics and long-term follow-up results after endoscopic resection according to morphological categorization[J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15: 17.
- [5] ZHANG Y, ZHOU A, LIU Y, et al. Exploratory factor analysis for validating traditional Chinese syndrome patterns of chronic atrophic gastritis[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2016, 2016: 6872890.
- [6] VOHLONEN I, PUKKALA E, MALILA N, et al. Risk of gastric cancer in *Helicobacter pylori* infection in a 15-year follow-up[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(10): 1159-1164.
- [7] AHN S Y, LEE S Y, HONG S N, et al. Endoscopic diagnosis of open-type atrophic gastritis is related to the histological diagnosis of intestinal Metaplasia and Cdx2 expression[J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2011, 56(4): 1119-1126.
- [8] ZHU X, LIU S, ZHOU J, et al. Effect of Astragalus polysaccharides on chronic atrophic gastritis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats[J]. *Drug Research*, 2013, 63(11): 597-602.
- [9] 朱莹莹,史淋峰,吴旭彤,等.实验性CAG脾气虚证模型的建立及不同时期病理形态学的改变[J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(2): 231-233, 449-450.
- [10] 路敏敏,金世禄,刘宝珍,等.CAG的诊断进展[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(5): 823-825, 836.
- [11] 房静远,杜奕奇,刘文忠,等.中国慢性胃炎共识意见(2017年,上海)[J]. *胃肠病学*, 2017, 22(11): 670-687.
- [12] 李忠仁.实验针灸学[M].北京:中国中医药出版社, 2007: 255.
- [13] BOS J D. The skin immune system: Lupus erythematosus as a paradigm[J]. *Archives of Dermatological Research*, 1994, 287(1): 23-27.
- [14] PICARDI A, PASQUINI P. Toward a biopsychosocial approach to skin diseases[J]. *Advances in Psychosomatic Medicine*, 2007, 28: 109-126.
- [15] 朱兵.穴位敏化现象及其生物学意义[J]. *中国针灸*, 2019, 39(2): 115-121.
- [16] 何伟,吴美玲,景向红,等.穴位的本态:穴位组织细胞化学的动态变化[J]. *中国针灸*, 2015, 35(11): 1181-1186.
- [17] MASHAGHI A, MARMALIDOU A, TEHRANI M, et al. Neuropeptide substance P and the immune response [J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2016, 73(22): 4249-4264.
- [18] AN Y S, LEE E, KANG M H, et al. Substance P stimulates the recovery of bone marrow after the irradiation[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2011, 226(5): 1204-1213.
- [19] TAMADDONFARD E, ERFANPARAST A, GHASEMI H, et al. The role of histamine H1, H2 and H3 receptors of ventral posteromedial nucleus of thalamus in modulation of trigeminal pain[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2016, 791: 696-702.
- [20] 冯小倩,武曦,谭颖徽.组胺及HRH2的研究进展[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2015, 8(2): 234-237.
- [21] SVERRISSON K, AXELSSON J, RIPPE A, et al. Acute reactive oxygen species (ROS)-dependent effects of IL-1 β , TNF- α , and IL-6 on the glomerular filtration barrier (GFB) in vivo[J]. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 2015, 309(9): F800-F806.
- [22] MIHARA M, HASHIZUME M, YOSHIDA H, et al. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122(4): 143-159.
- [23] LI W S, WANG C Y, PENG J Y, et al. Naringin inhibits TNF- α induced oxidative stress and inflammatory response in HUVECs via Nox4/NF- κ B and PI3K/Akt pathways[J]. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2014, 15(12): 1173-1182.