

# 清热化湿方通过上调 miRNA-155 抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路治疗胃癌的作用机制研究<sup>Δ</sup>

尹硕鑫<sup>1\*</sup>, 敖先伟<sup>2</sup>, 李博<sup>3</sup>, 张涛<sup>4</sup>, 陈远能<sup>4#</sup> (1. 南阳市中心医院, 河南 南阳 473000; 2. 荆州市第二人民医院消化内科, 湖北 荆州 434000; 3. 南阳市中心医院呼吸内科, 河南 南阳 473000; 4. 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科, 南宁 530011)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)19-2339-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.19.07



**摘要** 目的 研究清热化湿方干预 miRNA-155 抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路治疗胃癌的作用机制。方法 将 30 只裸鼠随机分为模型组、对照组(0.004 g/kg 顺铂+0.02 g/kg 氟尿嘧啶)、过表达组和清热化湿方低、中、高剂量组(2.71、5.43、10.86 g/kg), 每组 5 只。过表达组接种过表达 miRNA-155 AGS 细胞, 其余各组均接种 AGS 细胞, 以复制胃癌荷瘤模型。对照组腹腔注射相应药物, 其余各组灌胃相应药物或生理盐水, 每天 1 次, 连续 3 周。测定各组裸鼠的肿瘤组织质量, 观察肿瘤组织的病理学形态, 检测肿瘤组织中 miRNA-155 以及 Wnt7、 $\beta$ -catenin、T 细胞因子 4(TCF-4) 蛋白和 mRNA 表达水平。结果 与模型组比较, 对照组、过表达组及清热化湿方高剂量组裸鼠肿瘤组织质量均显著降低( $P < 0.05$ ); Wnt7、 $\beta$ -catenin、TCF-4 mRNA 和蛋白表达水平均显著降低( $P < 0.05$ ), miRNA-155 表达水平均显著升高( $P < 0.05$ ); 肿瘤细胞均出现不同程度的排列疏松, 核染色较浅, 出现坏死灶。结论 清热化湿方可通过上调 miRNA-155, 抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中 Wnt7、 $\beta$ -catenin、TCF-4 mRNA 和蛋白的表达, 进而抑制胃癌荷瘤模型裸鼠的癌体生长。

**关键词** 清热化湿方; miRNA-155; 胃癌; Wnt7; $\beta$ -catenin; T 细胞因子 4

## Mechanism study of Qingre huashi decoction in the treatment of gastric cancer by up-regulating miRNA-155 and inhibiting Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway

YIN Shuoxin<sup>1</sup>, AO Xianwei<sup>2</sup>, LI Bo<sup>3</sup>, ZHANG Tao<sup>4</sup>, CHEN Yuanneng<sup>4</sup> (1. Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000, China; 2. Dept. of Gastroenterology, the Second People's Hospital of Jinzhou, Hubei Jinzhou 434000, China; 3. Dept. of Respiratory Medicine, Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473000, China; 4. Dept. of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To study the mechanism of Qingre huashi decoction in the treatment of gastric cancer by intervening in miRNA-155 and inhibiting Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. **METHODS** Thirty nude mice were randomly divided into model group, control group (0.004 g/kg cisplatin+0.02 g/kg fluorouracil), overexpression group, Qingre huashi prescription low-dose, medium-dose and high-dose groups (2.71, 5.43, 10.86 g/kg), with 5 mice in each group. The overexpression group was inoculated with miRNA-155 AGS cell line, and the other groups were inoculated with AGS cells to induce tumor-bearing gastric cancer model. The control group was given relevant medicine intraperitoneally, and other groups were given relevant medicine or normal saline intragastrically, once a day, for 3 consecutive weeks. The weight of tumor tissue in nude mice was determined; the pathological morphology of tumor tissue was observed; the miRNA-155 expression, mRNA and protein expressions of Wnt7,  $\beta$ -catenin and T-cell factor-4 (TCF-4) in tumor tissue were detected. **RESULTS** Compared with the model group, the tumor weights of nude mice in the control group, the overexpression group and Qingre huashi decoction high-dose group were significantly reduced ( $P < 0.05$ ); mRNA and protein expressions of Wnt7,  $\beta$ -catenin and TCF-4 were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), while miRNA-155 expression was increased significantly ( $P < 0.05$ ). Tumor cells exhibited varying degrees of loose arrangement, shallow nuclear staining, and necrotic foci. **CONCLUSIONS** Qingre huashi decoction can inhibit the protein and mRNA expressions of Wnt7,

$\beta$ -catenin and TCF-4 in Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway by up-regulating miRNA-155, thus inhibiting the tumor growth of tumor-bearing nude mice.

**KEYWORDS** Qingre huashi decoction; miRNA-155; gastric cancer; Wnt7;  $\beta$ -catenin; T-cell factor-4

<sup>Δ</sup> 基金项目 广西自然科学基金项目(No.2020GXNSFAA238030); 广西中医药大学研究生教育创新计划项目(No.YCSZ2022018)

\* 第一作者 硕士。研究方向: 消化系统肿瘤的研究和诊治。  
E-mail: ysx005512@163.com

# 通信作者 教授, 博士。研究方向: 消化系统疾病的研究和诊治。  
E-mail: cyn60668@aliyun.com

胃癌是全球第五大常见癌症<sup>[1]</sup>,全球每年约有100万人诊断为胃癌,其中约40%的新发病例和死亡病例发生在中国<sup>[2]</sup>。目前,胃癌的主要治疗方法包括手术和放疗,但术后复发率高,并且晚期胃癌患者化疗后5年生存率低于5%<sup>[3]</sup>。中医药作为我国医疗事业中不可或缺的一部分,不仅能提高化疗药的疗效、减少副作用、提高患者生活质量,还能减慢肿瘤生长速度、缓解临床症状,在肿瘤患者治疗中的应用也日益广泛。

清热化湿方为经典方“藿朴夏苓汤”加黄连、栀子化裁而成。藿朴夏苓汤出自清代的《医原》,能宣通气机、燥湿利水<sup>[4]</sup>。本课题组前期研究证实,清热化湿方能够防治幽门螺杆菌感染相关的胃癌<sup>[5-6]</sup>。近年来miRNA与胃癌的关系被广泛报道。本课题组前期通过基因芯片分析发现,胃癌组织中的miRNA-155会被明显下调<sup>[7]</sup>,且稳定沉默miRNA-155可促进胃癌的进展<sup>[8]</sup>。此外,有研究显示,miRNA能够通过调节Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路参与调控胃癌细胞的生物学行为<sup>[9]</sup>。基于此,本研究通过构建胃癌荷瘤裸鼠模型探讨清热化湿方是否能够通过干预miRNA-155抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路中Wnt7、 $\beta$ -catenin、T细胞因子4(T-cell factor-4, TCF-4)表达进而治疗胃癌,以期能为清热化湿方的临床应用提供依据。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

IX71型荧光倒置显微镜购自日本Olympus公司;RM2135型切片机购自德国Leica公司;3K15型低温冷冻离心机购自德国Sigma公司;Mini Protean 3 Cell型电泳仪购自美国BioRad公司;MK3型酶标仪、ChemiScope 5300 Pro型一体式化学发光成像仪均购自美国Thermo Fisher Scientific公司。

### 1.2 药品与试剂

清热化湿方(包括藿香6g、白豆蔻1.8g、淡豆豉9g、川厚朴3g、姜半夏4.5g、杏仁9g、赤茯苓9g、猪苓4.5g、泽泻4.5g、生薏苡仁12g、黄连12g、栀子12g)购自广西中医药大学附属瑞康医院。过表达miRNA-155慢病毒由汉恒生物科技(上海)有限公司构建;DMEM高糖培养基、胎牛血清(批号分别为SH30022.01、SH30406.05)均购自美国HyClone公司;青链双抗(批号E607011)购自生工生物工程(上海)股份有限公司;嘌呤霉素、Trizol RNA提取试剂、SYBRGreen PCR试剂盒、逆转录试剂盒(批号分别为A1113803、15596026、F-415XL、K1622)均购自美国Thermo Fisher Scientific公司;0.25%胰蛋白酶(批号C0201)购自上海碧云天生物技术有限公司;BCA蛋白定量试剂盒(批号BL521A)购自广州硕谱生物科技有限公司;磷酸盐缓冲液(PBS,批号422300)购自北京索莱宝科技有限公司;ECL发光液购自美国Millipore公司;兔源Wnt单克隆抗体(批号10605-1-AP)购自美国Proteintech公司;兔源 $\beta$ -catenin单克隆抗体(批号

ab32572)购自英国Abcam公司;山羊抗小鼠免疫球蛋白G二抗(批号223120412)购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

### 1.3 实验动物

本研究所用动物为SPF级裸鼠,雄性,4周龄,实验动物生产许可证号为SCXK(苏)2021-0010,动物合格证号为202235128。本研究经广西中医药大学动物伦理委员会审核批准,批准号为DW20220621-122。

### 1.4 细胞株

人胃癌AGS细胞购自赛百慷(上海)生物技术股份有限公司。

## 2 方法

### 2.1 清热化湿方药液的制备

按处方量称取清热化湿方药材,捣碎,先以8倍量水煮沸30min,用8层纱布过滤;药渣再以6倍量水煮沸30min后同法过滤;合并两次滤液,浓缩成质量浓度为1g/mL的药液(以生药量计),于4℃条件下保存备用。

### 2.2 miRNA-155过表达AGS细胞株的构建

将AGS细胞铺板于培养皿中,密度为 $5 \times 10^4$ 个/皿;待细胞汇合度为80%时,以最佳感染复数(200)进行病毒感染;继续培养24h后更换为DMEM高糖培养基;感染72h后,加入含5 $\mu$ g/mL嘌呤霉素的完全培养基进行筛选,以后每天用荧光显微镜观察细胞荧光及细胞状态,当荧光效率在90%以上时表明miRNA-155过表达AGS细胞株构建成功。

### 2.3 胃癌荷瘤模型裸鼠的构建及分组给药

将裸鼠适应性喂养1周后按体重随机分为模型组、对照组、过表达组和清热化湿方低、中、高剂量组,每组5只。将裸鼠置于超净台内,以75%乙醇消毒裸鼠右侧腋部皮肤后,除过表达组裸鼠接种过表达miRNA-155 AGS细胞外,其余各组裸鼠接种AGS细胞悬液(密度为 $1 \times 10^7$ 个/mL)。清热化湿方低、中、高剂量组裸鼠从造模第2天起分别按2.71、5.43、10.86g/kg灌胃相应药液(剂量参考文献[10]设置),对照组腹腔注射顺铂(0.004g/kg)+氟尿嘧啶(0.02g/kg)(剂量根据临床等效剂量换算),每天1次,连续3周;模型组和过表达组灌胃等体积生理盐水。末次给药后禁食不禁水,于24h后采用颈椎脱臼法处死,并取肿瘤组织进行检测分析。

### 2.4 裸鼠肿瘤抑制率的测定

以生理盐水冲洗各组裸鼠肿瘤组织,然后测量其质量,并计算肿瘤抑制率。肿瘤抑制率=(模型组肿瘤组织质量-干预组肿瘤组织质量)/模型组肿瘤组织质量 $\times$ 100%。

### 2.5 裸鼠肿瘤组织的病理学形态观察

取各组裸鼠部分肿瘤组织,以10%甲醛固定液固定,切开病灶,流水冲洗干净后放入生物脱水机中逐级脱水、透明、石蜡浸泡、包埋,切片4 $\mu$ m,以常规苏木素-伊红(HE)染色后,采用显微镜观察并拍照。

## 2.6 裸鼠肿瘤组织中 miRNA-155 和 Wnt7、 $\beta$ -catenin、TCF-4 mRNA 表达水平的检测

采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)法进行检测。取各组裸鼠肿瘤组织各 20 mg,加入 Trizol 裂解液 1 mL 后提取总 RNA;取适量总 RNA 将其反转录成 cDNA,然后进行 PCR 扩增。PCR 反应条件为:95 °C 预变性 30 s;95 °C 变性 15 s;循环 60 次。以 U6 或 GAPDH 为内参,采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 miRNA-155 和目的基因 mRNA 的表达水平。PCR 引物序列及扩增产物长度见表 1。

表 1 PCR 引物序列及扩增产物长度

基因名称	引物序列(5'→3')	扩增产物长度/bp
miRNA-155	上游:ACACTCCAGCTGGGCTGTAATGCTAATTGTGATAGGGGTTTGG-CCTCT GACTGACTCTACCTGTGATCAT	73
	下游:CTCAACTGGTGTGCTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAGCTGTTAAT	
Wnt7	上游:TGGACGAGTGTCACTTTCA	19
	下游:CCACAGTCGCTCAGGTTGC	
$\beta$ -catenin	上游:AGCGACTAAGCAGGAAGGG	19
	下游:GAAGAGCACAGATGGCAGG	
TCF-4	上游:GGGCTCCCTCTTCACTCT	20
	下游:GCTACCCATCGCTCCGTTGT	
GAPDH	上游:GGTGAAGGTCTGGTGTGAACG	20
	下游:CTCGCTCTGGAAGATGGTG	
U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	17

## 2.7 裸鼠肿瘤组织中 Wnt7、 $\beta$ -catenin、TCF-4 蛋白表达水平的检测

采用 Western blot 法进行检测。取各组裸鼠肿瘤组织各 20 mg,剪碎,加入 250  $\mu$ L RIPA 裂解液,并加入适量的 PMSF 蛋白酶抑制剂,反复吹打裂解,置于冰上 2 h 后以 12 000 r/min 离心 10 min;取上清液加入适量蛋白上样缓冲液,沸水加热 5 min 变性,采用 BCA 试剂盒定量后,进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转膜;以 4% 脱脂奶粉封闭 2 h,加入 Wnt(稀释度为 1:1 000)、 $\beta$ -catenin(稀释度为 1:1 000)、TCF-4(稀释度为 1:2 000)、GAPDH(稀释度为 1:1 000)一抗,于 4 °C 孵育过夜;以 1% TBST 洗膜,加入相应二抗室温孵育 2 h;以 1% TBST 洗膜后加入适量 ECL 显色液显影,采用凝胶成像仪曝光成像,并用 Image J 软件分析图像,以目的蛋白与内参的灰度值比值表示其表达水平。

## 2.8 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示。方差齐性时组间比较采用方差分析,不符合正态分布的采用秩和检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 3 结果

### 3.1 miRNA-155 稳定过表达 AGS 细胞株的构建情况

荧光显微镜下观察细胞荧光及细胞状态发现,在嘌呤霉素筛选后,细胞初期死亡较多,荧光较弱;随着时间延长,细胞状态好转,荧光增强且能稳定传代,说明 miRNA-155 过表达 AGS 细胞株构建成功。结果见图 1。

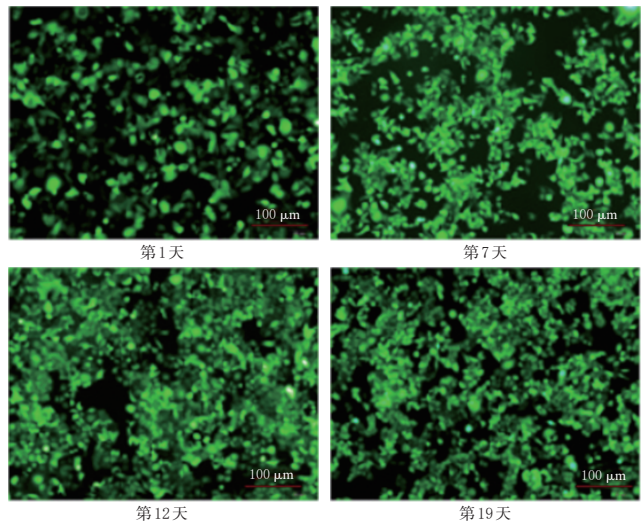


图 1 miRNA-155 过表达 AGS 细胞株的构建过程

### 3.2 裸鼠肿瘤组织生长情况的观察结果

与模型组比较,过表达组、对照组和清热化湿方中、高剂量组裸鼠肿瘤组织质量均显著降低( $P<0.05$ ),肿瘤抑制率分别为 90.23%、63.79%、27.01%、44.25%。结果见图 2、表 2。

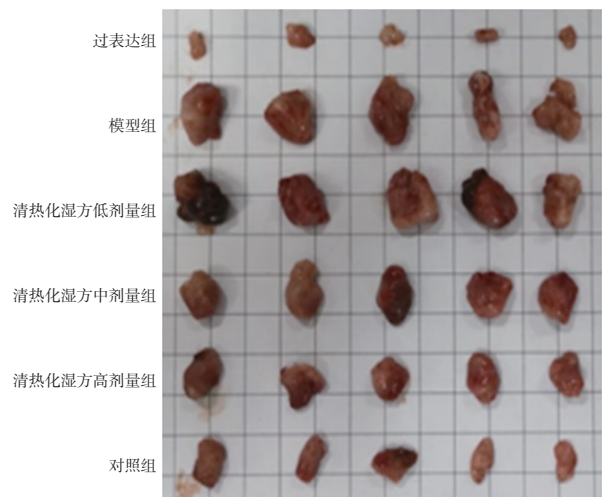


图 2 各组裸鼠肿瘤组织的观察结果

表 2 各组裸鼠肿瘤组织质量和抑制率的测定结果( $n=5$ )

组别	肿瘤组织质量( $\bar{x} \pm s$ )/g	肿瘤抑制率/%
模型组	1.74 $\pm$ 0.56	—
过表达组	0.17 $\pm$ 0.09 <sup>a</sup>	90.23
清热化湿方低剂量组	1.73 $\pm$ 0.56	0.57
清热化湿方中剂量组	1.27 $\pm$ 0.20 <sup>a</sup>	27.01
清热化湿方高剂量组	0.97 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>	44.25
对照组	0.63 $\pm$ 0.17 <sup>a</sup>	63.79

—:无相应数据;a:与模型组比较, $P<0.05$ 。

### 3.3 裸鼠肿瘤组织病理形态学的观察结果

模型组裸鼠肿瘤细胞排列紧密,核大且染色较深;与模型组相比,过表达组、对照组及清热化湿方低、中、高剂量组裸鼠的肿瘤细胞均出现不同程度的排列疏松,核染色较浅,出现坏死灶。其中,过表达组裸鼠肿瘤组织的损伤程度最高,对照组次之;清热化湿方低、中、高

剂量组肿瘤组织的损伤程度表现出剂量依赖性。结果见图3。

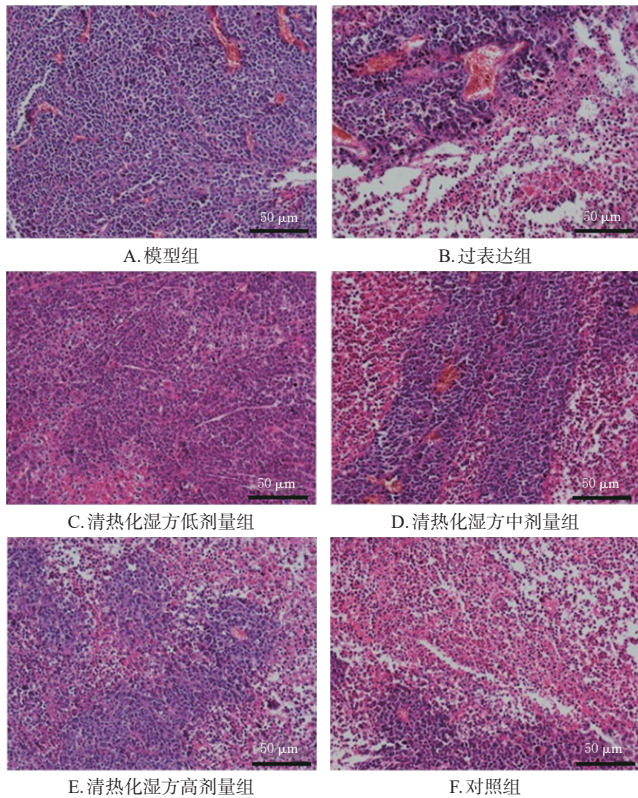
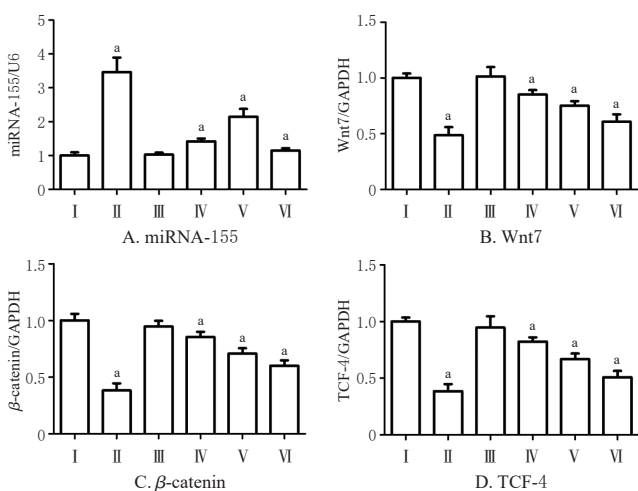


图3 各组裸鼠肿瘤组织的病理变化观察结果

### 3.4 清热化湿方对裸鼠肿瘤组织中 miRNA-155、Wnt7、 $\beta$ -catenin 和 TCF-4 mRNA 表达的影响

与模型组比较,过表达组、对照组和清热化湿方中、高剂量组裸鼠肿瘤组织中 Wnt7、 $\beta$ -catenin、TCF-4 mRNA 表达水平均显著降低( $P < 0.05$ ),miRNA-155 表达水平均显著升高( $P < 0.05$ )。结果见图4。

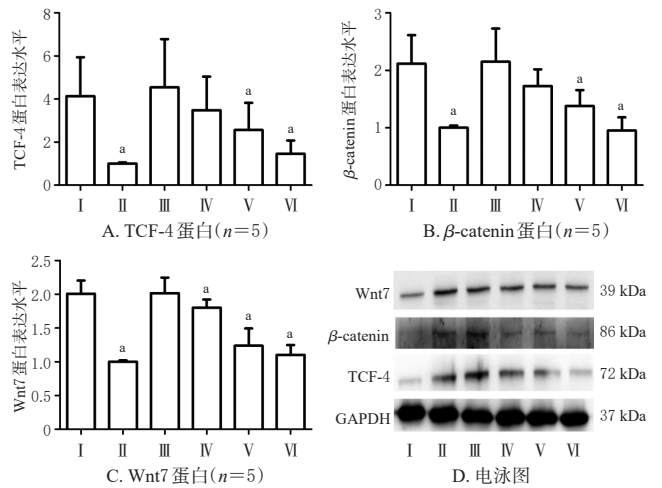


I: 模型组; II: 过表达组; III: 清热化湿方低剂量组; IV: 清热化湿方中剂量组; V: 清热化湿方高剂量组; VI: 对照组; a: 与模型组比较,  $P < 0.05$ 。

图4 各组裸鼠肿瘤组织中 miRNA-155、Wnt7  $\beta$ -catenin、TCF-4 mRNA 表达水平的检测结果( $n = 5$ )

### 3.5 清热化湿方对裸鼠肿瘤组织中 Wnt7、 $\beta$ -catenin、TCF-4 蛋白表达的影响

与模型组比较,过表达组、对照组和清热化湿方高剂量组裸鼠肿瘤组织中 Wnt7、 $\beta$ -catenin、TCF-4 蛋白表达水平,以及清热化湿方中剂量组 Wnt7 蛋白表达水平均显著降低( $P < 0.05$ )。结果见图5。



I: 模型组; II: 过表达组; III: 清热化湿方低剂量组; IV: 清热化湿方中剂量组; V: 清热化湿方高剂量组; VI: 对照组; a: 与模型组比较,  $P < 0.05$ 。

图5 各组裸鼠肿瘤组织中 Wnt7、 $\beta$ -catenin、TCF-4 蛋白的表达情况

## 4 讨论

中医理论认为,胃癌的形成是在脾胃虚寒的基础上,饮食生冷,感受湿热寒邪,日久郁积引起的气血运行不畅;最常见的证型为脾气虚证、肝胃不和证、痰湿证、热毒证、血虚证、血瘀证等;治疗原则一般以益气补脾、活血化瘀、清热解毒为主<sup>[4]</sup>。清热化湿方为经典方“藿朴夏苓汤”加黄连、栀子化裁而成,可宣化表里之湿邪,对胃癌有一定的疗效<sup>[11]</sup>。

miRNAs 是一种长度为 19~25 个核苷酸的短链非编码 RNA<sup>[12]</sup>,已被证明参与了多种肿瘤的发生发展<sup>[13]</sup>。一项研究发现,miRNA-155 是胃癌组织中下调程度最高的 miRNAs 之一,可能是胃癌的肿瘤抑制因子<sup>[14]</sup>,这一结果与本课题组前期的基因芯片分析结果一致<sup>[7]</sup>。本研究发现,过表达的 miRNA-155 可显著抑制胃癌荷瘤模型裸鼠肿瘤的生长,与上述研究结果一致。

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路是一个关键的级联反应,对许多生理过程至关重要,如细胞增殖和分化、干细胞更新、胚胎发生和组织稳态<sup>[15]</sup>。既往研究也提示,Wnt 信号通路的病理紊乱可能与胃癌进展有关<sup>[16]</sup>。其中,Wnt 家族蛋白成员中的 Wnt7a 蛋白在胃癌组织中高表达,且与患者恶性病理特征显著相关<sup>[17]</sup>。 $\beta$ -catenin 是 Wnt 信号通路的关键下游效应因子,当 Wnt 配体与其膜受体复合体结合时, $\beta$ -catenin 稳定并在细胞质中积累,然后与 TCF 一起进入细胞核,从而驱动多重增殖和凋亡相关基因的

转录<sup>[8]</sup>。本研究证实清热化湿方能够上调 miRNA-155 表达,抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中 Wnt7、 $\beta$ -catenin 和 TCF-4 的表达,从而抑制胃癌细胞的生长,进一步阐明了清热化湿方防治胃癌的效用机制。

综上所述,清热化湿方可通过上调 miRNA-155,抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,进而抑制胃癌荷瘤模型裸鼠瘤体生长。但本研究只对 miRNA-155 进行过表达处理,未进行沉默,后续笔者将从正反两方面研究清热化湿方和 miRNA-155 之间的关系,积极阐明清热化湿方治疗胃癌的作用机制,为清热化湿方在临床中的应用提供更多、更可靠的循证依据。

### 参考文献

[1] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251):635-648.

[2] WANG F H, ZHANG X T, LI Y F, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021[J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(8):747-795.

[3] SEENEVASSAN L, BESSÈDE E, MÉGRAUD F, et al. Gastric cancer: advances in carcinogenesis research and new therapeutic strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7):3418.

[4] 黄李冰雪,张涛,钟婵,等.基于网络药理学的清热化湿方治疗胃癌的药理机制研究[J].*中药材*, 2019, 42(10):2375-2384.

HUANG L B X, ZHANG T, ZHONG C, et al. Pharmacological mechanism of Qingre huashi decoction in treatment of gastric cancer based on network pharmacology[J]. *J Chin Med Mater*, 2019, 42(10):2375-2384.

[5] 黄李冰雪,张涛,钟婵,等.清热化湿方对 MNU 联合幽门螺杆菌感染相关胃癌细胞中 CD14、NF- $\kappa$ B 及 IL-6 表达的影响[J].*时珍国医国药*, 2019, 30(5):1053-1057.

HUANG L B X, ZHANG T, ZHONG C, et al. The effect of Qingre huashi decoction on the expression of CD14, NF- $\kappa$ B and IL-6 in gastric cancer cells associated with MNU combined with *Helicobacter pylori* infection[J]. *Lishizhen Med Mater Res*, 2019, 30(5):1053-1057.

[6] 钟婵,张涛,黄李冰雪,等.清热化湿方对 MNU 联合幽门螺杆菌感染小鼠胃组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-8 及 TLR-4 水平的影响[J].*中成药*, 2020, 42(5):1339-1343.

ZHONG C, ZHANG T, HUANG L B X, et al. The effect of Qingre huashi decoction on the levels of TNF- $\alpha$ , IL-8 and TLR-4 in gastric tissue of mice infected with MNU combined with *Helicobacter pylori*[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2020, 42(5):1339-1343.

[7] ZHANG T, LIU C, HUANG S, et al. A downmodulated microRNA profiling in patients with gastric cancer[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2017, 2017:1526981.

[8] 赵俊佳,陈远能,张涛,等. miR-155 介导 TGF- $\beta$ /SMAD-2 信号参与胃癌及清热化湿方的干预研究[J].*时珍国医国药*, 2021, 32(11):2613-2618.

ZHAO J J, CHEN Y N, ZHANG T, et al. Study on the in-

volvement of TGF- $\beta$ /SMAD-2 signal mediated by miR-155 in gastric cancer and the intervention of Qingre huashi formula[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2021, 32(11):2613-2618.

[9] 黄晓婉,孙健,张珏,等. miR-186-5p 靶向 CXCL13 基因通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号调节胃癌 HGC-27 细胞增殖、凋亡、细胞周期、迁移和侵袭[J].*肿瘤药学*, 2023, 13(3):290-296.

HUANG X W, SUN J, ZHANG Y, et al. miR-186-5p targets CXCL13 gene and regulates the proliferation, apoptosis, cell cycle, migration and invasion of gastric cancer HGC-27 cell through Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Anti Tumor Pharm*, 2023, 13(3):290-296.

[10] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2011:121.

CHEN Q. Pharmacological research methodology of traditional Chinese medicine[M]. 3rd edition. Beijing: People's Health Publishing House, 2011:121.

[11] 张保静,陈远能,张涛. 基于 CD14、IL-1 $\beta$  表达及 SGC-7901 细胞凋亡变化探讨清热化湿方防治胃癌的机制[J].*中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(20):246-250.

ZHANG B J, CHEN Y N, ZHANG T. Effect of Qingre Huashi dectction on regulating SGC-7901 cell apoptosis by mediating CD-14 and IL-1 $\beta$  for prevention and treatment of colon cancer[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2013, 19(20):246-250.

[12] LU T X, ROTHENBERG M E. microRNA[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4):1202-1207.

[13] BERSIMBAEV R, PULLIERO A, BULGAKOVA O, et al. Radon biomonitoring and microRNA in lung cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6):2154.

[14] LI H L, XIE S P, LIU M, et al. The clinical significance of downregulation of miR-124-3p, miR-146a-5p, miR-155-5p and miR-335-5p in gastric cancer tumorigenesis[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(1):197-208.

[15] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6):985-999.

[16] YU Z Y, JIANG X Y, QIN L, et al. A novel UBE2T inhibitor suppresses Wnt/ $\beta$ -catenin signaling hyperactivation and gastric cancer progression by blocking RACK1 ubiquitination[J]. *Oncogene*, 2021, 40(5):1027-1042.

[17] 刘博,赵建国,夏爱辉,等. Wnt7a 蛋白在胃癌组织中的表达及其与预后的关系[J].*中国普通外科杂志*, 2019, 28(4):449-455.

LIU B, ZHAO J G, XIA A H, et al. Expression of Wnt7a in gastric cancer tissue and its association with prognosis [J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(4):449-455.

[18] ZENG J H, MA X, ZHAO Z Y, et al. Ginsenoside Rb1 lessens gastric precancerous lesions by interfering with  $\beta$ -catenin/TCF4 interaction[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:682713.

(收稿日期:2023-04-01 修回日期:2023-08-15)

(编辑:唐晓莲)