

中药有效成分对胃癌信号通路的调控机制综述[△]

郭心怡^{1*}, 黄雅慧², 赵丹¹, 刘长兴^{1#} (1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 西安市中医医院脾胃病科, 西安 710021)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)05-0628-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.05.027



摘要 胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一。中药因其多靶点、多途径的抗肿瘤优势备受国内外学者关注。近期的研究结果显示,以黄酮类、酚类、生物碱和萜类为代表的中药有效成分,如槲皮素、白藜芦醇、莪术醇、人参皂苷和黄芩苷等,可通过调控 Wnt/ β -联蛋白、核因子 κ B、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、转录活化因子 3、丝裂原活化蛋白激酶和 Notch 等信号通路,在抑制肿瘤细胞增殖、诱导恶性肿瘤细胞凋亡及迁移、抑制肿瘤血管生成等方面发挥有效作用,并协同增强化疗药的敏感性。本文梳理近年来的实验研究,探索中药有效成分治疗胃癌的相关信号通路,有助于为新药的研发、临床诊疗提供有效参考。

关键词 胃癌; 中药有效成分; 信号通路; 作用机制

Review of Regulation Mechanisms of Active Components of Traditional Chinese Medicine on Gastric Cancer Signaling Pathways[△]

GUO Xinyi¹, HUANG Yahui², ZHAO Dan¹, LIU Changxing¹ (1. The First Clinical Medical College, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China; 2. Dept. of Spleen and Stomach Diseases, Xi'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Xi'an 710021, China)

ABSTRACT Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the digestive system. Traditional Chinese medicine has attracted the attention of scholars at home and abroad due to its multi-target and multi-pathway anticancer advantages. Recent studies have shown that small molecular compounds of traditional Chinese medicine represented by flavonoids, phenols, alkaloids and terpenoids, such as quercetin, resveratrol, curcumin, ginsenoside and baicalin, by regulating Wnt/ β -catenin, nuclear factor- κ B, phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, transcription activator 3, mitogen-activated protein kinase and Notch signaling pathways, it plays an effective role in inhibiting tumor cell proliferation, inducing apoptosis and migration of cancer cells, and inhibiting tumor angiogenesis, and synergistically enhancing the sensitivity of chemotherapy drugs. This article reviews the experimental studies in recent years and explores the related signaling pathways of the active components of traditional Chinese medicine in the treatment of gastric cancer, which is helpful to provide effective reference for the research and development of new drugs and clinical diagnosis and treatment.

KEYWORDS Gastric cancer; Active components of traditional Chinese medicine; Signal pathway; Mechanism

胃癌是位于胃黏膜上皮细胞的消化系统常见恶性肿瘤,其病死率居第3位,世界发病率居第5位,2020年全球胃癌死亡人数约76.9万人,其中90%以上的胃癌为腺癌^[1-2]。目前,胃癌的临床治疗多以手术、化疗及靶向治疗为主,然而患者总体生存状况不理想^[3]。近年来,中医药防治胃癌引起了学者的广泛关注,且中药有效成分防治胃癌的实验研究迭出。研究发现,中药有效成分可通过调控 Wnt/ β -联蛋白(Wnt/ β -catenin)、核因

子 κ B(NF- κ B)、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、转录活化因子 3(STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 Notch 等多种信号通路,发挥抑制胃癌细胞增殖、诱导胃癌细胞凋亡及迁移,抑制肿瘤血管生成等作用^[4-6]。因此,深入探究胃癌发生机制,有助于发现药物作用靶点,对提高疗效具有重要意义。为探讨中药有效成分治疗胃癌的相关信号通路,遂进行文献综述如下。

1 中药有效成分对胃癌 Wnt/ β -catenin 信号通路的调控作用

1.1 Wnt/ β -catenin 信号通路与胃癌

1982 年, Nüsse 和 Varmus 在小鼠原癌基因中发现了第 1 个 Wnt 基因,其由 wingless 和 int 蛋白组合而成,是胚胎发

[△] 基金项目:国家中医药管理局第六批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(国中医药人教发[2017]29号)

* 硕士研究生。研究方向:中医内科学脾胃病的临床及基础研究。E-mail: guoxinyi97@163.com

通信作者:住院医师。研究方向:中医内科学疾病的临床研究。E-mail: 1109871398@qq.com

育过程中的一个必需基因^[7]。其作用过程被称为经典 Wnt 通路,β-catenin 为该通路的重要分子,在细胞生长、增殖和凋亡过程中发挥作用^[8-9]。在没有 Wnt 信号刺激的情况下,轴蛋白(Axin)、糖原合酶激酶-3β(GSK-3β)、CK1 和腺瘤息肉病基因蛋白(APC)等复合蛋白可有效驱动 β-catenin 降解,阻断 β-catenin 蛋白进入细胞核,从而抑制 Wnt/β-catenin 信号通路激活^[10]。当细胞受到 Wnt 蛋白刺激,Frizzled 和 LRP5/6 蛋白组成的异聚受体复合物被激活,与 Wnt 蛋白结合,通过 DSH 蛋白启动信号反应,降解 Axin、GSK-3β、CK1 和 APC 等复合蛋白,使 β-catenin 在细胞质中积累,最终进入核内,与 T 细胞因子/淋巴瘤增强因子相互作用,引起特定靶基因的转录,Wnt/β-catenin 信号通路被异常激活,在胃癌的细胞侵袭及恶性转化中至关重要^[11]。以往的研究结果表明,中药药可通过 Wnt/β-catenin 信号通路参与肿瘤细胞的增殖、迁移和凋亡等病理过程,可以作为治疗胃癌的靶点^[12-13]。

1.2 中药有效成分通过 Wnt/β-catenin 信号通路调控胃癌

人参皂苷是从人参中提取的主要活性成分之一,具有抗炎、抗肿瘤和抗血管生成等作用^[14]。孟子琪等^[15]使用 40 μg/mL 的人参皂苷 Rg3 处理对顺铂(DDP)耐药的胃癌细胞,使用蛋白质印迹法和免疫荧光染色法检测 Wnt 与 β-catenin 蛋白的表达水平,结果显示,与 1.40 μg/ml DDP 对照组相比,人参皂苷 Rg3 联合 DDP 可有效阻断胃癌细胞 Wnt/β-catenin 信号通路,促进胃癌细胞凋亡,抑制胃癌细胞增殖与迁移。从中药姜黄根茎中分离出的姜黄素是天然的脂溶性多酚类化合物,其可增强 5-氟尿嘧啶、紫杉醇和 DDP 等化疗药在前列腺癌、胃癌及结直肠癌等肿瘤中的抗肿瘤作用^[16]。研究结果证实,姜黄素通过抑制 β-catenin 蛋白水平,降低 Wnt/β-catenin 信号通路传导的靶基因及下游的原癌基因 c-Myc 和细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)表达,显著损伤体外胃癌细胞活性,并诱导细胞凋亡^[17-18]。此外,隐丹参酮、小檗碱等中药小分子化合物同样可通过干预 Wnt/β-catenin 信号通路,抑制胃癌细胞生长。张世霞等^[19]用不同浓度的小檗碱作用于胃癌 MKN45 细胞,蛋白质印迹法检测发现,β-catenin 和 c-Myc 蛋白表达水平显著降低,切割型胱天蛋白酶(Cleaved Caspase)-3 表达水平显著升高,表明小檗碱可通过 Wnt/β-catenin 信号通路抑制 MKN45 细胞增殖和醇解,并诱导胃癌细胞凋亡。丹参有活血化瘀的功效,隐丹参酮是从丹参中提取出来的脂溶性小分子化合物,能抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡^[20]。马丽娟等^[21]进行了细胞实验,采用噻唑蓝法、细胞划痕实验检测不同剂量隐丹参酮干预下人胃癌 BGC-823 细胞株的迁移及侵袭能力,通过聚合酶链反应检测 Dvl2、GSK-3β、β-catenin 和 Cyclin D1 表达水平,发现随着剂量增加,细胞增殖抑制率、GSK-3β 蛋白及 mRNA 表达水平升高,Dvl2、β-catenin、Cyclin D1 蛋白及 mRNA 表达水平降低,进一步得出隐丹参酮能通过抑制 Wnt/β-catenin 信号通路的活性对胃癌细胞起到抑制作用。

2 中药有效成分对胃癌 NF-κB 信号通路的调控作用

2.1 NF-κB 信号通路与胃癌

NF-κB 信号通路是细胞内重要的核转录因子,包括 NF-κB1/p50、NF-κB2/p52、RelA/p65、RelB 和 c-Rel 等 5 个家

族成员,上述蛋白起到二聚化转录因子的作用,可调节基因表达,共同参与机体的炎症反应、免疫应答,调节细胞凋亡、应激反应^[22]。NF-κB 抑制蛋白(IκB)可抑制 NF-κB 二聚体活性,阻止其进入细胞核,使其以非活化形式存在于细胞质中,是 NF-κB 信号通路激活的关键^[23]。肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β 和多种炎症信号与受体近端信号衔接蛋白结合,激活 IκB 激酶复合物(IKK),使 IκB 激酶磷酸化、泛素化,IκB 蛋白得到降解,NF-κB 二聚体(主要为 p50/p65)得以释放,进一步转运至细胞核内,促进目的基因转录^[24]。NF-κB 家族蛋白在肿瘤细胞的增殖、凋亡、炎症反应和免疫应答等方面广泛表达,是“炎-癌”转化的启动因子,在恶性肿瘤的发生发展中起重要作用^[25]。在大多数恶性肿瘤中 NF-κB 异常活化,被认为是“炎-癌”转化的关键,如在幽门螺杆菌相关性胃癌前病变中,毒力因子与宿主的受体结合,从而激活 NF-κB 信号通路,上调胃癌中靶基因的表达,促进下游炎症因子释放,促进胃癌发展^[26]。

2.2 中药有效成分通过 NF-κB 信号通路调控胃癌

汉防己乙素是从中药防己根中提取的一种单体化合物,具有抗炎镇痛、降血压等药理作用,可调节胃癌细胞的周期、促进胃癌细胞凋亡^[27]。张升波等^[28]的研究结果表明,汉防己乙素可通过降低胃癌大鼠病理组织的 IκB、P65 蛋白磷酸化水平,减少 IκB 蛋白降解,进一步抑制 NF-κB 信号通路的过度激活,从而促进促凋亡基因的表达,使大鼠胃癌的恶化缓解,发挥抗肿瘤作用。雷公藤内酯酮可通过泛素-蛋白酶体途径降解致癌蛋白 Notch1,因此,Notch1 下游蛋白 Rbpj、IKKα 和 IKKβ 的表达水平显著降低,NF-κB 磷酸化水平显著降低^[29]。此外,白藜芦醇可抑制胃癌 SGC-7901 细胞增殖,降低凋亡蛋白 B 淋巴瘤细胞-2 基因(Bcl-2)的表达水平并抑制 NF-κB 过度激活^[30]。

3 中药有效成分对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的调控作用

3.1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路与胃癌

PI3K 及其下游的 Akt、mTOR 组成的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可通过诱导细胞自噬、促进细胞凋亡、抗肿瘤血管生成和调节 miRNA 等机制作用于胃癌^[31]。当 PI3K 被受体酪氨酸激酶、G 蛋白偶联受体激活并聚集于质膜,将底物 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇磷酸化,形成第二信使 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇三磷酸,从而促进 Akt 活性中心的 thr308 和 ser-473 端磷酸化^[32]。活化后的 Akt 可作用于 mTOR 下游信号分子,进一步调节细胞增殖及迁移,故可将 PI3K/Akt/mTOR 信号通路作为药物干预胃癌的新靶点。

3.2 中药有效成分通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控胃癌

红景天苷是从药物红景天中提取的天然活性成分,已有研究结果证实其对乳腺癌、结肠癌和膀胱癌等具有抑制作用^[33]。Rong 等^[34]通过对人胃癌 AGS 细胞的研究,发现红景天苷可降低 PI3K 和 Akt 的磷酸化,以浓度依赖性方式降低 p-mTOR 蛋白水平,并且用胰岛素样生长因子 1 预处理降低了自噬蛋白的表达,表明红景天苷通过 PI3K/Akt/mTOR 途径诱

导自噬。霍浩然等^[35]用不同剂量的川芎嗪、PI3K 特异性抑制剂分别干预人胃癌 SGC-7901 细胞,结果显示,与空白对照组相比,经过川芎嗪、PI3K 抑制剂的干预,p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 蛋白表达明显下调,Cleaved Caspase-9、Cleaved Caspase-3 蛋白表达上调,可明显提高胃癌细胞增殖抑制率,诱导细胞凋亡和自噬,且与 PI3K/Akt/mTOR 通路活化影响下游凋亡、自噬蛋白相关。来源于黄连的小檗碱也可通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路增强胃癌细胞凋亡,提高其对 DDP 的化学敏感性。针对耐 DDP 的胃癌细胞进行研究,发现小檗碱可下调胃癌 BGC-823 和 SGC-7901 细胞的耐药蛋白水平,促进细胞凋亡,且抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号传导^[36]。此外,源于山茱萸的β-卅啉生物碱可降低胃癌组织中 SGC-7901 细胞和 SGC-7901 细胞 mRNA 水平,降低黏着斑激酶、PI3K、Akt 和 mTOR 的表达,从而抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,促进细胞坏死及凋亡^[37]。

4 中药有效成分对 STAT3 信号通路的调控作用

4.1 STAT3 信号通路胃癌

STAT 家族包括 7 个 DNA 结合蛋白,广泛存在于不同组织和细胞中,其中,STAT3 参与多种生物学过程,在细胞增殖、分化、生存、发育和炎症等生理过程中发挥重要作用^[38]。在该通路中,STAT3 被 Janus 激酶(JAK)磷酸化为 p-STAT3,转入细胞核内与特定 DNA 序列结合,诱导 Bcl-2、存活蛋白、肿瘤生长因子β等多种与细胞生长、增殖及凋亡相关基因的转录和表达,参与肿瘤细胞增殖、耐药或抑制肿瘤细胞凋亡^[39]。研究结果显示,在胃癌细胞中 STAT3 蛋白高表达是反映胃癌预后的指标,与胃癌的分化程度、淋巴浸润等密切相关^[40]。因此,寻求有效的 STAT3 抑制剂对于胃癌的治疗具有意义。

4.2 中药有效成分通过 STAT3 信号通路调控胃癌

高良姜素是从高良姜根茎中分离出的类黄酮物质,可对

肝癌、乳腺癌、肺癌及食道癌等发挥抗肿瘤活性。有研究发现,高良姜可通过抑制胃癌 MGC 803 细胞活力,阻止 STAT3 的磷酸化,降低 p-STAT3、Bcl-2 和 Caspase-3 等蛋白表达,从而抑制 JAK2/STAT3 信号通路,促进胃癌细胞凋亡和减少细胞增殖^[6]。银杏酸也可抑制 p-STAT3 的表达,抑制 STAT3 信号通路,进一步促进细胞凋亡^[41]。源于中药菊花的有效成分芹菜素可以抑制胃癌细胞的增殖并且诱导胃癌细胞凋亡,其在诱导细胞凋亡中的作用是通过减少 Bcl-2,增强 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、Caspase-9/Caspase-3、聚 ADP-核糖聚合酶的切割完成的^[42]。此外,有研究结果证实,豆蔻明、萜类化合物葫芦素 B 也可通过抑制胃癌细胞中磷酸化 STAT3 水平,从而抑制 STAT3 相关通路的表达以抗肿瘤^[43-44]。

5 中药有效成分对胃癌其他信号通路的调控作用

此外,中药有效成分对胃癌的 MAPK、Notch 等其他信号通路也具有调控作用。李紫瑞等^[45]借助网络药理学分析了川楝素治疗胃癌的作用靶点,并通过分子实验验证得出,随着给药浓度的增加,凋亡标志蛋白 Caspase-3 被活化,川楝素可上调 MAPK 信号通路的核心蛋白 p38 及其磷酸化形式 p-p38,以激活 MAPK 通路,诱导胃癌细胞凋亡。Notch 信号通路在胃癌中可诱导细胞程序性死亡,其与程序性死亡受体配体 1(PD-L1)的表达呈正相关,并且充当 PD-L1 的上游去泛素化酶,通过下调 PD-L1 相关的免疫抑制来抑制肿瘤生长^[46]。刘豪杰等^[47]对胃癌 SGC-7901 细胞进行分组,通过蛋白质印迹法检测不同剂量的芦荟大黄素组中 Notch-1 信号通路蛋白及凋亡蛋白 Bax、Bcl-2 的表达,结果显示,随着芦荟大黄素剂量升高,Notch-1、Bcl-2 表达及 Bcl-2/Bax 比值降低,细胞增殖抑制率升高,提示芦荟大黄素可能通过抑制 Notch-1 信号通路起到诱导细胞凋亡的作用。

不同信号通路的中药有效成分对胃癌的调控作用见表 1。

表 1 不同信号通路的中药有效成分对胃癌的调控作用

Tab 1 Regulation of active components of traditional Chinese medicine in different signaling pathways on gastric cancer				
信号通路	有效成分	来源	作用机制	参考文献
Wnt/β-catenin	人参皂苷	人参	细胞凋亡↑、细胞迁移↓、细胞增殖↓	[15]
	姜黄素	姜黄	细胞凋亡↑	[17-18]
	隐丹参酮	丹参	细胞增殖↓、细胞迁移↓	[21]
	小檗碱	黄连	细胞增殖↓、细胞降解↑、细胞凋亡↑	[19]
NF-κB	汉防己乙素	防己	细胞凋亡↑	[28]
	雷公藤内酯酮	雷公藤	致癌蛋白降解↑	[29]
	白藜芦醇	藜芦	细胞凋亡↑、细胞增殖↓	[30]
	红景天苷	红景天	细胞自噬↑	[34]
PI3K/Akt/mTOR	川芎嗪	川芎	细胞自噬↑、细胞凋亡↑	[35]
	黄连素	黄连	细胞凋亡↑	[36]
	β-卅啉生物碱	山茱萸	细胞凋亡	[37]
	高良姜素	高良姜	细胞凋亡↑、细胞增殖↓	[6]
STAT3	银杏酸	银杏	细胞迁移↓、细胞凋亡↑	[41]
	芹菜素	菊花	细胞凋亡↑	[42]
	豆蔻明	豆蔻	细胞凋亡↑、细胞迁移↓、细胞增殖↓	[43]
	川楝素	川楝	细胞凋亡↑	[45]
MAPK	芦荟大黄素	芦荟、大黄	细胞凋亡↑、细胞迁移↓、细胞增殖↓	[47]
Notch				

6 小结及展望

综上所述,中药有效成分可以通过 Wnt/β-catenin、NF-κB、PI3K/Akt/mTOR、STAT3 和 Notch 等信号通路治疗胃癌,并抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭,从而诱导胃癌细胞凋亡,抑制瘤

体微血管生成。现有的研究为开展中医药治疗胃癌的临床研究、新药研发等提供了有力支撑,但现有研究涉及的中药单体及有效成分众多,深入性、系统性及作用机制尚有待加强。通过相同的作用机制对现有的中药有效成分进行分类,在中医理

论的指导下进行配伍分析,形成新方,以发挥多途径、多靶点协同抑制肿瘤细胞增殖、迁移,诱导肿瘤细胞凋亡的作用,更好地指导临床实践。

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] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[3] TAN Z Y. Recent advances in the surgical treatment of advanced gastric cancer; a review[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 3537-3541.

[4] MA Y M, ZHANG P, ZHANG Q L, et al. Dihydroartemisinin suppresses proliferation, migration, the Wnt/ β -catenin pathway and EMT via TNKS in gastric cancer[J]. Oncol Lett, 2021, 22(4): 688.

[5] WANG Y, CHU F H, LIN J, et al. Erianin, the main active ingredient of *Dendrobium chrysotoxum* Lindl., inhibits precancerous lesions of gastric cancer (PLGC) through suppression of the HRAS-PI3K-AKT signaling pathway as revealed by network pharmacology and *in vitro* experimental verification[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 279: 114399.

[6] LIANG X H, WANG P, YANG C, et al. Galangin inhibits gastric cancer growth through enhancing STAT3 mediated ROS production [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 646628.

[7] NUSSE R, VARMUS H E. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome[J]. Cell, 1982, 31(1): 99-109.

[8] KONI M, PINNARÒ V, BRIZZI M F. The Wnt signalling pathway: a tailored target in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7697.

[9] CHIURILLO M A. Role of the Wnt/ β -catenin pathway in gastric cancer: an in-depth literature review[J]. World J Exp Med, 2015, 5(2): 84-102.

[10] LIU X, YUN F, SHI L, et al. Roles of signaling pathways in the epithelial-mesenchymal transition in cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(15): 6201-6206.

[11] BHASKAR RAO D, DEVANANDAN H J, GANESAN K. Identification of kinases and kinase inhibitors for the differential targeting of Wnt/ β -catenin signaling in gastric cancer subtypes[J]. Drug Dev Res, 2021, 82(8): 1182-1192.

[12] ZHAO Y, LI B T, WANG G Y, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharides inhibit 1-methyl-2-nitro-1-nitrosoguanidine induced precancerous lesions of gastric cancer in rats through regulating Wnt/ β -catenin pathway and altering serum endogenous metabolites [J]. Molecules, 2019, 24(14): 2660.

[13] XIE X X, CHEN J X, WO D, et al. Babao Dan is a robust anti-tumor agent via inhibiting wnt/ β -catenin activation and cancer cell stemness[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 280: 114449.

[14] SUN M Y, YE Y, XIAO L, et al. Anticancer effects of ginsenoside Rg3 (review)[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(3): 507-518.

[15] 孟子琪, 张睿, 吴旭微, 等. 人参皂苷 Rg3 靶向 Wnt/ β -连环蛋白信号通路调控胃癌顺铂耐药性[J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(3): 366-376.

[16] CHEN S Q, GAO W, ZHANG M J, et al. Curcumin enhances cisplatin sensitivity by suppressing NADPH oxidase 5 expression in human epithelial cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 18(2): 2132-2139.

[17] ASHRAFIZADEH M, AHMADI Z, MOHAMAMDINEJAD R, et al. Curcumin therapeutic modulation of the Wnt signaling pathway [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2020, 21(11): 1006-1015.

[18] BARATI N, MONTAZI-BOROJENI A A, MAJEED M, et al. Potential therapeutic effects of curcumin in gastric cancer[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(3): 2317-2328.

[19] 张世霞, 李聚林, 冯五金. 小檗碱和 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂对胃癌细胞 MKN45 增殖凋亡及糖代谢影响研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(7): 893-897.

[20] WU Y H, WU Y R, LI B, et al. Cryptotanshinone: a review of its pharmacology activities and molecular mechanisms[J]. Fitoterapia, 2020, 145: 104633.

[21] 马丽娟, 王锡恩, 刘培, 等. 隐丹参酮调控 Wnt/ β -catenin 信号通路对胃癌细胞抑制作用的研究[J]. 新中医, 2020, 52(21): 1-5.

[22] BARNABEI L, LAPLANTINE E, MBONGO W, et al. NF- κ B: at the borders of autoimmunity and inflammation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 716469.

[23] DIDONATO J A, MERCURIO F, KARIN M. NF- κ B and the link between inflammation and cancer[J]. Immunol Rev, 2012, 246(1): 379-400.

[24] POMA P. NF- κ B and disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9181.

[25] HOESEL B, SCHMID J A. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer[J]. Mol Cancer, 2013, 12: 86.

[26] PENG C, OUYANG Y B, LU N H, et al. The NF- κ B signaling pathway, the microbiota, and gastrointestinal tumorigenesis: recent advances[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1387.

[27] SUN Y F, WINK M. Tetradrine and fangchinoline, bisbenzylisoquinoline alkaloids from *Stephania tetrandra* can reverse multidrug resistance by inhibiting P-glycoprotein activity in multidrug resistant human cancer cells[J]. Phytomedicine, 2014, 21(8/9): 1110-1119.

[28] 张升波, 刘伟, 张晨. 汉防己乙素通过调节 NF- κ B 信号通路对胃癌前病变大鼠的作用研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(16): 1685-1689.

[29] XIANG S F, ZHAO Z, ZHANG T, et al. Triptonide effectively suppresses gastric tumor growth and metastasis through inhibition of the oncogenic Notch1 and NF- κ B signaling pathways[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2020, 388: 114870.

[30] ROJO D, MADRID A, MARTÍN S S, et al. Resveratrol decreases the invasion potential of gastric cancer cells[J]. Molecules, 2022, 27(10): 3047.