

· 综述 ·

中医药靶向干预 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗胃癌的研究进展

余莹, 胡玲

(广州中医药大学脾胃研究所, 广东 广州 510405)

摘要: 该文从中药单体、中药复方两方面对中医药将 Wnt/ β -catenin 信号通路作为胃癌治疗靶点的相关理论及研究进展作一综述, 并就现阶段 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗胃癌的中医药研究现状提出问题与思考, 以期对中医药靶向干预该信号通路治疗胃癌的科研工作提供一定启发, 并为临床抗胃癌中医药的应用提供参考依据。

关键词: Wnt/ β -catenin; 中医; 胃癌; 研究进展

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1672-0482(2019)04-0471-06

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2019.0471

引文格式: 余莹, 胡玲. 中医药靶向干预 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗胃癌的研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(4): 471-476.

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Gastric Cancer by Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway
YU Ying, HU Ling

(Spleen-Stomach Diseases Institute, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405, China)

ABSTRACT: In this paper, we reviewed the relevant theories and research progress about taking Wnt/ β -catenin signaling pathway as a therapeutic target for gastric cancer of TCM from both Chinese herbal monomer and compound, and put forward some problems and thoughts on the present situation of the TCM in the treatment of gastric cancer. So as to provide a certain inspiration for the scientific research of the TCM targeted intervention for the treatment of gastric cancer, and provides a reference for the application of the TCM in anti-gastric cancer.

KEY WORDS: Wnt/ β -catenin; traditional Chinese medicine; gastric cancer; research progress

胃癌是常见的消化系统肿瘤, 其早期诊断难、发病率高、死亡率高, 受全球范围内关注^[1]。由于疾病早期症状缺乏特异性, 多数胃癌患者确诊时已到中晚期, 这加大了胃癌的治疗难度, 西医多采取手术、化疗或姑息疗法^[2]。中医药以其“安全低毒”“固本扶正祛邪”“辨证论治”等优势, 在胃癌的治疗中发挥了重要作用。近年来, 随着对胃癌发病机制分子生物学层面的研究日益深入, 各种诱发胃癌的信号传导通路逐渐被认知, 如 hedgehog 信号通路^[3]、Notch 信号通路^[4]、PI3K/AKT 信号通路^[5]、Fas/FasL 信号通路^[6]、mTOR 信号通路^[7]及 Wnt 信号通路等, 其中 Wnt/ β -catenin 信号通路因与胃癌关

系密切^[8-9]而引起了广泛关注。在此背景下, 将中医整体观的宏观把握与西医精准客观的微观认知相结合, 运用中医药靶向干预 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗胃癌得到了众多研究者的积极探索, 本文对中医药将 Wnt/ β -catenin 信号通路作为胃癌治疗靶点的相关理论及研究进展作一综述。

1 Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt 基因是同源基因 Int 与 Wingless 的合称, 由其编码表达的 Wnt 蛋白是一个包括 19 个 Wnt 蛋白成员的分泌型糖蛋白家族集合^[10]。Wnt 信号通路由功能蛋白、酶、转录调控因子等部分组成, 主要包括细胞外的 Wnt 配体相关蛋白、细胞膜表面的

收稿日期: 2018-12-09

基金项目: 国家自然科学基金(81774238, 81373563); 广州中医药大学“国家‘双一流’重点学科研究”重点项目(广中医规划[2019]5号); 广州中医药大学“高水平大学”建设项目(广中医研[2016]64号); 国家中医药管理局“劳绍贤全国名老中医传承工作室”建设项目(国中医人教发[2011]41号)

第一作者: 余莹, 女, 博士研究生, E-mail: 1064568913@qq.com

通信作者: 胡玲, 女, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药治疗胃癌、脾胃虚实证候的研究, E-mail: drhuling@163.com

受体卷曲蛋白(Fz)、结直肠腺瘤息肉蛋白(APC)、轴蛋白(Axin)、低密度脂蛋白相关受体蛋白(LRP5、LRP6)、松散蛋白(Dsh),糖原合成酶激酶 3(GSK-3)、酪蛋白激酶 1(CK1),T 细胞因子(TCF)/细胞核内的淋巴样增强因子(LEF)等。其中 β -catenin 是一种多功能的效应蛋白,是 Wnt 信号通路的关键组成部分^[11-12],其 N、C 两端分别有与 GSK-3、TCF/LEF 的结合位点,对维持细胞间粘附、临近组织的形态结构起重要作用。

在正常细胞中, β -catenin 与 GSK-3、APC 以及 Axin 形成多聚蛋白复合体,在细胞膜处与 E-cadherin 蛋白内伸段连接固定,并维持同型细胞间的黏附。正常情况下,酪蛋白激酶 1(CK1)和糖原合成酶激酶 3(GSK-3)使得 β -catenin 一级机构上的丝氨酸、苏氨酸基磷酸化,进而启动 β -catenin 蛋白的降解过程,降解细胞质中的 β -catenin 而维持其胞质含量正常,此时 Wnt/ β -catenin 信号通路处于未激活状态。(如图 1A^[13]所示)。

当 Wnt/ β -catenin 通路被激活,Wnt 配体相关蛋白与 Fz、LRP5/6 结合,使 Dsh 磷酸化,磷酸化的 Dsh 与 Axin 结合,导致 GSK-3 的激活受到抑制, β -catenin 的多聚蛋白复合体无法形成,细胞质中游离的 β -catenin 蛋白含量增多,过量的 β -catenin 入胞核,与核内转录因子 TCF/LEF 相互作用,启动 Wnt 通路靶基因的转录及相关蛋白的表达^[14-15](图 1B^[13]所示),如 VEGF、E-cadherin、MMP-7、CD44、Cyclin D1、c-Myc 等,引起细胞增殖失控、粘附力下降、血管新生,导致肿瘤细胞的恶性增殖、侵袭转移。

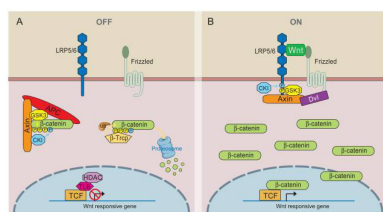


图 1 Wnt/ β -catenin 信号通路示意^[13]

2 中医对胃癌的认识及诊疗

胃癌病名归属于中医学中“胃痛”“噎膈”“反胃”“积”“岩”“癥瘕”等范畴,其病机乃五脏六腑正虚为本,其中脾胃气血亏损尤甚,气结、食滞、血瘀、湿阻、寒凝、热壅等为标,正气虚弱,外邪亢盛,正邪交争,日久耗损正气,气机失调,脉络瘀阻,癥瘕等有形实邪乃成,内外合而受邪,疾病由生。具体表现为或由外邪犯胃,或由机体气血阴阳失衡,损及脾胃,一者

脾胃受纳腐熟、运化濡养无力,中焦气机推动温煦失职,气、血、痰、湿、食胶结凝滞难散,久之互结成积;二者,脾胃为后天之本,若纳运失常,则气血精微生化乏源,脏腑骨节官窍失养,全身气血阴阳俱虚,“最虚之处,便是容邪之地”,故见“脾胃虚弱,气血两衰,四时有感,皆能成积”。

胃癌的形成是一个复杂的渐变性病理进程,正邪抗衡,虚实变化,因其主要致病因素差异,其间又有气、痰、热、毒、瘀、虚等不同,故不同时期的诊疗侧重点有异。胃癌的中医治疗上,整体合参兼顾个体论治,“辨证审因”“治病求本”,病因不同,则治法各异。临床有健脾和胃、疏肝散结、补肾固本、气血双补、活血行气化瘀、化痰除湿、软坚散结、攻毒散结、清热解毒、养阴等众多方法;遣方用药上,经方如八珍汤、四君子汤、参苓白术散、理中丸、柴胡疏肝散、左金丸、四逆散、麦门冬汤、玉女煎、平胃散、苓桂术甘汤、膈下逐瘀汤等加减应用较常见;不仅如此,各医家或流派的自拟方大大拓宽了胃癌的治疗思路:自拟健脾养正消癥方可改善晚期胃癌患者的生活质量及减轻化疗副作用^[16];健脾通络解毒方消补兼施,健脾益气、活血通络、消积解毒^[17];人參大黃方基于胃癌脾虚胃弱、热毒瘀结的病因而立方,疗效较佳^[18];益胃消癥汤联合西医化疗,可提高进展期胃癌患者的免疫功能^[19];益气养阴化瘀解毒方可改善气阴两虚挟瘀挟毒胃癌前病变患者的临床症状及胃镜病理学情况^[20]。

总体来说,中医药的治疗立足于“整体合参”,从宏观角度“辨证论治”,而现代医学试图将中医“整体观”的宏观把握与西医精准客观的微观认知相结合,Wnt/ β -catenin 信号通路为联系二者提供了途径。

3 Wnt/ β -catenin 信号通路与胃癌

随着现代医学的快速发展,西医已从分子生物学层面认知到多种疾病的发病机理及其转归,分子信号通路逐渐成为当下的研究热点。研究者在从 Wnt/ β -catenin 信号通路中寻求胃癌发病机理的过程中,发现了诸多与中医病因病机相互一致的契合点。中医认为,疾病的发生不外乎内、外两因,西医研究表明胃黏膜细胞在缺血缺氧刺激下,Wnt/ β -catenin 信号通路呈激活状态,从而产生一系列病理改变,这与中医的内因正虚不谋而合;此外,肿瘤发病的个体易感性、遗传性等西医病因也可归属为中医内因;烟熏、烧烤、腌制食物、吸烟、化工制剂、射线

等为胃癌的常见致病因素,幽门螺杆菌感染被认为是非贲门胃癌的主要危险因素之一^[21],这些致病因素在机体特定状态下可诱导原癌基因突变,导致 Wnt/ β -catenin 信号通路中某个或某些相关组成部分异常,活化该通路,诱发胃癌,此与中医病因外因邪气一致。由此可见,Wnt/ β -catenin 信号通路与胃癌的关系不仅仅局限于现代西医医学的认知,也与中医有着某种关联,这为从中医角度切入,运用中医药干预 Wnt/ β -catenin 通路的靶向治疗提供了一定理论依据。

西医认为,Wnt/ β -catenin 信号通路中存在多个与胃癌发生发展相关机制的作用靶点,其与胃癌的发生、进展、预后关系密切^[22-24]。当体内微环境的紊乱或外环境致癌物刺激,导致 Wnt/ β -catenin 信号通路中靶基因发生突变,或参与该信号通路的某些调控因子、酶、蛋白表达的异常,使得细胞质中的 β -catenin 堆积入核,激活通路中下游基因的表达,从而引发胃癌。

从分子机制层面观,Wnt/ β -catenin 信号通路中多种效应分子对胃癌细胞的增殖、分化、侵袭、转移发挥作用。应激诱导蛋白 1(STIP1)是一种与热休克蛋白作为伴侣并调节各种癌症活动的功能蛋白^[25],其促进人胶质母细胞瘤细胞的增殖和迁移^[26-27],Huang^[28]等证实 STIP1 通过上调 Wnt/ β -catenin 信号通路中的基因靶点,产生细胞上皮到间质转化(EMT),使胃癌细胞获得了较高的转移与侵袭能力,STIP1 过量表达增加了 P-GSK-3 β 、 β -catenin、P- β -catenin、cMyc、Cyclin D1 的表达,并伴有 β -catenin 的核易位;PCDHGA9 作为钙连蛋白超级家族中的亚组成员,是胃癌细胞中的独立的新生物标志物,PCDHGA9 具有抗肿瘤细胞增殖活性和抗侵袭性,对 Wnt/ β -catenin 信号通路进行负调控,PCDHGA9 过度表达抑制肿瘤细胞增殖,减少胞核 β -catenin,抑制 EMT,增强细胞间粘附^[29];蛋白激酶 B(PKB/AKT1)小干扰 RNA(siRNA)通过下调 PKB/AKT1 表达进而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制人胃癌细胞株 BGC-823 的增殖与迁移^[30];EphA2 的表达水平对胃癌细胞系 SGC7901 和 AGS 的细胞增殖、细胞周期、迁移、侵袭和形态学有明显的影响,其作用机制是通过激活 Wnt/ β -catenin 信号参与胃癌细胞上皮 EMT^[31];BAMBI 的上调在多种恶性肿瘤中已被证实,有研究^[32]发现,在侵袭性胃癌细胞系中敲除 BAMBI 可明显抑制 β -catenin 的

表达来抑制胃癌的侵袭行为,这也许可从某种程度上揭示 β -catenin 在胃癌细胞恶性行为的发生中起着重要作用。

从蛋白表达层面观,于秀文^[33]等通过对 300 例胃黏膜标本的免疫组化检测,发现从浅表性胃炎到萎缩性胃炎再到胃癌的进程中, β -catenin 蛋白在细胞膜、细胞质的表达率逐渐降低,而在细胞核的表达率却增加,提示随着胃疾病从良性到恶性的进展过程中, β -catenin 在细胞膜上的表达逐渐缺失,在胞质、胞核出现异位表达,这似乎从一定程度上提示 β -catenin 有可能加重胃疾病及加速其向恶性转变的进程,此结论国外研究中已有证实^[34-36];赵素芳^[37]得出 β -catenin 在慢性浅表性胃炎、慢性萎缩性胃炎、胃癌组织中异常表达率分别为 0、20%、100%,表明胃癌组织中 Wnt/ β -catenin 信号通路呈激活状态,且该信号通路的激活与胃黏膜进展过程密切相关;张华^[38]等通过对 163 例原发性胃癌的组织标本进行免疫组化及 Western blot 技术检测,得出 β -catenin 蛋白在部分原发性胃癌中表达缺失,在低分化胃癌及转移性胃癌中表达缺失更明显,提示 Wnt/ β -catenin 通路及胃肿瘤分化及转移间存在一定联系;另有学者^[39]提出胃癌细胞核与细胞膜/质中 β -catenin 蛋白含量的比值与胃癌浸润深度呈正比。国外研究^[40-41]表明,胃癌细胞膜 β -catenin 蛋白的缺失更易发生肿瘤的淋巴结转移,其恶性程度更高。

综上所述,西医无论是对 Wnt/ β -catenin 信号通路中的不同分子作用机理的研究,还是对该信号通路中靶基因的蛋白表达水平的研究,大量实验结论均揭示了其与胃癌的发生发展存在确定关系。

4 中药靶向干预 Wnt/ β -catenin 信号通路

基于西医对 Wnt/ β -catenin 信号通路的深刻认识,以及大量 Wnt/ β -catenin 信号通路及胃癌关系的研究结论,靶向干预 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗胃癌已具备有力的理论支撑。如何发挥祖国医学在胃癌等难治性恶性肿瘤性疾病中的诊疗优势,成为广大中医药工作者积极探索的问题,中医药靶向干预 Wnt/ β -catenin 信号通路从理论到实验研究均取得了诸多成果,具体表现在中药单体及中药复方对此信号通路的干预作用上。

4.1 中药单体靶向干预 Wnt/ β -catenin 信号通路的研究

汪晓辉^[42]等用从中药黄芩中提取的主要活性

成分汉黄芩素作用于胃癌细胞株,一定时间后检测 Wnt/ β -catenin 信号通路中 β -catenin 及下游靶蛋白 C-myc、Cyclin D1 水平,得出结果:一定浓度的汉黄芩素随时间延长对胃癌细胞增殖抑制作用增强;国外有研究^[43-44]发现白藜芦醇使胃癌细胞的增殖周期停止在 G0/G1 期,其在体内外均有抗胃癌作用,作用机制与使 Wnt/ β -catenin 信号通路的下游蛋白 Cyclin D1 的表达减少有关,这与国内学者张振华^[45]等的研究结果一致,提示白藜芦醇作用于 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥抗肿瘤作用;刘洪伟^[46]等用不同浓度的双氢青蒿素分别作用于人胃癌细胞株,可以降低胃癌细胞 Wnt/ β -catenin 通路中 P-GSK-3 β 、 β -catenin、Cyclin D1 的蛋白水平,升高 GSK-3 β 蛋白水平,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,以减缓胃癌细胞迁移和侵袭运动;史晓贤^[47]等的随机对照造模实验表明,冬凌草的提取物冬凌草乙素对肿瘤细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路中靶基因 β -catenin、Cyclin D1、c-myc 的转录及表达均有下调作用,故能明显抑制裸鼠肿瘤的生长体积,加速肿瘤细胞的凋亡;中药茯苓的主要活性成分之一是茯苓酸,它是一种天然存在于中草药茯苓中的三萜类化合物,茯苓酸的抗胃癌作用靶点为过氧化物酶体增殖剂激活受体 PPAR γ ,白要飞^[48]运用计算机模型统计分析得出的结果表明,茯苓酸在胃癌细胞中能结合到过氧化物酶体增殖剂激活受体 PPAR γ ,从而改变其热稳定性,使 PPAR γ 蛋白表达上调,而 PPAR γ 抑制剂预处理能影响茯苓酸对 Wnt/ β -catenin 信号通路中 Cyclin D1 的表达,这从侧面提示了 Wnt/ β -catenin 信号通路参与了茯苓酸对胃癌的作用体系;杨丹^[49]等实验结果显示从锦葵科植物中提取的多元酚棉酚通过下调 Akt/ β -catenin 通路活性降低 P-Akt、 β -catenin、Cyclin D1 等蛋白表达,从而抑制胃癌细胞迁移。

4.2 中药复方靶向干预 Wnt/ β -catenin 信号通路的研究

李卫强等^[50]用中药复方蜥蜴散混悬液干预胃癌前病变的模型大鼠后, Wnt-2、 β -catenin 阳性表达降低,大鼠胃黏膜的增生及肠化得到逆转;张杨^[51]等在以欣胃颗粒对胃癌前病变大鼠灌胃 16 周后,检测大鼠胃黏膜 Wnt 信号通路关键因子 Wnt-1、 β -catenin 的基因表达情况,发现 Wnt-1 及 β -catenin 表达降低,大鼠胃黏膜上皮非典型性增生等病理情况得到改善;张彦博^[52]等以不同浓度左金丸醇提物

作用于 HP 感染的人 MKN45 胃癌细胞,证实了左金丸通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制下游靶基因 MMP-7 的表达,明显下调 HP 诱导的 β -catenin 在细胞核的累积从而抑制胃癌细胞转移;贾永森^[53]等发现通芪方作用于 Wnt/ β -catenin 通路中参与细胞周期调控的靶基因 PCNA 和 Cyclin D1 通过调节细胞增殖周期,前者在 G0 期不表达,在 G1 到 S 期递增表达至最高峰,后者依靠蛋白依赖性激酶 CDK4 推动细胞周期由 G1 期进入到 S 期,抑制二者表达则从细胞周期上抑制增殖;刘伟^[54]等发现用健脾药党参、白芍等配合解毒药蒲公英、白花蛇舌草、蚤休等组成的胃炎一号可通过抑制 Wnt/ β -catenin/GSK-3 β 信号通路,一定程度上治疗或延缓胃癌前病变。

由于慢性萎缩性胃炎被视为胃癌的癌前病变状态之一,中药干预 Wnt/ β -catenin 信号通路以逆转或终止癌前状态也成为了现代研究热点。何娟娟^[55]运用以荣胃理气方加中药守宫药液喂食慢性萎缩性胃炎模型的大鼠,并设立了叶酸组、胃复春药物组作为阳性对照组,给药 30 d 后测量各组胃窦部组织黏膜中 GSK-3 β 、 β -catenin 等蛋白的表达,结果显示,荣胃理气方加中药守宫的治疗组 GSK-3 β 及 β -catenin 蛋白的表达情况均要明显优于叶酸组和胃复春组,此实验研究也体现出了中药通过提高 Wnt/ β -catenin 通路中 GSK-3 β 的活性来抑制慢性萎缩性胃炎向胃癌的转变;刘宇昊^[56]的动物实验研究发现,不同药物浓度组(低、中、高剂量)的健脾益气方均能使 β -catenin 表达下降,且中、高剂量组能使 GSK-3 β 表达上调,一方面以 Wnt/ β -catenin 通路为途径加速胃黏膜细胞分化凋亡阻断恶性增殖,另一方面通过增加前列腺素 E₂ (PGE₂)、胃泌素(GAS)、生长抑素(SS)的含量来增强胃黏膜的防御功能;Cyclin D1 是 wnt 通路中一种被认为是原癌基因分子,通过调控细胞增殖周期来控制真核细胞的生长及增殖^[57],王鲜庭^[58]博采众方,将四君子汤、丹参饮、左金丸、逍遥散、枳实芍药散、枳术丸、木香槟榔丸等 7 个功效各异的古方加减化裁,得方为加味七方胃痛颗粒,以此中药复方加味七方胃痛颗粒干预癌前病变的模型大鼠,结果治疗组 Cyclin D1 蛋白的表达降低,造模大鼠胃黏膜的萎缩、肠上皮化生、不典型增生等病理情况得到改善,逆转了癌前病变,从而达到防治胃癌的作用。

5 讨论

胃癌的成因与发展是一个由多基因调控、多因

素参与、多信号通路交叉作用的复杂过程,至今阐明胃癌发病、转移、扩散、复发的分子生物学机制仍然是一个世界性难题,胃癌的治疗也十分棘手^[59]。当今医学技术的发展,拓宽了中医药的应用途径及领域,中药单体成分的药理学研究、中药复方的药效实验研究已经取得了相当大的成就,这使得中医药在胃癌防治方面展现了其独特优势。中医药文化博大精深,作为中医药工作者,立足于理论及实验基础的客观依据,寻找中医药治疗胃癌的共性规律,让其更好服务于临床,这才是祖国医学发展的最终目的。

本文通过总结该领域相关文献研究后发现,靶向干预 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗胃癌的单味中药多数具有苦、寒药性,其多具有清热解毒之功效。诸如目前研究较多的单味中药黄芩,味苦、性寒,效能清热燥湿、泻火解毒;白藜芦,《本经》曰其味辛、寒;冬凌草,性味苦、甘、微寒,具有清热解毒、消炎止痛、健胃活血之效;青蒿,苦、辛、寒、清虚热、凉血、解暑、截疟。基于此,引发我们的思考,是否具有清热解毒功效的一类中药单体成分对 Wnt/ β -catenin 信号通路均有一定干预作用呢?另者,中医讲究辨证论治,但当前的中药单体研究大多与胃癌的临床中医辨证分型割裂开来,在日后的研究中,是否可将胃癌的中医证型与靶向治疗的中药性味、功效相统一,以期提高临床疗效呢?这为扩宽中药靶向治疗胃癌的研究思路提供了一定启发。

此外,中药复方靶向干预 Wnt/ β -catenin 信号通路的相关研究众多,总结后得出,中药复方治疗胃癌多遵从“攻补兼施”的原则,多以益气扶正、解毒散结为治法。但是,鉴于中药成分的复杂性,且多数研究主要以 GSK-3 β 、Cyclin、 β -catenin 等下游靶蛋白的表达量为结局观察指标,而未检测该通路中其它可能起关键作用的因子的变化情况,这给明确复方中起效的药物成分、寻找该通路中的治疗靶点带来了一定困难。而且,由于胃癌的发生发展并非仅受单一通路影响,多通路相互交叉作用增加了对药物作用机制探讨的难度,故中药复方干预 Wnt/ β -catenin 治疗胃癌的作用机理尚需进一步探讨及验证。

目前,Wnt/ β -catenin 信号通路与多种肿瘤疾病的关系已经明了^[60],中医药通过靶向干预 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗胃癌的相关研究已经从理论探索上升到实验研究,这为临床中更合理有效地运用中医药治疗胃癌提供了一定的客观依据,预示了祖国医学在肿瘤等难治性疾病中具有良的好应用前

景。然而,由于胃癌成因及发展的复杂性、中药成分的多样性,且中药的抗癌作用存在多靶点效应,故从分子生物学层面上探讨中医药在该信号通路中的具体作用机制有待后续更加深入的研究。

参考文献:

- [1] FU DG. Epigenetic alterations in gastric cancer[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(3):3223-3230.
- [2] BOLLSCHEWEILER E, BERLTH F, BALTIN C. Treatment of early gastric cancer in the Western World[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(19):5672-5678.
- [3] YOO YA, KANG MH, KIM JS, et al. Sonic hedgehog signaling promotes motility and invasiveness of gastric cancer cells through TGF- β -mediated activation of the ALK5-Smad3 pathway[J]. Carcinogenesis, 2008, 29(3):480-490.
- [4] ZHANG YC, LI YJ, SHI J, et al. Notch signaling pathway and gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2015, 23(3):381-387.
- [5] CHEN L, MONTI S, JUSZCZYNSKI P, et al. SYK inhibition modulates distinct PI3K/AKT-dependent survival pathways and cholesterol biosynthesis in diffuse large B cell lymphomas [J]. Cancer Cell, 2013, 23(6):826-838.
- [6] QI S, FU W, WANG C, et al. BPA-induced apoptosis of rat Sertoli cells through Fas/FasL and JNKs/p38 MAPK pathways [J]. Reprod Toxicol, 2014, 50:108-116.
- [7] AN JY, KIM KM, CHOI MG, et al. Prognostic role of P-mTOR expression in cancer tissues and metastatic lymphnodes in pT2b gastric cancer[J]. Int J Cancer, 2010, 126(12):2904-2913.
- [8] WU C, ZHUNAG Y, JIANG S, et al. Interaction between Wnt/ β -catenin pathway and microRNAs regulates epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer[J]. Int J Oncol, 2016, 48(6):2236-2246.
- [9] LI K, DAN Z. Research progress of Wnt/ β -catenin signaling pathway in prevention and treatment of gastric cancer[J]. J Southern Med Univ, 2014, 34(12):1852-1856.
- [10] RING A, KIM YM, KAHN M, et al. Wnt/ β -catenin signaling in adult stem cell[J]. Physiol Dis, 2014, 10(4):512-525.
- [11] WATANABE O, IMAMURA H, SHIMIZU T, et al. Expression of twist and wnt in human breast cancer[J]. Anticancer Res, 2004, 24(6):3851-3856.
- [12] ZENG G, GERMINARO M, MICSENYI A, et al. Aberrant Wnt/ β -catenin signaling in pancreatic adenocarcinoma[J]. Neoplasia, 2006, 8(4): 279-289.
- [13] MACDONALD BT, TAMAI K, HE X. Wnt/ β -catenin signaling: Components, mechanisms, and diseases[J]. Dev Cell, 2009, 17(1): 9-26.
- [14] ASHIHARA E, TAKADA T, MAEKAWA T, et al. Targeting the canonical Wnt/ β -catenin pathway in hematological malignancies[J]. Cancer Sci, 2015, 106(6):665-671.
- [15] ROSENBLUH J, WANG X, HAHN WC, et al. Genomic insights into Wnt/ β -catenin signaling[J]. Trends Pharmacol Sci, 2014, 35(2):103-109.
- [16] 邹玺,陈玉超,胡守友,等.健脾养正消癌方对胃癌患者晚期生存期和生活质量的影响[J].南京中医药大学学报,2015,31(3): 201-205.
- [17] 白宇宁,张平,李理,等.健脾通络解毒方对胃癌前病变患者胃黏膜 COX-2, NF- κ B p65 及 Bcl-2 表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2015,35(2):167-173.
- [18] 彭晔,李维娜,任双杰,等.中医药治疗胃癌研究述评[J].河南中医,2016,36(1):176-178.
- [19] 黄美琴,施志琴,丁昱,等.益胃消癌汤联合 OLF 化疗方案对进展期胃癌患者生活质量及免疫功能的影响[J].上海中医药杂

- 志, 2017, 51(6): 49-59.
- [20] 谢晶日, 刘金狄, 梁国英, 等. 益气养阴化痰解毒方治疗胃癌前病变临床疗效观察[J]. 四川中医, 2017, 35(6): 88-90.
 - [21] ANG TL, FOCK KM. Clinical epidemiology of gastric cancer [J]. Singapore Med, 2014, 55(12): 621-628.
 - [22] SONG X, XIN N, WANG W, et al. Wnt/beta-catenin, an oncogenic pathway targeted by *H. pylori* in gastric carcinogenesis [J]. Oncotarget, 2015, 6(34): 35579-35588.
 - [23] CHIURILLO MA. Role of the Wnt/beta-catenin pathway in gastric cancer: An in-depth literature review[J]. World J Exp Med, 2015, 5(2): 84-102.
 - [24] LIU X, LI Z, SONG Y, et al. AURKA induces EMT by regulating histone modification through Wnt/beta-catenin and PI3K/Akt signaling pathway in gastric cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(22): 33152-33164.
 - [25] BAINBUR-HUDSON S, EDKINS AL, BLATCH GL, et al. Hsp70/Hsp90 organising protein (hop): beyond interactions with chaperones and prion proteins [J]. Subcell Biochem, 2015, 78: 69-90.
 - [26] CARVALHO DA FONSECA AC, WANG H, FAN H. Increased expression of stress inducible protein 1 in glioma-associated microglia/macrophages[J]. Neuroimmunol, 2014, 274(1/2): 71-77.
 - [27] FONSECA AC, ROMAO L, AMARAL RF. Microglial stress inducible protein 1 promotes proliferation and migration in human glioblastoma cells[J]. Neuroscience, 2012, 200: 130-141.
 - [28] HUANG L, ZHAI E, CAI S, et al. Stress-inducible Protein-1 promotes metastasis of gastric cancer via Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37: 6.
 - [29] WENG J. PCDHGA9 acts as a tumor suppressor to induce tumor cell apoptosis and autophagy and inhibit the EMT process in human gastric cancer[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 27.
 - [30] 李树静, 张志成, 林佳, 等. 蛋白激酶 B (PKB/AKT1) 小干扰 RNA 通过 Wnt/beta-catenin 通路抑制人胃癌细胞株 BGC-823 的增殖与迁移[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(2): 31-35.
 - [31] HUANG J, XIAO D, LI G, et al. EphA2 promotes epithelial-mesenchymal transition through the Wnt/beta-catenin pathway in gastric cancer cells[J]. Oncogene, 2014, 33(21): 2737-2747.
 - [32] LIU K, SONG X, MA H, et al. Knockdown of BAMBI inhibits beta-catenin and transforming growth factor beta to suppress metastasis of gastric cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(2): 874-880.
 - [33] 于秀文, 高音, 王玉, 等. 不同胃疾病中 beta-catenin 表达及其意义[J]. 中国医疗前沿, 2011, 13(6): 1-2.
 - [34] KIM SH, LEE OJ, KWON JL, et al. Altered expression of yes-associated protein and beta-catenin in non-neoplastic and neoplastic gastric surface epithelia[J]. Anticancer Res, 2015, 35(7): 3925-3931.
 - [35] SECKIN Y, ARICI S, HARPUTLUOGLU M, et al. Expression of claudin-4 and beta-catenin in gastric premalignant lesions[J]. Acta Gastroenterol Belg, 2009, 72(4): 407-412.
 - [36] SUN GY, WU JX, WU JS, et al. Caveolin-1, E-cadherin and beta-catenin in gastric carcinoma, precancerous tissues and chronic non-atrophic gastritis[J]. Chin J Cancer Res, 2012, 24(1): 23-28.
 - [37] 赵素芳, 谭永港. Wnt/beta-catenin 信号通路在胃黏膜癌变过程中的表达[J]. 中国社区医师, 2012, 22(14): 5-6.
 - [38] 张华, 刁玉莹, 毕俏杰, 等. beta-catenin 的表达与胃癌组织分化程度及转移的关系[J]. 中国医疗前沿, 2013, 8(17): 9-13.
 - [39] 王莉, 张帆, 吴平平, 等. beta-catenin 在胃癌增殖和浸润中的作用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2006, 22(1): 49-53.
 - [40] AYED-GUERFALI DB, HASSAIRI B, KHABIR A, et al. Expression of APC, beta-catenin and E-cadherin in Tunisian patients with gastric adenocarcinoma: clinical significance [J]. Tumour Biol, 2014, 35(3): 1775-1783.
 - [41] YOSHII T, MIYAGI Y, NAKAMURA Y, et al. Pilot research for the correlation between the expression pattern of E-cadherin-beta-catenin complex and lymph node metastasis in early gastric cancer[J]. Tumori, 2013, 99(2): 234-238.
 - [42] 汪晓辉, 卫莹芳, 程红, 等. 汉黄芩素对胃癌细胞 SGC7901 凋亡、侵袭迁移及 Wnt/beta-catenin 信号通路的影响研究[J]. 中药材, 2016, 39(6): 1372-1376.
 - [43] JING X, CHENG W, WANG S, et al. Resveratrol induces cell cycle arrest in human gastric cancer MGC-803 cells via the PTEN-regulated PI3K/Akt signaling pathway [J]. Oncol Rep, 2016, 35(1): 472-478.
 - [44] YANG Q, WANG B, ZANG W, et al. Resveratrol inhibits the growth of gastric cancer by inducing G1 phase arrest and senescence in a Sirt1-dependent manner [J]. PLoS ONE, 2013, 8(11): e70627.
 - [45] 张振华, 侯海金, 张斌, 等. 白藜芦醇通过调控 Wnt/beta-catenin 信号通路抑制体外胃癌细胞生长的研究 [J]. 中华临床医师杂志, 2017, 11(15): 2087-2092.
 - [46] 刘洪伟, 梅基雄. 双氢青蒿素通过 Wnt/beta-catenin 信号通路抑制胃癌细胞的增殖和侵袭[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(5): 387-394.
 - [47] 史晓贤, 李高文. 冬凌草乙素通过 Wnt/beta-catenin 信号通路对裸鼠 K562 细胞移植瘤的抑制作用[J]. 新医学, 2018, 49(1): 30-35.
 - [48] 白要飞. 茯苓酸对胃癌治疗机制的研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2017.
 - [49] 杨丹, 王丽, 李珠, 等. 棉酚通过 Akt/beta-catenin 通路抑制胃癌细胞迁移[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(6): 860-864.
 - [50] 李卫强, 魏雪红, 朱西杰, 等. 复方蛇蝎散不同微粒组合剂干预胃癌前病变模型大鼠 Wnt 通路研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3130-3133.
 - [51] 张杨, 沈文娟. 欣胃颗粒对胃癌前病变大鼠 Wnt 信号通路作用机制的研究[J]. 中医药学报, 2016, 44(4): 18-21.
 - [52] 张彦博, 李琦, 刘艳娜, 等. 左金丸通过 Wnt/beta-catenin 信号通路对幽门螺杆菌感染的人胃癌细胞转移的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(2): 44-52.
 - [53] 贾永森, 江春花, 韩炳生, 等. 通芪方对胃癌 MGC803 细胞周期和 Wnt/beta-catenin 信号通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(5): 1126-1129.
 - [54] 刘伟, 潘华峰, 赵自明, 等. 健脾化痰解毒方调控 Wnt/beta-catenin/GSK3 通路抑制胃癌前病变大鼠 Lgr5+ 癌干细胞早期转移机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(5): 1952-1956.
 - [55] 何娟娟. 荣胃理气方联合守宫对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃黏膜修复作用及 WNT 信号通路的影响[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
 - [56] 刘宇昊. 健脾益气方对 beta-catenin、GSK3 表达的影响及对 CAG 大鼠成模抑制作用的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
 - [57] SRIVASTAVA V, PATEL B, KUMAR M, et al. Cyclin D1, retinoblastoma and p16 protein expression in carcinoma of the gallbladder[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(5): 2711-2715.
 - [58] 王鲜庭. 加味七方胃痛颗粒对胃癌前病变大鼠 bcl-2、CyclinD1 表达的影响[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2016.
 - [59] KARIMI P, ISLAMI F, ANANDASABAPATHY S, et al. Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(5): 700-713.
 - [60] KATO M. Molecular genetics and targeted therapy of WNT-related human diseases[J]. Int J Mol Med, 2017, 40(3): 587-606.

(编辑: 董宇)