

中医药基于不同信号通路治疗胃癌的研究进展

林维帅^{1,2*}, 庞尧安³, 苏琬淇², 唐梅文^{1#}

¹广西中医药大学第一附属医院脾胃肝病科, 广西 南宁

²广西中医药大学研究生学院, 广西 南宁

³广西中医药大学第一附属医院肝胆外科, 广西 南宁

收稿日期: 2025年3月18日; 录用日期: 2025年4月11日; 发布日期: 2025年4月18日

摘要

胃癌是全球常见的消化系统恶性肿瘤之一, 其死亡率和发病率居高不下。近年来, 中医药在胃癌治疗中展现出独特的优势和潜力。大量研究表明, 中医药可通过调控多个关键信号通路, 进而抑制胃癌的细胞增殖以及迁徙能力, 调控上皮间质转化等, 从而发挥抗肿瘤的作用。本文从MAPK、PI3K、Wnt信号通路对胃癌治疗的进展作一综述, 以期为胃癌的中医药治疗提供新的思路和理论依据。

关键词

中医药, 胃癌, 信号通路

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Gastric Cancer Based on Different Signaling Pathways

Weishuai Lin^{1,2*}, Jiaoan Pang³, Wanqi Su², Meiwen Tang^{1#}

¹Department of Spleen, Stomach, and Liver Diseases, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

³Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: Mar. 18th, 2025; accepted: Apr. 11th, 2025; published: Apr. 18th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 林维帅, 庞尧安, 苏琬淇, 唐梅文. 中医药基于不同信号通路治疗胃癌的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 2136-2143. DOI: 10.12677/acm.2025.1541163

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors of the digestive system in the world, with high mortality and morbidity. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has shown unique advantages and potential in the treatment of gastric cancer. A large number of studies have shown that traditional Chinese medicine can inhibit the proliferation and migration of gastric cancer cells and regulate epithelial-mesenchymal transition by regulating multiple key signaling pathways, thus playing an anti-tumor role. This article reviews the progress of the treatment of gastric cancer from the MAPK, PI3K and Wnt signaling pathways, in order to provide new ideas and theoretical basis for the treatment of gastric cancer with traditional Chinese medicine.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Gastric Cancer, Signaling Pathways

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是全球常见的消化系统的恶性肿瘤之一[1]。胃癌在全球的发病率依然有逐年递增的趋势[2]。胃癌在中国的发病率和死亡率在所有癌症中位于前三，占全球胃癌新发病例和相关死亡病例的一半[3]。但在我国胃癌年龄标准化5年相对生存率仅为27.4%[4]。胃癌的发病诱因多且尚未明确，临床上胃癌患者难以做到早期发现及诊断，大多数胃癌患者被发现时多已发展至晚期，癌性病变侵犯程度高，并常伴有转移，放化疗、介入、靶向药及免疫检查点抑制剂等治疗效果都不甚理想，并且手术治愈率低[5]。但治疗所需费用高，给患者生活造成巨大压力[6]。不仅如此，术后患者常出现感染和胃肠功能障碍等多种不良反应，严重影响了患者生活质量，影响生存率、患者医从性及预后[7]。

目前许多研究表明，中药及其活性成分在治疗胃癌具有独特的优势，对于延缓胃癌进展、防止复发转移具有重要意义[8]。中医药因其多靶点、多途径的作用特点，在多靶点复杂疾病中有着巨大的应用前景，且其不良反应少，治疗胃癌具有独特的优势。因此，探索中医药治疗胃癌的效应靶点是防治胃癌研究的重点。

2. MAPK 信号通路

2.1. 胃癌和 Mapk 信号通路的联系

MAPK (丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶)是一类受环境刺激和炎症介质调控的酶，其家族主要包括四个成员：ERK (细胞外信号调节激酶)、JNK (c-Jun 氨基末端激酶)、p38 MAPK (p38 丝裂原活化蛋白激酶)以及 ERK5 (细胞外信号调节激酶-5)。该信号通路由至少三个连续的酶促反应构成，涉及 MAPKK (MAPK 激酶/MEK)、MAPKKK (MAPK 激酶激酶/MEKK)和 MAPK 三种关键酶[9]。MAPK 信号通路主要是 ERK、JNK、p38MAPK 三个成员被各自上游调控因子在细胞质中激活后产生特定的生物学效应，可能转位至细胞核，影响基因转录和细胞效应，通过相互作用调节细胞信号转导和生物进程[10]。在 MAPK 家族中，p38 激酶在多数肿瘤相关研究中发现，其可延缓肿瘤形成的速度[11]，MAPK 还在细胞对各种外部刺激的反应中起关键作用，包括生长因子、炎症因子、细胞因子和环境变化[12]。

2.2. 中医药调控 MAPK 信号通路治疗胃癌

p38 是 MAPK 的同工酶之一, p38 异常表达可促进胃癌细胞的增殖和转移[13]。中医古籍记载白芨具有收敛止血、消肿生肌的功效[14]。学者发现, 白芨多糖通过 p38MAPK 信号通路介导 miR-320a 靶向调控 PBX3, 能够抑制 p38 mRNA 和蛋白水平, 具有体内抑制胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的作用[15]。吴茱萸功用为散寒止痛, 降逆止呕, 助阳止泻[16]。吴茱萸碱是其有效成分[17], SGC-7901 胃癌细胞经过吴茱萸碱处理后, 细胞流式检测发现实验组细胞凋亡速率明显增加, p-p38 蛋白水平显著上升。而在此基础上加入 p38 抑制剂后, 检验结果发现细胞凋亡周期较吴茱萸组的有所延长, 并且分子检测发现 p-ERK 蛋白水平上调, p-p38 蛋白水平下调。因此, 可认为吴茱萸碱通过抑制 MAPK 通路的激活, 调控胃癌细胞的生理活动, 促进细胞凋亡, 进而抑制肿瘤的扩增[18]。延胡索具有活血、补气和止痛作用[19]。PD-L1(细胞程序性死亡 - 配体 1)在肿瘤细胞表面表达后, 能够与 T 细胞表面的 PD-1 (程序性死亡受体-1)结合, 形成一种免疫抑制性信号通路。这种相互作用会削弱 T 细胞的杀伤功能, 从而帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的攻击[20]。研究表明, 延胡索可通过 MAPK 信号通路, 调控 PD-L1/PD-1 的免疫表达, 抑制 T 细胞的细胞毒性, 从而抑制肿瘤的进程[21]。张鑫等[22]采用不同浓度梯度的虫草素分别处理人胃癌 MGC-803 细胞、MGC-27 细胞 48 h 后, 被处理的细胞增殖活性、集落形成及横向和纵向迁移能力均受到浓度依赖性抑制, 胞核碎裂数、凋亡率、凋亡相关标志物表达水平均明显上升, p-JNK、p-p38 MAPK 水平明显升高。由此可知, 不同浓度的中药提取物浓度通过影响 MAPK 信号通路抑制肿瘤细胞的异常表达, 从而改善胃癌细胞的增殖和改善。

3. PI3K/AKT/mTOR 信号通路

3.1. 胃癌和 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的联系

PI3K/AKT/mTOR 信号通路是细胞中重要的调控网络之一, 能够通过多种受体酪氨酸激酶被激活。该通路在细胞增殖、凋亡等过程中发挥关键作用, 其激活还会抑制细胞自噬。主要机制为磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)特异性催化磷脂酰肌醇(PI)磷酸化, 磷酸肌醇环为丝氨酸/苏氨酸(ser/thr)激酶、蛋白激酶 B(PKB, 通常称为 AKT)和磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 (PDK1)提供对接位点。将 PDK1 募集到质膜和 PKB 附近会导致 ser/thr AKT 激酶的磷酸化和激活。AKT 被磷酸化和激活, 进一步调节靶基因[23]。近年研究表明, PI3K 信号通路不仅参与肿瘤细胞的生长和代谢调控, 还与肿瘤对化疗药物的耐药性密切相关[24]。PI3K 可分成 PI3KI、PI3KII、PI3KIII 3 种类型, 目前大多数研究发现 PI3KI 的有致癌特性最为广泛[25]。PI3K/Akt 通路的激活同样可以影响胃癌细胞, 可以使其大量增殖并且延缓凋亡, 抑制其激活可以有效的抑制癌症的发生和发展[26]。

3.2. 中药调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路治疗

复方蜥蜴散以密点麻蜥为主药, 可促进胃黏膜再生修复, 抑制肿瘤, 配伍黄芪、白芍、白术可益气养阴, 配乌梅、半枝莲、三七、鹿角胶及甘草可调和脾胃[27]。实验结果表明复方蜥蜴散可以通过抑制 PI3K/Akt/MMP 信号通路, 进而使转录因子 mTOR 抑制下游 MMP-9 转录, 在细胞实验中发现, 复方蜥蜴散干预可抑制胃癌耐药、细胞增殖、迁移及侵袭, 缓解化疗药物耐药[28]。益母草具有活血调经、利尿消肿、清热解毒的功效。益母草碱为其主要提取物, 实验发现其具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤和神经保护作用[29]。细胞实验中益母草碱处理后的实验组细胞经过 WB 检测后发现, 实验组中的 p-Akt、p-PI3K 及 p-GSK-3 β 蛋白表达水平较空白组显著降低, 证实益母草碱可通过促进 E-cadherin 蛋白表达, 降低 Vimentin 和 N-cadherin 蛋白表达, 调控上皮间质转化过程, 从而抑制胃癌细胞 CRL-5822 增殖、迁移和侵袭[30]。桑黄酮 G (KG)源自桑叶是一种天然黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗炎和抗癌等多种作用[31]。多项研究

证实黄酮类化合物具有抗癌功效,是公认的抗癌剂[32]。桑黄酮可通过 PI3K 信号通路调节细胞周期、自噬和上皮间质转化,降低了 MGC 803 和 HGC 27 的细胞活力,诱导胃癌细胞凋亡[33]。姜黄素(Curcumin, Cur)是从姜黄根茎中提取的一种天然多酚类物质,具有广泛的生物活性,包括抗炎、抗菌、抗氧化以及抗肿瘤等多种药理作用[34]。Bcl-2 和 Bax (Bcl-2 相关 x 蛋白)是调控细胞内在凋亡途径的关键因子,通过作用于线粒体来促进细胞凋亡[35]。研究表明,姜黄素对 MGC-803 胃癌细胞的抑制作用呈现浓度依赖性,即随着姜黄素浓度的增加,细胞克隆形成能力显著下降。此外,姜黄素处理能够显著上调 Bax 蛋白的表达水平,同时降低肿瘤细胞的耐药性[36]。含多糖类中药对诱导胃癌细胞凋亡起了重要作用,如黄芪多糖是通过激活 AMP 活化蛋白激酶(AMPK),下调线粒体膜电位水平,使得 Bax 表达提高、Bcl-2 表达降低,激活 Caspase 级联反应,最终诱导线粒体凋亡,抑制 SGC-7901 细胞增殖[37]。

4. Wnt/ β -Catenin 信号通路

4.1. 胃癌和 Wnt/ β -Catenin 信号通路的联系

Wnt/ β -catenin 信号通路是 Wnt 研究广泛的信号通路,可以调控细胞增殖。Wnt/ β -catenin 信号通路可分为两类即 β -catenin 非依赖性通路和 β -catenin 依赖性通路, β -catenin 依赖性通路在肿瘤发展中已被广泛研究。主要机制为 Wnt 蛋白与 Frz 受体及 LRP5/6 结合形成复合体,抑制 Axin 破坏复合体功能,使 β -catenin 免于降解并蓄积入核,激活 TCF/LEF 转录因子,促进 c-Myc、Cyclin D1 等癌基因表达,驱动胃癌细胞增殖、侵袭和迁移[38]。调控该通路核心蛋白可干预胃癌进程目前大量研究表明 Wnt/ β -catenin 通路可通过多种途径调控多种肿瘤细胞的迁移、凋亡[39]。细胞中 β -catenin 水平对 Wnt/ β -catenin 信号的激活与否有着决定性作用[40]。并且在 30%至 50%的胃癌患者都检测出 Wnt/ β -catenin 信号的激活异常活跃[41]。

4.2. 中医药调控 Wnt/ β -Catenin 信号通路治疗胃癌

现代药理学研究发现附子具有抗癌、抗炎、调节免疫等作用,传统中医认为其具有温补脾肾、助阳引水、驱寒,除湿温,经止痛等多种功效[42]。视黄酸相关孤儿受体 α (Retinoic acid-related orphan receptor alpha ROR α)在癌细胞中呈现异常低表达,癌细胞的增殖与迁移能力与 ROR α 的表达状态呈现负相关状态[43]。ROR α 通过与 β -catenin 相互作用,能够直接阻断 β -catenin 与 Wnt/ β -catenin 信号通路下游靶基因启动子的结合,进而影响该通路下游基因的表达调控。研究表明,附子提取物对胃癌细胞进行干预后可提高 ROR α 表达调控 Wnt/ β -catenin 通路下游相关因子,如 MMP-9、TIMP3 水平来抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭,促进胃癌细胞凋亡,最终实现抗癌作用[44]。七方胃痛颗粒由七个经典方剂加减而成,其中包含枳实芍药散、丹参饮、四君子汤、枳术丸、左金丸、逍遥散、木香槟榔丸等。研究发现使用人胃癌 MKN-45 细胞移至裸鼠体内,使用七方胃痛颗粒对体内含有胃癌细胞的裸鼠进行干预,实验结束后发现七方胃痛颗粒可明显抑制裸鼠移植瘤的生长,减少 β -catenin 基因 CTNNB1 的 N 端磷酸化[45]。三物白散混悬液由巴豆霜、浙贝母、桔梗以 1:3:3 组成,可扶正去邪。B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2 Bcl-2)是公认的细胞凋亡抑制基因,Wnt/ β -catenin 信号通路的激活可影响 Bcl-2 的表达,抑制细胞凋亡,导致癌变细胞凋亡延缓[46]。在细胞实验中发现三物白散可减少实验组 Bcl-2mRNA 和蛋白的表达,并上调 Bax 和 cleaved caspase-3 mRNA 和蛋白的表达,由此可见三物白散可通过 Wnt 信号通路抑制胃癌 AGS 细胞增殖[47]。南蛇藤具有解毒消肿、祛风除湿、活血通经等功效。肿瘤肝细胞标志物(Lgr5)是 Wnt/ β -catenin 信号通路的下游靶点之一,受到其的调控;在胃癌前病变的过程中,Lgr5 表达异常并参与胃癌细胞的增殖、侵袭和转移[48]。南蛇藤可影响 Lgr5 表达,调控胃黏膜蛋白分泌,Lgr5+细胞病理性增生、迁移或侵袭,南蛇藤通过抑制 Lgr5/Wnt/ β -catenin 通路,下调 Lgr5、MUC2、Wnt、 β -catenin 及恢复保护性黏蛋白,上

调 MUC5AC、MUC6 等表达量,从而逆转 MNNG 诱导的胃类器官损伤,修复胃黏膜病理状态,进而抑制胃癌前病变进展[49]。研究表明通过不同剂量的加味小陷胸汤会下调 N-cadherin、Vimentin、Snail,上调 E-cadherin,下调 MMP-9、VEGF 蛋白表达。降低裸鼠血清中 COX2、PGE2 含量,进而改善肿瘤细胞的表达[50]。

5. JAK/STAT 信号通路

5.1. 胃癌和 JAK/STAT 信号通路的联系

JAK/STAT 信号通路可以调控细胞因子和生长因子信号,可以调节细胞增殖、分化以及免疫作用[51]。主要机制为细胞因子结合酪氨酸受体后引发受体二聚化,激活邻近的 JAK 激酶并使其相互磷酸化。随后, JAK 磷酸化受体酪氨酸残基形成 STAT 蛋白结合位点,并通过 JH1 结构域磷酸化 STAT 的酪氨酸残基。磷酸化的 STAT 通过 SH2 结构域形成同源或异源二聚体,进入细胞核后结合靶基因,完成从胞膜到胞核的信号传导,调控基因表达[52]。其激活会加速肿瘤炎症微环境的形成,并且 JAK/STAT 信号通路与胃癌的发生发展及耐药形成密切相关[53]。

5.2. 中医药调控 JAK/STAT 信号通路治疗胃癌

金圣草黄素是一种天然黄酮化合物,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、免疫调节等多种药理活性[54],当癌症发生时,免疫细胞被过度激活,参与免疫调节的多效细胞因子 IL-6 大量释放,与 IL-6R 结合激活 JAK2, JAK2 磷酸化后可募集胞浆中的 STAT3 单体,使其形成有活性的二聚体,进入细胞核与 DNA 结合促进下游靶基因的转录表达,影响细胞的增殖分化、炎症免疫等参与肿瘤的发生发展[55]。金圣草黄素可下调 IL-6、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 表达,改善了人胃癌裸鼠原位移植瘤生长并且延缓肿瘤细胞的转移[56]。斑蝥素是从中药材斑蝥中提取到的,斑蝥酸钠维生素 B6 是一种抗肿瘤中成药,在细胞实验中发现斑蝥素、SC 和斑蝥酸镁均能调控 JAK 信号通路抑制胃癌 SGC-7901 细胞的增殖,且呈浓度依赖性,降低胃癌 SGC-7901 细胞存活率,促进胃癌细胞凋亡[57]。甘草苷是甘草的主要活性成分之一,眼里学研究发现具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、保护神经和保护胃黏膜等作用[58]。在动物实验中发现,甘草苷可减少胃癌荷瘤小鼠模型 IL6 的分泌,减少 STAT3 磷酸化,改善小鼠免疫功能,抑制肿瘤进一步扩增[59]。丹参具有活血祛瘀、通经止痛、凉血消痈等功效,隐丹参酮是从丹参根茎中提取的一种二萜类醌化合物,具有多种生物活性,如抗肿瘤、抗氧化和抗菌等,且不会对正常细胞产生毒性作用[60]。研究表明,丹参酮可通过 JAK2/STAT3 信号通路减少 MDR1 及其产物 P-gp 的产生,可抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡,与化疗药物联用可增强化疗效果,并且改善多药物耐药现象[61]。研究表明,通过化瘀消痞汤可减少 IL-6、P-JAK2、P-STAT3 等炎症因子表达,进而缓解慢性胃炎等胃部疾病的发生,减轻胃癌发生的概率。综上所述,中医药通过 JAK/STAT 信号通路降低肿瘤细胞炎症浸润,改善胃肿瘤细胞恶化的程度[62]。

6. 小结

近年来,中医药在胃癌治疗中的作用逐渐受到关注,尤其是其通过调控关键信号通路(如 MAPK、PI3K、Wnt、JAK)发挥抗肿瘤效应的机制研究取得了显著进展。这些信号通路在胃癌的发生、发展及转移中起着重要作用,而中医药通过多靶点、多途径的调控方式,展现出独特的治疗优势。首先,MAPK、PI3K 信号通路在胃癌细胞增殖、存活和侵袭中起关键作用。其次, Wnt/ β -catenin 信号通路在胃癌干细胞维持和肿瘤耐药性中发挥重要作用。此外, JAK/STAT 信号通路在胃癌的免疫逃逸和炎症反应中起关键作用。

综上所述, 中医药通过调控 MAPK/PI3K/Wnt/JAK 信号通路, 在胃癌治疗中展现出多靶点、多途径的治疗潜力。然而, 目前的研究依然存在不足, 比如多集中于体外细胞实验, 缺乏临床实验和体内实验, 且目前研究多是中医单体提取物, 且提取物有效成分并未明确, 而中医治疗多以中药复方为主, 缺少相关研究, 不能明确为临床应用提供更有力的证据。因此, 未来胃癌相关研究可以进一步加强基础和临床研究, 深入探讨其作用机制, 开发出更加安全有效的抗胃癌中药新药。

基金项目

国家自然科学基金(82360959)。

参考文献

- [1] 冯金华, 刘亚江, 颜慧玲, 等. 四君子汤对胃癌肿瘤干细胞标志物活性及 TFAP4 蛋白的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(7): 1739-1744.
- [2] Wang, X., Wu, W.K.K., Gao, J., Li, Z., Dong, B., Lin, X., *et al.* (2019) Autophagy Inhibition Enhances PD-L1 Expression in Gastric Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 140. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1148-5>
- [3] Yang, W., Zhao, H., Yu, Y., Wang, J., Guo, L., Liu, J., *et al.* (2023) Updates on Global Epidemiology, Risk and Prognostic Factors of Gastric Cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **29**, 2452-2468. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i16.2452>
- [4] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌诊治难点中国专家共识(2020 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(8): 869-904.
- [5] Yuan, L., Xu, Z., Ruan, S., Mo, S., Qin, J. and Cheng, X. (2020) Long Non-Coding RNAs towards Precision Medicine in Gastric Cancer: Early Diagnosis, Treatment, and Drug Resistance. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01219-0>
- [6] 李慧臻, 马佳乐, 杨岩, 等. 半夏泻心汤调控 Notch 信号通路影响 MNNG 诱导胃癌发生发展的作用机制研究[J]. 中华中医药学刊, 1-13. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.r.20250310.1158.014.html>, 2025-04-16.
- [7] 唐铮芳, 安鹏航, 魏征, 等. 中药通过调控不同信号通路治疗胃癌机制研究进展[J]. 江苏中医药, 2025, 57(1): 77-81.
- [8] 侯文沛, 杨燕. 中医药治疗中晚期胃癌的优势与疗效机制[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(6): 677-680.
- [9] 彭金婵, 谢胜, 王光耀, 等. 基于 MAPK 信号通路的中医药干预脓毒症的研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(11): 3006-3015.
- [10] 许芳熙, 唐梅文, 黄乐韵, 等. 基于 MAPK 信号通路探究中医药治疗胃癌的作用机制及研究进展[J/OL]. 辽宁中医药大学学报: 1-17. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20250310.1345.006.html>, 2025-04-16.
- [11] García-Hernández, L., García-Ortega, M.B., Ruiz-Alcalá, G., Carrillo, E., Marchal, J.A. and García, M.Á. (2021) The P38 MAPK Components and Modulators as Biomarkers and Molecular Targets in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 370. <https://doi.org/10.3390/ijms23010370>
- [12] Cargnello, M. and Roux, P.P. (2011) Activation and Function of the MAPKs and Their Substrates, the MAPK-Activated Protein Kinases. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, **75**, 50-83. <https://doi.org/10.1128/mmb.00031-10>
- [13] Chen, Q., Shen, L., Chen, C., *et al.* (2019) Cetuximab Combined with Cisplatin Improves the Prognosis of Gastric Cancer Patients and Its Effect on P38 MAPK Expression. *Journal of BUON*, **24**, 2490-2498.
- [14] Jiang, F., Li, M., Wang, H., Ding, B., Zhang, C., Ding, Z., *et al.* (2019) Coelonin, an Anti-Inflammation Active Component of *Bletilla striata* and Its Potential Mechanism. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 4422. <https://doi.org/10.3390/ijms20184422>
- [15] 王尧, 周欣濠, 向利军. 白芨多糖通过 p38MAPK 信号通路介导 miR-320a 靶向调控 PBX3 抑制胃癌模型大鼠肿瘤细胞增殖、转移及侵袭的机制[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(24): 6064-6068.
- [16] 肖洋, 段金芳, 刘影, 等. 吴茱萸炮制方法和功能主治历史沿革[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3): 223-228.
- [17] 刘丽, 张笑敏, 许浚, 等. 吴茱萸化学成分和药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 中草药, 2020, 51(10): 2689-2702.
- [18] 千维娜, 李治, 方瑜, 等. 吴茱萸碱通过 MAPK 信号通路抑制人胃癌细胞的体外实验研究[J]. 第三军医大学学报

- 报, 2021, 43(16): 1535-1542.
- [19] Wu, L., Yang, Y., Mao, Z., Wu, J., Ren, D., Zhu, B., *et al.* (2021) Processing and Compatibility of *Corydalis yanhusuo*: Phytochemistry, Pharmacology, Pharmacokinetics, and Safety. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2021**, Article ID: 1271953. <https://doi.org/10.1155/2021/1271953>
- [20] Jiang, X., Wang, J., Deng, X., Xiong, F., Ge, J., Xiang, B., *et al.* (2019) Role of the Tumor Microenvironment in PD-L1/PD-1-Mediated Tumor Immune Escape. *Molecular Cancer*, **18**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0928-4>
- [21] 韩超, 胡晓云, 刘畅, 等. 延胡索通过靶向 CXCL17 激活 AMPK 信号通路下调 PD-L1 抑制 EB 病毒感染诱导的胃癌免疫逃逸[J]. 中国医科大学学报, 2024, 53(5): 414-420.
- [22] 张鑫, 周雪冰, 高铭, 等. 虫草素通过激活 AMPK 和 MAPK 信号通路抑制脂代谢抑制人胃癌细胞的增殖和迁移[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(6): 513-521.
- [23] 刘鑫雨, 王志强, 姚宁宁, 等. 射干苷通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导胃癌 HGC-27 细胞凋亡和自噬[J/OL]. 中华中医药学刊: 1-15. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20250312.1452.010.html>, 2025-04-16.
- [24] Matsuoka, T. and Yashiro, M. (2014) The Role of PI3K/Akt/mTOR Signaling in Gastric Carcinoma. *Cancers*, **6**, 1441-1463. <https://doi.org/10.3390/cancers6031441>
- [25] Deng, S., Leong, H.C., Datta, A., Gopal, V., Kumar, A.P. and Yap, C.T. (2022) PI3K/AKT Signaling Tips the Balance of Cytoskeletal Forces for Cancer Progression. *Cancers*, **14**, Article 1652. <https://doi.org/10.3390/cancers14071652>
- [26] Wu, S., Chen, M., Huang, J., Zhang, F., Lv, Z., Jia, Y., *et al.* (2021) ORAI2 Promotes Gastric Cancer Tumorigenicity and Metastasis through PI3K/Akt Signaling and MAPK-Dependent Focal Adhesion Disassembly. *Cancer Research*, **81**, 986-1000. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-0049>
- [27] 王延丽, 朱西杰, 肖清燕, 等. 复方蜥蜴散治疗胃癌前病变临床研究[J]. 河南中医, 2014, 34(6): 1114-1115.
- [28] 李铮, 程翻娥, 刘彩月, 等. 复方蜥蜴散调控 PI3K/ Akt/ MMP 通路对胃癌耐药细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(1): 45-51.
- [29] Zhu, Y.Z., Wu, W., Zhu, Q. and Liu, X. (2018) Discovery of Leonuri and Therapeutical Applications: From Bench to Bedside. *Pharmacology & Therapeutics*, **188**, 26-35. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.01.006>
- [30] 关昊, 李宗禹, 赖婧玥, 等. 益母草碱调节 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路对胃癌细胞的恶性生物学行为的影响[J]. 药物生物技术, 2024, 31(6): 619-623.
- [31] Hu, X., Pan, G., Luo, J., Gao, X., Mu, Y., Wang, Z., *et al.* (2023) Kuwanon H Inhibits Melanoma Growth through Cytotoxic Endoplasmic Reticulum Stress and Impaired Autophagy Flux. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **71**, 13768-13782. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c02257>
- [32] Guo, C., Huang, Q., Wang, Y., Yao, Y., Li, J., Chen, J., *et al.* (2023) Therapeutic Application of Natural Products: NAD⁺ Metabolism as Potential Target. *Phytomedicine*, **114**, Article ID: 154768. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154768>
- [33] 耿志军, 杨晶晶, 牛民主, 等. 桑黄酮 G 通过调控 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制胃癌细胞的生长、迁移和侵袭[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(8): 1476-1484.
- [34] Fan, Y., Zhang, X., Tong, Y., Chen, S. and Liang, J. (2022) Curcumin against Gastrointestinal Cancer: A Review of the Pharmacological Mechanisms Underlying Its Antitumor Activity. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 990475. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.990475>
- [35] 陈海燕, 曾雪莉. 花旗松素通过 PI3K/AKT/mTOR 通路对宫颈癌 SiHa 细胞自噬、凋亡和衰老的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(6): 789-796.
- [36] 冯敏超, 陈国忠, 秦百君, 等. 靶向 Wnt/ β -catenin 通路中医药防治胃癌的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(2): 158-162.
- [37] 钟云峰, 肖愉洁, 夏淦, 等. 姜黄素调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对胃癌细胞增殖、凋亡和化疗耐药性的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2024, 43(8): 701-707.
- [38] 刘一帆, 席作武, 王成志, 等. 中药活性成分调控细胞线粒体凋亡抗胃癌的研究进展[J]. 药物评价研究, 2025, 48(3): 770-779.
- [39] Li, Y., Liu, C., Zhang, X., Huang, X., Liang, S., Xing, F., *et al.* (2022) CCT5 Induces Epithelial-Mesenchymal Transition to Promote Gastric Cancer Lymph Node Metastasis by Activating the Wnt/ β -Catenin Signalling Pathway. *British Journal of Cancer*, **126**, 1684-1694. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01747-0>
- [40] MacDonald, B.T., Tamai, K. and He, X. (2009) Wnt/ β -Catenin Signaling: Components, Mechanisms, and Diseases. *Developmental Cell*, **17**, 9-26. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2009.06.016>
- [41] Peng, Y., Zhang, X., Feng, X., Fan, X. and Jin, Z. (2016) The Crosstalk between MicroRNAs and the Wnt/ β -Catenin

- Signaling Pathway in Cancer. *Oncotarget*, **8**, 14089-14106. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12923>
- [42] 程诚, 曾永蕾, 王荃, 等. 观察附子乌头碱对正常 615 小鼠外周血单核细胞前列腺素 E2 表达影响及对调节 T 细胞调节作用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(4): 42-46.
- [43] Du, J. and Xu, R. (2012) ROR α , a Potential Tumor Suppressor and Therapeutic Target of Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **13**, 15755-15766. <https://doi.org/10.3390/ijms131215755>
- [44] 黄亚琴, 么玲, 郑丽, 等. 附子提取物通过影响 ROR α 通路表达调控胃癌细胞增殖的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(15): 3778-3781.
- [45] 黄梦遥, 陈国忠, 郑日辉, 等. 七方胃痛颗粒对人胃癌细胞 MKN-45 裸鼠移植瘤生长及 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(12): 2861-2863.
- [46] 凌康, 王颢. 胃癌细胞株 SGC-7901 的 Wnt/ β -Catenin 信号途径与 Caspase-8、Caspase-3 及 Bcl-2 的关系[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(6): 690-693.
- [47] 龙丹, 毛晨晗, 刘雅璇, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 通路研究三物白散对胃癌 AGS 细胞凋亡的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(12): 2885-2889.
- [48] Kleist, B., Xu, L., Li, G., *et al.* (2011) Expression of the Adult Intestinal Stem Cell Marker LGR5 in the Metastatic Cascade of Colo-Rectal Cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **4**, 327-335.
- [49] 张效泽, 朱方圆, 文俊淞, 等. 南蛇藤提取物调控 Lgr5/Wnt/ β -catenin 信号通路逆转胃癌前病变的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(12): 70-77.
- [50] 谷金繁, 王翔, 陈建, 等. 加味小陷胸汤干预 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制人胃癌 MGC803 细胞上皮间质转化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(4): 42-50.
- [51] Xin, P., Xu, X., Deng, C., Liu, S., Wang, Y., Zhou, X., *et al.* (2020) The Role of JAK/STAT Signaling Pathway and Its Inhibitors in Diseases. *International Immunopharmacology*, **80**, Article ID: 106210. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106210>
- [52] 丛云苗, 商行, 常天瀛, 等. 基于 JAK/STAT 信号通路探讨中药治疗心血管疾病的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(2): 498-503.
- [53] Mengie Ayele, T., Tilahun Muche, Z., Behaile Teklemariam, A., Bogale, A. and Chekol Abebe, E. (2022) Role of JAK2/STAT3 Signaling Pathway in the Tumorigenesis, Chemotherapy Resistance, and Treatment of Solid Tumors: A Systemic Review. *Journal of Inflammation Research*, **15**, 1349-1364. <https://doi.org/10.2147/jir.s353489>
- [54] Wei, W., He, J., Ruan, H., *et al.* (2019) *In Vitro* and *In Vivo* Cytotoxic Effects of Chrysoeriol in Human Lung Carcinoma Are Facilitated through Activation of Autophagy, Sub-G1/G0 Cell Cycle Arrest, Cell Migration and Invasion Inhibition and Modulation of MAPK/ERK Signalling Pathway. *Journal of BUON*, **24**, 936-942.
- [55] Hirano, T. (2020) IL-6 in Inflammation, Autoimmunity and Cancer. *International Immunology*, **33**, 127-148. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa078>
- [56] 刘霞, 杨东, 张朵朵, 等. 金圣草黄素抑制 IL-6/JAK2/STAT3 通路抑制人胃癌裸鼠原位移植瘤生长和转移[J]. 河北医学, 2024, 30(11): 1766-1772.
- [57] 刘兴红, 刘瑾, 陈海艳, 等. 斑蝥酸钠抑制 JAK2/STAT3 信号通路对胃癌细胞增殖及凋亡的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2024, 51(11): 913-917.
- [58] Qin, J., Chen, J., Peng, F., Sun, C., Lei, Y., Chen, G., *et al.* (2022) Pharmacological Activities and Pharmacokinetics of Liquiritin: A Review. *Journal of Ethnopharmacology*, **293**, 115257. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115257>
- [59] 兰春燕, 杨小兰, 贺雪峰, 等. 甘草苷对胃癌荷瘤小鼠免疫功能的调节作用及机制研究[J]. 中国药房, 2024, 35(15): 1862-1867.
- [60] Kim, E.J., Kim, S.Y., Kim, S. and Lee, M. (2017) A Novel Topoisomerase 2 α Inhibitor, Cryptotanshinone, Suppresses the Growth of PC3 Cells without Apparent Cytotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **330**, 84-92. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.07.007>
- [61] 曹叶芝, 张琦, 汪玲虎, 等. 隐丹参酮调节 JAK2/STAT3 通路抑制胃癌耐药细胞增殖[J]. 中医学报, 2024, 39(5): 1036-1044.
- [62] 公艳霞, 白敏, 刘自由, 等. 基于 IL-6/JAK2/STAT3 通路探讨化癥消痞汤对胃癌前病变大鼠胃黏膜损伤的作用及机制[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(12): 1827-1834.