

论 著

· 实验研究 ·

# 金果胃康胶囊对 PLGC 大鼠 Wnt/Lgr5 信号通路的干预研究<sup>\*</sup>

宋健<sup>1\*\*</sup> 袁敏惠<sup>2\*\*\*</sup> 崔冰慧<sup>1</sup> 褚宇鹏<sup>1</sup> 孟凯强<sup>1</sup> 黄毓娟<sup>1</sup>  
惠建萍<sup>1</sup> 刘争辉<sup>2</sup> 王捷虹<sup>2</sup> 沈舒文<sup>1</sup>

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

**摘要:**目的 探讨金果胃康胶囊对胃癌前病变大鼠细胞信号传导通路中 Wnt1、 $\beta$ -catenin、Lgr5 基因及其蛋白表达的干预机制。方法 选用 90 只雄性 SD 大鼠, 随机分为空白组 12 只, 造模组 78 只, 采用 MNNG 结合浓盐水灌胃及饥饱失常等综合造模方法复制 PLGC 模型, 确定造模成功后随机分为模型组、中药高、中、低剂量治疗组及维酶素治疗组, 分别给予生理盐水、不同剂量的金果胃康胶囊、维酶素, 治疗 6w。采用 HE 染色、AB-PAS 染色光镜下观察大鼠胃黏膜病理改变情况; RT-PCR 法检测 Wnt/Lgr5 信号通路中 Wnt1、 $\beta$ -catenin、Lgr5 基因及蛋白表达情况。结果 与模型组相比, 金果胃康胶囊治疗组大鼠胃黏膜上皮组织病理改变情况有所改善, Wnt1 mRNA、 $\beta$ -catenin mRNA、Lgr5 mRNA 表达量均显著下降, 有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。结论 金果胃康胶囊可通过降低大鼠胃黏膜的 Wnt1、 $\beta$ -catenin、Lgr5 的蛋白表达及基因转录, 促进细胞凋亡, 降低胃癌发生的可能, 达到治疗 PLGC 的目的。

**关键词:** 金果胃康胶囊; 胃癌前病变; 大鼠; Wnt/Lgr5 信号通路; 动物实验; 机制研究

中图分类号: R256.3

文献标识码: A

文章编号: 2096-1340(2022)05-0102-07

DOI: 10.13424/j.cnki.jstcm.2022.05.020

## Intervention of Jinguo Weikang Capsule on Wnt/Lgr5 Signal Pathway in PLGC Rats

SONG Jian<sup>1</sup> YUAN Minhui<sup>2</sup> CUI Binghui<sup>1</sup> CHU Yupeng<sup>1</sup> MENG Kaiqiang<sup>1</sup>  
HUANG Yujuan<sup>1</sup> HUI Jianping<sup>1</sup> LIU Zhenghui<sup>2</sup> WANG Jiehong<sup>2</sup> SHEN Shuwen<sup>1</sup>

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China;

2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese medicine, Shaanxi Xianyang 712000, China)

**Abstract: Objective** To explore the effect of Jinguo Weikang Capsule on intervention mechanism of Wnt1,  $\beta$ -catenin, Lgr5 genes and their protein expression. **Methods** 90 male SD rats were randomly divided into blank group (12 rats) and model group (78 rats). The PLGC model was reproduced by MNNG combined with concentrated saline gavage and abnormal hunger and satiety. After the model was established successfully, they were randomly divided into model group, high, medium and low dose treatment groups of traditional Chinese medicine and vitamin treatment group. They were given normal saline, different doses of Jinguo Weikang capsule and vitamin for 6 weeks. HE staining and AB-PAS

<sup>\*</sup> 基金项目: 陕西省教育厅专项科学研究计划项目(18JK0225); 陕西中医药大学科研计划项目(2017PY0 国家级大学生创新创业训练计划项目(201910716024))

<sup>\*\*</sup> 作者简介: 宋健, 副教授, 研究方向: 中医药防治胃黏膜疾病的临床与实验研究。E-mail: 871593608@qq.com

<sup>\*\*\*</sup> 通讯作者: 袁敏惠, 副主任医师。E-mail: minhui8868@126.com

staining were used to observe the pathological changes of rat gastric mucosa under light microscope; Detection of Wnt1,  $\beta$ -catenin, Lgr5 gene and protein expression in Wnt/Lgr5 signal pathway by RT-PCR. **Results** Compared with the model group, the pathological changes of gastric mucosal epithelium in the Jinguo Weikang Capsule treatment group were improved, and the expression of Wnt1 mRNA,  $\beta$ -catenin mRNA, Lgr5 mRNA decreased significantly ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Jinguo Weikang capsule can reduce the protein expression and gene transcription of Wnt1,  $\beta$ -catenin and Lgr5, promote cell apoptosis and reduce the possibility of gastric cancer, so as to achieve the purpose of treating PLGC.

**Key words:** Jinguo Weikang capsule; Precancerous lesions of gastric cancer; Rats; Wnt/Lgr5 signal pathway; Animal experiments; Mechanism research

胃癌是我国临床常见的恶性肿瘤之一,死亡率占全球第三位<sup>[1]</sup>。一般认为是由胃癌前病变(PLGC)经历一个漫长的过程发展而来,目前现代医学尚无特效的治疗手段及药物,通过中医药的整体观和辨证论治有效干预 PLGC,可以延缓,甚至阻断其向胃癌的发展,临床具有独特的疗效和明显的优势,对防治胃癌有积极意义<sup>[2-6]</sup>。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 选用 4~5 周龄的 SPF 级雄性 SD 大鼠(体重 100~130 g)90 只,由成都达硕实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(川)2015-030。

**1.1.2 实验药物** 金果胃康胶囊由陕西中医药大学附属医院制剂中心提供(批号:20190429);维酶素片(批号:20190104),规格:0.2 g $\times$ 100 片。

**1.1.3 实验试剂** N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)(日本东京化学工业有限公司,编号:MO527);盐酸雷尼替丁(货号:S67363);4%的多聚甲醛溶液、BCA 蛋白定量检测试剂盒、5X 蛋白上样缓冲液、SDS-PAGE 凝胶制备试剂盒(武汉博士德);HE 染色试剂盒、AB-PAS 染色试剂盒(北京索莱宝);水合氯醛(北京化工厂);Loading buffer、PVDF 膜(上海碧云天生物公司);RNA 提取试剂盒、cDNA 反转试剂盒、荧光定量试剂盒(深圳艾伟迪);PCR 引物(生工生物工程(上海)股份有限公司);无水乙醇;二甲苯;Wnt1、 $\beta$ -catenin、Lgr5、 $\beta$ -actin,单克隆抗体(北京博奥森)。

**1.1.4 仪器** 5430R 高速低温离心机(德国 Eppendorf);702 超低温冰箱(美国 Thermo);全自动高压灭菌器(日本三洋 MLS-S780);FC3 化学发光凝胶成像系统(美国 Protein Simple);CX21 正置电子光学显微镜(日本 OLYMPUS);纯水机(美国

Millipore);XB100 制冰机(美国 Grant);B ETS-M5 脱色摇床,(江苏 Kylin-bell);R 136 型石蜡切片机(德国 Leica);TK-218 生物组织摊片机、烤片机(湖北泰维);TC-120 S+型生物组织自动脱水机(湖北泰维);C150 酶标仪(美国 Biotech);荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 7500);D3024R 紫外分光光度计(Thermo 公司);Nano Drop2000 超微量紫外可见分光光度计(赛默飞世尔科技公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 模型建立与动物分组** 采用 MNNG 结合浓盐水灌胃及饥饱失常等综合造模方法复制 PLGC 模型<sup>[7-8]</sup>。把 90 只大鼠正常饮食适应性喂养 1 w 后,随机抽取 12 只作为正常对照组,其余 78 只进行 PLGC 造模。分别于 13、15 和 17 w 随机抽出 3 只造模大鼠,取胃小弯体-窦交界处胃黏膜组织,HE 染色光镜下观察胃黏膜肠上皮化生病变,实验第 17 w 结束确定造模成功。将造模成功的大鼠,分为模型组、金果胃康胶囊治疗高、中、低剂量组及维酶素组。

**1.2.2 药物干预** 从造模成功的 63 只 PLGC 大鼠中随机抽取 60 只进行药物干预,随机分为 5 组,模型组、金果胃康胶囊高、中、低剂量组、维酶素组,每组 12 只大鼠。空白组及模型组予以生理盐水灌胃;中药高、中、低剂量组分别按照 0.096 g $\cdot$ mL<sup>-1</sup>、0.048 g $\cdot$ mL<sup>-1</sup>、0.024 g $\cdot$ mL<sup>-1</sup>浓度灌胃;维酶素组按照 0.068 g $\cdot$ mL<sup>-1</sup>浓度灌胃。以上灌胃均采用 3 mL $\cdot$ 只<sup>-1</sup>,每日 1 次,灌胃治疗时间均为 6 w。

**1.2.3 胃黏膜组织的制备**<sup>[9]</sup> 第 23 周末治疗结束时,所有大鼠禁食不禁水 12 h 后处死。各大鼠按照体重注射水合氯醛[0.3 mL $\cdot$ (100g)<sup>-1</sup>]腹腔麻醉,取全胃组织,沿胃大弯剪开,取胃小弯体-窦交界处胃黏膜组织块,用 4% 的多聚甲醛溶液固定,经过梯度乙醇脱水、石蜡包埋、切片等常规操作

后,用于 HE 染色、AB-PAS 染色。剩余胃黏膜组织立即放置 -80 ℃ 冰箱中备用,用于实时荧光定量 (RT-PCR) 检测。

**1.2.4 RT-PCR 法检测 Wnt/Lgr5 信号通路靶因子 Wnt1、β-catenin、Lgr5 表达水平<sup>[9-11]</sup>** RT-PCR 分析相关细胞因子及蛋白酶基因表达,将 RNA 提取后进行质量检测,在 42 ℃ 保温 15 min 和 95 ℃ 保温 5 min 的条件下进行 cDNA 反转录合成,PCR 反应后检测各组大鼠胃黏膜上皮细胞 Wnt1mRNA、β-cateninmRNA、Lgr5mRNA 表达。用于扩增内参 β-actin 以及 Wnt1、β-catenin、Lgr5 基因的引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,设计的引物序列如表 1 所示。

$$F = 2^{-[\frac{\text{待测组目的基因平均Ct值}-\text{待测组内参基因平均Ct值}}{\text{对照组目的基因平均Ct值}-\text{对照组内参基因平均Ct值}}]}$$

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS 25.0 统计软件统计分析,计量资料用平均值 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,组间比较用单因素方差分析检验各组间差异显著性,以  $P < 0.05$  为有统计学差异, $P < 0.01$  为统计有显著性差异。

2 结果

2.1 大鼠胃黏膜组织形态改变情况 空白组大

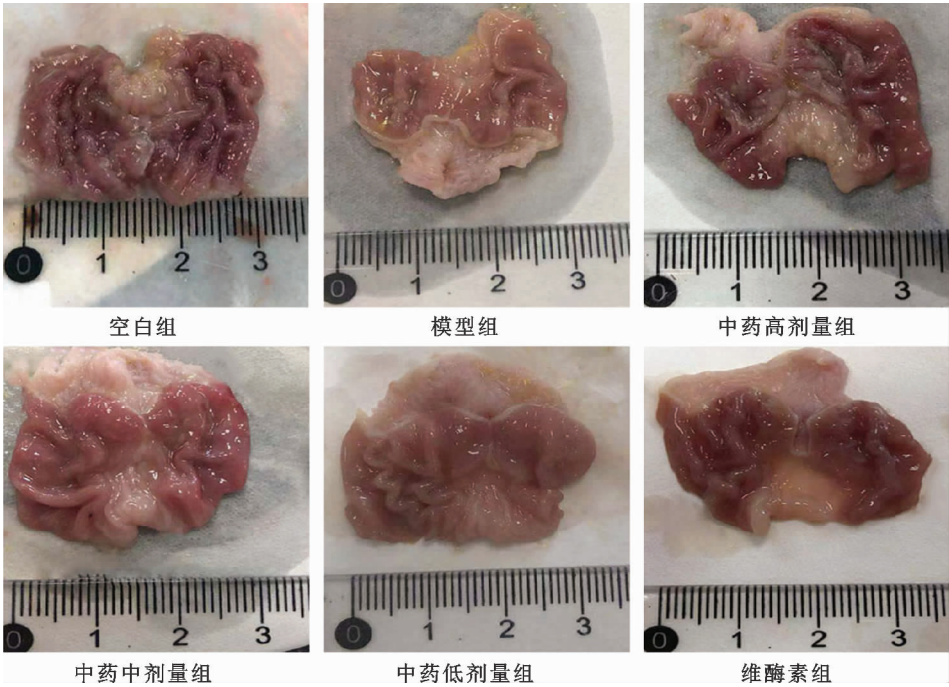


图 1 各组大鼠胃黏膜组织形态

2.2 大鼠胃黏膜病理改变情况

**2.2.1 HE 光镜下观察** 空白组:大鼠胃黏膜上皮组织腺体完整,排列整齐,边界清晰,细胞形态及大小正常,未见或极少见胃黏膜炎性细胞浸润

表 1 扩增的基因引物信息

基因名 Gene	引物序列 Sequence(5' to 3')
β-actin	Forward: TGTCCACCAACTGGGACGATA
	Reverse: GGGGTGTTGAAGTCTCAAA
Wnt1	Forward: CTCCACGAACCTGCTGACAGATTC
	Reverse: CGGATCAGTCGTCGCTGCTTG
β-catenin	Forward: TACCGCTGGGACCCTACACAAC
	Reverse: GCCTGCTGATGGCGTAGAACAG
Lgr5	Forward: ACCTCAGCGTCTTCACCTCTAC
	Reverse: GCCTGCGAATGCTCCCTTG

以 20 μL 总反应体积准备反应体系。然后放入 RT-PCR 仪中进行检测。记录每一组样品扩增反应的 Ct 值,运用下述公式(2<sup>-ΔΔCt</sup>法)计算基因的相对表达量。

鼠:胃黏膜光滑,呈淡红色,皱襞粗大且规整;模型组及金果胃康胶囊低剂量组大鼠:胃黏膜粗糙变薄,色泽苍白,皱襞变细且数量变少,病变处可见溃疡糜烂;金果胃康胶囊高、中剂量组及维酶素组:胃黏膜光滑程度、色泽、皱襞数量及形态介于空白组与模型组之间(详见图 1)。

改变。模型组:大鼠胃黏膜上皮组织腺体数量减少,排列紊乱,萎缩变薄,可见细胞间质充血、水肿,有炎性细胞浸润,可见杯状细胞和高柱状细胞形成,代表有肠化改变。中药低剂量组、中药高剂



量组、维酶素组、中药中剂量组：与模型组相比，大鼠胃黏膜上皮组织腺体数目依次逐渐增加，腺体结构排列相对整齐，可见少量的炎性细胞浸润，其中中药中剂量组胃黏膜上皮好转情况最为明显（见图 2）。

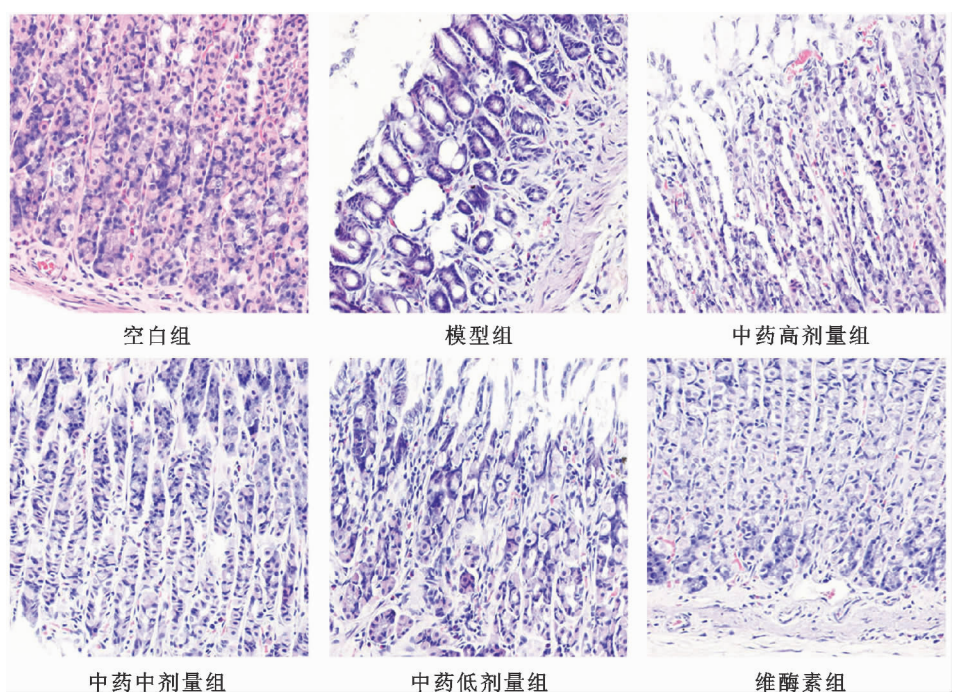


图 2 各组大鼠胃黏膜上皮病理组织学改变(HE 染色, ×200)

**2.2.2 AB-PAS 光镜下观察** 空白组：大鼠胃黏膜上皮细胞分泌中性糖蛋白黏液，染色均见红色或紫红色，未见蓝染灶。模型组：大鼠胃黏膜肠上皮化生细胞分泌酸性糖蛋白黏液，可见较明显的蓝染灶。各治疗组：与模型组相比，蓝染病灶范围、染色程度均有一定减轻，但中药低剂量组减轻程度不显著，中药中剂量组减轻最为明显。说明药物干预后大鼠胃黏膜肠上皮化生的病变程度有所减轻，其中尤以金果胃康胶囊中剂量组效果最为显著(详见图 3)。

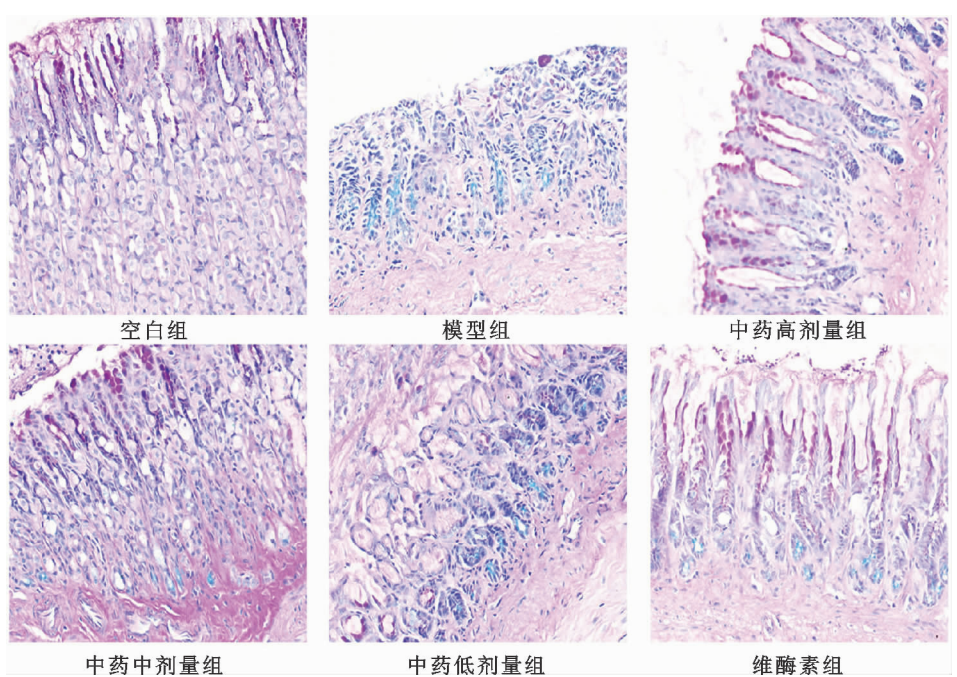
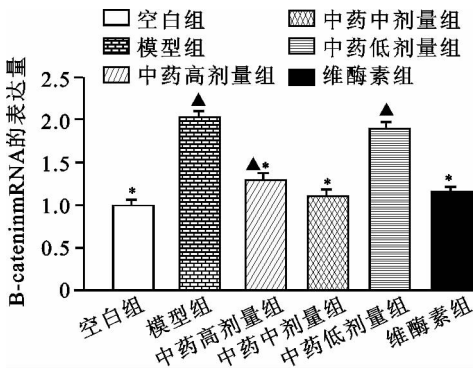


图 3 各组大鼠胃黏膜上皮病理组织学改变(AB-PAS 染色, ×200)

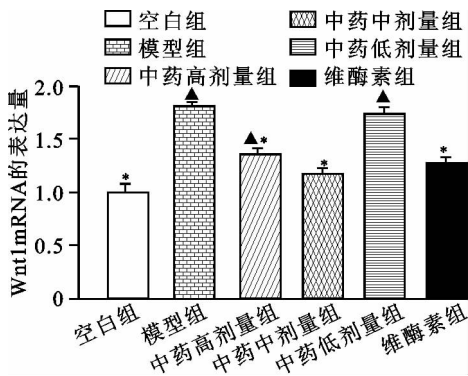
**2.3 RT-PCR 法检测大鼠胃黏膜上皮细胞 Wnt1mRNA、 $\beta$ -cateninmRNA、Lgr5mRNA 基因转录情况** 与空白组相比,模型组 Wnt1mRNA、 $\beta$ -cateninmRNA、Lgr5mRNA 表达量均明显升高,有统计学意义( $P < 0.01$ )。

与模型组相比,中药中、高剂量组、维酶素组 Wnt1 mRNA、 $\beta$ -cateninmRNA、Lgr5mRNA 表达量均显著下降,有统计学意义( $P < 0.01$ )。说明金果胃康胶囊能抑制 PLGC 大鼠胃黏膜上皮 Wnt1mRNA、 $\beta$ -cateninmRNA、Lgr5mRNA 的过度表达,且金果胃康胶囊中剂量组效果相对最佳。(详见图 4,图 5,图 6,表 2)



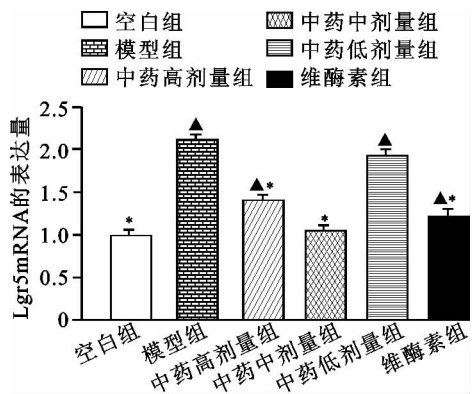
注:▲与空白组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );  
\*与模型组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

图 5 各组大鼠胃黏膜上皮细胞  $\beta$ -cateninmRNA 的表达量



注:▲与空白组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );  
\*与模型组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

图 4 各组大鼠胃黏膜上皮细胞 Wnt1mRNA 的表达量



注:▲与空白组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );  
\*与模型组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

图 6 各组大鼠胃黏膜上皮细胞 Lgr5mRNA 的表达量

表 2 各组大鼠胃黏膜上皮细胞 Wnt1mRNA、 $\beta$ -cateninmRNA、Lgr5mRNA 表达( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Wnt1mRNA	$\beta$ -cateninmRNA	Lgr5mRNA
空白组	12	1.00 $\pm$ 0.00 *	1.00 $\pm$ 0.00 *	1.00 $\pm$ 0.00 *
模型组	12	2.04 $\pm$ 0.05 ▲	1.82 $\pm$ 0.04 ▲	2.16 $\pm$ 0.12 ▲
中药高剂量组	12	1.30 $\pm$ 0.07 ▲ *	1.36 $\pm$ 0.02 ▲ *	1.42 $\pm$ 0.14 ▲ *
中药中剂量组	12	1.11 $\pm$ 0.06 *	1.17 $\pm$ 0.11 *	1.07 $\pm$ 0.11 *
中药低剂量组	12	1.90 $\pm$ 0.09 ▲	1.74 $\pm$ 0.04 ▲	1.95 $\pm$ 0.11 ▲
维酶素组	12	1.15 $\pm$ 0.03 ▲ *	1.27 $\pm$ 0.09 ▲ *	1.24 $\pm$ 0.11 *

注:▲与空白组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );\*与模型组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )

3 结论

金果胃康胶囊可以改善 PLGC 大鼠的一般情况和胃黏膜的病理变化情况。同时通过金果胃康胶囊干预后,大鼠胃黏膜的 Wnt1、 $\beta$ -catenin、Lgr5 的蛋白表达及基因转录均明显降低,揭示金果胃康胶囊可能通过抑制细胞过度增殖,促进细胞凋亡,降低胃癌发生的可能,从而改善了胃黏膜的病理状态,达到治疗 PLGC 的目的。

4 讨论

4.2 胃肿瘤干细胞及 Wnt/Lgr5 信号通路与胃癌

荷兰学者 Barker 等<sup>[12-16]</sup>发现 Wnt 通路靶因子 Lgr5 表达于幽口腺体底部,体内谱系追踪实验表明 Lgr5 + 细胞可能代表了具有自我更新能力的多能干细胞,Lgr5 + 细胞可分化各种类型的胃黏膜上皮细胞,并产生完整的腺体。在各种刺激因素,如炎症微环境、Hp 感染、理化因素等作用下,导致干细胞的错误异位,或干细胞巢与干细胞正常生理关系的紊乱,或干细胞不断的基因突变累积,最终转变为肿瘤干细胞。肿瘤干细胞和干细胞存在共同调节的信号通道(包括经典 Wnt,Notch,Sonic,

hedgehog 通道)<sup>[14-15]</sup>。

胃干细胞特异性标志物 Lgr5 的发现为 PLGC 的研究指明了方向。研究证实,在肝细胞癌、卵巢癌、食管癌中,Lgr5 常过度表达,说明其在肿瘤的产生和发展中占有重要地位<sup>[15-17]</sup>。另外,Lgr5 作为 Wnt 信号转导通路的重要视基因,Wnt 信号转导通路激活后,可引起 Lgr5 表达水平的上调或下调现象,可能调控肿瘤干细胞增殖、分化、转移,进而在恶性肿瘤组织的发生、发展过程中发挥关键作用。近年以来 Lgr5 作为 Wnt 信号通路的重要视基因也就成为肿瘤发生、发展及治疗研究的新热点<sup>[18-20]</sup>。

**4.2 金果胃康胶囊组方及意义** 我校沈舒文教授根据中医学理论,结合临床实践以及现代药理学研究成果,提出:PLGC 的发生是由于毒与瘀交阻胃络,从而导致胃黏膜腺体萎缩、肠化增生,尤其是重度非典型增生及肠化阶段以“毒瘀交阻”证为主。并认为 PLGC 的高危证型是“毒瘀交阻兼见气阴两虚证”,其病机特点为“毒瘀交阻,气阴两虚”,并历经十余年研制的金果胃康胶囊,由半枝莲、枸橘、朱砂七、太子参组成,具有清热解毒、化瘀散结、滋阴益气的功效,主要针对 PLGC 的“毒瘀交阻兼见气阴两虚”证型,前期临床观察发现本方对于对逆转 PLGC 疗效显著<sup>[21-27]</sup>。

综上所述,我们在既往研究的基础之上,通过建立大鼠慢性萎缩性胃炎癌前病变模型,观察中药对于异型性细胞增殖的抑制作用,从 Wnt/Lgr5 信号通路探讨金果胃康胶囊干预胃癌前病变的可能作用机制,为今后癌前病变患者临床治疗提供理论与实践基础。

#### 参考文献

[1] 王宁,刘硕,杨雷,等. 2018 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2019,5(1):87-97.  
[2] 蔺焕萍,王峰,周晓燕,等. 李守朝教授治疗胃癌前病变临证经验拾萃[J]. 陕西中医,2021,42(1):103-105.  
[3] 杨宏升. 安胃活血汤联合序贯法治疗慢性萎缩性胃炎胃癌前病变疗效研究[J]. 陕西中医,2019,40(9):1195-1198.  
[4] 王爱红,黄兰燕,米志宽. 中药抑制胃癌肿瘤细胞增殖研究进展[J]. 陕西中医,2018,39(3):403-405.  
[5] 张兴旺,马艳梅,朱静. 早期胃癌及癌前病变组织中 LC3、Ki-67、SOX9 的表达及临床意义[J]. 陕西医学杂

志,2020,49(11):1519-1522.  
[6] 宋成鑫,葛信国,储晶. 养阴健脾散毒法辅助化疗治疗晚期胃癌临床研究[J]. 陕西中医,2020,41(11):1543-1547.  
[7] 安静,杨晋翔,魏玥,等. 消痞颗粒对胃癌前病变大鼠 p16 基因甲基化的干预研究[J]. 世界中西医结合杂志,2019,14(12):1645-1648.  
[8] 杨洁,范引科,宋延平,等. 扶脾化瘀饮诱导胃癌小鼠细胞凋亡和相关凋亡基因表达的机制研究[J]. 陕西中医,2019,40(5):550-552,590.  
[9] 曾进浩. 健脾化瘀解毒方调控 Wnt 通路介导胃癌前病变大鼠 Lgr5 + 细胞的机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2016.  
[10] 曾进浩,潘华峰,刘友章,等. 胃痞消对胃癌前病变大鼠胃黏膜组织病理学的影响[J]. 广州中医药大学学报,2014,31(5):6.  
[11] 曾进浩,潘华峰,刘友章,等. 胃炎 I 号对胃癌前病变大鼠 Wnt 信号通路 Wnt1, Wnt3a, CyclinD1 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理,2014,25(4):397-401.  
[12] 蔡甜甜,潘华峰,张成哲,等. 基于 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路探讨胃痞消逆转 GPL 大鼠胃黏膜 EMT 效应机制[J]. 中药新药与临床药理,2017,28(4):424-429.  
[13] 刘伟,潘华峰,赵自明,等. 健脾化瘀解毒方调控 Wnt/ $\beta$ -catenin/GSK3 $\beta$  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.  
[14] 叶景阳,朱西杰,王儒,等. 复方蜥蜴散不同微粒组合剂对胃癌前病变模型大鼠 Wnt 信号通路下游 C-Myc、Cyclin-D1 蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药,2016,27(7):1572-1575.  
[15] Barker N, van Es JH, Kuipers J, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5[J]. Nature,2007,449(7165):1003-1007.  
[16] Barker N, Huch M, Kujala P, et al. Lgr5 + ve stem cells drive self-renewal in the stomach and build long-lived gastric units in vitro[J]. Cell Stem Cell,2010,6(1):25-36.  
[17] Gostjeva EV, Zukerberg L, Chung D, et al. Bell-shaped nuclei dividing by symmetrical and asymmetrical nuclear fission have qualities of stem cells in human colonic embryogenesis and carcinogenesis[J]. Cancer Genetics and Cytogenetics,2006,164(1):16-24.  
[18] 文娜,胡运莲. Lgr5、TFF2 在萎缩性胃炎及低级别上皮内瘤变中的表达及临床意义[J]. 中国现代医生,2019,57(12):20-23,169.

[19] 刘伟. 胃痞灵调控 mTOR/HIF-1  $\alpha$ /SIRT6 信号通路介导胃癌前病变有氧糖酵解的分子机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.

[20] 石颖鹏, 王敏娟, 李程亮. 肠化生相关分子与胃癌的发生和进展研究概况[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(7): 958-961.

[21] 沈舒文, 宇文亚, 汶明奇, 等. 金果胃康胶囊治疗胃癌前病变的临床观察[J]. 中医药学刊, 2005, 23(1): 73-74, 83.

[22] 王捷虹, 宇文亚, 惠建萍. 沈舒文教授毒瘀交阻理论辨治胃癌前病变经验[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(7): 2034-2036.

[23] 惠建萍, 沈舒文, 刘力, 等. 从“毒瘀交阻”理论辨治胃癌前病变的思路与方法[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2012, 14(1): 1270-1272.

[24] Shen SW, Yu WY, Zhang ZL, et al. Effect of Jinguo Weikang Capsule(金果胃康胶囊) on proto-oncogene expression of gastric mucosa in rats with gastric precancerous lesions[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2008, (3): 212-216.

[25] 白苇, 沈舒文, 王捷红, 等. 金果胃康胶囊治疗胃黏膜异型增生 60 例临床观察[J]. 吉林中医药, 2008, 28(4): 268-269.

[26] 黄毓娟, 沈舒文, 宋健, 等. 金果胃康胶囊治疗胃黏膜上皮内瘤变患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(5): 486-489.

[27] 黄毓娟, 沈舒文, 惠建平, 等. 人乳头瘤病毒 16 E6 蛋白通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路促进食管癌 Eca109 细胞增殖、迁移的实验研究[J]. 病毒学报, 2020, 36(2): 255-261.

(修回日期: 2021-09-17 编辑: 崔春利)