

引用:何世红,甘淳. 中药单体调控 NF- κ B 通路治疗胃癌前病变的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2023,39(9):205-210.

中药单体调控 NF- κ B 通路 治疗胃癌前病变的研究进展

何世红¹,甘 淳²

(1. 江西中医药大学,江西 南昌,330004;

2. 江西中医药大学第二附属医院,江西 南昌,330012)

[关键词] 胃癌前病变;中药单体;NF- κ B 通路;综述;学术性

[中图分类号] R259 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.09.045

流行病学资料显示,我国癌症负担较重,其中胃癌是癌症性死亡的第三大原因^[1]。根据肠型胃癌 Correa 级联反应可知,胃癌发生前常经历癌前病变(包括萎缩、肠化、不典型增生)阶段,而早期逆转胃癌前病变对降低胃癌发病率有积极意义^[2]。胃癌前病变形成的病理机制复杂,涉及炎症反应、氧化应激、细胞增殖与凋亡等多个方面^[2-4],而基于肿瘤源于慢性炎症理论的炎-癌转化假说是目前的研究热点^[5]。研究表明,经典炎症通路核因子 κ B (NF- κ B) 广泛参与炎症、增殖、凋亡等调控^[6],其持续性激活是胃癌前病变“炎-癌”转化的基础^[2]。故深刻理解 NF- κ B 信号通路作用于胃癌前病变的分子机制,寻找潜在治疗药物,是实现胃癌前病变早期逆转,减少胃癌风险的关键策略。

目前,以 NF- κ B 为靶点治疗胃癌前病变的药物基础研究方兴未艾,但其临床转化尚待时日。而中药在治疗胃癌前病变方面有多靶点、多通路的优势,中药单体亦被证明可通过多途径调控(包括 NF- κ B 通路)来治疗胃癌前病变^[2]。中药单体如黄芪多糖^[7]、白术内酯 I^[8]、苦参碱^[9]、黄连素^[10-11]、木瓜总三萜^[12]、三七总皂苷^[13]、姜黄醇^[14]、白花蛇舌草^[15-16]等具有抑制 NF- κ B 的特性,可通过抗炎、调节细胞增殖与凋亡、抗血管生成等实现逆转胃癌前病变的黏膜病理。此外,中药单体源于中药,故其治疗胃癌前病变的机制亦可从中医证机理法方面窥得圆机。如国医大师王庆国认为胃癌前病变的病机为虚、瘀、毒,其中脾胃虚为根本,瘀是桥梁,

毒是癌变的直接诱因,故治疗常以益气、通络、解毒散结为法,灵活施用黄芪、白术、三七、黄连、白花蛇舌草等中药^[17]。而上述中药单体的药材本体或归脾经,或入胃经,具有益气健脾和胃(黄芪、白术)、活血通络(姜黄、木瓜、三七)、清热解毒散结(苦参、黄连、白花蛇舌草)等功效,正应胃癌前病变的病机内涵,可谓理法圆通。综上,本文拟综述 NF- κ B 通路在胃癌前病变中的分子机制及调控 NF- κ B 的中药单体,以期为临床研究与应用拓宽思路。

1 NF- κ B 通路结构与激活

NF- κ B 蛋白存在于胞质中,家族包括 NF- κ B2/p52、NF- κ B1/p50、c-Rel、RelA/p65、RelB 等单体,其活动受到抑制性蛋白 κ B (I κ B) 如 I κ B α 、I κ B β 、I κ B γ 等抑制剂的调控^[18]。NF- κ B 的激活依赖于配体与膜上特定受体的结合。经典通路中,p65 和 p50 形成的异源二聚体与抑制蛋白 I κ B α 在胞质中结合形成三聚体复合物而使 NF- κ B 处于失活状态。在白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等上游因子刺激下,I κ B 激酶(IKK)被激活,其可介导 I κ Bs 磷酸化及泛素化,降解 I κ B α ,释放 NF- κ B 二聚体。修饰后的二聚体易位核内与炎症相关基因结合,激活下游靶基因转录^[19-20]。另外,淋巴毒素 β 受体(LT β R)、B 细胞刺激因子受体(BAFF-R)等特定受体与细胞的广泛表达被证明可以激活非经典通路。NIK 是此通路级联反应的关键上游激酶,其介导 p100 磷酸化,促使 p52、RelB 二聚体(p52 为 p100 翻译修饰后的产物)进入核内启动基

第一作者:何世红,女,2021 级硕士研究生,研究方向:中医内科学

通信作者:甘淳,男,主任中医师,博士研究生导师,研究方向:中医药治疗脾胃肝胆疾病,E-mail:ganchun5860@163.com

因转录来实现通路活化^[18-20]。综上,NF- κ B可被多途径激活,并通过调控多种基因表达参与肿瘤等疾病过程^[18],其主要分子机制是控制IKK复合物、I κ B蛋白、NF- κ B亚基等信号传导核心组分的翻译修饰,包括磷酸化、泛素化、乙酰化等^[21]。

2 NF- κ B通路在胃癌前病变中的作用

2.1 炎症反应 炎症反应贯穿肿瘤发病的始终。研究发现,活化的NF- κ B可募集炎症因子诱发组织慢性炎症损伤,NF- κ B亦在胃癌组织中呈高表达,这提示NF- κ B的持续性激活与炎症的恶性转化密切相关^[21]。而NF- κ B抑制作用Ras样蛋白(κ B-Ras)缺陷可诱导模型小鼠的炎症和肿瘤发生,其机制是降解I κ B β 、活化NF- κ B、介导炎症表达和细胞增殖。这表明 κ B-Ras是炎症与肿瘤联系的分子桥梁,抑制NF- κ B活化或可阻断转化进程^[22]。此外,多项研究论证了NF- κ B在幽门螺杆菌(HP)感染诱导的炎-癌转化中的重要性。如Shibata W等^[23]发现关键激酶I κ B激酶 β (IKK β)缺失可诱导NF- κ B活化,其引发的严重炎症损伤胃上皮细胞稳态,使炎症更快进展为胃癌前病变。同时,HP的细胞毒力因子A(CagA)通过上调NF- κ B p65 mRNA表达,释放高水平白细胞介素-8(IL-8),诱发黏膜慢性炎症及DNA损伤,从而实现胃癌转化^[24]。故抑制NF- κ B活化对阻断炎症级联,抑制肿瘤转化有重要意义。

2.2 氧化应激 氧化应激是肿瘤的重要影响因素。活性氧(ROS)过载导致抗氧化系统失稳,触发细胞DNA损伤,促进癌基因生成^[25]。Shibata W等^[23]观察到IKK β 缺失小鼠的细胞8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)染色率升高,这是ROS蓄积介导氧化损伤的标志,提示IKK β 缺失介导NF- κ B活化是损伤事件的重要原因。Zhao Y等^[3]发现甲基硝基亚硝基胍(MNNG)暴露可诱导氧化应激,胃癌前病变模型大鼠的血清8-OHdG及胃组织核因子E2相关因子2(Nrf2)表达显著增高即是佐证。Nrf2是抗氧化分子,其结合抗氧化反应元件(ARE),激活下游靶基因转录来对抗氧化损伤。但NF- κ B过表达p65借由Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)抑制Nrf2-ARE信号转录,可能使其抗氧化作用逆转^[26]。而Nrf2过表达与肿瘤不良结局密切相关,其在胃癌前病变向胃癌演变的过程中扮演负调控

角色^[16],故调控NF- κ B是抑制氧化损伤,阻断疾病恶变进展的潜在方法。

2.3 自噬与缺氧反应 自噬有细胞保护作用,但过度自噬促进肿瘤细胞存活。周京涛等^[27]发现miR-216b靶向调控B细胞淋巴瘤-2蛋白相互作用中心卷曲螺旋蛋白1(Beclin 1),抑制自噬,增强了顺铂诱导的胃癌细胞凋亡敏感性。Beclin 1是自噬标志蛋白,可竞争性结合涉及NF- κ B活化的各种蛋白质,如活化IKK复合物的转化生长因子 β 活化激酶1(TAK1)、TAK1结合蛋白2(TAB2)和TAK1结合蛋白3(TAB3)。在缺氧条件下,缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)激活B淋巴细胞瘤-2基因/腺病毒E1B相互作用蛋白3(BNIP3)、BNIP3L转录,破坏Beclin 1/B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)复合物,释放Beclin 1来完成自噬活化。而阻止HIF-1 α /BNIP3通路活化可抑制自噬及阻断胃癌前病变模型大鼠的疾病进程^[28]。这提示HIF-1 α 是诱导细胞恶变的重要介质。Qi T等^[29]发现HIF-1 α 参与肿瘤微环境塑造,其机制和CBM复合物/NF- κ B通路活化高表达调节性T细胞(Tregs)有关。同时,胃癌前病变组织中HIF-1 α 活化与NF- κ B亚基RelA活化呈正相关。Nam SY等^[30]发现NF- κ B/HIF-1 α /血管内皮生长因子(VEGF)通路的缺氧依赖性激活可以刺激血管生成,促使胃癌发生,而NF- κ B超抑制物核因子- κ B抑制剂基因 α 突变体(I κ B α M)的过表达负调节HIF-1 α ,减少胃癌风险。故抑制NF- κ B活化下的自噬及缺氧应激对阻断胃癌前病变有积极意义。

2.4 铁死亡 致癌因素的铁死亡逃避是肿瘤发生的基础。孙倚天等^[31]认为铁死亡程序通过释放炎症因子,参与胃炎的病理过程,其证据是胃炎组织存在谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)低表达。Zhao L等^[32]发现胃癌细胞较正常细胞更易铁死亡,而阿帕替尼诱导的细胞GPX4低表达是重要证素。这提示GPX4是调控铁死亡的关键蛋白,其低表达介导的铁死亡是胃炎-癌级联两端发病的共同机制,故处于过渡区域的胃癌前病变亦遵此理。GPX4受上游抗氧化基因Nrf2的转录调控^[33]。高薇等^[34]发现鸦胆子苦醇以浓度依赖方式下调GPX4表达促进细胞铁死亡,其作用通过Nrf2/血红素氧合酶1(HO-1)通路来实现。研究发现,Nrf2缺失会加剧NF- κ B

活性,激活 Nrf2 则能阻止 p65 活化,HO-1 高表达即是 Nrf2 介导 NF- κ B 抑制的核心^[26]。这提示 NF- κ B 可通过与 Nrf2 的信号串扰参与调控细胞铁死亡,抑制其活化可能对抑制胃炎-癌进展有积极意义,但其分子机制仍待进一步研究。

2.5 细胞增殖 细胞增殖是肿瘤发生的重要组织学特征^[2]。周春等^[35]的实验研究发现,转化生长因子 β 1(TGF- β 1)以浓度-时间依赖性方式促人胃癌细胞增殖,机制与其激活细胞外信号调节激酶(ERK)/NF- κ B p65 通路,p65 核易位诱导赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1(LSD1)蛋白表达上调有关。这提示 p65 活化并参与增殖是胃癌发生的早期事件。Raf 激酶抑制剂蛋白(RKIP)过表达介导的 p65 磷酸化可抑制肿瘤细胞增殖及迁移^[36]。范晓圆等^[37]发现 RKIP mRNA 在慢性萎缩性胃炎(CAG)胃黏膜组织中呈低水平,表明 RKIP 低表达是癌前病变向胃癌转化的潜在机制。另外,NF- κ B1 缺失可介导异常炎症表达及细胞增殖,并借信号传导及转录激活蛋白 1(STAT-1)上调程序性死亡配体-1(PD-L1)来实现肿瘤细胞的免疫逃逸,使胃炎进展为胃癌^[38]。故抑制 NF- κ B 活化,减少细胞异常增殖,对减少黏膜恶变大有裨益。

2.6 细胞凋亡 半胱氨酸蛋白酶介导的细胞凋亡和肿瘤发展关系密切。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)是重要的接头蛋白,介导下游 NF- κ B 通路的信号传导,其死亡受体 DR4、DR5 诱导细胞凋亡^[39-40]。而 NF- κ B 在其介导的凋亡中存在双向调控^[19],这取决于亚基 c-Rel 和 p65 的表达水平。Bcl-2 是抗凋亡基因。杨玲^[41]构建的胃癌前病变大鼠模型中,采用萎胃通调汤干预后的组织 IKK β 、Bcl-2 mRNA 水平出现下调,表明药物通过抑制 NF- κ B 与促凋亡来逆转黏膜病理。高晓珊^[42]的研究发现,理气活血解毒方(含白花蛇舌草、柴胡等中药)可改善胃癌前病变患者的黏膜组织学形态,这可能与白花蛇舌草总黄酮、柴胡皂苷等下调 NF- κ B 表达,促凋亡有关。故抑制 NF- κ B 活化是调控细胞凋亡,逆转癌前病变的潜在途径。

总之,NF- κ B 是炎-癌转化的重要调控角色。它的持续性激活可诱导炎症反应、氧化应激、自噬、铁死亡、细胞增殖与凋亡等,促进胃黏膜恶性转化。其机制之间存在信号串扰,炎症反应是关键一环,

可诱发自噬、增殖、凋亡等。氧化应激、缺氧等过程存在 ROS 蓄积,其介导脂质过氧化而导致细胞损伤,同时,过量 ROS 在致细胞死亡的调控机制(如炎症反应、自噬、铁死亡、凋亡等)中充当死亡信号,使疾病更快进展。

3 中药单体对胃癌前病变中 NF- κ B 通路的影响

由上可知,NF- κ B 通过多环节参与胃癌前病变的病理过程。多项研究显示,中药单体抑制 NF- κ B 活化可显著改善黏膜病理,阻断胃癌前病变进展,减少胃癌风险^[7-16]。故本文撷拾以此通路为治疗靶点的中药单体,并罗列其作用机制如下。

3.1 黄酮类 毛蕊异黄酮提取自中药黄芪,其是具有抗氧化、抗肿瘤等作用的活性成分。Li D 等^[43]发现毛蕊异黄酮可显著减少胃癌前病变模型大鼠的肠上皮化生及不典型增生面积。其分子机制是以浓度依赖方式下调胃黏膜组织的 NF- κ B、p-NF- κ B、多巴胺和环磷酸腺苷调节的磷蛋白(DARPP-32)表达。NF- κ B 促进炎症浸润,DARPP-32 提示血管生成,表明毛蕊异黄酮通过抗炎和抗血管生成实现逆转胃癌前病变。

3.2 多糖类 黄芪多糖提取自中药黄芪,具有免疫调节、抗炎、抗氧化、抗肿瘤等活性。研究表明,在胃癌前病变大鼠模型中,黄芪多糖可显著改善胃腺体萎缩及炎症浸润情况。其以剂量依赖方式下调胃组织的 NF- κ B p65、抑癌蛋白 p53 及 VEGF 的蛋白表达,这表明黄芪多糖通过抑制 NF- κ B 激活,抑制细胞增殖、转化及血管生成来发挥治疗作用^[7]。

3.3 生物碱类 黄连素又称小檗碱,是黄连内分离出的活性成分。研究表明,HP 感染是 NF- κ B 活化介导炎-癌转化的关键因素^[24]。黄连素可抑制 NF- κ B 相关蛋白(如 NF- κ B p65)表达,下调炎症因子水平,抑制细胞增殖等治疗 HP 相关胃炎和胃癌^[10-11]。同时,黄连素能显著改善 CAG 模型大鼠胃组织微观病理,其作用呈剂量依赖性^[44]。故认为黄连素亦可抑制 NF- κ B 通路信号转录来逆转癌前病变,此机制或可进一步明晰。辣椒具有温中散寒止痛的功效,常被用作膏方辅药。辣椒素是从辣椒中分离出的生物活性物质,具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化等作用。研究表明,辣椒素能显著减轻 HP 诱导的胃黏膜炎症浸润,此过程存在核苷酸结合寡聚化

结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体和炎症因子(IL-6、TNF- α 和 IL-1 β) mRNA 表达下调,且辣椒素暴露降低了 NF- κ B 的磷酸化。这表明辣椒素能通过抑制 NF- κ B 活化来调控炎症表达,减少胃组织炎性损伤^[45]。基于 NF- κ B 的抑制特性,辣椒素亦可以剂量依赖方式改善 CAG 模型大鼠的黏膜炎症和萎缩程度,减少癌变风险^[46]。汉防己乙素是自防己内分离出的具有抗肿瘤作用的活性成分。张升波等^[47]采用 MNNG 构建胃癌前病变大鼠模型,结果发现汉防己乙素可以减少胃黏膜上皮细胞的异型增生范围,且以剂量依赖方式下调 TNF- α 、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平及 Bcl-2 mRNA、p-I κ B/I κ B、p-p65/p65 表达。这揭示了汉防己乙素靶向 I κ B、p65 蛋白,抑制 NF- κ B 活化,抑制炎症反应,促凋亡的分子机制。汉防己乙素阻断胃癌前病变进程,对疾病预后具有重要作用。苦参碱是苦参内分离出的具有抗炎、抗肿瘤等活性的活性物质。才真等^[9]发现在 CAG 大鼠模型中苦参碱能减轻病变胃组织的炎性浸润程度和固有腺体的萎缩程度。与模型组对比,苦参碱干预组的胃黏膜炎症因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)水平及 Toll 样受体 4(TLR4)、髓分化因子 88(MyD88)、NF- κ B mRNA 表达显著下调,作用呈剂量依赖性,其分子机制可能与苦参碱抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路活化,减轻 CAG 炎症反应对胃黏膜的损伤有关。

3.4 萜类 白术内酯 I 是从白术中提取的倍半萜类活性成分,具有抗炎、抗肿瘤等作用。李多等^[8]的实验研究发现白术内酯 I 干预后的 CAG 模型大鼠的血清 IL-8 水平及胃黏膜 NF- κ B 蛋白表达下降,而热休克蛋白 70(HSP70)则呈显著高表达。HSP70 作为分子伴侣,可竞争性抑制 NF- κ B 活化,阻止 NF- κ B 与靶基因 IL-8 结合,切断炎症级联,增强胃黏膜细胞的抗病力。这揭示了白术内酯 I 治疗 CAG 的分子机制主要是高表达 HSP70,从而抑制 NF- κ B 的炎症转录活性。木瓜总三萜是木瓜内分离出的三萜类活性成分,具有抗炎和保护黏膜的功效。石孟琼等^[12]的研究发现木瓜总三萜可显著减轻 CAG 模型小鼠胃黏膜组织的炎性浸润和腺体萎缩程度。CAG 模型组胃组织中的炎症因子、氧化应激指标水平及 TLR4、NF- κ B p65、NLRP3 表达等显

著上调,而此异常表达被木瓜总三萜逆转,其作用呈剂量依赖性。这提示木瓜总三萜通过抑制 TLR4/NF- κ B/NLRP3 炎症通路活化,并激活内源性抗氧化系统来对抗黏膜损伤,阻止黏膜进行性恶变。姜黄醇是从姜黄中分离出的倍半萜类活性成分,具有抗肿瘤、抗炎等作用。一项体内实验研究发现,姜黄醇可显著改善 CAG 模型大鼠的胃黏膜组织形态,并下调 NF- κ B、基质细胞衍生因子 1 α (SDF-1 α)、IL-6、IL-1 β 、CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)表达。体外实验研究显示 SDF-1 α /CXCR4 轴借 NF- κ B 信号通路实现胃癌细胞侵袭和迁移,而姜黄醇使其作用逆转。这表明姜黄醇通过抑制 SDF-1 α /CXCR4/NF- κ B 通路信号传导,抑制炎症反应,延缓 CAG 向胃癌进展^[14]。

3.5 苷类 三七总皂苷是提取自三七的活性成分,可以抑制血小板凝集、扩血管等。一项实验研究显示,MNNG 诱导的胃癌前病变模型大鼠存在胃黏膜多灶性萎缩,伴明显上皮细胞异型增生。三七总皂苷则能显著改善胃黏膜腺体萎缩状态,使异型增生转为良性。此过程伴随 p53、NF- κ B 表达下调,胱天蛋白酶 3(Caspase3)表达上升,这是三七总皂苷通过抑制 NF- κ B 信号传导来对抗炎症反应,促凋亡,保护胃黏膜,延缓疾病恶性进展的关键证据^[13]。

3.6 其他 美洲大蠊属于中医学的虫类药物,具有活血通络等功效。其虫体提取物具有抗炎、抗肿瘤等多种药理活性。一项体内实验发现,美洲大蠊提取物可显著改善 CAG 模型大鼠的镜下胃黏膜组织形态。给药组出现炎症因子水平(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)及黏膜 TLR4、MyD88、NF- κ B p65 蛋白表达下调,这提示美洲大蠊提取物可能通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路传导来抑制炎症反应,延缓癌前病变向胃癌的进展^[48]。白花蛇舌草提取物具有抗氧化、抗肿瘤等药理活性。研究表明,白花蛇舌草的抑制炎症反应、调控细胞增殖及凋亡、抑制血管生成等作用与其 NF- κ B 抑制特性有关。在炎-癌转化的过程中,白花蛇舌草提取物能基于 NF- κ B 途径改善癌前病变的胃黏膜组织超微结构,阻断炎-癌转化,减少胃癌风险^[15-16]。

4 小 结

胃癌前病变的发病机制复杂,炎-癌转化是热点机制研究。上述研究表明,经典炎症通路 NF- κ B

参与胃癌前病变炎-癌转化相关的细胞因子转录,并影响疾病预后,故调控 NF- κ B 通路信号传导是实现胃癌前病变逆转,减少胃癌风险的科学基础。中医药有多靶点、多通路的优势。多项研究均已表明中药单体有改善胃癌前病变黏膜病理的作用,其调控 NF- κ B 的机制主要为抑制炎症反应,抑制氧化应激,调控细胞增殖与凋亡、抑制血管生成等方面。中药单体是否通过 NF- κ B 通路的信号串扰从更多方面参与干预胃癌前病变,尚需要更多深入精准的研究。本文综述了以 NF- κ B 为调控靶点的中药单体及其机制,以期为中医药临床研究提供参考。但本研究仍存在不足,如中药单体调控此通路治疗胃癌前病变的体内体外实验研究已渐发展,而单味中药及中药复方相关的机制研究仍待深入。未来需借助网络药理学联合实验验证、临床疗效观察等多种手段进一步挖掘单味中药及复方的作用机制。

参考文献

- [1] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590.
- [2] ZHONG YL, WANG PQ, HAO DL, et al. Traditional Chinese medicine for transformation of gastric precancerous lesions to gastric cancer: A critical review [J]. World J Gastrointest Oncol, 2023, 15(1): 36-54.
- [3] ZHAO Y, SUN Y, WANG G, et al. Dendrobium officinale polysaccharides protect against MNNG-induced PLGC in Rats via activating the NRF2 and antioxidant enzymes HO-1 and NQO-1 [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 11.
- [4] WANG N, CHANG LL. The potential function of IKK α in gastric precancerous lesion via mediating Maspin [J]. Tissue Cell, 2020, 65: 101349.
- [5] COUSSENS LM, WERB Z. Inflammation and cancer [J]. Nature, 2002, 420(6917): 860-867.
- [6] ZHAO H, WU L, YAN G, et al. Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 263.
- [7] 徐静雯, 王楠. 黄芪多糖对胃癌前病变模型大鼠胃黏膜 P53、P65、VEGF 蛋白表达及 AI 的影响 [J]. 中国药房, 2016, 27(22): 3069-3071.
- [8] 李多, 于永强, 高会斌, 等. 白术内酯 I 对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜保护作用 [J]. 河北中医药学报, 2016, 31(3): 5-8.
- [9] 才真, 何占坤, 邹江, 等. 苦参碱治疗慢性萎缩性胃炎的实验研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(14): 1400-1404, 1422.
- [10] 卢燕君, 吕玉华, 晁艳, 等. 黄连素通过 CagA 介导的 NF- κ B 信号通路抑制幽门螺杆菌感染小鼠胃粘膜炎症因子分泌的研究 [J]. 华南国防医学杂志, 2021, 35(5): 323-328.
- [11] 高炜, 徐艳霞, 刘圆圆, 等. 小檗碱调控核因子 κ B 信号转导通路对幽门螺杆菌感染人胃癌细胞的影响 [J]. 世界中医药, 2022, 17(12): 1708-1711, 1718.
- [12] 石孟琼, 贺君宇, 王晓, 等. 木瓜总三萜对幽门螺杆菌诱导小鼠胃炎的保护作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(18): 4782-4792.
- [13] 蔡甜甜, 林琳, 潘华峰, 等. 三七总皂苷激活 JNK 信号通路对胃癌前病变大鼠胃黏膜组织的保护作用 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(12): 5877-5880.
- [14] MA X, KONG L, ZHU W, et al. Curcumin undermines SDF-1 α /CXCR4/NF- κ B signaling pathway to suppress the progression of chronic atrophic gastritis (CAG) and gastric cancer [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 10.
- [15] 王信, 马传江, 杨培民, 等. 白花蛇舌草抗炎、抗肿瘤作用研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(19): 2420-2427.
- [16] 徐楚楚, 苏晓兰, 潘雨烟, 等. 基于网络药理学的白花蛇舌草-半枝莲药对治疗胃癌前病变作用机制研究 [J]. 北京中医药, 2021, 40(8): 901-906.
- [17] 邵威, 马小娜, 邵奇, 等. 国医大师王庆国“扶正祛邪、调枢守神”法治胃癌前病变思路 [J/OL]. (2023-05-09) [2023-06-04]. <https://doi.org/10.19879/j.cnki.1005-5304.202208284>.
- [18] ZINATIZADEH MR, SCHOCK B, CHALBATANI GM, et al. The Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) signaling in cancer development and immune diseases [J]. Genes Dis, 2020, 8(3): 287-297.
- [19] 李慧臻, 刘琳, 王兴章, 等. 半夏泻心汤对胃癌前病变大鼠胃黏膜组织中的 NF- κ B/STAT3 信号通路的影响研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(4): 284-288.
- [20] CHAITHONGYOT S, JANTAREE P, SOKOLOVA O, et al. NF- κ B in gastric cancer development and therapy [J]. Biomedicine, 2021, 9(8): 870.
- [21] PENG C, OUYANG Y, LU N, et al. The NF- κ B signaling pathway, the microbiota, and gastrointestinal tumorigenesis: Recent advances [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1387.
- [22] OECKINGHAUS A, POSTLER TS, RAO P, et al. κ B-ras proteins regulate both NF- κ B-dependent inflammation and ral-dependent proliferation [J]. Cell Rep, 2014, 8(6): 1793-1807.
- [23] SHIBATA W, TAKAISHI S, MUTHUPALANI S, et al. Conditional deletion of ikappaB-kinase-beta accelerates helicobacter-dependent gastric apoptosis, proliferation, and preneoplasia [J]. Gastroenterology, 2010, 138(3): 1022-1034.
- [24] KRZYSIEK-MACZKA G, TARGOSZ A, SZCZYRK U, et al. Involvement of epithelial-mesenchymal transition-inducing transcription factors in the mechanism of helicobacter pylori-induced fibroblasts activation [J]. J Physiol Pharmacol, 2019, 70(5): 727-736.
- [25] TULI HS, KAUR J, VASHISHTH K, et al. Molecular mechanisms

- behind ROS regulation in cancer: A balancing act between augmented tumorigenesis and cell apoptosis[J]. Arch Toxicol, 2023, 97(1): 103-120.
- [26] WARDYN JD, PONSFORD AH, SANDERSON CM. Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF- κ B response pathways[J]. Biochem Soc Trans, 2015, 43(4): 621-626.
- [27] 周京涛, 刘佳, 李亮, 等. miRNA-216b 通过靶向调控 Beclin1 对顺铂诱导的胃癌细胞自噬及凋亡的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(6): 398-405.
- [28] 张家祥. 基于 HIF-1 α /Bnip-3 信号通路介导的胃黏膜上皮细胞线粒体自噬研究小建中汤防治胃癌前病变机制[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2022.
- [29] QI T, LUO Y, CUI W, et al. Crosstalk between the CBM complex/NF- κ B and MAPK/P27 signaling pathways of regulatory T cells contributes to the tumor microenvironment[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 911811.
- [30] NAM SY, KO YS, JUNG J, et al. A hypoxia-dependent upregulation of hypoxia-inducible factor-1 by nuclear factor- κ B promotes gastric tumour growth and angiogenesis[J]. Br J Cancer, 2011, 104(1): 166-174.
- [31] 孙倚天, 李国熊. 铁死亡与慢性胃炎和胃癌的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2022, 30(19): 859-864.
- [32] ZHAO L, PENG Y, HE S, et al. Apatinib induced ferroptosis by lipid peroxidation in gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(3): 642-654.
- [33] 郑宪鑫, 张京, 肖丹丹, 等. GPX4 对 erastin 诱导的 H9C2 细胞脂质过氧化和铁死亡的影响及其机制[J]. 精准医学杂志, 2021, 36(2): 127-131.
- [34] 高薇, 曾海荣, 乐佳敏. 鸦胆子苦醇通过 Nrf2/HO-1 通路诱导细胞铁死亡抑制胃癌细胞 HGC-27 增殖[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2): 81-87.
- [35] 周春, 张帮柱, 邹恩纪. TGF- β 1 上调 LSD1 表达激活 ERK/NF- κ B p65 通路促进胃癌增殖的实验研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(3): 211-216.
- [36] 周凯, 张颖异, 岑瑛, 等. Raf 激酶抑制蛋白对恶性黑色素瘤细胞增殖、迁移的影响及其机制[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(8): 616-621.
- [37] 范晓圆, 史池红, 徐月梅, 等. 幽门螺杆菌感染对慢性萎缩性胃炎胃组织 HGF/c-Met 信号通路的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(18): 2799-2802.
- [38] O'REILLY LA, PUTOCZKI TL, MIELKE LA, et al. Loss of NF- κ B1 causes gastric cancer with aberrant inflammation and expression of immune checkpoint regulators in a STAT-1-Dependent Manner[J]. Immunity, 2018, 48(3): 570-583.
- [39] 潘祝彬. TRAIL 对胃癌细胞作用效应及其联合多西他赛对胃癌耐药的治疗效应[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [40] 涂龙霞, 查道德, 李蓓莉. 组织蛋白酶 B 对凋亡诱导配体诱导胃腺癌细胞凋亡作用机理研究[J]. 中国预防医学杂志, 2020, 21(4): 370-374.
- [41] 杨玲. 苗药组方菱胃通调汤对大鼠慢性萎缩性胃炎癌前病变的干预作用及对胃黏膜组织 IKK β 和 Bel-2 表达的影响[D]. 贵阳: 贵州中医药大学, 2019.
- [42] 高晓珊. 理气活血解毒法干预慢性萎缩性胃炎癌前病变的临床疗效及机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [43] LI D, ZHAO L, LI Y, et al. Gastro-protective effects of calycosin against precancerous lesions of gastric carcinoma in rats[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 2207-2219.
- [44] TONG Y, LIU L, WANG R, et al. Berberine attenuates chronic atrophic gastritis induced by MNNG and its Potential mechanism[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 644638.
- [45] SAHA K, SARKAR D, KHAN U, et al. Capsaicin inhibits inflammation and gastric damage during H pylori infection by targeting NF- κ B-miRNA axis[J]. Pathogens, 2022, 11(6): 641.
- [46] 周琦, 张其胜. 辣椒素对慢性萎缩性胃炎的作用[J]. 胃肠病学, 2015, 20(5): 278-282.
- [47] 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.
- [48] 周威, 袁星星. 美洲大蠊提取物对慢性萎缩性胃炎大鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(21): 1945-1951.

(收稿日期: 2023-06-27)

[编辑: 刘珍]