

参芪抑瘤方对胃癌前病变大鼠 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响

魏 娜^{1,2}, 郭崇元^{1,2}, 白 敏^{1,3}, 段云燕^{1,4*}, 安耀荣^{1,2*}, 彭 月^{1,2}, 张司朝^{1,2},
武李阳^{1,2}, 段永强^{5,6}

(1. 甘肃中医药大学基础医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学, 甘肃省中药新产品创制工程实验室, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃省中医方药挖掘与创新转化重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 4. 甘肃中医药大学教学实验实训中心, 甘肃 兰州 730000; 5. 宁夏医科大学中医学院, 宁夏 银川 750004; 6. 宁夏医科大学附属中医医院, 宁夏 吴忠 751100)

摘要: **目的** 探讨参芪抑瘤方对胃癌前病变 (PLGC) 大鼠的作用及对 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响。**方法** 60 只 10 周龄 SD 雄性大鼠随机选取 10 只作为空白组, 剩余大鼠采用复合慢性损伤因素造模法进行造模, 模型构建完成后随机分为模型组、叶酸组 (2 mg/kg) 和参芪抑瘤方高、中、低剂量组 (39.6、19.8、9.9 g/kg), 每组 10 只, 连续灌胃给予相应药物 90 d 后取材。观察各组大鼠一般情况, 测定体质量; 苏木素-伊红 (HE) 染色观察胃组织病理变化; 荧光免疫组化 (FIHC) 法检测胃组织 C-myc、Cyclin D1、Ki67 蛋白表达; Western blot 法检测胃组织 Wnt、 β -catenin、GSK-3 β 、TCF、APC、c-Jun 蛋白表达。**结果** 与空白组比较, 模型组大鼠精神萎靡, 体质量降低 ($P<0.05$); 胃黏膜呈不同程度的萎缩、变薄、充血、水肿, 腺体明显减少并排列紊乱, 上皮化生明显并伴有部分异型增生; 胃组织 C-myc、Cyclin D1、Ki67、Wnt、 β -catenin、TCF、c-Jun 蛋白表达升高 ($P<0.05$), GSK-3 β 、APC 蛋白表达降低 ($P<0.05$)。与模型组比较, 参芪抑瘤方高、中剂量组大鼠一般状况有不同程度改善, 体质量增加 ($P<0.05$); 胃黏膜腺体排列趋于整齐, 上皮化生及异型增生不同程度改善; 胃组织 C-myc、Cyclin D1、Ki67、Wnt、 β -catenin、TCF、c-Jun 蛋白表达降低 ($P<0.05$), GSK-3 β 、APC 蛋白表达升高 ($P<0.05$)。**结论** 参芪抑瘤方具有抑制胃组织细胞异常增殖、改善胃黏膜损伤的活性, 对 PLGC 具有一定的改善作用, 其机制可能与调控 Wnt/ β -catenin 信号通路表达有关。

关键词: 参芪抑瘤方; 胃癌前病变; 胃黏膜损伤; 细胞增殖; Wnt/ β -catenin 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2025)07-2401-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.07.044

胃癌发生是漫长复杂的过程, 胃黏膜病变呈阶段性进展, 其中腺体萎缩、肠化生及异型增生被统称为胃癌前病变 (precancerous lesions of gastric cancer, PLGC)^[1]。胃上皮细胞的异常增殖是其主要特征之一^[2]。有研究证实, Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin, β -catenin) 信号通路参与细胞的异常增殖、分化等过程, 被认为是 PLGC 发生发展的重要通路^[3]。现代医学治疗 PLGC 大多采用幽门螺旋杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 根除疗法^[4], 但由于缺乏明确有效的逆转药物, 以及抗生素耐药率的增高, 在一定程度上限制了临床治疗。近年来, 中医药在防治 PLGC 方面遵循着“治未病”思想, 显著减轻了患者临床症状, 甚至逆转胃黏膜萎缩、肠化、异型增生等癌前病理变化, 已成为胃癌防治研究的重点^[5-6]。

参芪抑瘤方是甘肃省名中医吴红彦教授根据癌症正虚邪实机制, 结合长期临床实践所得的有效验方, 具有补气养血、清热解毒、活血散结之效, 正合脾胃虚弱、瘀毒内蕴型 PLGC 之病因病机, 但其具体机制尚不清楚。课题组前期研究表明, 参芪抑瘤方具有抑制细胞增殖、瘤体增长等作用^[7-8]。基于此, 本研究聚焦 Wnt/ β -catenin 信号通路, 探究参芪抑瘤方治疗 PLGC 的机制, 着重分析其通过抑制细胞增殖发挥疗效的具体路径, 以期为该方临床应用提供实验支撑。

1 材料

1.1 动物 10 周龄 SD 雄性大鼠 60 只, 体质量 (200 $\pm$ 20) g, 购自甘肃中医药大学实验动物中心 [实验动物生产许可证号 SCXK (甘) 2020-0001, 实验动物使用许可证号 SYXK

收稿日期: 2024-07-24

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (20JR10RA314); 宁夏回族自治区重点研发计划项目 (2022BEG03150)

作者简介: 魏 娜 (1997—), 女, 硕士生, 从事方剂配伍规律、中药防治肿瘤研究。Tel: 18883851653, E-mail: 2562338362@qq.com

* 通信作者: 段云燕 (1972—), 女, 高级实验师, 从事中医方剂、中药药理研究。Tel: 19801269893, E-mail: 602656292@qq.com
安耀荣 (1968—), 男, 教授, 硕士生导师, 从事方剂配伍规律、复方配伍优化研究。Tel: 18309312818, E-mail: anyr@gszy.edu.cn

(甘) 2020-0009], 饲养于 SPF 级独立通风系统中, 温度 (22±1)℃, 相对湿度 (50±10)%。所有实验方案均通过甘肃中医药大学实验动物福利伦理专业委员会审查 (伦理编号 2022-558)。正式实验前进行为期 1 周的标准化环境适应训练, 包括昼夜节律同步与饲料过渡调整。

1.2 药材与药物 参芪抑瘤方由黄芪 30 g、当归 20 g、山慈菇 10 g、土贝母 10 g、苦参 15 g、八月札 30 g、莪术 10 g、半枝莲 20 g、白术 18 g、枳壳 12 g、人参 15 g 组成, 均购自甘肃中医药大学附属医院中药房。叶酸片 (批号 21061111) 购自常州制药厂有限公司。

1.3 试剂 Wnt、糖原合成酶激酶 3β (glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)、腺瘤息肉病基因 (adenomatous polyposis coli, APC)、β-catenin、Cyclin D1 抗体 (美国 Gene Tex 公司, 批号 822200064、40051、40394、42564、41073); c-Jun 抗体 (英国 Abcam 公司, 批号 GR3356166-3); TCF4 抗体 (江苏亲科生物研究中心有限公司, 批号 36e6141); GAPDH、C-myc 抗体 (美国 ImmunoWay 公司, 批号 B1501、YT0991)。

1.4 仪器 VE-180 型电泳仪、垂直板电泳装置 (美国 Bio-Rad 公司); DF110 型电子分析天平 (常熟市江南衡器制造有限公司); HH-4 型数显恒温水浴箱 (常州市金坛友联仪器研究所); HNY-200B 型恒温摇床 (天津欧诺仪器股份有限公司)。

2 方法

2.1 药物制备 采用传统煎煮方法, 先将药材浸泡 30 min, 待水沸后转小火煎煮 40 min, 过滤药液, 同法再次煎煮 40 min, 将 2 次药液混合均匀, 放入水浴锅中加热, 浓缩至生药量 1.24 g/mL, 即得, 装入事先经过消毒的玻璃瓶内, 置于 4℃ 冰箱中保存。

2.2 模型制备 采用复合慢性损伤因素造模法^[9-10], 即 MNNG 溶液自由饮用 (120 μg/mL, 每次新鲜配制) + 0.03% 雷尼替丁灌胃 (每天 1 次, 每次 10 mL/kg) + 饥饿失常喂养 (2 d 足量喂养, 1 d 禁食) + 0.05% 氨水自由饮用 (每天 1 次) + 20% 乙醇灌胃 (每次 2 mL/只)。造模 20 周后, 隔周随机选取 2 只大鼠, HE 染色观察胃黏膜组织, 当呈现肠型上皮异常分化或组织学异型性特征性改变时为造模成功^[11]。

2.3 分组与给药 依据随机数字表选取 10 只大鼠作为空白组, 正常饲养, 不进行任何干预; 其余大鼠按“2.2”项下方法造模, 随机分为模型组、叶酸组及参芪抑瘤方高、中、低剂量组, 每组 10 只。参考体表面积等效剂量换算模型^[12], 以成人标准日剂量 (190 g/60 kg) 为基准, 确定等效剂量约为 19.8 g/kg, 即参芪抑瘤方中剂量组, 而高、低剂量分别为 39.6、9.9 g/kg, 叶酸组剂量为 2 mg/kg, 空白组和模型组给予蒸馏水。大鼠造模成功后开始灌胃给药, 每天 1 次, 每次 1 mL/100 g, 持续 90 d。末次给药 24 h 后麻醉大鼠, 颈椎脱臼处死, 取胃组织用于后续实验。

2.4 一般状况观察 观察各组大鼠精神面貌、反应灵敏程

度、毛色 (有无杂乱、色泽变化)、活动度 (运动的频率、幅度等) 以及大小便 (排泄次数、性状特征) 等一般状况, 定期测定体质量。

2.5 HE 染色观察胃组织病理学 将大鼠胃组织切成 2.0 cm×2.0 cm×0.3 cm 左右的组织块, 于 4% 多聚甲醛中固定 72 h, 脱水至透明, 石蜡包埋, 切片, 行常规 HE 染色, 脱水、透明后封片, 于光学显微镜下观察组织病理学。

2.6 荧光免疫组化 (FIHC) 检测胃组织 C-myc、Cyclin D1、Ki67 蛋白表达 取各组大鼠胃组织石蜡切片, 脱蜡至水, 进行抗原修复后洗涤, 封闭 30 min, 加入一抗 C-myc (1:1 000)、Cyclin D1 (1:1 000)、Ki67 (1:1 000), 4℃ 孵育过夜, 洗涤, 加入二抗 (1:5 000) 孵育, 洗涤, 加入 DAPI 进行染核处理, 封片, 收集图片, 计算光密度值 (IOD)。

2.7 Western blot 法检测胃组织 Wnt、β-catenin、GSK-3β、TCF、APC、c-Jun 蛋白表达 取各组大鼠胃组织约 0.1 g, 剪碎, 加入 1 mL 高效组织裂解液 (含 10 μL PMSF) 匀浆至组织完全破碎, 离心, 吸取上清液, BCA 定量后确定上样量, 蛋白经 SDS-PAGE 凝胶电泳分离, 转移至膜上, 室温避光封闭 2 h, 加入一抗 Wnt (1:1 000)、β-catenin (1:1 000)、GSK-3β (1:1 000)、TCF (1:1 000)、APC (1:2 000)、c-Jun (1:1 000), 4℃ 孵育过夜, 次日洗膜后加入二抗 (1:5 000), 室温孵育 1 h, 洗膜, 滴加 ECL 显色液, 显影, 曝光, 采集图像, 计算灰度值。

2.8 统计学分析 通过 SPSS 25.0 软件进行处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 方差齐时两两比较采用 LSD 法检验, 方差不齐时采用 Tamhane T2 法检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 参芪抑瘤方对 PLGC 大鼠一般状况的影响 空白组大鼠毛发浓密有光泽, 眼睛鲜红有精神, 运动快速有力, 精神饱满, 体质量增长迅速, 粪便正常且不带黏液; 造模组大鼠体质量减轻, 精神萎靡, 毛发枯黄稀少, 闭目, 蜷缩抱团, 反应迟钝, 便质稀软或便溏; 各给药组大鼠精神状态有不同程度的好转。与空白组比较, 模型组大鼠体质量降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 参芪抑瘤方高、中剂量组大鼠体质量升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 各组大鼠体质量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

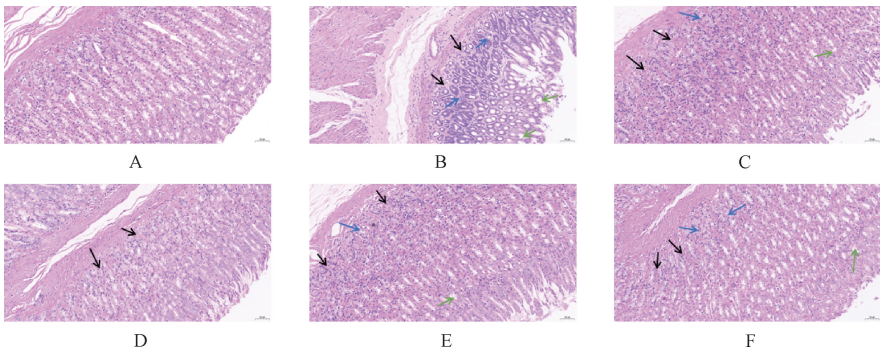
组别	体质量/g
空白组	549.58±40.27
模型组	450.05±52.07 [#]
叶酸组	471.68±53.68
参芪抑瘤方高剂量组	529.51±60.32 [*]
参芪抑瘤方中剂量组	518.45±43.50 [*]
参芪抑瘤方低剂量组	492.44±50.34

注: 与空白组比较, [#] $P < 0.05$; 与模型组比较, ^{*} $P < 0.05$ 。

3.2 参芪抑瘤方对 PLGC 大鼠胃组织病理学的影响 空白组大鼠胃黏膜组织形态清晰、结构完整, 腺体排列规整、紧密有序; 模型组大鼠胃黏膜状况呈现多种异常变化, 包

括不同程度的萎缩、组织变薄，伴有充血、水肿，胃内腺体数量明显减少且排列紊乱，部分腺体出现囊性扩张（蓝色箭头），上皮细胞增生，高倍镜观察到杯状细胞（绿色箭头）和炎性浸润（黑色箭头）；参芪抑瘤方高、中剂量组大鼠胃黏膜出现不同程度的改善，少量充血及水肿，腺

体排列基本整齐，未见明显上皮化生及异型增生，炎性细胞浸润较少；参芪抑瘤方低剂量组及叶酸组大鼠胃黏膜较薄，有大量充血及水肿，腺体排列较紊乱，可见部分上皮化生及异型增生，炎性细胞浸润较多，见图 1。



注：A 为空白组，B 为模型组，C 为叶酸组，D~F 分别为参芪抑瘤方高、中、低剂量组。蓝色箭头指示腺体囊性扩张，黑色箭头指示炎性浸润，绿色箭头指示杯状细胞。

图 1 各组大鼠胃组织病理形态（HE，×200）

3.3 参芪抑瘤方对 PLGC 大鼠胃组织 C-myc、Cyclin D1、Ki67 蛋白表达的影响 与空白组比较，模型组大鼠胃组织 C-myc、Cyclin D1、Ki67 蛋白表达升高（ $P<0.05$ ）；与模型组比较，参芪抑瘤方高、中剂量组及叶酸组大鼠胃组织 C-myc、Cyclin D1、Ki67 蛋白表达降低（ $P<0.05$ ），见表 2、图 2。

3.4 参芪抑瘤方对 PLGC 大鼠胃组织 Wnt、 β -catenin、GSK-3 β 、TCF、APC、c-Jun 蛋白表达的影响 与空白组比较，模型组大鼠胃组织 Wnt、 β -catenin、TCF、c-Jun 蛋白表达升高（ $P<0.05$ ），GSK-3 β 、APC 蛋白表达降低（ $P<0.05$ ）；与模型组比较，参芪抑瘤方高、中剂量组及叶酸组大鼠胃组织 Wnt、 β -catenin、TCF、c-Jun 蛋白表达降低

（ $P<0.05$ ），GSK-3 β 、APC 蛋白表达升高（ $P<0.05$ ），参芪抑瘤方低剂量组大鼠胃组织 Wnt、c-Jun 蛋白表达降低（ $P<0.05$ ），见表 3、图 3。

表 2 各组大鼠胃组织 C-myc、Cyclin D1、Ki67 蛋白表达比较（ $\bar{x}\pm s$ ， $n=3$ ）

组别	C-myc/IOD	Cyclin D1/IOD	Ki67/IOD
空白组	4.66±1.76	3.45±1.26	4.88±0.70
模型组	23.04±0.10 [#]	29.95±0.61 [#]	30.55±1.10 [#]
叶酸组	17.15±0.37 [*]	24.54±1.17 [*]	26.78±1.21 [*]
参芪抑瘤方高剂量组	9.42±1.74 [*]	10.17±1.72 [*]	10.68±1.19 [*]
参芪抑瘤方中剂量组	15.26±1.11 [*]	19.01±1.42 [*]	19.58±1.40 [*]
参芪抑瘤方低剂量组	21.06±1.29	27.98±1.55	28.69±0.76

注：与空白组比较，[#] $P<0.05$ ；与模型组比较，^{*} $P<0.05$ 。

表 3 各组大鼠胃组织 Wnt、 β -catenin、GSK-3 β 、TCF、APC、c-Jun 蛋白表达比较（ $\bar{x}\pm s$ ， $n=3$ ）

组别	Wnt	β -catenin	GSK-3 β	TCF	APC	c-Jun
空白组	0.26±0.10	0.51±0.06	1.12±0.08	0.65±0.23	1.01±0.14	0.34±0.04
模型组	1.18±0.14 [#]	1.27±0.17 [#]	0.43±0.10 [#]	1.56±0.11 [#]	0.45±0.09 [#]	1.26±0.11 [#]
叶酸组	0.79±0.07 [*]	0.93±0.03 [*]	0.74±0.06 [*]	1.06±0.05 [*]	0.65±0.02 [*]	0.83±0.10 [*]
参芪抑瘤方高剂量组	0.50±0.08 [*]	0.62±0.06 [*]	0.96±0.06 [*]	0.87±0.17 [*]	0.83±0.08 [*]	0.62±0.10 [*]
参芪抑瘤方中剂量组	0.81±0.06 [*]	0.91±0.03 [*]	0.78±0.07 [*]	1.12±0.21 [*]	0.68±0.04 [*]	0.76±0.22 [*]
参芪抑瘤方低剂量组	1.00±0.08 [*]	1.18±0.06	0.53±0.09	1.34±0.19	0.53±0.07	0.94±0.15 [*]

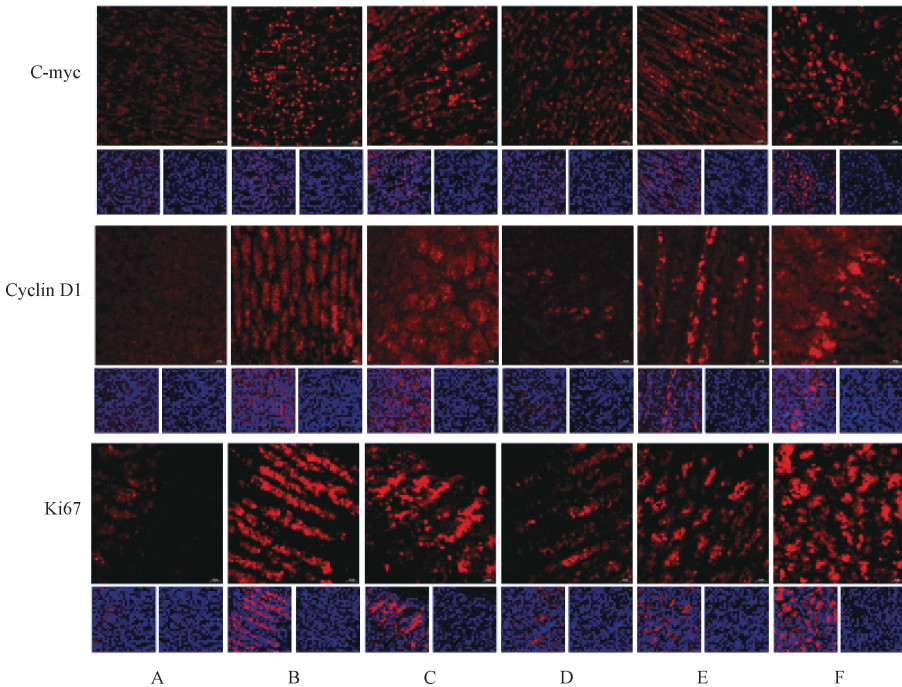
注：与空白组比较，[#] $P<0.05$ ；与模型组比较，^{*} $P<0.05$ 。

4 讨论

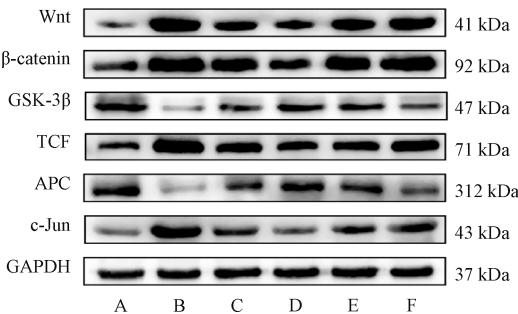
胃癌是全球癌症相关死亡的第四大原因^[13]，因此，预防本病成为重要研究方向。PLGC 发展成胃癌过程较长，故胃癌前状态是早期防治的关键^[14]，它属于中医“痞满”“胃痞”范畴，其病机为本虚标实^[15]。参芪抑瘤方是甘肃省名中医吴红彦教授根据 PLGC 正虚邪实的发病机制及其痰、瘀、毒内结的病机特点，结合长期临床实践所得的有效验方，由黄芪等 11 味中药组成，具有补气养血、清热解毒、活血散结功效，符合 PLGC 基本病机^[16]。课题组前期研究表明，参芪抑瘤方能有效改善 PLGC 大鼠胃组织病理

改变，其机制与调控细胞异常增殖有关^[17]。本研究结果显示，造模组大鼠体质量下降，且胃黏膜呈不同程度的萎缩、变薄、充血、水肿，腺体明显减少并排列紊乱，出现上皮化生及异型增生，提示造模成功；参芪抑瘤方给药后，大鼠体质量呈现增长趋势，胃黏膜呈不同程度的修复，腺体排列趋于整齐，上皮化生及异型增生的情况也有所改善，证实了该方能有效改善 PLGC 大鼠的一般生存状态，对胃黏膜有一定的保护作用。

PLGC 的发生发展与细胞异常增殖关系密切^[2]。C-myc 是一种致癌转录因子，促使细胞增殖；细胞周期蛋白 D1



注：A 为空白组，B 为模型组，C 为叶酸组，D~F 分别为参芪抑瘤方高、中、低剂量组。
图 2 各组大鼠胃组织 C-myc、Cyclin D1、Ki67 蛋白 IFHC 染色图 (×400)



注：A 为空白组，B 为模型组，C 为叶酸组，D~F 分别为参芪抑瘤方高、中、低剂量组。
图 3 各组大鼠胃组织 Wnt、β-catenin、GSK-3β、TCF、APC、c-Jun 蛋白电泳图

(Cyclin D1) 参与细胞周期增殖与分裂^[18]；Ki67 是一种与细胞增殖有关的核抗原^[19]。有研究显示，通过抑制 C-myc、Cyclin D1、Ki67 表达，可推动细胞启动凋亡机制，有效遏制其异常增殖，从而发挥对 PLGC 的治疗作用^[20-21]。本研究结果显示，参芪抑瘤方可抑制大鼠胃组织中 C-myc、Cyclin D1、Ki67 蛋白表达，表明该方可通过抑制细胞增殖从而有效抑制 PLGC。

Wnt/β-catenin 信号通路是消化道肿瘤及 PLGC 发展的关键调控途径，其持续性激活会导致细胞异常增殖，推动肿瘤发生与疾病进展^[22]。当 Wnt 信号通路被异常激活时，c-Jun 氨基端激酶可与细胞质蛋白 Disclled (Dvl) 蛋白发生相互作用^[23]，当降解复合物形成受阻时 β-catenin 稳定性提高，表达量上升，在细胞质大量积聚后经核转运入核，与核内 TCF/LEF (T-cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 结合，进而作用于下游靶基因启动子区域，调

控相关基因转录^[13]。有研究发现，通过抑制 Wnt 信号可上调 GSK-3β 表达，促使 β-catenin 磷酸化而降解，从而诱导细胞凋亡，抑制其侵袭和迁移，达到治疗 PLGC 的效果^[24-25]；通过下调 c-Jun 表达，可增强胃癌细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性，从而起到治疗胃癌的作用^[26]。本研究结果显示，参芪抑瘤方可抑制大鼠胃组织中 Wnt、β-catenin、TCF、c-Jun 蛋白表达，增加 GSK-3β、APC 蛋白表达，表明该方干预 PLGC 的作用可能与调控 Wnt/β-catenin 信号通路及下游相关蛋白有关。

综上所述，参芪抑瘤方能改善 PLGC 大鼠生存状态，抑制其向胃癌转变，可能与调节 Wnt/β-catenin 信号转导轴的动态平衡有关。本研究为参芪抑瘤方治疗胃癌前病变的临床应用提供了实验依据。

参考文献：

[1] Guo X P, Schreurs M W J, Marijnissen F E, et al. Increased prevalence of autoimmune gastritis in patients with a gastric precancerous lesion[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(19): 6152.

[2] Liao W H, Wen Y Q, Wang J, et al. Gallic acid alleviates gastric precancerous lesions through inhibition of epithelial mesenchymal transition via Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 302(PtA): 115885.

[3] Sikder M O F, Sivaprakasam S, Brown T P, et al. SLC6A14, a Na⁺/Cl⁻-coupled amino acid transporter, functions as a tumor promoter in colon and is a target for Wnt signaling[J]. *Biochem J*, 2020, 477(8): 1409-1425.

[4] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 (非根除治疗部分) [J].

胃肠病学, 2022, 27(5): 289-304.

[5] 王娟娥, 叶路亮, 陈心怡, 等. 基于胃微生态探讨胃癌前病变的中医药防治机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(8): 72-76.

[6] 谢建絮, 张咏佳, 黄潘雯, 等. 西黄方主要活性成分在乳腺癌癌前病变大鼠体内血浆药动学及尿排泄比较研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(6): 1642-1651.

[7] 杨玉萍, 段永强, 梁建庆, 等. 基于 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路探讨参芪抑瘤方联合顺铂对 H22 肝癌荷瘤小鼠的抑瘤作用及免疫功能的影响[J]. 世界科学技术 (中医药现代化), 2023, 25(7): 2365-2372.

[8] 冯 鑫, 段永强, 梁建庆, 等. 基于糖原合成酶激酶 3 β /核因子- κ B 通路探讨参芪抑瘤方联合顺铂对 H22 肝癌荷瘤小鼠的抑瘤作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(9): 1277-1281.

[9] 林 玲, 韩 涛, 陆 璐, 等. 慢性萎缩性胃炎及胃癌前病变动物模型的总结应用与评述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2): 220-227.

[10] 林传权. 病证结合动物模型研究的进展及存在问题分析[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3601-3604.

[11] 王 颖, 矫健鹏, 徐晶钰, 等. 胃癌前病变病证结合动物模型研究进展[J]. 现代中医药, 2024, 44(1): 1-4.

[12] 施新猷. 现代医学实验动物学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2000.

[13] 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.

[14] 万昱辰, 刘粉叶. 胃癌前病变中医病机与治疗机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(8): 44-48.

[15] 张瑞芬, 王智业, 党林林, 等. 慢性萎缩性胃炎中医病因病机及证候分型的研究近况[J]. 中医临床研究, 2022, 14(6): 86-88; 96.

[16] 朱凯敏, 吴红彦, 马春林, 等. 基于中医学理论概述参芪抑瘤方防治胃癌的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(16): 88-89; 91.

[17] 彭 月, 梁建庆, 段永强, 等. 基于网络药理学与动物实验探讨参芪抑瘤方对胃癌癌前病变的影响[J]. 中成药, 2025, 47(2): 641-648.

[18] Dhanasekaran R, Deutzmann A, Mahauad-Fernandez W D, *et al.* The MYC oncogene—the grand orchestrator of cancer growth and immune evasion[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(1): 23-36.

[19] Menon S S, Guruvayoorappan C, Sakthivel K M, *et al.* Ki-67 protein as a tumour proliferation marker[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 491: 39-45.

[20] Zeng J H, Ma X, Zhao Z Y, *et al.* Ginsenoside Rb1 lessens gastric precancerous lesions by interfering With β -Catenin/TCF4 interaction[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 682713.

[21] Zhang S X, Tian W, Liu Y L, *et al.* Mechanism of *N*-methyl-*N*-nitroso-urea-induced gastric precancerous lesions in mice[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 3780854.

[22] Wu Q, Ma J L, Wei J, *et al.* lncRNA SNHG11 promotes gastric cancer progression by activating the Wnt/ β -Catenin pathway and oncogenic autophagy[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(3): 1258-1278.

[23] Lu Y Y, Liang H F, Li X Y, *et al.* Pan-cancer analysis identifies LPCATs family as a prognostic biomarker and validation of LPCAT4/WNT/ β -catenin/c-JUN/ACSL3 in hepatocellular carcinoma[J]. *Aging*, 2023, 15(11): 4699-4713.

[24] Efferth T. From ancient herb to modern drug: *Artemisia annua* and artemisinin for cancer therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 46: 65-83.

[25] 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.

[26] 黄 晔, 廖 阳, 沈杨炳, 等. 槲皮素通过抑制 c-Jun 的表达水平增强 5-氟尿嘧啶对胃癌细胞凋亡的诱导活性[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(2): 206-211.