

胃复春胶囊通过 NF- κ B 信号通路诱导胃癌细胞凋亡并抑制胃癌细胞转移作用

祁大庆¹, 陈琳慧¹, 潘海春¹, 万林春²

1. 杭州胡庆余堂药业有限公司, 浙江 杭州 310000

2. 江西省药品检验检测研究院, 江西 南昌 330029

摘要: **目的** 研究胃复春胶囊对人胃癌细胞株 MKN-49P 的作用, 为胃复春胶囊在抗消化道肿瘤方面的应用提供新的依据。**方法** 将 SD 大鼠随机分为 2 组, 即对照组、胃复春胶囊组。胃复春胶囊组取胶囊内容物, 以生理盐水混悬, 按 300 g/(kg·d) 剂量 ig 给药, 对照组大鼠 ig 2 mL 生理盐水, 共 5 d。末次给药后 2 h, 在无菌条件下, ip 10% 水合氯醛 (350 mg/kg) 麻醉, 腹主动脉取血, 分离血清, 经灭活处理后, 置于 -20 °C 冰箱保存备用。用不同质量浓度 (0、2.5、5、10、20、30、50、80、100 μ g/mL) 的胃复春胶囊含药血清处理 MKN-49P 细胞, 采用 MTT 法检测细胞活力。加入各质量浓度 (25、50、100 μ g/mL) 胃复春胶囊含药血清, 流式细胞术 Annexin V/PI 双染色检测细胞凋亡情况, Hoechst 染色法检测细胞形态, 细胞划痕实验测定细胞的迁移能力, Western blotting 法检测信号传导与转录激活因子 (STAT) 蛋白、核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路及与细胞凋亡相关的蛋白表达情况。**结果** 胃复春胶囊含药血清能够剂量和时间相关地降低 MKN-49P 细胞的活力, 并可诱导 MKN-49P 细胞凋亡。Hoechst 染色显示细胞膜通透性增强; 细胞划痕实验结果显示, 与对照组 (0 μ g/mL) 相比, 不同浓度胃复春胶囊含药血清 (25、50、100 μ g/mL) 可浓度相关性地抑制 MKN-49P 细胞的迁移。MKN-49P 细胞经过 25、50、100 μ g/mL 胃复春胶囊含药血清分别处理 24 h 后, MKN-49P 细胞中 STAT3 的磷酸化减弱, NF- κ B 信号通路相关的蛋白表达量下调, 抗凋亡蛋白表达量下降而促凋亡蛋白表达量增加。**结论** 胃复春胶囊含药血清能抑制胃癌细胞的增殖、诱导细胞凋亡, 并显著降低细胞迁移能力, 其作用机制推测与 NF- κ B 信号通路有关。

关键词: 胃复春胶囊; 胃癌; MKN-49P 细胞; NF- κ B 信号通路; 凋亡; 转移

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)06-1175-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.002

Effect of Weifuchun Capsules on inducing apoptosis and inhibiting metastasis of gastric cancer cells through NF- κ B signaling pathway

QI Da-qing¹, CHEN Lin-hui¹, PAN Hai-chun¹, WAN Lin-chun²

1. Hangzhou Huqing Yutang Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310000, China

2. Jiangxi Institute For Drug Control, Nanchang 330029, China

Abstract: Objective To study the effect of Weifuchun Capsules on human gastric cancer cell line MKN-49P, and to provide a new basis for the application of Weifuchun Capsules in anti-digestive tract tumor. **Methods** SD rats were randomly divided into two groups: control group and Weifuchun Capsules group. Weifuchun Capsules group was given the Weifuchun Capsules contents, suspended with normal saline, ig at 300 g/(kg·d) dose, and control group was ig 2 mL normal saline, for a total of 5 d. 2 h after the last administration, under aseptic conditions, 10% chloral hydrate (350 mg/kg) was injected intraperitoneally for anesthesia. Blood was taken from abdominal aorta and the serum was separated. After inactivation treatment, the serum was stored in a refrigerator at -20 °C for future use. MKN-49P cells were treated with Weifuchun Capsules containing serum at different concentrations (0, 2.5, 5, 10, 20, 30, 50, 80, and 100 μ g/mL). Cell viability was detected by MTT assay. Add the drug containing serum of Weifuchun Capsules at different concentrations (25, 50, 100 μ g/mL), apoptosis was detected by Annexin V/PI double staining by flow cytometry. Cell morphology was detected by Hoechst staining. The cell migration ability was measured by cell scratch assay. The expression of signal transduction and transcription activator (STAT) protein, nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway and apoptosis-related proteins were detected by Western blotting. **Results** The serum containing Weifuchun Capsules could decrease the viability

收稿日期: 2022-02-25

作者简介: 祁大庆 (1976—), 执业药师, 工程师, 从事中医药研究。E-mail: qidaqing@protonmail.com

of MKN-49P cells, and induce apoptosis of MKN-49P cells in a dose and time dependent manner. Hoechst staining showed enhanced cell membrane permeability. Compared with control group (0 $\mu\text{g/mL}$), different concentrations of Weifuchun Capsules containing serum (25, 50, and 100 $\mu\text{g/mL}$) could inhibit the migration of MKN-49P cells in concentration-dependent manner. After MKN-49P cells were treated with 25, 50, and 100 $\mu\text{g/mL}$ serum containing Weifuchun Capsules for 24 h, the phosphorylation of STAT3 were decreased. The protein expression of NF- κ B signaling pathway was down-regulated. The expression of anti-apoptotic protein decreased while that of pro-apoptotic protein increased. **Conclusion** The drug-containing serum of Weifuchun Capsules can inhibit the proliferation and induce apoptosis of gastric cancer cells, and significantly reduce the cell migration ability. The mechanism of action is speculated to be related to NF- κ B signaling pathway.

Key words: Weifuchun Capsule; gastric cancer; MKN-49P cell; NF- κ B signaling pathway; apoptosis; metastasis

胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,在我国各种恶性肿瘤中发病率居首位^[1]。目前胃癌靶向治疗药物种类及作用均有限,现有化学药品主要有表皮生长因子受体抑制剂、血管生成抑制剂、细胞周期抑制剂、细胞凋亡促进剂、基质金属蛋白酶抑制剂等^[2-3],具有毒性大、容易耐药等缺陷,目前临床治疗胃癌的效果不理想,因此从天然产物中寻找抗癌活性成分是近年来研究的热点^[4]。

目前大多数抗癌药物都以凋亡信号通路为靶点,某些恶性肿瘤可呈现抗凋亡表型,使癌细胞在局部组织中存活^[5]。半胱氨酸蛋白酶(Caspase)和Bcl-2家族蛋白与细胞凋亡密切相关^[6]。信号传导与转录激活因子(STAT)蛋白家族是一组可以被不同的细胞因子受体激活的相关蛋白,STAT3介导的信号通路在癌细胞增殖和转移中具有重要作用,高表达水平的STAT3与肿瘤分化不良和转移有关,抑制STAT3也可抑制癌细胞生长并诱导细胞凋亡^[7]。胃癌的进展和转移涉及多种信号通路,其中包括核转录因子- κ B(NF- κ B)^[8]。NF- κ B在1986年被定义为一种DNA结合蛋白,广泛参与各种人类疾病,包括炎症性疾病、病毒感染和代谢紊乱,以及细胞增殖和氧化应激^[9]。在胃癌中,NF- κ B的异常激活参与了细胞的增殖、分化、凋亡、血管生成和转移的调控。其中上皮间充质转化(EMT)是多种肿瘤原发转移的关键,受NF- κ B信号通路调控,因此,抑制NF- κ B信号通路可能对胃癌的治疗和预后有着重要价值。

胃复春胶囊是由红参、香茶菜、枳壳(炒)组成的中药复方制剂,具有健脾益气、活血解毒的功效,可用于治疗胃癌前期病变及胃癌手术后辅助治疗^[10]。因此,对胃复春胶囊进行深入的药效学和作用机制研究具有重要意义。本研究选择高转移型的人胃癌细胞株MKN-49P细胞为研究对象,研究胃复春胶囊含药血清对胃癌细胞增殖及凋亡的影响,

拟揭示其抗胃癌的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料来源

细胞系:人胃癌细胞株MKN-49P购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库。

实验动物:雄性SD大鼠20只,SPF级,体质量220~250 g,购于北京科兴中维生物技术有限公司,实验动物许可证号:SYXK(京)2019-0052。动物均饲养于实验动物室,室实验室温度为(22±3)℃,相对湿度(60±5)%,分笼饲养,自由进食与饮水。动物实验得到江西省药品检验检测研究院伦理委员会批准(20181011)。

主要试剂:胃复春胶囊(国药准字Z20090697,批号(1911104)购买自杭州胡庆余堂有限公司;细胞培养液RPMI1640购自北京四季青生物材料研究所;噻唑蓝(MTT)试剂盒购于上海哈灵生物科技有限公司;胎牛血清购自Invitrogen公司;AnnexinV/PI细胞凋亡检测试剂盒购于翌圣生物科技(上海)有限公司;实验所用抗体包括聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(cleaved PARP)、磷酸化-信号转导与转录激活子(p-STAT)、Bcl-2相关X蛋白(Bax)、B淋巴细胞瘤2(Bcl-2)、活化的半胱氨酸蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)、cleaved Caspase-9、核因子- κ B(NF- κ B)p65、磷酸化NF- κ B抑制蛋白 α (p-I κ B α)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、E-钙黏蛋白(E-cadherin)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)均购自美国Cell Signaling Technology公司;细胞浆蛋白抽提试剂盒购于赛默飞世尔科技(中国)有限公司;其他试剂(分析纯)购于上海化学试剂有限公司。

1.2 实验仪器

超低温冰箱288 Boxes购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司;SZX16 OLYMPUS显微镜购自奥林巴斯(中国)有限公司;XS105DU梅特勒电子天平购自深圳盛美仪器有限公司;Eppendorf-5418高速

离心机购自深圳市赛亚泰科仪器设备有限公司；美谱达 UV-3000PC 型紫外可见分光光度计购自杭州俊升科学器材有限公司；DYY-6D 三恒电泳仪购自北京市六一仪器厂；SQ-80N 细胞培养箱购自上海幕斯实验设备有限公司；BD FACSCanto II 流式细胞仪购自上海碧迪医疗器械有限公司；HY-8B 恒速大容量振荡器购自常州市亿能实验仪器厂；LDZM-40L 上海申安 40 立升立式高压蒸汽灭菌器购自杭州俊升科学器材有限公司。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养 将胃癌细胞株 MKN-49P 细胞培养于含 10%胎牛血清、100 U/mL 青霉素、100 μ g/mL 链霉素的 RPMI 1640 培养液中，置于 37 $^{\circ}$ C，含 5% CO₂、95%空气，湿度饱和的细胞培养箱内，取对数生长期的细胞用于实验。

1.3.2 含药血清制备 将 SD 大鼠随机分为 2 组，即对照组、胃复春胶囊组。胃复春胶囊组取胶囊内容物，以生理盐水混悬，按 300 g/(kg·d)剂量 ig 给药，对照组大鼠 ig 2 mL 生理盐水，共 5 d。末次给药后 2 h，在无菌条件下，ip 10%水合氯醛（350 mg/kg）麻醉，腹主动脉取血，静置后 3 000 r/min 离心 10 min，分离血清，经 56 $^{\circ}$ C、30 min 灭活处理后，-20 $^{\circ}$ C 冰箱保存备用。给药剂量的计算方法：给药剂量 = 动物的等效剂量 $\times$ 培养基内血清稀释倍数 $\times$ 3，培养基内血清稀释倍数为 10 倍。

1.3.3 细胞增殖抑制实验 将细胞均接种于密度为 5×10^3 /孔的 96 孔板中培养 24 h，然后用不同质量浓度（0、2.5、5、10、20、30、50、80、100 μ g/mL）的胃复春胶囊含药血清（含药血清的浓度为以质量/体积比溶解于 DMSO 溶液中）处理细胞 24 h，向每个孔中添加 20 μ L MTT 溶液（5 mg/mL），并在 37 $^{\circ}$ C 下再培养 2~4 h。用 150 μ L DMSO 代替培养基，用于溶解活细胞分泌的 MTT 分解物。使用光谱 MAXM5 微板分光光度计测量每个孔的吸光度（570 nm），数据来自不少于 3 次独立实验。

1.3.4 流式细胞术检测细胞凋亡 将对数生长期的 MKN-49P 细胞，以 1×10^6 /mL 浓度接种于 6 孔细胞培养板内，待细胞贴壁后分别加入终质量浓度为 0、25、50、100 μ g/mL 的胃复春胶囊含药血清，继续培养细胞 24 h 后，收集细胞，离心固定后加入 Annexin V-FITC 和 PI，室温避光条件下染色。筛网滤过后送流式细胞仪进行细胞凋亡的检测。

1.3.5 Hoechst 染色法检测细胞形态 MKN-49P 细

胞以 1×10^5 /孔的浓度接种于 6 孔板中，待细胞贴壁后，根据细胞活力测定的实验结果，分别加入终质量浓度为 0、25、50、100 μ g/mL 的胃复春胶囊含药血清，培养 MKN-49P 细胞 24 h 后，PBS 清洗 1 次，加入 4%多聚甲醛室温固定 15 min，PBS 清洗 2 次，加入 1 mmol/L Hoechst 33342 在 25 $^{\circ}$ C 下染色 10 min，封片，置于荧光显微镜下，选用 340 nm 的激发光观察。Hoechst33342 核酸染料是一种细胞通透性细胞核复染剂，可被活细胞摄取，在与 dsDNA 结合后激发蓝色的荧光，并根据染色结果计算细胞凋亡率。

1.3.6 细胞划痕实验 将对数生长期的 MKN-49P 细胞，以 1×10^5 细胞/孔浓度接种于 6 孔细胞培养板内，待细胞融合达到 80%~90%时，用 100 μ L 无菌移液管尖刮除。然后，用含有终质量浓度为 0、25、50、100 μ g/mL 的胃复春胶囊含药血清的培养基替换培养基，继续培养细胞 24 h 后，用冷 PBS 洗涤细胞并用显微镜成像。

1.3.7 Western blotting 检测蛋白表达量的变化 MKN-49P 细胞以 50 μ g/mL 胃复春胶囊含药血清处理 24 h 后，收集细胞，弃去培养基，加入预冷的 PBS 洗 1 遍，加入 RIPA 裂解液和蛋白酶抑制剂，于冰上裂解 5 min，裂解总液 12 000 r/min 离心 10 min。取上清，获得总蛋白提取物。用 BCA 法测定蛋白浓度，每个蛋白质样品取 30 μ g，通过 SDS-PAGE 电泳并转移到硝化纤维素膜上。用含有 5% BSA 和 0.1%聚山梨酯-20 的 TBS 在室温下封闭膜 1 h，然后在 4 $^{\circ}$ C 下用相应的一抗孵育过夜，然后在室温下与辣根过氧化物酶结合的二抗孵育 1 h，以 GAPDH 作为内参，检测 Bcl-2/Bax、Caspase-3、Caspase-9、STAT3、p-STAT3 等蛋白表达情况。

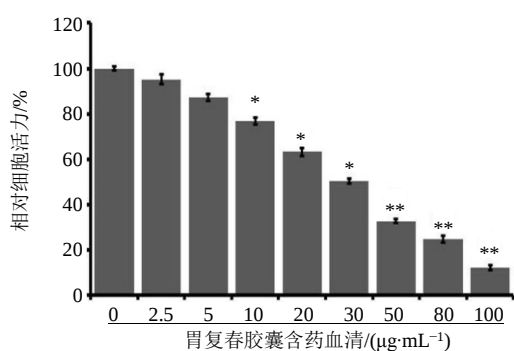
1.4 统计学方法

实验数据应用 SPSS 22.0 统计软件处理。数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间的比较采用 *t* 检验；多组间的比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。

2 结果

2.1 胃复春胶囊含药血清对 MKN-49P 细胞活力的影响

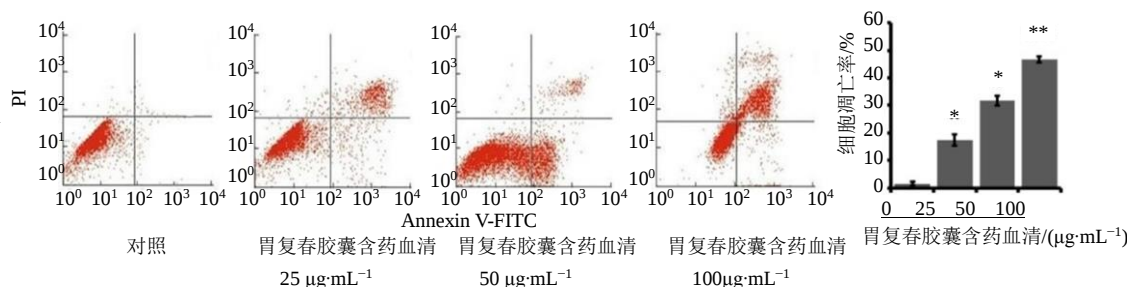
如图 1 所示，胃复春胶囊含药血清处理 24 h 后，MKN-49P 细胞活力降低，呈现明显的浓度相关性。半数抑制浓度（IC₅₀）为 (52.68 ± 2.50) μ g/mL。在胃复春胶囊含药血清浓度在 10 μ g/mL 以上时，癌



与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

图 1 不同浓度胃复春胶囊含药血清对 MKN-49P 细胞活力的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

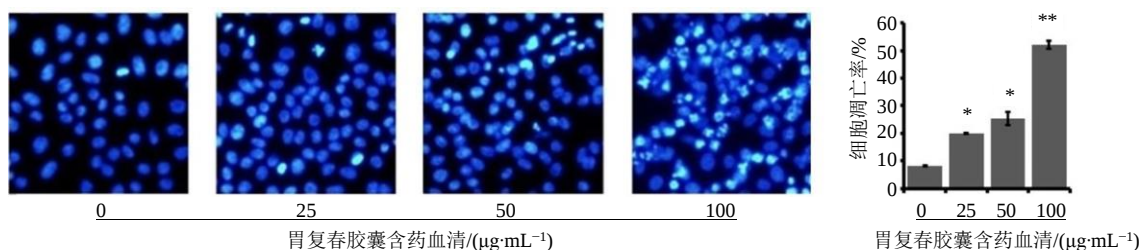
Fig. 1 Effect of different concentrations of Weifuchun Capsules containing drug serum on MKN-49P cell viability ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)



与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

图 2 胃复春胶囊含药血清对 MKN-49P 细胞凋亡的影响

Fig. 2 Effect of serum containing Weifuchun Capsule on apoptosis of MKN-49P cells



与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

图 3 胃复春胶囊含药血清对 MKN-49P 细胞形态及细胞凋亡率的影响 ($\times 200$)

Fig. 3 Effect of serum containing Weifuchun Capsules on MKN-49P cell morphology and apoptosis rate ($\times 200$)

并发出较强的蓝色荧光, 结果表明胃复春使细胞膜通透性增强, 并根据染色结果计算细胞凋亡率, 结果与流式细胞实验结果一致。

2.4 胃复春胶囊含药血清对 MKN-49P 细胞迁移能力的影响

如图 4 所示, 与对照组 (0 μg/mL) 相比, 不同

细胞活力的降低差异均有显著性 ($P < 0.05$ 、0.01), 说明胃复春胶囊含药血清可以抑制 MKN-49P 细胞的增殖。

2.2 胃复春胶囊含药血清对 MKN-49P 细胞凋亡的影响

如图 2 所示, 质量浓度分别为 25、50、100 μg/mL 的胃复春胶囊含药血清处理 MKN-49P 细胞 24 h 后, 细胞凋亡率分别为 17.5%、31.7%、46.8%, 明显高于对照组 (0 μg/mL) 的凋亡率 1.64% ($P < 0.05$ 、0.01), 具有浓度相关性。流式细胞仪检测结果显示, 胃复春胶囊含药血清能诱导 MKN-49P 细胞凋亡。

2.3 胃复春胶囊含药血清对 MKN-49P 细胞形态的影响

胃复春胶囊含药血清组 Hoechst 33342 染色结果如图 3 所示, MKN-49P 细胞核浓缩聚集、碎裂,

质量浓度 (25、50、100 μg/mL) 胃复春胶囊含药血清组可浓度相关性地抑制 MKN-49P 细胞的迁移。

2.5 胃复春胶囊含药血清对 MKN-49P 细胞内与细胞凋亡相关蛋白表达量的影响

Western blotting 测定结果表明, 胃复春胶囊含药血清 (25、50、100 μg/mL) 处理 MKN-49P

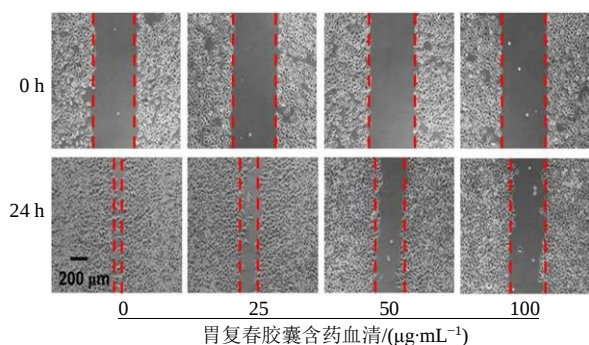


图 4 胃复春胶囊含药血清对 MKN-49P 细胞迁移能力的影响
Fig. 4 Effect of serum containing Weifuchun Capsules on MKN-49P cell migration

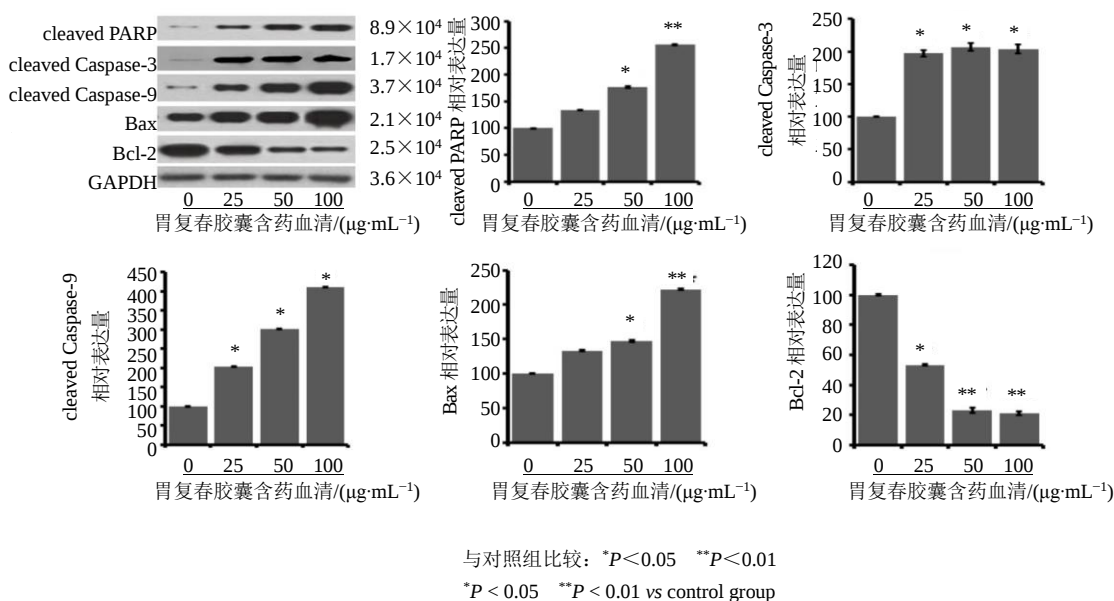


图 5 胃复春胶囊含药血清对 MKN-49P 细胞中与细胞凋亡相关的蛋白表达量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 5 Effect of serum containing Weifuchun Capsules on expression of apoptosis-related proteins in MKN-49P cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

春胶囊含药血清组显著降低了 p-STAT3 的表达水平 ($P < 0.01$); 不同浓度胃复春胶囊含药血清 (25、50、100 $\mu\text{mol/L}$) 处理后, MKN-49P 细胞中 NF- κB p65 和 p-I $\kappa\text{B}\alpha$ 的表达水平显著下调 ($P < 0.01$); N-cadherin 的表达水平下调, 而 E-cadherin 的表达上调 ($P < 0.05, 0.01$), 提示胃癌细胞 EMT 过程受损。

3 讨论

在全球多数地区, 每年胃癌的发生和死亡的总数都在上涨。东亚地区特别是中国成为全球胃癌绝对病例数和死亡数增加的主要地区, 其死亡数持续居高不下。如今, 胃癌患者最佳治疗手段的选择依然面临很大的挑战^[11]。与化学药品相比, 天然药物除了有着来源广泛、价格低廉和不良反应低等优点

细胞 24 h 后, MKN-49P 细胞内的 cleaved PARP 表达量呈浓度相关性增加 ($P < 0.05, 0.01$)。细胞中 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 表达量显著上调 ($P < 0.05$), Bcl-2 家族蛋白中的抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达量下调 ($P < 0.05, 0.01$), 而促凋亡蛋白 Bax 表达量上调 ($P < 0.05, 0.01$), 见图 5。

2.6 胃复春胶囊含药血清对细胞内 STAT3 磷酸化水平和 NF- κB /上皮间充质转化 (EMT) 信号通路的影响

如图 6 所示, 与对照组 (0 $\mu\text{g/mL}$) 相比, 胃复

外, 在减轻癌症患者临床症状, 提高生存质量, 提高免疫力, 增强放、化疗敏感性, 减轻放、化疗不良反应等很多方面都具有优势。近年来中药及其有效部位或成分抗癌研究工作取得了一系列的成果, 已成为肿瘤医学的研究热点之一^[12]。

中药防治胃癌前病变确有疗效, 且安全毒副作用低。胃复春方中红参为君药, 具益气健脾之功; 臣药香茶菜具理气解毒活血之效; 佐以枳壳理气, 全方共奏健脾益气, 活血解毒之功, 经常被用于治疗胃癌癌前期病变、胃癌手术后辅助治疗、慢性浅表性胃炎属脾胃虚弱证者^[10, 13]。本研究选择人胃癌细胞为研究对象, 检测胃复春胶囊含药血清的抗肿瘤作用, 旨在揭示胃复春胶囊在胃癌治疗中的作用

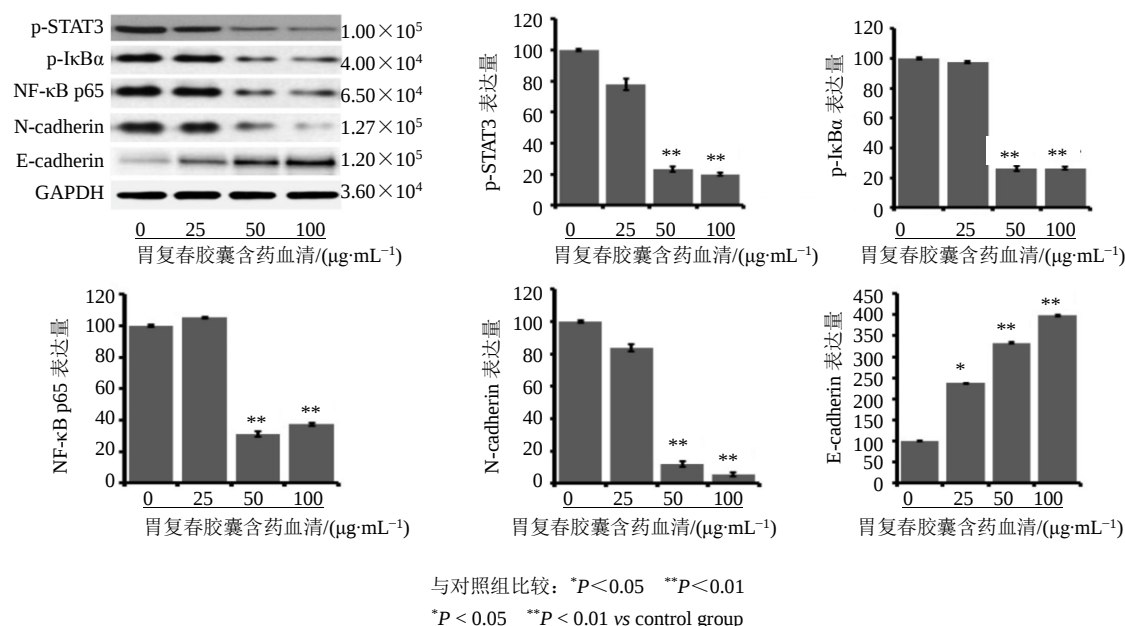


图 6 胃复春胶囊含药血清对 MKN-49P 细胞中 STAT3 的磷酸化及 NF-κB/EMT 信号通路关键蛋白的表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)
Fig. 6 Effects of serum containing Weifuchun Capsules on STAT3 phosphorylation and expression levels of key proteins in NF-κB/EMT signaling pathway in MKN-49P cells ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

机制。通过 MTT 实验发现胃复春胶囊含药血清可以显著且呈时间及剂量相关性降低胃癌 MKN-49P 细胞活力。通过流式细胞术检测了胃复春胶囊含药血清对 MKN-49P 细胞的凋亡作用,发现胃复春胶囊含药血清可以诱导 MKN-49P 细胞凋亡。

本研究通过免疫印迹实验发现,胃复春胶囊含药血清呈剂量相关性增加 MKN-49P 细胞中 PARP 活性形式 cleaved PARP 的表达量。此外,胃复春胶囊含药血清可以浓度相关性增加 Caspase-3 和 Caspase-9 的活性形式 cleaved Caspase-3 和 Caspase-9 的表达量,提示胃复春胶囊含药血清可能是通过增强细胞 Caspase 活性从而促进细胞凋亡。Bcl-2 家族蛋白是重要的细胞凋亡调节因子,包括抑制和促进细胞凋亡两类功能^[14]。胃复春胶囊含药血清可以浓度相关性地上调促凋亡蛋白 Bax 的表达量,并下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达量,这进一步验证了胃复春胶囊含药血清具有诱导 MKN-49P 细胞凋亡的活性。

此外,本研究发现,胃复春胶囊含药血清可以浓度相关性抑制胃癌细胞的转移能力,STAT3 的磷酸化受到胃复春胶囊含药血清的抑制,结合染色的结果,证实胃复春胶囊可以使胃癌细胞的侵袭和迁移能力降低。这可能与胃复春胶囊的组方中含有人参有密切的关系。已有研究证明,多种人参皂苷,

特别是人参皂苷 Rh₂ 在体外显示出很强的抑制癌细胞侵袭和迁移的能力^[15]。

综上所述,胃复春胶囊含药血清具有抑制胃癌细胞增殖的作用。本研究为临床应用中成药制品治疗胃癌患者提供了一定的参考,也为更合理使用胃复春胶囊提供了新的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yang L, Ying X, Liu S, et al. Gastric cancer: Epidemiology, risk factors and prevention strategies [J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(6): 695-704.
- [2] Kang W Z, Zhong Y X, Ma F H, et al. Survival outcomes and prognostic indicators for gastric cancer patients with positive peritoneal wash cytology but no peritoneal metastasis after radical gastrectomy [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(1): 24-36.
- [3] Yang X, Fu H, Ivanov A A. Online informatics resources to facilitate cancer target and chemical probe discovery [J]. *RSC Med Chem*, 2020, 11(6): 611-624.
- [4] Lin H, Liu J, Zhang Y. Developments in cancer prevention and treatment using traditional Chinese medicine [J]. *Front Med*, 2011, 5(2): 127-133.
- [5] 金林红. 以细胞信号传导分子为靶点的抗肿瘤药物筛选及作用机制初步研究 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2006.
- [6] 胡美茹, 兰雨, 张学敏, 等. Caspase 与 Bcl-2 在凋亡

- 生和调控中的相互作用机制 [J]. 军事医学科学院院刊, 2000(2): 126-129.
- [7] 唐古生, 蔡建明, 倪瑾, 等. 反义 STAT3 对肿瘤细胞增殖抑制和诱导凋亡的作用 [J]. 癌症, 2006(3): 269-274.
- [8] Fan H, Zhang S, Zhang Y, *et al.* FERMT1 promotes gastric cancer progression by activating the NF-kappaB pathway and predicts poor prognosis [J]. *Cancer Biol Ther*, 2020; 21(9): 815-825.
- [9] Kong F B, Deng Q M, Deng H Q, *et al.* Siva-1 regulates multidrug resistance of gastric cancer by targeting MDR1 and MRP1 via the NF-kappaB pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2): 1558-1566.
- [10] Yang L, Hu Z, Zhu J, *et al.* Effects of Weifuchun Tablet for chronic atrophic gastritis: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99(22): e20374.
- [11] Lee A, Chung H. Endoscopic resection of undifferentiated-type early gastric cancer [J]. *J Gastric Cancer*, 2020, 20(4): 345-354.
- [12] Carneiro B A, El-Deiry W S. Targeting apoptosis in cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7): 395-417.
- [13] 杨恒, 杨家越, 代耀, 等. 基于 Meta 分析桥接网络药理学的胃复春治疗消化性溃疡疗效评价及潜在作用机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6625-6636.
- [14] Senichkin V V, Pervushin N V, Zuev A P, *et al.* Targeting Bcl-2 family proteins: What, where, when? [J]. *Biochemistry*, 2020, 85(10): 1210-1226.
- [15] Lev-Ari S, Starr A N, Vexler A, *et al.* Rh2-enriched Korean ginseng (Ginseng Rh2+) inhibits tumor growth and development of metastasis of non-small cell lung cancer [J]. *Food Funct*, 2021, 12(17): 8068-8077.

【责任编辑 高源】