

阿魏酸对幽门螺杆菌致胃炎小鼠胃黏膜 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响贾子琴^{1,3}, 朱瑞瑞², 田连起³, 张国斌^{3*}

1. 平煤神马医疗集团总医院 药品调剂科, 河南 平顶山 467000

2. 新郑市公立人民医院 中心药房, 河南 新郑 451100

3. 河南中医药大学 药学院, 河南 郑州 450046

摘要: 目的 评估阿魏酸对幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 致胃炎小鼠 Wnt/ β -catenin 信号转导通路的影响。方法 采用 *H. pylori* 和 *N*-甲基-*N*-硝基-*N*-亚硝基胍 (MNNG) 联合诱导法制备 C57BL/6 小鼠胃炎模型, 分为模型组、铋剂四联 (阳性药) 和阿魏酸高、低剂量 (100、50 mg·kg⁻¹) 组, 另设对照组。ig 给药 4 周后, 通过尿素酶试验评价 *H. pylori* 的定植程度; 通过 ELISA 试验检测肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 8 (IL-8) 的血清水平; 通过免疫组化试验检测胃黏膜 Wnt2、 β -catenin 的蛋白表达。结果 模型组 *H. pylori* 定植率 100%, 阿魏酸高、低剂量组 *H. pylori* 清除率显著增加为 67%、64% ($P < 0.01$); 与模型组比较, 阿魏酸高、低剂量可使胃炎动物血清 TNF- α 、IL-8 水平显著降低 ($P < 0.01$), 可明显下调胃黏膜中 Wnt2、 β -catenin 的蛋白表达 ($P < 0.01$)。结论 阿魏酸具有减轻 *H. pylori* 定植程度、减轻胃黏膜炎症反应等作用, 其作用机制与抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的异常活化、下调炎症因子的高表达等有关。

关键词: 阿魏酸; 幽门螺杆菌; 胃炎; Wnt/ β 蛋白信号转导通路; 炎症因子

中图分类号: 285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 01-0109-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.01.013

Effect of ferulic acid on Wnt/ β -catenin signal pathway in mice with gastritis induced by *Helicobacter pylori*JIA Ziqin^{1,3}, ZHU Ruirui², TIAN Lianqi³, ZHANG Guobin³

1. Drug Dispensing Department, General Hospital of Pingmei Shenma Group, Pingdingshan 467000, China

2. Central Pharmacy, Public People's Hospital of Xinzheng, Xinzheng 451100, China

3. Pharmacy College, He'nan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: **Objective** To evaluate the effect of ferulic acid (FA) on the Wnt/ β -catenin signal pathway in mice with *Helicobacter pylori*-induced gastritis. **Methods** Gastritis model in C57BL/6 mice was prepared by a combination of *H. pylori* infection and MNNG inducement. Then mice with gastritis were divided at random into model group, FA high and low dose groups and positive group (bismuth potassium citrate + omeprazole + clarithromycin + amoxicillin). The normal group of mice was set up at the same time. After four weeks of oral administration of medicines, the *H. pylori* colonization in mice were evaluated by rapid urase test. The ELISA experiments were carried out to measure the TNF- α and IL-8 levels in sera of mice. The protein expression of Wnt2 and β -catenin in gastric mucosa were determined by immunohistochemical test. **Results** The *H. pylori* colonization rate was 100% in the model group. Comparing with that of model group, *H. pylori* eradication rates in groups treated with high and low doses of FA were evidently increased to 67% and 64%, respectively ($P < 0.01$). FA (100 and 50 mg·kg⁻¹) evidently decreased the serum TNF- α and IL-8 contents of the gastritis animals, and the differences were statistically significant when compared with those of the model group ($P < 0.01$). High and low doses of FA significantly reduced the protein expression of Wnt2 and β -catenin in gastric mucosa of mice with gastritis comparing with those of model group ($P < 0.01$). **Conclusion** FA could alleviate the degree of *H. pylori* colonization, relieve the inflammatory reaction and prevent the epithelial-mesenchymal transition, showing a protective effect on gastric mucosa in mice with *H. pylori*-induced gastritis. The prevention of abnormal activation of Wnt/ β -catenin signal pathway and inhibition of

收稿日期: 2023-08-05

基金项目: 河南省高校科技创新人才支持计划项目(编号 15HASTIT041)

第一作者: 贾子琴(1984—), 女, 本科, 主管中药师, 研究方向为医院药学。E-mail: 569340315@qq.com

*通信作者: 张国斌, 副教授, 研究方向为中药抗炎与免疫调节。

inflammatory cytokines expression may explain the mechanisms of FA in treating gastritis.

Key words: ferulic acid; *Helicobacter pylori*; gastritis; Wnt/ β -catenin signal pathway; inflammatory cytokines

幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 感染被认为是胃癌病理进程的始动因素^[1], *H. pylori* 定植于胃部, 可刺激胃黏膜产生炎性介质, 诱导免疫炎症反应, 导致胃黏膜受损, 极易发展成异型增生等癌变。根除 *H. pylori* 可降低胃肠“炎-癌”转化的发生率, 铋剂四联(铋剂+质子泵抑制剂+2种抗菌药物)是临床较为提倡的根除方案^[2]; 但逐年攀升的 *H. pylori* 耐药率极易导致根治失败、不良反应加重、体内菌群失衡等一系列问题。因此, 当下慢性消化系统疾病防控领域的研究重心, 一方面是合理使用抗菌药物, 另一方面是开拓高效而安全的 *H. pylori* 根除疗法。

阿魏酸属酚类化合物, 提取自当归、川芎、蜂胶等药材, 具有抗氧化和清除自由基、抗血栓形成、解除血管平滑肌痉挛、调节免疫功能等多种药理学活性^[3-5]。近年来有报道表明阿魏酸对 *H. pylori* 有体内外抑制作用, 临床可用于治疗慢性萎缩性胃炎、保护胃黏膜, 同时具备较好的安全性^[6-7]。本研究选取与胃肠癌前病变关系密切的 Wnt/ β 连环蛋白(β -catenin)信号转导通路等指标, 进一步探究阿魏酸对 *H. pylori* 感染致胃炎小鼠的保护作用。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 C57BL/6 小鼠, 雌雄各半, 体质量 15~18 g, 由北京科宇实验动物养殖中心提供, 实验动物生产许可证号 SCXK(京)2018-0010。实验动物操作及相关福利均经河南中医药大学实验动物伦理委员会批准认可(HNZY-271139)。

1.2 药品和试剂

阿魏酸(质量分数 $\geq 98\%$, 货号 1270311, 美国 Sigma-Aldrich 公司), 用 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)配成混悬液; 菌株: *H. pylori* 悉尼株(北京百欧博伟生物技术公司), 细胞毒素相关基因 A 阳性(*cagA*⁺)/空泡变性细胞毒素 A 阳性(*vacA*⁺), 菌液浓度 1.0×10^9 CFU $\cdot$ mL⁻¹; 化学致癌剂: *N*-甲基-*N'*-硝基-*N*-亚硝基胍(MNNG, 上海润成生物科技公司), 以 0.9% 配成质量浓度 100 μ g $\cdot$ mL⁻¹ 的溶液, 避光保存; 铋剂四联药品: 枸橼酸铋钾颗粒(批号 211005, 规格每袋 110 mg, 丽珠集团丽珠制药厂), 奥美拉唑肠溶片(批号 2112079, 规格每片 20 mg, 阿斯利康制药有限公司), 克拉霉素片(批号

27366TF, 规格每片 250 mg, 雅培制药有限公司), 阿莫西林胶囊(批号 0B002102, 规格每粒 500 mg, 联邦制药国际控股公司), 均研磨成粉以 CMC-Na 配成所需浓度; 试剂盒: 快速尿素酶法胃幽门螺杆菌检测试剂盒(北京库尔科技公司); 鼠肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 8(IL-8)ELISA 试剂盒(美国 R&D Systems 公司); Wnt2 多克隆抗体、 β -catenin 多克隆抗体及免疫组织化学试剂盒(美国 Cell Signaling Technology 公司)。

1.3 主要仪器

Axiovert25 型光学显微镜(德国 Carl Zeiss 公司); 753684-F 型恒温恒湿培养箱(美国 Wheaton Science Products 公司); Universal 320R 型高速冷冻离心机(德国 Hettich 公司); VITEK2 型比浊仪(法国 BioMérieux 公司); KD-P 型脱水机、CM1900 型冷冻切片机、EG1160 型石蜡包埋机(德国 Leica 公司); GO 型酶标仪(美国 Molecular Devices 公司); 医学图像分析系统(北京环中睿驰科技公司)。

2 方法

2.1 MNNG 和 *H. pylori* 联合诱导法制备小鼠胃炎模型

参照文献报道^[8-9]方法略有改进, 取避光处理的 MNNG 溶液, 每日给予小鼠不限量饮用, 直至实验结束; 饮用该溶液 2 周后, 各组空腹 12 h, 每只小鼠 ig 0.5 mL NaHCO₃ 溶液(浓度 0.1 mol $\cdot$ L⁻¹), 2 h 后 ig 给予 *H. pylori* 菌液 0.5 mL(浓度 1×10^9 CFU $\cdot$ mL⁻¹); 隔日重复上述操作, 共重复 5 次。2 周后, 随机抽取 3 只动物处死, 剖腹取胃黏膜, 光镜下观察并进行尿素酶试验, 若病理学检查发现胃黏膜中有 *H. pylori* 定植及炎症细胞浸润, 且尿素酶检测阳性, 则确认胃炎模型建立成功。

2.2 分组与给药

将胃炎模型小鼠按随机数字表法分为模型组(ig 等体积溶媒), 阿魏酸高、低剂量(100、50 mg $\cdot$ kg⁻¹)组, 铋剂四联阳性组(枸橼酸铋钾 50 mg $\cdot$ kg⁻¹+奥美拉唑 5 mg $\cdot$ kg⁻¹+克拉霉素 65 mg $\cdot$ kg⁻¹+阿莫西林 250 mg $\cdot$ kg⁻¹), 每组 12 只; 另取常规饲喂的小鼠 12 只, 未诱导胃炎, 作为对照组(ig 等体积溶媒)。各组给药体积 20 mL $\cdot$ kg⁻¹, 每天 1 次, 连续 4 周。

2.3 采集样本

末次给药后, 各组动物空腹 12 h, 麻醉后自腹主

动脉采血,低温 3 000 r·min⁻¹ 下离心 10 min,取血清,用于 ELISA 试验;将小鼠处死,剖腹取胃,沿胃大弯剖开、洗净,取部分胃组织行快速尿素酶试验,部分胃黏膜组织固定于 4% 多聚甲醛行免疫组化试验。

2.4 快速尿素酶法评价 *H. pylori* 定植程度

称取 0.2 g 胃组织,操作按试剂盒说明书进行,将尿素酶试剂的显色评为 4 个等级:—、+、++ 和 +++,以评估 *H. pylori* 在胃组织的定植程度。

2.5 ELISA 法测定血清 TNF- α 、IL-8 水平

按照试剂盒说明书操作步骤,将血清与试剂置于 96 孔板,上酶标仪检测吸光度(*A*)值,并计算 TNF- α 、IL-8 浓度。

2.6 免疫组化法测定胃黏膜 Wnt2、 β -catenin 蛋白表达

按照试剂盒说明书操作步骤,将固定 24 h 的胃黏膜行脱水、包埋、切片、加入抗体、染色等,导入医学图像分析系统,以积分吸光度值表示细胞质或细胞核中 Wnt2、 β -catenin 的阳性表达情况。

2.7 统计学处理

数据资料均导入 SPSS 23.0 软件,计量资料符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分别采用单因素方差分析及 Dunnett 检验分析多组间差异及两两比较;计数资料分别采用 Kruskal-Wallis 秩和检验及 Nemenyi 检验分析多组间差异及两两比较。

3 结果

3.1 各组小鼠 *H. pylori* 定植情况

对照组小鼠胃黏膜未见 *H. pylori* 定植,模型组小鼠除 1 只因严重腹腔并发症而死亡之外,定植率为 100%;经 4 周药物治疗后,阿魏酸高、低剂量组对 *H. pylori* 清除率分别为 67%、64%,*H. pylori* 定植程度显著降低,与模型组相比差异均有统计学意义($P < 0.01, 0.001$)。见表 1。

3.2 各组小鼠血清炎症因子表达情况

对照组小鼠血清 TNF- α 、IL-8 表达水平极低,模型组小鼠血清 TNF- α 、IL-8 水平明显增高,两组间差异均有统计学意义($P < 0.01$);与模型组相比,给药 4 周后各给药组小鼠血清 TNF- α 、IL-8 水平均有明显下调,组间差异均有统计学意义($P < 0.01$)。见图 1。

3.3 各组小鼠胃黏膜 Wnt2、 β -catenin 蛋白表达情况

对照组小鼠胃黏膜 Wnt2、 β -catenin 有少量阳性表达,见于胞浆中;模型组小鼠胃黏膜 Wnt2、 β -catenin 阳性表达明显增多,可见于胞浆和

表 1 阿魏酸对胃炎小鼠胃黏膜 *H. pylori* 定植程度的影响
Table 1 Effect of FA on *H. pylori* colonization in gastric mucosa of mice with gastritis

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	n/只	<i>H. pylori</i> 定植程度				统计学 差异
			—	+	++	+++	
对照	—	12	12	0	0	0	—
模型	—	11	0	2	5	4	###
阿魏酸	50	11	7	2	2	0	**
	100	12	8	3	1	0	***
铋剂四联	—	12	11	1	0	0	***

与对照组比较:### $P < 0.001$;与模型组比较:** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

$P < 0.001$ vs control group; ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group.

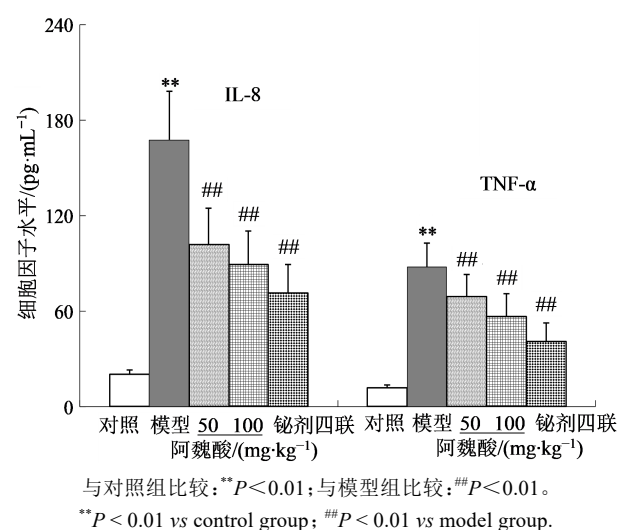


图 1 阿魏酸对胃炎小鼠血清炎症因子水平的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 11$ 或 12)

Fig. 1 Effect of FA on levels of TNF- α and IL-8 in serum of mice with gastritis ($\bar{x} \pm s$, $n = 11$ or 12)

细胞核中,与对照组比较其吸光度值显著增加($P < 0.01$);给药 4 周后,各给药组胃黏膜 Wnt2、 β -catenin 阳性细胞有不同程度的染色变浅、数量变少现象,阿魏酸高、低剂量组吸光度值与模型组比较均显著降低($P < 0.01$),且效果优于阳性对照组。见图 2、3。

4 讨论

H. pylori 感染是临床常见病,我国半数以上人群体内存在 *H. pylori* 感染^[2]。*H. pylori* 已被 WHO 国际癌症研究机构列为 I 类致癌原,根除 *H. pylori* 则是降低胃癌及癌前病变发生风险的必要手段。据报道,*H. pylori* 单用于实验动物致其癌变的成功率不高,联合化学致癌剂则更易制成合并癌前病变的胃炎模型^[9-10];因而,本研究采用 *H. pylori* 协同 MNNG 诱导的方法造模,结果中胃黏膜病理改变和

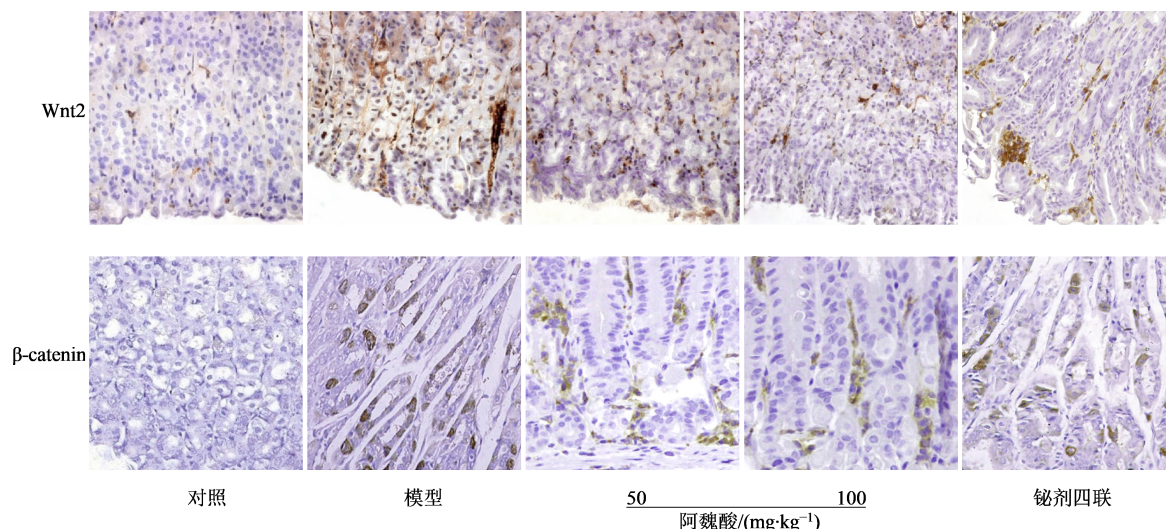
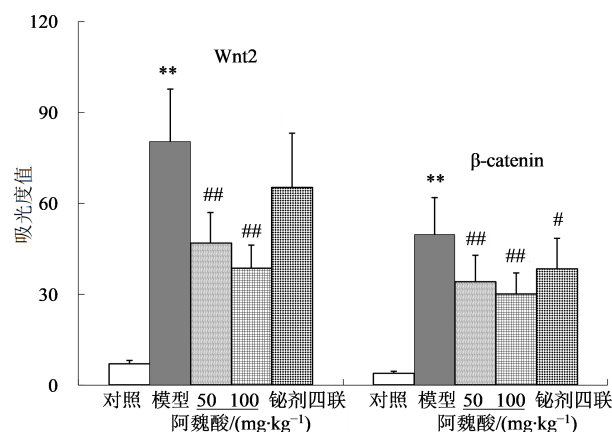


图2 各组小鼠胃黏膜免疫组化图(×200)

Fig. 2 Representative immunohistochemical images of gastric mucosa of mice in each group (×200)



与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。

** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.

图3 阿魏酸对胃炎小鼠胃黏膜 Wnt2、β-catenin 蛋白表达量的影响($\bar{x} \pm s$, $n=11$ 或 12)

Fig. 3 Effect of FA on Wnt2 and β-catenin protein expression in gastric mucosa of mice with gastritis ($\bar{x} \pm s$, $n=11$ or 12)

H. pylori 定植情况印证了小鼠胃炎模型的建立是成功的;阿魏酸给药4周后对胃炎小鼠的 *H. pylori* 清除率达到60%以上, Al-Rajhi 等^[6]应用分子对接技术,表明阿魏酸可能是通过抑制 *H. pylori* 的 4HI0 蛋白酶发挥其抗菌作用。

慢性炎症是肿瘤的“温床”,胃肠道持续性的炎症微环境可触发黏膜基因突变,进而导致癌变的发生和发展。TNF-α 是炎症进程中出现最早、最重要的促炎介质,目前认为 *H. pylori* 感染后可通过脂多糖及非脂多糖依赖的方式激活机体单核/巨噬细胞分泌 TNF-α^[11];上调的 TNF-α 可诱导其他炎性介质和黏附分子的分泌,共同构成胃黏膜炎性微环境和炎症因子网络增强系统,进而增加胃黏膜细胞的恶

变可能性。IL-8 是一种强大的炎性细胞趋化剂,可招募大量的单核细胞、中性粒细胞等迁移到胃黏膜等感染部位,导致炎症连锁反应及黏膜组织受损,进而参与细胞恶变的发生和肿瘤的形成^[12]。据报道, *H. pylori* 感染患者血清中 TNF-α、IL-8 水平与其慢性胃炎的严重程度密切相关^[13],采取拮抗 TNF-α 的治疗手段可有效防止胃黏膜损伤^[14]。本研究中,模型组小鼠血清 TNF-α、IL-8 处于高水平,说明 *H. pylori* 协同 MNNG 诱导的胃炎伴有炎症因子的高表达和持续的炎症反应,这与上述报道的结果相似;经4周治疗后,各给药组小鼠血清 TNF-α、IL-8 水平均有明显降低,提示阿魏酸可通过下调炎症因子的高表达,减少中性粒细胞等炎症细胞的浸润,改善胃黏膜的炎症程度,有助于维持胃组织内环境稳态,延缓细胞恶变的发生发展。Ermis 等^[15]研究表明,阿魏酸通过抑制 TNF-α、IL-1β、IL-6 等炎症因子水平,发挥抗炎活性,对吡哆美辛所致胃溃疡大鼠具有胃黏膜保护作用。

有研究证实,调控胚胎发育及细胞增殖的 Wnt/β-catenin 信号转导通路的异常活化与胃肠肿瘤的发生发展进程有紧密关联。正常情况下,体内 Wnt 信号处于静息状态,β-catenin 在胃黏膜组织中维持低表达;当 *H. pylori* 感染后,定植于胃肠道的 *H. pylori* 会释放肿瘤坏死因子诱导蛋白(TIP),并以 *cagA* 蛋白依赖的方式激活 Wnt/β-catenin 信号转导通路,进而诱导胃肠上皮细胞发生异常增殖并向间质转化,即癌前病变状态^[16]。因此,阻断 Wnt/β-catenin 信号转导通路被认为是胃肠肿瘤的有效治疗手段^[17]。Hung 等^[18]研究表明, *H. pylori* 感染并发生癌前病变

的患者,其胃肠化生组织中 β -catenin呈现高表达;根除*H. pylori*后,患者Wnt/ β -catenin信号转导通路的表达依然与胃肠化生程度有一定关联。本研究中,*H. pylori*协同MNNG诱导的胃炎模型小鼠胃黏膜中Wnt2、 β -catenin的蛋白表达相比正常小鼠有明显增强,提示Wnt/ β -catenin信号转导通路存在异常活化并参与胃炎的病理进程;经4周药物ig治疗后,阿魏酸高、低剂量组可明显下调胃炎小鼠胃黏膜中Wnt2、 β -catenin的蛋白表达,提示阿魏酸可抑制Wnt/ β -catenin信号转导通路的异常活化,阻止胃黏膜细胞进入癌前病变状态如不典型增生、上皮化生等。除此之外,细胞因子TNF- α 、IL-8亦与Wnt/ β -catenin信号转导通路相互衔接:大量分泌的IL-8可诱导Wnt2蛋白的高表达,过量的TNF- α 则可直接激活作为其下游靶点的Wnt/ β -catenin信号转导通路^[19];因而,阿魏酸抑制Wnt/ β -catenin信号转导通路的作用是否与TNF- α 、IL-8等相关联有待进一步研究。

本研究印证了Wnt/ β -catenin信号转导通路在*H. pylori*协同MNNG诱导胃炎中的作用,探讨了阿魏酸对*H. pylori*性胃症的干预效果,表明阿魏酸具有减轻*H. pylori*定植程度、减轻胃黏膜炎症反应等作用,其作用机制与抑制Wnt/ β -catenin信号通路的异常活化有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the maastricht V/florence consensus report [J]. Gut, 2017, 66 (1): 6-30.
- [2] 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 等. 中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019年, 上海) [J]. 中华消化杂志, 2019, 39(5): 310-316.
National Clinical Medical Research Center for Digestive Diseases, National Alliance of Early Gastrointestinal Cancer Prevention and Treatment Centers, *Helicobacter pylori* Group of the Digestive Disease Branch of the Chinese Medical Association, et al. Expert consensus on *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer prevention and control in China (Shanghai, 2019) [J]. Chin J Dig, 2019, 39(5): 310-316.
- [3] Dong X Y, Huang R. Ferulic acid: An extraordinarily neuroprotective phenolic acid with anti-depressive properties [J]. Phytomedicine, 2022, 105: 154355.
- [4] Xu R, Xu J, Li Y C, et al. Integrated chemical and transcriptomic analyses unveils synthetic characteristics of different medicinal root parts of *Angelica sinensis* [J]. Chin Herb Med, 2020, 12(1): 19-28.
- [5] 王立霞, 王枫, 陈欣, 等. 阿魏酸钠的心脑血管药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(3): 772-777.
Wang L x, Wang F, Chen X, et al. Pharmacological research progress of sodium ferulate in cardio-cerebral vascular disease [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50 (3): 772-777.
- [6] Al-Rajhi A M H, Qanash H, Bazaid A S, et al. Pharmacological evaluation of *Acacia nilotica* flower extract against *Helicobacter pylori* and human hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in silico* [J]. J Funct Biomater, 2023, 14(4): 237.
- [7] 蒋淑英. 阿魏酸钠治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效 [J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(13): 137-138.
Jiang S Y. Clinical efficacy of sodium ferulate in the treatment of chronic atrophic gastritis [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2010, 4(13): 137-138.
- [8] Wei X, Feng X P, Wang L Y, et al. Improved method for inducing chronic atrophic gastritis in mice [J]. World J Gastrointest Oncol, 2019, 11(12): 1115-1125.
- [9] 刘培文, 陆敏强, 何占坤, 等. 百秋李醇对幽门螺杆菌致小鼠胃炎的保护作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42 (1): 19-23, 28.
Liu P W, Lu M Q, He Z K, et al. Protective effects of patchouli alcohol on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in mice [J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(1): 19-23, 28.
- [10] Lin L, Wei H L, Yi J, et al. Chronic CagA-positive *Helicobacter pylori* infection with MNNG stimulation synergistically induces mesenchymal and cancer stem cell-like properties in gastric mucosal epithelial cells [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(10): 17635-17649.
- [11] Suganuma M, Watanabe T, Sueoka E, et al. Role of TNF- α -inducing protein secreted by *Helicobacter pylori* as a tumor promoter in gastric cancer and emerging preventive strategies [J]. Toxins, 2021, 13(3): 181.
- [12] Outlioua A, Badre W, Desterke C, et al. Gastric IL-1 β , IL-8, and IL-17A expression in Moroccan patients infected with *Helicobacter pylori* may be a predictive signature of severe pathological stages [J]. Cytokine, 2020, 126: 154893.
- [13] 郝婷婷, 马晓鹏, 温彦丽, 等. 幽门螺杆菌感染慢性胃炎患者血清TNF- α 、IL-8和VEGF水平及其与胃炎严重程度的相关性研究 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(7): 769-772.

- Hao T T, Ma X P, Wen Y L, et al. Serum TNF- α , IL-8, VEGF levels and their association with degree of gastritis in chronic gastritis patients with *Helicobacter pylori* infection [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2016, 25(7): 769-772.
- [14] Bounder G, Jouimyi M R, Boura H, et al. Associations of the-238(G/A) and-308(G/A) TNF- α promoter polymorphisms and TNF- α serum levels with the susceptibility to gastric precancerous lesions and gastric cancer related to *Helicobacter pylori* infection in a Moroccan population [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(6): 1623-1629.
- [15] Ermis A, Aritici Colak G, Acikel-Elmas M, et al. Ferulic acid treats gastric ulcer via suppressing oxidative stress and inflammation [J]. Life, 2023, 13(2): 388.
- [16] Song Y, Liu G, Liu S, et al. *Helicobacter pylori* upregulates TRPC6 via Wnt/ β -catenin signaling to promote gastric cancer migration and invasion [J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 5269-5279.
- [17] 任红艳, 李士新, 张梅, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路和消化系肿瘤的相关性研究 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(6): 718-720.
- Ren H Y, Li S X, Zhang M, et al. Relationship between Wnt/ β -catenin signaling pathway and tumor of digestive system [J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2014, 23(6): 718-720.
- [18] Hung K H, Wu J J, Yang H B, et al. Host Wnt/beta-catenin pathway triggered by *Helicobacter pylori* correlates with regression of gastric intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication [J]. J Med Microbiol, 2009, 58(Pt 5): 567-576.
- [19] 魏笑, 李昕, 孔飞飞, 等. TNF- α 激活 Wnt 信号通路促进人结肠癌干细胞侵袭 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(11): 982-988.
- Wei X, Li X, Kong F F, et al. TNF- α activates Wnt signaling pathway to promote the invasion of human colon cancer stem cells [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2018, 34(11): 982-988.

【责任编辑 兰新新】