

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.01.001

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220811.1507.002.html\(2022-08-12\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220811.1507.002.html(2022-08-12))

## 安胃汤对慢性萎缩性胃炎大鼠 YTHDF1 和 YTHDF2 表达的影响\*

张帆<sup>1</sup>, 唐友明<sup>2</sup>, 郑景辉<sup>2</sup>, 林寿宁<sup>2</sup>, 朱永革<sup>2△</sup>

(1. 广西中医药大学, 南宁 530000; 2. 广西中医药大学附属瑞康临床医学院, 南宁 530002)

**[摘要]** **目的** 探讨安胃汤对慢性萎缩性胃炎(CAG)大鼠中 m6A 甲基化相关识别蛋白[YTH 结构域 N6-甲基腺嘌呤 RNA 结合蛋白 1(YTHDF1)、YTH 结构域 N6-甲基腺嘌呤 RNA 结合蛋白 2(YTHDF2)]表达的影响。**方法** 采用脱氧胆酸钠和氨水联合饥饿失常饮食控制法建立 CAG 大鼠模型,造模成功后随机分为阴性对照组,安胃汤高、中、低剂量组和阳性对照组;正常组正常饲养。安胃汤高、中、低剂量组给药剂量分别为 20.6 g/kg、10.3 g/kg、5.15 g/kg,阳性对照组给予剂量为 4.43 g/kg 的胃复春混悬液,正常组与阴性对照组给予等体积的蒸馏水。采用 HE 染色法观察大鼠胃组织病理变化情况,实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 YTHDF1、YTHDF2 mRNA 表达,Western blot 检测 YTHDF1、YTHDF2 蛋白表达。**结果** 与正常组比较,阴性对照组大鼠胃组织 YTHDF1、YTHDF2 mRNA 和蛋白表达明显升高( $P < 0.05$ ),大鼠胃组织发生炎性病变。与阴性对照组比较,高剂量组 YTHDF1、YTHDF2 mRNA 和蛋白表达明显降低( $P < 0.05$ ),大鼠胃组织病理学改善,且各项指标变化与安胃汤剂量呈依赖性。**结论** 安胃汤能够修复 CAG 大鼠胃黏膜损伤,改善胃功能,抑制病理进展,可能与调节 YTHDF1、YTHDF2 表达有关。

**[关键词]** 安胃汤;慢性萎缩性胃炎;YTH 结构域 N6-甲基腺嘌呤 RNA 结合蛋白 1;YTH 结构域 N6-甲基腺嘌呤 RNA 结合蛋白 2

**[中图法分类号]** R573.3+2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)01-0001-05

## Effect of Anwei Decoction on YTHDF1 and YTHDF2 expression of chronic atrophic gastritis rats\*

ZHANG Fan<sup>1</sup>, TANG Youming<sup>2</sup>, ZHENG Jinghui<sup>2</sup>, LIN Shouning<sup>2</sup>, ZHU Yongping<sup>2△</sup>

(1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000, China;

2. Affiliated Ruikang Clinical Medical College, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530002, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of Anwei Decoction on m6A methylation-related recognition protein YTH domain N6-methyladenine RNA-binding protein 1 (YTHDF1) and YTH domain N6-methyladenine RNA-binding protein 2 (YTHDF2) expression in chronic atrophic gastritis (CAG) rats. **Methods** The rat model of CAG was established by sodium deoxycholate and ammonia water combined with hunger and satiety disorder diet control method. After successfully modeling, the rats were randomly divided into the negative control group, Anwei Decoction high, middle and low doses groups and positive control group. The normal group was fed normally. The Anwei Decoction high, middle and low doses groups were given the drug amounts of 20.6 g/kg, 10.3 g/kg, 5.15 g/kg respectively. The positive control group was given Weifuchun suspension by a dose of 4.43 g/kg, and the normal group and negative control group were given the same volume of distilled water. The HE staining was used to observe the pathological changes of rat gastric tissue, the real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the mRNA expression of YTHDF1 and YTHDF2, and Western blot was used to detect the protein expression of YTHDF1 and YTHDF2. **Results** Compared with the normal group, the expression levels of YTHDF1, YTHDF2 mRNA and protein in

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81860843);广西一流学科建设开放课题自然科学研究项目(2019XK165);广西中医药大学研究生教育创新计划项目(YCXJ2021095)。 作者简介:张帆(1996-),硕士,主要从事消化系统疾病的中西医结合诊治研究。 △ 通信作者, E-mail: 529090217@qq.com。

the gastric tissue of the negative control group were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the gastric tissue of the rats had inflammatory changes; compared with the negative control group, the expressions of YTHDF1 and YTHDF2 mRNA and protein in the high dose group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the histopathology lesions of the rat stomach was improved, and the change of each index was dependent on the dose of Anwei Decoction. **Conclusion** Anwei Decoction could repair the gastric mucosal injury in rats with CAG, improve the gastric function, and inhibit the pathological progression of CAG, which may be related to regulate the expression levels of YTHDF1 and YTHDF2.

**[Key words]** Anwei Decoction; chronic atrophic gastritis; YTH domain N6-methyladenine RNA-binding protein 1; YTH domain N6-methyladenine RNA-binding protein 2

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是以胃黏膜上皮和腺体萎缩, 黏膜变薄, 黏膜肌层增厚为特征的一种常见消化系统疾病<sup>[1-2]</sup>, 其已被世界卫生组织列为癌前疾病, 癌变率 0.5% ~ 1.0%<sup>[3-4]</sup>。随着现代中医药的进步, 学者们从中药单体及复方治疗 CAG 进行各类研究<sup>[5-6]</sup>。近年来发现 YTH 结构域 N6-甲基腺嘌呤 RNA 结合蛋白 1 (YTHDF1)、YTH 结构域 N6-甲基腺嘌呤 RNA 结合蛋白 2 (YTHDF2) 在各类癌症细胞中均有表达, 对于癌细胞的迁移、增殖等都起到关键作用。敲低 YTHDF1、YTHDF2 表达后, 能够抑制胃癌细胞增殖并促进细胞凋亡的发生<sup>[7]</sup>。课题组经过十几年的研究探索, 证实安胃汤对 CAG 的疗效较好<sup>[8-9]</sup>。m6A“阅读者”(reader)负责识别 m6A 位点, 在 RNA 修饰中起到关键作用<sup>[10-12]</sup>。本研究以 CAG 大鼠为模型, 观察安胃汤对 YTHDF1、YTHDF2 表达的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

SD 大鼠, 雄性, SPF 级, 体重 (110 ± 10) g, 购自湖南莱克景达实验动物有限公司, 饲养于广西中医药大学实验动物中心, 动物使用许可证号: SYXK 桂 2019-0001, 经广西中医药大学动物福利伦理委员会批准 (DW20190310-045)。安胃汤: 半夏 13 g, 黄连 5 g, 干姜 5 g, 乌药 7 g, 丹参 15 g, 百合 20 g, 白芍 20 g, 薏苡仁 10 g, 炙甘草 5 g, 由广西中医药大学附属瑞康医院药剂科鉴定。阳性对照药物胃复春片 (购自杭州胡庆余堂药业有限公司), 每片 0.359 g。

### 1.2 主要仪器和试剂

Infinite M200 PRO 型全波长多功能酶标仪购自瑞士 Tecan 公司; ChemiDoc MP 全能型成像分析系统购自美国 Bio-Rad 公司; 罗氏 Light cycler 96 型荧光定量 PCR 仪购自瑞士 Roche 公司。造模剂脱氧胆酸钠 (批号: SLBZ6975) 和氨水 (批号: SHBK0854) 均购自美国 Sigma Aldrich 公司。广谱磷酸酶抑制剂混合物 (批号: 15J09A83)、增强型 RIPA 裂解液 (批号: 14I03A02)、BCA 蛋白定量试剂盒 (批号: 14G08A460)、特超敏 ECL 化学发光即用型底物 (批

号: #1927c03) 均购自武汉博士德生物工程有限公司; SYBR qPCR Master Mix (批号: 7E342F9)、RT Super Mix for qPCR (批号: 7E352K9)、RNA-easy TM Isolation Reagent (批号: 7E303H9) 均购自南京诺唯赞生物技术股份有限公司; 兔抗鼠 YTHDF1 抗体 (批号: GR3267175-6) 购自英国 Abcam 公司, 兔抗鼠 YTHDF2 抗体 (批号: 1#80014S) 购自美国 Cell Signaling Technology 公司, 兔抗鼠 GAPDH 抗体 (批号: 00078427) 购自武汉三鹰技术有限公司。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 实验动物模型建立

SPF 级 SD 大鼠 72 只, 造模组大鼠从造模第 1 天开始 0.5 g/L 氨水和 20 mmol/L 脱氧胆酸钠溶液交替自由饮用, 每天 1 次, 饥饱失常喂养, 共持续 16 周<sup>[13]</sup>; 正常组正常饲养。

#### 1.3.2 分组及给药方法

确认病理模型构建成功后将 CAG 大鼠分为阴性对照组、安胃汤高剂量组、安胃汤中剂量组、安胃汤低剂量组、阳性对照组。参照《药理实验方法学》中标准动物的等效剂量折算系数法计算给药剂量, 安胃汤高、中、低剂量组安胃汤给药剂量分别为 20.6 g/kg、10.3 g/kg、5.15 g/kg (成人临床剂量的 12、6、3 倍), 胃复春混悬液<sup>[14]</sup>给药作阳性对照, 剂量为 4.43 g/kg, 每天灌胃 1 次, 连续灌胃 28 d, 正常组与阴性对照组给予等体积的蒸馏水。

#### 1.3.3 样本采集与病理检测

各组药物干预处理后, 禁食 24 h, 将大鼠用 10% 水合氯醛按体重 0.3 mL/100 g 麻醉, 剖腹取全胃, 沿胃大弯剪开, 并向胃窦近幽门口至胃大弯方向取 1.0 cm × 1.0 cm × 0.5 cm 胃组织。通过 HE 法染色处理后在高倍镜下观察炎性细胞浸润、腺体数量、上皮细胞形态等病理情况。

#### 1.3.4 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测大鼠 YTHDF1、YTHDF2 mRNA 表达

提取研磨后的大鼠胃组织总 RNA, 将 RNA 逆转录合成 cDNA。稀释后取 2.5 μmol/L 基因引物进行 qRT-PCR, 以 GAPDH 为内参, 反应配置体系共 20

$\mu\text{L}$ 。PCR 反应体系溶液为  $2 \times \text{ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix } 10.0 \mu\text{L}$ ，正向引物 ( $10 \text{ mmol/L}$ )  $0.4 \mu\text{L}$ ，反向引物 ( $10 \text{ mmol/L}$ )  $0.4 \mu\text{L}$ ，Template DNA/cDNA  $5 \mu\text{L}$ ，最后加入 RNase Free ddH<sub>2</sub>O 至总体积为  $20 \mu\text{L}$ 。PCR 反应条件：预变性 ( $1$  个循环  $95 \text{ }^\circ\text{C } 30 \text{ s}$ )；循环反应 ( $40$  个循环  $95 \text{ }^\circ\text{C } 3 \sim 10 \text{ s}$ ， $60 \text{ }^\circ\text{C } 10 \sim 30 \text{ s}$ )；溶解曲线 ( $1$  个循环  $95 \text{ }^\circ\text{C } 15 \text{ s}$ ， $60 \text{ }^\circ\text{C } 60 \text{ s}$ ， $95 \text{ }^\circ\text{C } 15 \text{ s}$ )。扩增  $40$  个循环后计算 Ct 值，以  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  计算目的基因的相对表达量。基因引物序列见表 1。

表 1 基因引物序列

基因	引物序列(5'-3')	产物大小 (bp)
YTHDF1		
正向	TGACAATGACTTTGAGCCCTACC	127
反向	CTCGCTGAGGGAGTAAGGAAAT	
YTHDF2		
正向	CGAACCTTACTTGAGCCACAG	140
反向	TGTCACCTCCAGTAGACCAAGC	

1.3.5 Western blot 检测大鼠 YTHDF1、YTHDF2 蛋白表达

将 RIPA 裂解液与研磨后的胃组织混合并离心取上清液，按照蛋白浓度加入适量缓冲液，电泳分离蛋白后利用 PVDF 膜形成蛋白印迹，5% BSA 封闭蛋

白空隙。分别用 YTHDF1 和 YTHDF2 抗体  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  孵育过夜特异性识别目的蛋白， $25 \text{ }^\circ\text{C}$  孵育二抗催化显色剂。最后使用 ECL 发光剂显色，凝胶全能型成像分析系统成像拍照，以目的条带与内参 GAPDH 条带的比值作为相对定量，分析各样品中目标蛋白表达的差别。

1.4 统计学处理

采用 SPSS23.0 统计软件进行分析。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，两两比较采用 LSD-*t* 检验，以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠胃组织病理检测情况

正常组胃黏膜组织各层结构完整，胃底腺组织较多且排列规整，无萎缩、中性粒细胞浸润、肠上皮化生等组织学的胃炎状态；阴性对照组大鼠的胃黏膜固有层可见炎症细胞浸润，胃底固有腺体组织因萎缩导致数目、体积明显减少，透见网状、树枝状血管，排列不规则；安胃汤高剂量组慢性炎症细胞浸润明显减少，与阴性对照组相比，胃底腺体组织明显增多，排列规整，萎缩有明显改善；安胃汤中剂量组可见炎症细胞浸润有改善倾向，虽可见胃底腺组织，但量少，结构排列较为规则，仍可见萎缩表现；安胃汤低剂量组固有腺体减少，黏膜固有层可见炎症细胞浸润；阳性对照组胃黏膜组织各层结构较为整齐，固有层腺体排列较为紧密规则，见图 1。

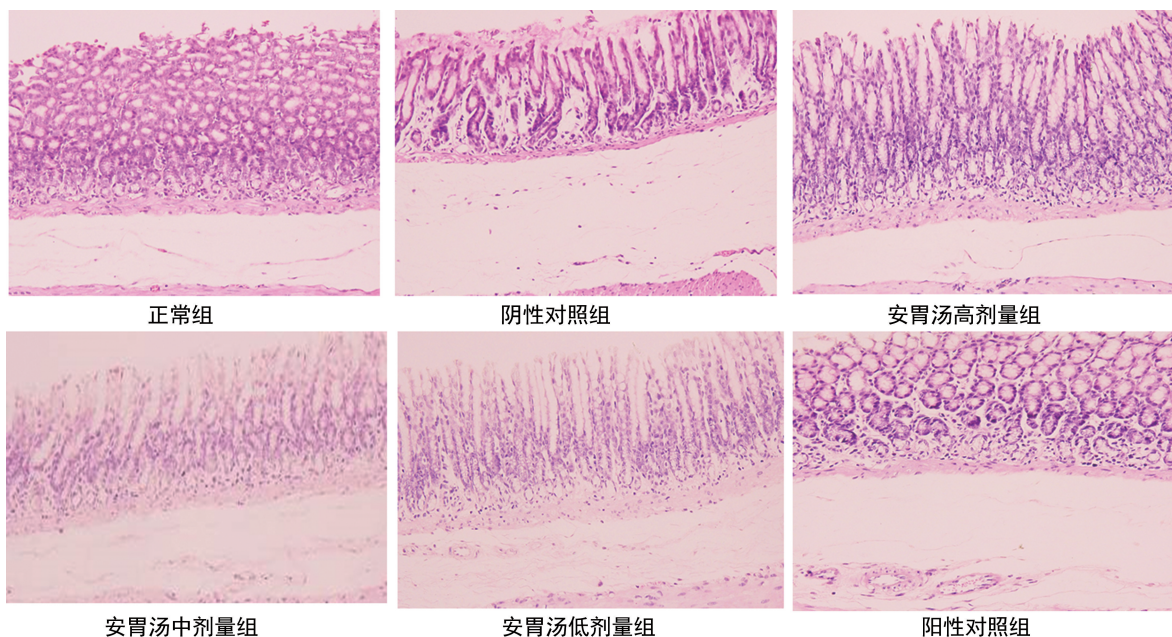


图 1 各组大鼠胃组织病理染色光镜观察图(HE 染色,  $\times 200$ )

2.2 各组大鼠胃组织 YTHDF1、YTHDF2 mRNA 表达比较

与正常组比较，阴性对照组大鼠胃组织 YTH-

DF1、YTHDF2 mRNA 表达明显升高 ( $P < 0.05$ )；与阴性对照组比较，安胃汤高剂量组、中剂量组及阳性对照组大鼠胃组织 YTHDF1、YTHDF2 mRNA 表达



明显降低( $P < 0.05$ ),且呈剂量依赖性,见表 2。

表 2 各组大鼠胃组织 YTHDF1 和 YTHDF2 mRNA 表达比较( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	YTHDF1	YTHDF2
正常组	0.976 7 ± 0.051 3	0.966 7 ± 0.032 2
阴性对照组	1.857 0 ± 0.030 0 <sup>#</sup>	2.439 6 ± 0.040 6 <sup>#</sup>
安胃汤高剂量	0.943 3 ± 0.020 8 <sup>*</sup>	0.646 5 ± 0.037 9 <sup>*</sup>
安胃汤中剂量	0.550 0 ± 0.040 0 <sup>*</sup>	0.770 3 ± 0.035 9 <sup>*</sup>
安胃汤低剂量	1.563 3 ± 0.025 2	2.359 8 ± 0.036 2
阳性对照组	0.936 7 ± 0.035 1 <sup>*</sup>	1.265 0 ± 0.045 0 <sup>*</sup>

<sup>#</sup>:  $P < 0.05$ ,与正常组比较; <sup>\*</sup>:  $P < 0.05$ ,与阴性对照组比较。

### 2.3 各组大鼠胃组织 YTHDF1 和 YTHDF2 蛋白表达比较

与正常组比较,阴性对照组大鼠胃组织 YTHDF1、YTHDF2 蛋白表达明显升高( $P < 0.05$ )。与阴性对照组比较,安胃汤高剂量组、中剂量组和阳性对照组 YTHDF1、YTHDF2 蛋白表达明显降低,呈剂量依赖性,见图 2 和表 3。

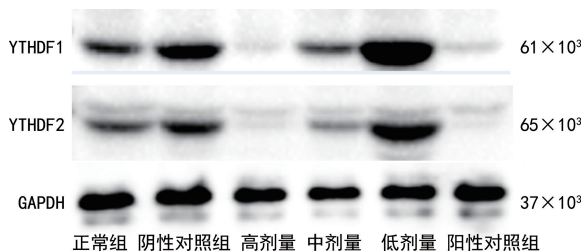


图 2 各组大鼠胃组织 YTHDF1、YTHDF2 蛋白印迹图

表 3 各组大鼠胃组织 YTHDF1 和 YTHDF2 蛋白表达比较( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	YTHDF1	YTHDF2
正常组	0.607 3 ± 0.009 9	0.811 3 ± 0.021 6
阴性对照组	1.003 4 ± 0.004 5 <sup>#</sup>	1.013 1 ± 0.035 7 <sup>#</sup>
安胃汤高剂量	0.149 8 ± 0.007 5 <sup>*</sup>	0.212 5 ± 0.015 2 <sup>*</sup>
安胃汤中剂量	0.647 2 ± 0.127 5 <sup>*</sup>	0.568 0 ± 0.029 5 <sup>*</sup>
安胃汤低剂量	1.333 1 ± 0.005 1	1.277 8 ± 0.012 8
阳性对照组	0.127 0 ± 0.006 5 <sup>*</sup>	0.931 3 ± 0.008 9 <sup>*</sup>

<sup>#</sup>:  $P < 0.05$ ,与正常组比较; <sup>\*</sup>:  $P < 0.05$ ,与阴性对照组比较。

### 3 讨论

m6A 甲基化在 CAG 治疗应用研究较少。很多恶性肿瘤都会伴随表观遗传异常,异常表达的相关基因很有可能作为 CAG 早期诊断及预后的标志物新靶点<sup>[15]</sup>。在 m6A 调控网络中,无论癌细胞和正常组织都存在变化趋势,说明 m6A 甲基化这一重要的表观遗传学修饰可能在炎癌转变中密切相关。研究发现 YTHDF1 和 YTHDF2 作为 m6A 甲基化中的识别蛋白,在影响基因水平方面扮演重要角色,YTH 结构域蛋白中影响明显<sup>[16-18]</sup>。

本实验研究发现,与正常组比较,阴性对照组的 YTHDF1 和 YTHDF2 mRNA 和蛋白表达明显升高( $P < 0.05$ );而与阴性对照组比较,安胃汤高剂量组、中剂量组的 YTHDF1 和 YTHDF2 mRNA 和蛋白表达均明显下降( $P < 0.05$ )。

YTHDF2 可靶向影响 mRNA 的定位,RNA 结合蛋白(RBPs)可以调节炎症基因 mRNA 转录物的稳定性,激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路,从而促进促炎细胞因子的表达,参与炎症过程的调节<sup>[19]</sup>。实验研究发现,通过下调 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路,可明显改善胃组织萎缩,减轻黏膜炎性反应<sup>[20-22]</sup>,抑制癌前病变<sup>[23-24]</sup>。对于通过影响 YTHDF2 表达改善 CAG 的炎症具有理论指导意义。

YTHDF1 通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路在细胞自我更新和分化中发挥重要的致癌作用,可增强肿瘤 M1 巨噬细胞极化和 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润,同时增强 PD-L1 免疫抑制剂的作用<sup>[25-26]</sup>。Wnt 拮抗基因高甲基化状态可能与 CAG 的发生相关<sup>[27-28]</sup>。有研究表明 Wnt 参加了炎癌转变的发生过程,是促癌进程的关键基因<sup>[29]</sup>。调节 YTHDF1 进而影响 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路改善 CAG 的治疗理念值得进一步探索。

综上所述,安胃汤高剂量可以降低 CAG 大鼠胃组织中 YTHDF1、YTHDF2 mRNA 和蛋白表达,修复 CAG 大鼠胃黏膜损伤,恢复胃黏膜功能,抑制炎癌转变,可能与调节 YTHDF1 和 YTHDF2 表达有关,具体机制有待进一步研究。

### 参考文献

- [1] SIPPONEN P, MAAROOS H I. Chronic gastritis[J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(6): 657-667.
- [2] MARQUES-SILVA L, AREIA M, ELVAS L, et al. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(4): 378-387.
- [3] 李军祥,陈詒,吕宾,等.慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(1):1-8.
- [4] MEHMOOD K, AWAN A A, MUHAMMAD N, et al. Helicobacter pylori prevalence and histopathological findings in dyspeptic patients [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2014, 26(2): 182-185.
- [5] 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.
- [6] 李学军, 吴婧, 陈亮亮, 等. 脾胃培源方对脾胃虚弱型慢性萎缩性胃炎的临床疗效及理化指标的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(7): 541-544.
- [7] 张杰. m6A 甲基化识别蛋白 YTHDF1、YTHDF2 对胃癌细胞的功能探究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [8] 汪波. 安胃汤对慢性萎缩性胃炎大鼠 JAK1/STAT3 信号通路的影响[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2016: 20-35.
- [9] 韦维, 林寿宁, 朱永苹, 等. 安胃汤对慢性萎缩性胃炎模型大鼠 GATA-4、GATA-5、GATA-6 mRNA 表达的影响[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(2): 116-117.
- [10] DOMINISSINI D, MOSHITCH-MOSHKOVITZ S, SCHWARTZ S, et al. Topology of the human and mouse m6A RNA methylomes revealed by m6A-seq[J]. *Nature*, 2012, 485(7397): 201-206.
- [11] WANG X, LU Z, GOMEZ A, et al. N6-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability[J]. *Nature*, 2014, 505(7481): 117-120.
- [12] WANG X, ZHAO B S, ROUNDTREE I A, et al. N(6)-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency[J]. *Cell*, 2015, 161(6): 1388-1399.
- [13] 周瑞东, 徐杉, 龚纯, 等. 安胃汤对慢性萎缩性胃炎大鼠 ULK1 相关自噬蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(7): 74-78, 261-263.
- [14] 韦维, 汪波, 万文雅, 等. 安胃汤干预慢性萎缩性胃炎大鼠 JAK/STAT 信号传导通路的作用机制[J]. 中医药导报, 2017, 23(15): 22-26.
- [15] WANG S, SUN C, LI J, et al. Roles of RNA methylation by means of N6-methyladenosine (m6A) in human cancers[J]. *Cancer Lett*, 2017, 408: 112-120.
- [16] GLOBISCH D, PEARSON D, HIENZSCH D, et al. Systems-based analysis of modified tRNA bases[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2011, 50(41): 9739-9742.
- [17] CANTARA W A, CRAIN P F, JEF R, et al. The RNA modification database, RNAMDB: 2011 update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(Database issue): D195-201.
- [18] HE C. Grand challenge commentary: RNA epigenetics[J]. *Nat Chem Biol*, 2010, 6(12): 863-865.
- [19] ROBINSON M, SHAH P, CUI Y H, et al. The role of dynamic m6A RNA methylation in photobiology[J]. *Photochem Photobiol*, 2019, 95(1): 95-104.
- [20] 朱景茹, 黄婉仪, 杨宗保, 等. 柴芍六君汤对慢性萎缩性胃炎肝郁脾虚证模型大鼠胃黏膜组织 NF- $\kappa$ B、c-Myc、STAT1 表达的影响[J]. 中医杂志, 2021, 62(11): 984-989.
- [21] 林翔英, 黄铭涵, 方文怡, 等. 健脾清化散瘀饮对慢性萎缩性胃炎模型大鼠胃黏膜 TXNDC5、NOX2、NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  表达的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(10): 104-107, 157.
- [22] 李婷, 张宇, 张兆鹏, 等. 胁腹宁颗粒对慢性非萎缩性胃炎大鼠 NF- $\kappa$ B 信号转导通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(11): 2739-2741.
- [23] 魏玥, 杨晋翔, 王再见, 等. 益气化痰解毒法对慢性萎缩性胃炎伴异型增生大鼠 EGFR/MAPK 信号通路的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(2): 95-99.
- [24] 贾庆玲, 王煜姣, 丛军, 等. 基于网络药理学探讨莪术—黄连药对治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制[J]. 山东医药, 2022, 62(2): 18-21.
- [25] BAI Y, YANG C, WU R, et al. YTHDF1 regulates tumorigenicity and cancer stem cell-like activity in human colorectal carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 332.
- [26] VUONG L, KOUVERIANOU E, ROONEY C M, et al. An orally active galectin-3 antagonist inhibits lung adenocarcinoma growth and augments response to PD-L1 blockade[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(7): 1480-1492.
- [27] 陈婉珍, 刘翔, 严展鹏, 等. 慢性萎缩性胃炎大鼠胃组织 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白的表达及意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(36): 3997-4001.
- [28] WANG Z, YE Y, LIU D, et al. Hypermethylation of multiple Wnt antagonist genes in gastric neoplasia: is *H. pylori* infection blasting fuse[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(52): e13734.
- [29] 吕俊慧, 于佳宁, 陈露, 等. 中药萎胃康对慢性萎缩性胃炎大鼠 wnt3 $\alpha$ 、wnt5 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin 蛋白表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(15): 3295-3299.