

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.04.007

· 基础研究 ·

## 健脾复胃颗粒通过 IL-6/JAK/STAT3 轴干预胃癌前病变黏膜损伤及其机制

康菊英<sup>1,2,3</sup>, 关慧颖<sup>4</sup>, 李培润<sup>3</sup>, 张立明<sup>4</sup>, 段永强<sup>5</sup> (1. 中国中医科学院研究生院, 北京 100700; 2. 宁夏回族医药研究所, 宁夏 银川 750021; 3. 宁夏回族自治区中医医院肝胆脾胃病科, 宁夏 银川 750021; 4. 宁夏医科大学药学院, 宁夏 银川 750004; 5. 宁夏医科大学 中医学院, 宁夏 银川 750004)

**[摘要]** **目的:** 探讨健脾复胃颗粒(JPFWG)通过调控 IL-6/JAK/STAT3 信号通路对胃癌前病变(PLGC)大鼠胃黏膜损伤的干预效果及其作用机制。 **方法:** 采用 MNNG 联合复合因素造模法建立 PLGC 模型大鼠, 随机分为 6 组 (20 只/组): 空白组 (未处理)、模型组 (给予生理盐水)、维酶素组 (0.05 g/mL 维酶素)、JPFWG 低剂量组 (JPFWG-L, 0.088 g/mL)、JPFWG 中剂量组 (JPFWG-M, 0.176 g/mL)、JPFWG 高剂量组 (JPFWG-H, 0.351 g/mL)。各治疗组大鼠分别给予相应药物处理 12 周后, 麻醉处死动物并取胃组织标本。采用 H-E 染色法观察胃黏膜的病理变化, 通过免疫组化、qPCR 和 WB 法检测胃黏膜组织中 IL-6 介导的 JAK/STAT3 信号通路相关因子 (包括 IL-6、JAK、STAT3) 及其下游靶基因 c-Myc、cyclin D1 的 mRNA 和蛋白的表达水平。 **结果:** 与模型组相比, 维酶素组和 JPFWG-L、JPFWG-M、JPFWG-H 组大鼠胃黏膜炎性细胞浸润均减少, 病理状态改善以 JPFWG-H 组最明显; IL-6、JAK1、STAT3 蛋白表达显著降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 维酶素组和 JPFWG-H 组大鼠胃黏膜组织中 c-Myc、cyclin D1 的 mRNA 和蛋白表达均显著降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。 **结论:** JPFWG 能够改善 PLGC 大鼠胃黏膜的组织病理变化, 其机制可能是通过调控 IL-6/JAK/STAT3 信号通路, 进而下调 c-Myc、cyclin D1 的表达, 从而阻断炎-癌转化过程。

**[关键词]** 健脾复胃颗粒; 胃癌癌前病变; IL-6/JAK/STAT3 信号通路

**[中图分类号]** R735.2; R730.2; R730.52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)04-0392-06

## The intervention of Jianpifuwei granule on mucosal injury of precancerous lesion of gastric cancer via the IL-6/JAK/STAT3 axis and its mechanisms

KANG Juying<sup>1,2,3</sup>, GUAN Huiying<sup>4</sup>, LI Peirun<sup>3</sup>, ZHANG Liming<sup>4</sup>, DUAN Yongqiang<sup>5</sup> (1. The Graduate School, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Ningxia Hui Medical Research Institute, Yinchuan 750021, Ningxia, China; 3. Department of Spleen and Stomach Diseases, Ningxia Traditional Chinese Medicine Hospital, Yinchuan 750021, Ningxia, China; 4. College of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China; 5. College of Traditional Chinese Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the intervention effect of Jianpifuwei granule (JPFWG) on gastric mucosal injury in rats with precancerous lesions of gastric cancer (PLGC) by regulating the IL-6/JAK/STAT3 signaling pathway and its mechanism. **Methods:** The PLGC model rats were established by MNNG combined with composite factors, and randomly divided into 6 groups (20 rats/group): the blank group (untreated), model group (treated with normal saline), Weimeisu group (0.05 g/mL Weimeisu), JPFWG low-dose group (JPFWG-L, 0.088 g/mL), JPFWG medium-dose group (JPFWG-M, 0.176 g/mL) and JPFWG high-dose group (JPFWG-H, 0.351 g/mL). After being treated with Weimeisu and different doses of JPFWG for 12 weeks, the animals were anesthetized and sacrificed, and the gastric tissues were collected. The pathological changes of gastric mucosa were observed by H-E staining, and the expression levels of IL-6-mediated JAK/STAT3 signaling pathway factors (including IL-6, JAK and STAT3) and the mRNA and proteins of their downstream target genes c-Myc and cyclin D1 in gastric mucosal tissues were detected by immunohistochemistry, qPCR and WB. **Results:** Compared with that in the model group, the gastric mucosal inflammatory cell infiltration was reduced in the Weimeisu group and the low, medium, and high dose groups of JPFWG; pathological condition was improved, most obviously in the high dose group of JPFWG; The protein expressions of IL-6, JAK1 and STAT3 decreased significantly ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The expressions of mRNA and proteins of c-Myc and cyclin D1 in the gastric mucosal tissues of the rats in the Weimeisu group and JPFWG-H group decreased significantly ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** JPFWG can improve the histopathological changes of gastric mucosa in rats with

**[基金项目]** 宁夏回族自治区科技厅自然科学基金(No. 2021AAC03410); 宁夏卫健委课题(No. 2022-NWKY-038)

**[作者简介]** 康菊英(1982—), 女, 硕士, 主任医师, 主要从事中医脾胃病相关临床研究

**[通信作者]** 李培润(扫码获取作者联系方式)



PLGC, and its mechanism may be down-regulating the expressions of c-Myc and cyclin D1 through regulating IL-6/JAK/STAT3 signal pathway, thus blocking inflammation-cancer transformation process.

**[Key words]** Jianpifuwei granule (JPFWG); precancerous lesions of gastric cancer (PLGC); IL-6/JAK/STAT3 signal pathway

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(4): 392-397. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.04.007]

胃癌是临床极其常见的恶性肿瘤之一,中医药在预防其发生发展方面已取得显著成效<sup>[1]</sup>。胃癌前病变( precancerous lesion of gastric cancer, PLGC)是炎性胃黏膜向胃癌发展的关键阶段,阻断或逆转其癌变进程是预防胃癌发生的重要策略。研究<sup>[2]</sup>发现,以健脾活血解毒法为指导的“健脾复胃汤”可以使PLGC在一定程度上得到逆转或消失。健脾复胃颗粒(Jianpifuwei granule, JPFWG)是基于“健脾复胃汤”原方成分与比例制成的院内制剂,已广泛用于慢性萎缩性胃炎及PLGC的治疗10余年,其临床效果显著。网络药理学研究<sup>[3]</sup>表明,JPFWG可通过多成分、多靶点、多途径防治胃癌。在胃癌的发展中,IL-6/JAK/STAT3信号通路处于持续激活状态,从该信号通路入手进行干预治疗,可提前阻断炎-癌转化进程<sup>[4-5]</sup>。本研究基于IL-6介导的JAK/STAT3信号通路导致胃黏膜稳态失衡而引起炎性病变甚至肿瘤发生<sup>[6-9]</sup>的理论,以PLGC模型大鼠为研究对象,通过免疫组化、qPCR和WB法检测IL-6、JAK、STAT3及其下游c-Myc、cyclin D1在胃黏膜组织中的表达水平,应用JPFWG进行干预,揭示PLGC的发生机制及JPFWG的干预效果,为JPFWG临床推广应用提供理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物、中药及主要试剂

体质量200~220 g的SD雄性大鼠由宁夏医科大学动物实验中心提供,实验动物许可证号:SCXK(宁)2020-0001。按照SPF级别大鼠饲养条件,在宁夏医科大学实验动物中心圈舍内饲养。已获得相关伦理委员会许可(伦理审批号:2022-001)。

JPFWG由宁夏中医医院制剂室提供。维酶素片(生产批号:210302,国药准字号:H41024769)购自洛阳伊龙药业有限公司,按照0.05 g/mL配制。Total RNA Kit购自Omega BIO-TEK公司,PrimeScript™ Master Mix、TB Green® Premix Ex Taq™ II (AM111193A)购自TaKaRa公司,全蛋白提取试剂(20230310)、BCA蛋白含量检测试剂盒(20230315-3)购自凯基生物公司,PAGE凝胶制备试剂盒购自雅酶公司,HRP标记的山羊抗兔IgG(H+L)(ZB-2301)购自中杉金桥公司,c-Myc抗体(R22809)和cyclin D1抗体(380999)购自正能生物公司。

### 1.2 PLGC模型大鼠的构建、分组及给药方法

从120只雄性SD大鼠中,随机选取100只大鼠采用复合因素造模法构建PLGC模型。每天任意饮100 mg/L N-甲基-N'-亚硝基-N-亚硝胍(N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, MNNG)溶液,辅助采用饥饱失常,3 d为1个周期,进食2 d,禁食1 d。同时,每5只同笼给予夹尾刺激法<sup>[10]</sup>,持续刺激16周。于实验第16周末随机抽检10只,进行造模鉴定。在光学显微镜下,观察到胃黏膜腺体紊乱,呈不规则形态,伴肠上皮化生或不典型增生等,表明成功建成PLGC大鼠模型。

动物分组及给药方法:随机选取20只大鼠作为空白组,该组大鼠不接受任何处理,进行正常饲养;将造模成功的大鼠按照数字表法随机分为5个实验组,分别为模型组(给予生理盐水)、维酶素组(0.05 g/mL维酶素)、JPFWG低剂量组(JPFWG-L, 0.088 g/mL)、JPFWG中剂量组(JPFWG-M, 0.176 g/mL)和JPFWG高剂量组(JPFWG-H, 0.351 g/mL)。各组均以10 mL/(kg·d<sup>1</sup>)的计量进行灌胃给药,治疗周期为12周。实验药品按照人和大鼠的等效剂量换算(参照人和动物间接体表面积折算的等效剂量比值表)。治疗12周末,腹腔注射麻醉剂处死大鼠,开腹取胃标本,顺次从胃底、胃体、胃窦处取1 cm × 0.5 cm的条状组织,部分标本用4%多聚甲醛溶液固定24 h后,脱水、石蜡包埋,其余组织标本置于低温冰箱中保存。

### 1.3 H-E染色法观察大鼠胃黏膜组织病理变化

选取PLGC模型大鼠的胃黏膜组织蜡块,常规切片、H-E染色后,在光学显微镜下观察各组大鼠胃黏膜组织的病理学变化情况。

### 1.4 免疫组化染色法检测大鼠胃黏膜组织IL-6、JAK1、STAT3蛋白的表达

取各组模型大鼠的胃黏膜组织蜡块,切成4 μm的切片,脱蜡后在梯度乙醇溶液中下行入水。采用热处理法修复抗原,滴加3%的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,室温下作用10 min。加入IL-6(稀释比例为1:300)、JAK1(稀释比例为1:100)、STAT3(稀释比例为1:100)抗体中,4℃下处理过夜。在37℃山羊抗兔二抗(稀释比例为1:1500)中作用30 min,二氨基联苯胺显色,经苏木精复染、脱水、透明、中性树胶封片后,通过光学显微镜观察染色情况。结合细胞染色强度和阳性细胞率进行评分。

### 1.5 qPCR 法检测大鼠胃黏膜组织中 c-Myc、cyclin D1 mRNA 的表达

通过 NCBI 网站查找 c-Myc 和 cyclin D1 基因序列, 根据目的基因物种和实验类型由上海生工生物工程有限公司在线设计和合成。Redzol 法提取大鼠胃黏膜组织的总 RNA, 用 PrimeScript RT Master Mix、Total RNA、RNase-free ddH<sub>2</sub>O 试剂盒将其反转录为 cDNA, 进行 qPCR 反应。PCR 引物序: c-Myc 上游引物为 AGCAGCGACTCTGAAGAAGAACAAG, 下游引物为 GGATGACCCTGACTCGGACCTC; cyclin D1 上游引物为 CGCCCTCCGTTTCTTACTTCAAG, 下游引物为 CCTCGCAGACCTCTAGCATCC; GAPDH 上游引物为 ACGGCAAGTTCAACGGCAG, 下游引物为 CGACATACTCAGCACCAGCATCAC。PCR 反应条件: 95 °C 5 min; 55 °C 30, 72 °C 1 min, 共循环 40 次。采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算目的基因 mRNA 的相对表达量。实验重复 3 次。

### 1.6 WB 法检测大鼠胃黏膜组织中 c-Myc、cyclin D1 的蛋白表达

选取适量胃组织剪碎, 加入含蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的裂解液, 于冷冻研磨仪中研磨 5 次后, 4 °C 条件下以 1 610 × g 的转速离心 10 min, 后取上清液分装在 200 μL 离心管中, 并置于 -80 °C 冰箱中保存。取 20 μL 样品于 96 孔板中, 按照 BCA 试剂盒说明加入工作液。依据蛋白浓度确定 SDS-PAGE 上样量, 电泳后将蛋白质转移到 PVDF 膜上, 后在 5% 脱脂奶粉液封闭膜 1 h, 加入 c-Myc (1:1 000)、cyclin

D1 (1:1 000) 一抗, 4 °C 下处理过夜。清洗后, 在 TBST 稀释的 HRP 标记的山羊抗兔二抗 (1:10 000) 中反应 1 h。洗膜后, 采用 ECL 显影液显色, 通过 Image J 图像处理软件分析蛋白质条带的灰度值。实验重复 3 次。

### 1.7 统计学处理

采用 SPSS 26 和 Prism 9 软件处理与分析所有实验数据。符合正态分布的计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 JPFWG 可显著改善 PLGC 大鼠胃黏膜损伤程度

H-E 染色结果 (图 1) 显示, 空白组大鼠胃黏膜厚度正常, 上皮细胞呈单层柱状, 细胞质透明或呈小空泡状, 与腺管分界清楚, 腺管排列整齐, 大小形状一致。与空白组相比, 模型组大鼠胃黏膜上皮细胞萎缩变薄, 腺体数量减少, 间质内有炎性细胞浸润, 红细胞增多, 腺体结构不规整, 核质比例增大, 个别腺体出现囊状扩张; 与模型组相比, 各治疗组大鼠胃黏膜腺体结构较规则, 炎性细胞浸润减少, 腺体数量逐渐增多, 胃黏膜病理状态有向愈趋势, 其中以 JPFWG-H 组最为明显。结果表明, JPFWG 和维酶素治疗均可对 PLGC 模型大鼠胃黏膜损伤具有修复作用, 尤以 JPFWG-H 组的效果最为显著。

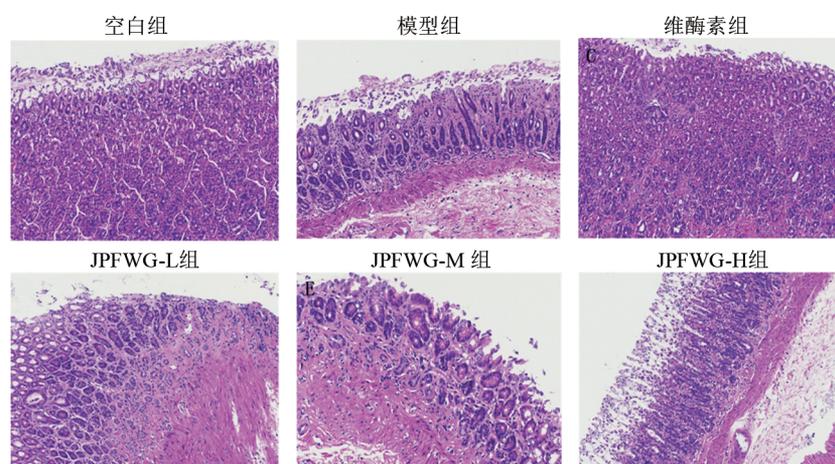


图1 JPFWG和维酶素对胃黏膜组织形态的影响(H-E染色法, ×200)

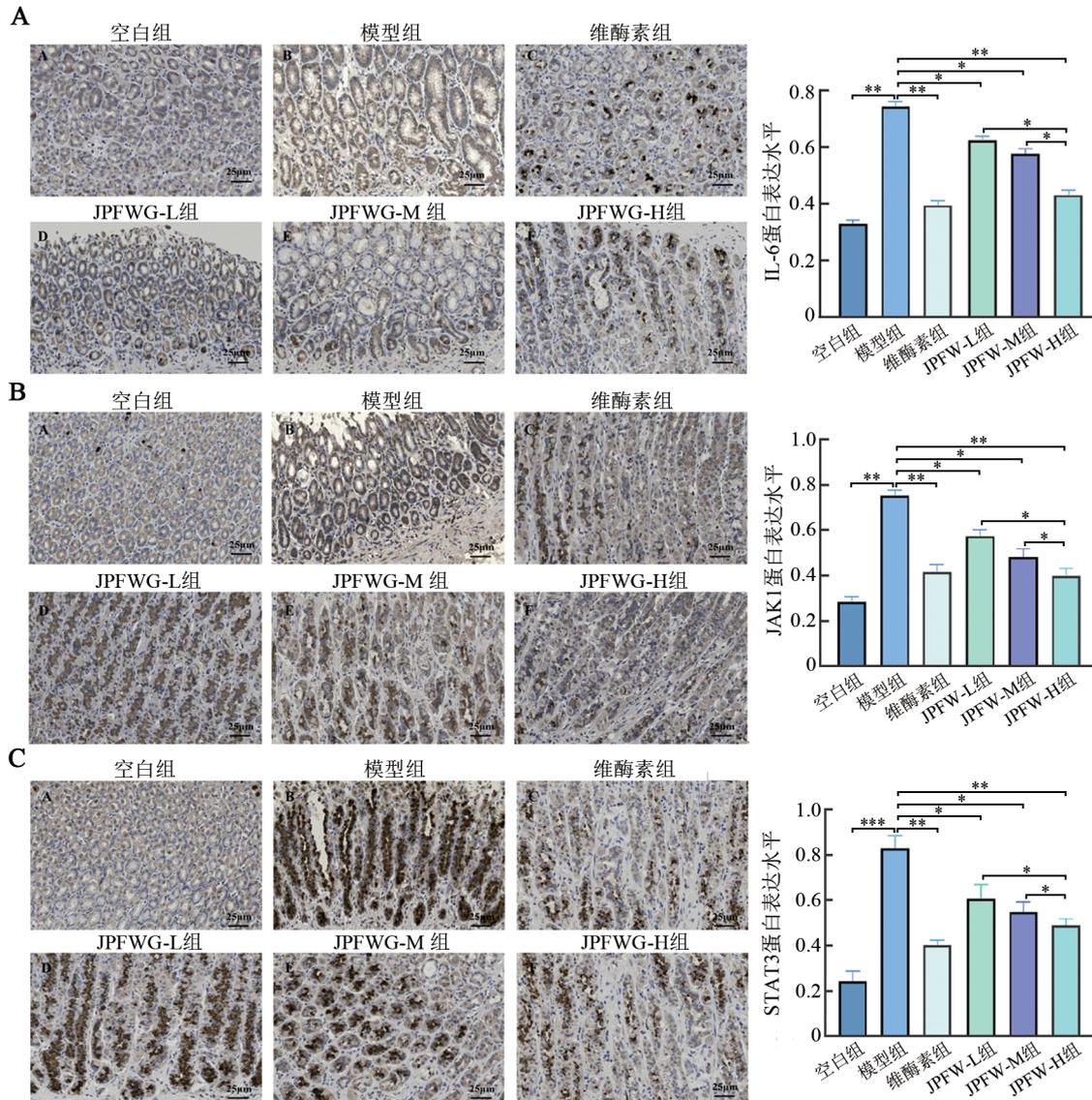
### 2.2 JPFWG 对大鼠胃黏膜组织中 IL-6/JAK/STAT3 通路的影响

免疫组化染色法结果 (图 2) 显示, IL-6、JAK1 和 STAT3 蛋白的阳性表达均为深棕色。空白组大鼠胃黏膜组织中可观察到少量深棕色细胞, 即 IL-6、

JAK1 和 STAT3 蛋白表达均较低; 与空白组相比, 模型组大鼠胃黏膜组织中阳性细胞数量明显增多, IL-6、JAK1 和 STAT3 蛋白表达均显著升高 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.001$ ); 与模型组相比, 维酶素组和 JPFWG-L、JPFWG-M、JPFWG-H 组大鼠胃黏膜组织中阳性细胞

数量均有不同程度的减少, IL-6、JAK1 和 STAT3 蛋白表达均显著降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 以 JPFWG-H 组的治疗效果最为显著 ( $P < 0.01$ )。结果表明,

JPFWG 和维酶素均能降低 PLGC 模型大鼠胃黏膜组织 IL-6、JAK1、STAT3 蛋白的表达, 以 JPFWG-H 组效果最显著。



\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ 。

图2 JPFWG和维酶素对大鼠胃黏膜组织中IL-6(A)、JAK1(B)和STAT3(C)蛋白表达的影响(免疫组化染色法,  $\times 300$ )

### 2.3 JPFWG对大鼠胃黏膜组织中 c-Myc、cyclin D1 mRNA 表达的影响

qPCR 法检测结果(图3)显示, 与空白组相比, 模型组大鼠胃黏膜组织中 c-Myc 和 cyclin D1 mRNA 表达水平显著升高(均  $P < 0.01$ ); 与模型组相比, 在维酶素和 JPFWG-H 组大鼠胃黏膜组织中 c-Myc 和 cyclin D1 mRNA 表达水平显著降低(均  $P < 0.01$ )。结果表明, JPFWG 和维酶素均能降低 PLGC 模型大鼠胃黏膜组织 c-Myc 和 cyclin D1 mRNA 的表达。

### 2.4 JPFWG对大鼠胃黏膜组织中 c-Myc、cyclin D1 蛋白表达的影响

WB法检测结果(图4)显示, 与空白组相比, 模型组大鼠胃黏膜组织中 c-Myc、cyclin D1 蛋白表达均显著升高(均  $P < 0.01$ ); 与模型组相比, JPFWG-H 和维酶素组大鼠胃黏膜组织中 c-Myc、cyclin D1 蛋白表达均显著降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。结果表明, JPFWG 和维酶素均能降低 PLGC 模型大鼠胃黏膜组织 c-Myc 和 cyclin D1 蛋白的表达水平。

## 3 讨论

PLGC 是在胃黏膜慢性炎症基础上发生的病变, 其病理演变与相关信号通路诱发胃黏膜局部微环境

稳态失衡的分子机制有关。IL-6/JAK/STAT3 通路作为介导炎症发生的关键信号通路,已成为近年来研究各类炎症性疾病及肿瘤炎症微环境(炎癌转化)的热点通路之一。目前研究<sup>[11-14]</sup>证实,IL-6 及相关分子参与胃癌、结肠癌、肝癌等多种实体瘤的发病过程。另有研究<sup>[15-19]</sup>表明,机体感染幽门螺杆菌后,产生局部组织学变化和炎症反应,会诱发一系列免疫应答,致使局部胃黏膜组织 IL-6 升高。在炎症因子 IL-6 的介导下,JAK/STAT3 信号通路可被快速激活,在异常的 IL-6 作用下,STAT3 作为一种关键的致癌转录因子,可以上调炎症反应级联放大并促进肿瘤细胞的

增殖;另一方面分泌的 IL-6 能再次激活 STAT3 通路,从而诱导下游信息分子 c-Myc、cyclin D1 等转录合成,由此介导淋巴细胞之间、淋巴细胞与靶细胞之间的黏附,进一步促进炎症细胞的浸润,诱导细胞增殖,加重组织黏膜损伤,这种正反馈环路在炎症性疾病和肿瘤进展中具有至关重要的作用<sup>[20]</sup>。PLGC 胃黏膜中存在着多种炎症细胞的浸润。过量浸润的炎症细胞分泌多种炎症介质诱发胃黏膜炎症反应,进而导致胃黏膜损伤。因此,修复胃黏膜损伤的关键措施是抑制炎症细胞的浸润。

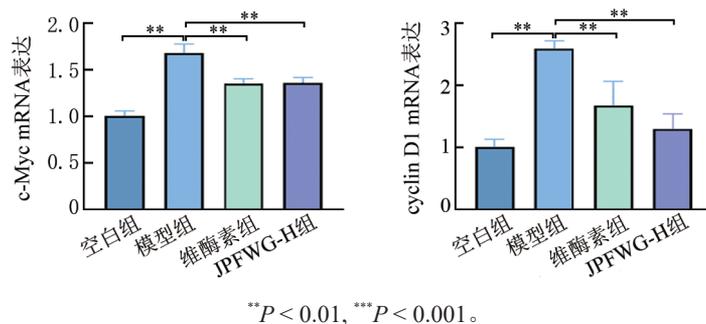


图3 JPFWG和维酶素对大鼠胃黏膜组织中c-Myc和cyclin D1 mRNA表达的影响

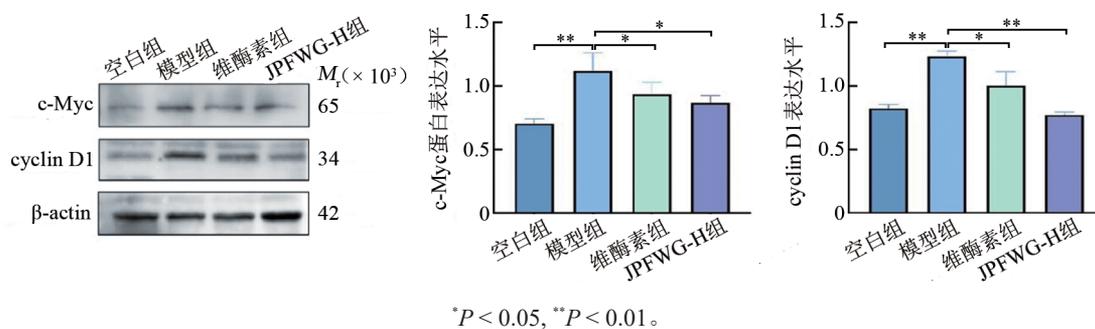


图4 JPFWG和维酶素对大鼠胃黏膜组织中c-Myc和cyclin D1蛋白表达的影响

PLGC 的发生以正气亏损、七情失调、饮食不节和感受外邪为病因,以脾胃气虚,运化无力,痰浊内生,气机壅滞,络脉不通,虚瘀互结,毒邪内生为病机关键<sup>[21]</sup>。JPFWG 由党参、炙黄芪、炒白术、茯苓、姜半夏、陈皮、浙贝母、黄芩、白花蛇舌草、三七、九香虫、炒神曲、炒谷芽、干姜、炙甘草等组成,具有健脾补气,化痰散结,活血化瘀,解毒抑癌之功。现代药理学研究表明,党参、黄芪、白术、茯苓、甘草及其有效成分具有调节免疫、抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡等作用<sup>[22-28]</sup>;浙贝母、黄芩、白花蛇舌草具有抗炎、抗肿瘤作用<sup>[29-32]</sup>;半夏、陈皮、三七、干姜等药亦具有多种抗肿瘤活性<sup>[33-36]</sup>。

本研究结果显示,JPFWG 能够显著改善 PLGC 模型大鼠胃黏膜组织的病理情况,对受损组织细胞

有一定的修复作用,且能够使 PLGC 模型大鼠胃黏膜组织中 IL-6、JAK、STAT3 降低,其中 JPFWG 高剂量组效果最明显;高剂量组 JPFWG 可使 IL-6/JAK/STAT3 信号通路下游的 c-Myc、cyclin D1 的 mRNA 和蛋白表达均显著降低。上述结果表明,JPFWG 可以干预 IL-6/JAK/STAT3 信号通路的异常激活,下调 c-Myc、cyclin D1 mRNA 和蛋白的表达,从而抑制 PLGC 模型大鼠胃黏膜组织中炎症细胞浸润,阻断炎-癌转化,发挥治疗 PLGC 的作用。

综上所述,JPFWG 能明显改善 PLGC 模型大鼠胃黏膜病理损伤,可能与其调控 IL-6/JAK/STAT3 信号通路抑制炎症反应,阻断炎-癌转化过程有关。本研究结果可为 JPFWG 的临床应用提供一定的科学依据,但中药复方成分复杂,具有多靶点、多途径、多层

次的特点,故 JPFWG 通过其他信号通路治疗 PLGC 的机制值得更进一步探究。

## 【参考文献】

- [1] 赵俊菲,刘小外,刘松江. 中医治未病思想应用于胃癌防治的研究进展[J]. 世界中医药, 2024, 19(3): 444-448. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2024.03.025.
- [2] 李培润,齐玉珍,申艳慧,等. 健脾活血解毒法治疗胃黏膜癌前病变34例临床观察[J]. 宁夏医学杂志, 2017, 39(5): 466-467. DOI: 10.13621/j.1001-5949.2017.05.0466.
- [3] 关慧颖,康菊英,李培润,等. 基于网络药理学的健脾复胃颗粒防治胃癌作用机理探究[J]. 宁夏医科大学学报, 2023, 45(2): 171-179. DOI:10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2023.02.011.
- [4] 李晓玲,吴玉泓,梁永林,等. 中医药靶向调控 IL-6/JAK/STAT3 通路的抗消化系统肿瘤研究进展[J]. 西部中医药, 2024, 37(6): 98-102. DOI:10.12174/j.issn.2096-9600.2024.06.23.
- [5] 刘芸,孙相如,朱莹. 基于 IL-6/JAK2/STAT3 通路探讨加味三物白散对胃癌裸鼠移植瘤上皮间质转化的抑制作用[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(2): 921-925.
- [6] HOVHANNISYAN Z, TREATMAN J, LITTMAN D R, *et al.* Characterization of interleukin-17-producing regulatory T cells in inflamed intestinal mucosa from patients with inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(3): 957-965. DOI:10.1053/j.gastro.2010.12.002.
- [7] ROSE-JOHN S, WAETZIG G H, SCHELLER J, *et al.* The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2007, 11(5): 613-624. DOI:10.1517/14728222.11.5.613.
- [8] KISHIMOTO T. Interleukin-6: from basic science to medicine-40 years in immunology[J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 1-21. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806.
- [9] NAUGLER W E, KARIN M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer[J]. *Trends Mol Med*, 2008, 14(3): 109-119. DOI:10.1016/j.molmed.2007.12.007.
- [10] XU J Y, SHEN W, PEI B, *et al.* Xiao Tan He Wei Decoction reverses MNNG-induced precancerous lesions of gastric carcinoma *in vivo* and *in vitro*: Regulation of apoptosis through NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 95-102. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.012.
- [11] HONG D S, ANGELO L S, KURZROCK R. Interleukin-6 and its receptor in cancer[J]. *Cancer*, 2007, 110(9): 1911-1928. DOI: 10.1002/cncr.22999.
- [12] NISHIMOTO N. Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(4): 483-487. DOI:10.1038/clpt.2009.313.
- [13] BROMBERG J, WANG T C. Inflammation and cancer: IL-6 and STAT3 complete the link[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(2): 79-80. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.01.009.
- [14] 于涛,徐岩岩,宫婷,等. 白细胞介素-6/信号转导和转录激活因子3信号通路在大细胞肺癌NL9980细胞系增殖中的作用及机制[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(10): 770-774. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.10.002.
- [15] 王晶晶. 幽门螺旋杆菌感染患者血清 miR-155 表达与 IL-6 表达的相关性[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(4): 672-674. DOI:10.19381/j.issn.1001-7585.2022.04.058.
- [16] SUZUKI M, MIMURO H, KIGA K, *et al.* Helicobacter pylori CagA phosphorylation-independent function in epithelial proliferation and inflammation[J]. *Cell Host Microbe*, 2009, 5(1): 23-34. DOI:10.1016/j.chom.2008.11.010.
- [17] 郑凤,张水英,孙茂原,等. 慢性胃炎患者幽门螺旋杆菌感染与 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  的表达研究[J]. 中国初级卫生保健, 2021, 35(7): 90-91, 94. DOI:10.3969/j.issn.1001-568X.2021.07.0026.
- [18] 李倩. 马来酸曲美布丁联合多潘立酮对胆汁反流性胃炎血清 IL-6 和 VIP 的影响[J]. 当代医学, 2020, 26(26): 24-26. DOI:10.3969/j.issn.1009-4393.2020.26.011.
- [19] 汤佳琦,胡楠,王惠宇,等. 胃癌组织中 IL-6、STT3A 和 PD-L1 的表达及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(7): 590-595. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2021.07.003.
- [20] KORTYLEWSKI M, JOVE R, YU H. Targeting STAT3 affects melanoma on multiple fronts[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2005, 24(2): 315-327. DOI:10.1007/s10555-005-1580-1.
- [21] 李培润,齐玉珍,梁伯学,等. 试论胃黏膜癌前病变(PLGC)的病机特点[J]. 光明中医, 2015, 30(10): 2049-2051. DOI:10.3969/j.issn.1003-8914.2015.10.001.
- [22] 赵小强,汪丽娜,索强,等. 党参及其有效成分的抗肿瘤作用研究进展[J]. 中医药导报, 2024, 30(3): 121-125, 155. DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2024.03.024.
- [23] 丁倩倩,陈威,辛佳芸,等. 黄芪抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(10): 113-118, 278. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.10.023.
- [24] 杨丹阳,于欢,吴晓莹,等. 白术化学成分及其生物活性研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(5): 171-182. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2023.05.037.
- [25] 王倩. 白术内酯抗恶性肿瘤研究进展[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(5): 753-755. DOI:10.19381/j.issn.1001-7585.2023.05.010.
- [26] 刘丝雨,刘洁,程博,等. 茯苓多糖及三萜类成分抗肿瘤的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(5): 257-263. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.202202121.
- [27] 张美华,赵文睫,李康,等. 茯苓酸通过调控 AKT/MDM2/p53 通路影响结肠癌 HCT116 细胞的恶性生物学行为[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024, 31(3): 247-252. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.03.006.
- [28] 王岭,顾伟. 甘草抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024, 31(4): 416-421. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.015.
- [29] 孙禹,梁伟. 浙贝母的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 特产研究, 2022, 44(1): 87-92. DOI:10.16720/j.cnki.teyj.2022.011.
- [30] 崔杨,王瑾,陈雨琪,等. 基于网络药理学、分子对接及实验验证探讨黄芩抗胃癌的作用机制[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(9): 1165-1175. DOI:10.13753/j.issn.1007-6611.2023.09.001.
- [31] 李曼,张露蓉. 中药白花蛇舌草抗炎作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(10): 164-167. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2021.10.036.
- [32] 王婷,梁艳妮,侯宝龙,等. 白花蛇舌草化学成分及其抗肿瘤活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(8): 1281-1288, 1300. DOI:10.16333/j.1001-6880.2022.8.002.
- [33] 李哲,玄静,赵振华,等. 半夏化学成分及其药理活性研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(11): 154-158. DOI:10.13194/j.issn.1673-842x.2021.11.032.
- [34] 韦金红,韦金双,吴邦邦,等. 川陈皮素抗肿瘤机制研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(11): 1211-1216. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp pharmacy.2019.11.22.
- [35] 公为亮,庄海涛. 三七总皂苷抗肿瘤作用的研究进展[J]. 药学研究, 2022, 41(3): 183-186. DOI:10.13506/j.cnki.jpr.2022.03.011.
- [36] 陈靖,柴玲,谭敏. 干姜化学成分的分离及抗肿瘤活性成分筛选[J]. 广州化工, 2021, 49(12): 111-113, 134. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9677.2021.12.036.

【收稿日期】 2024-10-23

【修回日期】 2025-03-10

【本文编辑】 党瑞山