

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.025

综述

灯盏乙素通过调控 TGF- β 信号通路抑制脏器纤维化的研究进展

李鹏宇,夏瑜综述 李飞审校

基金项目:云南省科技厅科技计划项目(202101AY070001-040)

作者单位:650500 昆明,昆明医科大学第一临床医学院(李鹏宇、夏瑜);昆明医科大学(李飞)

通信作者:李飞,E-mail:lifefei@kmmu.edu.cn



【摘要】 灯盏乙素(SCU)在抑制脏器纤维化方面的研究取得了显著的进展,文章对灯盏乙素通过 TGF- β 信号通路在调控脏器纤维化中的作用机制进行深入探讨,并详述了灯盏乙素对肝、肺、心脏和肾等脏器纤维化的抑制效应,为揭示灯盏乙素在治疗脏器纤维化疾病中的机制提供了深刻的认识。

【关键词】 灯盏乙素;转化生长因子- β 信号通路;脏器纤维化

【中图分类号】 R453 **【文献标识码】** A

Research progress of inhibiting organ fibrosis by regulating TGF- β signaling pathway Li Pengyu*, Xia Yu, Li Fei.

*The First Clinical Medical College, Kunming Medical University, Yunnan Province, Kunming 650500, China

Funding program: Science and Technology Plan Project of Yunnan Provincial Science and Technology Department (202101AY070001-040)

Corresponding author: Li Fei, E-mail: lifefei@kmmu.edu.cn

【Abstract】 In recent years, significant advancements have been made in the study of Scutellarin's role in inhibiting organ fibrosis. The article delves into the mechanisms by which Scutellarin regulates organ fibrosis through the TGF- β signaling pathway. It provides a detailed discussion of Scutellarin's inhibitory effects on liver, lung, heart, and kidney fibrosis, offering profound insights into the mechanisms underlying Scutellarin's therapeutic potential in treating organ fibrosis diseases.

【Key words】 Scutellarin; TGF- β signaling pathway; Organ fibrosis

纤维化是由细胞损伤和炎症反应引发的组织病理学现象,核心特征是细胞外基质过度沉积,是多种慢性疾病的共同特征^[1]。流行病学研究显示,纤维化疾病呈全球性分布,且发病率逐年增加^[2]。脏器纤维化导致纤维结缔组织增加、实质细胞减少,最终影响器官结构和功能,引起器官衰竭甚至导致患者死亡。脏器纤维化涉及体内多个信号通路,其中转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路作为关键调控因子发挥着重要作用^[3],其激活可引导细胞向成纤维细胞分化,促进基质蛋白合成,从而加速纤维化的发生^[4]。灯盏乙素(scutellarin, SCU)作为一种植物提取物,其主要活性成分具有抗炎性反应、抗氧化和抗纤维化的作用^[5-6]。近年研究表明^[3],灯盏乙素可能通过影响 TGF- β 的表达,达到抑制脏器纤维化的效果,有望成为治疗脏器纤维化的有效药物,文章对其研究进展进行综述。

1 TGF- β 信号通路及其在脏器纤维化中的调控机制

TGF- β 属于转化生长因子超家族的二聚体多肽生长因子,对于生物体的生长和发育至关重要。目前已鉴定出 3 种亚型,

分别是 TGF- β_1 、TGF- β_2 和 TGF- β_3 ,其中 TGF- β_1 占据主导地位^[7]。TGF- β 通路的下游是 Smads 蛋白家族,包括 Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8、Smad9 等受体激活型,Smad4 通用型和 Smad6、Smad7 抑制型等蛋白。在 TGF- β_1 信号传导中,Smad2、3、4、7 扮演着不可或缺的信号传递角色。在生理状态下,TGF- β_1 处于不活跃状态,然而,在不同刺激的影响下,TGF- β_1 会被大量释放和激活,然后通过进一步的磷酸化来活化 TGF- β RI 激酶,激活的 TGF- β RI 会提高 Smad2/3 的磷酸化水平,接着与 Smad4 结合形成 Smad2/3-4 复合体,最终进入细胞核,以调控下游靶基因的转录。这一信号传导过程是 TGF- β_1 发挥其生物学功能的重要步骤。

脏器纤维化是由长期组织损伤或慢性炎症反应引起的正常组织结构被纤维组织替代,进而导致肝脏、肺脏、心脏和肾脏等多个器官功能减弱或丧失的病理过程。因此,对脏器纤维化的深入研究对于治疗相关疾病具有重要的意义。在脏器纤维化的过程中,TGF- β 信号通路的异常激活成为关键的调控节点。该通路通过多种机制直接参与脏器纤维化的调控。首先,

TGF- β 促进成纤维细胞的分化,使其转变为活跃的纤维母细胞,增强基质合成能力;其次,TGF- β 刺激基质细胞分泌大量胶原蛋白和纤维连接蛋白,导致纤维结缔组织的沉积;此外,TGF- β 还能抑制基质降解酶的活性,从而阻碍纤维结缔组织的正常降解,进一步促进脏器纤维化的进程^[8-11]。

2 灯盏乙素的生物活性与药理学特性

灯盏乙素是一种从黄芩中提取的黄酮类化合物^[12]。其化学结构包括多种成分,其中以总黄酮、迷迭香酸和精油等为主。灯盏乙素化学结构的分析表明,总黄酮是灯盏乙素的重要组成部分,在药理学上表现出多种生物活性,可通过清除自由基、调节氧化还原平衡等途径发挥抗氧化作用,可以保护细胞免受氧化损伤,这种抗氧化性质使得灯盏乙素在细胞保护方面展现出潜在的医学应用价值。灯盏乙素还表现出显著的抗炎作用,抑制炎症因子产生和细胞因子的释放,从而减轻炎症反应^[13],为其在药物开发领域中的潜在应用提供了坚实的基础。迷迭香酸则被认为参与了多种细胞信号通路的调控,可能与灯盏乙素抑制脏器纤维化的作用密切相关^[14]。此外,精油等成分也可能在灯盏乙素的药理学特性中发挥一定的作用。

3 灯盏乙素对不同脏器纤维化的调控作用

3.1 肝纤维化

肝纤维化是各种慢性肝病进展中的一种病理过程,其特征为肝内纤维生成与降解的失衡,导致过量胶原在肝脏积聚^[15]。这一过程通常伴随着炎症反应,并有可能进一步发展为肝硬化。在肝纤维化的发展过程中,纤维组织的过度积累可能会引起肝功能的进行性损害,最终影响患者的整体健康状况。据报道^[16],我国部分研究队列中患病率高达 6.9%,严重损害了人民生命健康,对患者的生活质量产生了较大的影响。当肝组织受到损伤时,会释放大量的 TGF- β_1 ,TGF- β_1 的存在促使肝脏中的星状细胞(hepatic stellate cell,HSC)活化,一旦星状细胞被激活,会产生和分泌更多的 TGF- β_1 。激活的 TGF- β_1 通过信号传导进入细胞核,使得 Smad2 和 Smad3 被磷酸化,磷酸化的 Smad2/3 与 Smad4 结合,形成的复合物会启动或抑制特定基因的表达。通过这一信号传导过程,特别是通过 TGF- β_1 激活的 Smad 蛋白家族,可诱导胶原蛋白等胶原类蛋白的产生。上述过程最终导致肝纤维化,胶原蛋白在肝组织中逐渐积聚,形成瘢痕组织产生^[17]。

王烁等^[18]通过高脂高糖喂养 32 周后构建肝纤维化大鼠模型,经过 Western blot 证实 TGF- β 蛋白的表达水平较正常组织升高,并且给予灯盏乙素干预后 TGF- β 蛋白表达降低。因此研究者得出结论:TGF- β 参与肝纤维化的发生发展过程,且灯盏乙素对其会产生抑制作用,进而缓解肝纤维化。此外,王银辉等^[19]研究发现灯盏乙素对猪血引起的免疫性肝纤维化具有较好的治疗效果。白娟等^[20]发现灯盏花注射液可以显著减少纤维增生,降低胶原含量的变化。表明灯盏花注射液可能通过降低生成的肝内胶原,减少肝内胶原的沉积,从而改善肝脏纤维化。

3.2 肺纤维化

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis,IPF)是一种不可逆的慢性呼吸系统疾病,以炎症反应和广泛的

肺纤维化重构为特征^[21]。特发性肺纤维化患者预后差,目前认为可能与细胞外基质(extracellular matrix,ECM)沉积、炎症反应、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)、血管新生异常、氧化应激损伤以及细胞自噬等有关^[22-23]。

作为肺纤维化疾病进展中最有效的诱导因子,一方面,TGF- β_1 可与 TGF- β 受体结合,激活成纤维细胞,引发 EMT 并加速细胞外基质的大量积累。另一方面,TGF- β_1 还提升了 I、III、VI、VII、X 型胶原及蛋白聚糖、纤维连接蛋白表达水平,使得特发性肺纤维化的程度加剧。这种多方面的影响使得 TGF- β_1 在肺纤维化的发展过程中扮演着关键的角色^[24]。研究证实^[25],黄酮类是中药治疗 IPF 的主要有效成分,中药治疗的特点在于多通路、多靶点与多层次。除了对 TGF- β /Smad 信号通路的调节外,这些中药成分还能减轻炎症反应和氧化应激,改善细胞外基质的沉积,抑制上皮间质转化和血管新生,同时 MAPK、PI3K/Akt 等信号通路也得到了研究者的关注。

3.3 心肌纤维化

心肌梗死后心脏重构是慢性心力衰竭最常见的潜在因素,而全球范围内,慢性心力衰竭的患病率和病死率均居高不下。纤维化也被认为是心肌梗死后心室功能进行性恶化的主要决定因素^[26]。赵博等^[9]发现灯盏花素可能通过调节 TGF- β_1 /Smads 通路使得急性心肌梗死大鼠心室重构得到缓解,这一研究证实 TGF- β_1 是灯盏花素发挥作用的潜在靶点。TGF- β_1 是一种关键的信号分子,通过激活心脏成纤维细胞的增殖和胶原蛋白的产生来诱导心脏纤维化^[27]。Pan 等^[3]通过冠状动脉结扎大鼠后模拟心肌梗死后心脏纤维化,给予灯盏乙素进行挽救实验。通过测定心肌成纤维细胞的数量和胶原含量以及经过 Western blot 检测蛋白表达,定量逆转录检测 mRNA 表达水平等手段进行评估,研究表明灯盏乙素改善心肌梗死大鼠心功能,抑制 TGF- β_1 的表达,减少间质纤维化。灯盏乙素通过 TGF- β 在心肌纤维化的应用也逐渐受到研究者的关注与肯定。

3.4 肾纤维化

肾纤维化(renal fibrosis,RF)主要表现为肾小管萎缩和肾小球硬化,是肾脏疾病演变至终末肾衰竭的主要病理过程^[28]。当肾脏组织受到损伤时,肾间质将出现炎性细胞浸润,同时肾小管上皮细胞可能会经历凋亡。与此同时,源自肾小管上皮间质转化的肌成纤维细胞聚集,导致细胞外基质生成和降解失衡,最终导致肾纤维化的发生。

据报道,超过 1/3 的间质成纤维细胞实际上来源于肾小管 EMT^[29]。EMT 是导致肾间质纤维化的中心环节之一^[30]。TGF- β_1 在肾脏纤维化中起着重要的作用,被广泛认为是纤维化的主要因素之一。它通过促进细胞外基质的合成并抑制其降解,导致肾脏细胞与基质之间的增强黏附。这种作用会导致肾脏固有细胞凋亡和炎性细胞的浸润。TGF- β_1 通过 Smad 依赖和非依赖 2 个途径协同调控靶基因的转录和蛋白表达,从而诱导肾脏纤维化过程。在非依赖途径中,细胞外信号调节激酶通路发挥重要作用^[31]。因此,抑制 TGF- β_1 及其介导的信号通路可能有助于延缓甚至逆转肾脏纤维化过程。这一发现为治疗肾脏纤维化提供了新的策略和方向。

综上所述,灯盏乙素作为一种潜在的治疗脏器纤维化的药物,通过调控 TGF- β 信号通路展现了显著的应用前景。研究表明,灯盏乙素能有效抑制 TGF- β 信号通路的活性,从而减缓不同脏器的纤维化进程,尤其在肝、肺、心脏和肾等方面显示出良好的干预效果。

4 小结与展望

脏器纤维化作为肝硬化、肺纤维化等慢性疾病的共同特征,一直以来都是临床难以解决的难题。药物治疗、手术治疗及细胞治疗等传统的治疗手段在脏器纤维化晚期情况下治疗效果并不十分理想。因此,寻找新的治疗策略,尤其是具有针对性和高效性的药物,成为当前脏器纤维化治疗的迫切需求。

灯盏乙素不仅具有抗氧化和抗炎作用,研究发现其通过抑制 TGF- β 信号通路影响纤维细胞的活性及基质的合成。此外,灯盏乙素作为一种天然植物提取物,具有较好的生物相容性和安全性。这些特性使得灯盏乙素成为一种潜在的抗纤维化药物,有望干预脏器纤维化的进程。

尽管目前研究已经取得一定进展,但仍有局限性无法突破。首先,动物模型的选择和细胞模型的局限性可能导致实验结果在临床应用中的转化存在一定的不确定性。因此,未来的研究可以考虑使用更多种类的动物模型,甚至尝试人体器官或 3D 细胞培养系统,以更好地模拟真实的生理情况。其次,脏器纤维化是一个涉及多个信号通路和细胞类型相互作用的复杂过程。未来的研究可以进一步扩展调查灯盏乙素在其他关键信号通路上的影响,以更全面地了解其在脏器纤维化治疗中的机制。

综上所述,灯盏乙素通过调控 TGF- β 信号通路抑制脏器纤维化,有望成为治疗脏器纤维化的有效药物。未来的研究可以进一步深化灯盏乙素在纤维化过程多层次的抑制效应,优化临床应用方案,并不断拓展相关领域的研究。

参考文献

[1] 杨靖,李英,曾莉,等. 中医药治疗纤维化疾病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30 (3): 270-278. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfx. 20231837.

[2] Rosenbloom J, Macarak E, Piera-Velazquez S, et al. Human fibrotic diseases: Current challenges in fibrosis research[J]. *Methods in Molecular Biology* (Clifton, NJ) 2017, 1627 (3): 1-23. DOI: 10. 1007/978-1-4939-7113-8_1.

[3] Pan Z, Zhao W, Zhang X, et al. Scutellarin alleviates interstitial fibrosis and cardiac dysfunction of infarct rats by inhibiting TGF β 1 expression and activation of p38-MAPK and ERK1/2[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2011, 162 (3): 688-700. DOI: 10. 1111/j. 1476-5381. 2010. 01070. x.

[4] Hung PH, Hsu YC, Chen TH, et al. The histone demethylase inhibitor GSK-J4 is a therapeutic target for the kidney fibrosis of diabetic kidney disease via DKK1 modulation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23 (16): 9407. DOI: 10. 3390/ijms23169407.

[5] Hong H, Liu GQ. Scutellarin attenuates oxidative glutamate toxicity in PC12 cells [J]. *Planta Medica*, 2004, 70 (5): 427-431. DOI: 10. 1055/s-2004-818970.

[6] Sun JB, Li Y, Cai YF, et al. Scutellarin protects oxygen/glucose-deprived astrocytes and reduces focal cerebral ischemic injury[J]. *Neural Regeneration Research*, 2018, 13 (8): 1396-1407. DOI: 10. 4103/1673-5374. 235293.

[7] Kim CR, Kim YM, Lee MK, et al. Pyropia yezoensis peptide promotes collagen synthesis by activating the TGF- β /Smad signaling pathway in the human dermal fibroblast cell line Hs27[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2017, 39 (1): 31-38. DOI: 10. 3892/ijmm. 2016. 2807.

[8] Aref-Eshghi E, Liu M, Harper PE, et al. Overexpression of MMP13 in human osteoarthritic cartilage is associated with the SMAD-independent TGF- β signalling pathway [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2015, 17 (1): 264. DOI: 10. 1186/s13075-015-0788-x.

[9] 赵博,彭建军,李广平,等. 灯盏花素通过 TGF- β 1/Smads 通路减轻急性心肌梗死大鼠心室重构[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37 (4): 410-414. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-484X. 2021. 04. 006.

[10] Liu A, Wang L, Feng Q, et al. Low expression of GSTP1 in the aqueous humour of patients with primary open-angle glaucoma [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2021, 25 (6): 3063-3079. DOI: 10. 1111/jcmm. 16361.

[11] Du Y, Xiao H, Wan J, et al. Atorvastatin attenuates TGF- β 1 induced fibrogenesis by inhibiting Smad3 and MAPK signaling in human ventricular fibroblasts [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2020, 46 (2): 633-640. DOI: 10. 3892/ijmm. 2020. 4607.

[12] 朱子焕,李子豪,罗丽丹,等. 灯盏花素抗肿瘤药理作用及机制研究进展[J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2023, 37 (4): 364-368, 272. DOI: 10. 16751/j. cnki. 2095-4646. 2023. 04. 0364.

[13] 张明昊,赵绅,杜婧雯,等. 灯盏花素通过调控 TGF- β 1 介导的 Smad 和 ERK 通路干预肾纤维化大鼠的作用机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33 (10): 1347-1356. DOI: 10. 19378/j. issn. 1003-9783. 2022. 10. 008.

[14] 赵荣蓉. 促进肌成纤维细胞成脂分化抑制衰老心脏纤维化的作用及机制[D]. 郑州: 郑州大学, 2022.

[15] Noureddin M, Wright EC, Alter HJ, et al. Association of IL28B genotype with fibrosis progression and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C: A longitudinal analysis [J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2013, 58 (5): 1548-1557. DOI: 10. 1002/hep. 26506.

[16] 樊慧丰,周秀彦. 代谢相关性脂肪性肝病肝纤维化的无创评估进展[J]. 现代消化及介入诊疗, 2023, 28 (5): 658-661. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2159. 2023. 05. 025.

[17] Inagaki Y, Okazaki I. Emerging insights into transforming growth factor beta Smad signal in hepatic fibrogenesis [J]. *Gut*, 2007, 56 (2): 284-292. DOI: 10. 1136/gut. 2005. 088690.

[18] 王烁. 灯盏乙素调控 NLRP3/IL-1 β /TGF- β 1 信号通路改善肥胖导致的大鼠肝纤维化的实验研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2023.

[19] 王银辉,耿玲,李辉. 灯盏乙素抗大鼠肝纤维化作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40 (10): 1999-2003. DOI: 10. 4268/cjcmm20151029.

[20] 白娟,李淑玲. 灯盏花液对实验性大鼠肝纤维化防治作用的研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2000, (5): 34-35. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-5304. 2000. 05. 018.

- [21] 康冬梅,高勇,马继芳,等. 特发性肺间质纤维化并发肺气肿的风险模型构建与评价[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(12):1236-1241. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.003.
- [22] Mei Q, Liu Z, Zuo H, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: An update on pathogenesis [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 797292. DOI:10.3389/fphar.2021.797292.
- [23] Ma H, Wu X, Li Y, et al. Research progress in the molecular mechanisms, therapeutic targets, and drug development of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 963054. DOI: 10.3389/fphar.2022.963054.
- [24] 胡晓玲,陈斯宁,陆珏. 中医药靶向 TGF- β 1/Smads 信号通路防治特发性肺纤维化研究进展 [J]. *山西中医*, 2023, 39(2): 65-67. DOI:10.20002/j.issn.1000-7156.2023.02.026.
- [25] 李智慧,余学庆,杨曙光,等. 中药有效成分治疗特发性肺纤维化的机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(22): 181-192. DOI:10.13422/j.cnki.syfx.20230605.
- [26] Pfeffer MA. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction [J]. *Annual Review of Medicine*, 1995, 46: 455-466. DOI: 10.1146/annurev.med.46.1.455.
- [27] Bujak M, Frangogiannis NG. The role of TGF- β signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling [J]. *Cardiovascular Research*, 2007, 74(2): 184-195. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.10.002.
- [28] Liu Y, Su YY, Yang Q, et al. Stem cells in the treatment of renal fibrosis: A review of preclinical and clinical studies of renal fibrosis pathogenesis [J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2021, 12(1): 333. DOI:10.1186/s13287-021-02391-w.
- [29] LeBleu VS, Taduri G, O'Connell J, et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis [J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(8): 1047-1053. DOI:10.1038/nm.3218.
- [30] Rastaldi MP, Ferrario F, Giardino L, et al. Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies [J]. *Kidney International*, 2002, 62(1): 137-146. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00430.x.
- [31] Li Q, Ming Y, Jia H, et al. Picoic acid suppresses TGF- β 1-induced renal fibrosis and proliferation via the PDGF-C, Smad3 and MAPK pathways [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 21(4): 289. DOI:10.3892/etm.2021.9720.

(收稿日期:2023-12-20)

(上接 1015 页)

- [43] Babl N, Deeking SM, Voll F, et al. MCT4 blockade increases the efficacy of immune checkpoint blockade [J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2023, 11(10): e007349. DOI: 10.1136/jitc-2023-007349.
- [44] Cui MY, Yi X, Zhu DX, et al. The role of lipid metabolism in gastric cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 916661. DOI: 10.1136/jitc-2023-007349.
- [45] Aoki T, Kinoshita J, Munesue S, et al. Hypoxia-induced CD36 expression in gastric cancer cells promotes peritoneal metastasis via fatty acid uptake [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2022, 30(5): 3125-3136. DOI:10.1245/s10434-022-12465-5.
- [46] Zhang M, Wei T, Zhang X, et al. Targeting lipid metabolism reprogramming of immunocytes in response to the tumor microenvironment stressor: A potential approach for tumor therapy [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 937406. DOI:10.3389/fimmu.2022.937406.
- [47] 易曼婷,李东芳. 氨基酸代谢调控胃癌 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的研究进展 [J]. *中国临床研究*, 2024, 37(2): 188-191, 196. DOI:10.13429/j.cnki.cjcr.2024.02.005.
- [48] Ren X, Feng C, Wang Y, et al. SLC39A10 promotes malignant phenotypes of gastric cancer cells by activating the CK2-mediated MAPK/ERK and PI3K/AKT pathways [J]. *Experimental Molecular Medicine*, 2023, 55(8): 1757-1769. DOI: 10.1038/s12276-023-01062-5.
- [49] Lian S, Li S, Zhu J, et al. Nicotine stimulates IL-8 expression via ROS/NF- κ B and ROS/MAPK/AP-1 axis in human gastric cancer cells [J]. *Toxicology*, 2022, 466: 153062. DOI: 10.1016/j.tox.2021.153062.
- [50] Morgos DT, Stefani C, Miricescu D, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways in gastric cancer [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(3): 1848. DOI:10.3390/ijms25031848.
- [51] Liao W, Wen Y, Wang J, et al. Gallic acid alleviates gastric precancerous lesions through inhibition of epithelial mesenchymal transition via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2022, 302: 115885. DOI:10.1016/j.jep.2022.115885.
- [52] Li J, Xia Y, Sun B, et al. Neutrophil extracellular traps induced by the hypoxic microenvironment in gastric cancer augment tumour growth [J]. *Cell Communication and Signaling*, 2023, 21(1): 86. DOI:10.1186/s12964-023-01112-5.

(收稿日期:2024-04-12)