

基于中医脾虚、血瘀证和胃干细胞动力学构建慢性萎缩性胃炎 新型风险预测模型

张晴晴¹, 吴迪², 郭凤赞¹, 杨胜男³, 张瑞颖³, 包黎景¹, 王萍^{1*}

(1. 中国中医科学院 西苑医院, 北京 100091; 2. 黑龙江中医药大学 附属第一医院, 哈尔滨 150040;
3. 北京中医药大学 研究生院, 北京 100029)

【摘要】 目的:整合脾虚、血瘀证积分、胃干细胞标志物分析与网络药理学,构建慢性萎缩性胃炎(CAG)病证结合风险预测模型,并揭示脾虚、血瘀证与胃干细胞失衡的关联机制。**方法:**根据胃癌风险联系的胃炎评估(OLGA)/可操作的与胃癌风险联系的胃黏膜肠上皮化生评估(OLGIM)分期将纳入的60例患者分为高风险CAG组、低风险CAG组、非萎缩组,收集患者的一般资料和证候积分。应用免疫组化法检测各组胃黏膜富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体(LGR5)、三叶因子2(TFF2)和 β -连环蛋白(β -catenin)的蛋白水平,通过分析基因表达综合数据库(GEO)中的转录组数据(GSE130823),从基因水平验证上述分子指标的表达。使用Firth惩罚最大似然Logistic回归模型整合临床、分子和中医证候数据,构建CAG风险预测模型。最后对健脾中药(黄芪、白术、山药)和活血中药(白花蛇舌草、丹参、莪术)进行网络药理学分析,筛选中药与低级别上皮内瘤变(LGIN)和胃炎间差异基因的交集靶点,从药理学角度阐明脾虚、血瘀证对CAG病变进展的作用。**结果:**高风险CAG患者血瘀积分显著升高($4.60 \pm 1.50, 2.62 \pm 1.32$)分($P < 0.01$),并表现出进行性 β -catenin核聚集(吸光度 $A 0.28 \sim 0.53, P < 0.01$)和LGR5⁺/TFF2⁺值升高($A 1.02 \sim 1.92, P < 0.01$)。血瘀证积分与LGR5/TFF2值失衡($P = 0.03$)和Wnt/ β -catenin信号通路激活(CTNNB1升高, $\log_2FC = 0.78$)相关。综合预测模型(血瘀评分 $\geq 5 + \beta$ -catenin $> 0.38 + LGR5/TFF2$ 值 > 1.5)优于纯生物标志物方法[(曲线下面积(AUC)0.92, 0.89; $\Delta AUC = 0.03, P = 0.02$]。此外,网络药理学揭示了健脾、活血中药与LGIN有66个交集靶点,其功能富集于黏膜修复与抗氧化应激,且与Wnt/ β -catenin信号通路呈负相关($P < 0.01$)。**结论:**该研究通过整合中医脾虚、血瘀证与胃干细胞分子标志物,构建了CAG病证结合风险预测模型。此外,提出了“血瘀-Wnt/ β -catenin-干细胞轴”假说,并初步阐明脾虚、血瘀证可能通过缺氧诱导的Wnt激活加剧胃干细胞失调促进CAG恶性转化,为CAG风险分层及中医药多靶点干预提供了理论依据与转化工具。

【关键词】 慢性萎缩性胃炎; 风险预测模型; 脾虚证; 血瘀证; 胃干细胞

【中图分类号】 R573.3; R285; R289 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2026)20-0191-10

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20251411

【网络出版地址】 <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20251014.1030.002>

【网络出版日期】 2025-10-14 16:46:24 **【增强出版附件】** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



A Novel Risk Prediction Model for Chronic Atrophic Gastritis Based on Traditional Chinese Medicine Spleen Deficiency and Blood Stasis Syndromes and Gastric Stem Cell Dynamics

ZHANG Qingqing¹, WU Di², GUO Fengyun¹, YANG Shengnan³, ZHANG Ruiying³, BAO Lijing¹,
WANG Ping^{1*}

(1. Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;
2. The First Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China;
3. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

【Abstract】 Objective: To construct a risk prediction model for chronic atrophic gastritis (CAG) that combines disease and

【收稿日期】 2025-07-02

【基金项目】 国家科技重大专项(2024ZD0521003);北京市卫健委研究型病房建设项目(BCRW202108);中央级公益性科研院所基本科研业务费项目(2020YJSZX-5)

【第一作者】 张晴晴,在读博士,从事中医药防治胃癌前病变研究,E-mail:zqqq817@163.com

【通信作者】 *王萍,主任医师,教授,博士生导师,从事消化系统疾病中西医结合诊治研究,E-mail:celia_1224@163.com

syndrome by integrating spleen deficiency and blood stasis syndrome scores, gastric stem cell marker analysis, and network pharmacology and to elucidate the mechanism link between spleen deficiency, blood stasis, and gastric stem cell dysregulation. **Methods:** A total of 60 patients were stratified into high-risk CAG, low-risk CAG, and non-atrophic groups based on the operative link for gastritis assessment (OLGA)/operative link for gastric intestinal metaplasia assessment (OLGIM) stages. General data and syndrome scores of the patients were collected. Immunohistochemistry was employed to measure the protein levels of leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 (LGR5), trefoil factor 2 (TFF2), and β -catenin in gastric mucosa across groups. Transcriptomic data (GSE130823) from the Gene Expression Omnibus (GEO) database were analyzed to validate the expression of these molecular markers at the gene level. A Firth penalized maximum likelihood logistic regression model was employed to integrate clinical, molecular, and TCM syndrome data to develop a CAG risk prediction model. Finally, network pharmacology analysis was conducted on spleen-invigorating herbs (Astragali Radix, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma, and Dioscorea Rhizoma) and blood-activating herbs (*Hedyotis diffusa*, Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma, and Curcumae Rhizoma) to identify overlapping targets between these herbs and differentially expressed genes between low-grade intraepithelial neoplasia (LGIN) and gastritis, thereby clarifying the role of spleen deficiency and blood stasis in CAG progression from a pharmacological perspective. **Results:** High-risk CAG patients exhibited higher blood stasis scores (4.60 ± 1.50 , 2.62 ± 1.32 , $P < 0.01$), progressive nuclear accumulation of β -catenin (A 0.28-0.53, $P < 0.01$), and an increased LGR5⁺/TFF2⁺ ratio (A 1.02-1.92, $P < 0.01$). Blood stasis scores were correlated with LGR5/TFF2 imbalance ($P = 0.03$) and activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway (CTNNB1 increase, $\log_2 = 0.78$). The integrated prediction model (blood stasis score $\geq 5 + \beta$ -catenin $> 0.38 + \text{LGR5/TFF2} > 1.5$) outperformed a pure biomarker approach [Area Under the Curve (AUC) 0.92, 0.89, $\Delta\text{AUC} = 0.03$, $P = 0.02$]. Moreover, network pharmacology revealed 66 overlapping targets between spleen-invigorating/blood-activating herbs and LGIN, which were functionally enriched in mucosal repair and anti-oxidative stress, and negatively correlated with the Wnt/ β -catenin signaling pathway ($P < 0.01$). **Conclusion:** This study developed an integrated risk prediction model for CAG by combining TCM spleen deficiency and blood stasis syndromes with gastric stem cell molecular markers. Furthermore, it proposed for the first time the "blood stasis-Wnt/ β -catenin-stem cell axis" hypothesis, preliminarily elucidating that spleen deficiency and blood stasis may exacerbate gastric stem cell dysregulation and promote malignant transformation of CAG through hypoxia-induced Wnt activation. This provides a theoretical foundation and a translational tool for risk stratification and multi-target TCM intervention in CAG.

[Keywords] chronic atrophic gastritis; risk prediction model; spleen deficiency syndrome; blood stasis syndrome; gastric stem cells

慢性萎缩性胃炎(CAG)是一种重要的胃癌前疾病,以胃黏膜固有腺体减少伴肠化生/假幽门腺化生为特征^[1]。高风险CAG患者的胃癌发生风险显著升高[低风险组的2.747倍,95%置信区间(CI)2.479~15.897]^[2-3],凸显了精准风险分层与早期干预的迫切性。疾病风险预测模型基于疾病多因素构建统计模型,旨在预测人群(高危、中危、低危)的发病风险概率,对实施分层精准干预至关重要^[4]。当前CAG的诊断模式在早期风险分层方面存在显著局限。虽然组织病理学仍是金标准,但其依赖静态活检取样,难以捕捉胃上皮稳态的动态变化,特别是驱动黏膜恶性转化的胃干细胞失衡[如干细胞标志物富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体(LGR5)异常高表达驱动肠化生,而三叶因子2(TFF2)通过维持黏膜稳态发挥保护作用^[5-7]]。非侵入性血清生物标志物(如胃蛋白酶原I/II)则在检测早期恶性转化方面特异性不足^[8]。这些局限共同阻碍了及时识别具有恶性转化倾向的高风险CAG病例。此外,现有CAG风险预测模型具有风险指标碎片化(依赖孤立的人口学、病理或单一证候指标)、机制解释缺位(未阐明证候驱动癌变的分

子通路及干细胞失衡核心作用)^[9]等局限。因此,检测不同风险分层CAG中胃干细胞标志物的动态表达特征,不仅可揭示黏膜恶性转化的细胞动力学本质,更为构建基于干细胞稳态失衡的CAG风险预测模型提供关键生物学依据。

中医“证候”是对疾病动态病理过程的整体概括,包括病因、病位、病性和病势。在CAG进展中,脾虚证与血瘀证分别代表了不同的病理阶段。脾虚为“本”,贯穿病程始终,其证候特征(如纳呆、乏力)与黏膜修复障碍、能量代谢紊乱^[10-11]相关。同时,团队前期发现脾虚证积分CAG胃黏膜的结构性改变密切相关^[12],积分较高的患者胃镜下多呈现黏膜水肿、皱襞变细或消失、黏液稀薄等特征,这与“脾主运化”功能减退导致的黏膜营养不良一致^[13]。而血瘀为“标”,在疾病后期尤为突出,表现为黏膜微循环障碍和炎癌转化^[14-15]。该阶段胃镜下可见黏膜红白相间、树枝样血管及颗粒状增生,组织学上伴随腺体重度萎缩和异型增生^[16],提示血瘀可作为恶性转化的“中医风险窗口”。此外,最新研究表明,脾虚证相关的能量代谢紊乱可能削弱干细胞更新能力^[10,17],而血瘀证诱导的微循环障碍可促进

Wnt信号异常活化和干细胞恶性转化^[18-19]。因此,量化两类证候在CAG病理分期胃癌风险联系的胃炎评估(OLGA)/可操作的与胃癌风险联系的胃黏膜肠上皮化生评估(OLGIM)中的差异,并探索与干细胞功能的关联性,能够为疾病进展提供动态中医指标。

本研究通过弥合中医证候与干细胞分子病理的鸿沟,旨在构建能预警CAG高危人群的病证结合

风险预测模型。同时从理论层面贯通“脾虚(本)-血瘀(标)-干细胞失衡-癌变”的CAG中医病机转化链;从技术层面提供兼具机制深度与临床转化价值的范式方案,为CAG的“病证结合精准防治”提供新思路。

本研究采用“临床-分子-中药”多模块整合策略,系统构建高风险CAG病证结合预测模型并解析脾虚血瘀证与高风险CAG的关联机制,设计流程见图1。

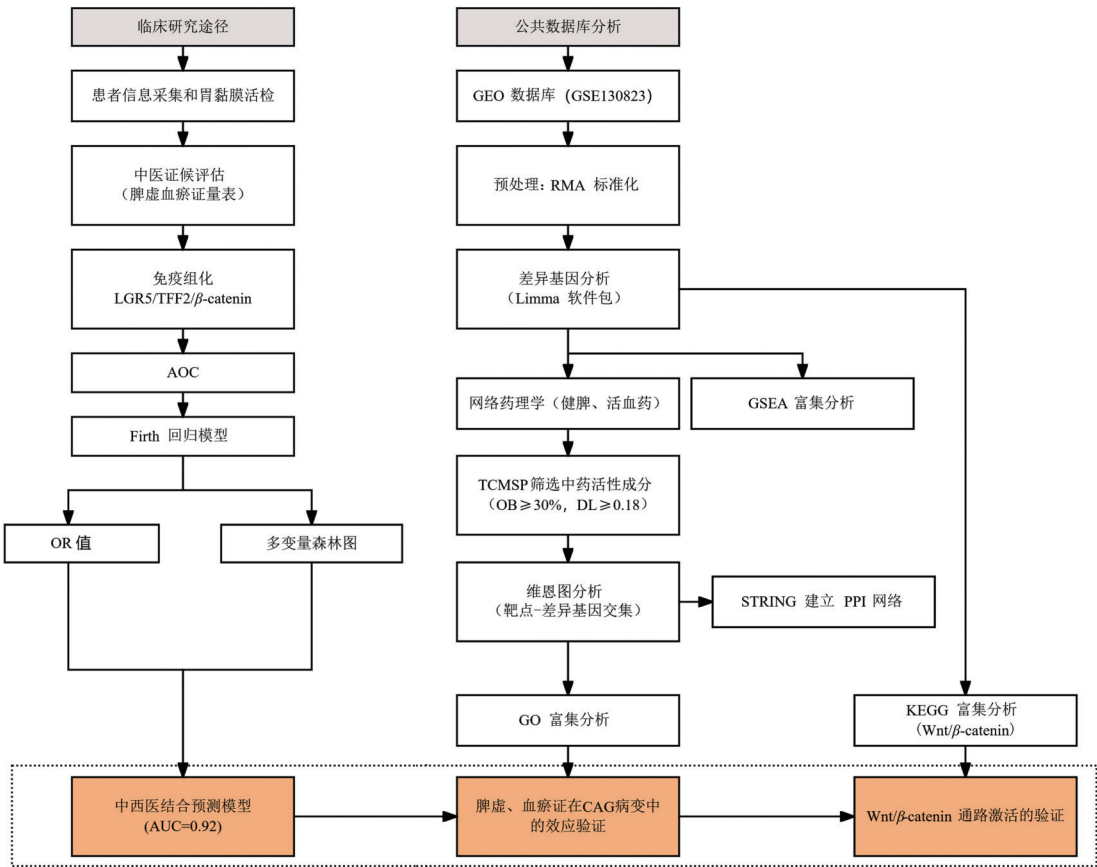


图1 研究流程
Fig. 1 Research flowchart

1 材料

1.1 一般资料 本研究为单中心横断面研究,胃黏膜标本为2023年3月至2024年3月于中国中医科学院西苑医院接受胃镜检查的患者。根据预实验数据(LGR5表达差异效应量 $d=0.8, \alpha=0.05, \beta=0.2$),采用两样本 t 检验估算每组需至少17例样本,最终纳入非萎缩性胃炎(NAG)组21例、低风险CAG组19例、高风险CAG组20例。胃黏膜标本由高年资医师经内镜活检获取(取自胃窦和胃体,每部位至少3块),经4%中性甲醛固定后,石蜡包埋切片。病理诊断依据欧洲胃肠病学会指南^[20]中的OLGA/OLGIM分期系统评估萎缩/肠化生程度,NAG:

OLGA/OLGIM 0期;低风险CAG:OLGA/OLGIM I~II期;高风险CAG:OLGA/OLGIM III~IV期。病理切片由两名经验丰富的病理医师双盲独立评估,不一致结果由第3位医师仲裁。

1.2 伦理 所有患者签署知情同意书,本研究通过医院伦理委员会审批(编号2023XLA015-3),经国际传统医学临床试验注册中心审批(注册号ITMCTR2026001295)。

1.3 中医证候积分 脾虚证与血瘀证的诊断及积分量化由两名中医师独立完成。参照《脾虚证专家诊疗共识意见(2017)》^[21]和《血瘀证中西医结合诊疗共识》^[22],制定包含主证和次证的标准量化量表,主

证赋分2分,次证赋分1分,总分 ≥ 3 分判定为证候阳性。见增强出版附加材料。

1.4 试剂及仪器 LGR5兔抗人单克隆抗体、TFF2兔抗人单克隆抗体(北京百奥赛维科技有限公司,货号分别为ab219107、ab267474); β -连环蛋白(β -catenin)鼠抗人单克隆抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司,货号ab22656);二氨基联苯胺(DAB)染色液、磷酸盐缓冲液(PBS)、苏木素染色液、乙二胺四乙酸(EDTA)免疫组化抗原修复缓冲液(福建迈新生物技术开发有限公司,货号分别为Kit-0014、PBS-0060、CTS-1099、MVS-0098)。Tissue-TEKVIP6型生物组织脱水机、Tissue-TEKVIP6型生物组织包埋机(日本樱花公司);RM2235型组织切片机、ST5020型自动染色机、HI1220型烤片机、HI1210型捞片仪、CV5030型自动封片机(德国徕卡公司);BX51型光学显微镜(日本Olympus公司)。

2 方法

2.1 基因表达综合数据库(GEO)数据获取与预处理 从GEO数据库(GSE130823)检索获取胃炎、低级别上皮内瘤变(LGIN)、高级别上皮内瘤变(HGIN)和胃癌(GC)的转录组数据集。原始表达矩阵使用稳健多芯片平均算法(RMA)进行标准化。主成分分析显示样本按疾病阶段聚类,且技术变量(性别、年龄等)对总变异的贡献度低于5%,表明无须进行批次效应校正。使用平台特异性注释文件将探针注释为基因符号,重复基因取其中位数表达值进行合并。

2.2 差异表达分析 使用R语言中的“limma”包识别疾病进展阶段(LGIN与胃炎、HGIN与胃炎、GC与胃炎)之间的差异表达基因(DEGs)。将RMA标准化后的表达矩阵输入经验贝叶斯调节线性模型,以估算 $\log_2FC$ 和校正后的 P 值。差异表达基因定义为满足 $|\log_2FC|>0.5$ 且Benjamini-Hochberg错误发现率(FDR) <0.05 阈值的基因。使用“pheatmap”R包生成热图、使用“ggplot2”R包展示选定基因(CTNNB1, LGR5, TFF2)在不同疾病阶段的表达水平绘制箱线图。通过Kruskal-Wallis检验评估组间统计学显著性,并使用Dunn事后检验进行多重比较校正。使用“EnhancedVolcano”R包绘制火山图,突出显示显著上调(如LGR5, CTNNB1)和下调的基因,标注的阈值为 $|\log_2FC|>0.5$ 且FDR <0.05 。

2.3 功能富集与通路分析 使用“clusterProfiler”R包进行基因集富集分析(GSEA),以识别LGIN与胃

炎相比富集的特征通路。通过超几何检验筛选Wnt/ β -catenin信号通路在LGIN差异基因中的富集情况,阈值设为调整 $P<0.05$ 。

2.4 构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络图和筛选LGIN阶段核心靶点 通过设置 $|\log_2FC|>2$,将筛选得到LGIN与胃炎的DEGs导入相互作用基因/蛋白检索工具数据库(String),设置物种为“Homo sapiens”,选取置信度高于0.9的数据,导出TSV文件。最后运用Cytoscape 3.9.1软件绘制PPI网络图,再使用软件所提供的“network analyzer”板块进行网络拓扑学分析,依据度值获得核心蛋白,并对PPI网络图进行美化。

2.5 中医证候整合分析 为阐明脾虚证与血瘀证在CAG进展中的作用机制,本研究采用网络药理学方法筛选针对LGIN的健脾类(黄芪、白术、山药)与活血类(白花蛇舌草、丹参、莪术)中药干预靶点(依据团队前期研究^[23])。通过中药系统药理学(TCMSP)数据库获取中药-靶点相互作用数据,筛选标准为口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$,类药性(DL) ≥ 0.18 。采用超几何检验($P<0.01$)识别中药靶点与LGIN与胃炎DEGs的交集,并通过“ggVennDiagram”R包生成韦恩图可视化,利用Cytoscape构建疾病-中药-靶点调控网络。对交集靶点进行基因本体论(GO)生物过程富集分析(“clusterProfiler”R包,校正 $P<0.05$)。

2.6 基因-靶点相关性分析 采用Spearman秩相关分析评估LGIN上调基因与中药靶点(健脾类:黄芪、白术、山药;活血类:白花蛇舌草、丹参、莪术)的关联性。将显著负相关(Spearman's $\rho<0$,经Benjamini-Hochberg校正 $P<0.05$)靶点视为中药可能逆转疾病进展的证据。

2.7 免疫组化(IHC)法对胃黏膜组织染色 ①石蜡切片脱蜡至水:石蜡切片置于新鲜的二甲苯,浸泡15 min 2次;无水乙醇浸泡3 min 2次;95%、85%乙醇各浸泡3 min;水洗1 min, PBS染液冲洗3次, 3 min/次。②抗原修复:切片稍甩干后用组化笔在组织周围画圈(防止液体流走),在圈内滴加蛋白酶K工作液(蛋白酶下储存液用PBS1-9稀释)覆盖组织37℃温箱育30 min。特玻片置于PBS(PE7.4)中在脱色摇床上晃动洗涤3次,每次5 min。③过氧化酶阻断剂:室温孵育10 min后PBS洗5 min, 3次。④山羊血清封闭:每张玻片滴入足够量的山羊血清封闭液,37℃孵育30 min。⑤加一抗:配置抗体, LGR5抗体(1:150)、TFF2抗体(1:200)、 β -catenin抗

体(1:100),每张玻片滴入足够量的一抗,4℃低温孵育过夜。⑥复温:在37℃复温45 min,PBS冲洗2 min,5次。⑦加二抗:加入羊抗鼠/兔1gG二抗(1:100),37℃恒温箱孵育20 min,弃二抗,PBS浸洗3次,每次5 min。⑧DAB染色:切片稍甩干后滴加DAB(1:50)染色,显微镜下观察染色,染色结束后流水冲洗终止染色。⑨复染:水洗,苏木素孵育10~30 s,水洗返蓝。⑩脱水,透明,封片。

IHC染色结果判定:染色结果由两名病理医师使用数字病理扫描系统双盲评估,每张切片随机选择3个非重叠高倍视野(×40)进行分析,避免坏死/出血区域,采用Image-Pro Plus 6.0软件计算平均光密度(AOD): $AOD = \frac{\sum(\text{光密度} \times \text{面积})}{\text{总分析面积}}$ 。

2.8 统计学方法 数据分析使用SPSS 23.0和R 4.2.1。连续变量经Shapiro-Wilk检验评估正态性,符合者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立t检验;非正态变量以中位数表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。分类变量以频数(N)和构成比(%)描述,组间比较采用Fisher精确检验。

为控制小样本偏倚,采用Firth惩罚最大似然Logistic回归模型分析LGR5、TFF2、 β -catenin及中医证候与CAG风险分层的关联,校正年龄、性别和幽门螺杆菌感染状态,结果以调整后比值比(OR)及95%CI报告。组间趋势通过Cochran-Armitage检验评估。显著性阈值设为 $\alpha=0.05$,多重比较经Bonferroni校正。通过“forestplot”R包可视化Firth惩罚最大似然Logistic回归结果,展示各变量(β -catenin、LGR5/TFF2值、血瘀积分)的调整后OR及95%CI。将高风险组设为状态变量, β -catenin、LGR5/TFF2值和血瘀积分设为检验变量,采用受试者工作特征(ROC)分析方法得出最佳结果截点(cutoff)值,并计算出敏感性和特异性。

3 研究结果

3.1 基线特征与单变量筛选 本研究共纳入60例患者,与非萎缩组比较,高风险组平均年龄显著升高($P<0.01$),幽门螺杆菌感染率组间差异无统计学意义,见表1。IHC结果显示,LGR5和 β -catenin在高风险CAG组着色最深,TFF2在高风险组着色最浅。见表2、图1、图2。在分子标志物中,与非萎缩组比较,高风险组呈现 β -catenin、LGR5明显递增($P<0.05$),而TFF2表达进行性显著下降($P<0.01$)。LGR5/TFF2值随病变进展呈指数显著增长(NAG组 1.02 ± 0.30 ,高风险组 1.92 ± 0.63 , $P<0.01$),提示干细

胞活化与黏膜防御失衡的协同作用。中医证候中,与非萎缩组比较,高风险组血瘀积分在显著升高($P<0.01$),脾虚积分差异无统计学意义。见表3。

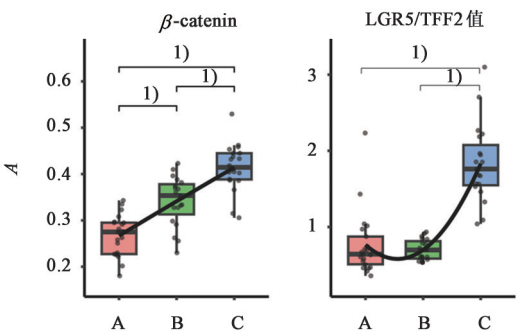
表1 3组人群基本特征比较
Table 1 Comparison of Basic characteristics of three groups of people

组别	例数	年龄 $\bar{x} \pm s$ /岁	男性占比/%	幽门螺杆菌感染率/%
非萎缩组	21	49.50±6.30	52.38	38.10
低风险组	19	53.80±7.10	57.89	42.11
高风险组	20	58.20±7.80 ¹⁾	60.00	45.00

注:与非萎缩组比较¹⁾ $P<0.05$

表2 3组人群分子标准物的差异特征($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Difference characteristics of molecular standards among three groups of people ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	β -catenin	LGR5	TFF2	LGR5/TFF2
非萎缩组	21	0.28±0.05	0.15±0.03	0.18±0.04	1.02±0.30
低风险组	19	0.41±0.07	0.22±0.05	0.17±0.04	1.25±0.11
高风险组	20	0.53±0.09 ¹⁾	0.31±0.06 ¹⁾	0.12±0.03 ¹⁾	1.92±0.63 ¹⁾



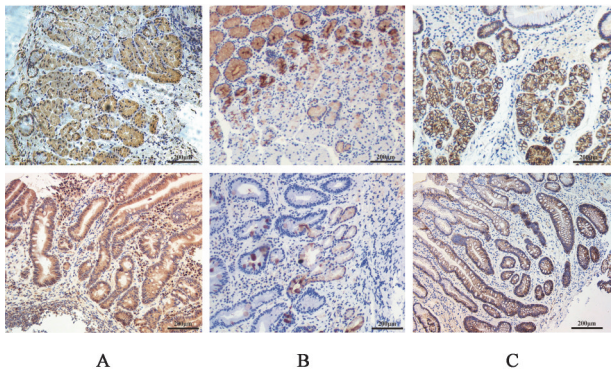
注:A.非萎缩组;B.低风险组;C.低风险组;¹⁾ $P<0.01$

图1 β -catenin和LGR5/TFF2值在不同NAG、低风险CAG和高风险CAG组中AOD值的箱线图

Fig. 1 Box plots of AOD values for β -catenin and LGR5/TFF2 ratios across different NAG, low-risk CAG, and high-risk CAG groups

3.2 多变量Firth惩罚最大似然Logistic回归模型确定独立预测因子 模型整体效能显示回归模型似然比检验显著($\chi^2=45.2$, $P<0.01$),伪 $R^2=0.38$)。该模型预测结果表明高风险组独立预测因子包括 β -catenin($OR=5.12$,95%CI 2.15~12.18, $P<0.01$)、LGR5/TFF2值($OR=4.20$,95%CI 1.94~9.10, $P<0.01$)和血瘀积分($OR=1.52$,95%CI 1.10~2.10, $P=0.01$)。见表4。

3.3 中医证候的增量价值与机制探索 血瘀积分与LGR5/TFF2值呈正相关($P=0.03$),表明微循环障碍会加剧干细胞分化失衡。在多变量模型中,单独



注:A.LGR5;B.TFF2;C.β-catenin;上:非萎缩组;下:高风险组
图2 LGR5、TFF2和β-catenin的蛋白表达(IHC,×200)
Fig. 2 Protein expression for LGR5, TFF2, and β-catenin (IHC,×200)

表3 3组人群中中医证候积分的差异(̄x±s)
Table 3 Difference of TCM syndrome integral among three groups of people (̄x±s) 分

组别	例数	血瘀证	脾虚证
非萎缩组	21	2.62±1.32	9.95±2.50
低风险组	19	3.89±1.49	10.84±3.89
高风险组	20	4.60±1.50 ¹⁾	9.20±3.69

脾虚缺乏独立预测价值($P=0.33$),但联合血瘀证的亚组分析发现了65%的高风险病例(特异性75%)。

表5 临床截断值与诊断效能指标
Table 5 Clinical cutoff values and diagnostic performance measures

预测因子	Cutoff	敏感度	特异度	AUC	阳性似然比
β-catenin	0.38	0.85	0.85	0.89	5.7
LGR5/TFF2	1.50	0.90	0.90	0.94	9
血瘀积分	5.00	0.70	0.75	0.73	2.8
β-catenin+LGR5/TFF2	>0.38+>1.5	0.85	0.82	0.89	4.72
β-catenin+LGR5/TFF2+血瘀积分	>0.38+>1.5+>5	0.90	0.85	0.92	6

3.5 不同胃病变阶段核心生物标志物的特异性表达 无监督DEGs聚类显示了胃炎、LGIN、HGIN和GC之间不同的表达谱。值得注意的是,从胃炎到GC,LGR5和Wnt通路核心基因(CTNNB1)整体表现出上调的趋势,TFF2整体下调,其中CTNNB1、LGR5在LGIN阶段表达量最高,TFF2在HGIN表达量明显最低($P<0.05$)。见图3和增强出版附加材料。

3.6 LGIN与胃炎的差异基因及其富集分析 差异分析发现在LGIN与胃炎间存在5 125个DEGs,其中有2 429个上调基因,2 696个下调基因。GSEA显示这些基因显著富集于核分裂调控、有丝分裂细

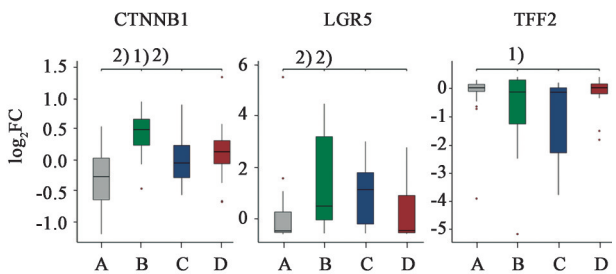
表4 多变量逻辑回归模型的整体性能指标
Table 4 Overall performance metrics of the multivariate logistic regression model

统计量	数值
χ^2	45.2
自由度	3
P	<0.01
Nagelkerke 伪 R^2	0.38

注:多变量Firth惩罚最大似然Logistic回归模型纳入的预测变量包括年龄、幽门螺杆菌感染、β-catenin、LGR5、TFF2、LGR5/TFF2值、脾虚证积分和血瘀证积分。似然比检验比较了完整模型与仅含截距项的零模型。Nagelkerke伪 R^2 反映模型解释的变异比例

协同分析显示,在β-catenin升高(>0.4)的患者中,血瘀评分≥5分且脾虚评分≥10分的患者有31.6%的概率为高危CAG($P=0.007$)。见增强出版附加材料。

3.4 CAG风险预测模型构建 模型对比发现,纯分子模型(β-catenin+LGR5/TFF2)AUC为0.89,敏感性85%,特异性82%;联合模型(加入血瘀积分)AUC提升至0.92($P=0.02$),敏感性90%,特异性85%。临床截断值分析显示,当β-catenin>0.38且LGR5/TFF2>1.50且血瘀积分>5时,预测高风险CAG的阳性似然比达6,发生概率≥85%。见表5。



注:A.胃炎;B.LGIN;C.HGIN;D.胃癌;中线表示中位数,箱体边缘表示四分位距(IQR),须线延伸至1.5倍IQR。¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$

图3 CTNNB1(β-catenin)、LGR5和TFF2在胃炎、LGIN、HGIN和胃癌中的表达水平箱线
Fig. 3 Expression levels of CTNNB1 (β-catenin), LGR5 and TFF2 in gastritis, LGIN, HGIN and gastric cancer

胞周期过程及细胞周期调控等生物学过程。京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析进一步证实了Wnt/ β -catenin信号通路具有显著富集性($P<0.01$)。PPI分析中按照度值的高低排序后,获得胃炎进展至LGIN前5的核心基因为饥饿素(GHRL)、神经肽Y(NPY)、纤维蛋白原 γ 链(FGG)、纤维蛋白原 α 链(FGA)、氢/钾离子转运ATP酶 α 亚基(ATP4A)。见增强出版附加材料。

3.7 LGIN相关中药调控的枢纽基因及功能通路分析 在TCMSP中以口服生物利用度不低于30%、类药性不低于0.18为筛选条件,共获得118种活性成分和312个靶点,其中活性成分黄芪20种、白术7种、山药16种、白花蛇舌草7种、丹参65种、莪术3种。上述中药与LGIN vs胃炎差异基因的交集靶点共有66个。见增强出版附加材料。GO分析发现这些靶点显著参与外源性刺激应答、辐射反应及低氧应激反应等生物学过程。其中健脾中药与差异基因共有69个交集靶点,包括谷胱甘肽S-转移酶P1(GSTP1)、溶质载体家族2成员4(SLC2A4)、血红素氧合酶1(HMOX1)等与脾虚相关的黏膜修复、能量代谢和氧化应激靶点。活血中药与差异基因共有79个交集靶点,包括紧密连接蛋白4(CLDN4)、 α 2A肾上腺素能受体(ADRA2A)、表皮生长因子受体(EGFR)和 β 连环蛋白1(CTNNB1)等与Wnt/ β -catenin信号通路及血瘀有关的炎症、细胞凋亡和血管生成靶点。相关性分析表明,靶基因[如视黄酸受体相关核受体 α (RORA)、谷胱甘肽S-转移酶M2(GSTM2)]在LGIN阶段显著低表达,且其表达水平与疾病进展呈负相关。提示这些中药可能通过上调具有黏膜保护功能的基因(如抗氧化基因GSTM2)或抑制促炎信号(如RORA调控的炎症通路)发挥作用,说明了黏膜稳态和炎症微环境的双重调控。见增强出版附加材料。

4 讨论

4.1 “病证结合”风险预测模型的创新构建:血瘀积分联合干细胞标志物精准预警CAG恶性转化 本研究构建了整合中医证候(血瘀积分)与干细胞动力学分子标志物(β -catenin、LGR5/TFF2值)的病证结合风险预测模型(AUC=0.92),其预测效能显著优于纯分子模型(AUC=0.89, $P=0.02$)。这一发现不仅阐明了“瘀血阻络”中医理论在高风险CAG中的生物学基础(血瘀积分与Wnt信号通路激活显著相关),更为早期识别提供了可量化的新范式。同时,该风险预测模型中血瘀证的临床价值在分子层面

获得了生物学诠释。研究发现,瘀血引起的微循环停滞会损害黏膜灌注,形成缺血缺氧,从而加速胃腺体癌变^[24]。随着干细胞循环理论和活血化瘀理论的相关性研究的不断深入^[15,25],瘀血对干细胞归巢、迁移、增殖、分化、凋亡的影响也逐渐被重视。本研究中,血瘀积分与LGR5/TFF2值呈正相关。提示血瘀产生的病理效应可能通过干扰胃干细胞功能驱动黏膜病变进展。其机制可能与瘀血导致黏膜缺血缺氧,激活缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)信号通路并富集LGR5⁺干细胞^[26]、Wnt信号异常活化(β -catenin上调)引起黏膜修复缺陷(TFF2下调)^[27]有关。该发现为“瘀血致萎”理论提供了分子诠释^[28],并为活血化瘀法的临床应用划定了参考阈值(血瘀积分 ≥ 5 分)。

4.2 Wnt/ β -catenin信号通路异常活化:连接血瘀证与干细胞命运的关键枢纽 LGIN是CAG发展至更严重的癌前阶段,以细胞异型性为特征,这一恶性进展过程中伴随胃干细胞和W信号通路的异常激活^[29-30]。本研究结果表明,从胃炎到LGIN的转录组演变具有Wnt/ β -catenin信号通路的阶段特异性活化。LGIN阶段CTNNB1(β -catenin编码基因)和LGR5表达达峰值($\log_2FC=0.78$ 与1.51),且KEGG富集分析显示该通路显著激活。值得注意的是,TFF2在LGIN阶段虽与胃炎组差异无统计学意义,但其整体下降趋势(高风险组降低33.30%)仍反映黏膜修复能力随血瘀加重而持续受损,这种“LGR5上调/TFF2下调”失衡可视作干细胞生态位崩溃的标志。临床样本验证显示,LGR5、 β -catenin蛋白水平随CAG风险显著递增并与血瘀积分正相关,提示血瘀程度与Wnt信号通路活化程度直接关联。其机制涉及瘀血诱导缺血缺氧促进活性氧(ROS)积累,从而抑制糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)活性减少 β -catenin降解^[31];以及血瘀证相关促炎因子[白细胞介素(IL)-6/肿瘤坏死因子(TNF)]异常分泌,促进Wnt配体释放^[32],形成正反馈循环。综合以上研究结果,本研究认为Wnt/ β -catenin信号通路的异常活化是血瘀证促进CAG向LGIN恶性转化的关键枢纽,其机制涵盖“微环境刺激-信号通路失控-干细胞命运失衡”的完整链条。

4.3 基于多组学网络分析的脾虚与血瘀协同驱动CAG恶性转化的分子机制诠释及治疗靶点挖掘

尽管脾虚证积分组间差异无统计学意义,但其相关靶点(如SLC2A4)的耗竭提示脾虚作为“本虚”基础贯穿CAG全程。脾虚证在CAG进展中可能通过

驱动黏膜营养不良轴心直接导致黏膜屏障与代谢功能崩溃,具体表现为3个层面的病理改变。首先,在屏障结构方面,差异基因分析显示健脾中药(脾虚证)靶点[紧密连接蛋白3(CLDN3)/ATP结合盒转运蛋白G2(ABCG2)/基质金属蛋白酶-3(MMP-3)]在胃炎向LGIN转化过程中显著下调,造成紧密连接破坏和组织重塑障碍;其次,能量代谢方面,GO通路富集证实“缺氧应答”与“黏膜屏障维护”功能同步受损,关键因子SLC2A4(葡萄糖转运)及HMOX1(抗氧化)功能障碍共同引发黏膜细胞能量枯竭;更重要的是,营养供给层面PPI网络分析揭示核心基因GHRL(胃饥饿素)与ATP4A(质子泵)协同下调,从分子层面诠释了中医“脾失健运”导致黏膜萎缩的深层机制^[33]。与此同时,活血中药(白花蛇舌草、丹参、莪术)靶向的炎症因子(IL-6、TNF)和血管生成因子[血管内皮生长因子A(VEGFA)、表皮生长因子受体(EGFR)]与LGIN和胃炎间的差异基因显著重叠,这表明血瘀证可通过炎症-缺氧-纤维化三联征形成恶性循环。一方面,IL-6/TNF等促炎因子在LGIN中异常高表达启动黏膜免疫损伤;另一方面,VEGFA/EGFR介导的血管新生障碍加重缺血缺氧,通过激活HIF-1 α 信号通路促使LGR5⁺癌前干细胞富集^[26];更关键的是,纤维蛋白原FGG/FGA异常蓄积引发微循环“淤滞效应”^[34-35],不仅为血瘀证舌象紫暗提供了病理基础,更通过激活 β -catenin核转位-Wnt信号异常-TFF2修复缺陷的级联反应^[27,36-38],形成“瘀血致萎”的分子通路。值得注意的是,健脾中药核心靶点(HMOX1/SLC2A4)与活血中药靶点(VEGFA/ β -catenin)在PPI网络中紧密互作,从系统生物学层面诠释了“脾虚失运-黏膜营养不良”与“瘀血阻络-微循环障碍”二者协同,共同构成CAG恶性转化的病理轴心,为“扶正(健脾)祛邪(活血)”的治则提供了现代医学依据。

5 小结

本研究创新性地构建了“血瘀积分+干细胞分子标志物”的CAG病证结合风险预测模型,首次实现了中医证候与分子病理的跨尺度整合,为高风险CAG的临床筛查提供了新型评估工具。同时,初步通过网络药理学和转录组学探索了“血瘀-Wnt信号通路-干细胞稳态失衡”轴在胃黏膜病变演进中的作用,特别是发现LGR5⁺与TFF2⁺干细胞的动态失衡是驱动CAG恶性转化的关键细胞生物学机制。这一发现为中医药靶向干预胃干细胞,阻断“血瘀-干细胞失衡-肠化生”恶性循环提供了理论依据,有望

推动胃癌前病变防治模式从传统“群体化治疗”向“个体化动态干预”的范式转变。此外,本研究为横断面设计难以推断证候与分子标志物的因果关系。未来笔者会进一步聚焦于多中心队列验证联合模型的预测能力,并采用单细胞测序等技术解析血瘀证相关的干细胞亚群异质性及类器官模型验证黄芪甲苷等成分对GHRL、ATP4A和Wnt信号通路的调控。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 王萍,李鹏,陈紫恒,等. 中国整合胃癌前病变临床管理指南[J]. 胃肠病学,2021,26(2):91-111.
WANG P, LI P, CHEN Z X, et al. Chinese integrated guideline on clinical management of gastric precancerous conditions and lesions[J]. Chin J Gastroenterol, 2021, 26(2):91-111.
- [2] CORREA P. A human model of gastric carcinogenesis[J]. Cancer Res, 1988, 48(13):3554-3560.
- [3] 汪得胜,龚伟,肖冰,等. 胃炎评价系统及基于肠化的胃炎评价系统对慢性萎缩性胃炎癌变风险的预测价值[J]. 中华消化内镜杂志,2020,37(11):781-786.
WANG D S, GONG W, XIAO B, et al. Predictive value of operative link on gastritis assessment and operative link on gastritis assessment based on intestinal metaplasia on cancerization risk of patients with chronic atrophic gastritis[J]. Chin J Dig Endosc, 2020, 37(11):781-786.
- [4] 张蕊,郑黎强,潘国伟. 疾病发病风险预测模型的应用与建立[J]. 中国卫生统计,2015,32(4):724-726.
ZHANG R, ZHENG L Q, PAN G W. Application and development of disease risk prediction models[J]. Chin J Health Stat, 2015, 32(4):724-726.
- [5] LIABEU D, OSHIMA M, STANGE D E, et al. Stem cells, *Helicobacter pylori*, and mutational landscape: Utility of preclinical models to understand carcinogenesis and to direct management of gastric cancer[J]. Gastroenterology, 2022, 162(4):1067-1087.
- [6] 李京伟,姜小艳,陈玉琴,等. Lgr5与Wnt/ β -catenin通路在胃癌进程中的作用研究[J]. 中国实验诊断学,2019,23(12):2055-2059.
LI J W, JIANG X Y, CHEN Y Q, et al. The roles of Lgr5 and Wnt/ β -catenin pathway in the progression of gastric cancer[J]. Chin J Lab Diagn, 2019, 23(12):2055-2059.
- [7] 文娜,胡运莲. Lgr5、TFF2在萎缩性胃炎及低级别上皮内瘤变中的表达及临床意义[J]. 中国现代医生,2019,57(12):20-23,169.
WEN N, HU Y L. Expression and clinical significance of Lgr5 and TFF2 in atrophic gastritis and low-grade intraepithelial neoplasia[J]. China Mod Dr, 2019, 57(12):20-23, 169.
- [8] Multisociety sedation curriculum for gastrointestinal endoscopy[J]. Hepatology, 2012, 56(1):E1-E25.

- [9] 杜姚,李兆栋,赵宝玉,等. 胃癌和胃癌前病变的风险预测研究概况[J]. 河北中医,2021,43(8):1392-1396.
DU Y, LI Z D, ZHAO B Y, et al. Overview of risk prediction studies for gastric cancer and precancerous lesions[J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2021, 43(8): 1392-1396.
- [10] 彭艳,易受乡,常小荣,等. “脾虚证”与能量代谢关系的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2010,28(11):2278-2281.
PENG Y, YI S X, CHANG X R, et al. Study progress on the relationship between "syndrome of spleen deficiency" and energy metabolism[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2010, 28(11): 2278-2281.
- [11] 米红,李燕舞,王晓燕,等. 黄芪总苷对脾虚大鼠胃黏膜保护机制探讨[J]. 中药药理与临床,2012,28(5):61-63.
MI H, LI Y W, WANG X Y, et al. The protection mechanism of astragaloside on gastric mucosa with spleen deficiency rats[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2012, 28(5): 61-63.
- [12] 王奕晨,王萍,唐旭东. 慢性萎缩性胃炎脾虚证及血瘀证与风险分层的相关性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2023,31(5):351-358.
WANG Y C, WANG P, TANG X D. A comparative study of risk assessment methods for chronic atrophic gastritis combined of spleen deficiency and blood stasis[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2023, 31(5): 351-358.
- [13] 王建青,袁静,刘先华,等. 论脾虚证与缺铁性贫血的关联性[J]. 中国中医基础医学杂志,2009,15(5):368-369.
WANG J Q, YUAN J, LIU X H, et al. On the association between spleen deficiency syndrome and iron-deficiency anemia[J]. J Basic Chin Med, 2009, 15(5): 368-369.
- [14] 张声生,李乾构,唐旭东,等. 慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见[J]. 中医杂志,2010,51(8):749-753.
ZHANG S S, LI Q G, TANG X D, et al. Consensus on traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of chronic atrophic gastritis[J]. J Tradit Chin Med, 2010, 51(8): 749-753.
- [15] 班彦然,方霜霜,王琳,等. 从“虚、滞、郁、瘀”病机理论探讨慢性萎缩性胃炎癌前病变微观辨治[J]. 北京中医药,2024,43(9):990-995.
BAN Y R, FANG S S, WANG L, et al. Exploring microscopic differentiation and treatment of precancerous lesions in chronic atrophic gastritis based on the pathogenesis theory of "deficiency, stagnation, depression, and stasis"[J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2024, 43(9): 990-995.
- [16] 屈钰珂,唐旭东,俞赟丰,等. 从“厥阴-少阳复化”理论探讨慢性萎缩性胃炎的辨治[J]. 中国中西医结合消化杂志,2023,31(11):888-891,896.
QU Y K, TANG X D, YU Y F, et al. Discuss the differentiation and treatment of chronic atrophic gastritis from the theory of "Jueyin-Shaoyang rejuvenation"[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2023, 31(11): 888-891, 896.
- [17] 靖林林,孙学刚. 基于肿瘤微环境病机的抗癌策略探讨[J]. 中华中医药杂志,2017,32(11):5001-5004.
JING L L, SUN X G. Anti-cancer strategy based on pathogenesis of tumor microenvironment[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2017, 32(11): 5001-5004.
- [18] 张宝霞,张金生,杜梅梅,等. 活血化瘀药调控干细胞旁分泌效应修复损伤脑组织作用机制的研究[J]. 中华中医药杂志,2015,30(1):288-292.
ZHANG B X, ZHANG J S, DU M M, et al. Mechanism of stem cell paracrine effect on repairing damaged brain tissue regulated by drug for promoting blood circulation for removing blood stasis[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2015, 30(1): 288-292.
- [19] LIU H, ZHU R, WANG L, et al. Radix Salviae miltiorrhizae improves bone microstructure and strength through Wnt/ β -catenin and osteoprotegerin/receptor activator for nuclear factor- κ B ligand/cathepsin K signaling in ovariectomized rats[J]. Phytother Res, 2018, 32(12): 2487-2500.
- [20] DIXON M F, GENTA R M, YARDLEY J H, et al. Classification and grading of gastritis. The updated sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994[J]. Am J Surg Pathol, 1996, 20(10): 1161-1181.
- [21] 张声生,胡玲,李茹柳. 脾虚证中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志,2017,58(17):1525-1530.
ZHANG S S, HU L, LI R L. Expert consensus on diagnosis and treatment of spleen deficiency syndrome in traditional Chinese medicine (2017)[J]. J Tradit Chin Med, 2017, 58(17): 1525-1530.
- [22] 杜金行,史载祥. 血瘀证中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(6):839-844.
DU J X, SHI Z X. Consensus on the diagnosis and treatment of blood stasis syndrome in integrated Chinese and western medicine[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2011, 31(6): 839-844.
- [23] 张晴晴,刘南阳,吴迪,等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中药治疗胃癌前病变的分子生物学机制[J]. 浙江大学学报:医学版,2022,51(5):573-584.
ZHANG Q Q, LIU N Y, WU D, et al. Study on molecular biological mechanism of Chinese herbal medicines for the treatment of gastric precancerous lesions based on data mining and network pharmacology[J]. J Zhejiang Univ: Med Sci, 2022, 51(5): 573-584.
- [24] 陈健民. 癌症患者血液高粘状态与活血化瘀治疗[J]. 中西医结合杂志,1985,5(2):67,89-91.
CHEN J M. Hyperviscosity of blood in cancer patients and treatment with blood-activating and stasis-resolving methods[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 1985, 5(2): 67, 89-91.
- [25] 张金生,张宝霞,张阳阳. 活血化瘀治法理论的创新和重构[J]. 中医杂志,2016,57(19):1626-1629.
ZHANG J S, ZHANG B X, ZHANG Y Y. Innovation and reconstruction of theory of promoting blood circulation for removing blood stasis[J]. J Tradit Chin Med, 2016, 57(19): 1626-1629.
- [26] 曾进浩,潘华峰,赵自明,等. 健脾化瘀解毒复方治疗胃癌前病变的临床疗效及对HIF-1 α 、VEGF表达的影响[J]. 时珍国医国药,2018,29(7):1544-1548.
ZENG J H, PAN H F, ZHAO Z M, et al. Clinical efficacy of a compound formula for strengthening the spleen, resolving stasis,

- and detoxifying in the treatment of precancerous gastric lesions and its effects on HIF-1 α and VEGF expression[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2018, 29(7): 1544-1548.
- [27] LI V S, NG S S, BOERSEMA P J, et al. Wnt signaling through inhibition of β -catenin degradation in an intact Axin1 complex[J]. Cell, 2012, 149(6): 1245-1256.
- [28] 柴可夫. 活血化瘀法防治慢性萎缩性胃炎辨识[J]. 中医药学刊, 2004, 22(3): 389-390.
- CHAI K F. Identification of chronic atrophic gastritis using the method of promoting blood circulation and resolving blood stasis[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2004, 22(3): 389-390.
- [29] VOLTAGGIO L, CIMINO-MATHEWS A, BISHOP J A, et al. Current concepts in the diagnosis and pathobiology of intraepithelial neoplasia; A review by organ system[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(5): 408-436.
- [30] WANG Z, WANG Q, CHEN C, et al. NNMT enriches for AQP5⁺ cancer stem cells to drive malignant progression in early gastric cardia adenocarcinoma[J]. Gut, 2023, 73(1): 63-77.
- [31] CLEVERS H, NUSSE R. Wnt/ β -catenin signaling and disease[J]. Cell, 2012, 149(6): 1192-1205.
- [32] STEINHART Z, ANGERS S. Wnt signaling in development and tissue homeostasis[J]. Development, 2018, 145(11): dev146589.
- [33] HONG X, LI H, LIN Y, et al. Efficacy and potential therapeutic mechanism of Weiwei decoction on spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia in *Helicobacter pylori*-infected and *Atp4a*-knockout mice[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 1): 117062.
- [34] PINEDA A O, CHEN Z W, MARINO F, et al. Crystal structure of thrombin in complex with fibrinogen gamma' peptide[J]. Biophys Chem, 2007, 125(2/3): 556-559.
- [35] WEISEL J W. Fibrinogen and fibrin[J]. Adv Protein Chem, 2005, 70: 247-299.
- [36] SONG Q, YANG L, HAN Z, et al. Tanshinone II_A inhibits epithelial-to-mesenchymal transition through hindering β -arrestin1 mediated β -catenin signaling pathway in colorectal cancer[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 586616.
- [37] 林久茂, 魏丽慧, 李琼瑜, 等. 白花蛇舌草通过调控 Wnt/ β -catenin 通路抑制大肠癌细胞及大肠癌干细胞的生长[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1805-1808.
- LIN J M, WEI L H, LI Q Y, et al. *Hedyotis diffusa* Willd. inhibits the growth of colorectal cancer cells and stem cells via suppressing Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2015, 30(5): 1805-1808.
- [38] WANG Z, WANG Z, DU C, et al. β -elemene affects angiogenesis of infantile hemangioma by regulating angiotensin-converting enzyme 2 and hypoxia-inducible factor-1 alpha[J]. J Nat Med, 2021, 75(3): 655-663.

[责任编辑 顾雪竹]