

本文引用:付越,陈成,谢梦洲,雷慧珺,李亮,李丰. 中医药调节微小核糖核酸干预胃癌的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(5):862-866.

## 中医药调节微小核糖核酸干预胃癌的研究进展

付越<sup>1,2,3</sup>,陈成<sup>1,2,3</sup>,谢梦洲<sup>1,2,3</sup>,雷慧珺<sup>4</sup>,李亮<sup>1,2,3\*</sup>,李丰<sup>1,2,3\*</sup>

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室,湖南长沙410208;  
3.湖南中医药大学中医心肺病证辨证与药膳食疗重点研究室,湖南长沙410208;4.长沙医学院,湖南长沙410219)

**〔摘要〕** 胃癌(gastric cancer, GC)是一种发病率和死亡率都居高不下的恶性肿瘤。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是肿瘤发生和发展过程的重要调控因子,在胃癌等多种肿瘤的致癌机制、肿瘤发生环境和抑癌作用等方面,miRNA通过影响相关细胞信号通路和调控靶向基因的方式发挥了重要的调控作用。中医药通过调节miRNA干预胃癌的作用机制可从以下几个方面进行分析:中医药通过miRNA介导胃癌肿瘤细胞内外环境的变化;中医药可以针对胃癌特异性miRNA进行有效干预;中医药通过miRNA调节机体的免疫功能。通过总结miRNA对胃癌发挥作用的主要途径和分析中医药调节miRNA干预胃癌的机制,明确了miRNA在胃癌诊断、治疗中的重要性,为中医药防治胃癌提供有价值的参考。

**〔关键词〕** 胃癌;微小核糖核酸;中医药;细胞信号通路;靶向基因;肿瘤微环境

**〔中图分类号〕**R273 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.05.029

### Research progress of traditional Chinese medicine intervention in gastric cancer by regulating MicroRNA

FU Yue<sup>1,2,3</sup>, CHEN Cheng<sup>1,2,3</sup>, XIE Mengzhou<sup>1,2,3</sup>, LEI Huijun<sup>4</sup>, LI Liang<sup>1,2,3\*</sup>, LI Feng<sup>1,2,3\*</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Provincial Key Laboratory of TCM Diagnostics of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Key Laboratory of TCM Cardiopulmonary Disease Syndrome Differentiation & Medicine Diet Therapy of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 4. Changsha Medical University, Changsha, Hunan 410219, China)

**〔Abstract〕** gastric cancer (GC) is a malignant tumor with high morbidity and mortality. MicroRNA (miRNA) is an essential regulatory factor in tumor genesis and development. By affecting related cellular signaling pathways and manipulating the expression of target genes, miRNA plays an important regulatory role in the mechanism of carcinogenesis, tumorigenic environment and tumor inhibition of various tumors including GC. The mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) intervening in GC through miRNA can be analyzed from the following aspects: TCM mediates the changes in the internal and external environment of GC cells via miRNA; TCM can effectively intervene against specific miRNA of GC; TCM regulates immune function through miRNA. By summarizing the main ways of miRNA playing a role in GC and analyzing the mechanism of TCM regulating miRNA intervening in GC, the importance of miRNA in the diagnosis and treatment of GC is clarified, which provides a valuable reference for the prevention and treatment of GC by TCM.

**〔Keywords〕** gastric cancer; microRNA; traditional Chinese medicine; cellular signaling pathway; targeted gene; tumor microenvironment

**〔收稿日期〕**2022-03-07

**〔基金项目〕**湖南省自然科学基金项目(2019JJ40221)。

**〔第一作者〕**付越,女,在读硕士研究生,研究方向:肿瘤病证生物学基础研究。

**〔通信作者〕**\*李亮,男,副教授,硕士研究生导师,E-mail:superliliang@126.com;李丰,男,教授,硕士研究生导师,E-mail:fengli787@qq.com。

胃癌(gastric cancer, GC)是一种分子和表型具有高度异质性的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>,其危险因素主要包括幽门螺杆菌感染、人类疱疹病毒4型(epstein-barr virus, EBV)感染<sup>[2]</sup>、家族及遗传因素、环境暴露因素等<sup>[3]</sup>。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是一类小的非编码RNA,在基因表达中起关键性的调控作用。miRNA通过调控相关细胞信号通路以及靶向参与细胞迁移、侵袭和增殖的基因影响胃癌的发生发展进程,在胃癌的诊断、治疗、预后评价中可以作为主要生物标志物。因此,miRNA在胃癌等肿瘤的发生、转移以及耐药性的产生中发挥着重要作用,其表达谱分析可能成为包括肿瘤在内的多种疾病的重要诊断和预后工具<sup>[4-5]</sup>。

## 1 miRNA对胃癌发挥作用的途径

### 1.1 miRNA通过调节细胞信号通路的表达影响胃癌

miRNA是调控基因表达和影响功能发挥的重要因素之一,细胞信号通路则是调控细胞分裂、增殖、凋亡及其所包含基因表达的关键效应机制。因此,miRNA和细胞信号通路的相互协同作用对于维系机体正常有序运行有十分重要的意义。细胞信号通路能将细胞受到的多种激素、生长因子和细胞因子等刺激信号传入细胞内,引起一系列酶促反应<sup>[6]</sup>,参与调控miRNA转录、加工成熟、翻译等过程;miRNA可以通过调节靶向细胞信号通路中的特定蛋白质的表达,影响细胞信号通路的信号级联放大,并通过不同细胞信号通路间的相互作用使机体应对外界环境干扰时能作出反馈调节<sup>[7]</sup>。miRNA和细胞信号通路之间的相互作用调节着细胞信号通路上关键成分的表达,如果细胞信号传导失调,细胞增殖、转移和凋亡等细胞生理过程则受到影响,这些由miRNA特异调控的肿瘤细胞相关信号传导通路上的异常组分,可能是癌症诊治的潜在选择靶点<sup>[8]</sup>。

细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase, ERK/MAPK)通路是参与胃癌增殖、侵袭、迁移和转移的重要途径之一<sup>[9]</sup>。多项研究证实,不同的miRNA可以通过该信号途径调控胃癌的发生和发展。例如,miRNA-128通过介导相应的ERK/MAPK1调控因子来抑制该信号通路蛋白的表达,参与胃癌的发病机制<sup>[10]</sup>。miRNA-95在胃癌细胞中呈现高表达,而抑制miRNA-95可以下调MAPK蛋白的表达,从而降低癌细胞的增殖并抑制肿瘤细胞的上皮间充质转化(epithelial-mes-

enchymal transition, EMT)过程<sup>[11]</sup>。miRNA-206通过介导MAPK2信号通路促进胃癌细胞凋亡并抑制顺铂耐药性的产生<sup>[12]</sup>。miRNA还可以通过调控胃癌细胞中磷酸酶及张力蛋白同源物/磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten/phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PTEN/PI3K/PKB)信号通路影响肿瘤组织的形成和肿瘤进展,典型代表有miRNA-29家族、miRNA-221、miRNA-21等<sup>[13]</sup>。miRNA-301a-3p在胃癌缺氧环境外泌体中的表达显著升高,同时与缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )呈正相关,在胃癌腹膜转移患者中也呈现高表达。因此,miRNA-301a-3p/HIF-1 $\alpha$ 信号通路可以作为胃癌预测因子和胃癌转移后的潜在治疗靶点<sup>[14]</sup>。miRNA-200c和miRNA-139在胃溃疡中的敏感性和特异性最高,其表达在胃癌患者血清中显著下调,与炎症标志物成纤维细胞生长因子18/成纤维细胞生长因子受体2(fibroblast growth factor-18/fibroblast growth factor receptor 2, FGF-18/FGFR2)存在显著相关性。因此,miRNA-200c/miRNA-139和FGF-18/FGFR2信号通路参与了炎症向胃癌进展的过程<sup>[15]</sup>。

### 1.2 miRNA通过调节靶向下游基因影响胃癌

miRNA可以通过抑制下游信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)的翻译或促进mRNA降解的方式来调控靶向基因的表达,它们可以作为抑癌因子或致癌因子,参与肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭等。因此,miRNA及其识别的靶点mRNA为肿瘤诊断、治疗和预后提供了潜在的生物标志物。例如,miRNA-96-5p通过下调转录因子叉头框蛋白Q1(fork head box Q1, FoxQ1)来抑制胃癌细胞的增殖、迁移和上皮间充质转化<sup>[16]</sup>。miRNA-12129通过靶向沉默信息调节蛋白1(sirtuin 1, SIRT1)调节细胞周期进程并抑制胃癌细胞增殖<sup>[17]</sup>。miRNA-146b-5p通过靶向肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)抑制胃癌的恶性发展,其表达水平与胃癌的淋巴转移和远处转移率呈负相关<sup>[18]</sup>。miRNA-484的过表达可抑制胃癌细胞的皮下致瘤性,但细胞趋化因子配体18(C-C chemokine ligand 18, CCL-18)过表达后,miRNA-484的抑制作用被阻断,提示miRNA-484可以通过靶向CCL-18基因从而抑制胃癌的增殖<sup>[19]</sup>。miRNA-212在胃癌组织呈现表达下调,其异常表达通过直接靶向性别决定基因-区域转录因子4(sex determining region Y-box transcriptim factor 4, SOX4)

来抑制肿瘤细胞的增殖并诱导细胞凋亡,低水平的 miRNA-212 可以作为胃癌检测和不良预后的潜在生物标志物<sup>[20]</sup>。

## 2 中医药调节 miRNA 干预胃癌的作用机制

中医古籍中并未记载“胃癌”这一病名,但是综合胃癌出现的恶心呕吐、食欲减退、上腹痛、持续性腹部不适、黑便、消瘦等症状,可将其归属于中医学“反胃”“胃脘痛”“噎膈”“便血”等范畴。

现代医学研究认为,大多数疾病的发生与基因表达受到环境因素与其他因素的交互影响引起调控异常密切相关<sup>[21-22]</sup>。miRNA 作为具有调控功能的 RNA,其调节同样受到来自人体内部变化和外部整体环境改变的共同影响,同时 miRNA 参与机体的一系列生理和病理进程<sup>[23]</sup>。中医理论体系的核心理念包括人体与自然环境、社会环境是一个整体的内涵,认为环境对人体的影响是疾病发生的关键因素之一。中医药在预防、诊治疾病时注重对人体整体状态的调节,不拘泥于疾病个别现象和局部表征而施治。因此,现代基因理论与中医药体系均认同疾病的发生发展离不开内、外整体环境的影响,胃癌的发生也是机体与整体环境共同作用的结果,中医药防治胃癌的机制分析和研究方向可以结合 miRNA 介导机体内、外环境这一方面进行思考。

另一方面,来源于肿瘤中的 miRNA 参与并形成有利于肿瘤生长、转移、免疫逃逸和化学耐药的微环境,即肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)<sup>[24]</sup>。miRNA 的表达具有组织特异性和动态变化性,即肿瘤发生在不同部位、或处于不同发展阶段,其 TME 所包含的 miRNA 种类和数量也是有差异的。因此,特异性的 miRNA 标志物可以作为诊治肿瘤的重要靶点。中医认为,胃癌的发生发展是由于机体脾胃运化功能受损,气血津液代谢障碍,同时遭到多种病理因素侵袭而形成的。胃癌发展过程中产生不同的临床表现,大都因为受到不同病理因素、存在不同部位病变或处于不同病理时期等影响所致<sup>[25]</sup>,与上述肿瘤微环境中 miRNA 表现出的特性一致。中医药治疗胃癌的关键步骤之一就是针对不同病理变化制定不一样的诊疗方案。因此,找到特异性的 miRNA 是预防和诊治胃癌的重要环节,也是中医药干预胃癌的科学依据之一<sup>[26]</sup>。

除此之外,miRNA 异常表达还可以通过重新编程胃癌中的免疫微环境<sup>[27]</sup>,或者调控胃癌中免疫细胞不同程度的浸润<sup>[28]</sup>等方式,参与胃癌发生发展过

程中的免疫功能调节。因此,免疫功能在 miRNA 干预胃癌的机制中占据着重要地位。中医理论强调“正气存内,邪不可干”的重要性,正气充足是人体维持正常功能活动的重要基础,具有维护自身机能平衡与稳定的作用。正气充足与否也是肿瘤发生发展转归的关键条件。因此,中医药通过介导 miRNA 调节免疫功能的方式达到干预胃癌的目的是可行的。

### 2.1 中药单体化合物通过调节 miRNA 干预胃癌

研究表明,中药及其活性成分可抑制胃癌细胞生长、增强机体免疫力、增强化疗药物的敏感性、改善癌因性疲劳及骨髓抑制等不良反应,对胃癌的预防、治疗及预后有着积极作用和独特优势<sup>[29-30]</sup>。中药单体化合物是从单味中药中提取出来的,经过分离纯化后得到的有效成分,具有成分清晰、效用价值明确、药效稳定等优点。目前,针对中药单体化合物通过调节 miRNA 干预胃癌的研究也越发丰富起来。例如,从姜黄中提取出来的  $\beta$ -榄香烯是一种广谱抗癌的新型植物源性药物,通过抑制 miRNA-1323 表达,调控表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)-ERK/PKB 通路上的原癌基因和基质金属蛋白酶来抑制胃癌细胞转移,减少转移性肿瘤结节生成,可作为胃癌的潜在抗转移药物<sup>[31]</sup>。苦参中的重要活性成分苦参碱,除了具有抗炎、抗过敏、抗纤维化的作用之外,还能抑制 miRNA-93-5p 表达,增加下游靶基因核蛋白水平,抑制胃癌细胞增殖、侵袭和迁移<sup>[32]</sup>。石菖蒲、莪术、天南星等多种常用中药材里广泛存在的姜黄素具有抗肿瘤、抗氧化等作用,它可以通过上调 miRNA-34a 表达,降低胃癌细胞中 B 细胞淋巴瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和周期蛋白依赖性激酶 4(cyclin-dependent kinases 4, CDK4)的水平,从而抑制胃癌细胞的增殖并诱导细胞凋亡<sup>[33]</sup>。藏红花素是藏红花的主要生物活性化合物之一,具有明显的抗肿瘤作用,通过提高 miRNA-320 表达,krüppel 样转录因子 5(krüppel-like factor 5, KLF5)/HIF-1 $\alpha$  信号通路上关键基因的表达,进而抑制胃癌细胞的 EMT、迁移和侵袭<sup>[34]</sup>。藤黄酸的抗肿瘤作用机制主要是通过显著增加 miRNA-26a-5p 的表达,介导 Wnt(wingless 与 Int1 基因的合称)信号通路中 Wnt5a 蛋白的负调控,从而诱导细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖并抑制新生血管生成<sup>[35]</sup>。

### 2.2 中药复方通过调节 miRNA 干预胃癌

中药复方药味丰富、成分多样,君、臣、佐、使各司其职,具有增强疗效的优点。因此,对于中药复方的

深入研究不仅可以挖掘中医药理论的科学内涵,还能提高中药复方制剂活性成分的有效性和内在质量的可控性<sup>[36]</sup>。中医方剂通过调节 miRNA 发挥疗效是基于各种成分、多个靶点共同作用的结果。研究发现,新加良附方(高良姜、香附、穿山龙)可能通过调控 miRNA-34a/SIRT1/p53(一种肿瘤抑制基因,因蛋白条带标尺出现在 53KDa 处而得名)通路、miRNA-34a 相关靶蛋白和半胱天冬氨酸水解蛋白酶(cysteiny l aspartate-specific protease, Caspase)凋亡通路,抑制胃癌细胞增殖迁移,诱导其凋亡,从而抑制移植瘤生长,改善机体基本状态,提高生存率<sup>[37]</sup>。化痰散结方(半夏、天南星、浙贝母、牡蛎、全蝎、地龙、守宫、乌贼骨、炙甘草、木蝴蝶、凤凰衣、刺猬皮、穿山甲、蜈蚣、藤梨根)能上调 miRNA-506-3p 的表达水平,通过调节 ERK-2、基质金属蛋白酶 9 的表达,最终上调 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达从而抑制原位瘤的生长<sup>[38]</sup>。健脾清化化痰汤(党参、丹参、莪术、白术、茯苓、甘草、大黄、蒲公英、白花蛇舌草、三七、土茯苓、陈皮、半夏)可以通过下调胃黏膜 miRNA-21 表达,进一步调控 PTEN 下游信号通路,阻断胃癌前病变向胃癌进展<sup>[39]</sup>。消痞颗粒(党参、百合、乌药、香橼皮、丹参、三七、莪术、蒲公英、白花蛇舌草)也通过抑制 miRNA-21 异常表达,调控 PTEN/PI3K/PKB 信号通路来干预胃癌前病变的发生<sup>[40]</sup>。养正散结汤(黄芪、半枝莲、佛手、姜黄、天南星、山慈菇、山楂)对胃癌发挥作用的可能机制之一是抑制 miRNA-7 靶向 EGFR 介导的胃癌细胞增殖并诱导其凋亡<sup>[41]</sup>。

### 3 总结与展望

综合以上阐述,通过抑制或增强胃癌相关 miRNA 表达,调控相关细胞信号通路和靶基因,发挥直接抑制胃癌细胞增殖及转移、约束胃癌组织生长、诱导胃癌细胞凋亡,或通过增强机体自身免疫功能来抵御胃癌侵袭等,对胃癌的防治起到了双向调节的积极作用。中医药通过调节 miRNA 干预胃癌的作用机制可能与以下方面有关:中医药可以通过调节 miRNA 来影响胃癌发生发展的内、外环境;特异性 miRNA 标志物是中医药干预胃癌的重要依据之一;中医药通过 miRNA 调节机体免疫功能干预胃癌发展进程。多个中药单体化合物如  $\beta$ -榄香烯、苦参碱、姜黄素、藏红花素、藤黄酸等,中药复方如新加良附方、化痰散结方、健脾清化化痰汤、消痞颗粒、养正散结汤等,均被证实可以通过影响胃癌相关信号通路或

调控 miRNA 下游靶基因达到抑制胃癌发展。miRNA 转录组学与中医药理论之间的密切联系存在着深远意义,中医药可以通过调节 miRNA 干预胃癌的防治逐渐成为了国内外研究的趋势和共识<sup>[42]</sup>。

虽然目前未能完全阐明中医药通过调节 miRNA 干预胃癌的机制,但是运用新技术和新方法找到针对不同个体显著特异性和精确灵敏度的 miRNA 标志物仍然是后续研究中的关键环节,同时继续深入探索中医药干预胃癌的 miRNA 作用机制,进一步拓展基础研究和临床试验,找到更有效的诊断和治疗手段,也是今后努力的方向和目标。

### 参考文献

- [1] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCHE H I, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*(London, England), 2020, 396(10251): 635-648.
- [2] SUN K R, JIA K Q, LV H F, et al. EBV-positive gastric cancer: Current knowledge and future perspectives[J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, 10: 583463.
- [3] SEXTON R E, AL HALLAK M N, DIAB M, et al. Gastric cancer: A comprehensive review of current and future treatment strategies[J]. *Cancer Metastasis Reviews*, 2020, 39(4): 1179-1203.
- [4] VISHNOI A, RANI S. MiRNA biogenesis and regulation of diseases: An overview[J]. *Methods in Molecular Biology* (Clifton, N.J.), 2017, 1509: 1-10.
- [5] ALI SYEDA Z, LANGDEN S S S, MUNKHZUL C, et al. Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(5): 1723.
- [6] PERSIDIS A. Signal transduction as a drug-discovery platform[J]. *Nature Biotechnology*, 1998, 16(11): 1082-1083.
- [7] 李 斌,郭燕华,徐 辉,等.microRNA 与细胞信号通路的相互作用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2013, 40(7): 593-602.
- [8] ADJEI A A, HIDALGO M. Intracellular signal transduction pathway proteins as targets for cancer therapy[J]. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2005, 23(23): 5386-5403.
- [9] MAGNELLI L, SCHIAVONE N, STADERINI F, et al. MAP kinases pathways in gastric cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(8): 2893.
- [10] HAN L F, XIONG L, WANG C, et al. microRNA-128 contributes to the progression of gastric carcinoma through GAREM-mediated MAPK signaling activation[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 504(1): 295-301.
- [11] DU M, ZHUANG Y, TAN P, et al. microRNA-95 knockdown inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell phenotype in gastric cancer cells through MAPK pathway by upregulating DUSP5[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2020, 235(2): 944-956.

- [12] CHEN Z, GAO Y J, HOU R Z, et al. microRNA-206 facilitates gastric cancer cell apoptosis and suppresses cisplatin resistance by targeting MAPK<sub>2</sub> signaling pathway[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019, 23(1): 171-180.
- [13] HU M L, ZHU S X, XIONG S W, et al. microRNAs and the PTEN/PI3K/Akt pathway in gastric cancer (Review)[J]. *Oncology Reports*, 2019, 41(3): 1439-1454.
- [14] XIA X, WANG S, NI B, et al. Hypoxic gastric cancer-derived exosomes promote progression and metastasis via miR-301a-3p/PHD3/HIF-1  $\alpha$  positive feedback loop[J]. *Oncogene*, 2020, 39(39): 6231-6244.
- [15] SCHAALAN M, MOHAMED W, FATHY S. MiRNA-200c, MiRNA-139 and lncRNA H19; new predictors of treatment response in H-pylori-induced gastric ulcer or progression to gastric cancer[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2020, 149: 104442.
- [16] YANG X Y, LI N, DENG W Y, et al. miRNA-96-5p inhibits the proliferation and migration of gastric cancer cells by targeting FoxQ1[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi [Chinese Journal of Oncology]*, 2019, 41(3): 193-199.
- [17] ZHANG W, LIAO K, LIU D N. MiRNA-12129 suppresses cell proliferation and block cell cycle progression by targeting SIRT1 in GASTRIC cancer[J]. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2020, 19: 1533033820928144.
- [18] DING J N, ZANG Y F, DING Y L. MiRNA-146b-5p inhibits the malignant progression of gastric cancer by targeting TRAF<sub>6</sub> [J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020, 24(17): 8837-8844.
- [19] LIU J, LI S M. miR-484 suppressed proliferation, migration, invasion and induced apoptosis of gastric cancer via targeting CCL-18[J]. *International Journal of Experimental Pathology*, 2020, 101(6): 203-214.
- [20] SHAO J P, SU F, ZHANG S P, et al. miR-212 as potential biomarker suppresses the proliferation of gastric cancer via targeting SOX4[J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2020, 34(12): e23511.
- [21] 洪卫国,王福生,徐安龙.正确理解“人类所有的疾病都是基因病”[J].*医学与哲学*,2001,22(9):35-37.
- [22] COOPER R S. Gene-environment interactions and the etiology of common complex disease[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 139(5 Pt 2): 437-440.
- [23] 李洁,秦性良,邵宁生.microRNA及其靶基因的时空特异性与动态变化[J].*生物化学与生物物理进展*,2013,40(7):617-626.
- [24] TAN S M, XIA L Z, YI P, et al. Exosomal miRNAs in tumor microenvironment[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2020, 39(1): 67.
- [25] 王熙,张莹莹.中医药干预肿瘤微环境的研究进展与思考[J].*环球中医药*,2022,15(2):357-362.
- [26] 李柳,程海波.中医肿瘤毒证候特征探讨[J].*中医杂志*, 2022,63(2):106-110.
- [27] ZHANG Y Y, HUO W, SUN L D, et al. Targeting miR-148b-5p inhibits immunity microenvironment and gastric cancer progression[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 590447.
- [28] ZHANG K, ZHANG L, MI Y, et al. A CeRNA network and a potential regulatory axis in gastric cancer with different degrees of immune cell infiltration[J]. *Cancer Science*, 2020, 111(11): 4041-4050.
- [29] WANG K L, CHEN Q, SHAO Y Y, et al. Anticancer activities of TCM and their active components against tumor metastasis[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 133: 111044.
- [30] XU W C, LI B L, XU M C, et al. Traditional Chinese medicine for precancerous lesions of gastric cancer: A review [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 146: 112542.
- [31] DENG M M, LIU B F, SONG H C, et al. B-Elemene inhibits the metastasis of multidrug-resistant gastric cancer cells through miR-1323/Cbl-b/EGFR pathway[J]. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2020, 69: 153184.
- [32] LIU Z M, YANG X L, JIANG F, et al. Matrine involves in the progression of gastric cancer through inhibiting miR-93-5p and upregulating the expression of target gene AHNAK [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2020, 121(3): 2467-2477.
- [33] SUN C L, ZHANG S P, LIU C H, et al. Curcumin promoted miR-34a expression and suppressed proliferation of gastric cancer cells[J]. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, 2019, 34(10): 634-641.
- [34] ZHOU Y, XU Q H, SHANG J J, et al. Crocin inhibits the migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells via miR-320/KLF5/HIF-1  $\alpha$  signaling[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(10): 17876-17885.
- [35] ZHANG Z X, LIANG L L, CAO G. Critical role of miR-26a-5p/Wnt5a signaling in gambogic acid-induced inhibition of gastric cancer[J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2021, 35(4): e22721.
- [36] 赵晓莉,张新庄,狄留庆,等.中药复方制剂物质基础研究思路及方法探讨[J].*世界科学技术(中医药现代化)*,2009,11(4):488-492.
- [37] 李亚.新加良附方调控 miR-34a/SIRT1/p53 及 Caspase 凋亡通路抑制胃癌的机制研究[D].北京:北京中医药大学,2020.
- [38] 王华.基于 miRNA 介导的信号通路探索化痰散结方抗胃癌的作用及分子机制[D].银川:宁夏医科大学,2020.
- [39] 李一桐.健脾清化化痰汤对 HP 相关 PLGC 大鼠胃黏膜 miR-21 及其靶基因 PTEN 表达的影响[D].北京:北京中医药大学,2021.
- [40] 陈泽慧.慢性萎缩性胃炎癌前病变证候要素数据挖掘及益气化痰解毒法的干预机制研究[D].北京:北京中医药大学,2020.
- [41] CHEN W, YU Y, YANG N, et al. Effects of Yangzheng Sanjie Decoction-containing serum mediated by microRNA-7 on cell proliferation and apoptosis in gastric cancer[J]. *Oncology Letters*, 2018, 15(3): 3621-3629.
- [42] LIU X, MA R, YI B, et al. MicroRNAs are involved in the development and progression of gastric cancer[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2021, 42(7): 1018-1026.