中图分类号：R932；R285.5　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)11－0061－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.11.014

雷公藤甲素通过丝氨酸－苏氨酸蛋白激酶/糖原合成酶激酶－3β通路对MGC803细胞增殖、侵袭与迁移的影响*

马丽丽，吕立丽，杜艳明，于镓锐，王丹丹

（河北省唐山市人民医院，河北 唐山　063000）

摘要：目的　探讨雷公藤甲素通过丝氨酸－苏氨酸蛋白激酶/糖原合成酶激酶－3β（AKT/GSK－3β）通路对MGC803细胞增殖、侵袭与迁移的影响。**方法**　体外培养MGC803细胞，确定雷公藤甲素的干预剂量和干预时间。将细胞分为阴性对照组（A组，不进行处理），阳性对照组（B组，10 μmol/L顺铂），雷公藤甲素高、中、低剂量组（C组、D组、E组）。干预48 h，采用Transwell法检测细胞侵袭能力，采用划痕试验法检测迁移能力，采用免疫印迹（Western blot）法检测检测相关蛋白的表达。**结果**　随着雷公藤甲素浓度的增加，MGC803细胞增殖率降低（$P<0.05$）；48 h时半数抑制浓度（IC_{50}）最小，选择干预时间为48 h，C组、D组、E组的干预剂量分别为80，40，20 nmol/L。与B组比较，C组、D组、E组侵袭细胞数、细胞迁移距离及波形蛋白（vimentin），snail，p－AKT/AKT，p－GSK－3β/GSK－3β表达水平均显著升高（$P<0.05$），上皮钙黏素（E－cadherin）、β－联蛋白（β－catenin）表达水平均显著降低（$P<0.05$），且呈剂量依赖关系。**结论**　雷公藤甲素可通过抑制AKT/GSK－3β信号通路而抑制MGC803细胞增殖、侵袭与迁移。

关键词：雷公藤甲素；胃癌；细胞增殖；细胞迁移；细胞侵袭；丝氨酸－苏氨酸蛋白激酶/糖原合成酶激酶－3β信号通路

*基金项目：河北省医学科学研究课题计划[20221814]。
第一作者：马丽丽，女，硕士研究生，副主任医师，研究方向为消化病学，（电子信箱）maanxyx@163.com。

Cancer Proliferation and Metastasis by Upregulating PDPK1 Expression[J]. J Oncol, 2021, 2021(1): 1－12.
[2] SHEN Z, SUN S. CircPTCH1 Promotes Migration in Lung Cancer by Regulating MYCN Expression Through miR－34c－5p[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14(1): 4779－4789.
[3] XU Y, JIANG T, WU C, et al. CircAKT3 inhibits glycolysis balance in lung cancer cells by regulating miR－516b－5p/STAT3 to inhibit cisplatin sensitivity[J]. Biotechnol Lett, 2020, 42(7): 1123－1135.
[4] LI T, LI Y, ZHANG W, et al. Hsa_circ_0001017 inhibits proliferation and metastasis via regulating the let－7g－3p/NDST3 axis in glioma[J]. Folia Neuropathol, 2021, 59(2): 174－188.
[5] ZHU RX, SONG CH, YANG JS, et al. Downregulation of AATK mediates microRNA－558－induced resistance of A549 cells to radiotherapy[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(3): 2846－2852.
[6] ZHANG P, XUE XF, LING XY, et al. CircRNA_010763 promotes growth and invasion of lung cancer through serving as a molecular sponge of miR－715 to induce c－Myc expression[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(13): 7310－7319.
[7] CHEN YW, DU QR, HE YJ, et al. Circ_0044516 Regulates miR－136/MAT2A Pathway to Facilitate Lung Cancer Development[J]. J Immunol Res, 2021, 2021(1): 1－10.
[8] JI C, HU J, WANG X, et al. Hsa_circ_0053063 inhibits breast cancer cell proliferation via hsa_circ_0053063/hsa－miR－330－3p/PDCD4 axis[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(7): 9627－9645.
[9] 肖　磊，杨志雄，赖微微，等. circ_0026344靶向miR－938调控肺癌A549细胞迁移、侵袭及凋亡的分子机制研究[J]. 中国免疫学杂志，2023，39(2)：354－358.
[10] ZHANG J, ZHA W, QIAN C, et al. Circular RNA circ_0001017 Sensitizes Cisplatin－Resistant Gastric Cancer Cells to Chemotherapy by the miR－543/PHLPP2 Axis[J]. Biochem Genet, 2021, 1(2): 1－10.
[11] LI H, SHAN C, WANG J, et al. CircRNA Hsa_circ_0001017 Inhibited Gastric Cancer Progression via Acting as a Sponge of miR－197[J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(7): 2261－2271.
[12] LI S, SHI D, ZHANG L, et al. Oridonin enhances the radiosensitivity of lung cancer cells by upregulating Bax and downregulating Bcl－2[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 4859－4864.
[13] XIE C, ZHOU X, LIANG C, et al. Apatinib triggers autophagic and apoptotic cell death via VEGFR2/STAT3/PD－L1 and ROS/Nrf2/p62 signaling in lung cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 266－276.
[14] GUO X, DAI X, LIU J, et al. Circular RNA circREPS2 Acts as a Sponge of miR－558 to Suppress Gastric Cancer Progression by Regulating RUNX3/beta－catenin Signaling[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 21(1): 577－591.
[15] LI X, FENG Y, YANG B, et al. A novel circular RNA, hsa_circ_0030998 suppresses lung cancer tumorigenesis and Taxol resistance by sponging miR－558[J]. Mol Oncol, 2021, 15(8): 2235－2248.
[16] MAO Y, HE JX, ZHU M, et al. Circ0001320 inhibits lung cancer cell growth and invasion by regulating TNFAIP1 and TPM1 expression through sponging miR－558[J]. Hum Cell, 2021, 34(2): 468－477.

（收稿日期：2023－05－05；修回日期：2023－12－10）

Effect of Triptolide on Proliferation, Invasion and Migration of MGC803 Cells Through the AKT / GSK - 3β Pathway

MA Lili, LYU Lili, DU Yanming, YU Jiarui, WANG Dandan

(Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract: Objective To investigate the effect of triptolide on the proliferation, invasion, and migration of MGC803 cells through the serine threonine protein kinase / glycogen synthase kinase 3 (AKT / GSK - 3β) pathway. **Methods** MGC803 cells were cultured *in vitro* to determine the intervention dose and intervention time of triptolide. The cells were divided into the negative control group (group A, without treatment), positive control group (group B, 10 mol / L cisplatin), and triptolide high - , medium - , and low - dose groups (groups C, D, and E). After 48 h of intervention, Transwell assay was used to detect cell invasion ability, scratch assay was used to detect migration ability, and Western blot was used to detect the expression of related proteins. **Results** With the concentration of triptolide increasing, the proliferation rate of MGC803 cells decreased ($P < 0.05$). The IC_{50} was the lowest at 48 h, so 48 h was selected as the intervention time. The intervention doses for groups C, D, and E were 80, 40, and 20 nmol / L, respectively. Compared with those in group B, the number of the invasive cells, the cell migration distance, and the expression levels of vimentin, snail, p - AKT / AKT, and p - GSK - 3β / GSK - 3β all significantly increased ($P < 0.05$), while the expression levels of E - cadherin and β - catenin significantly decreased in groups C, D, and E ($P < 0.05$), which showed a dose - dependent relationship. **Conclusion** Triptolide can inhibit MGC803 cell proliferation, invasion, and migration by inhibiting AKT / GSK - 3β signal pathways.

Key words: triptolide; gastric cancer; cell proliferation; cell migration; cell invasion; AKT - GSK3β signaling pathway

胃癌是世界上第五大常见癌症，也是癌症相关死亡的第三大原因。尽管手术治疗方式结合化学治疗（简称化疗）和放射治疗（简称放疗）对早期胃癌患者具有较好的疗效，但大部分胃癌患者确诊时已处于疾病中晚期，只能姑息治疗，且超过50%的胃癌患者在2年内死于危及生命的肿瘤转移和侵袭[1]。因此，迫切需要寻找更有效的抑制肿瘤细胞进展的治疗药物。天然植物成分或小合成分子是目前肿瘤防治领域的研究热点。雷公藤甲素是中药雷公藤根提取物，广泛用于慢性肾炎、类风湿关节炎等自身免疫性疾病的治疗[2]，具有广谱抗肿瘤活性[3]。对胃癌的抗肿瘤作用及其潜在作用机制尚不完全清楚[4]。丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶 / 糖原合成酶激酶 - 3β（AKT / GSK - 3β）信号通路在肿瘤发生、发展过程中发挥重要作用，是胃癌重要的失调信号通路之一，参与胃癌细胞的增殖、侵袭和耐药[5]。遗传规律和生理生化研究表明，多种成分参与了胃癌中AKT / GSK - 3β信号通路的调控[6]。同时，上皮细胞 - 间充质转化（EMT）是肿瘤细胞侵袭和转移的关键事件，而AKT / GSK - 3β信号通路与EMT密切相关[7]。因此，本研究中探讨了雷公藤甲素对MGC803细胞增殖、侵袭与迁移的影响，以及AKT / GSK - 3β信号通路在整个过程中的调控作用，为雷公藤甲素治疗胃癌提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试药与细胞株

仪器：仪器：Heracell™ 240i 型 CO_2 培养箱（美国Thermo Revco公司）；Mateo TL型倒置显微镜（德国Leica公司）；JS - 3000型自动曝光仪（上海培清科技有限公司）；HBS - 1096A型酶标仪（南京德铁实验设备有限公司）；Millipore®基质胶、HTS Transwell® 24孔 Transwell小室（美国 Millipore公司）；Mini - PROTEAN Tetra BD型垂直电泳仪（美国BD公司）；Tanon 2500型凝胶成像和分析系统（上海天能公司）。

试药：雷公藤甲素（纯度≥98%，批号为ST8290），用0.5%二甲基亚砜溶解；顺铂（美国Sigma公司，批号为P4394）；RPMI - 1640完全培养基（上海中乔新舟生物科技有限公司，批号为ZQ220）；四甲基偶氮唑盐（MTT，美国Amresco公司，批号为0793）；RIPA 裂解液（上海碧云天生物技术研究所，批号为P0028）；上皮钙黏素（E - cadherin，批号为SC - 3228），波形蛋白（vimentin，批号为SC - 1077），snail（批号为SC - 3127），AKT（批号为SC - 3308），p - AKT（批号为SC - 2107）、GSK - 3β（批号为SC - 3113），p - GSK - 3β（批号为SC - 2145），β - 联蛋白（β - catenin，批号为SC - 5641），β - 肌动蛋白（β - actin）抗体（批号为SC - 5527），均购自美国Santa Cruz公司。

细胞株：MGC803细胞（中国科学院生物化学与细胞生物学研究所，批号为6408）。

1.2 方法

MTT比色法检测细胞增殖率：体外培养MGC803细胞，将对数生长期的MGC803细胞进行铺板（96孔板，5×10^3 个 / 孔），用不同浓度雷公藤甲素（0，5，10，20，40，80，160，320 nmol / L）分别干预24，48，72 h后，加入MTT（每孔20 μL），利用酶标仪于480 nm波长处测定吸光度（*OD*）值，计算雷公藤甲素的半数抑制浓度（IC_{50}），

确定最佳干预时间。以雷公藤甲素的IC_{50}作为雷公藤甲素最高干预浓度。

细胞分组：分为阴性对照组（A组），阳性对照组（B组），雷公藤甲素高、中、低剂量组（C组、D组、E组）。A组不对MGC803细胞进行处理，B组给予终浓度为10 μmol/L的顺铂[8]，C组、D组、E组分别给予终浓度为IC_{50}，1/2 IC_{50}，1/8 IC_{50}的雷公藤甲素，干预MGC803细胞48 h后进行相关检测。

Transwell法检测细胞侵袭能力：将对数生长期的MGC803细胞以5×10^{5}个/孔接种在24孔Transwell小室中（每孔200 μL），用雷公藤甲素干预48 h后，用4%甲醛固定10 min，用0.1%结晶紫染液染色30 min，冲洗干净，置倒置显微镜下计数紫色染色的穿膜细胞，即细胞侵袭能力。

划痕试验法检测细胞迁移能力：将对数生长期的MGC803细胞以5×10^{5}个/孔后接种在6孔板中，待细胞贴壁后，用200 μL枪头的尖端垂直划线，用RPMI-1640完全培养基冲洗划痕，用雷公藤甲素干预48 h后，置倒置显微镜下，拍下划痕伤口，用图像分析仪测量划痕宽度，即细胞迁移能力。

免疫印迹（Western blot）法检测相关蛋白：将对数生长期的MGC803细胞以5×10^{5}个/孔后接种在6孔板中，用雷公藤甲素干预48 h后收获细胞，用磷酸盐缓冲液洗涤细胞2次弃上清液，加入RIPA裂解液100 μL裂解30 min，离心，取上清液，进行电泳（每孔30 μg），转膜后进行抗体孵育。按E-cadherin（1∶200，V/V），vimentin（1∶500，V/V），snail（1∶400，V/V），AKT（1∶300，V/V），p-AKT（1∶400，V/V），GSK-3β（1∶300，V/V），p-GSK-3β（1∶200，V/V），β-catenin（1∶200，V/V）进行稀释，4 ℃孵育过夜，洗膜后用二抗（1∶10 000，V/V）室温孵育30 min，显色，采集图像。利用凝胶成像和分析系统计算E-cadherin，vimentin，snail，AKT，p-AKT，GSK-3β，p-GSK-3β与β-catenin的相对表达量。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X}\pm s$表示，多组差异比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用SNK-q检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对MGC803细胞增殖的影响

随着雷公藤甲素浓度的增加，MGC803细胞增殖率显著降低（$P<0.05$）。48 h时IC_{50}最小，故选择48 h作为干预时间，浓度选择80，40，20 nmol/L分别作为C组、D组和E组的干预剂量。详见表1。

2.2 对MGC803细胞侵袭和迁移能力的影响

与A组比较，B组、C组、D组、E组侵袭细胞数和细胞迁移距离均显著降低（$P<0.05$）；与B组比较，C组、D组、E组侵袭细胞数和细胞迁移距离均显著增加，且呈剂量依赖关系（$P<0.05$）。详见表2、图1和图2。

表1 不同浓度雷公藤甲素对MGC803细胞增殖率的影响（$\overline{X}\pm s$，%，$n=3$）

Tab. 1 Effects of different concentrations of triptolide on the proliferation rate of MGC803 cells ($\overline{X}\pm s$, %, $n=3$)

浓度	24 h	48 h	72 h
0 nmol/L	100.00±13.52	100.00±10.17	100.00±9.25
5 nmol/L	97.24±12.50	96.14±7.34	95.28±5.73
10 nmol/L	88.52±4.28[a]	85.25±10.26[a]	83.63±4.98[a]
20 nmol/L	75.13±8.42[a]	72.52±6.48[a]	73.16±6.13[a]
40 nmol/L	64.28±7.80[a]	61.27±5.43[a]	63.48±6.59[a]
80 nmol/L	54.38±5.43[a]	50.49±8.55[a]	56.29±6.43[a]
160 nmol/L	37.59±5.69[a]	32.57±6.48[a]	45.96±3.79[a]
320 nmol/L	26.43±1.29[a]	20.72±4.53[a]	39.25±8.94[a]

注：与0 nmol/L比较，[a]$P<0.05$。

Note: Compared with 0 nmol/L, [a]$P<0.05$.

表2 雷公藤甲素对MGC803细胞侵袭和迁移能力的影响（$\overline{X}\pm s$，$n=3$）

Tab. 2 Effect of triptolide on the invasion and migration ability of MGC803 Cells ($\overline{X}\pm s$, $n=3$)

组别	侵袭细胞数（个）	迁移距离（μm）
A组	901.28±142.54	42.48±6.21
B组	294.72±53.52[a]	17.10±3.74[a]
C组	348.59±53.28[ab]	20.35±2.23[ab]
D组	501.13±81.32[abc]	27.18±4.14[abc]
E组	782.96±107.53[abcd]	36.24±4.30[abc]

注：与A组比较，[a]$P<0.05$；与B组比较，[b]$P<0.05$；与C组比较，[c]$P<0.05$；与D组比较，[d]$P<0.05$。表3和表4同。

Note: Compared with those in group A, [a]$P<0.05$; Compared with those in group B, [b]$P<0.05$; Compared with those in group C, [c]$P<0.05$; Compared with those in group D, [d]$P<0.05$ (for Tab. 2-4).

2.3 对MGC803细胞中E-cadherin，vimentin，snail水平的影响

与A组比较，B组、C组、D组、E组MGC803细胞中E-cadherin水平均显著升高（$P<0.05$），vimentin和snail水平均显著降低（$P<0.05$）；与B组比较，C组、D组、E组MGC803细胞中E-cadherin水平均显著降低，vimentin和snail水平均显著升高，且均呈剂量依赖关系（$P<0.05$）。详见表3和图3。

2.4 对MGC803细胞中AKT，GSK-3β，β-catenin水平的影响

与A组比较，B组、C组、D组、E组MGC803细胞中p-AKT/AKT和p-GSK-3β/GSK-3β水平均显著降低，β-catenin水平显著升高（$P<0.05$）；与B组比较，C组、D组、E组MGC803细胞中p-AKT/AKT和

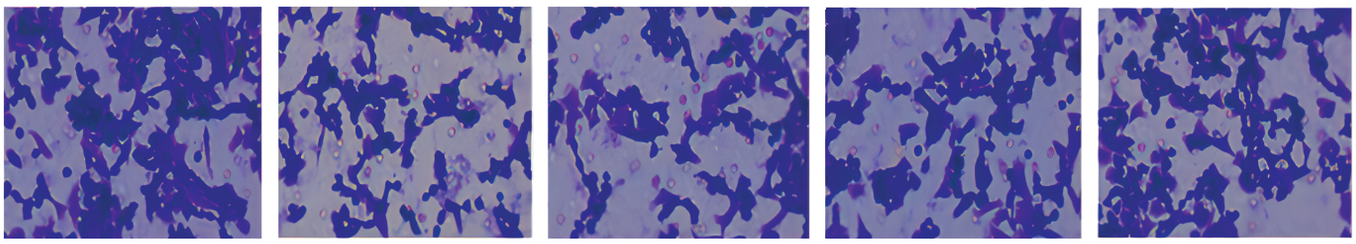


图1 雷公藤甲素对MGC803细胞侵袭能力的影响（×40）

Fig. 1 Effect of triptolide on the invasion ability of MGC803 cells （ × 40）

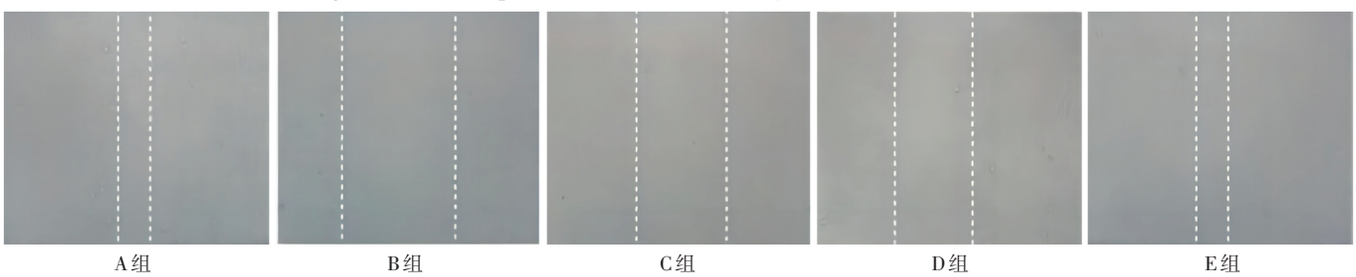


图2 雷公藤甲素对MGC803细胞迁移能力的影响（×40）

Fig. 2 Effect of triptolide on the migration ability of MGC803 cells （ × 40）

表3 雷公藤甲素对MGC803细胞中E－cadherin，vimentin，snail水平的影响（$\overline{X} \pm s$，$n = 3$）

Tab. 3 Effect of triptolide on E－cadherin，vimentin and snail levels in MGC803 cells（$\overline{X} \pm s$，$n = 3$）

组别	E－cadherin	vimentin	snail
A组	0.24±0.05	0.29±0.03	0.64±0.05
B组	1.35±0.29[a]	0.07±0.02[a]	0.09±0.02[a]
C组	1.13±0.30[ab]	0.11±0.04[ab]	0.18±0.03[ab]
D组	0.73±0.10[abc]	0.16±0.04[abc]	0.50±0.07[abc]
E组	0.42±0.07[abcd]	0.23±0.05[abcd]	0.56±0.06[abcd]

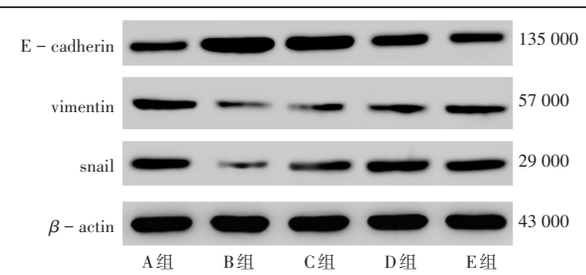


图3 雷公藤甲素对MGC803细胞中E－cadherin，vimentin，snail水平的影响

Fig. 3 Effect of triptolide on E－cadherin，vimentin and snail levels in MGC803 cells

表4 雷公藤甲素对MGC803细胞中AKT，GSK－3β，β－catenin表达水平的影响（$\overline{X} \pm s$，$n = 3$）

Tab. 4 Effect of triptolide on AKT，GSK－3β and β－catenin levels in MGC803 cells（$\overline{X} \pm s$，$n = 3$）

组别	p－AKT/AKT	p－GSK－3β/GSK－3β	β－catenin
A组	0.86±0.13	1.16±0.21	0.26±0.06
B组	0.31±0.05[a]	0.07±0.06[a]	0.64±0.11[a]
C组	0.45±0.08[ab]	0.19±0.02[ab]	0.50±0.07[ab]
D组	0.52±0.09[abc]	0.35±0.06[abc]	0.41±0.03[abc]
E组	0.59±0.28[abc]	0.59±0.07[abc]	0.35±0.05[abc]

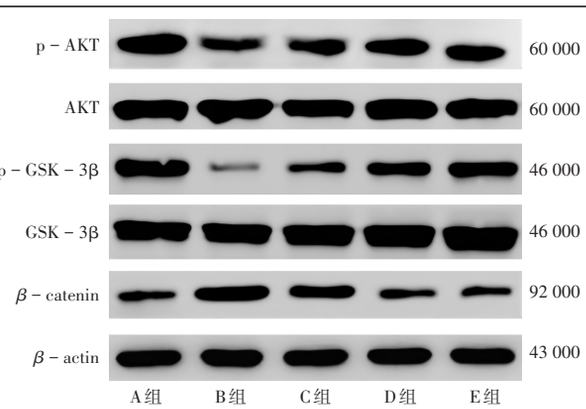


图4 雷公藤甲素对MGC803细胞中AKT，GSK－3β，β－catenin表达水平的影响

Fig. 4 Effect of triptolide on AKT，GSK－3β and β－catenin levels in MGC803 cells

p－GSK－3β/GSK－3β水平均显著升高，β－catenin水平均显著降低，且呈剂量依赖关系（$P < 0.05$）。详见表4和图4。

3 讨论

胃癌确诊时多处于中期或晚期，只能选择姑息治疗，而传统的治疗方法对预后的改善效果不佳[9]，因此迫切需要寻找更有效的药物来预防或治疗胃癌。雷公藤甲素是雷公藤的主要成分，是一种天然环氧二萜内酯化合物，具有广谱、高效的抗肿瘤特性。研究报道，雷公藤甲素通过磷脂酰肌醇－3－激酶（PI3K）/AKT信号通路可降低结肠癌细胞线粒体膜电位，促进肠癌细胞凋亡，在体内外对结肠癌发挥肿瘤抑制作用[10]。本研究中体外试验结果显示，雷公藤甲素对MGC803细胞有

一定抗增殖作用，且随着雷公藤甲素浓度的增加，抗增殖作用呈增强趋势。

恶性肿瘤的发生通常始于正常生长调节机制的失调，细胞发生过度增殖，逃避凋亡，具有侵袭性，最终获得恶性表型。AKT / GSK－3β信号通路在肿瘤细胞的生长和存活中起重要作用[11]。当AKT / GSK－3β信号通路被激活后，p－AKT通过激活各种肿瘤基因进入细胞核，导致细胞过度增殖、侵袭性转化和肿瘤进展[12]。研究表明，一些天然植物成分或小合成分子可抑制肿瘤细胞的生长，如姜黄素通过作用于AKT / GSK－3β和丝裂原激活蛋白激酶（MAPK）/ 细胞外信号调节激酶（ERK）信号通路，通过时间和剂量依赖方式抑制人类白血病THP－1细胞的增殖[13]。本研究结果显示，雷公藤甲素可抑制MGC803细胞的增殖，降低MGC803细胞中AKT / GSK－3β的活性。

AKT / GSK－3β参与细胞周期、血管生成、代谢、EMT、转移等多种过程[14]。激活AKT / GSK－3β信号通路，可导致包括胃癌在内的多种肿瘤[15]。因此，AKT / GSK－3β信号通路被认为是治疗肿瘤的分子靶点。当细胞受到细胞外信号刺激时，PI3K被激活，产生3，4，5－三磷酸磷脂酰肌醇（PIP3），PIP3可与细胞膜上的AKT相互作用，AKT的473丝氨酸被激活，产生p－AKT。p－AKT易位到细胞质或细胞核中，使GSK－3β的tyr1－216位点磷酸化，产生p－GSK－3β，通过促进其核易位而升高snail的表达水平[16]。研究发现，胃癌组织中GSK－3β的表达水平高于癌旁组织，提示胃癌组织中GSK－3β被激活。推测tyr1－216位点的磷酸化可能使GSK－3β激活，促进胃癌的发展[17]。GSK－3β能促进snail的降解，p－GSK－3β能促进snail成核[18]。经历EMT的细胞上皮标记物E－cadherin表达下调，间充质标记物vimentin和EMT相关转录因子（如snail，twist等）表达上调，获得运动和侵袭能力。snail是E－cadherin的抑制剂，可通过多种信号通路调节EMT。当这一连串的事件发生在上皮性肿瘤时，会诱导EMT，并促进其侵袭和转移[19]。同时，β－catenin是ERK和钙离子 / 钙调素依赖性蛋白激酶的磷酸化底物，通过GSK－3β磷酸化抑制活性[20]。本研究中，当AKT / GSK－3β信号通路激活时，会导致β－catenin水平降低，促进细胞增殖、迁移和侵袭，这与LEE等[21]的研究结论一致。Transwell和划痕实验结果显示，雷公藤甲素能显著抑制MGC803细胞的迁移和侵袭能力，抑制MGC803细胞的增殖，降低MGC803细胞中vimentin和snail的表达水平，升高E－cadherin和β－catenin的表达水平，为雷公藤甲素抑制胃癌细胞侵袭和迁移机制的研究提供思路。

综上所述，雷公藤甲素通过抑制AKT / GSK－3β信号通路而抑制MGC803细胞的增殖、侵袭与迁移，为治疗胃癌提供了新的药物。但本研究中仅开展体外细胞实验，将在后续研究中进行体内实验、生物利用度、药代动力学等相关研究。

参考文献

[1] 姚嗣会，卢业才，唐维平．新辅助化疗方案用于胃癌根治术临床评价[J]．中国药业，2022，31(6)：95－97.
[2] 尹　聪，陈　鑫，孙　辉，等．雷公藤多苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的Meta分析[J]．中国组织工程研究，2019，23(35)：5710－5717.
[3] 杨文平，亓玉心，郑　亮，等．雷公藤甲素通过抑制PAK4通路抑制非小细胞肺癌生长和迁移[J]．中国老年学杂志，2022，42(15)：3827－3830.
[4] 陈　鑫，张永萍，徐　剑，等．雷公藤甲素的现代研究进展[J]．贵州中医药大学学报，2021，43(5)：85－89.
[5] WEN H，LI Z，SONG S，et al. Silencing of lncRNA LBX2－AS1 suppresses glioma cell proliferation and metastasis through the AKT / GSK3β pathway[J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica，2021，53(4)：446－453.
[6] OUYANG Y，LIU G，XU W，et al. Helicobacter pylori induces epithelial－mesenchymal transition in gastric carcinogenesis via the AKT / GSK3β signaling pathway[J]. Oncology Letters，2021，21(2)：165－179.
[7] ZHANG WJ，CHEN L，CHAO H，et al. PI3K / AKT / GSK－3β signal pathway is involved in P2X7 receptor－induced proliferation and EMT of colorectal cancer cells[J]. Eur J Pharmacol，2021，899：174041.
[8] 程振宇，陈　雪，雷葛菲，等．芦荟苷通过降低热休克蛋白70的表达增强顺铂诱导的胃癌细胞凋亡[J]．中国病理生理杂志，2022，38(11)：2021－2027.
[9] 周志军，徐　岩，金　芳，等．晚期胃癌免疫治疗研究进展[J]．中国实用外科杂志，2022，42(12)：1421－1427.
[10] 赵　林，吴　鹏，章平贵，等．雷公藤甲素对人结肠癌HCT116细胞增殖、自噬和凋亡的影响[J]．中国药理学通报，2016，10(5)：1399－1404.
[11] GAO JW，YE F. Curcumin inhibits inflammatory cytokine transcription via the apoptosis pathway in THP－1 cells[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences，2019，28(2)：32－45.
[12] QIU YS，JIANG NN，ZHOU Y，et al. LMO3 promotes gastric cancer cell invasion and proliferation through AKT－mTOR and AKT－GSK3β signaling[J]. Int J Mol Med，2018，41(5)：2755－2763.
[13] LIU J，ZHANG Y，RUI X，et al. PI3K / AKT－dependent phosphorylation of GSK3β and activation of RhoA regulate Wnt5a－induced gastric cancer cell migration[J]. Cell Signal，2013，25(2)：447－456.
[14] ZHOU SL，ZHOU ZJ，HU ZQ，et al. CXCR2 / CXCL5 axis contributes to epithelial－mesenchymal transition of HCC cells through activating PI3K / AKT / GSK－3β / Snail signaling[J]. Cancer Letters，2015，358(2)：124－135.
[15] ZHAO J，OU B，HAN D，et al. Tumor－derived CXCL5 pro-