

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.08.007

· 基础研究 ·

## 鼠尾草酸调节 CXCR7/CXCL12 轴对胃癌 AGS 细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响

张鑫<sup>a</sup>, 李迪诺<sup>b</sup>, 田蕾<sup>a</sup>, 朱金朋<sup>a</sup>, 韩向东<sup>b</sup> (锦州医科大学附属第一医院 a. 消化内科; b. 胃外科, 辽宁锦州 121000)

**[摘要]** **目的:** 探讨鼠尾草酸(CA)通过调节 CXC 基序趋化因子受体 7(CXCR7)/CXC 基序趋化因子配体(CXCL12)轴对胃癌 AGS 细胞增殖、迁移和侵袭的影响。**方法:** 用不同浓度(0、5、10、20、40、80  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )的 CA 处理胃癌 AGS 细胞, 采用 CCK-8 法筛选合适的 CA 浓度; 将 AGS 细胞分为对照组(未经处理的 AGS 细胞)、CA 组(20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CA 处理)、CA+siCXCR7 组(转染 siCXCR7+20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CA 处理)、CA+siNC 组(转染 siNC+20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CA 处理)、CA+vectorNC 组(转染 vectorNC+20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CA 处理)、CA+vectorCXCR7 组(转染 vectorCXCR7+20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CA 处理), 采用 CCK-8 法检测 AGS 细胞增殖的变化, qPCR 法检测细胞中 CXCR7、CXCL12 mRNA 表达水平的变化, Transwell 实验检测细胞侵袭能力的变化, 划痕实验检测细胞迁移能力的变化, WB 法检测周期蛋白 D1、Bcl-2、CXCR7、CXCL12、MMP-2 蛋白表达的变化。**结果:** 不同浓度 CA 均可抑制 AGS 细胞存活率, 且浓度为 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时, 细胞存活率接近 50%, 故选择 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CA 用于后续研究。与对照组相比, CA 组增殖率、侵袭数、迁移率、周期蛋白 D1、MMP-2、Bcl-2、CXCR7、CXCL12 mRNA 及蛋白表达显著降低(均  $P<0.05$ ); 与 CA+siNC 组相比, CA+siCXCR7 组增殖率、侵袭数、迁移率、周期蛋白 D1、MMP-2、Bcl-2、CXCR7、CXCL12 mRNA 及蛋白表达显著降低(均  $P<0.05$ ); 与 CA+vectorNC 组相比, CA+vectorCXCR7 组增殖率、侵袭数、迁移率、周期蛋白 D1、MMP-2、Bcl-2、CXCR7、CXCL12 mRNA 及蛋白表达显著增加(均  $P<0.05$ )。**结论:** CA 可抑制 AGS 细胞增殖、迁移和侵袭, 其机制可能与抑制 CXCR7/CXCL12 轴有关。

**[关键词]** 鼠尾草酸; CXCR7/CXCL12; 胃癌; AGS 细胞; 增殖; 迁移; 侵袭

**[中图分类号]** R735.2; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)08-0695-06

## *Carnosic acid affects the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer AGS cells by regulating CXCR7/CXCL12 axis*

ZHANG Xin<sup>a</sup>, LI Dinuo<sup>b</sup>, TIAN Lei<sup>a</sup>, ZHU Jinpeng<sup>a</sup>, HAN Xiangdong<sup>b</sup> (a. Department of Digestive Medicine; b. Department of Gastric Surgery, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of *carnosic acid* (CA) on the proliferation, migration, and invasion of gastric cancer cells by regulating CXC chemokine receptor 7 (CXCR7)/CXC chemokine ligand 12 (CXCL12) axis. **Methods:** CCK-8 method was used to select appropriate concentrations of CA. Gastric cancer AGS cells were treated with CA at different concentrations (0, 5, 10, 20, 40, 80  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). AGS cells were divided into the control group (untreated AGS cells), CA group (20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CA treatment), CA+siCXCR7 group (siCXCR7 transfection+20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CA treatment), CA+siNC group (siNC transfection+20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CA treatment), CA+vectorNC group (vectorNC transfection+20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CA treatment), and CA+vectorCXCR7 group (vectorCXCR7 transfection+20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CA treatment). The proliferation of AGS cells was detected by CCK-8 method; the expression levels of CXCR7 and CXCL12 mRNA in cells were detected by qPCR; and the invasion of cells was detected by Transwell assay; the change of cell migration ability was detected by scratch assay, and the expressions of cyclin D1, Bcl-2, CXCR7, CXCL12 and MMP-2 were detected by WB assay. **Results:** Different concentrations of CA were all able to inhibit the survival rate of AGS cells. When the concentration was 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , the survival rate of AGS cells was closed to 50%. 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CA was therefore chosen for subsequent research. Compared with the control group, the proliferation rate, invasion number, migration rate, cyclin D1, MMP-2, Bcl-2, CXCR7, CXCL12 mRNA and protein expression of the CA group decreased significantly (all  $P<0.05$ ). Compared with the CA+siNC group, the proliferation rate, invasion number, migration rate, cyclin D1, MMP-2, Bcl-2, CXCR7, CXCL12 mRNA and protein expression in the CA+siCXCR7 group decreased significantly (all  $P<0.05$ ). Compared with the CA+vectorNC group, the proliferation rate, invasion number, migration rate, cyclin D1, MMP-2, Bcl-2, CXCR7, CXCL12 mRNA and protein expression in the CA+vectorCXCR7 group increased significantly (all

**[作者简介]** 张鑫(1987—), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事消化系统肿瘤诊治相关研究, E-mail: bc5516@163.com

**[通信作者]** 韩向东, E-mail: hxd030412@163.com

$P < 0.05$ ). **Conclusion:** CA can inhibit the proliferation, migration, and invasion of AGS cells, which may be related to the inhibition of CXCR7/CXCL12 axis.

**[Key words]** carnosic acid (CA); chemokine receptor 7 (CXCR7)/CXC chemokine ligand 12 (CXCL12); gastric cancer; AGS cell; proliferation; migration; invasion

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(8): 695-700. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.08.007]

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,发病率和病死率均较高,患者被确诊时通常已在晚期,大大增加了有效治疗的难度,因此寻找新的治疗方法提高胃癌患者的生活质量意义重大<sup>[1-2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>发现,趋化因子及其受体在肿瘤细胞上表达,可能介导肿瘤的进展和转移,CXC基序趋化因子配体12(C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12)及其受体CXC基序趋化因子配体7(C-X-C motif chemokine receptor 7, CXCR7)是其中的重要成员,与肿瘤细胞的迁移、侵袭、增殖以及肿瘤相关血管的形成息息相关。XIN等<sup>[4]</sup>研究发现, CXCR7在胃癌中高表达, CXCR7/CXCL12轴参与胃癌的淋巴结和肝转移。鼠尾草酸(carnosic acid, CA)是一种酚类二萜化合物,主要存在于草本植物迷迭香(*rosmarinus officinalis*)中,具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎和神经保护作用等多种药理作用<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>结果显示, CA可抑制人胃癌细胞的增殖和存活,促进其凋亡,但是否通过CXCR7/CXCL12发挥其抗肿瘤作用鲜有报道。本研究旨在探讨CA通过调节CXCR7/CXCL12轴对胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料与试剂

胃癌AGS细胞购自美国典型培养物保藏中心,用含有10% FBS的RPMI 1640培养基在37℃、含5% CO<sub>2</sub>的培养箱中培养。胎牛血清(FBS)购自赛默飞世尔科技有限公司, CA (10 mg, 纯度98.53%, 棕黄色粉末, 10 mg溶于300 ml 100% DMSO中, 配制成0.1 mmol/L的母液, -80℃保存)购自Sigma-Aldrich公司, CCK-8试剂盒购自MedChemExpress公司, CXCR7特异性siRNA (siCXCR7)和CXCR7过表达(vectorCXCR7)载体及相应的阴性对照(siNC、vectorNC)均购自Santa Cruz Biotechnology公司, Lipofectamine™2000转染试剂盒购自赛默飞世尔科技公司, TRIzol试剂购自Invitrogen公司, Matrigel人工基膜购自BD Biosciences公司, Transwell小室购自康宁公司, 周期蛋白D1(cyclin D1)、Bcl-2、CXCR7、CXCL12、MMP-2一抗及HRP标记的相应的抗鼠或兔的二抗均购自Abcam公司, PrimeScript RT试剂盒购自TaKaRa公司, ABI 7500实时PCR系统购自美国ABI公司。

### 1.2 CCK-8法检测不同浓度CA对AGS细胞存活率

的影响

取对数生长期的AGS细胞,以 $1 \times 10^3$ 个/孔接种于96孔板中,用不同浓度的CA(0、5、10、20、40、80 μg/mL)分别处理AGS细胞24 h,之后向每孔中加入10 μL CCK-8溶液,37℃培养2 h,利用酶标仪测定450 nm处的光密度(D)值,之后计算细胞存活率,以筛选合适的CA浓度。

### 1.3 细胞分组及处理

取对数生长期的AGS细胞,分为对照组(未经处理的AGS细胞)、CA组(20 μg/mL CA处理)、CA+siCXCR7组(Lipofectamine™2000转染试剂盒转染siCXCR7,48 h后以20 μg/mL CA处理)、CA+siNC组(转染siNC,48 h后以20 μg/mL CA处理)、CA+vectorNC组(转染vectorNC,48 h后以20 μg/mL CA处理)、CA+vectorCXCR7组(转染vectorCXCR7,48 h后以20 μg/mL CA处理),24 h后进行后续实验。

### 1.4 CCK-8法检测AGS细胞的增殖

将AGS细胞 $1 \times 10^3$ 个/孔接种在96孔板中,按照上述分组处理后,加入20 μL CCK-8溶液,然后将其放回5% CO<sub>2</sub>、37℃的培养箱中培养48 h。最后将孔板置于酶联免疫分析仪中,在450 nm处测量每个孔的光密度(D)值,计算各组细胞增殖率,细胞增殖率=(实验组D值-对照组D值)/对照组D值 $\times 100\%$ 。

### 1.5 qPCR检测AGS细胞中CXCR7、CXCL12 mRNA表达水平

取各组AGS细胞,使用TRIzol试剂分别提取总RNA。使用PrimeScript RT试剂盒将RNA反转录成cDNA,之后使用qPCR进行扩增,条件为95℃预变性10 min,95℃变性15 s、60℃延伸60 s,共40个循环,72℃10 min后4℃保存。GAPDH作为内参基因,通过2<sup>-ΔΔCT</sup>法计算CXCR7、CXCL12 mRNA的相对表达量。CXCR7引物序列:上游5'-GAGCCA ACGTCAAGCATCTCAA-3',下游5'-TTAGCTTCGGTCAATGCACAC-3';CXCL12引物序列:上游5'-GTCAGCCTGAGCTACAGATGC-3',下游5'-CTTAGCTTCGGGTCAATGC-3';GAPDH引物序列:上游5'-GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG-3',下游5'-ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA-3'。

### 1.6 Transwell实验检测细胞侵袭

37℃下用Matrigel预涂布Transwell上室表面,将细胞以 $2 \times 10^4$ 个/孔的密度接种Transwell上室中,

加入不含FBS的RPMI 1640培养基,然后将含有10%FBS的500  $\mu\text{L}$ 新鲜培养基加入下室,将培养板置于37  $^{\circ}\text{C}$ 、5% $\text{CO}_2$ 培养箱中培养24 h,然后在室温下用0.1%结晶紫溶液对穿膜细胞染色20 min,光学显微镜下观察并计数侵袭细胞数。

### 1.7 划痕实验检测细胞迁移能力

取对照生长期的AGS细胞,以 $4 \times 10^5$ 个/孔接种在96孔板中培养细胞,细胞贴壁后以移液器吸头(200  $\mu\text{L}$ ) 在每孔中划一直线,洗去漂浮细胞,拍照记录为0 h,然后继续培养24 h,再次拍照记录划痕愈合情况,使用Image-Pro Plus 6.0软件分析细胞迁移率,细胞迁移率= $(0 \text{ h}$ 划痕宽度- $24 \text{ h}$ 划痕宽度) $/0 \text{ h}$ 划痕宽度 $\times 100\%$ 。

### 1.8 WB法检测周期蛋白D1、MMP-2、Bcl-2、CXCR7、CXCL12蛋白表达水平

用PBS洗涤细胞,并除去上清液,加入细胞裂解缓冲液,将细胞在4  $^{\circ}\text{C}$ 或冰上放置15 min,在4  $^{\circ}\text{C}$ 下离心细胞裂解物,使用BCA试剂盒测定上清液中蛋白质浓度,在100  $^{\circ}\text{C}$ 变性10 min之后进行SDS-PAGE,并将分离的蛋白质转移到膜上,加入CXCR7(1:2 000)、CXCL12(1:1 500)、Bcl-2(1:2 000)、周期蛋白D1(1:3 000)、MMP-2(1:2 000)抗体以及二抗(均为1:1 000),使用ECL试剂盒观察蛋白质条带,使用Bio-Rad仪器成像,Image J分析条带的灰度值。

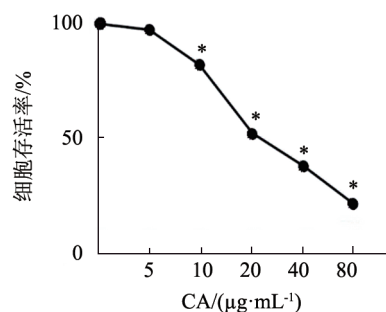
### 1.9 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步行SNK- $q$ 检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同浓度的CA对细胞存活率的影响

与对照组相比,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CA处理后,AGS细胞存活率虽下降,但无统计学差异( $P > 0.05$ ),但10、20、40、80  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CA处理后,AGS细胞存活率均显著下降( $P < 0.05$ ),且20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CA处理,细胞存活率接近50%,因此选用20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  CA用于后续研究,见图1。

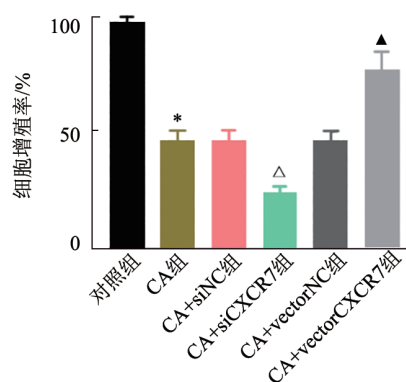


与0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组相比,\* $P < 0.05$ 。

图1 不同浓度的CA对AGS细胞存活率的影响

### 2.2 CA与敲减CXCR7均能抑制AGS细胞的增殖

CCK-8法检测结果(图2)显示,与对照组相比,CA组AGS细胞增殖率显著降低( $P < 0.05$ );与CA+siNC组相比,CA+siCXCR7组细胞增殖率显著降低( $P < 0.05$ );与CA+vectorNC组相比,CA+vectorCXCR7组增殖率显著增加( $P < 0.05$ ),表明CA通过下调CXCR7表达抑制AGS细胞增殖。



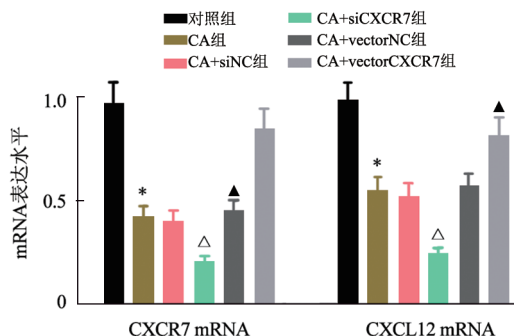
与对照组相比,\* $P < 0.05$ ;与CA+siNC组相比, $\Delta P < 0.05$ ;

与CA+vectorNC组相比, $\Delta P < 0.05$ 。

图2 CA处理与调控CXCR7表达对AGS细胞增殖的影响

### 2.3 CA处理及转染对AGS细胞中CXCR7、CXCL12 mRNA表达的影响

qPCR检测结果(图3)显示,与对照组相比,CA组AGS细胞CXCR7、CXCL12 mRNA表达显著降低( $P < 0.05$ );与CA+siNC组相比,CA+siCXCR7组CXCR7、CXCL12 mRNA表达显著降低( $P < 0.05$ );与CA+vectorNC组相比,CA+vectorCXCR7组CXCR7、CXCL12 mRNA表达显著增加( $P < 0.05$ ),表明CA抗癌作用可能与抑制CXCR7/CXCL12表达有关。



与对照组相比,\* $P < 0.05$ ;与CA+siNC组相比, $\Delta P < 0.05$ ;

与CA+vectorNC组相比, $\Delta P < 0.05$ 。

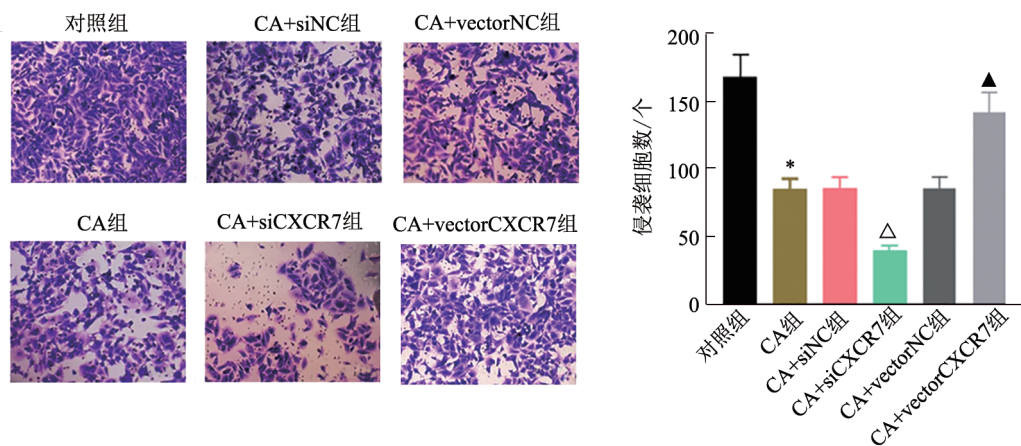
图3 CA处理及CXCR7表达对AGS细胞中CXCR7、CXCL12 mRNA表达的影响

### 2.4 CA处理及敲减CXCR7均能抑制AGS细胞的侵袭能力

Transwell实验检测结果(图4)显示,与对照组相

比, CA 组 AGS 细胞侵袭数显著降低 ( $P < 0.05$ ); 与 CA+siNC 组相比, CA+siCXCR7 组侵袭数显著降低 ( $P < 0.05$ ); 与 CA+vectorNC 组相比, CA+vectorCXCR7

组侵袭数显著增加 ( $P < 0.05$ ), 表明 CA 通过下调 CXCR7 表达抑制细胞侵袭。



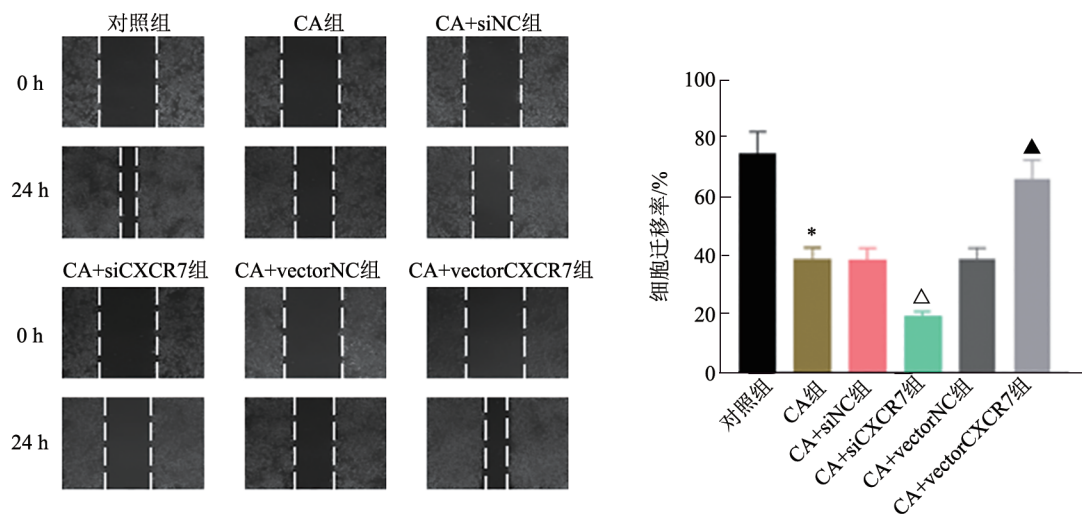
与对照组相比, \* $P < 0.05$ ; 与 CA+siNC 组相比, <sup>△</sup> $P < 0.05$ ; 与 CA+vectorNC 组相比, <sup>▲</sup> $P < 0.05$ 。

图4 CA处理及CXCR7表达对AGS细胞侵袭能力的影响( $\times 400$ )

### 2.5 CA处理及敲减CXCR7均能抑制AGS细胞的迁移能力

划痕愈合实验检测结果(图5)显示,与对照组相比, CA 组 AGS 细胞迁移率显著降低 ( $P < 0.05$ ); 与

CA+siNC 组相比, CA+siCXCR7 组迁移率显著降低 ( $P < 0.05$ ); 与 CA+vectorNC 组相比, CA+vectorCXCR7 组迁移率显著增加 ( $P < 0.05$ ), 表明 CA 通过下调 CXCR7 表达抑制 AGS 细胞的迁移能力。



与对照组相比, \* $P < 0.05$ ; 与 CA+siNC 组相比, <sup>△</sup> $P < 0.05$ ; 与 CA+vectorNC 组相比, <sup>▲</sup> $P < 0.05$ 。

图5 CA处理及CXCR7表达对AGS细胞迁移的影响( $\times 100$ )

### 2.6 CA处理及CXCR7表达对AGS细胞中相关蛋白质表达的影响

WB 检测结果(图6)显示,与对照组相比, CA 组 CXCR7、CXCL12、Bcl-2、周期蛋白 D1、MMP-2 表达显著降低 ( $P < 0.05$ ); 与 CA+siNC 组相比, CA+siCXCR7 组 CXCR7、CXCL12、Bcl-2、周期蛋白 D1、MMP-2 表达显著降低 ( $P < 0.05$ ); 与 CA+vectorNC 组相比, CA+vectorCXCR7 组 CXCR7、CXCL12、Bcl-2、

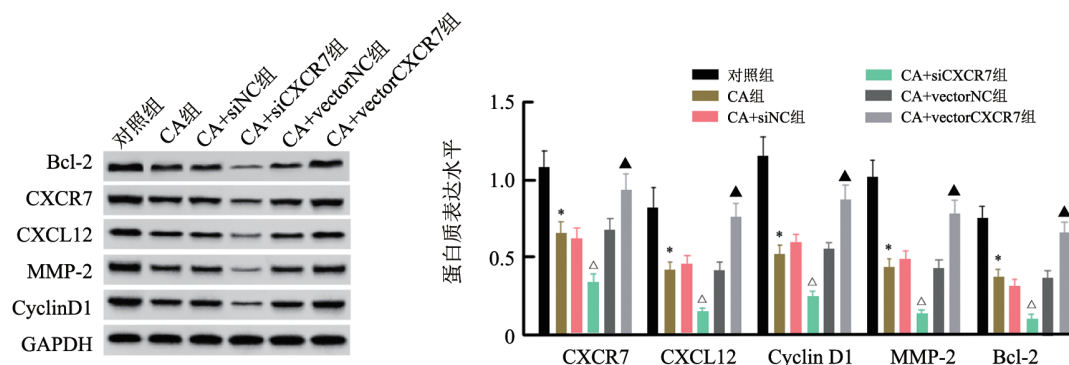
周期蛋白 D1、MMP-2 表达显著增加 ( $P < 0.05$ ), 表明 CA 通过下调 CXCR7、CXCL12 表达抑制 Bcl-2、周期蛋白 D1、MMP-2 表达, 提示 CA 通过下调 CXCR7/CXCL12 表达阻止 AGS 细胞恶性行为的发展。

## 3 讨论

胃癌是起源于胃黏膜上皮的消化道恶性肿瘤, 大多数患者在诊断时已经处于晚期, 虽然化疗可延

长患者的生存时间,但预后仍然不容乐观,胃癌患者五年生存率低于10%<sup>[7-8]</sup>,因此迫切需要开发高效的胃

癌治疗药物改善患者的预后。



与对照组相比, \* $P < 0.05$ ; 与 CA+siNC 组相比,  $\Delta P < 0.05$ ; 与 CA+vectorNC 组相比,  $\blacktriangle P < 0.05$ 。

图6 各组 AGS 细胞中 CXCR7、CXCL12、Bcl-2、周期蛋白 D1、MMP-2 蛋白的表达

迷迭香的抗肿瘤活性已经在几种类型的肿瘤中得到证实,CA 是迷迭香主要活性成分之一,具有抗氧化作用、表观遗传修饰、抗炎活性和免疫系统调节等生物学活性<sup>[9]</sup>。此外,作为一种天然存在的抗肿瘤化合物,大量研究表明 CA 在不同肿瘤中的抗肿瘤活性<sup>[10]</sup>。如在食管鳞状细胞癌研究中,CA 可使细胞周期阻滞在 G2/M 期,促进细胞凋亡,诱导 DNA 损伤<sup>[11]</sup>。而在肾癌研究中,CA 通过产生活性氧和诱导内质网应激可促进人 Caki 细胞凋亡<sup>[12]</sup>。本研究通过前期预实验对 CA 浓度进行筛选,CCK-8 结果显示,20  $\mu\text{g/mL}$  CA 处理 AGS 细胞,细胞存活率接近 50%,因此选用 20  $\mu\text{g/mL}$  CA 用于后续研究,与先前报道结果一致<sup>[6]</sup>。值得关注的是,PERTINO 等<sup>[13]</sup>提出 CA 具有抗肿瘤细胞增殖和抗真菌的活性,其中涉及 AGS 细胞、肺癌 (SK-MES-1) 和膀胱癌 (J82) 细胞。据报道鼠尾草酚与 CA 均是从迷迭香中分离的酚类二萜,结构相似,而鼠尾草酚通过靶向 RSK2 抑制胃肿瘤生长<sup>[14]</sup>。以上研究显示,CA 具有抗肿瘤作用,也包括胃癌在内,但其研究报道甚少。本研究结果显示,经 20  $\mu\text{g/mL}$  CA 处理 AGS 细胞,可显著抑制细胞增殖及侵袭、迁移能力。MMP-2 是 MMP 家族中的重要成员,其表达水平标志着肿瘤细胞侵袭、迁移能力的大小<sup>[15]</sup>;周期蛋白 D1 表达可促进肿瘤细胞增殖,加速细胞周期进程<sup>[16]</sup>。Bcl-2 是一种原癌基因,与细胞凋亡有关<sup>[17]</sup>。WB 检测结果进一步表明,CA 处理 AGS 细胞后,Bcl-2、周期蛋白 D1、MMP-2 表达显著降低,表明 CA 可抑制 AGS 细胞增殖及侵袭、迁移,阻止其恶性生物学行为发展。

先前研究证实趋化因子和趋化因子受体在肿瘤的发生和发展中起关键作用,恶性细胞可表达趋化因子受体并对趋化因子梯度产生反应,可能与肿瘤

的生长和扩散有关<sup>[18]</sup>。CXCR7 被认为是一种“诱饵”受体,是 CXCL12 的第二个受体,主要作用是形成 CXCL12 梯度,以参与不同模型中的细胞迁移<sup>[19]</sup>。CXCL12 在常见的转移部位如肝、肺和骨髓中高度表达,与内皮迁移、上皮-间质转化、增殖和抑制凋亡相关的细胞途径的上调有关<sup>[20-21]</sup>。在胶质母细胞瘤研究中,几个趋化因子信号轴,例如 CXCR4/CXCR7/CXCL12 参与肿瘤形成、增殖、新生血管形成、转移和肿瘤进展,可能是潜在的治疗靶点<sup>[22]</sup>。先前研究显示,CXCR7、CXCL12 在胃癌中高表达,与胃癌的淋巴结和肝转移有关<sup>[4]</sup>。本研究发现,CA 处理 AGS 细胞后,CXCR7、CXCL12 mRNA 及蛋白表达显著降低,提示 CA 可能通过抑制 CXCR7/CXCL12 轴阻止 AGS 细胞的恶性行为。为进一步验证实验结论,分别进行敲减、过表达 CXCR7,结果发现敲减 CXCR7 可增强 CA 对 AGS 细胞增殖、侵袭及迁移的抑制作用,而过表达 CXCR7 则逆转了 CA 对 AGS 细胞增殖、侵袭及迁移的抑制作用,提示 CA 可抑制 AGS 细胞增殖、侵袭及迁移,可能通过抑制 CXCR7/CXCL12 轴实现。

综上所述,本研究发现 CA 可能通过抑制 CXCR7/CXCL12 轴阻止 AGS 细胞增殖、迁移和侵袭,为胃癌治疗提供潜在药物。但研究也存在一定的不足,仅在 AGS 细胞中进行了探索,后续将选择其他细胞对上述 CA 效应进行进一步验证。

## [参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

- [2] PU H C, QIAN Q, WANG F L, *et al.* Schizandrin A induces the apoptosis and suppresses the proliferation, invasion and migration of gastric cancer cells by activating endoplasmic reticulum stress[J/OL]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(5): 787[2023-04-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34498719/>. DOI: 10.3892/mmr.2021.12427.
- [3] HUYNH C, DINGEMANSE J, MEYER ZU SCHWABEDISSEN H E, *et al.* Relevance of the CXCR4/CXCR7-CXCL12 axis and its effect in pathophysiological conditions[J/OL]. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 105092[2023-04-01]. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105092>. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105092.
- [4] XIN Q, ZHANG N, YU H B, *et al.* CXCR7/CXCL12 axis is involved in lymph node and liver metastasis of gastric carcinoma[J/OL]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(17): 3053[2023-04-01]. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i17.3053>. DOI: 10.3748/wjg.v23.i17.3053.
- [5] MIN F H, LIU X, LI Y, *et al.* Carnosic acid suppresses the development of oral squamous cell carcinoma *via* mitochondrial-mediated apoptosis[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 760861[2023-04-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34900710/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.760861.
- [6] EL-HUNEIDI W, BAJBOUJ K, MUHAMMAD J S, *et al.* Carnosic acid induces apoptosis and inhibits Akt/mTOR signaling in human gastric cancer cell lines[J/OL]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(3): 230[2023-04-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33800129/>. DOI: 10.3390/ph14030230.
- [7] JI J L, WANG Z Z, SUN W, *et al.* Effects of cynaroside on cell proliferation, apoptosis, migration and invasion through the MET/AKT/mTOR axis in gastric cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12125[2023-04-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34830011/>. DOI: 10.3390/ijms222212125.
- [8] DAI L, WANG G, PAN W S. Andrographolide inhibits proliferation and metastasis of SGC7901 gastric cancer cells[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1-10. DOI: 10.1155/2017/6242103.
- [9] ALLEGRA A, TONACCI A, PIOGGIA G, *et al.* Anticancer activity of *Rosmarinus officinalis* L.: mechanisms of action and therapeutic potentials[J/OL]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1739 [2023-04-01]. <https://doi.org/10.3390/nu12061739>. DOI: 10.3390/nu12061739.
- [10] WANG X N, GUPTA P, JRAMNE Y, *et al.* Carnosic acid increases sorafenib-induced inhibition of ERK1/2 and STAT3 signaling which contributes to reduced cell proliferation and survival of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncotarget*, 2020, 11(33): 3129-3143. DOI: 10.18632/oncotarget.27687.
- [11] JIANG S C, QIU Y D, WANG Z Z, *et al.* Carnosic acid induces antiproliferation and anti-metastatic property of esophageal cancer cells *via* MAPK signaling pathways[J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 1-11. DOI: 10.1155/2021/4451533.
- [12] MIN K J, JUNG K J, KWON T K. Carnosic acid induces apoptosis through reactive oxygen species-mediated endoplasmic reticulum stress induction in human renal carcinoma caki cells[J]. *J Cancer Prev*, 2014, 19(3): 170-178. DOI: 10.15430/JCP.2014.19.3.170.
- [13] PERTINO M, THEODULOZ C, BUTASSI E, *et al.* Synthesis, antiproliferative and antifungal activities of 1, 2, 3-triazole-substituted carnosic acid and carnosol derivatives[J]. *Molecules*, 2015, 20(5): 8666-8686. DOI: 10.3390/molecules20058666.
- [14] WANG L, ZHANG Y J, LIU K D, *et al.* Carnosol suppresses patient-derived gastric tumor growth by targeting RSK2[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(76): 34200-34212. DOI: 10.18632/oncotarget.24409.
- [15] 张月宁, 康媛, 姬超. miR-145通过调控MMP-2、MMP-9的表达对卵巢癌细胞凋亡、增殖、迁移的影响[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(6): 755-758. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.06.010.
- [16] 郭逸, 华川, 喻秀兰, 等. 姜黄素通过调控miR-152对甲状腺癌细胞TPC-1增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2021, 38(7): 1283-1289. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2021.07.006.
- [17] CHEN L M, MA D M, LI Y Y, *et al.* Effect of long non-coding RNA PVT1 on cell proliferation and migration in melanoma[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(3): 1275-1282. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3335.
- [18] AL-TOUB M, ALMOHAWES M, VISHNUBALAJI R, *et al.* CXCR7 signaling promotes breast cancer survival in response to mesenchymal stromal stem cell-derived factors[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2019, 5: 87[2023-04-01]. <https://doi.org/10.1038/s41420-019-0169-3>. DOI: 10.1038/s41420-019-0169-3.
- [19] VENKITESWARAN G, LEWELLIS S W, WANG J, *et al.* Generation and dynamics of an endogenous, self-generated signaling gradient across a migrating tissue[J]. *Cell*, 2013, 155(3): 674-687. DOI: 10.1016/j.cell.2013.09.046.
- [20] WERNER T A, FORSTER C M, DIZDAR L, *et al.* CXCR4/CXCR7/CXCL12-axis in follicular thyroid carcinoma[J]. *J Cancer*, 2018, 9(6): 929-940. DOI: 10.7150/jca.23042.
- [21] SAHA A, AHN S, BLANDO J, *et al.* Proinflammatory CXCL12-CXCR4/CXCR7 signaling axis drives myc-induced prostate cancer in obese mice[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(18): 5158-5168. DOI: 10.1158/0008-5472.can-17-0284.
- [22] URBANTAT R M, VAJKOCZY P, BRANDENBURG S. Advances in chemokine signaling pathways as therapeutic targets in glioblastoma[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(12): 2983[2023-04-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34203660/>. DOI: 10.3390/cancers13122983.

[收稿日期] 2023-04-03

[修回日期] 2023-08-04

[本文编辑] 黄静怡