

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.007

· 基础研究 ·

## 桃叶珊瑚苷调控 RhoA/ROCK 信号通路对胃癌 MGC803 细胞上皮间质转化和血管生成拟态的影响

宋鸣, 周昕, 刘俊, 胡伟, 张敏, 郑新(武汉市第三医院 外科, 湖北 武汉 442000)

**[摘要]** **目的:** 探究桃叶珊瑚苷(AU)调控 RhoA/ROCK 信号通路对胃癌 MGC803 细胞上皮间质转化(EMT)进程和血管生成拟态(VM)形成的影响。**方法:** 常规培养人胃癌 MGC803 细胞, 将其随机分为对照组、AU-L 组(20  $\mu\text{mol/L}$  AU)、AU-M 组(40  $\mu\text{mol/L}$  AU)、AU-H 组(80  $\mu\text{mol/L}$  AU)、AU-H+RhoA 激活剂水仙环素(Nar)组(AU-H+Nar 组, 80  $\mu\text{mol/L}$  AU+30  $\mu\text{mol/L}$  Nar)。采用 CCK-8 法、Transwell 实验、细胞划痕实验分别检测不同浓度 AU 对细胞增殖、迁移和侵袭的影响, 三维细胞培养法观察不同浓度 AU 对细胞体外 VM 管腔结构形成的影响, WB 法检测 AU 对各组细胞 RhoA、ROCK、VM 与 EMT 相关蛋白表达的影响。**结果:** 与对照组相比, AU-M 组、AU-H 组 MGC803 细胞增殖率(48、72 h 时)、细胞迁移率、细胞侵袭数目、VM 管腔结构数, 以及 RhoA、ROCK1、N-cadherin、vimentin、VE-cadherin 的蛋白表达均显著降低(均  $P<0.05$ ), E-cadherin 表达显著升高( $P<0.05$ ); 同时, 使用 Nar 处理显著减弱了 AU 对 MGC803 细胞 EMT 和 VM 形成的抑制作用(均  $P<0.05$ )。**结论:** AU 通过下调 RhoA/ROCK 信号通路抑制胃癌 MGC803 细胞的增殖、迁移、侵袭、EMT 和 VM 形成过程。

**[关键词]** 桃叶珊瑚苷; RhoA/ROCK 信号通路; 胃癌; MGC803 细胞; 上皮间质转化; 血管生成拟态

**[中图分类号]** R735.2; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)04-0365-06

## Effects of aucubin on epithelial mesenchymal transition and vasculogenic mimicry in gastric cancer MGC803 cells by regulating the RhoA/ROCK signaling pathway

SONG Ming, ZHOU Xin, LIU Jun, HU Wei, ZHANG Min, ZHENG Xin (Department of Surgery, the Third Hospital of Wuhan, Wuhan 442000, Hubei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of aucubin (AU) on epithelial interstitial transformation (EMT) and vasculogenic mimicry (VM) formation in gastric cancer MGC803 cells by regulating the RhoA/ROCK signaling pathway. **Methods:** Human gastric cancer MGC803 cells were routinely cultured and randomly divided into the Control group, the AU-L group (20  $\mu\text{mol/L}$  AU), the AU-M group (40  $\mu\text{mol/L}$  AU), the AU-H group (80  $\mu\text{mol/L}$  AU), and the AU-H+RhoA activator naciclassine (Nar) group (AU-H+Nar group, 80  $\mu\text{mol/L}$  AU+30  $\mu\text{mol/L}$  Nar). The effects of AU on cell proliferation, invasion and migration were detected by CCK-8 assay, Transwell assay and cell scratch assay, respectively. Three-dimensional cell culture was applied to observe the effects of different concentration of AU on the formation of VM lumen *in vitro* in each group. The effects of different concentration of AU on the expressions of RhoA, ROCK, VM, and EMT related proteins in each group were detected by Western blot. **Results:** Compared with those in the Control group, the proliferation rates (48 and 72 h), the cell migration rate, the number of cell invasions, the number of VM lumen structures, the protein expressions of RhoA, ROCK1, N-cadherin, vimentin, and VE cadherin in MGC803 cells in the AU-M and AU-H groups reduced significantly (all  $P<0.05$ ). The expression of E-cadherin increased significantly ( $P<0.05$ ). Simultaneous use of Nar significantly weakened the inhibitory effect of AU on EMT and VM formation in MGC803 cells (all  $P<0.05$ ). **Conclusion:** AU inhibits the proliferation, migration, invasion, EMT and VM formation processes of gastric cancer MGC803 cells by down-regulating the RhoA/ROCK signaling pathway.

**[Key words]** aucubin (AU); RhoA/ROCK signaling pathway; gastric cancer; MGC803 cell; epithelial interstitial transformation (EMT); vasculogenic mimicry (AM)

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(4): 365-370. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.007]

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一。近年来,随着饮食和生活习惯的改变,胃癌的发病率逐年上升,且发病人群逐渐年轻化,严重影响着人们的生命健康<sup>[1]</sup>。据统计,全世界每年新增胃癌病例超过 100 万例,是全球第五大恶性肿瘤<sup>[2]</sup>。上皮间质转化

(EMT)是恶性肿瘤细胞获得侵袭和迁移能力的关

**[基金项目]** 湖北省中医药管理局中医药科研项目(No. ZY2023F061)

**[作者简介]** 宋鸣(1981—),男,硕士,主治医师,主要从事胃肠道肿瘤的治疗研究。E-mail: u73pfj@163.com

**[通信作者]** 郑新, E-mail: d48yye@163.com

键,也是目前研究胃癌发生发展的重点与热点<sup>[3-4]</sup>。血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)是肿瘤细胞经自身形态改变和细胞外基质降解,形成可输送血液的管腔结构并与宿主血管相连的一种向肿瘤供应血液的方式<sup>[5]</sup>。VM可为肿瘤生长提供血液,被称为侵袭性肿瘤血管形成的新模型<sup>[6]</sup>。桃叶珊瑚苷(aucubin, AU)是从地黄、车前草、玄参等中药中提取的一种环烯醚萜苷类化合物,现代药理学研究结果<sup>[7-8]</sup>表明, AU具有抗炎、抗肿瘤等作用,能够调控肿瘤细胞的氧化、增殖、凋亡等生物学过程。然而,关于AU对胃癌细胞的EMT和VM过程的影响鲜有报道。RAS同源基因家族成员A(ras homolog gene family member A, RhoA)/Rho相关螺旋卷曲蛋白激酶(rho associated with curly helix binding protein kinase, ROCK)信号通路是影响肿瘤转移的经典信号通路,在细胞迁移过程中调控细胞的形态变化、细胞黏附和骨架拉伸,对肿瘤转移影响重大<sup>[9-10]</sup>。本研究从体外细胞水平,初步探讨AU对胃癌MGC803细胞的EMT过程和VM形成的影响及其机制,旨在为胃癌的抗血管生成治疗提供新的候选靶向药物。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞及主要试剂

人胃癌MGC803细胞购自上海富恒生物技术有限公司。AU购自美国MedChemExpress公司, RhoA激活剂水仙环素(narciclasine, Nar; 纯度>98%)购自北京百奥莱博科技有限公司, CCK-8试剂盒、PIPA裂解液购自上海碧云天公司, Transwell小室购自美国Corning公司, Matrigel基质胶购自美国BD公司, 上皮钙黏素(E-cadherin)、神经钙黏素(N-cadherin)、波形蛋白(vimentin)、血管内皮细胞钙黏素(VE-cadherin)、RhoA、ROCK1、GAPDH一抗和山羊抗兔IgG H&L(HRP)购自美国Abcam公司。

### 1.2 细胞培养、分组与处理

MGC803细胞在含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中,于37℃、5%CO<sub>2</sub>的培养箱中培养。每2~3 d更换一次培养基并传代培养。

将对数生长期的MGC803细胞接种到96孔板(1×10<sup>4</sup>个/孔)中,随机分为低浓度AU组(AU-L组, 20 μmol/L AU)、中浓度AU组(AU-M组, 40 μmol/L AU)、高浓度AU组(AU-H组, 80 μmol/L AU<sup>[11]</sup>)、高浓度AU+Nar(AU-H+Nar组, 80 μmol/L AU+30 μmol/L Nar<sup>[12]</sup>)和对照组(未经处理的细胞)。培养24 h后,加入相应浓度的AU或Nar进行处理。

### 1.3 CCK-8法检测AU对MGC803细胞增殖能力的

### 影响

将各组MGC803细胞添加到96孔板(1×10<sup>4</sup>个/孔)中,分别在24、48和72 h后,加入10 μL CCK-8试剂,反应2 h后,上酶标仪测量各孔在450 nm处的光密度(D)值,并依据公式[细胞增殖率=(实验组D值/对照组D值-1)×100%]计算各组细胞的增殖率。

### 1.4 划痕愈合实验检测AU对MGC803细胞迁移能力的影响

将各组MGC803细胞添加到6孔板(5×10<sup>5</sup>个/孔),待其汇合度达80%时,用200 μL移液器吸头在每个孔板中竖直划出一条横线, PBS清洗3次洗掉漂浮细胞,在显微镜下拍照记录0 h的横线宽度。将6孔板放回细胞培养箱中继续培养24 h,在显微镜下记录24 h时的横线宽度,并依据公式[细胞迁移率=(0 h划痕宽度-24 h划痕宽度)/0 h划痕宽度×100%]计算各组细胞的迁移率。

### 1.5 Transwell实验检测AU对MGC803细胞侵袭能力的影响

在预铺基质胶的Transwell上室中加入200 μL的MGC803细胞(5×10<sup>5</sup>个/mL),下室中添加600 μL含10%胎牛血清的培养基,培养24 h后,将小室取出,用棉签去除上室侧未侵袭的细胞,下室的细胞用4%多聚甲醛和甲醇溶液各固定20 min,细胞在0.1%结晶紫溶液中避光染色20 min,于倒置光学显微镜下观察并计算侵袭细胞数量。

### 1.6 三维细胞培养法观察AU对MGC803细胞体外VM形成的影响

将无血清培养基与基质胶1:1混合,在96孔板中分别加入50 μL含基质胶的培养基,37℃烘干1 h。将5×10<sup>5</sup>个/mL的各组MGC803细胞添加到96孔板(100 μL/孔)中,37℃培养6~12 h。在倒置光学显微镜下观察VM的生成情况并拍照,计算VM管腔结构的条数。

### 1.7 WB法检测AU对MGC803细胞RhoA、ROCK1、EMT与VM相关蛋白表达的影响

采用RIPA裂解液提取各组MGC803细胞总蛋白,按BCA蛋白定量检测试剂盒说明书操作对蛋白进行定量。用10%SDS-PAGE分离各样品中的蛋白质,将蛋白质电转至膜,经5%牛血清白蛋白封闭2 h后,加入稀释比例为1:500的RhoA和稀释比例均为1:1 000的ROCK1、E-cadherin、N-cadherin、vimentin、VE-cadherin、GAPDH一抗,在4℃下培养过夜。次日,常温下加入稀释比例为1:5 000的山羊抗兔IgG H&L(HRP),反应2 h后,加入ECL试剂,在凝胶成像仪下进行曝光。以GAPDH作为内参,利用Image Lab软件分析蛋白质条带的灰度值。

1.8 统计学处理

以上 CCK-8 法、Transwell、细胞划痕和 WB 等实验均独立重复 6 次。Graph Pad Prism 7.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间数据比较采用单因素方差分析和 LSD-*t* 检验。以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 AU 可显著降低 MGC803 细胞的增殖能力

CCK-8 法检测结果(表 1)显示,AU 处理 48、72 h 时,与对照组相比,AU-M 组、AU-H 组 MGC803 细胞增殖率均显著降低(均  $P < 0.05$ ),而 AU-L 组差异不显著( $P > 0.05$ );与 AU-M 组相比,AU-H 组 MGC803 细胞增殖率显著降低( $P < 0.05$ );与 AU-H 组相比,AU-H+Nar 组 MGC803 细胞增殖率显著升高( $P < 0.05$ )。结果表明,AU 处理可显著降低 MGC803 细胞的增殖能力,而同时加入 Nar 处理则部分逆转了 AU 对细胞增殖的抑制作用。

表 1 AU 对各组 MGC803 细胞增殖、迁移与侵袭和 VM 管腔结构形成的影响

组 别	细胞增殖率/%			细胞迁移率/%	细胞侵袭数目/个	VM 管腔结构数/个
	24 h	48 h	72 h			
对照组	98.23±3.20	100.14±4.37	104.32±4.89	46.25±5.21	164.32±12.59	46.40±5.15
AU-L 组	98.44±2.87	97.93±5.16	96.82±5.57	45.87±4.93	162.62±13.84	45.80±4.32
AU-M 组	98.35±3.04	73.21±2.39 <sup>*△</sup>	61.37±4.82 <sup>*△</sup>	32.24±3.84 <sup>*△</sup>	126.79±12.40 <sup>*△</sup>	28.70±3.37 <sup>*△</sup>
AU-H 组	98.26±2.55	54.58±3.41 <sup>*△▲</sup>	42.05±3.78 <sup>*△▲</sup>	15.06±1.87 <sup>*△▲</sup>	86.37±9.21 <sup>*△▲</sup>	10.00±1.89 <sup>*△▲</sup>
AU-H+Nar 组	98.37±3.16	78.17±3.66 <sup>▽</sup>	66.27±4.30 <sup>▽</sup>	36.48±3.12 <sup>▽</sup>	117.26±12.19 <sup>▽</sup>	32.50±3.14 <sup>▽</sup>

与对照组相比,\* $P < 0.05$ ;与 AU-L 组相比,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与 AU-M 组相比,<sup>▲</sup> $P < 0.05$ ;与 AU-H 组相比,<sup>▽</sup> $P < 0.05$ 。

2.2 AU 可显著降低 MGC803 细胞的迁移能力

细胞划痕实验结果(图 1A、表 1)显示,与对照组相比,AU-M 组、AU-H 组 MGC803 细胞迁移率均显著降低(均  $P < 0.05$ ),而 AU-L 组差异不显著( $P > 0.05$ );与 AU-M 组相比,AU-H 组细胞迁移率显著降低( $P < 0.05$ );与 AU-H 组相比,AU-H+Nar 组 MGC803 细胞迁移率显著升高( $P < 0.05$ )。结果表明,AU 处理可显著降低 MGC803 细胞的迁移能力,而同时加入 Nar 处理则部分逆转了 AU 对细胞迁移的抑制作用。

2.3 AU 可显著降低 MGC803 细胞的侵袭能力

Transwell 实验结果(图 1B、表 1)显示,与对照组相比,AU-M 组、AU-H 组 MGC803 细胞侵袭数目均显著减少(均  $P < 0.05$ ),而 AU-L 组差异不显著( $P > 0.05$ );与 AU-M 组相比,AU-H 组侵袭数目明显减少( $P < 0.05$ );与 AU-H 组相比,AU-H+Nar 组 MGC803 细胞侵袭数目显著增多( $P < 0.05$ )。结果表明,AU 处理可显著降低胃癌 MGC803 细胞的侵袭能力,而同时加入 Nar 处理则部分逆转了 AU 对细胞侵袭的抑制作用。

2.4 AU 可显著抑制 MGC803 细胞 VM 的形成

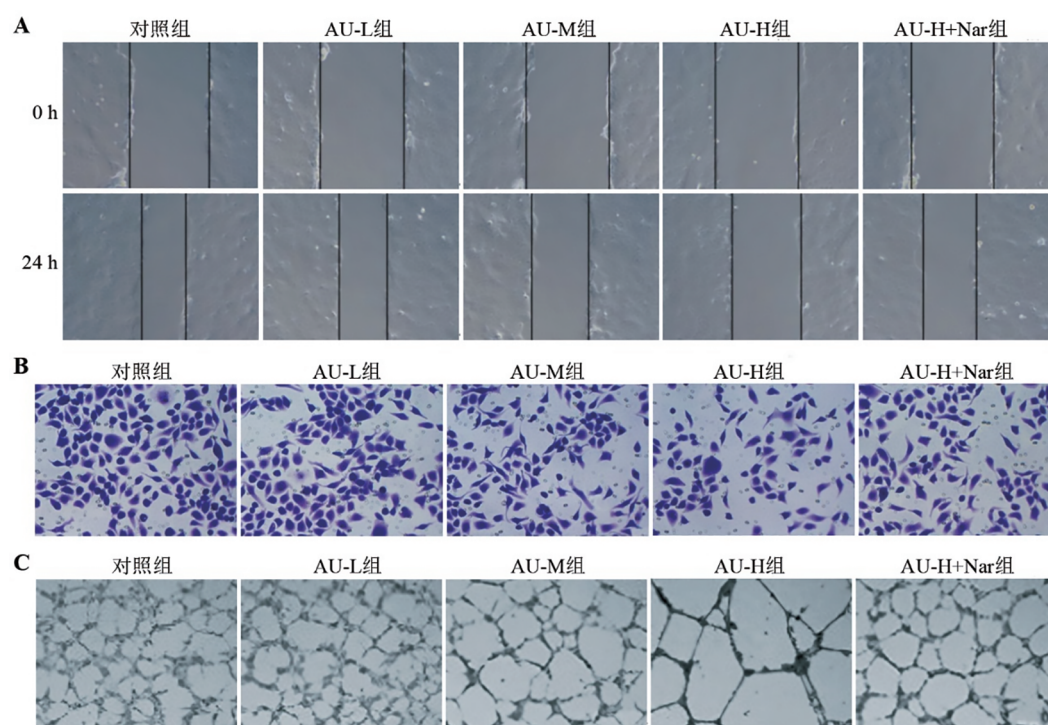
三维细胞培养法观察结果(图 1C、表 1)显示,对照组细胞形成了明显的管腔结构,经 AU 处理后的 MGC803 细胞体外形成的管腔结构数量明显减少。与对照组相比,AU-M 组、AU-H 组 MGC803 细胞管腔结构数均显著减少(均  $P < 0.05$ ),而 AU-L 组差异不显

著( $P > 0.05$ );与 AU-M 组相比,AU-H 组管腔结构数明显减少( $P < 0.05$ );与 AU-H 组相比,AU-H+Nar 组 MGC803 细胞管腔结构数显著增多( $P < 0.05$ )。结果表明,AU 处理可显著减少 MGC803 细胞体外 VM 管腔结构数量,而同时加入 Nar 处理则部分逆转了 AU 对细胞 VM 管腔结构形成的抑制作用。

2.5 AU 对 MGC803 细胞中 RhoA、ROCK、EMT 与 VM 相关蛋白的表达的影响

WB 法检测结果(图 2、表 2)显示,经 AU 处理后,与对照组相比,AU-M 组、AU-H 组 MGC803 细胞 RhoA、ROCK1、N-cadherin、vimentin、VE-cadherin 表达均显著降低(均  $P < 0.05$ ),E-cadherin 表达明显增高( $P < 0.05$ ),而 AU-L 组差异不显著( $P > 0.05$ );与 AU-M 组相比,AU-H 组 MGC803 细胞 RhoA、ROCK1、N-cadherin、vimentin、VE-cadherin 表达均显著降低,E-cadherin 表达显著增高( $P < 0.05$ );与 AU-H 组相比,AU-H+Nar 组 MGC803 细胞 RhoA、ROCK1、N-cadherin、vimentin、VE-cadherin 表达均显著升高(均  $P < 0.05$ ),E-cadherin 表达显著下降( $P < 0.05$ )。结果表明,AU 处理可显著降低 MGC803 细胞的 RhoA、ROCK1、N-cadherin、vimentin、VE-cadherin 表达,显著升高 E-cadherin 表达,而同时加入 Nar 处理则部分逆转了 AU 对细胞中上述蛋白的调节作用。





A: 细胞划痕实验检测细胞的迁移能力; B: Transwell 实验检测细胞的侵袭能力(结晶紫染色,  $\times 400$ ); C: 三维细胞培养法检测细胞体外 VM 管腔结构形成情况( $\times 100$ )。

图1 AU 对各组 MGC803 细胞增殖、迁移、侵袭及 VM 管腔结构形成的影响

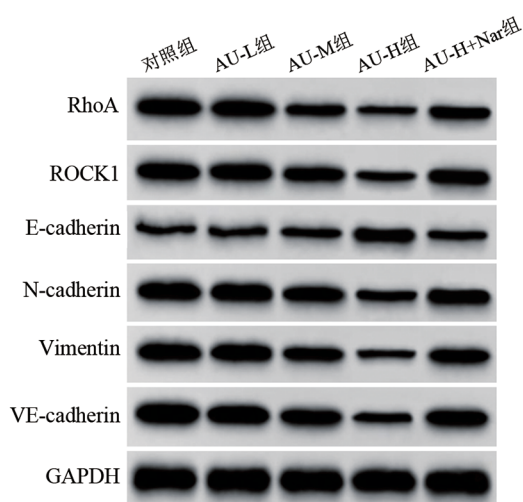


图2 WB 法测定 AU 对 MGC803 细胞 RhoA、ROCK、EMT 与 VM 相关蛋白表达的影响

### 3 讨论

中国胃癌的发病率较高,严重威胁着人民的生命健康,其中遗传、饮食结构的变化、环境和微环境等因素都与胃癌的发生发展密切相关<sup>[13]</sup>。目前,临床治疗胃癌主要依靠外科手术切除的方式,同时结合了新辅助化疗、分子靶向治疗和免疫治疗等方式<sup>[14-15]</sup>。因此,有必要深入了解胃癌侵袭与转移的机制,研发新的治疗药物,以实现患者的精准治疗、延长患者的生存时间。

AU 是杜仲等多种中草药中的主要活性成分,其可降低活性氧的产生,具有良好的抗肿瘤、抗炎等功效<sup>[16]</sup>。梅凡等<sup>[17]</sup>研究发现,AU 能明显抑制非小细胞肺癌 H460 细胞的增殖与侵袭,其机制可能与 AU 能够靶向转化生长因子- $\beta$ 、促进 SOX7 的表达有关。GAO 等<sup>[18]</sup>研究发现,AU 通过抑制 Akt/ $\beta$ -catenin/PD-L1 信号通路,对肝细胞癌具有显著的抗肿瘤活性,还能增强肿瘤细胞对顺铂的敏感性。本实验发现,不同浓度 AU 干预后的 MGC803 细胞增殖率、迁移率和侵袭数目均显著降低,且高剂量 AU 的降低效果更明显,说明 AU 能够抑制胃癌 MGC803 细胞的增殖和转移能力。许多研究表明,EMT 过程在胃癌的发生发展、转移与复发中发挥重要的作用,抑制胃癌的 EMT 进程能够有效降低癌细胞的增殖和侵袭能力<sup>[19]</sup>。EMT 的标志是失去上皮标志物,最显著的是 E-cadherin 表达下调,而 N-cadherin 与 vimentin 表达升高,它们都是关键的间充质标志物<sup>[20]</sup>。VM 是不同于传统的涉及血管内皮的血管生成过程,能够为肿瘤生长提供能量,其与 EMT 过程密切相关。EMT 导致了 VM 的发生,其中,VE-cadherin 是 VM 形成的一个重要标志物<sup>[21]</sup>。本研究结果发现,AU 可显著降低 VM 管腔结构数目和 N-cadherin、vimentin、VE-cadherin 的表达水平,提高 E-cadherin 表达水平,提示 AU 可明显抑制 MGC803 细胞的 EMT 和 VM 进程。

表2 AU对各组MGC803细胞RhoA、ROCK1、EMT与VM相关蛋白表达的影响

组别	RhoA	ROCK1	E-cadherin	N-cadherin	Vimentin	VE-cadherin
对照组	0.80±0.08	0.86±0.09	0.24±0.02	0.93±0.09	0.90±0.09	0.97±0.10
AU-L组	0.78±0.08	0.84±0.08	0.26±0.03	0.91±0.09	0.88±0.09	0.95±0.10
AU-M组	0.54±0.05 <sup>*△</sup>	0.63±0.06 <sup>*△</sup>	0.48±0.05 <sup>*△</sup>	0.72±0.07 <sup>*△</sup>	0.66±0.07 <sup>*△</sup>	0.70±0.07 <sup>*△</sup>
AU-H组	0.31±0.03 <sup>*△▲</sup>	0.37±0.04 <sup>*△▲</sup>	0.74±0.07 <sup>*△▲</sup>	0.46±0.05 <sup>*△▲</sup>	0.35±0.04 <sup>*△▲</sup>	0.47±0.05 <sup>*△▲</sup>
AU-H+Nar组	0.60±0.06 <sup>▽</sup>	0.71±0.07 <sup>▽</sup>	0.43±0.04 <sup>▽</sup>	0.75±0.08 <sup>▽</sup>	0.69±0.07 <sup>▽</sup>	0.76±0.08 <sup>▽</sup>

与对照组相比, <sup>\*</sup>*P*<0.05; 与AU-L组相比, <sup>△</sup>*P*<0.05; 与AU-M组相比, <sup>▲</sup>*P*<0.05; 与AU-H组相比, <sup>▽</sup>*P*<0.05。

RhoA可调节细胞肌动蛋白骨架重排;ROCK1是RhoA蛋白的下游激酶,也是ROCK家族成员之一,可增加肌球蛋白磷酸化,加速细胞产生收缩力,增强细胞的增殖能力<sup>[22]</sup>。RhoA/ROCK轴是肿瘤进展的关键信号通路,激活该途径能够促进肿瘤的发生发展。XU等<sup>[23]</sup>研究发现,靶向RhoA与ROCK的抑制剂Y-27632能抑制RhoA的活性,进而抑制RhoA/ROCK1信号通路,促进胃癌细胞的凋亡。卢睿瑾等<sup>[24]</sup>研究发现,鸦胆子苦醇可能通过阻滞RhoA/ROCK1信号通路降低结肠癌HCT-116细胞的迁移能力。以上研究均表明,RhoA/ROCK信号通路在多种类型肿瘤细胞中均被激活。本研究结果发现,AU-M组、AU-H组MGC803细胞RhoA、ROCK1蛋白表达水平显著低于对照组,提示RhoA/ROCK信号通路可能参与AU的抗胃癌过程。为证实AU对RhoA/ROCK信号通路的抑制作用,本研究采用RhoA激活剂Nar进行回复实验,结果显示,Nar部分减弱了AU对胃癌细胞EMT和VM的抑制作用。实验结果表明,AU可能通过抑制RhoA/ROCK信号通路抑制胃癌细胞的EMT进程和VM形成。

综上所述,本研究证实,AU通过下调RhoA/ROCK信号通路抑制胃癌MGC803细胞的EMT和VM形成过程,为临床治疗胃癌提供了新的靶点和依据。然而,本研究还存在局限:一是未设置阳性对照药;二是未通过动物实验证实AU的抗肿瘤作用;三是未通过组学等手段研究AU干预胃癌细胞的潜在靶点及其机制。未来将针对以上不足展开实验,以完善AU抑制胃癌进展的机制研究。

[参考文献]

[1] MACHLOWSKA J, BAJ J, SITARZ M, *et al.* Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4012[2023-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7312039/>. DOI: 10.3390/ijms21114012.

[2] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSON H I, *et al.* Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5.

[3] 贺文煜, 张海明, 余涛, 等. 高良姜素对缺氧诱导因子-1α诱导胃癌

细胞上皮间质转化的作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(5): 839-843. DOI: 10.12360/CPB202209092.

[4] SONG J Q, WEI R Y, HUO S Y, *et al.* Metastasis related epithelial-mesenchymal transition signature predicts prognosis and response to immunotherapy in gastric cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 920512[2023-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9234207/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.920512.

[5] WEI X X, CHEN Y H, JIANG X J, *et al.* Mechanisms of vasculogenic mimicry in hypoxic tumor microenvironments[J/OL]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 7[2023-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7784348/>. DOI: 10.1186/s12943-020-01288-1.

[6] LUO Q X, WANG J, ZHAO W Y, *et al.* Vasculogenic mimicry in carcinogenesis and clinical applications[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 19[2023-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7071697/>. DOI: 10.1186/s13045-020-00858-6.

[7] WANG B W, JIANG Y, YAO Z L, *et al.* Aucubin protects chondrocytes against IL-1β-induced apoptosis *in vitro* and inhibits osteoarthritis in mice model[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 3529-3538[2023-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6791845/>. DOI: 10.2147/DDDT.S210220.

[8] SHEN B Y, ZHAO C X, WANG Y, *et al.* Aucubin inhibited lipid accumulation and oxidative stress via Nrf2/HO-1 and AMPK signalling pathways[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(6): 4063-4075. DOI: 10.1111/jcmm.14293.

[9] ZHANG H S, SCHAEFER A, WANG Y C, *et al.* Gain-of-function RHOA mutations promote focal adhesion kinase activation and dependency in diffuse gastric cancer[J/OL]. *Cancer Discov*, 2020, 10(2): 288-305[2023-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7007383/>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0811.

[10] 刘丽, 王哲近, 潘邦伦, 等. GCNT3通过PI3K/Akt/mTOR和RhoA/ROCK/Cofilin途径促进肝癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2023, 39(4): 562-572. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2023.02.1459.

[11] 尹恒, 罗全慧, 殷浩, 等. 桃叶珊瑚苷通过活化miR-1294/YWHAZ信号通路抑制宫颈癌细胞的增殖和迁移[J]. *医学研究杂志*, 2023, 52(4): 53-58. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.04.014.

[12] 王红云, 王武亮. CHK1通过RhoA/ROCK信号通路对宫颈癌细胞放疗敏感性的影响及机制研究[J]. *医药论坛杂志*, 2021, 42(10): 76-80.

[13] 喻卉, 关李稳, 刘真义. 长链非编码RNA OSER1-AS1对缺氧环境下胃癌细胞上皮间质转化的机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(8): 1617-1622. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.08.010.

[14] RÖCKEN C. Predictive biomarkers in gastric cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(1): 467-481. DOI: 10.1007/s00432-022-04408-0.

- [15] 何锋, 狐鸣, 冯世林, 等. 银杏内酯B通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制胃癌HGC-27细胞的恶性生物学行为[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(10): 874-880. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.10.004.
- [16] 朱志铭, 任朝兴, 马博. 桃叶珊瑚苷药理作用及分子机制研究进展[J]. 生物加工过程, 2021, 19(5): 482-490. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3678.2021.05.003.
- [17] 梅凡, 姚峰, 朱磊, 等. 桃叶珊瑚苷对肺癌细胞增殖、侵袭的抑制作用及对TGF- $\beta$ 1/SOX7通路的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2021, 23(4): 10-14. DOI: 10.3969/j.issn.1008-987x.2021.04.02.
- [18] GAO Z X, ZHANG Z S, QIN J, *et al.* Aucubin enhances the antitumor activity of cisplatin through the inhibition of PD-L1 expression in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154715[2023-09-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36821999/>. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154715.
- [19] TIAN S, PENG P L, LI J, *et al.* SERPINH1 regulates EMT and gastric cancer metastasis *via* the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J/OL]. *Aging*, 2020, 12(4): 3574-3593[2023-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7066881/>. DOI: 10.18632/aging.102831.
- [20] KANG X, XU E, WANG X Z, *et al.* Tenascin-c knockdown suppresses vasculogenic mimicry of gastric cancer by inhibiting ERK- triggered EMT[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10): 890[2023-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8481562/>. DOI: 10.1038/s41419-021-04153-1.
- [21] ZHANG Y H, BAI J R, CHENG R F, *et al.* TAZ promotes vasculogenic mimicry in gastric cancer through the upregulation of TEAD4[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(4): 714-726. DOI: 10.1111/jgh.15779.
- [22] XU N, LIU F L, WU S D, *et al.* CHD4 mediates proliferation and migration of non-small cell lung cancer *via* the RhoA/ROCK pathway by regulating PHF5A[J/OL]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 262[2023-09-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7106713/>. DOI: 10.1186/s12885-020-06762-z.
- [23] XU X T, SONG Q B, YAO Y, *et al.* Inhibition of RhoA/ROCK signaling pathway promotes the apoptosis of gastric cancer cells[J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(120): 2523-2526. DOI: 10.5754/hge12147.
- [24] 卢睿瑾, 杜玉梅, 黄世莹, 等. 鸦胆子苦醇通过RhoA/ROCK1信号通路抑制人结直肠癌细胞HCT-116的侵袭和迁移[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(10): 1360-1365. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.10.007.
- [收稿日期] 2023-09-28 [修回日期] 2024-02-23  
[本文编辑] 党瑞山