



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.015

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.015>

· 临床研究 ·

# 金磁纳米复合材料对胃癌细胞和肿瘤生长抑制作用的研究

吴江 庞澜 冷静 马秀英 吴涛

**【摘要】 目的** 利用体内和体外实验探讨金磁纳米复合材料对胃癌的抑制作用。**方法** 将胃癌细胞分为 Ctrl 组(不添加任何纳米材料)和实验组(金磁纳米材料处理)。采用噻唑蓝(MTT)法检测细胞增殖活力;细胞周期检测试剂盒检测细胞 G1 期、G2 期、S 期的细胞比例;Western blot 检测细胞中细胞增殖核相关抗原(Ki67)、细胞周期蛋白 D1(CyclinD1)、切割模式的半胱天冬酶 3(cleaved-caspase 3)、B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、血管内皮生长因子 A(VEGF-A)、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9、神经钙黏蛋白(N-cadherin)、上皮钙黏蛋白(E-cadherin)的表达水平。将 30 只成年 C57BL/6 小鼠均接种胃癌细胞,待肿瘤体积达 100 mm<sup>3</sup> 后随机分为空白组(尾静脉注射 100  $\mu$ l PBS)、观察组(尾静脉注射 100  $\mu$ l 2 mg/ml 的光热磁纳米材料)及对照组(尾静脉注射 100  $\mu$ l 2 mg/ml 的光热碳纳米材料),每组 10 只。采用近红外激光照射小鼠的整个肿瘤区域,30 d 后测量 3 组小鼠肿瘤体积和质量的变化。**结果** 实验组和 Ctrl 组 SNU-16 及 KWS-1 细胞培养 7 d 的细胞增殖活力均高于同组同类型细胞培养 3 d,实验组 SNU-16 和 KWS-1 细胞培养 3 d 及 7 d 的细胞增殖活力、S 期细胞比例、Ki67、CyclinD1、Bcl-2、VEGF-A、MMP-2、MMP-9、N-cadherin 表达水平均低于 Ctrl 组,G1 期细胞比例、Bax、cleaved-Caspase 3 及 E-cadherin 表达水平均高于 Ctrl 组( $P < 0.05$ )。空白组、对照组和观察组小鼠第 30 d 肿瘤质量和肿瘤体积均依次下调( $P < 0.05$ )。**结论** 金磁纳米复合材料化疗治疗对肿瘤细胞的杀伤率更高,肿瘤体积更小。金磁纳米复合材料对胃癌细胞具有抑制作用。

**【关键词】** 胃癌; 肿瘤体积; 细胞增殖; 细胞周期; 金磁纳米复合材料**【中图分类号】** R735.2**【文献标识码】** A

**The inhibitory effect of gold-coated magnetic nanocomposites on the growth of gastric cancer cells and tumors** Wu Jiang\*, Pang Lan, Leng Jing, Ma Xiuying, Wu Tao. \* Endoscopic Diagnosis and Treatment Center, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the inhibitory effect of gold-coated magnetic nanocomposites on gastric cancer by in vivo and in vitro experiments. **Methods** Gastric cancer cells were divided into Ctrl group (without adding any nanomaterials) and experimental group (gold magnetic nanomaterials treatment). Methyl thi-azolyl tetrazolium (MTT) assay was used to detect cell proliferation activity; Cell cycle detection kit was used to detect the proportion of cells in G1, G2 and S phases; Western blot was used to detect the expression levels of nuclear associated antigen (Ki67), Cyclin D1, cleaved cysteinyl aspartate specific proteinase 3 (cleaved-caspase 3), B cell lymphoma-2 (Bcl-2), Bcl-2 associated X protein (Bax), vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, Neural-cadherin (N-cadherin) and Epithelial-cadherin (E-cadherin). Thirty adult C57BL/6 mice were inoculated with gastric cancer cells. When the tumor volume reached 100 mm<sup>3</sup>, the mice were randomly divided into blank group (100  $\mu$ l PBS, tail vein injection), observation group (100  $\mu$ l 2 mg/ml photothermal magnetic nanomaterials, tail vein injection) and control group (100  $\mu$ l 2 mg/ml photothermal carbon nanomaterials, tail vein injection), with 10 mice in each group. The whole tumor area of the mice was irradiated by near-infrared laser. After 30 days, the changes of tumor volume and mass in three groups were measured and compared. **Results** The proliferation activity of SNU-16 and KWS-1 cells in experimental group and Ctrl group at 7 days was higher than that of the same type cells at 3 days; The cell proliferation

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2021D01C373)

作者单位:830063 乌鲁木齐,新疆医科大学第二附属医院内镜诊治中心(吴江、庞澜、马秀英),中医科(冷静);新疆医科大学附属中医医院肿瘤一科(吴涛)

通讯作者:吴涛, E-mail:1852623400@qq.com

activity at 3 and 7 days, S phase cell proportion, Ki67, CyclinD1, Bcl-2, VEGF-A, MMP-2, MMP-9 and N-cadherin expression levels of SNU-16 and KWS-1 cells in experimental group were lower than those in Ctrl group. The proportion of cells in G1 phase and the expression levels of Bax, cleaved-Caspase 3 and E-cadherin were significantly higher than those in Ctrl group ( $P < 0.05$ ). The tumor volume and mass of mice in blank group, control group and observation group were successively down-regulated ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Gold-coated magnetic nanocomposites has higher killing rate and smaller tumor volume. Gold-coated magnetic nanocomposites can inhibit gastric cancer cells.

**[Key words]** Gastric cancer; Tumor volume; Cell proliferation; Cell cycle; Gold-coated magnetic nanocomposites

胃癌是全球常见恶性肿瘤之一,尤其在我国的发病率高达 42%<sup>[1-3]</sup>。尽管目前诊断和治疗技术有进步,但患者的 5 年生存率仍不理想<sup>[4-6]</sup>,亟需更有效的治疗方案。金磁纳米复合材料是一种常见的纳米结构,通常由超顺磁性氧化铁核和金壳组成<sup>[7]</sup>。其结合了强磁性和流动性,在体外磁场引导下可实现靶向给药,优化药物在肿瘤和非肿瘤组织间的分布,提高化疗效果并降低不良反应<sup>[8]</sup>。在临床研究中,金磁纳米颗粒作为热敏剂和药物传递载体展现出广阔应用前景<sup>[9]</sup>。本研究通过细胞和动物实验评估金磁纳米复合材料对胃癌的影响,以期为其治疗胃癌的应用提供实验基础。

## 材料与方法

1. 材料:金磁纳米复合材料购于西安瑞禧生物科技有限公司。胃癌细胞 SNU-16 和 KWS-1 购于上海碧云天公司。30 只成年 C57BL/6 小鼠购于新疆医科大学实验动物中心。噻唑蓝 (MTT) 试剂盒购于上海碧云天公司。细胞周期试剂盒购于美国 solarbio 生命科学有限公司。Ki67、细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1)、切割模式的半胱天冬酶 3 (cleaved-caspase 3)、B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、血管内皮生长因子 A (VEGF-A)、基质金属蛋白酶 (MMP)-2、MMP-9、神经钙黏蛋白 (N-cadherin)、上皮钙黏蛋白 (E-cadherin) 以及磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH) 的一抗 (兔抗) 和二抗 (羊抗兔) 均购于英国 Abcam 公司。所有实验均通过新疆医科大学第二附属医院伦理委员会审核 (20210825-19)。

## 2. 方法

(1) 细胞培养和处理分组:将 SNU-16 和 KWS-1 细胞培养于 6 孔板,用含 10% 胎牛血清、100 U/ml 青霉素、100  $\mu$ g/ml 链霉素的 DMEM-F12 培养基,在 37  $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 湿润培养箱中进行培养。根据培养基中是否加入金磁纳米材料,将 SNU-16 和 KWS-1 细胞分为 Ctrl 组 (未加入) 和实验组 (2 mg/ml)。

(2) MTT 实验检测细胞的增殖活力:在 Ctrl 组和实验组细胞中,于 1 d、3 d、7 d 分别加入含 10% MTT 的 DMEM 培养液,孵育 4 h 后,转移溶解后的甲瓖至 96 孔

板,测量 490 nm 吸光值 (OD490)。

(3) 细胞周期检测实验:收获处理 7 d 的 SNU-16 和 KWS-1 细胞后,固定于 75% 乙醇中,再用含 PI 的 RNA 酶孵育。PBS 洗涤后,用细胞周期检测试剂盒检测细胞 G1 期、G2 期、S 期的细胞比例。

(4) Western blot:对细胞进行总蛋白的提取,将各组总蛋白调整为等量,经 10% SDS 聚丙烯酰胺凝胶处理,然后转移到聚偏二氟乙烯膜上,分别与抗 Ki67 (1:800)、抗 CyclinD1 (1:1 000)、抗 caspase3 (1:500)、抗 cleaved-caspase 3 (1:500)、抗 Bax (1:1 000)、抗 Bcl-2 (1:600)、抗 VEGF-A (1:800)、抗 MMP-2 (1:1 000)、抗 MMP-9 (1800)、抗 N-cadherin (1:600)、抗 E-cadherin (1:800)、抗 GAPDH (1:10 000) 的一抗分别进行孵育过夜,并用二抗孵育 1.5 h。室温下 TBST 洗涤后,用 ECL 显色,并使用 Image J 软件统计蛋白条带灰度值。

(5) 小鼠荷瘤实验:选取 30 只成年 C57BL/6 小鼠,体重 18 ~ 22 g,将  $1 \times 10^7$  个/ml 的 SNU-16 细胞悬液按 0.15 ml/只接种至各小鼠右前肢腋部皮下。7 d 后形成实体瘤,长径达 100 mm<sup>3</sup>。将所有小鼠分为空白组 (注射 PBS)、观察组 (注射光热磁纳米材料) 和对照组 (注射光热碳纳米材料),每组 10 只。采用 808 nm 近红外激光照射 3 组小鼠 51 min,每隔 2 d 测量 1 次肿瘤体积,30 d 后将全部小鼠安乐死后测量其肿瘤体积和质量。肿瘤体积计算公式为  $V = \text{长} \times \text{宽}^2 / 2$ 。

3. 统计学处理:采用 GraphPad Prism 6.0 进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 Student-t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. Ctrl 组和实验组细胞增殖活力、细胞周期进程、代表细胞凋亡、迁移和侵袭标志物相关蛋白表达水平比较:实验组和 Ctrl 组 SNU-16 及 KWS-1 细胞培养 7 d 的细胞增殖活力均高于同组同类型细胞培养 3 d,实验组 SNU-16 和 KWS-1 细胞培养 3 d 及 7 d 的细胞增殖活力、S 期细胞比例、Ki67、CyclinD1、Bcl-2、VEGF-A、MMP-2、MMP-9、N-cadherin 表达水平均低于 Ctrl 组,

表 1 Ctrl 组和实验组细胞增殖活力、细胞周期进程、细胞凋亡、迁移和侵袭标志物相关蛋白表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别		增殖活力		Ki67	细胞比例(%)		CyclinD1	Bax
		3 d	7 d		G1 期	S 期		
Ctrl 组	SNU-16	0.71 ± 0.03	0.99 ± 0.02 <sup>a</sup>	1.00 ± 0.08	42.55 ± 4.11	33.56 ± 4.23	1.00 ± 0.05	1.00 ± 0.12
	KWS-1	0.72 ± 0.08	1.22 ± 0.04 <sup>a</sup>	1.00 ± 0.12	39.53 ± 6.12	30.50 ± 3.70	1.05 ± 0.15	1.00 ± 0.07
实验组	SNU-16	0.49 ± 0.04 <sup>b</sup>	0.80 ± 0.03 <sup>ab</sup>	0.20 ± 0.05 <sup>b</sup>	61.55 ± 9.79 <sup>b</sup>	15.28 ± 0.98 <sup>b</sup>	0.24 ± 0.03 <sup>b</sup>	3.56 ± 0.15 <sup>b</sup>
	KWS-1	0.52 ± 0.02 <sup>b</sup>	0.83 ± 0.10 <sup>ab</sup>	0.11 ± 0.08 <sup>b</sup>	59.21 ± 5.01 <sup>b</sup>	14.22 ± 0.55 <sup>b</sup>	0.17 ± 0.03 <sup>b</sup>	4.78 ± 0.42 <sup>b</sup>
组别		cleaved-Caspase 3	Bcl-2	VEGF-A	MMP-2	MMP-9	N-cadherin	E-cadherin
Ctrl 组	SNU-16	1.00 ± 0.08	1.00 ± 0.10	1.00 ± 0.12	1.00 ± 0.05	1.00 ± 0.12	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.09
	KWS-1	1.00 ± 0.05	1.00 ± 0.13	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.04	1.03 ± 0.10	1.02 ± 0.02	1.00 ± 0.04
实验组	SNU-16	2.55 ± 0.15 <sup>b</sup>	0.51 ± 0.05 <sup>b</sup>	0.26 ± 0.05 <sup>b</sup>	0.46 ± 0.09 <sup>b</sup>	0.16 ± 0.07 <sup>b</sup>	0.61 ± 0.15 <sup>b</sup>	2.15 ± 0.09 <sup>b</sup>
	KWS-1	1.74 ± 0.22 <sup>b</sup>	0.59 ± 0.12 <sup>b</sup>	0.17 ± 0.02 <sup>b</sup>	0.32 ± 0.06 <sup>b</sup>	0.21 ± 0.05 <sup>b</sup>	0.52 ± 0.05 <sup>b</sup>	2.55 ± 0.05 <sup>b</sup>

注：与同组同类型细胞 3 d 比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ ；与 Ctrl 组同期同类型细胞比较，<sup>b</sup> $P < 0.05$

G1 期细胞比例、Bax、cleaved-Caspase 3 及 E-cadherin 表达水平均高于 Ctrl 组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.3 组小鼠肿瘤质量和肿瘤体积比较：空白组、对照组和观察组小鼠在第 30 d 的肿瘤质量 [(565.83 ± 72.39)mg 比 (149.29 ± 14.79)mg 比 (23.42 ± 4.81)mg] 及体积 [(920.32 ± 89.61)mm<sup>3</sup> 比 (213.25 ± 21.14)mm<sup>3</sup> 比 (33.39 ± 6.95)mm<sup>3</sup>] 均依次下调 ( $P < 0.05$ )。空白组小鼠的肿瘤体积在前 18 d 持续增加,并在第 18 d 达到最大;对照组小鼠的肿瘤体积在前 10 d 变化不明显,10 ~ 30 d 缓慢增大;观察组小鼠的肿瘤体积在前 10 d 变化不明显,10 ~ 30 d 缓慢减小。见图 1、2。

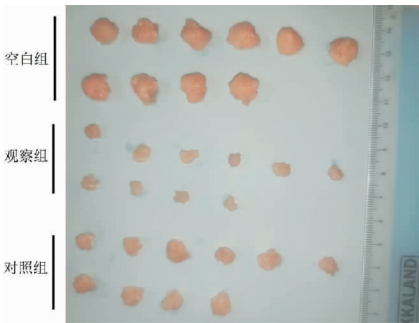


图 1 3 组小鼠体内分离出来的肿瘤组织

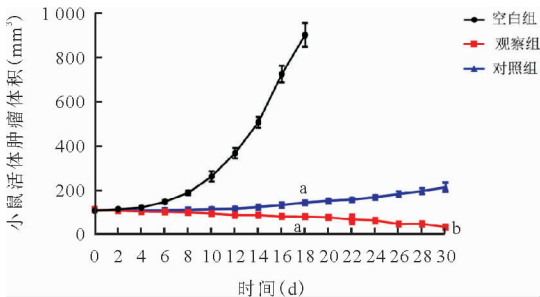


图 2 3 组小鼠接种胃癌细胞 30 d 内肿瘤体积变化折线图 (与空白组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ )

讨 论

胃癌严重威胁患者健康,寻找有效治疗方法至关

重要<sup>[10-11]</sup>。金磁纳米复合材料因其独特的物理和化学性质,具有潜在抗癌效果,受到广泛关注。纳米技术因合成简单、尺寸小、生物相容性好、易修饰,在肿瘤诊断和治疗方面具潜力<sup>[12]</sup>。金磁纳米材料结合了金纳米的光热性能和磁性颗粒的磁性,性能大幅提升,应用于光热治疗、磁热疗、MRI 和靶向药物运输等方面<sup>[13]</sup>。金磁纳米材料被证明可以显著促进紫杉醇诱导下胃癌细胞的凋亡,并且减少肿瘤干细胞的比例,是抗癌研究热点<sup>[14]</sup>。这些研究均体现了金磁纳米颗粒在医学领域的多功能性和广阔应用前景。

本研究证明金磁纳米复合材料对胃癌具有抑制作用。在体外实验中,金磁纳米复合材料显著降低胃癌细胞增殖活力、迁移和侵袭信号表达,并诱导凋亡蛋白表达。在体内实验中,该材料显著抑制小鼠肿瘤生长。MTT 实验结果显示,处理 3d 后,胃癌细胞系 SNU-16 和 KWS-1 的增殖活力显著下调,Ki67 表达水平降低。小鼠模型实验表明,金磁纳米复合材料处理组的肿瘤体积和质量显著低于对照组和空白组,显示其强效抑制作用。Chen 等<sup>[15]</sup>发现体外胃癌细胞与金磁性复合纳米材料孵育培养 3 d 后,胃癌细胞的细胞存活率直接降低到 15%。Wu 等<sup>[16]</sup>也证实了四氧化三铁(Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)-聚吡咯(PPy)核壳的纳米材料可显著降低胃癌细胞的增殖能力。以上研究结果均表明金磁纳米复合材料可以抑制胃癌细胞的体外增殖和体内生长。

本研究探讨了金磁纳米复合材料对胃癌细胞的机制。流式细胞术结果显示,处理后 G1 期细胞比例增加、S 期减少,表明细胞周期被阻滞,限制增殖。Cyclin D1 表达下调近 75%,进一步证实了这一点。以上结果显示,金磁纳米复合材料通过抑制细胞周期进程,对胃癌细胞增殖有显著抑制作用。

此外,金磁纳米复合材料处理组中细胞凋亡标志物 cleaved-caspase 3 和 Bax 的表达水平也显著增加。Caspase3 是细胞凋亡的关键调节因子,其活化(即转化为切割模式 cleaved-caspase 3)可以激活细胞凋亡<sup>[17]</sup>。

而 Bax 是一个重要的凋亡促进因子,其上调可以增加细胞凋亡的概率<sup>[18]</sup>。此外,Bcl-2 是凋亡进程的抑制因子<sup>[19]</sup>,本研究观察到金磁纳米复合材料对胃癌细胞中的 Bcl-2 有明显的抑制作用。这表明,金磁纳米复合材料处理后胃癌细胞中细胞凋亡的程度明显增加。

既往研究通过观察金磁纳米复合材料对 VEGF-A、MMP-2、MMP-9、N-cadherin 和 E-cadherin 的影响,发现这些分子在肿瘤侵袭和转移中起重要作用<sup>[20]</sup>。VEGF-A 促进血管生成和细胞转移,并可被 MMP-2 和 MMP-9 激活<sup>[21]</sup>,以上两种基质金属蛋白酶与肿瘤侵袭均密切相关<sup>[22]</sup>。N-cadherin 可参与细胞黏附以及迁移<sup>[23]</sup>,然而 E-cadherin 则可抑制肿瘤转移<sup>[24]</sup>。本研究结果显示,金磁纳米复合材料可抑制 MMP-2、MMP-9、N-cadherin 的表达,增加 E-cadherin 的表达,减少细胞迁移和侵袭。VEGF-A 的表达显著降低,表明该材料可能通过抑制血管生成削弱肿瘤供血,从而限制其生长和扩散。因此,金磁纳米复合材料的抑制作用部分归因于对肿瘤细胞侵袭和转移的干预。

本研究存在一定局限性,首先,实验选取细胞系和小鼠模型可能不能完全反映人体内胃癌的复杂性和多样性。因此,研究结果在临床应用中的可转化性需要进一步验证。其次,动物实验中使用的的小鼠样本量有限,可能不足以全面评估材料的疗效和安全性,需更大规模的试验来验证结果。此外,本研究主要关注短期效果,而金磁纳米复合材料的长期影响,尤其是长期使用后的不良反应、生物相容性、潜在毒性尚未被充分评估。金磁纳米复合材料对胃癌细胞活性的抑制作用明显<sup>[14]</sup>,而金纳米复合材料对小鼠有显著的肝脏、脏脾、肾脏毒性,由于纳米材料的排泄途径主要通过肾脏,对肾小管可能造成损伤,从而影响肾功能<sup>[25]</sup>。因此,在推进金磁纳米复合材料的临床应用前,有必要对其潜在的毒性和长期安全性进行更全面和深入的研究。

综上所述,金磁纳米复合材料处理对胃癌细胞的影响主要体现在抑制细胞增殖、促进细胞凋亡以及抑制细胞迁移和侵袭能力。这些结果为金磁纳米复合材料作为治疗胃癌的潜在策略提供了实验基础。

## 参 考 文 献

- [1] Zhang LQ, Zhou SL, Li JK, et al. Identification of a seven-cell cycle signature predicting overall survival for gastric cancer[J]. *Aging*, 2022, 14 (9): 3989-3999.
- [2] Huang C, Liu H, Hu Y, et al. Laparoscopic vs Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer: Five-Year Outcomes From the CLASS-01 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Surg*, 2022, 157 (1): 9-17.
- [3] 卢加杰,冯燕,木尼拉·买买提,等.血清胃蛋白酶原初筛联合胃镜筛查对新疆乌鲁木齐市城市社区居民群体胃癌筛查的效果分析[J]. *临床内科杂志*, 2022, 39 (12): 829-831.
- [4] Aql A, Khader Y, Arqoub K, et al. Survival Rate of Gastric Cancer Patients in Jordan: Secondary Data Analysis[J]. *JMIR Public Health Sur-*

- veill*, 2020, 6 (2): e14359.
- [5] 梁思远,韦传毅,龙子雯,等.术前外周血血小板/淋巴细胞比值相关列线图模型预测胃癌患者术后无病生存期:一项双中心回顾性研究[J]. *中国临床医学*, 2023, 30 (3): 391-396.
- [6] 把明勤,陈柳,朱小琼,等. NRS2002 和 PNI 营养筛查方法在胃癌患者预后中的预测价值[J]. *中华全科医学*, 2023, 21 (7): 1121-1124, 1247.
- [7] Wei Y, Liu T, Zheng B, et al. A strategy for the enrichment and characterization of disulfide bond-contained proteins from Chinese cobra venom[J]. *J Sep Sci*, 2022, 45 (4): 812-823.
- [8] Zhang H, Yao S, Song X, et al. One-step colorimetric detection of *Staphylococcus aureus* based on target-induced shielding against the peroxidase mimicking activity of aptamer-functionalized gold-coated iron oxide nanocomposites[J]. *Talanta*, 2021, 232: 122448.
- [9] Wang K, Ding Y, Hong X, et al. An infrared IgG immunoassay based on the use of a nanocomposite consisting of silica coated Fe3O4 superparticles[J]. *Mikrochim Acta*, 2019, 186 (2): 99.
- [10] Zhao A, Hou C, Li Y, et al. Preoperative low muscle mass and malnutrition affect the clinical prognosis of locally advanced gastric cancer patients undergoing radical surgery[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1156359.
- [11] 王增允,宁静,温越,等.胃癌系危险因素的研究进展[J]. *中国医药*, 2023, 18 (8): 1264-1267.
- [12] Yuan K, Mei Q, Guo X, et al. Antimicrobial peptide based magnetic recognition elements and Au@Ag-GO SERS tags with stable internal standards: a three in one biosensor for isolation, discrimination and killing of multiple bacteria in whole blood[J]. *Chem Sci*, 2018, 9 (47): 8781-8795.
- [13] Sood A, Arora V, Shah J, et al. Multifunctional gold coated iron oxide core-shell nanoparticles stabilized using thiolated sodium alginate for biomedical applications[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 80: 274-281.
- [14] 吴江,庞澜,冷静,等.金磁纳米材料靶向递送多西紫杉醇通过 PI3K/AKT 信号通路促进胃癌细胞凋亡[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2023, 32 (2): 170-175.
- [15] Chen Y, He X, Feng D, et al. Compare the Effects of Magnolol on Gastric Cancer Cells Through c-Jun N-Terminal Kinase Signaling Pathway and Gold Magnetic[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2021, 21 (2): 943-948.
- [16] Wu J, Wu T, Chen P, et al. Study of Fe3O4-PPy Core-Shell Nanocomposite in the Diagnosis of Tumor Markers in the Tissues of Early Gastric Cancer Patients[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2021, 21 (2): 935-942.
- [17] Li H, Tang Z, Chu P, et al. Neuroprotective effect of phosphocreatine on oxidative stress and mitochondrial dysfunction induced apoptosis in vitro and in vivo: Involvement of dual PI3K/Akt and Nrf2/HO-1 pathways[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 120: 228-238.
- [18] Fayed EA, Gohar NA, Farrag AM, et al. Upregulation of BAX and caspase-3, as well as downregulation of Bcl-2 during treatment with indeno [1,2-b] quinoxalin derivatives, mediated apoptosis in human cancer cells[J]. *Arch Pharm*, 2022, 355 (5): e2100454.
- [19] Li Y, Wang Y, Yu X, et al. Radix Tetrastigma Inhibits the Non-Small Cell Lung Cancer via Bax/Bcl-2/Caspase-9/Caspase-3 Pathway[J]. *Nutr Cancer*, 2022, 74 (1): 320-332.
- [20] Shi A, Wang T, Jia M, et al. Effects of SDF-1/CXCR7 on the Migration, Invasion and Epithelial-Mesenchymal Transition of Gastric Cancer Cells[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 760048.
- [21] Gam DH, Park JH, Kim JH, et al. Effects of *Allium sativum* Stem Extract on Growth and Migration in Melanoma Cells through Inhibition of VEGF, MMP-2, and MMP-9 Genes Expression[J]. *Molecules*, 2021, 27 (1): 21.
- [22] Jafari E, Safinejad S, Dabiri S, et al. Study of the Relationship between MMP-2 and MMP-9 and Her2/neu Overexpression in Gastric Cancer: Clinico-Pathological Correlations[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22 (3): 811-817.
- [23] Yu C, Chen W, Cai Y, et al. The lncRNA ZNF667-AS1 Inhibits Propagation, Invasion, and Angiogenesis of Gastric Cancer by Silencing the Expression of N-Cadherin and VEGFA[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 3579547.
- [24] Li C, Wang Q, Shen S, et al. HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling-mediated epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis is critically involved in anti-metastasis effect of luteolin in melanoma cells[J]. *Phytother Res*, 2019, 33 (3): 798-807.
- [25] Jakic K, Selc M, Razga F, et al. Long-Term Accumulation, Biological Effects and Toxicity of BSA-Coated Gold Nanoparticles in the Mouse Liver, Spleen, and Kidneys[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 4103-4120.

(收稿日期:2024-04-09)

(本文编辑:高婷)