

淫羊藿苷通过激活内质网应激抑制胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移

杨丙信, 郭二涛, 谭莉霞, 王航宇, 徐菱遥, 武利萍
河南大学第一附属医院 消化内科(开封 475000)

【摘要】目的 研究淫羊藿苷(icariin, ICA)对胃癌(gastric cancer, GC)恶性进展的影响。**方法** 采用细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)、集落形成、划痕闭合、Transwell 试验和流式细胞术分别评估胃癌细胞 AGS 的存活率、增殖、迁移、侵袭和凋亡。然后, 采用蛋白质印迹(Western blotting, WB)检测 ICA 作用下 AGS 细胞中凋亡相关蛋白和内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激相关蛋白的表达水平。随后, 在暴露于 ICA 和内质网应激抑制剂 4-苯丁酸(4-phenylbutyric acid, 4-PBA)的 AGS 细胞中再次进行上述功能检测, 以确认 ICA 对 ER 应激的影响。**结果** ICA 显著降低 AGS 细胞的活力、增殖、迁移和侵袭能力, 同时诱导 AGS 细胞凋亡。此外, ICA 处理提高了 AGS 细胞内质网应激的标记物。然而, 4-PBA 逆转了 ICA 对 AGS 细胞活力、增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响, 并伴有 ER 应激标记物的表达降低。**结论** ICA 通过激活 ER 应激诱导 GC 细胞凋亡, 抑制 GC 细胞的增殖、迁移和侵袭。

【关键词】 淫羊藿苷; 胃癌; 内质网应激; 凋亡; 侵袭

【中图分类号】 R735.2

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.014

Icariin inhibits proliferation, invasion and migration of gastric cancer cells by activating endoplasmic reticulum stress

YANG Bingxin, GUO Ertao, TAN Lixia, WANG Hangyu, XU Lingyao, WU Liping

Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

【Abstract】Objective To research the effect of icariin (ICA) on the malignant progression of gastric cancer (GC). **Methods** The survival rate, proliferation, migration, invasion and apoptosis of AGS cells were evaluated by cell counting kit-8 (CCK-8), colony formation, scratch closure, Transwell test and flow cytometry, respectively. Then, the expression levels of apoptosis-related proteins and endoplasmic reticulum (ER) stress-related proteins in AGS cells treated with ICA were detected by Western blotting (WB). Subsequently, the above functional tests were performed again in AGS cells exposed to ICA and ER stress inhibitor 4-phenylbutyric acid (4-PBA) to confirm the effect of ICA on ER stress. **Results** ICA significantly reduced the viability, proliferation, migration and invasion of AGS cells and induced apoptosis of AGS cells. In addition, ICA treatment increased the markers of ER stress in AGS cells. However, 4-PBA reversed the effects of ICA on the viability, proliferation, migration, invasion and apoptosis of AGS cells, accompanied by decreased expression of ER stress markers. **Conclusion** ICA induced GC cell apoptosis by activating ER stress and inhibits GC cell proliferation, migration and invasion.

【Key words】 Icariin; Gastric cancer; Endoplasmic reticulum stress; Apoptosis; Invasion

胃癌(gastric cancer, GC)是消化道常见的恶性肿瘤^[1-2]。我国是GC的高发国家之一,每年新增病例40万例,占世界病例总数的40%以上^[3]。早期患者5年生存率可达到95%以上^[4],所以早期筛查发现GC患者可明显降低其死亡率,提高生活质量。但由于GC的早期诊断率较低,大多数患者在初诊时已处于中晚期,错过了手术治疗的最佳时期。因此,寻找手术以外新的治疗方法以提高GC患者的生存率和生活质量一直是近年临床研究的热点。

淫羊藿苷(icariin, ICA)是淫羊藿的黄酮类提取物,具有广泛的药理作用,如抗炎^[5]、抗骨质疏松^[6]、心

血管系统保护^[7]和神经保护^[8]等。大量研究表明ICA具有抑制多种肿瘤细胞增殖和转移的药理作用。如ICA能有效地诱导细胞凋亡,增强抗肿瘤免疫功能,抑制乳腺癌细胞的迁移,有望成为治疗乳腺癌的候选药物^[9]。此外,ICA能抑制大肠癌细胞侵袭^[10-11]。已有研究证实ICA通过调节hsa_circ_0003159/miR-223-3p/NLRP3信号轴来抑制GC细胞的生长^[12]。然而,要将ICA用于临床肿瘤的治疗,更多的分子机制和途径还有待进一步深入的研究。鉴于此,本研究检测了ICA在GC细胞中的抗肿瘤活性,以期探究ICA抑制GC发生的潜在机制,为GC的治疗开辟一新的路径。本研究经河南大学

基金项目: 河南省科技厅重点研发与推广专项(202102310800)

通信作者: 武利萍, E-mail: wulp080520@163.com

引用本文: 杨丙信, 郭二涛, 谭莉霞, 等. 淫羊藿苷通过激活内质网应激抑制胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(4): 93-97. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.04.014

第一附属医院伦理委员会审核批准。

1 材料和方法

1.1 主要试剂和仪器

ICA和4-苯基丁酸(4-phenylbutyric acid, 4-PBA)购自美国Sigma-Aldrich;胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、青霉素、链霉素、RPMI-1640培养基购自美国Thermo Fisher公司;细胞计数试剂盒(cell counting kit-8, CCK-8)、RIPA裂解液、BCA蛋白浓度测定试剂盒和Annexin-V/碘化丙啶(propidium iodide, PI)凋亡检测试剂盒购自上海碧云天;一抗Bcl-2(ab32124)、Bax(ab32503)、活化的聚(ADP核糖)聚合酶(cleaved PARP)(ab32064)、PARP(ab191217)、热休克蛋白5(HSPA5)(ab108615)、PERK(ab79483)、GAPDH(ab9485)和辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔IgG二抗(ab6721)购自英国Abcam公司;磷酸化(p)-PERK(MA5-15033)、CHOP(PA5-28956)购自美国Thermo Fisher;p-真核起始因子2 α (p-eIF2 α)(#3398)、eIF2 α (#5324)和购自美国Cell Signaling Technology;基质凝胶购自美国BD Biosciences;Transwell小室(孔径8- μ m)购自美国康宁公司。ChemiDoc-XRS成像系统购自美国Bio-Rad公司);BD-fascalibur流式细胞仪购自美国BD Biosciences。

1.2 细胞培养

GES-1人胃上皮细胞和AGS细胞系购自ATCC,在添加有10% FBS和100 U/mL青霉素-链霉素的RPMI-1640培养基中于37 $^{\circ}$ C、5% CO₂的培养箱中培养。

1.3 CCK-8分析

GES-1和AGS细胞以4 \times 10³细胞/孔的密度接种在96孔板中培养。将细胞用ICA 0(对照组)、5、10、20、40、80、160 μ mol/L分别处理,并在37 $^{\circ}$ C条件下孵育48 h,加入10 μ L CCK-8孵育2 h,使用微板阅读器测量450 nm处的光密度,计算细胞存活率。随后选择ICA 10、20、40 μ mol/L与AGS细胞分别孵育24、48和72 h后测定细胞存活率。

1.4 克隆形成实验

对于ICA对AGS细胞的抗肿瘤作用,将细胞分为对照组、ICA 10、20、40 μ mol/L组;对于内质网(ER)应激机制,将细胞分为对照组、ICA组(40 μ mol/L)和4-PBA(ER应激抑制剂,7 mmol/L)+ICA组(40 μ mol/L)。AGS细胞接种在6孔板上(每孔500个细胞),按上述分组在37 $^{\circ}$ C条件下培养2周,在室温下用4%多聚甲醛固定20 min后,用0.05%结晶紫溶液染色30 min,在倒置光学显微镜下统计细胞克隆数。

1.5 划痕闭合实验

按照1.4进行分组,AGS细胞在96孔板中以4 \times 10⁵细胞/孔的密度培养。使用200 μ L移液管尖端在细胞

单层中产生划痕,在完全培养基中37 $^{\circ}$ C条件下培养,分别在0和24 h后,用光学显微镜观察划痕闭合情况。

1.6 细胞侵袭实验

按照1.4进行分组,AGS细胞以2 \times 10⁴细胞/孔的密度接种于Transwell上室中。上腔表面涂有基质凝胶并在37 $^{\circ}$ C条件下放置1 h。将不含FBS的RPMI-1640培养基添加到上室,并在下室添加含有10% FBS的500 μ L新鲜培养基。细胞在37 $^{\circ}$ C、5% CO₂条件下孵育24 h后,在室温下用0.1%结晶紫溶液染色20 min。用光学显微镜获得图像。

1.7 流式细胞术检测凋亡细胞

将AGS细胞用0(对照组)、10、20和40 μ mol/L ICA处理24 h,4 $^{\circ}$ C、1000 \times g离心5 min,弃上清液。然后用预冷PBS洗涤细胞2次,并重新悬浮在100 μ L预冷1 \times Annexin V结合缓冲液中。然后将细胞与5 μ L Annexin V-FITC和5 μ L PI在室温下避光孵育15 min。使用BD-fascalibur流式细胞仪检测凋亡细胞。

1.8 蛋白质印迹检测相关蛋白表达

使用RIPA裂解缓冲液从不同培养条件下的细胞中提取总蛋白,用BCA试剂盒对总蛋白进行定量分析。通过12%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白质(每泳道30 μ g),然后转移到聚偏二氟乙烯膜上。在室温下用5%脱脂牛奶封闭2 h后,用Bcl-2(1:1 000)、Bax(1:1 000)、cleaved PARP(1:1 000;Abcam)、PARP(1:1 000)、HSPA5(1:1 000)、p-eIF2 α (1:1 000)、eIF2 α (1:1 000)、p-PERK(1:1 000)、PERK(1:1 000)、CHOP(1:1 000)、和GAPDH(1:2 500)抗体在4 $^{\circ}$ C条件下孵育过夜,然后在室温下添加山羊抗兔IgG(HRP)二抗(1:2 000)。采用ECL发光试剂对条带进行可视化,使用Image J软件分析条带灰度值。

1.9 统计学分析

采用GraphPad Prism 6.0软件进行统计分析。所有数据表示为均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)。采用未配对Student's *t*检验进行两组间比较或用Tukey's检验进行多组间比较的单因素方差分析。*P* < 0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ICA降低AGS细胞的增殖

如图1所示,ICA浓度低于20 μ mol/L不影响GES-1细胞的活力,而随着ICA浓度的增加,AGS细胞的活力逐渐降低,差异具有统计学意义(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。选择ICA 10、20和40 μ mol/L进一步证明,AGS细胞的活力呈浓度和时间依赖性下降,差异具有统计学意义(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。克隆形成实验显示,与对照组比较,ICA 20和40 μ mol/L处理后AGS细胞克隆形成率显著降低,差异具有统计学意义(*P* < 0.01)。这些

结果表明,ICA可以抑制AGS细胞增殖。

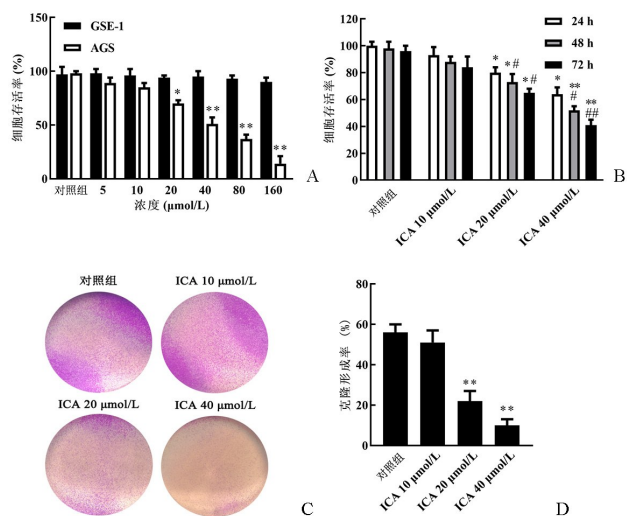


图1 ICA对AGS细胞增殖的影响

Figure 1 Effect of ICA on AGS cell proliferation

注:A.不同浓度的ICA对AGS细胞活力的影响;B.ICA(10、20和40 μmol/L)对AGS细胞活力的影响;C.ICA(10、20和40 μmol/L)对AGS克隆形成的影响。D.不同浓度ICA对AGS细胞克隆形成率的影响。与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与24 h比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

2.2 ICA抑制AGS细胞的侵袭和迁移

如图2所示,与对照组比较,ICA 20和40 μmol/L处理后AGS细胞划痕闭合率明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组比较,ICA 20和40 μmol/L处理后AGS侵袭细胞数明显减少,差异具有

统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。这些结果表明,ICA可以促进AGS细胞的迁移和侵袭能力。

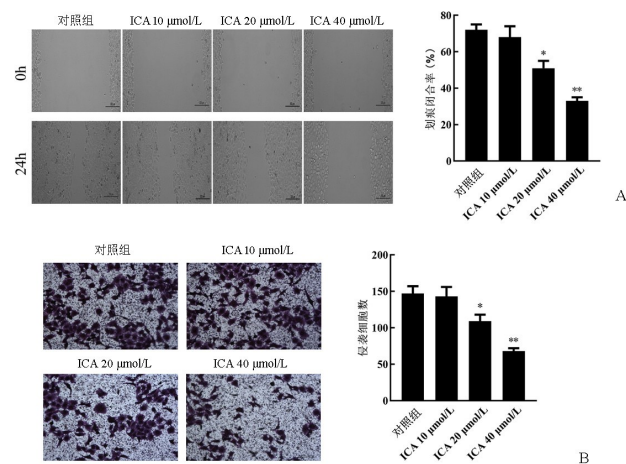


图2 ICA对AGS细胞的迁移和侵袭的影响

Figure 2 Effect of ICA on the migration and invasion of AGS cells

注:A.划痕闭合实验检测细胞迁移(100×);B. Transwell检测细胞侵袭(200×)。与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

2.3 ICA诱导AGS细胞的凋亡

如图3所示,与对照组比较,ICA 20和40 μmol/L处理后AGS细胞凋亡率显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。此外,WB结果显示,与对照组比较,ICA 20和40 μmol/L处理后,Bax/Bcl-2和cleaved PARP/PARP蛋白表达均显著上调,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。这些结果表明,ICA可以诱导AGS细胞凋亡。

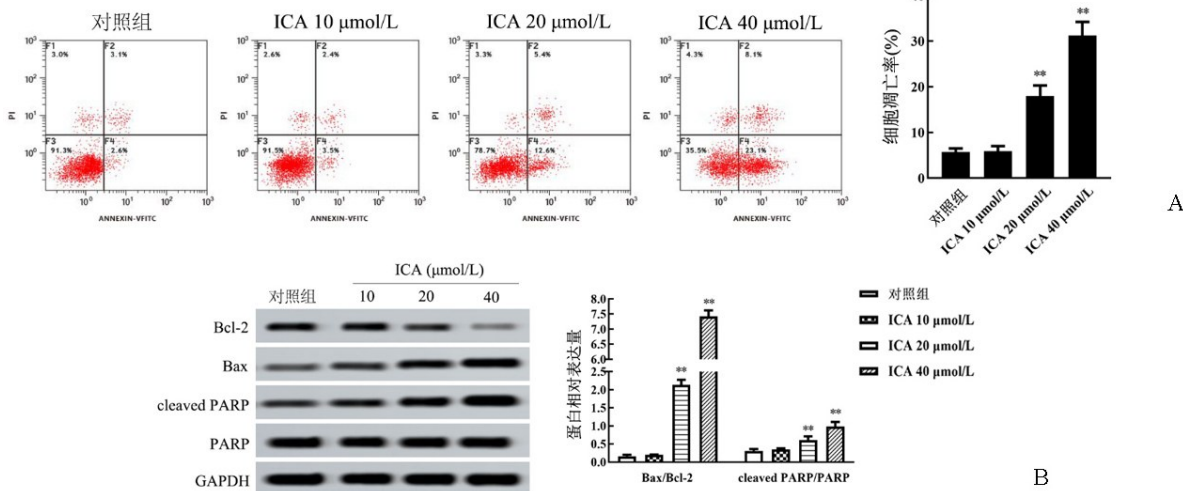


图3 ICA对AGS细胞凋亡的影响

Figure 3 Effect of ICA on apoptosis of AGS cells

注:A.流式细胞术检测细胞凋亡;B. WB检测凋亡相关蛋白的表达。与对照组比较,** $P < 0.01$ 。

2.4 ICA激活AGS细胞中的内质网应激

如图4所示,与对照组比较,ICA20和40 μmol/L组eIF2α和PERK的磷酸化以及HSPA5和CHOP的表达水平增加,差异具有统计学意义($P < 0.01$),表明ICA激活了AGS细胞的内质网(endoplasmic reticulum, ER)应激。为了进一步研究ICA对AGS细胞的作用机制,选择40 μmol/L ICA进行后续实验。

2.5 4-PBA可逆转ICA对AGS细胞的抗肿瘤作用

如图5A所示,ICA(40 μmol/L)可显著上调HSPA5、p-PERK、p-eIF2α和CHOP的表达水平,差异具有统计学意义($P < 0.01$),而ER应激抑制剂4-PBA和ICA联合处理后上述蛋白表达水平降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),表明4-PBA抑制了ICA激活的ER应激。如图5B-D所示,ICA抑制AGS细

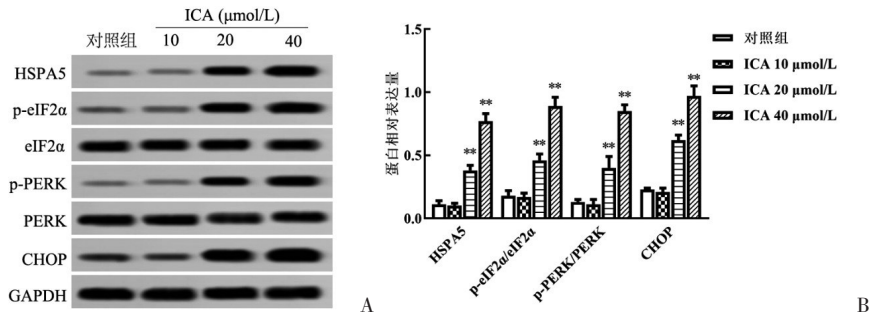


图4 ICA对ER应激的影响
Figure 4 Effect of ICA on ER stress
注:A. WB免疫印迹图;B. WB灰度分析结果。

细胞的增殖、迁移和侵袭,经4-PBA和ICA处理后,细胞克隆形成率和划痕闭合率明显升高,细胞侵袭数明显增加,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。如图5E所示,ICA可显著上调促凋亡相关蛋白的表达,而4-PBA与ICA联合处理后,Bax/Bcl-2和cleaved PARP/PARP蛋白表达均显著下调,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。提示4-PBA可逆转ICA对AGS细胞的抑制增殖、侵袭、迁移作用和促凋亡作用。

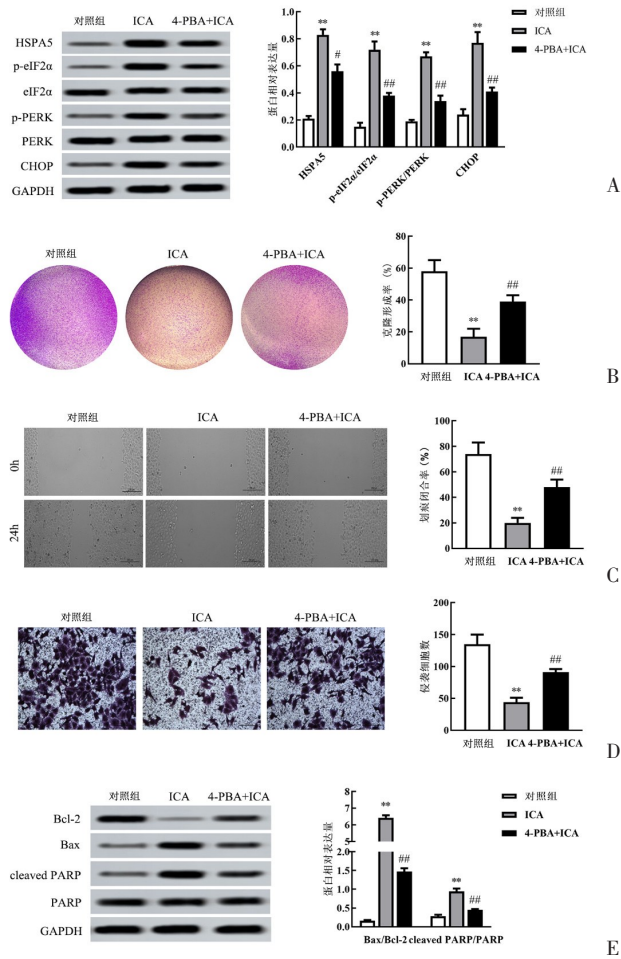


图5 ICA的抗肿瘤机制
Figure 5 The anti-tumor mechanism of ICA
注:A. WB检测ER应激相关蛋白表达;B. 克隆形成检测细胞增殖;C. 划痕闭合实验检测细胞迁移(100×);D. Transwell检测细胞侵袭(200×);E. WB检测凋亡相关蛋白表达。与对照组比较,** $P < 0.01$;与ICA组比较,## $P < 0.01$ 。

3 讨论

GC是最常见的癌症之一,手术、化疗和放疗是其主要治疗手段,但临床治疗效果往往并不理想,主要表现在预后差、肿瘤易复发等^[13-14]。因此,寻找疗效好、副作用小的抗GC药物是该疾病治疗的有效突破口。ICA是淫羊藿的主要生物活性成分之一,已有研究表明,ICA可以限制多种癌细胞的生长和迁移。例如,ICA能抑制卵巢癌细胞的细胞周期转换和细胞迁移^[15]。ICA对甲状腺癌细胞增殖、迁移和侵袭有抑制作用^[16]。本研究结果显示,随着ICA浓度的增加,AGS细胞的活性受到影响,而集落形成试验的结果表明,暴露于ICA后AGS细胞的集落形成能力降低。经ICA处理后,AGS细胞的迁移和侵袭能力均下降,其中40 μmol/L浓度的ICA对AGS细胞的迁移和侵袭的抑制作用最为明显。此外,ICA可显著诱导AGS细胞凋亡,表明ICA对人癌细胞凋亡具有促进作用。

ER是蛋白质处理、修饰和折叠发生的细胞器^[17-18],其稳态对细胞功能和细胞命运至关重要^[17]。然而,在某些环境因素的刺激下,ER的稳态无法维持,从而引发ER应激^[19-20]。在细胞应激下,HSPA5参与蛋白质的折叠和组装,激活管腔ER传感器,包括eIF2α、PERK和激活转录因子6^[21]。在慢性ER应激过程中,PERK的持续激活导致eIF2α的磷酸化,随后增强CHOP的表达^[22]。此外,CHOP可以通过在转录水平下调抗凋亡蛋白Bcl-2和上调促凋亡蛋白诱导细胞凋亡^[23]。在本研究中,ICA可诱导AGS细胞凋亡,并上调HSPA5和CHOP蛋白的表达及PERK和eIF2α的磷酸化。因此,推测ICA可能通过激活ER应激而影响AGS细胞的生物学行为。而ER激活抑制剂4-PBA逆转了ICA诱导的HSPA5和CHOP蛋白的表达及PERK和eIF2α磷酸化水平的升高。然而,ICA在ER应激调节中的下游调节因子仍然未知,仍须进一步研究。

研究表明ER应激反应在肿瘤组织中普遍存在,它调节肿瘤的发生发展,参与肿瘤的侵袭和转移^[24],ER应激程度与侵袭深度和转移程度呈正相关。五味子甲

素通过激活ER应激诱导GC细胞凋亡,抑制胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[25]。积雪草苷可通过激活ER应激抑制GC细胞的侵袭行为^[26]。这些研究表明ER应激可能是肿瘤细胞侵袭的重要诱因,并可能在肿瘤转移中起关键作用。之前的报道显示,膜霉素(一种ER应激诱导剂)干预后,癌细胞的侵袭和迁移显著增强,表明ER应激促进了癌细胞的侵袭与迁移^[27]。因此,ER应激可能是癌细胞转移的重要调节机制。在本研究中,4-PBA逆转了ICA对AGS细胞的抑制增殖、侵袭、迁移作用和促凋亡作用。

4 结论

本研究表明,ICA通过激活ER应激诱导细胞凋亡对GC细胞产生抗癌作用,如PARP和Bax蛋白的积累、划痕闭合率降低以及侵袭细胞数减少。提示使用ICA靶向ER应激反应可能是治疗GC的一种有前途的策略。

5 参考文献

- [1] 李勇瑜,宋健.环状RNA对胃癌诊断及预后的影响[J].西南医科大学学报,2021,44(3):287-291.
- [2] 鲍萍萍,吴春晓,顾凯,等.上海市2016年胃癌发病特征及2002年至2016年胃癌发病趋势分析[J].诊断学理论与实践,2022,21(4):462-469.
- [3] ABBEY E, YANG F, QI L, *et al.* Situs inversus totalis patients with gastric cancer: Robotic surgery the standard of treatment? - a case report[J]. Int J Surg Case Rep, 2021, 81: 105818.
- [4] YIN YF, XU WW, SONG YN, *et al.* Icariin regulates the hsa_circ_0003159/eIF4A3/bcl-2 axis to promote gastric cancer cell apoptosis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 1955101.
- [5] HU LL, LI LL, ZHANG HY, *et al.* Inhibition of airway remodeling and inflammatory response by Icariin in asthma[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 316.
- [6] ZU Y, MU Y, LI Q, *et al.* Icariin alleviates osteoarthritis by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis[J]. J Orthop Surg Res, 2019, 14(1): 307.
- [7] 孔奕丹,齐英,崔娜,等.淫羊藿苷抗动脉粥样硬化的作用机制研究进展[J].现代药物与临床,2023,38(4):981-987.
- [8] DAI MM, CHEN B, WANG XZ, *et al.* Icariin enhance mild hypothermia-induced neuroprotection via inhibiting the activation of NF- κ B in experimental ischemic stroke[J]. Metab Brain Dis, 2021, 36(7): 1779-1790.
- [9] SONG LJ, CHEN X, MI L, *et al.* Icariin-induced inhibition of SIRT6/NF- κ B triggers redox mediated apoptosis and enhances anti-tumor immunity in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Sci, 2020, 111(11): 4242-4256.
- [10] 栾玉玲,陈皖晴,冯煜.淫羊藿苷调控髓源抑制细胞功能抑制大肠癌转移的研究[J].中成药,2023,45(3):768-774.
- [11] KIM B, SEO JH, LEE KY, *et al.* Icariin sensitizes human colon cancer cells to TRAIL-induced apoptosis via ERK-mediated up-regulation of death receptors[J]. Int J Oncol, 2020, 56(3): 821-834.

- [12] ZHANG FL, YIN YF, XU WW, *et al.* Icariin inhibits gastric cancer cell growth by regulating the hsa_circ_0003159/miR-223-3p/NLRP3 signaling axis[J]. Hum Exp Toxicol, 2022, 41: 9603271221097363.
- [13] CHEN HY, SHENG HQ, ZHAO YS, *et al.* Piperine inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human gastric cancer cells by downregulating phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/akt pathway[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e928403.
- [14] 韦玲,杨凯,刘焕,等.异丙酚通过miR-133a-3p/FTL轴调控GADD45A/JNK通路影响胃癌细胞增殖、迁移及凋亡[J].川北医学院学报,2023,38(8):1019-1025.
- [15] WANG PZ, ZHANG JL, XIONG XF, *et al.* Icariin suppresses cell cycle transition and cell migration in ovarian cancer cells[J]. Oncol Rep, 2019, 41(4): 2321-2328.
- [16] FANG L, XU W, KONG DD. RETRACTED: Icariin inhibits cell proliferation, migration and invasion by down-regulation of microRNA-625-3p in thyroid cancer cells[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 2456-2463.
- [17] CHEN X, CUBILLOS-RUIZ JR. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment[J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(2): 71-88.
- [18] 周亚飞,李涛.心肌内质网应激致心律失常的作用机制研究进展[J].西南医科大学学报,2019,42(6):589-593.
- [19] HU XM, XIANG JJ, XIAO BL, *et al.* Wogonoside promotes apoptosis in gastric cancer AGS and SGC-7901 cells through induction of mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress[J]. FEBS Open Bio, 2019, 9(8): 1469-1476.
- [20] 罗兰,佟家祺,李璐,等.氙气后处理对大鼠脊髓缺血再灌注损伤起保护作用:基于下调mTOR通路和抑制内质网应激介导的神经元凋亡[J].南方医科大学学报,2022,42(8):1256-1262.
- [21] KONG YP, ZHANG YW, CAI YJ, *et al.* METTL3 mediates osteoblast apoptosis by regulating endoplasmic reticulum stress during LPS-induced inflammation[J]. Cell Signal, 2022, 95: 110335.
- [22] BHARDWAJ M, LELI NM, KOUMENIS C, *et al.* Regulation of autophagy by canonical and non-canonical ER stress responses [J]. Semin Cancer Biol, 2020, 66: 116-128.
- [23] ZHANG Z, ZHANG L, ZHOU L, *et al.* Redox signaling and unfolded protein response coordinate cell fate decisions under ER stress[J]. Redox Biol, 2019, 25: 101047.
- [24] FU XJ, CUI JJ, MENG XJ, *et al.* Endoplasmic reticulum stress, cell death and tumor: association between endoplasmic reticulum stress and the apoptosis pathway in tumors (Review) [J]. Oncol Rep, 2021, 45(3): 801-808.
- [25] PU HC, QIAN Q, WANG FL, *et al.* Schizandrin A induces the apoptosis and suppresses the proliferation, invasion and migration of gastric cancer cells by activating endoplasmic reticulum stress[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(5): 787.
- [26] ZHANG C, JI XL, CHEN ZG, *et al.* Asiaticoside suppresses gastric cancer progression and induces endoplasmic reticulum stress through the miR-635/HMGA1 axis[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 1917585.
- [27] DONG KN. Effect of endoplasmic reticulum stress on gastric cancer cell migration and invasion[J]. World Chin J Dig, 2016, 24(10): 1485.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2023-12-23;修回日期:2024-05-19)