

• 论 著 •

基于网络药理学和分子对接技术探讨木香治疗胃癌的作用机制^{*}黄 茜,陈颖志,甘梵飞,陶爱恩[△]

(丽江文化旅游学院医学院,云南 丽江 674100)

[摘要] 目的 利用网络药理学和分子对接技术探讨木香治疗胃癌的作用机制。方法 利用中药系统药理学数据库分析平台筛选木香活性成分和核心靶点,构建蛋白质相互作用网络分析木香治疗胃癌时蛋白质之间的相互作用,采用基因本体论(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析验证木香活性成分与关键靶点之间的相互作用活性,并采用分子对接实验进行验证。结果 经过筛选,获得 5 个木香活性成分[白桦脂酸(Mairin)、 β -谷甾醇、豆甾醇、Benzo(a)carbazole、莱菔苦素]和 5 个核心靶点[前列腺素内过氧化物合成酶(PTGS)2、PTGS1、单胺氧化酶(MAO)A、MAOB、SLC6A3],通过富集分析共筛选出 624 个 GO 条目和 85 条 KEGG 信号通路,其中 Benzo(a)carbazole 与 PTGS2、PTGS1、MAOA、MAOB 结合能力比较强,Mairin 与 SLC6A3 结合能力比较强。结论 木香主要通过多成分共同对胃癌进行干预,其可能是通过干预核心靶蛋白发挥关键作用。

[关键词] 木香; 胃癌; 网络药理学; 分子对接技术

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.08.001

中图法分类号:R967

文章编号:1009-5519(2024)08-1261-06

文献标识码:A

Mechanism of aucklandia lappa in the treatment of gastric cancer based on network pharmacology and molecular docking techniques^{*}

HUANG Qian, CHEN Yingzhi, GAN Fanfei, TAO Aien[△]

(Medical College of Lijiang Culture and Tourism Institute,

Lijiang, Yunnan 674100, China)

[Abstract] **Objective** To explore the mechanism of aucklandia lappa in the treatment of gastric cancer using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The pharmacologic database analysis platform of traditional Chinese medicine system was used to screen the active components and core targets of aucklandia lappa, and the protein interaction network was constructed to analyze the interaction between proteins of aucklandia lappa in the treatment of gastric cancer. Gene ontology(GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) pathway analysis were used to verify the interaction activities between active components and key targets, and molecular docking experiments were used to verify the interaction activities. **Results** After screening, Five active components [Mairin, β -sitosterol, stigasterol, Benzo(a)carbazole, thistrosinin] and five core targets [prostaglandin-endoperoxide synthase (PTGS) 2, PTGS1, monoamine oxidase(MAO) A, MAOB, SLC6A3] were determined. A total of 624 GO entries and 85 KEGG signaling pathways were screened through enrichment. Among them, Benzo(a)carbazole had a strong binding capacity with PTGS2, PTGS1, MAOA, and MAOB, and Mairin had a strong binding capacity with SLC6A3. **Conclusion** Aucklandia lappa mainly interferes with gastric cancer through multiple components, which may play a key role by interfering with core target proteins.

[Key words] Aucklandia lappa; Gastric cancer; Network pharmacology; Molecular docking technology

木香收载于《中国药典》,为菊科草本植物木香 *Aucklandia lappa* Decne. 的干燥根。大量研究表明,木香中含有 270 余种成分,其中包括具有调节胃肠功能、抗肿瘤、抗菌和抗炎作用的挥发油、萜类、糖苷、氨基酸及胆胺类等物质^[1-4]。近年来,随着对木香化学

成分、药理活性及临床应用等方面的深入研究,学者们发现木香在抗炎、抗癌、抗溃疡、抗病原微生物及其他多个领域表现出显著的药理活性^[5]。药理学研究发现,木香中的活性成分对多种癌细胞具有毁灭作用,但是关于木香在胃癌中的作用研究较少见。本研

^{*} 基金项目:云南省教育厅科学研究项目(2022J1215);丽江文化旅游学院校级重点学科项目(2021xk04)。

作者简介:黄茜(1993—),硕士研究生,讲师,从事中药药理学基础研究。 [△] 通信作者, E-mail:2515073996@qq.com。

究借助网络药理学和分子对接技术,通过药物-疾病-作用靶点多途径调节的理念阐述药物治疗疾病的作用机制,进一步为阐述木香治疗胃癌提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 利用中药系统药理学数据库分析平台(TCMSP),对木香的活性成分进行查询,并查阅相关文献。在此基础上,筛选并预测木香关键活性成分和核心靶点。

1.2 方法

1.2.1 筛选木香成分靶点 使用 TCMSP(<https://tcmsp-e.com/>)检索木香活性成分,筛选活性成分的选择条件为口服生物利用度(OB)大于或等于 30%,类药性(DL)大于或等于 0.18。通过对整理得到的靶点进行 Uniprot(<https://www.uniprot.org/>)数据校准,以获得标准化的基因名。同时,为了确保所有蛋白名称都符合规范,限定输入蛋白名称所属物种为“Homo sapiens”。

1.2.2 胃癌疾病靶点筛选 在 GeneCards 和 Dis-GeNET 数据库中分别使用关键词“gastric cancer”进行搜索,获取相关疾病的靶点。将这些靶点整合并去除重复值,得到最终的疾病靶点集合。将获得的药物靶点与疾病靶点进行相互映射,并利用 Venn 图确定靶点之间的共同基因。最后,借助 Cytoscape3.8.2 软件构建一个包含“药物-疾病-作用靶点”网络。

1.2.3 木香与胃癌靶点蛋白质相互作用(PPI)网络构建 为了进一步研究木香在治疗胃癌时蛋白质之间的相互作用,将药物-交集基因上传至相互作用数据库 String(<https://string-db.org/>),进行 PPI 网络构建。选择“Homo sapiens”物种,默认参数,将最终结果保存为 TSV 格式,导入 Cytoscape3.8.2 软件中进行网络分析(Cytoscape→Tools→Network analyzer→Network analysis→Analyze network),并保存网络分析结果。用节点大小和颜色反映 Degree 的大小,节点越大,Degree 值越大;边的粗细用于反映 Combine score 的大小,边越粗,Combine score 越大。挑选核心靶点构建 PPI 网络。

1.2.4 基因本体论(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析 对于目标基因运用 clusterProfiler 软件包进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析。选择人类物种作为研究对象,以 $P<0.05$ 作为富集筛选的显著性标准,并提取排名前 10 位结果。利用 Rstudio 中的 ggplot2 软件包进行数据可视化绘图。从生物过程、细胞成分、分子功能 3 方面注释木香治疗胃癌的作用靶蛋白在基因功能中的作用。为阐明木香治疗胃癌的靶点,在信号通路中进行 KEGG 通路富集分析。

1.2.5 活性成分与靶点的分子对接 使用 AutoDock Vina(1.1.2)软件对木香的活性成分和关键靶点进行分子对接,以验证二者的相互作用活性,

具体步骤如下:(1)从 TCMSP 官网下载 mol2 格式的化合物,在 Chembio3D 软件中进行能量最小化处理;在 AutodockTools-1.5.6 软件中导入化合物,并进行加氢、计算电荷、分配电荷等操作,最终保存为“pdbqt”格式。(2)从 PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)中下载与目标蛋白相关的关键靶点蛋白,优先选择人源蛋白,并考虑其有待对接活性成分结构的相似度及高分辨率情况。(3)利用 PyMoL(2.3.0)软件去除目标蛋白中原始配体和水分子,并将其导入 AutoDocktools(v1.5.6)软件,再进行加氢、计算电荷、分配电荷和指定原子类型等处理,最终保存为“pdbqt”格式。(4)根据目标蛋白原始配体或在报道的关键氨基酸残基附近确定对接盒子中心位置,若无原始配体则选取附近区域作为对接区域。格点盒子大小设置为 $60\times60\times60$ (每个格点间距 $0.375\text{ \AA}$),其他参数保持默认设置。(5)利用 PyMOL 和 Ligplot 软件进行相互作用模式分析。在半柔性对接中,应选择与度值较高的化合物相结合的前 5 个重要靶点。为了评估小分子与靶蛋白之间的结合情况,可以使用结合能来进行衡量。当结合能小于 0 时,表示小分子可以自由地与靶蛋白发生结合。数值越小,则代表着更高的结合可能性。

2 结果

2.1 木香活性成分筛选与靶点预测 经过筛选,获得 5 个木香活性成分,其满足 $OB\geq 30\%$ 和 $DL\geq 0.18$,并且这些成分共作用于 29 个靶点。见表 1。

表 1 筛选后木香中活性成分

MOL ID	活性成分名称	OB(%)
MOL000211	白桦脂酸(Mairin)	55.38
MOL000359	β -谷甾醇(Sitosterol)	36.91
MOL000449	豆甾醇(Stigmasterol)	43.83
MOL010813	Benzo(a)carbazole	35.22
MOL010828	莱菔苦素(cynaropicrin)	67.50

2.2 胃癌疾病靶点筛选 通过 GeneCards 和 Dis-GeNET 数据库分别获得 15 197、312 个胃癌相关基因,将 2 个数据库的靶点合并去重后得到 15 221 个共同基因。通过 Venny 2.1 软件将木箱成分候选靶点与胃癌疾病靶点做交集,获得共同靶点 25 个。见图 1。药物-成分-靶点复合网络如图 2 所示,该网络共有 35 个节点,44 条边。

2.3 核心靶点及网络相互作用 将韦恩图所得的药物靶点与疾病共有的 25 个靶点导入 String 数据库,该数据库用于预测蛋白-蛋白相互作用。构建的 PPI 网络如图 3 所示,该网络共有 23 个结点和 65 条边,其中前列腺素内过氧化物合成酶(PTGS)2、PTGS1、单胺氧化酶(MAO)A、MAOB、SLC6A3 为核心靶点。

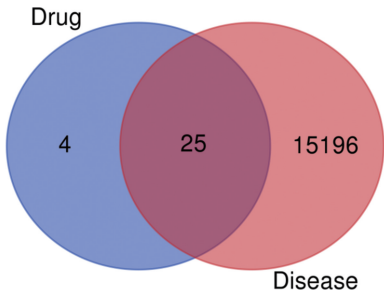


图 1 木香成分靶点与胃癌疾病靶点的共同靶点

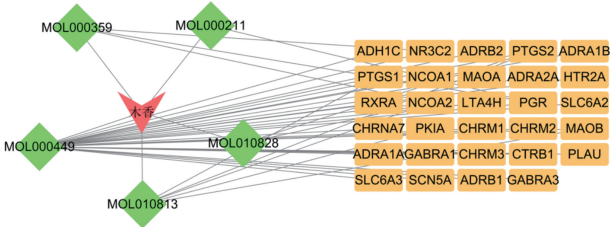


图 2 药物-成分-靶点复合网络

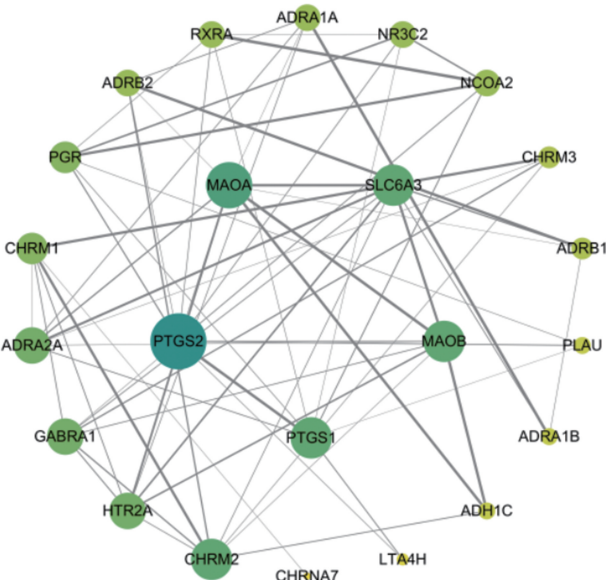


图 3 PPI 网络图

2.4 生物功能富集分析

2.4.1 GO 富集分析 共筛选出 624 个 GO 条目,其中与生物过程相关的有 487 个,涉及细胞成分的有 49 个,包含分子功能的有 88 项。排名前 10 位的生物过程、细胞成分和分子功能 GO 条目见图 4。在生物过程方面,主要涉及 G 蛋白偶联受体(GPCR)信号传递途径、环核苷酸第二信使耦合、平滑肌收缩以及循环系统中的血管调节等。在细胞成分方面,主要包括突触后膜和突触前膜等组成部分。在分子功能方面,主要涉及 GPCR 的活性、神经递质受体的功能及参与调控突触后膜电位的神经递质受体的作用等。

2.4.2 KEGG 通路富集分析 KEGG 通路富集结果显示,木香治疗胃癌时可能涉及 85 条通路,其中排名前 10 的通路包括神经活性配体与受体的相互作用、钙信号传导途径、血清素的作用、脂肪细胞内脂解调节机制、环磷酸鸟苷-蛋白激酶 G 信号传递通路、酪氨酸代谢过程、胆碱能突触功能及化学致癌物质对受体

的激活效应等。见图 5。木香可能通过上述通路调节干预疾病。

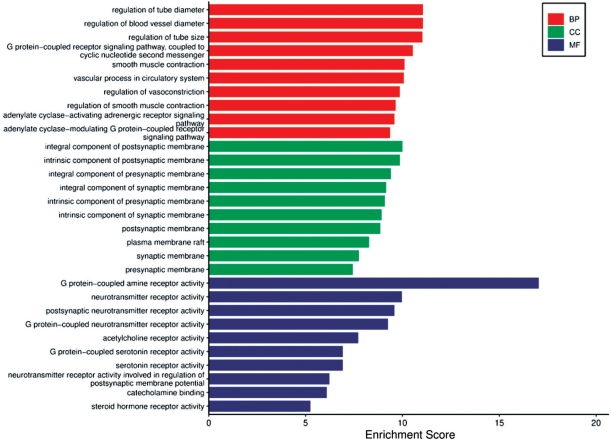


图 4 木香与胃癌交集基因的 GO 富集分析

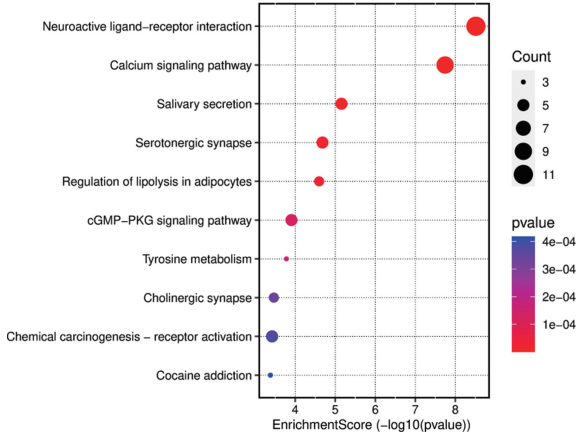


图 5 木香与胃癌交集基因的 KEGG 富集分析

2.5 分子对接结果 所有小分子均能成功进入靶蛋白的活性中心,为了展示最佳对接效果,选择与每个蛋白质相互作用最好的小分子进行图形化呈现。Benzo(a)carbazole 与 MAOA 的 Glu216 形成氢键,氢键的长度为 3.21 Å;Benzo(a)carbazole 与 MAOB 的 Tyr435 形成氢键,氢键的长度为 3.05 Å;Benzo(a)carbazole 与 PTGS1 的 Tyr385 形成氢键,氢键的长度为 2.81 Å;Benzo(a)carbazole 与 PTGS2 的 Tyr385 形成氢键,氢键的长度为 2.93 Å;Mairin 与 SLC6A3 的 HGly386、Asp385 形成氢键,氢键的长度分别为 3.11、2.83 Å。小分子与周围的氨基酸残基均形成了较强的疏水作用,木香核心成分与核心靶点均对接良好。见表 2、图 6~10。

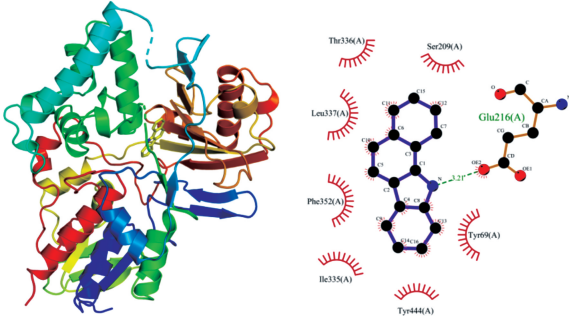


图 6 Benzo(a)carbazole 与 MAOA 蛋白相互作用模式分析

表 2 活性成分与核心靶蛋白对接结果

序号	活性成分	结合能(kcal/mol)				
		MAOA	PTGS1	SLC6A3	MAOB	PTGS2
1	MOL000211	8.7	8.3	8.6	7.4	8.1
2	MOL000359	8.7	8.1	7.6	7.1	6.9
3	MOL000449	8.9	8.3	8.3	8	7.4
4	MOL010813	9.3	8.9	8.5	11.1	9.4
5	MOL010828	8.5	7.9	7.7	7.4	7.6

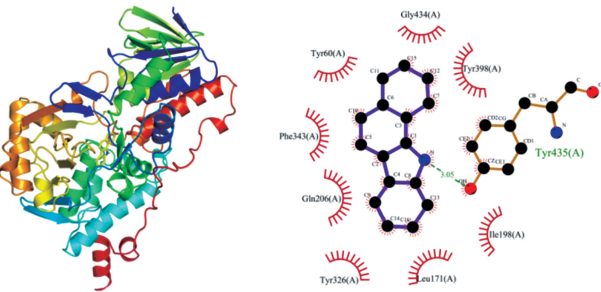


图 7 Benzo(a)carbazole 与 MAOB 蛋白相互作用模式分析

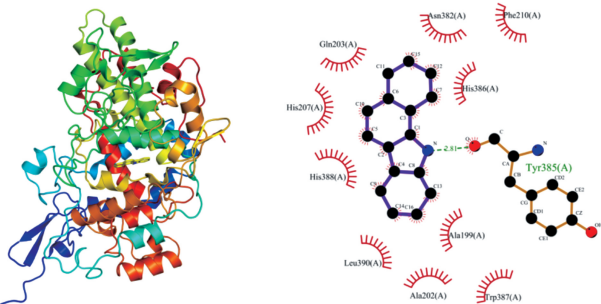


图 8 Benzo(a)carbazole 与 PTGS1 蛋白相互作用模式分析

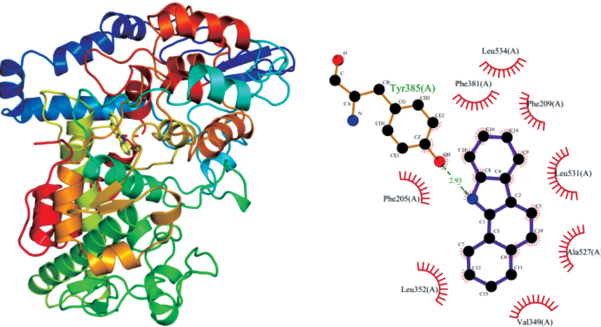


图 9 Benzo(a)carbazole 与 PTGS2 蛋白相互作用模式分析

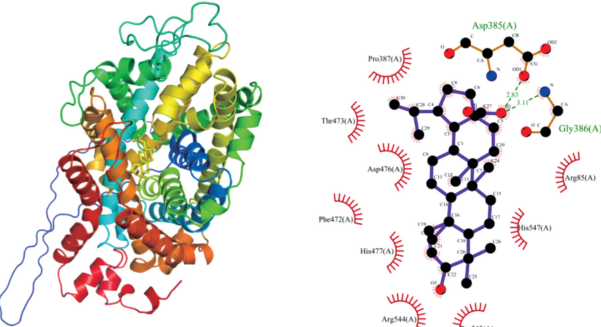


图 10 Mairin 与 SLC6A3 蛋白相互作用模式分析

3 讨 论

木香被广泛应用在肿瘤治疗中^[6-13]。王绪颖等^[14]的数据库处理分析结果显示,木香在肿瘤药物搜索过程中的使用频率排名第 2。胃癌在我国的发病率居于世界首位^[15]。目前,关于木香治疗胃癌的研究较少见。本文为系统了解木香抗胃癌作用机制,通过网络药理学和分子对接技术对其进行了分析。

本研究通过数据库检索及筛选后获得 5 个活性成分,分别为 Mairin、Sitosterol、Stigmasterol、Benzo(a)carbazole、cynaropicrin,其中 Mairin、cynaropicrin 为萜类有效成分,主要具有抗炎、抗肿瘤和抗溃疡的作用^[16]。郭旭等^[17]研究表明,不同水平桦木酸对胃癌细胞的增殖具有抑制性,且呈现浓度和时间依赖性。抗癌机制主要通过改变肿瘤细胞的毒性作用,干扰其细胞周期,有针对性地促使肿瘤细胞发生凋亡、自噬和分化,并阻碍其迁移、侵袭等过程,从而增强机体免疫功能。CHO 等^[18]成功分离出具有活性的倍半萜内酯(cynaropicrin、reynosin 和珊塔玛内酯)。适量使用 cynaropicrin 时,可以有效地抑制肿瘤坏死因子- α 的活性,并且其主要作用是通过抑制炎症介质的生成及限制淋巴细胞的增殖,参与调节炎症反应。大部分植物都含有 Sitosterol、Stigmasterol。KUMAR 等^[19]通过全面的植物化学和细胞毒性研究发现,植物提取物 Stigmasterol 普遍具有抗癌、抗氧化、抗菌功效。Sitosterol 能够提高共刺激细胞的表达水平,进而激活细胞外信号调节激酶信号通路,并增强对 SGC7901 胃癌细胞的杀伤效果;同时,Stigmasterol 能有效抑制胃癌细胞迁移能力,并以剂量依赖性的方式诱导 G2/M 细胞周期阻滞^[20-21]。关于 Benzo(a)carbazole 的报道较少见,但是从研究中可以看出,其与核心靶点 MAOA、MAOB、PTGS1、PTGS2 结合能最强。由此可以初步推断,木香主要通过多成分共同对胃癌进行干预。

本研究通过 PPI 网络分析发现,PTGS2、MAOA、MAOB、SLC6A3、PTGS1 为核心靶点,提示木香抗胃癌可能是通过干预核心靶蛋白发挥关键作用。MAO 是机体内比较重要的酶,其可以催化生物体在大脑和周围神经组织中产生胺类物质,并促使其发生氧化脱氨反应。根据底物选择性和对抑制剂的敏感度,MAO 可分为 MAOA 和 MAOB。作为一种

儿茶酚胺类神经递质降解酶,研究者一直将其与精神疾病联系在一起,关于抗肿瘤方面涉及的研究比较少,本研究通过网络分析得到其与胃癌的治疗密切相关。罗家梓^[22]研究结果显示,MAOA 在胃癌组织中呈现高表达,与胃癌预后呈相关性。PTGS2 是一种诱导型酶,在胃肠道肿瘤炎症性微环境中起着关键作用,其功能与炎症和致癌相关^[23]。有研究表明,PTGS2 高表达会导致癌变的发生,其主要机制是通过调节血管生成、细胞凋亡和细胞因子表达而产生作用,且 PTGS2 上调与胃肠道癌变有密切关系^[24-26]。有研究表明,选择性 PTGS2 抑制剂塞来昔布对胃癌小鼠胃肿瘤的形成具有抑制作用^[27-28]。SLC6A3 作为一种转运蛋白,在大脑中主要负责调节多巴胺水平,其表达异常与精神类等疾病相关^[29]。肿瘤细胞常利用转运蛋白来维持自身生长,并在多种肿瘤细胞中上调表达,以满足癌细胞快速增殖所需要的能量^[30-31]。胃癌组织学类型中提到了神经内分泌肿瘤、神经内分泌瘤,这些类型肿瘤的产生是否与 SLC6A3 的表达有关,目前尚不明确。

本研究通过 GO 分析和 KEGG 分析发现,相关通路涵盖了癌症、炎症等多个方面。GPCR 在信号传递过程中扮演着核心角色,影响多种细胞功能。越来越多的研究表明,在肿瘤生物学领域,GPCR 及其配体具有重要作用。G 蛋白偶联受体激酶(GRKs)是一类包含 7 种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族,能够特异性地激活 GPCR。哺乳动物的 GRKs 可分为 3 个亚组:视紫红质激酶(GRK1、GRK7), β -ARK 亚组(GRK2、GRK3)及 GRK4 亚组(GRK4、GRK5、GRK6)。通过磷酸化反应,GRK3 可以调节广泛的受体功能,并使 β -肾上腺素及相关 GPCR 的激动剂发挥作用。李源等^[32]研究结果显示,与非癌组织相比,胃癌及其配对癌旁组织 GRK3 表达水平在癌组织中呈上升趋势。此外,胃癌患者 G 蛋白偶联受体 35(GPR35) mRNA 表达水平上调,且其与患者存活期显著相关,提示 GPR35 可能成为评估胃癌预后及开展靶向治疗时有价值的生物学指标^[33]。

综上所述,木香主要通过多成分共同对胃癌进行干预,其可能是通过干预核心靶蛋白发挥关键作用。但是,在研究过程中对于成分采用的数据库不全面,并未做进一步的实验进行验证,因而只能为抗胃癌新药的研究与开发提供理论参考和思路。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中国药典(2020 年版)[S]. 北京:中国医药科技出版社出版,2020:63.
- [2] 杨辉,谢金伦,孙汉董. 云木香化学成分及药理作用研究概况[J]. 天然产物研究与开发,1998,10(2):90-98.
- [3] 魏华,彭勇,马国需,等. 木香有效成分及药理作用研究进展[J]. 中草药,2012,43(3):613-620.
- [4] 郑加梅,尚明越,王嘉乐,等. 木香的化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物预测[J]. 中草药,2022,53(13):4198-4213.
- [5] PANDEY M M, RASTOGI S, RAWAT A K S. *Saussurea costus*: botanical, chemical and pharmacological review of an ayurvedic medicinal plant[J]. J Ethnopharmacol, 2007, 110(3):379-390.
- [6] 郝立杰,赵烽,高治廷,等. 木香倍半萜对血管内皮细胞生长因子的抑制作用[J]. 天然产物研究与开发,2010,22(4):687-691.
- [7] NAIR S V G, HETTIHEWA M, RUPASINGHE H P V. Apoptotic and inhibitory effects on cell proliferation of hepatocellular carcinoma HepG2 cells by methanol leaf extract of *Costus speciosus* [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 637098.
- [8] KIM E J, LIM S S, PARK S Y, et al. Apoptosis of DU145 human prostate cancer cells induced by dehydrocostus lactone isolated from the root of *Saussurea lappa* [J]. Food Chem Toxicol, 2008, 46(12):3651-3658.
- [9] TIAN X, SONG H S, CHO Y M, et al. Anticancer effect of *Saussurea lappa* extract via dual control of apoptosis and autophagy in prostate cancer cells[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(30):e7606.
- [10] RASUL A, BAO R, MALHI M, et al. Induction of apoptosis by costunolide in bladder cancer cells is mediated through ROS generation and mitochondrial dysfunction[J]. Molecules, 2013, 18(2):1418-1433.
- [11] CHOI E J, KIM G H. Evaluation of anticancer activity of dehydrocostuslactone in vitro [J]. Mol Med Rep, 2010, 3(1):185-188.
- [12] HASSON S S, H AL-SHUBI A S, AL-BUSAI-DI J Z, et al. Potential of *Aucklandia lappa* decne ethanolic extract to trigger apoptosis of human T47D and hela cells[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(7):1917-1925.
- [13] 王璐,赵烽,何恩其,等. 18 种木香倍半萜对 6 种人源肿瘤细胞增殖的影响[J]. 天然产物研究与开发,2008,20(5):808-812.
- [14] 王绪颖,贾晓斌,陈彦. 木香类药材的研究进展[J]. 中药材,2010,33(1):153-157.
- [15] JOSHI S S, BADGWELL B D. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):264-279.

- [16] CHOI J Y, NA M, HWANG I H, et al. Isolation of betulinic acid, its methyl ester and guaianes sesquiterpenoids with protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity from the roots of *Saussurea lappa* C. B. Clarke[J]. *Molecules*, 2009, 14(1):266-272.
- [17] 郭旭, 何孟奇, 张伟伟等. 桦木酸对人胃癌 SGC-7901 细胞自噬的影响[J]. *高师理科学刊*, 2022, 42(6):75-79.
- [18] CHO J Y, BAIK K U, JUNG J H, et al. In vitro antiinflammatory effects of cynaropicrin, a sesquiterpene lactone, from *Saussurea lappa* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 398(3):399-407.
- [19] KUMAR G, GUPTA R, SHARAN S, et al. anticancer activity of plant leaves extract collected from a tribal region of India[J]. *3Biotech*, 2019, 9(11):399.
- [20] 王娟, 刘军权, 陈复兴, 等. β -谷甾醇对人共刺激细胞杀伤胃癌 SGC-7901 细胞的影响及其机制的探讨[J]. *免疫学杂志*, 2014, 30(7):578-584.
- [21] LI K, YUAN D, YAN R, et al. Stigmasterol exhibits potent antitumor effects in human gastric cancer cells mediated via inhibition of cell migration, cell cycle arrest, mitochondrial mediated apoptosis and inhibition of JAK/STAT signalling pathway [J]. *J Buon*, 2018, 23(5):1420-1425.
- [22] 罗家梓. 单胺氧化酶 A 在胃癌组织中的表达与胃癌患者预后的相关性[D]. 沈阳:中国医科大学, 2018.
- [23] KUNZMANN A T, MURRAY L J, CARDWELL C R, et al. PTGS2 (Cyclooxygenase-2) expression and survival among colorectal cancer patients: A systematic review[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(9):1490-1497.
- [24] LI Y, HE W, LIU T, et al. A new cyclo-oxygenase-2 gene variant in the HanChinese population is associated with an increased risk of gastric carcinoma [J]. *Mol Diagn Ther*, 2010, 14(6):351-355.
- [25] SILVA M, AZENHA D, PEREIRA C, et al. Gastric carcinoma and chronic gastritis: epigenetic regulation of CDH1 (E-Cadherin), CDKN2A(p16INK4A), PTGS2(COX-2) and EGFR genes through methylation[J]. *Acta Med Port*, 2010, 23(1):5-14.
- [26] LI H, REN C, FAN Z, et al. A genetic variant in 3'-untranslated region of cyclooxygenase-2 gene is associated with risk of gastric cancer in a Chinese population[J]. *DNA Cell Biol*, 2012, 31(7):1252-1257.
- [27] LIN X M, LI S, ZHOU C, et al. Cisplatin induces chemoresistance through the PTGS2-mediated anti-apoptosis in gastric cancer[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 116:105610.
- [28] KIM H G, RYU S Y, LEE K H, et al. Quantitative analysis of COX-2 promoter methylation in gastric carcinoma [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2018, 95(2):55-63.
- [29] CHOI H D, SHIN W G. Meta-analysis update of association between dopamine transporter SLC6A3 gene polymorphism and smoking cessation[J]. *J Health Psychol*, 2018, 23(9):1250-1257.
- [30] ANCEY P B, CONTAT C, MEYLAN E. Glucose transporters in cancer—from tumor cells to the tumor microenvironment[J]. *FEBS J*, 2018, 285(16):2926-2943.
- [31] YAN S, WANG Y, CHEN M, et al. Deregulated SLC2A1 promotes tumor cell proliferation and metastasis in gastric cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(7):16144-16157.
- [32] 李源. G 蛋白偶联受体激酶 3 (GRK3) 调控胃癌发生及腹膜转移的机制研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2021.
- [33] 徐婷娟, 沈国栋, 程民, 等. G 蛋白偶联受体 35 在胃癌中的表达及其与预后的相关性[C]//2020 长三角老年医学高峰论坛、浙江省老年医学学术大会、华东老年医学中心联盟会议、浙江省老年医学联盟会议、浙江省老年病专科联盟会议论文汇编, 2020:93.

(收稿日期:2023-10-10 修回日期:2024-01-09)