



复方川芎嗪抗胃癌的网络药理学研究*

许威¹, 邓昭敏¹, 王辛^{2Δ}, 姜昊^{1Δ}

1. 四川大学华西医院 消化肝病科 衰老与肿瘤研究室 疾病分子网络前沿科学中心 国家老年疾病临床医学研究中心 呼吸和共病
全国重点实验室(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 肿瘤中心 腹部肿瘤病房/放疗科(成都 610041)

【摘要】 目的 利用网络药理学,结合基因功能注释及临床数据分析,探索复方川芎嗪在胃癌中的潜在作用位点以及机制。方法 首先利用SwissTargetPrediction数据库筛选复方川芎嗪的潜在药物作用位点,并结合OMIM和Genecard数据库获取胃癌相关靶点。通过交集分析确定潜在的治疗靶点。随后,利用ClusterProfiler的方法对交集下游靶点进行功能注释。同时,利用TCGA数据库获取胃癌患者的原始数据,进行免疫浸润分析、miRNA分析、关键基因的转录调控分析、基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)、基因集差异分析(gene set variation analysis, GSVA)、nomogram模型构建以及全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)分析等。结果 通过网络药理学筛选,共发现川芎嗪作用于胃癌有14个潜在治疗靶点。功能注释结果显示,这些靶点主要涉及激素代谢、药物代谢和信号转导等通路。基于log rank检验,关键基因ELANE和MPO的表达在胃癌生存曲线的比较中,差异有统计学意义($P<0.05$),并与免疫细胞浸润密切相关。此外,GSEA和GSVA结果提示,ELANE和MPO可能通过多条信号通路影响胃癌的发展。结论 本研究通过综合多种分析方法,揭示了复方川芎嗪可能通过调节潜在靶点ELANE和MPO,以及相关的信号通路,对胃癌起治疗作用。

【关键词】 胃癌 复方川芎嗪 MPO ELANE

Network Pharmacology Study of Compound Ligustrazine in Gastric Cancer Therapy XU Wei¹, DENG Zhaomin¹, WANG Xin^{2Δ}, JIANG Hao^{1Δ}. 1. Department of Gastroenterology and Hepatology, Laboratory for Aging and Cancer Research, Frontiers Science Center for Disease-related Molecular Network, National Clinical Research Center for Geriatrics, State Key Laboratory of Respiratory Health and Multimorbidity, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Division of Abdominal Tumor Multimodality Treatment, Department of Radiation Oncology, Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Δ Corresponding author, WANG Xin, E-mail: wangxin213@sina.com; JIANG Hao, E-mail: haojiang@scu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To explore the potential role and mechanism of compound tetramethylpyrazine in gastric cancer therapy by using network pharmacology analysis combined with gene function annotation and clinical data analysis. **Methods** SwissTargetPrediction database was used to screen the potential drug action sites of compound tetramethylpyrazine, and the OMIM and Genecard databases were used in combination to obtain gastric cancer-related targets. Intersection analysis was performed to identify potential therapeutic targets. Subsequently, the method of ClusterProfiler was used to perform functional annotation of the downstream targets of intersection. In addition, The Cancer Genome Atlas (TCGA) database was used to obtain the original data of gastric cancer patients, and the immune infiltration analysis, miRNA analysis, transcriptional regulation analysis of key genes, gene set enrichment analysis (GSEA), gene set variation analysis (GSVA), nomogram model construction, and genome-wide association studies (GWAS) were performed. **Results** Through network pharmacological screening, we found 14 potential therapeutic targets through which tetramethylpyrazine acted on gastric cancer. Functional annotation showed that these targets were mainly involved in the pathways for hormone metabolism, drug metabolism, and signal transduction. Based on log rank test, the expression of the key genes, ELANE and MPO, showed significant difference in the comparison of gastric cancer survival curves ($P<0.05$), and were closely associated with immune cell infiltration. In addition, GSEA and GSVA results suggested that ELANE and MPO might influence the development of gastric cancer through multiple signaling pathways. **Conclusion** In this study, by using multiple analysis methods in an integrated way, we found that ligustrazine may have therapeutic effects on gastric cancer by regulating the potential targets of ELANE and MPO, as well as the relevant signaling pathways.

【Key words】 Gastric cancer Ligustrazine MPO ELANE

* 国家自然科学基金(No. 32090043)、国家重点研发计划(No. 2024YFE0104700)、四川省科技计划(No. 2023YFQ0008)、四川省干部保健科研课题(No. GBKT24007)、四川大学华西医院学科卓越发展1-3-5工程项目(No. ZYJC20001)和国家老年疾病临床医学研究中心(四川大学华西医院)(No. Z20191011、Z20201009、Z2023YY003、Z2024JC003)立项资助

Δ 通信作者,王辛, E-mail: wangxin213@sina.com; 姜昊, E-mail: haojiang@scu.edu.cn

出版日期: 2024-09-20

胃癌在亚洲相对常见,尤其是在中国、日本和韩国等国家^[1]。胃癌的治疗主要包括手术、放化疗和靶向治疗,早发现、早治疗可显著改善胃癌的预后^[1]。定期体检,与医生密切合作,遵循治疗计划是管理胃癌的关键^[2]。同时,改善饮食习惯、减少高盐摄入、戒烟、限酒对预防胃癌的发生也非常重要,早期胃癌可采用内镜下切除治疗,预后相对较好,然而,进展期胃癌预后较差,常伴有转移和恶化^[3]。预后管理的目标是通过手术、放疗、化疗、靶向治疗等综合手段延长患者生存时间,改善患者生活质量^[3]。近年来,大量研究探讨了传统药物在肿瘤治疗中的潜力。川芎嗪是中药川芎中发现的一种有机活性化合物,具有治疗作用^[4-5]。川芎嗪被认为具有抗炎特性,包括抑制肝脂肪变性和氧化应激,以及抑制肝星状细胞的炎性细胞因子分泌^[6]。此外,川芎嗪对卵巢癌、肺癌、乳腺癌、结直肠癌等多种癌症均表现出显著的抗癌活性^[7-14]。

本研究采用网络药理学方法探讨与胃癌相关的共享基因,预测复方川芎嗪调控胃癌的作用靶点和机制,为胃癌治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 中药复方作用靶点的筛选

基于SwissTarget Prediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>),获得复方川芎嗪药物的主要有效成分以及其下游可能作用靶点。再通过Genecard数据库(<https://www.genecards.org/>),以“gastric cancer”为搜索词,下载了胃癌的相关基因,并以Relevance score为基准,提取了Relevance score>10的相关基因。接着,通过OMIM数据库(<https://omim.org/>),同样以“gastric cancer”为搜索词,搜索出胃癌的相关文献,并通过网页上的Gene Map Table整合并导出了胃癌相关基因的表格。随后提取表格中“Gene/Locus”一列的所有基因,对其整合并去除重复值。将基于OMIM数据库整合出的基因与Genecard数据库提取出的整合并去除重复值后,就是用于后续分析的疾病靶点。

1.2 GO和KEGG功能注释

利用R包“ClusterProfiler”对下游交集潜在靶点进行功能注释,以对靶点的功能进行综合分析。关键基因的功能评价主要通过基因本体(Gene Ontology, GO)分析和京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)分析。GO和KEGG富集通路的显著性类别标准为 P 值和 q 值均小于0.05。

1.3 胃癌样本数据下载

本研究从TCGA数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)

中下载关于胃癌mRNA表达数据,收集到448份样本。其中正常组($n=36$)、肿瘤组($n=412$),用于后续分析。

1.4 免疫浸润分析

CIBERSORT方法是一种广泛应用于微环境中免疫细胞类型的评价方法。本研究使用CIBERSORT算法对1.3中收集到的患者数据(来自TCGA-STAD胃癌表达谱)进行分析。

1.5 miRNA分析

通过miRcode数据(<http://www.mircode.org/index.php>)获得了关键基因相关的miRNA,并通过cytoscape软件可视化基因的miRNA网络。

1.6 关键基因的转录调控分析

本研究通过R包“RcisTarget”预测转录因子。RcisTarget执行的所有计算都是基于基序(motif)。基序的归一化富集评分(NES)取决于数据库中motif的总数。除了被源数据所注释的基序外,本研究还根据基序相似性和基因序列推断出进一步的注释文件。根据基因集对基序排序的恢复曲线计算每对基序-基序集的曲线下面积(AUC),这是估计每个基序在基因集上过表达的第一步。每个基序的NES根据基因集中所有基序的AUC分布计算。

1.7 基因集富集分析

基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)常用于疾病分型与生物学意义结合密切的探究。通过GSEA进一步分析高低表达组之间的信号通路差异情况。背景基因集是从MsigDB数据库下载的版本7.0注释基因集作为亚型通路的注析基因集,做亚型之间通路的差异表达分析,根据一致性得分对显著富集的基因集(调整 P 值小于0.05)进行排序。

1.8 基因集差异分析

基因集差异分析(gene set variation analysis, GSVA)是评估转录组基因集富集情况的一种非参数无监督方法。GSVA通过对感兴趣的基因集合进行综合打分,将基因水平变化转变为通路水平变化,进而判断样本的生物学功能。本研究将从Molecular signatures database数据库下载基因集合,采用GSVA算法对每个基因集合进行综合打分,评估不同样本潜在的生物学功能变化。

1.9 Nomogram模型构建

Nomogram是建立在回归分析的基础上,根据基因的表达量以及临床症状,然后采用带有刻度的线段,按照一定的比例绘制在同一平面上,从而用以表达预测模型中各个变量之间的相互关系。通过构建多因素回归模型,根据模型中各个影响因素对结局变量的贡献程度(回归

系数的大小),给每个影响因素的每个取值水平进行赋分,然后再将各个评分相加得到总评分,从而计算出预测值。

1.10 全基因组关联研究

基因图谱数据库(<http://geneatlas.roslin.ed.ac.uk/>)是一个大型数据库,使用英国生物银行队列,记录了数百个性状和数百万个变异体之间的关联。这些关联是使用452 264名英国生物银行数据库中英国个体计算得出的,总共囊括的表型有778个,位点共三千万个。

1.11 生存分析

生存曲线通过Kaplan-meier法生成,并通过log-rank进行比较。

2 结果

2.1 复方川芎嗪药物靶点与胃癌相关基因靶点的交集

通过使用SwissTarget Prediction数据库,最终获得复方川芎嗪对应药物靶点共29个,并使用Cytoscape通过网络图的形式展示中药成分与靶点的作用关系(图1A)。随后通过Genecards数据库,提取出Relevance score > 10的胃癌相关靶点2 133个,OMIM数据库提取出胃癌靶点490个,将两个数据库提取出的靶点整合去重后共2 565个疾病靶点。然后将疾病靶点与复方川芎嗪的29个药物靶点取交集,得14个交集靶点(图1B)。

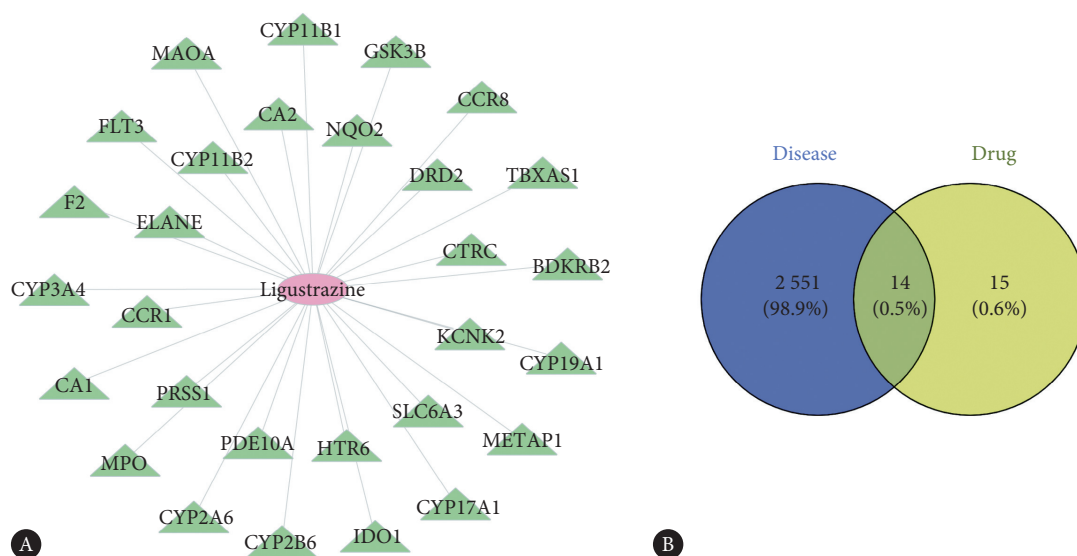


图1 药物靶点的交集和富集分析

Fig 1 Intersection and enrichment analysis of drug targets

A, Cytoscape displays the relationship between traditional Chinese medicine ingredients and targets in the form of a network diagram. B, The intersection of drug targets and disease targets.

2.2 复方川芎嗪与胃癌基因交集靶点涉及的信号通路

筛选出的14个交集靶点主要涉及的通路为androgen metabolic process、olefinic compound metabolic process、cellular ketone metabolic process等信号通路(附图1A)。KEGG富集结果显示,基因主要涉及的通路为Steroid hormone biosynthesis、Drug metabolism-other enzymes、Drug metabolism-cytochrome P450等信号通路(附图1B)。所有附图见网络附件。

2.3 共同靶点的蛋白质互作网络

通过STRING数据库(<http://cn.string-db.org>)中构建上述14个共同靶点的蛋白质相互作用网络,并使用Cytoscape将其可视化(图2),使用Cytoscape的MCODE插件筛选互作网络中的重要基因,最终得到3个基因,它们分别是: Elastase (ELANE)、myeloperoxidase (MPO)、F2。

2.3.1 关键基因在胃癌中的生存分析

本研究对这3个基因进行生存分析,结果发现不同

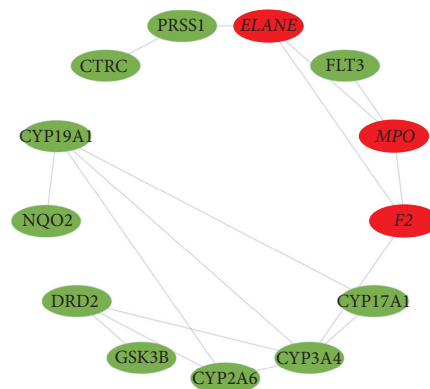


图2 交叉基因的蛋白质相互作用网络

Fig 2 PPI network of intersection targets

ELANE、MPO表达水平的胃癌患者生存率差异有统计学意义(图3)。因此,将这2个基因作为后续研究的关键基因。

2.3.2 关键基因与胃癌中免疫浸润的关系

通过CIBERSORT算法发现,胃癌患者初始B细胞、

CD4记忆激活T细胞、滤泡辅助性T细胞、巨噬细胞M0和巨噬细胞M1表达高于正常组($P < 0.05$,图4A)。关键基因ELANE和MPO均与免疫细胞表达有相关性,其中ELANE与Mast cells resting、单核细胞、初始B细胞等呈正

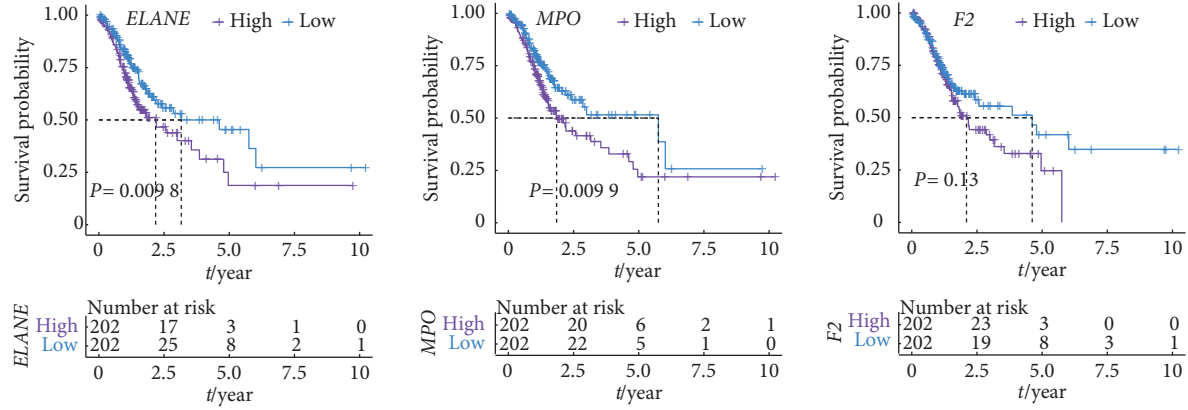


图3 生存分析

Fig 3 Survival analysis

High means a high level of gene expression. Low means a low level of gene expression.

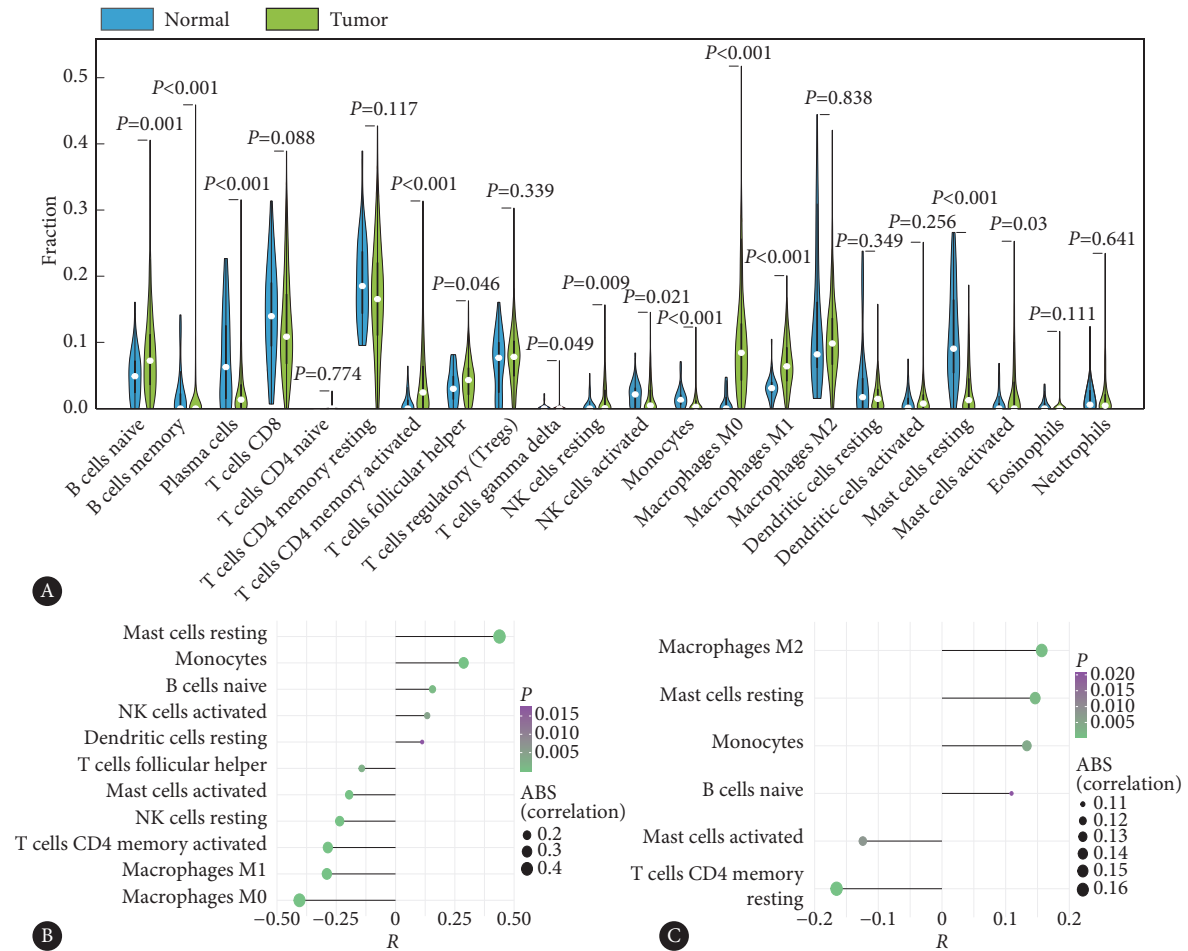


图4 免疫渗透

Fig 4 Immune infiltration

ABS: absolute value. A, Differences in immune cell contents between the control and the tumor samples. B, Correlation of ELANE in immune cells. C, Correlation of MPO in immune cells.

相关,与巨噬细胞M0、巨噬细胞M1、CD4记忆激活T细胞等呈负相关(图4B);MPO与巨噬细胞M2、Mast cells resting、单核细胞等呈正相关,与T cells CD4 memory resting、Mast cells activated呈负相关(图4C)。

同时,本研究分析了2个关键基因与不同免疫因子之间的相关性,包括免疫抑制因子、免疫刺激因子、趋化因子和受体。这些分析提示了关键基因与免疫细胞浸润水平密切相关,并在免疫微环境中发挥重要作用(附图2)。

2.3.3 关键基因和疾病调控基因的相关性

本研究通过GeneCards数据库获得了与胃癌相关的基因,并提取了score排名靠前的20个相关基因,分析基因

的组间差异,发现CDH1、BRCA2、BRCA1等16个基因的表达在两组间的差异有统计学意义。此外,本研究对关键基因和胃癌相关基因进行相关性分析,关键基因的表达水平与胃癌相关基因的表达水平显著相关,其中MPO与MLH1呈正相关($r=0.203$),ELANE与BRIP1呈负相关($r=-0.436$)(图5A)。

2.3.4 使用miRcode数据库对关键基因进行反向预测和Motif转录因子富集分析

本研究通过miRcode数据库对2个关键基因进行反向预测,得到18个miRNA,共20对mRNA-miRNA关系对,并使用cytoscape可视化(图5B)。将这2个关键基因用于本

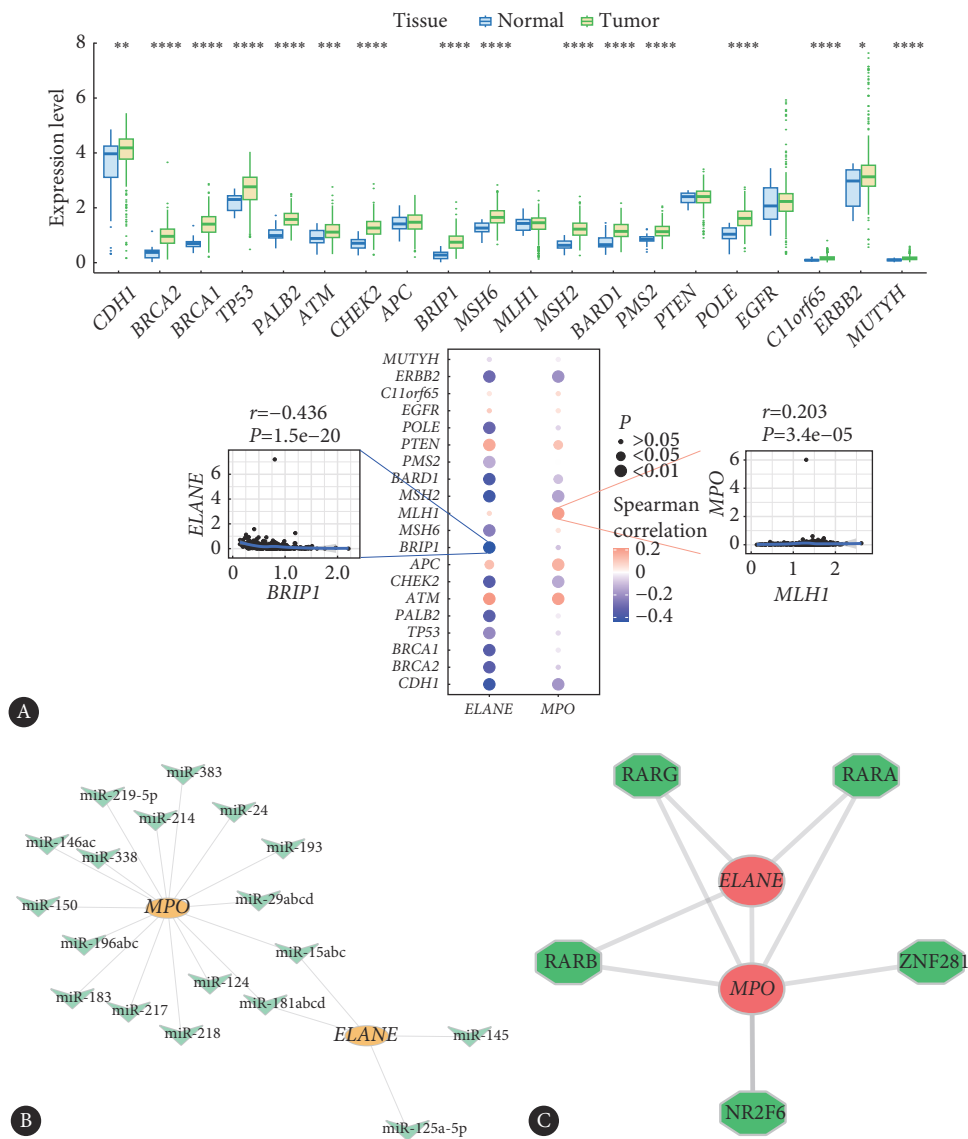


图5 关键基因与肿瘤进展基因的相关性及miRNA和转录调控分析

Fig 5 Correlation between the key genes and tumor progression genes and analysis of miRNA and transcriptional regulation

A, The expression differences of tumor regulatory genes, with blue indicating control patients and yellow indicating tumor patients. B, Cytoscape visualization of relationship between key genes MPO, ELANE, and 18 miRNAs. C, Motifs enriched by MPO, ELANE, and the corresponding transcription factors. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$.

次分析的基因集, 并发现他们受多个转录因子等共同机制的调控。因此对这些转录因子利用累计恢复曲线进行了富集分析。Motif-TF注释以及重要基因的选择分析结果表明, 标准化富集评分最高(NES: 17.8)的Motif基序为 cisbp_M5759。本研究对关键基因所有富集到的Motifs和相应的转录因子进行了展示(图5C)。

2.3.5 关键基因富集的信号通路及其对胃癌进展的潜在机制研究

本研究接下来研究2个关键基因富集的具体信号通路, 探讨关键基因影响胃癌进展的潜在分子机制, 本研究选择了GSEA结果中一些高度显著的通路分别进行了集中展示(附图3), *ELANE*富集到的通路有Calcium signaling

pathway、cGMP-PKG signaling pathway、Hedgehog signaling pathway等通路; *MPO*富集到的通路有Chemokine signaling pathway、JAK-STAT signaling pathway、Phagosome等通路。

同时, GSVA结果显示(附图4), 高表达*ELANE*富集在KRAS_SIGNALING_DN、IL6_JAK_STAT3_SIGNALING、IL2_STAT5_SIGNALING等信号通路; 高表达*MPO*富集在HEDGEHOG_SIGNALING、NOTCH_SIGNALING、TGF_BETA_SIGNALING等信号通路, 提示关键基因可能通过这些通路影响胃癌的进展。

本研究通过回归分析将*MPO*和*ELANE*的表达量以列线图的方式展现, 胃癌的不同临床指标的值和关键基因表达分布在整个打分过程中有着不同程度的贡献(图6A)。

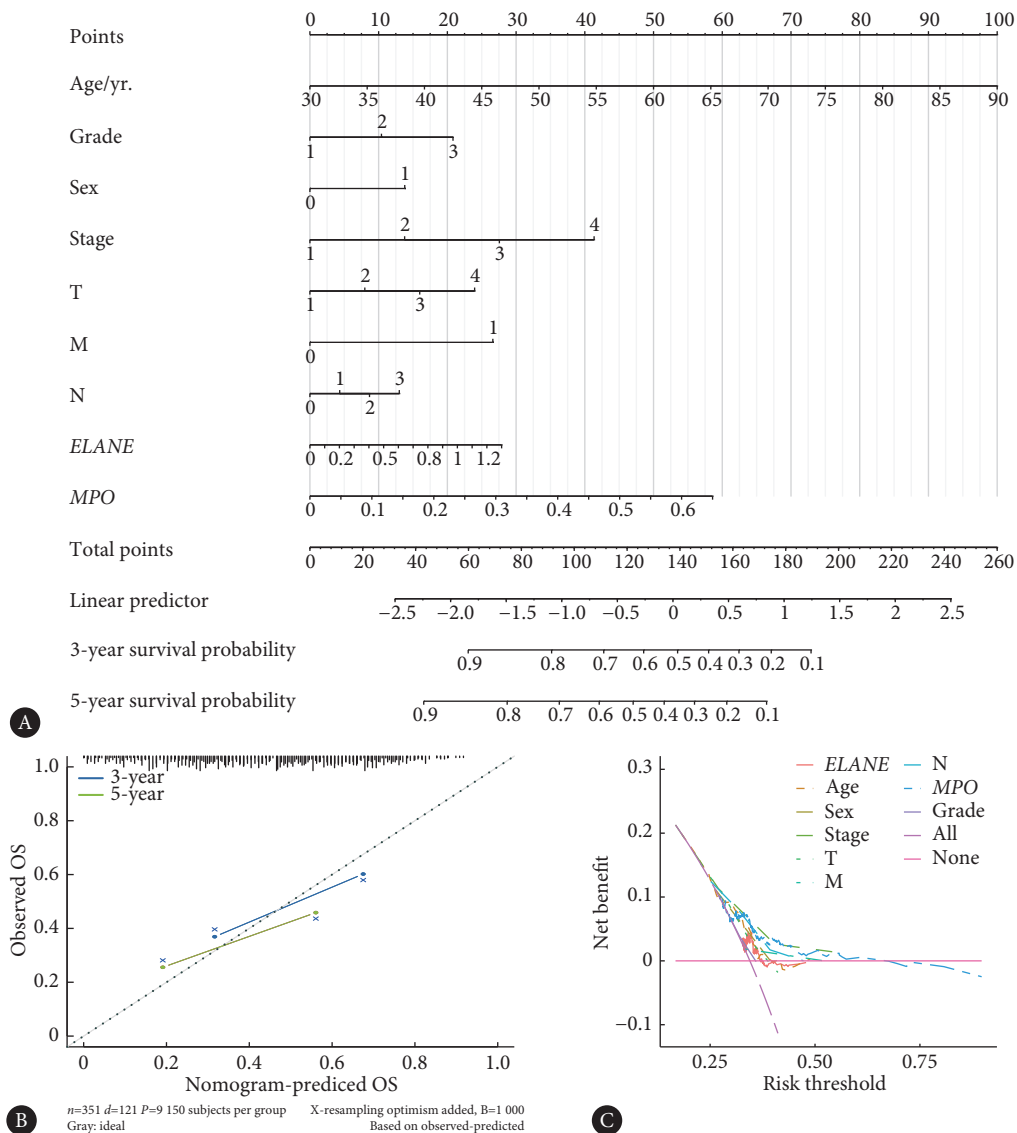


图 6 Nomogram模型构建

Fig 6 Construction of the nomogram model

A, The values of different clinical indicators and the expression distribution of key genes contribute to varying degrees in the entire scoring process. B, Forecast analysis of overall survival (OS) situation in two periods of three years and five years. C, Decision curve analysis of key genes and different clinical indicators.

同时绘制了3年和5年的总生存期(OS)情况(图6B),并进行了决策曲线分析(DCA)(图6C)。其结果与观察到的OS情况较为吻合,表明模型有较好的效果。

2.3.6 高低风险组对抗肿瘤免疫治疗敏感性的预测

本研究对高低风险组的抗肿瘤免疫治疗的敏感性进行了观察和预测,结果显示,高表达组免疫治疗的响应较差(图7)。

最后,本研究分析了胃癌的全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)数据,以确认2个关键基因在疾病中的致病区域。Q-Q图显示GWAS数据识别出的与疾病相关的单核苷酸多态性(SNP)位点(图8)。通过对GWAS数据进行精准定位,描述了分布在富集区的关键SNP位点。并展示了ELANE、MPO对应的SNP致病区域,其中ELANE位于19号染色体致病区,MPO位于17号

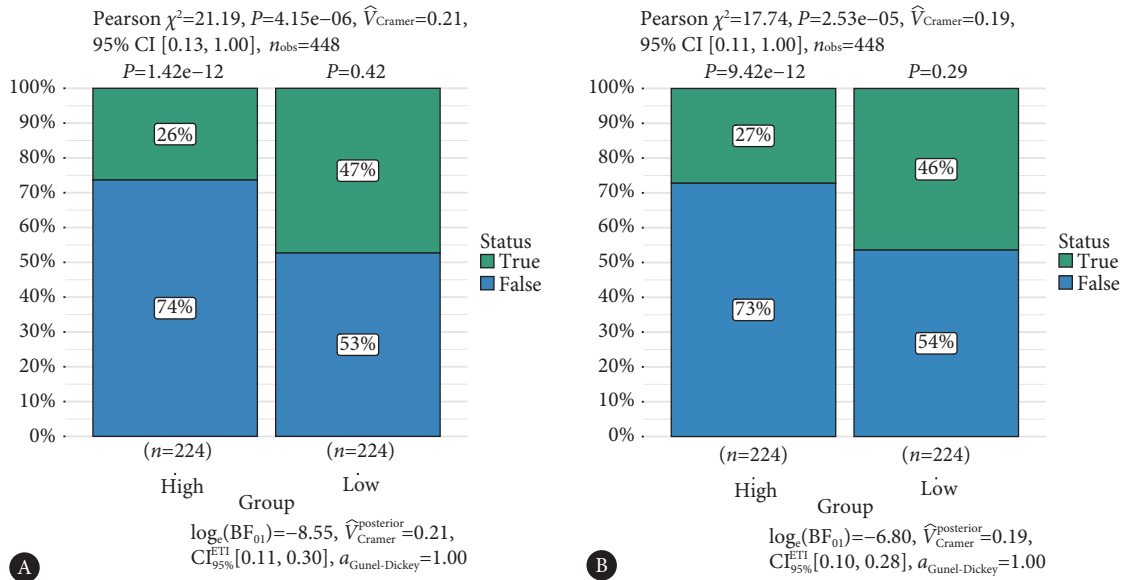


图 7 基于关键基因的免疫治疗反应预测

Fig 7 Prediction of response to immunotherapy based on key genes

A and B, TIDE database predicts differences in immune checkpoints between the high-expression and the low-expression groups.

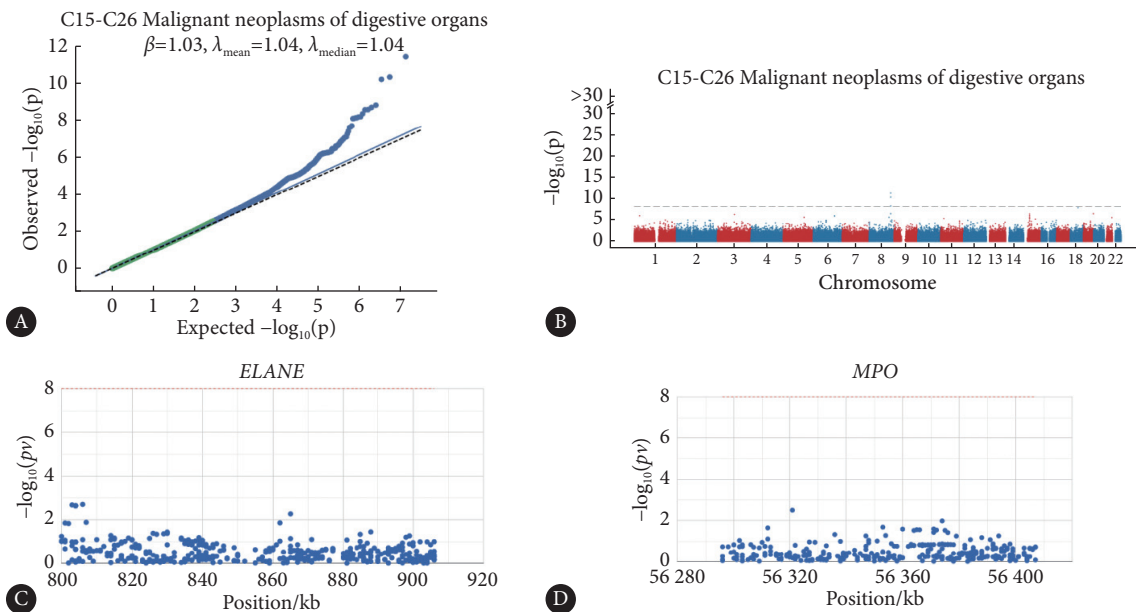


图 8 GWAS分析的关键基因概述

Fig 8 Overview of key genes analyzed by GWAS

A, Q-Q plot shows that significantly associated SNP sites can be identified in GWAS data. B, Manhattan plot representing meta-GWAS results. C, Chromosomal locations of ELANE. D, Chromosomal locations of MPO.

染色体致病区。2个基因对应的显著性SNP位点如表所示(GWAS data.xlsx)。

3 讨论

中药治疗胃癌的方法包括中药口服、中药外敷和针灸。一些中草药和中药中的活性成分已被证明具有抗癌作用。中医药可能通过调节机体整体平衡和免疫功能,对胃癌的治疗和预防具有积极作用。然而,尽管一些临床和实验研究显示了中医药在胃癌治疗中的一些疗效,但仍需要更多高质量的研究来支持中医药在胃癌治疗中的应用。网络药理学是研究药物与疾病之间网络相互作用的一种方法。在胃癌管理中,网络药理学有助于研究者了解关键基因的作用和调控机制,发现新的治疗靶点和候选药物。网络药理学通过构建蛋白相互作用网络、基因调控网络和信号通路网络,预测和筛选与胃癌发生发展相关的关键基因和分子。对这些关键基因的研究可以提供新的治疗策略和方法,有助于改善胃癌的预后管理。

本研究主要通过SwissTargetPrediction数据库的方法预测复方川芎嗪药物的下游结合靶点,结合疾病靶点得到14个交集靶点。然后通过STRING数据库的方法构建靶点的蛋白相互作用网络,得到3个基因,分别为ELANE、MPO和F2。对这3个基因的生存分析显示,ELANE和MPO在生存分析中具有统计学意义。最后选择这两个基因作为后续研究的关键基因。ELANE基因能够通过微环境影响胃癌患者的预后状况^[15]、促进M2型巨噬细胞极化^[16]、选择性杀伤癌细胞降低癌症的发生率^[17],而MPO介导的氧化应激降低脑缺血损伤^[18]、诱导DNA损伤和增加突变负荷、促进小鼠模型的癌症进展^[19],同时能够促进致癌物在体内的活化^[20]等。同时本研究也发现在GeneCards数据库中BRIP1和MLH1在胃癌中均为高表达,相关分析发现ELANE与BRIP1呈负相关,MPO与MLH1呈正相关,生存分析显示高表达ELANE和MPO的胃癌患者具有较差的预后情况。

免疫细胞的浸润和调节在胃癌的发生、发展中起着重要作用。免疫细胞可通过抗肿瘤免疫反应抑制和杀伤肿瘤细胞,从而控制胃癌的生长和转移。然而,胃癌的免疫逃逸机制和免疫抑制微环境也会影响免疫细胞的功能和浸润,导致免疫耐受和肿瘤免疫逃逸。ELANE、MPO与免疫细胞在免疫浸润中具有较强相关性。ELANE又称中性粒细胞弹性蛋白酶,是一种丝氨酸蛋白酶,其底物具有广泛的特异性。在人类,它由中性粒细胞和巨噬细胞在炎症时分泌。此外,它通过对DNA的高亲和力定位于中性粒细胞核外诱捕网(NETs),这是丝氨酸蛋白酶的

一种不同寻常的特性。ELANE与静息肥大细胞、单核细胞、初始B细胞呈正相关。MPO是血红素过氧化酶超家族成员之一,主要参与吞噬作用,在中性粒细胞的抗菌活性和人体对各种病原体的防御中发挥关键作用。这些结果提示关键基因与免疫细胞浸润水平密切相关,免疫浸润可能是关键基因在胃癌进展中发挥作用的潜在机制。

本研究同时对关键基因进行信号通路富集。ELANE和MPO的表达与多个通路的富集息息相关,如钙信号通路、cGMP-PKG信号通路、Hedgehog信号通路、趋化因子信号通路、JAK-STAT信号通路、吞噬体等。这些信号通路在胃癌的生长、侵袭、转移和耐药中起着重要作用^[17-20]。

本研究采用网络药理学方法揭示复方川芎嗪在胃癌中的潜在治疗机制,确定了29个与胃癌相关的药物靶点和14个交集靶点。通过GO和KEGG富集分析发现,复方川芎嗪可能在类固醇激素生物合成、药物代谢等特定代谢和信号通路中发挥调节作用。进一步分析确定了关键基因ELANE和MPO,并通过免疫微环境分析验证了这些基因与免疫细胞活性的相关性。此外,关键基因表达水平与胃癌相关基因之间的显著相关性,以及miRNA和转录因子分析揭示了一个复杂的调控网络。这些发现为复方川芎嗪在胃癌治疗中的应用提供了科学依据。

* * *

作者贡献声明 许威负责论文构思、数据审编、正式分析、调查研究、研究方法、验证和初稿写作,邓昭敏负责论文构思、数据审编、研究方法、验证和可视化,王辛负责论文构思、数据审编、提供资源、监督指导和审读与编辑写作,姜昊负责论文构思、数据审编、正式分析、经费获取、研究项目管理、提供资源、软件、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution XU Wei is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, validation, and writing--original draft. DENG Zhaomin is responsible for conceptualization, data curation, methodology, validation, and visualization. WANG Xin is responsible for conceptualization, data curation, resources, supervision, and writing--review and editing. JIANG Hao is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, funding acquisition, project administration, resources, software, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 本文作者姜昊是本刊编委会青年编委。该文在编辑评审过程中所有流程严格按照期刊政策进行,且未经其本人经手处理。除此之外,所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests JIANG Hao is a member of the Junior Editorial Board of the journal. All processes involved in the editing

and reviewing of this article were carried out in strict compliance with the journal's policies and there was no inappropriate personal involvement by the author. Other than this, all authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] CORREA P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am*, 2013,42(2): 211–217. doi: 10.1016/j.gtc.2013.01.002.Epub2013Feb21.
- [2] SEXTON R E, AL HALLAK M N, DIAB M, *et al.* Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(4): 1179–1203. doi: 10.1007/s10555-020-09925-3. Epub2020Sep7.
- [3] CHEN D, FU M, CHI L, *et al.* Prognostic and predictive value of a pathomics signature in gastric cancer. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6903. doi: 10.1038/s41467-022-34703-w.
- [4] JIANG R, XU J, ZHANG Y, *et al.* Ligustrazine alleviate acute lung injury through suppressing pyroptosis and apoptosis of alveolar macrophages. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 680512. doi: 10.3389/fphar.2021.680512.
- [5] MU Q, YAO K, SYEDA M Z, *et al.* Ligustrazine nanoparticle hitchhiking on neutrophils for enhanced therapy of cerebral ischemia-reperfusion injury. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(19): e2301348. doi: 10.1002/adv.202301348.
- [6] ZHENG Q, HUANG Y Y, ZHU P C, *et al.* Ligustrazine exerts cardioprotection in animal models of myocardial ischemia/reperfusion injury: preclinical evidence and possible mechanisms. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 729. doi: 10.3389/fphar.2018.00729.
- [7] PAN J, SHANG J F, JIANG G Q, *et al.* Ligustrazine induces apoptosis of breast cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(2): 454–458. doi: 10.4103/0973-1482.147378.
- [8] CHEN J, WANG W, WANG H, *et al.* Combination treatment of ligustrazine piperazine derivate DLJ14 and adriamycin inhibits progression of resistant breast cancer through inhibition of the EGFR/PI3K/Akt survival pathway and induction of apoptosis. *Drug Discov Ther*, 2014, 8(1): 33–41. doi: 10.5582/dtd.8.33.
- [9] XIE H J, ZHAO J, ZHUO-MA D, *et al.* Inhibiting tumour metastasis by DQA modified paclitaxel plus ligustrazine micelles in treatment of non-small-cell lung cancer. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3465–3477. doi: 10.1080/21691401.2019.1653900.
- [10] ZOU Y, ZHAO D, YAN C, *et al.* Novel ligustrazine-based analogs of piperlongumine potently suppress proliferation and metastasis of colorectal cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *J Med Chem*, 2020, 63(2): 880–881. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b02072.
- [11] QI M. Bibliometric analysis of research progress on tetramethylpyrazine and its effects on ischemia-reperfusion injury. *Pharmacol Ther*, 2024, 259: 108656. doi: 10.1016/j.pharmthera.2024.108656.
- [12] ZHA G F, QIN H L, YOUSSEF B G M, *et al.* Discovery of potential anticancer multi-targeted ligustrazine based cyclohexanone and oxime analogs overcoming the cancer multidrug resistance. *Eur J Med Chem*, 2017, 135: 34–48. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.04.025.
- [13] AI Y, ZHU B, REN C, *et al.* Discovery of new monocarbonyl Ligustrazine-Curcumin hybrids for intervention of drug-sensitive and drug-resistant lung cancer. *J Med Chem*, 2016, 59(5): 1747–1760. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01203.
- [14] ZOU J, GAO P, HAO X, *et al.* Recent progress in the structural modification and pharmacological activities of ligustrazine derivatives. *Eur J Med Chem*, 2021, 147: 150–162. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.01.097.
- [15] QU Z, HAN Y, ZHU Q, *et al.* A novel neutrophil extracellular traps signature for overall survival prediction and tumor microenvironment identification in gastric cancer. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 3419–3436. doi: 10.2147/JIR.S417182.
- [16] SONG S, ZHAO Y, FU T, *et al.* ELANE promotes M2 macrophage polarization by down-regulating PTEN and participates in the lung cancer progression. *Immunol Invest*, 2023, 52(1): 20–34. doi: 10.1080/08820139.2022.2115379.
- [17] CUI C, CHAKRABORTY K, TANG X A, *et al.* Neutrophil elastase selectively kills cancer cells and attenuates tumorigenesis. *Cell*, 2021, 184(12): 3163–3177. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.016.
- [18] CHEN S, CHEN H, DU Q, *et al.* Targeting myeloperoxidase (MPO) mediated oxidative stress and inflammation for reducing brain ischemia injury: potential application of natural compounds. *Front Physiol*, 2020, 11: 433. doi: 10.3389/fphys.2020.00433.
- [19] PANAGOPOULOS V, LIAPIS V, ZINONOS I, *et al.* Peroxidase enzymes inhibit osteoclast differentiation and bone resorption. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 440: 8–15. doi: 10.1016/j.mce.2016.11.007.
- [20] PETRUSKA J M, MOSEBROOK D R, JAKAB G J, *et al.* Myeloperoxidase-enhanced formation of (\pm)-*trans*-7, 8-dihydroxy-7, 8-dihydrobenzo [*a*]pyrene-DNA adducts in lung tissue *in vitro*: a role of pulmonary inflammation in the bioactivation of a procarcinogen. *Carcinogenesis*, 1992, 13(7): 1075–1081. doi: 10.1093/carcin/13.7.1075.

(2024-03-26 收稿, 2024-09-02 修回)

编辑 汤洁



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0 国际许可协议 (CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*