

氧化应激在胃癌中的研究进展

周璇^{1,2}, 李林俞^{1,2}, 潘旭红^{1,2}, 李红玲^{2*}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州

²甘肃省人民医院肿瘤内科, 甘肃 兰州

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月11日; 发布日期: 2023年3月20日

摘要

胃癌(GC)是世界上癌症死亡率最高的原因之一, 因其侵袭性强, 生存率低, 复发转移率高, 严重威胁着全球44亿人类的健康。氧化应激是一种由机体内氧化过程中的基因突变、氧化分子的增加以及抗氧化剂的减少所造成的危害。氧化应激学说是胃癌发生和发展机制研究中的重要学说之一, 这两者之间的关系一直备受关注。本文就这一话题结合国内外研究结果, 分别介绍了氧化应激的定义、胃癌的基本概念和细胞氧化应激能够产生的各种损害。重点介绍了氧化应激的发病机制和胃癌的临床特征, 并且总结了氧化应激在胃癌中的作用。通过调控氧化应激的分子机制来预防和治疗胃癌, 或可能成为GC诊断及治疗研究的方向。

关键词

氧化应激, 胃癌, 机制, 预防, 治疗

Research Progress of Oxidative Stress in Gastric Cancer

Xuan Zhou^{1,2}, Linyu Li^{1,2}, Xuhong Pan^{1,2}, Hongling Li^{2*}

¹The First Clinical Medical College, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

²Department of Oncology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou Gansu

Received: Feb. 15th, 2023; accepted: Mar. 11th, 2023; published: Mar. 20th, 2023

Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the causes of the highest cancer mortality in the world. Due to its strong invasiveness, low survival rate and high recurrence and metastasis rate, GC poses a serious

*通讯作者。

threat to the health of 4.4 billion people worldwide. Oxidative stress is a harm caused by genetic mutations in the body's oxidation process, an increase in oxidative molecules, and a decrease in antioxidants. The theory of oxidative stress is one of the important theories in the study of the pathogenesis and development of gastric cancer, and the relationship between the two has attracted much attention. This paper introduces the definition of oxidative stress, the basic concept of gastric cancer and the damage caused by cellular oxidative stress. This paper focuses on the pathogenesis of oxidative stress and the clinical features of gastric cancer, and summarizes the role of oxidative stress in gastric cancer. The prevention and treatment of gastric cancer by regulating the molecular mechanism of oxidative stress may become the direction of GC diagnosis and treatment.

Keywords

Oxidative Stress, Gastric Cancer, Mechanism, Prevention, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌(gastric cancer, GC)是最常见的恶性肿瘤之一,因其具有高度侵袭性等特点,成为导致癌症相关死亡的第三大原因[1]。胃癌的发生发展是一个多因素共同影响的过程,主要的危险因素包括吸烟、饮酒、饮食习惯、遗传与免疫因素、环境污染物以及幽门螺旋杆菌感染(HP) [2]。近十几年来,由于卫生食品安全标准的提高、人们饮食结构改变以及幽门螺旋杆菌的根除,胃癌的发病率在世界范围内逐渐降低[3]。目前手术切除及相关淋巴结清扫治疗联合化疗是唯一可以根治胃癌的方式,但由于胃癌的早期临床表现并不显著,缺乏特异性,多数胃癌患者确诊时已进展到胃癌晚期,往往失去了手术治疗的最佳时机[4],5年生存率仅为20%~25% [5]。在接受辅助治疗的胃癌患者中,大约有50%的人会出现全身或局部肿瘤复发转移,发生肿瘤转移后患者的生存率仅为6% [6]。因此,深入研究胃癌的发病机制,开发新的、有效的药物和治疗方案是亟待解决的问题。但是目前,导致胃癌发生的明确机制尚不清楚。许多研究报道,胃癌的发生发展与氧化应激有关,氧化应激是由于活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成及其清除能力之间的不平衡[7],这种失衡调节了凋亡程序[8]并引发胃癌[9]。所以,通过抗氧化疗法来治疗胃癌被认为是一种非常具有前景性的研究方向。本文拟对氧化应激在胃癌发生发展中的作用进行综述。

2. 氧化应激的定义和机制

氧化应激是指生物体细胞在遇到各种应激刺激时,机体内产生高水平物质堆积,如活性氧(ROS)、活性氮(RNS)自由基等,导致机体内氧化-还原反应速率失衡,而各种氧化物导致的氧化速度超出了机体的抗氧化能力,最终导致氧化应激损伤人体组织。简单来说,氧化应激就是一种氧化-抗氧化稳态的紊乱,从而导致潜在的细胞损伤的过程[10]。氧化应激的调节是肿瘤发生发展和抗肿瘤治疗过程中的重要因素,可通过活性氧(ROS)的过量产生而驱动肿瘤的发生及进展[11][12]。过量的ROS产生会导致DNA的损伤,启动多种肿瘤[13]的癌变过程,并且大量的ROS有助于侵袭性癌细胞突变、自我更新、抑制抗蛋白酶、损伤局部组织、促进肿瘤异质性、突变和转移。ROS是细胞氧化还原反应的产物,在肿瘤细胞研究中最常见的ROS是超氧化物、过氧化氢和羟基自由基,它们能够改变DNA和蛋白质的结构并改变其细胞行为。ROS可以直接或间接氧化特定的氨基酸残基,破坏蛋白质的结构、功能和稳定性,并且ROS可引起

脂质过氧化,促使白介素-8 (IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性因子的水平升高。对 DNA 而言,ROS 可直接诱导单链断裂和碱基加合直接损伤 DNA。过量的 ROS 诱导肿瘤细胞分泌基质金属蛋白酶(MMP),如 MMP-1,促进肿瘤微环境中的血管生长。此外,MMP-1、MMP-2 和 MMP-9 的瞬时表达与毛细血管样结构形成过程中 ROS 的增加相关,这表明 MMP 介导的血管生成也通过 ROS 的上调而发生[14]。ROS 还可以通过激活血红素加氧酶-1 (HO-1)来触发血管舒张,从而增加肿瘤的血供,这是一种产生一氧化碳或诱导一氧化氮形成的酶[15]。肿瘤中的 ROS 参与了细胞周期进程和增殖、细胞存活和凋亡、能量代谢、细胞的形态、粘附、运动、血管生成和肿瘤干性的维持。

多项研究表明,过量的活性氧(ROS)的产生或抗氧化防御系统的缺陷会导致氧化应激的发生,并导致白血病的发生和治疗失败[16]。与正常细胞相比,黑色素瘤细胞更容易受到 ROS 的积累,并表现出更高水平的 ROS [17]。除此之外,氧化应激在大多数常见肿瘤的转化和进展中起着至关重要的作用,例如肺癌、胃癌、食管癌、膀胱癌和结直肠癌等[18]。与肿瘤发生有关的许多信号传导途径可以通过直接或间接机制调节活性氧(ROS)的代谢。其中核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)信号通路就是机体内抗氧化应激损伤的重要通路,该通路对维持机体内环境自由基的平衡起重要作用[19]。此外,细胞内 ROS 生成的增强可能与 PI3K/AKT 信号通路或致癌的 Ras 基因表达的增加有关,这种细胞对药物诱导的凋亡具有耐药性[20]。

3. 胃癌的临床特点

胃癌受多种危险因素的影响,发病机制复杂,是全球第五大最常见的恶性肿瘤和肿瘤相关死亡的第四大原因[21]。我国胃癌的发病率远远高于其他国家,是我国第二大最常见的癌症,也是癌症相关死亡的第二大原因。根据 2019 年全球疾病负担研究,中国的残疾调整生命年(DALYs)占全球胃癌总数的 44.21% [22]。胃癌的早期症状不明显,仅仅只表现为包括胃烧灼感、恶心、食欲不振等症状,而往往容易被忽视,因此胃癌的诊断多集中在晚期[23]。晚期胃癌患者多表现为上腹部持续性疼痛,由于食欲下降进而出现消瘦、体重减轻,呕吐便血等症状。胃癌细胞侵袭性强,能直接转移到周围的结肠、胰腺、肝脏和其他器官,血液转移到其他远处的器官,腹膜播散和淋巴转移。其中,腹膜转移是胃癌临床预后不良的最重要原因[24]。临床的诊断方法包括内窥镜检查、活组织检查、影像学检查和肿瘤标志物的检查,其中内窥镜检查是胃癌最有效的诊断方法,它可以正确地识别病变部位并收集活检标本,有助于胃癌患者及早发现、诊断和治疗[25]。虽然有靶向治疗和免疫治疗等新的治疗方法的进展使胃癌的治疗多样化,但胃癌最传统、最有效的治疗方法仍然是根治性手术切除,多适用于早期患者,局部晚期胃癌患者在根治性手术后需接受辅助性化疗,以降低肿瘤微转移的机会[26]。对于晚期胃癌患者的治疗原则仍以全身化疗为主的综合治疗,这类患者中的绝大部分已合并远处转移或无法进行根治性手术,应用紫杉类、铂类、氟尿嘧啶类及阿霉素类等化疗药物联合分子靶向药物治疗晚期胃癌,可延长患者的总体生存期并改善生活质量[27]。然而,由于胃癌细胞对化疗药物的敏感性较差,且化疗药物引发的骨髓抑制、肝肾功能损害及严重的胃肠道反应等毒性反应,因此胃癌的临床研究及最佳治疗模式仍在探索中。

4. 氧化应激在胃癌中的作用

氧化应激在包括黏膜损伤、胃肠道溃疡和胃癌在内的胃肠道疾病的发病机制中均起着重要的作用。氧化应激在胃癌的发生发展中的分子机制复杂,涉及多种信号途径。包括四个方面的影响:首先,氧化应激会导致 DNA 损伤和突变[28]。第二,氧化应激可以破坏正常的细胞周期调节,导致肿瘤细胞过度增殖。第三,氧化应激可以激活多条信号通路和抑癌基因,导致细胞凋亡抵抗,促进细胞增殖和侵袭[29]。第四,氧化应激可诱发炎症,而炎症可进一步促进肿瘤细胞增殖和迁移[30]。另外,幽门螺旋杆菌感染作

为导致胃癌发生最为明确的危险因素之一,早期的研究表明,幽门螺旋杆菌诱导浸润的单核细胞和多形核细胞产生氧自由基,由于胃内的持续性氧化应激,从而导致胃上皮细胞 DNA 损伤, DNA 的损伤触发了包括胃炎 - 萎缩 - 化生 - 发育增生 - 癌症序列,最终激活致癌基因或灭活肿瘤抑制基因的突变。并且经 HP 感染后激活了经典 NF- κ B 信号通路,其典型靶点包括诱导型一氧化氮合酶(iNOS;也称为 NOS2)和炎症细胞因子释放增加,介导炎症级联效应,促进活性氧和活性氮(RNS)的产生来影响肿瘤的起始[31]。同时,产生的毒力因子细胞毒素相关蛋白 A (CagA)激活 NF- κ B-p65 可上调肠化生(IM)、异型增生(DYS)和胃癌(GC)中靶基因的表达,促进在 GC 的发生发展[32];并且 CagA 蛋白刺激胃黏膜细胞,使促炎因子 IL-8、IL-1、IL-10 分泌增加,间接加速了胃癌的进展。另外,EBV 相关胃癌(EBVaGC)是胃癌的一种特殊亚型,约占所有胃癌的 1.3%~30.9% [33],与 Epstein-Barr 病毒(EBV)感染密切相关。EBV 也被称为人类疱疹病毒 4 (HHV4),是一种双链 DNA 病毒,感染超过 90%的成年人,与霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤和鼻咽癌的发生均有关。EBV 编码的基因产物可以通过多种信号转导途径,如 NF- κ B、JNK、STAT3 和 PI3K/AK 等,参与细胞的转化和增殖,抑制细胞的分化和凋亡,从而促进肿瘤的发生与发展[34]。童翔等人发现,EBV 能通过 PI3K-AKT-mTOR 通路增加缺氧诱导因子(HIF-1 α)的合成和增加肿瘤血管生成拟态(VM)的形成,促进胃癌细胞的增殖、侵袭、血管生成和内皮 - 间充质转化(EMT) [35]。郑春雷等人的研究结果表明,胃癌组织中生存素(Survivin)和 MMP-9 的表达量均高于癌旁组织,并呈强阳性[36],也证实了胃癌具有强侵袭性。据报道,EBV 感染有助于幽门螺旋杆菌感染引起的胃癌的发生。相反,幽门螺旋杆菌感染也加速了由 EBV 感染引发的肿瘤发生[37]。此外,许多研究也表明氧化应激与胃癌的预后密切相关。既往研究表明,8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)是氧化应激相关的重要生物标志物,在幽门螺旋杆菌感染相关的慢性萎缩性胃炎和胃癌患者的血清中发现 8-OHdG 含量增加[10]。并且据报道,胃癌患者合并感染 HP 时,谷胱甘肽(GSH)水平、谷氨酰胺和还原型、氧化型谷胱甘肽的比值(GSSG/GSH)显著降低。此外,还能促进 H₂O₂ 的产生和氧化应激的加剧[38]。经过补充 GSH 的治疗可有效缓解 ROS 的过度积累。在胃癌患者中,高水平的氧化标志物预示着预后不良[39]。氧化应激的标志物有望成为诊断胃癌和评估其进展的指标。

5. 抗氧化剂预防和治疗胃癌

鉴于幽门螺旋杆菌感染能影响氧化应激,氧化应激与胃癌的密切关系,许多研究学者提出了利用抗氧化疗法来防治胃癌。经证实膳食、中草药中的天然抗氧化成分,可以降低包括胃癌、乳腺癌、肺癌等在内的氧化应激相关肿瘤发生的风险。大量流行病学研究表明,膳食中的类胡萝卜素由于其显著的抗氧化特性,可以预防胃炎。虾青素和胡萝卜素的抗氧化和抗炎作用,抑制 ROS 介导的炎症信号,可能有助于抑制幽门螺旋杆菌诱导的炎症[40]。张成熙等人发现,番茄红素可以抑制幽门螺旋杆菌诱导的胃癌 AGS 细胞 ATM/ATR 依赖的 DNA 损伤反应,提示番茄红素可能有助于治疗幽门螺旋杆菌诱导的 DNA 损伤相关的疾病[41]。研究报道,大蒜是一种有效的自由基清除剂,可以对抗由 ROS 引起的各种疾病。Chung 等人在 1998 年首次发现大蒜成分可以抑制幽门螺旋杆菌的生长。在抑制幽门螺旋杆菌的过程中,大蒜中的大蒜素通过抑制 toll 样受体 4 (TLR4)信号通路来抑制 NF- κ B 的激活,从而产生抗炎作用[42]。辣椒在抗氧化方面具有很高的营养价值,除了维生素 E 和 C 外,它是丰富的类胡萝卜素和维生素 A 的来源[43]。辣椒素是辣椒的活性成分,使辣椒具有特有的辛辣味道。人们认为辣椒素可能对幽门螺旋杆菌感染有保护作用,1997 年, Jones 等人发现辣椒素在体外能有效抑制幽门螺旋杆菌的生长,这取决于时间和浓度[44]。另外许多中草药中的某些活性成分也能抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭,比如银杏叶提取物通过 ERK/NF- κ B/MMP2 信号级联可抑制动物胃癌原位肿瘤。并且通过检测 ERK/NF- κ B/MMP2 信号级联反应的表达,发现其对胃癌细胞也有相同的作用[45]。穿心莲内酯可诱导细胞周期阻滞在 G1/M 期,触发胃癌

细胞中 p53 依赖性细胞凋亡, 并干扰 ROS 和 p53 之间的串扰, 进而抑制胃癌的迁移[46]。小檗碱诱导细胞周期阻滞在 G0/G1 期[47], 并可通过抑制 MAPK/mTOR/p70S6K 和 Akt 信号通路, 诱导细胞抑制自噬, 从而抑制体内胃癌肿瘤的生长[48]。姜黄素(Curcumin, CUR)是一种从草本植物姜黄中分离而来的低分子量天然多酚, 通过下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 survivin 来抑制体内外 GC 的进展[49]。姜黄素还可以通过增加 miR-34a 表达的的含量, 诱导细胞周期阻滞在 G0/G1 期[50]。芍药酚可下调 MMP2 和 MMP9, 诱导细胞凋亡, 抑制胃癌转移[51]。

6. 总结和展望

综上所述, 氧化应激可能导致 DNA 损伤和突变, 炎症发生, 细胞周期调控的改变以及胃癌细胞增殖和迁移的增加。使用抗肿瘤药物改变细胞中氧化应激水平来诱导胃癌细胞的凋亡、抑制其增殖、迁移和侵袭成为现在的一个研究热点。抗氧化疗法可能将在未来为胃癌的防治提供新的方向。

参考文献

- [1] Wang, L.Y., Zhao, S., Lv, G.J., *et al.* (2020) Mechanisms of Resveratrol in the Prevention and Treatment of Gastrointestinal Cancer. *World Journal of Clinical Cases*, **8**, 2425-2437. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i12.2425>
- [2] Farkhondeh, T., Pourbagher-Shahri, A.M., Azimi-Nezhad, M., *et al.* (2021) Roles of Nrf2 in Gastric Cancer: Targeting for Therapeutic Strategies. *Molecules*, **26**, 3157. <https://doi.org/10.3390/molecules26113157>
- [3] 赵雅茹, 武云. 胃癌常见生物标记物及相应靶向治疗的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2022, 36(5): 483-488.
- [4] 扈小发, 邓明飞. 胃癌多方式治疗探析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(8): 201-203.
- [5] Hironaka, S. (2019) Anti-Angiogenic Therapies for Gastric Cancer. *Asia Journal of Clinical Oncology*, **15**, 208-217. <https://doi.org/10.1111/ajco.13174>
- [6] Niccolai, E., Taddei, A., Prisco, D., *et al.* (2015) Gastric Cancer and the Epoch of Immunotherapy Approaches. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 5778-5793. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i19.5778>
- [7] Jelic, M.D., Mandic, A.D., Maricic, S.M. and Srdjenovic, B.U. (2021) Oxidative Stress and Its Role in Cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **17**, 22-28. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_862_16
- [8] Tamimi, R.M., Lagiou, P., Adami, H.O., *et al.* (2002) Prospects for Chemoprevention of Cancer. *Journal of Internal Medicine*, **251**, 286-300. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.00969.x>
- [9] Wu, Z., Wang, L., Wen, Z. and Yao, J. (2021) Integrated Analysis Identifies Oxidative Stress Genes Associated with Progression and Prognosis in Gastric Cancer. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 3292. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82976-w>
- [10] Ock, C.Y. (2012) 8-Hydroxydeoxyguanosine: Not Mere Biomarker for Oxidative Stress, but Remedy for Oxidative Stress-Implicated Gastrointestinal Diseases. *World Journal of Gastroenterology*, **18**, 302. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i4.302>
- [11] Zhou, F., Pan, Y., Wei, Y., *et al.* (2017) Jab1/Csn5-Thioredoxin Signaling in Relapsed Acute Monocytic Leukemia under Oxidative Stress. *Clinical Cancer Research*, **23**, 4450-4461. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2426>
- [12] Kangari, P., Zarnoozsh, F.T., Golchin, A., *et al.* (2018) Enzymatic Antioxidant and Lipid Peroxidation Evaluation in the Newly Diagnosed Breast Cancer Patients in Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **19**, 3511-3515. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2018.19.12.3511>
- [13] Acevedo-León, D., Monzó-Beltrán, L., Pérez-Sánchez, L., *et al.* (2022) Oxidative Stress and DNA Damage Markers in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article ID: 11664. <https://doi.org/10.3390/ijms231911664>
- [14] Sorolla, M.A., Hidalgo, I., Sorolla, A., *et al.* (2021) Microenvironmental Reactive Oxygen Species in Colorectal Cancer: Involved Processes and Therapeutic Opportunities. *Cancers (Basel)*, **13**, 5037. <https://doi.org/10.3390/cancers13205037>
- [15] Liou, G.Y. and Storz, P. (2010) Reactive Oxygen Species in Cancer. *Free Radical Research*, **44**, 479-496. <https://doi.org/10.3109/10715761003667554>
- [16] Bossis, G., Sarry, J.E., Kifagi, C., *et al.* (2014) The ROS/SUMO Axis Contributes to the Response of Acute Myeloid Leukemia Cells to Chemotherapeutic Drugs. *Cell Reports*, **7**, 1815-1823. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.05.016>
- [17] Kamiński, K., Kazimierzczak, U. and Kolenda, T. (2022) Oxidative Stress in Melanogenesis and Melanoma Develop-

- ment. *Współczesna Onkologia*, **26**, 1-7. <https://doi.org/10.5114/wo.2021.112447>
- [18] 王莉娟, 张国霞, 刘海龙, 等. 姜黄素抗肿瘤作用及其作用机制研究进展[J]. 甘肃中医药大学学报, 2022, 39(5): 78-82. <https://doi.org/10.16841/j.issn1003-8450.2022.05.17>
- [19] 宁灿健, 余四旺. 基于核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件信号通路探讨白藜芦醇对胃癌的化学预防作用及机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(21): 2682-2686. <https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.21.010>
- [20] Qin, S. and Chock, P.B. (2003) Implication of Phosphatidylinositol 3-Kinase Membrane Recruitment in Hydrogen Peroxide-Induced Activation of PI3K and Akt. *Biochemistry*, **42**, 2995-3003. <https://doi.org/10.1021/bi0205911>
- [21] Wang, F., Zhang, X., Li, Y., et al. (2021) The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer, 2021. *Cancer Communications*, **41**, 747-795. <https://doi.org/10.1002/cac2.12193>
- [22] He, Y., Wang, Y., Luan, F., et al. (2021) Chinese and Global Burdens of Gastric Cancer from 1990 to 2019. *Cancer Medicine*, **10**, 3461-3473. <https://doi.org/10.1002/cam4.3892>
- [23] 罗劲松, 何淼, 杨桃权. 胃癌的临床诊断、形成机理以及临床治疗[J]. 基因组学与应用生物学, 2021, 40(2): 936-940. <https://doi.org/10.13417/j.gab.040.000936>
- [24] Wang, K., Chen, Q., Shao, Y., et al. (2021) Anticancer Activities of TCM and Their Active Components against Tumor Metastasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **133**, Article ID: 111044. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111044>
- [25] 陈其华. 胃镜活检病理在胃癌诊断中的应用价值[J]. 中国城乡企业卫生, 2022, 37(12): 152-154. <https://doi.org/10.16286/j.1003-5052.2022.12.056>
- [26] Shen, L., Shan, Y.S., Hu, H.M., et al. (2013) Management of Gastric Cancer in Asia: Resource-Stratified Guidelines. *The Lancet Oncology*, **14**, e535-e547. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70436-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70436-4)
- [27] 郑潇豪, 解亦斌. 中国晚期胃癌的诊疗现状[J]. 癌症进展, 2019, 17(1): 13-19+48.
- [28] Caliri, A.W., Tommasi, S. and Besaratinia, A. (2021) Relationships among Smoking, Oxidative Stress, Inflammation, Macromolecular Damage, and Cancer. *Mutation Research. Reviews in Mutation Research*, **787**, Article ID: 108365. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108365>
- [29] Dharshini, L.C.P., Rasmi, R.R., Kathirvelan, C., et al. (2022) Regulatory Components of Oxidative Stress and Inflammation and Their Complex Interplay in Carcinogenesis. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. <https://doi.org/10.1007/s12010-022-04266-z>
- [30] 熊珊珊, 石英英, 石汉平. 活性氧与肿瘤研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(13): 1045-1048. <https://doi.org/10.16073/j.cnki.cjcp.2014.13.017>
- [31] Zang, Y.Q., Feng, Y.Y., Luo, Y.H., et al. (2019) Glycitein Induces Reactive Oxygen Species-Dependent Apoptosis and G0/G1 Cell Cycle Arrest through the MAPK/STAT3/NF- κ B Pathway in Human Gastric Cancer Cells. *Drug Development Research*, **80**, 573-584. <https://doi.org/10.1002/ddr.21534>
- [32] 艾亚楠, 赵唯含. NF- κ B 信号通路在胃癌前病变中的发病机制及中西医治疗的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(24): 237-243. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfxj.20222499>
- [33] Yang, J., Liu, Z., Zeng, B., et al. (2020) Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer: A Distinct Subtype. *Cancer Letters*, **495**, 191-199. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.09.019>
- [34] 张岩. EBV 相关胃癌中 NF- κ B 经典信号通路持续激活的机制研究[D]: [博士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2019. <https://doi.org/10.27262/d.cnki.gqdau.2019.002266>
- [35] Xiang, T., Lin, Y.X., Ma, W., et al. (2018) Vasculogenic Mimicry Formation in EBV-Associated Epithelial Malignancies. *Nature Communications*, **9**, 5009. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07308-5>
- [36] 郑春雷, 张忠泰, 高红. 胃癌组织中生存素和基质金属蛋白酶-9 的表达及其与胃癌临床病理特点的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(2): 214-216.
- [37] Iizasa, H., Kartika, A.V., Fekadu, S., et al. (2022) Development of Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer: Infection, Inflammation, and Oncogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, **28**, 6249-6257. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i44.6249>
- [38] Wang, Y., Shang, W., Xiong, J., et al. (2021) Activable Nanoparticle for Tumor Aggressiveness and Drug Resistance Prediction by Glutathione Heterogeneous Imaging. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, **17**, 1339-1348. <https://doi.org/10.1166/jbn.2021.3124>
- [39] Lee, Y.M., Kim, M.J., Kim, Y., et al. (2015) Glutamine Deprivation Causes Hydrogen Peroxide-Induced Interleukin-8 Expression via Jak1/Stat3 Activation in Gastric Epithelial AGS Cells. *Journal of Cancer Prevention*, **20**, 179-184. <https://doi.org/10.15430/JCP.2015.20.3.179>

- [40] Kang, H. and Kim, H. (2017) Astaxanthin and β -Carotene in *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Inflammation: A Mini-Review on Action Mechanisms. *Journal of Cancer Prevention*, **22**, 57-61. <https://doi.org/10.15430/JCP.2017.22.2.57>
- [41] Chen, Q.H., Wu, B.K., Pan, D., Sang, L.X. and Chang, B. (2021) Beta-Carotene and Its Protective Effect on Gastric Cancer. *World Journal of Clinical Cases*, **9**, 6591-6607. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i23.6591>
- [42] Zardast, M., Namakin, K., Esmaelian Kaho, J. and Hashemi, S.S. (2016) Assessment of Antibacterial Effect of Garlic in Patients Infected with *Helicobacter pylori* Using Urease Breath Test. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, **6**, 495-501.
- [43] Zhou, X.Y., Liu, X.Y., Li, Z. and Guo, X.H. (2022) Research Progress on Antitumor Effect and Molecular Mechanism of Capsaicin. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **47**, 4277-4283.
- [44] Jones, N.L., Shabib, S. and Sherman, P.M. (1997) Capsaicin as an Inhibitor of the Growth of the Gastric Pathogen *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiology Letters*, **146**, 223-227. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1997.tb10197.x>
- [45] Fu, Z., Lin, L., Liu, S., Qin, M., He, S., Zhu, L. and Huang, J. (2019) Ginkgo Biloba Extract Inhibits Metastasis and ERK/Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) Signaling Pathway in Gastric Cancer. *Medical Science Monitor*, **25**, 6836-6845. <https://doi.org/10.12659/MSM.915146>
- [46] Gao, H., Li, H., Liu, W., Mishra, S.K. and Li, C. (2021) Andrographolide Induces Apoptosis in Gastric Cancer Cells through Reactivation of p53 and Inhibition of Mdm-2. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, **500**, 393-401. <https://doi.org/10.1134/S1607672921050070>
- [47] Hu, Q., Li, L., Zou, X., Xu, L. and Yi, P. (2018) Berberine Attenuated Proliferation, Invasion and Migration by Targeting the AMPK/HNF4 α /WNT5A Pathway in Gastric Carcinoma. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, 1150. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01150>
- [48] Zhang, Q., Wang, X., Cao, S., *et al.* (2020) Berberine Represses Human Gastric Cancer Cell Growth *in Vitro* and *in Vivo* by Inducing Cytostatic Autophagy via Inhibition of MAPK/mTOR/p70S6K and Akt Signaling Pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **128**, Article ID: 110245. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110245>
- [49] Bahrami, A. and Ferns, G. (2021) Effect of Curcumin and Its Derivates on Gastric Cancer: Molecular Mechanisms. *Nutrition and Cancer*, **73**, 1553-1569. <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1808232>
- [50] Sun, C., Zhang, S., Liu, C. and Liu, X. (2019) Curcumin Promoted miR-34a Expression and Suppressed Proliferation of Gastric Cancer Cells. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, **34**, 634-641. <https://doi.org/10.1089/cbr.2019.2874>
- [51] Lyu, Z.K., Li, C.L., Jin, Y., *et al.* (2017) Paeonol Exerts Potential Activities to Inhibit the Growth, Migration and Invasion of Human Gastric Cancer BGC823 Cells via Downregulating MMP-2 and MMP-9. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 7513-7519. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7576>