

• 论 著 •

罗哌卡因对胃癌 BGC-823 细胞生物学行为
及 AMPK/Nrf2 信号通路的影响*袁风雷¹, 张丽霞^{2△}, 李 民³, 李贵宾⁴

1. 华北医疗健康集团峰峰总医院麻醉科, 河北邯郸 056000; 2. 华北医疗健康集团邯矿
总医院内科, 河北邯郸 056000; 3. 邯郸市第一医院麻醉科, 河北邯郸 056000;
4. 华北医疗健康集团峰峰总医院普外科, 河北邯郸 056000

摘 要:目的 探究罗哌卡因对胃癌 BGC-823 细胞生物学行为及腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)信号通路的影响。方法 体外培养胃癌 BGC-823 细胞, 取培养至对数生长期的 BGC-823 细胞分为对照组(常规培养)、顺铂组(培养基含 5 mg/L 顺铂)及罗哌卡因低水平(培养基含 25 mg/L 罗哌卡因)、中水平(培养基含 50 mg/L 罗哌卡因)、高水平(培养基含 100 mg/L 罗哌卡因)组, 培养 48 h。采用细胞计数试剂-8(CCK-8)检测 BGC-823 细胞存活率; Transwell 小室实验检测 BGC-823 细胞侵袭能力; 流式细胞仪检测 BGC-823 细胞凋亡率; 实时荧光定量 PCR(qPCR)法检测 BGC-823 细胞中 AMPK、Nrf2 信使 RNA(mRNA)水平; Western blot 法检测 BGC-823 细胞中 AMPK、Nrf2 蛋白水平。结果 与对照组比较, 顺铂组及罗哌卡因低、中、高水平组 BGC-823 细胞存活率、侵袭数量、AMPK、Nrf2 mRNA 和蛋白水平均下降($P < 0.05$), 而凋亡率升高($P < 0.05$); 与顺铂组比较, 罗哌卡因低、中、高水平组 BGC-823 细胞存活率、侵袭数量、AMPK、Nrf2 mRNA 和蛋白水平均升高($P < 0.05$), 而凋亡率下降($P < 0.05$); 与罗哌卡因低水平组比较, 罗哌卡因中、高水平组 BGC-823 细胞存活率、侵袭数量、AMPK、Nrf2 mRNA 和蛋白水平均依次下降($P < 0.05$), 而凋亡率依次升高($P < 0.05$)。结论 罗哌卡因能抑制 BGC-823 细胞存活和侵袭, 促进 BGC-823 细胞凋亡, 其机制可能与抑制 AMPK/Nrf2 信号通路有关。

关键词: 罗哌卡因; 胃癌 BGC-823 细胞; 腺苷酸活化蛋白激酶/核因子 E2 相关因子 2 信号通路; 细胞存活; 侵袭; 凋亡

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.06.003

中图法分类号:R735.2

文章编号:1673-4130(2024)06-0653-06

文献标志码:A

Effects of ropivacaine on biological behavior and AMPK/Nrf2 signaling
pathway of gastric cancer BGC-823 cells*YUAN Fenglei¹, ZHANG Lixia^{2△}, LI Min³, LI Guibin⁴

1. Department of Anesthesia, Fengfeng General Hospital of North China Medical and Health Group, Handan, Hebei 056000, China; 2. Department of Internal Medicine, Handan General Hospital of North China Medical Health Group, Handan, Hebei 056000, China;
3. Department of Anesthesia, the First Hospital of Handan, Handan, Hebei 056000, China; 4. Department of General Surgery, Fengfeng General Hospital of North China Medical and Health Group, Handan, Hebei 056000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of ropivacaine on biological behavior of gastric cancer BGC-823 cells and AMP activated protein kinase (AMPK)/nuclear factor E2-related factor 2(Nrf2) signaling pathway. **Methods** Gastric cancer BGC-823 cells were cultured in vitro. When BGC-823 cells were cultured to logarithmic growth phase, they were divided into control group (routine culture), cisplatin group (medium containing 5 mg/L cisplatin), and low-level (medium containing 25 mg/L ropivacaine), medium-level (medium containing 50 mg/L ropivacaine), and high-level (medium containing 100 mg/L ropivacaine) ropivacaine groups. The cells were cultured for 48 h. Cell counting kit-8 (CCK-8) was used to detect the survival rate of

* 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20221261)。

作者简介: 袁风雷, 男, 主治医师, 主要从事麻醉学机制的研究。△ 通信作者, E-mail: 276427201@qq.com。

BGC-823 cells. Transwell chamber assay was used to detect the invasion ability of BGC-823 cells. The apoptosis rate of BGC-823 cells was detected by flow cytometry. The mRNA levels of AMPK and Nrf2 in BGC-823 cells were detected by real-time fluorescence quantitative PCR(qPCR). The protein levels of AMPK and Nrf2 in BGC-823 cells were detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, the survival rate, invasion number, AMPK and Nrf2 mRNA and protein levels of BGC-823 cells in the cisplatin group and the low-level, medium-level and high-level ropivacaine groups were decreased ($P<0.05$), while the apoptosis rate was increased ($P<0.05$). Compared with the cisplatin group, the survival rate, invasion number, AMPK and Nrf2 mRNA and protein levels of BGC-823 cells in the low-level, medium-level and high-level ropivacaine groups were increased ($P<0.05$), while the apoptosis rate was decreased ($P<0.05$). Compared with the low-level ropivacaine group, the survival rate, invasion number, AMPK, Nrf2 mRNA and protein levels of BGC-823 cells in the medium-level and high-level ropivacaine groups were decreased in order ($P<0.05$), while the apoptosis rate was increased in order ($P<0.05$). **Conclusion** Ropivacaine could inhibit the survival and invasion of BGC-823 cells and promote the apoptosis of BGC-823 cells, which may be related to the inhibition of AMPK/Nrf2 signaling pathway.

Key words: ropivacaine; gastric cancer BGC-823 cells; AMP activated protein kinase/nuclear factor E2-related factor 2 signaling pathway; cell survive; invasion; apoptosis

胃癌具有较高病死率,其发病率存在明显的地区差异,治疗方法有靶向药物治疗、手术切除、放疗及化疗^[1]。癌细胞的复发和转移是胃癌患者术后死亡的重要原因^[2]。即便胃癌患者进行了肿瘤的完全切除,肿瘤组织中脱落的癌细胞也会进入血液循环系统,从而诱发肿瘤转移和复发^[3-4]。胃癌患者术后通常需要进行抗癌药物治疗,但抗癌药物通常价格昂贵且有诸多不良反应,因此迫切需要开发新的经济且高效的治疗药物。罗哌卡因可用于神经阻滞,能通过蛛网膜下腔注射、局部浸润、静脉给药等多种方式发挥镇痛作用^[5]。此外,有研究表明罗哌卡因还可能对某些肿瘤细胞产生直接影响^[6]。罗哌卡因可抑制人肝癌细胞的肿瘤生物学特性,使得癌细胞凋亡率增加^[7]。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)信号通路在细胞能量稳态调节中起重要作用,与多种癌症的发生、发展密切相关^[8]。然而,目前关于罗哌卡因是否对胃癌细胞有影响及其作用机制尚不明确。本研究拟基于 AMPK/Nrf2 信号通路探讨罗哌卡因对胃癌细胞生物学行为的影响,为胃癌的临床治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料来源 胃癌 BGC-823 细胞(批号:W15985)购自宜昌易成生物科技有限公司。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 主要仪器 荷兰 Biostream BCI-40 型 CO₂ 培养箱、美国 PerkinElmer Victor X 型酶标仪、美国 BD Accuri C6 型流式细胞仪、美国 millipore PIRP12R48 型 Transwell 小室均购自武汉贝兰生物科技有限公司;澳大利亚 Kewlab BM1650A 型显微镜、美国 ABI

7900 型实时荧光定量 PCR(qPCR)仪、美国 UVP GDS-8000 型凝胶成像系统均购自南京北鱼生物科技有限公司。

1.2.2 主要试剂 罗哌卡因(原料药,纯度>99.9%,批号 Y29185)、顺铂(原料药,纯度≥99.75%,批号 Y70164)均购自广州杨叶生物科技有限公司;胎牛血清、RPMI1640 培养基、基质胶、结晶紫染色液、膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素(Annexin V-FITC)/碘化丙啶(PI)凋亡检测试剂盒、PCR 试剂盒均购自岳阳嘉诚生物科技有限公司;细胞计数试剂-8(CCK-8)、Trizol 试剂、反转录试剂盒、蛋白裂解液、BCA 试剂盒、ECL 试剂均购自湘潭嘉叶源生物科技有限公司;兔源 AMPK、Nrf2、GAPDH 一抗、羊抗兔二抗均购自深圳振强生物技术有限公司。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养、分组及干预 将胃癌 BGC-823 细胞置于含有 10%胎牛血清、青霉素(100 U/mL)和链霉素(100 μg/mL)的 RPMI1640 培养基,在 5%CO₂、37℃培养箱中静置培养,每天更换培养液,在细胞覆盖率达到 70%左右时使用胰蛋白酶消化、传代。选对数生长期的 BGC-823 细胞接种于 96 孔板上(5×10^4 个/孔)进行实验,实验分组包括对照组、顺铂组及罗哌卡因低、中、高水平组。对照组:常规培养 BGC-823 细胞;顺铂组:BGC-823 细胞培养基中含有 5 mg/L 的顺铂^[9];罗哌卡因低、中、高水平组:BGC-823 细胞培养基分别含有 25、50、100 mg/L 的罗哌卡因^[10]。上述每组设 6 个平行样本。

1.3.2 CCK-8 检测 BGC-823 细胞存活率 将 BGC-823 细胞以 5×10^4 个/孔的密度接种于 96 孔板中,按

1.2.1 中的方法分组处理 BGC-823 细胞后继续培养 48 h,每孔加入 10 μ L CCK-8 溶液,3 h 后,读取 450 nm 波长处的吸光度(A)值,重复 3 次,通过 A 值计算 BGC-823 细胞的存活率。细胞存活率(%)=(实验组 A 值-空白组 A 值)/(对照组 A 值-空白组 A 值) $\times$ 100%。

1.3.3 Transwell 小室实验检测 BGC-823 细胞侵袭能力 按 1.2.1 中的方法分组处理 BGC-823 细胞,将基质胶溶解后添加到每个 Transwell 小室的上室中,37 $^{\circ}$ C 下固化 3 h 后,随即添加 1×10^5 个 BGC-823 细胞到上室,并在下室中添加 RPMI1640 培养基(500 μ L),孵育 48 h,4%多聚甲醛固定,0.1%结晶紫染色,随机选取 5 个视野使用显微镜捕获细胞图像,计算 BGC-823 细胞侵袭数量,数量越多代表细胞侵袭能力越强。

1.3.4 流式细胞仪检测 BGC-823 细胞凋亡率 按

1.2.1 中的方法分组处理 BGC-823 细胞,培养 48 h,将 BGC-823 细胞重悬,调整细胞密度为 1×10^6 个/mL,加入 Annexin V-FITC 和 PI 各 15 μ L,避光孵育 20 min,采用流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.3.5 BGC-823 细胞中 AMPK、Nrf2 信使 RNA (mRNA)水平的测定 按 1.2.1 中的方法分组处理 BGC-823 细胞,培养 48 h,使用 Trizol 试剂从 BGC-8230 细胞中提取总 RNA,反转录合成 cDNA,以此为模板,qPCR 法检测 BGC-823 细胞中 AMPK、Nrf2 mRNA 水平,以 U6 为内参,引物由南通市银琪生物科技有限公司设计合成。反应条件:93 $^{\circ}$ C 4 min,93 $^{\circ}$ C 26 s,44 $^{\circ}$ C 28 s,69 $^{\circ}$ C 31 s,共 29 个循环,74 $^{\circ}$ C,4 min。根据 PCR 检测试剂盒说明书配制反应体系。AMPK、Nrf2 mRNA 水平的计算采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因名称	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
AMPK	ATCTGCTTAACTCGCCTCGC	TGGCCGACCGAAATTGCGAA
Nrf2	GTCACTCCGTGAGGCCAACCT	AAGTACAAACTTCCTGCCATC
U6	GCGAGCCAAGTACAATGTTC	TGTCAAATCGAAGTCGCACAT

1.3.6 Western blot 检测 BGC-823 细胞中 AMPK、Nrf2 蛋白水平 按 1.2.1 中的方法分组处理 BGC-823 细胞,培养 48 h,使用蛋白裂解液裂解细胞,用 BCA 试剂盒对各组细胞的总蛋白水平进行定量检测,用凝胶电泳分离各组等量蛋白质后转膜,用脱脂牛奶配制的封闭液(质量体积百分比为 5%)在室温下封闭 1 h,加入稀释好的兔源 AMPK(1 : 660)、Nrf2(1 : 750)、GAPDH(1 : 900)一抗,4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜。加入羊抗兔二抗(1 : 1 500),室温下孵育 1 h,ECL 试剂显色,Image J 软件分析蛋白条带灰度值,以 GAPDH 为内参,计算 AMPK、Nrf2 蛋白水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行统计学处理。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 BGC-823 细胞存活率、侵袭数量的比较 与对照组比较,顺铂组、罗哌卡因低、中、高水平组 BGC-823 细胞存活率、侵袭数量均下降($P<0.05$);与顺铂组比较,罗哌卡因低、中、高水平组 BGC-823 细胞存活率、侵袭数量均增加($P<0.05$);与罗哌卡因低水平组比较,罗哌卡因中、高水平组 BGC-823 细胞存活率、侵袭数目依次降低($P<0.05$)。见表 2、图 1。

表 2 各组 BGC-823 细胞存活率、侵袭数量的比较($\bar{x}\pm s,n=6$)

组别	存活率(%)	侵袭数量(个)
对照组	100.00 $\pm$ 0.00	241.40 $\pm$ 28.69
顺铂组	42.78 $\pm$ 5.14 ^a	105.46 $\pm$ 15.87 ^a
罗哌卡因低水平组	82.49 $\pm$ 7.11 ^{ab}	196.85 $\pm$ 19.75 ^{ab}
罗哌卡因中水平组	68.57 $\pm$ 8.63 ^{abc}	167.42 $\pm$ 17.07 ^{abc}
罗哌卡因高水平组	55.96 $\pm$ 5.64 ^{abcd}	131.47 $\pm$ 16.06 ^{abcd}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与顺铂组比较,^b $P<0.05$;与罗哌卡因低水平组比较,^c $P<0.05$;与罗哌卡因中水平组比较,^d $P<0.05$ 。

2.2 各组 BGC-823 细胞凋亡率比较 与对照组比较,顺铂组及罗哌卡因低、中、高水平组 BGC-823 细胞凋亡率均升高($P<0.05$);与顺铂组比较,罗哌卡因低、中、高水平组 BGC-823 细胞凋亡率均下降($P<0.05$);与罗哌卡因低水平组相比,罗哌卡因中、高水平组 BGC-823 细胞凋亡率依次升高($P<0.05$)。见表 3、图 2。

2.3 各组 BGC-823 细胞中 AMPK、Nrf2 mRNA 水平比较 与对照组比较,顺铂组、罗哌卡因低、中、高水平组 BGC-823 细胞中 AMPK、Nrf2 mRNA 水平均下降($P<0.05$);与顺铂组比较,罗哌卡因低、中、高水平组 BGC-823 细胞中 AMPK、Nrf2 mRNA 水平均升

高($P<0.05$);与罗哌卡因低水平组比较,罗哌卡因中、高水平组 BGC-823 细胞中 AMPK、Nrf2 mRNA 水平依次降低($P<0.05$)。见表 4。

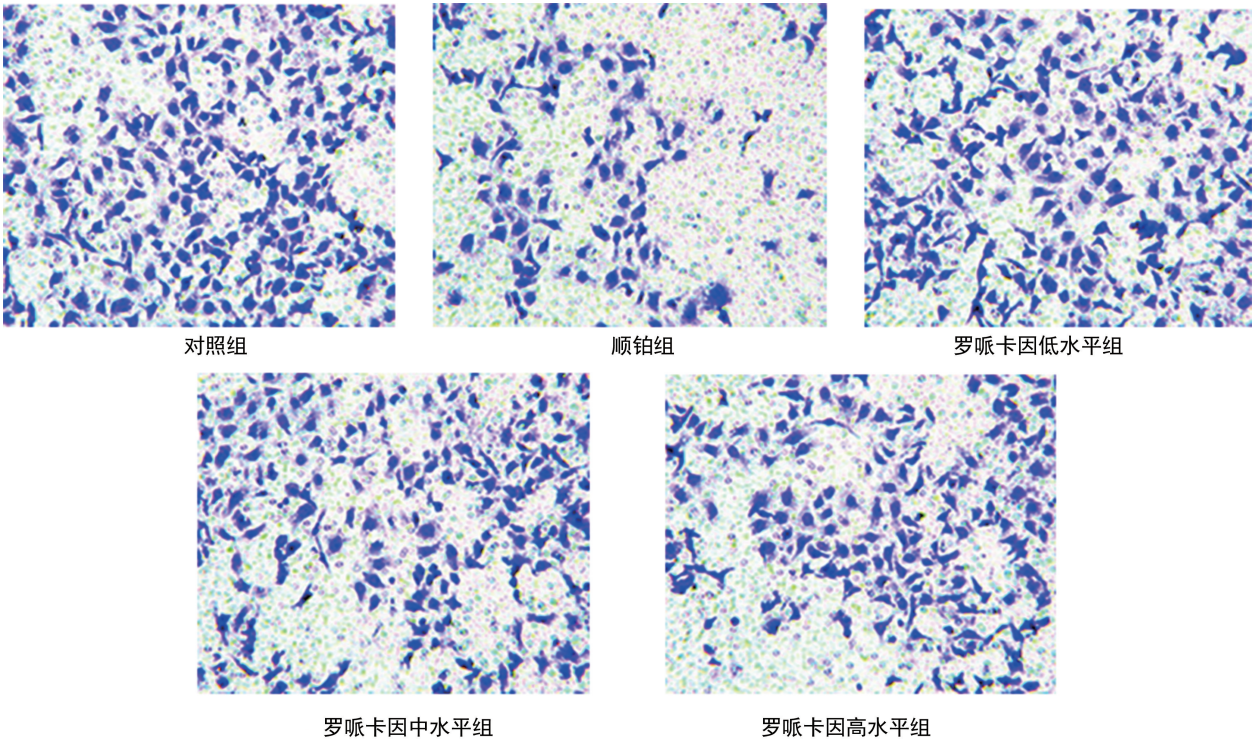


图 1 各组 BGC-823 细胞侵袭图(结晶紫染色,×200)

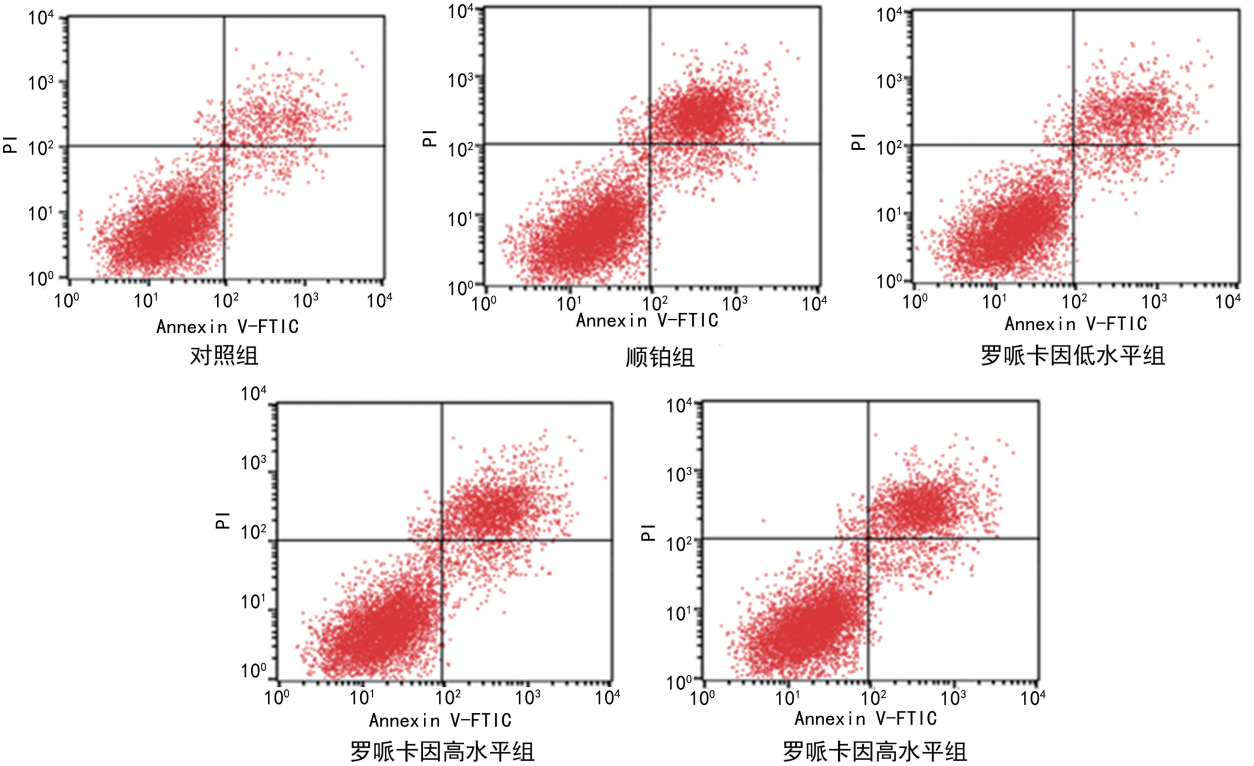


图 2 流式细胞仪检测各组 BGC-823 细胞凋亡

2.4 各组 BGC-823 细胞中 AMPK、Nrf2 蛋白水平比较 与对照组比较,顺铂组、罗哌卡因低、中、高水平 BGC-823 细胞中 AMPK、Nrf2 蛋白水平均降低($P<0.05$);与顺铂组比较,罗哌卡因低、中、高水平组

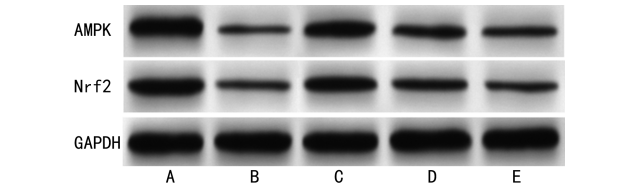
BGC-823 细胞中 AMPK、Nrf2 蛋白水平均升高($P<0.05$);与罗哌卡因低水平组比较,罗哌卡因中、高水平 BGC-823 细胞中 AMPK、Nrf2 蛋白水平依次降低($P<0.05$)。见图 3、表 5。

表 3 各组 BGC-823 细胞凋亡率比较($\bar{x}\pm s, \%$)		
组别	<i>n</i>	凋亡率
对照组	6	5.14±1.07
顺铂组	6	45.49±7.05 ^a
罗哌卡因低水平组	6	15.75±3.11 ^{ab}
罗哌卡因中水平组	6	26.86±5.55 ^{abc}
罗哌卡因高水平组	6	35.07±6.14 ^{abcd}

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与顺铂组比较,^b*P*<0.05;与罗哌卡因低水平组比较,^c*P*<0.05;与罗哌卡因中水平组比较,^d*P*<0.05。

表 4 各组 BGC-823 细胞中 AMPK、Nrf2 mRNA 水平比较($\bar{x}\pm s, n=6$)		
组别	AMPK mRNA	Nrf2 mRNA
对照组	1.00±0.00	1.00±0.00
顺铂组	0.28±0.05 ^a	0.25±0.06 ^a
罗哌卡因低水平组	0.69±0.09 ^{ab}	0.71±0.08 ^{ab}
罗哌卡因中水平组	0.55±0.09 ^{abc}	0.59±0.06 ^{abc}
罗哌卡因高水平组	0.42±0.07 ^{abcd}	0.41±0.05 ^{abcd}

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与顺铂组比较,^b*P*<0.05;与罗哌卡因低水平组比较,^c*P*<0.05;与罗哌卡因中水平组比较,^d*P*<0.05。



注:A为对照组;B为顺铂组;C为罗哌卡因低水平组;D为罗哌卡因中水平组;E为罗哌卡因高水平组。

图 3 Western blot 检测各组 BGC-823 细胞中 AMPK、Nrf2 蛋白水平

表 5 各组 BGC-823 细胞中 AMPK、Nrf2 蛋白水平比较($\bar{x}\pm s, n=6$)		
组别	AMPK	Nrf2
对照组	0.95±0.18	0.90±0.15
顺铂组	0.15±0.02 ^a	0.19±0.03 ^a
罗哌卡因低水平组	0.72±0.13 ^{ab}	0.75±0.12 ^{ab}
罗哌卡因中水平组	0.45±0.08 ^{abc}	0.43±0.06 ^{abc}
罗哌卡因高水平组	0.33±0.05 ^{abcd}	0.30±0.04 ^{abcd}

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与顺铂组比较,^b*P*<0.05;与罗哌卡因低水平组比较,^c*P*<0.05;与罗哌卡因中水平组比较,^d*P*<0.05。

3 讨 论

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,随着当前人们饮食质量及饮食习惯的改善,胃癌的整体发病率有所下降,胃癌的主要问题在于其预后差,患者生存率低,是全世界主要的公共卫生问题之一^[11-12]。胃癌的转移是患者预后较差的主要原因,探究胃癌转移的发生机制对于开发出治疗胃癌的新药物意义重大。

罗哌卡因作为一种麻醉剂,广泛应用于外科手术区域阻滞、硬膜外麻醉及分娩镇痛^[13-14]。目前关于罗哌卡因的抗癌作用已有报道,WANG 等^[15]的研究表明,罗哌卡因能通过调控整合素 $\beta 1$ 抑制结直肠癌细胞的增殖和迁移。CHEN 等^[16]报道,罗哌卡因可通过阻滞细胞周期和诱导凋亡来抑制宫颈癌细胞生长。ZHAO 等^[17]发现,罗哌卡因能够减弱乳腺癌细胞侵袭和迁移能力,使得癌细胞存活率降低,并诱导癌细胞凋亡,从而抑制乳腺癌进展。但是,目前关于罗哌卡因对胃癌 BGC-823 细胞生物学行为的影响尚不清楚。本研究使用罗哌卡因处理胃癌 BGC-823 细胞,结果发现,罗哌卡因低、中、高水平组 BGC-823 细胞存活率、侵袭数量均明显下降,凋亡率明显升高,且罗哌卡因的水平越高效果越明显,与 WANG 等^[15]、CHEN 等^[16]、ZHAO 等^[17]研究结果一致。表明罗哌卡因能促进 BGC-823 细胞凋亡,抑制 BGC-823 细胞存活和侵袭,从而使得 BGC-823 细胞恶性生物学表现减少。

AMPK/Nrf2 是与细胞生物学行为及氧化应激密切相关的信号通路,同时也可影响许多疾病的病理、生理进程^[18-19]。AMPK 可调节细胞能量稳态,抑制炎症反应、氧化应激,Nrf2 是 AMPK 的下游通路,AMPK 的激活可促进下游分子 Nrf2 的细胞核转位,上调 Nrf2 的表达^[20-21]。研究发现,AMPK/Nrf2 信号通路在多种癌症中呈现异常激活。XIE 等^[22]报道,AMPK 和 Nrf2 在骨肉瘤细胞中呈高表达,敲低 AMPK 和 Nrf2 可降低骨肉瘤细胞的存活率、迁移能力和增殖能力。WANG 等^[23]研究表明,抑制 AMPK/Nrf2 信号通路能够增强黑色素瘤细胞的铁死亡敏感性,抑制黑色素瘤细胞的增殖。本研究发现,罗哌卡因处理后的 BGC-823 细胞 AMPK、Nrf2 mRNA 和蛋白水平明显降低且呈现水平依赖性。结合 XIE 等^[22]和 WANG 等^[23]的研究,本课题组推测罗哌卡因对 BGC-823 细胞存活和侵袭的抑制作用及对 BGC-823 细胞凋亡的促进作用可能与抑制 AMPK/Nrf2 信号通路有关,罗哌卡因可降低 AMPK/Nrf2 信号通路活性,使得 BGC-823 细胞能量稳态破坏,从而改变 BGC-823 细胞生物学行为。

综上所述,罗哌卡因能够抑制 BGC-823 细胞存活和侵袭,促进 BGC-823 细胞凋亡,其机制可能与抑制 AMPK/Nrf2 信号通路有关。但本研究仅探讨了罗哌卡因通过 AMPK/Nrf2 信号通路对胃癌 BGC-823 细胞存活、侵袭和凋亡的调控作用,罗哌卡因能否通过其他信号通路调控 BGC-823 细胞的生物学行为,有待进一步的探究。在下一步的研究中,本课题组将补充 AMPK/Nrf2 信号通路激活剂实验进一步验证本文的结论。

参考文献

- [1] KOLE C, CHARALAMPAKIS N, TSAKATIKAS S, et al. Immunotherapy for gastric cancer: a 2021 update[J]. Immunotherapy, 2022, 14(1): 41-64.
- [2] NORWOOD D A, MONTALVAN E E, DOMINGUEZ R L, et al. Gastric cancer: emerging trends in prevention, diagnosis, and treatment[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2022, 51(3): 501-518.
- [3] LORDICK F, CARNEIRO F, CASCINU S, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2022, 33(10): 1005-1020.
- [4] MAEJIMA K, TANIAI N, YOSHIDA H. The prognostic nutritional index as a predictor of gastric cancer progression and recurrence[J]. J Nippon Med Sch, 2022, 89(5): 487-493.
- [5] PENG F, LIU J, ZHANG Y, et al. Interaction between ropivacaine and a self-assembling peptide: a nanoformulation for long-acting analgesia[J]. Int J Nanomedicine, 2022, 17(1): 3371-3384.
- [6] LU Y, YANG C, ZHANG L, et al. Ropivacaine retards the viability, migration, and invasion of choriocarcinoma cells by regulating the long noncoding RNA OGFRP1/MicroRNA-4731-5p/HIF3A Axis[J]. Mol Biotechnol, 2022, 64(5): 499-509.
- [7] ZHANG R, LIAN Y, XIE K, et al. Ropivacaine suppresses tumor biological characteristics of human hepatocellular carcinoma via inhibiting IGF-1R/PI3K/AKT/mTOR signaling axis[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 9162-9173.
- [8] TAN H, CHEN W, LIU Q, et al. Pectin oligosaccharides ameliorate colon cancer by regulating oxidative stress- and inflammation-activated signaling pathways[J]. Front Immunol, 2018, 9(1): 1504-1516.
- [9] 程振宇, 陈雪雷, 葛菲, 等. 芦荟苷通过降低热休克蛋白 70 的表达增强顺铂诱导的胃癌细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(11): 2021-2027.
- [10] 董宝剑, 胡强夫, 闵娜. 罗哌卡因通过 miR-143 调控胃癌的增殖和凋亡的分子机制[J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(11): 873-878.
- [11] LIN L, LI L, MA G, et al. Overexpression of IL-8 and Wnt2 is associated with prognosis of gastric cancer[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2022, 60(1): 66-73.
- [12] ENDO S, FUJIWARA Y, HIGASHIDA M, et al. Survival analyses of elderly gastric cancer patients with or without surgery[J]. Surg Today, 2022, 52(1): 75-83.
- [13] AHILASAMY N, DINESH K R, NAYAGAM H A, et al. Ropivacaine: a novel local anaesthetic drug to use in otorhinolaryngology practice[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2021, 73(2): 267-270.
- [14] KAME B S, KUMAR V U, SUBRAMANIAM A. Spinal anaesthesia for urological surgery: a comparison of isobaric solutions of levobupivacaine and ropivacaine with dexmedetomidine[J]. Ethiop J Health Sci, 2023, 33(1): 65-72.
- [15] WANG X, LI T. Ropivacaine inhibits the proliferation and migration of colorectal cancer cells through ITGB1[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 44-53.
- [16] CHEN X, LIU W, GUO X, et al. Ropivacaine inhibits cervical cancer cell growth via suppression of the miR-96/MEG2/pSTAT3 axis[J]. Oncol Rep, 2020, 43(5): 1659-1668.
- [17] ZHAO L, HAN S, HOU J, et al. The local anesthetic ropivacaine suppresses progression of breast cancer by regulating miR-27b-3p/YAP axis[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(12): 16341-16352.
- [18] WU Y X, WANG Y Y, GAO Z Q, et al. Ethyl ferulate protects against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by activating AMPK/Nrf2 signaling pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(12): 2069-2081.
- [19] LU Q, YANG L, XIAO J J, et al. Empagliflozin attenuates the renal tubular ferroptosis in diabetic kidney disease through AMPK/NRF2 pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2023, 195(1): 89-102.
- [20] PAN T, CHANG Y, HE M, et al. β -Hydroxyisovalerylshikonin regulates macrophage polarization via the AMPK/Nrf2 pathway and ameliorates sepsis in mice[J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 729-742.
- [21] SALEH H, SALAMA M, HUSSEIN R M. Polyethylene glycol capped gold nanoparticles ameliorate renal ischemia-reperfusion injury in diabetic mice through AMPK-Nrf2 signaling pathway[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29(51): 77884-77907.
- [22] XIE Z, HE B, JIANG Z, et al. Tanshinone II A inhibits osteosarcoma growth through modulation of AMPK-Nrf2 signaling pathway[J]. J Recept Signal Transduct Res, 2020, 40(6): 591-598.
- [23] WANG S, YI X, WU Z, et al. CAMKK2 defines ferroptosis sensitivity of melanoma cells by regulating AMPK-NRF2 pathway[J]. J Invest Dermatol, 2022, 142(1): 189-200.

(收稿日期: 2023-08-12 修回日期: 2023-12-29)