



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250092  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250092  
China Journal of General Surgery, 2025, 34(4):719-726.

· 基础研究 ·

# 缬草酸通过激活 Nrf2 通路抑制胃癌生长及炎症反应的实验研究

尚卿<sup>1</sup>, 王静<sup>2</sup>, 王小磊<sup>1</sup>

(河南省新乡市中心医院 1. 普通外科一 2. 检验科一, 河南 新乡 453000)

## 摘要

**背景与目的:** 缬草酸是一种核因子E2相关因子2 (Nrf2) 通路的激活剂, 近年来研究显示其在乳腺癌、口腔癌等领域具有良好的抗肿瘤活性。然而, 缬草酸在胃癌治疗中的作用尚不明确。本研究旨在探讨缬草酸对胃癌移植瘤裸鼠炎症反应和生存情况的影响及其可能机制, 期望为胃癌治疗提供新的思路。

**方法:** 将80只 Balb/c 裸鼠皮下注射人胃癌细胞 MKN-45 建立移植瘤裸鼠模型后, 随机均分为对照组及低、中、高三个剂量组, 分别每天腹腔注射生理盐水及 10、20、40 mg/kg 缬草酸, 持续 30 d。期间测定各组裸鼠肿瘤生长情况。末次给药 12 h 后, 每组取 5 只裸鼠, 颈椎脱臼处死, 摘除眼球取血, 同时收集移植瘤称重。随后, 采用 HE 染色观察移植瘤的组织病理学情况; ELISA 检测血清炎症因子巨噬细胞炎症蛋白 2 (MIP-2)、白细胞介素 10 (IL-10)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平; qRT-PCR 及 Western blot 检测移植瘤组织中 Nrf2 及 Nrf2 通路相关分子醌氧化还原酶-1 (NQO-1)、血红素氧合酶-1 (HO-1) mRNA 及蛋白表达。每组各剩余的 15 只裸鼠继续喂养, 观察生存情况。

**结果:** 与对照组比较, 各缬草酸治疗组在各个观察时间点的肿瘤体积及最终的肿瘤质量均明显减少 (均  $P < 0.05$ ), 且呈一定的剂量依赖趋势。HE 染色结果显示, 对照组裸鼠移植瘤中的肿瘤细胞排列紧密, 肿瘤细胞密度高, 各缬草酸治疗组移植瘤组织均有不同程度坏死, 肿瘤细胞密度降低, 且高剂量组最为明显。ELISA 结果显示, 各缬草酸治疗组血清 MIP-2、TNF- $\alpha$  水平均明显降低, IL-10 水平均明显升高 (均  $P < 0.05$ ), 且呈一定的剂量依赖性。qRT-PCR 与 Western blot 结果显示, 与对照组比较, 各缬草酸治疗组移植瘤中 Nrf2、HO-1、NQO-1 mRNA 与蛋白表达水平均明显升高 (均  $P < 0.05$ ), 且呈一定的剂量依赖性。生存分析显示, 对照组及低、中、高三个剂量缬草酸治疗组裸鼠的中位生存时间依次为 47 d、68 d、81 d、90 d, 各缬草酸给药组裸鼠中位生存期均大于对照组 (均  $P < 0.05$ )。

**结论:** 缬草酸能够有效抑制胃癌移植瘤的生长, 减轻系统性炎症反应, 延长裸鼠生存期, 其机制可能与激活 Nrf2 通路、调节肿瘤微环境相关。

## 关键词

胃肿瘤; 异种移植模型抗肿瘤试验; 缬草酸; 炎症; NF-E2 相关因子 2

中图分类号: R735.2

收稿日期: 2025-02-26; 修订日期: 2025-04-21。

作者简介: 尚卿, 河南省新乡市中心医院主治医师, 主要从事胃肠道及肝胆肿瘤方面的研究。

通信作者: 尚卿, Email: shangqqsq@126.com

# Valeric acid inhibits gastric cancer growth and inflammatory response by activating the nrf2 pathway: an experimental study

SHANG Qing<sup>1</sup>, WANG Jing<sup>2</sup>, WANG Xiaolei<sup>1</sup>

(1. Department of General Surgery I 2. Department of Laboratory Medicine I, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang, Henan 453000, China)

## Abstract

**Background and Aims:** Valeric acid activates the nuclear factor E2-related factor 2 (Nrf2) pathway. Recent studies have demonstrated its potent antitumor activity in breast and oral cancers. However, its role in gastric cancer treatment remains unclear. This study aimed to investigate the effects of valeric acid on inflammatory responses and survival in a gastric cancer xenograft model in nude mice and to explore the potential underlying mechanisms to provide new insights for gastric cancer therapy.

**Methods:** A xenograft model was established by subcutaneous injection of human gastric cancer MKN-45 cells into 80 Balb/c nude mice, which were then equally randomized into four groups: control and low-, medium-, and high-dose valeric acid groups (10, 20, and 40 mg/kg, respectively). The mice received daily intraperitoneal injections of either saline or valeric acid for 30 days. Tumor growth was monitored during the treatment period. Twelve hours after the final administration, five mice from each group were sacrificed by cervical dislocation; blood was collected via eyeball removal, and tumors were excised and weighed. Histopathological changes in the tumors were observed by HE staining. Serum levels of macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2), interleukin-10 (IL-10), and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were measured by ELISA. mRNA and protein expression levels of Nrf2 and its downstream molecules, quinone oxidoreductase-1 (NQO-1) and heme oxygenase-1 (HO-1), were assessed in tumor tissues using qRT-PCR and Western blot. The remaining 15 mice per group were monitored for survival analysis.

**Results:** Compared with the control group, all valeric acid-treated groups showed a significant reduction in tumor volumes at all observation time points and final tumor weight (all  $P < 0.05$ ), with a dose-dependent trend. HE staining revealed densely arranged tumor cells with high cell density in the control group, while various degrees of tumor necrosis and reduced cell density were observed in valeric acid-treated groups, most pronounced in the high-dose group. ELISA results showed that serum levels of MIP-2 and TNF- $\alpha$  were significantly decreased, while IL-10 levels were significantly increased in valeric acid-treated groups compared to controls (all  $P < 0.05$ ), exhibiting dose dependence. qRT-PCR and Western blot analyses demonstrated that the mRNA and protein expression levels of Nrf2, HO-1, and NQO-1 in tumors were significantly elevated in the valeric acid groups compared with the control group (all  $P < 0.05$ ), also showing dose dependence. Survival analysis indicated that the median survival times were 47 d (control), 68 d (low dose), 81 d (medium dose), and 90 d (high dose), with all valeric acid groups having significantly prolonged survival compared to the control group (all  $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Valeric acid effectively inhibits the growth of gastric cancer xenografts, attenuates systemic inflammatory responses, and prolongs the survival of nude mice, possibly through activation of the Nrf2 pathway and modulation of the tumor microenvironment.

## Key words

Stomach Neoplasms; Xenograft Model Antitumor Assays; Valeric Acid; Inflammation; NF-E2-Related Factor 2

**CLC number:** R735.2

胃癌是临床常见的消化系统恶性肿瘤, 根据相关数据统计, 2020 年全球胃癌新发 108.9 万例, 死亡 76.9 万例, 其中国内胃癌新发病例占比 40% 以上, 是癌症相关死亡的第三大原因<sup>[1]</sup>。外科手术是胃癌唯一根治手段, 但胃癌发病早期无明显症状, 大多数患者确诊时已进入进展期或晚期, 手术难度较大、术后复发及转移风险较高。有研究<sup>[2-3]</sup>报道, 炎症微环境可影响胃癌细胞的增殖、侵袭转移及血管生成过程。因此, 以调节癌组织炎症微环境为线索探究胃癌的新疗法具有重要意义。

缬草酸是从缬草属植物中提取的一种重要的活性成分, 具有多种药理学价值。例如, 研究<sup>[4]</sup>发现缬草酸能够抗肿瘤, 以及参与免疫调节等。缬草酸还是一种核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 通路的激活剂, 能够很好地抑制炎症和氧化反应<sup>[5-6]</sup>。目前已经发现, 缬草酸在抑制乳腺癌、口腔癌方面具有较好的活性。目前关于缬草酸对胃癌的作用尚未明确。因此, 本研究旨在分析缬草酸对胃癌移植瘤裸鼠炎症反应及生存情况的影响, 以期为胃癌治疗提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料及仪器

80 只无特殊病原体级 4 周龄 Balb/c 雌性裸鼠, 体质量 20~23 g, 购自上海实验动物研究中心[SCXK (沪) 2020-0025], 本研究经医院动物伦理委员会审核通过 (编号: 202301635), 实验中所有操作均遵循 3R 原则。人胃癌细胞 MKN-45 (购自美国 ATCC 公司, 货号: FS-0439); 缬草酸 (纯度 98%, 上海源叶生物科技有限公司, 货号: B20997-20); FBS、DMEM (美国 Hyclone 公司), 青链霉素 (美国 Gibco 公司), 巨噬细胞炎症蛋白 2 (macrophage inflammatory protein 2, MIP-2)、白细胞介素 10 (interleukin 10, IL-10)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的 ELISA 试剂盒 (武汉艾迪抗生物技术有限公司, 批号: 20211239、20200812); 鼠抗人 Nrf2、醌氧化还原酶 1 (quinone oxidoreductase 1, NQO-1)、血红素氧合酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 单克隆抗体及兔抗鼠辣根过氧化物酶标记二抗 (美国 Novus Biologicals 公司); Taq 聚合酶 (上海远慕生物科技有限公司); SYBR Green (上海信裕生物科技有限公司); TRIzol 裂解液 (北京兰博利德商贸有限公司);

DMi8 型倒置光学显微镜 (德国徕卡公司)、5702R 型离心机 (德国艾本德公司)、KHBST-360 型酶标仪 (上海科华生物工程股份有限公司)、165-8001 型电泳仪 (美国伯乐公司)。

### 1.2 动物模型的建立及处理

将 MKN-45 细胞在含 1% 青链霉素+10% FBS 的培养基中培养, 当各组 MKN-45 细胞处于对数生长期时, 通过胰酶悬浮细胞, 然后取 50  $\mu$ L MKN-45 细胞悬液 (约含  $1 \times 10^6$  个), 一次性注射到裸鼠右前肢皮下, 每天观察裸鼠肿瘤生成情况, 建模 5 d 后触摸到瘤体提示建模成功。根据《医学研究中动物实验样本量的确定方法》的要求, 一般情况, 小动物 (小鼠、大鼠) 每组 10~30 只, 对于实验成本较高的实验, 一般样本量最低为 3 只。因此, 本研究将 80 只建模成功裸鼠随机分为对照组及低、中、高三个剂量缬草酸治疗组, 每组各 20 只, 分别每天给予腹腔注射生理盐水及 10、20、40 mg/kg 缬草酸, 持续 30 d。于给药后每隔 5 d 观察肿瘤生长情况, 采用游标卡尺测定皮下肿瘤长度及宽度, 计算肿瘤体积 (肿瘤体积=长度  $\times$  宽度<sup>2</sup> $\times$ 0.5)。末次给药 12 h 后, 每组取 5 只裸鼠, 颈椎脱臼处死, 摘除眼球取血, 然后保存在抗凝管中; 同时收集移植瘤组织, 称取肿瘤质量后, 分成两份, 一份进行后续 HE 染色观察, 另一份进行 qRT-PCR、Western blot 检测。进行后续指标测定。每组各剩余的 15 只继续喂养, 观察生存情况。

### 1.3 HE 染色观察裸鼠胃癌移植瘤病理变化

将移植瘤组织采用多聚甲醛固定过夜后石蜡包埋、切片, 染色前采用二甲苯 (5 min)、梯度浓度乙醇 (浓度 100% $\rightarrow$ 95% $\rightarrow$ 80% $\rightarrow$ 75%, 分别处理 2、1、1、1 min) 脱蜡至水, 然后用苏木精染液处理 5 min, 随后自然水冲洗, 盐酸分化 30 s, 自然水冲洗, 然后用伊红染液处理 2 min, 自然水冲洗, 梯度浓度乙醇及二甲苯脱水, 中性胶封片, 在光学显微镜下观察。

### 1.4 ELISA 检测血清 MIP-2、IL-10、TNF- $\alpha$ 水平

取各组裸鼠眼眶静脉血, 以 4 000 r/min 离心 10 min 后取上清液进行检测, 按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作, 加入对应抗体孵育检测 MIP-2、IL-10、TNF- $\alpha$  水平。

### 1.5 qRT-PCR 检测胃癌移植瘤中目的基因表达

取各组裸鼠移植瘤组织剪碎成小块进行研磨, TRIzol 法提取总 RNA, 采用紫外吸收法测定提取的总 RNA 浓度及纯度, 随后根据逆转录成试剂盒说

说明书合成 cDNA, 以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增, 配制反应体系: 10  $\mu$ L SYBR Green1+1  $\mu$ L 上下游引物+2  $\mu$ L Tap 聚合酶+30  $\mu$ L 蒸馏水, 然后在 PCR 仪上进行扩增, 反应条件: 95  $^{\circ}$ C 10 min, 95  $^{\circ}$ C 15 s, 70  $^{\circ}$ C 30 s, 60  $^{\circ}$ C 20 s, 40 个循环。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 为内参,  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 Nrf2、NQO-1、HO-1 蛋白。引物序列: Nrf2 上游: 5'-AGC ACC CAC CCT GGA AGC CA-3' 下游: 5'-CAG CAA TCC GGC CAA GGC CA-3'; NQO-1 上游: 5'-GCG CCT ACG GCA TGG TTT GTT CT-3', 下游: 5'-TGC AAC ACG GGC AAG GCC AA-3'; HO-1 上游: 5'-CCT TGA GGC CTT TCT TAC CC-3', 下游: 5'-ATG TTG GAG GGC TTG ACA TC-3'; GAPDH 上游: 5'-ACA GCA ACA GGG TGG TGG AC-3', 下游: 5'-TTT GAG GGT GCA GCG AAC TT-3', 基因片段长度为 205 bp。

### 1.6 Western blot 检测胃癌移植瘤组织中目的蛋白表达

取各组裸鼠移植瘤组织加入 RIPA 裂解液提取总蛋白质, 考马斯亮蓝法测定蛋白浓度, 然后将其分离储存在  $-20^{\circ}\text{C}$ 。电泳前配制好浓缩胶与分离胶, 将各组提取蛋白以 40  $\mu\text{g}$ /孔上样, 电压选择

80 V, 然后采用 12% SDS-PAGE 进行电泳, 在温热阻断液中处理 1 h, 转膜、脱脂奶粉封闭 2 h。漂洗后分别加入 Nrf2 (1:500)、NQO-1 (1:500)、HO-1 (1:1000)、内参 GAPDH (1:2000) 对应一抗, 放置在  $4^{\circ}\text{C}$  冰箱中孵育过夜, 次日取出加入对应二抗 (1:1000) 在摇床上反应 2 h, 洗膜后加入 ECL 试剂显色, 采用凝胶成像系统拍照并在 LabWorks 4.6 软件上对蛋白条带进行分析, 计算 Nrf2、NQO-1、HO-1 蛋白相对表达量。

### 1.7 统计学处理

SPSS 22.0 软件包分析数据, 符合正态分布计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 胃癌移植瘤在裸鼠体内生长的情况

与对照组比较, 各缬草酸治疗组在各个观察时间点的胃癌移植瘤体积, 及最终的肿瘤质量均明显减少 (均 P<0.05), 且随缬草酸剂量增加, 裸鼠肿瘤体积、肿瘤质量呈降低趋势 (图 1)。

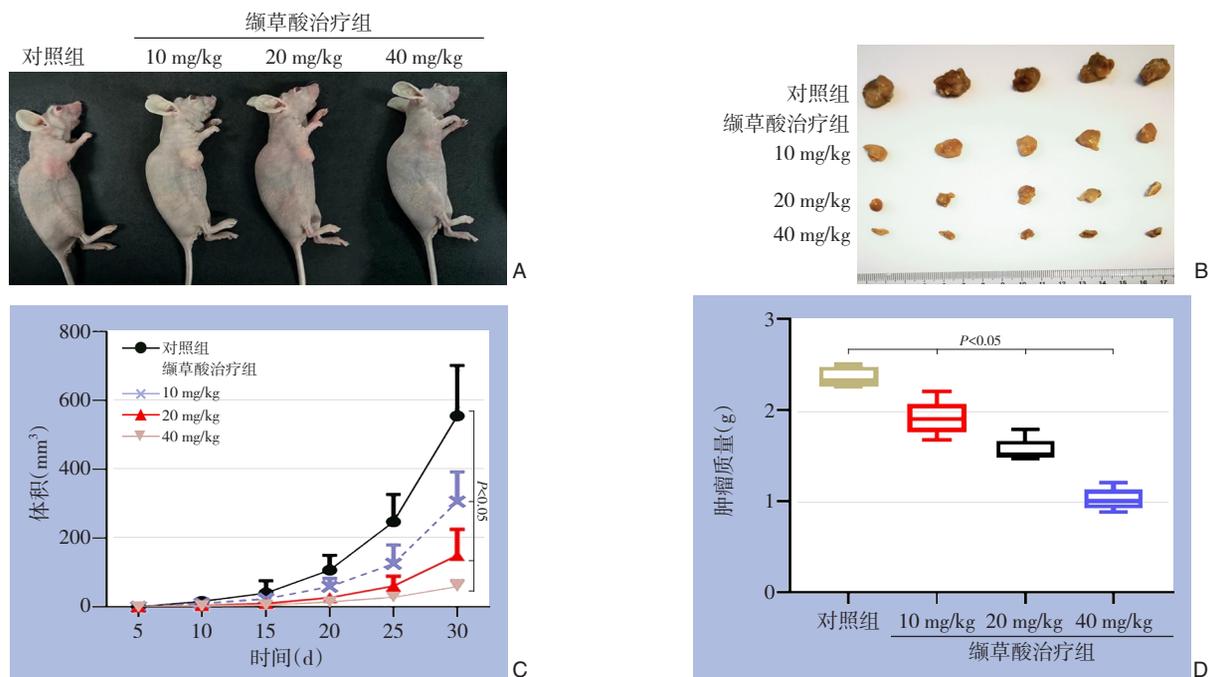


图 1 各组胃癌移植瘤的生长情况 A: 末次给药 12 h 后各组裸鼠情况; B: 末次给药 12 h 后各组移植瘤大体情况; C: 实验期间各组移植瘤体积变化情况; D: 末次给药 12 h 后各组移植瘤的质量比较

Figure 1 Tumor growth in each group of gastric cancer xenografts A: Appearance of nude mice in each group 12 h after the final administration; B: Gross morphology of xenograft tumors in each group 12 h after the final administration; C: Changes in tumor volume during the experimental period; D: Comparison of tumor weight in each group 12 h after the final administration

### 2.2 各组胃癌移植瘤的组织病理学情况

HE 染色结果显示, 对照组裸鼠移植瘤中的肿瘤细胞排列紧密, 肿瘤细胞密度高。各缬草酸治

疗组移植瘤组织出现“空泡化”坏死现象, 肿瘤细胞密度降低, 其中高剂量组切片染色结果的坏死现象最为明显, 肿瘤细胞密度最低 (图2)。

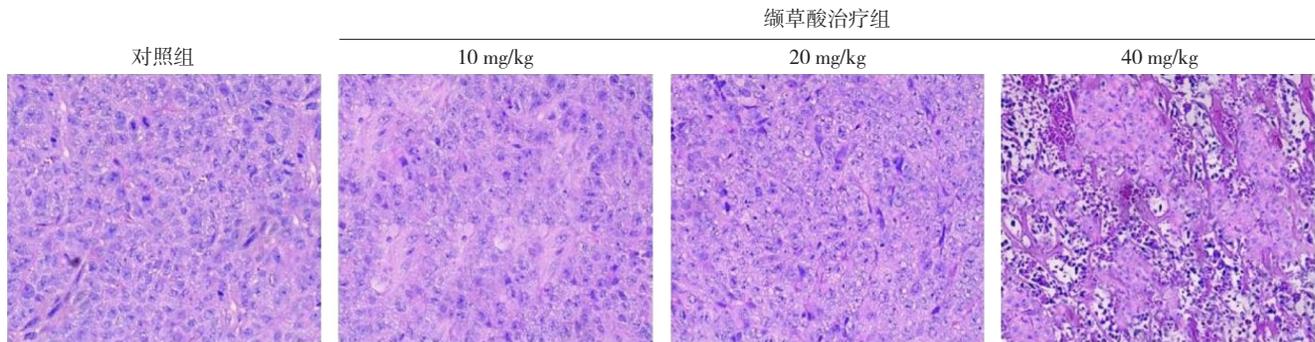


图2 各组胃癌移植瘤组织病理学观察情况 (HE×200)

Figure 2 Histopathological observation of gastric cancer xenografts in each group (HE ×200)

### 2.3 各组荷瘤鼠血清炎症因子水平

ELISA 检测结果显示, 与对照组比较, 各缬草酸治疗组血清 MIP-2、TNF-α 水平均明显降低, IL-10 水平均明显升高 (均  $P < 0.05$ ), 且呈一定的剂量依赖性 (表1)。

表1 各组荷瘤鼠血清炎症因子水平比较 ( $n=5, \bar{x} \pm s$ )

Table 1 Serum inflammatory cytokine levels in tumor-bearing mice of each group ( $n=5, \bar{x} \pm s$ )

组别	MIP-2(μg/mL)	IL-10(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
对照组	2.04±0.12	102.19±13.28	436.12±39.15
缬草酸治疗组			
10 mg/kg	1.79±0.16 <sup>1)</sup>	214.39±25.07 <sup>1)</sup>	379.25±46.25 <sup>1)</sup>
20 mg/kg	1.26±0.11 <sup>1)</sup>	306.15±42.19 <sup>1)</sup>	315.09±43.12 <sup>1)</sup>
40 mg/kg	0.63±0.09 <sup>1)</sup>	387.24±59.24 <sup>1)</sup>	258.73±30.26 <sup>1)</sup>
<i>F</i>	12.784	9.267	12.928
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与对照组比较,  $P < 0.01$

Note: 1)  $P < 0.01$  vs. control group

### 2.4 各组移植瘤组织 Nrf2、HO-1、NQO-1 mRNA 与蛋白表达情况

qRT-PCR 结果显示, 与对照组比较, 各缬草酸治疗组移植瘤中 Nrf2、HO-1、NQO-1 mRNA 表达水平均明显升高 (均  $P < 0.05$ ), 且呈一定的剂量依赖性 (表2); Western blot 检测结果显示, 各组移植瘤中 Nrf2、HO-1、NQO-1 蛋白表达的变化趋势与 mRNA 一致 (图3) (表3)。

表2 各组移植瘤 Nrf2、HO-1、NQO-1 mRNA 表达水平比较 ( $n=5, \bar{x} \pm s$ )

Table 2 The mRNA expression levels of Nrf2, HO-1, and NQO-1 in xenograft tumors of each group ( $n=5, \bar{x} \pm s$ )

组别	Nrf2 mRNA	HO-1 mRNA	NQO-1 mRNA
对照组	1.04±0.15	1.05±0.22	0.98±0.11
缬草酸治疗组			
10 mg/kg	1.32±0.14 <sup>1)</sup>	1.31±0.26 <sup>1)</sup>	1.34±0.19 <sup>1)</sup>
20 mg/kg	1.51±0.23 <sup>1)</sup>	1.53±0.19 <sup>1)</sup>	1.56±0.12 <sup>1)</sup>
40 mg/kg	1.69±0.19 <sup>1)</sup>	1.77±0.21 <sup>1)</sup>	1.81±0.24 <sup>1)</sup>
<i>F</i>	6.895	5.988	7.964
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与对照组比较,  $P < 0.01$

Note: 1)  $P < 0.01$  vs. control group

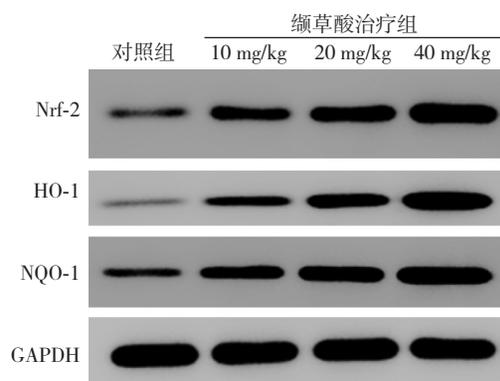


图3 Western blot 检测各组移植瘤中 Nrf2、HO-1、NQO-1 蛋白表达

Figure 3 Detection of Nrf2, HO-1, and NQO-1 protein expression in xenograft tumors by Western blot

表3 各组移植瘤 Nrf2、HO-1、NQO-1 蛋白表达水平比较 ( $n=5, \bar{x} \pm s$ )

Table 3 The protein expression levels of Nrf2, HO-1, and NQO-1 in xenograft tumors of each group ( $n=5, \bar{x} \pm s$ )

组别	Nrf2 蛋白	HO-1 蛋白	NQO-1 蛋白
对照组	0.17±0.02	0.12±0.01	0.21±0.03
缬草酸治疗组			
10 mg/kg	0.38±0.05 <sup>1)</sup>	0.29±0.06 <sup>1)</sup>	0.45±0.05 <sup>1)</sup>
20 mg/kg	0.76±0.09 <sup>1)</sup>	0.61±0.08 <sup>1)</sup>	0.66±0.09 <sup>1)</sup>
40 mg/kg	0.95±0.21 <sup>1)</sup>	0.92±0.03 <sup>1)</sup>	0.99±0.21 <sup>1)</sup>
<i>F</i>	15.627	17.369	9.263
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与对照组比较,  $P < 0.01$

Note: 1)  $P < 0.01$  vs. control group

## 2.5 各组裸鼠生存情况

裸鼠在第35天开始陆续死亡, 最终纳入生存观察的裸鼠在第97天全部死亡, 生存分析显示, 对照组及低、中、高剂量缬草酸治疗组裸鼠的中位生存时间依次为47、68、81、90 d, 各缬草酸给药组裸鼠中位生存期均大于对照组 (均  $P < 0.05$ ) (图4)。

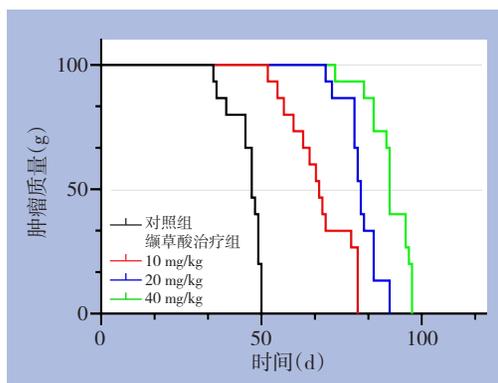


图4 各组荷瘤鼠的生存全曲线

Figure 4 The survival curves of the tumor-bearing mice in each group

## 3 讨论

胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 其发病率和病死率在全球范围内居高不下, 目前总体预后并不理想, 因此开发新治疗方法尤为重要<sup>[2]</sup>。缬草酸是从缬草属植物中提取的一种重要的活性成分, 具有多种药理学价值。例如, 研究发现缬草酸能够抗肿瘤以及参与免疫调节等<sup>[7-9]</sup>。目前已

经发现, 缬草酸在抑制乳腺癌、口腔癌方面具有较好的活性<sup>[4-5]</sup>。然而关于缬草酸对胃癌的作用以及可能机制尚未明确。本研究通过建立胃癌移植瘤裸鼠模型, 并给予不同剂量的缬草酸处理, 观察到缬草酸能显著抑制肿瘤生长。此外, 缬草酸处理的裸鼠生存时间也得到了显著延长, 这一发现为缬草酸作为胃癌治疗药物提供了有力的研究依据。

恶性肿瘤患者的转归不仅取决于肿瘤本身, 还与患者全身及局部炎症水平密切相关, 其中炎症介质及相关细胞因子参与了肿瘤侵袭及转移。既往研究<sup>[10]</sup>显示, 炎症在胃癌的发生和发展中起着至关重要的作用。肿瘤微环境中的炎症因子, 如 TNF- $\alpha$ , 可通过激活多种信号通路促进肿瘤细胞的增殖和侵袭<sup>[11-16]</sup>, 因此降低肿瘤微环境炎症反应水平能够抑制肿瘤进展。TNF- $\alpha$  是一种重要的促炎细胞因子, 参与正常炎症反应和免疫反应, 慢性炎症反应与多种恶性肿瘤的发生密切相关, TNF- $\alpha$  作为关键的促炎因子, 可能在胃癌的起始阶段起到推动作用; 同时, TNF- $\alpha$  能够结合到其受体上, 激活多条信号通路, 从而调控细胞的凋亡或存活, 在胃癌细胞中, TNF- $\alpha$  可能通过影响细胞凋亡机制, 促进肿瘤细胞的增殖和存活。相关研究<sup>[17-23]</sup>表明, TNF- $\alpha$  参与了胃癌的侵袭和转移过程, 其可能通过调控相关基因和信号通路, 促进胃癌细胞的迁移和侵袭能力, 从而加速胃癌的进展。本研究显示, 缬草酸能够降低胃癌移植瘤裸鼠血清中的炎症因子水平, 这一作用可能与其抗肿瘤效果密切相关。此外, 本研究还观察到缬草酸能够抑制移植瘤的生长, 这进一步证实了缬草酸在胃癌治疗方面的潜在价值。Nrf2 信号通路是细胞内重要的抗氧化应激和抗炎通路<sup>[24-26]</sup>。作为一种重要的转录因子, 当细胞受到外源性毒性物质等攻击时, Nrf2 会迅速激活并启动一系列抗氧化、解毒、抑制炎症反应等保护机制。在胃癌早期或癌前病变阶段, Nrf2 的激活可能有助于抑制肿瘤的发生, 其可以通过抗炎等机制保护胃黏膜细胞免受损伤, 从而降低胃癌的风险, 相关研究<sup>[27-31]</sup>证实激活 Nrf2 能够抑制肿瘤微环境中的炎症和氧化因子水平, 进而达到抑癌目的。本研究结果显示, 在胃癌移植瘤裸鼠模型中, 缬草酸显著提高了 Nrf2 及其下游因子 HO-1 和 NQO-1 的表达, 这表明缬草酸可能通过激活 Nrf2 通路来发挥其抗炎和抗肿瘤作用。尽管

本研究为缬草酸作为胃癌潜在治疗药物提供了初步证据,但其在抑制胃癌进展以及抑制炎症反应过程中更深入的机制仍需继续探索,由此后续研究工作中,将重点关注这方面的内容,通过敲除 Nrf2 或其关键调控因子,验证缬草酸是否依赖 Nrf2 通路发挥抗肿瘤作用。

综上所述,本研究发现,缬草酸可降低胃癌移植瘤裸鼠全身炎症反应强度,抑制肿瘤生长,延长荷瘤鼠生存时间,其机制可能与激活 Nrf2 通路、调节肿瘤微环境相关。

作者贡献声明:尚卿负责论文撰写、数据分析、统计分析;尚卿、王静负责实验操作;王静、王小磊负责实验研究思路构思、实验方法设计;尚卿、王小磊负责研究指导、经费支持、文章修改。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 参考文献

- [1] López MJ, Carbajal J, Alfaro AL, et al. Characteristics of gastric cancer around the world[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 181: 103841. doi:10.1016/j.critrevonc.2022.103841.
- [2] 苟龙飞, 陈豪, 胡彦锋, 等. 2024年韩国国际胃癌周(KINGCA WEEK 2024)研究热点与前沿动态报道[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(10): 1705-1713. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2024.10.017.  
Gou LF, Chen H, Hu YF, et al. Highlights and cutting-edge advances from the 2024 Korean International Gastric Cancer Week (KINGCA WEEK 2024) [J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(10): 1705-1713. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2024.10.017.
- [3] Röcken C. Predictive biomarkers in gastric cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(1): 467-481. doi: 10.1007/s00432-022-04408-0.
- [4] Yang WJ, Zhao HP, Yu Y, et al. Updates on global epidemiology, risk and prognostic factors of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(16): 2452-2468. doi: 10.3748/wjg. v29. i16.2452.
- [5] Lau HC, Zhang X, Ji F, et al. Lactobacillus acidophilus suppresses non-alcoholic fatty liver disease-associated hepatocellular carcinoma through producing valeric acid[J]. *EBioMedicine*, 2024, 100:104952. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104952.
- [6] Afzal S, Zhou X, Or K, et al. Identification of Nrf2 activators from the roots of *Valeriana officinalis*[J]. *Planta Med*, 2023, 89(1): 30-45. doi:10.1055/a-1887-2016.
- [7] Spodzieja M, Kuncewicz K, Sieradzan A, et al. Disulfide-linked peptides for blocking BTLA/HVEM binding[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2):636. doi:10.3390/ijms21020636.
- [8] Jin CY, Su N, Hu CB, et al. Regulatory role of BTLA and HVEM checkpoint inhibitors in T cell activation in a perciform fish *Larimichthys crocea*[J]. *Dev Comp Immunol*, 2022, 128: 104312. doi:10.1016/j.dci.2021.104312.
- [9] Shi F, Li Y, Han R, et al. Valerian and valeric acid inhibit growth of breast cancer cells possibly by mediating epigenetic modifications[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):2519. doi:10.1038/s41598-021-81620-x.
- [10] Small A, Cole S, Wang JJ, et al. Attenuation of the BTLA/HVEM regulatory network in the circulation in primary sjögren's syndrome[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(3): 535. doi: 10.3390/jcm11030535.
- [11] Kuncewicz K, Battin C, Sieradzan A, et al. Fragments of gD protein as inhibitors of BTLA/HVEM complex formation-design, synthesis, and cellular studies[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22):8876. doi:10.3390/ijms21228876.
- [12] Wu L, Jin Y, Zhao X, et al. Tumor aerobic glycolysis confers immune evasion through modulating sensitivity to T cell-mediated bystander killing via TNF- $\alpha$ [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(9): 1580-1596. doi:10.1016/j.cmet.2023.07.001.
- [13] Tiegs G, Horst AK. TNF in the liver: targeting a central player in inflammation[J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(4):445-459. doi: 10.1007/s00281-022-00910-2.
- [14] Qu Y, Wang X, Bai S, et al. The effects of TNF- $\alpha$ /TNFR2 in regulatory T cells on the microenvironment and progression of gastric cancer[J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(8): 1373-1391. doi: 10.1002/ijc.33873.
- [15] Liu C, Qian X, Yu C, et al. Inhibition of ATM promotes PD-L1 expression by activating JNK/c-Jun/TNF- $\alpha$  signaling axis in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2024, 586: 216642. doi: 10.1016/j.canlet.2024.216642.
- [16] Dickey EM, Bianchi A, Amirian H, et al. Transmembrane TNF-TNFR2 signaling as a critical immunoregulatory node in pancreatic cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2024, 13(1): 2326694. doi: 10.1080/2162402X.2024.2326694.
- [17] Maniyar RR, Chakraborty S, Jarboe T, et al. Interacting genetic lesions of melanoma in the tumor microenvironment: defining a viable therapy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1350: 123-143. doi: 10.1007/978-3-030-83282-7\_6.
- [18] Chakraborty S, Carnazza M, Jarboe T, et al. Disruption of cell-cell communication in anaplastic thyroid cancer as an immunotherapeutic opportunity[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1350:

- 33–66. doi:10.1007/978-3-030-83282-7\_2.
- [19] Qi D, Lu M, Xu P, et al. Transcription factor ETV4 promotes the development of hepatocellular carcinoma by driving hepatic TNF- $\alpha$  signaling[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2023, 43(12): 1354–1372. doi:10.1002/cac2.12482.
- [20] Hao Y, Xie F, He J, et al. PLA inhibits TNF- $\alpha$ -induced PANoptosis of prostate cancer cells through metabolic reprogramming[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2024, 169: 106554. doi: 10.1016/j.biocel.2024.106554.
- [21] Martínez-López MF, de Almeida CR, Fontes M, et al. Macrophages directly kill bladder cancer cells through TNF signaling as an early response to BCG therapy[J]. *Dis Model Mech*, 2024, 17(8): dmm050693. doi:10.1242/dmm.050693.
- [22] Müller D. Targeting co-stimulatory receptors of the TNF superfamily for cancer immunotherapy[J]. *BioDrugs*, 2023, 37(1): 21–33. doi:10.1007/s40259-022-00573-3.
- [23] Bakshi HA, Quinn GA, Nasef MM, et al. Crocin inhibits angiogenesis and metastasis in colon cancer via TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/VEGF pathways[J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1502. doi: 10.3390/cells11091502.
- [24] Croft M, Salek-Ardakani S, Ware CF. Targeting the TNF and TNFR superfamilies in autoimmune disease and cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(12):939–961. doi:10.1038/s41573-024-01053-9.
- [25] Ning Z, Liu K, Xiong H. Roles of BTLA in immunity and immune disorders[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 654960. doi: 10.3389/fimmu.2021.654960.
- [26] Lee JB, Ha SJ, Kim HR. Clinical insights into novel immune checkpoint inhibitors[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 681320. doi: 10.3389/fphar.2021.681320.
- [27] Nie K, Zheng Z, Wen Y, et al. Construction and validation of a TP53-associated immune prognostic model for gastric cancer[J]. *Genomics*, 2020, 112(6): 4788–4795. doi: 10.1016/j.ygeno.2020.08.026.
- [28] Adinolfi S, Patinen T, Jawahar Deen A, et al. The KEAP1-NRF2 pathway: targets for therapy and role in cancer[J]. *Redox Biol*, 2023, 63:102726. doi:10.1016/j.redox.2023.102726.
- [29] Cirone M, D'Orazi G. NRF2 in cancer: cross-talk with oncogenic pathways and involvement in gammaherpesvirus-driven carcinogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 595. doi: 10.3390/ijms24010595.
- [30] Weiss-Sadan T, Ge M, Hayashi M, et al. NRF2 activation induces NADH-reductive stress, providing a metabolic vulnerability in lung cancer[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(3): 487–503. doi: 10.1016/j.cmet.2023.01.012.
- [31] Singh PG, Gopenath TS, Basalingappa KM, et al. Understanding the role of NRF2 signalling in cancer[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2022, 23(10):672–683. doi:10.2174/1389203723666220914120325.

( 本文编辑 熊杨 )

本文引用格式:尚卿,王静,王小磊. 缬草酸通过激活Nrf2通路抑制胃癌生长及炎症反应的实验研究[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(4):719–726. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250092

Cite this article as: Shang Q, Wang J, Wang XL. Valeric acid inhibits gastric cancer growth and inflammatory response by activating the nrf2 pathway: an experimental study[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(4): 719–726. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250092