

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.10.005

· 基础研究 ·

梓醇通过 FOXO3-FOXM1 轴调控乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖与凋亡

张腾, 孙守毅, 侯海涛, 李书恒(滕州市中心人民医院 甲状腺乳腺外科, 山东 滕州 277500)

[摘要] **目的:** 探讨中药地黄提取物梓醇(Cat)对乳腺癌MCF-7细胞增殖与凋亡,以及裸鼠移植瘤生长的影响及其机制。**方法:** 以不同质量浓度(0、5、25、50、100、200 $\mu\text{g/mL}$) Cat处理人乳腺癌MCF-7细胞,用MTT法筛选Cat给药浓度。将MCF-7细胞分为空白对照组、Cat低剂量组、Cat中剂量组、Cat高剂量组、Cat+sh-NC组和Cat+sh-FOXO3组,采用Edu细胞增殖实验、平板克隆实验、流式细胞术分别检测各组细胞的增殖与克隆形成能力、凋亡率和细胞周期, WB法检测各组细胞中FOXO3、FOXM1、caspase-3和caspase-8蛋白表达。构建乳腺癌MCF-7细胞裸鼠移植瘤模型,观察Cat对移植瘤生长的影响, WB法检测移植瘤组织中FOXO3和FOXM1蛋白表达。**结果:** Cat低(50 $\mu\text{g/mL}$)、中(100 $\mu\text{g/mL}$)、高(200 $\mu\text{g/mL}$)剂量处理的MCF-7细胞的增殖能力均显著下降(均 $P<0.05$)。与空白对照组比较, Cat低、中、高剂量组Edu阳性细胞率、克隆形成数、S期与G2/M期细胞比例及FOXO3蛋白表达均显著降低(均 $P<0.05$) , 细胞凋亡率、G0/G1期细胞比例及FOXM1、caspase-3、caspase-8蛋白表达均显著升高(均 $P<0.05$) ; 与Cat+sh-NC组比较, Cat+sh-FOXO3组Edu阳性细胞率、克隆形成数、S期与G2/M期细胞比例及FOXO3蛋白表达均显著升高(均 $P<0.05$) , 细胞凋亡率、G0/G1期细胞比例及FOXM1、caspase-3和caspase-8蛋白表达均显著下降(均 $P<0.05$)。Cat组MCF-7细胞裸鼠移植瘤体积、质量和FOXO3蛋白表达均显著降低(均 $P<0.05$) , FOXM1的蛋白表达显著升高($P<0.05$)。**结论:** Cat抑制乳腺癌MCF-7细胞增殖并促进凋亡,在体内抑制裸鼠移植瘤的生长,其机制可能与上调FOXO3、下调FOXM1的表达有关。

[关键词] 梓醇;叉头框蛋白O3;叉头框蛋白M1;乳腺癌;MCF-7细胞;增殖;凋亡

[中图分类号] R737.9; R730.2; R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)10-0881-06

Catalpol regulates the proliferation and apoptosis of breast cancer MCF-7 cells through the FOXO3-FOXM1 signal axis

ZHANG Teng, SUN Shouyi, HOU Haitao, LI Shuheng (Department of Thyroid and Breast Surgery, Tengzhou Central People's Hospital, Tengzhou 277500, Shandong, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects and the mechanisms of catalpol (Cat) , a herbal extract from rehmannia glutinosa, on the proliferation and apoptosis of MCF-7 cells and the growth of transplanted tumors in nude mice. **Methods:** Human breast cancer MCF-7 cells were treated *in vitro* with Cat of different mass concentrations (0, 5, 25, 50, 100, 200 $\mu\text{g/mL}$), and the concentration of Cat was screened by MTT method. MCF-7 cells were divided into blank control group, Cat low-dose group, Cat medium-dose group, Cat high-dose group, Cat+sh-NC group and Cat+sh-FOXO3 group. Edu cell proliferation assay, plate cloning assay and flow cytometry were used to detect cell proliferation and clonogenic abilities, the apoptosis rate and the cell cycle in each group, respectively. The protein expressions of FOXO3, FOXM1, caspase-3 and caspase-8 in cells of each group were detected by WB. A nude mouse transplant model of breast cancer MCF-7 cells was constructed to observe the effects of Cat on the growth of transplanted tumors. The protein expressions of FOXO3 and FOXM1 in transplanted tumor tissues were detected by WB. **Results:** The proliferation abilities of MCF-7 cells treated with low (50 $\mu\text{g/mL}$), medium (100 $\mu\text{g/mL}$) and high (200 $\mu\text{g/mL}$) Cat doses decreased significantly (all $P<0.05$). Compared with blank control group, the Edu positive cell rate, the number of clones formed, S phase and G2/M phase cell ratio and FOXO3 protein expression in Cat low, medium and high dose groups decreased significantly (all $P<0.05$). The apoptosis rate, G0/G1 phase cell ratio and the protein expressions of FOXM1, caspase-3 and caspase-8 increased significantly (all $P<0.05$). Compared with those of Cat+sh-NC group, the Edu positive cell rate, the colony formation number, S phase to G2/M phase cell ratio and FOXO3 protein expression of Cat+sh-FOXO3 group increased significantly (all $P<0.05$). The apoptosis rate, G0/G1 phase cell ratio and the protein expressions of FOXM1, caspase-3 and caspase-8 decreased significantly (all $P<0.05$). In Cat group, the volume and weight of nude mouse transplant MCF-7 cell tumors and the protein expression of FOXO3 decreased significantly (all $P<0.05$), while the protein

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划(No. 2016WS0627)

[作者简介] 张腾(1990—),男,硕士,主治医师,主要从事乳腺及甲状腺肿瘤的研究, E-mail: 19akomt7@163.com

[通信作者] 李书恒, E-mail: pianhunf872@163.com

expression of FOXM1 increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** Cat inhibits the proliferation and promotes the apoptosis of breast cancer MCF-7 cells and inhibits the growth of transplanted tumors in nude mice. The mechanisms may be related to the upregulation of FOXO3 expression and the downregulation of FOXM1 expression.

[Key words] catalpol (Cat); fork head box O3 (FOXO3); fork head box M1 (FOXM1); breast cancer; MCF-7 cell; proliferation; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(10): 881-886. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.10.005]

乳腺癌为女性常见的癌症,2020年全球病例数高达230万^[1]。肿瘤未发生转移时,可采用乳腺肿瘤切除术或乳腺切除术治疗;当怀疑有淋巴结转移时,可进行前哨淋巴结活检和放疗、化疗、免疫治疗等联合治疗方式,虽然收到一定效果,但在解决肿瘤细胞增殖快、易扩散、易耐药等方面依然面临瓶颈^[2]。梓醇(catalpol, Cat)是一种从中药地黄中提取的环烯醚萜苷化合物,已经在多种肿瘤中表现出抗肿瘤活性,其可通过线粒体凋亡途径诱导癌细胞凋亡并调控蛋白质翻译后修饰,在体内外抑制乳腺癌的进展,为治疗乳腺癌的候选药物^[3]。研究结果^[4]发现,叉头框蛋白O3(forkhead box protein O3, FOXO3)和叉头框蛋白M1(forkhead box protein M1, FOXM1)参与肿瘤靶向药物作用通路相关基因的调控,对干细胞更新、DNA修复、细胞有丝分裂等具有重要意义。然而, Cat能否通过FOXO3-FOXM1信号轴调控乳腺癌MCF-7细胞的增殖与凋亡尚未明了。本研究旨在探究Cat对乳腺癌细胞增殖与凋亡和裸鼠移植瘤体内生长的影响及其机制,为乳腺癌的治疗提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 细胞、主要试剂

人乳腺癌MCF-7细胞(SNL-060)购自尚恩生物科技有限公司。BALB/c-nu雄性裸鼠购自北京维通利华公司[实验动物合格证号:SCXK(京)-2022-0004]。

Cat(DZ0005)购自德思特生物技术有限公司,病毒助感染试剂(FH880807)购自维真生物科技有限公司,转染试剂盒(XTG360-RO)购自上海Merck公司,FOXO3(ab265069)、FOXM1(ab207298)、caspase-3(ab32351)、caspase-8(ab108333)和Edu染色试剂盒(ab219801)均购自美国Abcam公司,细胞周期与细胞凋亡检测试剂盒(40301ES60)购自翌圣生物科技有限公司,HRP标记的山羊抗人IgG二抗(A0201)、山羊抗兔IgG二抗(A0208)购自碧云天生物技术有限公司。

1.2 MTT法检测不同质量浓度Cat对MCF-7细胞增殖能力的影响

取对数生长期MCF-7细胞,在含不同质量浓度(0、5、25、50、100、200 $\mu\text{g/mL}$) Cat的培养基中培养24、48、72 h^[5],并设立阴性对照组,每孔细胞加入100 μL MTT (0.5 mg/L),无菌培养4 h,每孔再加入100 μL 甲臞溶液反应4 h后,酶标仪在波长490 nm处检测各孔细胞的

光密度(D)值,并计算细胞的增殖率及 IC_{50} 。

1.3 细胞分组及重组慢病毒感染

将对数生长期MCF-7细胞分为5组:空白对照组、Cat低剂量组、Cat中剂量组、Cat高剂量组、Cat+sh-NC组、Cat+sh-FOXO3组。Cat低、中、高剂量组细胞分别用50、100、200 $\mu\text{g/mL}$ Cat处理48 h; Cat+sh-NC、Cat+sh-FOXO3组细胞分别用sh-NC、sh-FOXO3慢病毒感染48 h,再用200 $\mu\text{g/mL}$ Cat处理48 h;空白对照组为未经处理的细胞,每组设6个复孔。使用流式细胞仪检测转染效率,以未转染的细胞作为阴性对照,证明转染成功后进行后续实验。

1.4 Edu增殖实验检测MCF-7细胞的增殖能力

取转染后各组MCF-7细胞,将 1×10^5 个细胞/孔接种至6孔板,设置6个复孔,加入50 $\mu\text{mol/L}$ Edu工作液标记细胞,经固定、洗涤后加入0.3% Triton X-100和DAPI染液染色15 min,荧光显微镜下统计Edu阳性细胞比例即细胞增殖活力。

1.5 平板克隆实验检测MCF-7细胞的克隆形成能力

取转染后各组MCF-7细胞,以 4×10^2 个细胞/孔接种至24孔板,轻摇细胞,无菌条件下培养2~3周,中间每隔3 d换液1次,清洗后,加入纯甲醇溶液固定细胞15 min,吉姆萨染液染色20 min,光学显微镜下($\times 40$)观察,计数培养板内细胞克隆形成数。

1.6 流式细胞术检测MCF-7细胞凋亡率和细胞周期

细胞凋亡检测:取转染后各组MCF-7细胞,调整细胞密度为 1×10^5 个/mL,取100 μL 细胞悬液加至流式管,在Annexin V-FITC/PI溶液中反应15 min,加入结合缓冲液静置1 h,流式细胞仪检测细胞凋亡情况,统计早期凋亡和晚期凋亡细胞的占比之和作为细胞凋亡率。

细胞周期检测:取各组MCF-7细胞,离心后收集细胞,使用70%乙醇固定20 h,洗涤后转至流式管,再加入0.5 mL PI染液染色30 min,流式细胞仪分析细胞周期分布情况。

1.7 WB法检测MCF-7细胞FOXO3、FOXM1、caspase-3和caspase-8蛋白的表达

取各组对数生长期MCF-7细胞,用裂解液裂解细胞,BCA法测定细胞蛋白质浓度,取等量样品进行SDS-PAGE,将蛋白质泳带转至PVDF膜,5%脱脂奶粉中室温下封闭2 h。依据各抗体试剂使用说明,加入稀释比例均为1:1 000的FOXO3、FOXM1、

caspase-3、caspase-8 和 GAPDH 一抗,4℃反应过夜。清洗后,在HRP标记的二抗(稀释比例为1:2 000)室温下反应1 h,ECL曝光、显影,以GAPDH为内参照,用Image J软件分析蛋白质条带的灰度值。

1.8 MCF-7细胞裸鼠移植瘤模型的构建及观察Cat对移植瘤生长的影响

取对数生长期的MCF-7细胞,制成密度为 5×10^7 个/mL的悬浮细胞,用无菌注射器吸取悬浮细胞皮下注射至BALB/c-nu裸鼠右腋部皮下(200 μ L/只),送回原环境继续饲养^[6]。1周后,将移植瘤模型裸鼠随机分为Cat组和对照组(6只/组)。Cat组给予20 mg/(kg·d)Cat^[7]灌胃,对照组给予等体积的生理盐水灌胃,连续给药4周。期间每周测量一次移植瘤体积。4周后处死裸鼠,剥离皮下移植瘤,测量其体积并称质量。WB法检测移植瘤组织中FOXO3和FOX M1蛋白的表达水平,方法同1.7。

1.9 统计学处理

MTT、Edu、平板克隆、流式细胞术、WB等实验均独立重复6次。采用GraphPad Prism 8.0.2软件分析实验数据。呈正态分布的计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间差异比较采用单因素方差分析,组间两两比较使用LSD-*t*检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同质量浓度Cat对MCF-7细胞增殖的影响

MTT法检测结果(表1)显示,与0 μ g/mL组比较,50、100、200 μ g/mL Cat组MCF-7细胞增殖率均显著下降(均 $P<0.05$),其抑制作用呈明显的浓度梯度依赖性;用低、中、高剂量Cat处理24、48、72 h后,三组细胞的IC₅₀值分别为(235.20 \pm 27.08)、(196.51 \pm 20.41)、(153.92 \pm 17.24) μ g/mL。因此,选用50、100、200 μ g/mL三种剂量的Cat处理MCF-7细胞,进行后续实验。

表1 不同质量浓度Cat对乳腺癌MCF-7细胞增殖的影响			
Cat/(μ g·mL)	细胞增殖率/%		
	24 h	48 h	72 h
0	98.02 \pm 1.09	96.84 \pm 2.12	95.34 \pm 3.05
5	96.83 \pm 3.10	94.33 \pm 4.63	93.88 \pm 6.10
25	92.80 \pm 8.11	90.69 \pm 8.74	88.27 \pm 8.14
50	84.78 \pm 6.09*	81.52 \pm 6.15*	78.91 \pm 6.25*
100	71.66 \pm 6.08*	66.31 \pm 6.05*	60.62 \pm 6.32*
200	54.48 \pm 6.26*	49.54 \pm 4.12*	42.86 \pm 5.77*
<i>F</i>	53.312	63.950	70.102
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

与0 μ g/mL组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 Cat可显著抑制MCF-7细胞增殖及克隆形成能力

Edu实验结果(图1A)显示,与空白对照组比较,Cat低、中、高剂量组Edu染色细胞阳性率均显著下降(均 $P<0.05$),呈明显的剂量依赖性下降;与Cat+sh-NC组比较,Cat+sh-FOXO3组Edu染色阳性细胞率显著升高($P<0.05$)。

平板克隆实验结果(图1B)显示,与空白对照组比较,Cat低、中、高剂量组MCF-7细胞克隆形成数呈浓度梯度依赖性下降(均 $P<0.05$);与Cat+sh-NC组比较,Cat+sh-FOXO3组细胞克隆形成数显著升高($P<0.05$)。

实验结果表明,低、中、高剂量Cat均显著抑制MCF-7细胞增殖及克隆形成能力,而同时敲低FOXO3后,MCF-7细胞增殖及克隆形成能力则逆转而升高。

2.3 Cat可显著促进MCF-7细胞凋亡

流式细胞术检测结果(图2)显示,与空白对照组比较,Cat低、中、高剂量组MCF-7细胞凋亡率呈明显的浓度梯度依赖性升高(均 $P<0.05$);与Cat+sh-NC组比较,Cat+sh-FOXO3组MCF-7细胞凋亡率显著降低($P<0.05$)。结果表明,低、中、高剂量Cat均显著提高MCF-7细胞凋亡率,如在Cat作用的同时敲低FOXO3,MCF-7细胞凋亡率则逆转而下降。

2.4 Cat可将MFC-7细胞阻滞在G0/G1期

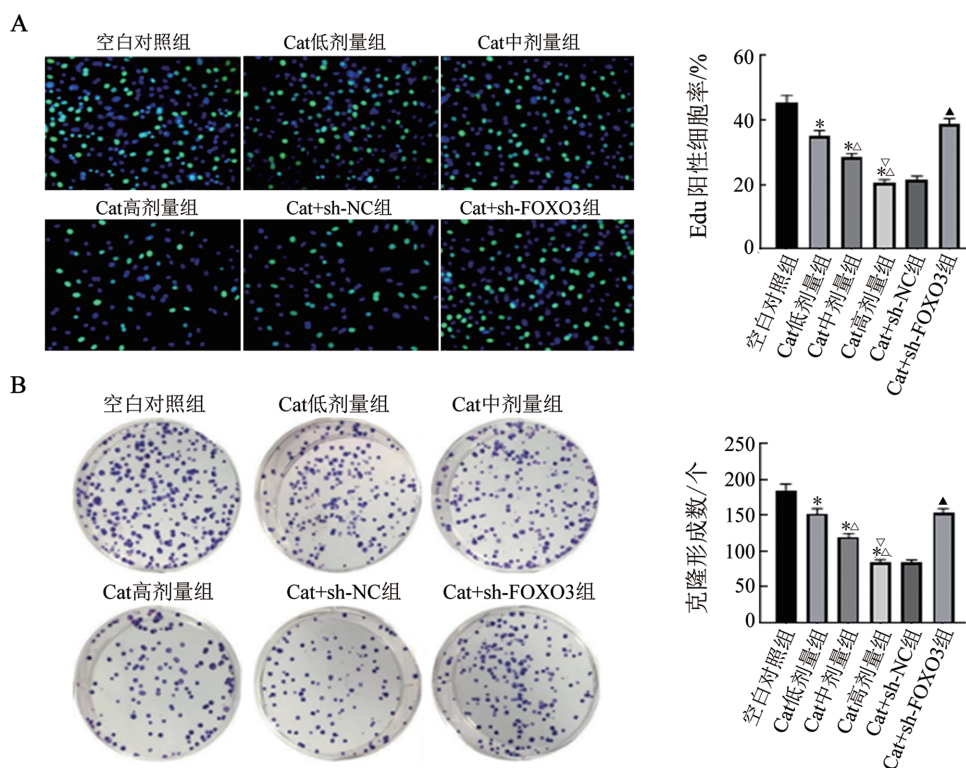
流式细胞术检测结果(图3)显示,与空白对照组比较,Cat低、中、高剂量组G0/G1期细胞比例显著升高,S期、G2/M期细胞比例显著降低,且呈剂量依赖性(均 $P<0.05$);与Cat+sh-NC组比较,Cat+sh-FOXO3组G0/G1期细胞比例显著降低,S期、G2/M期细胞比例显著升高(均 $P<0.05$)。结果表明,低、中、高剂量Cat可将MCF-7细胞阻滞在G0/G1期,如同时敲低FOXO3后,MCF-7细胞G0/G1期逆转使阻滞减少。

2.5 Cat对MCF-7细胞FOXO3、FOX M1、caspase-3、caspase-8蛋白表达的影响

WB实验结果(图4)显示,与空白对照组比较,Cat低、中、高剂量组MCF-7细胞中FOXO3、caspase-3和caspase-8蛋白表达升高,FOX M1蛋白表达降低(均 $P<0.05$);与Cat+sh-NC组比较,Cat+sh-FOXO3组细胞中FOXO3、caspase-3和caspase-8蛋白表达降低,FOX M1蛋白表达升高(均 $P<0.05$)。

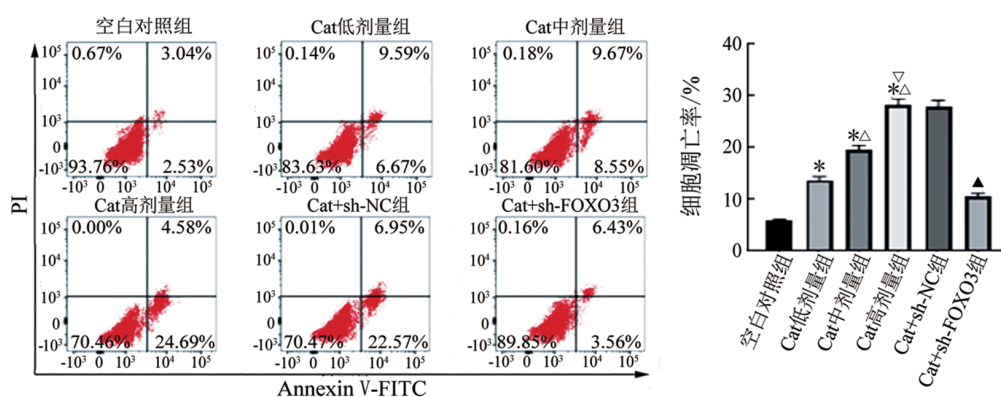
2.6 Cat可显著抑制MCF-7细胞裸鼠移植瘤的生长

成功建立乳腺癌MCF-7细胞裸鼠移植瘤模型。与对照组比较,Cat组裸鼠移植瘤体积和质量均显著减小(图5A,均 $P<0.05$)。WB法检测结果(图5B)显示,Cat组裸鼠移植瘤组织中FOXO3蛋白表达显著升高,FOX M1蛋白表达显著降低(均 $P<0.05$)。实验结果表明,Cat(20 mg/kg)可显著抑制MCF-7细胞裸鼠移植瘤的体内生长。



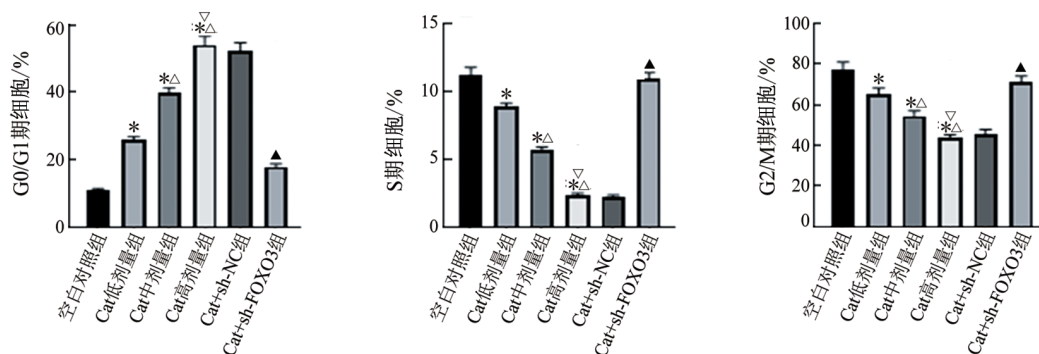
A: Edu cell proliferation assay detection of the proliferation ability of each group cells ($\times 100$); B: Plate clone formation assay detection of the clone formation ability of each group cells (crystal violet staining, $\times 40$). Compared with blank control group, * $P < 0.05$; compared with Cat low dose group, $\Delta P < 0.05$; compared with Cat medium dose group, $\nabla P < 0.05$; compared with Cat+sh-NC group, $\blacktriangle P < 0.05$.

图1 Cat及敲低FOXO3对MFC-7细胞增殖及克隆形成能力的影响



与空白对照组比较, * $P < 0.05$; 与Cat低剂量组比较, $\Delta P < 0.05$; 与Cat中剂量组比较, $\nabla P < 0.05$; 与Cat+sh-NC组比较, $\blacktriangle P < 0.05$.

图2 流式细胞术检测Cat及敲低FOXO3对MFC-7细胞凋亡的影响



与空白对照组比较, * $P < 0.05$; 与Cat低剂量组比较, $\Delta P < 0.05$; 与Cat中剂量组比较, $\nabla P < 0.05$; 与Cat+sh-NC组比较, $\blacktriangle P < 0.05$.

图3 流式细胞术检测Cat及敲低FOXO3对MFC-7细胞细胞周期的影响

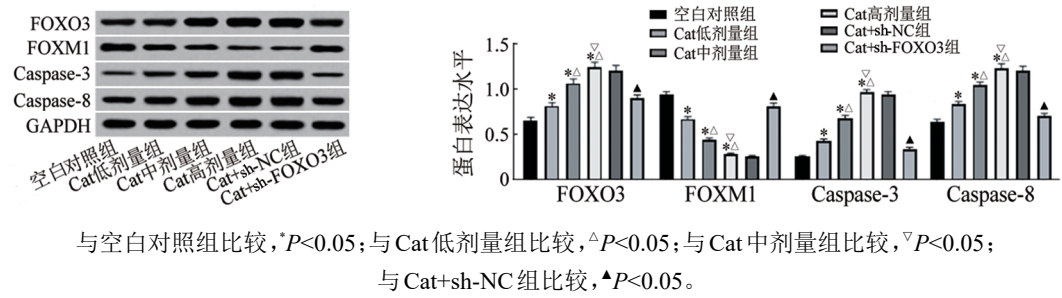


图4 WB法检测 Cat 及敲低 FOXO3 对 MFC-7 细胞中 FOXO3、caspase-3、caspase-8 和 FOXM1 蛋白表达的影响

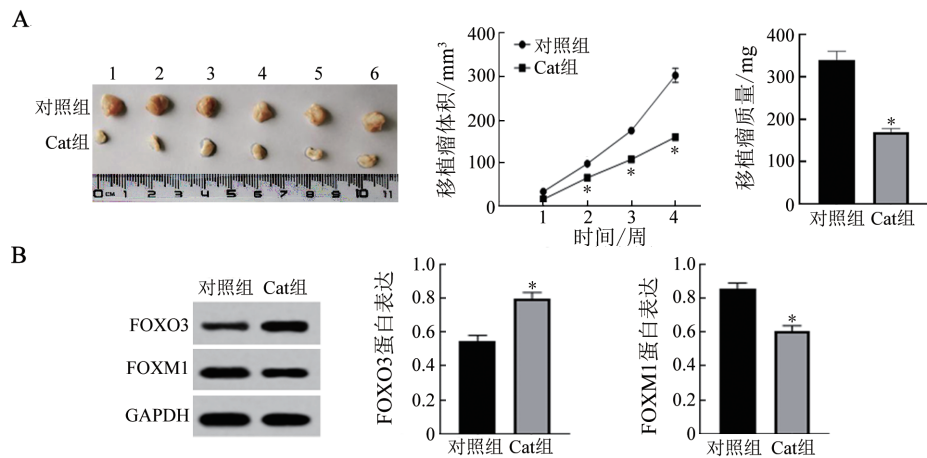


图5 Cat 对 MCF-7 细胞裸鼠移植瘤生长的影响

3 讨论

乳腺癌易发生远处转移,癌细胞大范围扩散可能累及骨组织和内脏器官,严重者将造成死亡^[8-9]。尽管乳腺癌的诊疗手段不断革新,但其病死率依然位居女性恶性肿瘤的第二位,且目前尚未找到安全、可靠、有效的治疗方法^[10],因此,探寻靶向治疗乳腺癌的药物任重道远。

研究结果^[11]证实,Cat 具有保护神经、抑制糖尿病肾病足细胞损伤和颈动脉内膜增生、抑制骨质流失、抗氧化、抗炎、改善肾小球内皮细胞功能、抗抑郁等生理活性。此外,有研究^[12]还证实了 Cat 的抗肿瘤作用,Cat 可显著抑制多种类型肿瘤细胞增殖并加速癌细胞凋亡。以 Cat 为主要成分的中成药可以通过改善肿瘤微环境、调节肿瘤细胞上皮间质转化过程,抑制乳腺癌细胞的增殖和转移^[13]。本研究探讨 Cat 对乳腺癌的作用及其机制,不同剂量的 Cat 均显著降低了乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和克隆形成能力,并促进细胞凋亡,表明 Cat 能够抑制乳腺癌的进展。

细胞分裂在肿瘤进展中起着至关重要的作用,其中有丝分裂期间细胞增殖和染色体分离是细胞周期中的核心事件^[14]。细胞周期与乳腺癌细胞的增殖与分化密切相关^[15]。谭艳芳等^[16]研究发现,中药抑制

肿瘤细胞增殖的主要途径是诱发肿瘤细胞细胞周期阻滞,促进肿瘤细胞凋亡。本研究结果发现,Cat 能够降低乳腺癌 MCF-7 细胞 S 期、G2/M 期细胞比例,增加 G0/G1 期细胞比例,说明 Cat 可以抑制乳腺癌细胞的增殖。此外,本研究还检测了各组 MCF-7 细胞中 caspase-3、caspase-8 蛋白的表达水平。Caspase-3 是细胞凋亡过程中最主要的终末剪切酶,被称为细胞凋亡的“执行者”,caspase-8 是细胞凋亡的“起始者”,caspase-3 和 caspase-8 的激活都可以诱导细胞凋亡^[17]。本研究中,Cat 处理后 MCF-7 细胞上调了 caspase-3 和 caspase-8 蛋白表达水平,其可能激活细胞凋亡进程,这也与前述细胞凋亡率升高一致,但作用机制尚未明了。

FOXO3、FOXM1 都属于转录因子,也是药物转运蛋白上游调节因子,在细胞存活、增殖、分化、衰老及调控细胞周期过程中起重要作用。已有研究^[18]证实,FOXO3 可以直接使 FOXM1 失活,并通过竞争靶基因来拮抗 FOXM1 的功能。SAAVEDRA-GARCÍA 等^[19]提出,FOX 蛋白负责机体发育过程中的各种转录程序,FOXO3-FOX M1 信号轴与肿瘤的发生与进展相关。本研究结果提示,Cat 可以使乳腺癌 MCF-7 细胞 FOXO3 表达水平升高、FOX M1 表达水平降低,在乳腺癌 MCF-7 细胞裸鼠移植瘤模型中也收到同样效

果,其能显著抑制移植瘤的生长,推测 Cat 对 MCF-7 细胞和移植瘤裸鼠的影响可能与调控 FOXO3-FOX M1 轴有关。MCF-7 细胞感染 Cat+sh-FOXO3 慢病毒后与 Cat 合用,Cat 对肿瘤细胞增殖的抑制作用消失,充分验证了 Cat 的治疗作用是通过调控 FOXO3-FOX M1 轴实现的。

综上所述,Cat 抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖并促进凋亡与上调 FOXO3 表达、下调 FOX M1 表达有关。然而,本研究存在不足之处,未对比 Cat 与临床常用抗癌药物的作用效果,下一步实验将设置经典抗乳腺癌药物为阳性对照及联合处理组,观察和比较治疗效果,尝试发掘更多的抗肿瘤治疗药物。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] TRAYES K P, COKENAKES S E H. Breast cancer treatment[J]. Am Fam Physician, 2021, 104(2): 171-178.
- [3] LIU J R, DU J K, LI Y H, *et al.* Catalpol induces apoptosis in breast cancer *in vitro* and *in vivo*: involvement of mitochondria apoptosis pathway and post-translational modifications[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2022, 454: 116215[2023-06-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36067808/>. DOI: 10.1016/j.taap.2022.116215.
- [4] YAO S, FAN L Y, LAM E W. The FOXO3-FOX M1 axis: a key cancer drug target and a modulator of cancer drug resistance[J]. Semin Cancer Biol, 2018, 50: 77-89. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.11.018.
- [5] 张勇, 孙丹, 黄三秀, 等. 梓醇通过调控 miR-200 表达抑制卵巢癌细胞的增殖和促进其凋亡[J]. 西部医学, 2019, 31(1): 19-23. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2019.01.005.
- [6] 高懿秋, 朱珂慧, 徐莹璨, 等. 聚合人脐带血红蛋白氧载体增强乳腺癌裸鼠皮下移植瘤化疗敏感性的初步研究[J]. 中国输血杂志, 2022, 35(5): 475-479. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2022.05.001.
- [7] 马林伟, 戴小丽, 吴红雁, 等. 梓醇通过调控肿瘤血管生成及能量代谢抑制肝癌生长[J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36(11): 1026-1032. DOI: 10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2019.11.010.
- [8] 陈嗣双. 乳腺癌患者的临床病理特征、预后的差异及其影响因素[J]. 重庆医学, 2022, 51(S01): 202-204.
- [9] 姚嘉, 李冠乔, 杨时平, 等. mi R-32-5p 通过靶向 Dickkopf 相关蛋白 3 的表达调控乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的生物学行为[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(12): 1186-1193. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.12.006.
- [10] 杨慧欣, 钱莹莹, 黄旭, 等. 抗 HER2 乳腺癌 ADC 药物研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(2): 500-506. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.02.064.
- [11] 张月月, 王君明, 巫晓慧. 基于以梓醇为主要成分的地黄环烯醚萜苷生物活性研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(12): 75-77.
- [12] BHATTAMISRA S K, YAP K H, RAO V, *et al.* Multiple biological effects of an iridoid glucoside, catalpol and its underlying molecular mechanisms[J/OL]. Biomolecules, 2019, 10(1): 32[2023-06-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7023090/>. DOI: 10.3390/biom10010032.
- [13] JIANG H J, LI M M, DU K Q, *et al.* Traditional Chinese Medicine for adjuvant treatment of breast cancer: Taohong Siwu Decoction[J/OL]. Chin Med, 2021, 16(1): 129[2023-06-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8638166/>. DOI: 10.1186/s13020-021-00539-7.
- [14] JAMASBI E, HAMELIAN M, HOSSAIN M, *et al.* The cell cycle, cancer development and therapy[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49: 10875-10883. DOI: 10.1007/s11033-022-07788-1.
- [15] 张惠娟, 黄大元, 谭敦勇. 野菊花总黄酮对乳腺癌细胞增殖、凋亡、转移、侵袭及细胞周期的影响[J]. 中药材, 2021, 44(12): 2908-2914. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2021.12.032.
- [16] 谭艳芳, 张艳冰, 万红霞, 等. 黄芪总皂苷调控 LKB1/AMPK 信号通路对人乳腺癌细胞增殖、凋亡、周期的影响及机制[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(2): 388-391. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.02.036.
- [17] 李雨颖, 邵喜英, 金莉婷, 等. 川楝素通过 Fas/FasL 信号通路诱导人卵巢癌细胞凋亡[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(9): 1089-1094. DOI: 10.7661/j.cjbm.20190729.089.
- [18] GHOSH S, SINGH R, VANWINKLE Z M, *et al.* Microbial metabolite restricts 5-fluorouracil-resistant colonic tumor progression by sensitizing drug transporters via regulation of FOXO3/FOX M1 axis [J/OL]. Theranostics, 2022, 12(12): 5574-5595[2023-06-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9330515/>. DOI: 10.7150/thno.70754.
- [19] SAAVEDRA-GARCÍA P, NICHOLS K, MAHMUD Z, *et al.* Unravelling the role of fatty acid metabolism in cancer through the FOXO3-FOX M1 axis[J]. Mol Cell Endocrinol, 2018, 462(Pt B): 82-92. DOI: 10.1016/j.mce.2017.01.012.

[收稿日期] 2023-06-29

[修回日期] 2023-08-24

[本文编辑] 党瑞山, 沈志超