β,*β*-二甲基丙烯酰阿卡宁通过抑制SCD1/Nrf2信号通路诱导人胃癌细胞铁死亡

王柱国[1,2], 赵晴晴[1,2], 王　飞[1,2], 魏雪娇[1,2], 邱新宇[1,2],
张若欣[1,2], 高雨凤[1,2], 胡仲冬[2*]

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029; 2. 北京中医药大学, 北京中医药研究院, 中药现代研究中心, 北京 100029)

摘要: 胃癌是全球发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤之一, 开发新的胃癌治疗药物具有重要意义。*β*,*β*-二甲基丙烯酰阿卡宁 (*β*,*β*-dimethylacrylalkannin, *β*,*β*-DAL) 作为中药紫草中的一种天然产物, 其抗胃癌作用研究尚未报道。本研究旨在探究*β*,*β*-DAL体外抗胃癌活性及其作用机制。借助CCK-8法、集落形成实验以及EdU染色法发现, *β*,*β*-DAL能够抑制人胃癌AGS和HGC-27细胞的体外增殖能力, 48 h的IC_{50}值分别约为0.28和0.15 μmol·L^{-1}。转录组测序数据分析结果提示*β*,*β*-DAL抗胃癌作用与铁死亡调控相关。流式细胞术实验结果显示, *β*,*β*-DAL能够上调人胃癌AGS和HGC-27细胞中ROS水平。此外, *β*,*β*-DAL还能够增加人胃癌AGS和HGC-27细胞中脂质过氧化的水平, 并且铁死亡抑制剂ferrostatin-1能够削弱人胃癌AGS和HGC-27细胞对*β*,*β*-DAL的敏感性。免疫印迹实验结果显示, *β*,*β*-DAL能够下调人胃癌AGS和HGC-27细胞中硬脂酰辅酶A去饱和酶1 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)、核因子E2相关因子2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)的蛋白表达水平, 以及能够抑制SCD1/长链脂酰辅酶A合成酶4 (acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)的蛋白比例。综上所述, *β*,*β*-DAL可能通过上调ROS水平、增加胞内脂质过氧化, 以及抑制SCD1/Nrf2抗氧化通路诱导人胃癌细胞铁死亡, 发挥抗胃癌作用。本研究工作为胃癌治疗提供了一个候选研究药物, 为*β*,*β*-DAL后续抗胃癌深入研究提供了一定的基础。

关键词: *β*,*β*-二甲基丙烯酰阿卡宁; 人胃癌细胞; 增殖; 铁死亡; SCD1/Nrf2信号通路

中图分类号: R966　　**文献标识码**: A　　**文章编号**: 0513-4870(2026)01-0214-08

β,*β*-DAL induces ferroptosis in human gastric cancer cells through inhibiting the SCD1/Nrf2 signaling pathway

WANG Zhu-guo[1,2], ZHAO Qing-qing[1,2], WANG Fei[1,2], WEI Xue-jiao[1,2], QIU Xin-yu[1,2], ZHANG Ruo-xin[1,2], GAO Yu-feng[1,2], HU Zhong-dong[2*]

(*1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China*)

Abstract: Gastric cancer is a leading global malignancy with high incidence and mortality rates, highlighting the urgent need for novel therapeutic agents. As a natural product in the traditional Chinese medicine Arnebiae Radix, the anti-gastric cancer effects of *β*,*β*-dimethylacrylalkannin (*β*,*β*-DAL) have not been reported. This study aimed to evaluate the *in vitro* anti-gastric cancer effects of *β*,*β*-DAL and elucidate its underlying mechanisms. Through CCK-8 assay, colony formation experiment, and EdU staining, we demonstrated that *β*,*β*-DAL significantly

收稿日期: 2025-07-14;　修回日期: 2025-09-08.
基金项目: 北京中医药大学国家级人才精准培育计划 (JZPY202206); 中央高校基本科研业务费专项资金 (2023-JYB-JBQN-051).
*通讯作者 Tel: 86-10-64286180, E-mail: huzhongdong@126.com
DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-0821

suppressed the proliferation of human gastric cancer AGS and HGC-27 cells in a dose-dependent manner, with 48-hour IC_{50} values of approximately 0.28 and 0.15 μmol·L^{-1}, respectively. RNA sequencing analysis indicated that the anti-gastric cancer effect of β,β-DAL is associated with the regulation of ferroptosis. Flow cytometry analysis revealed that β,β-DAL upregulated the ROS levels in AGS and HGC-27 cells. In addition, β,β-DAL increased the level of lipid peroxidation in AGS and HGC-27 cells, and the ferroptosis inhibitor ferrostatin-1 reduced their sensitivity to β,β-DAL. Western blot analysis showed that β,β-DAL downregulated the protein expression of stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) and nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), as well as inhibited the ratio of SCD1 to acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 (ACSL4) in human gastric cancer AGS and HGC-27 cells. In summary, β,β-DAL may exert anti-gastric cancer effects by inducing ferroptosis in human gastric cancer cells through upregulating ROS levels, increasing intracellular lipid peroxidation, and inhibiting the antioxidant SCD1/Nrf2 pathway. This study provides a candidate drug for gastric cancer treatment and lays the groundwork for further research into the anti-gastric cancer effects of β,β-DAL.

Key words: β,β-dimethylacrylalkannin; human gastric cancer cell; proliferation; ferroptosis; SCD1/Nrf2 signaling pathway

胃癌是全球发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤之一, 尤其在亚洲地区, 其发病率和死亡率居高不下[1]。幽门螺旋杆菌、吸烟、高盐饮食等是胃癌的常见致病因素。虽然胃癌治疗 (放疗、化疗、免疫治疗、靶向治疗等) 近年来取得了一定进展, 但存在诸多的局限性, 仍有大量患者在进行一线治疗后出现耐药性, 且仅有40%～60%的患者能够接受后续治疗[2]。因此, 亟需开发低毒高效的抗胃癌药物。

硬脂酰辅酶A去饱和酶1 (stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1) 是一种脂肪酸代谢的重要调节基因[3]。核因子E2相关因子2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 是细胞抗氧化防御系统的关键调节因子, 是铁死亡调控的关键转录因子之一[4]。高表达的SCD1能够通过激活Nrf2抑制细胞铁死亡[5]。现有研究表明, 在多种癌症类型中, SCD1/Nrf2异常表达与患者不良预后相关[6,7]。

中药紫草 *Lithospermum erythrorhizon* Siebold & Zucc.为紫草科紫草属植物, 其以干燥根入药, 具有清热凉血、活血解毒、透疹消斑的功效, 主要被用于治疗烧伤、斑疹和咽喉痛等[8]。研究表明, 紫草具有抗肿瘤作用, 紫草中萘醌类化学成分, 如紫草素、β,β-二甲基丙烯酰阿卡宁 (β,β-DAL) 等显示出良好的抗肿瘤活性[9]。其中, β,β-DAL为紫草在《中国药典》中的含量测定成分, 其抗胃癌作用及机制尚未见报道, 还有待进一步研究。本研究选取人胃癌AGS和HGC-27细胞, 以探究β,β-DAL体外抗胃癌活性, 并初步阐明其分子作用机制, 以期为β,β-DAL后续深入研究提供基础。

材料与方法

药品与试剂 β,β-DAL购买于MCE公司, 纯度大于99%, 用二甲基亚砜溶解得到10 mmol·L^{-1}母液, 于−20 ℃储存待用, 化学结构式如图1; 胎牛血清 (南京诺唯赞生物科技股份有限公司, 批号为F102-01); 抗生素−抗真菌 (100×)、0.25%胰酶、Meilunbio®飞克特超敏ECL发光液、CCK-8试剂盒 (大连美仑生物技术有限公司, 批号分别为MA0345、MA0234、MA0186、MA0218); BeyoClick™ EdU-488细胞增殖检测试剂盒、脂质过氧化检测试剂盒 (BODIPY 581/591 C11)、活性氧检测试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司, 批号分别为C0071S、C0043S、S0034); RNA-Solv Reagent (美国Omega Bio-Tek公司, 批号为L01UM); Nrf2、SCD1、长链脂酰辅酶A合成酶4 (acyl-CoA synthetase long chain family member 4, ACSL4)、β-actin (美国Cell Signaling Technology公司, 批号分别为20733T、2794T、38493T、4967S)。

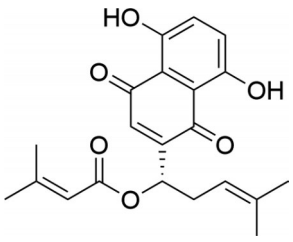


Figure 1 Chemical structure of β,β-dimethylacrylalkannin (β,β-DAL)

细胞培养 人胃癌AGS和HGC-27细胞均购买于中国医学科学院基础医学研究所细胞中心。两株细胞均使用RPMI-1640 (含10%胎牛血清及1%双抗) 的完全培养基于37 ℃、5% CO_2条件下培养。

CCK-8法细胞增殖实验 取对数生长期的人胃癌AGS和HGC-27细胞, 消化制备成单细胞悬液后, 用

相应完全培养基调整成每毫升细胞数为3×10^4个的单细胞悬液。取100 μL上述细胞悬液接种于96孔板各孔中, 置于培养箱中过夜培养使细胞贴壁。用完全培养基将*β*,*β*-DAL母液进行梯度稀释, 配制浓度为0、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 μmol·L^{-1}工作液。取出96孔板后吸弃原培养基, 每孔加入100 μL不同浓度的工作液(每个浓度设置5个复孔)。分别培养24、48或72 h后, 吸弃工作液, 每孔加入100 μL含10% CCK-8的培养基, 室温避光孵育2 h。最后使用酶标仪在450 nm波长处测定各孔吸光度值, 并计算细胞相对活力。

EdU法细胞增殖实验 取对数生长期的人胃癌AGS和HGC-27细胞, 消化制备成单细胞悬液后, 计数后按每孔1.5×10^5个细胞接种于6孔板中, 每组设置3个复孔。培养过夜, 吸弃旧培养基后。用完全培养基将*β*,*β*-DAL母液配制浓度为0、0.2、0.4 μmol·L^{-1}工作液, 每组设置3个复孔。给药处理24 h后, 按Beyo-Click™ EdU-488细胞增殖检测试剂盒说明书步骤操作, 最后于倒置荧光显微镜下观察并记录。

集落形成实验 取对数生长期的人胃癌AGS和HGC-27细胞, 消化制备成单细胞悬液后, 计数后以每皿1 500个细胞的密度接种于6 cm培养皿中, 每组设置3个重复。贴壁24 h。吸弃旧培养基后, 用完全培养基将*β*,*β*-DAL母液配制浓度为0、0.2 μmol·L^{-1}工作液。每隔4天换液1次。连续给药处理12天后, 吸弃旧培养基并用PBS清洗3次, 用4%多聚甲醛固定10 min后加入10 g·L^{-1}结晶紫染液染色30 min。染色结束后, 用PBS清洗2遍, 置于倒置荧光显微镜下观察并记录。

转录组测序 取对数生长期的人胃癌HGC-27细胞, 经消化制备成单细胞悬液后, 以适当密度接种于6 cm培养皿中。培养过夜后, 分别加入含有不同浓度的*β*,*β*-DAL药物工作液(0、0.2 μmol·L^{-1})。给药处理24 h后, 吸弃培养基, 用PBS缓冲液洗涤细胞3次。每皿加入700 μL RNA-Solv reagent裂解液裂解细胞, 置于冰上裂解5 min, 将裂解液转移至1.5 mL无RNA酶的EP管中, 送至上海伯豪生物技术有限公司进行转录组测序分析, 并使用微生信云平台对测序结果进行分析。

流式细胞术检测ROS水平 取对数生长期的人胃癌AGS和HGC-27细胞, 消化制备成单细胞悬液后, 计数后按每孔1.5×10^5个细胞接种于6孔板中, 每组设置3个复孔。培养过夜后, 吸弃旧培养基后, 用完全培养基将*β*,*β*-DAL母液配制浓度为0、0.2、0.4 μmol·L^{-1}工作液。给药处理24 h后, 按细胞ROS检测试剂盒说明书步骤操作, 最后使用流式细胞仪检测。

脂质过氧化物检测 取对数生长期的人胃癌AGS和HGC-27细胞, 消化制备成单细胞悬液后, 计数后按每孔1.5×10^5个细胞接种于6孔板中, 每组设置3个复孔。培养过夜后, 吸弃旧培养基后, 用完全培养基将*β*,*β*-DAL母液配制浓度为0、0.2、0.4 μmol·L^{-1}工作液。给药处理24 h后, 按脂质过氧化物检测试剂盒说明书步骤操作, 最后于倒置荧光显微镜下观察并记录。

蛋白免疫印迹实验 取对数生长期的人胃癌AGS和HGC-27细胞, 消化制备成单细胞悬液后, 以适当密度接种于6 cm培养皿中。培养过夜后, 吸弃旧培养基后, 用完全培养基将*β*,*β*-DAL母液配制浓度为0、0.2、0.4 μmol·L^{-1}工作液。给药处理48 h后, 吸弃旧培养基并用PBS清洗3次, 每孔加入适量的细胞裂解液, 冰上裂解10 min后, 并收集于1.5 mL EP管中。将样品置于99 ℃加热10 min, 储存于−40 ℃备用。以适当的条件进行电泳、电转, 用快速封闭液封闭1 h, 分别使用对应一抗(1∶1 000)于4 ℃冰箱孵育过夜, 1×TBST溶液清洗3次后, 加入对应二抗(1∶3 000) 4 ℃孵育4 h。二抗孵育结束后, 使用TBST溶液清洗3次放入曝光机中进行曝光。曝光结束后, 使用Image J软件对条带进行量化处理和分析统计。

数据处理与分析 以上所有数据均使用GraphPad Prism 8.0.1软件进行统计学分析并采用平均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。分析方法为两组比较采用*t*-test检验, 多组比较采用单因素方差分析(one-way analysis of variance, one-way ANOVA), $P<0.05$认为具有统计学差异。

结果

1 *β*,*β*-DAL能够抑制人胃癌AGS和HGC-27细胞的增殖活性

为探究*β*,*β*-DAL对人胃癌AGS和HGC-27细胞增殖活性的影响, 本研究采用CCK-8法测定不同给药时间人胃癌细胞活力。结果如图2A、B所示, 细胞存活率与给药浓度和给药时间呈显著负相关, 说明*β*,*β*-DAL以浓度和时间依赖性的方式抑制人胃癌AGS和HGC-27细胞的细胞活力, 其48 h的IC_{50}分别约为0.28和0.15 μmol·L^{-1}。EdU染色结果显示, 与对照组相比, 给药组的绿色荧光明显减弱, 说明处于DNA合成期(S期)的增殖细胞数目明显减少(图2C～F)。集落形成实验结果显示, 与对照组相比, 给药组的集落形成能力明显降低(图2G、H)。因此, *β*,*β*-DAL能够抑制人胃癌AGS和HGC-27细胞的增殖活性。

2 *β*,*β*-DAL抗胃癌作用机制可能与诱导胃癌细胞铁死亡有关

转录组测序是利用高通量测序手段研究细胞在特

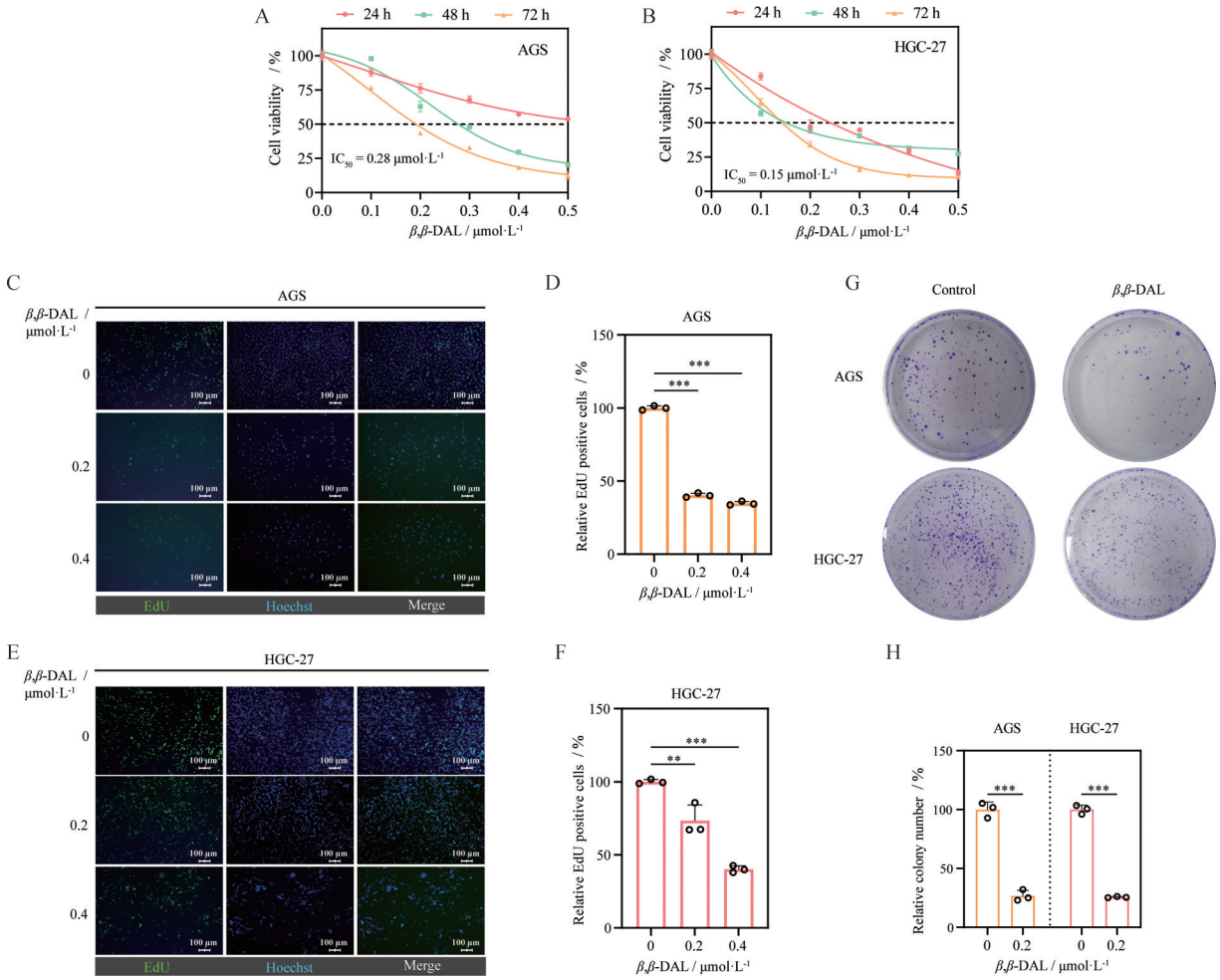


Figure 2 β,β-DAL inhibits the proliferative activity of human gastric cancer AGS and HGC-27 cells. A, B: Effects of β,β-DAL on the viability of AGS and HGC-27 cells after treatment with different concentrations and time; C−F: Representative images of EdU staining of AGS and HGC-27 cells and EdU-positive cell proportion after β,β-DAL (0.2 and 0.4 μmol·L^{-1}) treatment for 24 h. Scale bars represent 100 μm; G, H: Representative images of the cell colony formation assay of AGS and HGC-27 cells and the quantification of colony number after β,β-DAL (0.2 μmol·L^{-1}) treatment for 12 days. $n = 3$, $\bar{x} \pm s$. $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$

定状态下全部转录本 (RNA) 的组成、结构和功能[10]。本研究分别用0、0.2 μmol·L^{-1} β,β-DAL处理HGC-27细胞24 h后进行转录组测序。测序结果共筛选出1 079个差异基因, 其中202个基因下调, 877个基因上调。KEGG富集分析显示, 铁死亡信号通路排名第一 (图3A)。GO富集分析发现, 差异基因富集在多种与铁死亡直接或间接相关的基因功能上, 如调控跨膜受体蛋白丝裂原活化蛋白激酶信号通路、上皮细胞间黏附及激活自噬溶酶体等 (图3B), 这均提示β,β-DAL抗胃癌作用机制可能与诱导胃癌细胞铁死亡有关。

3 β,β-DAL能够上调人胃癌AGS和HGC-27细胞中ROS水平

2',7'-二氯二氟荧光素二乙酸酯 (DCFH-DA) 是一种脂溶性化合物, 能够通过细胞膜进入细胞内。在细胞内, 酯基被酯酶水解形成2',7'-二氯二氟荧光素 (DCFH), 在ROS的作用下, 氧化为荧光强烈的2',7'-二氯荧光素 (DCF), 荧光强度与胞内ROS的浓度直接相关[11]。实验结果如图4所示, 经β,β-DAL处理后, 人胃癌AGS和HGC-27细胞内ROS水平显著上调, 推测β,β-DAL可能通过上调人胃癌AGS和HGC-27细胞中ROS水平, 从而诱导人胃癌AGS和HGC-27细胞发生铁死亡。

4 β,β-DAL能够增加人胃癌AGS和HGC-27细胞中脂质过氧化

铁死亡是一种铁依赖的、非凋亡性细胞死亡形式, 其是由脂质过氧化 (lipid peroxidation, LPO) 过度累积引发。因此, 脂质过氧化是铁死亡的直接执行者[12]。为探究β,β-DAL对人胃癌细胞中脂质过氧化的影响, 本实验借助脂质过氧化试剂盒进行测定。实验结果如图5A～D所示, 经β,β-DAL处理后, 绿色荧光 (氧化

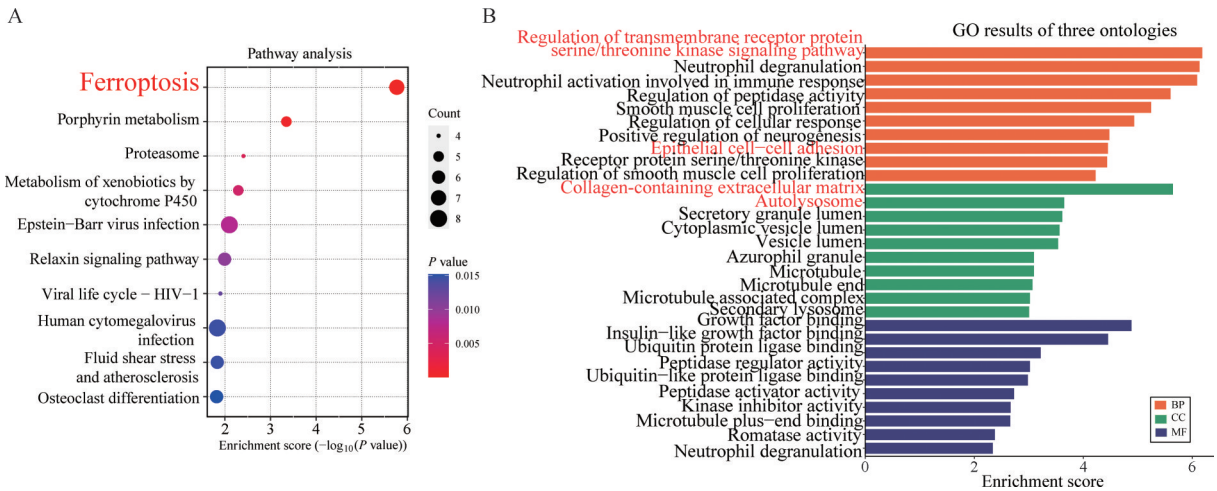


Figure 3 KEGG pathway and gene ontology (GO) enrichment analysis of transcriptome sequencing in HGC-27 cells. A: KEGG signaling pathways enrichment analysis bubble chart; B: GO enrichment analysis, including biological process, cellular component and molecular function

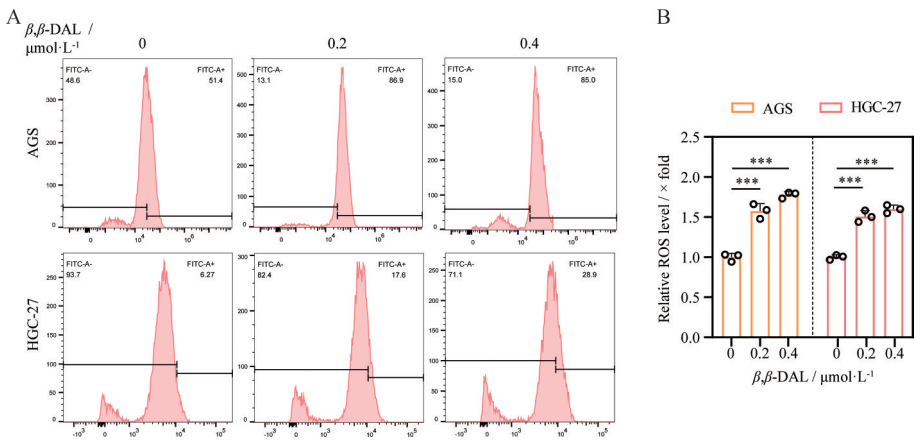


Figure 4 Representative images and quantification of reactive oxygen species (ROS) detection by flow cytometry in AGS and HGC-27 cells after *β*,*β*-DAL (0.2 and 0.4 μmol·L^{-1}) treatment for 24 h. $n = 3$, $\bar{x} \pm s$. $^{***}P < 0.001$

态)/红色荧光 (还原态) 比值随着给药浓度增大而明显增加, 并且给予铁死亡抑制剂 ferrostatin-1 能够减弱 *β*,*β*-DAL 对两种人胃癌细胞活力的抑制作用 (图 5E、F)。因此, *β*,*β*-DAL 可能部分通过增加脂质过氧化水平, 诱导人胃癌细胞铁死亡。

5 *β*,*β*-DAL 能够抑制人胃癌细胞中 SCD1/Nrf2 信号通路

为了进一步探究 *β*,*β*-DAL 在人胃癌细胞中激活铁死亡的分子机制, 本研究对转录组测序中差异表达基因进行了分析。结果发现, *β*,*β*-DAL 给药处理人胃癌 HGC-27 细胞 24 h 后, SCD1 的表达丰度明显降低, 降低了约 48.7%。进一步本研究借助免疫印迹实验检测了 SCD1 及其下游 Nrf2 蛋白的表达情况。实验结果显示, *β*,*β*-DAL 能够下调人胃癌 AGS 和 HGC-27 细胞中 SCD1 和 Nrf2 的蛋白水平, 而且能够降低 SCD1/ACSL4 蛋白比例 (图 6), 表明 *β*,*β*-DAL 能够抑制人胃癌细胞中 SCD1/Nrf2 信号通路。

讨论

铁死亡是一种铁依赖的细胞程序性死亡的方式, 其特征是脂质过氧化物积累和氧化还原失衡, 在癌症治疗中, 特别是在胃癌治疗中诱导铁死亡具有重要潜力[13]。在癌症治疗背景下, ROS 通过破坏细胞膜中的多不饱和脂肪酸, 形成脂质过氧化, 过氧化的脂质破坏细胞膜完整性, 导致细胞膜崩解, 最终引发细胞死亡[12]。丹参酮 IIA 通过 p53 介导细胞中 ROS 表达升高, 敲低 p53 能够减弱丹参酮 IIA 诱导的脂质过氧化和铁死亡[14]。阿帕替尼通过抑制转录因子固醇调节元件结合蛋白-1a 降低细胞中谷胱甘肽水平, 并能够增加脂质过氧化水平[15], 高表达的脂质过氧化物进一步损伤细胞膜、干扰细胞内的功能, 促进铁死亡的发生。中医药是我国乃至全世界不可或缺的医疗资源, 从中药中寻找抗肿瘤活性成分是目前肿瘤药物研发的重要途径[16]。研究表明, 中药紫草中的有效成分可发挥广泛的抗肿瘤作用[17], 其中 *β*,*β*-DAL 具有抑制肿瘤细胞增

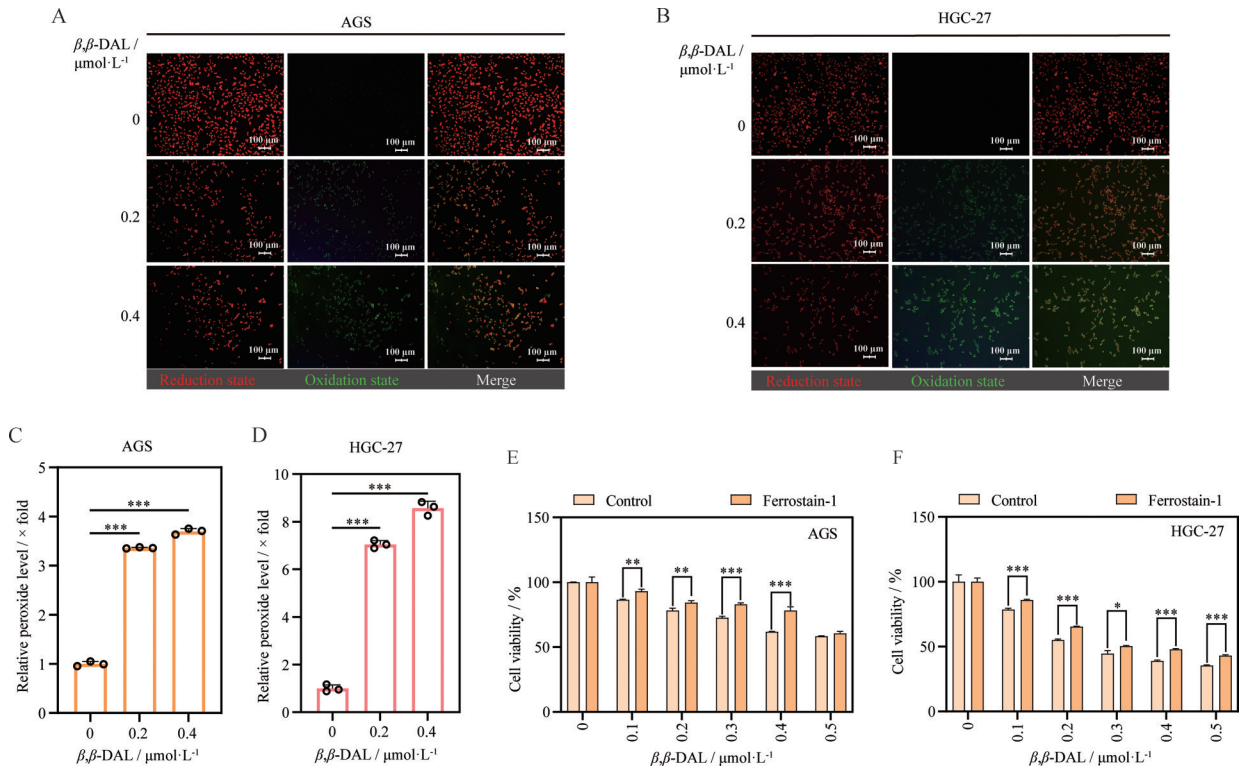


Figure 5 β,β-DAL increases lipid peroxidation in human gastric cancer AGS and HGC-27 cells. A–D: Representative images of LPO staining of AGS and HGC-27 cells and oxidation state-positive cell proportion after β,β-DAL (0.2 and 0.4 μmol·L^{-1}) treatment for 24 h. Scale bars represent 100 μm; E, F: AGS and HGC-27 cells were exposed to β,β-DAL for 24 h with or without ferrostatin-1 (4 μmol·L^{-1}) treatment. $n = 3$, $\bar{x} \pm s$. $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$. LPO: Lipid peroxidation

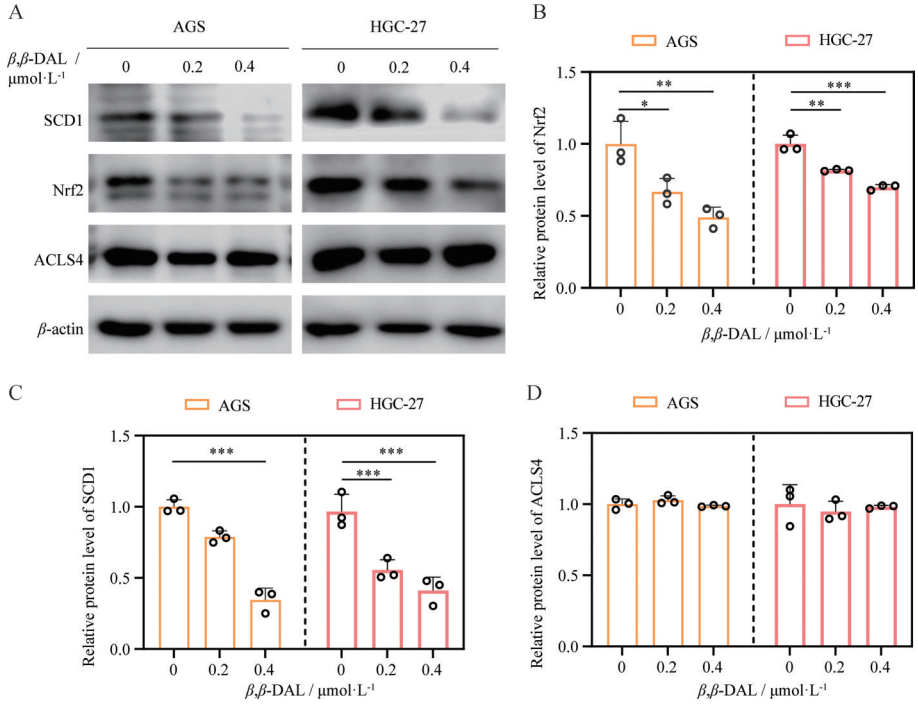


Figure 6 Effects of β,β-DAL on SCD1/Nrf2 signaling pathway in AGS and HGC-27 cells. A: The protein levels of Nrf2, SCD1, and ACLS4 in AGS and HGC-27 cells were detected by Western blot; B–D: The quantification analysis was conducted by using Image J software. $n = 3$, $\bar{x} \pm s$. $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$. SCD1: Stearoyl-CoA desaturase 1; Nrf2: Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2; ACLS4: Acyl-CoA synthetase long chain family member 4

殖、诱导细胞凋亡的作用[13]。其对肝细胞癌具有明显的抑制作用，一方面能够通过诱导肿瘤相关巨噬细胞向M1型巨噬细胞极化，另一方面能够通过调节周期素依赖性激酶1和细胞分裂周期蛋白25C磷酸化诱导G2/M期细胞周期停滞[18,19]。此外，Zhao等[20]发现*β*,*β*-DAL可以直接与ATP结合口袋结构域内的成纤维细胞生长因子受体1结合，有效抑制结肠癌细胞的增殖。目前，*β*,*β*-DAL抗胃癌作用尚未见报道，有待于进一步研究。

本研究基于转录组测序分析结果，对铁死亡相关信号通路的核心调控基因，如谷胱甘肽过氧化酶4、溶质载体家族7成员11、血红素加氧酶1、铁转运蛋白受体蛋白-1、Nrf2、ACLS4、SCD1等，进行了全面筛查，最终选择SCD1、Nrf2作为后续研究的重点对象。SCD1是一种脂肪酸代谢的关键脱氢酶，能够将多不饱和脂肪酸转化为单不饱和脂肪酸，具有重要的代谢调控作用，特别是在脂质过氧化物的生成方面[21]。SCD1通过催化合成单不饱和脂肪酸，满足肿瘤生长过程中对新磷脂膜的需求，从而促进肿瘤的生长[22,23]。Nrf2作为抗氧化的重要调节因子，能够与抗氧化反应元件结合，激活一系列抗氧化基因，维持胞内氧化还原平衡，从而抑制铁死亡[24,25]。Utsav等[5]在KRAS突变的肺腺癌模型研究中发现，高表达SCD1的患者存在治疗耐药性，且预后较差，给予SCD1抑制剂能够通过AKT-GSK3*β*-Nrf2信号通路诱发肺腺癌细胞铁死亡，同时抑制SCD1能够显著增强铁死亡诱导剂erastin的疗效。此外，Shi等[3]在神经元铁死亡研究中发现，SCD1和Nrf2呈现协同变化。在多种癌症类型中，SCD1/Nrf2异常表达与患者不良预后相关[6,7]。上述结果表明，SCD1/Nrf2信号通路在铁死亡调控中具有重要意义。ACSL4是铁死亡的重要贡献者，也是其敏感性监测者，ACSL4对铁死亡所需的脂质组成至关重要[26,27]。SCD1和ACSL4相互拮抗，影响脂质过氧化物的生成[28]。本研究发现*β*,*β*-DAL能够抑制人胃癌细胞的体外增殖能力，而且能够上调人胃癌细胞中ROS水平。此外，*β*,*β*-DAL能够增加人胃癌细胞中脂质过氧化的水平，并且铁死亡抑制剂ferrostatin-1能够削弱人胃癌细胞对*β*,*β*-DAL的敏感性。*β*,*β*-DAL能够下调人胃癌细胞中SCD1和Nrf2的蛋白水平，且能够抑制SCD1/ACSL4的蛋白比例。因此，*β*,*β*-DAL能够通过抑制SCD1/Nrf2抗氧化通路诱导人胃癌细胞铁死亡。

综上所述，本研究发现*β*,*β*-DAL能够明显抑制人胃癌细胞的增殖，其可能通过上调ROS水平促进人胃癌细胞氧化应激，并通过抑制SCD1/Nrf2抗氧化通路，增强氧化损伤，诱导细胞铁死亡进而发挥抗胃癌作用(图7)。本研究为胃癌治疗提供了一个候选研究药物，为*β*,*β*-DAL后续抗胃癌深入研究提供了一定的基础。

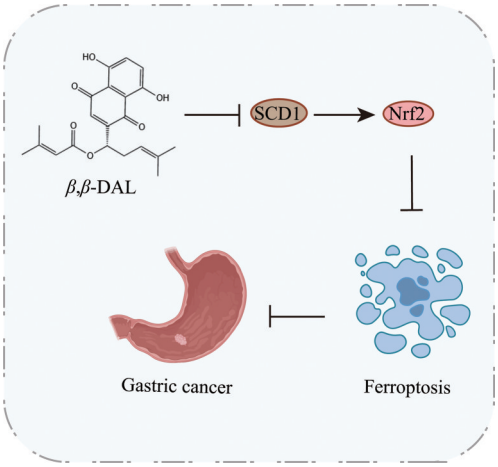


Figure 7 *β*,*β*-DAL induces ferroptosis in human gastric cancer cells through inhibiting the SCD1/Nrf2 signaling pathway, thus exerting anti-gastric cancer activity

作者贡献：王柱国进行实验研究、数据采集及分析、论文撰写；赵晴晴进行实验研究；王飞、魏雪娇进行实验数据分析；邱新宇、张若欣、高雨凤进行文献调研与分析；胡仲冬进行实验设计、研究思路指导、论文撰写与修改、提供研究经费。

利益冲突：不存在任何利益冲突。

References

[1] Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022 [J]. Gastroenterology, 2024, 166: 605-619.

[2] Klempner SJ, Sonbol MB, Wainberg ZA, et al. DKN-01 in combination with tislelizumab and chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: distinguish [J]. J Clin Oncol, 2025, 43: 339-349.

[3] Shi WY, Wang J, Li ZJ, et al. Reprimo (RPRM) mediates neuronal ferroptosis *via* CREB-Nrf2/SCD1 pathways in radiation-induced brain injury [J]. Free Radic Biol Med, 2024, 213: 343-358.

[4] Dodson M, Castro-Portuguez R, Zhang DD. Nrf2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis [J]. Redox Biol, 2019, 23: 101107.

[5] Utsav S, Charles C, Nishant G, et al. SCD1 inhibition blocks the AKT-Nrf2-SLC7A11 pathway to induce lipid metabolism remodeling and ferroptosis priming in lung adenocarcinoma [J]. Cancer Res, 2025, 85: 2485-2503.

[6] Pan Q, Yang XY, Chen ZW, et al. AXL enhances the self-renewal of cancer stem-like cells and osimertinib chemoresistance by

regulating SCD1 in non-small cell lung cancer [J]. Biochem Pharmacol, 2025, 240: 117067.

[7] Jaramillo MC, Zhang DD. The emerging role of the Nrf2-Keap1 signaling pathway in cancer [J]. Genes Dev, 2013, 27: 2179-2191.

[8] Xu B. Mechanism Study of β,β-Dimethylacrylalkannin Inhibits Skin Cancer Growth (β,β-二甲基丙烯酰阿卡宁对皮肤癌抑制作用的机制研究)[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2021.

[9] Zhang FF. Mechanism of β, β' -Dimethylacrylshikonin (from *Lithospermum erythrorhizon*) in Suppressing Osteosarcoma Cell Proliferation (紫草活性单体β,β'-二甲基丙烯酰阿卡宁抑制骨肉瘤细胞增殖机制研究)[D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2024.

[10] Saeidian AH, Youssefian L, Vahidnezhad H, et al. Research techniques made simple: whole-transcriptome sequencing by RNA-Seq for diagnosis of monogenic disorders [J]. J Invest Dermatol, 2020, 140: 1117-1126.

[11] Xian JA, Zhang XX, Wang AL, et al. Oxidative burst activity in haemocytes of the freshwater prawn *Macrobrachium rosenbergii* [J]. Fish Shellfish Immunol, 2018, 73: 272-278.

[12] Rochette L, Dogon G, Rigal E, et al. Lipid peroxidation and iron metabolism: two corner stones in the homeostasis control of ferroptosis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 24: 449-466.

[13] Wu NT. Investigation of the Effects and Mechanisms on Apoptosis Induced by β,β-Dimethylacrylalkannin in SW480 and MG-63 Cancer Cells (β,β-二甲基丙烯酰阿卡宁诱导SW480和MG63癌细胞凋亡及其机制的研究) [D]. Changchun: Jilin University, 2016.

[14] Guan Z, Chen J, Li XL, et al. Tanshinone IIA induces ferroptosis in gastric cancer cells through p53-mediated SLC7A11 down-regulation [J]. Biosci Rep, 2020, 40: BSR20201807.

[15] Zhao L, Peng Y, He S, et al. Apatinib induced ferroptosis by lipid peroxidation in gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2021, 24: 642-654.

[16] Zhang L, Zhang FY, Li GF. Traditional Chinese medicine and lung cancer--from theory to practice [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111381.

[17] Li QZ, Li J, Wang P, et al. Effect of shikonin on cell proliferation, migration, invasion, and apoptosis of NPC by regulating miR-224 expression [J]. Chin Arch Tradit Chin Med (中华中医药学刊), 2025, 43: 88-91.

[18] Shen LS, Chen JW, Gong RH, et al. β,β-Dimethylacrylalkannin, a key component of Zicao, induces cell cycle arrest and necrosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. Phytomedicine, 2024, 134: 155959.

[19] Shen LS, Lin Z, Gong RH, et al. β,β-Dimethylacrylalkannin, a natural naphthoquinone, inhibits the growth of hepatocellular carcinoma cells by modulating tumor-associated macrophages [J]. Molecules, 2024, 29: 3919-3931.

[20] Zhao R, Yin F, Fredimoses M, et al. Targeting FGFR1 by β, β-dimethylacrylalkannin suppresses the proliferation of colorectal cancer in cellular and xenograft models [J]. Phytomedicine, 2024, 129: 155612.

[21] Tschuck J, Theilacker L, Rothenaigner I, et al. Farnesoid X receptor activation by bile acids suppresses lipid peroxidation and ferroptosis [J]. Nat Commun, 2023, 14: 6908-6921.

[22] Melana JP, Mignolli F, Stoyanoff T, et al. The hypoxic micro-environment induces stearoyl-CoA desaturase-1 overexpression and lipidomic profile changes in clear cell renal cell carcinoma [J]. Cancers (Basel), 2021, 13: 2962-2977.

[23] Piccinin E, Cariello M, Moschetta A. Lipid metabolism in colon cancer: role of liver X receptor (LXR) and stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD1) [J]. Mol Aspects Med, 2021, 78: 100933.

[24] Xu ZB, Li JY, Zhou KL, et al. Exocarpium Citri grandis ameliorates LPS-induced acute lung injury by suppressing inflammation, NLRP3 inflammasome, and ferroptosis [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 329: 118162.

[25] Chen ZW, Sun H. Nrf2: a new target for nonalcoholic fatty liver disease [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2022, 57: 3268-3275.

[26] Niu CY, Jiang DM, Guo YN, et al. Spermidine suppresses oxidative stress and ferroptosis by Nrf2/HO-1/GPX4 and Akt/FHC/ACSL4 pathway to alleviate ovarian damage [J]. Life Sci, 2023, 332: 122109.

[27] Liu WH, Ren D, Zhang JH, et al. Mechanism of oxaliplatin resistance in colorectal cancer cells base on proteomics [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2025, 60: 1432-1442.

[28] Zhao YB, Li MH, Yao XM, et al. HCAR1/MCT1 regulates tumor ferroptosis through the lactate-mediated AMPK-SCD1 activity and its therapeutic implications [J]. Cell Rep, 2020, 33: 108487.