

黄腐酚通过 ROS 和 ERK 信号通路对 NG108 - 15 细胞增殖的影响

Effects of Xanthohumol on proliferation of NG108 - 15 cells through ROS and ERK signaling pathways

胡晨煜^{1a}, 田佳臻^{1a}, 闫涵宇^{1a},
张 婷^{1a,1b}, 阿米尔·阿卜力孜^{1a,1b},
弥相权^{1a,1b}

(1. 石河子大学, a. 医学院; b. 新疆地方与民族
高发病教育部重点实验室, 新疆维吾尔自治区
石河子 832002)

HU Chen - yu^{1a}, TIAN Jia - zhen^{1a},
YAN Han - yu^{1a}, ZHANG Ting^{1a,1b},
AMIER A - bu - li - zi^{1a,1b},
MI Xiang - quan^{1a,1b}

(1. a. Medical College; b. Laboratory of
Xinjiang Endemic and Ethnic Diseases
Shihezi University, Shihezi 832002,
Xinjiang Uygur Autonomous Region,
China)

基金项目: 石河子大学高层次人才科研启动基
金资助项目(RCSX2018B01); 石河子
大学校级基金资助项目(KX018904)

作者简介: 胡晨煜(1998 -), 女, 硕士研究生, 主
要从事地方特色药物与肿瘤的研究
工作

通信作者: 弥相权, 副教授, 硕士生导师

MP: 15739331389

E - mail: dongchen_1986@126.com

摘要:目的 探讨黄腐酚(XN)抑制 NG108 - 15 细胞增殖, 及其对活性氧(ROS)、细胞外调节激酶(ERK)通路和细胞周期的影响。方法 NG108 - 15 细胞分为低、中、高剂量实验组(20、40、60 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 黄腐酚)、对照组(常规培养)、N - 乙酰半胱氨酸(NAC)联合 XN 实验组(10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NAC + 40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ XN)和 ERK 抑制药联合 XN 实验组(20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ PD98059 + 40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ XN)。用细胞计数试剂盒 - 8 (CCK - 8) 和锥虫蓝染色实验法检测细胞增殖能力, 用试剂盒检测 ROS 水平, 用流式细胞术检测细胞凋亡水平, 用蛋白质印迹法检测 ERK 和 p - ERK 蛋白相对表达水平。结果 对照组和低、中、高剂量实验组的细胞增殖活力分别为(99.89 $\pm$ 1.52)%、(87.57 $\pm$ 6.23)%、(51.96 $\pm$ 3.08)%和(37.11 $\pm$ 1.57)%, 细胞死亡率分别为(4.65 $\pm$ 1.57)%、(15.54 $\pm$ 1.94)%、(41.06 $\pm$ 2.77)%和(65.22 $\pm$ 5.81)%; 对照组、中剂量实验组和 NAC 联合 XN 实验组的 ROS 平均荧光强度分别为 176.51 $\pm$ 25.17、716.48 $\pm$ 95.15 和 543.80 $\pm$ 48.91; 对照组、中剂量实验组和 ERK 抑制药联合 XN 实验组的 p - ERK 蛋白相对表达水平分别为 0.54 $\pm$ 0.04、1.13 $\pm$ 0.18 和 0.31 $\pm$ 0.33, G2 期细胞比例分别为(15.56 $\pm$ 1.43)%、(20.31 $\pm$ 2.17)%和(16.14 $\pm$ 0.81)%。低、中、高剂量实验组的上述指标与对照组相比, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$); 对照组的上述指标与中剂量实验组比较, 中剂量实验组的上述指标和对照组与 NAC 联合 XN 实验组比较, 中剂量实验组的上述指标和 ERK 抑制药联合 XN 实验组比较, 在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$)。结论 黄腐酚能有效抑制 NG108 - 15 细胞的增殖, 其机制可能是通过升高 ROS 的水平和激活 ERK 信号通路阻滞细胞周期于 G2/M 期。

关键词: 黄腐酚; 脑胶质瘤; 活性氧; 细胞外调节激酶; 细胞周期阻滞

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.11.007

中图分类号: R28 文献标志码: A

文章编号: 1001 - 6821 (2025) 11 - 1532 - 06

Abstract: Objective To investigate the inhibition of NG108 - 15 cells proliferation by Xanthohumol (XN) and its effects on reactive oxygen species (ROS), extracellular signal - regulated kinase (ERK) pathway and cell cycle. **Methods** NG108 - 15 cells were divided into control group (conventional culture), experimental - L group, experimental - M group, experimental - H group (20, 40, and 60 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ XN), NAC combined with XN experimental group [10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ N - acetylcysteine (NAC) + 40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ XN] and ERK inhibitor combined with XN experimental group (20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ERK inhibitor PD98059 + 40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ XN). Cell proliferation capacity was detected by cell counting kit 8 (CCK - 8) and trypan blue staining assay; ROS levels were detected by ROS kit; cell cycle

and apoptosis levels were detected by flow cytometry; protein relative expression levels of ERK, p-ERK and Caspase 3 were detected by Western blot. **Results** The cell proliferation activities of the control group and the experimental - L group, experimental - M group and experimental - H group were $(99.89 \pm 1.52)\%$, $(87.57 \pm 6.23)\%$, $(51.96 \pm 3.08)\%$ and $(37.11 \pm 1.57)\%$, respectively; the cell death rates were $(4.65 \pm 1.57)\%$, $(15.54 \pm 1.94)\%$, $(41.06 \pm 2.77)\%$ and $(65.22 \pm 5.81)\%$, respectively; the average fluorescence intensities of ROS in the control group, the experimental - M group and the NAC combined with XN experimental group were 176.51 ± 25.17 , 716.48 ± 95.15 and 543.80 ± 48.91 . The relative expression levels of p-ERK protein in the control group, the experimental - M group, and the ERK inhibitor combined with XN experimental group were 0.54 ± 0.04 , 1.13 ± 0.18 and 0.31 ± 0.33 ; the proportions of G2 phase cells were $(15.56 \pm 1.43)\%$, $(20.31 \pm 2.17)\%$ and $(16.14 \pm 0.81)\%$, respectively. Compared with the control group, the above indicators in the experimental - L, - M, - H groups showed statistically significant differences (all $P < 0.001$). Compared with the experimental - M group, the control group and the NAC combined with XN experimental group showed statistically significant differences ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$). Compared with the experimental - M group, the ERK inhibitor combined with XN experimental group showed statistically significant differences ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$). **Conclusion** Xanthohumol demonstrates potent inhibition of NG108-15 cells proliferation, with its molecular mechanism likely involving G2/M phase cell cycle arrest through ROS upregulation and activation of the ERK signaling pathway.

Key words: Xanthohumol; brain glioma; reactive oxygen specy; extracellular regulated protein kinase; cell cycle arrest

脑胶质瘤是最常见的中枢神经系统肿瘤,其中胶质母细胞瘤(Ⅳ级)是最具侵袭性和最常见的脑恶性肿瘤,其发病率随年龄增长而升高^[1]。目前在胶质母细胞瘤的临床治疗中,主要用手术切除联合放化疗的综合治疗方案。然而,这种治疗模式的效果并不理想,存在诸多局限性,尤其是在化疗的后期阶段,患者往往会对化疗药物产生耐药性,这已成为导致预后不良的关键因素之一^[2]。黄腐酚(Xanthohumol, XN)是一种存在于啤酒花中的黄酮类化合物,具有广泛的生物学活性,包括抗炎、抗氧化、抗肿瘤和抗菌等作用^[3-5]。已有研究表明黄腐酚可通过调控多种信号通路发挥显著的抗肿瘤功效^[6]。在此基础上,本研究聚焦于黄腐酚对胶质瘤 NG108-15 细胞增殖的抑制作用,并深入探究其潜在的作用机制。本研究旨在为黄腐酚在胶质瘤治疗领域的应用提供坚实的理论支撑和可靠的实验依据。

材料与方法

1 材料

细胞 胶质瘤 NG108-15 细胞,购自昆明细胞库。

药品与试剂 黄腐酚,规格:每瓶 5 mg,纯度:99.93%,批号:S7889,购于美国 Selleckchem 公司;细胞外调节激酶(extracellular regulated kinase, ERK)抑制药 PD98059,规格:10 mmol · L⁻¹,纯度:99.96%,批

号:HY-12028,购自美国 MedChemExpress 公司。细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8),购自安徽白鲨公司;锥虫蓝粉末、N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)粉末、活性氧(reactive oxygen species, ROS)活性检测试剂盒和细胞周期检测试剂盒,均购自上海碧云天公司;凋亡试剂盒,购自杭州联科生物公司;ERK 抗体、磷酸化 ERK(phosphorylated-ERK, p-ERK)抗体、半胱天冬蛋白酶 3(Caspase 3)抗体,均购自武汉三鹰公司。

仪器 Multiskan FC 酶标仪,美国 Thermo Fisher Scientific 公司产品;MiniChemi610 化学发光成像仪,北京赛智创业科技公司产品;FACS Lyric 流式细胞仪,美国 BD Biosciences 公司产品。

2 实验方法

2.1 细胞培养

NG108-15 细胞培养于含 10% 胎牛血清、1% 青-链霉素的高糖 DMEM 培养基中,置于 37 °C、5% 的 CO₂ 的恒温培养箱中。

2.2 细胞分组与给药方法

将 NG108-15 细胞分为低、中、高剂量实验组(20、40 和 60 μmol · L⁻¹ XN)、对照组(正常培养)、NAC 联合 XN 组(10 μmol · L⁻¹ NAC + 40 μmol · L⁻¹ XN)和 ERK 抑制药联合 XN 组(20 μmol · L⁻¹ PD98059 + 40 μmol · L⁻¹ XN)。

2.3 CCK-8 法检测细胞的增殖能力^[7]

将 NG108-15 细胞以每孔 6×10^3 个细胞接种于

96孔板中,直至细胞生长密度达到80%,按照“2.2”的方法进行分组和处置,培养24 h后,每孔加入CCK-8试剂10 μL ,避光条件下置于含5% CO_2 、37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱中孵育2 h,用酶标仪在450 nm波长处检测光密度(optical density, OD)值,根据OD值,计算细胞增殖活力 = $(\text{OD}_{\text{实验组}} - \text{OD}_{\text{空白组}}) / (\text{OD}_{\text{对照组}} - \text{OD}_{\text{空白组}}) \times 100\%$ 。

2.4 锥虫蓝实验法检测细胞死亡率^[8]

调整NG108-15细胞密度为60%,接种于6孔板中,按照“2.2”的方法进行分组和处置,培养24 h后,用胰蛋白酶消化后收集细胞于1.5 mL的EP管中,将细胞悬液90 μL 与0.4%的锥虫蓝工作液10 μL 混合,轻柔吹打充分混合,用牛鲍计数板计数,此过程应在5 min内完成。

2.5 DCFH-DA测定ROS水平^[9]

按照“2.2”的方法进行分组和处置,处理24 h后的NG108-15细胞,以1 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心5 min,弃上清液,收集细胞沉淀,加入磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)后,再次离心收集沉淀细胞,根据试剂盒说明书进行操作,用流式细胞仪检测荧光强度,计算各组的平均荧光强度。

2.6 流式细胞术检测细胞周期与细胞凋亡水平^[10-11]

按照“2.2”的方法进行分组和处置,培养24 h后,将处理好的细胞收集到离心管中,每个样品中加入预冷的70%乙醇1 mL,轻柔吹打重悬,4 $^{\circ}\text{C}$ 固定2 h。离心后用PBS洗涤3次,去除上清液,根据试剂盒加入配制好的碘化丙啶染色液500 μL ,轻柔吹打混匀,置于37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴环境中避光孵育30 min,用流式细胞仪检测细胞周期。

按照“2.2”的方法进行分组和处置,培养24 h后,根据凋亡试剂盒说明书,用Annexin V-FITC/PI各5 μL ,室温孵育细胞5 min,用流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

2.7 蛋白质印迹法检测p-ERK、ERK和Caspase 3的蛋白相对表达水平^[12]

收集细胞裂解液,4 $^{\circ}\text{C}$ 环境下,以 1.2×10^4 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心20 min提取细胞中的蛋白,蛋白经检测浓度后,进行高温变性,进行10%的凝胶电泳,然后转到聚偏二氟乙烯膜后放入5%牛血清白蛋白溶液中封闭2 h,4 $^{\circ}\text{C}$ 环境一抗孵育过夜,次日二抗室温孵育1.5 h,然后用化学发光成像仪曝光显影。

3 统计学处理

用Prism 9.5.0软件进行统计分析。计量资料用

$\bar{x} \pm s$ 表示,比较用单因素方差分析(ANOVA)。

结 果

1 黄腐酚对NG108-15细胞增殖的影响

低、中、高剂量实验组分别加入20、40、60 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 黄腐酚处理,对照组给予常规培养;NAC联合XN实验组用10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NAC和40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 黄腐酚共同处理;ERK抑制剂联合XN实验组中用20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ PD98059和40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ XN共同处理。

低、中、高剂量实验组与对照组比较,细胞增殖能力均显著降低,细胞死亡率均显著升高,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$),结果见表1。

2 黄腐酚对NG108-15细胞凋亡的影响

对照组与中剂量实验组的细胞凋亡率分别为 $(11.16 \pm 2.71)\%$ 和 $(12.03 \pm 1.87)\%$,Caspase 3蛋白相对表达水平分别为 0.97 ± 0.03 和 0.93 ± 0.08 ,中剂量实验组的细胞凋亡率和Caspase 3蛋白相对表达水平与对照组比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),结果见图1。

3 黄腐酚对NG108-15细胞中ROS水平的影响

对照组、中剂量实验组和NAC联合XN实验组的ROS平均荧光强度分别为 176.51 ± 25.17 、 716.48 ± 95.15 和 543.80 ± 48.91 ,中剂量实验组与对照组比较,ROS平均荧光强度显著升高;NAC联合XN实验组与中剂量实验组比较,ROS平均荧光强度显著降低,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.001$),见图2。

对照组、中剂量实验组和NAC联合XN实验组细胞增殖活力分别为 $(100.00 \pm 5.00)\%$ 、 $(44.84 \pm 4.12)\%$ 和 $(60.04 \pm 6.96)\%$;中剂量实验组与对照组比较,细胞

表1 黄腐酚(XN)抑制NG108-15细胞增殖($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Xanthohumol(XN) inhibits NG108-15 cells proliferation($\bar{x} \pm s$)

Group	Dose ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	<i>n</i>	Cell viability (%)	Cell death rate (%)
Control	—	8	99.89 ± 1.52	4.65 ± 1.57
Experimental-L	20	8	$87.57 \pm 6.23^{***}$	$15.54 \pm 1.94^{***}$
Experimental-M	40	8	$51.96 \pm 3.08^{***}$	$41.06 \pm 2.77^{***}$
Experimental-H	60	8	$37.11 \pm 1.57^{***}$	$65.22 \pm 5.81^{***}$

Compared with control group, $***P < 0.001$.

增殖活力显著降低,NAC联合XN实验组与中剂量实

验组比较,细胞增殖能力显著升高,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.001$)。

4 黄腐酚对 NG108-15 细胞 p-ERK 蛋白表达水平和细胞周期的影响

如图 3 所示,对照组、中剂量实验组和 ERK 抑制

药联合 XN 实验组的 p-ERK 蛋白相对表达水平分别为 0.54 ± 0.04 、 1.13 ± 0.18 和 0.31 ± 0.33 ,中剂量实验组与对照组比较, p-ERK 蛋白相对表达水平显著升高;ERK 抑制药联合 XN 实验组与中剂量实验组比较, p-ERK 蛋白相对表达水平显著降低,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

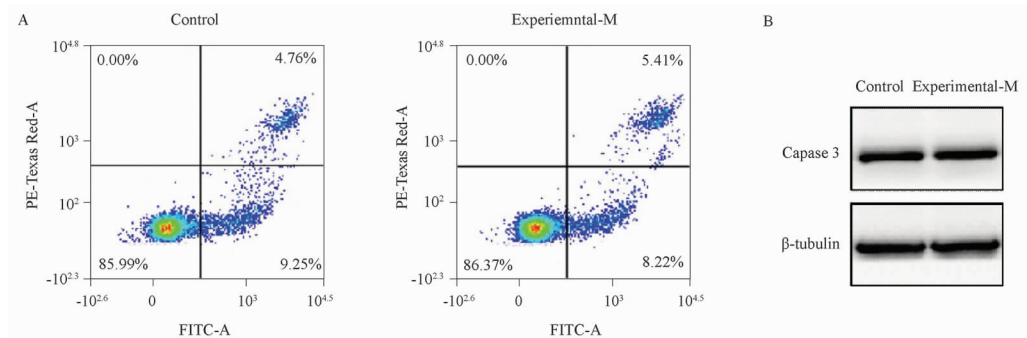


图 1 XN 对 NG108-15 细胞凋亡的影响

Figure 1 Effects of XN on apoptosis of NG108-15 cells

A: Apoptosis rate in control and experimental - M groups; B: Protein expression level of Caspase 3.

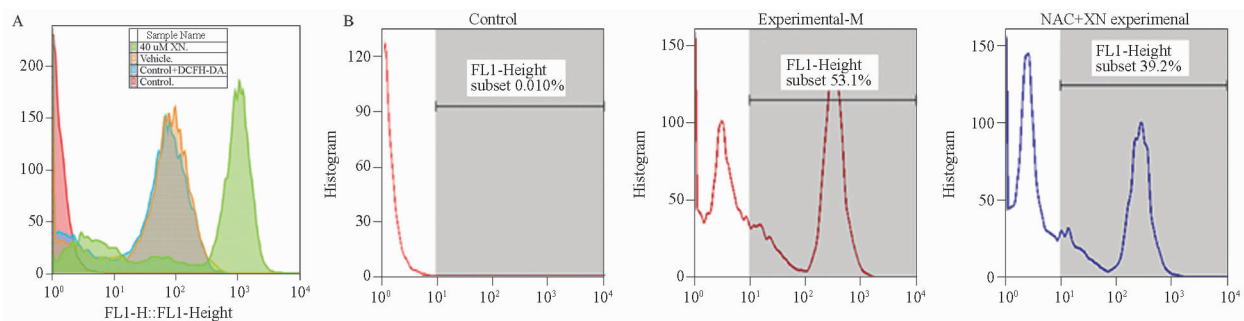


图 2 黄腐酚对 NG108-15 细胞中活性氧(ROS)水平的影响

Figure 2 Effects of Xanthohumol on reactive oxygen species (ROS) levels in NG108-15 cells

A: After 1h treatment with DMSO or XN $40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, intracellular ROS levels were detected by flow cytometry using the fluorescent probe DCFH-DA; B: The effects of XN and the antioxidant $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NAC on ROS were detected by flow cytometry; NAC + XN experimental group; $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ N-acetylcysteine (NAC) + $40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ XN.

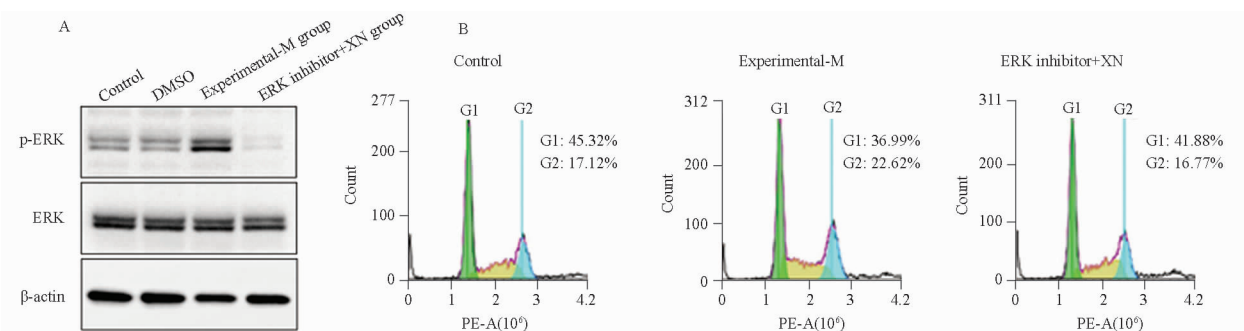


图 3 黄腐酚对 NG108-15 细胞磷酸化细胞外调节激酶(p-ERK)蛋白表达水平和细胞周期的影响

Figure 3 Effects of XN on phosphorylated - extracellular regulated kinase (p-ERK) protein expression levels and cell cycle in NG108-15 cells

A: Relative expression levels of p-ERK/ERK signaling pathway proteins; B: The proportion of G1 and G2 phase in the cell cycle; ERK inhibitor + XN experimental group; $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ N-acetylcysteine (NAC) + $20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ERK inhibitor PD98059 + $40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ XN.

对照组、中剂量实验组和 ERK 抑制药联合 XN 实验组的 G2 期细胞比例分别为 $(15.56 \pm 1.43)\%$ 、 $(20.31 \pm 2.17)\%$ 和 $(16.14 \pm 0.81)\%$, 中剂量实验组与对照组比较, G2 期细胞显著增加; ERK 抑制药联合 XN 实验组与中剂量实验组比较, G2 期细胞显著减少, 在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组、中剂量实验组和 ERK 抑制药联合 XN 实验组的细胞增殖活力分别为 $(100.00 \pm 2.56)\%$ 、 $(57.72 \pm 9.14)\%$ 和 $(65.05 \pm 5.99)\%$, 中剂量实验组与对照组比较, 细胞增殖能力显著降低; ERK 抑制药联合 XN 实验组与中剂量实验组比较, 细胞增殖能力显著升高, 在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.01, P < 0.001$)。

讨 论

胶质瘤的发病率呈现逐年攀升趋势, 且其复发率居高不下, 预后不良。目前的治疗手段难以达到理想的治疗效果, 故而探寻靶向脑胶质瘤的有效化疗药物显得尤为关键。黄腐酚作为一种天然化合物, 已证实其在多种肿瘤细胞中具备抑制细胞增殖以及诱导细胞凋亡的显著功效^[4]。本研究首次发现黄腐酚能够有效抑制 NG108-15 细胞的增殖能力, 并探讨了其相关的分子机制。这一发现为后续进一步探索黄腐酚在脑胶质瘤治疗领域的应用奠定了坚实的基础。

本研究发现, 低、中、高剂量黄腐酚处理后, NG108-15 细胞的增殖能力均显著降低, 细胞死亡率显著升高, 且在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。这表明黄腐酚对 NG108-15 细胞的增殖具有明显的抑制作用。已有多篇文献报道黄腐酚能够诱导不同肿瘤细胞发生凋亡^[13-14], 而在本研究中在细胞凋亡方面, 对照组与中剂量实验组的细胞凋亡率及 Caspase 3 蛋白相对表达水平均未见显著性变化, 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。这说明在本研究设定的实验条件下, 黄腐酚对 NG108-15 细胞凋亡的直接诱导作用并不明显, 其可能通过调控其他途径抑制 NG108-15 细胞增殖。ROS 参与调控多种细胞信号通路, 并在氧化还原平衡被破坏时, 可能促进肿瘤的发生^[12, 15]。在本研究中, 中剂量实验组与对照组比较, ROS 平均荧光强度显著升高, 表明黄腐酚能够诱导 NG108-15 细胞内 ROS 水平显著上升。而 NAC 联合 XN 实验组与中剂量实验组比较, ROS 平均荧光强度显著降低, 且细胞增殖活力显著升

高。这说明 NAC 作为一种抗氧化剂, 能够有效减轻黄腐酚诱导的氧化应激, 进而缓解其对细胞增殖的抑制作用。因此, 黄腐酚通过诱导氧化应激, 可能破坏了 NG108-15 细胞内的氧化还原平衡, 进而抑制了细胞的增殖活力。

ERK 信号通路在细胞增殖、分化和凋亡过程中起到至关重要的作用^[16], 同时也在细胞周期调控中扮演重要角色^[17]。在本实验中, 中剂量实验组与对照组比较, p-ERK 蛋白相对表达水平显著升高, 而 ERK 抑制药联合 XN 实验组与中剂量实验组比较, p-ERK 蛋白相对表达水平显著降低。这表明黄腐酚能够激活 NG108-15 细胞内的 ERK 信号通路, 而 ERK 抑制药 PD98059 则可有效阻断这一激活过程。细胞周期失调主要由于细胞周期调控基因突变和检查点失控引起^[18-19]。临床上使用的多种化疗药物均通过诱导其肿瘤细胞周期阻滞抑制肿瘤细胞增殖。已有研究报道, 黄腐酚可在不同类型的肿瘤细胞中诱导细胞周期停滞于 G1/S 和 G2/M 期等不同阶段^[20]。而本研究的后续实验中发现, 中剂量实验组与对照组比较, G2 期细胞显著增加, 而 ERK 抑制药联合 XN 实验组与中剂量实验组比较, G2 期细胞显著减少。这提示黄腐酚激活 ERK 信号通路后, 可能导致细胞周期在 G2 期发生阻滞。细胞周期的正常进程对于细胞的增殖至关重要, G2 期阻滞会使细胞停留在该阶段, 无法顺利进入有丝分裂期进行细胞分裂, 从而抑制细胞的增殖。此外, 从细胞增殖活力的角度来看, 中剂量实验组与对照组比较, 细胞增殖能力显著降低, 而 ERK 抑制药联合 XN 实验组与中剂量实验组比较, 细胞增殖能力显著升高。这进一步证实了 ERK 信号通路在黄腐酚抑制 NG108-15 细胞增殖过程中发挥了关键的调控作用。不同类型的癌细胞具有不同的 MAPK 基础水平, 一旦平衡被打破, 细胞就会产生应激反应。已有研究发现, 在多发性骨髓瘤细胞系 U266 和 RPMI 8226 中, 黄腐酚能够促进 ERK1/2 的磷酸化水平, 从而诱导细胞凋亡^[21]。另有研究报道, ROS 的产生可影响与细胞迁移和增殖相关的信号通路, 如 MAPK 信号通路等^[22]。然而黄腐酚是否会通过诱导 ROS 产生来激活 MAPK 信号通路以抑制细胞的增殖, 尚需要进一步的研究验证。

本研究提示: 黄腐酚可通过诱导氧化应激、激活 ERK 信号通路等多种机制, 抑制 NG108-15 细胞的增殖, 且具有一定的剂量依赖性。这些结果为黄腐酚在胶质瘤治疗中的潜在应用提供了有力的实验依据。

参考文献:

- [1] LOUIS D N, PERRY A, WESSELING P, *et al.* The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8):1231—1251.
- [2] MILLER J J, SHIH H A, ANDRONESI O C, *et al.* Isocitrate dehydrogenase – mutant glioma: Evolving clinical and therapeutic implications [J]. *Cancer*, 2017, 123(23):4535—4546.
- [3] SUN W, YUE J, XU T, *et al.* Xanthohumol alleviates palmitate – induced inflammation and prevents osteoarthritis progression by attenuating mitochondria dysfunction/NLRP3 inflammasome axis [J/OL]. *Heliyon*, 2023, 9(11):e21282. 2023 – 10 – 27 [2024 – 04 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37964828/>.
- [4] LUÍF C, COSTA R, RODRIGUES I, *et al.* Xanthohumol and 8 – prenylnaringenin reduce type 2 diabetes – associated oxidative stress by downregulating galectin – 3 [J/OL]. *Porto Biomed J*, 2019, 4(1):e23. 2018 – 08 – 08 [2024 – 04 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31595252/>.
- [5] LOU H, ZHANG F, LU L, *et al.* Xanthohumol from *Humulus lupulus* L. potentiates the killing of *Mycobacterium tuberculosis* and mitigates liver toxicity by the combination of isoniazid in mouse tuberculosis models [J]. *RSC advances*, 2020, 10(22):13223—13231.
- [6] HARISH V, HAQUE E, ŚMIECH M, *et al.* Xanthohumol for human malignancies: Chemistry, pharmacokinetics and molecular targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4478.
- [7] 李红, 万珊珊, 刘志新, 等. 甘草查尔酮 A 通过 PI3K/Akt 信号通路对胶质瘤 U87 细胞增殖、迁移、侵袭和氧化损伤的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(5):678—682.
- [8] ADAN A, KIRAZ Y, BARAN Y, *et al.* Cell proliferation and cytotoxicity assays [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2016, 17(14):1213—1221.
- [9] 魏金淑. 胆红素减轻香烟烟雾提取物导致的巨噬细胞线粒体功能障碍及细胞焦亡[D]. 山西太原:山西医科大学, 2024.
- [10] 陈燕, 李雨珂, 王茹静, 等. 姜黄素通过抑制炎症因子 IL – 6 调控胃肠道间质瘤细胞的增殖抑制的研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(8):1160—1164.
- [11] 叶礼翠, 王静依, 向睿, 等. 甘露糖抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖和诱导凋亡的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(6):834—838.
- [12] 张孝侠, 吴友涛. 布地格福调节 c – Jun 表达抑制肺泡巨噬细胞 NR8383 氧化应激损伤的机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(4):534—538.
- [13] LI X, JIN L, MA Y, *et al.* Xanthohumol inhibits non – small cell lung cancer by activating PUMA – mediated apoptosis [J/OL]. *Toxicology*, 2022, 470:e1—e10. 2022 – 3 – 30 [2024 – 04 – 29]. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153275>
- [14] HSIEH M Y, HSIEH M J, LO Y S, *et al.* Xanthohumol targets the JNK1/2 signaling pathway in apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(6):1509—1520.
- [15] GIRISA S, SAIKIA Q, BORDOLOI D, *et al.* Xanthohumol from hop: Hope for cancer prevention and treatment [J]. *IUBMB life*, 2021, 73(8):1016—1044.
- [16] ZHANG X T, HU J, SU L H, *et al.* Artematrolide: A inhibited cervical cancer cell proliferation via ROS/ERK/mTOR pathway and metabolic shift [J/OL]. *Phytomedicine*, 2021, 91:e1—e9. 2021 – 08 – 13 [2024 – 04 – 29]. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153707>.
- [17] FORMA E, BRYŚ M. Anticancer activity of propolis and its compounds [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8):2594.
- [18] LIU X, SONG Z, BAI J, *et al.* Xanthohumol inhibits PRRSV proliferation and alleviates oxidative stress induced by PRRSV via the Nr2 – HMOX1 axis [J]. *Vet Res*, 2019, 50(1):61.
- [19] CHEN M, XIAO C, JIANG W, *et al.* Capsaicin inhibits proliferation and induces apoptosis in breast cancer by down – regulating FBI – 1 – mediated NF – κ B pathway [J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15:e125—e140. 2021 – 01 – 12 [2024 – 04 – 29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33469265/>.
- [20] TULI H S, AGGARWAL V, PARASHAR G, *et al.* Xanthohumol: A metabolite with promising anti – neoplastic potential [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2022, 22(3):418—432.
- [21] ŚLAWIŃSKA – BRYCH A, ZDZISIŃSKA B, CZERWONKA A, *et al.* Xanthohumol exhibits anti – myeloma activity *in vitro* through inhibition of cell proliferation, induction of apoptosis via the ERK and JNK – dependent mechanism, and suppression of sIL – 6R and VEGF production [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2019, 1863(11):129408.
- [22] YUE J, LÓPEZ J M. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):2346.

(收稿日期 2024 – 12 – 29)