

## 仙鹤草素通过抑制PI3K-AKT通路促进 NRF2介导的胃癌细胞铁死亡

杨明月<sup>1</sup>, 董鑫<sup>2</sup>, 冷孟桐<sup>3</sup>, 迟文成<sup>4</sup>, 姜家康<sup>4</sup>

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150000; 2. 广州中医药大学, 广州 510405; 3. 天津中医药大学, 天津 301600; 4. 黑龙江中医药大学附属第一医院肿瘤科, 哈尔滨 150000)

**摘要** **目的:**观察仙鹤草素抑制人胃癌HGC-27、MKN-45的作用机制。**方法:**将胃癌HGC-27、MKN-45细胞分为对照组、不同剂量仙鹤草素组、卡培他滨(阳性对照)组及仙鹤草素+NRF2激活剂(Bardoxolone)组。采用CCK-8法检测HGC-27、MKN-45细胞活力,划痕实验观察细胞迁移能力,流式细胞术检测细胞内活性氧(ROS)水平,酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测细胞丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)、氧化型谷胱甘肽(GSSG)水平,western blotting法检测PI3K-AKT通路相关蛋白及抗铁死亡分子NRF2、Histone H3、HO-1、SLC7A11、GPX4表达。**结果:**与对照组相比,不同剂量仙鹤草素对HGC-27、MKN-45细胞活性均有显著的抑制作用( $P<0.05$ ),且随着时间延长和仙鹤草素剂量增加,抑制作用增强。与对照组比较,仙鹤草素低、高剂量组和阳性对照组HGC-27、MKN-45细胞迁移能力减弱,ROS和MDA水平升高,GSH/GSSG、P-PI3K/PI3K、P-AKT/AKT比值降低,总NRF2(Total-NRF2)、细胞核内NRF2(Nuclear-NRF2)、HO-1、SLC7A11、GPX4蛋白表达下调(均 $P<0.05$ )。仙鹤草素+Bardoxolone组Total-NRF2、GPX4蛋白表达水平升高( $P<0.05$ )。**结论:**仙鹤草素可促进胃癌HGC-27、MKN-45细胞铁死亡,其作用机制可能与抑制PI3K-AKT-NRF2信号通路的激活有关。

**关键词** 仙鹤草素;PI3K-AKT信号通路;胃癌;铁死亡

**中图分类号:**R735.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1005-930X(2024)07-1017-08

**DOI:**10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.07.011

### Agrimoniin promotes NRF2-mediated ferroptosis of gastric cancer cells by inhibiting the PI3K-AKT pathway

YANG Mingyue<sup>1</sup>, DONG Xin<sup>2</sup>, LENG Mengtong<sup>3</sup>, CHI Wencheng<sup>4</sup>, JIANG Jiakang<sup>4</sup>. (1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150000, China; 2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301600, China; 4. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150000, China)

**Abstract** **Objective:** To observe the inhibitory mechanism of agrimoniin on human gastric cancer cell line HGC-27 and MKN-45. **Methods:** Gastric cancer HGC-27 and MKN-45 cells were divided into control group, different doses of agrimoniin groups, capecitabine (positive control) group and agrimoniin+NRF2 activator (Bardoxolone) group. Cell counting kit-8 (CCK-8) assay was used to detect the viability of HGC-27 and MKN-45 cells. Scratch test was used to observe the cell migration ability. Flow cytometry was used to detect the level of intracellular reactive oxygen species (ROS). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH) and oxidized glutathione (GSSG). Western blotting was used to detect the expression of PI3K-AKT pathway-related proteins and anti-ferroptosis molecules NRF2, Histone H3, HO-1, SLC7A11 and GPX4. **Results:** Compared with the control group, different doses of agrimoniin had a significant inhibitory effect on the activity of HGC-27 and MKN-45 cells ( $P<0.05$ ), and the inhibitory effect increased

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(No.82305114);黑龙江中医药大学“双一流”中西医结合学科发展助力基金(No.HLJSYL21002)

[通信作者] 姜家康, E-mail: jiakang120@sina.com

[收稿日期] 2024-05-09

with the extension of time and the increase of agrimoniin dose. Compared with the control group, the migration ability of HGC-27 and MKN-45 cells in the low-dose and high-dose agrimoniin groups and the positive control group was weakened, the levels of ROS and MDA were increased, the ratios of GSH/GSSG, P-PI3K/PI3K, and P-AKT/AKT were decreased, and the expression of Total-NRF2, nuclear-NRF2, HO-1, SLC7A11, and GPX4 proteins was down-regulated (all  $P < 0.05$ ). The protein expression levels of Total-NRF2 and GPX4 were increased in the agrimoniin + Bardoxolone group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Agrimoniin can promote ferroptosis in gastric cancer HGC-27 and MKN-45 cells, and its mechanism may be related to inhibiting the activation of PI3K-AKT-NRF2 signaling pathway.

**Keywords** agrimoniin; PI3K-AKT signaling pathway; gastric cancer; ferroptosis

胃癌是一个全球性的健康问题,而且是一个尚未解决的临床问题,全球每年有超过100万新诊断胃癌病例<sup>[1]</sup>,新诊断胃癌大多发生在亚洲和南美洲国家<sup>[2]</sup>。国家癌症中心数据显示,2016年我国胃癌新发病例39.7万例,其中男27.6万例,女12.1万例<sup>[3]</sup>。目前,胃癌治疗方式主要包括手术切除、辅助化疗、放射治疗等<sup>[4]</sup>。卡培他滨是一种细胞毒性药物,能直接通过胃肠壁发挥作用,抑制胃癌细胞DNA合成进而抑制增殖,从而控制胃癌进展,但存在严重不良反应,易产生耐药性、转移、复发等问题,导致患者的预后较差。因此,迫切需要寻找安全、有效的治疗药物。

仙鹤草具有多途径、多靶点抗肿瘤的作用<sup>[5]</sup>。仙鹤草素是从仙鹤草中分离的多酚类化合物,是仙鹤草发挥抗肿瘤作用的主要成分之一<sup>[6-7]</sup>。然而,仙鹤草素能否发挥抗胃癌作用目前尚不明确,本研究以人胃癌HGC-27、MKN-45细胞株为研究对象,以卡培他滨为阳性对照药物,探究仙鹤草素对胃癌的抑制作用及其机制,为仙鹤草素用于胃癌的临床治疗提供实验和理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞

人胃癌细胞株HGC-27(货号:CL-0107)、MKN-45(货号:CL-0292)和人胃黏膜细胞GES-1(货号:CP-H048)均购自武汉普诺赛生命科技有限公司。

### 1.2 药物与主要试剂

仙鹤草素(货号:B23114-5mg)购自上海源叶生物科技有限公司;核因子NF-E2相关因子(NRF2)激活剂Bardoxolone购自美国MedChemExpress公司;卡培他滨、细胞计数(CCK-8)检测试剂盒、活性氧(ROS)检测试剂盒均购自北京索莱宝科技有限公司;1640培养基、PBS、FBS均购自美国赛默飞公司;

BCA试剂盒、电泳液、凝胶制备试剂盒均购自上海碧云天生物科技有限公司;磷酸化(P-)PI3K抗体、PI3K抗体、P-AKT抗体、AKT抗体均购自美国Cell Signaling Technology公司;GAPDH、NRF2、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)、溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)、谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)和Histone H3抗体均购自武汉三鹰生物技术有限公司;丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)、氧化型谷胱甘肽(GSSG)检测试剂盒均购自东仁化学科技(上海)有限公司。

### 1.3 仪器

Multiskan FC型酶标仪(美国Thermo Fisher Scientific公司);Allegra X-30R型离心机(美国Beckman公司);凝胶成像系统(上海天能生命科学有限公司);Power Pac TMBasic型高压电泳仪(美国BIO-RAD公司);LSRFortessa型流式细胞仪(美国BD公司)。

### 1.4 观察指标

**1.4.1 细胞培养与分组** 将胃癌HGC-27、MKN-45细胞置于37℃、5% CO<sub>2</sub>加湿培养箱中,用含10% FBS、1%双抗(链霉素和青霉素)的RPMI1640培养基培养。将胃癌HGC-27、MKN-45细胞分别分为对照组、不同剂量仙鹤草素组、卡培他滨(阳性对照)组及仙鹤草素+NRF2激活剂(Bardoxolone)组。

**1.4.2 CCK-8活性检测** 分别用不同浓度的仙鹤草素处理HGC-27、MKN-45细胞24 h,然后通过CCK-8法检测HGC-27、MKN-45细胞活力。计算HGC-27、MKN-45细胞存活率为50%时的仙鹤草素浓度,即半抑制浓度(IC<sub>50</sub>)。

采用CCK-8法检测不同浓度仙鹤草素对胃癌HGC-27、MKN-45细胞生长的影响,收集各组细胞,按每孔 $5 \times 10^3$ 个的密度接种于96孔板中,分别在干

预后0 h、12 h、24 h、48 h加入CCK-8溶液,置于培养箱中孵育2 h,用酶标仪测定450 nm波长处的吸光度(OD)值。每组设5个复孔,实验重复3次。

**1.4.3 划痕实验检测迁移能力** 取对数生长期的HGC-27、MKN-45细胞接种于6孔板中,当细胞汇合至90%时,用无菌枪头沿各孔中间位置进行划痕;去除培养基,PBS轻柔洗涤2次,更换新鲜培养基;在处理0 h、12 h、24 h、48 h记录相应点的同一位置的划痕区域宽度,以观察细胞的迁移能力。

**1.4.4 ROS活性检测** HGC-27、MKN-45细胞在给药处理结束后,加入浓度为10  $\mu\text{mol/L}$ 的DCFH-DA,孵育30 min,洗涤后采用流式细胞仪对样本进行分析,实验重复3次。

**1.4.5 酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测MDA、GSH水平** 取常规培养的胃癌HGC-27、MKN-45细胞以 $1 \times 10^5$ 个/mL密度接种于24孔细胞培养板中,置于5%  $\text{CO}_2$ 、37  $^\circ\text{C}$ 培养箱中培养。待细胞贴壁后,分别用不同浓度的仙鹤草素及卡培他滨处理24 h,然后消化、离心,收集细胞于离心管中,按照试剂盒说明书进行检测。

**1.4.6 蛋白免疫印迹(western blotting)法检测PI3K-AKT信号通路相关蛋白表达水平** 按照试剂盒说明书分别对不同剂量仙鹤草素含药血清处理后胃癌HGC-27、MKN-45细胞进行蛋白提取,BCA法对蛋白浓度进行定量;SDS-PAGE(10%)凝胶电

泳分离蛋白,将蛋白转移至PVDF膜,5%脱脂奶粉室温条件下封闭1 h,加入P-PI3K、PI3K、P-AKT、AKT、NRF2、Histone H3、HO-1、SLC7A11、GPX4一抗(均1:1 000)4  $^\circ\text{C}$ 孵育过夜,洗膜;加入二抗(1:5 000),室温孵育60 min,采用ECL化学成像系统显影、拍照,Image J软件分析蛋白条带灰度值。

## 1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析和 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 仙鹤草素对HGC-27、MKN-45细胞生长的影响

HGC-27、MKN-45细胞的 $\text{IC}_{50}$ 分别为192.1  $\mu\text{mol/L}$ 、262.0  $\mu\text{mol/L}$ ,故选择190  $\mu\text{mol/L}$ 、260  $\mu\text{mol/L}$ 分别作为仙鹤草素低、高剂量进行后续实验,见图1。

190  $\mu\text{mol/L}$ 、260  $\mu\text{mol/L}$ 的仙鹤草素对GES-1细胞活力无明显影响( $P > 0.05$ ),表明这两种浓度的仙鹤草素对正常人胃黏膜细胞无明显毒性;与对照组(0  $\mu\text{mol/L}$ 仙鹤草素)相比,仙鹤草素低、高剂量组HGC-27、MKN-45细胞存活率降低( $P < 0.05$ ),且随着时间的延长和仙鹤草素浓度的增加,HGC-27、MKN-45细胞存活率降低,见图2。

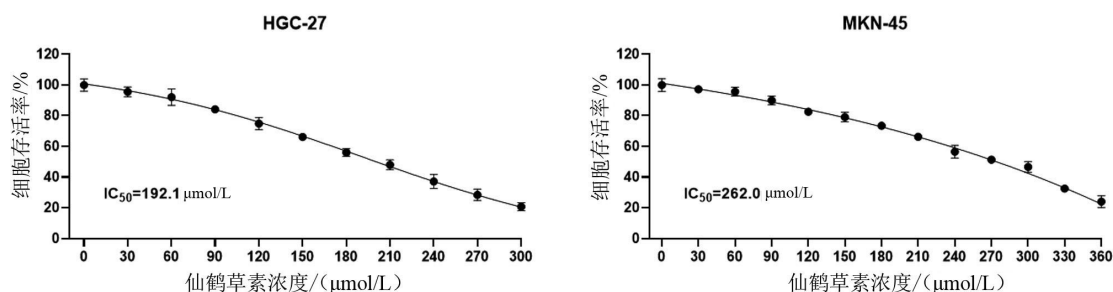
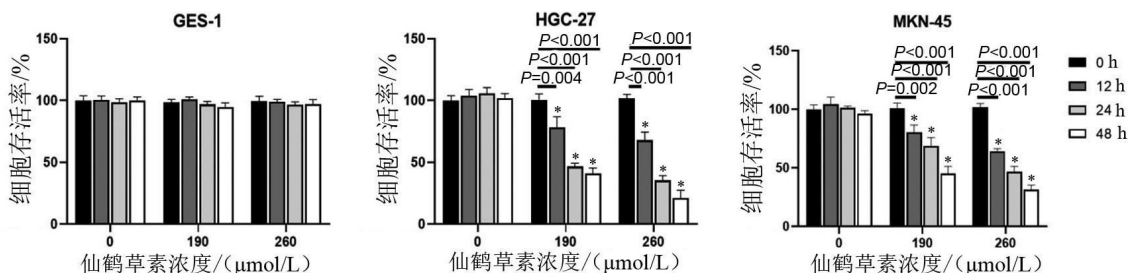


图1 仙鹤草素对HGC-27、MKN-45细胞存活率的影响



与对照组比较,\* $P < 0.05$ 。

图2 仙鹤草素对GES-1、HGC-27、MKN-45细胞生长的影响



2.2 仙鹤草素抑制 HGC-27、MKN-45 细胞的迁移能力

与对照组比较,仙鹤草素低、高剂量组 HGC-27、MKN-45 细胞迁移能力减弱( $P<0.05$ ),且随着仙鹤草素浓度的增加,对 HGC-27、MKN-45 细胞迁移能力的抑制作用更为显著,见图 3。

2.3 仙鹤草素对 HGC-27、MKN-45 细胞 ROS 水平的影响

与对照组比较,仙鹤草素低、高剂量组及阳性对照组 HGC-27、MKN-45 细胞 ROS 水平显著升高

( $P<0.05$ ),且随着仙鹤草素浓度的增加,HGC-27、MKN-45 细胞内 ROS 水平增加,见图 4。

2.4 仙鹤草素对 HGC-27、MKN-45 细胞 MDA、GSH/GSSG 水平的影响

与对照组比较,仙鹤草素低、高剂量组和阳性对照组 HGC-27、MKN-45 细胞 MDA 水平显著升高,GSH/GSSG 比值显著降低(均  $P<0.05$ ),且随着仙鹤草素浓度的增加,HGC-27、MKN-45 细胞 MDA 水平升高,GSH/GSSG 比值降低,见图 5。

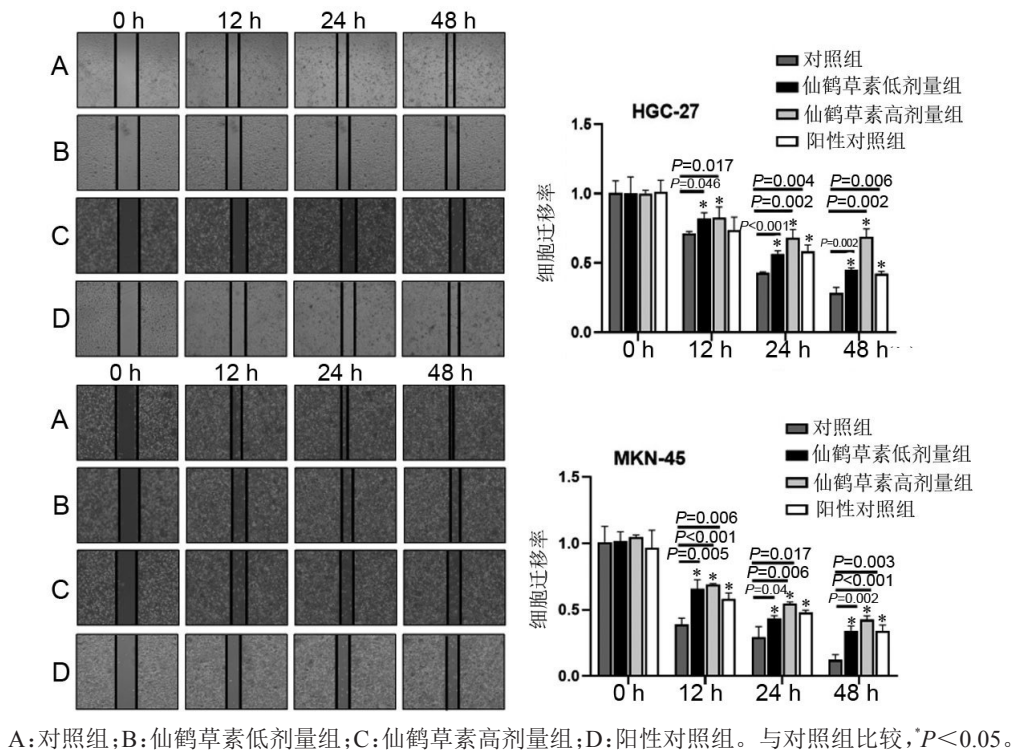


图3 仙鹤草素抑制 HGC-27、MKN-45 细胞的迁移能力

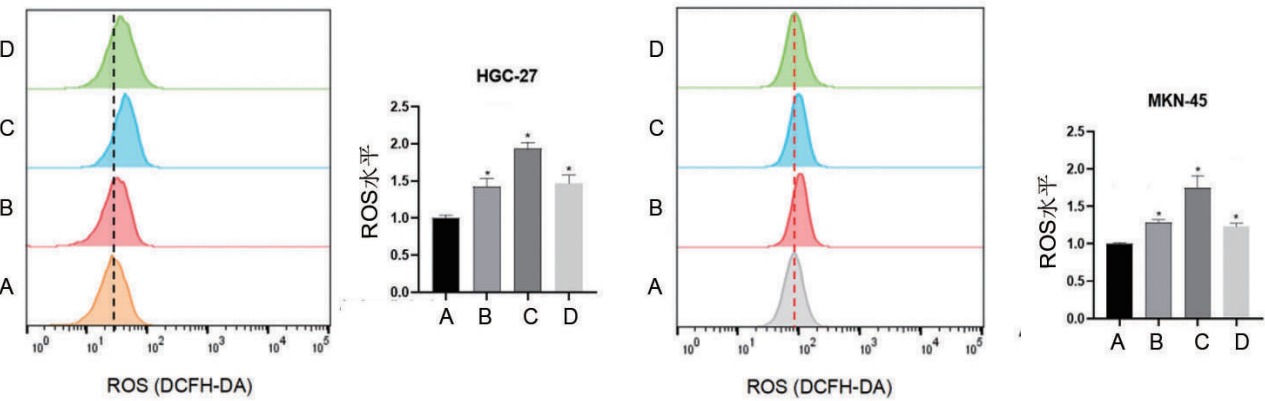


图4 仙鹤草素对 HGC-27、MKN-45 细胞 ROS 水平的影响

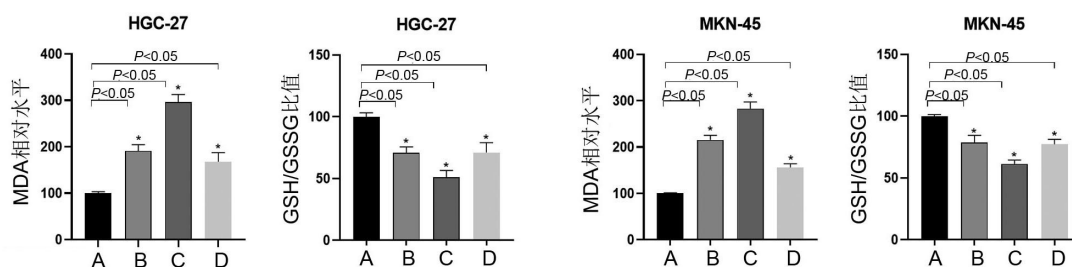
## 2.5 仙鹤草素对PI3K-AKT通路及铁死亡相关蛋白表达水平的影响

与对照组比较,仙鹤草素低、高剂量组 HGC-27、MKN-45 细胞 P-PI3K/PI3K、P-AKT/AKT 比值降低(均 $P<0.05$ );NRF2是PI3K-AKT的下游因子,可以对抗铁死亡,主要通过核转录发挥作用,本研究结果显示,仙鹤草素低、高剂量组总 NRF2(Total-NRF2)和细胞核内 NRF2(Nuclear-NRF2)蛋白表达水平降低,NRF2转录后的下游抗铁死亡信号分子

HO-1、SLC7A11、GPX4蛋白表达下调(均 $P<0.05$ ),见图6。

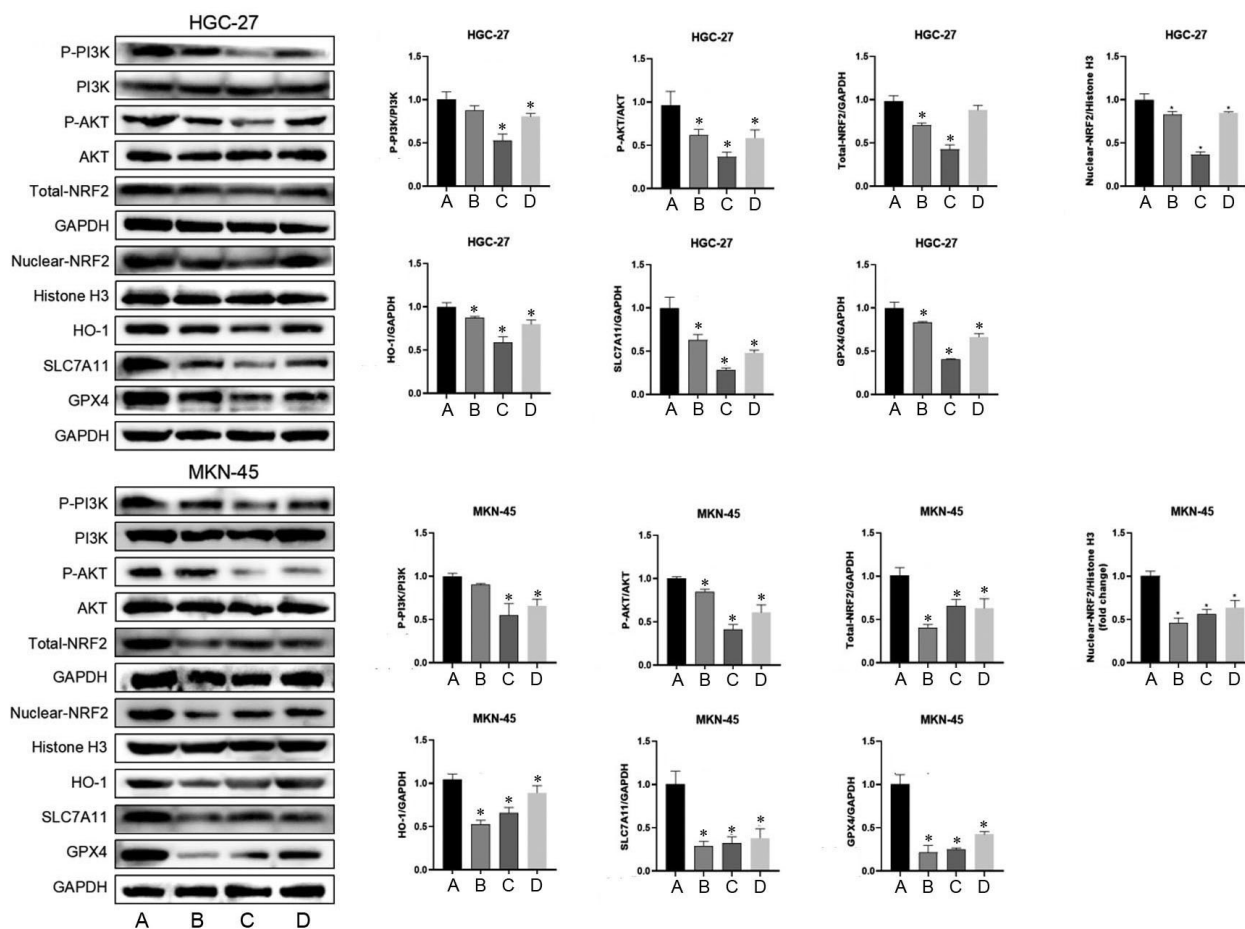
## 2.6 NRF2激活剂Bardoxolone作用下仙鹤草素对铁死亡相关蛋白表达的影响

与对照组比较,仙鹤草素组 HGC-27、MKN-45 细胞 Total-NRF2、GPX4 蛋白表达水平降低( $P<0.05$ ),而仙鹤草素+Bardoxolone组 HGC-27、MKN-45 细胞 Total-NRF2、GPX4 蛋白表达水平显著升高( $P<0.05$ ),见图7。



A:对照组;B:仙鹤草素低剂量组;C:仙鹤草素高剂量组;D:阳性对照组。与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

图5 仙鹤草素对HGC-27、MKN-45细胞MDA、GSH/GSSG水平的影响



A:对照组;B:仙鹤草素低剂量组;C:仙鹤草素高剂量组;D:阳性对照组。与对照组比较,\* $P<0.05$ 。

图6 仙鹤草素对与铁死亡相关信号PI3K-AKT通路相关蛋白表达水平的影响

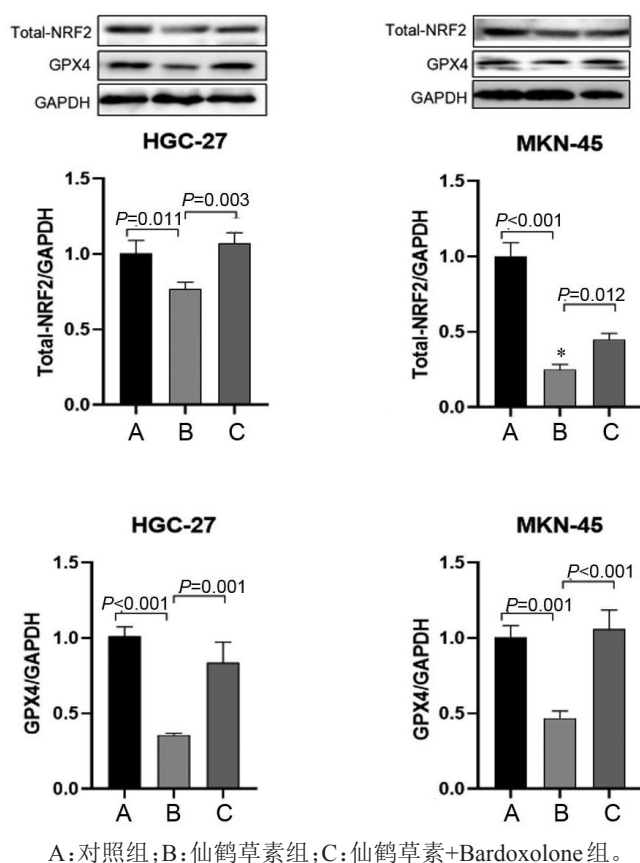


图7 NRF2激活剂Bardoxolone作用下仙鹤草素对铁死亡相关蛋白表达的影响

### 3 讨论

胃癌发病率的上升引起了人们的关注<sup>[8]</sup>,寻找更加有效的胃癌防治手段十分重要。铁死亡这一概念由Dixon等<sup>[9]</sup>在2012年首次提出,铁死亡是一种不同于细胞凋亡、坏死、自噬、焦亡的全新细胞死亡方式,在肿瘤的治疗中引起广泛关注<sup>[10]</sup>。肿瘤细胞铁死亡的发生涉及细胞内铁累积、ROS水平和脂质过氧化物堆积等<sup>[11]</sup>,与胃癌的增殖、转移、耐药、免疫抑制等密切相关<sup>[12]</sup>。

PI3K-AKT-NRF2通路在调节细胞生长、增殖、存活、代谢、凋亡的过程中起着重要作用<sup>[13]</sup>。越来越多的研究表明,PI3K-AKT-NRF2信号通路是肿瘤发生和进展的驱动因素。PI3K-AKT-NRF2信号通路在胃癌的发病机制中同样起着重要作用<sup>[14]</sup>。PI3K是一种脂质激酶,具有参与细胞运动、凋亡、增殖和分化等功能,其活化主要依靠质膜附近的生长因子<sup>[15]</sup>,其活性与磷酸化水平密切相关。AKT磷酸化后诱导细胞生长与存活,是PI3K的下游靶点,参与

调节细胞的增殖、促进细胞的生长与分裂<sup>[16]</sup>。研究证实,胃癌患者胃癌组织中P-AKT的表达水平明显高于癌旁组织<sup>[17]</sup>。NRF2是发挥抗氧化作用的关键调节因子,研究表明,PI3K与AKT磷酸化激活可以刺激NRF2入核活化,入核后的NRF2通过与下游的抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)基因结合激活下游抗氧化酶的表达,对抗氧化应激,从而对抗铁死亡<sup>[18]</sup>。HO-1、SLC7A11、GPX4均为NRF2下游对抗铁死亡的重要靶蛋白<sup>[19]</sup>。HO-1启动子区ARE位点最为丰富,研究表明,抑制HO-1可通过其多种功能促进铁死亡<sup>[20]</sup>。降低SLC7A11的表达水平在一定程度上可以抑制肿瘤细胞生长,促进细胞铁死亡的发生<sup>[21]</sup>。GPX4可将GSH转化为GSSG,从而通过限制细胞毒性脂质过氧化来保护细胞免受铁沉积<sup>[22]</sup>。研究发现,抑制GPX4的水平可以促进胃癌的铁死亡水平<sup>[23]</sup>。因此,PI3K/AKT/NRF2通路与铁死亡水平密切相关,是胃癌发生发展中的重要信号通路,然而基于PI3K/AKT/NRF2通路抑制胃癌的药物有待进一步开发。

本研究结果显示,仙鹤草素能抑制HGC-27、MKN-45细胞的活力,这种抑制作用与ROS水平显著升高相关。因为相对高水平的ROS可能导致氧化损伤或诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[24]</sup>。铁死亡是一种ROS依赖性的细胞死亡形式,与两个主要的生物化学特征有关,即铁积累和脂质过氧化<sup>[25]</sup>。进一步的结果显示,仙鹤草素处理后HGC-27、MKN-45细胞中与铁死亡相关的MDA水平显著升高,GSH/GSSG比值降低。Western blotting实验进一步证实,仙鹤草素是胃癌的铁死亡重要诱导剂,本研究中,仙鹤草素干预后胃癌细胞PI3K、AKT的磷酸化水平降低,Total-NRF2表达水平及其核转录水平被抑制。GPX4、SLC7A11、HO-1是NRF2对抗铁死亡的重要靶蛋白。HO-1的表达水平和铁死亡密切相关。本研究发现,仙鹤草素能抑制HO-1的表达水平。GPX4是内源性抑制铁死亡的脂质过氧化物酶,GSH作为GPX4的辅助因子能起到抗氧化的作用,且能及时清除积存在细胞内的ROS,抑制铁死亡的发生<sup>[12]</sup>。本研究发现,仙鹤草素不仅能抑制GSH的水平,同时还能抑制GPX4的表达。此外,作为GSH靶蛋白的SLC7A11表达水平降低。本研究发现,NRF2激活剂Bardoxolone逆转了仙鹤草素对抗铁死亡蛋白表达的抑制作用,进一步证实仙鹤草素抑制胃癌的作用是通过促进铁死亡实现的。

综上,仙鹤草素可促进胃癌HGC-27、MKN-45细胞铁死亡,其作用机制可能与抑制PI3K-AKT-NRF2信号通路的激活相关。本研究可为胃癌中药小分子抑制剂的研发提供一定的实验基础。

## 参考文献:

- [1] THRIFT A P, EL-SERAG H B. Burden of gastric cancer [J]. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 2020, 18(3): 534-542.
- [2] SEXTON R E, AL HALLAK M N, DIAB M, et al. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies[J]. *Cancer and metastasis reviews*, 2020, 39(4): 1179-1203.
- [3] 赫捷, 陈万青, 李兆申, 等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022, 北京)[J]. *中国肿瘤*, 2022, 31 (7): 488-527.
- [4] MACHLOWSKA J, BAJ J, SITARZ M, et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies[J]. *International journal of molecular sciences*, 2020, 21(11): 4012.
- [5] 彭丽蓉, 彭海燕. 仙鹤草抗癌作用的临床与实验研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37 (7): 3992-3994.
- [6] FEDOTCHEVA T A, SHEICHENKO O P, FEDOTCHEVA N I. New properties and mitochondrial targets of polyphenol agrimoniin as a natural anticancer and preventive agent[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(12): 2089.
- [7] ZHU X, ZHANG Y, WANG Y, et al. Agrimoniin sensitizes pancreatic cancer to apoptosis through ROS-mediated energy metabolism dysfunction[J]. *Phytomedicine*, 2022, 96: 153807.
- [8] WU X, CHEN L, CHENG J, et al. Effect of dietary salt intake on risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control studies[J]. *Nutrients*, 2022, 14(20): 4260.
- [9] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [10] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell research*, 2021, 31(2): 107-125.
- [11] 乔云凤, 解广东, 陈希琦, 等. 铁死亡的发生机制及其与胃癌关系的研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32 (2): 281-285.
- [12] 于航, 管睿, 柴杰. 铁死亡发生机制及其与胃癌发病的关系研究进展[J]. *山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报*, 2023, 44 (12): 955-960.
- [13] SAAHENE R O, AGBO E, BARNES P, et al. A review: mechanism of phyllanthus urinaria in cancers- NF- $\kappa$ B, PI3K/AKT, and MAPKs signaling activation[J]. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2021, 2021: 4514342.
- [14] 赵光辉, 宋晓旭, 刘宁, 等. PI3K/AKT/MTOR信号通路抑制剂在胃癌中的研究进展[J]. *癌症进展*, 2019, 17(9): 1003-1007.
- [15] 徐义勇, 徐欣怡, 万红娇, 等. 温胆汤含药血清对10 mmol/L谷氨酸环境下星型胶质细胞PI3K、Akt、mTOR表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42 (3): 184-188, 283-285.
- [16] 任碧, 苟浩铖, 张琴, 等. CHMP4C通过调控PI3K/AKT信号通路影响NSCLC细胞增殖与凋亡[J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32 (9): 1580-1588.
- [17] SONG Y, LI Z X, LIU X, et al. The Wnt/ $\beta$ -catenin and PI3K/Akt signaling pathways promote EMT in gastric



- cancer by epigenetic regulation via H3 lysine 27 acetylation[J]. *Tumor biology*, 2017, 39(7): 1010428317712617.
- [18] LONG X, HU X, PAN C, et al. Antioxidant activity of *gracilaria lemaneiformis* polysaccharide degradation based on Nrf-2/Keap-1 signaling pathway in HepG2 cells with oxidative stress induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>[J]. *Marine drugs*, 2022,20(9): 545-566.
- [19] 刘晓轩, 张 驰, 黄思琪, 张玉超, 等. SLC7A11 的调控机制及肿瘤治疗应用研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2023, 32(11): 878-885.
- [20] 高 薇, 曾海荣, 乐佳敏. 鸦胆子苦醇通过 Nrf2/HO-1 通路诱导细胞铁死亡抑制胃癌细胞 HGC-27 增殖[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(2): 81-87.
- [21] KOPPULA P, ZHUANG L, GAN B. Cystine transporter SLC7A11/x CT in cancer: Ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy[J]. *Protein cell*, 2021, 12(8):599-620.
- [22] GAO Y, LI J, WU Q, et al. Tetrahydroxy stilbene glycoside ameliorates Alzheimer's disease in APP/PS1 mice via glutathione peroxidase related ferroptosis[J]. *International immunopharmacology*, 2021, 99:108002.
- [23] 陈雅茹, 高 芳, 贾彦彬. 谷胱甘肽过氧化酶 4 在胃肠道肿瘤中的作用与治疗[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2024, 40(3): 322-332.
- [24] YANG S, LIAN G. ROS and diseases: role in metabolism and energy supply[J]. *Molecular and cellular biochemistry*, 2020,467(1-2):1-12.
- [25] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. *Cell research*, 2021,31(2):107-125.

本文引用格式:

杨明月, 董 鑫, 冷孟桐, 等. 仙鹤草素通过抑制 PI3K-AKT 通路促进 NRF2 介导的胃癌细胞铁死亡[J]. *广西医科大学学报*, 2024,41(7): 1017-1024. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.07.011

YANG M Y, DONG X, LENG M T, et al. Agrimoiin promotes NRF2-mediated ferroptosis of gastric cancer cells by inhibiting the PI3K-AKT pathway[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(7): 1017-1024. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.07.011