

基于蛋白组学研究醋酸棉酚治疗子宫肌瘤的作用机制^Δ

张 歆^{1*}, 古丽斯坦·阿不来提¹, 沈 静², 张 裴¹, 马祖文¹, 姚 军^{3#}(1. 新疆医科大学第五附属医院药学部, 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆医科大学第一附属医院药学部, 乌鲁木齐 830054; 3. 新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830017)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)03-0318-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.03.10



摘要 **目的** 研究醋酸棉酚(GAA)治疗子宫肌瘤的作用机制。**方法** 以人子宫肌瘤细胞SK-UT-1为研究对象,考察不同质量浓度(5、10、20、40、80、160 μmol/L)GAA对细胞增殖活性的影响;结合四维数据非依赖型采集(4D-DIA)蛋白组学技术和生物信息学分析筛选差异蛋白,并进行基因本体(GO)分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路分析;检测SK-UT-1细胞中差异倍数排名前3名的蛋白[N-myc下游调节基因1(NDRG1)、表皮生长因子受体反馈抑制剂1(ERRFI1)、CXC趋化因子配体3(CXCL3)]的表达水平。**结果** 10~160 μmol/L的GAA可显著降低细胞存活率($P<0.05$)。蛋白组学结果显示,共获取了921个差异蛋白,其中上调蛋白254个、下调蛋白667个,差异蛋白主要分布在线粒体、细胞核、细胞外基质等。生物信息学结果显示,差异蛋白涉及的信号通路主要有PI3K/AKT(磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B)、MAPK(促分裂原活化的蛋白激酶)、TNF(肿瘤坏死因子)等,主要涉及细胞凋亡、衰老、运动。GAA可显著下调细胞中NDRG1、CXCL3蛋白表达水平($P<0.05$),显著上调ERRFI1蛋白表达水平($P<0.05$)。**结论** GAA对子宫肌瘤的改善作用可能涉及PI3K/AKT、MAPK、TNF等信号通路;其可通过下调NDRG1、CXCL3蛋白的表达,上调ERRFI1蛋白的表达,影响子宫肌瘤细胞的增殖和凋亡,从而改善子宫肌瘤的发生发展。

关键词 醋酸棉酚;子宫肌瘤;蛋白组学;生物信息学;作用机制

Study on the mechanism of gossypol acetic acid in the treatment of uterine fibroids based on proteomics

ZHANG Xin¹, Gulisitan·Abulaiti¹, SHEN Jing², ZHANG Pei¹, MA Zuwen¹, YAO Jun³(1. Dept. of Pharmacy, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 3. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the mechanism of gossypol acetic acid (GAA) in the treatment of uterine fibroids. **METHODS** Human leiomyoma cells SK-UT-1 were selected as objects to investigate the effects of different concentrations (5, 10, 20, 40, 80, 160 μmol/L) of GAA on the activities of cell proliferation. 4D-DIA proteomic detection and bioinformatics analysis were carried out to screen differential proteins. Gene ontology (GO) analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) signaling pathway analysis were performed. The expressions of top 3 proteins [N-myc downstream regulated gene 1 (NDRG1), epidermal growth factor receptor feedback inhibitor 1 (ERRFI1), CXC chemokine ligand 3 (CXCL3)] with differential fold changes in SK-UT-1 cells were determined. **RESULTS** 10-160 μmol/L GAA could significantly reduce the survival rate of SK-UT-1 cells ($P<0.05$). Proteomics results showed that a total of 921 differentially expressed proteins were obtained, including 254 up-regulated proteins and 667 down-regulated proteins. The differentially expressed proteins were mainly distributed in mitochondria, nucleus, extracellular matrix, etc. Bioinformatics results showed that differentially expressed proteins were mainly involved in signaling pathways such as PI3K/AKT (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B), MAPK (mitogen-activated protein kinase), TNF (tumor necrosis factor), etc., which mainly involved cell apoptosis, aging, and movement. GAA significantly decreased protein expressions of NDRG1 and CXCL3 ($P<0.05$), but increased protein expression of ERRFI1 ($P<0.05$).

CONCLUSIONS The improvement effect of GAA on uterine fibroids may involve signaling pathways such as PI3K/AKT, MAPK, TNF, etc. It can improve the occurrence and development of uterine fibroids by downregulating the expressions of NDRG1 and CXCL3 proteins, upregulating the expression of ERRFI1 protein, and affecting the proliferation

^Δ 基金项目 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(No. 2022D01C581);国家自然科学基金项目(No.82360722)

* 第一作者 主管药师。研究方向:天然产物药理药效及物质基础研究。E-mail:510420053@qq.com

通信作者 教授,博士生导师。研究方向:天然产物药理药效及物质基础研究。E-mail:xydyaojun@163.com

and apoptosis of uterine fibroid cells.

KEYWORDS gossypol acetic acid; uterine fibroids; proteomics; bioinformatics; mechanism

子宫肌瘤(uterine fibroid, UF)是女性子宫平滑肌形成的良性肿瘤,在育龄妇女中的发病率为20%~50%^[1],其致病因素复杂,受年龄、种族、激素、生活方式、家族史、遗传因素等影响^[2]。相比手术的有创性,药物保守治疗是大多数UF患者更倾向的治疗方式,常用治疗药物包括激素和中药,但是激素只能暂时缓解症状,一旦停药,肌瘤可能会再次生长,且长期使用激素可能会引起一系列的副作用;中药治疗效果因人而异,且需要较长时间的治疗才能看到明显的效果^[3]。因此,选择安全有效的治疗药物对UF具有重要意义。

醋酸棉酚(gossypol acetic acid, GAA)是一种多元酚醛类化合物,也是复方醋酸棉酚片的主要药效成分。相关研究显示,复方醋酸棉酚片在治疗UF、子宫内膜异位症等方面具有较好的效果^[4-5],但关于GAA在UF中的调控作用及机制尚不清楚。蛋白组学能够从细胞水平对蛋白质的组成进行分析,明确整个过程的变化规律及特征,可用于全面、定量描述蛋白质的表达及其在疾病或药物治疗影响下的变化^[6]。基于此,本研究通过体外细胞实验,观察GAA对人UF细胞SK-UT-1增殖的调控作用,然后结合四维数据非依赖型采集(4D-DIA)蛋白组学技术挖掘差异蛋白并进行验证,以期阐明GAA治疗UF的作用机制提供参考。

1 主要材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有CKX53型倒置显微镜(日本Olympus公司),DYY-7C型电泳仪、DYCZ-24DN型垂直电泳槽、DYCZ-40型电转仪(北京六一生物科技有限公司),ChemiDoc™ XRS+型凝胶成像系统(美国Bio-Rad公司),ViiA 7型实时荧光定量聚合酶链式反应仪(美国ABI公司),Multiskan FC型酶标仪、EASY-nLC 1200型质谱系统、Orbitrap Exploris 480型高效液相色谱仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)。

1.2 主要药品与试剂

CCK-8检测试剂盒(货号CK04)购自日本同仁化学研究所;GAA(纯度≥98.0%,货号A506218-0001)购自生工生物工程(上海)股份有限公司;米非司酮(货号HY-13683,纯度99.83%)购自美国MCE公司;RIPA裂解液、BCA蛋白浓度测定试剂盒(货号分别为P0013B、P0010)均购自上海碧云天生物技术股份有限公司;兔源N-myc下游调节基因1(N-myc downstream regulated gene 1, NDRG1)抗体、兔源表皮生长因子受体反馈抑制剂1

(epidermal growth factor receptor feedback inhibitor 1, ERRFI1)抗体、鼠源GAPDH抗体(货号分别为26902-1-AP、11630-1-AP、60004-1-Ig)均购自美国Proteintech公司;兔源CXC趋化因子配体3(CXC chemokine ligand 3, CXCL3)抗体(货号DF8554)购自美国Affinity公司;辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白G、山羊抗鼠免疫球蛋白G二抗(货号分别为111-035-003、115-035-003)购自美国Jackson公司。

1.3 细胞

人UF细胞SK-UT-1(货号CTCC-007-0320)购自浙江美森细胞科技有限公司;人子宫内膜细胞EEC(货号QS-H011)购自旗赛生物科技(武汉)有限公司。

2 方法

2.1 细胞增殖活性考察

取正常培养的SK-UT-1细胞,吸去原培养液,加入磷酸盐缓冲液(PBS)洗后加入胰蛋白酶消化3 min后终止消化,以1 000 r/min离心5 min,细胞沉淀用培养基重悬;取20 μL细胞悬液加入20 μL台盼蓝进行计数,以8 000个/孔进行铺板(96孔板),细胞体积100 μL;然后分为不同质量浓度(5、10、20、40、80、160 μmol/L,浓度根据文献[7]设置)GAA组、对照组(含有细胞)和空白组(不含细胞),每组设置3个复孔,于5%CO₂、37℃条件下培养24 h。各孔加入10 μL CCK8继续培养3 h,采用酶标仪测定各孔光密度(optical density, OD)值,并计算细胞存活率,细胞存活率(%)=(给药组OD值-空白组OD值)/(对照组OD值-空白组OD值)×100%。

2.2 4D-DIA蛋白组学分析

“2.1”项下实验结束后,向对照组、GAA组(80 μmol/L)中加入含1 mmol/L RIPA裂解缓冲液,冰上孵育5 min;超声5 min,以15 000 r/min离心10 min,收集上清液,采用BCA法测定总蛋白浓度。取上述蛋白溶液,在37℃下用10 mmol/L二硫苏糖醇还原45 min,用50 mmol/L碘乙酰胺烷基化15 min;加入4倍体积的预冷丙酮,在-20℃下沉淀2 h,离心,在37℃下用胰蛋白酶消化过夜。终止消化后,将样品在C₁₈色谱柱上脱盐,真空浓缩后,用0.1%甲酸溶解,待上机检测。

采用液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)法检测。将上述待测样品上样到分析柱IonOpticks Australia(25 cm×75 μm, 1.6 μm)中进行分离;流动相A相为0.1%甲酸溶液,B相为乙腈溶液(含0.1%甲酸),梯度洗脱(0~25 min, 2%B→22%B; 25~30 min, 22%B→35%B; 30~35

min, 35%B→80%B; 35~40 min, 80%B); 柱温为 50 °C, 上样量为 200 ng, 流速为 300 nL/min。分离后的馏分真空离心浓缩后, 采用质谱仪进行分析, 检测方式为正离子模式, 母离子扫描范围为 m/z 100~1 700, 毛细管电压为 1 500 V, 干燥气体速度为 3 L/min, 干燥温度为 180 °C; 利用 ddaPASEF 模式采集质谱数据, 然后采用 DIA-NN(v1.8.1) 搜库软件, 以 Library-free 方法搜库, 预测谱图库, 并利用该谱图库进行蛋白质分析以及质控评价(包括肽段长度分布、肽段数分布、肽段漏切位点数分布、主成分分析等, 以保证结果符合要求)^[9], 然后将相应数据过滤后用于后续的生物信息学分析。

2.3 生物信息学分析

基于“2.2”项下结果, 以差异倍数(fold change, FC) ≥ 1.5 或 FC ≤ 0.666 7, 且 P 值 ≤ 0.05 筛选差异蛋白, 并绘制差异蛋白统计柱状图; 然后将每个差异蛋白的 FC 以 2 为底数取对数, P 值以 10 为底数取对数的绝对值, 绘制火山图^[8]。另外, 使用 WoLF PSORT 软件对差异蛋白进行亚细胞定位, 并绘制饼图, 然后对差异蛋白进行基因本体(gene ontology, GO)分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)信号通路分析。

2.4 差异蛋白表达验证实验

为了进一步验证 GAA 在分子层面对 UF 的调控作用, 选取 FC 排名前 3 名的差异蛋白进行验证。将细胞分为正常组(用 EEC 细胞)、模型组(用 SK-UT-1 细胞)、阳性对照组(米非司酮, 10 $\mu\text{mol/L}$ ^[9], 用 SK-UT-1 细胞)和 GAA 高、中、低浓度组(80、40、20 $\mu\text{mol/L}$, 浓度根据“2.1”项下结果设置, 用 SK-UT-1 细胞), 细胞密度为 8 000 个/孔, 每组设 3 个复孔。培养 24 h 后, 将细胞裂解、离心、定量后, 进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转膜, 以 5% TBST 封闭液室温封闭 2 h, 加入 NDRG1、ERRFI1、CXCL3、GAPDH 蛋白一抗(稀释度均为 1:1 000)于 4 °C 条件下孵育过夜; 以 TBST 洗膜, 加入相应二抗(稀释度均为 1:10 000)室温孵育 2 h; 以 TBST 洗膜, 经显色后, 采用凝胶成像系统进行观察, 然后以 Image J 软件进行分析, 以 GAPDH 蛋白为内参, 计算各目的蛋白的表达水平。

2.5 统计学方法

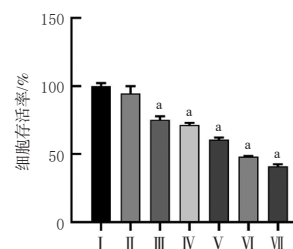
利用 SPSS 25.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD- t 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 GAA 对 SK-UT-1 细胞增殖活性的影响

由图 1 可知, 与对照组比较, 10~160 $\mu\text{mol/L}$ GAA

组 SK-UT-1 细胞存活率均显著降低($P < 0.05$); GAA 浓度大于 80 $\mu\text{mol/L}$ 时, 细胞存活率均小于 50%。因此, 后续研究选择 80、40、20 $\mu\text{mol/L}$ 作为 GAA 的干预浓度。



I: 对照组; II: GAA 5 $\mu\text{mol/L}$ 组; III: GAA 10 $\mu\text{mol/L}$ 组; IV: GAA 20 $\mu\text{mol/L}$ 组; V: GAA 40 $\mu\text{mol/L}$ 组; VI: GAA 80 $\mu\text{mol/L}$ 组; VII: GAA 160 $\mu\text{mol/L}$ 组; a: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

图 1 各组细胞存活率的检测结果比较($\bar{x} \pm s, n = 3$)

3.2 4D-DIA 蛋白组学分析和生物信息学分析结果

3.2.1 蛋白质量评估结果

肽段长度(图 2A)结果显示, 大部分肽段有 7~20 个氨基酸, 符合基于酶解和质谱碎裂方式的一般规律, 质谱鉴定到的肽段长度也符合质控要求。肽段数量分布和漏切位点数分布(图 2B、2C)结果显示, 肽段数量较多且漏切位点数为 0 的肽段占比较高(为 72.99%), 符合质控要求(肽段数量越多, 表示该蛋白越可信; 肽段漏切位点数为 0 的肽段越多, 表示酶切越彻底, 鉴定结果越可信)。主成分分析(图 2D)结果显示, 各组样本之间的蛋白差异明显, 组内样本之间相关性明显, 符合质谱上机标准。

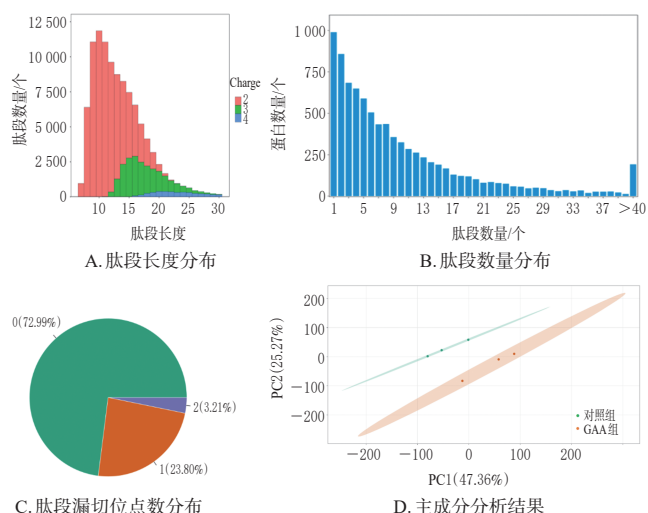


图 2 蛋白质量评估结果

3.2.2 差异蛋白分析结果

由图 3A、3B 可知, GAA 组与对照组共获取了 921 个差异蛋白, 其中上调蛋白 254 个、下调蛋白 667 个。

3.2.3 差异蛋白的亚细胞定位结果

结果显示, 差异蛋白主要分布在线粒体、细胞核、细胞外基质、细胞质和细胞膜, 具体见图 4。

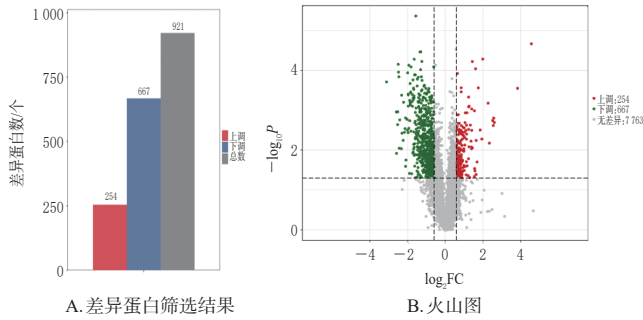


图3 GAA组与对照组的差异蛋白分析结果

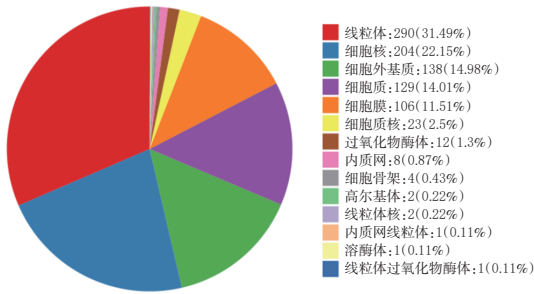


图4 差异蛋白的亚细胞定位结果

3.2.4 差异蛋白的GO分析和KEGG信号通路分析结果

选取GO分析中P值排前50名的条目绘制富集条目柱形图(见图5A),由图5A可知,生物过程主要集中在线粒体蛋白翻译、RNA聚合酶II对转录的调控、蛋白翻译、凋亡、细胞粘连及分化;细胞组分主要集中在线粒体膜、基质、染色质、细胞膜;分子功能主要集中在核糖体的构建、转录因子与DNA的结合等。选取排前50名的KEGG信号通路绘制富集条目柱形图(见图5B),由图5B可知,信号通路主要为PI3K/AKT(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B,磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B)、MAPK(mitogen-activated protein kinase,促分裂原活化的蛋白质激酶)、TNF(tumor necrosis factor,肿瘤坏死因子)、NF- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)、AMPK(AMP-activated protein kinase, AMP活化的蛋白质激酶)、Ras信号通路,主要涉及细胞凋亡、衰老、运动等细胞过程。

3.3 GAA对差异蛋白表达的影响结果

选取FC排前3名的蛋白NDRG1、ERRF1、CXCL3进行验证。与正常组比较,模型组细胞中NDRG1、CXCL3蛋白表达水平均显著升高,ERRF1蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$);与模型组比较,阳性对照组和GAA各浓度组细胞中NDRG1、CXCL3蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$),ERRF1蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$)。与阳性对照组和GAA高浓度组比较,GAA中、低浓度组细胞中CXCL3蛋白表达水平均显著升高,ERRF1蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$)。与阳性对照组比较,GAA高、中、低浓度组细胞中NDRG1蛋白表达水平均显著升高($P < 0.05$)。结果见图6。

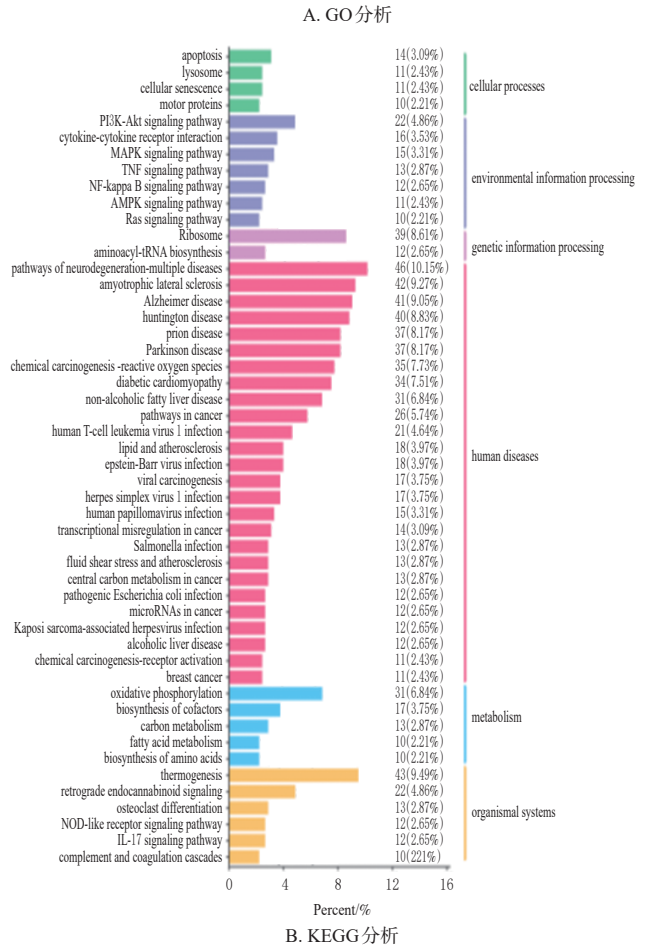
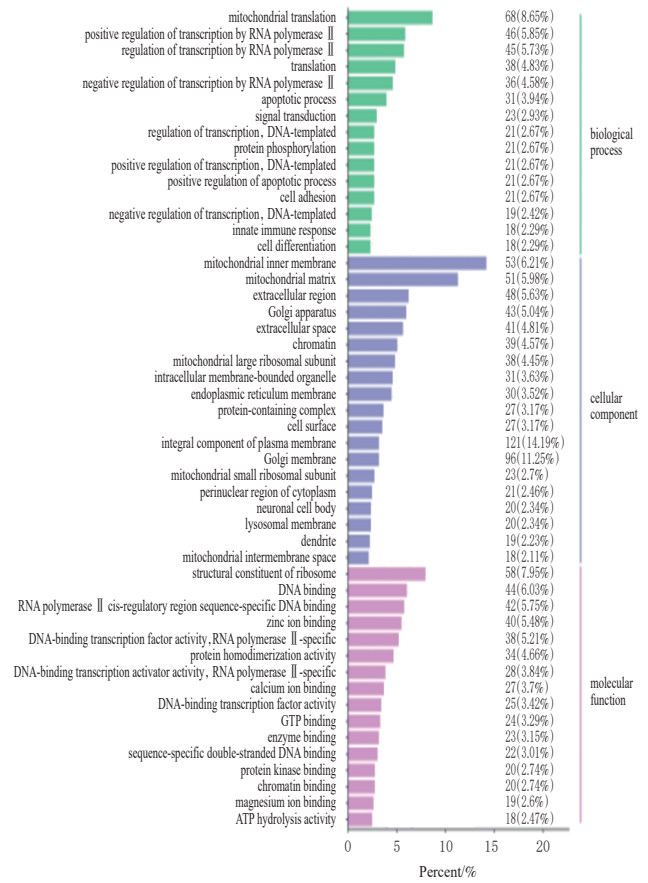
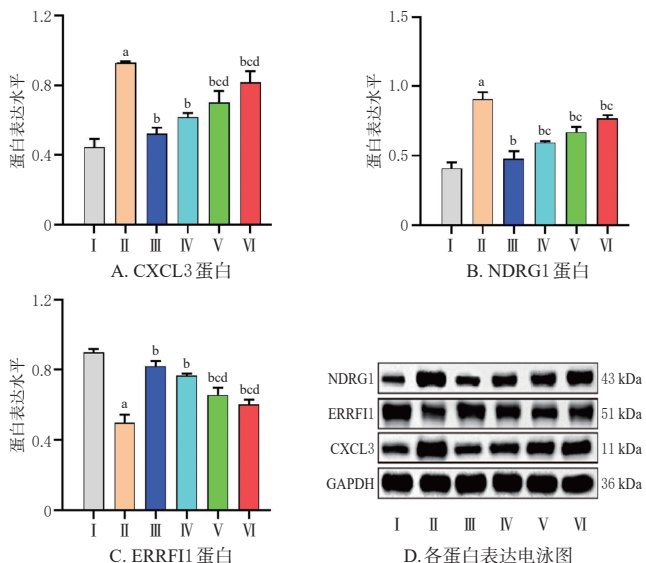


图5 差异蛋白的GO分析和KEGG信号通路分析结果



I: 正常组; II: 模型组; III: 阳性对照组; IV: GAA高浓度组; V: GAA中浓度组; VI: GAA低浓度组; a: 与正常组比较, $P < 0.05$; b: 与模型组比较, $P < 0.05$; c: 与阳性对照组比较, $P < 0.05$; d: 与GAA高浓度组比较, $P < 0.05$ 。

图6 各组细胞中NDRG1、ERRFI1、CXCL3蛋白表达情况

4 讨论

GAA作为复方醋酸棉酚片的主要药效成分,在临床上对UF具有良好干预作用。本研究结果证实,GAA对人UF细胞SK-UT-1具有显著的抑制作用;进一步基于蛋白组学进行差异蛋白、KEGG信号通路、GO分析,结果显示,GAA组和对照组的差异蛋白较多,主要集中于细胞线粒体。线粒体是动物细胞除细胞核外唯一具有DNA的细胞器,线粒体功能异常是肿瘤发生、发展和转移的重要原因^[10]。差异蛋白的GO分析结果显示,细胞过程主要为凋亡和衰老。相关研究发现,细胞凋亡、衰老与线粒体功能障碍密切相关^[11]。KEGG信号通路分析结果显示,醋酸棉酚影响的信号通路主要有PI3K/AKT信号通路、MAPK信号通路、TNF信号通路、NF- κ B信号通路、AMPK信号通路、Ras信号通路,这些信号通路也与线粒体之间存在密切关系,可能在UF的发生、发展过程中发挥重要作用,如阻断Ras信号通路的激活,可抑制UF细胞的增殖和血管生成^[12-15]。

进一步对GAA组与对照组的差异蛋白进行筛选,明确FC排名前3名的蛋白为NDRG1、ERRFI1、CXCL3,这3个蛋白可能是GAA调控细胞增殖、凋亡的重要靶点。NDRG1是N-myc下游调节基因,在细胞核、细胞膜及线粒体中广泛存在,可参与细胞增殖、凋亡、脂质生物合成、应激反应、免疫调节、DNA修复、线粒体分裂等细胞过程;在肿瘤领域,NDRG1存在明显的组织特异性和功能多效性,在不同肿瘤中发挥促癌作用^[16]。ERRFI1主要作用于表皮生长因子受体信号通路,其不仅可以直接与

表皮生长因子受体结合,抑制表皮生长因子受体激酶活性,还可以抑制表皮生长因子受体信号通路下游的Ras/MAPK和PI3K/AKT信号通路的激活^[17]。ERRFI1作为一种肿瘤抑制基因,其表达减少以及蛋白功能的丧失有助于癌症的发展^[18]。CXCL3是CXC趋化因子亚家族的成员之一,在炎症反应、血管生成、肿瘤转移、免疫调节方面具有重要作用^[19],其表达水平升高会促进肿瘤细胞增殖,抑制肿瘤细胞凋亡^[20]。本研究结果显示,相较于正常的子宫内膜细胞,SK-UT-1细胞中NDRG1、CXCL3蛋白表达水平均升高,ERRFI1蛋白表达水平降低;而经GAA干预后,上述蛋白表达水平均逆转。这提示GAA可能通过下调NDRG1、CXCL3蛋白表达,上调ERRFI1蛋白表达,抑制UF细胞的增殖、存活和侵袭。

综上所述,GAA对UF的改善作用可能涉及PI3K/AKT、MAPK、TNF等信号通路;其可通过下调NDRG1、CXCL3蛋白的表达,上调ERRFI1蛋白的表达,影响UF细胞的增殖和凋亡,从而改善UF的发生发展。本研究仍存在一些不足:蛋白组学虽然能够提供大量关于蛋白表达变化的信息,但单纯依赖蛋白组学可能无法全面揭示GAA治疗UF的复杂机制。未来的研究需要综合运用多种研究方法验证结果,深入揭示GAA的治疗机制,为UF的临床治疗提供更有效的方法。

参考文献

- [1] GÓRSKI K, ZGLICZYŃSKI S, STELMACHOWSKA-BANAŚ M, et al. Uterine fibroids in women diagnosed with acromegaly: a systematic review[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2024, 25(4): 773-781.
- [2] MICIĆ J, MACURA M, ANDJIĆ M, et al. Currently available treatment modalities for uterine fibroids[J]. Medicina (Kaunas), 2024, 60(6): 868.
- [3] 王俏,张真真,万贵平. 桂枝茯苓丸在子宫肌瘤治疗中的应用研究[J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3(5): 52-57.
WANG Q, ZHANG Z Z, WAN G P. Application of Guizhi fuling pills in the treatment of uterine myoma[J]. J Oncol Chin Med, 2021, 3(5): 52-57.
- [4] 周秀春,赵雪芳. 复方醋酸棉酚片对子宫肌瘤微创术患者术后疗效及性激素水平的影响[J]. 海南医学, 2016, 27(23): 3915-3917.
ZHOU X C, ZHAO X F. The effect of compound acetic acid gossypol tablets on postoperative efficacy and sex hormone levels in patients undergoing minimally invasive surgery for uterine fibroids[J]. Hainan Med J, 2016, 27(23): 3915-3917.
- [5] 赵素霞,付秀虹. 曲普瑞林联合复方醋酸棉酚片治疗子宫内膜异位症的效果[J]. 河南医学研究, 2023, 32(20): 3784-3787.

- ZHAO S X, FU X H. Effect of triptorelin combined with compound gossypol acetate tablets in the treatment of endometriosis[J]. *Henan Med Res*, 2023, 32 (20) : 3784-3787.
- [6] 王蕾,贾菁楠,王依琳,等. 基于4D-DIA蛋白质组学探讨散偏汤对慢性偏头痛模型大鼠的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(13):989-1003.
- WANG L, JIA J N, WANG Y L, et al. 4D-DIA proteomics reveals mechanism of Sanpian decoction in treating chronic migraine in rats[J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(13):989-1003.
- [7] 杨洋,杨梦婷,许潇. 醋酸棉酚通过诱导铁死亡抑制脑胶质瘤细胞生长[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2022, 32(3): 246-250.
- YANG Y, YANG M T, XU X. Inhibitory effect of gossypol acetate on the growth of glioma cells via induction of ferroptosis[J]. *J Jiangsu Univ Med Ed*, 2022, 32 (3) : 246-250.
- [8] BECERRA-CERVERA A, ARGOTY-PANTOJA A D, APARICIO-BAUTISTA D I, et al. Proteomic biomarkers associated with low bone mineral density: a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14):7526.
- [9] 谢卓庭,王乃平,程晓榆,等. 基于UHPLC-QE-MS的橘荔散结丸诱导子宫肌瘤细胞凋亡的炎症机制[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(17):2350-2356, 2364.
- XIE Z T, WANG N P, CHENG X Y, et al. Inflammatory mechanism of uterine fibroid cell apoptosis induced by Juli sanjie pill based on UHPLC-QE-MS[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2023, 32(17):2350-2356, 2364.
- [10] 李静,徐平龙,陈莎莎. 线粒体调控肿瘤免疫的研究进展[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2024, 53(1):1-14.
- LI J, XU P L, CHEN S S. Research progress on mitochondria regulating tumor immunity[J]. *J Zhejiang Univ Med Sci*, 2024, 53(1):1-14.
- [11] 刘征兆. 线粒体自噬与衰老[J]. *广东医科大学学报*, 2024, 42(2):121-127.
- LIU Z Z. Mitophagy and aging[J]. *J Guangdong Med Univ*, 2024, 42(2):121-127.
- [12] 宁康浩,闫聚瀚,闫晓冬,等. 线粒体动力学调控肿瘤相关机制的研究进展[J]. *神经药理学报*, 2024, 14(1): 57-64.
- NING K H, YAN J H, YAN X D, et al. Advances in the regulation of mitochondrial dynamics on tumor cells[J]. *Acta Neuropharmacol*, 2024, 14(1):57-64.
- [13] 周玉珍,顾晓枫,陈惠娴,等. 基于MAPK/Wnt3a/mTOR/VEGF信号通路上调miR-23对子宫肌瘤细胞凋亡、侵袭、迁移的影响[J]. *中国性科学*, 2022, 31(1):105-108.
- ZHOU Y Z, GU X F, CHEN H X, et al. The effect of up-regulation of miR-23 on apoptosis, invasion and migration of uterine fibroid cells based on MAPK/Wnt3a/mTOR/VEGF signaling[J]. *Chin J Hum Sex*, 2022, 31 (1) : 105-108.
- [14] 伊帕尔古丽·阿皮孜,李喆喆,刘诗慧,等. 黄体酮在妇科肿瘤中的作用机制研究进展[J]. *中国药房*, 2021, 32 (10):1277-1280.
- Yipaerguli·Apizi, LI Z Z, LIU S H, et al. Research progress on the mechanism of action of progesterone in gynecological tumors[J]. *China Pharm*, 2021, 32 (10) : 1277-1280.
- [15] 字磊,李艳娟,李艳芹,等. 中药复方配伍机制研究方法/策略进展[J]. *中国药房*, 2023, 34(11):1393-1398.
- ZI L, LI Y J, LI Y Q, et al. Progress in research methods or strategies of compatibility mechanism of traditional Chinese medicine prescriptions[J]. *China Pharm*, 2023, 34 (11):1393-1398.
- [16] MARTINEZ-LOPEZ N, MATTAR P, TOLEDO M, et al. mTORC2-NDRG1-CDC42 axis couples fasting to mitochondrial fission[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(7):989-1003.
- [17] JOSHI V, LAKHANI S R, MCCART REED A E. NDRG1 in cancer: a suppressor, promoter, or both? [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(23):5739.
- [18] ZHAO H, MAO H Z. ERRF1 exacerbates hepatic ischemia reperfusion injury by promoting hepatocyte apoptosis and ferroptosis in a GRB2-dependent manner[J]. *Mol Med*, 2024, 30(1):82.
- [19] CHENG Y, YANG X Y, LIANG L C, et al. Elevated expression of CXCL3 in colon cancer promotes malignant behaviors of tumor cells in an ERK-dependent manner[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1):1162.
- [20] CHANG S T, ZHANG G Z, LI L L, et al. Sirt4 deficiency promotes the development of atherosclerosis by activating the NF- κ B/I κ B/CXCL2/3 pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 373:29-37.

(收稿日期:2024-08-26 修回日期:2025-01-05)

(编辑:唐晓莲)