·论著·

根皮素通过调节Rac1/Akt/NF-κB信号通路对卵巢癌细胞增殖、凋亡和致瘤性的影响

唐跃虹,罗玉宁,许丽彬,胡小英,邱春萍
(海南省妇产科医院妇产科,海口 570100)

摘要 目的 探讨根皮素调节Rac1/Akt/NF-κB信号通路对卵巢癌细胞增殖、凋亡和致瘤性的影响。**方法** 将卵巢癌细胞系SKOV3和人正常卵巢上皮细胞系IOSE-80分为对照组、根皮素低剂量组、根皮素中剂量组、根皮素高剂量组、PMA组、根皮素高剂量+PMA组。显微镜下观察细胞形态变化,采用CCK-8、克隆形成实验、流式细胞仪分析细胞活力和凋亡情况,采用Western blotting检测Rac1/Akt/NF-κB信号通路相关蛋白表达。建立裸鼠移植瘤模型,测量肿瘤重量,检测肿瘤组织中Rac1、Akt表达。**结果** 根皮素低、中、高剂量组细胞存活率、集落数、p-NF-κB p65/NF-κB p65、p-Akt/Akt、Rac1表达较对照组降低,凋亡率增加,呈剂量依赖性;PMA逆转了高剂量根皮素对卵巢癌恶性发展的抑制作用。荷瘤裸鼠中根皮素抑制肿瘤生长。**结论** 根皮素通过抑制Rac1/Akt/NF-κB信号通路阻止卵巢癌恶性发展。

关键词 根皮素; Rac1/Akt/NF-κB信号通路; 增殖; 致瘤性; 凋亡
中图分类号 R285.5 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)09-0821-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250912.1641.020
DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2025.09.010

Effects of phloretin on the proliferation, apoptosis, and tumorigenicity of ovarian cancer cells by regulating Rac1/Akt/NF-κB signaling pathway

TANG Yuehong, LUO Yuning, XU Libin, HU Xiaoying, QIU Chunping
(Department of Obstetrics and Gynecology, Hainan Obstetrics and Gynecology Hospital, Haikou 570100, China)

Abstract Objective To explore the effect of phloretin on the proliferation, apoptosis, and tumorigenicity of ovarian cancer cells by regulating the Rac1/Akt/NF-κB signaling pathway. **Methods** The ovarian cancer cell line SKOV3 and the human normal ovarian epithelial cell line IOSE-80 were divided into the following groups: control, low-dose phloretin, medium-dose phloretin, high-dose phloretin, PMA, and high-dose phloretin+PMA. Morphological changes were observed under a microscope. Cell viability and apoptosis were assessed using the CCK-8 assay, colony formation assay, and flow cytometry. Western blotting was performed to detect the expression of proteins related to the Rac1/Akt/NF-κB signaling pathway. Tumor-bearing nude mice were established, tumor weights were measured, and the expression levels of Rac1 and Akt in tumor tissues were analyzed. **Results** Compared with the control group, SKOV3 cells treated with low-, medium-, and high-dose phloretin showed reduced survival rate, colony formation, and expression of p-NF-κB p65/NF-κB p65, p-Akt/Akt, and Rac1 in a dose-dependent manner. However, PMA reversed the inhibitory effects of high-dose phloretin on the malignant progression of ovarian cancer. In vivo experiments demonstrated that phloretin significantly inhibited tumor growth and reduced Akt and Rac1 expression in tumor tissues ($P < 0.05$). **Conclusion** Phloretin suppresses the malignant progression of ovarian cancer by inhibiting the Rac1/Akt/NF-κB signaling pathway.

Keywords phloretin; Rac1/Akt/NF-κB signaling pathway; proliferation; tumorigenicity; apoptosis

卵巢癌是最常见的妇科癌症之一,发病率高,患者预后差,严重影响女性健康[1]。由于卵巢癌早期无特异性症状,且特异性标志物、诊断方法有限,大多数卵巢癌患者在疾病晚期才被诊断,化疗耐药导致致死率和复发率较高,因此迫切需要寻找新的药物治疗卵巢癌[2-3]。根皮素是一种二氢查尔酮,属于次要类黄酮类化合物,研究[4]表明,在胃癌、结肠癌等中,根皮素通过抗增殖、促凋亡发挥重要的抗癌活性。但关于其在卵巢癌中作用的研究甚少。Ras相关的C3肉毒杆菌毒素底物1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1,Rac1)信号在人类癌症中经常被激活,抑制Rac1可以通过抑制焦亡抑制卵巢癌发展[5]。蛋白激酶B(protein kinase B,Akt)作为Rac1信号转导的重要下游效应子,主动调节核因子κB(nu-

基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(20A200520)
作者简介:唐跃虹(1988-),女,主治医师,本科.
通信作者:邱春萍,E-mail:1599568599@qq.com
收稿日期:2024-10-21
网络出版时间:2025-09-16 07:10:10

clear factor-κB，NF-κB)，在促进肿瘤（包括卵巢癌）的发生和进展中起至关重要的作用[6]。研究[7]表明，根皮素衍生物通过抑制pAkt/NF-κB可阻止脑缺血再灌注损伤诱导的神经元丢失、神经炎症和氧化应激，但根皮素能否通过Rac1/Akt/NF-κB信号通路影响卵巢癌细胞的生物学发展和致瘤性尚未见研究报道。因此，本研究通过体内外实验，探讨根皮素对卵巢癌细胞恶性发展的作用及其潜在机制。

1　材料与方法

1.1　主要材料和仪器

卵巢癌细胞系SKOV3和人正常卵巢上皮细胞系IOSE-80，购自中国科学院典型培养保藏委员会细胞库。用RPMI-1640培养基培养细胞，置于恒定湿度、37 ℃、5% CO_2的细胞培养箱中，每2~3 d传代培养1次，用10%胎牛血清和1%青霉素–链霉素维持培养基。

CCK-8试剂，购自日本同仁化学研究所；根皮素（质量分数99.99%），购自美国Sigma公司；通路激活剂佛波酯（phorbol 12-myristate 13-acetate，PMA），购自美国Cayman Chemical公司；细胞凋亡试剂盒，购自上海碧云天生物技术股份有限公司；裂解缓冲液，购自北京博奥森生物技术有限公司；p-NF-κB p65、NF-κB p65、Rac1、p-Akt/Akt抗体，购自英国abcam公司。

BioTek ELx800酶标仪，购自美国BioTek公司；BB15-51023121培养箱，购自德国Heraeus Holding GmbH公司；ACSC Ⅱ流式细胞仪，购自美国BD公司。

1.2　细胞实验

1.2.1　细胞分组和处理：将生长良好的SKOV3细胞和IOSE-80细胞，分别分为对照组、根皮素低剂量组、根皮素中剂量组、根皮素高剂量组、PMA组、根皮素高剂量+PMA组。对照组：细胞用正常培养基培养24 h；根皮素低剂量组、根皮素中剂量组、根皮素高剂量组：根据预实验和文献[8]，细胞用50、100、200 μmol/L的根皮素刺激24 h；PMA组，细胞用50 nmol/L PMA刺激24 h[9]；根皮素高剂量+PMA组：细胞用200 μmol/L根皮素和50 nmol/L PMA共同刺激24 h。

1.2.2　细胞活力分析：检测根皮素对SKOV3细胞和IOSE-80细胞活力影响。以1×10^4/孔的密度将细胞接种到96孔板，将分组处理后的细胞孵育24 h，37 ℃下加入0.5 mg/mL CCK-8试剂孵育，在培养箱中孵育2 h后，用BioTek ELx800酶标仪测量450 nm处的吸光度，分析细胞活力变化。

1.2.3　SKOV3细胞形态分析：将细胞以1×10^6/孔的密度接种到6孔板，分组处理24 h后，在倒置显微镜下观察细胞形态学。

1.2.4　SKOV3细胞克隆形成实验：细胞以5×10^2/孔的密度接种到35 mm板中，分组处理后在37 ℃下培养2周，洗涤细胞后，固定液固定细胞、结晶紫染色，用水轻轻洗涤孔板，在室温下风干，在显微镜下进行成像并计数集落数。

1.2.5　SKOV3细胞凋亡变化：收集分组处理后的SKOV3细胞，将胰蛋白酶消化的细胞与500 μL结合缓冲液一起孵育，在进行流式细胞术前，用碘化丙啶和膜联蛋白V-FITC避光染色孵育重悬后的细胞，分析细胞凋亡变化。

1.2.6　SKOV3细胞中Rac1/Akt/NF-κB信号通路相关蛋白表达：将SKOV3细胞接种到6孔板，将细胞裂解物收集在1.5 mL试管中，离心去除多余细胞碎片，收集上清液检测总蛋白浓度。分离每个样品中的10 μg蛋白质，在100 V下转移到膜上，脱脂牛奶封闭膜，与NF-κB p65、Rac1、p-Akt、Akt、p-NF-κB p65抗体和二抗孵育，随后进行蛋白质条带显影、成像。使用ImageJ软件进行定量分析。

1.3　裸鼠移植瘤实验

24只25~30 g雌性BALB/C裸鼠，购自斯贝福（北京）生物技术有限公司。将SKOV3细胞制备成单细胞悬液（3×10^7/mL），皮下接种0.2 mL细胞悬液，待肿瘤体积达到1 cm^3时，将裸鼠分为空白对照组、根皮素低剂量组、根皮素高剂量组，每组8只。根皮素低、高剂量组小鼠分别腹腔注射25 和50 mg/kg的根皮素[10]，1次/d，连续6周。空白对照组小鼠腹腔注射等体积的生理盐水。安乐处死所有小鼠，分离肿瘤组织，测量肿瘤重量。在室温下加入3%过氧化氢孵育，用柠檬酸抗原修复缓冲液进行抗原修复，与抗Rac1、Akt一抗及二抗孵育，滴二氨基联苯胺显色液，苏木素复染，切片脱水封闭，显微镜下拍照，分析光密度值。

1.4　统计学分析

采用SPSS 26.0软件分析数据。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

两比较行SNK-q检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　根皮素对SKOV3和IOSE-80细胞活力的影响

各组IOSE-80细胞活力均无明显变化（$P>0.05$）。SKOV3细胞中，根皮素低、中、高剂量组细胞存活率较对照组降低，且呈剂量依赖性；PMA组细胞存活率较对照组升高（$P<0.05$）；根皮素高剂量+PMA组细胞存活率较根皮素高剂量组升高（$P<0.05$），较PMA组降低（$P<0.05$）。见表1。

表1　各组SKOV3和IOSE-80细胞活力的比较

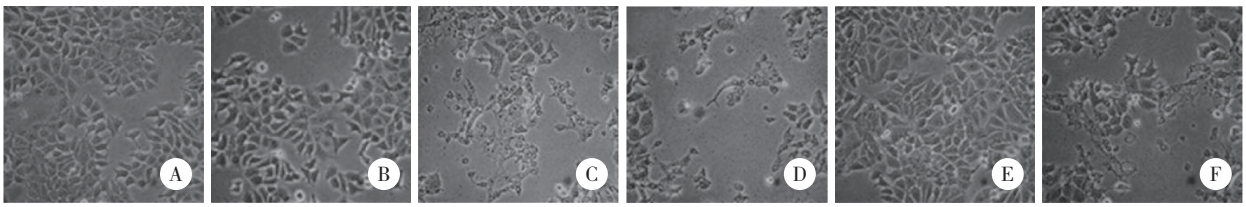
Tab.1　Comparison of cell viability of SKOV3 and IOSE-80 cells in each group

Group	n	Survival rate of IOSE-80 cells (%)	Survival rate of SKOV cells (%)
Control	6	90.75 ± 9.11	90.06 ± 9.07
Low-doese phloretin	6	91.03 ± 8.96	71.03 ± 7.15[1)]
Medium-dose phloretin	6	90.42 ± 9.08	50.42 ± 5.07[1),2)]
High-dose phloretin	6	90.37 ± 9.07	31.11 ± 3.19[1),2),3)]
PMA	6	90.88 ± 9.06	137.06 ± 13.88[1)]
High-dose phloretin+PMA group	6	90.65 ± 9.14	70.94 ± 7.11[4),5)]

1) $P<0.05$ vs. control group; 2) $P<0.05$ vs. low-dose phloretin group; 3) $P<0.05$ vs. medium-dose phloretin group; 4) $P<0.05$ vs. high-dose phloretin group; 5) $P<0.05$ vs. PMA group.

2.2　根皮素对SKOV3细胞形态变化的影响

根皮素低、中、高剂量组较对照组细胞皱缩且数量逐渐减少，PMA组较对照组细胞数量明显增加；根皮素高剂量+PMA组细胞数量较根皮素高剂量组增加，贴壁性变强，但较PMA组数量明显减少。见图1。



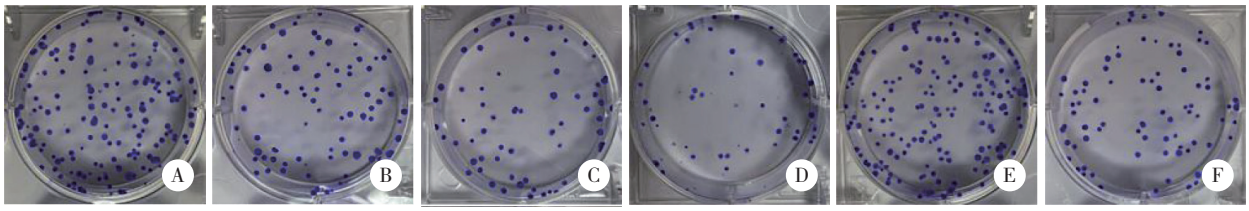
A, control group; B, low-dose phloretin group; C, medium-dose phloretin group; D, high-dose phloretin group; E, PMA group; F, high-dose phloretin+PMA group.

图1　各组SKOV3细胞形态的变化　×200

Fig.1　Morphological changes of SKOV3 cells in each group　×200

2.3　根皮素对SKOV3细胞集落数的影响

根皮素低、中、高剂量组细胞集落数较对照组减少，呈剂量依赖性，PMA组细胞集落数较对照组增加（$P<0.05$）；根皮素高剂量+PMA组细胞集落数较根皮素高剂量组增加（$P<0.05$），较PMA组减少（$P<0.05$）。见图2、表2。



A, control group; B, low-dose phloretin group; C, medium-dose phloretin group; D, high-dose phloretin group; E, PMA group; F, high-dose phloretin+PMA group.

图2　各组SKOV3细胞集落数

Fig.2　Colony numbers of SKOV3 cells in each group

表2　各组SKOV3细胞集落数、凋亡率以及NF-κB p65、Rac1、p-Akt、Akt、p-NF-κB p65蛋白表达的比较

Tab.2　Comparison of the colony count, apoptosis rate, and expressions of NF-κB p65, Rac1, p-Akt, Akt, and p-NF-κB p65 protein in SKOV3 cells in each group

Group	n	Colony count	Apoptosis rate (%)	p-NF-κB p65/NF-κB p65	p-Akt/Akt	Rac1/β-actin
Control	6	111.42 ± 11.24	9.53 ± 0.97	0.68 ± 0.07	0.58 ± 0.06	1.21 ± 0.13
Low-doese phloretin	6	80.05 ± 8.05[1)]	15.34 ± 1.56[1)]	0.41 ± 0.05[1)]	0.33 ± 0.04[1)]	0.77 ± 0.08[1)]
Medium-dose phloretin	6	61.42 ± 6.22[1),2)]	20.13 ± 2.09[1),2)]	0.28 ± 0.03[1),2)]	0.21 ± 0.03[1),2)]	0.55 ± 0.06[1),2)]
High-dose phloretin	6	42.07 ± 4.22[1),2),3)]	32.16 ± 3.25[1),2),3)]	0.18 ± 0.02[1),2),3)]	0.13 ± 0.02[1),2),3)]	0.24 ± 0.03[1),2),3)]
PMA	6	148.24 ± 14.91[1)]	5.18 ± 0.53[1)]	0.85 ± 0.08[1)]	0.79 ± 0.08[1)]	1.58 ± 0.16[1)]
High-dose phloretin+PMA group	6	79.88 ± 8.05[4),5)]	15.22 ± 1.55[4),5)]	0.38 ± 0.04[4),5)]	0.37 ± 0.04[4),5)]	0.72 ± 0.08[4),5)]

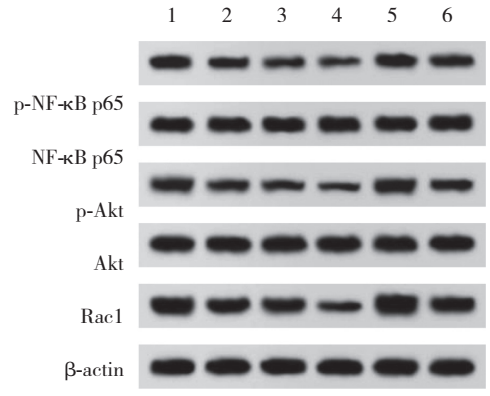
1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. low-dose phloretin group; 3) $P < 0.05$ vs. medium-dose phloretin group; 4) $P < 0.05$ vs. high-dose phloretin group; 5) $P < 0.05$ vs. PMA group.

2.4　根皮素对SKOV3细胞凋亡的影响

根皮素低、中、高剂量组细胞凋亡率较对照组增加，呈剂量依赖性，PMA组细胞凋亡率较对照组降低（$P < 0.05$）；根皮素高剂量+PMA组细胞凋亡率较根皮素高剂量组降低（$P < 0.05$），较PMA组增加（$P < 0.05$）。见表2。

2.5　根皮素对SKOV3细胞通路相关蛋白表达的影响

根皮素低、中、高剂量组p-NF-κB p65/NF-κB p65、p-Akt/Akt、Rac1表达水平较对照组降低，呈剂量依赖性，PMA组较对照组升高（$P < 0.05$）；根皮素高剂量+PMA组p-NF-κB p65/NF-κB p65、p-Akt/Akt、Rac1表达水平较根皮素高剂量组升高（$P < 0.05$），较PMA组降低（$P < 0.05$）。见表2、图3。



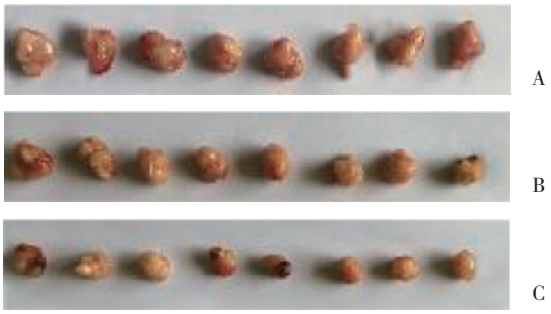
1, control group; 2, low-dose phloretin group; 3, medium-dose phloretin group; 4, high-dose phloretin group; 5, PMA group; 6, high-dose phloretin+PMA group.

图3　各组SKOV3细胞中NF-κB p65、Rac1、p-Akt、Akt、p-NF-κB p65蛋白表达

Fig.3　Expressions of NF-κB p65, Rac1, p-Akt, Akt, and p-NF-κB p65 proteins in SKOV3 cells in each group

2.6　根皮素对裸鼠肿瘤重量的影响

根皮素低、高剂量组裸鼠肿瘤重量明显低于空白对照组（$P < 0.05$）。见图4、表3。



A, blank control group; B, low-dose phloretin group; C, high-dose phloretin group.

图4　3组裸鼠移植肿瘤

Fig.4　Transplanted tumors in nude mice in the three groups

2.7　根皮素对裸鼠肿瘤组织中Rac1、Akt表达的影响

根皮素低、高剂量组裸鼠肿瘤组织中Rac1、Akt表达水平较空白对照组明显降低（$P < 0.05$），见表3、图5。

3　讨论

研究[11]表明，天然化合物类黄酮是潜在的抗癌候选药物。根皮素作为一种膳食类黄酮，具有多种生物活性，包括抗氧化活性、预防心血管疾病、抗炎作用以及抗癌活性。本研究结果显示，根皮素对正常卵巢上皮细胞无毒性，却能特异性杀伤卵巢癌细胞，提示其可能成为低毒高效的抗癌候选药物，这一结果为卵巢癌的天然药物治疗提供了新的实验

依据。根皮素的选择性作用可能与其靶向癌细胞信号通路异常有关。如在结直肠癌细胞中，根皮素可抑制降低结肠中Akt表达，诱导癌细胞凋亡，抑制其增殖[12]。但其在卵巢癌中的作用鲜有研究报道。本研究结果显示，不同浓度的根皮素干预SKOV3细胞后，可明显改变细胞形态，使细胞数量减少并发生皱缩，同时细胞集落数和活力也被明显抑制，细胞发生明显凋亡，并呈剂量依赖性。提示在一定剂量范围内，根皮素可以抑制SKOV3细胞恶性行为的发展。本研究体内实验发现，根皮素可抑制异种移植裸鼠肿瘤生长，进一步表明根皮素可在卵巢癌中发挥抗癌作用。

表3　3组裸鼠肿瘤重量以及肿瘤组织中Rac1、Akt表达水平的比较

Tab.3　Comparison of tumor weight and expressions of Rac1 and Akt in the tumor tissues of nude mice in the three groups

Group	n	Tumor weight (g)	Rac1 expression	Akt expression
Blank control	8	0.73 ± 0.09	0.68 ± 0.07	0.77 ± 0.08
Low-dose phloretin	8	0.54 ± 0.06[1)]	0.44 ± 0.05[1)]	0.52 ± 0.06[1)]
High-dose phloretin	8	0.33 ± 0.04[2)]	0.27 ± 0.03[2)]	0.31 ± 0.04[2)]

1) $P < 0.05$ vs. blank control group; 2) $P < 0.05$ vs. low-dose phloretin group.

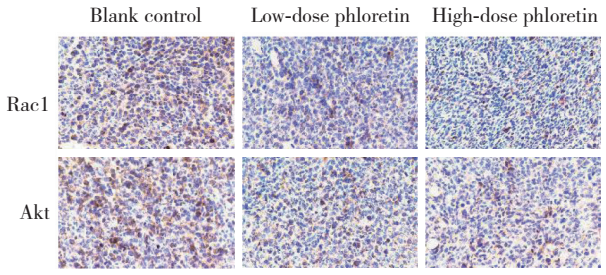


图5　3组裸鼠肿瘤组织中Rac1和Akt表达　×400

Fig.5　Expressions of Rac1 and Akt in the tumor tissues of nude mice in the three groups　×400

Rho家族GTP酶是调节癌症相关细胞功能的重要因子，包括基因转录的协调变化、肌动蛋白细胞骨架动力学，进而驱动细胞黏附、迁移、增殖等，且已被证明在许多人类癌症中发生突变和过表达。Rho A为Rho家族成员之一，在卵巢癌患者中Rac1过表达，其表达水平高预示卵巢癌患者生存率降低，提示Rac1与卵巢癌发展密切相关[13]。Akt作为Rac1信号转导的重要下游效应子，在细胞过程（如增殖、存活和凋亡）中起重要作用。Akt的异常激活已被证明与包括人类卵巢癌在内的各种癌症的进展有关。Akt抑制剂已在前列腺癌治疗试验中被开发，Akt为癌症治疗有效且有前途的分子靶点[14]。本研究通过体内外实验表明，根皮素干预后，Akt、Rac1表达水平明显降低，诱导SKOV3细胞凋亡，抑制细胞增殖和肿瘤生长，表明根皮素可能通过下调Akt、Rac1表达发挥抗卵巢癌的作用。研究[6]表明，NF-κB表达受Akt调控，下调Akt/NF-κB通路可抑制卵巢癌细胞迁移、侵袭、增殖，与本研究结果一致，提示根皮素可能通过抑制Rac1/Akt/NF-κB信号通路阻止卵巢癌发展。本研究结果显示，通路激活剂PMA逆转了根皮素对SKOV3细胞恶性发展的抑制作用，表明根皮素抑制SKOV3细胞恶性发展和肿瘤生长可能与抑制Rac1/Akt/NF-κB信号通路有关。

综上所述，根皮素通过抑制Rac1/Akt/NF-κB信号通路抑制SKOV3细胞恶性发展和肿瘤生长，但缺乏相关多细胞实验和动物实验进行验证，后续研究将针对不足之处进行补充实验，为根皮素用于卵巢癌治疗提供依据。

参考文献：

[1] 王雪梅，贺鸣，张婷婷，等. 扶正祛邪方抑制表观遗传调控蛋白EZH2对卵巢癌细胞的影响及其机制[J]. 中国医科大学学报，2024，53(1)：1-7. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2024.01.001.

[2] 邱辉，周佳任. 长链非编码RNA MALAT1靶向miR-218对卵巢癌细胞增殖、侵袭及凋亡的影响及其作用机制[J]. 中国医科大学学报，2023，52(5)：447-452. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2023.05.011.

[3] CHOI MS，KIM JH，LEE CY，et al. Gentian violet inhibits cell proliferation through induction of apoptosis in ovarian cancer cells[J]. Biomedicines，2023，11(6)：1657. DOI：10.3390/biomedicines11061657.

[4] TULI HS，RATH P，CHAUHAN A，et al. Phloretin，as a potent anticancer compound：from chemistry to cellular interactions[J]. Molecules，2022，27(24)：8819. DOI：10.3390/molecules27248819.

[5] WU J，WU Y，ZHAO T，et al. Targeting RAC1 reactivates pyroptosis to reverse paclitaxel resistance in ovarian cancer by suppressing

（下转第831页）

综上所述，益气温肺通窍方可能通过抑制JAK1/STAT3信号通路，调节Th1/Th2细胞因子平衡，减轻肺气虚寒型AR大鼠炎症反应，为该病的治疗提供了理论依据。但鉴于AR发病机制和中药成分的复杂性，该方的主要活性成分及其他作用途径仍有待深入研究。

参考文献：

[1] HANNIKAINEN P，KAHN C，TOSKALA E. Allergic rhinitis，rhinosinusitis，and asthma：connections across the unified airway [J]. Otolaryngol Clin North Am，2024，57 (2)：171-178. DOI：10.1016/j.otc.2023.08.009.

[2] KLIMEK L，MULLOL J，ELLIS AK，et al. Current management of allergic rhinitis [J]. J Allergy Clin Immunol Pract，2024，12 (6)：1399-1412. DOI：10.1016/j.jaip.2024.03.023.

[3] 洪冬冬，彭顺林，苏俊桦，等. 摄涕止鼽汤联合揿针治疗肺气虚寒型变应性鼻炎的临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27 (2)：80-86. DOI：10.13422/j.cnki.syfjx.20202321.

[4] 姜婷婷，翟亮，李京旻，等. 温肺益气方治疗肺气虚寒型变应性鼻炎的临床疗效及对Th1/Th2和Th17/Treg平衡影响随机双盲对照研究 [J]. 中国中西医结合杂志，2023，43 (9)：1063-1068. DOI：10.7661/j.cjim.20230701.120.

[5] YE M，DENG G，LIU Q，et al. SO_2 activates Th17 cells through the JAK1，2/STAT3 signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol，2024，143 (Pt 1)：113263. DOI：10.1016/j.intimp.2024.113263.

[6] 董天雄，余壮明. 黄芪多糖对慢性萎缩性胃炎大鼠蛋白酪氨酸激酶1/信号转导子与激活子3信号传导通路的影响 [J]. 中国临床药理学杂志，2020，36 (22)：3764-3768. DOI：10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.22.045.

[7] 曾斌. 初探肺气虚寒型变应性鼻炎大鼠病证结合模型的建立及其对大鼠病理、免疫功能的影响 [D]. 成都：成都中医药大学，2017.

[8] 杨玲，刘杰，李江平，等. 麻黄碱介导TSLP/OX40L通路调节变应性鼻炎大鼠Th2型免疫反应的作用研究 [J]. 中国免疫学杂志，2022，38 (3)：319-323. DOI：10.3969/j.issn.1000-484X.2022.03.011.

[9] 夏非，杨武，金鹏，等. 白术内酯Ⅰ调控Janus激酶2/信号转导和转录激活因子3通路对分泌性中耳炎大鼠听功能及炎症反应的影响 [J]. 中国临床药理学杂志，2023，39 (8)：1127-1131. DOI：10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.08.014.

[10] 许江涛，张丽娟，谢淑莹，等. 黄芪多糖对变应性鼻炎大鼠Th1/Th2免疫平衡的影响 [J]. 时珍国医国药，2020，31 (11)：2613-2616. DOI：10.3969/j.issn.1008-0805.2020.11.015.

[11] LI Y，AN R，WU M，et al. miR-224-5p attenuates allergic responses in mice with allergic rhinitis by modulating the Th1/Th2 response [J]. Anal Cell Pathol，2024，2024：5531970. DOI：10.1155/2024/5531970.

[12] MO JH，KANG EK，QUAN SH，et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment reduces allergic responses in an allergic rhinitis mouse model [J]. Allergy，2011，66 (2)：279-286. DOI：10.1111/j.1398-9995.2010.02476.x.

[13] WANG Y，CAO Z，ZHAO H，et al. Nonylphenol exacerbates ovalbumin-induced allergic rhinitis via the TSLP-TSLPR/IL-7R pathway and JAK1/2-STAT3 signaling in a mouse model [J]. Ecotoxicol Environ Saf，2022，243：114005. DOI：10.1016/j.ecoenv.2022.114005.

[14] 吴孝政，黄高，刘杨，等. 玉屏风散对肺气虚证大鼠JAK1/STAT3通路及炎性反应的影响及相关机制研究 [J]. 中华中医药学刊，2023，41 (3)：66-72. DOI：10.13193/j.issn.1673-7717.2023.03.015.

（编辑　陈　姜）

（上接第825页）

P21-activated kinase 4 [J]. MedComm，2024，5 (9)：e719. DOI：10.1002/mco2.719.

[6] LIU YL，CAO Y，KAI HL，et al. Polyphyllin E inhibits proliferation，migration and invasion of ovarian cancer cells by down-regulating the AKT/NF-κB pathway [J]. Biol Pharm Bull，2022，45 (5)：561-568. DOI：10.1248/bpb.b21-00691.

[7] LIU DF，WU WD，WANG TT，et al. *Lithocarpus polystachyus* Rehd. ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibiting PI3K/AKT/NF-κB pathway and regulating NLRP3-mediated pyroptosis [J]. Front Pharmacol，2024，15：1365642. DOI：10.3389/fphar.2024.1365642.

[8] 单良，肖建英. 根皮素对人卵巢癌细胞增殖的影响及虚拟筛选研究 [J]. 中药材，2018，41 (6)：1479-1485. DOI：10.13863/j.issn1001-4454.2018.06.048.

[9] 胡维，熊丹，黄娟. 补肾活血汤抑制糖尿病肾病引起的足细胞损伤及EMT发生机制研究 [J]. 天津中医药大学学报，2019，38 (3)：262-266. DOI：10.11656/j.issn.1673-9043.2019.03.15.

[10] 康丹，尹莹莹，王方方，等. 根皮素诱导前列腺癌PC-3细胞凋亡并抑制其裸鼠移植瘤的生长 [J]. 肿瘤，2017，37 (6)：545-555. DOI：10.3781/j.issn.1000-7431.2017.11.143.

[11] JANG SY，KIM J，HONG E，et al. Phloretin inhibits the proliferation of breast cancer cells through the down-regulation of estrogen receptor α [J]. Anticancer Res，2024，44 (3)：1109-1120. DOI：10.21873/anticanres.16906.

[12] ABDEL-WAHAB EA，Al-QAIM ZH，FARIS AL-KARKHI ATH，et al. Phloretin-nanospanlastics for targeting the Akt/PI3K signaling pathways in dimethylhydrazine-induced colon cancer in mice [J]. Int J Pharm X，2024，9：100311. DOI：10.1016/j.ijpx.2024.100311.

[13] RIVERA M，TOLEDO-JACOBO L，ROMERO E，et al. Agent-based modeling predicts RAC1 is critical for ovarian cancer metastasis [J]. Mol Biol Cell，2022，33 (14)：ar138. DOI：10.1091/mbc.E21-11-0540.

[14] SWEENEY C，BRACARDA S，STERNBERG CN，et al. Ipatasertib plus abiraterone and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer (IPATential150)：a multicentre，randomised，double-blind，phase 3 trial [J]. Lancet，2021，398 (10295)：131-142. DOI：10.1016/S0140-6736(21)00580-8.

（编辑　陈　姜）