

基础研究

Tagitinin A 抑制黑色素瘤细胞 SK-Mel-28 的机制

杨 珊, 桑亚通, 唐 余

(遵义医科大学 基础医学院医学遗传学教研室, 贵州 遵义 563006)

[摘要] **目的** 探究化合物 Tagitinin A 对黑色素瘤细胞的抑制作用及其分子机制。**方法** 本研究以黑色素瘤 SK-Mel-28 细胞为模型, 采用不同浓度的 Tagitinin A (1.25 ~ 20 $\mu\text{mol/L}$) 处理 SK-Mel-28 细胞。通过噻唑蓝 (MTT) 和平板克隆形成实验检测细胞的存活率和克隆形成能力; 采用流式细胞术检测细胞周期变化和凋亡; 划痕实验检测细胞迁移能力变化; 使用 DCFH-DA 标记的荧光探针检测经 Tagitinin A 处理后的黑色素瘤细胞内活性氧 (ROS) 的水平; 最后, 通过免疫印迹 (WB) 实验检测细胞内质网应激和凋亡相关信号通路的蛋白表达。**结果** 与对照组相比, Tagitinin A 处理的 SK-Mel-28 细胞生长和平板克隆形成能力显著降低, 细胞迁移能力明显减弱, 且细胞周期阻滞在 G_2/M 期。此外, Tagitinin A 诱导细胞内活性氧增加, 上调 ER stress 相关蛋白如 PERK、CHOP 和促凋亡蛋白 BAX 的表达, 且抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达。**结论** Tagitinin A 可能通过诱导 ROS 生成, 激活内质网应激信号通路并诱导细胞凋亡, 进而抑制黑色素瘤 SK-Mel-28 细胞增殖与转移。

[关键词] 化合物 Tagitinin A; 黑色素瘤; 增殖; 凋亡; endoplasmic reticulum stress 信号通路

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2096-8159(2026)07-0721-08

The mechanism of Tagitinin A anti-melanoma SK-Mel-28 cells

Yang Shan, Sang Yatong, Tang Yu

(Department of Medical Genetics, School of Preclinical Medicine, Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563006, China)

[Abstract] **Objective** To explore inhibitory effect on melanoma cells of compound Tagitinin A and the molecular mechanism of its anticancer activity. **Methods** In this study, SK-Mel-28 melanoma cells were used as a model. After treatment with different concentrations of Tagitinin A (1.25-20 $\mu\text{mol/L}$), the cell viability and colony formation ability were detected by 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) and colony formation assay, and the changes of cell cycle and apoptosis were detected by flow cytometry. We used wound healing assay to detect the changes in cell migration ability. DCFH-DA labeled fluorescent probe was used to detect the level of reactive oxygen species (ROS) in melanoma cells, and measurement of the protein expression of endoplasmic reticulum stress and apoptosis-related signaling pathways was performed with Western blot. **Results** Compared with the control group, Tagitinin A significantly inhibited the growth and colony formation of SK-Mel-28 cells, reduced cell migration, and arrested the cell cycle at G_2/M phase. In addition, Tagitinin A increased intracellular reactive oxygen species, increased the expression of ER stress related proteins PERK and CHOP, increased the pro-apoptotic protein BAX, and decreased the anti-apoptotic protein Bcl-2. **Conclusion** Tagitinin A may suppress the proliferation and migration of melanoma SK-Mel-28 cells by inducing the accumulation of ROS, activating ER stress signaling pathway and promoting apoptosis.

[Key words] compound Tagitinin A; melanoma; proliferation; apoptosis; endoplasmic reticulum stress signaling pathway

[基金项目] 贵州省科技计划项目 [NO: 黔科合基础 MS (2026) 932]; 遵义医科大学博士启动基金资助项目 [NO: ZMUDRF2025-37, ZMUDRF2025-34]。

[通信作者] 唐余, 男, 博士, 副教授, 研究方向: 肿瘤分子生物学, E-mail: tangyu199612@zmu.edu.cn。

黑色素瘤是黑色素细胞发生癌变的恶性肿瘤,尽管发病率低于其他皮肤癌,但其侵袭性较高,死亡率远高于其他皮肤肿瘤^[1-3]。据统计,2020 年全球确诊的黑色素瘤患者超过 30 万例,其全球范围内发病率逐年升高^[2]。自 2011 年以来,美国食品药品监督管理局(FDA)已批准 11 种药物用于转移性黑色素瘤患者,明显改善了患者的生存期^[4]。目前这些药物仅在部分黑色素瘤患者中具有较好的应答效果,但随着治疗过程中出现的耐药基因及脱靶效应、再次激活的致癌信号通路,从而使治疗后的黑色素瘤患者经常发生复发和转移^[5-7]。因此,寻找新的对黑色素瘤细胞具有杀伤作用的药物,是目前抗肿瘤领域研究的热点与难点。

天然小分子化合物比较容易地穿透细胞膜及其他的生物屏障,从而进入细胞内,提示其对肿瘤组织具有较高的渗透性^[7-9]。化合物 Tagitinin A 属于倍半萜内酯类天然小分子化合物,在菊科植物中大量存在^[10]。已有研究报道发现,Tagitinin A 类似物具有抗炎、抗寄生虫、抗微生物、抗肿瘤等特性^[11-14],其类似物 Tagitinin C 可通过 PERK-Nrf2-HO-1 诱导直肠癌细胞铁死亡^[15],Tagitinin F 在乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中通过 ROS 的积累激活内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ER stress)诱导细胞凋亡^[16];而另一个类似物 Tagitinin D 也通过活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累激活内质网应激诱导肝癌细胞凋亡^[13],且 Tagitinin C 的衍生物作为治疗癌症的天然小分子化合物具有巨大潜力^[14,17],但目前对 Tagitinin A 抗肿瘤的机制研究较少。本课题组的前期研究结果表明,Tagitinin A 对黑色素瘤细胞具有较好的抗癌活性,对肿瘤细胞的增殖具有较好的抑制作用,但其作用机制并不清楚。因此,本研究拟用黑色素瘤细胞 SK-Mel-28 为模型,使用 Tagitinin A 对其进行处理,探究 Tagitinin A 对黑色素瘤细胞的恶性表型影响及其作用机制,为黑色素瘤的治疗和基础研究提供新视角。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验细胞 人黑色素瘤细胞 SK-Mel-28 细胞株购于中科院昆明细胞库。

1.1.2 药物与试剂 天然小分子化合物 Tagitinin

A 购于 MCE 公司(纯度:97.69%),二甲基亚砜(DMSO)购于 Sangon 生物技术公司,Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒(四正柏生物),噻唑蓝[3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, MTT]、细胞裂解液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒、蛋白酶抑制剂购于北京索莱宝公司,活性氧试剂盒购于北京碧云天公司,PERK、CHOP、Bcl-2、BAX、 β -actin 抗体购于 Abcam 公司。

1.1.3 主要仪器 生物显微镜(Leica)台式低速离心机(Thermo Fisher);凝胶成像仪(Bio-Rad);电泳仪(Bio-Rad);流式细胞仪(BD FACS Celesta3);生物安全柜(Thermo Fisher);二氧化碳培养箱(Thermo);酶标仪(美国 Molecular Devices);全自动数显立式高压蒸汽灭菌器(上海博讯)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 用含 10% 的 FBS(胎牛血清)、1% 双抗的高糖 DMEM 培养基培养 SK-Mel-28 黑色素瘤细胞,放置在 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养,用不同浓度的 Tagitinin A 处理对数生长期的细胞,每个浓度组至少 3 个复孔。

1.2.2 MTT 实验检测细胞活力 取对数生长期的 SK-Mel-28 细胞接种于 96 孔板中,每孔细胞数为 5 000 个,待细胞贴壁后,加入不同浓度 Tagitinin A (1.25、2.5、5、10、20 μ mol/L) 处理后放置于培养箱中培养 72 h^[13],每个浓度设置 4 个复孔。弃上清,每孔中加入 100 μ L MTT 溶液(5 mg/mL),继续放入培养箱中培养 4 h,再次弃掉上清液,加入 100 μ L DMSO,放入微孔板振荡仪振荡 5 min,待结晶完全溶解,用多功能酶标仪在波长 490 nm 处测量各孔的吸光度(OD 值),然后利用公式计算各浓度药物对 SK-Mel-28 细胞的活力:细胞活力 = 处理组平均 OD 值/对照组平均 OD 值 $\times$ 100%^[13]。用 Graph-Pad Prism 9 软件计算药物半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀)。

1.2.3 平板克隆形成实验检测细胞增殖能力 用不同浓度 Tagitinin A (1、2 μ mol/L) 处理细胞 72 h 后,按每孔 600 个细胞接种于 12 孔板中,继续放置于培养箱中培养 14 d,当出现肉眼可见的克隆时停止培养。弃培养基, PBS 洗 3 遍,每孔加入考马斯亮蓝 R250(2.5 mg/mL) 1 mL 染色 2 h,弃染色液, PBS 洗 3 遍,计数细胞克隆数^[13]。

1.2.4 细胞划痕实验 取对数生长期的 SK-Mel-

28 细胞接种于 12 孔板中,待细胞密度达 80% 以上且贴壁后,用 20 μL 无菌枪头垂直 12 孔板划伤细胞单层以产生划痕,然后用 PBS 洗涤 2 次,加入不同浓度 Tagitinin A (5、10 $\mu\text{mol/L}$),分别在 0、24、48、96 h 进行拍照,统计划痕宽度。

1.2.5 细胞周期检测 取对数生长期细胞胰酶消化后接种于 6 孔板,加入不同浓度 Tagitinin A (5、10 $\mu\text{mol/L}$) 处理 12 h,收集细胞并制成单细胞悬液,70% 乙醇固定细胞并放置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱过夜,第 2 天用 PBS 洗 2 遍,收集细胞,加入 500 μL PBS 重悬细胞,加入 20 μL RNase,放 37 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱孵育 30 min,再加入 50 μL PI,置于冰上 30 min,用流式细胞仪检测细胞周期。

1.2.6 细胞凋亡检测 用不同浓度 Tagitinin A (5、10 $\mu\text{mol/L}$) 处理 72 h,用胰蛋白酶消化并收集细胞且制成单细胞悬液,PBS 洗涤 2 遍,用 $1 \times$ 结合缓冲液重悬细胞并将其浓度控制在 $(1 \sim 6) \times 10^6/\text{mL}$,然后加入 Annexin V-FITC 混匀后避光 5 min,再加入溴化丙锭 (PI) 和 PBS,用流式细胞仪检测。

1.2.7 检测 ROS 的变化 为了探究 Tagitinin A 诱导 SK-Mel-28 细胞凋亡与 ROS 的积累是否有关,本实验用活性氧试剂盒检测细胞内氧化应激的水平。取对数生长期细胞并制成单细胞悬液,每孔 $3 \times 10^6/\text{mL}$ 的细胞接种于 6 孔板,加入不同浓度 Tagitinin A (5、10 $\mu\text{mol/L}$) 处理 12 h,弃培养基,加入 2 mL 无血清的培养基,再加入 DCFH-DA (20 $\mu\text{mol/L}$),室温孵育 15 min,弃培养基,加入 PBS 洗 3 遍,然后用荧光显微镜拍照。

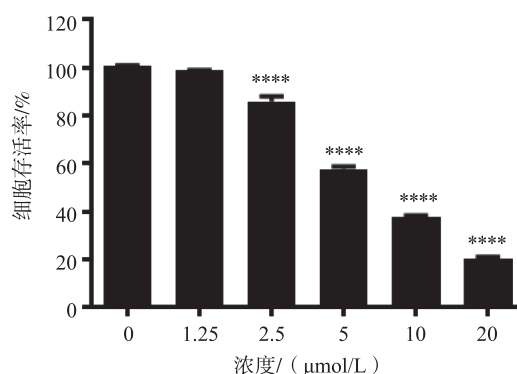
1.2.8 免疫印迹 (western blot, WB) 实验 取对数生长期细胞制成单细胞悬液,每孔 $3 \times 10^6/\text{mL}$ 接种于 6 孔板,待细胞贴壁后,加入不同浓度 Tagitinin A (5、10 $\mu\text{mol/L}$) 处理 24 h,收集细胞,PBS 洗涤,用细胞裂解液提取蛋白样本并测蛋白浓度。取 20 μg 样品进行 SDS-PAGE 电泳后,转至 PVDF 膜上,5% 脱脂牛奶封闭 2 h,加入一抗 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,PBST 洗涤 3 次,二抗室温 2 h,PBST 洗涤 3 次,加化学发光液放入凝胶成像系统中拍照。

1.3 统计学分析 采用 Graph-Pad Prism 9 软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间差异比较用单因素方差分析及 Dunnett 法进行事后检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Tagitinin A 对 SK-Mel-28 细胞具有细胞毒性

为了探究 Tagitinin A 对黑色素瘤细胞 SK-Mel-28 细胞的毒性作用。使用不同浓度 Tagitinin A (1.25、2.5、5、10、20 $\mu\text{mol/L}$) 处理细胞 72 h,采用 MTT 实验检测细胞活力。结果表明,与对照组 (0 $\mu\text{mol/L}$) 细胞相比显示,Tagitinin A 降低了 SK-Mel-28 细胞的活性 ($P < 0.0001$), IC_{50} 值为 $(6.68 \pm 0.26) \mu\text{mol/L}$ 。以上结果表明,Tagitinin A 对 SK-Mel-28 细胞具有毒性作用,并且呈剂量依赖性 (图 1)。



****: 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 浓度比较, $P < 0.0001$; $\bar{x} \pm s$, $n = 3$ 。

图 1 Tagitinin A 对 SK-Mel-28 细胞活力的影响

2.2 Tagitinin A 抑制 SK-Mel-28 细胞增殖 利用平板克隆形成实验探究 Tagitinin A 对 SK-Mel-28 细胞克隆集落形成的影响。与空白对照组相比较,药物 Tagitinin A 处理组细胞的克隆数显著减少 ($P < 0.0001$),提示 Tagitinin A 对 SK-Mel-28 细胞具有抑制作用,且具有浓度依赖性 (图 2)。

2.3 Tagitinin A 使 SK-Mel-28 细胞周期阻滞在 G_2/M 期 用流式细胞仪检测 Tagitinin A 对 SK-Mel-28 细胞周期的影响 (图 3),与对照组相比较,5 $\mu\text{mol/L}$ 和 10 $\mu\text{mol/L}$ 的 Tagitinin A 组细胞以剂量依赖方式将细胞周期阻滞在 G_2/M 期 ($P < 0.05$, $P < 0.001$),说明 Tagitinin A 可通过诱导 SK-Mel-28 细胞发生 G_2/M 期阻滞,从而抑制肿瘤细胞增值。

2.4 Tagitinin A 抑制细胞迁移 使用划痕实验研究了不同浓度 Tagitinin A 对 SK-Mel-28 细胞迁移能力的影响 (图 4),与对照组相比较,划痕实验结果表明随着处理浓度的增加,Tagitinin A 呈现出剂量依赖性地抑制 SK-Mel-28 细胞迁移能力 ($P < 0.05$, $P < 0.001$)。

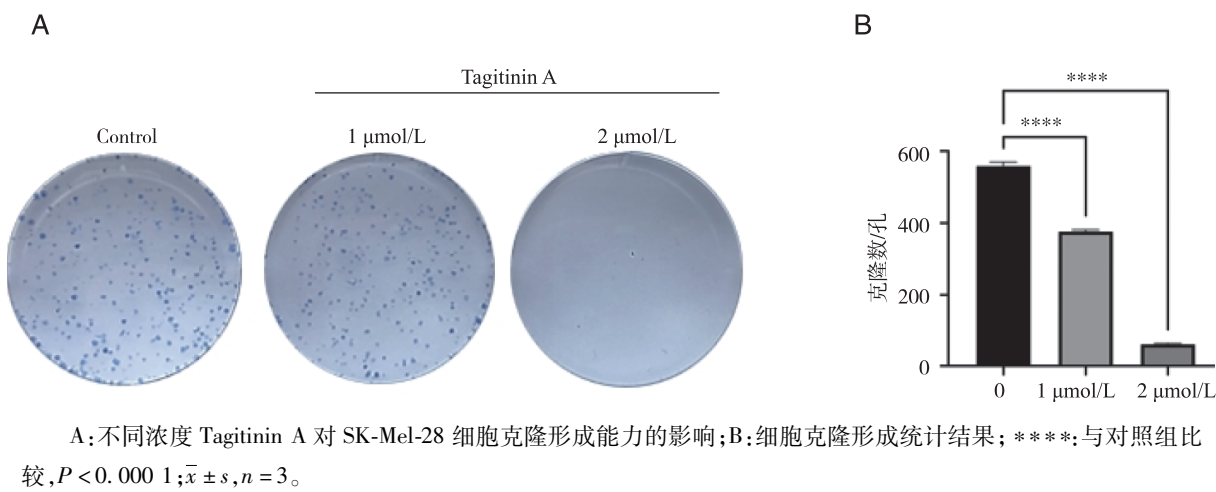


图2 Tagitinin A 对 SK-Mel-28 细胞克隆形成的影响

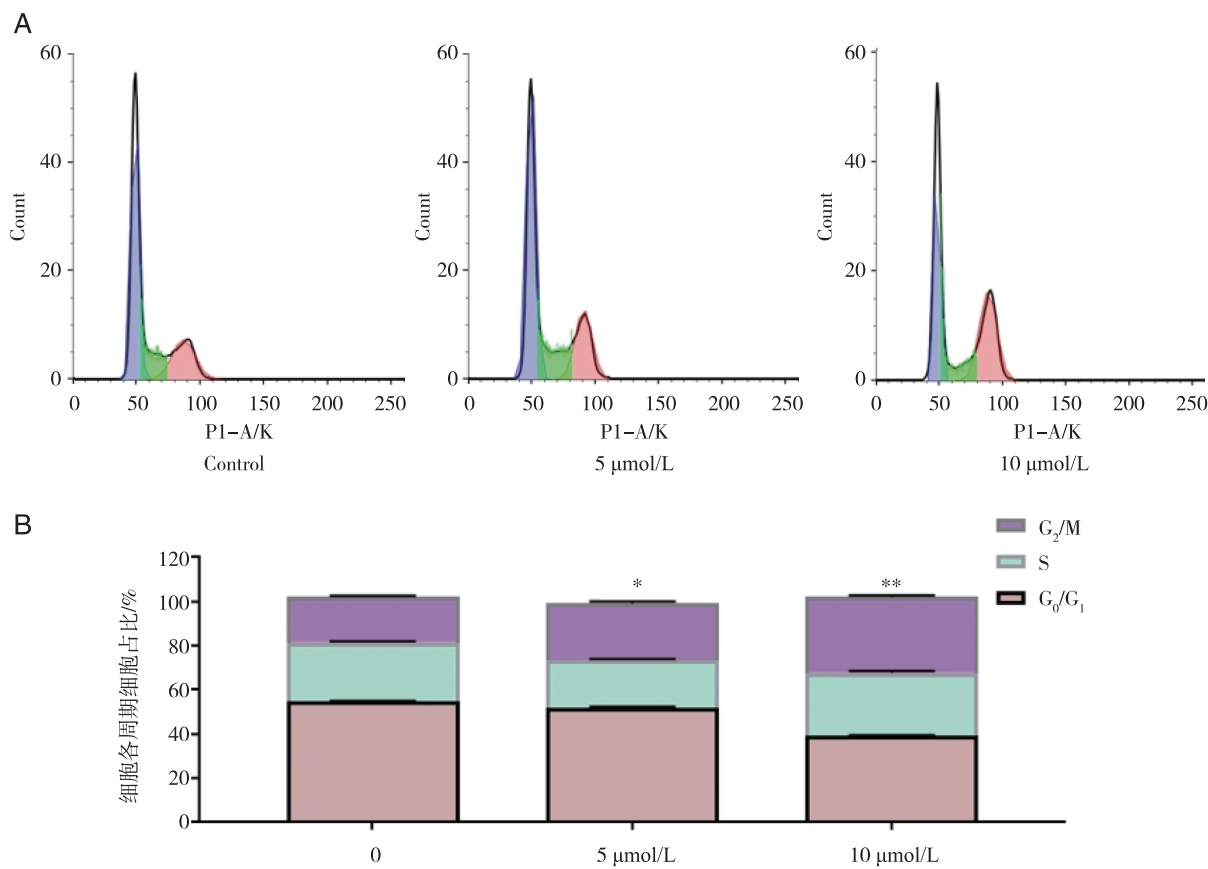
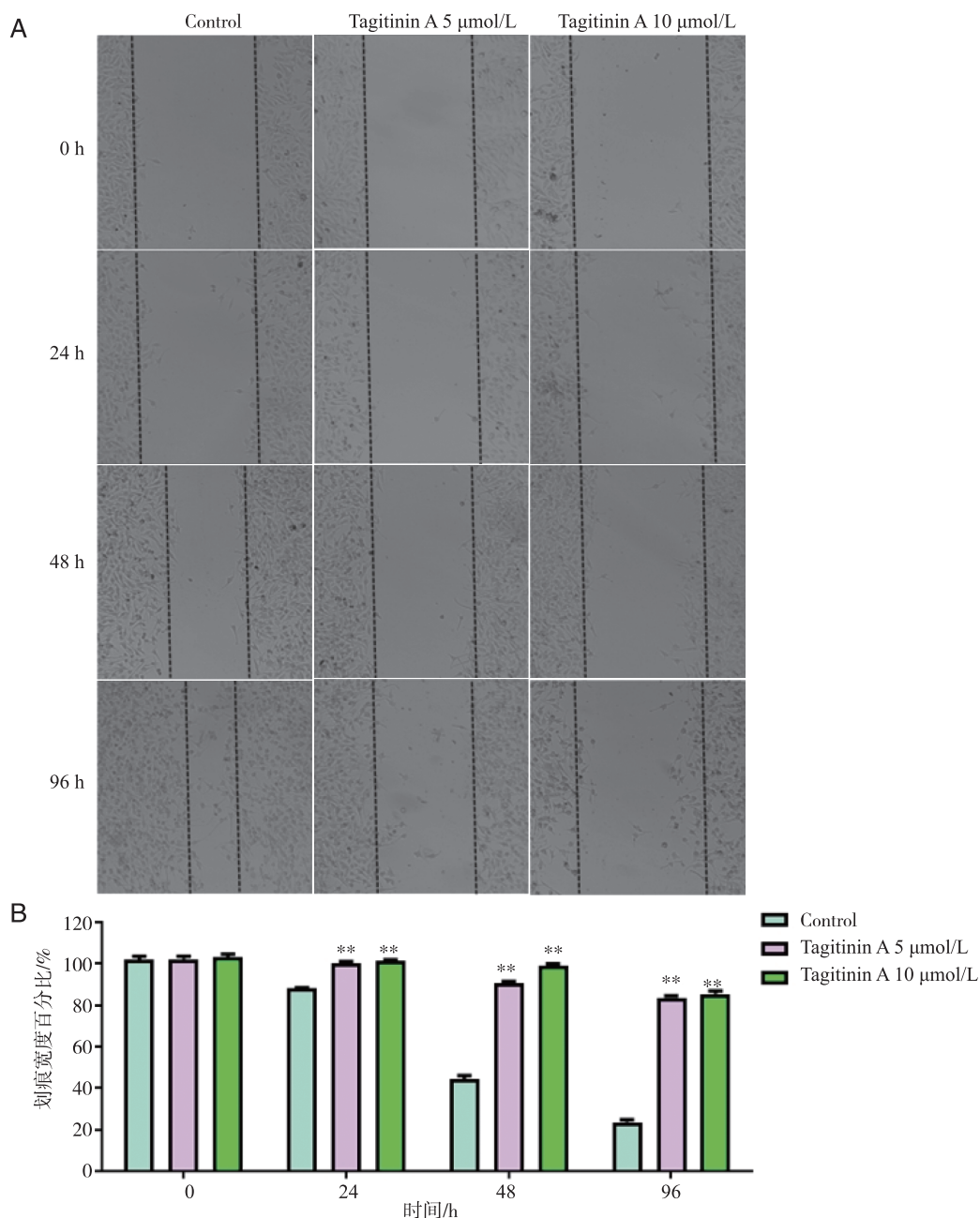


图3 Tagitinin A 对 SK-Mel-28 细胞克隆形成的影响

2.5 Tagitinin A 促进细胞凋亡 为了进一步探索 Tagitinin A 对 SK-Mel-28 细胞的凋亡影响,通过使用 Annexin V/PI 染色后进行流式细胞术检测(图 5),与对照组相比,药物处理 72 h,随着浓度的增

加,细胞凋亡率(早期凋亡加晚期凋亡)随之增加,说明 Tagitinin A 能诱导 SK-Mel-28 细胞凋亡,并且呈现出剂量依赖性。



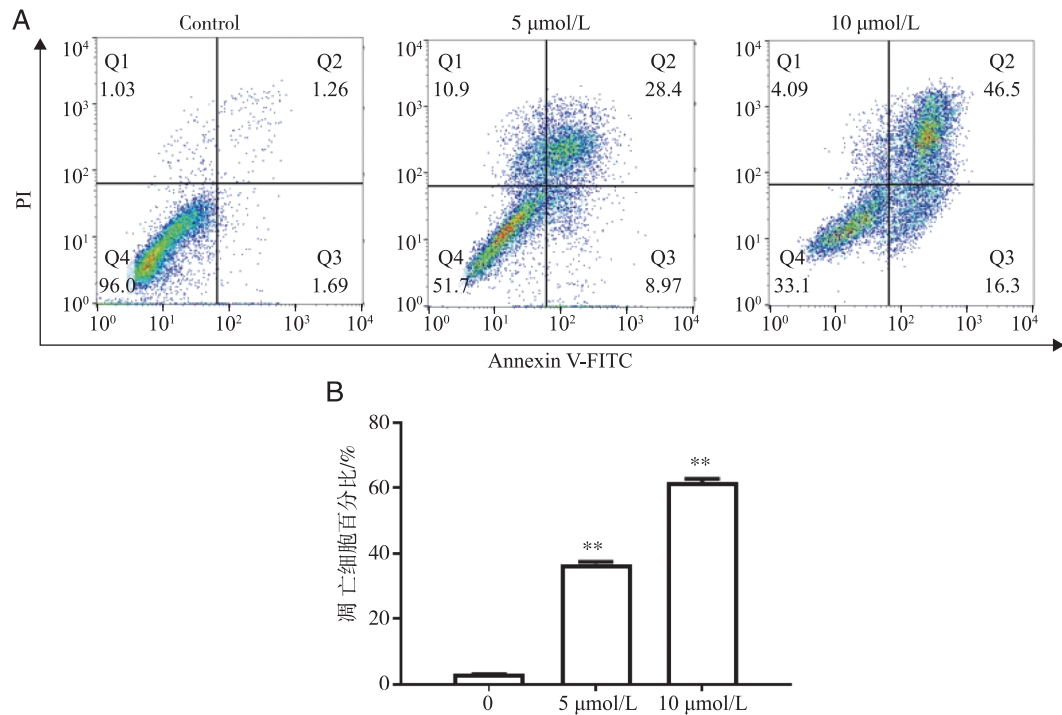
A: 不同浓度 Tagitinin A 处理后,SK-Mel-28 细胞的划痕图;B: 相对划痕宽度统计结果;*:与 Control 组比较, $P < 0.01$; $\bar{x} \pm s$, $n = 3$ 。

图 4 Tagitinin A 对 SK-Mel-28 细胞迁移的影响

2.6 Tagitinin A 增加细胞内 ROS 的积累 为了探究 Tagitinin A 诱导的 SK-Mel-28 细胞凋亡是否与 ROS 的积累相关,对细胞内的 ROS 进行荧光标记。结果显示,与对照组相比较,Tagitinin A (5、10 $\mu\text{mol/L}$)作用于细胞后,随着药物浓度增加,带绿色荧光的细胞数量增多且荧光强度增加(图 6),说明 Tagitinin A 能增加细胞内 ROS 的积累。

2.7 Tagitinin A 促进内质网应激及凋亡相关蛋白

的表达 为进一步研究 Tagitinin A 是否通过细胞内 ROS 的积累,激活内质网应激诱导细胞凋亡。WB 结果显示(图 7),与对照组相比较,Tagitinin A 处理组随着处理浓度的增加,ER stress 相关蛋白 PERK、CHOP 表达水平升高,抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达减少,促凋亡蛋白 BAX 表达增加。表明 Tagitinin A 可增加细胞内 ROS 积累,引起内质网应激并激活内质网信号通路诱导细胞凋亡。



A:不同浓度 Tagitinin A 处理后,SK-Mel-28 细胞的凋亡流式图;B:凋亡细胞统计结果; **:与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组比较, $P < 0.01$; $\bar{x} \pm s$, $n = 3$ 。

图 5 Tagitinin A 对 SK-Mel-28 细胞凋亡的影响

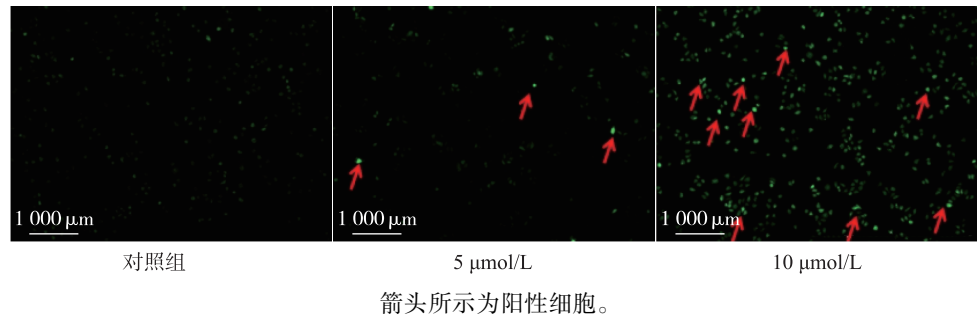
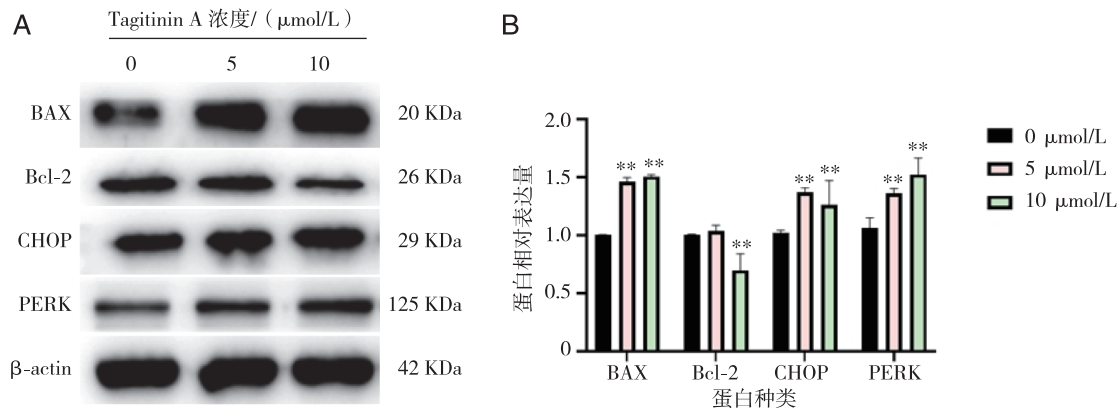


图 6 Tagitinin A 对 SK-Mel-28 细胞内 ROS 的影响



A:不同浓度 Tagitinin A 处理后,内质网应激及凋亡相关蛋白的表达; B:蛋白相对表达量的统计结果 **:与对照组比较, $P < 0.01$; $\bar{x} \pm s$, $n = 3$ 。

图 7 Tagitinin A 对 SK-Mel-28 细胞内质网应激及凋亡相关蛋白的影响

3 讨论

恶性黑色素瘤是一种具有较高侵袭性的癌症。黑色素瘤患者早期通过手术治疗的治愈率较高,但晚期的黑色素瘤具有较高的侵袭性和转移性。目前的治疗方法如放疗、靶向疗法(如 BRAF 抑制剂、MER 抑制剂等)和免疫疗法(如抗 PD-1 与抗 CTLA-4 联合治疗)虽然提高了患者的生存率,但对大多数转移性黑色素瘤患者来说并不能治愈。因黑色素瘤细胞异质性的存在,许多患者天生对这些疗法有耐药性(初级耐药性),或者黑色素瘤在初次反应后复发并转为耐药性(获得性耐药性)。此外,罕见黑色素瘤目前尚无靶向治疗靶标,免疫疗法在这些患者群体中效果不佳^[18]。因此这些药物治疗的效果也有局限性,仅针对某些类型的黑色素瘤患者有效,而且在治疗过程中癌基因或其相关信号通路被激活,已成为药物治疗过程中的主要难题,使得药物研发面临巨大的困境^[7]。天然小分子化合物来源的抗肿瘤药物目前已成为抗癌药物研发的热点,有报道发现,具有抗癌活性的药物中有一半来源于天然产物及其衍生物^[19-20]。本研究发现,Tagitinin A 能显著降低黑色素瘤 SK-Mel-28 细胞的活力、克隆形成能力,并将细胞周期阻滞在 G₂/M 期,且呈浓度依赖性地诱导细胞凋亡,表明 Tagitinin A 能抑制黑色素瘤 SK-Mel-28 细胞的生长。

内质网负责合成分泌蛋白和跨膜蛋白并对其折叠与修饰的细胞器。ROS 的积累、缺氧及钙离子稳态失衡等多种刺激,均可破坏其蛋白折叠能力,引发内质网应激^[21-23]。内质网应激发生后,未折叠蛋白反应通过 3 种主要的经典内质网应激膜蛋白被激活,包括 IRE1 α 、PERK、ATF4^[23-24]。PERK 介导的 eIF2 α 磷酸化,激活下游的 ATF4 及 CHOP,CHOP 作为转录活性因子,可以调节许多抗凋亡和促凋亡基因的表达,包括编码 Bcl-2 家族蛋白, GADD34、TRB-3 和 DOC 的基因。在 CHOP 介导的凋亡途径中,CHOP 可以下调 Bcl-2, Bcl-xL, MCL-1 的表达,并上调 BIM,导致 BAK 和 BAX 的表达增加,从而导致细胞凋亡^[23,25]。

有研究报道,Tagitinin A 的类似物 Tagitinin C 抗肿瘤的机制是 Tagitinin C 通过诱导内质网应激和氧化应激激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-derived2-like2, Nrf2) 的核转位,进而显著上调 Nrf2 下游效应分子血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的表达^[15]。HO-1 的升高导致

细胞内不稳定铁离子增加,促进脂质过氧化。此外,Tagitinin C 与 erastin 联用时可产生协同抗肿瘤效应。即 Tagitinin C 可通过 PERK-Nrf2-HO-1 诱导直肠癌细胞铁死亡^[15],而本研究结果表明,Tagitinin A 可能通过细胞内 ROS 积累,使 ER stress 信号通路中 PERK、CHOP 蛋白表达增加,及促凋亡蛋白 BAX 增加、抗凋亡蛋白 Bcl-2 减少。

综上所述,Tagitinin A 抑制黑色素瘤 SK-Mel-28 细胞的增殖和迁移能力;通过阻滞细胞在 G₂/M 期影响细胞增殖;同时 Tagitinin A 可能使细胞内 ROS 的积累激活内质网信号通路诱导细胞凋亡。以上结果的累积作用造成了 SK-Mel-28 细胞的增殖能力降低,但诱导细胞凋亡存在多种途径,同时也可能受到多条信号通路的影响或调控。因此,Tagitinin A 抑制黑色素瘤细胞生长的明确机制还有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Dzwierzynski W W. Melanoma risk factors and prevention [J]. Clin Plast Surg, 2021, 48(4): 543-550.
- [2] Wang C Y, Zoungas S, Voskoboinik M, et al. Cardiovascular disease and malignant melanoma [J]. Melanoma Res, 2022, 32(3): 135-141.
- [3] Sun Y, Shen Y, Liu Q, et al. Global trends in melanoma burden: a comprehensive analysis from the global burden of disease study, 1990-2021 [J]. J Am Acad Dermatol, 2025, 92(1): 100-107.
- [4] Therien A D, Chime-Eze C M, Rhodin K E, et al. Neoadjuvant therapy for melanoma: past, present, and future [J]. Surg Oncol, 2024, 56: 102127.
- [5] Kemper K, Krijgsman O, Cornelissen-Steijger P, et al. Intra- and inter-tumor heterogeneity in a vemurafenib-resistant melanoma patient and derived xenografts [J]. EMBO Mol Med, 2015, 7(9): 1104-1118.
- [6] Smith M P, Sanchez-Laorden B, O'Brien K, et al. The immune microenvironment confers resistance to MAPK pathway inhibitors through macrophage-derived TNF α [J]. Cancer Discov, 2014, 4(10): 1214-1229.
- [7] 刘芳, 钟沁, 王贤, 等. 天然小分子 HEP-14 抗黑色素瘤细胞 SK-Mel-103 的作用研究 [J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(23): 2392-2400.
- [8] Goh E T H, Lin Z, Ahn B Y, et al. A small molecule targeting the transmembrane domain of death receptor p75NTR induces melanoma cell death and reduces tumor growth [J]. Cell Chem Biol, 2018, 25(12): 1485-1494.
- [9] Hwang S G, Park J, Park J Y, et al. Anti-cancer activity

- of a novel small molecule compound that simultaneously activates p53 and inhibits NF- κ B signaling [J]. PLoS One, 2012, 7 (9) : e44259.
- [10] Thuy T T, Thuy Linh N T, Cham B T, et al. Sesquiterpenoids from *tithonia diversifolia* (hemsl.) a. gray induce apoptosis and inhibit the cell cycle progression of acute myeloid leukemia cells [J]. Z Naturforsch C J Biosci, 2022, 78(1-2) : 65-72.
- [11] Kato-Noguchi H, Kato M. Defensive compounds involved in the invasiveness of *tithonia diversifolia* [J]. Molecules, 2025, 30(9) : 1946.
- [12] Chagas-Paula D A, Oliveira R B, Rocha B A, et al. Ethnobotany, chemistry, and biological activities of the genus *tithonia*(asteraceae) [J]. Chem Biodivers, 2012, 9(2) : 210-235.
- [13] 杨珊, 韦睿然, 陈远志, 等. Tagitinin D 诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡的作用机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(3) : 359-364.
- [14] Abe A E, de Oliveira C E, Dalboni T M, et al. Anti-inflammatory sesquiterpene lactones from *Tithonia diversifolia* trigger different effects on human neutrophils [J]. Rev Bras Farmacogn, 2015, 25(2) : 111-116.
- [15] Wei R, Zhao Y, Wang J, et al. Tagitinin C induces ferroptosis through PERK-Nrf2-HO-1 signaling pathway in colorectal cancer cells [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(11) : 2703-2717.
- [16] 王娟, 杨旭, 赵越勤, 等. Tagitinin F 诱导 MDA-MB-231 细胞凋亡作用机制研究 [J]. 中南药学, 2021, 19(5) : 789-794.
- [17] Tran T T T, Tran V H, Lam T T. Encapsulation of tagitinin C in liposomes coated by *tithonia diversifolia* pectin [J]. J Microencapsul, 2019, 36(1) : 53-61.
- [18] Patton E E, Mueller K L, Adams D J, et al. Melanoma models for the next generation of therapies [J]. Cancer Cell, 2021, 39(5) : 610-631.
- [19] Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010 [J]. J Nat Prod, 2012, 75(3) : 311-335.
- [20] Cragg G M, Grothaus P G, Newman D J. Impact of natural products on developing new anti-cancer agents [J]. Chem Rev, 2009, 109(7) : 3012-3043.
- [21] Chen X, Cubillos-Ruiz J R. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment [J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(2) : 71-88.
- [22] Oakes S A. Endoplasmic reticulum stress signaling in cancer cells [J]. Am J Pathol, 2020, 190 : 934-946.
- [23] Ajoolabady A, Kaplowitz N, Lebeaupin C, et al. Endoplasmic reticulum stress in liver diseases [J]. Hepatology, 2023, 77(2) : 619-639.
- [24] Wiseman R L, Mesgarzadeh J S, Hendershot L M. Reshaping endoplasmic reticulum quality control through the unfolded protein response [J]. Mol Cell, 2022, 82(8) : 1477-1491.
- [25] Saito S, Furuno A, Sakurai J, et al. Chemical genomics identifies the unfolded protein response as a target for selective cancer cell killing during glucose deprivation [J]. Cancer Res, 2009, 69(10) : 4225-4234.

[收稿 2026-03-17; 修回 2026-05-11]
(编辑:王先恒)