

# 雷帕霉素抑制 mTOR 激活自噬并调控铁死亡降低宫颈癌细胞增殖、侵袭及迁移能力的实验研究

杨加宁, 张立然 (黑龙江省中医药科学院妇科, 哈尔滨 150080)

**摘要:** 目的 探究雷帕霉素抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 激活自噬并调控铁死亡对宫颈癌细胞增殖、侵袭及迁移能力的影响及可能机制。方法 培养正常宫颈上皮细胞 H8, 宫颈癌细胞 Caski, 将 Caski 细胞分组为宫颈癌组、雷帕霉素组与 Erastin 组。Western blotting 检测细胞中 mTOR, Beclin1, 微管相关蛋白轻链 3 II (LC3 II)、溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 和谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 蛋白水平。RT-qPCR 检测细胞中 mTOR, Beclin1, LC3 II, SLC7A11 和 GPX4 mRNA 水平。相应试剂盒检测细胞中活性氧 (ROS)、谷胱甘肽 (GSH) 和  $Fe^{2+}$  水平。平板克隆检测细胞克隆能力; 划痕实验检测细胞迁移能力; Transwell 实验检测细胞侵袭能力。结果 与 H8 细胞相比, Caski 细胞中 mTOR, SLC7A11 和 GPX4 蛋白表达增加 ( $t=10.58, 36.66, 14.68$ ), Beclin1 和 LC3 II 蛋白表达减少 ( $t=23.00, 9.50$ ), 差异具有统计学意义 (均  $P<0.05$ )。与宫颈癌组相比, 雷帕霉素组 mTOR 蛋白及 mRNA 表达减少 ( $t=25.00, 12.50$ ), Beclin1, LC3 II 蛋白及 mRNA 表达增加 ( $t=6.84 \sim 30.31$ ), 差异具有统计学意义 (均  $P<0.05$ ); GSH 水平减少 ( $t=9.15$ ), ROS 及  $Fe^{2+}$  水平增加 ( $t=7.64, 6.81$ ), 细胞增殖能力、迁移能力及侵袭能力降低 ( $t=19.03, 8.69, 23.00$ ), 差异具有统计学意义 (均  $P<0.05$ ); Erastin 组 Caski 细胞的增殖能力、迁移能力及侵袭能力均降低, 差异具有统计学意义 ( $t=25.34, 4.72, 6.43$ , 均  $P<0.05$ )。结论 雷帕霉素可通过抑制 mTOR 激活自噬并调控 SLC7A11/GPX4 通路介导的铁死亡降低宫颈癌细胞的增殖、侵袭及迁移能力。

**关键词:** 宫颈癌; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 自噬; 铁死亡; 增殖; 迁移; 侵袭

中图分类号: R737.33; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 03-042-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.03.008

## Experimental Study of Rapamycin Inhibiting mTOR Activation Autophagy and Regulating Ferroptosis to Reduce the Proliferation, Invasion and Migration of Cervical Cancer Cells

YANG Jianing, ZHANG Liran (Department of Gynecology, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150080, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the effect and possible mechanism of rapamycin inhibiting mammalian target of rapamycin (mTOR) activation autophagy and regulating iron death on proliferation, invasion and migration of cervical cancer cells. **Methods** Normal cervical epithelial cells H8 and cervical cancer cells Caski were cultured and divided into H8 and Caski. Caski cells were further cultured and divided into cervical cancer, rapamycin and Erastin groups. Western blotting detected the protein levels of mTOR, Beclin1, microtubule-associated protein light chain 3 II (LC3 II), recombinant solute carrier family 7, member 11 (SLC7A11) and glutathione peroxidase 4 (GPX4) in the cells. The mRNA levels of mTOR, Beclin1, LC3 II, SLC7A11 and GPX4 were detected by RT-qPCR. The kit detected reactive oxygen species (ROS), glutathione (GSH) and  $Fe^{2+}$  levels in cells. Plate cloning was used to detect the cloning ability of cells. Cell migration ability was detected by scratch test. Transwell assay was used to detect cell invasion ability. **Results** Compared with H8 cells, the protein expressions of mTOR, SLC7A11, GPX4 were increased in Caski cells ( $t=10.58, 36.66, 14.68$ ). Beclin1, LC3 II decreased protein expression ( $t=23.00, 9.50$ ), and the differences were statistically significant (all  $P<0.05$ ). Compared with the cervical cancer group, the expressions of mTOR protein and mRNA in the rapamycin group were decreased ( $t=25.00, 12.50$ ), the expressions of Beclin1, LC3 II protein and mRNA were increased ( $t=6.84 \sim 30.31$ ), and the differences were statistically significant (all  $P<0.05$ ). The levels of GSH were decreased ( $t=9.15$ ), ROS and  $Fe^{2+}$  were increased ( $t=7.64, 6.81$ ), and the cell proliferation, migration and invasion ability were decreased ( $t=19.03, 8.69, 23.00$ ), and the differences were statistically significant (all  $P<0.05$ ). The proliferation ability, migration ability, and invasion ability of Caski cells in the Erastin group were decreased, and the differences were statistically significant ( $t=25.34, 4.72, 6.43$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusion** Rapamycin can reduce the proliferation, invasion and migration of cervical cancer cells by

基金项目: 黑龙江省中医药科研项目 (项目编号: ZHY2023-082)。

作者简介: 杨加宁 (1999-), 女, 硕士, 研究方向: 中医、妇科、针灸, E-mail: wenwenwang890909@163.com。

inhibiting mTOR activation of autophagy and regulating ferroptosis mediated by SLC7A11/GPX4 pathway.

**Keywords:** cervical cancer; mammalian target of rapamycin; autophagy; ferroptosis; proliferation; migration; invade

宫颈癌是女性发病率和死亡率的主要原因。目前,关于宫颈癌发生和发展的相关致病分子机制尚未完全阐明<sup>[1-2]</sup>。因此,探索宫颈癌发展的分子机制对于建立宫颈癌的新治疗策略至关重要。自噬在维持细胞稳态方面发挥着至关重要的作用,与各种人类疾病的发生密切相关,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)可通过调控自噬参与宫颈癌等多种疾病过程<sup>[3-4]</sup>。既往研究显示,Beclin1,微管相关蛋白(microtubule-associated protein)轻链(light chain 3 LC3)II等自噬相关蛋白在宫颈癌细胞中表达明显异常<sup>[5]</sup>。铁死亡的特征是脂质过氧化、铁积累和谷胱甘肽(glutathione, GSH)缺乏,已经证明在抗肿瘤治疗中存在巨大潜力。宫颈癌的进展与铁死亡及氧化应激水平密切相关<sup>[6-7]</sup>。然而,在宫颈癌的发病进程中自噬与铁死亡之间的潜在联系目前尚未完全阐明。本研究通过调控宫颈癌细胞自噬及铁死亡水平,探究mTOR信号通路是否可通过调控铁死亡参与宫颈癌的恶性生物学行为过程,以期治疗宫颈癌提供新的理论基础及研究方向。

1 材料与方法

1.1 研究对象 宫颈上皮细胞H8,宫颈癌细胞Caski(武汉普诺赛生命科技有限公司)。

1.2 试剂与仪器 mTOR抗体、溶质载体家族7表1

成员11(SLC7A11)抗体、谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)抗体,Beclin1抗体,LC3 II(武汉三鹰生物技术有限公司);GAPDH抗体(美国Affinity生物技术公司);Fe<sup>2+</sup>,GSH,ROS检测试剂盒(碧云天生物技术有限公司);雷帕霉素,Erastin(美国MCE公司);Transwell小室(上海康宁有限公司);酶标仪(美国Thermo Scientific公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组:培养正常宫颈上皮细胞H8,宫颈癌细胞Caski。Caski细胞分为宫颈癌组、雷帕霉素组与铁死亡诱导剂(Erastin)组,每组每个实验10瓶(T25cm<sup>2</sup>)细胞,且各实验均重复至少3次。将Caski细胞接种到6孔板内,培养至细胞到80%,宫颈癌组置于37℃培养箱中正常培养,雷帕霉素组加入25 μmol/L雷帕霉素培养12h,Erastin组加入10 μmol/L Erastin 培养12h。

1.3.2 RT-qPCR检测mTOR, Beclin1, LC3 II, SLC7A11, GPX4 mRNA水平:提取H8, Caski细胞中总RNA量,逆转录总RNA为cDNA。将mTOR, Beclin1, LC3 II, SLC7A11, GPX4的cDNA扩增,内参为GAPDH。引物序列见表1。PCR程序设置:95℃预变性2 min, 95℃变性20s, 55℃退火20s, 72℃延伸30s, 最后72℃延伸10min, 共35个循环。

引物序列

基因	上游引物	下游引物
mTOR	5'-ATGGCAATCCGTAAACGGGTCC-3'	5'-GCCAATCGAAGCTTGCATTACGGC-3'
Beclin1	5'-CTTAAGACGTGCAAATTGCCCA-3'	5'-ATTGCGTAAGCGTAGC AGTTGAG-3'
LC3II	5'-GACAATTAACCATGCGGGTAGC-3'	5'-GAAGCCGAATGACGAACGTTTGC-3'
SLC7A11	5'-GCCTATGTGAAACGAACATACC-3'	5'-CCATTGCCAAATTAAGCAATTAC-3'
GPX4	5'-AGGCATCCGTGCAACGAAGCAC-3'	5'-CCAGTGGAAGTAGCATGACAGTA-3'
GAPDH	5'-GCAAGATTCAAGTGCAAACGA-3'	5'-AAGTTCATTGCATTGGACACGATC-3'

1.3.3 Western blotting 检测 mTOR, Beclin1, LC3 II, SLC7A11, GPX4 蛋白表达水平:收集各组Caski细胞并提取总蛋白,将各组蛋白浓度使用BCA试剂检测盒,配置合适的体系,高温将蛋白变性处理,置于-20℃备用。提前配置合适浓度的凝胶块,向凝胶孔道中加入30mg的样品进行电泳,电泳条件为:120v 30min, 80v 1h。预先配置转膜液进行预冷,将电泳结束的凝胶与PVDF膜按照一定顺序置于转膜夹中进行转膜,转膜条件为80v 1h,转膜后

浸入5ml/dl脱脂奶粉中封闭,PBST清洗10min/3次,分别孵育mTOR, Beclin1, LC3 II, SLC7A11, GPX4, GAPDH抗体,PBST清洗10min/3次,室温孵育对应的二抗,PBST清洗10min/3次,使用发光液进行曝光,最后使用ImageJ软件分析。

1.3.4 试剂盒检测 Caski 宫颈癌细胞中 ROS, Fe<sup>2+</sup>, GSH 水平:预先将ROS, Fe<sup>2+</sup>及GSH检测试剂盒置于室温平衡30min,按照各试剂盒的说明书准备需要的标准品、储备液、待测样品并按照要求加入

96孔板中并混匀, 每组样品制作3个复孔, 使用酶标仪检测后, 按照说明书上所提供的公式分别计算ROS,  $Fe^{2+}$ , GSH含量, 最后统计分析。

1.3.5 平板克隆检测 Caski 宫颈癌细胞增殖能力: 将 Caski 宫颈癌细胞接种到6孔板中, 干预结束后继续培养细胞至克隆团数大于50个后, 使用PBS反复清洗, 加入甲醛溶液将细胞固定, 加入Giemsa溶液浸染克隆团, 最后使用PBS清洗后, 拍照分析。

1.3.6 细胞划痕实验检测 Caski 宫颈癌细胞迁移能力: 将 Caski 宫颈癌细胞接种到6孔板, 培养细胞至85%左右, 使用灭菌后的枪头在各孔正中央垂直划一条直线使用无血清的培养液继续培养, 分别在0h和24h时将各孔用PBS清洗后在显微镜下观察, 使用ImageJ软件测量迁移距离。

1.3.7 Trallswell 检测 Caski 细胞侵袭能力: 将  $200\mu l$  无血清培养液加入 ( $5 \times 10^4$  个细胞) Transwell 室上腔中的细胞进行培养, 下腔中的细胞加入完全培养液, 培养24h, 使用4g/dl多聚甲醛将宫颈癌细胞固定10min, 弃去固定液, 加入结晶紫继续染色25min, PBS清洗3次, 最后直接在倒置显微镜下观察并拍照。

1.4 统计学分析 采用SPSS 23.0软件进行统计分析, GraphPad 9.0软件进行绘图。符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用 Student's *t* 检验, 且重复3次。  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 宫颈癌细胞中 mTOR, Beclin1, LC3 II, SLC7A11, GPX4 的蛋白表达水平 见表2。与H8细胞相比, Caski 细胞中 mTOR, SLC7A11, GPX4 蛋白表达增加, Beclin1, LC3 II 蛋白表达减少, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表2 H8, Caski 细胞中 mTOR, Beclin1, LC3 II, SLC7A11, GPX4 蛋白水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	H8	Caski	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
mTOR	1.00 $\pm$ 0.00	2.87 $\pm$ 0.31	10.58	0.009
Beclin1	1.00 $\pm$ 0.00	0.23 $\pm$ 0.06	23.00	0.002
LC3 II	1.00 $\pm$ 0.00	0.37 $\pm$ 0.12	9.50	0.011
SLC7A11	1.00 $\pm$ 0.00	4.23 $\pm$ 0.15	36.66	0.001
GPX4	1.00 $\pm$ 0.00	3.13 $\pm$ 0.25	14.68	0.005

2.2 雷帕霉素对宫颈癌细胞 mTOR 信号通路介导的自噬水平的影响 见表3。与宫颈癌组相比, 雷帕霉素组 Caski 细胞中 mTOR 蛋白及 mRNA 表达减少, Beclin1, LC3 II 蛋白及 mRNA 表达增加,

差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表3 雷帕霉素对 Caski 细胞中 mTOR, Beclin1, LC3 II 蛋白及 mRNA 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	宫颈癌组	雷帕霉素组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
mTOR 蛋白	1.00 $\pm$ 0.00	0.17 $\pm$ 0.06	25.00	0.002
Beclin1 蛋白	1.00 $\pm$ 0.00	4.50 $\pm$ 0.20	30.31	0.001
LC3 II 蛋白	1.00 $\pm$ 0.00	2.97 $\pm$ 0.38	8.99	0.012
mTOR mRNA	1.00 $\pm$ 0.00	0.17 $\pm$ 0.12	12.50	0.006
Beclin1 mRNA	1.00 $\pm$ 0.00	3.40 $\pm$ 0.26	15.71	0.005
LC3 II mRNA	1.00 $\pm$ 0.00	2.87 $\pm$ 0.47	6.84	0.021

2.3 雷帕霉素抑制 mTOR 对宫颈癌细胞铁死亡水平的影响 见表4。与宫颈癌组相比, 雷帕霉素组 Caski 细胞中 SLC7A11, GPX4 蛋白及 mRNA 表达减少, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ); GSH 水平减少, ROS 及  $Fe^{2+}$  水平增加, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表4 雷帕霉素对 Caski 细胞中 SLC7A11, GPX4 蛋白及 mRNA 和 GSH, ROS,  $Fe^{2+}$  水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	宫颈癌组	雷帕霉素组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
SLC7A11 蛋白	1.00 $\pm$ 0.00	0.27 $\pm$ 0.06	22.00	0.002
GPX4 蛋白	1.00 $\pm$ 0.00	0.13 $\pm$ 0.06	26.00	0.002
SLC7A11mRNA	1.00 $\pm$ 0.00	0.23 $\pm$ 0.15	8.69	0.013
GPX4mRNA	1.00 $\pm$ 0.00	0.23 $\pm$ 0.12	11.50	0.008
GSH	1.00 $\pm$ 0.00	0.31 $\pm$ 0.11	9.15	0.011
ROS	1.00 $\pm$ 0.00	3.26 $\pm$ 0.55	7.64	0.023
$Fe^{2+}$	1.00 $\pm$ 0.00	2.47 $\pm$ 0.36	6.81	0.029

2.4 雷帕霉素抑制 mTOR 对宫颈癌细胞增殖、迁移、侵袭水平的影响 与宫颈癌组相比, 雷帕霉素组 Caski 细胞的增殖能力 ( $33.33\% \pm 4.04\%$  vs  $101.70\% \pm 4.73\%$ )、迁移能力 ( $0.23 \pm 0.15$  vs  $1.00 \pm 0.00$ ) 及侵袭能力 ( $0.23 \pm 0.60$  vs  $1.00 \pm 0.00$ ) 均降低, 差异具有统计学意义 ( $t=19.03, 8.69, 23.00$ , 均  $P < 0.05$ )。

2.5 铁死亡诱导剂对宫颈癌细胞增殖、迁移、侵袭水平的影响 与宫颈癌组相比, Erastin 组 Caski 细胞的增殖能力 ( $30.33\% \pm 2.08\%$  vs  $101.00\% \pm 4.34\%$ )、迁移能力 ( $0.43 \pm 0.21$  vs  $1.00 \pm 0.00$ ) 及侵袭能力 ( $0.43 \pm 0.15$  vs  $1.00 \pm 0.00$ ) 均降低, 差异具有统计学意义 ( $t=25.34, 4.72, 6.43$ , 均  $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 发病率

在逐年增加,在全球范围内每年超过30万人因该病死亡<sup>[8-9]</sup>。近年来,宫颈癌在治疗策略方面取得了显著成就。然而,复发和转移性宫颈癌患者的治疗结果仍低于标准<sup>[2,10]</sup>。因此,深入研究宫颈癌的发病机制并寻找有效的治疗靶点至关重要。

自噬可使细胞内成分被回收以应对营养或生长因子缺乏,从而保持细胞稳态。mTOR以mTORC1和mTORC2蛋白质复合物的形式存在,可参与调控细胞代谢、生长、增殖、生存和自噬过程。mTOR抑制剂雷帕霉素可阻断mTOR信号通路,从而产生抗炎、抗增殖、自噬和凋亡诱导作用,因此雷帕霉素主要用于癌症治疗<sup>[11]</sup>。研究显示,mTOR通过调控自噬参与宫颈癌的发病过程,且与宫颈癌预后密切相关<sup>[3-4,12]</sup>。YANG等<sup>[13]</sup>研究显示,激活AMPK/mTOR信号通路可能导致线粒体功能障碍和自噬相关细胞毒性死亡。AKT/mTOR信号通路在宫颈癌细胞自噬和迁移中具有重要作用<sup>[14]</sup>。我们的研究结果显示,宫颈癌细胞中mTOR表达增加,Beclin1/LC3 II介导的细胞自噬被抑制,使用雷帕霉素抑制mTOR可激活该通路介导的自噬水平,同时降低宫颈癌细胞的增殖、迁移及侵袭能力。

铁死亡是一种铁依赖性的、脂质过氧化物积聚引发的细胞调节性死亡方式,与肿瘤、心血管系统疾病、呼吸系统疾病等多种疾病相关<sup>[15-16]</sup>。既往研究显示,铁死亡参与调控多种癌症的恶性生物学行为,因此在癌症治疗中具有巨大的潜力<sup>[6]</sup>。研究表明,SLC7A11/GPX4通路介导的铁死亡参与宫颈癌的发病过程<sup>[17]</sup>。HUANG等<sup>[18]</sup>研究发现AMPK/mTOR通路可调控SLC7A11/GPX4通路介导的铁死亡,参与重金属导致的心肌损伤。CHEN等<sup>[19]</sup>研究表明,雷帕霉素可通过抑制mTOR/SREBP-1/SCD1通路激活RSL3,从而诱导结直肠癌中的铁死亡水平。

WANG等<sup>[20]</sup>研究表明,ALOX5可通过激活黑色素瘤的AMPK/mTOR通路来促进自噬依赖性铁死亡。然而,目前关于mTOR是否可通过调控铁死亡参与宫颈癌的发生发展尚未完全阐明。我们研究发现,mTOR抑制剂雷帕霉素可激活宫颈癌细胞的铁死亡水平。为了进一步验证,我们加入铁死亡诱导剂,结果显示,铁死亡水平的增加可使宫颈癌细胞的增殖、迁移及侵袭能力降低,这与雷帕霉素对宫颈癌细胞的影响保持一致。

综上所述,雷帕霉素可通过抑制mTOR激活自噬并调控SLC7A11/GPX4通路介导的铁死亡,从而降低宫颈癌细胞的增殖、侵袭及迁移能力,这将为临床治疗宫颈癌提供新的思路及依据,并提示我们或许抑制自噬与激活铁死亡的联合治疗效果更佳。

然而,本研究只是初步利用Caski宫颈癌细胞进行研究,并未涵盖不同阶段的宫颈癌细胞或收集临床标本进行验证,后续需要在不同类型、不同阶段的宫颈癌细胞以及宫颈癌组织中进行探究。此外,本研究只是初步阐明自噬及铁死亡在宫颈癌细胞的生物学行为中可能存在联系,二者之间更为深入的分子机制及联合干预对宫颈癌进展的影响有待继续探究。

#### 参考文献:

- [1] SHRESTHA A D, NEUPANE D, VEDSTED P, et al. Cervical cancer prevalence, incidence and mortality in low and middle income countries: a systematic review[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2018, 19(2): 319-324.
- [2] COHEN P A, JHINGRAN A, OAKNIN A, et al. Cervical cancer[J]. *Lancet*. 2019,393 (10167):169-182.
- [3] WANG Ying, ZHANG Hongbing. Regulation of autophagy by mTOR signaling pathway[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2019, 1206: 67-83.
- [4] BAHRAMI A, HASANZADEH M, HASSANIAN S M, et al. The potential value of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for assessing prognosis in cervical cancer and as a target for therapy[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2017, 118(12): 4163-4169.
- [5] TRYBUS W, KRÓL T, TRYBUS E, et al. Physcion induces potential anticancer effects in cervical cancer cells[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2029.
- [6] CHANG Xiangyu, MIAO Jinwei. Ferroptosis: mechanism and potential applications in cervical cancer[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2023, 10:1164398.
- [7] HAN Songtao,WANG Senyu,LÜ Xiang, et al. Ferroptosis-related genes in cervical cancer as biomarkers for predicting the prognosis of gynecological tumors [J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*,2023, 10:1188027.
- [8] SHARMA S, DEEP A, SHARMA A K. Current treatment for cervical cancer: an update[J]. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2020, 20(15): 1768-1779.
- [9] WARD Z J, GROVER S, SCOTT A M, et al. The role and contribution of treatment and imaging modalities in global cervical cancer management: survival estimates from a simulation-based analysis[J]. *Lancet Oncology*, 2020, 21(8): 1089-1098.
- [10] 曼热帕·吐尔逊, 马蓉, 祖菲娅·艾力. 干细胞转录因子 Oct4 及 Sox2 对宫颈癌细胞成瘤、迁移和浸润能力的影响 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022,37(1):145-148. MANREPA Tuerxun, MA Rong, ZUFEIYA Aili. Effects of stem cell transcription factors Oct4 and Sox2 on the occurrence, migration and invasion of cervical cancer cells[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(1): 145-148.
- [11] CHEN Yifan, ZHOU Xiaoping. Research progress of mTOR inhibitors [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 208: 112820.

- [12] 陈晓宇,曾庆维,陈红林,等. 子宫内膜癌组织中 miR-3188 和 mTOR 表达量与预后的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021,36(6):17-21.  
CHEN Xiaoyu, ZENG Qingwei, CHEN Honglin, et al. Study on the correlation between the expression levels of miR-3188 and mTOR in endometrial cancer and the prognosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(6): 17-21.
- [13] YANG Yang, WANG Qi, SONG Dongjian, et al. Lysosomal dysfunction and autophagy blockade contribute to autophagy-related cancer suppressing peptide-induced cytotoxic death of cervical cancer cells through the AMPK/mTOR pathway[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2020, 39(1): 197.
- [14] WU Guangteng, LONG Ying, LU Yan, et al. Kindlin-2 suppresses cervical cancer cell migration through AKT/mTOR-mediated autophagy induction[J]. Oncology Reports, 2020, 44(1): 69-76.
- [15] FANG Xuexian, ARDEHALI H, MIN Junxia, et al. The molecular and metabolic landscape of Iron and ferroptosis in cardiovascular disease[J]. Nature Reviews Cardiology, 2023, 20(1): 7-23.
- [16] LI Jiucui, LU Kongmiao, SUN Fenglan, et al. Panaxydol attenuates ferroptosis against LPS-induced acute lung injury in mice by Keap1-Nrf2/HO-1 pathway[J]. Journal of Translational Medicine, 2021, 19(1): 96.
- [17] LEI Guang, ZHUANG Li, GAN Boyi. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer[J]. Nature Reviews Cancer, 2022, 22(7): 381-396.
- [18] HUANG Bingyan, NIE Gaohui, DAI Xueyan, et al. Environmentally relevant levels of Cd and Mo coexposure induces ferroptosis and excess ferritinophagy through AMPK/mTOR axis in duck myocardium[J]. Environmental Toxicology, 2024, 39(8): 4196-4206.
- [19] CHEN Hao, QI Qinqin, WU Nan, et al. Aspirin promotes RSL3-induced ferroptosis by suppressing mTOR/SREBP-1/SCD1-mediated lipogenesis in PIK3CA-mutant colorectal cancer [J]. Redox Biology, 2022, 55: 102426.
- [20] WANG Min, ZENG Guang, XIONG Bingrui, et al. ALOX5 promotes autophagy-dependent ferroptosis by activating the AMPK/mTOR pathway in melanoma [J]. Biochemical Pharmacology, 2023, 212: 115554.
- 收稿日期: 2024-03-14  
修回日期: 2024-07-04

(上接第 41 页)

- Biological Macromolecules, 2023, 253(Pt 7): 127428.
- [7] WANG Yao, HE Jing, ZHANG Junwei, et al. Cell migration induces apoptosis in osteosarcoma cell via inhibition of Wnt- $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2023, 223: 113142.
- [8] 魏龙艳. 中药治疗恶性肿瘤原理再探讨 [J]. 中国实用医药, 2023,18(22):155-157.  
WEI Longyan. Restudy on the principle of traditional Chinese medicine in the treatment of malignant tumor[J]. China Practical Medical, 2023, 18(22): 155-157.
- [9] WEI Yi, QI Ming, LIU Chao, et al. Astragalus polysaccharide attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting TLR4/ NF- $\kappa$ B signaling pathway and regulating gut microbiota [J]. European Journal of Pharmacology, 2023, 944: 175594.
- [10] XU Qian, CHENG Wen, WEI Jinrui, et al. Synergist for antitumor therapy: astragalus polysaccharides acting on immune microenvironment[J]. Hormones & Cancer, 2023, 14(1): 179.
- [11] 李宗杰, 朱呈祥, 刘灿辉, 等. 黄芪多糖对食管癌细胞增殖与凋亡的影响及其分子机制研究 [J]. 肿瘤药学, 2022,12(6):736-744.  
LI Zongjie, ZHU Chengxiang, LIU Canhui, et al. Effects of astragalus polysaccharide on the proliferation and apoptosis of esophageal carcinoma cells and its molecular mechanism [J]. Anti-Tumor Pharmacy, 2022, 12(6): 736-744.
- [12] ZHANG Shenyao, DONG Kefang, ZENG Xiangjing, et al. Astragalus polysaccharide ameliorates steroid-induced osteonecrosis of the femoral head by regulating miR-200b-3p-mediated Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway via inhibiting SP1 expression : Astragalus polysaccharide regulates SONFH via SP1[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2023, 24(1): 369.
- [13] 王浩泽, 顾炎. 中性粒细胞在肿瘤发生发展及免疫治疗中的作用 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024,31(5):507-513.  
WANG Haoze, GU Yan. The role of neutrophils in tumor development and immunotherapy[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2024, 31(5): 507-513.
- [14] CHEN Liping, HE Chunrong, ZHOU Min, et al. Research progress on the mechanisms of polysaccharides against gastric cancer[J]. Molecules, 2022, 27(18): 5828.
- [15] SUN Yan, GU Renlian, SHEN Zhong, et al. MALAT1 knockdown alleviates myocardial injury in mice with severe acute pancreatitis via the miR-374a/Sp1/Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. American Journal of Translational Research, 2023, 15(6): 3928-3941.
- [16] YANG Yali, LIN Zhanwen, HE Peiting, et al. Inhibitory effect of astragalus polysaccharide combined with cisplatin on cell cycle and migration of nasopharyngeal carcinoma cell lines[J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2021, 44(7): 926-931.
- 收稿日期: 2024-04-16  
修回日期: 2025-03-31