

川陈皮素抗肿瘤作用机制的研究进展

肖巧¹, 侯炜^{2*}

¹黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨

²中国中医科学院广安门医院肿瘤科, 北京

收稿日期: 2024年10月20日; 录用日期: 2024年11月25日; 发布日期: 2024年12月6日

摘要

植物天然产物具有副作用小、生物活性强、作用机制独特、靶点广泛等优点, 被认为是新药开发的重要来源, 在癌症治疗领域具有广阔的应用前景, 使用低毒药物来增强抗肿瘤作用是药物研发的重要方向。川陈皮素是一种多甲氧基黄酮类化合物, 具有多种药理活性, 其抗肿瘤活性近年来备受关注。文章主要对川陈皮素的抗肿瘤机制进行综述与展望, 以为川陈皮素类新药研发提供理论参考。

关键词

川陈皮素, 抗肿瘤, 作用机制

Research Progress on the Anti-Tumor Mechanism of Nobiletin

Qiao Xiao¹, Wei Hou^{2*}

¹Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing

Received: Oct. 20th, 2024; accepted: Nov. 25th, 2024; published: Dec. 6th, 2024

Abstract

Plant natural products have advantages such as low side effects, strong biological activity, unique mechanisms of action, and a wide range of targets. They are considered an important source of new drug development and have broad application prospects in the field of cancer treatment. The use of low-toxicity drugs to enhance anti-tumor effects is an important direction in drug research and development. Nobiletin is a polymethoxyflavone compound with various pharmacological activities,

*通讯作者。

文章引用: 肖巧, 侯炜. 川陈皮素抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中医学, 2024, 13(12): 3241-3247.

DOI: 10.12677/tcm.2024.1312481

and its anti-tumor activity has received much attention in recent years. This article mainly reviews and prospects the anti-tumor mechanism of Nobiletin in order to provide theoretical references for the development of new drugs based on Nobiletin.

Keywords

Nobiletin, Anti-Tumor, Mechanism of Action

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

当前, 癌症已成为困扰全球的一大问题。2022 年全球癌症新增病例约 2000 万例, 死亡病例约 970 万例, 预计到 2050 年, 新增癌症病例将超过 3500 万例[1]。虽然目前治疗癌症的手段已经多样化, 但药物毒副作用以及耐药等问题对患者的生活质量和生存期所造成的影响是不容忽视的, 因此研发低毒高效的抗肿瘤药仍需要科研工作者的不懈努力。植物天然产物具有副作用小和靶点广泛等优点, 被认为是新药开发的重要来源[2]。川陈皮素(Nobiletin, 简称 NOB)是从芸香科柑桔属橘子果皮中提取的一种多甲氧基黄酮类化合物, 化学名为 5,6,7,8,3'4'-六甲氧基黄酮[3], 其化学结构式如下图 1, 目前研究发现其具有抗肿瘤[4]、抗炎[5]、抑制心肌肥大[6]等多种作用。该文主要对川陈皮素抗肿瘤机制进行综述与展望, 以期为新药研发提供理论参考。

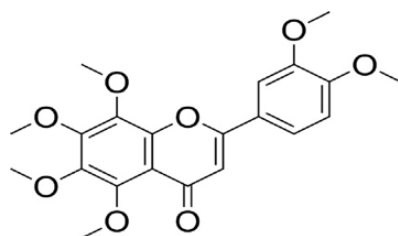


Figure 1. Chemical structural formula of Nobiletin
图 1. 川陈皮素化学结构式

2. 川陈皮素的抗肿瘤机制

2.1. 抑制肿瘤细胞增殖

肿瘤细胞具有无限增殖的特点, 抑制其增殖是实现抗肿瘤治疗的重要途径之一。梅佳等[7]研究发现川陈皮素能够下调长链非编码 RNA LINC1517, 使细胞周期从 G1 期向 S 期转化受到抑制, 从而限制胰腺癌细胞增殖。Kim 等[8]通过细胞和异种移植实验表明, 川陈皮素在体外和体内均能显著抑制三阴性乳腺癌(Triple-Negative Breast Cancer, TNBC)细胞的增殖, 在机制上, 发现川陈皮素激活维甲酸相关孤儿核受体(Retinoid Acid Receptor Related Orphan Receptor, ROR)与 I κ B α 启动子的 ROR 反应元件结合, 并且强烈抑制 p65 核易位, 说明了 ROR-NOB 通过抑制 NF- κ B 信号传导来实现抑制 TNBC 细胞的增殖。孙嘉伟等[9]发现川陈皮素能够通过抑制一种 LINC00116 促癌 lncRNA 的表达抑制结肠癌细胞的增殖, 提示调控结肠癌细胞中 LINC00116 的表达可能是川陈皮素发挥抗肿瘤作用的重要途径。杜伟等[10]研究结果表明,

川陈皮素能够上调 Schlafen-5 (SLFN5)表达, 进而调控磷酸酯酶与张力蛋白同源物(Phosphatase and Tensin Homolog, PTEN)/蛋白激酶 B (Protein Kinase B, Akt)途径, 抑制肾细胞癌细胞增殖。

2.2. 抑制肿瘤细胞转移

恶性肿瘤容易复发和转移, 大大增加了临床抗肿瘤治疗的难度, 抑制其发生、发展是亟待攻克的难题。Wu 等[11]发现川陈皮素通过抑制白细胞介素-6 诱导的细胞外信号调节激酶(Extracellular Signal-Regulated Kinases, ERK)和 c-Jun N-末端激酶(the c-Jun N-Terminal Kinase, JNK)信号通路对 MCF-7 和 T47D 细胞产生抗侵袭和抗迁移的作用, 具有浓度和时间依赖性。验证了川陈皮素通过下调 ERK-STAT 和 JNK-c-JUN 通路抑制乳腺癌转移。Liu 等[12]实验结果显示在川陈皮素处理的 MCF-7 细胞中, 川陈皮素通过下调基质金属蛋白酶-2 (Matrix Metalloproteins-2, MMP-2)和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)蛋白表达抑制癌细胞迁移。杨雪竹等[13]用不同浓度川陈皮素处理胃癌 SGC-7901 细胞后发现上皮细胞标志物 E-cadherin 表达上调, 间叶标志物 Vimentin 和 Fibronectin 表达下调。故可知川陈皮素可通过减弱胃癌 SGC-7901 细胞的上皮间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT), 进而降低细胞侵袭能力。为进一步探究川陈皮素影响 SGC-7901 细胞侵袭能力的机制, 杨雪竹等检测了 STAT3 总蛋白和磷酸化蛋白(p-STAT3)的表达, 发现川陈皮素显著抑制 STAT3 蛋白的磷酸化表达且具有浓度依赖效应。基于此, 该研究将 IL-6 活化 STAT3 后发现 IL-6 诱导 STAT3 磷酸化表达增加, 且促进 SGC-7901 细胞 EMT 增强, 但在川陈皮素的作用下, 细胞 STAT3 的磷酸化表达显著下调, 同时细胞的 EMT 也显著减弱。提示川陈皮素可能通过抑制 STAT3 信号通路, 抑制细胞 EMT, 进而降低胃癌 SGC-7901 细胞侵袭能力。

2.3. 促进肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是生物体细胞程序性死亡的过程, 肿瘤细胞的产生及肿瘤的进展和治疗受到多种凋亡调控蛋白的调控, 因此, 探究其作用机制对抑制肿瘤具有重要意义。Sun 等[14]通过研究川陈皮素及其代谢物 3'-demethylnobiletin (M1)、4'-demethylnobiletin (M2)和 3',4'-didemethylnobiletin (M3)在肺癌小鼠模型和人非小细胞肺癌细胞中的化学预防作用, 发现在 H1299 和 H460 两种非小细胞肺癌细胞株中, M2 和 M3 诱导早期和晚期细胞凋亡的效果均优于川陈皮素。其抑制肿瘤的分子机制为川陈皮素及其代谢物均显著上调 Bax 的表达, 下调 cyclin D1、CDK1 和 CDK6 的表达, M2 和 M3 引起 p21Cip1/Waf1、cleaved caspase-3 和 cleaved PARP 表达水平明显升高, 川陈皮素和 M2 也导致细胞周期蛋白 B1 表达水平降低, 且 M2 显著降低 CDK4 水平。证明了川陈皮素的代谢物的抗癌作用强于其本身, 并且这些作用可以对关键的致癌信号通路进行调节, 从而引起肿瘤细胞凋亡。Han 等[15]发现川陈皮素显著抑制 NSCLC 细胞集落形成和球形成, 诱导细胞凋亡。其机制为川陈皮素上调 NKD1、AXIN2 和 WIF1 在 WNT/ β -catenin 信号通路的表达, 同时抑制 β -catenin 及其下游基因 cyclin D1、c-Jun 和 c-Myc 的表达。Wang 等[16]的研究以胃癌细胞系 AGS、BGC-823 和 SGC-7901 为实验对象, 发现川陈皮素通过上调 RAR β 促使胃癌细胞凋亡。Goan 等[17]的研究证实川陈皮素处理的人膀胱癌细胞发生线粒体功能障碍, 导致细胞色素 C 释放到细胞质中, 激活促凋亡蛋白(caspase-3、caspase-9、Bad 和 Bax), 抑制抗凋亡蛋白(Mcl-1、Bcl-x1 和 Bcl-2)。川陈皮素诱导的凋亡还通过 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 通路调节内质网应激, 下调 PI3K/AKT/mTOR 通路。范佳鑫等[18]研究发现川陈皮素通过下调 Bcl-2 蛋白表达、上调 Bax、Caspase-3 蛋白表达来诱导白血病 KG1a 细胞凋亡。陈晓等[19]发现川陈皮素可以抑制 TLR4/TRIF/IRF3 通路相关 mRNA 和蛋白的表达, 同时降低 MMP-2、Bcl-2 蛋白的表达, 升高 E-cadherin、Bax 蛋白的表达, 加速宫颈癌细胞凋亡。Chen 等[20]研究发现 NOB 可以抑制 ATP 柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)的表达, 激活 IRE-1 α , 诱导内质网应激, 最终导致胃癌细胞凋亡。Yang 等[21]观察到川陈皮素以剂量和时间依赖的方式降低口腔鳞状细胞癌细胞

的活力, 随着川陈皮素浓度和处理时间的增加, caspase-3、PARP 信使 RNA (mRNA)和蛋白表达水平逐渐升高, 膜联蛋白 V-7 和内收蛋白介导的细胞凋亡也逐渐升高, 表明 NOB 能以浓度和时间依赖的方式促进口腔鳞状细胞癌细胞凋亡。

2.4. 诱导肿瘤细胞自噬

自噬是溶酶体介导的细胞自行消化, 其构成了一个被损坏的细胞器和长寿命蛋白质的循环动态途径, 在机体内环境稳态和肿瘤发生机制中发挥着重要作用[22]。Li 等[23]研究发现川陈皮素和伏立诺他联合治疗可降低小细胞肺癌 H82 细胞的增殖, 提高 cleaved PARP 和 cleaved caspase-9 等凋亡蛋白的水平以及增加 LC3-II 表达, 诱导细胞自噬死亡。川陈皮素与伏立诺他联合治疗, 使 PI3K-AKT-mTOR 通路被抑制, 促进 BCL-2 与 Beclin-1 复合物的解离, 提高离体 Beclin-1 的水平, 有效增加自噬, 刺激自噬。分子对接和表面等离子体共振分析表明, 川陈皮素与 BCL-2、BCL-XL 和 MCL-1 蛋白以高亲和力稳定结合, 并呈浓度依赖性。这些结果表明川陈皮素是一种模仿 BH3 的蛋白质。可与伏立诺他协同诱导 SCLC 细胞自噬。郑晖等[24]指出川陈皮素上调宫颈癌 SiHa 细胞珠自噬相关基因 Beclin1、LC3-II 和 Atg5 的表达, 促进 SiHa 细胞发生自噬。

2.5. 诱导肿瘤细胞焦亡

细胞焦亡是区别于凋亡的一种细胞程序性死亡, 由某些炎症小体触发的、导致 gasdermin D (GSDMD) 裂解并激活 IL-18 和 IL-1 β 等非活性细胞因子。细胞焦亡可通过一些非编码 RNA 和其他分子调节肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移, 探索其机制为抗肿瘤治疗提供新的方向[25]。Wang 等[26]研究发现乳腺癌细胞的活力被 miR-200b 的过表达显著抑制, 川陈皮素增加 miR-200b 诱导的乳腺癌细胞焦亡, JAZF1 是 miR-200b 的靶标, 研究证明川陈皮素通过调控 miR-200b/JAZF1 轴诱导乳腺癌细胞焦亡。Zhang 等[27]测量了川陈皮素刺激人卵巢癌细胞系 2780 和 OVCAR3 细胞后, 细胞中 GSDMD 和 gasdermin E (GSDME) 的切割水平, 数据显示, 川陈皮素处理后, GSDMD 和 GSDME 的切割水平均升高, 这表明川陈皮素可以诱导人卵巢癌细胞的焦亡。此外, 研究还测量了促炎因子 IL-1 β 和 ASC 的 mRNA 表达, 发现经川陈皮素处理 24h 后, IL-1 β 和 ASC mRNA 水平升高。这些发现表明, 川陈皮素可能通过诱导活性氧生成, 在人卵巢癌细胞中引发 GSDMD/gsdme 介导的焦亡。

2.6. 诱导肿瘤细胞铁死亡

铁死亡指由脂质过氧化驱动的一种独特形式的受调节的铁依赖性细胞死亡[28]。Feng 等[29]研究发现 nobiletin 灭活了人黑色素瘤细胞系 SK-MEL-28 细胞的谷胱甘肽过氧化物酶 4 (Glutathione peroxidase 4, GPX4), 但对其 caspase 3 和 LC3B 水平没有影响, 这表明川陈皮素可能通过铁死亡而不是通过细胞凋亡或自噬诱导细胞死亡。进一步研究结果显示川陈皮素诱导的细胞死亡可以通过铁死亡抑制剂 Fer-1 或 Lip-1 预处理而减少, 说明了川陈皮素确实可以诱导人黑色素瘤细胞发生铁死亡。在对川陈皮素诱导铁死亡的潜在机制进行研究后发现糖原合成酶激酶 3 β (Glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β) 在黑色素瘤患者皮肤组织中的表达水平明显低于正常皮肤组织, 而川陈皮素能够增加黑色素瘤细胞中 GSK3 β 的表达。此外, 在川陈皮素处理的黑色素瘤细胞中, Kelch-like ECH-associated protein-1 (Keap1)水平升高, 而核因子-红细胞 2 相关因子-2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)和血红素加氧酶-1 (Haem oxygenase-1, HO-1)水平降低, 提示抗氧化防御系统下调。在 SK-MEL-28 细胞中, 川陈皮素可触发铁死亡的特征性事件, 包括脂质过氧化、活性氧积累、谷胱甘肽消耗和铁过量积累。敲低 GSK3 β 可显著降低川陈皮素诱导的铁死亡, 上调 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路, 而在过表达 GSK3 β 的细胞中观察到相反的结果。同时, 分子对接实验结果显示川陈皮素对 GSK3 β 、Keap1、Nrf2 和 HO-1 具有较强的结合亲和力。因此, 川陈皮素

可以通过调节 *gsk3β* 介导的 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路诱导人黑色素瘤细胞铁死亡。

2.7. 辅助化疗

川陈皮素可以协同化疗药物或逆转肿瘤耐药性发挥抗癌作用。Turdo 等[30]研究表明川陈皮素联合 5-氟尿嘧啶和奥沙利铂协同化疗,可以降低结直肠癌干细胞(Colorectal cancer stem cells, CR-CSCs)的干性,抑制化疗耐药和转移性 CR-CSCs 的生长。川陈皮素与奥沙利铂的协同治疗增加了细胞凋亡,损害了细胞成球能力,使 S 期和 G2/M 期的细胞数量减少,降低 Wnt 通路的激活以及转移性 CR-CSC 标志物 CD44v6 的表达。说明川陈皮素既可以提高药物疗效,降低 CSC 的存活率,又可以降低药物的细胞毒性。Li 等[31]通过体外实验表明,川陈皮素增强奥沙利铂抑制结直肠癌细胞增殖的效果,同时促进奥沙利铂诱导结直肠癌细胞凋亡,表现为促凋亡蛋白 Bax 和 cleaved-caspase3 的表达增加,抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达下调。另外,川陈皮素还能通过下调 PI3K/Akt/mTOR 通路使结直肠癌细胞对奥沙利铂化疗增敏。申隽于等[32]实验证实脂质合成氧化关键基因能被川陈皮素所调控,进而逆转胃癌顺铂耐药,阻滞胃癌细胞的增殖、迁移。Yousef 等[33]通过体外研究定量聚合酶链反应评估了两种人肝癌细胞系在阿霉素和 polo 激酶 1 抑制剂 volasertib (Vola)单独或与川陈皮素联合治疗后的基因表达,用结晶紫法测定细胞活力。转录聚合酶链反应结果显示川陈皮素抑制 polo 样激酶 1 和增殖细胞核抗原的表达,升高 P53、聚 ADP 核糖聚合酶-1 和 caspase-3 的表达,增强了化疗诱导的细胞凋亡。

3. 结语

我国创新药业正处于蓬勃发展阶段,肿瘤创新药物的研发必须注重源头创新,中医药是中国的特色和不可替代的优势。综合上述内容,体内外实验证实植物天然产物川陈皮素能够通过抑制肿瘤细胞增殖和促进其凋亡、自噬、焦亡、铁死亡等实现抗肿瘤,同时,川陈皮素与顺铂、奥沙利铂等药物联用能够实现逆转耐药,增强抗肿瘤效果。文章旨在为川陈皮素的新药研发提供理论参考,希望未来能够有川陈皮素类药物抗肿瘤的相关临床试验和大样本的循证医学依据,如此,川陈皮素抗肿瘤的临床有效性和科学性才得以验证。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Isabelle Soerjomataram, M.D., et al. (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263.
- [2] 张卫东. 天然产物驱动的新药发现[C]//中国化学会. 中国化学会第十二届全国天然有机化学学术会议论文摘要集. 2018: 1.
- [3] Lu, Y., Zhang, C., Bucheli, P. and Wei, D. (2006) Citrus Flavonoids in Fruit and Traditional Chinese Medicinal Food Ingredients in China. *Plant Foods for Human Nutrition*, **61**, 55-63. <https://doi.org/10.1007/s11130-006-0014-8>
- [4] 万传科, 王晓霞, 张彦青, 等. 川陈皮素对食管癌 KYSE150 细胞存活、侵袭和凋亡的影响及机制实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(3): 407-411.
- [5] 罗丹, 王燕, 丁旭, 等. 川陈皮素调节 AMPK/NLRP3 信号通路对脂多糖诱导的肾小球系膜细胞炎性损伤的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(2): 224-229.
- [6] 谭敏, 王宪庆, 陈靖, 等. 川陈皮素调控 PI3K/AKT 信号通路抑制心肌肥大的机制研究[J]. 现代中药研究与实践, 2023, 37(6): 34-38.
- [7] 梅佳, 曾娟, 王琴, 等. 川陈皮素通过调节长链非编码 RNA LSINCT5 影响胰腺癌细胞增殖及其机制[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(1): 49-55.
- [8] Kim, E., Kim, Y., Ji, Z., Kang, J.M., Wirianto, M., Paudel, K.R., et al. (2022) ROR Activation by Nobiletin Enhances Antitumor Efficacy via Suppression of IκB/NF-κB Signaling in Triple-Negative Breast Cancer. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 374. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04826-5>
- [9] 孙嘉伟, 卢秀, 王燕. 川陈皮素调控 LINC00116 对结直肠癌细胞生物学功能的影响[J]. 山东医药, 2021, 61(16):

- 56-60.
- [10] 杜伟, 孙伟. 川陈皮素通过上调 SLFN5 调控 PTEN/Akt 途径对肾细胞癌细胞的作用研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(9): 781-785+848.
- [11] Wu, Y., Li, Q., Lv, L., Chen, J., Ying, H., Ruan, M., *et al.* (2023) Nobiletin Inhibits Breast Cancer Cell Migration and Invasion by Suppressing the IL-6-Induced ERK-STAT and JNK-c-JUN Pathways. *Phytomedicine*, **110**, Article 154610. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154610>
- [12] Liu, J., Wang, S., Tian, S., He, Y., Lou, H., Yang, Z., *et al.* (2018) Nobiletin Inhibits Breast Cancer via P38 Mitogen-Activated Protein Kinase, Nuclear Transcription Factor- κ B, and Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 Pathways in MCF-7 Cells. *Food & Nutrition Research*, **62**, 1-10. <https://doi.org/10.29219/fnr.v62.1323>
- [13] 杨雪竹, 张浩, 崔西玉, 等. 川陈皮素抑制胃癌 SGC-7901 细胞侵袭能力的机制探讨[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(18): 3099-3104.
- [14] Sun, Y., Han, Y., Song, M., Charoensinphon, N., Zheng, J., Qiu, P., *et al.* (2019) Inhibitory Effects of Nobiletin and Its Major Metabolites on Lung Tumorigenesis. *Food & Function*, **10**, 7444-7452. <https://doi.org/10.1039/c9fo01966a>
- [15] Han, S.H., Han, J.H., Chun, W.J., Lee, S.S., Kim, H.S. and Lee, J.W. (2021) Nobiletin Inhibits Non-Small-Cell Lung Cancer by Inactivating WNT/ β -Catenin Signaling through Downregulating miR-15-5p. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2021**, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2021/7782963>
- [16] Wang, Y., Chen, Y., Zhang, H., Chen, J., Cao, J., Chen, Q., *et al.* (2020) Polymethoxyflavones from Citrus Inhibited Gastric Cancer Cell Proliferation through Inducing Apoptosis by Upregulating Rar β , Both *in Vitro* and *in Vivo*. *Food and Chemical Toxicology*, **146**, Article 111811. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111811>
- [17] Goan, Y., Wu, W., Liu, C., Neoh, C. and Wu, Y. (2019) Involvement of Mitochondrial Dysfunction, Endoplasmic Reticulum Stress, and the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Nobiletin-Induced Apoptosis of Human Bladder Cancer Cells. *Molecules*, **24**, Article 2881. <https://doi.org/10.3390/molecules24162881>
- [18] 范佳鑫, 吴建伟, 黄建翔, 等. 广陈皮在白血病 KG1a 细胞株凋亡中的作用机制分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(5): 11-13.
- [19] 陈晓, 谢涵. 川陈皮素调节 TLR4/TRIF/IRF3 信号通路对宫颈癌细胞增殖、凋亡和侵袭的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(8): 1305-1311.
- [20] Chen, M., Zhang, R., Chen, Y., Chen, X., Li, Y., Shen, J., *et al.* (2023) Nobiletin Inhibits De Novo FA Synthesis to Alleviate Gastric Cancer Progression by Regulating Endoplasmic Reticulum Stress. *Phytomedicine*, **116**, Article 154902. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154902>
- [21] Yang, J., Yang, Y., Wang, L., Jin, Q. and Pan, M. (2020) Nobiletin Selectively Inhibits Oral Cancer Cell Growth by Promoting Apoptosis and DNA Damage *in Vitro*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, **130**, 419-427. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2020.06.020>
- [22] 《中国肿瘤临床》文章推荐: 细胞自噬调控在肿瘤中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(1): 54.
- [23] Li, Y., Fan, F., Wang, Y., Li, L., Cao, Y., Gu, S., *et al.* (2023) The Novel Small Molecule BH3 Mimetic Nobiletin Synergizes with Vorinostat to Induce Apoptosis and Autophagy in Small Cell Lung Cancer. *Biochemical Pharmacology*, **216**, Article 115807. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115807>
- [24] 郑晖, 王龙. 川陈皮素通过诱导细胞自噬抑制宫颈癌细胞侵袭能力[J]. 职业与健康, 2019, 35(13): 1770-1773.
- [25] 胡凌煜, 吴斌, 钟征翔. 细胞焦亡在肿瘤中的作用机制及治疗进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2021, 42(6): 123-126.
- [26] Wang, J., Jian, W., Li, Y. and Zhang, J. (2021) Nobiletin Promotes the Pyroptosis of Breast Cancer via Regulation of miR-200b/jazf1 Axis. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **37**, 572-582. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12371>
- [27] Zhang, R., Chen, J., Mao, L., Guo, Y., Hao, Y., Deng, Y., *et al.* (2020) Nobiletin Triggers Reactive Oxygen Species-Mediated Pyroptosis through Regulating Autophagy in Ovarian Cancer Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **68**, 1326-1336. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b07908>
- [28] Stockwell, B.R. (2022) Ferroptosis Turns 10: Emerging Mechanisms, Physiological Functions, and Therapeutic Applications. *Cell*, **185**, 2401-2421. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.003>
- [29] Feng, S., Zhou, Y., Huang, H., Lin, Y., Zeng, Y., Han, S., *et al.* (2022) Nobiletin Induces Ferroptosis in Human Skin Melanoma Cells through the GSK3 β -Mediated Keap1/Nrf2/HO-1 Signalling Pathway. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article 865073. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.865073>
- [30] Turdo, A., Glaviano, A., Pepe, G., Calapà, F., Raimondo, S., Fiori, M.E., *et al.* (2021) Nobiletin and Xanthohumol Sensitize Colorectal Cancer Stem Cells to Standard Chemotherapy. *Cancers*, **13**, Article 3927. <https://doi.org/10.3390/cancers13163927>
- [31] Zhang, Z. (2019) Nobiletin Sensitizes Colorectal Cancer Cells to Oxaliplatin by PI3K Akt MTOR Pathway. *Frontiers in*

Bioscience, **24**, 303-312. <https://doi.org/10.2741/4719>

- [32] 申隽于, 李怀志, 陈梦麟, 等. 基于多组学探讨川陈皮素调控脂质合成氧化逆转胃癌顺铂耐药的机制[J]. 中草药, 2023, 54(21): 7066-7077.
- [33] Yousef, E.H., El-Mesery, M.E., Habeeb, M.R. and Eissa, L.A. (2020) Polo-Like Kinase 1 as a Promising Diagnostic Biomarker and Potential Therapeutic Target for Hepatocellular Carcinoma. *Tumor Biology*, **42**, Article 101042832091447. <https://doi.org/10.1177/1010428320914475>