

• 论 著 •

金丝桃苷通过 miR-155/c-MYB 通路抑制脑胶质瘤 U251 细胞增殖、侵袭及迁移作用

侯 悦, 张金仿[△], 马开慧, 郑 艳

首都医科大学附属北京友谊医院临床检验中心, 北京 100050

摘要:目的 探讨金丝桃苷通过 miR-155/c-MYB 通路抑制脑胶质瘤 U251 细胞增殖、侵袭及迁移的作用。方法 将人神经胶质瘤细胞系 U251 分为 U251 细胞组、紫杉醇组(300 $\mu\text{mol/mL}$)、金丝桃苷低剂量组(300 $\mu\text{mol/mL}$)和金丝桃苷高剂量组(600 $\mu\text{mol/mL}$), 每组设置 6 个平行孔, 继续培养 72 h。细胞培养结束后, 采用 CCK-8 法测定细胞增殖水平, Transwell 法评估细胞迁移和侵袭能力, 实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)法及蛋白质印迹法测定 miR-155、c-MYB mRNA 和蛋白表达水平。**结果** 与 U251 细胞组比较, 紫杉醇组、金丝桃苷低、高剂量组吸光度(A)值、存活率、克隆形成数目、穿膜数目、miR-155、c-MYB mRNA 和蛋白表达水平降低, 凋亡率升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与紫杉醇组比较, 金丝桃苷低剂量组 A 值、存活率、克隆形成数目、穿膜数目、miR-155、c-MYB mRNA 蛋白表达水平升高, 凋亡率降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而金丝桃苷高剂量组 A 值、存活率、克隆形成数目、穿膜数目、miR-155、c-MYB mRNA 和蛋白表达水平降低, 凋亡率升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 与金丝桃苷低剂量组比较, 金丝桃苷高剂量组 A 值、存活率、克隆形成数目、穿膜数目、miR-155、c-MYB mRNA 和蛋白表达水平降低, 凋亡率升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 金丝桃苷可降低胶质瘤 U251 细胞的活力、增殖和侵袭能力, 并促进其凋亡, 相关机制可能与金丝桃苷抑制 miR-155、c-MYB 表达进而抑制 miR-155/c-MYB 通路激活有关。

关键词: 金丝桃苷; miR-155/c-MYB; 脑胶质瘤; 细胞增殖; 侵袭; 迁移

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.017 **中图法分类号:** R285.5

文章编号: 1673-4130(2023)19-2390-06

文献标志码: A

Effect of Hyperoside on inhibiting proliferation, invasion and migration of glioma

U251 cells via miR-155/c-MYB pathway

HOU Yue, ZHANG Jinfang[△], MA Kaihui, ZHENG Yan

Clinical Laboratory Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical

University, Beijing 100050, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Hyperoside on inhibiting proliferation, invasion and migration of glioma U251 cells via miR-155/c-MYB pathway. **Methods** Human glioma cell line U251 was divided into glioma U251 cell group, paclitaxel group (300 $\mu\text{mol/mL}$), Hyperoside low-dose group (300 $\mu\text{mol/mL}$) and Hyperoside high dose group (600 $\mu\text{mol/mL}$), with 6 parallel pores in each group, and all the groups were cultured for 72 h. After cell culture, the cell proliferation level was determined by CCK-8 assay, cell migration and invasion ability was evaluated by Transwell assay, and the mRNA and protein expression levels of miR-155 and c-MYB were determined by RT-qPCR and Western blotting. **Results** Compared with U251 cell group, the A value, survival rate, number of clone formations, number of transmembrane cells, mRNA and protein expressions of miR-155 and c-MYB in paclitaxel group, Hyperoside low-dose group and Hyperoside high-dose group decreased, and the apoptosis rate increased, with statistical significance ($P < 0.05$). Compared with paclitaxel group, the A value, survival rate, number of clone formation, number of transmembrane, mRNA and protein expressions of miR-155 and c-MYB in Hyperoside low-dose group increased, and the apoptosis rate decreased, with statistical significance ($P < 0.05$). In Hyperoside high-dose group, the A value, survival rate, number of clone formation, number of transmembrane, mRNA and protein expressions of miR-155 and c-MYB decreased, and apoptosis rate increased, with statistical significance ($P < 0.05$). Compared with Hypericin low-dose group. Compared with Hyperoside low-dose group, the A value, survival rate, number of clone formation, number of transmembrane, mRNA and protein expression of miR-155, c-MYB in the Hyperoside high-dose group decreased, the apoptosis rate increased, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Hypero-

作者简介: 侯悦, 女, 技师, 主要从事临床检验医学研究。 [△] 通信作者, E-mail: zofjm47@163.com。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230804.1553.004.html\(2023-08-04\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20230804.1553.004.html(2023-08-04))

side can reduce the viability, proliferation and invasion of glioma U251 cells, and promote their apoptosis. The mechanism may be related to Hyperoside inhibiting the expression of miR-155 and c-MYB, and thus inhibiting the activation of miR-155/c-MYB pathway.

Key words: Hyperoside; miR-155/c-MYB; brain glioma; cell proliferation; invasion; migration

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤,复发病率高,预后差^[1]。有研究显示,Ⅳ级神经胶质瘤的生存期往往不到一年,这主要由于脑胶质瘤细胞的快速、不受控制的增殖以及神经胶质瘤细胞的高侵袭性^[2]。因此,了解神经胶质瘤肿瘤发生和发展的分子机制将有助于改善神经胶质瘤的疗效。微小 RNA (miRNA) 是长度为 19~25 个核苷酸的单链非编码 RNA,主要通过靶向信使 RNA (mRNA) 的 3'-非翻译区 (3'-UTR) 影响 mRNA 转录和蛋白质翻译的稳定性。miRNA 可调控抑癌或致癌基因的表达水平,并参与癌症的发生和发展。有研究表明,miR-16-1 在减少胶质瘤细胞的侵袭中发挥了作用,而 miR-155 通过靶向 FOXO3a 促进胶质瘤细胞的增殖和侵袭,而 PI3K/Akt 信号传导可能对其负调控^[3]。近期有研究表明,miR-155 的表达可能受包括 c-MYB 在内的核转录因子的调节,c-MYB 与造血细胞的分化和增殖有关 c-MYB 促进 miR-155 宿主基因 MIR155HG 在慢性淋巴细胞性白血病中的表达水平,这表明 c-MYB 可能充当 miR-155 的转录激活因子^[4-5]。

金丝桃苷具有抗衰老,抗炎和抗氧化的特性,可防止异丙肾上腺素引起的心肌损伤^[6]。有研究表明,金丝桃苷对乳腺癌、黑色素瘤、结肠癌和前列腺癌具有抗癌作用^[7]。理化分析表明,金丝桃苷不仅可溶于水,而且还具有很高的亲脂性,因此它很容易穿过血脑屏障^[8]。有研究表明,脑脊液中金丝桃苷的水平高于血液,因此,金丝桃苷已被用于改善帕金森病的失眠症和预防^[9]。目前,金丝桃苷对脑胶质瘤细胞的作用的研究报道尚不清楚。本研究拟探讨金丝桃苷经 miR-155/c-MYB 通路抑制脑胶质瘤 U251 细胞增殖、侵袭及迁移作用,为脑胶质瘤的治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 细胞培养及分组 人神经胶质瘤细胞系 U251 购自中国科学院(中国上海)。使用 Dulbecco 改良的 Eagle 培养基 (DMEM)/F12 培养细胞,该细胞培养基还含有 10% 胎牛血清 (FBS)、100 U/mL 青霉素和 100 mg/mL 链霉素。细胞培养环境为:37 °C、5% CO₂、2% O₂、93% N₂。细胞分组设计如下。U251 细胞组:细胞浓度为 5×10⁶/mL 的脑胶质瘤 U251 细胞在 10% FBS 的 DMEM 中培养;紫杉醇组:脑胶质瘤 U251 细胞培养方法同 U251 细胞组,加入紫杉醇,使紫杉醇浓度为 300 μmol/mL;金丝桃苷低、高剂量组的脑胶质瘤 U251 细胞培养方法同 U251 细胞组,各组分别加入金丝桃苷,使金丝桃苷浓度分别为 300、600 μmol/mL。以上各组细胞设置 6 个平行孔,培养 72 h。

1.2 主要试剂及仪器 DMEM 培养基/F12(美国格兰德岛生命技术公司,批号 545263.32);FBS、青霉素、链霉素(中国碧云天生物技术研究,批号:598756.63、548985.38、415298.59);金丝桃苷(美国 Sigma 公司,批号:MN-45875.36);紫杉醇(德国 Merck KGaA,批号:RF-4512.36);CCK-8 测定试剂盒(江苏和创生物科技有限公司,批号:14526.34);TRIzol[®] 试剂(美国 Invitrogen 公司,批号:NB-478523.34);PrimeScript[™] RT 试剂盒(日本 TaKaRa 公司,批号:VC-418963);SYBR Green PCR Master Mix 试剂盒(日本 TaKaRa 公司);放射免疫沉淀测定缓冲液(中国碧云天生物技术研究,批号:BV-47896.32);双辛可宁酸试剂盒(中国碧云天生物技术研究,批号:VH-412369.96);PVDF 膜(美国 EMD Millipore 公司,批号:CI-54896.36);c-MYB 一抗(1:2 000;美国 Sigma 公司);β-肌动蛋白(β-actin)一抗,1:5 000;美国 Sigma 公司);膜与抗兔 IgG(1:5 000;美国 Sigma 公司);增强型化学发光蛋白质检测试剂盒(美国 Pierce Biotechnology 公司,批号:B548596)。FR-09 酶标仪(Bio-Rad Laboratories);Transwell 上室(孔径 0.8 μm;美国 BD 公司,批号:XI-478596);基质胶(美国 Sigma-Aldrich 公司,批号:452656.36);yh-09 倒置光学显微镜(日本 Olympus 公司);NanoDrop 1000 分光光度计(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

1.3 细胞增殖测定 通过 CCK-8 法检测细胞的增殖活性。在相应的时间点将 10 mL 的 CCK-8 溶液添加到每个孔中。在 37 °C 下温育 2 h 后,使用酶标仪测量 450 nm 处的吸光度(A)。存活率=(A_{实验组}-A_{U251细胞组})/(A_{实验组}-A_{蒸馏水空白组})×100%。

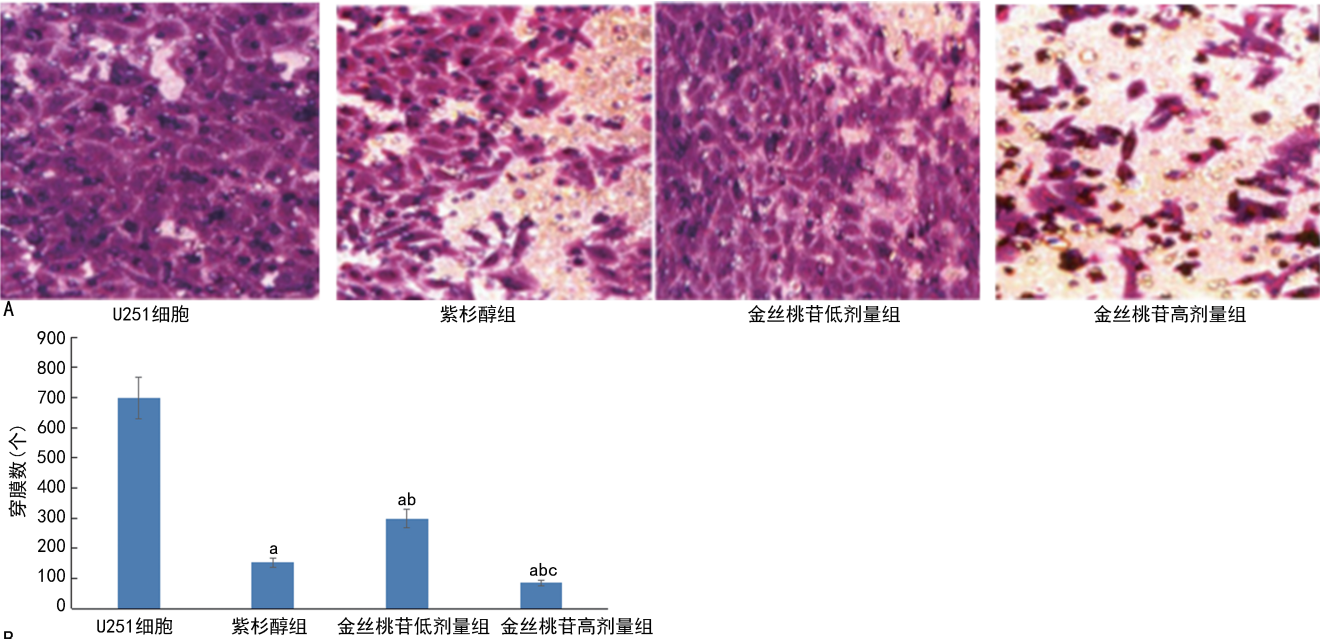
1.4 细胞侵袭迁移水平测定 采用 Transwell 测定法评估细胞迁移和侵袭能力。为了进行迁移分析,使用无 FBS 培养基稀释约 10⁵ 个细胞加入预先涂有基质胶的上室中。随后,将 500 μL 含 10% FBS 的培养基加入下室中。温育 48 h 后,使用棉签去除非迁移/侵袭性细胞。使用甲醇将下腔室中迁移/侵袭的细胞固定 15 min,然后用 0.5% 的结晶紫染色。使用倒置光学显微镜在 10 个随机选择的区域中进行细胞计数。

1.5 细胞凋亡水平测定 流式细胞仪检测细胞的凋亡率。在相应的时间点将 Annexin V-FITC 和 PI 试剂各 15 μL 添加到每个孔中,孵育 18 min,混匀,采用流式细胞仪检测细胞凋亡水平。

1.6 细胞 miR-155、c-MYB mRNA 水平测定 实时荧光定量聚合酶链反应 (RT-qPCR) 测定细胞 miR-155、c-MYB 水平。使用 TRIzol[®] 试剂提取细胞中的

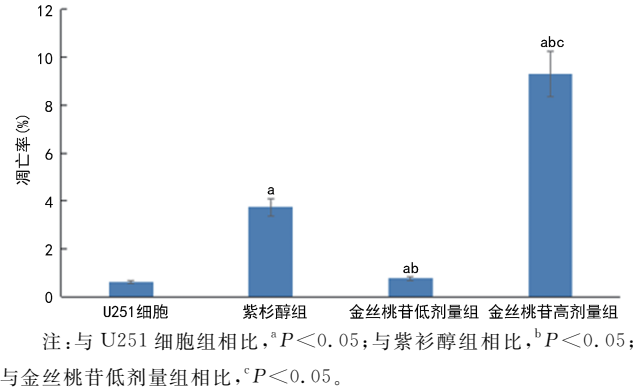
2.3 各组 U251 细胞侵袭迁移能力比较 与 U251 细胞组相比,紫杉醇组、金丝桃苷低、高剂量组穿膜数目显著降低($P<0.05$);与紫杉醇组相比,金丝桃苷低剂量组穿膜数目显著升高($P<0.05$),金丝桃苷高剂量组穿膜数目显著降低($P<0.05$);与金丝桃苷低剂量组相比,金丝桃苷高剂量组穿膜数目显著降低($P<0.05$)。见图 3。

2.4 各组 U251 细胞凋亡率比较 与 U251 细胞组相比,紫杉醇组、金丝桃苷低、高剂量组凋亡率显著升高($P<0.05$);与紫杉醇组相比,金丝桃苷低剂量组凋亡率显著减低($P<0.05$),金丝桃苷高剂量组凋亡率显著升高($P<0.05$);与金丝桃苷低剂量组相比,金丝桃苷高剂量组凋亡率显著升高($P<0.05$)。见图 4。



注:A为各组 U251 细胞侵袭迁移能力(200×);B为各组 U251 细胞穿膜情况统计与 U251 细胞组相比,^a $P<0.05$;与紫杉醇组相比,^b $P<0.05$;与金丝桃苷低剂量组相比,^c $P<0.05$ 。

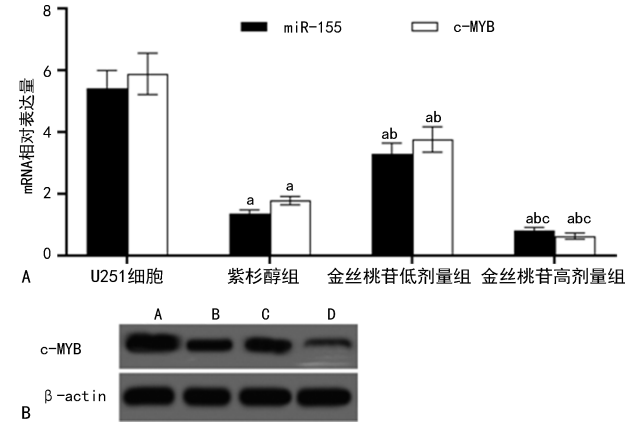
图 3 各组 U251 细胞侵袭迁移能力比较



注:与 U251 细胞组相比,^a $P<0.05$;与紫杉醇组相比,^b $P<0.05$;与金丝桃苷低剂量组相比,^c $P<0.05$ 。

图 4 各组 U251 细胞凋亡率比较

2.5 各组 U251 细胞 miR-155、c-MYB mRNA 及蛋白表达水平比较 与 U251 细胞组相比,紫杉醇组、金丝桃苷低、高剂量组 miR-155、c-MYB mRNA 和蛋白表达水平显著降低($P<0.05$);与紫杉醇组相比,金丝桃苷低剂量组 miR-155、c-MYB mRNA 和蛋白表达水平显著升高($P<0.05$),金丝桃苷高剂量组 miR-155、c-MYB mRNA 和蛋白表达水平显著降低($P<0.05$);与金丝桃苷低剂量组相比,金丝桃苷高剂量组 miR-155、c-MYB mRNA 和蛋白表达水平显著降低($P<0.05$)。见图 5。



注:A为各组 U251 细胞 miR-155、c-MYB mRNA 表达水平比较;B为各组 U251 细胞 c-MYB 蛋白表达水平比较;与 U251 细胞组相比,^a $P<0.05$;与紫杉醇组相比,^b $P<0.05$;与金丝桃苷低剂量组相比,^c $P<0.05$ 。

图 5 各组 U251 细胞 miR-155、c-MYB mRNA 及蛋白表达水平比较

3 讨 论

脑胶质瘤是脑部常见的侵袭性原发性恶性肿瘤之一,占中枢神经系统恶性肿瘤的大多数。尽管目前已经开发出诸如辅助放射疗法、激素疗法、化学疗法和靶向生物疗法等脑胶质瘤疗法,但大多神经胶质瘤

患者的总体生存率仍然很低,预后较差。因此,亟待寻找新的神经胶质瘤的治疗方法。

金丝桃苷是单宁酸的基本组成单元,在植物界广泛分布。据报道,金丝桃苷具有抗癌作用,可以在不同阶段干扰肿瘤的进展^[10]。金丝桃苷可抑制肿瘤血管生成,其潜在的机制可能与上调包括血管内皮生长因子在内的关键血管生成因子而干扰参与血管生成的 CXCR4/SDF-1 相互作用有关^[11]。金丝桃苷在 MB-49 鼠膀胱癌模型中对体外侵袭具有抑制作用,其机制与抑制基质金属蛋白酶-9(MMP-9)有关。此外,金丝桃苷还可以通过抑制激活蛋白 1 的转录活性来预防动脉粥样硬化^[12]。金丝桃苷的抗病毒能力与其抗氧化活性有关^[13]。目前,关于金丝桃苷在神经胶质瘤细胞中的作用的报道很少。本研究结果表明,胶质瘤 U251 细胞经金丝桃苷处理后,其存活率、单细胞克隆形成数目、穿膜数降低,凋亡率升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且金丝桃苷高剂量组效果优于紫衫醇组($P < 0.05$)。这说明金丝桃苷可降低胶质瘤细胞的活力,以及增殖和侵袭能力,并促进其凋亡。

氧缺少和缺乏营养会导致神经胶质瘤细胞分泌促血管生成因子,其在肿瘤生长中起着至关重要的作用。据报道金丝桃苷在一定程度上具有体外的抗血管生成活性。人胎盘静脉血管生成模型分析表明,金丝桃苷对人血管生成的起始和新生血管的生长具有剂量依赖性的抑制作用^[14]。大鼠试验表明,250 mg 金丝桃苷的给药显著抑制了血管生成,然而,灌胃金丝桃苷的大鼠并未显著抑制血管生成的起始和新血管的生长^[15]。本研究未探讨金丝桃苷对脑胶质瘤 U251 细胞血管的生成作用,但根据本研究数据,金丝桃苷可能对血管生成有用,但需要进一步阐明其潜在机制。

有研究发现,miR-155 通过靶向 FOXO3a 来促进神经胶质瘤细胞的增殖和侵袭,该研究推测金丝桃苷可能通过调节 miR-155 的表达在神经胶质瘤细胞中起抑制作用^[16]。本研究检测了金丝桃苷(300、600 $\mu\text{g/mL}$)处理后的神经胶质瘤细胞中 miR-155 的表达水平,结果发现金丝桃苷显著抑制了 miR-155 的表达水平。有研究表明,金丝桃苷可以正向调节乳腺癌细胞中 miR-362-3p 的表达水平,而 miR-362-3p 可以靶向并抑制与肿瘤相关的分子,如 TNFAIP8、NRP2,而 TNFAIP8、NRP2 在人乳腺癌中具有抑制肿瘤细胞增殖和促进凋亡功能^[17]。结合本研究结果,TNFAIP8、NRP2 也有可能参与了神经胶质瘤细胞的增殖、侵袭,这有待后续进一步研究证实。

c-MYB 已被认为是 miR-155 的转录激活因子,c-MYB 在恶性神经胶质瘤中高表达,并与癌细胞的侵袭呈正相关,这提示金丝桃苷可能通过 miR-155 靶向抑制 c-MYB 表达^[18]。在本研究中,与 U251 细胞组比较,紫衫醇组、金丝桃苷低、高剂量组 c-MYB mRNA 和蛋白表达水平降低($P < 0.05$);与紫衫醇组比

较,金丝桃苷低剂量组 c-MYB mRNA 和蛋白表达升高,金丝桃苷高剂量组 c-MYB mRNA 和蛋白表达降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与金丝桃苷低剂量组比较,金丝桃苷高剂量组 c-MYB mRNA 和蛋白表达降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而在前列腺癌细胞中,c-MYB 沉默与前列腺癌细胞的迁移和侵袭相关^[19]。结合金丝桃苷对 miR-155 的作用,提示金丝桃苷抑制 miR-155、c-MYB 的表达进而抑制 miR-155/c-MYB 通路,这可能是金丝桃苷抑制脑胶质瘤 U251 细胞机制之一。

综上所述,金丝桃苷可降低胶质瘤细胞的活力,增殖和侵袭能力,并促进其凋亡,其机制可能与金丝桃苷抑制 miR-155、c-MYB 表达进而抑制 miR-155/c-MYB 通路有关。但本文尚未设置 miR-155/c-MYB 通路抑制剂实验,需在后续研究中进一步验证。

参考文献

- [1] CAI Z, YANG S, LI X, et al. Viral infection and glioma: a meta-analysis of prognosis[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 549.
- [2] MOLINARO A M, TAYLOR J W, WIENCKE J K, et al. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(7): 405-417.
- [3] QIAN F, HU Q, TIAN Y, et al. ING4 suppresses hepatocellular carcinoma via a NF- κ B/miR-155/FOXO3a signaling axis[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(2): 369-385.
- [4] ZHANG Y, ZHAO H, ZHANG L. Identification of the tumor suppressive function of circular RNA FOXO3 in non small cell lung cancer through sponging miR 155[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(6): 7692-7700.
- [5] YU D, LV M, CHEN W, et al. Role of miR-155 in drug resistance of breast cancer[J]. Tumor Biol, 2015, 36(3): 1395-1401.
- [6] QIU J, ZHANG T, ZHU X, et al. Hyperoside induces breast cancer cells apoptosis via ROS-mediated NF- κ B signaling pathway[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(1): 131.
- [7] GUO W, YU H, ZHANG L, et al. Effect of hyperoside on cervical cancer cells and transcriptome analysis of differentially expressed genes[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 235.
- [8] HU Z, ZHAO P, XU H. Hyperoside exhibits anticancer activity in non small cell lung cancer cells with T790M mutations by upregulating FoxO1 via CCAT1[J]. Oncol Rep, 2020, 43(2): 617-624.
- [9] SUN T, LIU Y, LI M, et al. Administration with hyperoside sensitizes breast cancer cells to paclitaxel by blocking the TLR4 signaling[J]. Mol Cell Probes, 2020, 53: 101602.
- [10] CHEN D, WU Y X, QIU Y, et al. Hyperoside suppresses hypoxia-induced A549 survival and proliferation through ferrous accumulation via AMPK/HO-1 axis[J]. Phyto-medicine, 2020, 67: 153138.
- [11] WANG X, FAN G, WEI F, et al. Hyperoside protects rat ovarian granulosa cells against hydrogen peroxide-induced injury by sonic hedgehog signaling pathway[J]. Chem Biol Interact, 2019, 310: 108759. (下转第 2401 页)

- melatonin on sepsis-induced liver injury and dysregulation of gluconeogenesis in rats through activating SIRT1/STAT3 pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109150.
- [11] 王蒙蒙, 乔雪, 方琼莲, 等. 滇黄芩总黄酮不同极性萃取部位对非酒精性脂肪肝模型大鼠的改善作用研究[J]. *中国药房*, 2022, 33(11): 1338-1342.
- [12] KOBLYIAK N, ABENAVOLI L. The role of liver biopsy to assess non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2014, 9(3): 159-169.
- [13] MAJUMDAR A, VERBEEK J, TSOCHATZIS E A. Non-alcoholic fatty liver disease; current therapeutic options[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2021, 61: 98-105.
- [14] CHEN C L, LIN Y C. Autophagy dysregulation in metabolic associated fatty liver disease; a new therapeutic target[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 10055.
- [15] NASIRI-ANSARI N, NIKOLOPOULOU C, PAPOUTSI K, et al. Empagliflozin attenuates non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in high fat diet fed ApoE(-/-) mice by activating autophagy and reducing ER stress and apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 818.
- [16] XU Z, HU W, WANG B, et al. Canagliflozin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by regulating lipid metabolism and inhibiting inflammation through induction of autophagys[J]. *Yonsei Med J*, 2022, 63(7): 619-631.
- [17] ASKARIPOUR M, NAJAFIPOUR H, SABERI S, et al. Daidzein mitigates oxidative stress and inflammation in the injured kidney of ovariectomized rats; AT1 and Mas receptor functions[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2022, 1(1): 32-43.
- [18] 成琼, 李真, 陈锦辉, 等. 大豆苷元对人非小细胞肺癌 A549、H1299 细胞增殖、迁移能力的影响及机制[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(2): 245-249.
- [19] YU Z, YANG L, DENG S, et al. Daidzein ameliorates LPS-induced hepatocyte injury by inhibiting inflammation and oxidative stress[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 885: 173399.
- [20] ZHOU W, LIU X, CHENG K, et al. X-11-5-27, a daidzein derivative, inhibits NLRP3 inflammasome activity via promoting autophagy[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 360(2): 320-327.
- [21] LI P, YAO LY, JIANG Y J, et al. Soybean isoflavones protect SH-SY5Y neurons from atrazine-induced toxicity by activating mitophagy through stimulation of the BEX2/BNIP3/NIX pathway[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 227: 112886.
- [22] YAN L S, ZHANG S F, LUO G, et al. Schisandrin B mitigates hepatic steatosis and promotes fatty acid oxidation by inducing autophagy through AMPK/mTOR signaling pathway[J]. *Metabolism*, 2022, 131: 155200.
- [23] YU Q, ZOU L, YUAN X, et al. Dexmedetomidine protects against septic liver injury by enhancing autophagy through activation of the AMPK/SIRT1 signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 658677.
- [24] SUN P, NIE M. Effect and mechanism of Angelic Shaoyaosan mediated AMPK/SIRT1 positive feedback loop to promote autophagy and regulate the systemic inflammatory response in acute pancreatitis[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-Grand)*, 2021, 67(2): 101-108.
- [25] PANT R, SHARMA N, KABEER S W, et al. Selenium-enriched probiotic alleviates western diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in rats via modulation of autophagy through AMPK/SIRT-1 pathway[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(3): 1344-1357.

(收稿日期: 2023-02-14 修回日期: 2023-06-06)

(上接第 2394 页)

- [12] GAO Y, FANG L, WANG X, et al. Antioxidant activity evaluation of dietary flavonoid hyperoside using *saccharomyces cerevisiae* as a model[J]. *Molecules*, 2019, 24(4): 788.
- [13] WEI A, SONG Y, NI T, et al. Hyperoside attenuates pregnancy loss through activating autophagy and suppressing inflammation in a rat model[J]. *Life Sci*, 2020, 254: 117735.
- [14] LI X, LIU K, ZHOU W, et al. MiR-155 targeting FoxO3a regulates oral cancer cell proliferation, apoptosis, and DDP resistance through targeting FoxO3a[J]. *Cancer Biomark*, 2020, 27(1): 105-111.
- [15] BABAR I A, CZOCHOR J, STEINMETZ A, et al. Inhibition of hypoxia-induced miR-155 radiosensitizes hypoxic lung cancer cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 12(10): 908-914.
- [16] QIU C, MA J, WANG M L, et al. MicroRNA-155 deficiency in CD8⁺ T cells inhibits its anti-glioma immunity by regulating FoxO3a[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(6): 2486-2496.
- [17] JI H, TIAN D, ZHANG B, et al. Overexpression of miR-155 in clear cell renal cell carcinoma and its oncogenic effect through targeting FOXO3a[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(5): 2286-2292.
- [18] LIAO W W, ZHANG C, LIU F R, et al. Effects of miR-155 on proliferation and apoptosis by regulating FoxO3a/BIM in liver cancer cell line HCCLM3[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(5): 1277-85.
- [19] WANG Y, FENG T, DUAN S, et al. miR 155 promotes fibroblast like synovocyte proliferation and inflammatory cytokine secretion in rheumatoid arthritis by targeting FOXO3a[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2): 1288-1296.

(收稿日期: 2022-12-25 修回日期: 2023-04-29)