

NRF2 信号通路在卵巢癌中的研究

陈玉梅¹, 陈彩云¹, 马震¹, 符爱珍²

(1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东 湛江 524000;

2. 广东医科大学附属第一医院妇产科, 广东 湛江 524000)

摘要: 卵巢癌(OC)是女性生殖系统最常见的恶性肿瘤之一, 由于化疗耐药的发生, 致死率高, 且易复发, 严重威胁女性健康。核因子 E2 相关因子(NRF2)是一种重要的转录因子, 在防止活性氧(ROS)等介导的氧化应激损伤方面发挥着关键作用。然而, 癌细胞中 NRF2 激活是导致化疗耐药性发生发展的原因, 使药物介导的氧化应激失活, 而氧化应激通常导致癌细胞死亡。本文主要综述了 NRF2 在卵巢癌中的作用关系, 总结 NRF2 在卵巢癌常见化疗药物耐药中的作用, 旨在阐明 NRF2、氧化应激与卵巢癌之间关系的研究, 经典的 NRF2 抑制剂及其化合物在卵巢癌的防治中可能起到的重要作用。

关键词: 核因子 E2 相关因子; 卵巢癌; 活性氧; 氧化应激

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2023.16.037

文章编号: 1006-1959(2023)16-0179-05

Research Progress on the Role of NRF2 Signaling Pathway in Ovarian Cancer

CHEN Yu-mei¹, CHEN Cai-yun¹, MA Zhen¹, FU Ai-zhen²

(1. The First Clinical Medical College of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University,

Zhanjiang 524000, Guangdong, China)

Abstract: Ovarian cancer (OC) is one of the most common malignant tumors in the female reproductive system tumors. Due to the occurrence of chemotherapy resistance, the mortality rate is high, and it is easy to relapse, which seriously threatens women's health. Nuclear factor E2 related factor (NRF2) is an important transcription factor, which plays a key role in preventing oxidative stress injury mediated by reactive oxygen species (ROS). However, NRF2 activation in cancer cells is the cause of the occurrence and development of chemotherapy resistance, which inactivates drug-mediated oxidative stress, which usually leads to cancer cell death. This article mainly reviews the role of NRF2 in ovarian cancer and summarizes the role of NRF2 in the resistance of common chemotherapeutic drugs in ovarian cancer. It aims to clarify the relationship between NRF2, oxidative stress and ovarian cancer, and the classic NRF2 inhibitors and their compounds may play an important role in the prevention and treatment of ovarian cancer.

Key words: Nuclear factor E2 related factor; Ovarian cancer; Reactive oxidative species; Oxidative stress

卵巢癌(ovarian cancer, OC)是女性生殖器官最常见的恶性肿瘤之一, 对女性生命构成极其严重威胁。早期卵巢肿瘤通常位于骨盆深处, 没有典型症状, 仅在晚期才被发现。晚期 OC 的治疗通常是细胞减灭术和化疗。然而, 目前 OC 的化疗耐药已成为治疗失败和死亡的主要原因^[1]。近期研究发现, 活性氧(reactive oxidative species, ROS)水平在 OC 耐药性的发展中起着重要的作用^[2], 在正常情况下, 机体内 ROS 和自由基的产生和清除处于动态平衡。但当机

体活性氧自由基产生水平超过了失活能力, 机体进入氧化应激, 导致 DNA 损伤、蛋白质失活、细胞毒性作用甚至基因突变致癌。核因子 E2 相关因子(nuclear factor erythroid-derived factor 2-related factor, NRF2)是氧化应激途径重要的抗氧化因子之一, 可保护细胞免受氧化应激损伤。氧化应激与卵巢癌发生发展以及耐药的关系, 尤其是 NRF2 与卵巢癌关系已在基础研究中得到证实。本文综述了 NRF2 和氧化应激在卵巢癌发生发展过程中的作用, 旨在为卵巢癌的预防、治疗和预后提供新的方向。

1 NRF2 及其信号通路

NRF2 是一种转录因子, 包括 6 个高度保守的 ECH 同源结构域, 即 Neh1-6, 其中 Neh2 含有 DLG 和 ETGE 结构。正常情况下, Neh2 可与 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(kelch-like ECH-associated protein 1,

作者简介: 陈玉梅(1997.2-), 女, 广东茂名, 硕士研究生, 主要从事妇科肿瘤研究

通讯作者: 符爱珍(1973.6-), 女, 广东茂名, 博士, 主任医师, 主要从事妇科肿瘤研究

Keap1) 中的 Kelch 结构域结合形成复合物,与 Cul3-E3 泛素连接酶连接,促进 NRF2 的泛素化降解,抑制 NRF2 从胞质转移到核内。蛋白激酶 2 (casein kinase 2,CK2)能够降解 Keap1,保护 NRF2 免受蛋白酶体降解^[3]。当细胞受到氧化或某些化学因子刺激时,Keap1 中的半胱氨酸残基构象改变,导致 NRF2 与 Keap1 分离进入细胞核内,促进下游抗氧化基因的转录活化^[4],维持细胞内的氧化平衡。NRF2 从胞质转移至细胞核后,能与核酸序列上的抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE)结合,启动醌氧化还原(quinone oxidoreductase 1,NQO1)、谷胱甘肽半胱氨酸连接酶(glutamate-cysteine ligase catalytic subunit,GCLC)、谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione-S-transferase, GST)、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)等抗氧化基因的转录^[5]。NRF2-ARE 信号通路在调节氧化应激及在细胞防御中起着重要的作用。当外界刺激作用于机体,造成细胞内微环境处于氧化应激时,一方面,NRF2-ARE 通过调节细胞对抗外源性物质的氧化作用,大大减轻损伤。另一方面,NRF2-ARE 促进应激源和氧化应激对细胞的敏感性,以及细胞功能障碍、细胞凋亡、死亡和其他与 NRF2 激活、紊乱或缺失的不良后果^[6]。因此,NRF2 可以看作是一种保护蛋白,预防各种应激因素的损伤,保持微环境的稳定和预防疾病。

2 NRF2 激活与氧化应激

氧化应激是指身体或细胞中氧自由基的产生和清除之间的紊乱,从而造成氧化损伤,最终导致 ROS 在身体或细胞中累积。升高的 ROS 可以促进具有耐药性和复发肿瘤的基因组不稳定性及 DNA 损伤^[7]。细胞为适应氧化应激,可激活许多转录因子,如核因子(NF)κB、p53、缺氧诱导因子 1α(hypoxia inducible factor-1α,HIF-1α)和 NRF2,这些因子参与基因表达的过程,包括炎症反应、细胞凋亡、细胞增殖和分化^[8]。ROS 可以被谷胱甘肽、辅酶 Q、硫辛酸或抗氧化酶中和。这些清除酶在其启动子区域携带 ARE,是一种内在的防御机制,可避免 ROS 引起的细胞损伤。NRF2 是 ARE 的一个关键调节因子,与 ARE 区域中的启动子结合^[9]。转录因子 NRF2 是抵御细胞应激(包括氧化应激)中的各种稳态基因的主要调节因子^[10]。在氧化应激状态下,NRF2 从其

主要负调节因子 Keap1 中释放并转移到细胞核,在核内与 ARE 结合并促进抗氧化基因的表达^[11]。作为一种重要的抗氧化剂,NRF2 的持续激活可能有利于癌细胞的生长,并可能成为癌细胞躲避化疗药物引起的 ROS 升高氧化损伤攻击的一种方式,为卵巢癌细胞产生耐药性提供条件^[12]。

3 NRF2 与卵巢癌

OC 的病因尚不清楚,但氧化应激发挥着重要作用。对于大多数 OC,可以观察到 NRF2 的异常激活。敲低 NRF2 会降低抑癌基因 P53 的激活,从而降低了卵巢癌细胞的存活率,同时也增加了细胞凋亡率。氧化应激下的卵巢癌细胞会增加 NRF2 信号通路的水平。H₂O₂ 可以提高 NRF2 的表达以抵抗抗氧化应激并保护卵巢癌细胞^[13]。这说明 NRF2 对卵巢癌细胞具有保护作用。与正常和癌前病变相比,NRF2 在 OC 中高表达,在不同病变中呈正相关。此外,NRF2 在 90 例卵巢肿瘤组织(卵巢良性肿瘤 20 例,交界性卵巢肿瘤 20 例,卵巢癌 50 例)的细胞核和细胞质中均有表达,并且随着卵巢癌分期和进展显著增加^[14]。一项对 108 例不同亚型 OC 患者的 NRF2 表达与临床预后关系的回顾性研究显示,OC 患者 NRF2 高表达提示无进展生存期短^[15]。因此,NRF2 可被视为卵巢癌治疗靶点和早期诊断生物标志物。

4 NRF2 在卵巢癌 ROS 介导的化疗耐药中的作用

研究表明^[16],NRF2 的激活、ROS 的产生与化疗耐药性有关。通常 ROS 可介导化疗药物在肿瘤细胞中诱导的细胞毒性。然而,ROS 升高同时可激活抗氧化因子 NRF2,以保护癌细胞免受过量的 ROS 损伤,这有助于维持 OC 的耐药性。常见的放化疗药物通过调节 ROS 水平影响肿瘤的预后。因此,ROS 的调节对卵巢癌的治疗和耐药的发生至关重要。

4.1 顺铂 ROS 在铂耐药性的发展中发挥着不可或缺的作用。耐铂 OC 细胞可以保持稳定的高 ROS 水平,导致 DNA 损伤^[17]。NRF2 作为主要的抗氧化调节剂,参与 ROS 解毒并且严格调节肿瘤的耐药性。在氧化应激过程中,作为 NRF2 的转录靶点,p62/SQSTM1 与 Nrf2 竞争结合 Keap1,在 p62 和 NRF2 之间形成正反馈回路^[18]。过表达的 p62 可以通过上调 OC 中 NRF2 下游的抗氧化基因来保护细胞免受维生素 K3 诱导的 ROS 产生^[19]。此外,NRF2 的下

游基因 CD99 的过表达促进了 NRF2 介导的 OC 顺铂耐药^[20]。低水平的 NRF2 通过介导药物外排机制抑制 ABCF2 的表达并增强 OC 细胞中的顺铂敏感性^[21]。敲低 NRF2 导致 p38JNK 的磷酸化水平增加,从而增加了顺铂诱导的 ROS 的产生,这随后导致 ATF2 水平升高,参与细胞凋亡的 AKR1C1 的表达降低,最终促进 OC 对顺铂的敏感性^[22]。NRF2 的激活促进了其下游基因 AKR1C1 的激活,AKR1C1 将黄体酮转化为非活性形式并促进卵巢癌对铂的耐药性,而二甲双胍通过增加孕激素受体表达来逆转这一过程^[23]。AKR1C1/2 可以减少 ROS 的产生,导致癌症进展,通过沉默 NRF2 可以直接抑制 AKR1C1/2 来抑制该通路,使卵巢癌细胞对顺铂恢复敏感^[24]。研究表明^[25],SIRT5 通过 NRF2/HO-1 途径以 ROS 依赖的方式抑制 DNA 损伤,从而促进卵巢癌顺铂耐药性。PGC1 α 通过增加 GSK3 β 的磷酸化来调节 NRF2 的抗氧化活性,反过来,NRF2 调节 PGC1 α 的转录活性,从而调节蛋白酶体活性的维持并影响卵巢癌细胞顺铂敏感性的差异^[26]。在 OC 细胞中靶向 NRF2 水平可能在克服卵巢癌铂耐药性中发挥不可替代的作用。

4.2 紫杉醇 紫杉醇是治疗卵巢癌的一线辅助药物,但只有约一半的卵巢癌患者对其有反应。刺激 NADPH 氧化酶积累 ROS 是紫杉醇对癌细胞造成细胞毒性的重要途径。提高卵巢癌患者对紫杉醇的敏感性对改善预后具有重要意义。抑制 NRF2 可以增强癌细胞对紫杉醇的化学敏感性^[27]。在 OC 细胞中靶向 NRF2 水平可能在克服紫杉醇耐药性中发挥重要作用。

4.3 奥拉帕利 在 OC 铂耐药的情况下,奥拉帕利等 PARP 抑制剂在 BRCA1/2 突变和 HRD 患者的一线和二线维持治疗中取得了较好的效果^[28]。线粒体代谢和 ROS 产生导致癌症中的 DNA 氧化损伤和基因组不稳定。HRD OC 细胞需要高水平的 NAD⁺和 ATP 为 PARP 依赖性 DNA 修复提供动力^[29]。有学者发现^[30],在野生型和 BRCA1 敲低 A2780 细胞中,NRF2 的抑制降低了相同程度的集落形成潜力。只有在 BRCA1 敲低的 A2780 细胞中,当与 PARP 抑制剂联合使用时,NRF2 抑制作用才能增强,同时也不用担心 NRF2 抑制剂与化疗药物联合使用的副作用。从以上发现可以推测,NRF2 可能在 PARP 抑

制剂修复 ROS-DNA 氧化损伤中发挥着至关重要的作用。

4.4 帕妥珠单抗和曲妥珠单抗 HER2/HER3、NRF2 和 ROS 在促进癌细胞生长和耐药性方面起关键作用^[31]。作为 NRF2 通路的关键调节剂,ROS 可以调节 HER2/HER3 复合物并激活其功能。当帕妥珠单抗和曲妥珠单抗靶向作用 HER2/HER3 受体用于治疗 OC 细胞系时,会抑制 NRF2 依赖性抗氧化反应途径,导致 NRF2 的下调、Keap1 的诱导和谷胱甘肽的消耗,从而使 OC 细胞克服对单克隆抗体的耐药性^[32]。这为 OC 对免疫靶向治疗的敏感性提供了一种新的治疗思路。

5 NRF2 抑制剂

NRF2 对肿瘤具有保护作用,并可引起化疗耐药性,多种化学物质和植物提取物被报道可以抑制 NRF2 从而应对耐药性问题。Diosmetin(Dio)是一种天然类黄酮,具有抗氧化、抗诱变和抗过敏特性。Dio 可抑制 NRF2 表达并诱导 ROS 产生,从而抑制卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭,同时通过增加 BCL2-X、多聚 ADP 核糖聚合酶的表达和 Caspase-3 的裂解以及下调 B 淋巴细胞瘤-2 基因的水平从而发挥抗肿瘤活性^[33]。这表明该化合物是一种用于治疗 OC 有前途的化疗候选药物。Brusatol 是一种源自鸦胆子的 quassinoid 化合物,是一种翻译抑制剂,可导致包括 NRF2 在内的短寿命蛋白质水平降低。最近,从疟疾蛋白 VAR2CSA 中分离出一种 pICSA 结合肽,可有效促进 Brusatol 在 OC 中的作用,使得 Brusatol 克服化学抗性的能力大大提升^[34]。Yes 相关蛋白(yes-associated protein,YAP)是 Hippo 肿瘤抑制途径的下游成分,可刺激抗氧化基因转录,从而促进化学抗性。臭椿中的臭椿酮可显著抑制 NRF2 和 YAP 蛋白的表达,进而抑制顺铂敏感 OC 细胞的生长和迁移等恶性行为^[35]。还有一些化合物尚未在 OC 中得到证实,但在其他肿瘤中表现出了抗化疗耐药的作用。例如,抗坏血酸是 NRF2 的抑制剂,通过下调 NRF2 和降低 γ -GCSL 的表达和谷胱甘肽的水平来部分恢复细胞对伊马替尼的敏感性,并增加 HeLa 细胞对顺铂和阿霉素的敏感性^[36]。芹菜素是一种从各种蔬菜和水果中提取的黄酮类化合物,可抑制 NRF2 通路,从而使多柔比星的肝癌细胞对多柔比星敏感^[37]。

6 总结

正常细胞中的 NRF2 信号通路维持细胞环境和基因组稳定性,并作为肿瘤抑制基因发挥作用。一旦肿瘤形成,NRF2 蛋白就会充当庇护所,但当 NRF2 在癌症中被激活时,就会产生多种参与肿瘤细胞复制的靶基因,以及种植和侵袭的恶性生物学行为。氧化应激破坏细胞内部环境,产生活性氧,导致原癌基因突变,之后发生一系列负面影响。另一方面,NRF2-ARE 信号通路是迄今为止阐明的最重要的内源性抗氧化应激系统之一;它保护细胞免受氧化损伤并调节氧化应激,在调控卵巢癌进展、增殖和耐药的许多过程中起着关键作用。NRF2 的沉默导致细胞凋亡,减少细胞增殖、侵袭和转移,并显著降低卵巢癌的恶性程度。NRF2 作为抗氧化反应途径的主要调节因子,因其在耐药性 OC 中的显著作用而受到越来越多的关注,因此可能成为治疗晚期 OC 的靶点。然而,NRF2 相关的耐药机制 OC 细胞仍不清楚,因此应进一步研究。除了对与 NRF2 相关的治疗靶点进行积极探索和机制研究外,还需要研究发现难治性 OC 的诊断生物标志物和替代标志物,且诊断和治疗的进展需要进一步的研究和技术改进。因此,彻底阐明 NRF2 的功能将有助于提高 OC 的临床诊断和预后。

参考文献:

- [1]Capriglione S,Luvero D,Plotti F,et al.Ovarian cancer recurrence and early detection: may HE4 play a key role in this open challenge? A systematic review of literature [J].Medical Oncology,2017,34(9):164.
- [2]Zhu J,Wang X,Su Y,et al.Multifunctional nanolocks with GSH as the key for synergistic ferroptosis and anti-chemotherapeutic resistance[J].Biomaterials,2022,288:121704.
- [3]Jang DE,Song J,Park JW,et al.Protein kinase CK2 activates Nrf2 via autophagic degradation of Keap1 and activation of AMPK in human cancer cells[J].BMB Reports,2020,53(5):272-277.
- [4]Taguchi K,Yamamoto M.The KEAP1-NRF2 System in Cancer[J].Frontiers in Oncology,2017,7:85.
- [5]Tian Y,Liu Q,He X,et al.Emerging roles of Nrf2 signal in non-small cell lung cancer [J].Journal of Hematology & Oncology,2016,9:14.
- [6]Tossetta G,Fantone S,Montanari E,et al.Role of NRF2 in Ovarian Cancer [J].Antioxidants,2022,11(4):663.
- [7]Cui Q,Wang JQ,Assaraf YG,et al.Modulating ROS to overcome multidrug resistance in cancer [J].Drug Resist Updat,2018,41:1-25.
- [8]Saed GM,Diamond MP,Fletcher NM.Updates of the role of oxidative stress in the pathogenesis of ovarian cancer [J].Gynecologic Oncology,2017,145(3):595-602.
- [9]Dilruba S,Grondana A,Schiedel AC,et al.Non-Phosphorylatable PEA-15 Sensitises SKOV-3 Ovarian Cancer Cells to Cisplatin [J].Cells,2020,9(2):515.
- [10]Yamamoto M,Kensler TW,Motohashi H.The KEAP1-NRF2 System: a Thiol-Based Sensor-Effector Apparatus for Maintaining Redox Homeostasis [J].Physiological Reviews,2018,98(3):1169-1203.
- [11]Dodson M,Castro-Portuguez R,Zhang DD.NRF2 plays a critical role in mitigating lipid peroxidation and ferroptosis [J].Redox Biology,2019,23:101107.
- [12]Roh JL,Kim EH,Jang H,et al.Nrf2 inhibition reverses the resistance of cisplatin-resistant head and neck cancer cells to artesunate-induced ferroptosis [J].Redox Biology,2017,11:254-262.
- [13]Wu M,Ma L,Xue L,et al.Resveratrol alleviates chemotherapy-induced oögonial stem cell apoptosis and ovarian aging in mice[J].Aging,2019,11(3):1030-1044.
- [14]Osman N,Abd El-Maqsooud NMR,El Gelany SAA.Correlation of NQO1 and Nrf2 in Female Genital Tract Cancer and Their Precancerous Lesions (Cervix, Endometrium and Ovary) [J].World Journal of Oncology,2015,6(3):364-374.
- [15]Liew PL,Hsu CS,Liu WM,et al.Prognostic and predictive values of Nrf2, Keap1, p16 and E-cadherin expression in ovarian epithelial carcinoma [J].International Journal of Clinical and Experimental Pathology,2015,8(5):5642-5649.
- [16]Meng Y,Chen CW,Yung MMH,et al.DUOX1-mediated ROS production promotes cisplatin resistance by activating ATR-Chk1 pathway in ovarian cancer [J].Cancer Letters,2018,428:104-116.
- [17]Dhamaraja AT.Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in Therapeutics and Drug Resistance in Cancer and Bacteria [J].Journal of Medicinal Chemistry,2017,60(8):3221-3240.
- [18]Liao W,Wang Z,Fu Z,et al.p62/SQSTM1 protects against cisplatin-induced oxidative stress in kidneys by mediating the cross talk between autophagy and the Keap1-Nrf2 signalling pathway [J].Free Radical Research,2019,53(7):800-814.
- [19]Xia MH,Yan XY,Zhou L,et al.p62 Suppressed VK3-induced Oxidative Damage Through Keap1/Nrf2 Pathway In Human Ovarian Cancer Cells [J].Journal of Cancer,2020,11(6):

1299–1307.

[20]Wu J,Zhang L,Li H,et al.Nrf2 induced cisplatin resistance in ovarian cancer by promoting CD99 expression [J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2019,518 (4):698–705.

[21]Bao L,Wu J,Dodson M,et al.ABCF2, an Nrf2 target gene, contributes to cisplatin resistance in ovarian cancer cells [J].Molecular Carcinogenesis,2017,56(6):1543–1553.

[22]Chen J,Solomides C,Simpkins F,et al.The role of Nrf2 and ATF2 in resistance to platinum-based chemotherapy [J].Cancer Chemotherapy and Pharmacology,2017,79(2):369–380.

[23]Czogalla B,Kahaly M,Mayr D,et al.Correlation of NRF2 and progesterone receptor and its effects on ovarian cancer biology [J].Cancer Management and Research,2019,11:7673–7684.

[24]Badmann S,Mayr D,Schmoeckel E,et al.AKR1C1/2 inhibition by MPA sensitizes platinum resistant ovarian cancer towards carboplatin [J].Scientific Reports,2022,12(1):1862.

[25]Sun X,Wang S,Gai J,et al.SIRT5 Promotes Cisplatin Resistance in Ovarian Cancer by Suppressing DNA Damage in a ROS-Dependent Manner via Regulation of the Nrf2/HO-1 Pathway [J].Frontiers in Oncology,2019,9:754.

[26]Deng X,Lin N,Fu J,et al.The Nrf2/PGC1 α Pathway Regulates Antioxidant and Proteasomal Activity to Alter Cisplatin Sensitivity in Ovarian Cancer [J].Oxidative Medicine and Cellular Longevity,2020,2020:4830418.

[27]Woo Y,Oh J,Kim JS.Suppression of Nrf2 Activity by Chestnut Leaf Extract Increases Chemosensitivity of Breast Cancer Stem Cells to Paclitaxel [J].Nutrients,2017,9(7):760.

[28]Tomao F,Bardhi E,Di Pinto A,et al.Parp inhibitors as maintenance treatment in platinum sensitive recurrent ovarian cancer: An updated meta-analysis of randomized clinical trials according to BRCA mutational status [J].Cancer Treatment Reviews,2019,80:101909.

[29]Lahiguera Á,Hyroššová P,Figueras A,et al.Tumors defective in homologous recombination rely on oxidative metabolism: relevance to treatments with PARP inhibitors [J].EMBO Molecular Medicine,2020,12(6):e11217.

[30]van der Wijst MG,Huisman C,Mposhi A,et al.Targeting Nrf2 in healthy and malignant ovarian epithelial cells: Protection versus promotion [J].Molecular Oncology,2015,9(7):1259–1273.

[31]Yang Y,Tian Z,Guo R,et al.Nrf2 Inhibitor, Brusatol in Combination with Trastuzumab Exerts Synergistic Antitumor Activity in HER2-Positive Cancers by Inhibiting Nrf2/HO-1 and HER2-AKT/ERK1/2 Pathways [J].Oxidative Medicine and Cellular Longevity,2020,2020:9867595.

[32]Khalil HS,Langdon SP,Goltsov A,et al.A novel mechanism of action of HER2 targeted immunotherapy is explained by inhibition of NRF2 function in ovarian cancer cells[J].Oncotarget,2016,7(46):75874–75901.

[33]Bian S,Zhao Y,Li F,et al.Knockdown of p62/sequestosome enhances ginsenoside Rh2-induced apoptosis in cervical cancer HeLa cells with no effect on autophagy [J].Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry,2021,85(5):1097–1103.

[34]Chen X,Yin T,Zhang B,et al.Inhibitory effects of brusatol delivered using glycosaminoglycan placental chondroitin sulfate A-modified nanoparticles on the proliferation, migration and invasion of cancer cells [J].International Journal of Molecular Medicine,2020,46(2):817–827.

[35]Cucci MA,Grattarola M,Dianzani C,et al.Ailanthone increases oxidative stress in CDDP-resistant ovarian and bladder cancer cells by inhibiting of Nrf2 and YAP expression through a post-translational mechanism [J].Free Radical Biology & Medicine,2020,150:125–135.

[36]Wu TM,Liu ST,Chen SY,et al.Mechanisms and Applications of the Anti-cancer Effect of Pharmacological Ascorbic Acid in Cervical Cancer Cells [J].Frontiers in Oncology,2020,10:1483.

[37]Gao AM,Ke ZP,Wang JN,et al.Apigenin sensitizes doxorubicin-resistant hepatocellular carcinoma BEL-7402/ADM cells to doxorubicin via inhibiting PI3K/Akt/Nrf2 pathway [J].Carcinogenesis,2013,34(8):1806–1814.

收稿日期:2022-09-20;修回日期:2022-10-21

编辑/肖婷婷