

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.02.0105

论著

萝卜硫素预防 I 型神经纤维瘤病恶性进展的作用机制研究

孙亚敏¹, 朱香熹², 陈毓锴³, 朱泽¹

(1.天津医科大学基础医学院病原生物学系, 天津 300070; 2.遵义医科大学珠海校区临床医学系, 珠海 519090; 3.天津医科大学南开临床学院, 天津 300102)

摘要 目的: 研究萝卜硫素(SFN)预防 I 型神经纤维瘤(NF-1)进展为恶性周围神经鞘瘤(MPNST)的作用及有关机制。方法: 使用 CCK-8、克隆形成实验检测细胞增殖能力; 尼罗红(Nile Red)染色法检测细胞内脂肪含量; CellTiter-Glo[®] 2.0 Assay 试剂盒检测细胞内 ATP 含量; 采用实时荧光定量 PCR 检测细胞脂肪酸合酶(FASN)、乙酰辅酶 A 羧化酶 1(ACC1)、肉碱棕榈酰转移酶 1A(CPT1A)的 mRNA 水平, 免疫印迹实验检测细胞 β -catenin、Axin 2、C-Myc、Cyclin D1 的蛋白水平。结果: SFN 抑制 STS26T、ST88-14 细胞增殖活性($t=18.70$ 、 11.20 , 均 $P<0.05$), 减少细胞克隆数量($t=7.28$ 、 3.148 , 均 $P<0.05$), 并减少细胞内脂质积累($t=3.411$ 、 5.75 , 均 $P<0.05$)和 ATP 的含量($t=14.75$ 、 13.53 , 均 $P<0.05$); 与对照组相比, SFN 降低 STS26T 和 ST88-14 细胞中 FASN 和 CPT1A 的 mRNA 水平(均 $P<0.05$); 与对照组相比, $15 \mu\text{mol/L}$ SFN 可下调 STS26T 和 ST88-14 细胞内 β -catenin 及下游靶基因 Axin 2、C-Myc、Cyclin D1 的蛋白表达水平(均 $P<0.05$)。结论: SFN 能够通过抑制细胞脂肪酸合成及 β -氧化和抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路来抑制 MPNST 细胞增殖, 具有预防 NF-1 恶性转化为 MPNST 的潜力。

关键词 萝卜硫素; I 型神经纤维瘤; 恶性周围神经鞘瘤; 增殖

中图分类号 R739.43

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)02-0105-06

The effect and mechanism of sulforaphane in preventing malignant progression of neurofibromatosis type I

SUN Yamin¹, ZHU Xiangxi², CHEN Yukai³, ZHU Ze¹

(1. Department of Pathogen Biology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Clinical Medicine, Zhuhai Campus of Zunyi Medical University, Zhuhai 519090, China; 3. Nankai Clinical College of Tianjin Medical University, Tianjin 300102, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effect and mechanism of sulforaphane(SFN) in preventing the progression of malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) in neurofibromatosis type 1 (NF-1). **Methods:** CCK-8 and colony formation assay were used to detect cell proliferation. Nile Red staining was used to detect intracellular fat content. CellTiter-Glo[®] 2.0 Assay kit was used to detect intracellular triphosphadenine (ATP) content. The mRNA levels of fatty acid synthase (FASN), acetyl-CoA carboxylase 1 (ACC1), and carnitine palmitoyltransferase 1A (CPT1A) were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. The protein levels of β -catenin, Axin 2, C-Myc, and Cyclin D1 were detected by Western blotting. **Results:** SFN inhibited the proliferation of STS26T and ST88-14 cells ($t=18.70$, 11.20 , both $P<0.05$), reduced the number of cell clones ($t=7.28$, 3.148 , both $P<0.05$), a reduced intracellular lipid accumulation ($t=3.411$, 5.75 , both $P<0.05$) and ATP content ($t=14.75$, 13.53 , both $P<0.05$). Compared with the control group, SFN reduced the mRNA levels of FASN and CPT1A in STS26T and ST88-14 cells (both $P<0.05$). Compared with the control group, $15 \mu\text{mol/L}$ SFN down-regulated the protein expression levels of β -catenin and its target genes Axin 2, C-Myc and Cyclin D1 (all $P<0.05$). **Conclusion:** Sulforaphane can inhibit the proliferation of MPNST cells by inhibiting fatty acid synthesis, β -oxidation and Wnt/ β -catenin signaling pathway, and has the potential to prevent the malignant transformation of NF-1 to MPNST.

Key words sulforaphane; neurofibromatosis type 1; malignant peripheral nerve sheath tumors; proliferation

I 型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type 1, NF-1)是一种由 NF-1 基因突变引发的常染色体显性遗传性疾病,发病率为 1/3 000。NF-1 多于婴幼儿时期发生,临床表现为咖啡斑、丛状神经纤维瘤

(pNF),儿童期出现认知障碍、骨骼发育异常等,最终到成年时期发展为恶性肿瘤^[1],其中包括恶性周围神经鞘瘤(malignant peripheral nerve sheath tumor, MPNST)、视路胶质瘤和脑胶质瘤^[2-3]。由于疾病的异质性和临床特征的多样性,NF-1 及其相关疾病的治疗一直是该领域的难题。2020 年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准司美替尼(Selumetinibs)用于

基金项目 国家自然科学基金(81672650)

作者简介 孙亚敏(1998-),女,硕士在读,研究方向:病原生物学;通信作者:朱泽,E-mail:zhuze@tmu.edu.cn。

治疗具有临床症状、无法手术的3岁及以上儿童pNF患者^[4-5],并在Ⅱ期临床试验^[6]中取得了一定疗效,但其产生的不良反应同样不容忽视,需要进行长期的安全评估。因此,寻找安全有效的治疗药物对于患者和临床医生来说至关重要。

萝卜硫素(sulforaphane, SFN)是一种属于异硫氰酸酯家族的植物化合物,主要存在于十字花科蔬菜(如西兰花、花椰菜、孢子甘蓝)中,具有抗炎、抗氧化、抗癌作用。与其他抗癌药物相比, SFN作为植物提取物,具有低毒性的优点,人体临床试验^[7]表明 SFN在低剂量时相对安全,无不良反应,在高剂量时危害较小^[8]。近年来, SFN被证实能够抵抗乳腺癌、结直肠癌、膀胱癌、胶质瘤等多种癌症^[7,9-10]。因此,本研究旨在探讨 SFN对于 MPNST 细胞增殖的影响及相关机制。

1 材料与方法

1.1 细胞和实验材料 人 MPNST 细胞株 STS26T、ST88-14(由天津医科大学肿瘤医院杨吉龙教授馈赠);萝卜硫素购自 MedChemExpress 公司;CCK-8 试剂盒购自新赛美公司;NileRed 试剂购自北京索莱宝公司;CellTiter-Glo[®] 2.0 Assay 购自 Promega 公司;FASN、ACC1、CPT1A 引物由金唯智公司合成; β -catenin、C-Myc、CyclinD1 抗体购自 Wanleibio 公司;Axin 2 抗体购自 Proteintech 公司; β -actin 抗体购自 Bioss 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 STS26T 细胞和 ST88-14 细胞使用含 10%胎牛血清和 1%青链霉素的 DMEM 高糖培养基,置于 37℃、7.5% CO₂ 的培养箱中培养。

1.2.2 CCK-8 测定药物对细胞的半数抑制浓度 每孔 3 000 个细胞接种于 96 孔细胞培养板中,培养 24 h 后分别加入不同浓度的 SFN(0、2.5、5、10、20、30、40、80 μ mol/L),继续培养 48 h,换成含 10% CCK-8 试剂的培养液,37℃ 孵育 2 h,酶标仪检测 450 nm 处的吸光度值,并绘制 IC₅₀ 曲线。

1.2.3 细胞增殖活力测定 实验分为对照组(0.1% DMSO)和 SFN 处理组(根据半数抑制浓度分别处理细胞),将细胞接种于 96 孔细胞培养板中,分别于培养 0、24、48、72 h 后换成含有 10% CCK-8 的培养液,2 h 后测定 450 nm 处的吸光度值,并绘制细胞增殖曲线。

1.2.4 平板克隆形成实验 实验分组同 1.2.3。在 6 孔板中每孔分别接种 500 个细胞,放入 37℃ 孵箱中培养两周(中间换液)。去除旧培养液, PBS 清洗,加入 4% 多聚甲醛固定液固定,随后用结晶紫染色, PBS 洗 3 次,进行拍照。

1.2.5 NileRed 染色 实验分组同 1.2.3。每孔 2×10^5 个细胞接种于 6 孔板细胞爬片上,37℃、7.5% CO₂ 培养 24 h 后,弃去培养液, PBS 洗 3 次,加入 1 mL 甲醇固定 20 min,然后加入 500 μ L NileRed 染色工作液,避光染色 15 min, PBS 洗 3 次,加入 DAPI 染色,封片后使用正置荧光显微镜观察, ImageJ 软件进行荧光强度分析。

1.2.6 细胞内 ATP 含量测定 实验分组同 1.2.3。每孔 10 000 个细胞接种于黑孔白底 96 孔细胞培养板中,药物作用 24 h 后,取出培养板室温平衡 30 min,每孔加入 100 μ L 的 CellTiter-Glo 2.0 溶液,摇床震荡 2 min,室温静置 10 min 后,使用多功能微孔板检测仪测发光值,根据 ATP 标准曲线进行分析。

1.2.7 实时荧光定量 PCR 实验分组同 1.2.3。细胞接种于 6 孔板,37℃ 培养 24 h 加入半数抑制浓度的 SFN,对照组不加药。在加药 24 h、48 h、72 h 后,分别提取细胞总 RNA,逆转录成 cDNA,进行 RT-qPCR,反应条件为:预变性阶段:95℃, 15 min;扩增阶段:95℃, 10 s;60℃, 30 s。采用 2^{- $\Delta\Delta C_t$} 法计算 mRNA 的相对表达量。实时荧光定量 PCR 引物序列:(5'-3') β -actin:(F:CATGTACGTTGCTATCCAGGC, R:CTC-CTTAATGTCACGCACGAT);FASN:(F:CTGGCTCA-GCACCTCTATCC, R:CAGGTTGTCCCTGTGATCCT);ACC1:(F:ACCACCAATGCCAAAGTAGC, R:CTGC-AGGTTCTCAATGCAAA);CPT1A:(F:TCCAGTTGG-CTTATCGTGGTG, R:TCCAGAGTCCGATTGATTTT-TGC);Axin2:(F:CTCCCCACCTTGAATGAAGA, R:GATACAGAAACGTGGTCGGT);C-Myc:(F:CGTC-TCCACACATCAGAGCACAA, R:TCTTGGCAGCAG-GATAGTCCTT);CyclinD1:F:TGAGGCGGTAGTAGG-ACAGG, R:TGTCTCCCGTTGCTTCCAG)。

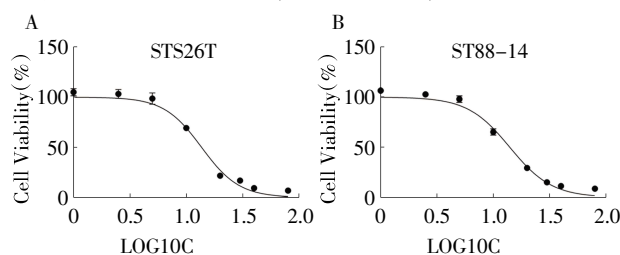
1.2.8 细胞总蛋白提取和免疫印迹实验 实验分为对照组(0 μ mol/L)和 SFN 处理组(5、10、15 μ mol/L)。药物作用 48 h 后取出细胞培养板,加入细胞裂解液(RIPA:PMSF=100:1)于冰上裂解 30 min,刮下细胞,离心后取上清用 BCA 法测定蛋白浓度;蛋白变性后进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,随后将蛋白转移到 PVDF 膜上,用 5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h。一抗: β -catenin(1:1 000)、Axin 2(1:1 000)、C-Myc(1:1 000)、Cyclin D1(1:1 000)、 β -actin(1:5 000)于 4℃ 条件下孵育过夜;次日,室温下孵育二抗(1:3 000)1 h,进行 ECL 显色和曝光。

1.3 统计学处理 应用 GraphPadPrism 9.0 软件进行数据分析及作图。数据符合正态分布,使用 *t* 检验和单因素方差分析, *P*<0.05 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 SFN 对 MPNST 细胞的半数抑制浓度 实验结果显示,对于 STS26T 和 ST88-14 细胞,SFN 的半数抑制浓度分别为 $13.67 \mu\text{mol/L}$ 和 $14.02 \mu\text{mol/L}$ (图1)。

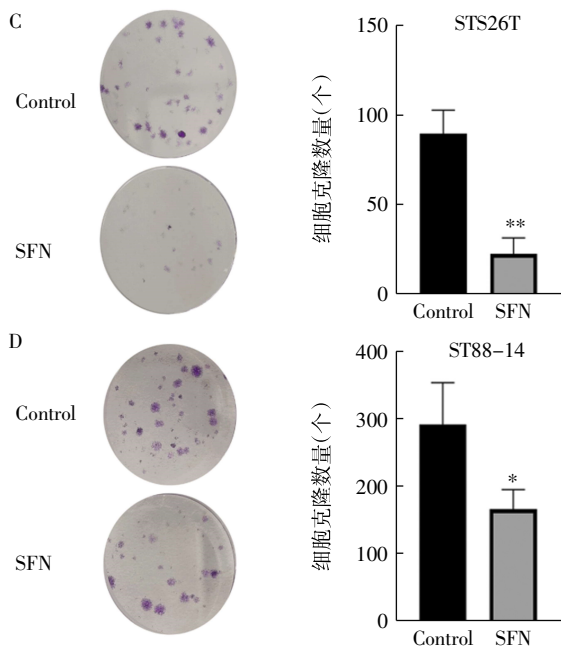
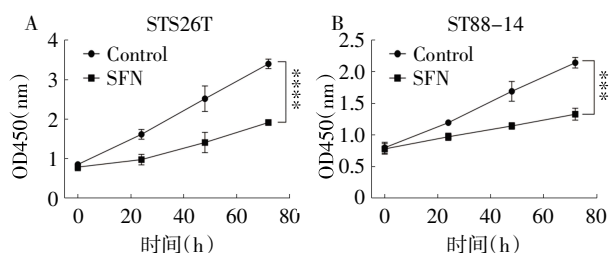
2.2 SFN 对 MPNST 细胞增殖的影响 与对照组相比,STS26T 细胞 SFN 处理组($13.67 \mu\text{mol/L}$)和 ST88-14 细胞 SFN 处理组($14.02 \mu\text{mol/L}$)中细胞增殖活力均下降($t=18.70$ 、 11.20 , 均 $P<0.05$),见图 2A、B;同时,与对照组相比,SFN 处理组中两种细胞克隆数量减少($t=7.28$ 、 3.148 , 均 $P<0.05$),见图 2C、D。



注:A:STS26T;B:ST88-14;MPNST:恶性周围神经鞘瘤;SFN:萝卜硫素

图1 SFN 对 MPNST 细胞的半数抑制浓度

Fig.1 Half inhibitory concentration of SFN on MPNST cells

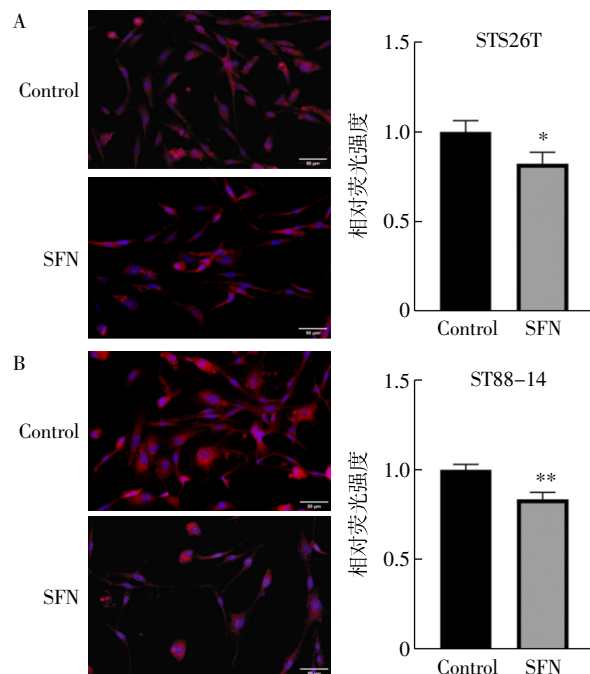


注:A、B:CCK-8 检测细胞增殖曲线;C、D:细胞克隆形成;与对照组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$,**** $P<0.0001$;Control:对照组

图2 SFN 对 MPNST 细胞增殖的影响

Fig.2 Effect of SFN on MPNST cell proliferation

2.3 SFN 对 MPNST 细胞内脂肪含量的影响 Nile Red 染色结果显示,与对照组相比,STS26T 和 ST88-14 细胞 SFN 处理组($13.67 \mu\text{mol/L}$ 、 $14.02 \mu\text{mol/L}$)脂肪含量均有所减少($t=3.411$ 、 5.75 , 均 $P<0.05$),见图 3。

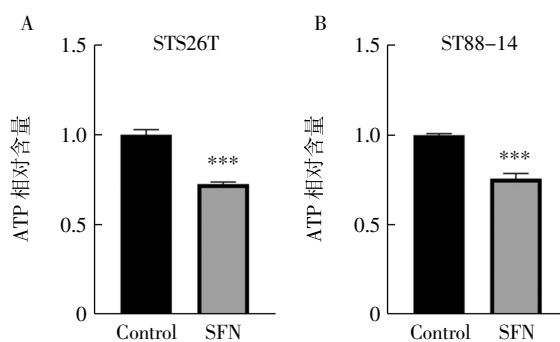


注:A、B:Nile Red 染色(20 \times)及相对荧光强度分析;与对照组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;Control:对照组

图3 SFN 对 MPNST 细胞内脂肪含量的影响

Fig.3 Effect of SFN on intracellular fat content in MPNST cells

2.4 SFN 对 MPNST 细胞 ATP 含量的影响 与对照组相比,STS26T 和 ST88-14 细胞使用 SFN 处理($13.67 \mu\text{mol/L}$ 、 $14.02 \mu\text{mol/L}$) 24 h 后,细胞内 ATP 含量均下降($t=14.75$ 、 13.53 , 均 $P<0.05$),见图 4。



注:A、B:细胞内 ATP 含量;*** $P<0.001$;Control:对照组

图4 SFN 对 MPNST 细胞内 ATP 含量的影响

Fig.4 Effect of SFN on intracellular ATP content in MPNST cells

2.5 SFN 对脂肪代谢关键酶 mRNA 表达水平的影响 RT-qPCR 结果显示,使用 SFN 处理细胞 72 h,与对照组相比,STS26T 细胞 SFN 处理组($13.67 \mu\text{mol/L}$)中 FASN、ACC1、CPT1A 的 mRNA 水平均显著下降($t=4.189$ 、 5.898 、 38.72 , 均 $P<0.05$),见图 5A, ST88-14 细胞 SFN 处理组($14.02 \mu\text{mol/L}$)中 FASN

和 CPT1A 的 mRNA 水平明显下降($t=6.645, 16.12$, 均 $P<0.05$), ACC1 mRNA 表达水平无显著统计学差异($t=2.552, P>0.05$), 见图 5B。

2.6 SFN 对 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响 免疫印迹实验结果显示, 与对照组相比, 使用浓度为 15 $\mu\text{mol/L}$ 的 SFN 处理细胞 48 h 后, STS26T、ST88-14 细胞中

β -catenin 蛋白水平下降($t=4.016, 7.66$, 均 $P<0.05$), 见图 6A、B; 与对照组相比, STS26T、ST88-14 细胞 SFN 处理组 (15 $\mu\text{mol/L}$) 中 Axin 2 ($t=4.53, 6.87$, 均 $P<0.05$)、C-Myc ($t=17.20, 14.05$, 均 $P<0.05$)、Cyclin D1 ($t=5.22, 13.90$, 均 $P<0.05$) 蛋白表达水平降低 (图 6C、D)。

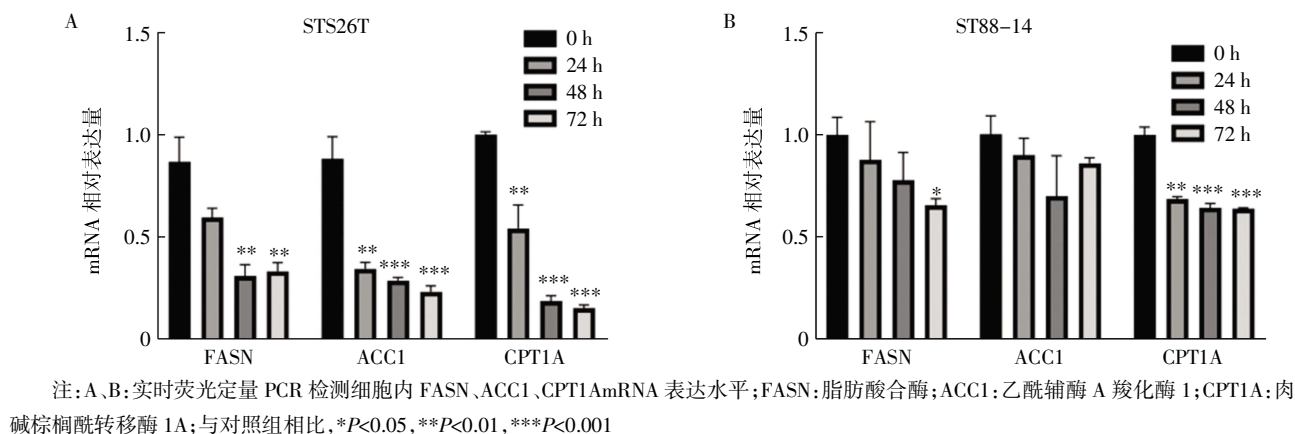


图 5 SFN 对脂肪代谢关键酶 mRNA 表达水平的影响

Fig.5 Effect of SFN on mRNA expression levels of key enzymes in fat metabolism

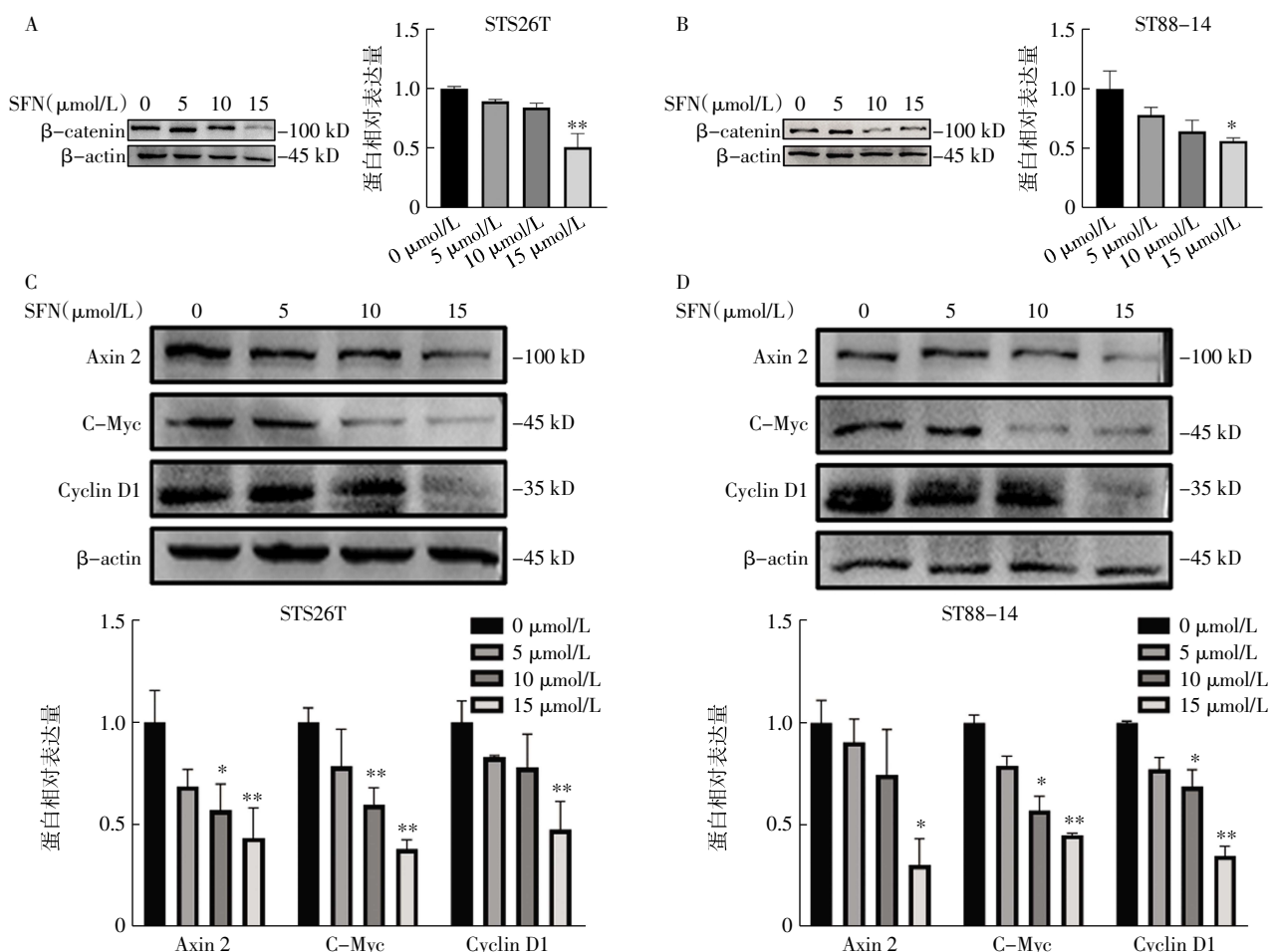


图 6 SFN 对 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响

Fig.6 Effect of SFN on Wnt/ β -catenin signaling pathway

3 讨论

NF-1 是一种肿瘤易感综合征, 典型特征是周围神经鞘肿瘤的频繁发生。MPNST 是继发于 NF-1 的恶性肿瘤之一^[1], 可分为 NF-1 相关型、散发型和辐射相关型, 分别占 50%、40%、10%^[11], 其中 NF-1 相关型是 MPNST 中最主要的部分。尽管散发型 MPNST 的发生机制与 NF-1 相关型 MPNST 有着一定差异, 但部分病例也存在 NF-1 基因突变现象^[12]。因此, 本研究选用两种不同来源的 MPNST 细胞—NF-1 相关型 MPNST 细胞(ST88-14)和散发型 MPNST 细胞(STS26T)进行研究。

SFN 的抗癌作用已经在多项癌症研究中得到证实, 其抗癌机制具有多样性, 包括促进自噬、诱导表观遗传修饰、抑制脂肪代谢^[13]。据报道, SFN 能够下调前列腺癌中 ACC1、FASN 及 CPT1A 的表达水平, 通过抑制脂肪酸合成和 β -氧化来预防转基因小鼠前列腺癌的发生^[14]。先前的研究表明, MPNST 细胞中存在脂滴异常积累现象, 且抑制脂肪酸从头合成能够降低 MPNST 细胞存活率^[15]。因此, 笔者假设 SFN 或许能够靶向脂肪代谢抑制 MPNST 细胞生长, 进而发挥癌症化学预防的作用。本研究结果显示, 使用 IC_{50} 浓度的 SFN 处理细胞 72 h 后, STS26T 和 ST88-14 细胞中 FASN 和 CPT1A 的 mRNA 水平下降, 在 STS26T 细胞中, SFN 还降低了 ACC1 的 mRNA 水平, 从而抑制细胞内脂肪合成和 β -氧化, 表明 SFN 对 MPNST 细胞脂肪代谢具有抑制作用。

Wnt 信号通路的激活被认为是良性神经纤维瘤和 MPNST 的潜在驱动因素^[16], 且激活程度随着肿瘤分级的增加而增加^[17-18]。本课题组在前期研究中通过对微阵列比较基因组杂交(aCGH)生物信息的分析, 发现 Wnt 靶基因 MYC 水平在 MPNST 中显著上调, 证实了 MPNST 中 Wnt 信号通路的激活。因此, 本研究进一步探讨了 SFN 对 Wnt 信号通路的影响。结果显示, 浓度为 15 μ mol/L 的 SFN 降低了 β -catenin 及下游靶基因 Axin 2、C-Myc 及 CyclinD1 的蛋白水平, 进而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路。与笔者的结果一致的是, 在人膀胱癌^[10]、乳腺癌^[19]和结直肠癌^[20]中, SFN 通过降低 β -catenin 活性或诱导无活性 β -catenin 转录复合物的形成来抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路。总之, 这些结果支持使用 SFN 进行癌症的化学预防。

另外, 研究发现, 在乳腺癌细胞中, β -catenin 的表达水平与脂肪合成关键酶(如柠檬酸载体 CiC、ATP-柠檬酸裂解酶 ACLY)的表达呈正相关, 敲低 β -catenin 降低了 CD36 和微囊蛋白-1(CAV1)的表

达, 从而导致乳腺癌细胞脂肪摄取减少^[21]。Yao 等^[22]发现, 与对照组相比, 斑马鱼 Tg(Myc)组中甘油三酯向甘油磷脂的转化明显增加, 尤其是在 Kras 激活的背景下, 表明由 MYC 介导的经典 Wnt 信号通路能够促进脂质成分重塑。Zheng 等^[23]报道, 在 RNF43 突变型胰腺导管腺癌细胞(PDAC)中, 胆固醇通过与 Frizzled 5 结合控制其成熟和转运到质膜, 从而特异性地调节由 Frizzled 5 介导的 Wnt/ β -catenin 信号通路。这些研究提示了 Wnt 信号通路和癌症脂肪代谢之间可能存在的相互作用关系。本研究通过初步探索发现 SFN 能够同时抑制 Wnt 信号通路和脂肪代谢, 因此推测在 MPNST 中二者之间也存在一定的联系, 其作用机制有待进一步实验验证。

综上所述, 本研究证明了 SFN 通过抑制 MPNST 细胞脂肪合成和 β -氧化、抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路来抑制其增殖, 具有预防 NF-1 恶性转化为 MPNST 的潜力, 为临床治疗策略的开发提供了新的依据。

参考文献:

- [1] GUTMANN D H, FERNER R E, LISTERICK R H, et al. Neurofibromatosis type 1[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17004.
- [2] NIX J S, BLAKELEY J, RODRIGUEZ F J. An update on the central nervous system manifestations of neurofibromatosis type 1[J]. Acta Neuropathol, 2020, 139(4): 625–641.
- [3] WILSON B N, JOHN A M, HANDLER M Z, et al. Neurofibromatosis type 1: new developments in genetics and treatment[J]. J Am Acad Dermatol, 2021, 84(6): 1667–1676.
- [4] GROSS A M, WOLTERS P L, DOMBI E, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas[J]. N Engl J Med, 2020, 382(15): 1430–1442.
- [5] 中国 I 型神经纤维瘤病多中心治疗协作组, 全国整形外科多中心研究平台. Expert consensus on diagnosis and management of neurofibromatosis type 1 (2021 edition)[J]. 中国修复重建外科杂志, 2021, 35(11): 1384–1395.
- [6] National Cancer Institute (NCI). Azd6244 hydrogen sulfate for children with nervous system tumors[J]. ClinicalTrials.gov, 2011, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01362803>.
- [7] KAISER A E, BANIASADI M, GIANIRACUSA D, et al. Sulforaphane: a broccoli bioactive phytochemical with cancer preventive potential[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(19): 4796.
- [8] ZHANG Z, GARZOTTO M, DAVIS E W, et al. Sulforaphane bioavailability and chemopreventive activity in men presenting for biopsy of the prostate gland: a randomized controlled trial[J]. Nutr Cancer, 2020, 72(1): 74–87.
- [9] XIE H, RUTZ J, MAXEINER S, et al. Plant-derived sulforaphane suppresses growth and proliferation of drug-sensitive and drug-resistant bladder cancer cell lines *in vitro*[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(19): 4682.
- [10] ZUO M, CHEN H, LIAO Y, et al. Sulforaphane and bladder cancer:

(下转第 151 页)

- 2021, 12: 687551.
- [16] ZHAO X, AMEVOR F K, CUI Z, et al. Steatosis in metabolic diseases: a focus on lipolysis and lipophagy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114311.
- [17] SCHOTT M B, WELLER S G, SCHULZE R J, et al. Lipid droplet size directs lipolysis and lipophagy catabolism in hepatocytes [J]. *J Cell Biol*, 2019, 218(10): 3320–3335.
- [18] CHO C H, PATEL S, RAJBHANDARI P. Adipose tissue lipid metabolism: lipolysis[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2023, 83: 102114.
- [19] WANG X, LI X, LI J, et al. Mechanical loading stimulates bone angiogenesis through enhancing type H vessel formation and down-regulating exosomal miR-214-3p from bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *FASEB J*, 2021, 35(1): e21150.
- [20] JAFARI M, GHADAMI E, DADKHAH T, et al. PI3k/AKT signaling pathway: erythropoiesis and beyond[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3): 2373–2385.
- [21] LI M, GAO S, KANG M, et al. Quercitrin alleviates lipid metabolism disorder in polycystic ovary syndrome—insulin resistance by upregulating PM20D1 in the PI3K/Akt pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 117: 154908.
- [22] MA Y, RAN D, ZHAO H, et al. Cadmium exposure triggers osteoporosis in duck via P2X7/PI3K/AKT-mediated osteoblast and osteoclast differentiation[J]. *Sci Total Environ*, 2021, 750: 141638.
- [23] XIAO H, SUN X, LIN Z, et al. Gentiopicroside targets PAQR3 to activate the PI3K/AKT signaling pathway and ameliorate disordered glucose and lipid metabolism[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(6): 2887–2904.
- [24] CUI Z, JIN N, AMEVOR F K, et al. Dietary supplementation of salsalidroside alleviates liver lipid metabolism disorder and inflammatory response to promote hepatocyte regeneration via PI3K/AKT/Gsk3- β pathway[J]. *Poult Sci*, 2022, 101(9): 102034.
- (2023-10-11 收稿)

+++++
(上接第 109 页)

- a potential novel antitumor compound [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1254236.
- [11] SOMATILAKA B N, SADEK A, MCKAY R M, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor: models, biology, and translation[J]. *Oncogene*, 2022, 41(17): 2405–2421.
- [12] BROSSEA J P, LIAO C P, WANG Y, et al. Nf1 heterozygosity fosters de novo tumorigenesis but impairs malignant transformation[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5014.
- [13] GU H, MAO X, DU M. Metabolism, absorption, and anti-cancer effects of sulforaphane: an update[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(13): 3437–3452.
- [14] SING K B, KIM S H, HAHM E R, et al. Prostate cancer chemoprevention by sulforaphane in a preclinical mouse model is associated with inhibition of fatty acid metabolism[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(6): 826–837.
- [15] PATEL A V, JOHANSSON G, COLBERT M C, et al. Fatty acid synthase is a metabolic oncogene targetable in malignant peripheral nerve sheath tumors[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(12): 1599–1608.
- [16] SUPPIAH S, MANSOURI S, MAMATJAN Y, et al. Multiplatform molecular profiling uncovers two subgroups of malignant peripheral nerve sheath tumors with distinct therapeutic vulnerabilities[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2696.
- [17] WATSON A L, RAHRMANN E P, MORIARITY B S, et al. Canonical wnt β -catenin signaling drives human schwann cell[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3: 674–689.
- [18] PALOMO-IRIGOYEN M, PÉREZ-ANDRÉS E, IRUARRIZAGA-LEJARRETA M, et al. Hurler/Elavl1 drives malignant peripheral nerve sheath tumor growth and metastasis[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(7): 3848–3864.
- [19] BURNETT J P, LIM G, LI Y, et al. Sulforaphane enhances the anti-cancer activity of taxanes against triple negative breast cancer by killing cancer stem cells[J]. *Cancer Lett*, 2017, 394: 52–64.
- [20] BERNKOPF D B, DAUM G, BRÜCKNER M, et al. Sulforaphane inhibits growth and blocks wnt/ β -catenin signaling of colorectal cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2018, 9: 33892–33994.
- [21] VERGARA DSE, GUERRA F, PRIORE P, et al. Beta-catenin knockdown affects mitochondrial biogenesis and lipid metabolism in breast cancer cells[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 544.
- [22] YAO Y, SUN S, WANG J, et al. Canonical wnt signaling remodels lipid metabolism in zebrafish hepatocytes following ras oncogenic insult[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(19): 5548–5560.
- [23] ZHENG S, LIN J, PANG Z, et al. Aberrant cholesterol metabolism and wnt/ β -catenin signaling coalesce via frizzled5 in supporting cancer growth[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(28): e2200750.
- (2023-10-23 收稿)