

丹皮酚调控NF- κ B/HIF-1 α 信号通路抑制膀胱癌T24细胞迁移的作用及机制^Δ

艾欣瑶*, 陈雯佳, 陈曦, 王颖峥, 王英豪, 黄美霞[#](福建中医药大学药学院, 福州 350122)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)15-1871-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.15.09



摘要 目的 探讨丹皮酚调控核因子 κ B(NF- κ B)/缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)信号通路介导的有氧糖酵解从而抑制膀胱癌T24细胞迁移的作用及机制。方法 将T24细胞分为对照组、顺铂组(阳性对照, 3.001 μ g/mL)和丹皮酚低、中、高剂量组(100、200、400 μ g/mL), 给药干预24 h后, 检测丹皮酚对T24细胞迁移能力的影响(以细胞划痕愈合率表示), 检测丹皮酚对T24细胞线粒体膜电位的影响(以红绿荧光强度比值表示), 检测T24细胞中腺苷三磷酸(ATP)浓度和乳酸含量, 检测细胞中NF- κ B/HIF-1 α 信号通路、迁移相关蛋白以及有氧糖酵解关键酶的表达水平。结果 与对照组比较, 丹皮酚中、高剂量组和顺铂组细胞划痕愈合率均显著降低($P < 0.01$); 丹皮酚各剂量组细胞中NF- κ B/HIF-1 α 信号通路相关蛋白NF- κ B、HIF-1 α , 迁移相关蛋白基质金属蛋白酶2(MMP2)、MMP9、血管内皮生长因子, 有氧糖酵解关键酶葡萄糖转运蛋白1、己糖激酶2、丙酮酸激酶M2表达水平均有不同程度降低, 大部分差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 丹皮酚中、高剂量组细胞线粒体红绿荧光强度比值均显著降低($P < 0.01$); 丹皮酚高剂量组细胞ATP浓度以及丹皮酚各剂量组细胞乳酸含量均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 丹皮酚可抑制膀胱癌T24细胞的迁移, 其作用机制可能与抑制NF- κ B/HIF-1 α 信号通路、下调有氧糖酵解关键酶活性有关。

关键词 丹皮酚; 膀胱癌; NF- κ B/HIF-1 α 信号通路; 有氧糖酵解; 迁移

Effect and mechanism of paeonol in regulating NF- κ B/HIF-1 α signaling pathway to inhibit the migration of bladder cancer T24 cells

AI Xinyao, CHEN Wenjia, CHEN Xi, WANG Yingzheng, WANG Yinghao, HUANG Meixia (School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the role and mechanism of paeonol in inhibiting the migration of bladder cancer T24 cells by regulating nuclear factor κ B (NF- κ B)/hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α)-mediated aerobic glycolysis. **METHODS** T24 cells were divided into control group, cisplatin group (positive control, 3.001 μ g/mL), and paeonol low-, medium- and high-dose groups (100, 200, 400 μ g/mL), respectively. After 24 h of administration intervention, the effect of paeonol on the migration ability of T24 cells was detected (expressed by the cell scratch wound healing rate). The effect of paeonol on the mitochondrial membrane potential of T24 cells was detected (expressed by the ratio of red/green fluorescence intensity). Cellular adenosine triphosphate (ATP) levels and lactate content in T24 cells were measured. The levels of NF- κ B/HIF-1 α signaling pathway, the expression of migration-related proteins, and key enzymes involved in aerobic glycolysis in the cells were all determined. **RESULTS** Compared with the control group, the cell scratch wound healing rates in the paeonol medium- and high-dose groups and the cisplatin group were decreased significantly ($P < 0.01$); in the paeonol groups, the expression levels of NF- κ B/HIF-1 α signaling pathway-related proteins such as NF- κ B and HIF-1 α , migration-related proteins such as matrix metalloproteinase 2 (MMP2), MMP9, and vascular endothelial growth factor, as well as key enzymes involved in aerobic glycolysis such as glucose transporter 1, hexokinase 2 and pyruvate kinase isozyme type M2, were all reduced to varying degrees in the cells, most of these reductions showed statistically significant differences ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); the ratio of red/green fluorescence intensity in mitochondria of cells in the medium- and high-dose paeonol groups were significantly decreased ($P < 0.01$); the ATP concentration in cells of the paeonol high-dose group, and the lactate content in cells across all paeonol groups were significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **CONCLUSIONS** Paeonol significantly inhibits the migration of bladder cancer T24 cells, and its mechanism of action may be related to the inhibition of the NF- κ B/HIF-1 α signaling pathway, and the down-regulation of key enzyme activities involved in aerobic glycolysis.

KEYWORDS paeonol; bladder cancer; NF- κ B/HIF-1 α signaling pathway; aerobic glycolysis; migration

^Δ基金项目 国家中医药管理局临床中药学高水平中药重点学科建设项目(No.zyyzdxk-2023107);福建省自然科学基金项目(No.2023J01857);福建中医药大学基础类学科科研提升计划(No.XJC2022013);福建中医药大学省级财政资助专项(No.X2023005-财政专项)

*第一作者 硕士研究生。研究方向:中药药理与临床。E-mail: 1791876695@qq.com

[#]通信作者 副教授,硕士生导师。研究方向:中药药理与临床。E-mail: 2008009@fjtc.edu.cn

膀胱癌是全球常见的泌尿系统恶性肿瘤,尽管手术联合放化疗可改善早期患者预后,但晚期膀胱癌易发生转移与耐药,导致治疗失败^[1]。肿瘤转移是一个多步骤的复杂过程,涉及细胞迁移、侵袭、血管生成及微环境重塑,而这一过程高度依赖肿瘤细胞的代谢重编程^[2]。其中,Warburg效应(即“有氧糖酵解”)是肿瘤代谢最显著的特征之一,通过有氧糖酵解可增强葡萄糖摄取和乳酸生成,不仅为肿瘤细胞提供了快速的能量供应,还可酸化微环境以促进细胞侵袭、迁移^[3]。

Warburg效应的调控与缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)激活密切相关^[4]。HIF-1 α 通过上调葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)及有氧糖酵解关键酶[如己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)、丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2)],驱动代谢并加速肿瘤进展^[5]。因此,靶向代谢重编程的关键节点来调控Warburg效应,可能成为抑制膀胱癌转移的新策略。核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)是调控肿瘤微环境的关键转录因子,其可通过调控促炎因子分泌维持肿瘤微环境稳态^[6]。最新研究表明,NF- κ B/HIF-1 α 的异常激活与肿瘤的转移密切相关^[6]。在膀胱癌中,NF- κ B/HIF-1 α 信号通路异常激活,并通过调控缺氧应答和下游靶标共同加剧膀胱癌的化疗耐药性与肿瘤进展^[7]。

丹皮酚是从中药牡丹皮中提取的天然酚类化合物,具有抗炎、抗氧化及抗肿瘤等多种药理活性^[8]。有研究表明,丹皮酚可抑制NF- κ B p65核转位及DNA结合活性^[9],并通过抑制HIF-1 α 及其下游信号进而抑制细胞的迁移和侵袭^[10]。然而,丹皮酚对肿瘤细胞中NF- κ B/HIF-1 α 信号通路的作用机制尚不明确,尤其是在膀胱癌T24细胞中,丹皮酚是否可以通过调控NF- κ B/HIF-1 α 信号通路介导有氧糖酵解,进而抑制细胞迁移和侵袭,有待深入探索。本研究以膀胱癌T24细胞为模型,基于NF- κ B/HIF-1 α 信号通路,探究丹皮酚对有氧糖酵解及细胞迁移的调控机制,以期为克服膀胱癌转移及耐药提供“多通路协同干预”的新治疗策略。

1 材料

1.1 细胞株

人膀胱癌T24细胞(货号CL-0227)购自武汉普诺赛生物科技有限公司。

1.2 主要仪器

Infinite[®] 200 Pro型酶标仪购自瑞士Tecan公司;DM4000B型光学显微镜购自德国Leica公司;Heracell VIOS 160i型CO₂培养箱购自美国Thermo Fisher Scientific公司;Mini-PROTEAN Tetra Cell小型垂直电泳槽、PowerPac[™] HC型电泳仪、ChemiDoc XRS+型化学发光系统均购自美国Bio-Rad公司。

1.3 主要药品与试剂

丹皮酚标准品(纯度 \geq 98%,规格20 mg,批号24230817001)、细胞培养级二甲基亚砜(货号D8371)均购自北京索莱宝科技有限公司;顺铂(货号15663-27-1,

纯度 \geq 98%)购自上海源叶生物科技有限公司;1640完全培养基(货号6124164)、胰蛋白酶-乙二胺四乙酸(0.25%,货号25200072)均购自美国Thermo Fisher Scientific公司;胎牛血清(货号2346447)购自上海道鹏生物科技有限公司;100 \times 青链霉素混合液(货号G4003)购自武汉赛维尔生物科技有限公司;CCK-8试剂盒(货号CK001)购自北京兰博利德生物科技有限公司;无血清培养液(货号C40100)购自苏州新赛美生物科技有限公司;乳酸比色法试剂盒(货号E-BC-K044-M)购自武汉伊莱瑞特科技股份有限公司;增强型腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)分析试剂盒(批号A192250418)、增强型线粒体膜电位荧光探针(JC-1)检测试剂盒(货号C2003S)购自上海碧云天生物技术有限公司;鼠源甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、兔源血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、兔源基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)、兔源MMP9、兔源GLUT1、兔源HK2、兔源PKM2、兔源NF- κ B抗体、辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的山羊抗兔免疫球蛋白G,HRP标记的山羊抗小鼠免疫球蛋白G(批号分别为10029187、00113773、00121180、00140728、21829-1-AP、00126838、00132394、00024810、0100021451、0101102031)均购自武汉三鹰生物技术有限公司;兔源HIF-1 α 抗体(批号14179S)购自美国CST公司。

2 方法

2.1 丹皮酚及顺铂药液的制备

精密称取丹皮酚标准品20 mg,加入208 μ L二甲基亚砜,充分混匀,配制成质量浓度为96.154 mg/mL的丹皮酚母液;将母液分装并于-20 $^{\circ}$ C保存,使用时用不含血清的培养基将其稀释至400 μ g/mL。

精密称取3 mg顺铂标准品粉末于1.5 mL离心管中,加入磷酸盐缓冲液使其终质量浓度为1 800.600 μ g/mL,超声溶解,即得;分装后于-20 $^{\circ}$ C保存,使用时用不含血清的培养基将其稀释至3.001 μ g/mL。

2.2 细胞培养

人膀胱癌T24细胞用1640完全培养基(含有10%胎牛血清)常规培养于37 $^{\circ}$ C、5% CO₂的细胞培养箱中,细胞贴壁生长至80%后,弃上清液,磷酸盐缓冲液洗2遍后加入胰酶消化2 min,加入培养基终止消化并重悬细胞,收集细胞至离心管,以1 200 r/min离心3 min,进行传代培养。取对数生长期细胞进行后续实验。

2.3 细胞分组与给药

取“2.2”项下对数生长期的T24细胞,按照 5×10^3 个/孔的密度接种于96孔板中,待细胞贴壁后,将细胞分为对照组(不含药物,只含细胞)、顺铂组(阳性对照,3.001 μ g/mL,剂量参考文献[11]设置)和丹皮酚低、中、高剂量组(100、200、400 μ g/mL,给药浓度根据预实验结果设置),各给药组加入含相应药物的基础培养基,培养24 h后,进行后续实验。上述实验重复3次。

2.4 细胞迁移能力检测

采用细胞划痕实验检测。取“2.2”项下对数生长期的T24细胞,按照每孔 5×10^5 个接种于6孔板中,当细胞融合度 $>90\%$ 时,使用 $10 \mu\text{L}$ 移液管尖端在细胞单层上等距划痕3次,磷酸盐缓冲液清洗2遍;按照“2.3”项下分组处理细胞,并在同一位置下用倒置显微镜拍照记录给药0、24 h时的划痕图片,利用Image J软件计算细胞划痕愈合率。细胞划痕愈合率($\%$)=(0 h时划痕面积-24 h时划痕面积)/0 h时划痕面积 $\times 100\%$ 。

2.5 线粒体膜电位检测

取“2.2”项下对数生长期的T24细胞,按照每孔 2×10^5 个接种于6孔板中,培养24 h后弃去培养液。按照“2.3”项下分组处理细胞24 h后,用磷酸盐缓冲液洗涤2次,加入JC-1染色工作液1 mL进行染色,并在 37°C 下避光孵育20 min。完成染色后,弃去上清液,用预冷的 $1 \times \text{JC-1}$ 染色缓冲液洗涤细胞2次,以确保去除未结合的染料。随后加入2 mL无血清培养液,将各组细胞置于荧光显微镜下检测JC-1单体(绿色荧光)及JC-1聚合物(红色荧光)的荧光强度并采集图像。绿色荧光表示线粒体膜电位下降,红色荧光表示线粒体膜电位正常。以红绿荧光强度的比值反映线粒体膜电位的变化情况。

2.6 ATP浓度检测

取“2.2”项下对数生长期的T24细胞,按照每孔 2×10^5 个接种于6孔板中,培养过夜。按照“2.3”项下分组处理细胞24 h后,收集细胞并提取总蛋白。然后根据ATP分析试剂盒的说明书,对T24细胞的ATP浓度进行定量分析。

2.7 乳酸含量检测

采用比色法检测。按照“2.3”项下分组处理细胞24 h后,收集细胞并超声破碎制备匀浆待测。严格按照试剂盒说明书步骤,在530 nm波长处检测吸光度值,计算细胞中的乳酸含量。

2.8 NF- κB /HIF-1 α 信号通路、迁移相关蛋白以及有氧糖酵解关键酶表达的检测

采用Western blot法检测。按照“2.3”项下分组(不设顺铂组)处理细胞,培养24 h后,每孔加入 $200 \mu\text{L}$ 强裂液裂解10 min,以12 000 r/min离心20 min,转移上清

液至新的离心管中。按照BCA试剂盒说明书方法测定蛋白浓度,将每个蛋白上样量定量至 $20 \mu\text{g}$ 。上样前,蛋白于 100°C 变性10 min,然后进行凝胶电泳、转膜;封闭液封闭20 min后,以TBST洗膜2次,每次5 min,加入VEGF、MMP2、MMP9、GLUT1、HK2、PKM2、NF- κB 、HIF-1 α 、GAPDH一抗(稀释比例均为1:1 000), 4°C 孵育过夜;以TBST洗膜3次,每次5 min,加入相应二抗(稀释比例为1:5 000)孵育1 h,以TBST洗膜3次,每次10 min;经ECL显色、成像显影后,采用Image J软件分析,以目标蛋白与内参蛋白(GAPDH)条带灰度值的比值表示目标蛋白的表达水平。上述实验重复3次。

2.9 统计学分析

采用GraphPad Prism 9.5软件进行统计分析,计量资料满足正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 丹皮酚对T24细胞迁移能力的影响

对照组、丹皮酚低剂量组、丹皮酚中剂量组、丹皮酚高剂量组、顺铂组细胞划痕愈合率分别为($59.116 \pm 4.127\%$)、($33.587 \pm 1.617\%$)、($23.322 \pm 3.826\%$)、($25.257 \pm 1.316\%$)、($29.865 \pm 1.447\%$)。与对照组比较,丹皮酚中、高剂量组和顺铂组细胞划痕愈合率均显著降低($P < 0.01$),提示丹皮酚及顺铂均具有抑制T24细胞迁移的作用。结果见图1。

3.2 丹皮酚对NF- κB /HIF-1 α 信号通路以及迁移相关蛋白表达的影响

与对照组比较,丹皮酚各剂量组细胞中HIF-1 α (丹皮酚低剂量组除外)、MMP9、MMP2、NF- κB 、VEGF蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果见表1、图2。

3.3 丹皮酚对T24细胞代谢的影响

3.3.1 丹皮酚对T24细胞线粒体膜电位的影响

与对照组比较,丹皮酚中、高剂量组细胞线粒体红绿荧光强度比值均显著降低($P < 0.01$)。结果见表2、图3。

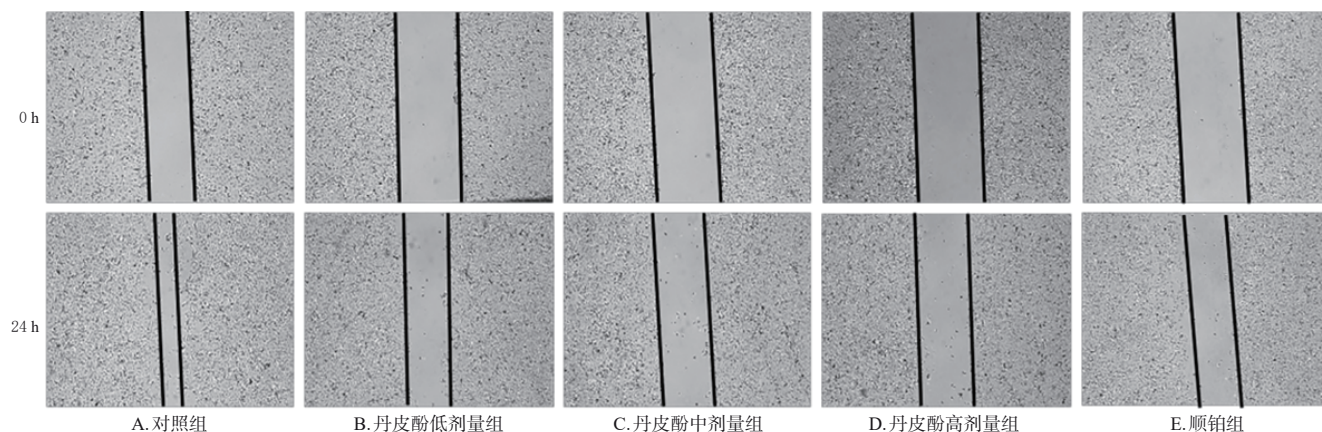
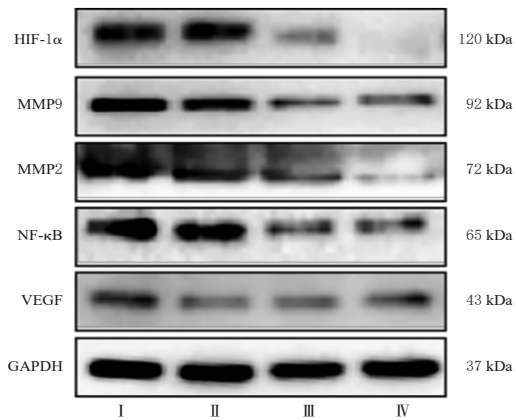


图1 各组T24细胞划痕实验结果($\times 10$)

表1 各组细胞中NF-κB/HIF-1α信号通路以及迁移相关蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	HIF-1α/GAPDH	MMP9/GAPDH	MMP2/GAPDH	NF-κB/GAPDH	VEGF/GAPDH
对照组	0.076 8 ± 0.021 8	0.423 ± 0.024	0.130 ± 0.011	0.161 1 ± 0.014 8	0.876 ± 0.106
丹皮酚低剂量组	0.069 0 ± 0.011 3	0.312 ± 0.027 ^a	0.079 ± 0.004 ^a	0.099 8 ± 0.008 8 ^b	0.726 ± 0.041 ^a
丹皮酚中剂量组	0.030 0 ± 0.020 3 ^a	0.262 ± 0.066 ^a	0.054 ± 0.003 ^a	0.069 1 ± 0.008 6 ^a	0.637 ± 0.050 ^a
丹皮酚高剂量组	0.005 4 ± 0.000 8 ^a	0.283 ± 0.029 ^a	0.043 ± 0.009 ^a	0.062 7 ± 0.000 2 ^a	0.607 ± 0.052 ^a

a: 与对照组比较, $P < 0.01$; b: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。



I: 对照组; II: 丹皮酚低剂量组; III: 丹皮酚中剂量组; IV: 丹皮酚高剂量组。

图2 各组细胞中NF-κB/HIF-1α信号通路以及迁移相关蛋白表达的电泳图

表2 各组细胞线粒体红绿荧光强度比值、ATP浓度、乳酸含量比较($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	红绿荧光强度比值	ATP浓度(μmol/L)	乳酸含量(mmol/g prot)
对照组	1.623 ± 0.186	15.147 ± 1.387	0.333 ± 0.039
丹皮酚低剂量组	1.501 ± 0.240	14.185 ± 1.316	0.174 ± 0.033 ^a
丹皮酚中剂量组	0.807 ± 0.080 ^a	13.141 ± 1.128	0.171 ± 0.019 ^a
丹皮酚高剂量组	0.698 ± 0.082 ^a	12.528 ± 1.206 ^a	0.231 ± 0.032 ^b
顺铂组	1.527 ± 0.220	15.991 ± 1.072	0.389 ± 0.066

a: 与对照组比较, $P < 0.01$; b: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

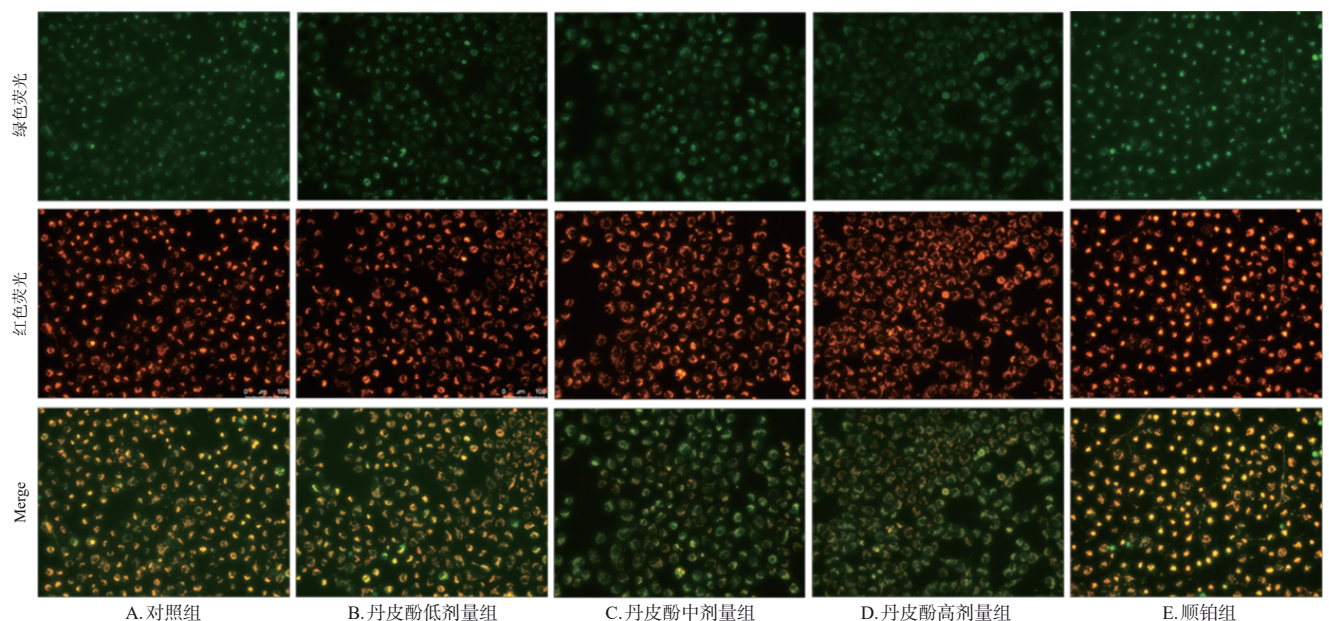


图3 各组细胞线粒体膜电位的荧光显微图($\times 200$)

3.3.2 丹皮酚对T24细胞ATP浓度、乳酸含量的影响

与对照组比较,丹皮酚高剂量组细胞ATP浓度以及丹皮酚各剂量组细胞乳酸含量均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果见表2。

3.3.3 丹皮酚对T24细胞有氧糖酵解关键酶表达的影响

与对照组比较,丹皮酚中、高剂量组细胞中GLUT1,丹皮酚各剂量组细胞中PKM2,丹皮酚高剂量组细胞中HK2的表达水平均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果见表3、图4。

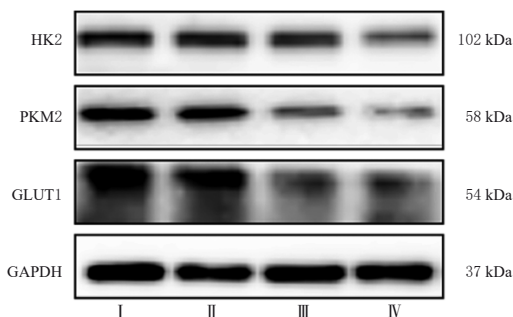
表3 各组细胞中有氧糖酵解关键酶表达水平比较($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	GLUT1/GAPDH	PKM2/GAPDH	HK2/GAPDH
对照组	0.084 ± 0.004	0.055 ± 0.011	0.508 ± 0.017
丹皮酚低剂量组	0.079 ± 0.002	0.032 ± 0.004 ^a	0.463 ± 0.076
丹皮酚中剂量组	0.056 ± 0.006 ^b	0.016 ± 0.002 ^b	0.444 ± 0.096
丹皮酚高剂量组	0.053 ± 0.002 ^b	0.019 ± 0.005 ^b	0.285 ± 0.020 ^a

a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与对照组比较, $P < 0.01$ 。

4 讨论

膀胱癌作为全球最常见的泌尿系统恶性肿瘤之一,其高复发率和侵袭性进展倾向对临床治疗构成了严峻挑战^[2]。在肿瘤发生发展过程中,细胞高度增殖导致的缺氧微环境可激活NF-κB/HIF-1α/VEGF信号通路:一方面通过上调VEGF分泌诱导病理性血管新生,形成结构紊乱的血管网络,加剧微环境缺氧和酸中毒^[13-14];另一方面通过HIF-1α介导的MMPs分泌促进细胞外基质降解(包括层粘连蛋白、纤维连接蛋白等),既帮助肿瘤细胞突破基底膜屏障实现局部侵袭,又为其转移开辟物理通道^[15-16]。当细胞进入循环系统后,MMPs进一步协助其完成跨内皮迁移和转移灶微环境重塑,最终形成完整的“缺氧-血管新生-基质降解”恶性循环^[17]。



I: 对照组; II: 丹皮酚低剂量组; III: 丹皮酚中剂量组; IV: 丹皮酚高剂量组。

图4 各组细胞中有氧糖酵解关键酶表达的电泳图

本研究结果显示,丹皮酚干预后,T24细胞的划痕愈合能力显著降低。为此,笔者进一步测定丹皮酚干预后T24细胞中NF- κ B/HIF-1 α 信号通路以及迁移相关蛋白的表达情况。结果显示,丹皮酚可下调T24细胞中NF- κ B、HIF-1 α 、VEGF、MMP2、MMP9蛋白表达水平。这表明丹皮酚抑制细胞迁移可能与抑制NF- κ B/HIF-1 α 信号通路活性有关。

Warburg效应关键酶(Glut1、HK2、PKM2)表达升高所导致的代谢重编程是肿瘤细胞的特征之一,Warburg效应通过满足肿瘤细胞对抗氧化剂和合成代谢物的巨大需求来促进肿瘤细胞的增殖及侵袭^[18]。为了进一步探讨丹皮酚抑制T24细胞迁移的机制,笔者检测T24细胞的线粒体功能、ATP浓度、乳酸含量以及有氧糖酵解关键酶GLUT1、HK2、PKM2的表达情况。结果显示,丹皮酚可降低细胞的线粒体膜电位,减少细胞ATP浓度、乳酸含量,下调细胞中GLUT1、HK2、PKM2表达水平,这表明丹皮酚抑制了肿瘤细胞的有氧糖酵解,导致细胞能量供应不足以支持快速增殖和迁移。

综上所述,丹皮酚可抑制膀胱癌T24细胞的迁移,其作用机制可能与抑制NF- κ B/HIF-1 α 信号通路、下调有氧糖酵解关键酶活性有关。

参考文献

[1] MIRTO B F, BARONE B, BALSAMO R, et al. Early and late post-procedural complications in different orthotopic neobladder surgical approaches: a systematic review[J]. *Surg Oncol*, 2024, 55: 102090.

[2] LIU H, WANG S, WANG J H, et al. Energy metabolism in health and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 69.

[3] ANDRYSZKIEWICZ W, GAŚSIOROWSKA J, KÜBLER M, et al. Glucose metabolism and tumor microenvironment: mechanistic insights and therapeutic implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 1879.

[4] BAO X T, ZHANG J H, HUANG G M, et al. The cross-talk between HIFs and mitochondrial dysfunctions in cancer development[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 215.

[5] YANG H L, CHANG C W, VADIVALAGAN C, et al. Coenzyme Q₀ inhibited the NLRP3 inflammasome, metastasis/EMT, and Warburg effect by suppressing hypoxia-

induced HIF-1 α expression in HNSCC cells[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(8): 2790-2813.

[6] GUO J, MENG F Q, HU R X, et al. Inhibition of the NF- κ B/HIF-1 α signaling pathway in colorectal cancer by tyrosol: a gut microbiota-derived metabolite[J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(9): e008831.

[7] QING L L, LI Q C, YANG Y J, et al. Hypoxia-mediated attenuation of EGLN2 inhibition of the NF- κ B signaling pathway leads to the formation of a loop between HIF-1 α and MUC1-C promoting chemoresistance in bladder cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2024, 63(7): 1303-1318.

[8] YANG S J, LI L J. Pharmacological effects and application of paeonol[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2022, 38(5): 237-241.

[9] CHEN G, JIA P, YIN Z Y, et al. Paeonol ameliorates monosodium urate-induced arthritis in rats through inhibiting nuclear factor- κ B-mediated proinflammatory cytokine production[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(11): 2971-2978.

[10] PANG C H, WU Z J, XU X Y, et al. Paeonol alleviates migration and invasion of endometrial stromal cells by reducing HIF-1 α -regulated autophagy in endometriosis[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021, 26(9): 485-495.

[11] 袁乡石, 苏羽岫, 荣冬芸, 等. 松油烯-4-醇通过线粒体途径诱导宫颈癌Siha细胞凋亡的机制研究[J]. *中成药*, 2023, 45(10): 3433-3438.

[12] ANTONI S, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(1): 96-108.

[13] WANG Y J, LI Z J, TENG M Z, et al. Dihydroartemisinin inhibits activation of the AIM2 inflammasome pathway and NF- κ B/HIF-1 α /VEGF pathway by inducing autophagy in A431 human cutaneous squamous cell carcinoma cells[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(12): 2705-2715.

[14] 张维, 胡晟. 阿帕替尼调节VEGF/MAPK/NF- κ B信号通路抑制大鼠非小细胞肺癌的机制[J]. *生物技术*, 2022, 32(2): 195-199.

[15] NING X, WANG Y, YAN W, et al. Chitin synthesis inhibitors promote liver cancer cell metastasis via interfering with hypoxia-inducible factor 1 α [J]. *Chemosphere*, 2018, 206: 231-237.

[16] KAI A K, CHAN L K, LO R C, et al. Down-regulation of TIMP2 by HIF-1 α /miR-210/HIF-3 α regulatory feedback circuit enhances cancer metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2016, 64(2): 473-487.

[17] D'IGNAZIO L, BATIE M, ROCHA S. Hypoxia and inflammation in cancer, focus on HIF and NF- κ B[J]. *Bio-medicines*, 2017, 5(2): 21.

[18] VAUPEL P, SCHMIDBERGER H, MAYER A. The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression[J]. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95(7): 912-919.

(收稿日期: 2025-04-28 修回日期: 2025-07-18)

(编辑: 舒安琴)