

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.09.006

## 1, 25-二羟维生素 D<sub>3</sub>通过糖酵解途径促进人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡

张黎<sup>a</sup>, 李青<sup>a</sup>, 姜珊<sup>a</sup>, 干银弟<sup>a</sup>, 李慧娟<sup>a</sup>, 陈新元<sup>a</sup>, 刘淼<sup>b</sup> (湖北省第三人民医院 a. 病理科; b. 检验科, 湖北 武汉 430033)

**[摘要]** **目的:** 探讨 1, 25-二羟维生素 D<sub>3</sub>(VD<sub>3</sub>)对人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡的影响及其作用机制。**方法:** 取体外培养的人乳腺癌 MCF-7 细胞, 随机分为 6 组: 对照组、2-脱氧葡萄糖(2-DG, 葡萄糖抑制剂)组、1 μmol/L VD<sub>3</sub>组、10 μmol/L VD<sub>3</sub>组、2-DG+1 μmol/L VD<sub>3</sub>组和 2-DG+10 μmol/L VD<sub>3</sub>组。药物干预 6 组细胞 48 h 后, 以葡萄糖摄取测定试剂盒检测细胞的葡萄糖摄取量、ATP 试剂盒检测细胞中 ATP 含量和乳酸试剂盒检测细胞的乳酸水平, WB 法检测 MCF-7 细胞中细胞色素 C(Cyt c)和凋亡相关蛋白(Bcl-2、BAX、PARP1、caspase9 和 caspase3)的表达水平。**结果:** 与对照组比较, VD<sub>3</sub>干预后, MCF-7 细胞的凋亡率明显增加( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), 同时细胞的葡萄糖摄取量、ATP 含量及乳酸水平均明显降低( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), Cyt c、BAX、PARP1、caspase9 及 caspase3 蛋白表达量明显升高(均  $P<0.05$ ), Bcl-2 蛋白表达量降低( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ); VD<sub>3</sub>联合 2-DG 干预后, 各组细胞检测指标的变化更为明显( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。**结论:** VD<sub>3</sub>可通过抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞的糖酵解过程并以线粒体的 Cyt c 途径促进细胞凋亡。

**[关键词]** 1, 25-二羟维生素 D<sub>3</sub>; 乳腺癌; MCF-7 细胞; 糖酵解; 线粒体; 凋亡

**[中图分类号]** R737.9; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)09-0784-05

## 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> promotes apoptosis in human breast cancer MCF-7 cells by glycolysis pathway

ZHANG Li<sup>a</sup>, LI Qing<sup>a</sup>, JIANG Shan<sup>a</sup>, GAN Yindi<sup>a</sup>, LI Huijuan<sup>a</sup>, CHEN Xinyuan<sup>a</sup>, LIU Miao<sup>b</sup> (a. Department of Pathology; b. Department of Clinical Laboratory, the Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430033, Hubei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (VD<sub>3</sub>) on apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells and its mechanism. **Methods:** Human breast cancer MCF-7 cells cultured *in vitro* were randomly divided into 6 groups: control group, 2-DG group, 1 μmol/L VD<sub>3</sub> group, 10 μmol/L VD<sub>3</sub> group, 2-DG+1 μmol/L VD<sub>3</sub> group and 2-DG+10 μmol/L VD<sub>3</sub> group. The cells in 6 groups were detected 48 h after they were treated with VD<sub>3</sub> or 2-DG. The glucose uptake assay was used to measure the glucose uptake of cells, the ATP content in the cells was measured by the ATP kit, and the lactate level was measured by the lactate kit. The expression levels of cytochrome C (Cyt c) and apoptosis-associated proteins (Bcl-2, BAX, PARP1, caspase9 and caspase3) in MCF-7 cells were detected by WB method. **Results:** Compared with the control group, after the intervention of VD<sub>3</sub>, the apoptosis rate of MCF-7 cells increased significantly ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), the glucose uptake, ATP content and lactate level were significantly decreased ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), the expression of Cyt c, BAX, PARP1, caspase9 and caspase3 protein was significantly increased (all  $P<0.05$ ), and the expression of Bcl-2 protein was decreased ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ); after the intervention of VD<sub>3</sub> combined with 2-DG, the changes in the detection indexes of each group were more obvious ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). **Conclusion:** VD<sub>3</sub> can inhibit glycolysis of human breast cancer MCF-7 cells and induce apoptosis through the mitochondrial Cyt c pathway.

**[Key words]** 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>(VD<sub>3</sub>); breast cancer; MCF-7 cell; glycolysis; mitochondrion; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(9): 784-788. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.09.006]

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 已成为全世界女性健康的沉重负担<sup>[1]</sup>。中国女性乳腺癌发病率逐年上升, 严重威胁着女性的生命健康<sup>[2]</sup>。随着医疗科技的发展, 针对乳腺癌的诊断治疗手段及其效果得到很大提升, 从而使乳腺癌患者的生存率得到了明显的提高, 但是患者治疗后仍具有较高的复发率<sup>[3-4]</sup>。1, 25-二羟维生素 D<sub>3</sub>(1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, VD<sub>3</sub>)可以调节免疫功能与调控细胞的增殖、分化

和凋亡<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>证实, VD<sub>3</sub>联合塞来昔布能够显著抑制乳腺癌细胞的增殖。但 VD<sub>3</sub>对乳腺癌的作用机制还未得到详细阐述。前期研究<sup>[7]</sup>发现, VD<sub>3</sub>干预人乳腺癌 MCF-7 细胞可抑制细胞增殖, 促进凋亡。糖酵

**[基金项目]** 武汉市卫生健康委员会科研基金(No.WX19D33)

**[作者简介]** 张黎(1970—), 女, 本科, 副主任医师, 主要从事肿瘤病理学的研究, E-mail: Z83743190@163.com

**[通信作者]** 刘淼, E-mail: 279825428@qq.com

解和细胞凋亡均被视为影响肿瘤细胞存活的重要因素。有氧糖酵解涉及的己糖激酶(hexokinase, HK)和磷酸果糖激酶(phosphate fructose kinase, PFK)是调节糖酵解速率的关键酶,它们在肿瘤中过表达,可被许多促癌或促癌的生物分子调节,从而促进肿瘤细胞增殖、迁移和耐药性<sup>[8]</sup>。因此,在本研究中,将进一步探讨VD<sub>3</sub>诱导细胞凋亡的作用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞与试剂

人乳腺癌MCF-7细胞购自于中国科学院上海细胞库。MEM培养液购自于Hyclone公司,胎牛血清购自于Gibco公司,ATP和乳酸试剂盒购自于南京建成生物工程研究所,葡萄糖摄取量测定试剂盒购自于美国Abnova公司,Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒、PBS、胰蛋白酶、山羊抗兔IgG和山羊抗鼠IgG均购自于武汉Bioswamp公司,兔抗BAX多克隆抗体(ab53154)、兔抗Bcl-2多克隆抗体(ab59348)、鼠抗细胞色素C(cytochrome, Cyt c)单克隆抗体(ab13575)、兔抗多聚ADP核糖聚合酶1(poly-ADP-ribose polymerase 1, PARP1)单克隆抗体(ab32064)、兔抗caspase9单克隆抗体(ab32539)和兔抗caspase3单克隆抗体(ab32042)均购自于英国Abcam公司,PVDF膜和化学发光试剂均购自于美国Millipore公司。

### 1.2 细胞培养和实验分组处理

将MCF-7细胞从液氮罐中取出并复苏后,用含10%胎牛血清的MEM进行培养。待细胞贴壁生长至汇合度达80%左右时,用胰蛋白酶后进行常规细胞传代。

将MCF-7细胞随机分为6组:对照组、2-脱氧葡萄糖(2-deoxy-D-glucose, 2-DG)组(以10 mmol/L 2-DG干预MCF-7细胞)、1 μmol/L VD<sub>3</sub>组(1 μmol/L VD<sub>3</sub>干预细胞)、10 μmol/L VD<sub>3</sub>组(10 μmol/L VD<sub>3</sub>干预细胞)、2-DG+1 μmol/L VD<sub>3</sub>组(10 mmol/L 2-DG和1 μmol/L VD<sub>3</sub>干预细胞)和2-DG+10 μmol/L VD<sub>3</sub>组(10 mmol/L 2-DG和10 μmol/L VD<sub>3</sub>干预细胞)。

### 1.3 乳腺癌细胞糖酵解相关分子的生化检测

干预48 h后,弃上清培养液用于下列检测:(1)细胞葡萄糖摄取量检测,按说明书的方法准备和处理细胞后,加入2-DG,37 °C下干预20~40 min,洗涤细胞并溶解细胞,加入100 μL/孔,室温下干预30~120 min,在波长570/610 nm处检测光密度(D)值,最后计算 $D_{570}/D_{610}$ 的比值即细胞葡萄糖摄取量(mmol/L)。(2)ATP含量检测:根据说明书加入1 mmol/L标准液(30 μL)、底物液I(100 μL)、底物液

II(200 μL)、促进剂(30 μL)和双蒸水(30 μL)混匀,37 °C水浴30 min,加入沉淀剂(50 μL)后充分混匀,离心取上清液300 μL与显色液(500 μL)混匀,室温静置2 min。加入终止剂(500 μL)混匀,室温静置5 min,在636 nm处测各管D值。ATP含量计算公式:ATP含量(μmol/g)=(测定D值-对照D值)/(标准D值-空白D值)×标准品浓度(μmol/L)×样本测定值稀释倍数/待测样本蛋白质(g/L)。(3)乳酸检测:根据说明书加入蒸馏水(0.02 mL)、3 mmol/L标准液(0.02 mL)、待测样本(0.02 mL)、酶工作液(1 mL)和显色剂(0.2 mL)混匀,37 °C水浴10 min,加入终止剂(2 mL)混匀,检测530 nm波长处D值。乳酸含量计算公式:乳酸(mmol/g)=(测定D值-空白D值)/(标准D值-空白D值)×标准品浓度(3 mmol/L)×样本测定值稀释倍数/待测样本蛋白质(g/L)。

### 1.4 流式细胞术检测MCF-7细胞的凋亡水平

收集各组细胞,各取 $1 \times 10^6$ 个培养基重悬的细胞,离心弃上清,加入1 mL预冷PBS混匀离心弃上清。将细胞重悬于200 μL PBS,加入10 μL Annexin V-FITC和10 μL PI,轻轻混匀,4 °C避光处理30 min。加入300 μL PBS,随即进行流式检测,使用NovoExpress软件分析癌细胞的凋亡水平。

### 1.5 WB法检测MCF-7细胞凋亡相关分子的变化

提取各组细胞的总蛋白,BCA法进行蛋白定量后通过SDS-PAGE分离目的蛋白。湿转法将蛋白转移至PVDF膜,再用5%脱脂奶粉于4 °C封闭过夜。加入稀释后的I抗(稀释度分别为BAX:1:1 000; Bcl-2:1:1 000; Cyt c:1:1 000; PARP1:1:1 000; caspase9:1:2 000; caspase3:1:1 000; GAPDH:1:1 000),室温下处理1 h后PBST清洗3次。再加入经HRP标记过的二抗(羊抗兔IgG:1:10 000;羊抗鼠IgG:1:10 000),室温下处理1 h, PBST清洗3次后加入化学发光液,置于全自动化学发光分析仪中检测凋亡相关分子的变化。

### 1.6 统计学处理

以上各实验均独立重复3次。采用SPSS 22.0统计软件进行统计学分析,正态分布的计量据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间差异比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用SNK-q检验。以 $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

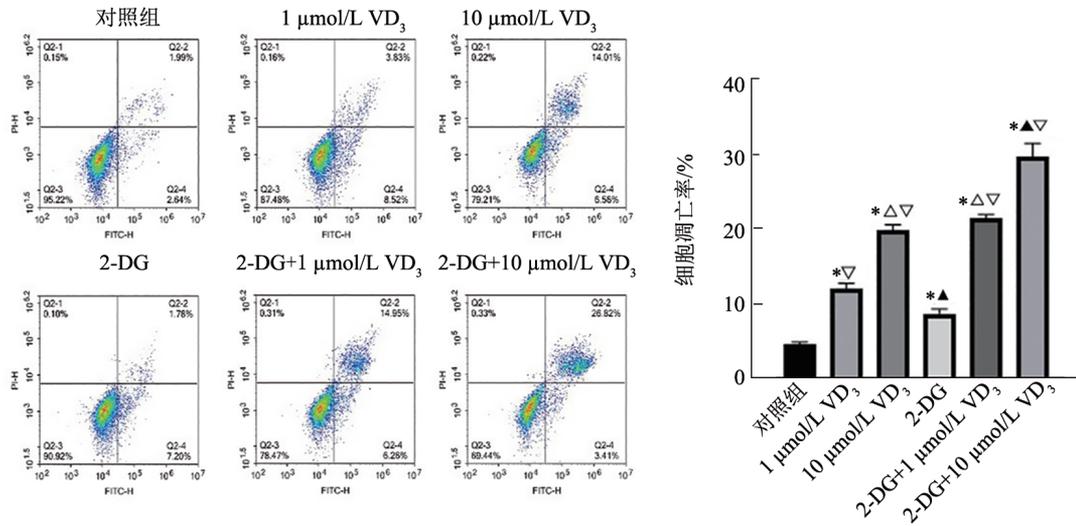
## 2 结果

### 2.1 VD<sub>3</sub>和2-DG均可明显诱导MCF-7细胞的凋亡

流式细胞术检测结果(图1)显示,与正常对照组和2-DG组比较,所有处理组MCF-7细胞凋亡率均显著增加(均 $P < 0.05$ ),且随着VD<sub>3</sub>浓度的升高,凋亡率

呈现出上升趋势。与同浓度  $VD_3$  处理组相比, 2-DG 和  $VD_3$  联合处理后, 凋亡率呈现出进一步上升趋势。与 2-DG 组比较, 2-DG 和  $VD_3$  联合处理后细胞凋亡率

更显著增加 ( $P < 0.05$ ), 且随着  $VD_3$  浓度的升高, 凋亡率呈现出上升趋势。结果表明,  $VD_3$  促进凋亡增加, 且浓度越高效果越明显。



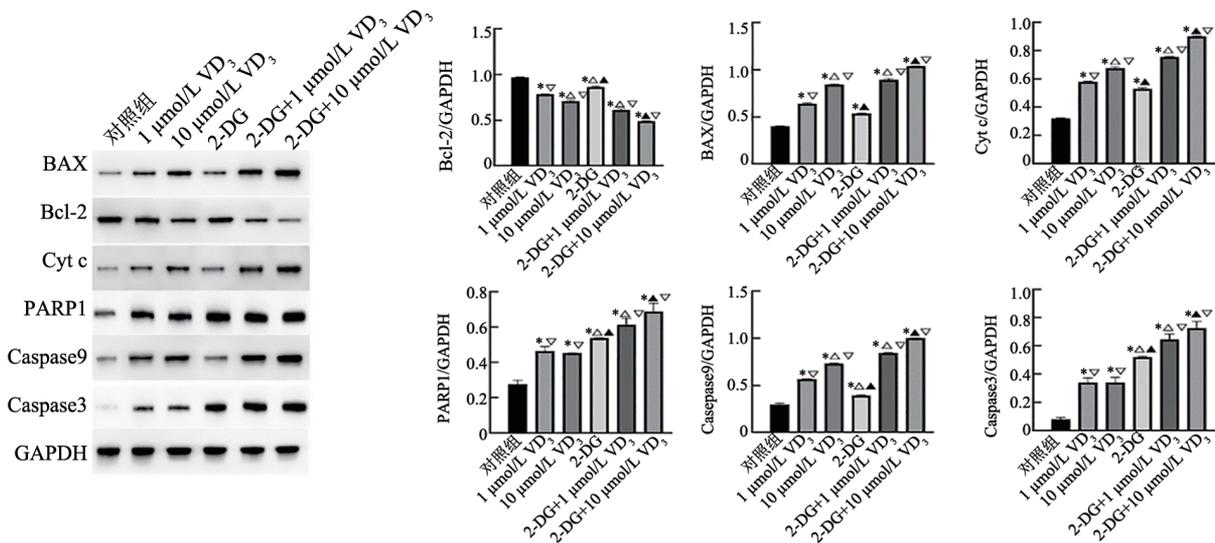
与对照组比较,  $*P < 0.05$ ; 与 1  $\mu\text{mol/L } VD_3$  组比较,  $^{\Delta}P < 0.05$ ; 与 10  $\mu\text{mol/L } VD_3$  组比较,  $^{\blacktriangle}P < 0.05$ ; 与 2-DG 组比较,  $^{\nabla}P < 0.05$ 。

图1  $VD_3$ 和2-DG对MCF-7细胞凋亡的影响

### 2.2 $VD_3$ 和2-DG对凋亡相关蛋白表达的影响

WB 法检测各组细胞凋亡相关蛋白表达结果 (图 2) 显示, 与对照组比较,  $VD_3$  或 (和) 2-DG 处理组的 Bcl-2 相对表达量显著降低 (均  $P < 0.05$ ), BAX、Cyt c、

PARP1、caspase9 和 caspase3 蛋白相对表达量显著升高 (均  $P < 0.05$ ), 且 10  $\mu\text{mol/L } VD_3$  的影响效果比 1  $\mu\text{mol/L } VD_3$  更显著 ( $P < 0.05$ )。



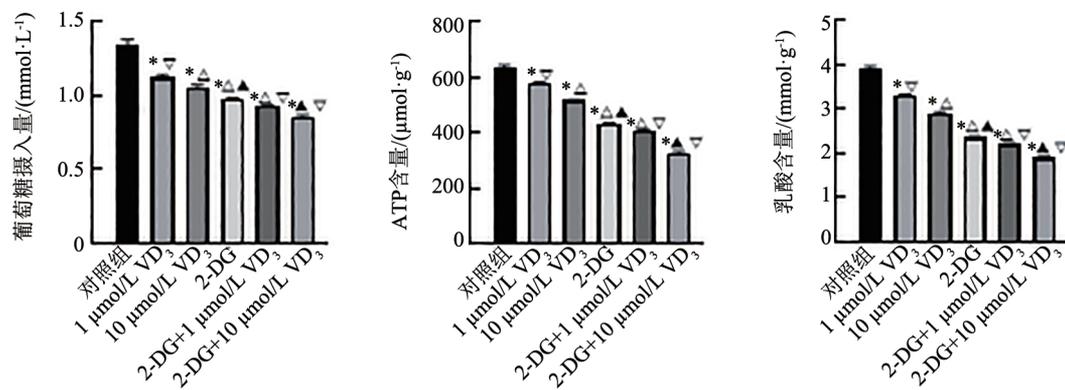
与对照组比较,  $*P < 0.05$ ; 与 1  $\mu\text{mol/L } VD_3$  组比较,  $^{\Delta}P < 0.05$ ; 与 10  $\mu\text{mol/L } VD_3$  组比较,  $^{\blacktriangle}P < 0.05$ ; 与 2-DG 组比较,  $^{\nabla}P < 0.05$ 。

图2 BAX、Bcl-2、Cyt c、PARP1、caspase9 及 caspase3 蛋白相对表达水平

### 2.3 $VD_3$ 和2-DG对MCF-7细胞糖酵解过程均有明显抑制作用

比较各组细胞的葡萄糖摄取量、ATP 含量和乳酸形成水平的结果如图 3 所示: 经过  $VD_3$  或 (和) 2-DG 干预过的细胞葡萄糖摄取、ATP 含量和乳酸水平均显

著下降 (均  $P < 0.05$ )。结果表明,  $VD_3$  和 2-DG 都对细胞糖酵解过程具有抑制作用, 而且与 1  $\mu\text{mol/L } VD_3$  组相比, 10  $\mu\text{mol/L } VD_3$  抑制效果显著加强 ( $P < 0.05$ );  $VD_3$  和 2-DG 联合作用于细胞, 对细胞糖酵解过程抑制作用更明显 ( $P < 0.05$ )。



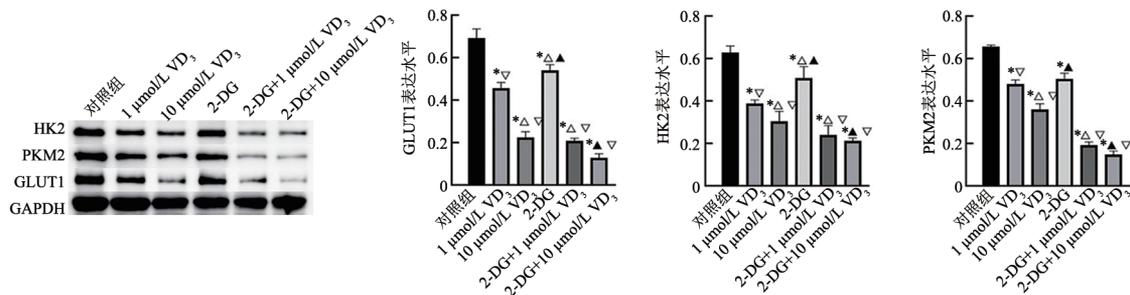
与对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 1  $\mu\text{mol/L}$  VD<sub>3</sub>组比较,  $\Delta P < 0.05$ ; 与 10  $\mu\text{mol/L}$  VD<sub>3</sub>组比较,  $\blacktriangle P < 0.05$ ; 与 2-DG组比较,  $\nabla P < 0.05$ 。

图3 VD<sub>3</sub>和2-DG对MCF-7细胞中葡萄糖摄取、ATP含量和乳酸水平影响

#### 2.4 VD<sub>3</sub>和2-DG对糖酵解相关酶的影响

比较各组细胞的糖酵解相关酶形成水平, 结果如图4所示: 经过VD<sub>3</sub>或(和)2-DG干预过的糖酵解相关酶表达水平均显著下降(均 $P < 0.05$ )。结果表明, VD<sub>3</sub>和2-DG都对细胞糖酵解酶具有抑制作用, 其

中葡萄糖转运体1(glucose transporter 1, GLUT-1)的水平, 10  $\mu\text{mol/L}$  VD<sub>3</sub>组比 1  $\mu\text{mol/L}$  VD<sub>3</sub>组下降得更多( $P < 0.05$ ); VD<sub>3</sub>和2-DG联合作用于细胞时M2-型丙酮酸激酶(M2-type pyruvate kinase, PKM2)的活性下降更低, 但它们对HK2没有影响。



与对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 1  $\mu\text{mol/L}$  VD<sub>3</sub>组比较,  $\Delta P < 0.05$ ; 与 10  $\mu\text{mol/L}$  VD<sub>3</sub>组比较,  $\blacktriangle P < 0.05$ ; 与 2-DG组比较,  $\nabla P < 0.05$ 。

图4 VD<sub>3</sub>和2-DG对MCF-7细胞中糖酵解相关酶表达水平的影响

### 3 讨论

VD<sub>3</sub>是维生素D<sub>3</sub>的活化形式, 由两次羟基化反应转化而来<sup>[9]</sup>。VD<sub>3</sub>对多种恶性肿瘤细胞具有抑制增殖、促进凋亡的作用, 可抑制肿瘤生长, 从而可作为抗癌剂<sup>[10]</sup>。研究<sup>[11]</sup>发现, 增加乳腺癌小鼠模型的VD<sub>3</sub>摄入量, 可抑制小鼠体内肿瘤的生长, 在膳食中补充VD<sub>3</sub>具有预防和治疗乳腺癌的作用。有研究<sup>[12]</sup>发现, VD<sub>3</sub>与其他因子共同作用于生长发育信号通路, 可沉默乳腺癌标志因子MUC1。乳腺癌细胞化疗时联合维生素D治疗, 能够明显促进对癌细胞生长和增殖的抑制, 促进细胞的凋亡, 增强化疗效果<sup>[13]</sup>。VD<sub>3</sub>对乳腺癌的治疗作用得到了广大学者的认可, 但其具体机制尚未十分清楚。

癌细胞在有氧条件下产生过量的乳酸, 称之为“有氧糖酵解”, 又称为Warburg效应, 而糖酵解是癌细胞代谢的重要途径<sup>[14-15]</sup>。肿瘤的发生依赖于细胞代谢的重新编程, 而糖酵解则被认为是癌细胞的一

种代谢重编程形式<sup>[16-17]</sup>。所以, 糖酵解过程与肿瘤的发生和发展有着密切的联系。抑制乳腺癌细胞的糖酵解过程, 可促进细胞凋亡, 从而对乳腺癌产生治疗效果<sup>[18]</sup>。本研究显示, VD<sub>3</sub>与糖酵解抑制剂2-DG同样能降低MCF-7细胞的葡萄糖摄取量、ATP含量和乳酸水平, 提示VD<sub>3</sub>可抑制乳腺癌细胞糖酵解过程。

线粒体途径是调控细胞凋亡的主要途径之一, 当凋亡信号作用于线粒体时, 线粒体膜电位发生下降<sup>[19]</sup>。本研究发现VD<sub>3</sub>干预细胞后, Bcl-2蛋白表达受到抑制, BAX蛋白表达量升高, Cyt c释放量增多, 下游caspase9和caspase3蛋白表达量升高, PARP1蛋白表达量升高。Bcl-2是位于线粒体上游的抗凋亡蛋白, 下调Bcl-2蛋白的表达, 可促进促凋亡蛋白BAX作用于线粒体膜, 从而导致线粒体膜通透性增加<sup>[19-20]</sup>。当线粒体通透性增加时, Cyt c从线粒体中得到释放, 而Cyt c的释放在线粒体调控细胞凋亡过程中起关键性作用, 可激活caspase家族发生级联反应,

进一步剪切底物(如 PARP1),则可促进细胞凋亡<sup>[21-22]</sup>。研究证实,VD<sub>3</sub>可以通过线粒体途径促进乳腺癌细胞凋亡的发生。

癌细胞具有较高的糖酵解速率,恶性细胞将糖酵解作为主要的能量来源,与此同时产生了大量的乳酸和丙酮酸被输出到细胞外基质中,有助于肿瘤微环境的酸化,促进肿瘤的发展和转移,并抑制免疫防御<sup>[23]</sup>。本研究结果中VD<sub>3</sub>显著降低了糖酵解相关蛋白 GLUT-1、PKM2、HK2 的表达,促进了细胞凋亡。因此抑制糖酵解过程似乎是有选择地杀死癌细胞的合理方法,为癌症治疗提供了新的视角。

综上所述,VD<sub>3</sub>可抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞的糖酵解过程,并通过线粒体中 Cyt 途径诱导细胞凋亡,从而发挥抗乳腺癌效果。本研究只是通过体外实验探讨了 VD<sub>3</sub>对乳腺癌 MCF-7 细胞的作用,还需体内研究进一步对其抗乳腺癌效应进行验证。

#### [参考文献]

- [1] YE D M, WANG H T, YU T. The application of radiomics in breast MRI: a review[J/OL]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 153303382091619[2023-05-05]. <https://doi.org/10.1177/1533033820916191>. DOI: 10.1177/1533033820916191.
- [2] 彭芳芳,沈坤炜.中西方女性乳腺密度与乳腺癌发病关系的研究进展[J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(4): 469-474. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2020.04.19.
- [3] LIU J J, ZHOU Y, LIU H Y, *et al.* Metabolic reprogramming enables the auxiliary diagnosis of breast cancer by automated breast volume scanner[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 939606[2023-05-05]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.939606>. DOI: 10.3389/fonc.2022.939606.
- [4] CHEUN J H, KIM H K, MOON H G, *et al.* Locoregional recurrence patterns in patients with different molecular subtypes of breast cancer[J]. *JAMA Surg*, 2023, 158(8): 841-852. DOI: 10.1001/jamasurg.2023.2150.
- [5] BASIT S. Vitamin D in health and disease: a literature review[J]. *Br J Biomed Sci*, 2013, 70(4): 161-172. DOI: 10.1080/09674845.2013.11669951.
- [6] THILL M, REICHERT K, WOESTE A, *et al.* Combined treatment of breast cancer cell lines with vitamin D and COX-2 inhibitors[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(2): 1189-1195.
- [7] YANG J, ZHU S L, LIN G X, *et al.* Vitamin D enhances omega-3 polyunsaturated fatty acids-induced apoptosis in breast cancer cells [J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(8): 890-897. DOI: 10.1002/cbin.10806.
- [8] ZHOU Y H, LIU X R, LAN J, *et al.* Circular RNA circRPPH1 promotes triple-negative breast cancer progression via the miR-556-5p/YAP1 axis[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(10): 6220-6234.
- [9] COLEMAN L A, MISHINA M, THOMPSON M, *et al.* Age, serum 25-hydroxyvitamin D and vitamin D receptor (VDR) expression and function in peripheral blood mononuclear cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24): 35512-35521. DOI: 10.18632/oncotarget.9398.
- [10] KRISHNAN A V, FELDMAN D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2011, 51: 311-336. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010510-100611.
- [11] SWAMI S, KRISHNAN A V, WANG J Y, *et al.* Dietary vitamin D<sub>3</sub> and 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (calcitriol) exhibit equivalent anticancer activity in mouse xenograft models of breast and prostate cancer[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(6): 2576-2587. DOI: 10.1210/en.2011-1600.
- [12] 李金娟,张耀广,李兴佳,等.基于 GEO 芯片评价乳品中胰岛素生长因子- I、维生素D<sub>3</sub>和雌二醇联合对乳腺癌标志因子效应的研究[J]. *中国乳品工业*, 2022, 50(1)8-13. DOI: 10.19827/j.issn1001-2230.2022.01.002
- [13] 陈怡,曹强,杨佳员,等. Omega-3 多不饱和脂肪酸和维生素 D 联合化疗对乳腺癌 MCF-7 细胞化疗增敏效果的作用[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2022, 29(9)1066-1069. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2022.09.11
- [14] WARBURG O. On the origin of cancer cells[J]. *Science*, 1956, 123(3191): 309-314. DOI: 10.1126/science.123.3191.309.
- [15] WALLACE D C. Mitochondria and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(10): 685-698. DOI: 10.1038/nrc3365.
- [16] PAVLOVA N, THOMPSON C. The emerging hallmarks of cancer metabolism[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 27-47. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.12.006.
- [17] 钱思嘉,尹骏,姚文兵,等.乳腺癌代谢重编程与微环境重塑的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2021, 52(2)156-163. DOI: 10.11665/j.issn.1000-5048.20210203
- [18] 李阳,张瑾.基于糖酵解途径的乳腺癌治疗研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2015(21): 1063-1066. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2015.21.674.
- [19] 林少泽,王聪仁.人参皂苷 Rb1 介导线粒体自噬途径对肝癌细胞凋亡的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(12): 1713-1717. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.12.009
- [20] 董雅洁,高维娟,钱涛,等. Bcl-2 抑制剂对黄芪注射液减轻缺氧缺糖/复氧复糖大鼠海马神经元凋亡的影响[J]. *中国比较医学杂志*, 2016, 26(11): 11-17. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2016.11.003.
- [21] 包艳红,王强,张文龙,等.沙棘熊果酸通过调节线粒体-细胞色素 c 抑制酒精性肝病大鼠模型肝细胞凋亡的作用分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(7): 1617-1626. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.07.016
- [22] 刘殿雷,龙景培,卜贺启,等.冬凌草甲素通过内质网应激诱导胰腺癌细胞凋亡的研究[J]. *中草药*, 2022, 53(15): 4773-4780. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.15.021.
- [23] FANG Q G, LIU H Y, ZHOU A Q, *et al.* Circ\_0046599 promotes the development of hepatocellular carcinoma by regulating the miR-1258/RPN2 network[J/OL]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 6849-6860[2023-05-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7414927/>. DOI: 10.2147/CMAR.S253510.

[收稿日期] 2023-06-29

[修回日期] 2023-08-07

[本文编辑] 黄静怡,沈志超