

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.07.006

· 基础研究 ·

京尼平对下咽癌 FaDu 细胞增殖及线粒体功能的影响

彭瑶^{1a}, 周颖^{1b}, 高宇^{1c}, 刘颖^{1a}, 徐傲枫², 张畅^{1b}, 张春晶^{1a}, 于海涛^{1d} (1. 齐齐哈尔医学院 a. 生物化学与分子生物学教研室; b. 附属第二医院 血液诊断室; c. 附属第三医院 I 期临床研究中心; d. 细胞生物学与遗传学教研室, 黑龙江 齐齐哈尔 161000; 2. 中国人民解放军战略支援部队特色医学中心 特勤诊疗四科, 北京 100020)

[摘要] **目的:** 探讨解偶联蛋白 2 (UCP2) 抑制剂京尼平 (GEN) 对人下咽癌 FaDu 细胞增殖及线粒体功能的影响。**方法:** 使用不同浓度的 GEN 作用于 FaDu 细胞 24 h, 实验分为 GEN 0 (对照)、50、100、200 和 400 $\mu\text{mol/L}$ 组。采用 CCK-8 法检测各组细胞增殖能力, DCFH-DA 探针及 JC-1 染色联合流式细胞术检测 GEN 对 FaDu 细胞活性氧 (ROS) 含量及线粒体膜电位的影响, 激光共聚焦显微镜观察 GEN 对 FaDu 细胞线粒体膜通透性转换孔的影响, 可见分光光度法检测细胞中乳酸的含量, WB 法检测细胞中 UCP2 蛋白的表达变化。**结果:** 与对照组相比, GEN 可显著抑制 FaDu 细胞的增殖活力 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)、细胞中 UCP2 蛋白的表达 ($P < 0.05$), 降低线粒体膜电位 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)、乳酸含量 ($P < 0.0001$), 改变细胞线粒体膜孔道通透性, 提高细胞中 ROS 水平 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论:** GEN 通过调节细胞中 UCP2 的表达水平进而影响细胞的氧化还原能力及线粒体功能, 从而发挥抑制人下咽癌 FaDu 细胞增殖并诱导细胞凋亡的作用。

[关键词] 下咽癌; 京尼平; 解偶联蛋白 2; FaDu 细胞; 增殖; 凋亡; 线粒体损伤

[中图分类号] R739.63; R730.52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)07-0681-06

Effects of genipin on the proliferation and mitochondrial function of hypopharyngeal carcinoma FaDu cells

PENG Yao^{1a}, ZHOU Ying^{1b}, GAO Yu^{1c}, LIU Ying^{1a}, XU Aofeng², ZHANG Chang^{1b}, ZHANG Chunjing^{1a}, YU Haitao^{1d} (1. a. Department of Biochemistry and Molecular Biology; b. Blood Diagnostic Laboratory, the Second Affiliated Hospital; c. Phase I Clinical Research Center, the Third Affiliated Hospital; d. Department of Cell Biology and Genetics, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161000, Heilongjiang, China; 2. Special Medical Service Department Section Four, Strategic Support Force Medical Center of PLA, Beijing 100020, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of UCP2 inhibitor genipin (GEN) on the proliferation and mitochondrial function of human hypopharyngeal carcinoma FaDu cells. **Methods:** FaDu cells were treated with different concentrations of GEN for 24 hours and divided into the GEN 0 $\mu\text{mol/L}$ (control) group, the 50 $\mu\text{mol/L}$ group, the 100 $\mu\text{mol/L}$ group, the 200 $\mu\text{mol/L}$ group and the 400 $\mu\text{mol/L}$ group. The CCK-8 method was employed to assess cell proliferation, and the DCFH-DA probe and JC-1 flow cytometry were utilized to measure the impact of GEN on reactive oxygen species (ROS) levels and mitochondrial membrane potential in FaDu cells. Laser confocal microscopy was utilized to observe the effect of GEN on the mitochondrial membrane permeability transition pore (MPTP) in FaDu cells. Spectrophotometry was employed to measure lactate levels in cells, and Western blot analysis was conducted to monitor changes in UCP2 protein expression. **Results:** In comparison with the control group, GEN significantly inhibited the proliferation activity of FaDu cells ($P < 0.05$, $P < 0.01$), reduced the expression of UCP2 protein in cells ($P < 0.05$), decreased the mitochondrial membrane potential ($P < 0.05$, $P < 0.01$) and lactate content ($P < 0.0001$), altered mitochondrial membrane permeability, and increased the levels of ROS in cells ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** GEN modulates the expression of UCP2 in cells, consequently altering their redox potential and mitochondrial function, thus inhibiting the viability and inducing apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma FaDu cells.

[Key words] hypopharyngeal carcinoma; genipin (GEN); uncoupling protein 2 (UCP2); FaDu cell; proliferation; apoptosis; mitochondrial damage

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(7): 681-686. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.07.006]

[基金项目] 齐齐哈尔市科技局科技计划联合引导项目 (No. LSFSG-2023031)

[作者简介] 彭瑶 (1991—), 女, 硕士, 助理研究员, 主要从事肿瘤基础与临床研究。E-mail: 864555482@qq.com

[通信作者] 于海涛, E-mail: yht422@126.com

头颈癌是全球范围内较常见和高发的恶性肿瘤之一,涉及器官包括口、鼻、咽、喉等部位,以鳞状细胞癌最为常见^[1-2]。下咽癌是一种恶性程度极高的鳞状细胞癌,占头颈癌的3%~5%,但其病死率高、预后差,晚期患者的五年生存率低于30%^[3]。因此,亟待寻找新的有效治疗下咽癌的药物。中药治疗下咽癌相对其他方法具有不良反应少的优点,栀子在临床上有1 600多年的应用历史,京尼平(genipin, GEN)是栀子果实的主要药用成分^[4],近年来其作为一种具有较好的抗炎、抗肿瘤、降糖等作用的新型生物交联剂及解偶联蛋白2(uncoupling protein 2, UCP2)特异性抑制剂被广泛关注^[5]。UCP2是唯一在各种器官(包括心、肺、肾、肝、脾和皮肤)组织中广泛表达的解偶联蛋白^[6]。研究^[7-12]表明,UCP2在人乳腺癌、皮肤癌、白血病、胶质瘤、肺癌和口腔癌中均呈高表达。目前,GEN对下咽癌FaDu细胞增殖及线粒体功能影响的机制尚未完全阐明。本研究通过体外细胞实验,观察UCP2抑制剂GEN对人下咽癌FaDu细胞增殖活力及线粒体功能的影响,旨在为UCP2能否成为头颈癌预防和/或治疗的潜在靶标提供理论和实验依据。

1 材料与方法

1.1 细胞及主要试剂

人下咽癌FaDu细胞购自中科院细胞典藏库。DMEM培养基购自Hyclone公司,胎牛血清购自Clark公司,0.25%胰酶购自Gibco公司,GEN(纯度>99%)、DCFH-DA探针购自Sigma公司,CCK-8试剂盒购自生工生物工程(上海)股份有限公司,线粒体膜电位检测试剂盒(JC-1)购自南京建成科技有限公司,乳酸含量检测试剂盒购自北京索来宝科技有限公司,活体细胞线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)试剂盒购自上海杰美基因科技有限公司,UCP2抗体(Santa Cruz鼠抗)、辣根过氧化物酶(HRP)标记山羊抗鼠IgG购自北京中杉金桥生物技术有限公司,ECL化学发光试剂盒购自碧云天生物技术有限公司。

1.2 细胞培养、GEN处理及分组

FaDu细胞培养于含有10%血清、1%青链霉素的DMEM培养基中,在37℃、5%CO₂条件下培养24 h后用不同浓度的GEN处理细胞,实验分为GEN 0、50、100、200、400 μmol/L组,0 μmol/L组为对照组。

1.3 CCK-8法检测GEN对FaDu细胞增殖能力的影响

将各组对数生长期FaDu细胞接种于96孔板(5×10³个/孔)中,各组设置3个复孔,培养24 h后,向每孔中加入10 μL CCK-8检测试剂,在培养箱中继续培养2 h后上酶标仪在波长450 nm处检测各孔细胞的光密

度(*D*)值,根据公式“细胞存活率=(细胞总数-死细胞数)/细胞总数×100%”计算细胞存活率。

1.4 DCFH-DA探针联合流式细胞术检测GEN对FaDu细胞中活性氧(ROS)水平的影响

将各组FaDu细胞接种于以6孔板(6×10⁵个/孔)中,每组设置2个复孔,培养24 h后收集细胞于离心管中,加入1 mL DCFH-DA(10 μmol/L)探针工作液,于培养箱中避光处理30 min,每10 min颠倒混匀1次,PBS清洗后,500 μL PBS重悬细胞后用流式细胞仪在488 nm激发波长、525 nm发射波长条件下检测细胞内ROS水平。

1.5 JC-1探针联合流式细胞术检测GEN对FaDu细胞线粒体膜电位的影响

将各组FaDu细胞接种于6孔板(6×10⁵个/孔)中,每组设置2个复孔,培养24 h后收集细胞,PBS清洗2次后加入500 μL JC-1染色工作液,37℃、5%CO₂染色20 min,染色后用配套缓冲液冲洗2次,流式细胞仪检测单聚体激发波长为488 nm、散发波长530 nm,检测多聚体激发波长为525 nm、散发波长为590 nm,检测细胞线粒体膜电位的变化。

1.6 激光共聚焦显微镜观察GEN对FaDu细胞MPTP的影响

将GEN 0、200、400 μmol/L组FaDu细胞以5×10⁵个/mL密度接种于激光共聚焦显微镜专用20 mm培养皿中,培养24 h后,将在37℃预热的500 μL清理液加入到细胞培养孔中,覆盖培养孔表面进行清洗;再加入500 μL预先混合好的染色工作液(染色液和中和液)到细胞培养孔中,覆盖培养孔表面,锡纸包裹培养板避光,在37℃细胞培养箱中反应20 min,弃染色工作液,加入500 μL清理液清洗2次;每孔继续加入500 μL清理液,在激光共聚焦显微镜下观察绿色荧光强度变化情况(激发波长488 nm,散发波长505 nm)。

1.7 可见分光光度法检测GEN对FaDu细胞乳酸含量的影响

将各组FaDu细胞接种于6孔板(5×10⁵个/孔)中,培养24 h后,消化并收集细胞,加入100 μL乳酸提取液一,冰浴超声波破碎细胞(功率300 w,超声3 s,间隔7 s,总时间为3 min);4℃下12 000×g离心10 min,取80 μL上清液,再加入150 μL乳酸提取液二,4℃下12 000×g离心10 min后取上清,可见分光光度计在波长570 nm处读取*D*值,按照乳酸含量试剂盒说明书分析乳酸含量。

1.8 WB法检测GEN对FaDu细胞UCP2蛋白表达的影响

收集各组细胞并裂解细胞,离心后取上清、考马

斯亮蓝法测定蛋白质浓度,按照 20 μg 上样量确定每孔上样体积,进行 12%SDS-PAGE 后将蛋白质条带转移至 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉溶液中封闭 2 h, TBST 洗膜后,置于 UCP2 (1:100 稀释)、GAPDH (1:2 500 稀释)一抗中 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜。次日, TBST 洗膜 3 次 (10 min/次),加入 HRP 标记山羊抗鼠 IgG (1:2 500 稀释)室温下反应 1 h, TBST 洗膜 3 次后, ECL 化学发光法曝光显影,使用 Image J 软件分析蛋白质条带的灰度值。

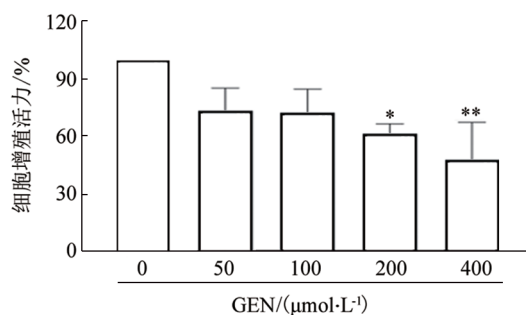
1.9 统计学处理

以上主要实验均独立重复 3 次。采用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 9.0 软件对数据进行统计分析。呈正态分布的计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间数据比较采用单因素方差分析,两组间数据比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GEN 可显著抑制 FaDu 细胞的增殖能力

CCK-8 法检测结果 (图 1) 显示,与对照 (0 $\mu\text{mol/L}$) 组相比, GEN 200、400 $\mu\text{mol/L}$ 组 FaDu 细胞增殖活力均显著降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 其半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 277.9 $\mu\text{mol/L}$ 。结果表明, GEN 可显著降低下咽癌 FaDu 细胞的增殖能力。



与对照 (0 $\mu\text{mol/L}$) 组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 1 不同浓度 GEN 对 FaDu 细胞增殖活力的影响

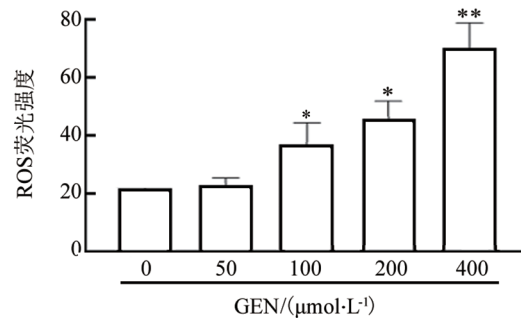
2.2 GEN 促进 FaDu 细胞产生 ROS

DCFH-DA 探针联合流式细胞术检测结果 (图 2) 显示,与对照组相比, GEN 50 $\mu\text{mol/L}$ 组 FaDu 细胞 ROS 含量无明显差异, GEN 100、200、400 $\mu\text{mol/L}$ 组 FaDu 细胞 ROS 含量均显著升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果表明, GEN 可促进 FaDu 细胞产生 ROS。

2.3 GEN 可降低 FaDu 细胞线粒体膜电位水平而促进细胞凋亡

JC-1 探针联合流式细胞术检测 FaDu 细胞线粒体膜电位,以观察 GEN 对 FaDu 细胞凋亡的影响,结果显示,与对照组相比, GEN 50、100、200 和 400 $\mu\text{mol/L}$

组 FaDu 细胞绿色荧光强度均显著增强 (19.05 ± 2.19 、 25.37 ± 3.54 、 38.61 ± 4.36 、 35.20 ± 5.58 vs 9.4 ± 1.43 , $P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果表明, GEN 可显著降低 FaDu 细胞线粒体膜电位水平,使凋亡细胞增多。



与对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 2 不同浓度 GEN 对 FaDu 细胞 ROS 含量的影响

2.4 GEN 可促进 FaDu 细胞 MPTP 开放

激光共聚焦显微镜下观察结果 (图 3) 显示,与对照组相比, GEN 200、400 $\mu\text{mol/L}$ 组 FaDu 细胞的绿色荧光强度均显著减弱 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果表明, GEN 可促进 FaDu 细胞 MPTP 开放,从而加速细胞凋亡。

2.5 GEN 可降低 FaDu 细胞内乳酸含量

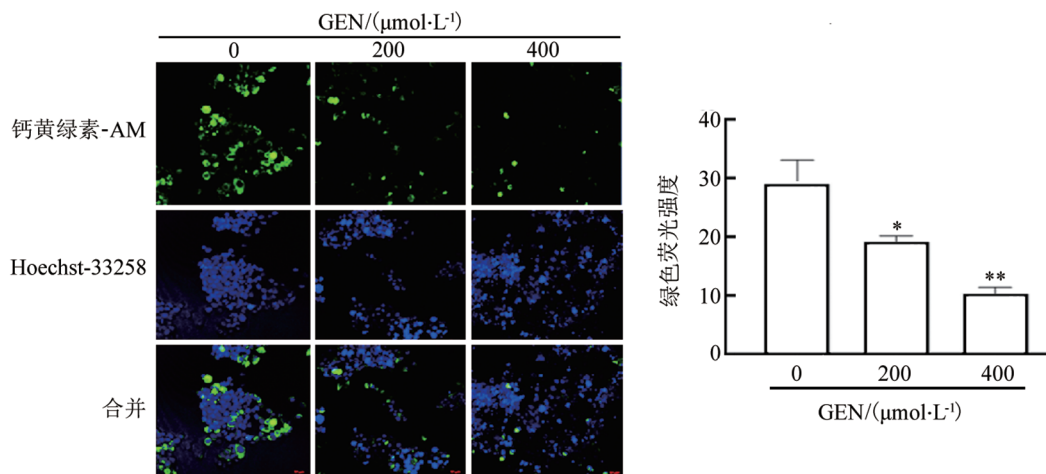
可见分光光度法联合乳酸检测试剂盒检测结果 (图 4) 显示,与对照组相比, GEN 50、100、200 和 400 $\mu\text{mol/L}$ 组 FaDu 细胞中乳酸含量均显著降低 (均 $P<0.000 1$)。结果表明, GEN 可显著降低 FaDu 细胞内乳酸含量。

2.6 GEN 抑制 FaDu 细胞 UCP2 蛋白的表达

WB 法检测结果 (图 5) 显示,与对照组相比, GEN 200、400 $\mu\text{mol/L}$ 组 FaDu 细胞中 UCP2 蛋白表达水平均显著降低 (均 $P<0.05$)。结果表明, GEN 抑制 FaDu 细胞 UCP2 蛋白的表达。

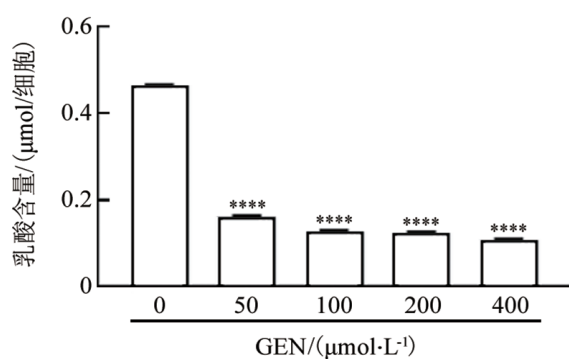
3 讨论

下咽癌为头颈癌中恶性程度高的一种,由于其在喉咽部,发病前期症状不显著,确诊时大多伴有转移。研究^[3]表明,放射治疗会造成患者口腔干燥和唾液黏稠,对患者的饮食及味觉造成一定的影响。饮食及吞咽困难对患者心理也造成了一定的影响。因此,产生的连锁反应就是放射治疗后患者体质量下降并需增加相应的营养支持治疗,进一步加重了患者的经济负担。为减轻患者因治疗带来的不良反应,寻找新的治疗靶点和策略成为下咽癌患者亟待解决的问题。UCP2 作为一种线粒体内膜负离子载



与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图3 不同GEN对FaDu细胞MPTP的影响($\times 100$)

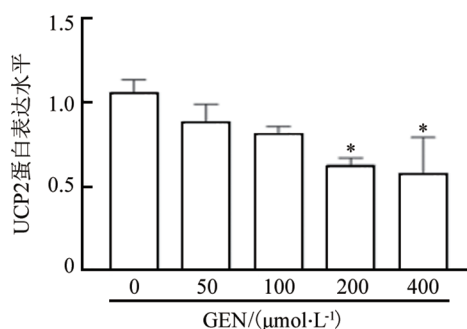
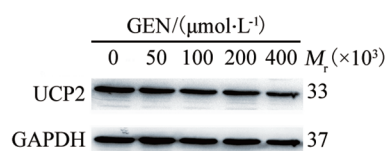


与对照组相比, **** $P < 0.0001$ 。

图4 不同浓度GEN对FaDu细胞中乳酸含量的影响

体,可通过降低线粒体膜电位使电子传递与ATP合成的偶联过程分离,导致ATP的数量相应减少,从而

影响ATP/ADP的比例,同时可作用于呼吸链影响ROS的产生,导致超氧自由基减少^[14],从而对细胞存活和增殖起到至关重要的作用。本课题组前期研究发现,UCP2在人头颈癌组织中呈高表达,干扰UCP2表达后可抑制FaDu细胞周期于G1/S期及细胞集落形成^[15]。GEN作为UCP2的特异性抑制剂,在头颈癌中的应用尚少见报道。使用不同剂量GEN处理FaDu细胞后,UCP2的表达水平显著下降,且UCP2的表达水平与GEN的处理剂量成负相关^[15]。本研究采用不同浓度的GEN处理FaDu细胞24h,观察相关指标的变化情况。CCK-8法检测结果发现,随着GEN药浓度升高,FaDu细胞的增殖逐渐受到抑制,中、高剂量组的抑制效果更为显著,IC₅₀=277.9 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。



与对照组相比, * $P < 0.05$ 。

图5 不同浓度GEN对FaDu细胞中UCP2表达的影响

线粒体作为有氧呼吸的主要场所,不仅可以为细胞提供能量,还可以在细胞氧化应激、细胞信号转导和细胞凋亡中发挥重要作用^[16]。氧化应激代表了自由基和其他反应性代谢物过量产生的生化状态,这些代谢物会导致有害的生物效应。UCP2的一个

主要功能是减少线粒体自由基的产生并防止氧化损伤。ROS的水平与细胞增殖及凋亡密切相关,高水平的ROS可使DNA发生致命突变,同时高水平的ROS和抗氧化体系失衡可以加速细胞损伤及凋亡的进程^[17-19]。本实验结果证实,GEN可对FaDu细胞

ROS 含量起到正向调控的作用,表明 GEN 可通过下调细胞中 UCP2 的表达提高细胞 ROS 含量从而造成线粒体缺陷,导致癌细胞凋亡。线粒体内 ROS 平衡的紊乱必然影响线粒体功能,与 ATP 的合成相比,ROS 对细胞膜电位、膜孔道通透性的影响更加敏感,这些变化最终导致细胞凋亡^[20-22]。本实验从线粒体膜电位、线粒体膜孔道通透性两个方面对 GEN 抑制 FaDu 细胞线粒体功能进行进一步验证。首先,流式细胞术检测线粒体膜电位,结果显示随药物浓度的增高,凋亡细胞比例逐渐增多,提示 GEN 作用下 FaDu 细胞 UCP2 发生解耦联反应,导致线粒体膜电位降低,促使细胞凋亡;激光共聚焦显微镜观察线粒体膜孔道通透性显示,随 GEN 浓度的升高,钙黄绿素比值降低,膜孔道开放。实验结果提示,GEN 可通过影响 FaDu 细胞中 UCP2 使线粒体发生超极化,增加 ROS 含量、线粒体膜孔道开放及线粒体膜电位降低,最终导致细胞凋亡^[23-24]。

大量研究^[25-27]证实,即使在有氧条件下,肿瘤细胞通过无氧氧化消耗葡萄糖的量显著多于有氧氧化,这种瓦伯格效应(Warburg effect)对肿瘤生长、转移及对抗药能力方面都有重要的影响。糖酵解途径不仅能快速为肿瘤细胞增殖提供大量的能量,同时,其终产物乳酸堆积形成的酸性微环境也为肿瘤生长提供了良好的环境。肿瘤细胞中高表达的 UCP2 可通过促进瓦伯格效应,进而影响氧化应激和癌细胞的代谢重编程,从而使肿瘤细胞获得生存优势,使其可能成为癌症诊治的潜在靶点而被学者关注。本实验通过检测细胞中乳酸含量,探讨了 GEN 抑制 UCP2 表达后对 FaDu 细胞能量供给产生的影响。实验结果表明,药物浓度与乳酸含量之间存在负调控反应,随着 GEN 浓度升高, FaDu 细胞的乳酸生成量降低。UCP2 作为线粒体内膜上负责质子转运的重要蛋白质,可将呼吸链中的 ATP 解耦联,对细胞能量代谢起到了重要的作用,据此推测,作为 UCP2 的特异性抑制剂,GEN 可通过抑制 FaDu 细胞中 UCP2 表达来减少乳酸的生成,继而对肿瘤细胞糖酵解产生一定的破坏,最终达到抑制肿瘤细胞增殖的目的。

综上所述,GEN 作为 UCP2 抑制剂,可通过调节细胞中 UCP2 水平进而影响细胞的氧化还原能力及线粒体功能,从而发挥抑制人下咽癌 FaDu 细胞增殖并诱导细胞线粒体损伤的作用,但是更详细的分子机制还需深入研究。未来课题组将进一步研究 UCP2 在肿瘤发生发展中的作用及其机制,以确定 UCP2 作为一种抗肿瘤靶点的可行性及其抑制剂 GEN 药物等的潜在药理应用。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] 张晗, 甘桂芳. IL-22/IL-22RA1 通路在口腔鳞状细胞癌恶性进展中的作用及其机制[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(1): 19-26. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2024.01.003.
- [3] GILL A, GIVI B, MOORE M G. AHNS Series-Do you know your guidelines?: Assessment and management of malnutrition in patients with head and neck cancer: Review of the NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines) [J]. *Head Neck*, 2019,41(3): 577-583. DOI: 10.1002/hed.24866.
- [4] WEI M B, WU Y L, LIU H, *et al.* Genipin induces autophagy and suppresses cell growth of oral squamous cell carcinoma via PI3K/AKT/MTOR pathway[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 395-405[2024-01-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6996293/>. DOI: 10.2147/DDDT.S222694.
- [5] CHO Y S. Genipin, an inhibitor of UCP2 as a promising new anticancer agent: a review of the literature[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5637[2024-01-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35628447/>. DOI: 10.3390/ijms23105637.
- [6] SREEDHAR A, ZHAO Y F. Uncoupling protein 2 and metabolic diseases[J]. *Mitochondrion*, 2017, 34: 135-140. DOI: 10.1016/j.mito.2017.03.005.
- [7] YU X, SHI M M, WU Q, *et al.* Identification of UCP1 and UCP2 as potential prognostic markers in breast cancer: a study based on immunohistochemical analysis and bioinformatics[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 891731[2024-01-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9300932/>. DOI: 10.3389/fcell.2022.891731.
- [8] SREEDHAR A, LEFORT J, PETRUSKA P, *et al.* UCP2 upregulation promotes PLC γ -1 signaling during skin cell transformation[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(10): 2290-2300. DOI: 10.1002/mc.22684.
- [9] SANCERNI T, RENOULT O, LUBY A, *et al.* UCP2 silencing restrains leukemia cell proliferation through glutamine metabolic remodeling [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 960226[2024-01-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36275699/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.960226.
- [10] VALLEJO F A, VANNI S, GRAHAM R M. UCP2 as a potential biomarker for adjunctive metabolic therapies in tumor management [J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 640720[2024-01-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33763373/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.640720.
- [11] 杨谦, 张军, 马玉泉, 等. 京尼平对肺癌 H1975 细胞增殖和转移的抑制作用及 SIRT1/NF- κ B 信号通路的影响[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(10): 977-981. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.10.002.
- [12] JOHNSON D E, BURTNESS B, LEEMANS C R, *et al.* Head and neck squamous cell carcinoma[J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6: 92 [2024-01-26]. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>. DOI: 10.1038/s41572-020-00224-3.
- [13] NELKE K H, PAWLAK W, GERBER H, *et al.* Head and neck cancer patients' quality of life[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2014, 23(6): 1019-1027. DOI: 10.17219/acem/37361.
- [14] HASS D T, BARNSTABLE C J. Uncoupling proteins in the mitochondrial defense against oxidative stress[J/OL]. *Prog Retin*

- Eye Res, 2021, 83: 100941[2024-01-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33422637/>. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.100941.
- [15] 刘颖, 李秋妍, 彭瑶, 等. 下调解耦联蛋白2表达抑制Fadu细胞增殖[J]. 解剖学报, 2019, 50(3): 297-303. DOI: 10.16098/j.issn.0529-1356.2019.03.006.
- [16] MAILLOUX R J, HARPER M E. Uncoupling proteins and the control of mitochondrial reactive oxygen species production[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(6): 1106-1115. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.022.
- [17] YANG H L, CHIU L W, LIN Y A, *et al.* *In vitro* and *in vivo* anti-tumor activity of Coenzyme Q0 against TWIST1-overexpressing HNSCC cells: ROS-mediated inhibition of EMT/metastasis and autophagy/apoptosis induction[J/OL]. Toxicol Appl Pharmacol, 2023, 465: 116453[2024-01-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36914119/>. DOI: 10.1016/j.taap.2023.116453.
- [18] SAHOO B M, BANIK B K, BORAH P, *et al.* Reactive oxygen species (ROS): key components in cancer therapies[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2022, 22(2): 215-222. DOI: 10.2174/1871520621666210608095512.
- [19] ROY K, WU Y Z, MEITZLER J L, *et al.* NADPH oxidases and cancer[J]. Clin Sci, 2015, 128(12): 863-875. DOI: 10.1042/CS20140542.
- [20] SAVIC D, STEINBICHLER T B, INGRUBER J, *et al.* Erk1/2-dependent HNSCC cell susceptibility to erastin-induced ferroptosis [J/OL]. Cells, 2023, 12: 336[2024-01-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9856753/>. DOI: 10.3390/cells12020336.
- [21] PRASAD S, YADAV VR, RAVINDRAN J, *et al.* Retraction: ROS and CHOP are critical for dibenzylideneacetone to sensitize tumor cells to TRAIL through induction of death receptors and downregulation of cell survival proteins[J/OL]. Cancer Res, 2018, 78(17): 5185[2024-01-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30181309/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-2370.
- [22] AVERBECK D, RODRIGUEZ-LAFRASSE C. Role of mitochondria in radiation responses: epigenetic, metabolic, and signaling impacts [J/OL]. Int J Mol Sci, 2021, 22(20): 11047[2024-01-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34681703/>. DOI: 10.3390/ijms222011047.
- [23] HIMA S, SREEJA S. Regulatory role of estrogen-induced reactive oxygen species in the modulatory function of UCP 2 in papillary thyroid cancer cells[J]. IUBMB Life, 2015, 67(11): 837-846. DOI: 10.1002/iub.1440.
- [24] ZONG W X, RABINOWITZ J D, WHITE E. Mitochondria and cancer[J]. Mol Cell, 2016, 61(5): 667-676. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.02.011.
- [25] XIE J S, WU H, DAI C Y, *et al.* Beyond Warburg effect—dual metabolic nature of cancer cells[J/OL]. Sci Rep, 2014, 4: 4927 [2024-01-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24820099/>. DOI: 10.1038/srep04927.
- [26] SPENCER N Y, STANTON R C. The Warburg effect, lactate, and nearly a century of trying to cure cancer[J]. Semin Nephrol, 2019, 39(4): 380-393. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2019.04.007.
- [27] VAUPEL P, MULTHOFF G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding[J]. J Physiol, 2021, 599(6): 1745-1757. DOI: 10.1113/JP278810.

[收稿日期] 2024-01-28

[修回日期] 2024-05-22

[本文编辑] 党瑞山