

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.03.004

· 基础研究 ·

阿曼托双黄酮通过 JAK2-STAT3 通路影响甲状腺癌 SW579 细胞的增殖和凋亡

马涛¹, 王红梅², 赵婷¹, 黄凌燕³, 王瑞肖³(1. 宁夏医科大学总医院 肿瘤外三科, 宁夏 银川 750004; 2. 东南大学药学院 药理学系, 江苏 南京 210000; 3. 宁夏医科大学总医院 病理科, 宁夏 银川 750004)

[摘要] **目的:** 探讨阿曼托双黄酮(AF)对甲状腺癌 SW579 细胞中 JAK2-STAT3 通路活化及其细胞增殖和凋亡的影响。**方法:** 用 0、50、100、150、200 $\mu\text{mol/L}$ 的 AF 处理 SW579 细胞 24、48、72 h, 采用 CCK-8 和 Celigo 计数、FCM、WB 及 qPCR 法检测 AF 对 SW579 细胞的增殖、凋亡、JAK2-STAT3 通路活化及其下游调控基因 c-Myc、Bcl2、survivin 的 mRNA 及蛋白表达水平的影响。**结果:** AF 处理后, SW579 细胞增殖能力显著下降($P < 0.05$)且呈浓度依赖性, 细胞凋亡呈浓度依赖性增多($P < 0.05$), 细胞中 JAK2-STAT3 通路的活化受到显著抑制($P < 0.05$), 其下游基因 c-Myc、Bcl2、survivin 的 mRNA 及蛋白表达均明显下降(均 $P < 0.05$)。**结论:** AF 可通过抑制 SW579 细胞中 JAK2-STAT3 通路活化及其下游基因的表达而抑制 SW579 细胞的增殖并促进其凋亡, 有望成为治疗甲状腺癌的有效药物。

[关键词] 阿曼托双黄酮; 甲状腺癌; SW579 细胞; JAK2-STAT3; 凋亡; 增殖

[中图分类号] R736.1; R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)03-0211-06

Amentoflavone induces apoptosis and suppresses proliferation of thyroid carcinoma SW579 cells by inhibiting the activation of JAK2-STAT3 pathway

MA Tao¹, WANG Hongmei², ZHAO Ting¹, HUANG Lingyan³, WANG Ruixiao³(1. Third Department of Surgical Oncology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China; 2. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Southeast University, Nanjing 210000, Jiangsu, China; 3. Department of Pathology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Amentoflavone (AF) on the JAK2-STAT3 pathway activation, apoptosis, and proliferation of thyroid carcinoma SW579 cells. **Methods:** SW579 cells were treated with AF at different concentrations (0, 50, 100, 150, and 200 $\mu\text{mol/L}$) for 24 h, 48 h, and 72 h, respectively. Then, the effects of AF on the proliferation and apoptosis of SW579 cells were detected by CCK-8 and Celigo cell count and FCM, respectively; and the effects of AF on the JAK2-STAT3 pathway activation and the mRNA and protein expression of its downstream genes c-Myc, Bcl2 and Survivin in SW579 cells were detected by qPCR and Western blotting. **Results:** After the treatment with AF, the proliferation of SW579 cells was suppressed significantly while the apoptosis was promoted significantly, which were all in a dose-dependent manner (both $P < 0.05$). The activation of JAK2-STAT3 pathway was significantly inhibited ($P < 0.05$), and the mRNA and protein expression of the downstream genes c-Myc, Bcl2, and survivin in SW579 cells was significantly decreased (all $P < 0.05$) after the treatment with AF. **Conclusion:** AF may contribute to apoptosis induction and proliferation suppression of thyroid carcinoma SW579 cells via inhibiting the activation of JAK2-STAT3 pathway and its downstream gene expression. AF has the potential to serve as a novel therapeutic approach for the management of thyroid carcinoma.

[Key words] amentoflavone; thyroid carcinoma; SW579 cell; JAK2-STAT3; apoptosis; proliferation

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(3): 211-216. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.03.004]

近年来甲状腺癌的发病率迅速上升, 已逐渐成为全身各系统最常见的肿瘤之一^[1]。鳞状细胞癌是其中恶性程度极高的类型, 进展极为迅猛, 对放疗化疗等疗效较差, 预后亦极差, 严重危害患者生命^[2]。研究^[3-5]表明, 异常激活的 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)-信号转导子和转录激活子 3 (signal transducer

and activator of transcription 3, STAT3) 通路在甲状腺

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 81602327)

[作者简介] 马涛(1982—), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事甲状腺和乳腺肿瘤基础和临床的研究

[通信作者] 马涛, E-mail: 1127172068@qq.com

癌发生发展中起着重要作用,是其临床诊治的潜在靶点之一^[6-8]。阿曼托双黄酮(amentoflavone, AF)是一种来源于卷柏的多酚类天然化合物,新近报道^[9-11]其可作为JAK2-STAT3通路的抑制剂对恶性黑色素瘤、胶质瘤、结肠癌等发挥抗癌作用。然而,AF能否通过抑制JAK2-STAT3通路的激活及其下游基因的表达而发挥抗甲状腺癌的作用,目前鲜有相关报道。本课题以人甲状腺鳞状细胞癌细胞SW579为对象,研究AF对其增殖、凋亡的影响,以期为甲状腺癌的临床治疗提供新的实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验所用试剂

人甲状腺鳞状细胞癌SW579细胞购自中国科学院上海细胞资源中心。RPMI 1640培养液、胰蛋白酶购自美国Gibco公司,胎牛血清购自美国HyClone公司。AF(分析纯)购自美国Sigma公司,兔抗人JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3、c-Myc、Bcl2、survivin、 β -actin单克隆抗体及HRP标记的山羊抗兔二抗均购自美国CST公司,WB相关试剂(盒)购自南京凯基生物科技发展有限公司,发光液购自美国Advansta公司,CCK-8试剂盒购自北京全式金生物技术有限公司,Annexin V/PI试剂盒购自南京凯基生物科技发展有限公司,qPCR试剂盒购自Promega公司,引物由上海吉凯基因技术公司合成,引物序列见表1。

表1 引物序列

基因名称	引物序列(3'-5')
survivin	F: GGCCCAGTGTTCCTTCTGCTT R: GCAACCGGACGAATGCTTT
Bcl2	F: GCCTTCTTTGAGTTCGGTGGG R: TGCCGGTTCAGGTAAGTCAATC
c-Myc	F: TGGACTTCGGTGCTTACCTG R: GGAGGCT.ATTCTGCCCATTT
β -actin	F: CACTGTGTTGGCGTACAGGT R: TCATCACCATTGGCAATGAG

1.2 细胞培养与AF处理

将SW579细胞置于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中,在37℃、5% CO₂及饱和湿度的恒温培养箱进行培养。AF处理:在培养基中依次加入浓度为0、50、100、150和200 μ mol/L的AF,分别记为0、50、100、150和200 μ mol/L组,常规培养至实验设计的时间后收集细胞进行下一步实验。

1.3 CCK-8法和Celigo计数法检测AF对SW579细胞增殖的影响

CCK-8法:收集生长状态良好的SW579细胞接种于24孔板(1×10^5 个/孔),置于5% CO₂、37℃的恒温箱中培养24 h。AF处理同1.2,分别处理24、48、72 h后,每孔加入100 μ L的CCK-8液,继续在培养箱中培养1 h,用酶标仪测定450 nm处光密度(D)值,以D值代表细胞的增殖活力。

Celigo计数法:收集生长状态良好的SW579细胞接种于96孔板(1×10^3 个/孔),置于5% CO₂、37℃的恒温箱中培养24 h。AF处理同1.2,分别干预24、48、72 h后进行Celigo读数板扫描和细胞计数,统计得出绿色荧光的细胞数量。

1.4 FCM检测AF处理对SW579细胞凋亡的影响

收集生长状态良好的SW579细胞接种于6孔板(1×10^6 个/孔)中,置于5% CO₂、37℃的恒温箱中培养24 h。AF处理同1.2,处理24 h后,用不含EDTA的胰酶消化收集细胞,用PBS洗涤细胞2次,2 000 \times g常温下离心2 min,弃上清,加入500 μ L结合缓冲液悬浮细胞,加入5 μ L Annexin V混匀后,再加入5 μ L的PI混匀,室温避光处理15 min,最后进行FCM检测。

1.5 WB法检测AF处理对SW579细胞中JAK2-STAT3通路及下游基因表达的影响

收集生长状态良好的SW579细胞接种于6孔板(1×10^6 个/孔),置于5% CO₂、37℃的恒温箱中培养24 h。AF处理同1.2,处理24 h后,每孔加入细胞裂解液500 μ L冰浴裂解15 min,14 000 \times g 4℃离心15 min,取上清液。按蛋白质测定试剂盒(BCA法)说明书测定蛋白质浓度,蛋白质经SDS-PAGE分离后电转移至PVDF膜,用封闭液温室下处理2 h,加入一抗JAK2(1:5 000)、p-JAK2(1:5 000)、STAT3(1:5 000)、p-STAT3(1:2 500)、c-Myc(1:5 000)、Bcl2(1:5 000)、survivin(1:3 000)、 β -actin(1:5 000)4℃处理过夜。TBST清洗后,加入HRP标记的山羊抗兔二抗(1:5 000)室温下处理2 h,TBST清洗,用ECL曝光、显色,通过ImageJ软件分析蛋白质条带的灰度值。

1.6 qPCR法检测AF处理对SW579细胞中JAK2-STAT3通路相关基因表达的影响

收集生长状态良好的SW579细胞,接种于6孔板,每孔接种 1×10^6 个,置于5% CO₂、37℃的恒温箱中培养24 h。AF处理同1.2,处理24 h后收集细胞、PBS洗涤3次,按照TRIzol试剂盒操作手册提取细胞总RNA,应用GoScript™ Reverse Transcription System进行反转录和qPCR扩增。qPCR反应条件:95℃ 30 s,95℃ 30 s、60℃ 30 s、72℃ 30 s,共35个循环。以 β -actin为内参基因,用2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算目的基因的相对表达量。每组实验均重复5次。

1.7 统计学处理

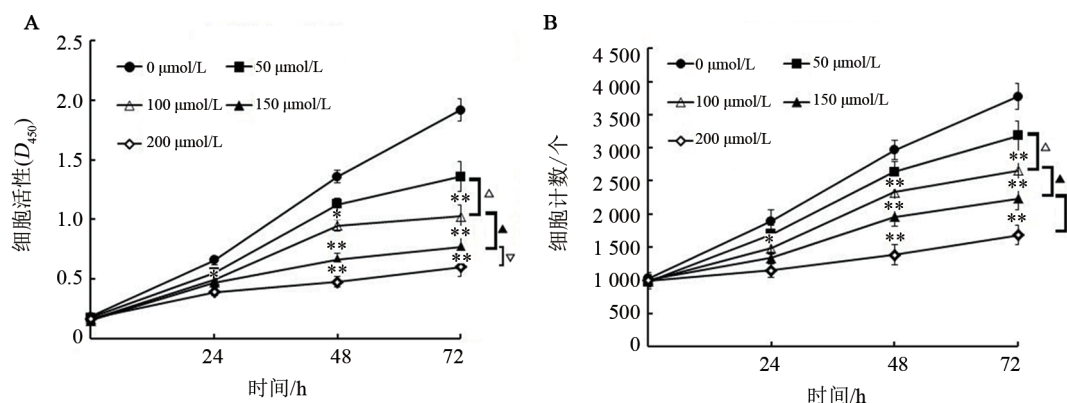
除 1.6 实验外, 其余实验均独立重复 3 次。采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 AF 能明显抑制 SW579 细胞的增殖能力

CCK 法结果(图 1A)显示, 用不同浓度的 AF 处理

SW579 细胞 24 h 后, 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组比较, 100 $\mu\text{mol/L}$ 组的 SW579 细胞的增殖活性显著下降 ($P < 0.05$), 其他组无显著变化; 48 和 72 h 时, 100、150、200 $\mu\text{mol/L}$ 组的 SW579 细胞的增殖活性均显著下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组比较, 50 $\mu\text{mol/L}$ 组在检测的 3 个时间点的 SW579 细胞增殖活性均无显著变化。Celigo 计数法检测显示了同样的结果(图 1B)。结果表明, AF 能够显著抑制 SW579 细胞的增殖能力, 且呈现明显的浓度依赖性。



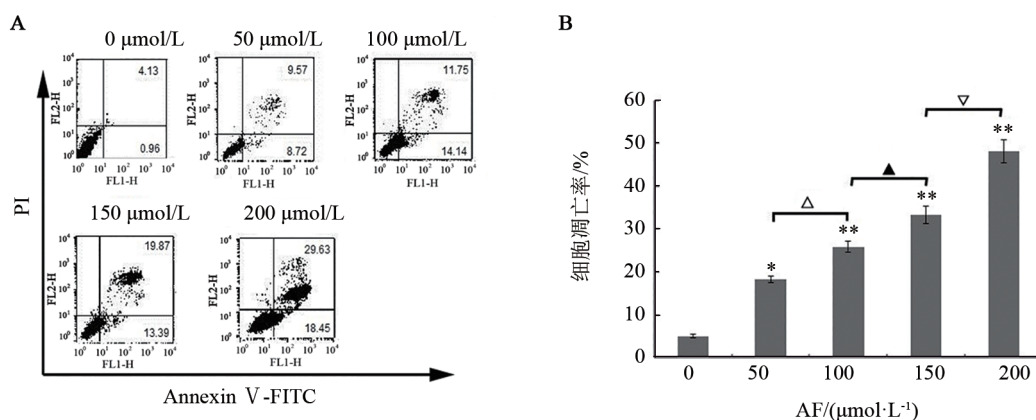
与对应时间点的 0 $\mu\text{mol/L}$ 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 50 $\mu\text{mol/L}$ 组比较, $\Delta P < 0.05$;
与 100 $\mu\text{mol/L}$ 组比较, $\blacktriangle P < 0.05$; 与 150 $\mu\text{mol/L}$ 组比较, $\nabla P < 0.05$

图 1 CCK 法(A)和 Celigo 算法(B)显示不同浓度 AF 对 SW579 细胞增殖活性的影响

2.2 AF 促进 SW579 细胞凋亡

FCM 检测结果(图 2)显示, 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组比较, AF 处理 24 h 后, 50 $\mu\text{mol/L}$ 组 SW579 细胞凋亡率明

显升高 ($P < 0.05$), 且呈现出明显的浓度依赖性。实验结果表明, AF 能够浓度依赖性促进 SW579 细胞凋亡。



与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 50 $\mu\text{mol/L}$ 组比较, $\Delta P < 0.05$;
与 100 $\mu\text{mol/L}$ 组比较, $\blacktriangle P < 0.05$; 与 150 $\mu\text{mol/L}$ 组比较, $\nabla P < 0.05$

A: FCM 检测结果; B: 5 次独立实验检测数据统计结果

图 2 不同浓度 AF 对 SW579 细胞凋亡的影响

2.3 AF 抑制 SW579 细胞中 JAK2-STAT3 通路活化及其相关基因 c-Myc、Bcl2 和 survivin 的表达

WB 法结果(图 3A)显示, AF 处理 24 h 后, 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组比较, 100、150、200 $\mu\text{mol/L}$ 组 SW579 细胞

中的 p-JAK2、STAT3、p-STAT3 的表达水平显著降低 (均 $P < 0.05$), 且随浓度增大其差异更为明显 ($P < 0.01$), 表明 AF 能够有效抑制 JAK2-STAT3 信号通路活化。qPCR (图 3B) 和 WB (图 3C) 法检测结果显示, AF 处理 24 h 后, 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组比较, 100 $\mu\text{mol/L}$ 组 SW579

细胞中 JAK2-STAT3 通路调控的下游基因 c-Myc、Bcl2 和 survivin 的 mRNA 及蛋白质的表达水平均显著降低 ($P < 0.01$)。实验结果表明, AF 能抑制 JAK2-STAT3 通路活化及其下游基因 c-Myc、Bcl2 和 survivin 的表达。

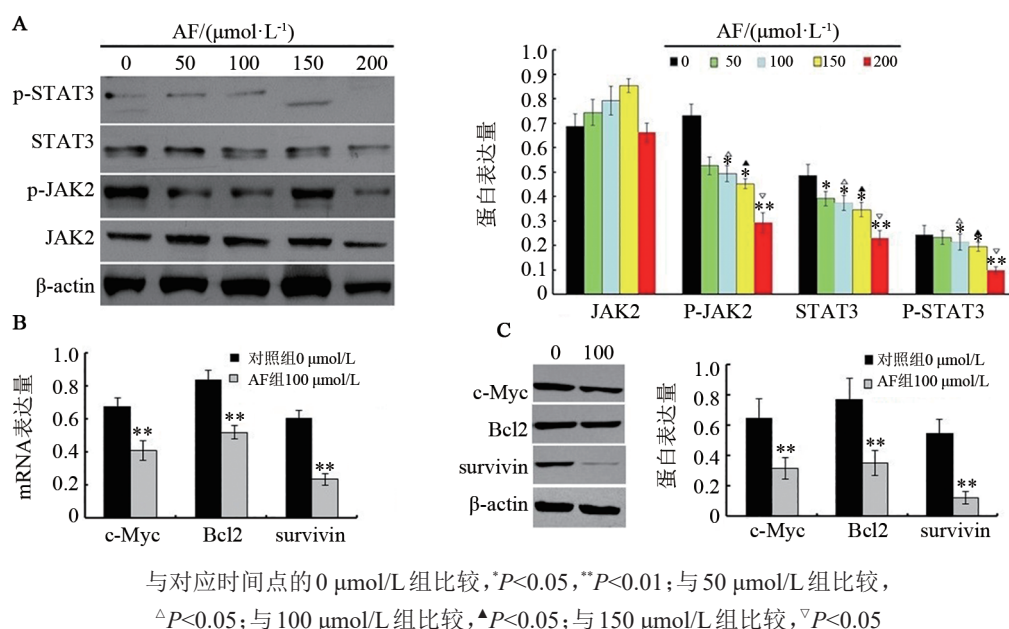


图3 AF对SW579细胞中JAK2-STAT3通路活化(A)及其相关基因c-Myc、Bcl2和survivin mRNA(B)和其蛋白质(C)表达的影响

3 讨论

流行病学研究发现,近年来中国甲状腺癌的发病率呈明显上升趋势,尤其在沿海城市,甲状腺癌以年均4%的增幅迅速上升,是增长速度最快的恶性肿瘤之一,目前甲状腺癌已占中国民众全身各种肿瘤总数的1.2%~2.3%^[1]。甲状腺癌的组织学类型多样,常见类型有分化型甲状腺癌,间变性甲状腺癌和甲状腺髓样癌,罕见类型还包括鳞状细胞癌、巨细胞癌、透明细胞癌等。其中甲状腺鳞状细胞癌是恶性程度极高的甲状腺癌,约占后者的1%,其进展迅速,多数患者就诊时已达晚期,对放化疗等传统治疗效果差,预后极差,严重危害患者的健康^[2]。因此,寻找新的治疗药物和治疗靶点始终是临床亟待解决的问题之一。近年来人们逐渐认识到,传统中医药及天然化合物或可为甲状腺鳞状细胞癌治疗(辅助治疗)带来新的希望。

AF是一类从卷柏科植物中提纯出来的天然黄酮类化合物,因其分布广泛并在植物抗菌防病中发挥重要作用而备受关注^[12]。传统医药中,卷柏被广泛应用于多种疾病的治疗^[13];现代研究已证明,AF具有抗炎、抗氧化、抗病毒、抗肿瘤、抑制心血管疾病等多种药理活性^[14-18]。研究^[19-20]表明:(1)受益于AF的细胞

毒性及DNA损伤修复作用,AF对人卵巢癌和宫颈癌具有显著的抗癌作用;(2)AF可通过影响微管动力、迟滞细胞分裂等作用显著抑制肺腺癌、胶质瘤、乳腺癌、胃癌等细胞的增殖^[21-24];(3)AF可通过诱发肿瘤细胞中的自噬依赖性铁死亡而抑制人脑胶质瘤细胞增殖并诱导其凋亡,从而成为胶质瘤治疗的候选药物^[25]。然而,关于AF能否对抗甲状腺癌目前尚鲜有报道。本研究结果证实,AF能够显著抑制SW579增殖并促进其凋亡,且该作用与AF浓度密切相关,表明AF能够有效抑制人甲状腺鳞状细胞癌细胞的增殖,从而为AF治疗甲状腺癌提供了初步的实验数据。

在肿瘤发生发展中,JAK2-STAT3通路是发挥重要调控作用的细胞信号转导通路之一。研究^[26-29]证实,在甲状腺癌、乳腺癌、肺癌、淋巴瘤、胶质瘤等多种恶性肿瘤中,IL-6等Gp130家族的细胞因子与特异性受体识别结合后穿膜转入细胞,激活JAK2,使其705位酪氨酸残基磷酸化而进一步募集和激活STAT3,并使其形成二聚体后转位到核内,结合到基因启动子区域的特异DNA反应元件上,从而启动下游c-Myc、Bcl2、survivin等基因转录,促进肿瘤细胞增殖并抑制其凋亡,最终导致肿瘤发展。

新近报道^[9-11]证实,AF可作为JAK2-STAT3的抑

制剂对恶性黑色素瘤、胶质瘤、结肠癌等发挥抗癌作用。本研究表明,AF 处理能使 SW579 细胞的磷酸化活化蛋白 p-JAK2、p-STAT3 的表达水平降低,且浓度越大降低越显著,这表明 AF 能够有效抑制 JAK2-STAT3 信号通路活化;而 JAK2-STAT3 通路受阻可使其下游调控的 c-Myc、Bcl2、survivin 等基因转录和翻译下调,从而显著促进肿瘤细胞凋亡,抑制其增殖。因此,应用 AF 阻断 JAK2-STAT3 信号通路,有望成为人甲状腺鳞状细胞癌治疗或辅助治疗的新方法。

[参考文献]

- [1] 李伟伟, 周金意, 董建梅, 等. 2015 年江苏省甲状腺癌流行现状及 2006—2015 年趋势分析[J]. 实用肿瘤学杂志, 2021, 35(1): 1-6. DOI: 10.11904/j.issn.1002-3070.2021.01.001.
- [2] YASUMATSU R, SATO M, UCHI R, *et al.* The treatment and outcome analysis of primary squamous cell carcinoma of the thyroid [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2018, 45(3): 553-557. DOI: 10.1016/j.anl.2017.07.009.
- [3] NOTARANGELO T, SISINNI L, TRINO S, *et al.* IL6/STAT3 axis mediates resistance to BRAF inhibitors in thyroid carcinoma cells [J/OL]. *Cancer Lett*, 2018, 433: 147-155[2022-11-10]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383518304464>. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.06.038.
- [4] 王胜楠, 梁书斌, 尚红霞, 等. STAT3 蛋白与甲状腺癌关系的 Meta 分析[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(1): 20-26. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2020.01.006.
- [5] WANG H, ZHANG Z D, YAN Z, *et al.* CKS1B promotes cell proliferation and invasion by activating STAT3/PD-L1 and phosphorylation of Akt signaling in papillary thyroid carcinoma [J/OL]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(1): e23565[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32960462/>. DOI: 10.1002/jcla.23565.
- [6] YUE C H, ONER M, CHIU C Y, *et al.* RET regulates human medullary thyroid cancer cell proliferation through CDK5 and STAT3 activation[J/OL]. *Biomolecules*, 2021, 11(6): 860[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34207842/>. DOI: 10.3390/biom11060860.
- [7] KOLENDA T, GUGLAS K, KOPCZYŃSKA M, *et al.* Good or not good: role of miR-18a in cancer biology[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2020, 25(5): 808-819. DOI: 10.1016/j.rpor.2020.07.006.
- [8] PAN X M, HE X Y, YANG Y L, *et al.* MiR-630 inhibits papillary thyroid carcinoma cell growth, metastasis, and epithelial-mesenchymal transition by suppressing JAK2-STAT3 signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(6): 2453-2460. DOI: 10.26355/eurrev_201903_17392.
- [9] WU K J, HUANG J M, ZHONG H J, *et al.* A natural product-like JAK2-STAT3 inhibitor induces apoptosis of malignant melanoma cells[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0177123[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28570563/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0177123.
- [10] 刘雅琦, 顾金海, 孟锐, 等. 神经胶质瘤细胞与人脑微血管内皮细胞之间 STAT3 信号的交互作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(4): 432-437. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.04.004.
- [11] 杨雨, 徐文娟, 彭康, 等. 穗花杉双黄酮通过影响 caspase-3 和 β -catenin 表达诱导结肠癌细胞 SW480 凋亡[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(7): 1035-1038. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2014.07.24.
- [12] LIU B, YU S. Retraction notice to “Amentoflavone suppresses hepatocellular carcinoma by repressing hexokinase 2 expression through inhibiting JAK2-STAT3 signaling” [Biomed Pharmacother. 107 (2018) 243-253][J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110635. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.07.177.
- [12] HWANG J H, CHOI H, WOO E R, *et al.* Antibacterial effect of amentoflavone and its synergistic effect with antibiotics[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2013, 23(7): 953-958. DOI: 10.4014/jmb.1302.02045.
- [13] BAILLY C. The traditional and modern uses of *Selaginella tamariscina* (P.Beauv.) Spring, in medicine and cosmetic: applications and bioactive ingredients[J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 280: 114444[2022-11-10]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874121006735>. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114444.
- [14] RONG S K, YANG C R, WANG F, *et al.* Amentoflavone exerts anti-neuroinflammatory effects by inhibiting TLR4/MyD88/NF- κ B and activating Nrf2/HO-1 pathway in lipopolysaccharide-induced BV2 microglia[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022: 5184721[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36523959/>. DOI: 10.1155/2022/5184721.
- [15] XIONG X F, TANG N, LAI X D, *et al.* Insights into amentoflavone: a natural multifunctional biflavonoid[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 768708[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35002708/>. DOI: 10.3389/fphar.2021.768708.
- [16] SAKTHIVEL K M, GURUVAYOORAPPAN C. Amentoflavone inhibits iNOS, COX-2 expression and modulates cytokine profile, NF- κ B signal transduction pathways in rats with ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17(3): 907-916. DOI: 10.1016/j.intimp.2013.09.022.
- [17] LI W W, LI D, QIN Y, *et al.* Cardioprotective effects of Amentoflavone by suppression of apoptosis and inflammation on an *in vitro* and *vivo* model of myocardial ischemia-reperfusion injury[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101: 108296[2022-11-10]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567576921009322>. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108296.
- [18] ISHOLA I O, CHATURVEDI J P, RAI S, *et al.* Evaluation of amentoflavone isolated from *Cnestis ferruginea* Vahl ex DC (Connaraceae) on production of inflammatory mediators in LPS stimulated rat astrocytoma cell line (C6) and THP-1 cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 146(2): 440-448. DOI: 10.1016/j.jep.2012.12.015.
- [19] LIU H G, YUE Q F, HE S H. Amentoflavone suppresses tumor growth in ovarian cancer by modulating Skp2[J/OL]. *Life Sci*, 2017, 189: 96-105[2022-11-10]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320517304769>. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.09.026.
- [20] ZHANG J L, LI A G, SUN H J, *et al.* Amentoflavone triggers cell cycle G2/M arrest by interfering with microtubule dynamics and inducing DNA damage in SKOV3 cells[J/OL]. *Oncol Lett*, 2020, 20(5): 168[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32934735/>. DOI: 10.3892/ol.2020.12031.
- [21] CHEN W T, CHEN C H, SU H T, *et al.* Amentoflavone induces cell-cycle arrest, apoptosis, and invasion inhibition in non-small cell lung cancer cells[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(3): 1357-1364. DOI:

- 10.21873/anticancer.14893.
- [22] YEN T H, HSIEH C L, LIU T T, *et al.* Amentoflavone induces apoptosis and inhibits NF- κ B-modulated anti-apoptotic signaling in glioblastoma cells[J]. *In Vivo*, 2018, 32(2): 279-285. DOI: 10.21873/invivo.11235.
- [23] QIU S, ZHOU Y M, KIM J T, *et al.* Amentoflavone inhibits tumor necrosis factor- α -induced migration and invasion through AKT/mTOR/S6k1/hedgehog signaling in human breast cancer[J]. *Food Funct*, 2021, 12(20): 10196-10209. DOI: 10.1039/D1FO01085A.
- [24] MANNA S, SAMAL P, BASAK R, *et al.* Amentoflavone and methyl hesperidin, novel lead molecules targeting epitranscriptomic modulator in acute myeloid leukemia: in silico drug screening and molecular dynamics simulation approach[J/OL]. *J Mol Model*, 2023, 29(1): 9[2022-11-10]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00894-022-05407-1>. DOI: 10.1007/s00894-022-05407-1.
- [25] CHEN Y, LI N, WANG H J, *et al.* Amentoflavone suppresses cell proliferation and induces cell death through triggering autophagy-dependent ferroptosis in human glioma[J/OL]. *Life Sci*, 2020, 247: 117425[2022-11-10]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320520301727>. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117425.
- [26] KONG D G, LI A P, LIU Y, *et al.* SIX1 activates STAT3 signaling to promote the proliferation of thyroid carcinoma *via* EYA1[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1450[2022-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31921695/>. DOI: 10.3389/fonc.2019.01450.
- [27] WU J, LI Y T, TIAN X T, *et al.* STAT3 signaling statuses determine the fate of resveratrol-treated anaplastic thyroid cancer cells[J]. *Cancer Biomark*, 2020, 27(4): 461-469. DOI: 10.3233/CBM-191010.
- [28] AGASHE R P, LIPPMAN S M, KURZROCK R. JAK: not just another kinase[J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21(12): 1757-1764. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-22-0323.
- [29] SAJJADI-DOKHT M, AHMAD MERZA MOHAMAD T, SULAIMAN RAHMAN H, *et al.* MicroRNAs and JAK/STAT3 signaling: a new promising therapeutic axis in blood cancers[J]. *Genes Dis*, 2022, 9(4): 849-867. DOI: 10.1016/j.gendis.2021.10.009.
- [收稿日期] 2022-12-15 [修回日期] 2023-02-11
[本文编辑] 向正华, 沈志超