

柚皮苷通过 PI3K/Akt/mTOR 通路调控宫颈癌细胞活力、侵袭和迁移

李明霞, 汪 玲, 刘秀玲*, 李金锋

驻马店市中心医院, 河南 驻马店 463000

摘 要: 目的 研究柚皮苷对人宫颈癌 HeLa 细胞活力、迁移、侵袭、凋亡和磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号的影响及作用机制。方法 取对数生长期的 HeLa 细胞, 设置对照组和柚皮苷低、中、高剂量组, 药物作用 24 h 后, 细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) 法检测细胞活力, 流式细胞术检测细胞凋亡, Transwell 实验检测细胞迁移、侵袭, Western blotting 法检测 PI3K、磷酸化 PI3K (phosphorylated PI3K, p-PI3K)、Akt、磷酸化 Akt (phosphorylated Akt, p-Akt)、mTOR、磷酸化 mTOR (phosphorylated mTOR, p-mTOR) 的表达, 以及添加 PI3K 激活剂胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 后对柚皮苷作用的影响。构建荷瘤小鼠模型, 检测柚皮苷对肿瘤生长的影响。结果 与对照组比较, 柚皮苷可显著抑制 HeLa 细胞的活力 ($P < 0.05$ 、 0.001), 促进细胞凋亡 ($P < 0.05$ 、 0.001), 细胞的迁移、侵袭能力也显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.001), 且具有剂量相关性; 柚皮苷能够显著降低 PI3K、Akt、mTOR 磷酸化蛋白表达水平 ($P < 0.01$ 、 0.001), 而 PI3K 激活剂 IGF-1 可显著逆转柚皮苷对 PI3K、Akt、mTOR 磷酸化蛋白表达水平的影响 ($P < 0.001$)。柚皮苷能够显著抑制体内肿瘤的生长 ($P < 0.05$ 、 0.01)。结论 柚皮苷以剂量相关的方式通过 PI3K/Akt/mTOR 调控宫颈癌细胞活力、迁移和侵袭, 促进细胞凋亡。

关键词: 柚皮苷; 宫颈癌; PI3K/Akt/mTOR 通路; 迁移; 侵袭; 凋亡

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)06-2017-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.06.015

Naringin regulates vitality, invasion and migration of cervical cancer cells through PI3K/Akt/mTOR pathway

LI Mingxia, WANG Ling, LIU Xiuling, LI Jinfeng

Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

Abstract: Objective To study the effects of naringin on the viability, migration, invasion, apoptosis and expression of phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/ protein kinase B (Akt)/ mammalian target of rapamycin (mTOR) signal of human cervical cancer HeLa cells and its mechanism. **Methods** Cervical cancer HeLa cells at logarithmic growth stage were selected, and control group, low-, medium- and high-concentration naringin group were set up. After 24 h of drug intervention, cell viability was detected by cell counting kit-8 (CCK-8) method, cell apoptosis was detected by flow cytometry, cell migration and invasion were detected by Transwell assay. Western blotting assay was used to detect the expression of PI3K, phosphorylated PI3K (p-PI3K), Akt, phosphorylated Akt (p-Akt), mTOR, phosphorylated mTOR (p-mTOR), and the effect of addition of PI3K activator insulin-like growth factor 1 (IGF-1) on naringin action. A tumor-bearing mice model was established *in vivo* to detect the effect of naringin on tumor growth. **Results** Compared with the blank control group, naringenin could inhibit the activity of HeLa cells ($P < 0.05$, 0.001), promote apoptosis ($P < 0.05$, 0.001), and significantly reduce the migration and invasion ability of HELA cells in a dose-dependent manner ($P < 0.05$, 0.001). Naringenin could reduce the phosphorylation levels of PI3K, Akt and mTOR ($P < 0.01$, 0.001). IGF-1 could significantly reverse the phosphorylation of PI3K, Akt and mTOR by naringin ($P < 0.001$). The treatment with naringin significantly inhibited the growth of tumors *in vivo* ($P < 0.05$, 0.01). **Conclusion** Naringin can regulate the viability, invasion and migration of cervical cancer cells through PI3K/Akt/mTOR in a dose-dependent manner, and promote cell apoptosis.

Key words: naringin; cervical cancer; PI3K/Akt/mTOR pathway; migration; invasion; apoptosis

收稿日期: 2024-10-09

作者简介: 李明霞, 硕士, 主治医师, 研究方向为妇科肿瘤。E-mail: 15938095115@163.com

*通信作者: 刘秀玲, 硕士, 副主任医师, 研究方向为妇科肿瘤。E-mail: ly1830822@163.com

宫颈癌是全球女性癌症死亡的主要原因之一，尤其在低收入和中等收入国家，其发病率和死亡率相对较高^[1-2]。据报道，每年有超过 50 万新发病例和近 30 万死亡病例^[3]，宫颈癌作为女性健康的重大威胁，一直是全球医疗研究的重点。因此，寻求合适药物探寻宫颈癌发生机制对疾病的预防、治疗具有重要意义。

柚皮苷是一种天然的二氢类黄酮，主要存在于芸香科植物果实的果皮和果肉中，具有多种药理特性，包括抗氧化、抗炎、降血糖、调血脂和胃肠道保护等。尤其在抗结直肠癌、胃癌、卵巢癌等癌症中具有显著疗效^[4]。柚皮苷的抗肿瘤机制主要是以多靶点、多途径和多层次的方式通过调节相关的失调信号级联反应来阻断肿瘤细胞周期、抑制肿瘤细胞增殖、调节自噬、逆转耐药性、增强化疗药物的敏感性，以及抗炎、减少化疗不良反应、激活和增强免疫力，从而阻止肿瘤发生和进展^[5]。柚皮苷作为一种有潜力的天然抗肿瘤化合物，具有广阔的开发利用前景。但柚皮苷对宫颈癌的具体作用机制有待进一步明确。

磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶标 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是细胞中重要的信号通路之一^[6]。PI3K/Akt/mTOR 是通过多种细胞刺激激活的关键激酶，在肿瘤发生、进展和治疗反应方面起着至关重要的作用，其失调可以增强细胞生长、增殖和存活^[7]。靶向 PI3K/Akt/mTOR 通路的药物或其他靶向药物联合使用可抑制肿瘤发展^[8]，在宫颈癌中，多种中药单体被证实可通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路影响自噬进而影响宫颈癌的生长^[9-10]。因此，明确柚皮苷在对宫颈癌细胞中 PI3K-Akt-mTOR 通路的影响，可为宫颈癌的临床治疗提供新思路。

1 材料

1.1 细胞株与动物

人宫颈癌 HeLa 细胞 (批号 CL-0101) 购自武汉普诺赛生命科技有限公司；雌性 Balb/c 裸鼠，4 周龄，体质量 20 g，购自斯贝福 (北京) 生物技术有限公司，生产许可证号 SCXK (京) 2024-0001。本研究动物实验经驻马店市中心医院动物伦理委员会批准 (批准号 20-0436)。

1.2 药品与试剂

柚皮苷 (批号 HY-N0153)、胰岛素样生长因子-1

(insulin-like growth factor-1, IGF-1, 批号 HY-P7018)、顺铂 (批号 HY-17394) 购自美国 MCE 公司；细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) (批号 C0037) 购自上海碧云天生物技术有限公司；Transwell 细胞小室 (批号 3450) 购自于康宁 (上海) 有限公司；BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (批号 A55860)、流式细胞凋亡试剂盒 (批号 BMS500FI-20) 购自美国赛默飞世尔科技公司；Trizol 裂解液 (批号 9108)、反转录试剂盒 (批号 RR036A) 及 RT-PCR 试剂盒 (批号 RR014A) 购自宝日医生物技术有限公司；PI3K (批号 ab191606)、p-PI3K (批号 ab278545)、Akt (批号 ab179463)、p-Akt (批号 ab38449)、mTOR (批号 ab134903)、p-mTOR (批号 ab109268)、 β -actin (批号 ab8227) 抗体及山羊抗小鼠二抗 (批号 ab6708) 购自美国 Abcam 公司；人宫颈癌细胞 HeLa 细胞培养血清 (批号 C6330C) 购自上海碧云天生物技术有限公司；DMEM 培养基 (批号 11965)、磷酸盐缓冲液 (P1020) 购自北京索莱宝有限公司；结晶紫染液 (批号 C0121)、PVDF 膜 (批号 FFP39)、脱脂奶粉 (批号 P0216)、电泳胶 (批号 P0535S)、电泳液 (P0014B)、Western 快速转膜液 (批号 P0572)、4%多聚甲醛固定液 (批号 P0099) 购自上海碧云天生物技术有限公司；蛋白 marker (批号 20347ES72) 购自翌圣生物科技有限公司。

1.3 仪器

Multiskan SkyHigh 型全波长酶标仪 (美国赛默飞世尔科技公司)；Mini-PROTEAN® Tetra 型电泳槽 (美国伯乐生命医学产品公司)；高速台式冷冻离心机 (湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)。

2 方法

2.1 细胞培养

HeLa 细胞于 DMEM (含有 10%胎牛血清、1%青霉素和 1%链霉素) 培养液、5% CO₂、37 °C 培养。

2.2 CCK-8 测定细胞活力

取对数生长期的 HeLa 细胞，按 5×10^3 个/孔密度接种于 96 孔板，将细胞分为对照组和柚皮苷低、中、高剂量 (10、15、30 μ mol/mL) 组及顺铂 (0.8 mg/L) 组，用不含血清的 DMEM 处理 12 h 后，各给药组加入相应药物，对照组加入 DMEM 培养液，每组 6 个复孔，孵育 48 h 后，每孔加入 10 μ L CCK-8 溶液，于 37 °C、5% CO₂ 孵育 1 h 后，通过酶标仪测量 450 nm 处的吸光度 (A) 值，计算细胞活力。

$$\text{细胞活力} = (A_{\text{实验}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

2.3 Transwell 实验检测细胞迁移、侵袭

取对数生长期的 HeLa 细胞，按 2×10^5 个/孔密度接种于 6 孔板，细胞分组同“2.2”项，待细胞生长 6 h 后，各给药组加入相应药物，对照组加入 DMEM 培养液，继续培养 24 h，收集细胞并将各组细胞密度调整为 5×10^5 个/mL，使用 Transwell 小室进行迁移、侵袭能力检测。在上室中加入 Matrigel 基质胶（迁移实验时无基质胶），培养 24 h，弃去培养液 PBS 洗涤后，4%多聚甲醛固定液固定 30 min，结晶紫染色后显微镜观察，并拍照保存结果图片，使用 Image-J 软件进行计数，计算迁移率、侵袭率。

迁移率 = 下室细胞数/总细胞数

侵袭率 = 穿透细胞数/初始接种细胞数

2.4 流式细胞术检测凋亡

细胞分组同“2.2”项，收集 HeLa 细胞，接种于 6 孔板，每组 5×10^5 个。使用预冷的 PBS 缓冲液洗涤细胞 2 次，离心去除上清液。将洗涤后的细胞用适量的 PBS 缓冲液重新悬浮，并加入 5 μ L AnnexinV-FITC 荧光标记试剂，吹打混匀。加入 PI 染色剂，吹打混匀。将标记好的细胞悬液在室温下避光孵育 15 min，孵育结束后，立即使用流式细胞仪对细胞进行凋亡检测，每组样本均需在 30 min 内完成检测。

2.5 Western blotting 检测相关蛋白表达

收集各组细胞，提取总蛋白，计算含量，蛋白样品经 10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳，转至 PVDF 膜，封闭 2 h，TBST 清洗 3 次，每次 10 min，分别加入 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、mTOR、p-mTOR 及 β -actin（1:1 000、1:1 000、1:2 500、1:1 000、1:2 500、1:1 000、1:5 000）一抗，4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。TBST 清洗后加入二抗（1:5 000），

室温孵育 1 h。TBST 清洗后，使用凝胶成像仪成像，Image-J 软件分析蛋白相对表达。

2.6 Western blotting 检测 PI3K 激活剂 IGF-1 干预后蛋白表达

将细胞分为对照组、柚皮苷（30 μ mol/mL）组、IGF-1（200 ng/mL）组、IGF-1（200 ng/mL）+柚皮苷（30 μ mol/mL）组，Western blotting 检测 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、mTOR、p-mTOR 蛋白表达。

2.7 动物分组及给药处理

将小鼠随机分对照组、柚皮苷（2 mg/kg）和顺铂（2 mg/kg）组，每组 5 只。将对数生长期的 HeLa 细胞悬液（ 1×10^7 个/mL）用 0.2 mL PBS 稀释后，sc 于裸鼠背部右侧。待肿瘤体积在达到 100 mm³，连续给药 4 周，1 次/d。每天监测小鼠的一般情况，每 7 天测量 1 次肿瘤大小。4 周后，用异氟醚麻醉小鼠，剖取肿瘤组织，测量肿瘤质量、体积。

2.8 统计学分析

采用 GraphPad Prism 9.0 软件分析实验数据并作图，数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 *t* 检验，多组间比较采用方差分析。

3 结果

3.1 对宫颈癌 HeLa 细胞活力的影响

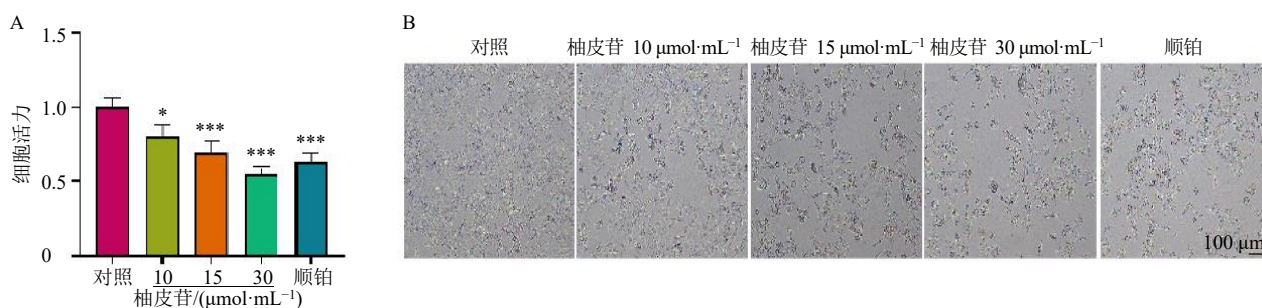
如图 1 所示，与对照组比较，不同剂量的柚皮苷处理 HeLa 细胞后，细胞活力显著降低（ $P < 0.05$ 、0.001），且呈剂量相关性。

3.2 对宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的影响

如图 2 所示，与对照组比较，不同剂量的柚皮苷可显著升高 HeLa 细胞的凋亡率（ $P < 0.05$ 、0.001），且呈剂量相关性。

3.3 对宫颈癌 HeLa 细胞迁移、侵袭的影响

如图 3 所示，与对照组比较，柚皮苷可显著抑

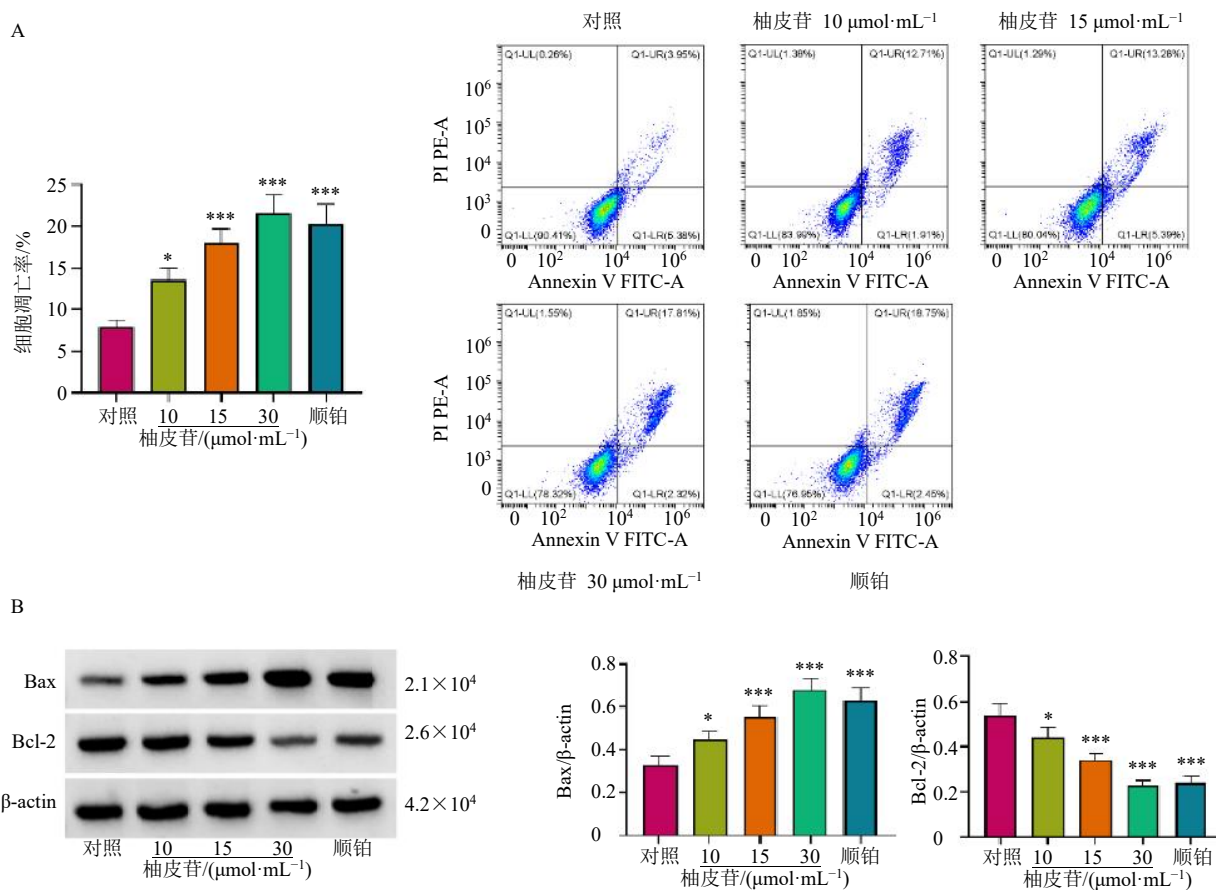


A-CCK-8 检测细胞活力；B-不同条件处理下的细胞形态；与对照组比较：* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ ，下图同。

A-cell viability measured by CCK-8; B-cell morphology under different conditions; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group, same as below figures.

图 1 柚皮苷对 HeLa 细胞活力的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 1 Effect of naringin on HeLa cell viability ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)



A-流式细胞术检测细胞凋亡; B-Western blotting 检测凋亡蛋白表达。

A-apoptosis detected by flow cytometry; B-expression of apoptosis protein detected by Western blotting.

图 2 柚皮苷对 HeLa 细胞凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Fig. 2 Effect of naringin on apoptosis of HeLa cells ($\bar{x} \pm s, n=3$)

制 HeLa 细胞的迁移、侵袭 ($P < 0.05$ 、 0.001), 且呈剂量相关性。

3.4 对宫颈癌 HeLa 细胞 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白的影响

如图 4 所示, 与对照组比较, p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 的值在不同剂量柚皮苷的处理下均显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 表明柚皮苷可抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 且呈剂量相关性。

3.5 对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路作用的验证

如图 5 所示, 与对照组比较, 高剂量柚皮苷可抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路 ($P < 0.01$ 、 0.001), IGF-1 处理可显著升高 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 的值 ($P < 0.001$), 激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路; 与 IGF-1 组比较, 柚皮苷+IGF-1 组显著抑制 IGF-1 对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关的激活作用 ($P < 0.001$)。

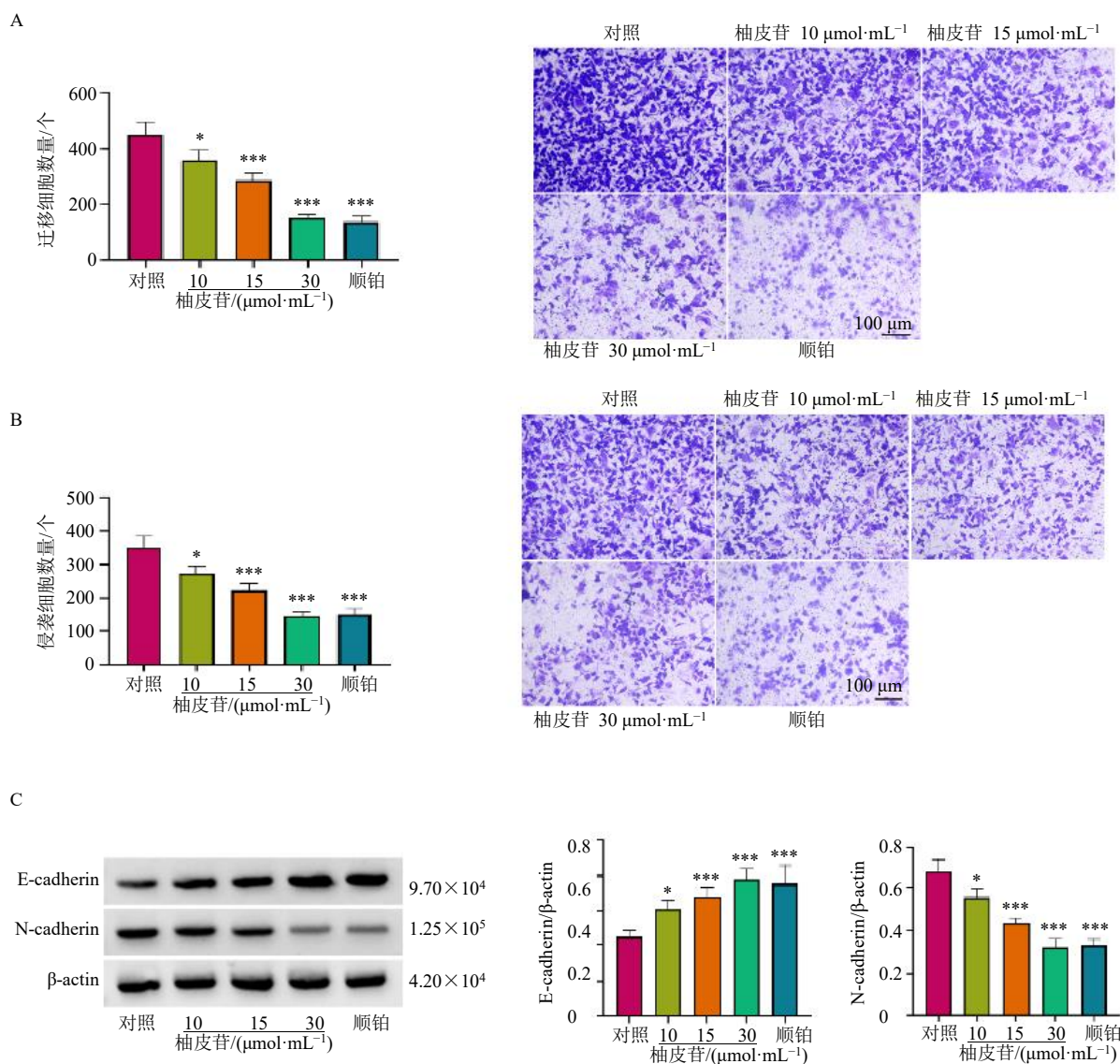
3.6 柚皮苷对体内肿瘤生长的作用

如图 6 所示, 与对照组比较, 柚皮苷处理组和顺铂处理组体内肿瘤的质量和体积均显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。

4 讨论

宫颈癌是妇女中最常见和最致命的恶性疾病之一, 每年有超过 66 万名妇女被诊断出患有宫颈癌, 超过 34.8 万人死亡^[11-12]。疫苗接种、筛查和治疗是目前防治宫颈癌的主要手段, 尽管已建立有效的治疗方法, 但局部晚期宫颈癌患者的预后较差, 宫颈癌相关死亡率仍然很高^[13]。

近年来, 许多天然化合物已被证明对多种癌症具有抑制作用^[14]。柚皮苷是一种天然黄烷酮糖苷, 来源于葡萄柚和许多其他柑橘类水果, 具有抗炎、抗氧化、抗菌和抗癌活性等多种药理作用^[15]。有研究表明, 柚皮苷呈剂量相关性抑制各种肿瘤细胞的增殖和肿瘤生长, 柚皮苷通过降低缺氧诱导因子-



A-细胞迁移; B-细胞侵袭; C-EMT 蛋白表达。

A-cell migration; B-cell invasion C- EMT protein expression.

图 3 柚皮苷对 HeLa 细胞迁移、侵袭的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 3 Effect of naringin on migration and invasion of HeLa cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

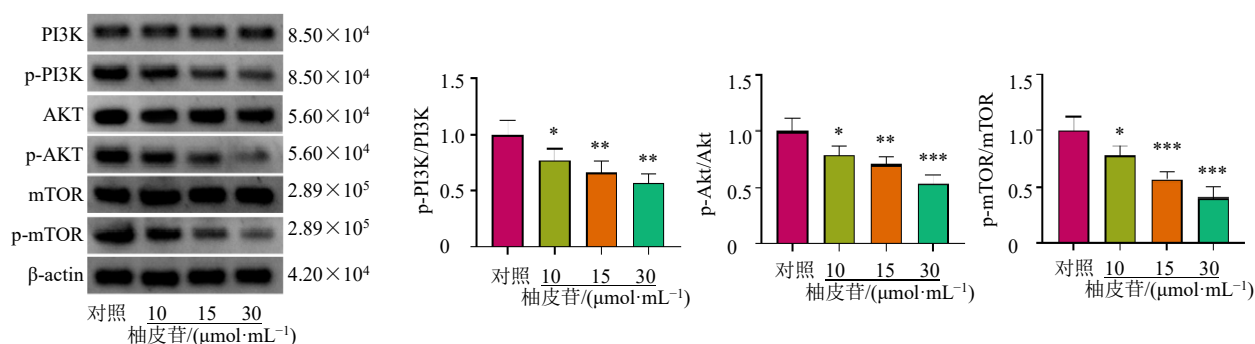
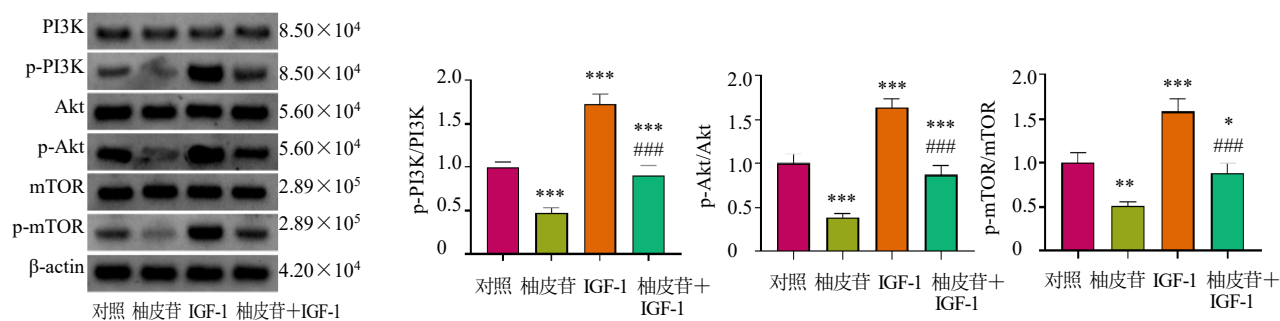


图 4 柚皮苷对 HeLa 细胞 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、mTOR、p-mTOR 蛋白表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 4 Effects of naringin on PI3K, p-PI3K, Akt, p-Akt, mTOR and p-mTOR proteins in HeLa cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

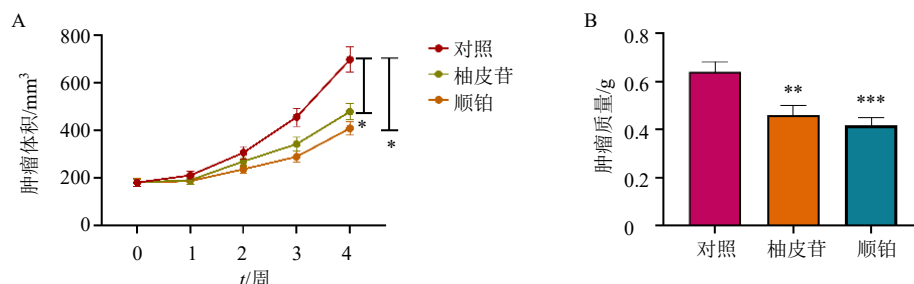


与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; 与 IGF-1 组比较: ### $P < 0.001$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group; ### $P < 0.001$ vs IGF-1 group.

图 5 柚皮苷对 PI3K 激活剂 IGF-1 的影响

Fig. 5 Effect of naringin on PI3K activator IGF-1



A-肿瘤体积; B-肿瘤质量; 与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

A-tumor volume; B-tumor weight; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group.

图 6 柚皮苷对体内肿瘤生长的作用

Fig. 6 Effect of naringin on tumor growth *in vivo*

1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的转录活性以及结肠癌细胞的增殖和侵袭来减少结肠癌细胞的糖酵解, 从而影响结肠癌细胞的恶性进展^[16]; Cheng 等^[17]用不同浓度的柚皮苷处理人结肠癌细胞系 HCT116 和 SW620, 结果发现, 柚皮苷呈剂量相关性抑制结肠癌细胞增殖, 促进细胞凋亡。另有研究表明, 柚皮苷可调控卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡与生长, 并具有剂量相关性^[18]。柚皮苷抑制甲状腺细胞增殖、促进其凋亡, 且可降低细胞迁移、侵袭能力^[19]。研究表明, 柚皮苷可显著抑制细胞生长, 细胞迁移能力也随着柚皮苷浓度的增加而不断降低, 且使细胞 G₀/G₁ 期周期阻滞, B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白表达下调, 半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 和 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 蛋白表达上调, 促进胃癌细胞的凋亡^[20]。Lin 等^[21]的研究表明, 柚皮苷可诱导内质网应激介导的细胞凋亡, 触发宫颈癌细胞中细胞周期在 G₀/G₁ 期停滞。柚皮苷代谢物柚皮素可抑制 MDA-MB-231 乳腺癌细胞的细胞迁移和细胞侵袭^[22]。本研究结果显示, 柚皮苷

可抑制 HeLa 细胞活力, 促进细胞凋亡, 抑制细胞的迁移侵袭能力, 且呈剂量相关性, 与相关研究结果一致。

细胞增殖调控机制以及细胞死亡相关的凋亡通路是了解癌细胞的重要途径, 其中, PI3K/Akt/mTOR 通路在细胞生理和病理改变中具有重要作用, PI3K/Akt/mTOR 通路激活可促进肿瘤细胞生长, 参与血管生成, 从而促进细胞增殖、侵袭、迁移、凋亡和代谢^[23]。天然化合物在宫颈癌应用逐渐广泛, 研究证实, 黄酮类药物花旗松素能够以剂量依赖性的方式通过降低 PI3K/Akt/mTOR 信号途径活化有效抑制 SiHa 细胞增殖、衰老并促进其自噬、凋亡^[24], 中药半枝莲可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来发挥抗肿瘤作用, 进而抑制宫颈癌细胞增殖并促进细胞凋亡^[25]。5-氟尿嘧啶联合木兰醇可以通过调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路发挥协同抗宫颈癌作用^[26]。Yin 等^[27]通过网络药理学对柚皮苷治疗宫颈癌的机制研究发现, 柚皮苷主要通过氨基酸代谢和花生四烯酸代谢对宫颈癌发挥作用, 柚皮苷可通过 PI3K/Akt/mTOR 通路发挥其抗癌特性, 例如, 在

结肠癌细胞中, 柚皮苷呈剂量相关性抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活^[17]。柚皮苷处理胃癌细胞后, p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt 的值呈剂量相关性下调, 与 PI3K 抑制剂 3-MA 处理后的趋势一致^[20]。在本研究中, 柚皮苷可以降低 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 的值, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 从而抑制宫颈癌细胞, 添加 PI3K 激活剂后, 柚皮苷对 PI3K/Akt/mTOR 通路的抑制作用有所恢复。

综上, 柚皮苷通过 PI3K-Akt-mTOR 通路抑制宫颈癌细胞活力、迁移、侵袭, 促进凋亡, 且呈剂量相关性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gopu P, Antony F, Cyriac S, *et al.* Updates on systemic therapy for cervical cancer [J]. *Indian J Med Res*, 2021, 154(2): 293-302.
- [2] 周吉, 郭振宇, 李浩颖, 等. 基于网络药理学和分子对接的鼓槌石斛素治疗宫颈癌作用机制探讨及实验验证 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47 (5): 959-970.
- [3] Poddar P, Maheshwari A. Surgery for cervical cancer: Consensus & controversies [J]. *Indian J Med Res*, 2021, 154(2): 284-292.
- [4] He J, Zhang HP. Research progress on the anti-tumor effect of Naringin [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1217001.
- [5] Ganesh P, Suresh V, Narasimhan M K, *et al.* A narrative review on Naringin and Naringenin as a possible bioenhancer in various drug-delivery formulations [J]. *Ther Deliv*, 2023, 14(12): 763-774.
- [6] Yu L, Wei J, Liu P D. Attacking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 69-94.
- [7] Davoodi-Moghaddam Z, Jafari-Raddani F, Delshad M, *et al.* Inhibitors of the PI3K/AKT/mTOR pathway in human malignancies; trend of current clinical trials [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(16): 15293-15310.
- [8] Tewari D, Patni P, Bishayee A, *et al.* Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: A novel therapeutic strategy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 80: 1-17.
- [9] 卢丹, 钱静. PI3K-Akt 信号通路及其抑制剂在妇科肿瘤中的研究进展 [J]. *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2012, 6(23): 7748-7750.
- [10] Chen Y, Chen S, Chen K, *et al.* Magnolol and 5-fluorouracil synergy inhibition of metastasis of cervical cancer cells by targeting PI3K/AKT/mTOR and EMT pathways [J]. *Chin Herb Med*. 2023, 16(1): 94-105.
- [11] 邓鸿飞, 杨自力, 罗毅. 基于网络药理学和分子对接探讨西黄丸治疗宫颈癌的作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(2): 325-334.
- [12] Sahasrabudhe V V. Cervical cancer: Precursors and prevention [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2024, 38(4): 771-781.
- [13] Mayadev J S, Ke G H, Mahantshetty U, *et al.* Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32(3): 436-445.
- [14] Rais J, Khan H, Arshad M. The role of phytochemicals in cancer prevention: A review with emphasis on baicalein, fisetin, and biochanin A [J]. *Curr Top Med Chem*, 2023, 23(12): 1123-1135.
- [15] Emran TB, Islam F, Nath N, *et al.* Naringin and naringenin polyphenols in neurological diseases: Understandings from a therapeutic viewpoint [J]. *Life (Basel)*. 2022, 13(1): 99.
- [16] Pan G T, Zhang P, Chen A Y, *et al.* Aerobic glycolysis in colon cancer is repressed by naringin via the HIF1A pathway [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2023, 24(3): 221-231.
- [17] Cheng H Y, Jiang X, Zhang Q, *et al.* Naringin inhibits colorectal cancer cell growth by repressing the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(6): 3798-3804.
- [18] 周潇妮, 蔡丽萍. 柚皮苷诱导卵巢癌细胞凋亡的机制研究 [J]. *赣南医学院学报*, 2024, 44(4): 327-334.
- [19] 韦丽, 张建军, 吴锋, 等. 柚皮苷调节 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 轴对甲状腺癌细胞增殖凋亡迁移侵袭的影响 [J]. *河北医学*, 2022, 28(8): 1268-1274.
- [20] Xu C X, Huang X Y, Huang Y B, *et al.* Naringin induces apoptosis of gastric carcinoma cells via blocking the PI3K/AKT pathway and activating pro-death autophagy [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(5): 772.
- [21] Lin R Y, Hu X X, Chen S R, *et al.* Naringin induces endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis, inhibits β -catenin pathway and arrests cell cycle in cervical cancer cells [J]. *Acta Biochim Pol*, 2020, 67(2): 181-188.
- [22] Qi Z Z, Kong S X, Zhao S Y, *et al.* Naringenin inhibits human breast cancer cells (MDA-MB-231) by inducing programmed cell death, caspase stimulation, G₂/M phase cell cycle arrest and suppresses cancer metastasis [J]. *Cell Mol Biol*, 2021, 67(2): 8-13.
- [23] Afify S M, Oo A K K, Hassan G, *et al.* How can we turn the PI3K/AKT/mTOR pathway down? Insights into

- inhibition and treatment of cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(6): 605-619.
- [24] 陈海燕, 曾雪莉. 花旗松素通过 PI3K/AKT/mTOR 通路对宫颈癌 SiHa 细胞自噬、凋亡和衰老的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(6): 789-796.
- [25] 罗宗保, 詹小仪, 方建明. 半枝莲抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖和凋亡的作用机制研究 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2022, 25(1): 6-10.
- [26] Chen Y Y, Chen S S, Chen K T, *et al.* Magnolol and 5-fluorouracil synergy inhibition of metastasis of cervical cancer cells by targeting PI3K/AKT/mTOR and EMT pathways [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 16(1): 94-105.
- [27] Yin Z W, Hua X F, Lu M Q. Integrated network pharmacology and metabolomics to dissect the mechanisms of naringin for treating cervical cancer [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024, 27(5): 754-764.

[责任编辑 罗 曦]