

. 综 述 .

β -榄香烯抗胶质母细胞瘤作用机制的研究进展

王晓宇 李彩和 陶新楠 郭建忠

【摘要】胶质母细胞瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤,具有复发率高、生存时间短、病死率高等特点。 β -榄香烯是一种广谱抗肿瘤药物,通过抑制细胞增殖、阻滞细胞周期和诱导细胞凋亡等多途径发挥抗肿瘤作用。本文通过回顾现有的基础研究及相关成果,对榄香烯在抑制胶质母细胞瘤的作用机制进行总结概括,以期为其临床应用及深入研究提供参考。

【关键词】胶质母细胞瘤; β -榄香烯;抗肿瘤效应;作用机制

【文章编号】1009-153X(2024)05-0308-05 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

Research progress on the mechanism of β -elemene against glioblastoma

WANG Xiao-yu¹, LI Cai-he¹, TAO Xin-nan¹, GUO Jian-zhong². 1. The Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, China; 2. Department of Neurosurgery, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, China

【Abstract】Glioblastoma is the most common malignant tumor in the central nervous system, characterized by high recurrence rate, short survival time, and high mortality rate. β -Elemene is a broad-spectrum anti-tumor drug that exerts anti-tumor effects through multiple mechanisms, including inhibition of cell proliferation, blockage of cell cycle, and induction of cell apoptosis. This article reviews the existing basic research and related achievements to summarize the mechanisms of β -elemene in inhibiting glioblastoma, with the aim of providing reference for its clinical application and further research.

【Key words】Glioblastoma; β -Elemene; Anti-tumor effect; Mechanism

目前,胶质瘤占有恶性脑肿瘤的75%以上,全球每10万人中有6人罹患胶质瘤^[1,2]。2016年,世界卫生组织根据肿瘤细胞的侵袭性对中枢神经系统肿瘤进行分类,将胶质瘤分为低级别神经胶质瘤和高级别神经胶质瘤^[3]。临床上,大部分高级别神经胶质瘤为胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM), WHO 分级IV级,具有高度浸润性、进展迅速且复发率高、病死率高的特点,是恶性程度最高的胶质瘤^[4]。目前,GBM的治疗方法主要是手术切除、放疗、化疗、免疫治疗和分子靶向治疗。然而,由于GBM呈浸润性生长,与正常脑组织分界不清,手术难以切除;另外,GBM具有多重耐药性、放疗抵抗性,以及受血脑屏障的影响,导致许多化疗及靶向药物难以进入颅内,即使术后联合放化疗等治疗,疗效也很差,5年生存率<10%^[5-7]。榄香烯是从中药姜科植物温郁金中提取的一种无细胞毒性的II类抗肿瘤药物。在其 β -、 γ -、 δ -榄香烯三个异构体中, β -榄香烯是主要的活性成分^[8]。研究表明, β -榄香烯可通过抑制肿瘤细胞生长增殖、凋亡、阻断肿瘤细胞侵袭转

移、调节免疫系统、提高化疗或放疗的敏感性等多种机制发挥抗肿瘤作用。此外, β -榄香烯具有抗癌谱系广泛、毒副作用小、亲脂性强可透过血脑屏障等特点^[9,10]。因此,本文就 β -榄香烯抗胶质瘤细胞相关作用机制进行综述,希望有助于进一步加深理解和推动 β -榄香烯在抗胶质瘤领域的研究。

1 抑制肿瘤细胞增殖

β -榄香烯抗肿瘤机制涉及细胞增殖过程的多个方面。一个细胞周期主要分为G0期(静止期)、G1期(DNA合成早期)、S期(DNA合成期)、G2期(DNA合成后期)和M期(有丝分裂期)。姚轶群等^[11]发现在C6和U251细胞系中, β -榄香烯可促进p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, MAPK)磷酸化和细胞周期停滞于G0/G1期,并抑制细胞增殖。Zhu等^[12]使用不同剂量和不同作用时间的 β -榄香烯处理U87细胞,发现 β -榄香烯可上调丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MKK)-3、6的表达,导致细胞周期停滞在G0/G1期。MKK3、MKK6是MAPK的激酶。这提示, β -榄香烯的抗GBM作用是通过激活MAPK磷酸化使细胞周期停滞于G0/G1期而实现的。

Zhu等^[13]发现 β -榄香烯对U87细胞增殖的抑制作用依赖胶质成熟因子 β (glial maturation factor

beta, GMFβ) 的 ERK1/2–Bcl2–Survivin 途径失活; 沉默 GMFβ 的表达可逆转β-榄香烯的抗肿瘤作用, 并降低 MKK3、MKK6 的磷酸化水平。由于 GMFβ 对细胞生长、分裂、分化和凋亡具有调节作用, 因此, GMFβ 的激活可能介导了β-榄香烯在 U87 细胞中的抗肿瘤增殖作用。

Yes 相关蛋白 (Yes-related protein, YAP) 是 Hippo 信号通路的关键转录共激活因子, 在调节器官大小、细胞增殖和肿瘤转移方面发挥关键作用^[14]。细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 是一组丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 通过与细胞周期蛋白的协同作用, 可以在不同阶段推进和改变细胞周期^[15]。Yang 等^[16]发现β-榄香烯可以使 GBM 细胞 YAP 表达下调, 也可以使 YAP 下游靶标 CDK 6 表达下降; 过表达 YAP、CDK6 可以挽救β-榄香烯诱导的细胞增殖抑制和 GBM 细胞衰老。因此, β-榄香烯通过使 YAP–CDK6 通路失活诱导 GBM 细胞衰老, 从而抑制 GBM 的生长。

2 诱导细胞凋亡

细胞凋亡是一个由基因控制的自主有序的细胞死亡过程, 在肿瘤调控中发挥关键作用^[17]。死亡受体途径、线粒体途径和内质网应激途径是主要的细胞凋亡途径。Caspase 在所有的细胞凋亡途径中起重要的调节作用。Li 等^[18]发现β-榄香烯促进脑肿瘤细胞系 A172、CCF-STTG1 和 U-87 中 caspase-3/7/10、Bax 的表达, 抑制抗凋亡因子 BCL-2、BCL-XL 和 X 连锁凋亡抑制因子的表达。Li 等^[19]也发现β-榄香烯作用 U87 细胞后, 激活 caspase-3、8、9 信号通路, 上调促凋亡因子 Fas/FasL、Bax 的上调, 下调抗凋亡基因 BCL-2 的表达。这表明β-榄香烯可通过增加 caspase-3 的表达, 降低抗凋亡因子/促凋亡因子比值, 诱导 U87 细胞凋亡。

细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的过度积累是启动细胞凋亡的信号^[20]。在 GBM 细胞中, 信号转导和转录激活子 3 (signal transduction and transcription activator 3, STAT3) 的持续激活可以抑制细胞凋亡^[21]。Cai 等^[22]报道β-榄香烯通过诱导细胞凋亡方式对 U87 和 SHG-44 胶质瘤细胞具有抗增殖活性, β-榄香烯可激活 caspase3, 产生 ROS, 使 STAT3 磷酸化, 进而下调 p-JAK2 和 p-Src。此外, ROS 抑制剂 N-乙酰-L-半胱氨酸可显著逆转β-榄香烯诱导的细胞凋亡和下调 JAK2/Src–STAT3 信号通路。这表明, ROS 的产生和 STAT3 信号通路的抑制

对β-榄香烯抗凋亡作用至关重要。

3 抑制肿瘤血管形成及转移

转移是肿瘤相关死亡的主要原因, 并与肿瘤进展和生存率降低有关^[23]。血管生成在肿瘤的侵袭和转移过程中起关键作用, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在肿瘤组织血管发生与形成、转移、生长、侵袭过程中起重要作用, 上皮–间充质转化 (epithelial–mesenchymal transition, EMT) 促进细胞侵袭和转移^[24, 25]。郭建忠等^[26]使用恶性脑胶质瘤细胞株复制兔角膜移植瘤血管生成模型, 发现β-榄香烯显著减少胶质瘤组织内新生血管的数量。李英夫等^[27]将 SHG-44 胶质瘤细胞接种于大鼠颅内尾状核区, 发现β-榄香烯显著减少肿瘤标本血管数量, 与 VEGF 多克隆抗体联合使用, 肿瘤组织血管减少量与组织坏死程度更高。因此, VEGF 多克隆抗体与β-榄香烯具有协同作用。

Zhu 等^[28]将 GBM 细胞皮下注射到裸鼠的侧腹制作裸鼠模型, 发现β-榄香烯显著下调干细胞标志物 CD133 和 ATP 结合盒亚家族 G 成员 2 以及间充质标志物 N-钙粘蛋白和β-连环蛋白的表达, 上调分化相关效应分子神经胶质纤维酸性蛋白、Notch1 和上皮标志 E-钙粘蛋白的表达水平, 降低 GBM 细胞的侵袭性。这提示β-榄香烯可抑制 GBM 细胞侵袭。

4 抑制肿瘤细胞的免疫逃逸

免疫功能在肿瘤的发生、发展中起重要作用。研究表明, β-榄香烯不仅能抑制肿瘤细胞的增殖, 还能增强与恶性肿瘤相关的细胞免疫功能。肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAM) 通常是 M2 极化的。Yu 等^[29]发现 M2 巨噬细胞条件培养液可促进肺癌细胞迁移、侵袭和 EMT, 而β-榄香烯可将巨噬细胞的极化从 M2 转变为 M1。M1 巨噬细胞是促炎细胞, 可以通过分泌促炎细胞因子刺激抗肿瘤 T 细胞从而直接杀伤肿瘤细胞, 被认为是抗肿瘤表型。这提示β-榄香烯可以通过改变 TAM 的性质来增强人体对肿瘤的免疫反应, 降低肿瘤细胞的免疫逃逸效应。然而, 还需要进一步的研究了解β-榄香烯与免疫功能之间的关系, 以及β-榄香烯是否可以通过调节免疫系统来影响 GBM 细胞存活。

5 药物治疗增敏及逆转耐药

β-榄香烯可以从不同方面增强化疗及靶向治疗的效果。由于其小分子量和脂溶性, β-榄香烯可

以穿透血脑屏障用于治疗 GBM^[30]。替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 是一种广泛用于恶性胶质瘤的化疗药物, 然而很多病人对 TMZ 具有耐药性, 很难从 TMZ 化疗中获益, 大剂量 TMZ 化疗也会增加毒副作用, 因此进一步提高 TMZ 的疗效和逆转对 TMZ 的耐药性具有重要意义。Zhu 等^[3]通过体外研究表明, β -榄香烯可通过激活 GMF β /MAPK3/6/p38 途径, 抑制 ERK1/2-Bcl2 通路, 增强 TMZ 对 GBM 细胞的疗效。Zhang 等^[31]通过药物在体外血脑屏障模型转运的研究表明 β -榄香烯可以帮助 TMZ 转运至大脑, 当 β -榄香烯与 TMZ 合用时, TMZ 在血浆中的代谢速度减慢, 脑内平均停留时间延长, 同时促进 β -榄香烯在脑内的分布; 此外, β -榄香烯和 TMZ 的组合耐受性良好, 并抑制 GBM 异种移植物的生长。这提示 β -榄香烯和 TMZ 具有协同抗肿瘤作用。

表皮生长因子受体抑制剂, 如吉非替尼, 是治疗 GBM 的靶向药物。然而, 由于固有和获得性耐药的原因, 吉非替尼对一些 GBM 的疗效非常有限。Mu 等^[32]发现当吉非替尼与 β -榄香烯联合使用时, 不仅通过抑制表皮生长因子受体途径来抑制 U87 和 U251 细胞的存活, β -榄香烯还可以增强 GBM 细胞对吉非替尼的化学敏感性。这提示 β -榄香烯不仅可以增强耐药细胞的毒性, 还增加了 TMZ 等化疗药物在细胞内的积累。因此, β -榄香烯通过联合使用化疗药物可能是治疗耐药 GBM 的良好选择。

6 放疗增敏

放疗通常用于治疗恶性肿瘤, 因为辐射直接或通过裂解水分子产生 ROS 来破坏快速分裂的细胞 DNA^[33]。Liu 等^[34]发现 β -榄香烯可通过抑制 ATM、H₂AX、AKT 和 ERK 的磷酸化来减少 DNA 损伤修复, 从而增强 GBM 细胞对辐射的敏感性。汪凤等^[6]用不同浓度 β -榄香烯和不同放射剂量分别处理 U251 细胞, 发现联合处理组细胞活力最低, β -榄香烯可以诱导 U251 细胞 G2/M 期阻滞、早期凋亡以及提高细胞总死亡率, 从而提高放疗敏感性。Zou 等^[35]通过建立非小细胞肺癌放射抵抗细胞系, 观察 β -榄香烯联合放射治疗对非小细胞肺癌的影响, 结果发现与单纯放射治疗相比, β -榄香烯联合放射治疗可增加 A549 NSCLC 细胞的放射敏感性, 机制是 β -榄香烯通过抑制 Prx-1/NF- κ B/iNOS 通路, 逆转放射诱导的 EMT 和肿瘤干细胞转分化, 从而克服肺癌细胞放射抗性。这提示 β -榄香烯是一种潜在的辐射增敏剂, 可以靶向辐射相关途径, 诱导细胞凋亡, 抑制恶性肿

瘤的 DNA 损伤修复。

7 诱导自噬

自噬是人体自身细胞消耗的代谢过程, 在某些疾病中会发生, 包括肿瘤。细胞内的自噬以破坏细胞器、蛋白质和其他细胞质成分为目标, 并涉及自噬小体的形成, 自噬小体捕获胞浆内容物并将其运送到溶酶体, 以将降解的产物循环到细胞质^[36]。自噬具有双重作用, 在肿瘤早期抑制肿瘤发生的作用, 在肿瘤晚期促进肿瘤细胞存活的作用。Guan 等^[37]发现 β -榄香烯在体外以剂量和时间依赖的方式抑制乳腺癌细胞的存活, 并且通过诱导自噬标记物 LC3-I 转变为 LC3-II, 形成自溶酶体来激活人乳腺癌细胞的细胞保护性自噬。Wang 等^[38]发现 β -榄香烯可促进人结直肠癌细胞内自噬囊泡的双层膜结构, 并可增加自噬标志物 LC3B 和 SQSTM1 的表达; β -榄香烯还可增加人结直肠癌细胞 ROS 水平, 增强 AMPK 的磷酸化, 降低 mTOR 的磷酸化。这提示 β -榄香烯可促进自噬体的形成, 机制是通过 ROS/AMPK/mTOR 途径调节自噬, 并发挥抗肿瘤作用。Mu 等^[32]发现 β -榄香烯联合吉非替尼可以影响大鼠 GBM 细胞自噬相关蛋白的表达, 表明 β -榄香烯联合吉非替尼治疗不仅导致细胞凋亡, 而且还诱导自噬。这表明 β -榄香烯可诱导肿瘤细胞发生保护性自噬, 通过联合使用自噬抑制剂抑制自噬, 可以增强 β -榄香烯对肿瘤细胞的细胞毒作用。因此, β -榄香烯与自噬抑制剂的联合使用可能是一种有前景的抗胶质瘤策略。

8 结语与展望

目前, 已经开发了许多治疗 GBM 的新药, 然而, 许多都有副作用, 在某些情况下, 可能会出现耐药, 特别是在长期治疗的情况下。 β -榄香烯是我国二类抗癌新药, 用于治疗多种类型的肿瘤, 未见心、肝、肾功能损害及骨髓抑制等严重不良反应。近年来的研究表明, β -榄香烯具有抑制细胞增殖、抑制细胞周期、诱导细胞凋亡的作用, 还能提高肿瘤细胞对放化疗的敏感性、逆转多药耐药、调节肿瘤相关免疫反应、诱导自噬, β -榄香烯还调节与肿瘤的血管生成和转移相关因子。然而, β -榄香烯治疗 GBM 的研究还较少。今后可以从 β -榄香烯治疗肺癌、结直肠癌等研究中借鉴思路, 开展大规模、多中心、对照临床试验, 以评估 β -榄香烯治疗 GBM 的作用。

【利益冲突声明】: 本文不存在任何利益冲突。

【作者贡献声明】: 王晓宇负责查阅文献、撰写论文及修改论文; 郭建忠参与修改论文及最后定稿; 李彩和、陶新楠参与查阅文献。

【参考文献】

[1] WELLER M, VAN DEN BENT M, PREUSSER M, *et al.* EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(3): 170–186.

[2] SUN W, ZHOU H, HAN X, *et al.* Circular RNA: a novel type of bio-marker for glioma (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(2): 602.

[3] DEWITT JC, MOCK A, LOUIS DN. The 2016 WHO classification of central nervous system tumors: what neurologists need to know [J]. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30(6): 643–649.

[4] WELLER M, VAN DEN BENT M, TONN JC, *et al.* European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): e315–e329.

[5] HICKS WH, BIRD CE, TRAYLOR JI, *et al.* Contemporary mouse models in glioma research [J]. *Cells*, 2021, 10(3): 712.

[6] WANG F, ZHU T, GUAN XY, *et al.* Mechanism of elemene enhancing radiosensitivity of human glioma U251 cells [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2020, 36(4): 707–712.

汪凤, 朱婷, 关晓燕, 等. β -榄香烯对人胶质瘤 U251 细胞的放射增敏机制[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(4): 707–712.

[7] ZHAO HL, WANG LL, LUO DD, *et al.* Construction of temozolomide resistant glioma cell lines and the study of the reversal of drug resistance by elemene [J]. *Chin J Stereotact Funct Neurosurg*, 2020, 33(5): 271–274.

赵海林, 王璐璐, 罗冬冬, 等. 替莫唑胺耐药胶质瘤细胞株的构建及 β -榄香烯逆转其耐药性的研究[J]. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2020, 33(5): 271–274.

[8] BAI R, ZHU J, BAI Z, *et al.* Second generation beta-elemene nitric oxide derivatives with reasonable linkers: potential hybrids against malignant brain glioma [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2022, 37(1): 379–385.

[9] ZHAI B, ZHANG N, HAN X, *et al.* Molecular targets of beta-elemene, a herbal extract used in traditional Chinese medicine, and its potential role in cancer therapy: a review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108812.

[10] ZHAI B, ZENG Y, ZENG Z, *et al.* Drug delivery systems for elemene, its main active ingredient beta-elemene, and its derivatives in cancer therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 6279–6296.

[11] YAO YQ, XU YH, LU J, *et al.* Effect of p38 MAPK on elemene-induced cell cycle arrest in C6 glioblastoma cells [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2008, 88(1): 56–58.

姚轶群, 徐英辉, 卢军, 等. p38 在榄香烯致鼠胶质瘤 C6 细胞周期阻滞中的作用[J]. *中华医学杂志*, 2008, 8(1): 56–58.

[12] ZHU T, ZHAO Y, ZHANG J, *et al.* β -Elemene inhibits proliferation of human glioblastoma cells and causes cell-cycle G0/G1 arrest via mutually compensatory activation of MKK3 and MKK6 [J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(2): 419–426.

[13] ZHU TZ, LI XM, LUO LH, *et al.* Beta-elemene inhibits proliferation through crosstalk between glia maturation factor beta and extracellular signal-regulated kinase 1/2 and impairs drug resistance to temozolomide in glioblastoma cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(2): 1122–1128.

[14] HANSEN CG, NG YL, LAM WL, *et al.* The Hippo pathway effectors YAP and TAZ promote cell growth by modulating amino acid signaling to mTORC1 [J]. *Cell Res*, 2015, 25(12): 1299–1313.

[15] COFFMAN JA. Cell cycle development [J]. *Dev Cell*, 2004, 6(3): 321–327.

[16] YANG D, XU X, WANG X, *et al.* Beta-elemene promotes the senescence of glioma cells through regulating YAP-CDK6 signaling [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(2): 370–388.

[17] QIAO L, WONG BC. Targeting apoptosis as an approach for gastrointestinal cancer therapy [J]. *Drug Resist Updat*, 2009, 12(3): 55–64.

[18] LI QQ, LEE RX, LIANG H, *et al.* Anticancer activity of beta-elemene and its synthetic analogs in human malignant brain tumor cells [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(1): 65–76.

[19] LI CL, CHANG L, GUO L, *et al.* Beta-elemene induces caspase-dependent apoptosis in human glioma cells in vitro through the upregulation of Bax and Fas/ FasL and downregulation of Bcl-2 [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(23): 10407–10412.

[20] SIMON HU, HAJ-YEHIA A, LEVI-SCHAEFFER F. Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction [J]. *Apoptosis*, 2000, 5(5): 415–418.

[21] KANG SH, YU MO, PARK KJ, *et al.* Activated STAT3 regulates hypoxia-induced angiogenesis and cell migration in human glioblastoma [J]. *Neurosurgery*, 2010, 67(5): 1386–1395.

[22] CAI SZ, XIONG QW, ZHAO LN, *et al.* Beta-elemene triggers ROS-dependent apoptosis in glioblastoma cells through suppressing STAT3 signaling pathway [J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27: 594299.

[23] FEI F, QU J, ZHANG M, *et al.* S100A4 in cancer progression and metastasis: a systematic review [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 73219–73239.

[24] VALASTYAN S, WEINBERG RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms [J]. Cell, 2011, 147(2): 275–292.

[25] MAHECHA AM, WANG H. The influence of vascular endothelial growth factor- α and matrix metalloproteinase-2 and -9 in angiogenesis, metastasis, and prognosis of endometrial cancer [J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 4617–4624.

[26] GUO JZ, JI HM, ZHANG GL, *et al.* Experimental study on antian-giogenesis effect of β -Elemene in glioma grafted rabbit cornea model [J]. China J Modern Med, 2014, 24(14): 38–41.
郭建忠, 吉宏明, 张刚利, 等. β -榄香烯抑制胶质瘤兔角膜移植模型血管生成的实验研究[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(14): 38–41.

[27] LI YF, LI MJ, LIAN XY, *et al.* Effect of the combination of elemene and VEGF polyclonal antibodies on the proliferation of rat gliomas [J]. Heilongjiang Med Pharm, 2015, 38(6): 99–100.
李英夫, 李明军, 廉晓宇, 等. β -榄香烯和 VEGF 多克隆抗体联合应用对大鼠脑胶质瘤增殖的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2015, 38(6): 99–100.

[28] ZHU T, LI X, LUO L, *et al.* Reversion of malignant phenotypes of human glioblastoma cells by beta-elemene through beta-catenin-mediated regulation of stemness-, differentiation- and epithelial-to-mesenchymal transition-related molecules [J]. J Transl Med, 2015, 13: 356.

[29] YU X, XU M, LI N, *et al.* Beta-elemene inhibits tumor-promoting effect of M2 macrophages in lung cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(2): 514–520.

[30] MA C, ZHOU W, YAN Z, *et al.* Beta-elemene treatment of glioblastoma: a single-center retrospective study [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 7521–7526.

[31] ZHANG X, CHEN Y, YAO J, *et al.* Beta-elemene combined with temozolomide in treatment of brain glioma [J]. Biochem Biophys Rep, 2021, 28: 101144.

[32] MU L, WANG T, CHEN Y, *et al.* Beta-elemene enhances the efficacy of gefitinib on glioblastoma multiforme cells through the inhibition of the EGFR signaling pathway [J]. Int J Oncol, 2016, 49(4): 1427–1436.

[33] WANG H, MU X, HE H, *et al.* Cancer radiosensitizers [J]. Trends Pharmacol Sci, 2018, 39(1): 24–48.

[34] LIU S, ZHOU L, ZHAO Y, *et al.* Beta-elemene enhances both radiosensitivity and chemosensitivity of glioblastoma cells through the inhibition of the ATM signaling pathway [J]. Oncol Rep, 2015, 34(2): 943–951.

[35] ZOU K, LI Z, ZHANG Y, *et al.* Beta-elemene enhances radiosensitivity in non-small-cell lung cancer by inhibiting epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell traits via Prx-1/NF- κ B/iNOS signaling pathway [J]. Aging (Albany NY), 2020, 13(2): 2575–2592.

[36] SINGH SS, VATS S, CHIA AY, *et al.* Dual role of autophagy in hallmarks of cancer [J]. Oncogene, 2018, 37(9): 1142–1158.

[37] GUAN C, LIU W, YUE Y, *et al.* Inhibitory effect of beta-elemene on human breast cancer cells [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(7): 3948–3956.

[38] WANG GY, ZHANG L, GENG YD, *et al.* Beta-elemene induces apoptosis and autophagy in colorectal cancer cells through regulating the ROS/AMPK/mTOR pathway [J]. Chin J Nat Med, 2022, 20(1): 9–21.

(2022-05-26 收稿, 2024-04-10 修回)

(上接第 307 页)

[19] RADOUL M, LEWIN L, COHEN B, *et al.* Genetic manipulation of iron biomineralization enhances MR relaxivity in a ferritin-M6A chimeric complex [J]. Sci Rep, 2016, 6: 26550.

[20] GUAN S, HE Y, SU Y, *et al.* A risk signature consisting of eight m6a methylation regulators predicts the prognosis of glioma [J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42(8): 2733–2743.

[21] ZHENG J, WANG X, QIU Y, *et al.* Identification of critical m6A RNA methylation regulators with prognostic value in lower-grade glioma [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 9959212.

[22] CHAI RC, WU F, WANG QX, *et al.* m6A RNA methylation regulators contribute to malignant progression and have clinical prognostic impact in gliomas [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(4): 1204–1225.

[23] ZHAO WJ, OU GY, LIN WW. Integrative analysis of neuregulin family members-related tumor microenvironment for predicting the prognosis in gliomas [J]. Front Immunol, 2021, 12: 682415.

[24] BAI Z, WANG X, ZHANG Z. Establishment and validation of a 5 m6A RNA methylation regulatory gene prognostic model in low-grade glioma [J]. Front Genet, 2022, 13: 655169.

[25] CHEN Y, GUO Y, LI S, *et al.* Identification of N6-methyladenosine-related lncRNAs as a prognostic signature in glioma [J]. Front Oncol, 2022, 12: 789283.

[26] NGUYEN QH, NGUYEN T, LE DH. Identification and validation of a novel three hub long noncoding RNAs with m6A modification signature in low-grade gliomas [J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 801931.

(2022-05-04 收稿, 2024-01-12 修回)