

益生菌辅助治疗对老年心力衰竭患者的疗效及免疫功能的影响

刘玉¹, 徐小红¹, 杨诺言², 曾子康³

(1. 安徽医科大学附属滁州医院心血管内科, 安徽 滁州 239000; 2. 蚌埠医科大学, 安徽 蚌埠 233030; 3. 安徽医科大学, 安徽 合肥 230022)

【摘要】目的: 探讨益生菌辅助治疗对老年心力衰竭 (HF) 患者的疗效及免疫功能的影响。**方法:** 选取 103 例老年 HF 患者为研究对象, 依据治疗方案不同分为联合组 ($n=52$) 及对照组 ($n=51$)。对照组患者给予标准化 HF 治疗; 联合组患者在对照组治疗基础上联合口服益生菌辅助治疗, 疗程均为 3 个月。比较两组患者心功能、免疫功能、营养状况、运动功能及生活质量。**结果:** 治疗后, 两组患者舒张早期与晚期二尖瓣血流峰值比值 (E/A)、左心室射血分数 (LVEF) 均升高 ($P<0.05$), 且联合组高于对照组 ($P<0.05$); 左心室收缩末期直径 (LVESD) 均降低 ($P<0.05$), 且联合组低于对照组 ($P<0.05$); 血清 N 末端脑利钠肽原 (NT-proBNP) 水平均降低 ($P<0.05$), 且联合组低于对照组 ($P<0.05$); 免疫球蛋白 G (IgG)、IgA、IgM 水平、微营养评定法 - 简表 (MNA-SF) 评分均升高 ($P<0.05$), 且联合组高于对照组 ($P<0.05$); 6 min 步行试验 (6MWT) 距离均增加 ($P<0.05$), 且联合组高于对照组 ($P<0.05$); 明尼苏达州心力衰竭生活质量问卷 (MLHFQ) 评分均降低 ($P<0.05$), 且联合组低于对照组 ($P<0.05$)。**结论:** 益生菌辅助治疗可有效改善老年 HF 患者心功能、免疫功能及营养状况, 且该联合治疗方案对于提升 HF 患者运动功能及生活质量具有积极意义。

【关键词】 益生菌; 标准化抗心力衰竭治疗; 心力衰竭; 心功能; 免疫功能; 营养状况

【中图分类号】 R541.6 **【文献标志码】** A

Effects of combined probiotic adjuvant therapy on efficacy and immune function in elderly patients with heart failure

LIU Yu¹, XU Xiao-hong¹, YANG Nuo-yan², ZENG Zi-kang³

(1. Department of Cardiovascular Medicine, the Affiliated Chuzhou Hospital of Anhui Medical University, Chuzhou 239000; 2. Bengbu Medical University, Bengbu 233030; 3. Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of probiotic adjuvant therapy on efficacy and immune function in elderly patients with heart failure (HF). **Methods:** 103 elderly HF patients was selected and divided into a combination group ($n=52$) and a control group ($n=51$) according to different treatment methods. The control group received standard HF therapy, whereas the combination group received adjunctive oral probiotic adjuvant on the basis of the control group. Following 3 months of continuous intervention, parameters including cardiac function, immunological profiles, nutritional status, exercise tolerance, and quality of life were compared between the groups. **Results:** After treatment, the ratio of early to late diastolic mitral inflow peak velocities (E/A) and left ventricular ejection fraction (LVEF) in both groups were higher than those of before treatment ($P<0.05$), and the combination group was higher than the control group ($P<0.05$). The left ventricular end-systolic diameter (LVESD), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in both groups decreased ($P<0.05$), and the combination group was lower than the control group ($P<0.05$). Immunoglobulin G (IgG), IgA, IgM levels, and Mini Nutritional Assessment-Short Form (MNA-SF) scores in both groups were higher than those of before treatment ($P<0.05$), the combination group was higher than the control group ($P<0.05$). The 6-minute walk test (6MWT) distance in both groups was greater than that of before treatment ($P<0.05$), with the combination group showed a longer distance than the control group ($P<0.05$). The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) scores in both groups were lower than before treatment ($P<0.05$), with the combination group showed lower scores than the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Probiotic adjuvant therapy effectively improves cardiac function, immune status, and nutritional parameters in elderly HF patients. Additionally, this combined regimen demonstrates positive clinical significance in enhancing exercise capacity and quality of life in HF patients.

【Key words】 Probiotics; Standardized anti-heart failure therapy; Heart failure; Cardiac function; Immune function; Nutritional status

心力衰竭(heart failure, HF)是以心室泵血功能受损为特征的多因素临床综合征,发生机制涉及心脏器质性损伤、慢性炎症反应及自主神经调节失衡等多种病理因素^[1]。作为心血管疾病发展的终末阶段, HF 已成为全球公共卫生领域的重要挑战,不仅导致患者全因死亡率居高不下,更因反复住院和进行性功能衰退显著降低生存质量,增加医疗负担^[2]。尽管近年来 HF 的发病率呈现下降趋势,但由于诊疗技术进步显著延长了患者生存期,叠加人口老龄化进程加速,全球范围内现存 HF 患者总量仍呈持续增长态势^[3]。益生菌作为具有潜在宿主健康促进功能的活性微生物制剂,近年来备受关注,其作用机制涉及肠道微生物群落稳态调节及宿主多系统生理功能调控的双向互动^[4-5]。动物实验^[6]表明,补充益生菌可有效改善大鼠心脏结构和功能,且近年来临床研究证实了口服益生菌对 HF 患者的肠道菌群失调及营养代谢紊乱具有改善效应^[7-8]。值得指出的是,尽管标准抗 HF 治疗方案已形成完整体系,但与益生菌联合治疗的效果仍缺乏系统性循

证依据。本研究旨在探讨益生菌辅助治疗对老年 HF 患者的疗效及免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月至 2024 年 6 月安徽医科大学附属滁州医院收治的 103 例老年 HF 患者为研究对象,依据治疗方案不同分为联合组($n=52$)及对照组($n=51$)。本研究符合《赫尔辛基宣言》,患者知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合 HF 诊断标准^[9];(2)年龄 ≥ 65 岁,性别不限;(3)美国纽约心脏病协会心功能分级 II ~ III 级;(4)病程 ≥ 6 个月;(5)临床资料完整。排除标准:(1)存在先天性心脏病、心脏手术史;(2)近 3 个月接受过营养干预;(3)合并胃肠道疾病;(4)急性 CH 患者;(5)合并血液系统、免疫系统疾病;(6)恶性肿瘤疾病;(7)肝、肾等其他重要脏器功能不全。

表 1 两组患者一般资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	年龄(岁)	性别		BMI(kg/m ²)	病程(年)	合并症	
		男	女			高血压	糖尿病
联合组($n=52$)	70.60 $\pm$ 3.24	29(55.77)	23(44.23)	22.81 $\pm$ 1.56	6.23 $\pm$ 2.25	33(63.46)	15(28.85)
对照组($n=51$)	69.90 $\pm$ 3.25	30(58.82)	21(41.18)	22.95 $\pm$ 1.60	6.51 $\pm$ 2.16	35(68.63)	14(27.45)
t/χ^2 值	1.086	0.098		-0.446	-0.643	0.306	0.025
P 值	0.280	0.754		0.657	0.522	0.580	0.875

1.2 方法

对照组患者给予标准化 HF 治疗方案:包括给予钠、水摄入调控(钠盐 <3 g/d,液体 $<1\,500$ mL/d),并对患者进行饮食与运动指导;口服托拉塞米分散片(天津中新药业集团股份有限公司新新制药厂)10 mg/次,1 次/d,或呋塞米片(上海朝晖药业有限公司)20 mg/次,1 次/d;螺内酯片(国药集团容生制药有限公司)20 mg/次,1 次/d;地高辛片(上海上药信谊药厂有限公司),0.125 mg/次,1 次/d;沙库巴曲缬沙坦钠片(北京诺华制药有限公司),初始剂量 25 mg/次(或根据患者血压水平),1 次/d,每 2 周增加 1 次剂量,逐步加至患者可耐受最大剂量;琥珀酸美托洛尔缓释片(AstrazenecaAB),初始剂量 23.75 mg/次,1 次/d,每 2 周增加 1 次剂量,逐步加至患者可耐受最大剂量。联合组在对照组基础上联合口服双歧杆菌三联活菌胶囊(上海信谊药厂有限公司)治疗,4 片/次,2 次/d。两组连续治疗 3 个月。

1.3 观察指标

(1)心功能:治疗前及治疗 3 个月后采用 EPIQ7C 超声诊断仪(荷兰,飞利浦)测定舒张早期与晚期二尖瓣血流峰值比值(E/A)、左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期直径(LVESD)。(2)血清 N 末端脑利钠肽原(NT-proBNP):治疗前及治疗 3 个月后采用化学发光免疫法测定,试剂盒购自上海彩佑实业有限公司。(3)免疫功能:治疗前及治疗 3 个月后采用免疫比浊法测定免疫球蛋白 G(IgG)、IgA、IgM 水平,试剂盒购自南京建成生物工程研究所有限公司。(4)营养状况:治疗前及治疗 3 个月后采用微营养评定法-简表(mini nutritional assessment-Short form, MNA-SF)评估,包括 6 个条目,分数范围 0~14 分,分数越高提示营养状态越好。(5)运动功能:治疗前及治疗 3 个月后于患者餐后 2 h 采用 6 min 步行试验(6 minutes walking test, 6MWT)测定,距离越长提示运动功能越好。(6)生活质量:治疗前及治疗 3 个月后采用明尼苏

达州心力衰竭生活质量问卷(minnesota heart failure quality of life questionnaire,MLHFQ)测定,包含 21 个条目,分数越高提示生活质量越差。

1.4 统计学分析

采用 SPSS23.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 两组患者心功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	E/A 比值		LVEF (%)		LVESD (mm)	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
联合组($n=52$)	0.80 ± 0.09	0.99 ± 0.07 ^①	41.50 ± 3.11	48.92 ± 3.74 ^①	54.67 ± 5.66	43.10 ± 4.86 ^①
对照组($n=51$)	0.81 ± 0.09	0.92 ± 0.07 ^①	41.27 ± 3.08	45.63 ± 2.88 ^①	54.35 ± 5.99	47.98 ± 5.12 ^①
t 值	-0.682	5.264	0.370	5.005	0.279	-4.964
P 值	0.497	<0.001	0.712	<0.001	0.781	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.2 两组患者血清 NT-proBNP 水平比较

治疗前,两组患者血清 NT-proBNP 水平比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者血清 NT-proBNP 水平均降低($P < 0.05$),且联合组低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者血清 NT-proBNP 水平比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	治疗前	治疗 3 个月后
联合组($n=52$)	3 868.97 ± 296.05	2 231.66 ± 281.34 ^①
对照组($n=51$)	3 849.49 ± 327.50	2 545.97 ± 309.52 ^①
t 值	0.317	-5.395
P 值	0.752	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.3 两组患者免疫功能比较

治疗前,两组患者 IgG、IgA、IgM 水平比较,差异

表 4 两组患者免疫功能比较($\bar{x} \pm s$,g/L)

组别	IgG		IgA		IgM	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
联合组($n=52$)	11.35 ± 1.12	13.70 ± 1.25 ^①	2.52 ± 0.32	3.21 ± 0.26 ^①	0.90 ± 0.09	1.25 ± 0.11 ^①
对照组($n=51$)	11.45 ± 1.06	13.19 ± 1.03 ^①	2.59 ± 0.30	2.90 ± 0.25 ^①	0.89 ± 0.08	1.10 ± 0.11 ^①
t 值	-0.469	2.286	-1.161	6.308	0.777	6.782
P 值	0.640	0.024	0.248	<0.001	0.439	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 5 两组患者营养状况比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	治疗前	治疗 3 个月后
联合组($n=52$)	8.00 ± 1.57	10.60 ± 1.19 ^①
对照组($n=51$)	8.16 ± 1.62	9.69 ± 1.22 ^①
t 值	-0.499	3.820
P 值	0.619	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2 结果

2.1 两组患者心功能比较

治疗前,两组患者 E/A、LVEF、LVESD 比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者 E/A、LVEF 均升高($P < 0.05$),且联合组高于对照组($P < 0.05$);LVESD 均降低($P < 0.05$),且联合组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

无统计学意义($P < 0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者 IgG、IgA、IgM 水平均升高($P < 0.05$),且联合组高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者营养状况比较

治疗前,两组患者 MNA-SF 评分比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者 MNA-SF 评分均升高($P < 0.05$),且联合组高于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

2.5 两组患者运动功能及生活质量比较

治疗前,两组患者 6MWT 距离、MLHFQ 评分比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。治疗 3 个月后,两组患者 6MWT 距离均增加($P < 0.05$),且联合组高于对照组($P < 0.05$);MLHFQ 评分均降低($P < 0.05$),且联合组低于对照组($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 两组患者运动功能及生活质量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	6MWT(m)		MLHFQ(分)	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
联合组($n=52$)	337.21 ± 26.99	461.00 ± 40.25 ^①	67.54 ± 5.72	45.40 ± 4.81 ^①
对照组($n=51$)	341.41 ± 29.27	429.86 ± 26.66 ^①	67.57 ± 5.62	49.18 ± 5.48 ^①
t 值	-0.757	4.619	-0.027	-3.715
P 值	0.451	<0.001	0.979	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

3 讨论

HF 的发病机制涉及多因素相互作用,其临床干预策略具有多维性特征^[10]。根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[11]的规范化建议,HF 的标准化治疗方案应涵盖利尿剂(改善容量超负荷状态)、强心剂(增强心肌收缩力)、血管紧张素转化酶抑制剂与 β 受体阻滞剂(协同调控神经内分泌)、硝酸酯类药物(缓解循环淤血症状)等。近年来,已有研究^[12]提出,肠道菌群稳态失衡可能通过介导免疫炎症参与 HF 的病理进程,且另有研究^[13]发现,益生菌疗法展现出了延缓 HF 疾病进程的干预潜力,这为 HF 患者治疗方案的制定提供了新思路。

在本研究中,相较于对照组,联合组患者治疗后 E/A、LVEF 较对照组升高($P < 0.05$),LVESD 及血清 NT-proBNP 水平较对照组降低($P < 0.05$),提示联合益生菌辅助治疗进一步改善了 HF 患者的心功能状态,分析其作用机制可能如下:“肠道-心脏轴”假说认为,HF 患者存在的肠壁水肿和屏障功能障碍可导致菌群代谢产物易位入血,继而引发内毒素血症并激活全身炎症反应,过量释放的炎症介质可通过损伤内皮细胞功能引起血管通透性增加,进而损伤心脏的结构和功能,而益生菌制剂的应用通过调控肠道微生物群落结构,重建肠道菌群稳态,从而发挥对心脏保护效应^[14-15]。Pourrajab 等^[16]研究发现,益生菌酸奶有利于改善 HF 患者的炎症状态及内皮功能;赵颂歌等^[17]以心肌损伤患儿为研究对象,发现联合益生菌有利于降低其血清 NT-proBNP 水平。

此外,本研究发现,联合组患者治疗后在 IgG、IgA、IgM 水平及 MNA-SF 评分方面更具优势($P < 0.05$),证实了益生菌对于改善 HF 患者免疫功能及营养状态方面的积极作用,究其原因可能为本研究采用的双歧杆菌三联活菌制剂(含双歧杆菌、嗜酸乳杆菌及粪肠球菌)通过双重机制发挥作用:一方面通过菌群定植直接增强宿主免疫应答及肠道屏障功能;另一方面,其代谢产物乳酸/醋酸可优化肠道微环境,促进铁、维生素 D 及矿物质(钙、磷、铁)的生物利用度。赵乐恒等^[18]研究发现,益生菌辅助治疗有利于改善 HF 患者的免疫功能指标;Yu 等^[19]研究建议在 HF 患者的饮食管理中增加益生菌等营养补充剂。

运动功能不仅能直观体现 HF 患者疾病进展程度、肌肉状态及机体功能衰退水平,还与再入院风险

存在密切关联^[20]。HF 患者的生活质量与其社会参与度、自主生活能力、心理适应状态及治疗配合程度均呈现协同变化趋势^[21]。因此应将运动功能与生活质量评估共同纳入 HF 患者的临床监测体系。本研究结果显示,联合组患者 6MWT 与 MLHFQ 评分更优($P < 0.05$),可能归因于益生菌制剂提升了 HF 患者营养与免疫功能,且心功能改善后也有利于降低运动时的心脏后负荷,从而促进了 HF 患者的运动能力与生活质量的提升。Karim 等^[22]以 HF 患者为研究对象,发现在应用益生菌在提升其运动功能(步态速度、握力等)的同时,降低了肌少症的发生风险;张瑗等^[23]通过研究发现,益生菌有利于改善高龄 HF 患者的生活质量,本研究结论与之相似。

综上,口服益生菌联合标准化抗 HF 治疗可有效改善老年 HF 患者心功能、免疫功能及营养状况,且该联合治疗方案对于提升 HF 患者运动功能及生活质量具有积极意义。

参考文献

[1] Rees OL, Wheen P, Anderson LJ. Updates in heart failure[J]. Clinical Medicine, 2023, 23(5): 432-436.

[2] Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology[J]. Cardiovascular Research, 2023, 118(17): 3272-3287.

[3] Beghini A, Sammartino AM, Papp Z, et al. 2024 update in heart failure[J]. ESC Heart Failure, 2025, 12(1): 8-42.

[4] Petruzzello C, Saviano A, Manetti LL, et al. The role of gut microbiota and the potential effects of probiotics in heart failure[J]. Medicina (Kaunas, Lithuania), 2024, 60(2): 271.

[5] Radford-Smith DE, Anthony DC. Prebiotic and probiotic modulation of the microbiota-gut-brain axis in depression[J]. Nutrients, 2023, 15(8): 1880.

[6] Gan XT, Ettinger G, Huang CX, et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat[J]. Circulation Heart Failure, 2014, 7(3): 491-499.

[7] 李云玲, 张亚洲, 张云芳, 等. 口服益生菌对慢性心力衰竭患者肠道微生态的影响分析[J]. 实用临床医药杂志, 2024, 28(9): 73-77.

[8] 于辉, 董安琴, 赵阳, 等. 肠道菌群在冠心病合并心衰患者中的变化及益生菌干预效果研究[J]. 军事医学, 2021, 45(6): 443-448.

[9] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Revista Espanola de Cardiologia (English Ed), 2022, 75(6): 523.

[10] Gallo G, Savoia C. Hypertension and heart failure: from pathophysi-

ology to treatment[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(12): 6661.

[11] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.

[12] Paraskevaidis I, Xanthopoulos A, Tsougos E, et al. Human gut microbiota in heart failure; trying to unmask an emerging organ[J]. Biomedicines, 2023, 11(9): 2574.

[13] 陈丽娜, 李森浩, 周军, 等. 益生菌对心力衰竭患者再入院率及肠道菌群代谢产物氧化三甲胺的干预效果研究[J]. 心电与循环, 2023, 42(6): 515-519.

[14] Karmazyn M, Gan XT. Probiotics as potential treatments to reduce myocardial remodelling and heart failure *via* the gut-heart axis; State-of-the-art review[J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2023, 478(11): 2539-2551.

[15] Chen AT, Zhang J, Zhang Y. Gut microbiota in heart failure and related interventions[J]. iMeta, 2023, 2(3): e125.

[16] Pourrajab B, Naderi N, Janani L, et al. The impact of probiotic yogurt versus ordinary yogurt on serum sTWEAK, sCD163, ADMA, LCAT and BUN in patients with chronic heart failure: a randomized, triple-blind, controlled trial[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2022, 102(13): 6024-6035.

[17] 赵颂歌, 张晓俞, 杨艳玮, 等. 益生菌联合孟鲁司特在肺炎支原体肺炎合并心肌损伤患儿中的治疗效果[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(24): 48-52.

[18] 赵乐恒, 孙洪涛. 益生菌辅助临床常规治疗心衰的效果及免疫指标变化的研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(66): 83-84.

[19] Yu X, Chen Q, Lou IX. Dietary strategies and nutritional supplements in the management of heart failure: a systematic review[J]. Frontiers in Nutrition, 2024, 11: 1428010.

[20] 范瑀轩, 刘惊今, 范志清, 等. 有氧运动对心力衰竭患者心脏康复的作用与机制研究[J]. 中华心血管病杂志, 2025, 53(1): 96-100.

[21] 朱亚男, 朱娇, 卜素. 老年慢性心力衰竭患者负面情绪及自我感受负担与生活质量的相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2024, 23(10): 729-733.

[22] Karim A, Muhammad T, Shah I, et al. A multistrain probiotic reduces sarcopenia by modulating Wnt signaling biomarkers in patients with chronic heart failure[J]. Journal of Cardiology, 2022, 80(5): 449-455.

[23] 张媛, 杨翔, 吴宁, 等. 益生菌治疗改善高龄慢性心力衰竭患者心功能和生活质量的临床研究[J]. 中华保健医学杂志, 2017, 19(3): 210-212.

(收稿日期: 2025-02-07 修回日期: 2025-04-24)

(上接第 985 页)

[6] Liu S, Liu P, Zhu C, et al. FBXO28 promotes proliferation, invasion, and metastasis of pancreatic cancer cells through regulation of SMARCC2 ubiquitination[J]. Aging, 2023, 15(12): 5381-5398.

[7] Qiao X, Lin J, Shen J, et al. FBXO28 suppresses liver cancer invasion and metastasis by promoting PKA-dependent SNAI2 degradation[J]. Oncogene, 2023, 42(39): 2878-2891.

[8] Cai L, Liu L, Li L, et al. SCFFBXO28-mediated self-ubiquitination of FBXO28 promotes its degradation[J]. Cellular Signalling, 2020, 65: 109440.

[9] Cepeda D, Ng HF, Sharifi HR, et al. CDK-mediated activation of the SCF (FBXO) (28) ubiquitin ligase promotes MYC-driven transcription and tumorigenesis and predicts poor survival in breast cancer[J]. EMBO Molecular Medicine, 2013, 5(7): 1067-1086.

[10] Phillips E, Balss J, Bethke F, et al. PFKFB4 interacts with FBXO28 to promote HIF-1 α signaling in glioblastoma[J]. Oncogenesis, 2022, 11(1): 57.

[11] Tian LY, Smit DJ, Jücker M. The role of PI3K/AKT/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma metabolism[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(3): 2652.

[12] He Y, Sun MM, Zhang GG, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2021, 6(1): 425.

[13] Peng PH, Lai JC, Chang JS, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition (EMT) by hypoxia-induced lncRNA RP11-367G18.1 through regulating the histone 4 lysine 16 acetylation (H4K16Ac) mark[J]. American Journal of Cancer Research, 2021, 11(6): 2618-2636.

[14] Xiao T, Bao J, Tian J, et al. Flavokawain A suppresses the vasculogenic mimicry of HCC by inhibiting CXCL12 mediated EMT[J]. Phytomedicine, 2023, 112: 154687.

[15] Milholli LA, Dalbó J, Couto CS, et al. Effects of the *juçara* fruit (*Euterpe edulis* Martius) pulp and lyophilized extract on NRF2, KEAP1, SOD1, and GPX2 expression in human colorectal cancer cell lines[J]. Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas, 2023, 56: e12558.

[16] Li T, Jiang D, Wu K. p62 promotes bladder cancer cell growth by activating KEAP1/NRF2-dependent antioxidative response[J]. Cancer Science, 2020, 111(4): 1156-1164.

[17] Peng B, Wang L, Pan S, et al. Metformin attenuates partial epithelial-mesenchymal transition in salivary gland inflammation via PI3K/Akt/GSK3 β /snail signaling axis[J]. Inflammation, 2025, 48(3): 1527-1537.

[18] Lee S, Choi EJ, Cho EJ, et al. Inhibition of PI3K/Akt signaling suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma through the Snail/GSK-3/ β -catenin pathway[J]. Clinical and Molecular Hepatology, 2020, 26(4): 529-539.

[19] Zheng Y, Ji H, Yi W, et al. PRMT5 facilitates angiogenesis and EMT via HIF-1 α /VEGFR/Akt signaling axis in lung cancer[J]. Aging, 2023, 15(13): 6163-6178.

(收稿日期: 2025-04-09 修回日期: 2025-05-19)