



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.XXXX.XX.01

文章编号: 2095-1264(XXXX)XX-0001-07

卷柏总双黄酮有效部位通过抑制 PI3K/AKT 通路 抗弥漫大 B 细胞淋巴瘤^{*}

苏 畅^{1,2}, 徐康平³, 卢桂阁², 胡倩宇², 朱雪婷^{1,4}, 王彩琴¹, 贺怡子¹, 曾若兰¹, 李亚军¹,
肖 玲^{2*}, 周 辉^{1*}

(¹中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院/湖南省肿瘤医院淋巴瘤血液内科, 湖南长沙, 410013; ²中南大学湘雅医学院组织学与胚胎学系, 湖南长沙, 410013; ³中南大学湘雅药学院, 湖南长沙, 410013; ⁴南华大学衡阳医学院湖南省肿瘤医院研究生协作培养基地, 湖南衡阳, 421099)

摘要: **目的** 探究卷柏总双黄酮(TBF)有效部位治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的作用及可能机制。**方法** 采用 CCK-8 法检测 TBF 有效部位对 DLBCL 细胞增殖的影响;流式细胞术检测 TBF 有效部位对 DLBCL 细胞凋亡及周期的影响;转录组学测序并富集差异基因初步探讨 TBF 有效部位抗 DLBCL 的作用机制;Western blotting 验证 TBF 有效部位影响的信号通路。**结果** TBF 有效部位对不同亚型的 DLBCL 细胞增殖均有显著抑制作用,且可诱导 DLBCL 细胞凋亡,将细胞周期阻滞于 G₂ 期。TBF 有效部位主要对细胞内 PI3K-AKT 信号通路产生影响。随着 TBF 有效部位浓度的增加,PI3K、AKT 的表达量及 p-PI3K、p-AKT 与对照组相比显著降低。**结论** TBF 有效部位可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路的激活发挥抗 DLBCL 作用,为 DLBCL 的临床治疗提供了新策略。

关键词: 卷柏;总双黄酮;弥漫大 B 细胞淋巴瘤;凋亡;PI3K/AKT 信号通路

中图分类号: 文献标识码: A

The effective parts of total biflavones from selaginella pulvinata inhibit diffuse large b-cell lymphoma by down-regulating PI3K/AKT pathway^{*}

SU Chang^{1,2}, XU Kangping³, LU Guige², HU Qianyu², ZHU Xueting^{1,4}, WANG Caiqin¹, HE Yizi¹, ZENG Ruolan¹, LI Yajun¹,
XIAOLing^{2*}, ZHOU Hui^{1*}

(¹Department of Lymphoma and Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University/Hunan Cancer Hospital, Changsha, 410031, Hunan, China; ²Department of Histology and Embryology, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China; ³Xiangya School of Pharmacy, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China; ⁴Graduate Collaborative Training Base of Hunan Cancer Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, 421099, Hunan, China)

Abstract: Objective To explore the effects and mechanism of total biflavonoids (TBF) effective parts extracted from *Selaginella pulvinata* on diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** CCK-8 method was used to detect the effects of TBF effective parts on the proliferation of DLBCL cells. Flow cytometry was applied to detect the apoptosis and cell cycle of cells after treated by TBF effective parts. Transcriptome sequencing and enrichment of differential genes were conducted to

^{*}基金项目:湖南省中医药管理局一般项目(B2022074);湖南省卫生健康委一般项目(202203045455);湖南省自然科学基金(2022JJ30026);湖南省自然科学基金(2022JJ30789);中南大学中央高校基础研究基金(2023ZZTS0867);中南大学中央高校基础研究基金(2024ZZTS0918);湖南省卫健委技术厅资助项目(WZ2020-13)。

作者简介:苏畅,女,硕士研究生,研究方向:淋巴瘤的发生发展及分子机制。

^{*}通信作者:肖玲,女,医学博士,副教授,研究方向:淋巴瘤的发生发展及分子机制;周辉,男,学历:医学博士,主任医师,研究方向:淋巴瘤的临床诊疗及分子机制。

preliminarily explore the mechanism of TBF effective parts in anti-DLBCL. Western blotting was used to verify the signaling pathways affected by TBF effective parts. **Results** The TBF effective parts significantly inhibited the proliferation of different types of DLBCL cell lines, induced an increase in the proportion of apoptosis of DLBCL cells, and blocked the cell cycle in G₂ phase. The TBF effective parts mainly affected the intracellular PI3K-AKT signaling pathway. Compared with the control group, the expression of PI3K and AKT, as well as their phosphorylated forms (p-PI3K and p-AKT), were significantly decreased in a TBF effective parts concentration-dependent manner. **Conclusion** The TBF effective parts played an anti-DLBCL role by inhibiting the activation of the PI3K/AKT signaling pathway. TBF effective parts may serve as a new option for the treatment of DLBCL.

Keywords: Selaginella; Total biflavonoids; DLBCL; Apoptosis; PI3K/AKT signaling pathway

0 前言

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 为非霍奇金淋巴瘤中最常见的类型, 约 60%~70% 的 DLBCL 患者经 6~8 个周期的 R-CHOP 方案 (利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松龙) 化疗后可获得持久缓解, 但仍有约 30%~40% 的患者表现为复发难治。尽管目前采用挽救性化疗联合后续自体干细胞移植、分子靶向药物、CAR-T 细胞疗法等可提高治疗疗效, 但复发/难治性 DLBCL 的治疗仍是棘手的难题, 亟待开发新的治疗药物。

卷柏科卷柏属植物卷柏 (*Selaginella tamariscina* (Beauv.) Spring) 或垫状卷柏 (*Selaginella pulvinata* (Hook. et Grev.) Maxim.) 的干燥全草是我国传统中药, 收录于历版《中华人民共和国药典》中。传统中医和瑶医常将其用于治疗经闭、痛经、癥瘕痞块、跌扑损伤, 而癥瘕痞块也包括肿瘤。研究表明, 卷柏中提取的黄酮类成分具有抗癌、抗炎、抗菌、抗病毒、免疫调节、降血糖等多种药理活性, 特别是其明显的抗肿瘤作用越来越受到中外学者的关注和认可^[1-2]。课题组前期基于化学-生物学模式和仿生学原理, 系统研究系列卷柏类中草药的活性化学成分, 运用生物活性导向技术追踪和探明了卷柏抗肿瘤活性成分与药效物质基础, 并且利用现代色谱和光谱技术, 从卷柏中系统分离鉴定其总双黄酮 (total biflavonoids, TBF) 有效部位^[3-5]。因此, 本研究拟通过体外实验探究 TBF 有效部位对弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 的作用及其可能机制, 以期从天然产物中研发针对 DLBCL 临床治疗的药物提供新策略。

1 材料

1.1 细胞系

人弥漫大 B 细胞淋巴瘤生发中心 B 细胞样 (ger-

minal center B-cell like, GCB) 型细胞株 OCI-LY7、OCI-LY8 和活化 B 细胞样 (activated B-cell like, ABC) 型细胞株 SU-DHL-2、RIVA 均由北京大学临床肿瘤学院赠予。

1.2 药物与试剂

TBF 有效部位由中南大学湘雅药学院徐康平教授惠赠。PI3K、p-PI3K 抗体 (货号分别为 4249S、4228S, Cell Signaling Technology); AKT、p-AKT、GAPDH 抗体 (货号分别为 60203-2-Ig、80455-1-RR、10494-1-AP, Proteintech 公司); 山羊抗鼠二抗 HRP、山羊抗兔二抗 HRP (货号分别为 SA00001-1、SA00001-2, Proteintech 公司); Annexin V-APC/PI (货号: E-CK-A217, Elabscience 公司); CCK-8 试剂 (货号: K1018, APEX BIO 公司); 细胞周期染色分析试剂盒 (货号: KTA2020, 亚科因生物技术有限公司)。IM-DM 培养基 (货号: C12440500BT, Gibco); RPMI-1640 培养基 (货号: C11875500BT, Gibco); 胎牛血清 (货号: A5669701, Gibco)。

1.3 主要仪器

二氧化碳培养箱 (Thermo Fisher, 3111); 倒置显微镜 (Leica, DM500); 蛋白显影仪 (Tanon, 5200CE); 流式细胞仪 (Beckman Coulter, CytoFLEX); 酶标仪 (PerkinElmer, VICTOR Nivo)。

2 方法

2.1 CCK-8 法检测细胞增殖能力

将 DLBCL 细胞悬液接种至 96 孔板中, 每孔加入不同浓度的 TBF 有效部位 (用培养基稀释), 同时设置对照 (DMSO) 组和空白组。每个组别设置 3 个复孔。培养 48 h 后, 加入 CCK-8, 避光孵育 2 h, 根据各组吸光度 (OD 值) 计算出药物对细胞的抑制率。抑制率 = $(OD_{\text{对照组}} - OD_{\text{空白组}}) / (OD_{\text{药物处理组}} - OD_{\text{空白组}}) \times 100\%$ 。

2.2 流式细胞术检测细胞凋亡情况

将 DLBCL 细胞悬液接种于 24 孔培养板中, 48 h

后收集细胞,并用PBS洗涤。重悬细胞,加入染色液,避光室温孵育。采用流式细胞仪检测细胞凋亡百分比,用空白对照及阳性对照管圈门,记录细胞凋亡及坏死比例,采用FlowJo 10.6.2软件分析凋亡数据并做图。

2.3 流式细胞术检测细胞周期

将DLBCL细胞悬液接种于6孔培养板中,48 h后收集细胞。离心后用PBS轻柔吹打至单细胞悬浮液。加入-20℃预冷的无水乙醇,于4℃冰箱中固定过夜。用PBS重悬洗涤,加入RNA酶A孵育,再加入PI染色液于室温避光孵育。将细胞悬浮液经筛网过滤成单个细胞状态后,采用流式细胞仪检测细胞周期,并用FlowJo 10.6.2软件对细胞周期进行分析作图。

2.4 Western blotting 检测

分组培养DLBCL细胞48 h,收集细胞加入RIPA裂解液提取总蛋白,采用BCA法测定蛋白浓度。将变性的蛋白样品电泳后转至PVDF膜,用浓度为5%的牛奶封闭液将PVDF膜室温封闭1 h,清洗PVDF膜,用一抗稀释液(PI3K、AKT稀释比例为1:1 000, p-PI3K、p-AKT稀释比例为1:10 000)于4℃环境中孵育过夜。选择与一抗对应的二抗,将清洗后的PVDF膜放入对应的二抗内孵育60 min,用ECL显影液显色,调节曝光时间,采集图像。

2.5 转录组学检测

分组培养DLBCL细胞48 h,收集细胞使用TRIzol试剂提取总RNA。用DNaseI提取RNA后进行DNA消化。用Nanodrop™ OneC分光光度计(Thermo Fisher)确定RNA质量。合格的RNA通过Qubit™ RNA BR分析试剂盒(Life Technologies, Q10210)进行量化。使用KC-Digital™ Stranded mRNA Library Prep Kit for Illumina® (Catalog NO. DR08502, Wuhan Seqhealth Co., Ltd. China),按照制造商的说明,将2 μg总RNA用于制备链式RNA测序文库。通过用8个随机碱基组成的独特分子标识符(unique molecular identifier, UMI)标记预先扩增的cDNA分子,消除PCR的重复偏倚。对相当于200~500 bp的文库产品进行富集和量化,并采用NovaSeq 6000测序仪(Illumina, PE150)进行测序。

2.6 统计学方法

采用GraphPadPrism8.0.1软件进行统计学分析。细胞增殖实验结果分别采用“均数±标准差”和百分比(%)进行统计描述。细胞凋亡结果采用配对

t 检验(Student's *t* test)进行假设检验,将 $P < 0.05$ 定义为差异具有统计学意义。转录组学测序结果使用在线R语言生信分析网站仙桃学术(www.xiantao.love)进行呈现。

3 结果

3.1 TBF有效部位对DLBCL细胞增殖的影响

经不同浓度的TBF有效部位(GCB型:0.25、0.5、1、2、4 μg·mL⁻¹, ABC型:1、2、4、8、16 μg·mL⁻¹)培养DLBCL细胞48 h后,不同分型的DLBCL细胞株(GCB型:OCI-LY7、OCI-LY8, ABC型:RIVA、SU-DHL-2)增殖均受到明显抑制(图1)。OCI-LY7、OCI-LY8、RIVA、SU-DHL-2的IC₅₀值分别为(0.774 0±0.177 6) μg·mL⁻¹、(0.732 3±0.247 4) μg·mL⁻¹、(3.014 7±0.314 5) μg·mL⁻¹、(2.978 7±0.361 2) μg·mL⁻¹(表1)。

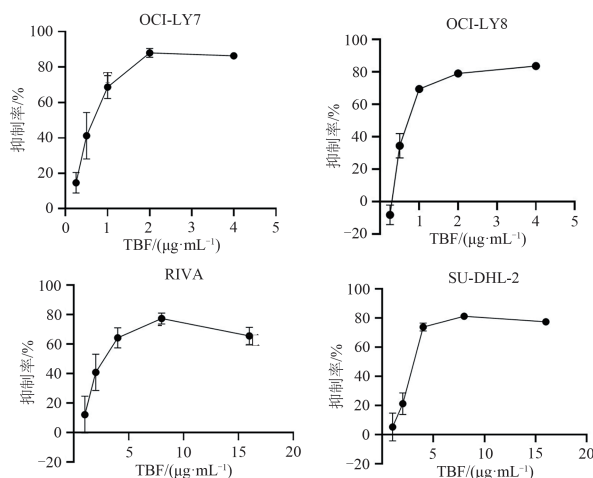


图1 TBF有效部位对各DLBCL细胞株增殖的影响

Fig. 1 Effects of TBF effective parts on the proliferation of different DLBCL cell lines

表1 TBF有效部位作用于不同DLBCL细胞株IC₅₀汇总(平均数±标准差)

Tab. 1 Summary of the IC₅₀ of TBF effective parts on different DLBCL cell lines (mean ± SD)

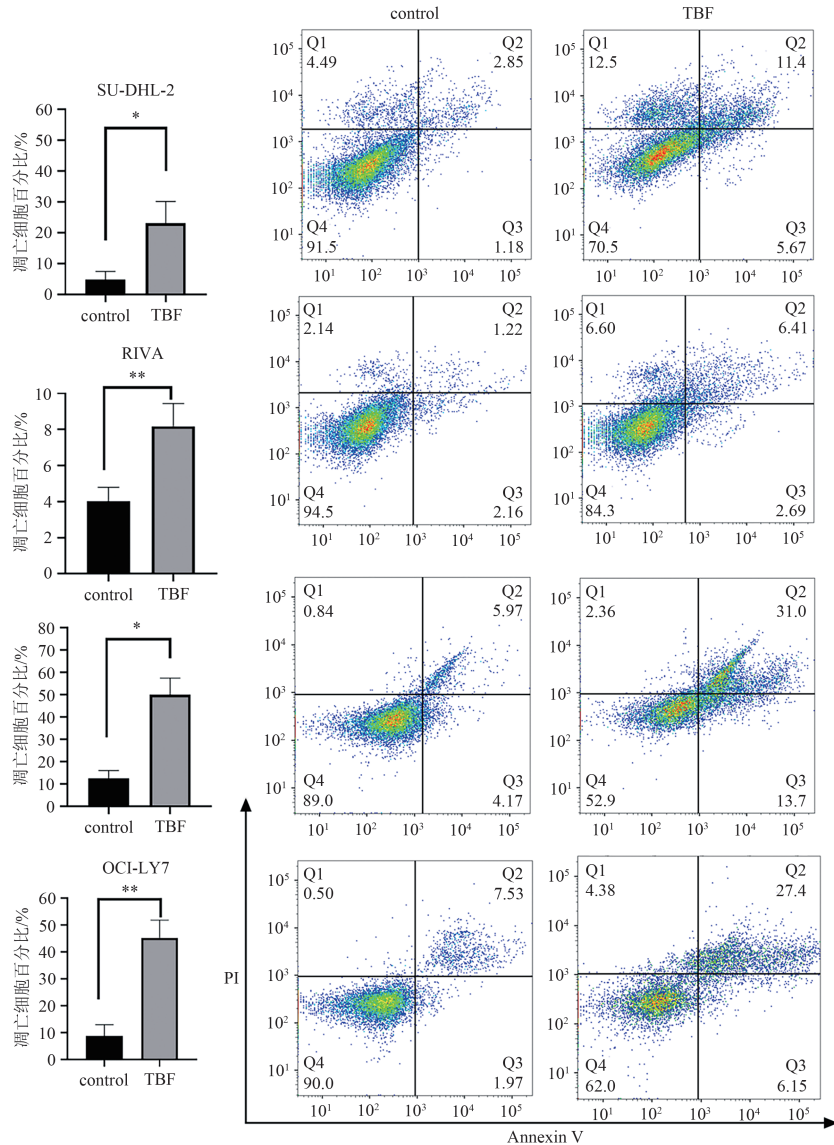
淋巴瘤亚型	细胞株	IC ₅₀ /(μg·mL ⁻¹)
DLBCL-GCB	OCI-LY7	0.774 0±0.177 6
DLBCL-GCB	OCI-LY8	0.732 3±0.247 4
DLBCL-ABC	RIVA	3.014 7±0.314 5
DLBCL-ABC	SU-DHL-2	2.978 7±0.361 2

3.2 TBF有效部位对DLBCL细胞株周期及凋亡的影响

采用3.1节中所得各细胞株48 h IC₅₀值作为TBF

有效部位的作用浓度,分别处理 DLBCL 细胞 48 h,再进行细胞凋亡以及周期检测。TBF 有效部位作用后,4 种 DLBCL 细胞凋亡比例均较对照组显著升高

(图 2);TBF 有效部位可将 DLBCL 细胞周期阻滞于 G₂ 期(图 3)。



注:对照组和 TBF 有效部位组比较,* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。OCI-LY7、OCI-LY8、RIVA、SU-DHL-2 的 TBF 有效部位处理浓度分别为 $0.8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $0.8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、 $3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

图 2 TBF 有效部位对各 DLBCL 细胞株凋亡的影响

Fig. 2 Effects of TBF effective parts on theapoptosis of DLBCL cell lines

3.3 转录组学分析 TBF 有效部位抗 DLBCL 的作用机制

以浓度为 $3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 TBF 有效部位处理 DLBCL 细胞株 SU-DHL-2, 48 h 后收集细胞进行转录组学测序,共找到上调基因 2 485 个,下调基因 2 216 个,各提取出其中 $|\log_2\text{FC}| > 2$ 且校正 $P < 0.05$ 的差异基因进行 GO/KEGG 富集分析,结果发现,TBF 有效部位对 DLBCL 细胞的多种信号通路以及细胞功能均有

显著影响,其中 PI3K-AKT 信号通路、cAMP 信号通路变化较为显著(图 4)。

3.4 TBF 有效部位对 PI3K-AKT 信号通路的影响

以不同浓度的 TBF 有效部位(OCI-LY8: 0.5 、 1 、 $1.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, SU-DHL-2: 1.5 、 3 、 $4.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)分别处理 GCB 型、ABC 型 DLBCL 细胞株 48 h 后,PI3K、AKT 表达量及磷酸化水平均随着药物浓度的增加而降低,由此可见 TBF 有效部位可显著抑制 PI3K/

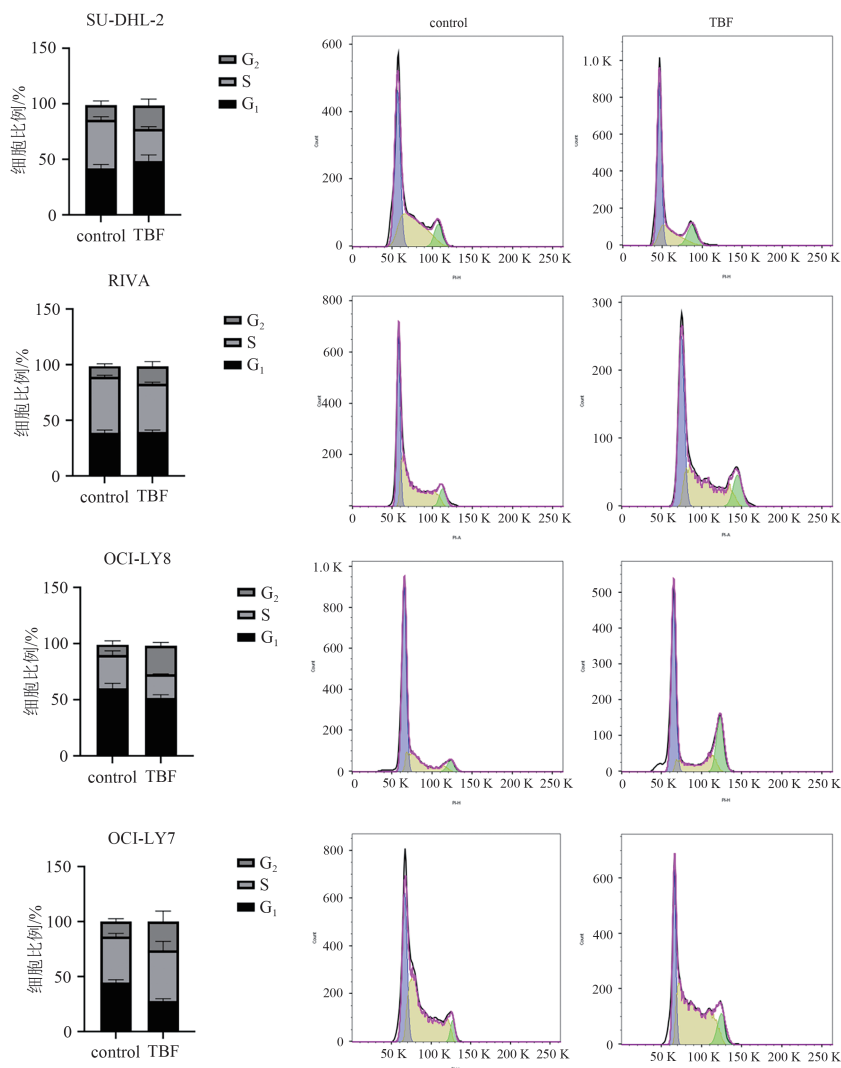


图3 TBF有效部位对各DLBCL细胞株周期的影响

Fig. 3 Effects of TBF effective parts on cell cycle of different DLBCL cell lines

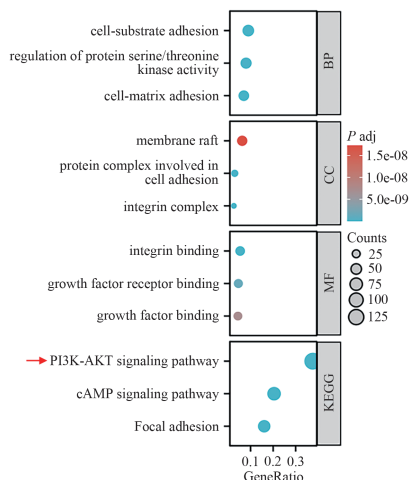


图4 TBF有效部位处理DLBCL细胞后差异基因的GO/KEGG富集分析

Fig. 4 GO/KEGG enrichment analysis of differential genes in DLBCL cells after treated with TBF effective parts

AKT信号通路的激活(图5)。

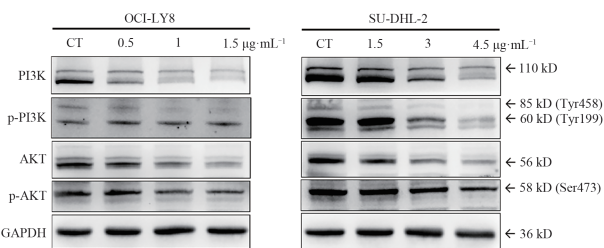


图5 TBF有效部位对DLBCL细胞株PI3K-AKT信号通路
 Fig. 5 Effects of TBF effective parts on the PI3K-AKT signal pathway of DLBCL cell line

4 讨论

天然产物一直以来都是新药开发的重要来源, 如从天然产物中开发并成功上市的紫杉醇、长春新

碱等已广泛应用于多种恶性肿瘤的临床治疗^[6-7]。垫状卷柏最早约于公元 1062 年被记录入药,在传统中药里属于上品中药^[1]。卷柏提取物中化学成分复杂,主要含有黄酮类、炔酚类、苯丙素类等化合物,还含有少量有机酸、有机酸酯类、生物碱类、甾体类等其他类化合物^[8]。学者们采用 HP-20、聚酰胺、半制备液相等多种色谱分离技术得到 1 个新的环肽类化合物,命名为卷柏环肽 A(1),并发现其可有效抑制小鼠黑色素瘤 B16-F10 细胞的活性^[9]。垫状卷柏中提取的乙酸乙酯部位总提取物可显著抑制人单核细胞白血病 U937 细胞增殖,促进其凋亡,且呈剂量依赖性^[10]。穗花杉双黄酮通过触发自噬引起人胶质瘤细胞的铁死亡,发挥抗肿瘤作用^[11]。黄酮类化合物可通过调控细胞代谢、阻滞细胞周期、抑制血管生成来抗乳腺癌^[12],还可抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡、自噬、坏死,促进细胞衰老,抑制细胞迁移、侵袭,以及降低肿瘤细胞多药耐药性^[13]。本研究前期在系统研究系列卷柏类中草药的化学成分基础上,运用生物活性导向技术、现代色谱和光谱技术等方法分离鉴定出 TBF 有效部位,但其在淋巴瘤恶性肿瘤中的作用并不明确。

研究表明,双黄酮类提取物可以通过不同的分子机制发挥抗肿瘤作用。黄酮类化合物可通过不同的抗炎机制调节肿瘤的炎症反应和氧化应激,从而实现抗肿瘤作用^[14]。黄酮类化合物不仅可以通过显著抑制 NF- κ B 信号通路发挥抗肿瘤作用^[15],还可以通过 HIF-1 α /VEGF/VEGFR2/PI3K/AKT、Wnt/ β -catenin、JNK1/STAT3 和 MAPK/AP-1 等不同的信号通路抗肿瘤血管生成^[16]。我们采用转录组学测序的方法发现,TBF 有效部位可明显影响 DLBCL 细胞的多种信号通路,其中 PI3K-AKT 信号通路较为显著。3-磷脂酰肌醇激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)是一个二聚体,由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 构成。PI3K 活化可改变 AKT 的蛋白结构并使之活化,以磷酸化作用调控下游的底物,从而调节细胞的增殖、分化、凋亡以及迁移等表型。本研究结果表明,TBF 有效部位不仅显著下调 DLBCL 细胞 PI3K 和 AKT 的磷酸化,还降低其 PI3K 和 AKT 的表达,且均呈剂量依赖性。这说明从垫状卷柏中分离所得的 TBF 有效部位可通过显著下调 PI3K/AKT 通路来影响 DLBCL 细胞生物学行为,发挥抗肿瘤作用。

从垫状卷柏中分离的 TBF 有效部位具有显著

的抗 DLBCL 作用,但 TBF 有效部位发挥作用的具体机制以及是否可通过 PI3K/Akt/HIF-1 α 信号通路增强化疗药物敏感性^[17],即 TBF 有效部位的作用机制与临床转化意义,尚有待进一步研究。

参考文献

- [1] 孙允红,王晓晴,赵方舒,等. 垫状卷柏的化学成分、药理作用现代研究及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(11):115-121.
- [2] WEN K M, FANG X C, YANG J L, et al. Recent research on flavonoids and their biomedical applications [J]. Curr Med Chem, 2021, 28(5): 1042-1066. DOI: 10.2174/0929867327666200713184138.
- [3] XU K P, ZOU H, LIU G R, et al. Selaginellin M, a new selaginellin derivative from *Selaginella pulvinata* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2011, 13(11): 1051-1055. DOI: 10.1080/10286020.2011.617304.
- [4] XU K P, ZOU H, TAN Q, et al. Selaginellins I and J, two new alkynyl phenols, from *Selaginella tamariscina* (Beau.) Spring [J]. J Asian Nat Prod Res, 2011, 13(2): 93-96. DOI: 10.1080/10286020.2010.536535.
- [5] XU K P, LI J, ZHU G Z, et al. New Selaginellin derivatives from *Selaginella tamariscina* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2015, 17(8): 819-822. DOI: 10.1080/10286020.2015.1016001.
- [6] AHMED KHALIL A, RAUF A, ALHUMAYDHIF A, et al. Recent developments and anticancer therapeutics of paclitaxel: an update [J]. Curr Pharm Des, 2022, 28(41): 3363-3373. DOI: 10.2174/1381612829666221102155212.
- [7] SHUKLA R, SINGH A, SINGHK K. Vincristine-based nano-formulations: a preclinical and clinical studies overview [J]. Drug Deliv Transl Res, 2024, 14(1): 1-16. DOI: 10.1007/s13346-023-01389-6.
- [8] 吕华伟,李宇霞,罗蒙,等. 垫状卷柏化学成分的研究[J]. 中成药, 2021, 43(1): 102-105. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.01.020.
- [9] 阎新佳,温静,宋洋,等. 卷柏中 1 个新的环肽[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(16): 4391-4394. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20220421.204.
- [10] 金旭东,钟佳美,卢轩,等. 两种卷柏属植物对人单核细胞白血病 U937 细胞的增殖和凋亡影响[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 74-77.
- [11] 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]. Life Sci, 2020, 247: 117425. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117425.
- [12] SAHOO S, MOHAPATRA P, SAHOOS K. Flavonoids for the treatment of breast cancer, present status and future prospective [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2023, 23(6): 658-675. DOI: 10.2174/1871520623666221024114521.
- [13] PANG X N, ZHANG X Y, JIANG Y H, et al. Autophagy: mechanisms and therapeutic potential of flavonoids in cancer [J]. Biomolecules, 2021, 11(2): 135. DOI: 10.3390/biom11020135.
- [14] LI G X, DING K Y, QIAO Y L, et al. Flavonoids regulate inflammation and oxidative stress in cancer [J]. Molecules, 2020, 25(23): 5628. DOI: 10.3390/molecules25235628.
- [15] BARRECA M M, ALESSANDRO R, CORRADO C. Effects of flavonoids on cancer, cardiovascular and neurodegenerative

diseases: role of NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9236. DOI: 10.3390/ijms24119236.

- [16] WEI Q, ZHANG Y H. Flavonoids with anti-angiogenesis function in cancer [J]. *Molecules*, 2024, 29(7): 1570. DOI: 10.3390/molecules29071570.
- [17] MAZURAKOVA A, KOKLESOVA L, CSIZMÁR S H, et al. Significance of flavonoids targeting PI3K/Akt/HIF-1 α signaling pathway in therapy-resistant cancer cells - A potential contribution to the predictive, preventive, and personalized medicine [J]. *J Adv Res*, 2024, 55: 103-118. DOI: 10.1016/j.jare.2023.02.015.

收稿日期: XXXX-XX-XX 校稿: 王娟

本文引用格式: 苏畅, 徐康平, 卢桂阁, 等. 卷柏总双黄酮有效部位通过抑制 PI3K/AKT 通路抗弥漫大 B 细胞淋巴瘤[J]. *肿瘤药理学*, XXXX, XX(XX): 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.XXXX.XX.01.

Cite this article as: SU Chang, XU Kangping, LU Guige, et al. The effective parts of total biflavones from *Selaginella pulvinata* inhibit diffuse large b-cell lymphoma by down-regulating PI3K/AKT pathway[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, XXXX, XX(XX): 1-7. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.XXXX.XX.01.