

# 川楝素抗肿瘤活性及作用机制的研究进展<sup>Δ</sup>

陈培文<sup>1\*</sup>,陶飞燕<sup>2</sup>,谢永美<sup>3#</sup>(1.成都中医药大学医学与生命科学学院,成都 611137;2.四川中烟工业有限责任公司研发中心,成都 610066;3.四川大学华西医院生物治疗国家重点实验室,成都 610041)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)24-3059-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.20



**摘要** 目的:为川楝素的再利用提供参考。方法:以“川楝素”“肿瘤”“癌症”“toosendanin”“tumor”“cancer”等为关键词,在中国知网、万方数据库、PubMed、Web of Science和SciFinder等数据库中组合查询2007—2021年发表的相关文献,对川楝素的抗肿瘤活性及作用机制进行归纳、综述。结果与结论:川楝素对卵巢癌、尤文氏肉瘤、胃癌、大肠癌、胰腺癌等多种肿瘤细胞均具有抑制活性,其作用机制主要包括抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,阻滞细胞周期,抑制肿瘤细胞上皮-间充质转化,调控信号转导及转录活化因子3、p53、微小RNA、Notch、Wnt/β-联蛋白等因子和信号通路等。此外,川楝素可以有效逆转抗肿瘤药物多柔比星和雷戈拉非尼的耐药性;在与顺铂、多柔比星等联合使用时,川楝素能提高肿瘤细胞对上述抗肿瘤药物的敏感性,增强抗癌治疗效果,具有被开发为抗肿瘤药物的潜力。

**关键词** 川楝素;抗肿瘤活性;作用机制;研究进展

癌症的发生率和病死率逐年上升,是造成人类死亡的主要原因。据统计,2018年全球范围内有1 810万癌症新发病例和960万癌症死亡病例<sup>[1]</sup>。随着科技的进步,癌症的免疫治疗和分子靶向治疗取得了较大的进

展,但手术治疗、放疗和化疗仍然是当前临床的主要疗法,鉴于现有抗肿瘤药物的安全性欠佳,故开发高效低毒的抗肿瘤药物仍具有非常重要的意义<sup>[2]</sup>。从天然产物中获取抗肿瘤药物是目前国内外抗肿瘤药物开发的热

- tural killer cell-mediated cytotoxicity[J]. *Oncogene*, 2002, 21(34):5213-5223.
- [35] LUO W, LIU Q B, JIANG N, et al. Isorhamnetin inhibited migration and invasion via suppression of Akt/ERK-mediated epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in A549 human non-small-cell lung cancer cells[J/OL]. *Biosci Rep*, 2019, 39(9):BSR20190159[2019-09-20]. <https://doi.org/10.1042/BSR20190159>.
- [36] CAI F Z, ZHANG Y M, LI J W, et al. Isorhamnetin inhibited the proliferation and metastasis of androgen-independent prostate cancer cells by targeting the mitochondrion-dependent intrinsic apoptotic and PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(3):BSR20192826[2020-03-18]. <https://doi.org/10.1042/BSR20192826>.
- [37] ZHANG B Y, WANG Y M, GONG H, et al. Isorhamnetin flavonoid synergistically enhances the anticancer activity and apoptosis induction by cis-platin and carboplatin in non-small cell lung carcinoma (NSCLC) [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1):25-37.
- [38] MANU K A, SHANMUGAM M K, RAMACHANDRAN L, et al. Isorhamnetin augments the anti-tumor effect of capecitabine through the negative regulation of NF-κB signaling cascade in gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 363(1):28-36.
- [39] 杜倩倩,黄璐璐,刘春霞,等.异鼠李素与索拉非尼联合对肾癌的抑制作用及作用机制[J]. *药学学报*, 2019, 54(8):1424-1430.
- [40] DUFFY M J, SYNNOTT N C, CROWN J. Mutant p53 as a target for cancer treatment[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 83:258-265.
- [41] SAUD S M, YOUNG M R, JONES-HALL Y L, et al. Chemopreventive activity of plant flavonoid isorhamnetin in colorectal cancer is mediated by oncogenic Src and β-catenin[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(17):5473-5484.
- [42] JANANI C, RANJITHA KUMARI B D. PPAR gamma gene: a review[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2015, 9(1):46-50.
- [43] COUSSENS L M, WERB Z. Inflammation and cancer[J]. *Nature*, 2002, 420(6917):860-867.
- [44] NAKANISHI M, ROSENBERG D W. Multifaceted roles of PGE<sub>2</sub> in inflammation and cancer[J]. *Semin Immunopathol*, 2013, 35(2):123-137.
- [45] 陈观平,李明乾,应翔华.异鼠李素通过mTOR通路抑制肺癌增殖、侵袭及其机制研究[J]. *中药材*, 2021, 44(2):423-428.

Δ 基金项目:四川省国际科技创新合作/港澳台科技创新合作项目(No.2019YFH0119);四川省应用基础研究项目(No.2018JY0599)

\*本科生。研究方向:肿瘤学。E-mail:1021962975@qq.com

#通信作者:研究员,博士生导师,博士。研究方向:药物化学。

E-mail:xiem@scu.edu.cn

(收稿日期:2021-07-12 修回日期:2021-10-28)

(编辑:孙冰)

门领域。据 Demain 等<sup>[3]</sup>报道,自从 1940 年以来,超过 60% 的抗肿瘤药物来源于天然产物、半成品或以天然产物为模型的全成品,如紫杉醇、羟喜树碱和长春新碱等都是从植物中提取得到的常见抗癌一线治疗药物。

众所周知,新药研发投资大、周期长、风险高,一个新药从立项到上市,平均需要 10~15 年,花费 8~10 亿美元<sup>[4]</sup>。老药新用是指对临床正在使用的药物、因副作用被停用的药物、处于临床前或临床研究中的潜在候选物进行新的适应证研究。该方法能大大缩短研发周期、减少资金投入,是获得新药的捷径。老药新用最成功的案例包括沙利度胺、西地那非和齐多夫定等,其新适应证在保证治疗有效的同时亦取得了巨大的社会效益和经济效益<sup>[5]</sup>。

川楝素(toosendanin)是从楝科植物川楝 *Melia toosendan* Sieb. et Zucc. 或楝 *Melia azedarach* L. 果实或树皮中提取出的四环三萜类化合物,为白色结晶性粉末,易溶于甲醇、乙醇和吡啶等,微溶于氯仿、乙醚,难溶于水和石油醚。其分子式为  $C_{30}H_{38}O_{11}$ , 化学结构式见图 1。由于川楝素具有较好的驱虫效果,在我国曾被作为驱蛔药的主要有效成分<sup>[6]</sup>,但后来有研究发现,其对肝脏细胞存在一定的毒性,目前已被临床停用<sup>[7]</sup>。但已有研究显示,川楝素具有阻断神经肌肉突触、抗肉毒中毒、影响中枢神经和呼吸系统等生物活性<sup>[8]</sup>。在抗肿瘤方面,川楝素被证实能有效抑制多种肿瘤细胞增殖,但其作用机制复杂。基于此,笔者通过查阅文献,对川楝素抗肿瘤的活性及作用机制进行综述,以期对川楝素的老药新用及再利用提供理论参考。

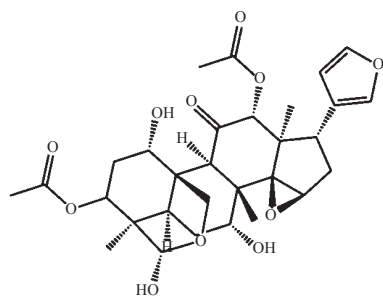


图 1 川楝素的化学结构式

## 1 文献检索

笔者以“川楝素”“肿瘤”“癌症”“toosendanin”“tumor”“cancer”等为关键词,在中国知网、万方数据、PubMed、Web of Science 和 SciFinder 等数据库中组合查询 2007—2021 年发表的相关文献。

## 2 抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡

肿瘤在很大程度上与细胞凋亡受阻有关,长期以来抑制细胞凋亡都被视为治疗肿瘤的研究热点。大量研

究证实,川楝素可以通过抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡的方式来发挥抗肿瘤的作用。Zhou 等<sup>[9]</sup>研究证明,川楝素可有效抑制人胃癌 AGS、HGC-27 细胞的活力,可通过引起 G<sub>1</sub>/S 期阻滞而抑制细胞增殖,并可诱导胱天蛋白酶(caspase)依赖性凋亡。李雨颖等<sup>[10]</sup>研究表明,川楝素可通过上调细胞膜上的跨膜受体 Fas 及其配体 FasL 的表达,激活 caspase-3 和 caspase-8,从而诱导人卵巢癌 CAOV-3、ES-2 细胞凋亡,且上述作用与川楝素浓度和干预时间呈正相关。李少儒等<sup>[11]</sup>研究了川楝素对卵巢癌荷瘤裸鼠肿瘤生长的影响及作用机制,结果表明,该化合物可通过下调 p53、B 细胞淋巴瘤 2(Bcl-2)mRNA 及蛋白的表达,上调 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、caspase-9 mRNA 及蛋白的表达来抑制荷瘤裸鼠体内肿瘤细胞的生长并诱导其凋亡。Gao 等<sup>[12]</sup>研究结果显示,在尤文氏肉瘤 SK-ES-1 细胞中,川楝素可上调 Bax 的表达,并下调 Bcl-2 的表达,从而改变 Bax/Bcl-2 的比值,以达到提高线粒体通透性的目的;此外,川楝素还可促进细胞色素 c 的释放,激活 caspase-9 和 caspase-3,以完成线粒体凋亡途径,从而起到抑制肿瘤细胞生长的目的。Shao 等<sup>[13]</sup>研究结果显示,在人胃癌 MKN-45 细胞中,川楝素可通过上调细胞内 miR-23a-3p 的表达来激活 Bcl-2,最终介导线粒体凋亡发生。

## 3 阻滞细胞周期

癌症是一种细胞周期疾病,因此可以通过阻滞细胞周期来阻断 DNA 复制、有丝分裂等活动,以达到抑制肿瘤细胞增殖的目的<sup>[14]</sup>。p27kip1 蛋白是一种调控细胞周期并抑制细胞分裂的重要因子,也是细胞周期依赖性激酶抑制因子,参与细胞周期的负性调控,在细胞增殖、分化和凋亡等活动中扮演重要角色<sup>[15]</sup>。刘辉<sup>[16]</sup>研究发现,川楝素能够上调人胃癌 MKN-45 和 HGC-27 细胞中抑癌因子环状 RNA YAP1(circYAP1)的表达,而 circYAP1 可通过吸附 miR-367-5p 而上调 p27kip1 的表达,从而使细胞周期停滞,最终达到抑制细胞增殖的目的。Wang 等<sup>[17]</sup>探讨了川楝素对人结肠癌 SW480 细胞生长的影响,结果显示,该化合物可抑制细胞活力并诱导其凋亡,同时可将细胞周期阻滞于 S 期;该团队进一步在小鼠异种移植肿瘤模型中证实,川楝素可显著抑制结直肠癌细胞的生长,提示其可能在结直肠癌治疗中具有潜在的应用价值。Ju 等<sup>[18]</sup>研究了川楝素对人早幼粒白血病 HL-60 细胞的影响,结果显示,经不同浓度的川楝素干预后,细胞可被阻滞在 S 期,且这种作用有剂量依赖性。以上结果均表明,川楝素对肿瘤细胞生长的抑制作用可能是通过减缓细胞在 S 期的进程,甚至将其阻滞于 S 期来实现的。

## 4 抑制细胞上皮-间充质转化

恶性肿瘤转移迅速是癌症治疗的难点,而肿瘤细胞

发生转移的先决条件之一是其上皮-间充质转化,故抑制上皮-间充质转化可有效减缓或阻止肿瘤细胞扩散,从而为患者争取更多的治疗时间,为临床癌症治疗创造机会<sup>[19]</sup>。胰腺癌素有“癌症之王”的称号,针对这一恶性程度极高的癌症,Pei等<sup>[20]</sup>研究发现,川楝素可以有效降低肿瘤细胞的活力,抑制肿瘤细胞的迁移和生长,且上述作用有浓度依赖性;同时,该团队发现,川楝素可下调肿瘤细胞上皮-间充质转化过程的有效诱导剂——转化生长因子 $\beta$ 的表达,从而减缓胰腺癌细胞上皮-间充质转化进程,阻止胰腺癌快速扩散。有研究者在针对人卵巢癌细胞的实验中证实,川楝素对核因子 $\kappa$ B/锌指转录因子Snail信号通路所介导的上皮-间充质转化过程存在抑制作用,提示这一作用可能是阻止人卵巢癌细胞迁移和侵袭的有效途径<sup>[21]</sup>。

## 5 调控信号通路及相关因子

### 5.1 信号转导及转录激活蛋白3

信号转导及转录激活蛋白3(STAT3)是STAT家族成员之一,与肿瘤细胞各个阶段的生长和转移有着密切联系,是肿瘤治疗的重要靶点<sup>[22]</sup>。Zhang等<sup>[23]</sup>研究发现,川楝素是高效的STAT3抑制剂,能选择性地使磷酸化的STAT3失活;该团队在进行分子对接和表面等离子体共振分析后发现,川楝素可直接与STAT3的SH2结构域结合,抑制STAT3二聚体化,阻碍STAT3和表皮生长因子受体复合物的形成;在随后进行的人骨肉瘤143B细胞裸鼠移植瘤模型研究中,川楝素表现出良好的耐受性,并可显著抑制骨肉瘤细胞的生长和转移;更有意义的是,在人源肿瘤异种移植模型中,川楝素对人源肿瘤细胞具有强烈的抑制作用。以上研究结果表明,川楝素可能是骨肉瘤治疗的潜在候选物。

### 5.2 p53蛋白

p53蛋白是最早被发现的肿瘤抑制因子之一,其对肿瘤细胞有多方面的抑制作用,包括抑制肿瘤细胞血管生成、阻滞细胞周期等<sup>[24]</sup>。Cao等<sup>[25]</sup>研究证明,10 nmol/L的川楝素即可通过激活p53来诱导人/大鼠脑胶质瘤U87、C6细胞凋亡,抑制其增殖;同时,川楝素也可抑制异种移植模型裸鼠体内肿瘤细胞的生长。田云鹏等<sup>[26]</sup>研究发现,川楝子水提物可抑制人肺癌A549细胞的增殖,其作用机制可能与诱导p53蛋白表达上调有关。可见,p53蛋白可作为肿瘤细胞对川楝素敏感的预测标志物。

### 5.3 微小RNA和Notch

微小RNA(miRNAs)具有抑癌基因或原癌基因的功能,能够下调肿瘤相关基因的表达<sup>[27]</sup>。Notch信号通路是一条进化十分保守的信号转导系统,在胃癌、结肠癌等多种癌症的发展过程中起到调节作用<sup>[28]</sup>。Wang等<sup>[29]</sup>研究发现,川楝素可能通过上调miR-608的表达而对

Notch1和Notch2产生负调控作用,从而抑制神经胶质瘤细胞的增殖和迁移并诱导其凋亡。由此可见,Notch信号通路可以与miRNAs串联起来,为癌症的治疗提供新思路。

### 5.4 Wnt/ $\beta$ -联蛋白

Wnt/ $\beta$ -联蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路是介导肿瘤细胞众多生命活动(包括肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移、侵袭和遗传稳定性)的必经途径<sup>[30]</sup>。川楝素可作用于 $\kappa$ 阿片受体并使其释放抑制性G蛋白,G蛋白与腺苷酸环化酶结合后可抑制细胞第二信使——环磷酸腺苷的产生,进而影响 $\beta$ -catenin的表达水平,使Wnt/ $\beta$ -catenin信号转导受阻,最终诱导HEK293T、HCT116、DLD-1、SW620等多种结直肠癌细胞凋亡<sup>[31]</sup>。Yang等<sup>[32]</sup>研究表明,川楝素作用于人肝癌细胞MHCC97-L和SK-Hep-1后,可通过促进结直肠腺瘤性息肉病蛋白、体轴抑制蛋白1、酪氨酸激酶I和糖原合成酶激酶3复合物的表达来加速 $\beta$ -catenin的降解,还可以通过阻断蛋白酪氨酸激酶2/STAT3以及Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,进而阻止 $\beta$ -catenin的核转位,最终达到抑制肝癌细胞生长和迁移的目的。

## 6 逆转肿瘤细胞耐药

患者化疗的成功与否很大程度上依赖于肿瘤细胞是否具有多药耐药性,因此逆转肿瘤细胞耐药成为了决定疗效的关键所在<sup>[33]</sup>。多柔比星是临床常用的化疗药物,但容易产生耐药性。王凯<sup>[34]</sup>研究证明,P-糖蛋白过度表达后可以降低人乳腺癌MCF-7细胞内多柔比星的浓度,从而引起多药耐药;而川楝素可抑制耐多柔比星MCF-7细胞中过表达的P-糖蛋白,同时还可抑制耐药细胞中过度激活的磷脂酰肌醇3激酶的活性,从而多方位实现对MCF-7细胞耐药的逆转。随后,Wang等<sup>[35]</sup>进一步研究发现,川楝素具有下调耐多柔比星MCF-7细胞中三磷酸腺苷结合盒转运体B1表达的作用,进一步强调了川楝素可通过抑制磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路来逆转耐药。雷戈拉非尼是一种多激酶抑制剂,可用于索拉非尼治疗失败后肝细胞癌的二线治疗,但在治疗过程中会产生耐药。Yang等<sup>[36]</sup>研究了川楝素和雷戈拉非尼联合使用对人肝癌MHCC97-L细胞的影响,发现川楝素和雷戈拉非尼联用可协同抑制MHCC97-L细胞的增殖和迁移,同时含WW结构域的氧化还原酶(WWOX)的上调在川楝素和雷戈拉非尼联合处理的MHCC97-L细胞生长中起着至关重要的作用;该研究还发现,川楝素和雷戈拉非尼联合处理可抑制STAT3的磷酸化和蓬乱蛋白2的表达,可通过促进糖原合成酶激酶3 $\beta$ 的磷酸化而负调控 $\beta$ -catenin的活性;此外,川楝素和雷戈拉非尼联合还可以显著抑制核内蛋白的表达,包括基质金属蛋白酶(MMP-2、MMP-9)和c-myc;体内异

种移植模型研究证实,川楝素和雷戈拉非尼联合可以通过上调WWOX的表达来有效抑制肿瘤细胞的生长。因此,川楝素和雷戈拉非尼联合治疗可能是缓解雷戈拉非尼耐药的潜在方案,这为恶性肝细胞癌的治疗提供了一种新思路。

## 7 增强联用药物的疗效

由于肿瘤生物学效应以及患者个体差异,将川楝素与其他药物联合使用,可能是更好的临床选择<sup>[37]</sup>。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)是一种非常有临床应用前景的抗肿瘤药物,可诱导肿瘤细胞凋亡,且对正常细胞的功能无明显影响。然而某些类型的肿瘤细胞,如肝癌细胞对TRAIL治疗的敏感性较低<sup>[38]</sup>。史杰等<sup>[39]</sup>的研究结果表明,川楝素能显著上调TRAIL特异性受体——死亡受体5的表达,同时增加肝癌细胞表面死亡受体5的数量,从而发挥TRAIL的抗肿瘤作用。郁峰等<sup>[40]</sup>探讨了 $\gamma\delta$ T细胞对结直肠癌细胞的杀伤活性,并研究了川楝素与 $\gamma\delta$ T细胞的协同效应,结果显示,川楝素可通过抑制髓细胞性白血病蛋白1的表达而发挥与 $\gamma\delta$ T细胞的协同抗结直肠癌作用。顺铂是一种常见的化疗药物。宋晶晶等<sup>[41]</sup>研究发现,川楝素可提高人宫颈癌HeLa细胞对顺铂诱导的凋亡信号的敏感性,从而显著提高后者对HeLa细胞的抑制率和细胞凋亡率。张伟星等<sup>[42]</sup>探讨了川楝素辅助治疗对顺铂诱导人肺癌A549细胞凋亡的影响及其作用机制,结果显示,川楝素辅助治疗可显著降低顺铂对细胞的半数抑制浓度,可显著抑制细胞中激活转录因子2的表达及磷酸化,可显著抑制细胞中顺铂诱导的Bcl-xL表达的上调,进而促进细胞中顺铂诱导的细胞色素c的释放、caspase-9和caspase-3的活化以及细胞的凋亡。由此可见,川楝素可增强顺铂对A549细胞凋亡的诱导活性。多柔比星具有广谱的抗癌活性,其抗乳腺癌的效果显著。姚轶敏<sup>[43]</sup>研究了川楝素对多柔比星体外抗乳腺癌活性的影响,结果显示,川楝素和多柔比星联合处理人乳腺癌高转移MDA-MB-435细胞和人乳腺癌MDA-MB-231细胞48h后,细胞活力显著低于多柔比星单用组,表明川楝素能显著提高上述两种细胞对多柔比星的敏感性。

## 8 结语

川楝素对多种恶性肿瘤细胞均具有抑制活性,其作用机制主要包括抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,阻滞细胞周期,抑制肿瘤细胞上皮-间充质转化,调控STAT3、p53、miRNAs、Notch、Wnt/ $\beta$ -catenin等因子和信号通路等。此外,川楝素可以有效逆转抗肿瘤药物多柔比星和雷戈拉非尼的耐药性;在与顺铂、多柔比星等联合使用时,川楝素能提高肿瘤细胞对上述抗肿瘤药物的敏感性,增强抗癌治疗效果。由此可见,川楝素具有被开发

为抗肿瘤药物的潜力。但是,川楝素又存在一定的毒性,建议可通过修饰结构或者构建靶向给药系统等方法来减少其毒副作用,充分发挥其抗肿瘤作用。

## 参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] HU Z, LI M, CHEN Z C, et al. Advances in clinical trials of targeted therapy and immunotherapy of lung cancer in 2018[J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(6):1091-1106.
- [3] DEMAINE A L, VAISHNAV P. Natural products for cancer chemotherapy[J]. Microb Biotechnol, 2011, 4(6):687-699.
- [4] PARVATHANENI V, KULKARNI N S, MUTH A, et al. Drug repurposing: a promising tool to accelerate the drug discovery process[J]. Drug Discov Today, 2019, 24(10):2076-2085.
- [5] PUSHPAKOM S, IORIO F, EYERS P A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations[J]. Review Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(1):41-58.
- [6] SHI Y L, LI M F. Biological effects of toosendanin, a triterpenoid extracted from Chinese traditional medicine[J]. Prog Neurobiol, 2007, 82(1):1-10.
- [7] 吴豪, 钟荣玲, 夏智, 等. 潜在肝毒性中药的成分研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(17):3209-3217.
- [8] 骆玮玮, 陆金健, 陈修平, 等. 川楝素的药理作用及机制研究进展[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(4):161-164.
- [9] ZHOU Q, WU X B, WEN C Y, et al. Toosendanin induces caspase-dependent apoptosis through the p38 MAPK pathway in human gastric cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 505(1):261-266.
- [10] 李雨颖, 邵喜英, 金莉婷, 等. 川楝素通过Fas/FasL信号通路诱导人卵巢癌细胞凋亡[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(9):1089-1094.
- [11] 李少儒, 李燕, 户瑞丽, 等. 川楝素抑制裸鼠卵巢癌生长和促进肿瘤细胞凋亡[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(7):1031-1035.
- [12] GAO T, XIE A, LIU X Q, et al. Toosendanin induces the apoptosis of human Ewing's sarcoma cells via the mitochondrial apoptotic pathway[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(1):135-140.
- [13] SHAO S L, LI S S, LIU C, et al. Toosendanin induces apoptosis of MKN-45 human gastric cancer cells partly through miR-23a-3p mediated downregulation of BCL2[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(3):1793-1802.
- [14] 詹启敏, 陈杰. 细胞周期与肿瘤转化医学[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(1):1-7.

- [15] 黄鸥翔,施焱,崔静. lncRNA SNHG1 通过抑制 p27kip1 促进胃癌细胞的增殖作用[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(14):2378-2384.
- [16] 刘辉. 川楝素介导 circYAP1 调控胃癌生长的分子机制研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- [17] WANG G, FENG C C, CHU S J, et al. Toosendanin inhibits growth and induces apoptosis in colorectal cancer cells through suppression of AKT/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(5):1767-1774.
- [18] JU J M, QI Z C, CAI X T, et al. Toosendanin induces apoptosis through suppression of JNK signaling pathway in HL-60 cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2013, 27(1):232-238.
- [19] 王庆兰,潘岑,郑永法. 中药通过 EMT 调节肿瘤细胞侵袭转移的作用机制进展[J]. 中国医药导报, 2020, 17(2):25-28.
- [20] PEI Z, FU W, WANG G P. A natural product toosendanin inhibits epithelial-mesenchymal transition and tumor growth in pancreatic cancer via deactivating Akt/mTOR signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1):455-460.
- [21] 李雨颖,章科娜,蔡锦威,等. 川楝素对人卵巢癌细胞侵袭和迁移的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(1):70-74.
- [22] 高安定,林宝顺,兰小鹏. STAT3 与肿瘤[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2013, 29(5):397-403.
- [23] ZHANG T, LI J, YIN F, et al. Toosendanin demonstrates promising antitumor efficacy in osteosarcoma by targeting STAT3[J]. *Oncogene*, 2017, 36(47):6627-6639.
- [24] JUNG J H, LEE H, ZENG S X, et al. RBM10, a new regulator of p53[J]. *Cells*, 2020, 9(9):2107.
- [25] CAO L, QU D D, WANG H, et al. Toosendanin exerts an anti-cancer effect in glioblastoma by inducing estrogen receptor  $\beta$ - and p53-mediated apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(11):1928.
- [26] 田云鹏,崔珈衍,任明姬. 川楝子水提物对肺癌 A549 细胞增殖的抑制作用[J]. 解剖学杂志, 2017, 40(3):258-261.
- [27] JANSOON M D, LUND A H. MicroRNA and cancer[J]. *Mol Oncol*, 2012, 6(6):590-610.
- [28] 李钰泉,周天骏,潘越江,等. Notch 信号通路在肿瘤中的研究进展[J]. 岭南现代临床外科, 2013, 13(5):455-458.
- [29] WANG Q, WANG Z, HOU G L, et al. Toosendanin suppresses glioma progression property and induces apoptosis by regulating miR-608/Notch axis[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:3419-3431.
- [30] KRISHNAMURTHY N, KURZROCK R. Targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in cancer: update on effectors and inhibitors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 62:50-60.
- [31] WANG H H, WEN C Y, CHEN S Y, et al. Toosendanin-induced apoptosis in colorectal cancer cells is associated with the  $\kappa$ -opioid receptor/ $\beta$ -catenin signaling axis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 177:114014.
- [32] YANG T F, XU R, HUO J, et al. WWOX activation by toosendanin suppresses hepatocellular carcinoma metastasis through JAK2/Stat3 and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Cancer Lett*, 2021, 513:50-62.
- [33] 吴亚琼,方伟蓉,李运曼. 肿瘤多药耐药机制及逆转药物的研究进展[J]. 药学与临床研究, 2016, 24(1):43-47.
- [34] 王凯. 川楝素(TSN)对乳腺癌细胞阿霉素耐药的逆转作用及其机制研究[D]. 南京: 南京大学, 2016.
- [35] WANG K, SHAN Y T, MA L, et al. Natural product toosendanin reverses the resistance of human breast cancer cells to adriamycin as a novel PI3K inhibitor[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 152:153-164.
- [36] YANG T F, HUO J, XU R, et al. Synergistic effect of toosendanin and regorafenib against cell proliferation and migration by regulating WWOX signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Phyther Res*, 2021, 35(8):4567-4578.
- [37] 李惠,沈凯凯. 中药抗肿瘤联合用药研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(3):90-94.
- [38] LIU N, CHEN T, WANG X, et al. Msi1 confers resistance to TRAIL by activating ERK in liver cancer cells[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(8):897-903.
- [39] 史杰,王芳. 川楝素对 TRAIL 抗肝癌活性及其机制研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(11):936-939, 946.
- [40] 郁峰,徐统球,陈诚豪,等. 川楝素与  $\gamma\delta$ T 细胞协同抗结直肠癌的作用及机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(11):2020-2025.
- [41] 宋晶晶,王海. 川楝素提高宫颈癌细胞对顺铂诱导的凋亡信号敏感性作用机制研究[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(7):489-490.
- [42] 张伟星,张浩,翁伟芳. 川楝素下调 ATF2 蛋白的表达增强顺铂对肺癌细胞的凋亡诱导活性研究[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(4):547-551.
- [43] 姚轶敏. 川楝素对多柔比星体外抗乳腺癌活性的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(2):94-97, 173.

(收稿日期:2021-07-10 修回日期:2021-11-05)

(编辑:邹丽娟)