

鸡血藤活性成分及抗肿瘤作用研究

李开双¹, 罗茜怡², 农志欢³, 苏 华¹

(1. 广西中医药研究院药理所, 广西 南宁 530022;

2. 桂林医学院药学院, 广西 桂林 541000;

3. 广西壮族自治区人民医院药学部, 广西 南宁 530000)

摘要:鸡血藤含化学成分复杂, 具有抗肿瘤活性成分, 显示出良好的抗病毒、抗肿瘤作用, 对抗肿瘤研究具有重要意义。本文就鸡血藤活性成分提取工艺及其抗宫颈癌、乳腺癌、肝癌、肺癌的药理作用和肿瘤细胞的相关死亡通道进行系统综述, 以掌握鸡血藤活性成分提取工艺技术及抗肿瘤药理学研究进展, 以此为鸡血藤药用资源的开发利用及为后续的抗肿瘤研究提供理论依据。

关键词:鸡血藤; 提取工艺; 药理学; 抗肿瘤

中图分类号:R282.71

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.07.036

文章编号:1006-1959(2023)07-0176-05

Research Progress on Active Components and Anti-tumor Effects of Suberect Spatholobus Stem

LI Kai-shuang¹, LUO Xi-yi², NONG Zhi-huan³, SU Hua¹

(1. Institute of Pharmacology, Guangxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530022, Guangxi, China;

2. College of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541000, Guangxi, China;

3. Department of Pharmacy, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530000, Guangxi, China)

Abstract: Suberect Spatholobus stem contains complex chemical components and has anti-tumor active ingredients, showing good antiviral and anti-tumor effects, which is of great significance for anti-tumor research. In this paper, the extraction technology of active components from suberect spatholobus stem and its pharmacological effects on cervical cancer, breast cancer, liver cancer, lung cancer and the related death channels of tumor cells are systematically reviewed, in order to master the extraction technology of active components from suberect spatholobus stem and the research progress of anti-tumor pharmacology, meanwhile to provide theoretical basis for the development and utilization of medicinal resources of suberect spatholobus stem and the subsequent anti-tumor research.

Key words: Suberect spatholobus stem; Extraction technology; Pharmacology; Anti-tumor

鸡血藤又名大血藤、三叶血藤, 豆科植物密花豆 (*Spatholobus suberectus* Dunn) 的干燥藤茎, 主要产于广东、广西等省。据《中药大词典》和《中华本草》记载, 鸡血藤具有舒筋活络、活血补血、调经止痛功效, 可用于血虚萎黄、风湿痹痛、麻木瘫痪、经闭、月经不调、痛经等症。据现代研究表明^[1,2], 鸡血藤所含的化学成分复杂, 其成分有酚、木脂素、黄酮、甾醇及挥发油等多种化学结构类型, 并显示出具有抗病毒^[3,4]、抗肿瘤、抗氧化^[5-7]、促进造血功能^[8-10]等多样性的药理学活性。本文就鸡血藤的工艺研究和抗肿瘤药理研究成果进行系统综述, 以助于此植物药用资源的开发利用及为后续的抗肿瘤研究提供理论依据。

1 鸡血藤工艺

1.1 鸡血藤醇提物提取方法及所含化学成分 根据程悦等^[11]研究可知, 鸡血藤的醇提物提取方法为取 1.5 kg 鸡血藤药材粉碎, 加入 10 倍量的 60% 乙醇超声提取, 按 1 h/次提取, 提取 2 次, 合并提取液并减压回收溶剂, 得到约 195 g 鸡血藤醇提物。通过对鸡血藤醇提物化学成分的预试试验, 发现鸡血藤醇提物所含的化学成分有缩合鞣质、蒽醌及其苷、萜类、香豆素及其苷、黄酮类、酚类化合物。其中所含的总黄酮量为 (6.49±1.99)%, 缩合鞣质量为 (51.09±0.37)%。刘钰萍等^[12]称取鸡血藤药材 40.00 g, 粉碎, 加入 800 ml 80% 乙醇, 室温放置 0.5 h 后超声提取 0.5 h, 振摇均匀, 滤过, 重复 3 次, 合并滤液, 浓缩, 冻干干燥即得鸡血藤醇提物。由此可见, 鸡血藤药材提取用低浓度 (60%~80%) 乙醇, 回流提取可获得黄酮类活性部位, 超声提取物主要含缩合鞣质、蒽醌及其苷、萜类、香豆素及其苷、黄酮类、酚类化合物。

1.2 鸡血藤水提物提取方法 张爱文等^[12]称取 20 g 鸡血藤粉末, 加水煎煮 90 min/次, 共 3 次。过滤, 合

基金: 广西科技计划项目 (编号: 桂科 AB18221098)

作者简介: 李开双 (1964.10-), 男, 广西宾阳人, 本科, 高级实验师, 主要从事中药药理学研究

通讯作者: 苏华 (1984.11-), 女, 广西藤县人, 硕士, 副主任药师, 主要从事中药药理学研究

并滤液离心 30 min,上清液在 100 ℃水浴中蒸发浓缩,用蒸馏水定容至 20 mL 后,在 115 ℃条件下高压灭菌 15 min,在-4 ℃冷藏箱中保存备用。刘晓艳等^[13]通过实验得到鸡血藤水提物,称取 70 kg 鸡血藤药材,加入 5 倍量的水回流提取 2 h/次,共提取 2 次,合并提取液并进行减压浓缩,在 75 ℃条件下抽真空干燥 7 h,得到 6 kg 鸡血藤干浸膏(产率约为 8.57%)。黄福荣等^[14]选择采用水煎煮法,并进行正交设计试验,以总黄酮提取率作比较,优化水提取工艺,得到最优的水提取工艺:取 3 份 100 g 云南鸡血藤,粉碎,分别加入 8 倍量的水煎煮 2.5 h/次,共计 3 次,过滤,合并 3 次所得滤液并浓缩至含药材量 0.10 g/ml,测定,得到总黄酮的提取量分别为 7.49、7.55、7.68 mg/g。

1.3 鸡血藤水提物所含化学成分 根据刘晓艳等^[13]研究可得到,取鸡血藤水提物的乙酸乙酯萃取物 270 g 和正丁醇萃取物 450 g,分离得到萜、木脂素、酚酸、生物碱、香豆素和甾体等化合物 27 个,见表 1。

其中,从 270 g 乙酸乙酯萃取物中洗脱分离出的组分分为 Fr.1 Fr.7。Fr.1(19.9 g)分离出化合物 1~8;Fr.2(3.98 g)分离出化合物 9~11;Fr.3(5.68 g)分离出化合物 12~17;Fr.4(26.6 g)分离出化合物 3~5 和 18~24;Fr.5(25 g)分离出化合物 25。从 450 g 正丁醇萃取物中分离出的组分分为 Fr.1~Fr.5,Fr.2(19.8 g)分离出化合物 26~27。

鸡血藤通过水煎煮或水回流提取得到水提物,再经乙酸乙酯和正丁醇萃取,具体可细分离得到萜、木脂素、酚酸、生物碱、香豆素和甾体等化合物。

表 1 鸡血藤水提物化合物及含量(mg)

序号	化合物	含量	序号	化合物	含量
1	β-谷甾醇	10	15	8,9-二羟基巨豆-4,6-二烯-3-酮	28.6
2	阿魏酸甲酯	11	16	对羟基苯甲酸	161
3	丁香脂素	12	17	6,9-二羟基巨豆-4,7-二烯-3-酮	39.8
4	(+)-杜仲树脂酚	13	18	原儿茶酸	22.2
5	(+)-表松脂醇	14	19	原儿茶酸甲酯	42
6	对羟基苯乙酮	15	20	5,7-二羟基香豆素	12.6
7	树脂藤素 IV	16	21	异落叶松脂素	32
8	楝叶吴茱萸素 B	17	22	烟酸	6.9
9	水杨酸	18	23	胡萝卜苷	62.2
10	反式对羟基肉桂酸	28.3	24	(+)-松脂醇	69.3
11	脱落酸	20.2	25	豆甾醇	28.1
12	间苯二酚	11.0	26	尿囊素	64.3
13	C-藜芦酰乙二醇	22.6	27	3,5-二甲氧基-4-羟基苯基	73.3
14	对苯二酚	32		-1-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	

2 鸡血藤抗肿瘤药理研究

2.1 抗宫颈癌研究 鸡血藤所含化学成分复杂,具有抗肿瘤活性,由于其化学成分复杂,因此,其抗肿瘤功能较多。王妮佳等^[15]通过研究发现,将鸡血藤总鞣质作用在宫颈癌细胞 HeLa 上,随着浓度的增加和作用时间延长,鸡血藤总鞣质对 HeLa 宫颈癌细胞的抑制效率显著增大,呈正比关系递增;采用流式细胞术及 FlowJov10.0.7 软件对鸡血藤总鞣质进行检测和分析,结果表明鸡血藤总鞣质对宫颈癌细胞 HeLa 有显著的促进凋亡作用;采用 ModFit LT3.2 软件对细胞周期进行分析,证明鸡血藤总鞣质能有效抑制 HeLa 宫颈癌细胞从 G₀/G₁ 期向 S 期和 G₂/M 期

的转化,抑制 HeLa 宫颈癌细胞中蛋白与 DNA 的合成,使 HeLa 分裂周期延长,抑制细胞的增殖;通过对 VEGF-A 因子测定,证明鸡血藤总鞣质通过抑制 HeLa 分泌 VEGF-A 因子来抑制 HeLa 的增殖;癌症细胞凋亡的启动者和执行者是 Caspase-3 因子,证明鸡血藤总鞣质通过促进 HeLa 分泌 Caspase-3 因子以促使 HeLa 凋亡率的增大。

2.2 抗乳腺癌研究 鸡血藤的水提物对乳腺癌细胞也有一定的抗肿瘤作用。经姜洋等^[16]研究可知,鸡血藤可抑制 MDA-MD-231-luc 三阴性乳腺癌细胞的迁移及侵袭能力,其机制与调控 SNX9 及 β-catenin 蛋白表达有关。

王兰英等^[17]采用 MTT 法测定 MCF-7 的细胞增殖抑制率;TUNEL 法检测 MCF-7 细胞凋亡指数;Transwell 实验观察 MCF-7 细胞侵袭能力;细胞划痕实验观察 MCF-7 细胞迁移能力;RT-qPCR 检测 MCF-7 细胞中 Wnt1、 β -catenin、CyclinD1、c-Myc 及 MMP-7 mRNA 表达水平;WB 法检测 MCF-7 细胞中 Wnt1、 β -catenin、CyclinD1、c-Myc 和 MMP-7 蛋白表达水平及 β -catenin 磷酸化水平。得到鸡血藤总黄酮显著抑制 MCF-7 细胞的增殖、侵袭及迁移,显著促进 MCF-7 细胞的凋亡;鸡血藤总黄酮显著下调 Wnt1、 β -catenin、cyclinD1、c-Myc 和 MMP-7 的 mRNA 表达水平;显著上调 β -catenin 磷酸化水平,同时显著下调 Wnt1、 β -catenin、cyclinD1、c-Myc 和 MMP-7 蛋白的表达水平,且具有量效关系。推测鸡血藤总黄酮作用机制可能与其调控 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。

2.3 抗肝癌研究 鸡血藤具有活血补血之功效,为临床上治疗肝癌的药物。廖健明等^[18]研究表明,鸡血藤主要通过 β -谷甾醇、芒柄花黄素等 22 种有效成分作用于 46 个靶标,通过影响肝细胞癌的相关基因、酶和因子,进而达到治疗肝细胞癌的目的。鸡血藤有效成分治疗肝细胞癌的核心基因牵涉到的 KEGG 通路有很多,主要包括:乙型肝炎病毒信号通路、EB 病毒感染信号通路、人巨细胞病毒感染信号通路、糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物及其受体信号通路等。

2.4 抗肺癌研究 陈康等^[19]以鸡血藤为对象,在中药药理学系统分析平台(TCMSP)数据库中获得鸡血藤中的活性成分和相应潜在的药物靶点,利用 GeneCards 数据库收集癌症相关基因信息,借助 Cytoscape 软件建立鸡血藤活性成分-作用靶点-通路相互关系的网络。使用 DAVID 数据库对靶点进行 GO 及 KEGG 收集分析,对 KEGG 信号通路进行可视化处理,然后将筛选出的化合物分子对接,最后使用甘草木犀草素、查尔酮 A 处理 A549 人肺癌细胞核心靶点和通路,得到初步验证结果,运用 CCK-8 法检测细胞增殖,采用 WB 法对 caspase-3 和 Bax 蛋白的表达进行检测。从鸡血藤中筛选出的活性成分有 23 个,潜在的药物靶点有 170 个,涉及通路 127 条。分子对接的结果表明了甘草查尔酮 A、(Z)-3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-N-[2-(4-羟基苯基)乙基] 丙烯酰胺、consume close grain 成功与关键靶

点 EGFR 对接,3 个化合物结合能小于 -5kcal/mol。CCK-8 法测定结果表明鸡血藤提取物、木犀草素、甘草查尔酮 A 对 A549 细胞有明显的抑制作用;木犀草素、甘草查尔酮 A 对 A549 细胞的抑制率随着作用时间和作用浓度的增加而增加。WB 结果表明低、高剂量木犀草素处理的人肺癌 A549 细胞能提高促凋亡因子 caspase-3 和 Bax 的表达,低剂量的甘草查尔酮 A 能降低 Bax 的表达,高剂量的甘草查尔酮 A 能提高 Bax 的表达。鸡血藤提取物抗 A549 肺癌细胞的主要物质是甘草查尔酮 A、木犀草素,其作用机制是通过提高凋亡因子 caspase-3 和 Bax 的表达,进而诱导细胞凋亡。

3 肿瘤细胞死亡通道

3.1 坏死 肿瘤坏死因子(TNF)是能损伤肿瘤细胞,使其坏死的物质^[20]。其中,TNF- α 发挥调控肿瘤组织血管系统、调节机体免疫应答、诱导细胞程序性坏死、诱导细胞凋亡等方面的功能,在乳腺癌、肝癌、胃癌等许多恶性肿瘤中起到了不同调控的作用,针对不同恶性肿瘤的相关作用机制也存在着显著差异。TNF- α 抑制肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞发生凋亡。TNF- α 诱导肿瘤细胞发生凋亡的信号通路主要有 3 个,即 NF- κ B 激活的信号通路^[21]、JNK 信号通路^[22]和 caspase 介导的信号通路^[23]。TNF- α 也是一种重要的炎症因子,是白细胞致热源,其参与机体多种炎症的反应。TNF- α 在细胞免疫中是通过细胞间的相互接触,使巨噬细胞等激活 T 细胞,进而介导免疫作用来杀伤细胞;在体液免疫中是通过促进 B 细胞增殖和分化,使其产生肿瘤的特异性抗体,进而发挥体液免疫协助抗肿瘤的作用。

3.2 凋亡 细胞凋亡的途径主要分为:线粒体凋亡、内质网应激途径和死亡受体途径,在接受凋亡信号后,细胞相关信号通路会被激活,后经凋亡调控分子与分子间的相互作用,使细胞凋亡蛋白水解酶(caspase)被激活,细胞开始凋亡的过程,之后形成了凋亡小体,最终其邻近细胞或体内吞噬细胞会将凋亡小体吞噬^[24]。细胞开启凋亡起始的命运由促凋亡因子和抗凋亡因子的相互作用决定,不同肿瘤细胞凋亡的启动因子和凋亡途径不同:王妮佳等^[15]抗宫颈癌的研究指出宫颈癌细胞凋亡的启动者和执行者是 caspase-3 因子。陈康等^[19]报道人肺癌细胞的凋亡与促凋亡因子 caspase-3 和 Bax 的表达有关。参与细胞凋亡的蛋白质分子主要有衔接蛋白(adapter

proteins), 凋亡抑制蛋白(IAPs), Bcl-2 家族蛋白, 细胞凋亡蛋白酶等。研究发现 MST/Hippo 信号作用在许多肿瘤中下调的蛋白质, 例如 β -CAT、p53、AKT、RAF 家族和 KRAS 蛋白等^[25]。通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路可以促进人乳腺癌细胞 MCF-7 的凋亡^[11]。肿瘤细胞的凋亡与 Notch 信号通路有着巨大的关系, Notch 信号通路参与了许多的肿瘤细胞凋亡过程, 其主要依赖 CSL 和非依赖 CSL 两种途径调控肿瘤细胞的凋亡^[26]。李欣等^[27]研究发现了存在于哺乳类动物的雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通过上游信号转导通路磷脂酰肌醇 3-激酶(P13K)/蛋白激酶 B(PKB/Akt)/mTOR 信号通路和下游信号通路 mTOR/p70S6 激酶(p70S6K)、mTOR/eIF4E 结合蛋白 1(4EBP1)在细胞生长、增值、分化, 与在血管再生、蛋白合成与降解中发挥了促进细胞凋亡的作用。

3.3 自噬 细胞自噬与肿瘤的增殖、凋亡、侵袭、转移和耐药性等密切相关。细胞自噬水平不仅受自噬相关基因如 Beclin-1、LC3-11 等的影响, 还受 STAT3 通路、PI3K/AKT/mTOR 信号通路等相关分子通路调控, 自噬相关的信号通路调控和基因影响, 都能够抑制癌细胞自噬, 抑制细胞增殖^[28]。

3.4 焦亡 细胞焦亡是一种与细胞凋亡和坏死的不同的细胞程序性死亡方式, 主要依赖于 caspase-1 和 caspase-4、5、11 激活, 并伴着炎症的发生^[29]。细胞焦亡参与肿瘤的发生、发展与转移, 发挥双重作用: 一方面, 肿瘤细胞的焦亡作用抑制了其本身的生长, 炎症小体的产生对肿瘤细胞也发挥抑制作用; 另一方面, 细胞在焦亡过程中产生的 IL-18、IL-1 β 等炎症因子, 会形成肿瘤炎症微环境, 进而促进肿瘤细胞的生长。对于不同的肿瘤细胞, 细胞焦亡可能起到“双刃剑”的作用, 即促进/抑制肿瘤细胞生长。

3.5 铁死亡 铁死亡是一种新的细胞程序性死亡模式, 黄珊等^[30]通过研究发现铁死亡的调控机制为活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)及非编码 RNA 在铁死亡中的调控作用。铁死亡与肿瘤的关系包括缺氧诱导因子、肿瘤抑制因子 NRF2 和细胞间质化状态参与铁死亡敏感性的调控。ROS 累积、脂质代谢异常和铁成毒性都是恶性肿瘤细胞与正常细胞的生理性差异, 而这些差异却是铁死亡的关键调控因素, 肿瘤细胞比正常细胞对铁死亡更敏感。

4 总结

血藤活性成分可以通过醇提取、水提取方法进

行提取。其化学成分复杂, 具有促进造血功能、抗病毒、抗氧化、抗宫颈癌、乳腺癌等肿瘤作用, 并且由于其化学成分复杂, 其提取方法不同, 提取物也有不同, 故发挥的抗肿瘤作用不同, 抗肿瘤机制也不同。鸡血藤的抗肿瘤作用及机制还需进行深入研究, 不断完善临床抗肿瘤用药资料。

参考文献:

- [1]程悦, 符影, 王志宇, 等. 鸡血藤提取物中缩合鞣质的含量测定及其抗肿瘤活性初步研究[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2011, 50(2): 75-80.
- [2]金晨, 黄慧莲, 何玉琴, 等. 丰城鸡血藤的化学成分[J]. 中国药科大学学报, 2021, 52(2): 177-185.
- [3]鹿佑, 郭金鹏, 金敏, 等. 鸡血藤水提取物的体内抗 coxsackievirus B3 病毒作用[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(13): 1863-1865.
- [4]鹿佑, 郭金鹏, 金敏, 等. 鸡血藤水提物抗流感病毒作用的研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(4): 488-490, 493.
- [5]赵梦利, 刘妍如, 宋忠兴, 等. 基于成分-抗氧化活性相关的鸡血藤饮片等级评价研究[J]. 中草药, 2020, 51(4): 943-949.
- [6]卢识礼, 吴柏毅, 肖宗崇, 等. 鸡血藤醇提物对高脂血症大鼠血脂及抗脂质过氧化作用的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(3): 387-390.
- [7]杨培树, 顾学宁, 安雅婷, 等. 当归等中药水提物体外抗氧化应激及抗炎作用研究[J]. 中国城乡企业卫生, 2018, 33(4): 71-72.
- [8]张浩, 申玉清. 鸡血藤醇提物对血虚模型小鼠的补血作用[J]. 中国药房, 2014, 25(3): 221-223.
- [9]杨冉, 林琳, 姚浩, 等. 基于数据挖掘的慢性原发免疫性血小板减少症用药规律分析[J]. 中国中医药基础医学杂志, 2020, 26(3): 350-353.
- [10]梁宁, 韦松基, 林启云. 鸡血藤总黄酮对血虚小鼠抗贫血作用及机理研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2): 362-363.
- [11]刘钰萍, 贾雷, 张锋, 等. 不同来源鸡血藤化学特征与抗肿瘤作用差异研究[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(2): 136-140.
- [12]张爱文, 何彩美, 钟晶, 等. 鸡血藤提取物的制备及药理毒理研究[J]. 中兽医医药杂志, 2011, 30(3): 20-22.
- [13]刘晓艳, 徐鬼, 杨秀伟, 等. 鸡血藤黄酮类化学成分的分离与鉴定[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(6): 1384-1392.
- [14]黄福荣, 张明, 陈珍. 正交试验优选云南鸡血藤的水提取工艺研究[J]. 科技视界, 2013(6): 169, 180.
- [15]王妮佳, 王嘉伦, 孟宪生, 等. 基于 3D 微流控芯片分析鸡血藤总鞣质对宫颈癌细胞 HeLa 的药理作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2): 103-108.
- [16]姜洋, 刘青青, 张峰, 等. 鸡血藤通过调控 SNX9 及 β -catenin 抑制三阴性乳腺癌细胞转移的作用机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(11): 1356-1359.

(下转第 188 页)

(上接第 179 页)

- [17]王兰英,孙吉利,苏家茹.鸡血藤总黄酮对人乳腺癌细胞株 MCF-7 增殖凋亡的影响及对 Wnt/ β -catenin 通路的调控作用[J].中医学报,2021,36(7):1512-1518.
- [18]廖健明,秦祖杰,杨秋雨,等.基于网络药理学鸡血藤治疗肝癌细胞癌的作用机制研究[J].广西医学,2020,42(14):1840-1845.
- [19]陈康,金晨,程玉瑶,等.基于网络药理学和分子对接探讨鸡血藤治疗肺癌的分子作用机制[J].中国中药杂志,2021,46(4):837-844.
- [20]So T,Ishii N.The TNF-TNFR Family of Co-signal Molecules[J].Adv Exp Med Biol,2019,1189:53-84.
- [21]Wei LQ,Xu CF,Li WT,et al.NF- κ B and MAPK signaling path ways are involved in the apoptosis of breast cancer MDA-MB-231 cells induced by genistein [J].Chin Pharmacol Bull, 2018,34(5):690-694.
- [22]Wu SJ,Sa RN,Gu ZR,et al.Horse chestnut seed extract protects acute liver injury induced by concanavalin A by inhibiting reactive oxygen species and JNK pathway [J].Chin Pharmacol Bull,2018,34(3):412-418.
- [23]Xu Y,Lin Z,Zhao N,et al.Receptor interactive protein kinase 3 promotes Cisplatin-triggered necrosis in apoptosis-resistant esophageal squamous cell carcinoma cells [J].PLoS One, 2014,9(6):e100127.
- [24]郭旗.促细胞凋亡方法的建立[J].当代化工研究,2018(8): 198-200.
- [25]Fallahi E,O'Driscoll NA,Matallanas D.The MST/Hippo Pathway and Cell Death: A Non-Canonical Affair [J].Genes (Basel),2016,7(6):28.
- [26]Tan T,Lu B,Zhang J,et al.Notch1 signaling antagonizes transforming growth factor- β pathway and induces apoptosis in rabbit trophoblast stem cells[J].Stem Cells Dev,2014,23(8):813-822.
- [27]李欣,杨作成.mTOR 信号通路与细胞凋亡[J].国际免疫学杂志,2013,36(5):337-340.
- [28]Li X,Wu H,Ouyang X,et al.New bioactive peptide reduces the toxicity of chemotherapy drugs and increases drug sensitivity [J].Oncol Rep,2017,38(1):129-140.
- [29]Fang Y,Tian S,Pan Y,et al.Pyroptosis:a new frontier in cancer[J].Biomed Pharmacother,2020,121:109595.
- [30]黄珊,赵漫玉,张佩景.铁死亡调控机理及其在肿瘤治疗中的应用[J].科技导报,2021,39(7):63-74.

收稿日期:2022-12-14;修回日期:2023-01-09

编辑/王萌