



研究报告

Research Report

川楝素通过死亡受体途径诱导人胃癌 MGC-803 细胞凋亡

李珊珊¹, 刘畅¹, 朱少伟¹, 冯云佳楠¹, 张伟伟^{1,2}, 张珍珠^{1,2}, 李铁^{1,2}, 邵淑丽^{1,2}✉

1 齐齐哈尔大学生命科学与农林学院, 齐齐哈尔, 161006

2 抗性基因工程与寒地生物多样性保护黑龙江省重点实验室, 齐齐哈尔, 161006

✉通信作者, shshl32@163.com

植物药与药理学杂志, 2023 年, 第 12 卷, 第 1 篇 doi: [10.5376/jmpmp.cn.2023.12.0001](https://doi.org/10.5376/jmpmp.cn.2023.12.0001)

收稿日期: 2023 年 01 月 20 日

接收日期: 2023 年 01 月 31 日

发表日期: 2023 年 02 月 10 日

本文首次发表在基因组学与应用生物学上。现依据版权所有人授权的许可协议, 采用 Creative Commons Attribution License 协议对其进行授权, 再次发表与传播。只要对原作有恰当的引用, 版权所有人允许并同意第三方无条件的使用与传播。

建议最佳引用格式:

李珊珊, 刘畅, 朱少伟, 冯云佳楠, 张伟伟, 张珍珠, 李铁, 邵淑丽, 2023, 川楝素通过死亡受体途径诱导人胃癌 MGC-803 细胞凋亡, 植物药与药理学杂志, 12(1): 1-8 (doi: [10.5376/jmpmp.cn.2023.12.0001](https://doi.org/10.5376/jmpmp.cn.2023.12.0001))

(Li S.S., Liu C., Zhu S.W., Fengyun J.N., Zhang W.W., Zhang Z.Z., Li T., and Shao S.L., 2023, Toosendan induces apoptosis of human gastric cancer MGC-803 cells through the death receptor pathway, Zhiwuyao Yu Yaolixue Zazhi (Journal of Plant Medicine and Pharmacology), 12(1): 1-8 (doi: [10.5376/jmpmp.cn.2023.12.0001](https://doi.org/10.5376/jmpmp.cn.2023.12.0001))

摘要 本研究旨在探讨川楝素诱导人胃癌 MGC-803 细胞凋亡及其机制, 为川楝素治疗胃癌提供参考依据。采用氟尿嘧啶(5-FU)和 0 nmol/L 川楝素(TSN)分别作为阳性对照和阴性对照。以终浓度为 30 nmol/L、50 nmol/L、70 nmol/L 的 TSN 作用于人胃癌 MGC-803 细胞 48 h, 采用激光共聚焦显微镜观察细胞形态结构, 流式细胞术检测细胞凋亡率, 酶标法检测 Caspase-3 和 Caspase-8 活性, qRT-PCR 和 Western blot 检测 Fas、Caspase-3 和 Caspase-8 基因表达水平。与 0 nmol/L TSN 组相比, 30 nmol/L、50 nmol/L、70 nmol/L 的 TSN 作用于人胃癌 MGC-803 细胞 48 h, 可见细胞体积缩小, 细胞核裂解, 部分染色质凝集等形态学变化; 早期凋亡细胞和晚期凋亡细胞所占百分比均明显增加; Caspase-3 和 Caspase-8 活性显著升高; Fas、Caspase-3 和 Caspase-8 基因 mRNA 及蛋白表达水平明显升高。川楝素可通过死亡受体途径诱导人胃癌 MGC-803 细胞凋亡。

关键词 川楝素; MGC-803 细胞; 死亡受体途径; 细胞凋亡

Toosendan Induces Apoptosis of Human Gastric Cancer MGC-803 Cells Through the Death Receptor Pathway

Li Shanshan¹, Liu Chang¹, Zhu ShaoWei¹, Fengyun Jiannan¹, Zhang Weiwei^{1,2}, Zhang Zhenzhu^{1,2}, Li Tie^{1,2}, Shao Shuli^{1,2}✉

1 College of Life Science and Agriculture and Forestry, Qiqihar, 161006

2 Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Resistance Gene Engineering and Protection of Biodiversity in Cold Areas, Qiqihar University, Qiqihar, 161006

✉ Corresponding author, shshl32@163.com

Abstract The purpose of this study was to investigate the apoptosis of human gastric cancer MGC-803 cells induced by toosendanin and its mechanism, so as to provide reference for toosendanin in the treatment of gastric cancer. Fluorouracil (5-FU) and 0 nmol/L toosendanin (TSN) were used as positive control and negative control, respectively. Human gastric cancer MGC-803 cells were treated with TSN at a final concentration of 30 nmol/L, 50 nmol/L, and 70 nmol/L for 48 h, and the morphological structure of the cells was observed by laser confocal microscopy. Flow cytometry was used to detect the apoptosis rate, enzyme-labeled method was used to detect the activity of Caspase-3 and Caspase-8, qRT-PCR and Western blot were used to detect the gene expression level of Fas, Caspase-3 and Caspase-8. Compared with the 0 nmol/L TSN group, 30 nmol/L, 50 nmol/L, and 70 nmol/L TSN acted on human gastric cancer MGC-803 cells for 48 h, showing reduced cell size, nuclear lysis, and partial chromatin Morphological changes such as agglutination. The percentage of early apoptotic cells and late apoptotic cells increased significantly; the activity of Caspase-3 and



Caspase-8 increased significantly; the mRNA and protein expression levels of Fas, Caspase-3 and Caspase-8 genes increased significantly. Toosendanin can induce apoptosis of human gastric cancer MGC-803 cells through the death receptor pathway.

Keywords Toosendanin; MGC-803 cells; Mitochondrial pathway; Cell apoptosis

胃癌是发病率和死亡率极高的恶性肿瘤之一, 长期威胁着人类健康(Zhu et al., 2020)。全球胃癌的发病存在极大的地理差异, 东亚发展中国家胃癌发病率和死亡率明显高于北美、西欧及非洲地区。目前, 化疗是治疗胃癌的常用手段之一, 但是化疗时间长, 价格高昂, 且对患者身心造成一定伤害, 因此急需寻找合适的胃癌治疗药物(Allemani et al., 2015)。研究发现已有多种天然产物在肿瘤治疗中发挥重要作用。

川楝素(Toosendanin, TSN)是从楝树的树皮或果实中提取的无色针状晶体, 主要生长在中国和印度, 具有镇痛, 杀虫和抗炎等作用(Gao et al., 2019)。据报道, 川楝素可抑制人大肠癌(Wang et al., 2015)和肝癌细胞 (Liu et al., 2016)的增殖并诱导细胞凋亡。Zhang 等人曾报道川楝素可诱导骨肉瘤细胞凋亡(Zhang et al., 2017)。本实验前期研究结果表明, 川楝素可下调 *CCNB1* 和 *CCND1* 基因表达水平, 使细胞周期阻滞于 G1 期(杜洋等, 2020)。然而川楝素对人胃癌 MGC-803 细胞凋亡的影响及其机制尚不清楚。因此本实验以 MGC-803 细胞为研究对象, 探讨川楝素诱导胃癌细胞凋亡的作用及其机制, 为川楝素治疗胃癌提供参考依据。

1 结果与分析

1.1 川楝素对 MGC-803 细胞形态的影响

用终浓度为 0 nmol/L、30 nmol/L、50 nmol/L、70 nmol/L 的川楝素和 50 nmol/L 5-FU 处理人胃癌 MGC-803 细胞 48 h, 观察细胞形态结构用激光共聚焦显微镜。结果显示(图 1), 未经川楝素处理的细胞大小均匀一致, 包膜完整, 分裂正常。各川楝素处理组, 随着川楝素浓度的增大, 细胞呈现染色体浓缩, 高度聚集, 部分细胞核裂解成碎片等凋亡形态, 与 5-FU 对照组相比, 50 nmol/L 川楝素组细胞凋亡特征更明显。说明川楝素的作用效果比 5-FU 处理组作用效果好。

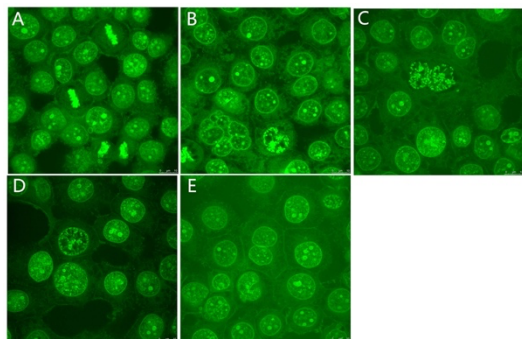


图 1 激光共聚焦显微镜下川楝素作用人胃癌 MGC-803 细胞 48 h 的细胞形态($\times 400$)

注: A: 0 nmol/L TSN; B: 30 nmol/L TSN; C: 50 nmol/L TSN; D: 70 nmol/L TSN; E: 50 nmol/L 5-FU

Figure 1 The cell morphology of human gastric cancer MGC-803 cells treated with TSN for 48 h under laser confocal microscope ($\times 400$)

Note: A: 0 nmol/L TSN; B: 30 nmol/L TSN; C: 50 nmol/L TSN; D: 70 nmol/L TSN; E: 50 nmol/L 5-FU



1.2 川楝素对人胃癌 MGC-803 细胞凋亡的影响

用终浓度为 0 nmol/L、30 nmol/L、50 nmol/L、70 nmol/L 的川楝素和 50 nmol/L 5-FU 处理人胃癌 MGC-803 细胞 48 h, 细胞凋亡率检测用流式细胞仪。结果显示(图 2), 与 0 nmol/L TSN 组相比, 各川楝素组早期凋亡和晚期凋亡细胞比例均明显升高($p<0.01$, $p<0.001$), 且 50 nmol/L 川楝素组早期凋亡细胞比例最高, 70 nmol/L 川楝素组晚期凋亡细胞比例最高。与 5-FU 对照组相比, 50 nmol/L 川楝素组早期凋亡和晚期凋亡细胞比例均显著高于 5-FU 组($p<0.01$, $p<0.001$)。说明, 川楝素能诱导人胃癌 MGC-803 细胞凋亡。

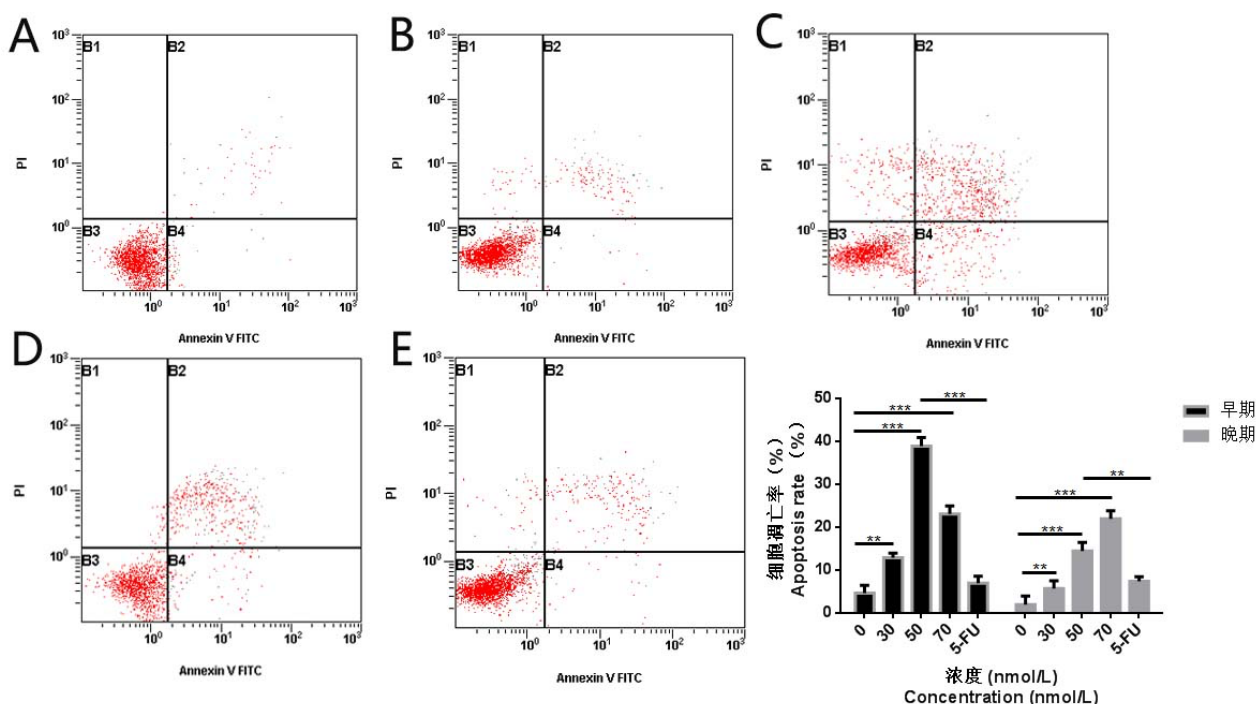


图 2 川楝素处理 MGC-803 细胞 48 h 的细胞凋亡率

注: A: 0 nmol/L TSN; B: 30 nmol/L TSN; C: 50 nmol/L TSN; D: 70 nmol/L TSN; E: 50 nmol/L 5-FU; **: $p<0.01$; ***: $p<0.001$

Figure 2 The comparison of apoptosis of the MGC-803 cells treated with TSN for 48 h

Note: A: 0 nmol/L TSN; B: 30 nmol/L TSN; C: 50 nmol/L TSN; D: 70 nmol/L TSN; E: 50 nmol/L 5-FU; **: $p<0.01$; ***: $p<0.001$

1.3 川楝素对 MGC-803 细胞 Caspase-3 和 Caspase-8 活性的影响

用终浓度为 0 nmol/L、30 nmol/L、50 nmol/L、70 nmol/L 的川楝素和 50 nmol/L 5-FU 处理人胃癌 MGC-803 细胞 48 h。结果显示(图 3), 与 0 nmol/L TSN 组相比, 各川楝素处理组 Caspase-3 和 Caspase-8 相对活性均显著升高($p<0.001$), 且 50 nmol/L 川楝素组 Caspase-3 和 Caspase-8 相对活性均显著高于 5-FU 组($p<0.001$)。

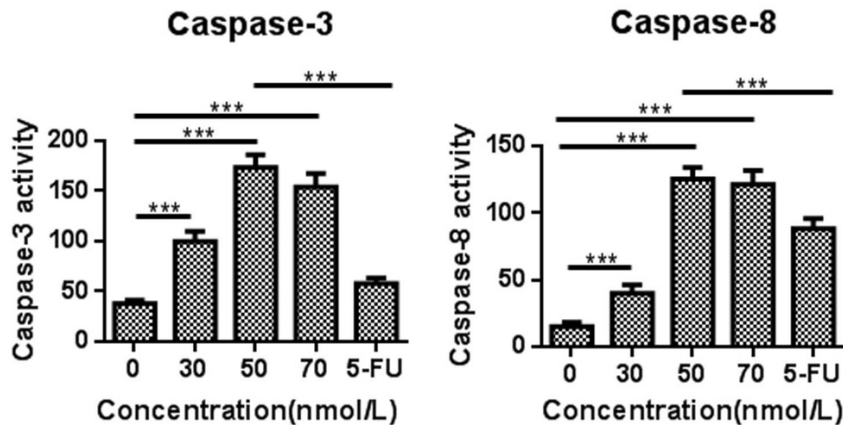


图3 川楝素对 MGC-803 细胞 Caspase-3 和 Caspase-8 活性的影响

注: **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$

Figure 3 The effects of TSN on Caspase-3 and Caspase-8 activity in MGC-803 cells

Note: **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$

1.4 川楝素对 MGC-803 细胞 *Fas*、*Caspase-3* 和 *Caspase-8* mRNA 表达的影响

用终浓度为 0 nmol/L、30 nmol/L、50 nmol/L、70 nmol/L 的川楝素和 50 nmol/L 5-FU 处理人胃癌 MGC-803 细胞 48 h。结果显示(图 4), 与 0 nmol/L TSN 组相比, 各川楝素处理组 *Fas*、*Caspase-3* 和 *Caspase-8* mRNA 表达量明显增加($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$)。

1.5 川楝素对 MGC-803 细胞 *Fas*、*Caspase-3* 和 *Caspase-8* 蛋白表达的影响

用终浓度为 0 nmol/L、30 nmol/L、50 nmol/L、70 nmol/L 的川楝素和 50 nmol/L 5-FU 处理人胃癌 MGC-803 细胞 48 h。结果显示(图 5), 与 0 nmol/L TSN 组相比, 各川楝素处理组 *Fas*、*Caspase-3* 和 *Caspase-8* 蛋白表达量增加, 其中 50 nmol/L 和 70 nmol/L 川楝素组蛋白量显著增加($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$)。

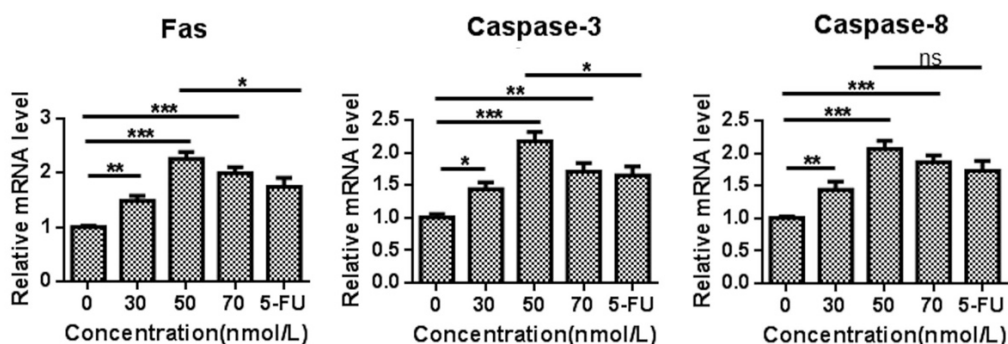


图4 川楝素对 MGC-803 细胞 *Fas*、*Caspase-3* 和 *Caspase-8* mRNA 表达的影响

注: NS: $p > 0.05$; *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$

Figure 4 The effects of TSN on *Fas*, *Caspase-3* and *Caspase-8* mRNA expression in MGC-803 cells

Note: NS: $p > 0.05$; *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$; ***: $p < 0.001$

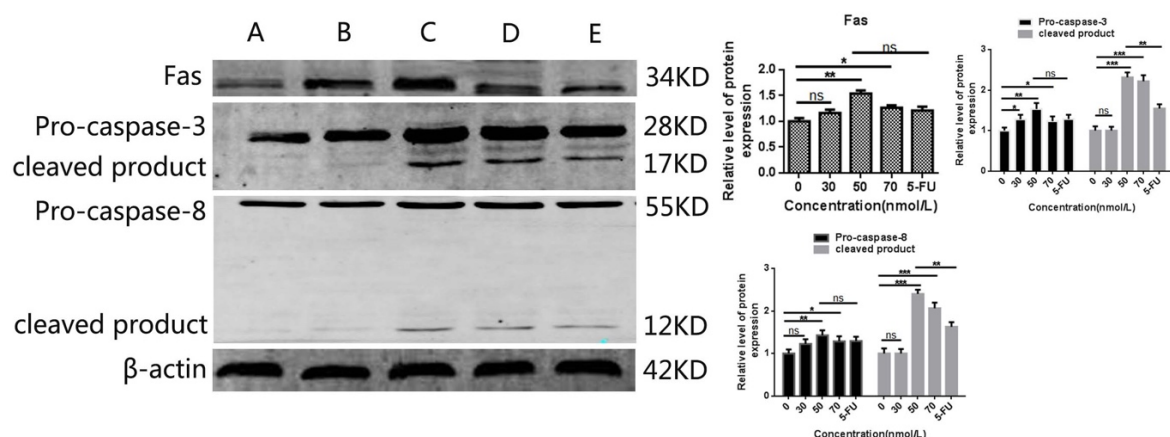


图 5 川楝素对 MGC-803 细胞 Fas、Caspase-3 和 Caspase-8 蛋白表达的影响

注: A: 0 nmol/L TSN; B: 30 nmol/L TSN; C: 50 nmol/L TSN; D: 70 nmol/L TSN; E: 50 nmol/L 5-FU NS: $p>0.05$; *: $p<0.05$; **: $p<0.01$; ***: $p<0.001$

Figure 5 The effects of TSN on Fas, Caspase-3 and Caspase-8 protein expression in MGC-803 cells

Note: A: 0 nmol/L TSN; B: 30 nmol/L TSN; C: 50 nmol/L TSN; D: 70 nmol/L TSN; E: 50 nmol/L 5-FU NS: $p>0.05$; *: $p<0.05$; **: $p<0.01$; ***: $p<0.001$

2 讨论

近年来全球胃癌患者逐年增加,且死亡率极高。目前,临床上治疗胃癌的常用化疗药物主要是希罗达、5-氟尿嘧啶等,其毒副作用较大。因此寻找毒副作用小,治疗胃癌效果好的化疗药物势在必行。川楝素为川楝子和苦楝皮提取物,具有杀虫、抗炎、抗病毒、杀菌等作用。王鹏等(2011)研究发现川楝素可诱导人肝癌 SMMC-7721 细胞和 Hep3B 细胞凋亡。杜洋(2020)等研究表明川楝素作用人胃癌 MGC-803 细胞后,细胞周期被阻滞于 G1 期。但川楝素是否能诱导人胃癌 MGC-803 细胞凋亡尚未见报道。本实验用终浓度为 0 nmol/L、30 nmol/L、50 nmol/L、70 nmol/L 的川楝素和 50 nmol/L 5-FU 处理人胃癌 MGC-803 细胞 48 h 后,细胞凋亡现象明显,且晚期细胞凋亡率随着川楝素浓度的升高而升高。

细胞凋亡是指由基因控制的主动性的细胞死亡(Pistritto et al., 2016)。研究表明细胞凋亡主要有三条途径:线粒体、死亡受体和内质网途径(Zheng et al., 2017)。其中死亡受体途径中 Fas 是调节细胞凋亡过程的标志基因,在凋亡中起着关键作用(李雨颖等, 2016)。其可以与相应配体 Fas L 结合,在连接蛋白帮助下,激活 Caspase-8, Caspase-8 进一步活化下游的 Caspase-3 最终完成整个凋亡过程(Othumpangat et al., 2018)。据报道,没食子酸乙酯能通过增加 Fas 和 Caspase-8 蛋白表达量诱导人结肠癌 Lovo 细胞凋亡(简白羽等, 2016),二至天葵颗粒通过上调 Fas、Caspase-3 和 Caspase-8 基因表达诱导卵泡颗粒细胞凋亡(李婷婷, 2016)。本实验用 0 nmol/L、30 nmol/L、50 nmol/L、70 nmol/L 的川楝素和 50 nmol/L 5-FU 处理人胃癌 MGC-803 细胞 48 h 后, Fas、Caspase-3 和 Caspase-8 的 mRNA 和蛋白水平显著升高, Caspase-3 和 Caspase-8 的活性显著增强。综上所述,川楝素可通过死亡受体途径诱导人胃癌 MGC-803 细胞凋亡。



3 材料与方法

3.1 材料

人胃癌 MGC-803 细胞系购自中国医学科学院肿瘤研究所。川楝素粉末购自南通飞宇生物制品有限责任公司。血清购自杭州四季青生物科技有限公司。RPMI-1640 培养基干粉购自 GIBCO 公司。荧光定量 PCR 试剂盒、反转录试剂盒以及蛋白提取试剂盒购自宝士德生物公司。一抗购自 Cell Signaling 公司。二抗购自 LI-COR 公司。

3.2 细胞培养

用 RPMI 1640 培养基(含 10%胎牛血清), 放入 CO₂ 细胞培养箱中培养人胃癌 MGC-803 细胞, 观察细胞生长状态进行传代。

3.3 细胞形态观察

培养至对数生长期, 分别用终浓度为 0 nmol/L、30 nmol/L、50 nmol/L、70 nmol/L 的川楝素和 50 nmol/L 氟尿嘧啶(5-FU)作用细胞 48 h, 加入吖啶橙室温孵育 2 min, 以 0 nmol/L TSN 为阴性对照, 5-FU 为阳性对照, 用激光共聚焦显微镜观察及拍照。

3.4 流式细胞术检测细胞凋亡率

用终浓度为 0 nmol/L、30 nmol/L、50 nmol/L、70 nmol/L 的川楝素和 50 nmol/L 5-FU 处理人胃癌 MGC-803 细胞处理 48 h, 收集细胞, 依次加入 Annexin V-FITC 结合液(500 μ L)、Annexin V-FITC 染液(5 μ L)和 PI(10 μ L), 混匀, 冰上避光孵育 1 h, 上机检测。

3.5 酶标法检测 Caspase-3 和 Caspase-8 活性

用终浓度为 0 nmol/L、30 nmol/L、50 nmol/L、70 nmol/L 的川楝素和 50 nmol/L 5-FU 处理人胃癌 MGC-803 细胞处理 48 h, 收集细胞, 加入 100 μ L 细胞裂解液, 18 000 g/min, 15 min。依次加入缓冲液(120 μ L)、样品(150 μ L)和 AC-IETD-pNA (30 μ L), 混匀, 37°C 避光孵育 1 h, 酶标仪检测 A405 指标。

3.6 qRT-PCR 检测 *Fas*、*Caspase-3* 和 *Caspase-8* mRNA 表达水平

人胃癌 MGC-803 细胞经 0 nmol/L、30 nmol/L、50 nmol/L、70 nmol/L 的川楝素和 50 nmol/L 5-FU 作用 48 h 后, 进行 qRT-PCR 检测, 引物序列(表 1)。



表 1 qRT-PCR 实验引物

Table 1 Primers for qRT-PCR analysis

基因	引物序列 (5'-3')
Gene	Primer sequence (5'-3')
<i>β-actin</i>	F:TCACCCACACTGTGCCCCATCTACGA R:CAGCGGAACCGCTCATTGCCAATGG
<i>Fas</i>	F:TGATGTGGAACACAGCAAGG R:GGCTGTGGTGACTCTTAGTGATAA
<i>Caspase-3</i>	F:GGAACGAACGGACCTGTG R:GCCTCCACTGGTATCTTCTG
<i>Caspase-8</i>	F:CCAGATGATGTCCCATACC R:ATTGGCGACCCTGAGAAG

3.7 Western Blot 检测 Fas、Caspase-3 和 Caspase-8 蛋白表达水平

人胃癌 MGC-803 细胞经 0 nmol/L、30 nmol/L、50 nmol/L、70 nmol/L 的川楝素和 50 nmol/L 5-FU 作用 48 h 后, 提取细胞的总蛋白。经过 SDS-PAGE 凝胶电泳、转膜、封闭、一抗、二抗后, 上机扫膜。

3.8 统计分析

所得数据由 SPSS 22.0 统计分析和 Graphpad Prism 5.0 绘图, $p < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

作者贡献

邵淑丽是项目的申请人, 负责实验方案的设计、论文的修改; 李珊珊和刘畅是本实验的执行人, 负责实验操作以及论文的撰写; 朱少伟、冯云佳楠负责细胞培养、细胞形态观察; 张伟伟负责流式细胞术检测细胞凋亡、数据分析; 张珍珠负责激光共聚焦显微镜观察细胞形态、数据分析; 李铁参与本实验的结果分析。全体作者都阅读并同意最终的文本。

致谢

本研究由黑龙江省教育厅基本业务专项重点项目(135109104)、黑龙江省高教强省优势特色学科—玉米“粮头食尾”重点专项(LTSW201737)和黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目(植物性食品加工技术特色学科专项) (YSTS XK201809) 共同资助。

参考文献

Allemani C., Weir H.K., Carreira H., Harewood R., Spika D., Wang X.S., Bannon F., and Ahn J.V., 2020, Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2), *Lancet*, 385(9972): 977-1010
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
PMid:25467588



- Du Y., Shao S.L., Liu C., Liu X.L., Huang X., Zhang W.W., Zhang Z.Z., and Li T., 2020, Effect of toosendanin on the proliferation of human gastric cancer MGC-803 cells, *Jiyinzuxue Yu Yingyong Shengwuxue (Genomics and Applied Biology)* (杜洋, 邵淑丽, 刘畅, 刘祥露, 黄鑫, 张伟伟, 张珍珠, 李铁, 2020, 川楝素对人胃癌 MGC-803 细胞增殖的影响, 基因组学与应用生物学)
- Gao T., Xie A., Liu X.Q., Zhan H.B., Zeng J., Dai M., and Zhang B., 2019, Toosendanin induces the apoptosis of human Ewing's sarcoma cells via the mitochondrial apoptotic pathway, *Mol Med Rep*, 20(1): 135-140
<https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10224>
- Jian B.Y., Liu L., Sun Q., Sun J., Guo L.N., Sun H., and Liu J.C., 2016, Fas pathway participates in ethyl gallate-induced apoptosis of colon cancer Lovo cells, *Shizhen Guoyi Guoyao (Lishizhen Medicine and Materia Medica Research)*, (4): 1008-0805 (简白羽, 刘雷, 孙权, 孙珈, 郭丽娜, 张昊, 刘吉成, 2016, Fas 途径参与没食子酸乙酯诱导结肠癌 Lovo 细胞凋亡, 时珍国医国药, (4): 1008-0805)
- Li T.T., 2016, Effect of Erzhitiangui granule on fas pathway of follicular granulosa cells, Dissertation for Ph.D., Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Supervisor: Lian F (李婷婷, 2016, 二至天葵颗粒对卵泡颗粒细胞 Fas 通路的影响, 博士学位论文, 山东中医药大学, 导师: 连方)
- Liu X.L., Wang H., Zhang L., Wang Y.L., Wang J., Wang P., He X., and He Y.J., 2016, Anticancer effects of crude extract from *Melia toosendan* Sieb. et Zucc on hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo, *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 22(5): 362-369
<https://doi.org/10.1007/s11655-015-2084-7>
PMid:26383159
- Li Y.Y., Shao X.Y., Jin L.T., Li Q.F., and Chen X.M., 2019, Apoptosis of ovarian cancer cells induced by toosendanin through fas/fasL signaling pathway, *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi (Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine)*, 39(9): 1089-1094 (李雨颖, 邵喜英, 金莉婷, 李群锋, 陈旭明, 2019, 川楝素通过 Fas/FasL 信号通路诱导人卵巢癌细胞凋亡, 中国中西医结合杂志, 39(9): 1089-1094)
- Othumpangat S., Beezhold D.H., and Noti J.D., 2018, Influenza virus infection modulates the death receptor pathway during early stages of infection in human bronchial epithelial cells, *Physiol Genomics*, 50(9): 770-779
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00051.2018>
PMid:29958081 PMCID:PMC6388629
- Pistrutto G., Trisciuglio D., Ceci C., Garufi A., and D'Orazi G., 2016, Apoptosis as anticancer mechanism: Function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies, *Aging*, 8(4): 603-619
<https://doi.org/10.18632/aging.100934>
PMid:27019364 PMCID:PMC4925817
- Wang G., Feng C.C., Chu S.J., Zhang R., Lu Y.M., Zhu J.S., and Zhang J., 2015, Toosendanin inhibits growth and induces apoptosis in colorectal cancer cells through suppression of AKT/GSK-3 β /beta-catenin pathway, *International Journal of Oncology*, 47(5): 1767-1774
<https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3157>
PMid:26398368
- Wang P., Wang J., Jiang H., Wang H., Li C.W., He X., Cui J., Dong J., Liu X.L., and He Y.J., 2011, Human hepatocarcinoma cell apoptosis induced by toosendanin through mitochondria-dependent pathway, *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi (Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine)*, (2): 1003-5370 (王鹏, 王进, 姜慧, 王虹, 李忱炜, 贺潇, 崔瑾, 董杰, 刘小玲, 何於娟, 2011, 川楝素通过线粒体途径诱导人肝癌细胞凋亡, 中国中西医结合杂志, (2): 1003-5370)
- Zhang T., Li J.L., Yin F., Lin B., Wang Z., Xu J., Wang H., Zuo D., Wang G., Hua Y., Cai Z., 2017, Toosendanin demonstrates promising antitumor efficacy in osteosarcoma by targeting STAT3, *Oncogene*, 36: 6627-6639
<https://doi.org/10.1038/onc.2017.270>
- Zheng Z., Zuo Z., Zhu P., Wang F., Yin H., Peng X., Fang J., Cui H.M., Gao C.X., Song H.T., Ouyang P., Zhou Y., and Zhao S., 2017, A study on the expression of apoptotic molecules related to death receptor and endoplasmic reticulum pathways in the jejunum of AFB1-intoxicated chickens, *Oncotarget*, 8(52): 8965-8966
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.20333>
- Zhu Y., Shi F., Wang M and Ding J., 2020, Knockdown of Rab9 suppresses the progression of gastric cancer through regulation of akt signaling pathway, *Technol Cancer Res Treat*, DOI: 10.1177/1533033820915958
<https://doi.org/10.1177/1533033820915958>