

◆文献综述◆

川楝素抗肿瘤作用研究进展

刘艺苑¹, 何理斌¹, 高璐¹, 邵喜英^{1,2}

1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022

[摘要] 川楝素是一种从中药苦楝皮、川楝子中提取出来的四环三萜类化合物。目前已知的川楝素抗癌机制包括诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞周期, 抑制肿瘤细胞迁移、侵袭等。最近研究表明川楝素具有逆转肿瘤细胞对化疗耐药的作用, 部分研究表明川楝素对肿瘤细胞自噬具有双向调节作用: 在肿瘤早期, 川楝素具有诱导肿瘤细胞自噬性死亡的作用; 在肿瘤晚期, 肿瘤细胞通过自噬降解丧失功能的胞内物质, 为其他肿瘤细胞提供能量, 川楝素可作为自噬抑制剂抑制肿瘤细胞自噬, 揭示了化疗药物联合自噬抑制剂可作为一种新的抗肿瘤策略。通过综述川楝素抗肿瘤作用的不同机制、途径和分子靶点及其逆转耐药的作用与机制, 将传统中药与现代研究联系起来, 并突出最近发现的分子机制, 有助于发现新的靶点和癌症治疗药物。

[关键词] 川楝素; 抗肿瘤; 逆转耐药; 自噬; 自噬抑制剂

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 15-0035-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.15.005

Research Progress on the Anti-Tumor Effect of Toosendanin

LIU Yiyuan¹, HE Libin¹, GAO Lu¹, SHAO Xiying^{1,2}

1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang 310053, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou Zhejiang 310022, China

Abstract: Toosendanin is a tetracyclic triterpenoid compound extracted from the bark and seeds of Chinese medicinal *Melia azedarach*. At present, the known anticancer mechanisms of toosendanin include inducing tumor cell apoptosis, blocking cell cycle, inhibiting tumor cell migration and invasion. Recent studies have shown that toosendanin can reverse the resistance of tumor cells to chemotherapy. Some studies have shown that toosendanin has a bidirectional regulatory effect on autophagy of tumor cells. In the early stages of tumors, toosendanin can induce autophagic death of tumor cells; in the late stage of tumors, tumor cells degrade intracellular substances that have lost their function through autophagy, providing energy for other tumor cells. Kadirachtin can act as an autophagy inhibitor to inhibit tumor cell autophagy, revealing that chemotherapy drugs combined with autophagy inhibitors can serve as a new anti-tumor strategy. By reviewing the different mechanisms, pathways, and molecular targets of the anti-tumor effect of toosendanin, as well as its role and mechanism in reversing drug resistance, Chinese medicinal is linked to modern research, and the recently discovered molecular mechanisms are highlighted, which helps to discover new targets and cancer treatment drugs.

Keywords: Toosendanin; Anti-tumor; Reverse drug resistance; Autophagy; Autophagy inhibitor

[收稿日期] 2023-03-29
[修回日期] 2023-05-27
[作者简介] 刘艺苑 (1997-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: liuyiyuan97@126.com。
[通信作者] 邵喜英 (1980-), 女, 副主任医师, E-mail: 15824113524@163.com。

目前癌症已经成为全世界主要死亡原因,对人类健康产生了严重威胁。近半个世纪以来,尽管化疗为数百万患者提供了生存益处,但随之产生的耐药性和副作用限制了化疗的应用。许多天然产品都是从传统中药中开发出来的,中医药具有的悠久临床实践经验和既往病案是筛选抗癌天然化合物的宝贵资源。在过去的几十年里,通过体外、体内和临床研究已经证明了中医药在癌症干预、改善患者生活质量等方面的潜力。

川楝子具有疏肝泄热、行气止痛、杀虫、疗癣的功效,在我国古代常被用作肠道驱虫剂和农业杀虫剂^[1-2],在《中华人民共和国药典》中记载为:味苦寒,有小毒,有酸味,归于肝胃小肠经。川楝子中含有多种类型的化合物,包括三萜、木脂素、黄酮、甾体、有机酸及其他类成分,主要成分为柠檬苦素型三萜^[3]。川楝素是从川楝子和苦楝皮的根、皮中提取到的主要活性成分之一。川楝素(TSN, $C_{30}H_{38}O_{11}$)的化学结构和性质如图1所示。药理方面包括驱蛔杀虫、抗肉毒、抗肿瘤、抗病毒、对神经肌肉接头的作用、抗氧化、呼吸抑制及抑制破骨细胞等药理作用^[4]。

笔者总结了TSN参与抑制肺癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌等多种癌症的相关生物学机制。这些结果揭示了不同肿瘤细胞系对TSN的不同敏感性,支持了TSN的有效性和广谱抗癌活性。

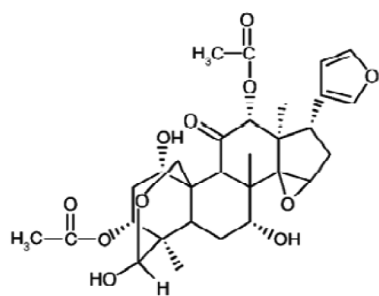


图1 川楝素化学结构

1 诱导细胞凋亡

细胞凋亡主要由外源性途径(死亡受体途径)、内源性途径(线粒体途径)和内质网途径介导^[5]。外源性凋亡途径主要由Fas、DR3、DR4、DR5、TNFR1等多种受体介导,如Fas-FasL和肿瘤坏死因子受体凋亡诱导配体(TRAIL),导致Caspase级联反应的启

动^[6]。研究证实TSN呈时间剂量依赖性抑制卵巢癌CAOV-3和ES-2细胞增殖,通过上调Fas、FasL蛋白的表达,激活Caspase-8和Caspase-3来诱导人卵巢癌细胞凋亡^[7]。内源性线粒体途径在细胞受到内部刺激因子作用被激活如缺氧、生长因子缺失、癌基因DNA损伤,进而激活BCL-2家族促凋亡因子,增加线粒体通透性释放出凋亡因子激活Caspase级联^[5]。目前多项研究证实TSN通过内源性途径诱导癌细胞凋亡。TSN通过p38 MAPK途径诱导人胃癌AGS细胞、HGC-27细胞线粒体途径依赖性的凋亡^[8]。还有研究认为TSN除了通过外源性途径,也能诱导人卵巢癌CAVO-3细胞和A2870细胞的内源性途径凋亡^[9]。同样TSN也能通过内源性线粒体途径诱导胃癌SGC-7901细胞^[10]、三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞^[11]、尤文氏肉瘤SK-ES-1细胞凋亡^[12]。除此以外还有内质网途径,研究证实,TSN在处理非小细胞肺癌A549细胞时,细胞内活性氧和钙离子水平升高产生内质网应激,并通过PERK-Eif2a/ATF4信号通路激活转录,通过CHOP、DR5表达上调,由于TRAIL是通过死亡受体介导对肿瘤的杀伤作用,TSN增强了A549细胞对TRAIL敏感性^[13]。p53是一个重要的肿瘤抑制基因,控制细胞凋亡,在至少50%的肿瘤中,p53突变或失活,野生型p53功能的丧失导致人类肿瘤的发展^[14]。将乳腺癌MCF-7细胞(ER β +p53野生型)暴露于TSN可导致深度凋亡,但TSN对乳腺癌T47D细胞(ER β +p53 L194F突变型)的治疗效果较差,TSN诱导凋亡的效果不同可能依赖于p53的不同表达^[15]。TSN还能够通过诱导肿瘤细胞凋亡来降低化疗药物的使用剂量,从而减轻高剂量带来的不良反应。大剂量的多柔比星具有心脏毒性,研究发现TSN能过表达转录因子FOXO1,增强下游促凋亡分子如Noxa和Bim,促使乳腺癌MDA-MB-231和MDA-MB-435细胞发生线粒体途径凋亡,TSN与多柔比星的协同作用降低了多柔比星对乳腺癌细胞产生显著杀伤性的使用浓度,减小了多柔比星对心脏的损伤^[16]。

2 阻滞细胞周期

癌细胞在G1、S、G2、有丝分裂的细胞周期中由于DNA不能修复导致异常增殖,可以通过蛋白激酶信号通路(CDK)保护癌细胞避免化疗造成的DNA损伤,所以肿瘤发生和耐药性与细胞周期检查点的

缺陷相关^[17]。TSN 可通过阻滞肿瘤细胞周期来抑制细胞的增殖。经 TSN 处理后,三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞、胃癌 AGS 细胞和 HGC27 细胞、早幼粒白血病 HL-60 细胞、淋巴瘤 U937 细胞的细胞周期阻滞在 G1/S 期^[18]。

3 抑制肿瘤细胞迁移侵袭

肿瘤的侵袭、转移和多药耐药的发生是临床上肿瘤治疗失败的主要原因。表皮生长因子(EGF)和血管内皮生长因子(VEGF)与对应的跨膜受体结合促进肿瘤血管生成^[19]。Zhang T 等^[20]研究发现 TSN 可与 STAT3 的 SH2 结构结合阻止 STAT3 二聚化,破坏 STAT3 与 EGFR 复合物形成,从而抑制骨肉瘤 143B 细胞生长转移。降解细胞外基质(EMC)以及基底膜是抑制肿瘤细胞转移的关键机制,据报道,在乳腺癌细胞中 MMP-2 和 MMP-9 具有促进 EMC 和基底膜降解的作用,MMP 的高表达与乳腺癌细胞转移密切相关^[20]。TGF- β 能通过激活 Akt/mTOR 通路促进转录因子 ZEB1 和 SNAIL 的表达进而诱导上皮间质转化(EMT)^[21],EMT 的标志是上皮细胞的特征消失,出现间充质标志蛋白 vimentin、N-cadherin 的表达上调,及 E-cadherin 和其他细胞黏附分子的表达下调^[22]。Chaffer CL 等^[23]研究发现,TSN 能通过抑制核因子 κ B(NF- κ B)/Snail 信号通路介导 EMT 来抑制人卵巢癌细胞的迁移和侵袭能力。在处理肺癌 A549 和 H1975 细胞时,TSN 可能通过 ERK1/2 和 Snail 途径抑制 TGF- β 1 诱导的 EMT、黏附、侵袭和迁移^[24]。除此之外,Wnt/ β -catenin 通路是介导多种癌症生物学过程的重要通路,包括增殖、分化、凋亡、遗传稳定性、侵袭和转移^[25]。例如 TSN 激活 WWOX 通过 JAK2/Stat3 和 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制肝癌转移^[26]。

4 逆转肿瘤细胞对化疗耐药

目前化疗已经成为癌症主要治疗手段之一,除了原发性多药耐药,肿瘤细胞还可能在多次化疗后对不同机理的化疗药产生交叉耐药,称为获得性多药耐药。笔者试图寻找到逆转耐药的药物来提高肿瘤细胞对化疗的敏感性,增加患者的生存率。肿瘤耐药往往与多药耐药基因 MDR-1 激活导致 P-gP 表达上调、过度表达多药耐药相关蛋白家族(MRPs)、胞内信号异常改变、DNA 修复异常、细胞周期与凋亡自噬途径变化、EMT 的发生、miRNAs 表达等相关^[27],目前报道的 TSN 逆转耐药的机制主要包括减

少药物流出和诱导或抑制肿瘤细胞自噬。

4.1 减少药物流出 多药耐药的主要机制是药物摄入障碍或向外转运增多导致药物在细胞内的积累减少。通过 ATP 依赖的药物外排泵的过表达,化疗药物被泵出细胞,肿瘤细胞内的药物浓度降低,产生耐药性。最常见的药物外排泵是 P-gp^[28]。据报道,MRP2/ABCC2 和 P-gp 可转运顺铂(CDDP),并导致细胞对 CDDP 耐药。另外铜出口蛋白 ATP7A、ATP7B 和铜转运蛋白 hCTR1 也可以参与了 CDDP 的转运。但最近研究证明 TSN 并不调节 P-gp,而是通过下调膜联蛋白 Anxa4,抑制铜出口蛋白 ATP7A 在细胞膜上的定位,从而减少了 CDDP 从 A549 细胞内的流出^[29]。另外有研究证明在对阿霉素(ADM)耐药的乳腺癌 MCF-7 细胞中,TSN 能够增加 ADM 在细胞核中的浓度,逆转乳腺癌细胞对 ADM 耐药^[30]。

4.2 诱导或抑制肿瘤细胞自噬 在癌症的发展过程中,自噬根据癌症的类型、阶段或遗传因素发挥着双重作用:一方面自噬可以防止慢性细胞损伤和炎症,抑制致癌 p62 蛋白复合物的积累,会在特定环境下以与 Caspase 无关的模式导致细胞死亡,称为自噬性细胞死亡,特别是在肿瘤早期^[31]。有研究表明 TSN 通过 PI3K/Akt/mTOR 通路对胶质母细胞瘤(GBM)U87 细胞存在自噬诱导作用,并观察到自噬在 GBM 中起到促凋亡作用,用自噬抑制剂 3-MA 阻断自噬可以明显减少细胞凋亡,而通过 mTOR 抑制剂雷帕霉素增强自噬则导致更多细胞凋亡^[32]。在甲状腺癌、结直肠癌和乳腺癌等多项研究中证明,自噬是增强肿瘤细胞对阿霉素敏感性的重要机制,阿霉素耐药与自噬的缺失密切相关^[33-34]。研究表明 TSN 能通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路逆转乳腺癌 MDA-MB-231 细胞对阿霉素耐药^[35],推测可能与 TSN 诱导自噬相关,阿霉素和 TSN 联合治疗可能是人类乳腺癌治疗的一种有效策略,还需进一步验证。另一方面自噬已被认为是多种癌症生存和耐药发展的有效机制。肿瘤细胞能通过自噬降解丧失功能的细胞器、蛋白质等胞内物质,实现细胞新陈代谢,为其他肿瘤细胞提供能量,特别在肿瘤晚期,自噬发挥细胞保护功能^[31]。目前只有 2 项研究描述了 TSN 与哺乳动物细胞自噬的关系^[16,36],研究指出 TSN 通过诱导肺癌细胞和 TNBC 的自噬而产生凋亡增敏效应。然而,由于没有应用自噬流分析,因此对结果的解释有待

考究。另一项研究通过高含量筛选模型确定 TSN 是自噬调节剂,并进一步证实它阻断自噬流和抑制其底物降解;TSN 在肿瘤细胞系和移植瘤裸鼠模型中都表现出高度的自噬抑制活性;发现 TSN 在较低浓度(细胞培养 10 nm,小鼠 0.5mg/kg)时能有效抑制自噬流,表明 TSN 是一种强效的自噬抑制剂,他们还研究了 TSN 对化疗抗癌效果的互补作用,结果表明,在细胞和动物模型中,TSN 可抑制喜树碱诱导的保护性自噬,并显著提高 Hela 细胞对喜树碱诱导的毒性的敏感性,具有良好的耐受性和安全性^[37]。在另一项研究中 TSN 同样发挥了自噬抑制剂作用使 TNBC 细胞对伊立替康/SN-38 化疗敏感^[38]。综上所述,TSN 有可能通过阻断化疗诱导的保护性自噬而被开发成一种抗癌药物,化疗联合自噬抑制剂可能是未来癌症治疗的新方向。

5 小结

笔者从诱导细胞凋亡、阻断细胞周期、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、诱导或抑制肿瘤细胞自噬、增加化疗药物胞内浓度等方面总结了 TSN 的广谱抗肿瘤作用,涉及分子机制和信号通路包括启动抑癌 p53 通路和抑制下调 NF- κ B、Wnt/ β -catenin、PI3K-AKT 和 MAPK/ERK 通路。其中最重要的是,TSN 对于多种化疗药物的逆转耐药作用,不论是通过减少肿瘤细胞内的药物流出,还是增加肿瘤细胞的自噬性死亡,或者通过提高溶酶体 pH 抑制自噬,逆转 TNBC 对伊立替康和阿霉素耐药。目前的早期自噬抑制剂如 3-MA 和 LY294002、靶向自噬晚期的抑制剂如 CQ 和 HCQ 均不是强效和选择性的,我们需要发现更有效、生物利用度更高、生物靶向性更好的药物。最后,TSN 的生物利用率较低,需要开发和筛选 TSN 衍生物或修饰 TSN 靶向结构使其作为一种新型增敏抗癌药物改善未来癌症治疗。

【参考文献】

- [1] 胡芳,容伟,周英,等. 川楝韧皮和川楝子中川楝素含量比较研究[J]. 时珍国医国药,2011,22(5): 1115-1117.
- [2] 杨昱,白靖文. 川楝果实中川楝素不同提取方法的研究[J]. 食品工业科技,2011,32(4): 240-242.
- [3] 李海波,马森菊,石丹枫,等. 川楝子的化学成分、药理作用及其毒性研究进展[J]. 中草药,2020,51(15): 4059-4074.
- [4] 时俊宇,徐晓黎,高红艳,等. 川楝素对卵巢癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(7): 847-850.
- [5] GUM S I, RAHMAN M K, WON J S, et al. A distinctive pattern of beauveria bassiana-biotransformed ginsenoside products triggers mitochondria/fas-mediated apoptosis in colon cancer cells[J]. Phytotherapy Research: PTR, 2016, 30(1): 136-143.
- [6] CHEN S, YANG L, FENG J. Nitidine chloride inhibits proliferation and induces apoptosis in ovarian cancer cells by activating the fas signalling pathway[J]. The Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2018, 70(6): 778-786.
- [7] 李雨颖,邵喜英,金莉婷,等. 川楝素通过 Fas/fas 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.
- [8] ZHOU Q, WU X, WEN C, et al. Toosendanin induces caspase-dependent apoptosis through the p38 MAPK pathway in human gastric cancer cells[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, 505(1): 261-266.
- [9] 李雨颖,金莉婷,林江涛,等. 川楝素通过线粒体途径诱导人卵巢癌细胞凋亡[J]. 中国药理学杂志,2018,53(2): 109-113.
- [10] JU J, QI Z, CAI X, et al. Toosendanin induces apoptosis through suppression of JNK signaling pathway in HL-60 cells[J]. Toxicology in Vitro: An International Journal Published in Association with BIBRA, 2013, 27(1): 232-238.
- [11] 苗长久. 川楝素对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖的影响[J]. 基因组学与应用生物学,2020,39(7): 3197-3202.
- [12] 邵喜英,蔡锦威,金洪传,等. 川楝素对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖的抑制作用[J]. 江苏医药,2015,41(11): 1255-1257, 1236.
- [13] GAO T, XIE A, LIU X, 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.
- [14] 李信. 川楝素增强非小细胞肺癌细胞对 TRAIL 的凋亡敏感性及相关分子机制的研究[D]. 南京:南京大学,2016.
- [15] DAI Q, YIN Y, LIU W, et al. Two p53-related metabolic regulators, TIGAR and SCO2, contribute to oroxylin A-mediated glucose metabolism in human hepatoma HepG2 cells[J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2013, 45(7): 1468-1478.
- [16] LI X, YOU M, LIU Y-J, et al. Reversal of the apoptotic resistance of non-small-cell lung carcinoma towards trail by natural product toosendanin[J]. Scientific Reports, 2017, 7: 42748.
- [17] ZHANG S, CAO L, WANG Z-R, et al. Anti-cancer effect of toosendanin and its underlying mechanisms[J]. Journal of Asian Natural Products Research, 2019, 21(3): 270-283.
- [18] 杜洋,邵淑丽,刘畅,等. 川楝素对人胃癌 MGC-803 细胞增殖的影响[J]. 基因组学与应用生物学,2021,40(Z3): 3337-3343.
- [19] 程国荣. 中药逆转肿瘤多药耐药及侵袭转移作用机制研究[D]. 合肥:中国科学技术大学,2021.
- [20] 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.

- [21] 谢静静, 张金花, 金剑英, 等. 山茱萸提取物对乳腺癌细胞 MDA-mb-231 侵袭和转移的抑制作用及机制研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2020, 30(5): 369-374, 440-441.
- [22] PEI Z, FU W, WANG G. A natural product toosendanin inhibits epithelial-mesenchymal transition and tumor growth in pancreatic cancer via deactivating Akt/mTOR signaling[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2017, 493(1): 455-460.
- [23] CHAFFER C L, SAN JUAN B P, LIM E, et al. EMT, cell plasticity and metastasis[J]. Cancer Metastasis Reviews, 2016, 35(4): 645-654.
- [24] WANG G, HUANG Y-X, ZHANG R, et al. Toosendanin suppresses oncogenic phenotypes of human gastric carcinoma SGC-7901 cells partly via mir-200a-mediated downregulation of β -catenin pathway[J]. International Journal of Oncology, 2017, 51(5): 1563-1573.
- [25] WANG H, WEN C, CHEN S, et al. Toosendanin-induced apoptosis in colorectal cancer cells is associated with the κ -opioid receptor/ β -catenin signaling axis[J]. Biochemical Pharmacology, 2020, 177: 114014.
- [26] LUO W, LIU X, SUN W, et al. Toosendanin, a natural product, inhibited TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition through ERK/Snail pathway[J]. Phytotherapy Research: PTR, 2018, 32(10): 2009-2020.
- [27] YANG T, XU R, HUO J, et al. WWOX activation by toosendanin suppresses hepatocellular carcinoma metastasis through JAK2/Stat3 and Wnt/ β -catenin Signaling[J]. Cancer Letters, 2021, 513: 50-62.
- [28] 王孝锦, 徐湛翔. 抗肿瘤药物多药耐药机制的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2021, 42(3): 164-167.
- [29] LI F, ZHOU X, ZHOU H, et al. Reducing both pgp overexpression and drug efflux with anti-cancer gold-paclitaxel nanoconjugates[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0160042.
- [30] ZHENG M D, WANG N D, LI X L, et al. Toosendanin mediates cisplatin sensitization through targeting Annexin A4/ATP7A in non-small cell lung cancer cells[J]. Journal of Natural Medicines, 2018, 72(3): 724-733.
- [31] 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.
- [32] DEKA S J, MAMDI N, MANNA D, et al. Alkyl cinnamates induce Protein Kinase C Translocation and Anticancer Activity against Breast Cancer Cells through Induction of the Mitochondrial Pathway of Apoptosis[J]. Journal of Breast Cancer, 2016, 19(4): 358-371.
- [33] LI X, HE S, MA B. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer[J]. Molecular Cancer, 2020, 19(1): 12.
- [34] LIN C-I, WHANG E E, DONNER D B, et al. Autophagy induction with RAD001 enhances chemosensitivity and radiosensitivity through Met inhibition in papillary thyroid cancer[J]. Molecular Cancer Research: MCR, 2010, 8(9): 1217-1226.
- [35] KAI W, YATING S, LIN M, et al. Natural product toosendanin reverses the resistance of human breast cancer cells to adriamycin as a novel PI3K inhibitor[J]. Biochemical Pharmacology, 2018, 152: 153-164.
- [36] ZHANG J, YANG F, MEI X, et al. Toosendanin and isotoosendanin suppress triple-negative breast cancer growth via inducing necrosis, apoptosis and autophagy[J]. Chemico-Biological Interactions, 2022, 351: 109739.
- [37] DONG Y, ZHU G, WANG S-F, et al. Toosendanin, a novel potent vacuolar-type H^+ -translocating ATPase inhibitor, sensitizes cancer cells to chemotherapy by blocking protective autophagy[J]. International Journal of Biological Sciences, 2022, 18(7): 2684-2702.
- [38] ZHANG S, DONG Y, CHEN X, et al. Toosendanin, a late-stage autophagy inhibitor, sensitizes triple-negative breast cancer to irinotecan chemotherapy[J]. Chinese Medicine, 2022, 17(1): 55.

(责任编辑: 吴凌, 李海霞)