

α -倒捻子素通过激活 ROS/p38 MAPK/Bax 级联反应 诱导 B 淋巴瘤 Ramos 细胞凋亡的机制研究

蔡紫微^{1†}, 孙毅松^{2†}, 汪林³,
廖玉娇³, 余欢², 黄敏³, 李润滋³, 李敏惠^{4*}

¹成都医学院基础医学院; ²成都医学院生物科学与技术学院; ³成都医学院药学院;

⁴成都医学院科研实验中心, 成都 610500

摘要: 本文以 B 淋巴瘤 Ramos 细胞为研究对象, 探讨 α -倒捻子素 (α -mangostin, α -Ma) 对 B 淋巴瘤的增殖抑制作用并初步阐释其分子机制。首先通过 CCK-8 法探究 α -Ma 对 Ramos 细胞的增殖抑制作用; 再利用倒置显微镜成像法观察 α -Ma 对 Ramos 细胞形态的影响; 随后利用 DCFH-DA、JC-1、Annexin V-FITC/PI 荧光染色和流式细胞术检测 α -Ma 对 Ramos 细胞活性氧水平、线粒体膜电位、凋亡的影响; 并通过蛋白免疫印迹技术测定 α -Ma 作用 Ramos 后细胞凋亡相关蛋白及信号通路蛋白的表达情况。CCK-8 分析结果显示, α -Ma 以药物浓度依赖和时间依赖的方式抑制 Ramos 细胞增殖, 其 24 h 和 48 h 的 IC_{50} 值分别为 14.84 μ mol/L 和 8.087 μ mol/L; 倒置显微镜成像法发现 α -Ma 能减少 Ramos 细胞数量并诱导细胞形态发生凋亡样改变; 流式细胞术检测发现, α -Ma 能增加 Ramos 细胞内活性氧水平、降低细胞线粒体膜电位, 同时诱导细胞凋亡; 蛋白免疫印迹结果显示, α -Ma 下调 caspase-3/9 的表达, 上调 cleaved caspase-3/9、cleaved PARP、Bax、Bim 和 p-p38 MAPK 的表达。综上所述, α -Ma 对 B 淋巴瘤 Ramos 细胞具有增殖抑制作用, 其可能机制是 α -Ma 活化 ROS/p38 MAPK/Bax 级联反应诱导 B 淋巴瘤细胞凋亡。

关键词: α -倒捻子素; B 淋巴瘤; ROS; p38 MAPK; 线粒体途径

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2022)11-1832-06

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2022.11.003

Mechanism of α -mangostin-induced apoptosis in B lymphoma Ramos cells by activating ROS/p38 MAPK/Bax cascade reaction

CAI Zi-wei^{1†}, SUN Yi-song^{2†}, WANG Lin³,
LIAO Yu-Jiao³, YU Huan², HUANG Min³, LI Run-zi³, LI Min-hui^{4*}

¹School of Basic Medicine, Chengdu Medical College; ²School of Bioscience and Technology, Chengdu Medical College;

³School of Pharmacy, Chengdu Medical College; ⁴Center of Scientific Research and Experiment,

Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

Abstract: B lymphoma Ramos cells were used as the research object to explore the inhibitory effect of α -mangostin (α -Ma) on the proliferation of B lymphoma and explain its molecular mechanism. Firstly, the inhibitory effect of α -Ma on Ramos cells was investigated by the CCK-8 method. Then the effect of α -Ma on the morphology of Ramos cells was observed by inverted microscope imaging. DCFH-DA, JC-1, Annexin V-FITC/PI fluorescence dye, and flow cytometry were used to detect the effects of α -Ma on the level of reactive oxygen species, mitochondrial membrane potential, and apoptosis in Ramos cells. Western blot was used to detect the expression of apoptosis-related proteins and signal pathway proteins in Ramos cells treated with α -Ma. CCK-8 analysis showed that α -Ma inhibited the proliferation of Ramos cells in a concentration-dependent and time-dependent manner, and its IC_{50} values at 24 h and 48 h were 14.84 μ mol/L and 8.087 μ mol/L, respectively. Inverted micro-

收稿日期: 2022-04-22 接受日期: 2022-09-22

基金项目: 四川省科技厅项目 (2022NSFSC0690, 2020YFS0321); 国家级大学生创新创业项目 (202213705004); 四川省发育与再生重点实验室开放项目 (SYS20-06)

† 共同第一作者

* 通信作者 Tel: 86-013880431865; E-mail: liminhui@cmc.edu.cn

scope imaging revealed that α -Ma reduced the number of Ramos cells and induced apoptosis-like changes in cell morphology. Flow cytometry analysis showed that α -Ma increased the level of reactive oxygen species, decreased the mitochondrial membrane potential, and induced apoptosis in Ramos cells. Western blot showed that α -Ma could down-regulate the expression of caspase-3/9 and up-regulate the expression of cleaved caspase-3/9, cleaved PARP, Bax, Bim, and p-p38 MAPK. In conclusion, α -Ma can inhibit the proliferation of B lymphoma Ramos cells, and the possible mechanism is that α -Ma activated ROS/p38 MAPK/Bax cascade reaction to induce apoptosis of B lymphoma cells.

Key words: α -mangostin; B lymphoma; ROS; p38 MAPK; mitochondrial pathway

B 淋巴瘤 (B lymphoma) 是血液系统常见恶性肿瘤之一, 化疗是 B 淋巴瘤的主要治疗手段, 临床常用药物包括环磷酰胺、多柔比星、长春新碱等。化疗能有效改善淋巴瘤患者的生存率及预后, 但仍存在高毒性、高副作用和易耐药等缺点^[1,2]。从天然产物中寻找安全低毒的有效药物是抗肿瘤领域的研究热点。研究学者们从植物来源的中药中分离并鉴定具有抗淋巴瘤活性的天然化合物, 同时探究其分子作用机制, 如从红豆蔻、黄芩中分离得到黄酮类化合物杨梅素和黄芩素, 经验证二者分别通过靶向 bruton tyrosine kinase (BTK) 及 PI3K/AKT 信号通路发挥抗淋巴瘤作用^[3]。莽吉柿 (*Garcinia mangostana* L.) 俗称山竹、倒捻子等, 素有“水果皇后”的美誉。山竹果壳含有黄酮类化合物、咕吨酮类化合物、花色苷、原花青素等活性成分, 在某些东南亚地区常作为传统药物用于治疗腹泻、痢疾、感染等疾病^[4,5]。 α -倒捻子素 (α -mangostin, α -Ma) 是一种氧杂蒽酮类化合物, 具有多种生物学活性, 是山竹果壳主要活性成分之一。研究显示, α -Ma 具有潜在抗癌性能, 对胃癌、乳腺癌、肝癌、胶质母细胞瘤等均表现出抑制活性^[6]。然而, α -Ma 对 B 淋巴瘤的增殖抑制作用及其分子作用机制尚未见报道。基于此, 本研究以人 B 淋巴瘤 Ramos 细胞为研究对象, 观察 α -Ma 对 Ramos 细胞增殖、凋亡的影响, 旨在探讨 α -Ma 对 B 淋巴瘤的增殖抑制作用及其潜在分子作用机制, 为 α -Ma 的抗肿瘤活性提供新见解, 为基于 α -Ma 的类似物改造及临床应用提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 药物

α -倒捻子素 (Cat. No. A0406, 纯度 $\geq 98\%$) 购自成都曼思特生物科技有限公司, 化学结构和分子式见图 1。

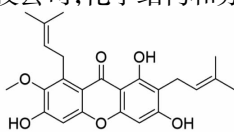


图 1 α -Ma 的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of α -Ma

1.2 主要试剂

胎牛血清 (Cat. No. 10100147)、RPMI-1640 基础培养基 (Cat. No. 72400047) 购自美国 Gibco 公司; CCK-8 检测试剂盒 (Cat. No. CK04) 购自日本同仁化学研究所; Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒 (Cat. No. C1062L)、线粒体膜电位检测试剂盒 (Cat. No. C2006)、ROS 检测试剂盒 (Cat. No. S0033M)、RIPA 强效裂解液 (Cat. No. P0013B) 购自上海碧云天生物技术有限公司; BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (Cat. No. BL521A) 购自中国白鲨 (Biosharp) 科技有限公司; ECL 发光液 (Cat. No. WBULS0500) 购自美国 Millipore 公司; caspase-9 (Cat. No. 9502)、cleaved caspase-9 (Cat. No. 9505)、caspase-3 (Cat. No. 9662)、cleaved caspase-3 (Cat. No. 9664)、cleaved PARP (Cat. No. 5625)、Bim (Cat. No. 2933)、Bax (Cat. No. 5023)、p-p38 MAPK (Cat. No. 4511)、GAPDH (Cat. No. 5174)、偶联辣根过氧化物酶的 anti-rabbit IgG (Cat. No. 7074) 购自美国 CST 公司。

1.3 细胞培养

人 B 淋巴瘤 Ramos 细胞 (成都医学院邹强教授馈赠), 保存于成都医学院科研实验中心, 其 STR 鉴定结果与 ATCC 一致。根据 ATCC 推荐的培养方法, 用含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 完全培养液传代培养。

1.4 细胞增殖抑制实验

Ramos 细胞以 2×10^4 个/孔的密度接种在 96 孔细胞培养板中; 加入供试的 α -Ma, 药物作用浓度分别为 0、7.5、10、15、20、30、40 $\mu\text{mol/L}$, 每个浓度设置三个复孔, 同时设置空白孔; 药物作用 24 h 和 48 h 后, 每孔加入 10 μL CCK-8 试剂; 孵育 2~4 h 后, 用酶标仪 (BioTek Powerwave XS, 美国) 检测 450 nm 处的 OD 值。按照以下公式计算相应药物浓度下细胞的抑制率。通过 GraphPad Prism 9.0 软件绘制细胞生长抑制曲线, 并计算 α -Ma 对 Ramos 细胞的半数抑制浓度 (IC_{50})。

$$\text{细胞抑制率} = \left[1 - \frac{(OD_{\text{实验}} - OD_{\text{空白}})}{(OD_{\text{对照}} - OD_{\text{空白}})} \right] \times 100\%$$

1.5 活性氧检测

Ramos 细胞以 6×10^5 个/孔的密度接种在 6 孔细胞培养板中;加入 α -Ma (0、10、15、20 $\mu\text{mol/L}$) 处理 12 h 后,收集细胞并用 DCFH-DA 荧光探针 37 $^{\circ}\text{C}$ 避光染色 20 min;磷酸盐缓冲溶液 (phosphate buffered solution, PBS) 离心洗涤两次,使用流式细胞仪 (ACEA NovoCyte, 美国) 检测 DCF 荧光并分析细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平。

1.6 细胞凋亡检测

α -Ma (0、10、15、20 $\mu\text{mol/L}$) 作用 Ramos 细胞 24 h 后,于倒置显微镜 20 \times 物镜下 (Olympus, 日本) 观察 Ramos 细胞的形态变化;观察到细胞有明显凋亡样形态改变后,离心收集所有细胞,用含 Annexin V-FITC/PI 两种荧光染料的结合液重悬细胞,避光染色 20 min;流式细胞仪检测并分析细胞凋亡情况。

1.7 线粒体膜电位检测

α -Ma 处理 Ramos 细胞 24 h 后,离心收集细胞;用含有 JC-1 荧光探针的染色液重悬细胞,37 $^{\circ}\text{C}$ 避光染色 20 min;离心洗涤两次, PBS 重悬,用流式细胞仪采集染色后的细胞并分析线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 的改变情况。

1.8 蛋白免疫印迹

α -Ma 处理 Ramos 细胞 24 h 后,用 RIPA 强效裂解液 (已加蛋白酶及磷酸酶抑制剂) 裂解细胞,4 $^{\circ}\text{C}$ 离心收集蛋白上清,通过 BCA 法测定蛋白浓度;采用蛋白免疫印迹技术 (Western blot, WB) 分析细胞凋亡相关信号通路蛋白 caspase-3/-9、cleaved caspase-3/-9、cleaved PARP、Bim、Bax、p-p38 MAPK 的表达情况。以 GAPDH 为内参,用 Image Lab 软件 (美国 Bio-Rad 公司) 分析结果。

1.9 统计学方法

采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计学分析。每组实验独立重复三次,实验结果以平均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间差异比较采用 One-way ANOVA 和 Dunnett- t 检验。和对照组相比, $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 实验结果

2.1 α -Ma 抑制 Ramos 细胞增殖

α -Ma 作用 Ramos 细胞 24 h 和 48 h 后,通过 CCK-8 法检测细胞活力;利用 GraphPad Prism 9.0 软件绘制细胞生长抑制曲线,并计算 α -Ma 对 Ramos

细胞的 IC_{50} 值。结果发现, α -Ma 以药物浓度依赖和时间依赖的方式抑制 Ramos 细胞增殖,其 24 h 和 48 h 的 IC_{50} 值分别为 14.84 $\mu\text{mol/L}$ 和 8.087 $\mu\text{mol/L}$ (见图 2)。

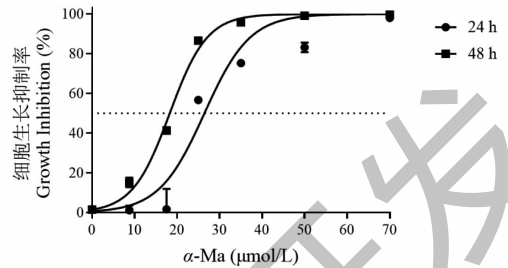


图 2 α -Ma 对 B 淋巴瘤 Ramos 细胞的生长抑制作用
Fig. 2 Growth inhibitory effect of α -Ma on B lymphoma Ramos cells

2.2 α -Ma 诱导 Ramos 细胞内活性氧水平增加

α -Ma (0、10、15、20 $\mu\text{mol/L}$) 作用 Ramos 细胞 12 h 后,利用流式细胞仪检测经 DCFH-DA 荧光探针染色的细胞,结果发现 Ramos 细胞内 ROS 水平以 α -Ma 浓度依赖的方式增加,分别为 (2.05 \pm 0.26)%、(6.38 \pm 0.05)%、(13.20 \pm 0.14)%、(20.71 \pm 0.5)% ,和 0 $\mu\text{mol/L}$ α -Ma 组相比,差异具有统计学意义 (见图 3)。

2.3 α -Ma 诱导 Ramos 细胞凋亡

α -Ma 作用 Ramos 细胞 24 h 后,采用倒置显微镜观察 Ramos 细胞形态的变化。结果发现, α -Ma 诱导 Ramos 细胞形态发生典型的凋亡样改变,0 $\mu\text{mol/L}$ α -Ma 组 Ramos 细胞形态分明,饱满透亮,15 $\mu\text{mol/L}$ α -Ma 组 Ramos 细胞胞体收缩、出泡,细胞拉长出现钉状突起,部分细胞细胞膜破裂,细胞溶解 (见图 4)。

细胞凋亡是细胞程序性死亡的方式之一。 α -Ma (0、10、15、20 $\mu\text{mol/L}$) 作用 Ramos 细胞 24 h 后,对细胞进行 Annexin V-FITC/PI 双染,流式细胞仪检测分析发现位于 Q4-2 区 (表示晚期凋亡细胞) 和 Q4-4 区 (表示早期凋亡细胞) 的总凋亡细胞比例分别为 (5.92 \pm 0.25)%、(12.58 \pm 1)%、(42.84 \pm 2.05)%、(71.9 \pm 1.78)% ,和 0 $\mu\text{mol/L}$ α -Ma 组相比,差异具有统计学意义 (见图 5A)。同时, WB 结果显示 α -Ma 下调 caspase-3/-9 的表达,上调 cleaved caspase-3/-9 和 cleaved PARP 的表达,差异具有统计学意义 (见图 5C)。结果提示 α -Ma 可诱导 Ramos 细胞凋亡。

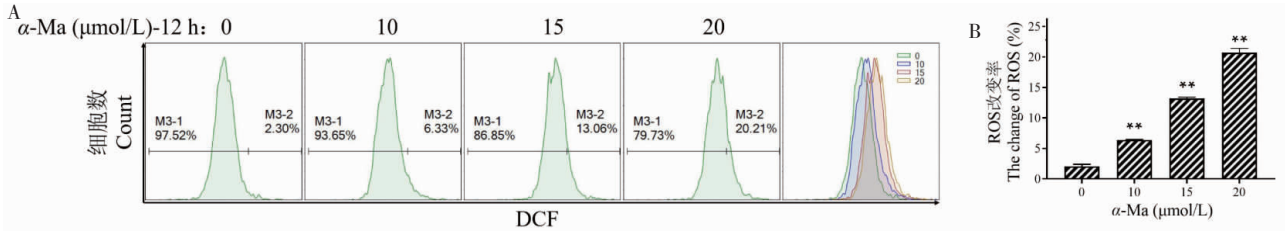


图3 α-Ma 对 B 淋巴瘤 Ramos 细胞内 ROS 水平的影响

Fig. 3 Effect of α-Ma on intracellular ROS level in B lymphoma Ramos cells

注:A:流式细胞仪检测并分析 5 000 个经 DCFH-DA 染色的 Ramos 细胞;B:和 0 μmol/L α-Ma 组比较, ** P < 0.01。Note:A:Analysis of 5 000 DCFH-DA-stained Ramos cells by flow cytometry. B:Compared with 0 μmol/L α-Ma group, ** P < 0.01.

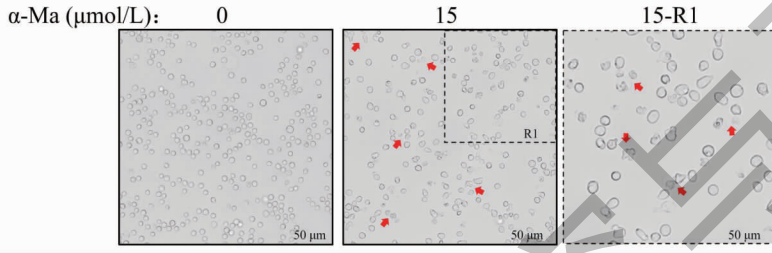


图4 α-Ma 作用后 Ramos 细胞形态学成像

Fig. 4 Morphological imaging of Ramos cells induced by α-Ma

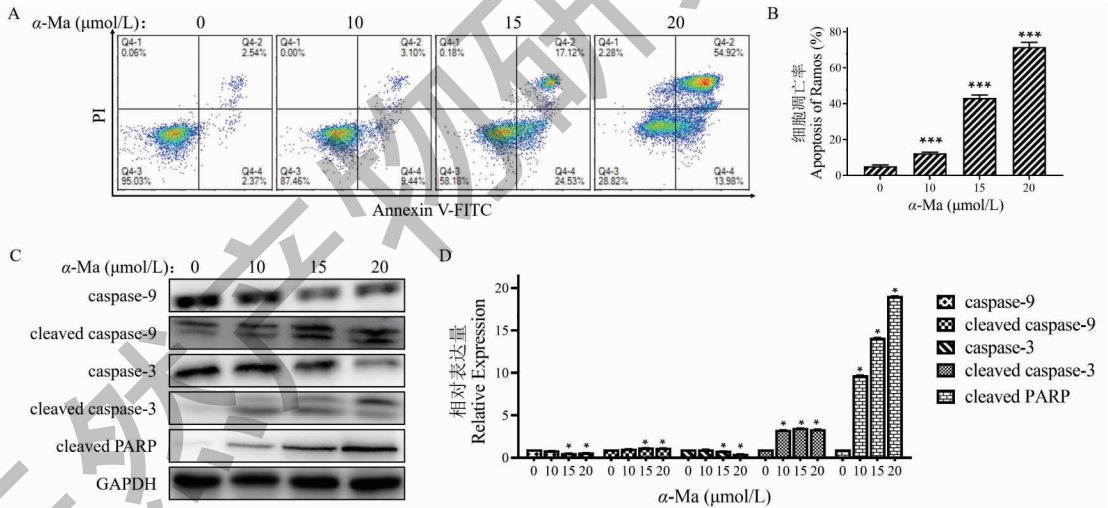


图5 α-Ma 对 B 淋巴瘤 Ramos 细胞的凋亡诱导效应

Fig. 5 Apoptosis-inducing effect of α-Ma on B lymphoma Ramos cells

注:A:流式细胞仪检测并分析 5 000 个经 Annexin V-FITC/PI 双染的 Ramos 细胞;C:WB 检测 α-Ma 对 Ramos 细胞凋亡相关蛋白表达的影响; B 和 D:和 0 μmol/L α-Ma 组比较, * P < 0.05, *** P < 0.001。Note:A:5 000 Ramos cells double-stained with Annexin V-FITC/PI was detected by flow cytometry;C:The effect of α-Ma on apoptosis-related protein expression of Ramos cells was detected by WB;B and D:Compared with 0 μmol/L α-Ma group, * P < 0.05, *** P < 0.001.

2.4 线粒体途径参与 α-Ma 诱导 Ramos 细胞凋亡

MMP 的下降是细胞凋亡早期的一个标志性事件,JC-1 荧光探针从红色荧光到绿色荧光的转变可以反映细胞 MMP 的改变。使用流式细胞仪检测

JC-1 染色后的 Ramos 细胞,结果发现,α-Ma (0、10、15、20 μmol/L) 诱导细胞 MMP 分别降低 (4.17 ± 0.49)%、(44.02 ± 2.5)%、(69.76 ± 3.50)%、(92.64 ± 3)% ,和 0 μmol/L α-Ma 组相比,差异具有

统计学意义(见图6A)。同时,通过WB检测线粒体途径相关蛋白的表达发现, α -Ma诱导促凋亡蛋白Bim、Bax表达增加,差异具有统计学意义($P <$

0.05)(见图6C)。提示线粒体途径参与 α -Ma诱导Ramos细胞凋亡。

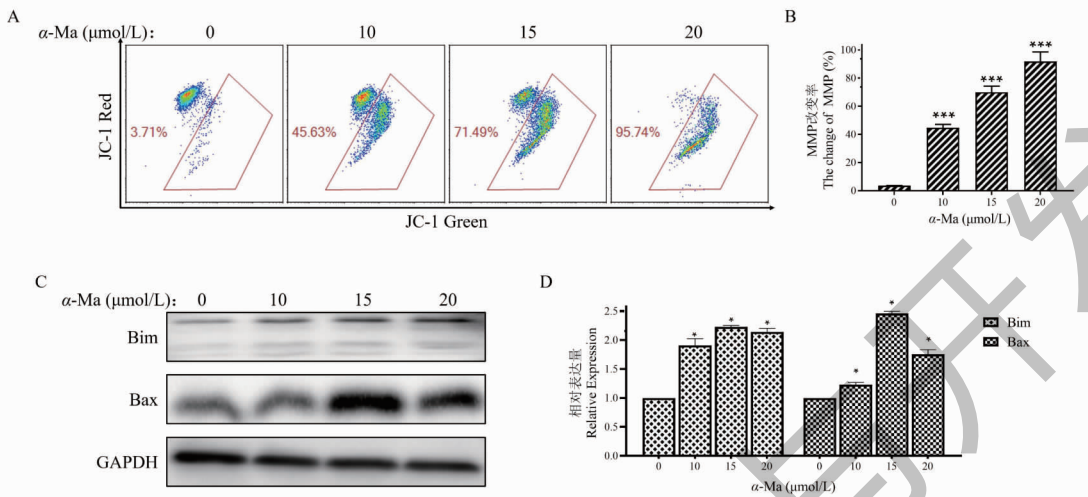


图6 α -Ma通过线粒体途径诱导B淋巴瘤Ramos细胞凋亡

Fig. 6 α -Ma induces apoptosis in B lymphoma Ramos cells via the mitochondrial pathway

注:A:流式细胞仪检测分析5000个JC-1荧光染色的Ramos细胞;C:WB检测 α -Ma对Ramos细胞线粒体途径相关蛋白表达的影响;B和D:和0 $\mu\text{mol/L}$ α -Ma组比较, * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ 。Note: A: 5000 Ramos cells stained with JC-1 fluorescent probe were detected and analyzed by flow cytometry; C: The effect of α -Ma on the expression of mitochondrial pathway-related proteins in Ramos cells was detected by WB; B and D:

Compared with 0 $\mu\text{mol/L}$ α -Ma group, * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$.

2.5 p38 MAPK参与 α -Ma对Ramos细胞的凋亡诱导过程

p38 MAPK参与细胞多种生理和病理过程,包括细胞凋亡、细胞应激、细胞周期和机体的炎症反应等。通过WB检测发现 α -Ma能诱导p38 MAPK活

化,即上调p-p38 MAPK的表达,和0 $\mu\text{mol/L}$ α -Ma组相比,差异具有统计学意义(见图7)。研究结果提示p38 MAPK参与 α -Ma对Ramos细胞的凋亡诱导过程。

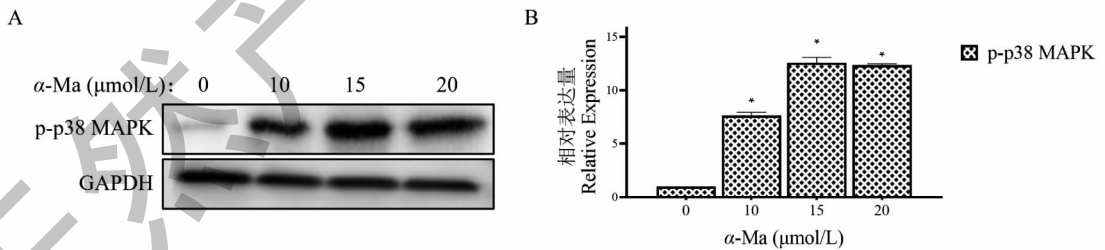


图7 α -Ma对B淋巴瘤Ramos细胞p38 MAPK的影响

Fig. 7 Effect of α -Ma on p38 MAPK in B lymphoma Ramos cells

注:A:WB检测 α -Ma对Ramos细胞p38 MAPK表达的影响;B:和0 $\mu\text{mol/L}$ α -Ma组相比, * $P < 0.05$ 。Note: A: The effect of α -Ma on the expression of p38 MAPK in Ramos cells was detected by WB. B: Compared with 0 $\mu\text{mol/L}$ α -Ma group, * $P < 0.05$.

3 讨论与结论

从天然产物中分离提取的未经修饰的化合物有着多靶点、安全性高、广泛易得等优点,在治疗肿瘤方面展示出良好的优势^[7,8]。据统计,现有抗肿瘤药物中约60%是天然产物或来源于天然产物,如紫

杉醇、长春新碱^[9]。 α -Ma来源于天然产物山竹,已被报道通过多种机制发挥抗肿瘤作用。 α -Ma通过JNK和AKT通路诱导软组织肉瘤细胞凋亡^[10];通过ERK和p38通路诱导口腔癌细胞凋亡^[11];通过JNK和p38通路抑制乳腺癌增殖^[12];通过自噬促进胃癌

细胞的化学敏感性^[13]等。在本项研究中,我们首次发现了 α -Ma 对 B 淋巴瘤 Ramos 细胞的增殖抑制作用, α -Ma 以药物浓度依赖和时间依赖的方式抑制淋巴瘤 Ramos 细胞增殖。

ROS 水平过高,可引起机体 DNA 氧化损伤和蛋白质的表达异常,进而诱导细胞凋亡。p38 MAPK 是 MAPK 家族中的重要成员,p38 MAPK 的活化在多种抗肿瘤药物诱导癌细胞凋亡的过程发挥重要作用。研究发现,ROS 可以磷酸化激活 p38 MAPK,进而诱导 Bcl-2 家族成员 Bax 从细胞质转位到线粒体外膜^[14,15]。Bax 转位至线粒体膜可扩大通透性孔道,改变线粒体内外室的质子梯度,降低线粒体跨膜电位,释放促凋亡物质(如 AIF 和 Cyt-c)。Cyt-c 释放到细胞质后,与凋亡酶激活因子(Apaf-1)相互作用,并在 ATP 和 dATP 的协助下形成凋亡复合体,凋亡复合体招募并激活 pro-caspase-9,活化的 caspase-9 进一步激活 caspase-3/7,启动 caspase 级联反应,切割 PARP 等底物,最终诱导细胞凋亡^[16]。Bim 作为 Bcl-2 家族另一成员,通过直接结合或竞争结合两种方式促进 Bax 的活化^[17]。我们的研究发现 α -Ma 能增加 Ramos 细胞内 ROS 水平,降低 MMP,同时能上调 p-p38、Bax、Bim 的表达,活化 caspase-3/9 和 PARP,诱导 Ramos 细胞凋亡。

根据以上结果,我们推测 α -Ma 抑制淋巴瘤 Ramos 细胞增殖的可能机制是 α -Ma 活化 ROS/p38 MAPK/Bax 级联反应诱导 B 淋巴瘤细胞凋亡。研究阐述了 α -Ma 的抗 B 淋巴瘤活性及其可能机制,为以 α -Ma 为基础的抗肿瘤药物的研发提供新思路。

参考文献

- Liu XW, Xiang YC, Liu YY, et al. Polyphyllin G inhibits growth and promotes apoptosis of lymphoma cells through CIP2A/Akt signaling pathway[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2020,32:1767-1772.
- Huang ZY, Gan DH, Chen YY, et al. Effect of baicalin derivative 02-036 on burkitt lymphoma cell line CA46 and Its related mechanisms[J]. J Exp Hematol(中国实验血液学杂志),2019,27:1497-1503.
- Song X, Rao H, Guo C, et al. Myricetin exhibit selective anti-lymphoma activity by targeting BTK and is effective via oral administration *in vivo*[J]. Phytomedicine,2021,93:153802.
- Pedraza-Chaverri J, Cardenas-Rodriguez N, Orozco-Ibarra M, et al. Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*) [J]. Food Chem Toxicol,2008,46:3227-3239.
- Chen G, Li Y, Wang W, et al. Bioactivity and pharmacological properties of alpha-mangostin from the mangosteen fruit: a review[J]. Expert Opin Ther Pat,2018,28:415-427.
- Zhang KJ, Gu QL, Yang K, et al. Anticarcinogenic Effects of alpha-mangostin; a review [J]. Planta Med,2017,83:188-202.
- Liu Y, Yang S, Wang K, et al. Cellular senescence and cancer: Focusing on traditional Chinese medicine and natural products[J]. Cell Prolif,2020,53:e12894.
- Deng LJ, Qi M, Li N, et al. Natural products and their derivatives: promising modulators of tumor immunotherapy [J]. J Leukoc Biol,2020,108:493-508.
- Wen T, Song L, Hua S. Perspectives and controversies regarding the use of natural products for the treatment of lung cancer[J]. Cancer Med,2021,10:2396-2422.
- Krajarnn A, Nakamura Y, Suksamrarn S, et al. alpha-Mangostin induces apoptosis in human chondrosarcoma cells through downregulation of ERK/JNK and Akt signaling pathway[J]. J Agric Food Chem,2011,59:5746-5754.
- Lee HN, Jang HY, Kim HJ, et al. Antitumor and apoptosis-inducing effects of alpha-mangostin extracted from the pericarp of the mangosteen fruit (*Garcinia mangostana* L.) in YD-15 tongue mucoepidermoid carcinoma cells[J]. Int J Mol Med,2016,37:939-948.
- Kritsanawong S, Innajak S, Imoto M, et al. Antiproliferative and apoptosis induction of alpha-mangostin in T47D breast cancer cells[J]. Int J Oncol,2016,48:2155-2165.
- Li RR, Zeng DY. The effects and mechanism of alpha-mangostin on chemosensitivity of gastric cancer cells[J]. Kaohsiung J Med Sci,2021,37:709-717.
- Wang W, Wu J, Zhang Q, et al. Mitochondria-mediated apoptosis was induced by oleuropein in H1299 cells involving activation of p38 MAP kinase[J]. J Cell Biochem,2019,120:5480-5494.
- Zhou X, Yang L, Fan X, et al. Neutrophil chemotaxis and NETosis in murine chronic liver injury via cannabinoid receptor 1/ Galpha_{v6}/ ROS/p38 MAPK signaling pathway[J]. Cells,2020,9:373.
- Edlich F. BCL-2 proteins and apoptosis: Recent insights and unknowns [J]. Biochem Biophys Res Commun,2018,500:26-34.
- Chi X, Nguyen D, Pemberton JM, et al. The carboxyl-terminal sequence of bim enables bax activation and killing of unprimed cells [J]. Elife,2020,9:e44525.