

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.03.003

❖ 基础研究 ❖

巴伐奇宁调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对结直肠癌细胞恶性进展的影响

李伟¹, 江陶¹, 冯雪莉², 程吉兵³, 唐玲¹

(川北医学院附属医院, 1. 药剂科; 2. 骨科; 3. 检验科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的: 探讨巴伐奇宁(BVC)对结直肠癌细胞恶性进展的影响,分析其与调控磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路的相关性。**方法:** 将 SW480 细胞分为对照组(未处理)、低剂量巴伐奇宁组(L-BVC 组, 10 $\mu\text{mol/L}$)、中剂量巴伐奇宁组(M-BVC 组, 20 $\mu\text{mol/L}$)、高剂量巴伐奇宁组(H-BVC 组, 40 $\mu\text{mol/L}$)、Ly294002 组(25 $\mu\text{mol/L}$ PI3K 抑制剂 Ly294002)、H-BVC + 740Y-P 组(40 $\mu\text{mol/L}$ BVC 和 10 $\mu\text{mol/L}$ PI3K 激活剂 740Y-P)。CCK-8 法检测 SW480 细胞增殖情况;流式细胞术检测 SW480 细胞凋亡情况;划痕实验检测 SW480 细胞迁移能力;Transwell 法检测 SW480 细胞侵袭能力;Western blot 检测细胞中 PI3K、AKT、mTOR、p-PI3K、p-AKT、p-mTOR 蛋白表达情况。**结果:** 与对照组比较,L-BVC 组、M-BVC 组、H-BVC 组、Ly294002 组 OD 值、划痕愈合率、侵袭细胞数、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-mTOR/mTOR 比值均显著降低($P < 0.05$),细胞凋亡率显著升高($P < 0.05$);与 H-BVC 组比较,H-BVC + 740Y-P 组 OD 值、划痕愈合率、侵袭细胞数、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-mTOR/mTOR 比值均显著升高($P < 0.05$),细胞凋亡率显著降低($P < 0.05$)。**结论:** BVC 可能通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,进而抑制结直肠癌细胞增殖、迁移和侵袭,促进结直肠癌细胞凋亡。

【关键词】 巴伐奇宁;PI3K/AKT/mTOR 信号通路;结直肠癌;增殖;凋亡

【中图分类号】 R735.3 + 7 **【文献标志码】** A

Effect of Bavachinin on malignant progression of colorectal cancer cells by regulating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway

LI Wei¹, JIANG Tao¹, FENG Xue-li², CHENG Ji-bin³, TANG Ling¹

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Orthopedics; 3. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the impacts of Bavachinin (BVC) on the malignant progression of colorectal cancer cells, and analyze whether its mechanism is related to the regulation of the phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway. **Methods:** SW480 cells were separated into a control group (untreated), a low-dose Bavachinin group (L-BVC group, 10 $\mu\text{mol/L}$), a medium-dose Bavachinin group (M-BVC group, 20 $\mu\text{mol/L}$), a high-dose Bavachinin group (H-BVC group, 40 $\mu\text{mol/L}$), a Ly294002 group (25 $\mu\text{mol/L}$ PI3K inhibitor Ly294002), and an H-BVC + 740Y-P group (40 $\mu\text{mol/L}$ BVC and 10 $\mu\text{mol/L}$ PI3K activator 740Y-P). CCK-8 assay kit was applied to detect SW480 cell proliferation, flow cytometry was applied to detect apoptosis in SW480 cells, scratch experiments were applied to detect SW480 cell migration, Transwell method was applied to detect the invasive ability of SW480 cells, the expression of PI3K, AKT, mTOR, p-PI3K, p-AKT, and p-mTOR proteins in cells was detected by Western blot. **Results:** Compared with the control group, the OD value, scratch healing rate, number of invasive cells, ratios of p-PI3K/PI3K, p-AKT/AKT, and p-mTOR/mTOR in the L-BVC group, M-BVC group, H-BVC, and Ly294002 group were obviously reduced ($P < 0.05$), the apoptosis rate of cells was obviously increased ($P < 0.05$). Compared with the H-BVC group, the OD value, scratch healing rate, number of invasive cells, ratios of p-PI3K/PI3K, p-AKT/AKT, and p-mTOR/mTOR in the H-BVC + 740Y-P group were obviously increased ($P < 0.05$), the apoptosis rate of cells was obviously decreased ($P < 0.05$). **Conclusion:** BVC may inhibit the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway, thereby inhibiting the proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer cells, and promoting apoptosis of colorectal cancer cells.

【Key words】 Bavachinin; PI3K/AKT/mTOR signaling pathway; Colorectal cancer; Proliferation; Apoptosis

基金项目: 四川省南充市市校科技战略合作专项(20SXQT0101)

作者简介: 李伟(1986 -), 男, 药师。E-mail: lwzx1916@163.com

通讯作者: 江陶。E-mail: 732125594@qq.com

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是在临床上常见的一种消化系统恶性肿瘤,包括结肠癌和直肠癌^[1]。目前认为,其发生的分子基础主要是原癌基因和抑癌基因表达水平的失衡^[2]。有研究^[3-4]报道,CRC 发病数量达到 193 万例以上,占这一年确诊恶性肿瘤的 9.7%,且其发病率排名第三,致死率排名第二,对 CRC 患者的生命造成严重威胁,因此寻找其发病机制进行具体研究至关重要^[5]。补骨脂是一种中草药,而巴伐奇宁 (bavachinin, BVC) 是从补骨脂中提取出的一种活性黄烷酮类物质,研究^[6]发现,BVC 具有抗血管生成、抗炎等多种功能。Zhao 等^[7]研究发现,BVC 可以诱导结肠肿瘤中细胞的凋亡。已有研究^[8]发现,磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路在多种肿瘤的发生发展过程中具有重要作用。在胃癌中,激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,会促进胃癌的进展^[9]。因此,本研究基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探究 BVC 对结直肠癌细胞恶性进展的影响。

1 材料与方法

1.1 实验细胞

人结直肠癌细胞系 SW480 细胞购自北京伊塔生物科技有限公司。

1.2 主要试剂与仪器

RPMI 1640 培养基 (上海富雨生物科技有限公司,货号:FY-PLS1368); BVC (艾美捷科技有限公司,货号:MBS3608190); Ly294002 (江苏凯基生物技术股份有限公司,货号:KGR0049); 740Y-P (武汉博欧特生物科技有限公司,货号:orb762808); 胰蛋白酶 (北京索莱宝科技有限公司,货号:X1020-10); 96 孔板 (上海信帆生物科技有限公司,货号:XF-P3139); 细胞计数试剂盒 8 (Cell Counting Kit-8, CCK-8) (艾美捷科技有限公司,货号:BY-Q50356); PBS (武汉益普生物科技有限公司,货号:PB180521); AnnexinV-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒 (上海复申生物科技有限公司,货号:556547); 6 孔板 (上海研谨生物科技有限公司,货号:J-SYA0352); 基质胶 (Matrigel) (上海研卉生物科技有限公司,货号:354234); Transwell (上海代轩生物科技有限公司,货号:3422); 结晶紫 (北京伊塔生物科技有限公司,货号:YT8810); 蛋白裂解液 (上海研谨生物科技有限公司,货号:RIPA20110527); 总蛋白提取试剂盒 (上海晶风生物科技有限公司,货号:31013-50T); BCA 试剂盒 [天根生化科技 (北京) 有

限公司,货号:PA115-01]; PVDF 膜 (爱必信 (上海) 生物科技有限公司,货号:abs932); 脱脂奶粉 (上海联硕生物科技有限公司,货号:N/A-433); PI3K (货号:ab302958)、AKT (货号:ab278565)、mTOR (货号:ab109268)、GAPDH (货号:ab181602) 抗体购自 Abcam; CO₂ 的细胞培养箱 (Eppendorf 艾本德中国,型号:000000002); 酶标仪 (美谷分子仪器 (上海) 有限公司,型号:SpectraMax iD3); 流式细胞仪 (赛默飞世尔科技,型号:A24858); 倒置显微镜 (Labcan Scientific,型号:DMi1); 凝胶成像仪 (上海金鹏分析仪器有限公司,型号:2020031203)。

1.3 细胞培养与分组

1.3.1 细胞培养 将 SW480 细胞接种在 RPMI 1640 培养基 (含 10% 胎牛血清) 中,在温度 37 °C, 5% CO₂ 的细胞培养箱中进行培养,定期对培养液进行更换 (间隔 2~3 d),观察细胞的颜色以及生长状态,并据此收集细胞进行传代以及后续实验研究。

1.3.2 细胞分组 将细胞在 RPMI1640 培养基 (15% 胎牛血清) 中正常培养,未做任何处理的 SW480 细胞作为对照组,用 10 μmol/L 浓度 BVC 处理的培养基培养的 SW480 细胞为低剂量巴伐奇宁组 (L-BVC 组),用 20 μmol/L 浓度 BVC 处理的培养基培养的 SW480 细胞为中剂量巴伐奇宁组 (M-BVC 组),用 40 μmol/L 浓度 BVC 处理的培养基培养的 SW480 细胞为高剂量巴伐奇宁组 (H-BVC 组),用浓度为 25 μmol/L PI3K 抑制剂 Ly294002 处理的培养基培养的 SW480 细胞作为 Ly294002 组,用浓度为 30 μmol/L BVC 和 10 μmol/L PI3K 激活剂 740Y-P 共同处理的培养基培养的 SW480 细胞作为 H-BVC + 740Y-P 组。

1.4 CCK-8 试剂盒检测 SW480 细胞活性

收集 1.3.2 中各组培养至对数生长期的 SW480 细胞,用胰蛋白酶进行消化后接种在 96 孔板中,并加入 CCK-8 溶液,置于细胞培养箱 (37 °C, 5% CO₂) 中进行培养,48 h 后,用酶标仪对各组细胞的吸光值 (OD450 nm 值) 进行检测。

1.5 流式细胞术检测 SW480 细胞凋亡

收集 1.3.2 中各组培养至对数生长期的 SW480 细胞,加入胰蛋白酶消化,消化后用预冷的 PBS 清洗,离心取沉淀,加入结合缓冲液对沉淀中的细胞浓度进行一定的调整,加入 AnnexinV-FITC 和 PI,避光孵育 10 min,用流式细胞仪对细胞凋亡情况进行检测。

1.6 划痕实验检测 SW480 细胞迁移能力

收集 1.3.2 中各组培养至对数生长期的 SW480 细胞,将其分别接种于 6 孔板中培养,培养 24 h 后

使用枪头的尖端轻轻划动 6 孔板,继续培养,24 h 后取出。分别在倒置显微镜下观察 0 h 和 24 h 的划痕,并观察细胞迁移情况,计算划痕愈合率(%)。

1.7 Transwell 法检测 SW480 细胞侵袭能力

先取少量的经过 4 °C 融化的基质胶 (Matrigel) 加入 Transwell 中进行预包被。收集 1.3.2 中各组培养的 SW480 细胞用培养基 (不含血清) 进行重悬,再加入 Transwell 上室中 (已包被基质胶),在 Transwell 下室加入培养基 (含 10% 胎牛血清),置于细胞培养箱 (37 °C, 5% CO₂) 中培养 24 h,多聚甲醛固定 30 min,0.1% 结晶紫染色,在显微镜下观察并拍照计算侵袭细胞数。

1.8 Western blot 检测细胞中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关蛋白表达情况

收集 1.3.2 中各组培养至对数生长期的 SW480 细胞,加入蛋白裂解液在冰上进行 30 min 裂解,裂解后离心取上清,对各组细胞提取总蛋白 (总蛋白提取试剂盒),测定蛋白总量 (BCA 试剂盒)。将得到的蛋白质提取物利用 SDS-PAGE 凝胶电泳进行分离,转移到 PVDF 膜上,冰上反应 1 h,清洗,5% 的脱脂奶粉封闭 30 min,清洗,分别加入 (PI3K、AKT、mTOR、p-PI3K、p-AKT、p-mTOR 和 GAPDH) 抗体,4 °C 过夜;加入二抗,室温孵育 2 h。用凝胶成像仪对蛋白表达情况进行观察。

1.9 统计学分析

采用 SPSS 25.0 对数据进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 *F* 检验 (进一步两

两比较用 SNK-*q* 检验)。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BVC 对 SW480 细胞增殖的影响

与对照组比较,L-BVC 组、M-BVC 组、H-BVC 组、Ly294002 组的 OD 值均降低,且随着 BVC 剂量的增加,OD 值逐渐降低 (*P* < 0.05);与 H-BVC 组比较,H-BVC + 740Y-P 组的 OD 值显著增加 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 BVC 对 SW480 细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	OD 值
对照组	1.21 ± 0.18
L-BVC 组	0.89 ± 0.15 *
M-BVC 组	0.53 ± 0.13 **#
H-BVC 组	0.25 ± 0.06 **#Δ
Ly294002 组	0.23 ± 0.05 **Δ
H-BVC + 740Y-P 组	0.91 ± 0.16 ▲

* *P* < 0.05,与对照组相比;#*P* < 0.05,与 L-BVC 组相比;Δ*P* < 0.05,与 M-BVC 组相比;▲*P* < 0.05,与 H-BVC 组相比。

2.2 BVC 对 SW480 细胞凋亡的影响

与对照组比较,L-BVC 组、M-BVC 组、H-BVC 组、Ly294002 组的细胞凋亡率均升高,且随着 BVC 剂量的增加,细胞凋亡率逐渐升高 (*P* < 0.05);与 H-BVC 组比较,H-BVC + 740Y-P 组的细胞凋亡率显著降低 (*P* < 0.05)。见图 1 及表 2。

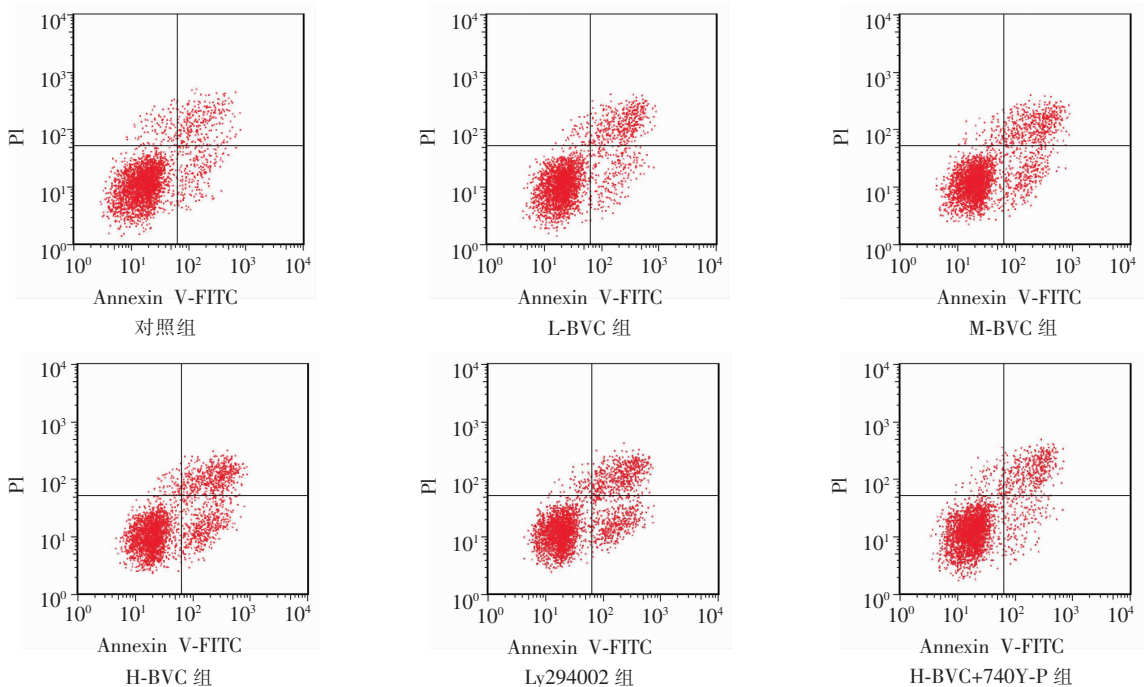


图 1 流式细胞术检测 SW480 细胞凋亡

表2 BVC对SW480细胞凋亡的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	凋亡率(%)
对照组	17.26 ± 2.11
L-BVC组	24.79 ± 2.81*
M-BVC组	32.14 ± 3.72**
H-BVC组	39.81 ± 4.26** Δ
Ly294002组	38.56 ± 4.15** Δ
H-BVC + 740Y-P组	22.65 ± 0.25 \blacktriangle

* $P < 0.05$,与对照组相比;# $P < 0.05$,与L-BVC组相比; $\Delta P < 0.05$,与M-BVC组相比; $\blacktriangle P < 0.05$,与H-BVC组相比。

2.3 BVC对SW480细胞迁移的影响

与对照组比较,L-BVC组、M-BVC组、H-BVC组、Ly294002组的划痕愈合率降低,且随着BVC剂

量的增加,划痕愈合率逐渐降低($P < 0.05$);与H-BVC组比较,H-BVC + 740Y-P组的划痕愈合率显著升高($P < 0.05$)。见图2和表3。

表3 BVC对SW480细胞迁移的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	划痕愈合率(%)
对照组	69.78 ± 7.56
L-BVC组	56.27 ± 6.12*
M-BVC组	43.29 ± 4.93**
H-BVC组	29.71 ± 3.26** Δ
Ly294002组	28.63 ± 3.14** Δ
H-BVC + 740Y-P组	58.25 ± 6.33 \blacktriangle

* $P < 0.05$,与对照组相比;# $P < 0.05$,与L-BVC组相比; $\Delta P < 0.05$,与M-BVC组相比; $\blacktriangle P < 0.05$,与H-BVC组相比。

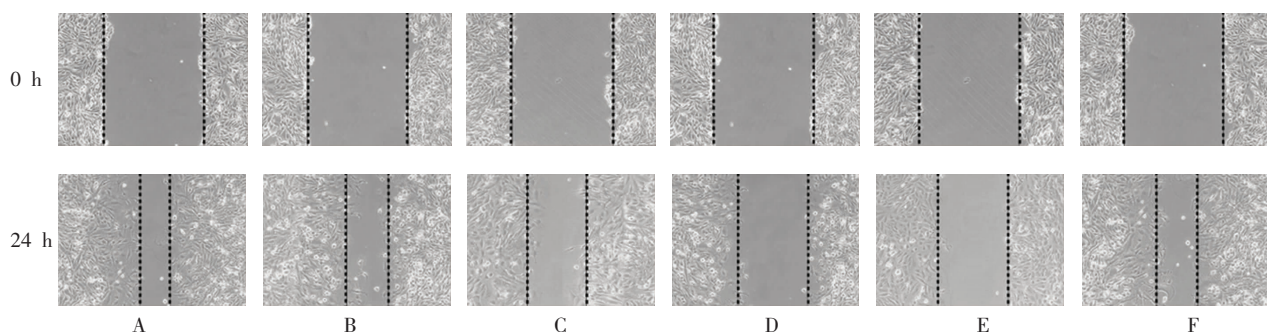


图2 各组SW480细胞的迁移能力

A. 对照组;B. L-BVC组;C. M-BVC组;D. H-BVC组;E. Ly294002组;F. H-BVC+740Y-P组

2.4 BVC对SW480细胞侵袭的影响

与对照组比较,L-BVC组、M-BVC组、H-BVC组、Ly294002组的侵袭细胞数减少,且随着BVC剂

量的增加,侵袭细胞数逐渐减少($P < 0.05$);与H-BVC组比较,H-BVC + 740Y-P组的侵袭细胞数显著增加($P < 0.05$)。见图3及表4。

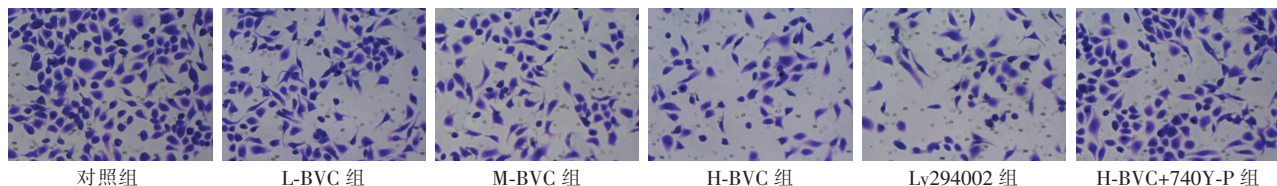


图3 各组SW480细胞的侵袭能力

表4 BVC对SW480细胞侵袭的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	侵袭细胞数(个)
对照组	162.59 ± 17.36
L-BVC组	128.37 ± 13.27*
M-BVC组	101.66 ± 11.39**
H-BVC组	68.13 ± 7.62** Δ
Ly294002组	66.92 ± 7.51** Δ
H-BVC + 740Y-P组	134.26 ± 14.15 \blacktriangle

* $P < 0.05$,与对照组相比;# $P < 0.05$,与L-BVC组相比; $\Delta P < 0.05$,与M-BVC组相比; $\blacktriangle P < 0.05$,与H-BVC组相比。

2.5 BVC对SW480细胞中PI3K/AKT/mTOR信号通路的影响

与对照组比较,L-BVC组、M-BVC组、H-BVC组、Ly294002组p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-mTOR/mTOR比值均降低,且随着BVC剂量的增加,p-

PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-mTOR/mTOR比值逐渐降低($P < 0.05$);与H-BVC组比较,H-BVC + 740Y-P组的p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-mTOR/mTOR比值显著升高($P < 0.05$)。见图4及表5。

表5 各组SW480细胞中PI3K/AKT/mTOR信号通路相关蛋白水平($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	p-PI3K/PI3K	p-AKT/AKT	p-mTOR/mTOR
对照组	0.97 ± 0.13	0.86 ± 0.12	0.94 ± 0.13
L-BVC组	0.80 ± 0.11*	0.58 ± 0.09*	0.78 ± 0.10*
M-BVC组	0.59 ± 0.08**	0.31 ± 0.06**	0.55 ± 0.07**
H-BVC组	0.33 ± 0.05** Δ	0.14 ± 0.04** Δ	0.28 ± 0.05** Δ
Ly294002组	0.31 ± 0.04** Δ	0.12 ± 0.02** Δ	0.26 ± 0.04** Δ
H-BVC + 740Y-P组	0.85 ± 0.12 \blacktriangle	0.63 ± 0.11 \blacktriangle	0.81 ± 0.11 \blacktriangle

* $P < 0.05$,与对照组相比;# $P < 0.05$,与L-BVC组相比; $\Delta P < 0.05$,与M-BVC组相比; $\blacktriangle P < 0.05$,与H-BVC组相比。

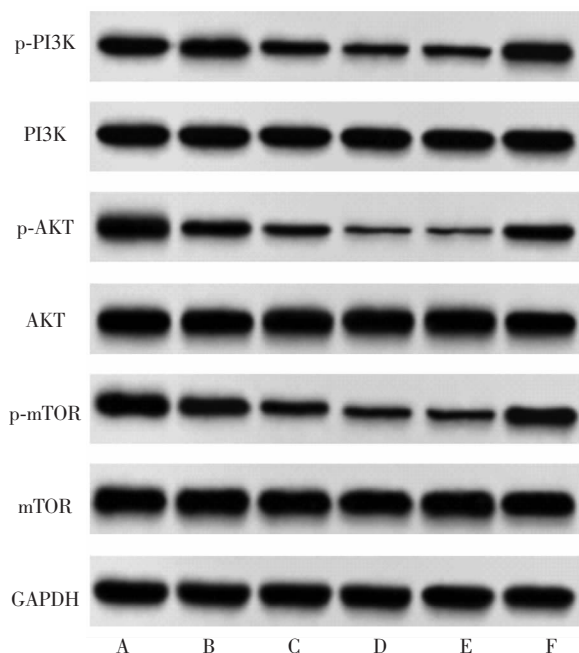


图 4 SW480 细胞中 PI3K、AKT、mTOR、p-PI3K、p-AKT、p-mTOR 蛋白表达

A. 对照组; B. L-BVC 组; C. M-BVC 组; D. H-BVC 组;
E. Ly294002 组; F. H-BVC+740Y-P 组

3 讨论

目前, CRC 的发病率呈现不断增加的趋势, 给患者家庭及医疗卫生系统带来了沉重的负担^[10-11]。临床上常用的治疗方式是以手术切除为主, 靶向治疗以及化疗为辅, 以此来提高患者的生存期^[12]。随着社会的发展, 手术技术不断提高以及化疗等辅助治疗方面也在不断进步, CRC 患者的 5 年生存率也由原来的 50% 提高至 65%, 但仍未达到预期效果, 需要进一步深入研究^[13]。CRC 发生发展的分子机制还不明确, 因此, 需要深入研究其发生发展涉及的相关机制, 为 CRC 的早期诊断以及治疗提供理论依据。BVC 是从中草药中提取得到的一种物质, 已有相关研究发现, BVC 也可诱导非小细胞肺癌中细胞的凋亡^[14-15]。本研究中, 使用不同浓度的 BVC 处理 SW480 细胞, 发现 BVC 可以逐渐降低 SW480 细胞的 OD 值、划痕愈合率、侵袭细胞数, 升高细胞凋亡率, 表明 BVC 可以促进 SW480 细胞的凋亡, 抑制细胞的增殖、迁移和侵袭。

PI3K 是存在于胞质内的磷脂酰肌醇激酶, 容易被一些刺激所激活, AKT 是一种丝氨酸激酶, 在细胞的生物学过程中发挥作用^[16]。PI3K 的激活会引起 PI3K 磷酸化的发生, AKT 是 PI3K 的活化受体, 会被磷酸化的 PI3K 招募并转运细胞膜上, AKT 在

多种酶的作用下, 进行磷酸化, 并参与细胞的调节, mTOR 是 PI3K/AKT 的下游靶点, 会被磷酸化的 AKT 激活, 从而参与细胞生长的调控^[17]。Fattahi 等^[18]研究发现, 激活的 PI3K 会促使 AKT 的磷酸化, AKT 磷酸化后进一步激活 mTOR 的磷酸化, 从而参与肿瘤的发展。Han 等^[19]研究发现, 激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 可影响细胞自噬、凋亡以及相关炎症因子的表达。Deng 等^[20]研究发现, 利用一定的药物对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路进行抑制, 会促进食道癌细胞的自噬及凋亡。本研究发现, 与对照组相比, BVC 处理后 SW480 细胞的 p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-mTOR/mTOR 比值均显著降低, 表明 BVC 可以激活 PI3K, 促进其磷酸化, 进而促进 AKT、mTOR 磷酸化的发生, 其作用与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂 Ly294002 保持一致。随后进一步用 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活剂 740Y-P 进行回补实验, 结果发现, H-BVC + 740Y-P 组 OD 值、划痕愈合率、侵袭细胞数显著升高, 细胞凋亡率显著降低, 同时 740Y-P 的加入也促进了 PI3K/AKT/mTOR 通路蛋白的磷酸化。由此推测 BVC 对结直肠癌细胞恶性进展的抑制可能与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路被抑制有关。

综上, BVC 对结直肠癌细胞恶性进展的抑制可能是通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路实现的。

参考文献

- [1] 郭天安, 谢丽, 赵江, 等. 中国结直肠癌 1988—2009 年发病率和死亡率趋势分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 4(1): 33-40.
- [2] Wang MY, Qiu YH, Cai ML, et al. Role and molecular mechanism of stem cells in colorectal cancer initiation [J]. Journal of Drug Targeting, 2020, 28(1): 1-10.
- [3] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview [J]. International Journal of Cancer, 2021, 149(4): 778-789.
- [4] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.
- [5] 孙乃英, 杨兴杰, 刘莉, 等. SULT2B1 在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J]. 诊断病理学杂志, 2021, 28(7): 513-517.
- [6] Nepal M, Choi HJ, Choi BY, et al. Anti-angiogenic and anti-tumor activity of Bavachinin by targeting hypoxia-inducible factor-1 α [J]. European Journal of Pharmacology, 2012, 691(1-3): 28-37.
- [7] Zhao C, Ghosh B, Chakraborty T, et al. Bavachinin mitigates DMH induced colon cancer in rats by altering p53/Bcl2/BAX signaling associated with apoptosis [J]. Biotechnic & Histochemistry: Official Publication of the Biological Stain Commission, 2021, 96(3): 179-190.

(下转第 315 页)