

姜黄素抗结直肠癌的线粒体生物学作用机制研究

力海伦,付志强,孙司正,郭文文,何震宇
(南京医科大学第二附属医院,江苏 南京 210011)

摘要: [目的] 基于分子对接技术和体外细胞实验探讨姜黄素抗结直肠癌的线粒体作用机制。[方法] SwissTargetPrediction、HERB、DisGeNET、GeneCards 数据库挖掘姜黄素抗结直肠癌的交集靶点后,利用 cytoscapehubba_MCC/MCN 方法筛选核心靶点;使用 STRING、AutoDock 分别构建靶点蛋白互作网络和姜黄素-核心靶点对接;体外培养细胞模型验证姜黄素线粒体功能核心靶点生物学作用。[结果] 网络药理学预测共得到 49 个姜黄素抗结直肠癌的交集靶点, cytohubba 计算互作关系获得 9 个核心靶点, 为 MMP2、IL-17A、HIF-1 α 、TNF、CYP19A1、CD44、BCL-2L11、RICTOR 和 BECN1, 其中 2/3 的靶点是线粒体功能关联靶蛋白。分子对接结果显示姜黄素与线粒通路蛋白结合稳定。体外细胞模型验证结果表明姜黄素以剂量依赖方式抑制 SW480 和 HCT116 细胞增殖。q-PCR 实验证明姜黄素导致 SW480 细胞 *SIRT1*、*Hsp60* 基因表达升高 ($P<0.05$), *SIRT3*、*COX1*、*ND1*、*OPA1*、*MFN2*、*POLG*、*MTH1* 基因表达降低 ($P<0.05$)。Western blot 结果显示姜黄素可明显抑制 VDAC、COXIV 蛋白的表达 ($P<0.01$), 升高 ATG7 蛋白表达 ($P<0.01$)。[结论] 姜黄素可多靶点介导线粒体功能障碍, 促进结直肠癌细胞凋亡。
关键词: 姜黄素; 结直肠癌; 网络药理学; 线粒体; 分子对接
中图分类号: R735.3⁺5; R735.3⁺7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)08-0673-08
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.08.B007

Study on Mechanism of Anti-Colorectal Cancer Effect of Curcumin Based on Network Pharmacology

LI Hailun, FU Zhiqiang, SUN Sizheng, GUO Wenwen, HE Zhenyu
(The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China)

Abstract: [Objective] To explore the mechanism of anti-colorectal cancer effect of Curcumin based on network pharmacology. [Methods] The intersection targets of Curcumin against colorectal cancer were mined in SwissTargetPrediction, HERB, DisGeNET and GeneCards databases. The core targets were screened by Cytoscape Hubba_MCC and MCN methods, the target protein interaction network and the core target docking were constructed by STRING and AutoDock, respectively, and the biological effects of Curcumin mitochondrial core targets were verified by cell model *in vitro*. [Results] A total of 49 intersection targets of Curcumin against colorectal cancer were obtained by network pharmacology prediction, and 9 core target interactions (MMP2, IL-17A, HIF-1 α , TNF, CYP19A1, CD44, BCL-2L11, RICTOR, BECN1) were obtained by cytohubba, of which 2/3 targets were mitochondrial function related proteins. The results of molecular docking showed that the binding of Curcumin to mitochondrial pathway proteins was stable. The results of cell model verification *in vitro* showed that Curcumin inhibited the proliferation of SW480 and HCT116 cells in a dose-dependent manner. The qRT-PCR assay showed that Curcumin increased the expression of *SIRT1* and *Hsp60* ($P<0.05$), decreased the expression of *SIRT3*, *COX1*, *ND1*, *OPA1*, *MFN2*, *POLG* and *MTH1* ($P<0.05$) in SW480 cells. Western-blot showed that Curcumin significantly inhibited the expression of VDAC and COXIV proteins and increase the expression of ATG7 protein ($P<0.01$). [Conclusion] Curcumin can promote apoptosis of colorectal cancer cells through multi-target-mediated mitochondrial dysfunction.

Subject words: Curcumin; colorectal cancer; network pharmacology; mitochondria; molecular docking

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)通常起源于大肠腺上皮细胞^[1],是最常见的消化道恶性肿瘤之一。

基金项目:南京市 2018 年度科技发展计划项目(201803042)
通信作者:何震宇, E-mail:hezhenyu1968@163.com
收稿日期:2023-04-12;修回日期:2023-07-05

根据全球 GLOBOCAN 2022 统计显示,结直肠癌是导致癌症死亡的第三大原因^[2]。尽管在结直肠癌的筛查和治疗方面不断取得一定进展,但结直肠癌的死亡率仍然很高。因此,寻找有效的治疗方法来控制

结直肠癌的进展对于改善患者预后至关重要。姜黄素是从姜黄提取的天然化合物, 研究报道姜黄素可有效延缓卵巢癌、胃癌和膀胱癌的进展^[3], 但其在结直肠癌中的作用仍不明确。目前众多研究指出姜黄素抑癌作用可能具有多个作用靶点, 但其核心作用靶点仍需进一步研究阐明。

分子对接是研究、模拟两个或多个分子之间识别过程的重要方法, 在药物设计等领域有着广泛的应用^[4]。通过分子对接的方法有利于缩小靶标研究范围。本研究首先通过网络数据挖掘出姜黄素抗结直肠癌的预测靶点, 并采用蛋白互作关系筛选出核心靶点; 进而使用 Autodock vina 软件进行姜黄素与预测靶点的对接模拟, 分析其结合方式及结合能, 明确姜黄素结合较稳定的蛋白靶标并进行下一步的体外细胞模型验证。

线粒体是生物能量和生物合成的细胞器, 线粒体的动态平衡与肿瘤的生存和进展密切相关^[5]。线粒体氧化应激等线粒体损伤可启动 caspase-9 相关的线粒体凋亡途径^[6]。线粒体是姜黄素的潜在作用部位。但是, 目前还没有关于姜黄素在线粒体介导的结直肠癌细胞凋亡中作用的研究。因此, 本研究旨在探索姜黄素是否可以通过激活线粒体损伤来介导结直肠癌细胞凋亡。

1 材料与方法

1.1 姜黄素抗结直肠癌作用靶点预测

通过 HERB (<http://herb.ac.cn>) 和 SwissTarget-Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 数据库筛选姜黄素潜在可能靶点; 利用 DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>) 和 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库, 以“colorectal cancer”为关键词, 并设置研究人类物种, 获取结直肠癌相关作用靶点。输入 jvenn 在线网站 (<http://jvenn.toulouse.inra.fr/app/example.html>) 进行交集并绘制韦恩图。将潜在靶点导入 Uniprot 数据库 (<http://www.uniprot.org>) 中, 进行靶点的基因名转换, 最终获得姜黄素抗结直肠癌作用相关靶点。

1.2 姜黄素蛋白互作网络构建及核心基因筛选

将数据挖掘的姜黄素抗结直肠癌靶点导入 STRING (<https://cn.string-db.org/>) 数据库, 物种限定

为人类, 构建姜黄素靶点蛋白互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 置信度设置为 0.9, 删除无连接的节点。结果导入 Cytoscape 3.8.0 软件进行 PPI 网络图可视化, 通过软件中 cytohubba 插件计算最大邻域分量 (maximum neighborhood component, MNC)、最大集团中心性 (maximum clique centrality, MCC), 筛选核心靶点基因。

1.3 姜黄素-靶点分子对接

利用有机小分子生物活性 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库获取姜黄素的 MOL2 格式分子结构; 通过 PDB (<http://www.rcsb.org>) 数据库获得核心靶点的最佳蛋白结构。利用 AutoDockTools 优化姜黄素分子结构, 并在核心靶点蛋白结构上除水、加氢。运行 Vina 软件进行分子对接, 获得结合方式及结合能, 在 PyMOL 软件上可视化模拟对接结构。

1.4 细胞培养

人结直肠癌细胞 SW480、HCT116 购于中国科学院细胞库, 细胞采用含 10% 胎牛血清 (Gibco, 美国) 的 DMEM (Gibco, 美国) 培养基在 37 °C、5% CO₂ 培养箱 (Bluepard, 上海) 中培养。

1.5 生长抑制实验

对数生长期 SW480、HCT116 细胞经胰酶消化后以每孔 2×10^3 个细胞接种于 96 孔板, 加入不同浓度的姜黄素 (1.25、2.50、5.00、10.00、100.00 $\mu\text{mol/L}$) 和 (或) 线粒体保护剂 N-乙酰基-L-半胱氨酸 (NAC) 5 $\mu\text{mol/L}$ 。分别培养后, 每孔加入 10 μL CCK-8 试剂 (碧云天, 上海), 避光孵育 2 h。使用酶标仪检测 OD 450/630 nm, 实验重复 3 次。计算 SW480、HCT116 细胞细胞的存活率。

1.6 实时聚合酶链式反应

选择 10 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预结直肠癌 SW480 细胞 48 h 后, 使用 Trizol 试剂 (Invitgen) 从细胞中提取总 RNA。利用 HiScript II Q RT SuperMix for qPCR 试剂盒 (Vazyme) 将 RNA 逆转录成 cDNA。随后使用 ChamQ SYBR qPCR Master Mix 试剂盒 (Vazyme) 在全自动荧光定量 PCR 分析仪进行扩增, 用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因的相对表达量。

1.7 蛋白质印迹法

选择 5.00 $\mu\text{mol/L}$ 、10.00 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预 SW480、HCT116 细胞 48 h, 使用 RIPA 裂解液 (Invit-

gen)收集蛋白。在 SDS-PAGE 凝胶中电泳。转膜后,用 5%的脱脂牛奶封闭 2 h。一抗 4 ℃孵育过夜,二抗孵育 2 h。加入 ECL 显影液(碧云天),在化学发光成像系统中拍照。 β -actin (Abmart#P30002 Rabbit mAb)、ATG7 (Selleck#A5097 Rabbit mAb)、COXIV (proteintech# 66110-1-Ig Mouse mAb)、VDAC1/2/3(CST #4661Rabbit mAb)。实验重复 3 次。

1.8 统计学处理

数据处理采用 PRISM9.0 软件分析,条形图显示均值 $\pm$ 标准差。本研究结果均来自于 3 个(至少)独立实验。统计比较采用单因素方差分析(ANOVA)和 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 姜黄素抗结直肠癌作用靶点

为了识别姜黄素相关靶标,从 SwissTargetsPrediction 和 HERb 数据库收集了 234 个靶点基因。此外,从 GeneCard 共获得 1 841 个结直肠癌相关靶标。基于上述结果,通过 234 个姜黄素相关靶标和 1 841 个疾病相关靶标的交集,确定了 119 个姜黄素抗结直肠癌靶标(Figure 1)。

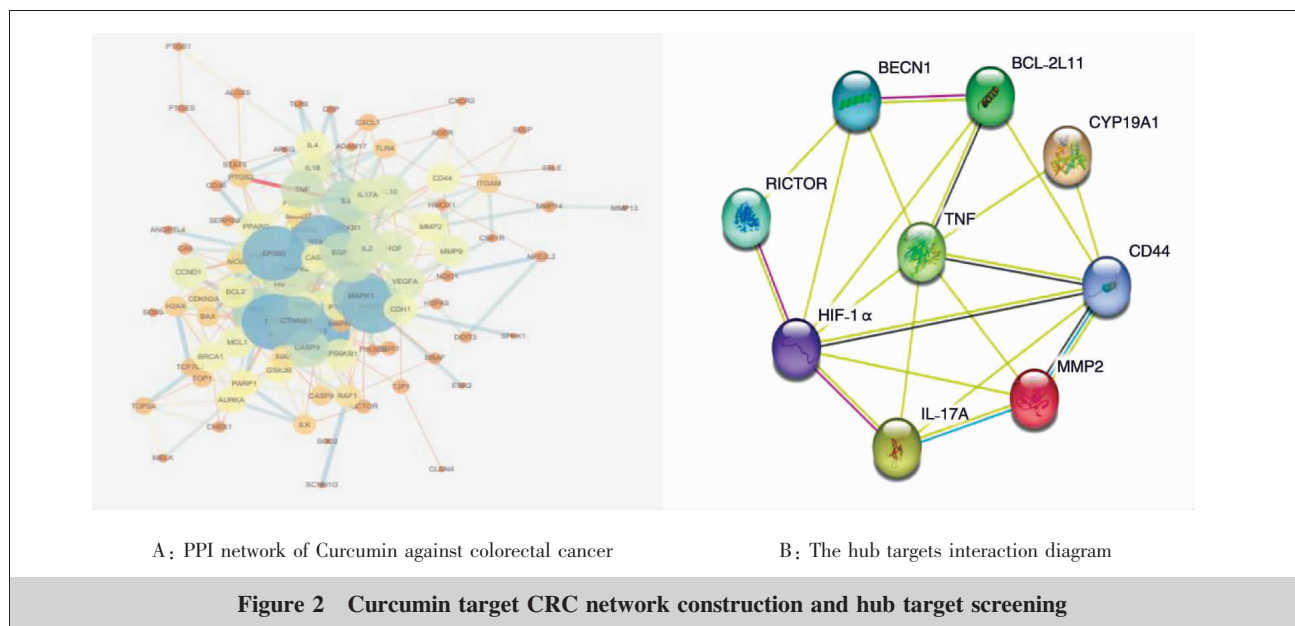
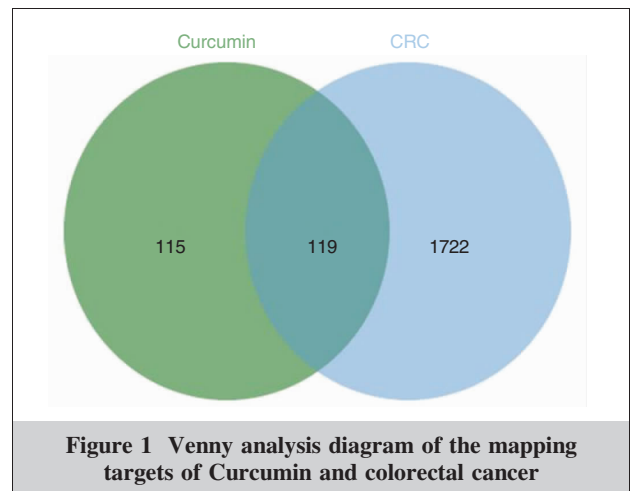
2.2 姜黄素-靶点-结直肠癌网络构建及核心靶点的筛选

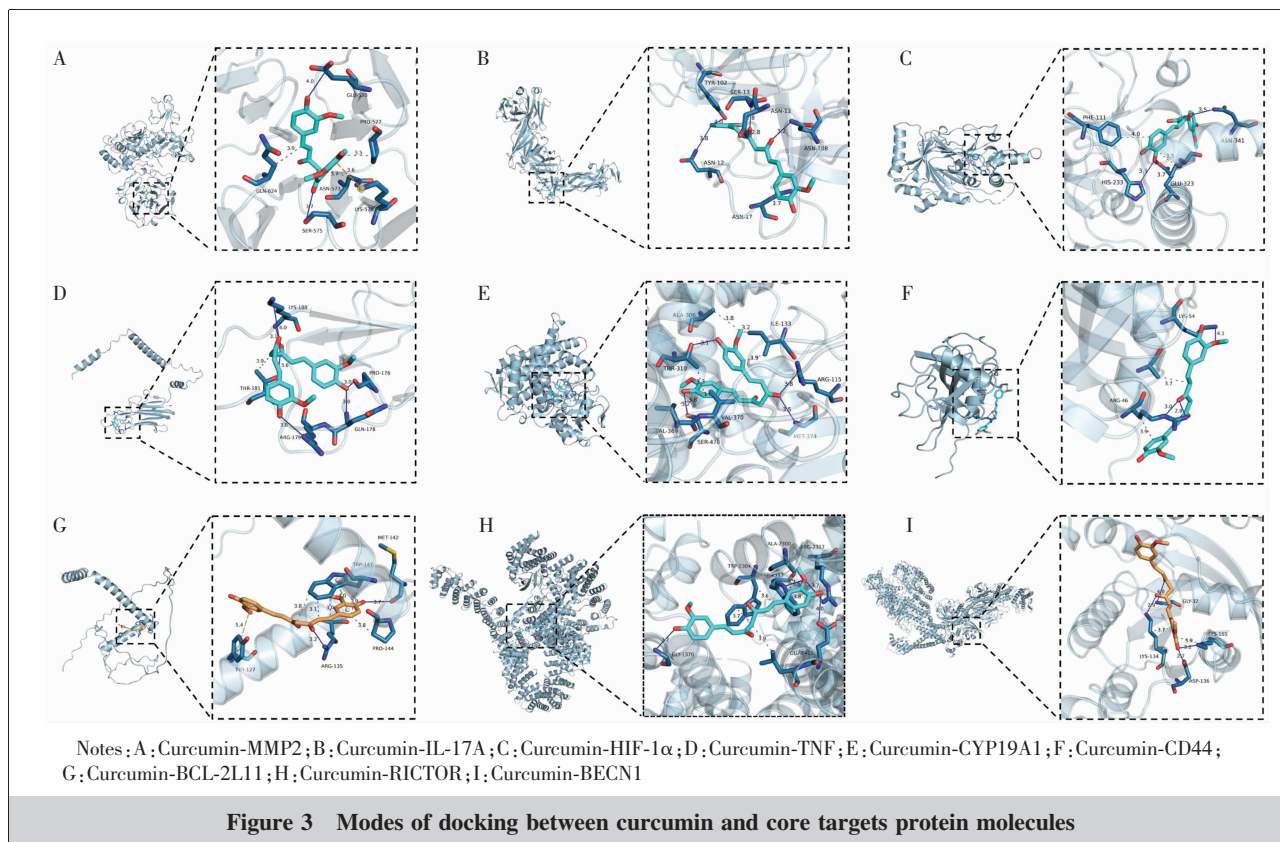
交集靶点蛋白互作图(Figure 2A)结果显示:节点数量为 116,边界数量为 451,平均节点度值为

7.78, $PPI P<0.001$ 。使用 cytohubba 插件,通过计算 MCC、MNC,筛选出 9 个姜黄素抗结直肠癌预测核心靶点(Figure 2B):泛素金属蛋白酶(matrix metalloproteinase 2,MMP2)、白细胞介素-17A(interleukin 17A,IL-17A)、缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α ,HIF-1 α)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor,TNF)、细胞色素 P450 单加氧酶(cytochrome P450 family 19 subfamily A member 1,CYP19A1)、细胞表面受体(CD44)、BCL-2 样蛋白 11(BCL-2L11)、磷酸化 Akt 的蛋白激酶 (RICTOR)、PI3K 复合物的核心亚基(BECN1),分析发现有 2/3 的靶点是线粒体功能关联靶蛋白。

2.3 分子对接结果

将 2.2 中筛选出的核心靶点基因和姜黄素通过





分子对接预测结合方式,姜黄素与核心靶点蛋白的结合能均为负值,表明姜黄素和线粒体相关的靶点蛋白结合较稳定(Figure 3~4)。其中姜黄素与 HIF-1 α 残基 HIS 233、ASN341 形成氢键,结合能大小为-16974 kJ/mol(Figure 3C);与 CYP19A1 残基 ARG115、THR310、MET374、SER478 形成氢键,结合能大小为-17283 kJ/mol(Figure 3E);与 BCL-2L11 残基 ARG135、MET142 形成氢键,与残基 TYR127、TRP147 形成 π - π 堆积作用,结合能大小为-17.434 kJ/mol(Figure 3G);与 BECN1 残基 GLY32、LYS134、ASP136、LYS165 形成氢键,结合能大小为-17.308 kJ/mol(Figure 3I)。

2.4 姜黄素呈剂量依赖性抑制结直肠癌细胞增殖

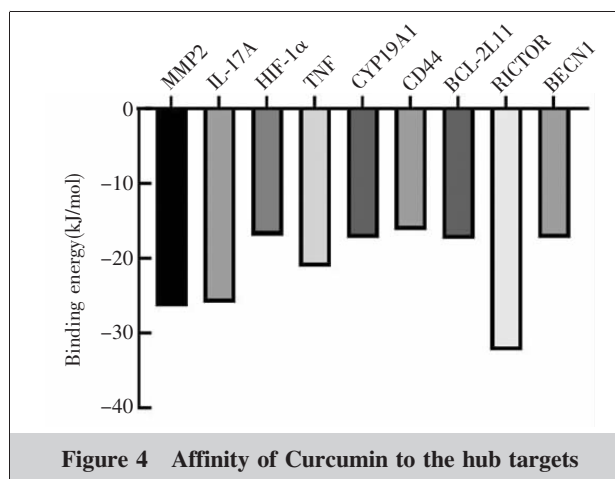
使用 CCK-8 测定法检测不同浓度梯度下姜黄素对 SW480、HCT116 细胞活力的影响。与对照组相比,在 1.25 μ mol/L 浓度姜黄素干预下,SW480、HCT116 细胞的增殖未出现明显变化 ($P>0.05$)(Figure 5)。在 2.5 μ mol/L、5 μ mol/L、10 μ mol/L 浓度姜黄素干预下,SW480、HCT116 细胞的增殖均出现显著抑制(P 均 <0.05)。在 10 μ mol/L 浓度姜黄素作用下,SW480 细胞、HCT116 细胞 48 h 抑制率约 50%,在 100 μ mol/L 浓度姜黄素作用下,SW480、HCT116 细胞

48 h 后已全部死亡。

2.5 线粒体功能障碍是姜黄素发挥结直肠癌细胞生长抑制效应的基础

2.5.1 SW480、HCT116 细胞经姜黄素和 NAC 处理 48 h 后细胞增殖变化

在线粒体功能保护剂 NAC 处理后,姜黄素对 SW480、HCT116 细胞增殖抑制效应减弱。其中在 5 μ mol/L 姜黄素的作用下,NAC(+)组较 NAC(-)组生长抑制作用降低约 10% ($P<0.05$)(Figure 6A),而



在 10 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素作用下,NAC (+)组较 NAC(-)组生长抑制作用降低约 50% ($P<0.05$) (Figure 6B)。

2.5.2 姜黄素导致线粒体功能基因表达失衡

为探索姜黄素抑制结直肠癌细胞生长的线粒体机制,采用qRT-PCR法检测线粒体通路基因表达情况 (Figure 7)。在线粒体氧化应激方面,姜黄素能够导致 *SIRT1* 基因和 *Hsp60* 基因表达升高 ($P<0.05$), *SIRT3* 基因表达降低 ($P<0.05$);在能量代谢方面,姜黄素能够导致 *COX1*、*ND1* 基因表达降低 ($P<0.05$);在 DNA 复制和修复方面,姜黄素能够导致 *POLG*、*MTH1* 基因表达降低 ($P<0.05$);在线粒体质量控制方面,姜黄素能够导致 *OPA1*、*MFN2* 基因表达降低 ($P<0.05$)。

2.5.3 姜黄素导致线粒体功能相关蛋白表达失调

为了进一步验证姜黄素抗结直肠癌的线粒体机制,通过蛋白质印迹法检测自噬相关蛋白 ATG7、呼吸链复合体蛋白 COXIV、线粒体膜通道蛋白 VDAC 的相对表达量 (Figure 8~9)。5 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素提高了 ATG7 的蛋白表达,而 10 $\mu\text{mol/L}$ 的姜黄素导致的自噬作用更强 ($P<0.01$)。姜黄素可以降低 SW480 细胞 COXIV 蛋白表达 ($P<0.05$),在 HCT116 细胞中抑制作用更强 ($P<0.05$)。5 $\mu\text{mol/L}$ 和 10 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素均可以降低 SW480、HCT116 细胞 VDAC 蛋白表达 ($P<0.05$),且在 10 $\mu\text{mol/L}$ 姜黄素干预下 SW480 细胞的抑制作用更明显 ($P<0.05$)。

3 讨论

本研究中共有 9 个蛋白质被确定为姜黄素结合核心靶标,其中 2/3 的靶点在线粒体途径介导的细

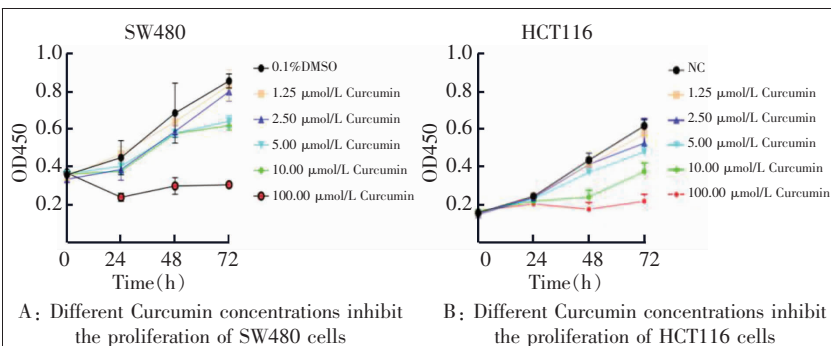
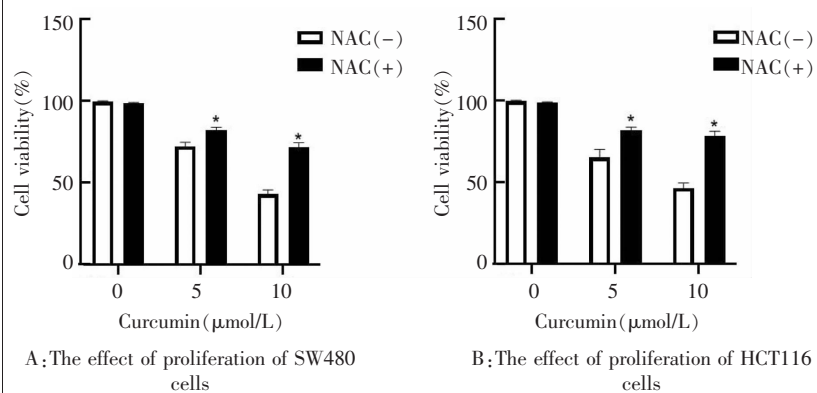


Figure 5 Effects of Curcumin on proliferation of colorectal cancer cells



Note: *, $P<0.05$

Figure 6 Effects of Curcumin and/or NAC treatment on colorectal cancer cells

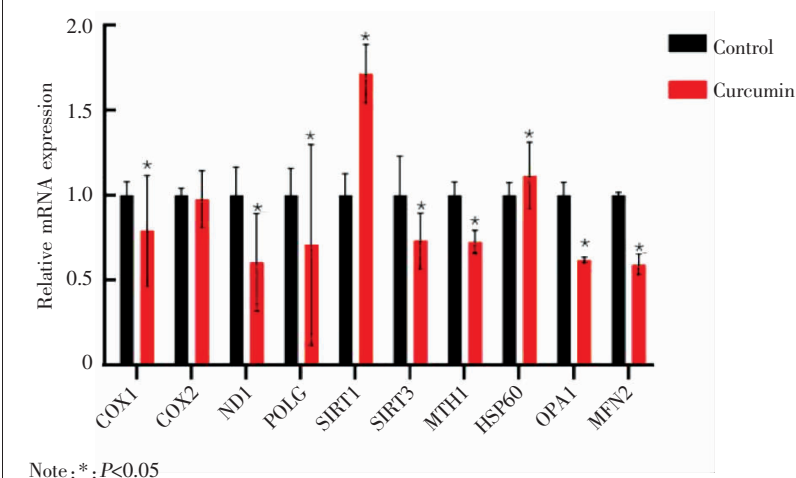


Figure 7 Effects of curcumin on expression levels of CRC-related mitochondrial genes

胞凋亡中起关键作用。HIF-1 α 是响应细胞活性氧水平的多功能因子^[7]。研究证明姜黄素可以诱导肿瘤细胞的活性氧水平升高^[8],这可能与姜黄素靶向HIF-1 α 并通过 P53、BCL-2 等与细胞凋亡密切相关。CYP19A1 是一种芳香化酶,定位于线粒体膜,具有

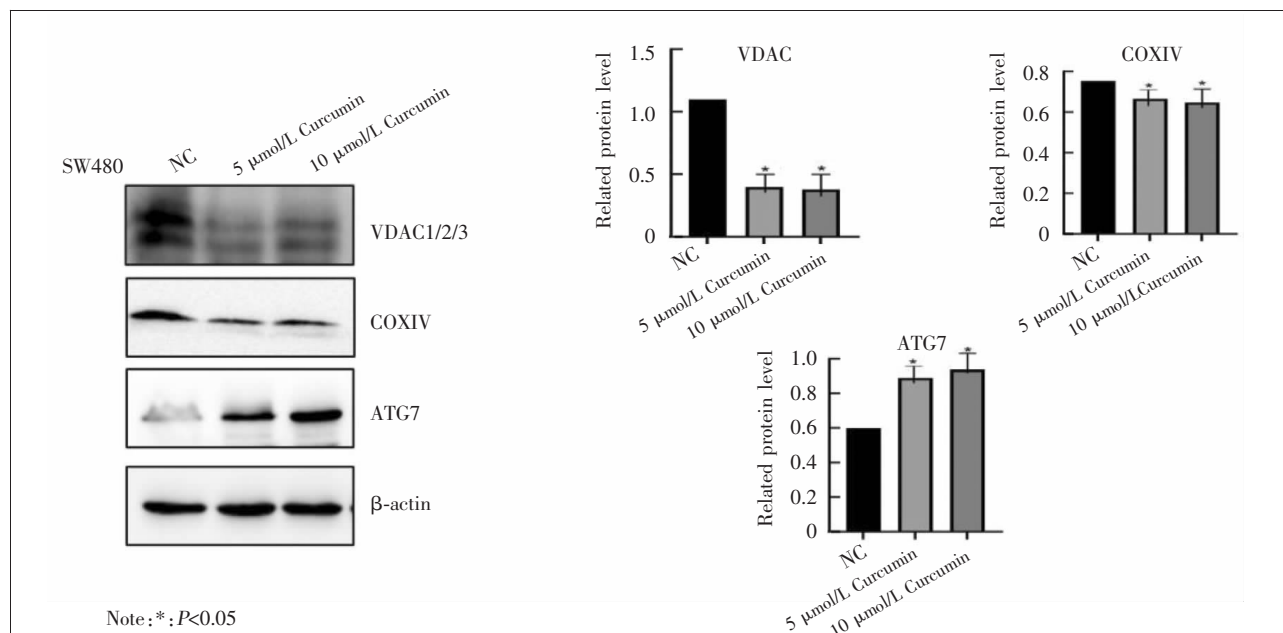


Figure 8 Expression of mitochondrial protein in SW480 cells treated with Curcumin

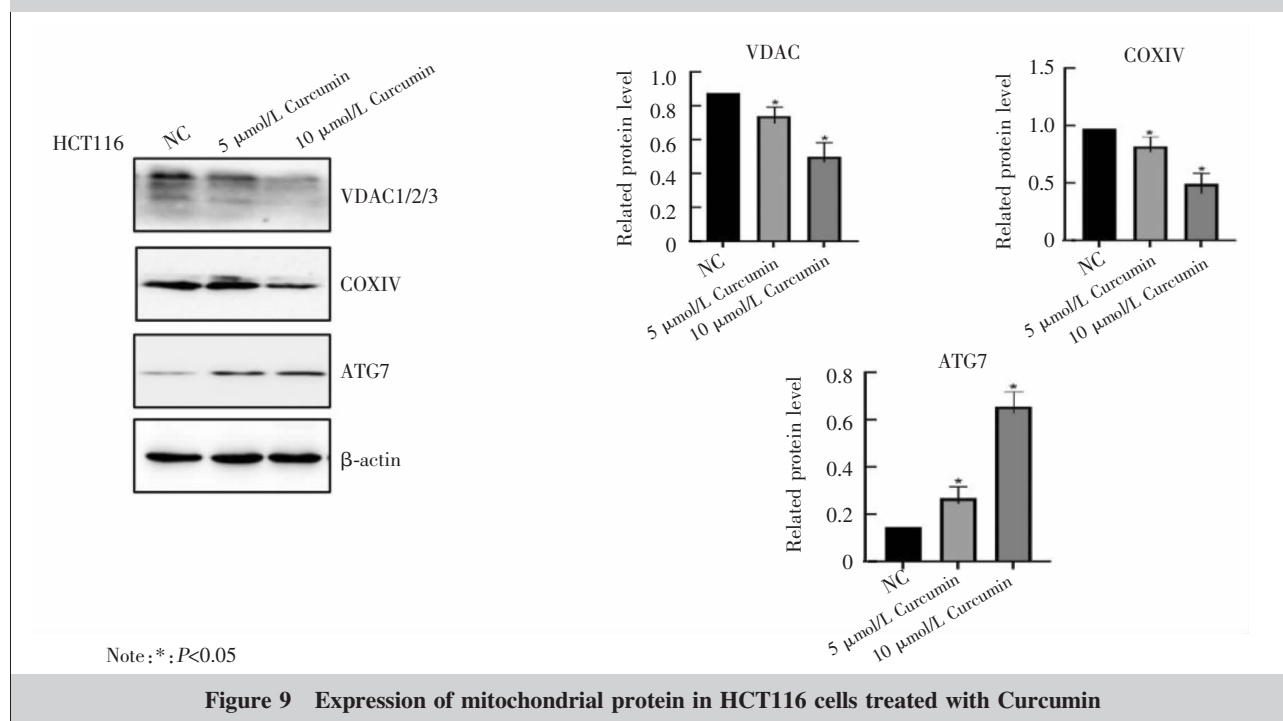


Figure 9 Expression of mitochondrial protein in HCT116 cells treated with Curcumin

加氧酶活性,在维持雄激素的稳态中发挥作用^[9]。芳香化酶抑制剂是治疗激素依赖性乳腺癌的主要治疗方法。然而,芳香化酶抑制剂(包括来曲唑和阿那曲唑)在临床使用中会逐渐产生耐药性^[10]。姜黄素辅助芳香化酶抑制剂治疗可能减少耐药性^[11],但仍需要更多的研究证实。*BCL-2L11* 基因编码的蛋白质 BIM 属于 BCL-2 蛋白家族,研究表明 BIM 可以调节抗凋亡

BCL-2、BCL-x 的中和作用,协同诱导线粒体凋亡^[12]。线粒体自噬有助于通过将线粒体消除到基础水平来满足细胞能量需求并防止过量的活性氧产生来调节线粒体的数量和质量。*BECN1* 基因编码自噬蛋白 Beclin-1,在自噬中起核心作用^[13]。抑制 Beclin-1 的表达可以诱导促凋亡蛋白 Bax 转移到线粒体并诱导细胞色素 C 释放到细胞质中来增强细胞凋亡^[14];增

加 Beclin-1 蛋白表达则可以维持细胞自噬并抑制凋亡^[15]。自噬相关蛋白 ATG7 是参与自噬所需的泛素样的 E2 样活化酶,用于半胱天冬酶-8 抑制诱导的自噬死亡^[16]。电压依赖性阴离子选择性通道蛋白 VDAC 通过线粒体外膜和质膜形成通道,并结合各种信号分子^[17]。研究表明在去极化线粒体中,VDAC 作用于 PRKN 下游,PRKN 的多泛素化促进线粒体自噬,而 PRKN 的单泛素化减少线粒体钙内流,最终抑制细胞凋亡^[18]。也有报道表明,VDAC 可能参与线粒体通透孔的形成,负责释放触发细胞凋亡的线粒体产物^[19]。上述研究解释了在本细胞实验中姜黄素干预下的结直肠癌 ATG7 的表达升高和 VDAC 降低。姜黄素由于存在亲电性的 α 、 β -不饱和羰基,倾向与细胞中多种蛋白质普遍存在的半胱氨酸硫醇残基形成亲电子反应^[20]。因此,理论上姜黄素可以靶向多种蛋白质,如转录因子、激酶和细胞因子,影响多种生物学过程^[21]。

尽管诸多研究也证实了姜黄素生物学作用的多靶点性,但本研究表明其核心靶标集中于线粒体途径的细胞途径,提示姜黄素的抑癌作用可能依赖于线粒体功能调节。目前研究大多集中在单个蛋白和通路的研究上,因此不能提供姜黄素诱导的细胞变化的全面概述,无法区分初级变化和次要影响。本研究基于分子对接以及初步的细胞实验表明了姜黄素抗结直肠癌的线粒体机制是多靶点、多通路的,姜黄素导致线粒体稳态失调从而介导结直肠癌细胞的凋亡。然而,体外研究并未明确验证姜黄素预测得到了相结合的蛋白作用位点,只是从相关联的基因蛋白验证姜黄素介导结直肠癌的氧化应激、能量代谢以及质量控制线粒体作用,有一定局限性。后续实验主要针对姜黄素作用后 HIF-1 α 、CYP19A1、BCL-2L11、BECN1 等的相关通路下游蛋白进行检测,才能更好地说明姜黄素对线粒体的作用机制。结合定量蛋白质组学研究进一步筛选出姜黄素抗癌特性的最关键靶点是机制阐明的关键。

参考文献:

[1] 李雪莹,倪响,白辰光. 结直肠癌浆膜受累(pT4a)病理诊断的研究进展 [J]. 临床与实验病理学杂志,2022,38(10):1232-1235.

Li XY, Ni X, Bai CG. Research progress in pathological diagnosis of serous involvement(pT4a) in colorectal cancer[J]. Journal of Clinical and Experimental Pathology,2022,38(10):1232-1235.

[2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin,2022,72(1):7-33.

[3] 王海英,张宇琪,孙昊天,等. 姜黄素及其衍生物的作用及机制[J]. 生理科学进展,2022,53(4):271-275.

Wang HY, Zhang YQ, Sun HT, et al. Action and mechanism of curcumin and its derivatives[J]. Progress in Physiological Science,2022,53(4):271-275.

[4] Ding J, Tang S, Mei Z, et al. Vina-GPU 2.0: further accelerating autodock vina and its derivatives with graphics processing units[J]. J Chem Inf Model,2023,63(7):1982-1998.

[5] Zhang L, Wei Y, Yuan S, et al. Targeting mitochondrial metabolic reprogramming as a potential approach for cancer therapy[J]. Int J Mol Sci,2023,24(5):4954.

[6] Quintana-Cabrera R, Scorrano L. Determinants and outcomes of mitochondrial dynamics [J]. Mol Cell,2023,83(6):857-876.

[7] Missiaen R, Lesner NP, Simon MC. HIF: a master regulator of nutrient availability and metabolic cross-talk in the tumor microenvironment[J]. EMBO J,2023,42(6):e112067.

[8] 李强,赵曙光,王旭霞,等. 姜黄素激活转录因子 Nrf2 对人肝细胞氧化应激的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2010,19(2):154-156.

Li Q, Zhao SG, Wang XX, et al. The effect of curcumin activated transcription factor Nrf2 on oxidative stress of human hepatocytes [J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology,2010,19(2):154-156.

[9] Cheng Q, Sohl CD, Yoshimoto FK, et al. Oxidation of dihydrotestosterone by human cytochromes P450 19A1 and 3A4[J]. J Biol Chem,2012,287(35):29554-29567.

[10] 林力生,李魁. 来曲唑与依西美坦在绝经后老年乳腺癌新辅助内分泌治疗中的临床效果评价[J]. 中国现代药物应用,2023,17(2):119-122.

Lin LS, Li K. Evaluation of clinical effect of letrozole and exemestane in neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal elderly breast cancer [J]. China Modern Drug Application,2023,17(2):119-122.

[11] Eissa AG, Powell LE, Gee J, et al. Pyridine based dual binding site aromatase(CYP19A1) inhibitors[J]. RSC Med Chem,2023,14(2):356-366.

[12] Boedicker C, Hussong M, Grimm C, et al. Co-inhibition of BET proteins and PI3K α triggers mitochondrial apoptosis

- in rhabdomyosarcoma cells [J]. *Oncogene*, 2020, 39(19): 3837–3852.
- [13] Lopez-Soler RI, Nikouee A, Kim M, et al. Beclin-1 dependent autophagy improves renal outcomes following Unilateral Ureteral Obstruction(UUO) injury[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1104652.
- [14] Wirawan E, Vande Walle L, Kersse K, et al. Caspase-mediated cleavage of Beclin-1 inactivates Beclin-1-induced autophagy and enhances apoptosis by promoting the release of proapoptotic factors from mitochondria [J]. *Cell Death Dis*, 2010, 1(1): e18.
- [15] Siddiqui MA, Mukherjee S, Manivannan P, et al. RNase L Cleavage products promoteswitch from autophagy to apoptosis by caspase-mediated cleavage of Beclin-1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8): 17611–17636.
- [16] Collier JJ, Guissart C, Oláhová M, et al. Developmental consequences of defective ATG7-mediated autophagy in humans[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2406–2417.
- [17] Dadsena S, Bockelmann S, Mina JGM, et al. Ceramides bind VDAC2 to trigger mitochondrial apoptosis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1832.
- [18] Ham SJ, Lee D, Yoo H, et al. Decision between mitophagy and apoptosis by Parkin via VDAC1 ubiquitination [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(8): 4281–4291.
- [19] Li L, Yao YC, Gu XQ, et al. Plasminogen kringle 5 induces endothelial cell apoptosis by triggering a voltage-dependent anion channel 1 (VDAC1) positive feedback loop[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(47): 32628–32638.
- [20] Ghobadi N, Asoodeh A. Co-administration of curcumin with other phytochemicals improves anticancer activity by regulating multiple molecular targets [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(4): 1688–1702.
- [21] Hossain M, Das U, Dimmock JR. Recent advances in α , β -unsaturated carbonyl compounds as mitochondrial toxins[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 183: 111687.

关于假冒《肿瘤学杂志》编辑进行诈骗的声明

近期作者反馈告知:有个人或机构通过电子邮件和微信冒用《肿瘤学杂志》编辑身份,谎称需对在线文章进行数据抽查,作者的文章将有可能成为被抽查的对象,让作者尽快添加工作人员为微信好友,以此来进行诈骗活动。本刊对以上行为保留追究其法律责任的权利,并在此郑重声明:

(1)《肿瘤学杂志》不会以私人名义给作者发邮件、短信或者微信,所有主动添加作者微信的信息均属诈骗。

(2)本刊编辑部的电话是:0571-88122280 /88122281,请广大作者提高警惕,如发现冒用本刊名义非法征稿、以缴纳审稿费或版面费等理由进行钱财诈骗等行为,请及时先与本刊联系,或拨打报警电话及时举报,注意甄别,谨防上当!

(3)《肿瘤学杂志》采编系统的作者中心是投稿的唯一路径,仅在本刊官方网站(<http://www.chinaoncology.cn>)设有登录入口。本刊不接受其他方式的投稿,如打印稿投稿、E-mail 信箱投稿、QQ 投稿等,若以这些方式接收投稿均为假冒。

(4)所有投稿均需经过严格的同行评议、编辑加工后方可发表,本刊不存在所谓的“编辑部内部征稿”。如果有人以“编辑部内部人员”名义帮助作者发稿,并要求版面费汇至个人账户的,均为假冒。

(5)本刊的录用稿通知、版面费收取及其他通知邮件等,均通过《肿瘤学杂志》官方邮箱(zlxzz04@126.com)发出。如遇疑惑或不明事宜,请致电编辑部咨询或登录本刊采编系统给编辑留言。