

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2026.07.003

· 基础研究 ·

甜橙黄酮通过调节 Fas/FasL 信号通路影响子宫内膜癌细胞的恶性生物学行为

李兴艳¹, 陈林兴¹, 何丹², 彭强丽¹, 胡泽蓉³, 周瑞彬⁴ (1. 云南中医药大学第一附属医院 妇科, 云南 昆明 650021; 2. 云南中医药大学 中医诊断学教研室, 云南 昆明 650500; 3. 云南中医药大学 第一临床医学院, 云南 昆明 650500; 4. 昆明市中医医院 脾胃肝病科, 云南 昆明 650011)

[摘要] **目的:** 探究甜橙黄酮调节 Fas/FasL 信号通路对子宫内膜癌细胞恶性生物学行为的影响。**方法:** 选择人子宫内膜癌细胞 Ishikawa (ISK)、RL95-2、AN3-CA 及 KLE 为研究对象, 采用 CCK-8 法初步检测 4 种细胞对甜橙黄酮的敏感性 (以 120 $\mu\text{mol/L}$ 处理 48 h)。在此基础上, 选择对甜橙黄酮较为敏感的 ISK 细胞为后续研究对象, 分为对照组、L-甜橙黄酮组 (40 $\mu\text{mol/L}$)、M-甜橙黄酮组 (80 $\mu\text{mol/L}$)、H-甜橙黄酮组 (120 $\mu\text{mol/L}$)、H-甜橙黄酮 + si-NC 组及 H-甜橙黄酮 + si-Fas 组。采用 CCK-8 法、克隆形成实验、Transwell 实验及流式细胞术, 分别检测各组细胞的增殖、侵袭和凋亡水平。采用血管形成拟态实验检测各组细胞的血管形成拟态能力, WB 法检测各组细胞中 Fas、FasL 及 cleaved caspase-8 蛋白的表达水平。**结果:** 甜橙黄酮对子宫内膜癌细胞 ISK、RL95-2、AN3-CA 和 KLE 的增殖具有抑制作用 (均 $P < 0.01$), 其中对 ISK 细胞的作用最显著。在 ISK 细胞中, 与对照组相比, L-甜橙黄酮组、M-甜橙黄酮组、H-甜橙黄酮组的细胞增殖水平、克隆形成数、侵袭细胞数和血管形成拟态分支数均逐渐降低, 而细胞凋亡率及 Fas、FasL、cleaved caspase-8 蛋白表达水平均逐渐升高, 且浓度越高, 上述指标变化幅度越明显 ($P < 0.01$)。与 H-甜橙黄酮 + si-NC 组相比, H-甜橙黄酮 + si-Fas 组 ISK 细胞的细胞增殖水平、克隆形成数、侵袭细胞数和血管形成拟态分支数均升高, 而细胞凋亡率及 Fas、FasL、cleaved caspase-8 蛋白表达水平均降低 ($P < 0.01$)。**结论:** 甜橙黄酮抑制子宫内膜癌细胞的增殖、侵袭及血管形成拟态能力, 并诱导凋亡, 其机制可能与 Fas/FasL 信号通路的激活有关。

[关键词] 子宫内膜癌; 甜橙黄酮; Fas/FasL 信号通路; Ishikawa; 恶性生物学行为

[中图分类号] R737.33; R730.21 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2026)07-0731-06

Sinensetin affects malignant biological behaviors of endometrial cancer cells by regulating the Fas/FasL signaling pathway

Li Xingyan¹, Chen Linxing¹, He Dan², Peng Qiangli¹, Hu Zerong³, Zhou Ruibin⁴ (1. Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650021, Yunnan, China; 2. Department of TCM Diagnostics, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, Yunnan, China; 3. The First Clinical Medical School, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, Yunnan, China; 4. Department of Spleen, Stomach and Hepatology, Kunming Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650011, Yunnan, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of sinensetin on malignant biological behaviors of endometrial cancer cells through regulation of the Fas/FasL signaling pathway. **Methods:** Human endometrial cancer cell lines Ishikawa (ISK), RL95-2, AN3-CA, and KLE were selected as research subjects. The CCK-8 assay was initially used to screen the inhibitory effect of sinensetin on the proliferation of these four cell lines (treatment with 120 $\mu\text{mol/L}$ for 48 h). Based on this, ISK cells, which were more sensitive to sinensetin, were selected for subsequent experiments and divided into the following groups: control group, L-sinensetin group (40 $\mu\text{mol/L}$), M-sinensetin group (80 $\mu\text{mol/L}$), H-sinensetin group (120 $\mu\text{mol/L}$), H-sinensetin + si-NC group, and H-sinensetin + si-Fas group. The CCK-8 assay, colony formation assay, Transwell assay, and flow cytometry were used to detect cell proliferation, invasion, and apoptosis, respectively. Vasculogenic mimicry assay was performed to assess the vasculogenic mimicry-forming ability of cells in each group, while WB was employed to detect the protein expression levels of Fas, FasL, and cleaved caspase-8 in each group. **Results:** Sinensetin inhibited the proliferation of endometrial cancer cell lines ISK, RL95-2, AN3-CA, and KLE (all $P < 0.01$), with the

[基金项目] 云南省科技厅科技计划项目 (202101AZ070001-031)

[作者简介] 李兴艳, 女, 硕士, 讲师

[通信作者] 周瑞彬 (扫码获取作者通信方式)



most pronounced effect observed in ISK cells. In ISK cells, compared with the control group, the levels of cell proliferation, number of colonies, number of invading cells, and number of vasculogenic mimicry branches in the *L*-sinensetin group, *M*-sinensetin group, and *H*-sinensetin group gradually decreased, while the apoptosis rate and the protein expression levels of Fas, FasL, and cleaved caspase-8 gradually increased. Moreover, higher concentrations of sinensetin were associated with more pronounced changes in the above indicators ($P < 0.01$). Compared with the *H*-sinensetin + si-NC group, the *H*-sinensetin + si-Fas group showed increased cell proliferation, number of colonies, number of invading cells, and number of vasculogenic mimicry branches, as well as decreased apoptosis rate and reduced protein expression levels of Fas, FasL, and cleaved caspase-8 in ISK cells ($P < 0.01$). **Conclusion:** Sinensetin inhibits proliferation, invasion, and vasculogenic mimicry of endometrial cancer cells and induces apoptosis, which may be associated with the activation of the Fas/FasL signaling pathway.

[Key words] endometrial cancer; sinensetin; Fas/FasL signaling pathway; Ishikawa (ISK); malignant biological behavior

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(7): 731-736. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2026.07.003]

人体子宫内膜是一种独特的组织,在月经周期中响应雌激素和孕激素的波动而经历结构改变和特化细胞的变化^[1]。子宫内膜癌主要影响绝经后女性,其中大多数为腺癌。子宫内膜腺癌是最常见的组织学类型,通常起源于子宫内膜的腺细胞,其肿瘤细胞在形态上可与正常子宫内膜腺体相似,并存在许多变体^[2]。子宫内膜癌在女性恶性肿瘤中发病率较高^[3]。甜橙黄酮是一种具有多种生物活性的天然黄酮类化合物,在不同的体内外模型中已证实其具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗糖尿病和抗菌活性^[4]。例如,在乳腺癌中,甜橙黄酮通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路抑制乳腺癌细胞的转移,但对正常乳腺细胞无不良影响^[5]。除抑制转移外,诱导肿瘤细胞凋亡是甜橙黄酮发挥抗肿瘤作用的另一重要机制。Fas/FasL 是经典的死亡受体凋亡通路,其激活可诱导肿瘤细胞凋亡^[6-7]。例如,萝卜硫素可通过抑制甲基转移酶样蛋白 3 激活 Fas 相关死亡域蛋白(Fas-associated protein with death domain, FADD)和细胞凋亡相关通路,抑制子宫内膜样卵巢癌细胞增殖并诱导凋亡^[8]。然而,目前甜橙黄酮对子宫内膜癌的作用鲜有报道,其对子宫内膜癌细胞恶性生物学行为的影响也尚不明确。因此,本研究旨在探究甜橙黄酮是否通过调控 Fas/FasL 通路来影响子宫内膜癌细胞的恶性生物学行为。

1 材料与方法

1.1 细胞及主要试剂

人子宫内膜癌细胞 Ishikawa (ISK) (ZQ0472)、RL95-2 (ZQ0362)、AN3-CA (ZQ0471)、KLE (ZQ0473) 购自上海中乔新舟生物科技有限公司, si-NC/si-Fas 干扰质粒购自广州派真生物技术有限公司, 甜橙黄酮 (HPLC $\geq 98\%$, B21246) 购自上海源叶生物科技有限公司, 超敏 ECL 化学发光试剂盒 (P0018S)、Lipo8000™ 转染试剂 (C0533FT) 和 BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (P0012) 购自上海碧云天生物技术有限公司, Matrigel 基质胶 (356237) 购自美国 Corning 公司, CCK-8 试剂盒

(40203ES80)、Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒 (40302ES50) 购自上海翌圣生物科技股份有限公司, RIPA 裂解液 (C1055) 购自北京普利莱基因技术有限公司, Fas 兔单克隆抗体 (ab133619)、FasL 兔单克隆抗体 (ab302905)、cleaved caspase-8 兔单克隆抗体 (ab32397)、 β -actin 兔单克隆抗体 (ab8227) 和 HRP 山羊抗兔 IgG 二抗 (ab205718) 购自英国 Abcam 公司。

1.2 细胞培养、转染与分组

所有细胞均置于 37 °C, CO₂ 体积分数为 5% 的细胞培养箱中培养, 基础培养基为含 10% 胎牛血清和 1% 青-链霉素的 RPMI 1640 培养基。以此为基础, 将 ISK 细胞随机分为以下几组: 对照组、L-甜橙黄酮组 (含 40 μ mol/L 甜橙黄酮)、M-甜橙黄酮组 (含 80 μ mol/L 甜橙黄酮)、H-甜橙黄酮组 (含 120 μ mol/L 甜橙黄酮)、H-甜橙黄酮 + si-NC 组及 H-甜橙黄酮 + si-Fas 组。其中, 后两组分别先转染 si-NC/si-Fas 干扰质粒 48 h, 再更换为含 120 μ mol/L 甜橙黄酮的基础培养基继续培养 48 h 后进行检测。

1.3 CCK-8 法检测甜橙黄酮对子宫内膜癌细胞增殖能力的影响

将 ISK、RL95-2、AN3-CA 和 KLE 细胞分别接种于 96 孔板中, 使用含 120 μ mol/L 甜橙黄酮的培养基处理 48 h, 以不含药物的培养基作为对照, 处理结束后每孔加入 10 μ L CCK-8 溶液, 在培养箱中培养 1 h, 使用酶标仪测定各孔在 450 nm 处的光密度 (*D*) 值, 以比较不同子宫内膜癌细胞对甜橙黄酮的敏感性。

将 ISK 细胞以 5×10^3 个/孔的密度接种于 96 孔板中, 按 1.2 节分组处理 48 h 后, 向每孔加入 10 μ L CCK-8 溶液, 在培养箱中培养 1 h, 通过酶标仪测量各孔在 450 nm 处的 *D* 值, 以评估甜橙黄酮对 ISK 细胞增殖的抑制作用, 并探讨敲低 Fas 表达对甜橙黄酮抗增殖效应的影响。

1.4 Transwell 实验检测甜橙黄酮对 ISK 细胞侵袭能力的影响

取对数生长期的各组 ISK 细胞, 以 1×10^5 个/孔

接种于预涂有 Matrigel 基质胶的上室中,下室加入 600 μ L 含 10% FBS 的基础培养基,培养 24 h 后,将侵袭细胞用 4% 多聚甲醛固定,并用 0.1% 结晶紫在室温下染色。最后,在倒置显微镜下观察,并计数侵袭细胞数量。

1.5 流式细胞仪检测甜橙黄酮对 ISK 细胞凋亡的影响

收集按 1.2 节中的方法处理后的各组 ISK 细胞,将细胞按 1×10^5 个/mL 的密度重悬于 100 μ L 结合缓冲液中。每管加入 5 μ L Annexin V-FITC 和 5 μ L PI,在室温下避光反应 15 min。随后,每管加入 400 μ L 结合缓冲液,混匀后放置于冰上,FACSAria II 流式细胞仪检测各组细胞凋亡情况。

1.6 克隆形成实验检测甜橙黄酮对 ISK 细胞克隆形成能力的影响

取对数生长期的 ISK 细胞,按 1.2 节中的方法处理各组细胞,以 1 000 个/孔的密度接种于 6 孔板中,持续培养 2 周后弃去培养液,各组细胞经固定、结晶紫染色后,在倒置显微镜下观察拍照,计数克隆形成数量。

1.7 血管形成拟态检测甜橙黄酮对 ISK 细胞血管形成拟态能力的影响

将 Matrigel 基质胶以每孔 50 μ L 预涂于 96 孔板中,置于 37 $^{\circ}$ C 培养箱中 30 min 使其凝固。随后,收集经 1.2 节方法处理后的各组 ISK 细胞,制备成 2×10^4 个/mL 的细胞悬液,接种于 96 孔板(100 μ L/孔)中。培养 6 h 后,在光学显微镜下观察并拍照,使用 ImageJ 软件分析血管形成拟态分支数,以评估各组细胞的血管形成拟态能力。

1.8 WB 法检测甜橙黄酮对 ISK 细胞中 Fas/FasL 通路相关蛋白表达的影响

将 ISK 细胞在 RIPA 缓冲液中裂解,于 $12\,000 \times g$ 条件下离心 10 min,收集上清液并采用 BCA 法试剂盒检测其中的蛋白含量。取等量蛋白样品经 8% SDS-PAGE 分离后,电转移至 PVDF 膜上。用 5%(w/v) 脱脂牛奶封闭膜上的非特异性结合位点,随后分别加入 Fas(1:1 000)、FasL(1:1 000)、cleaved caspase-8(1:1 000)、 β -actin(1:2 000)一抗,在 4 $^{\circ}$ C 下反应过夜。洗膜后,加入相应 IgG(1:5 000)二抗处理 2 h,通过超敏 ECL 化学发光试剂盒和化学发光成像系统检测蛋白条带信号。最后,通过 ImageJ 软件测量条带灰度值,并计算目的蛋白的相对表达量。

1.9 统计学处理

数据采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间差异用 t 检验比较,多组间差异采用单因素方差分析,进一步两两比较用 SNK- q 检验分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 甜橙黄酮显著抑制四种子宫内膜癌细胞增殖

与对照组相比,ISK、RL95-2、AN3-CA 和 KLE 细胞的 D_{450} 值均显著降低(均 $P < 0.01$,表 1),提示甜橙黄酮对 ISK、RL95-2、AN3-CA 和 KLE 细胞增殖具有抑制作用,且对 ISK 细胞影响最为显著。因此,选择 ISK 细胞作为后续实验细胞。

表 1 甜橙黄酮对 ISK、RL95-2、AN3-CA 和 KLE 细胞增殖能力(D_{450})的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组 别	ISK	RL95-2	AN3-CA	KLE
对照组	1.46 ± 0.16	1.49 ± 0.16	1.52 ± 0.17	1.42 ± 0.15
甜橙黄酮组	0.87 ± 0.10	1.14 ± 0.13	1.07 ± 0.12	1.12 ± 0.13
t	7.660	4.159	5.297	3.702
P	< 0.001	0.002	< 0.001	0.004

2.2 甜橙黄酮抑制 ISK 细胞增殖,敲低 Fas 表达可部分逆转此作用

CCK-8 实验结果(图 1)显示,与对照组相比,各浓度甜橙黄酮处理组 ISK 细胞的 D_{450} 值显著下降(L-甜橙黄酮组, $P < 0.05$; M-甜橙黄酮组、H-甜橙黄酮组, $P < 0.01$);与 H-甜橙黄酮 + si-NC 组相比,H-甜橙黄酮 + si-Fas 组 ISK 细胞 D_{450} 值显著升高($P < 0.01$)。

2.3 甜橙黄酮抑制 ISK 细胞侵袭,敲低 Fas 表达可部分逆转此作用

Transwell 实验结果(图 2)显示,与对照组相比,各浓

度甜橙黄酮组 ISK 细胞的侵袭能力显著下降($P < 0.01$),并呈现浓度依赖性;与 H-甜橙黄酮 + si-NC 组相比,H-甜橙黄酮 + si-Fas 组 ISK 侵袭细胞数显著增加($P < 0.01$)。

2.4 甜橙黄酮诱导 ISK 细胞凋亡,敲低 Fas 表达可部分逆转此作用

流式细胞术结果(图 3)显示,与对照组相比,各浓度甜橙黄酮处理组的 ISK 细胞凋亡率均升高,并呈现浓度依赖性($P < 0.01$);与 H-甜橙黄酮 + si-NC 组相比,H-甜橙黄酮 + si-Fas 组的 ISK 细胞凋亡率显著降低($P < 0.01$)。

2.5 甜橙黄酮抑制ISK细胞克隆形成, 敲低Fas可部分逆转此作用

克隆形成实验结果(图4)显示, 与对照组相比, 各浓度甜橙黄酮处理组的ISK细胞克隆形成数量呈浓度依赖性减少($P < 0.01$); 与H-甜橙黄酮 + si-NC组相比, H-甜橙黄酮 + si-Fas组ISK细胞克隆形成数量显著增加($P < 0.01$)。

2.6 甜橙黄酮抑制ISK细胞血管形成拟态, 敲低Fas表达可部分逆转此作用

血管形成拟态实验结果(图5)显示, 与对照组相比, 随着甜橙黄酮浓度(L、M、H)升高, ISK细胞形成的血管样结构分支数逐渐减少($P < 0.01$); 与H-甜橙黄酮 + si-NC组相比, H-甜橙黄酮 + si-Fas组ISK细胞血管形成拟态分支数增加($P < 0.01$)。

2.7 甜橙黄酮上调ISK细胞中Fas、FasL、cleaved caspase-8蛋白表达, 敲低Fas表达可部分逆转此作用

WB实验结果(图6)显示, 与对照组相比, 各浓度甜橙黄酮处理组的ISK细胞中Fas、FasL、cleaved

caspase-8蛋白表达水平均显著升高, 且呈浓度依赖性($P < 0.01$); 与H-甜橙黄酮 + si-NC组相比, H-甜橙黄酮 + si-Fas组ISK细胞中Fas、FasL、cleaved caspase-8蛋白表达水平均显著降低($P < 0.01$)。

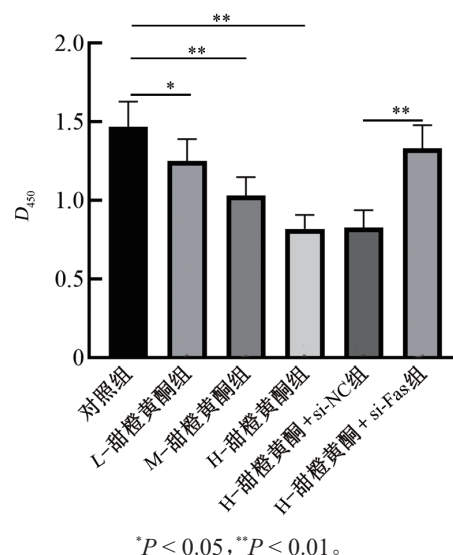
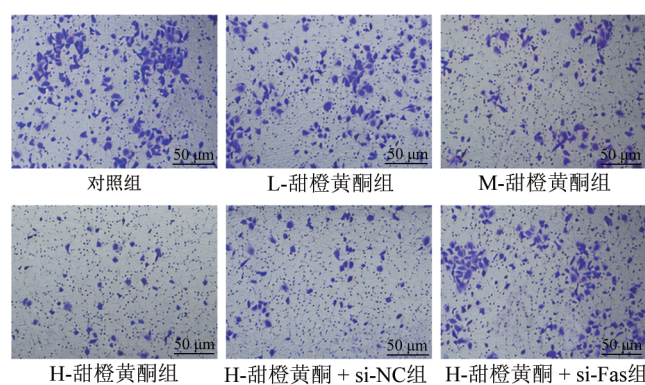
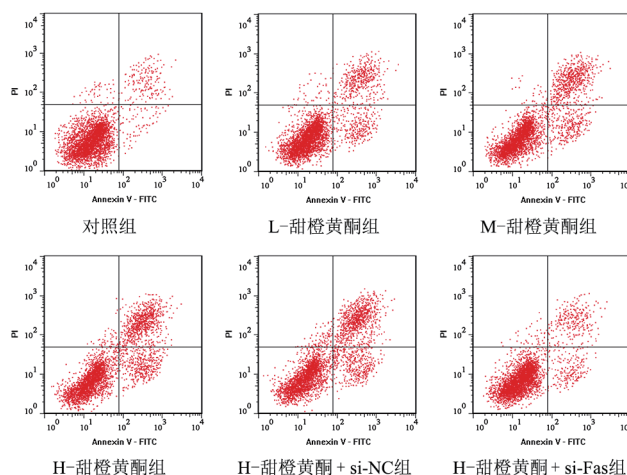
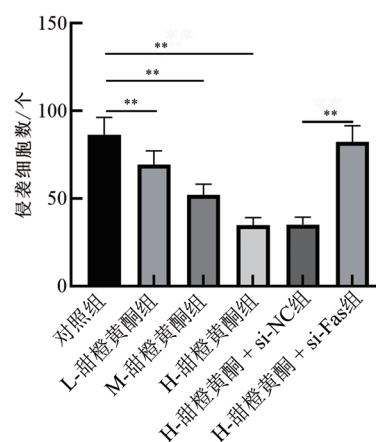


图1 各组ISK细胞D₄₅₀值比较



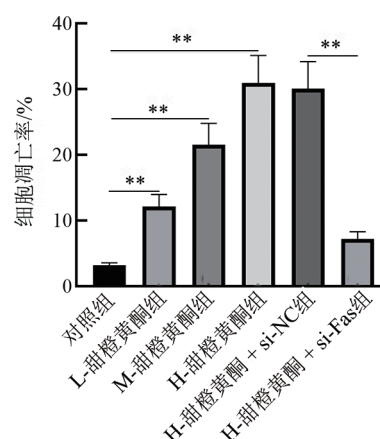
** $P < 0.01$.

图2 Transwell检测细胞侵袭及侵袭细胞数比较



** $P < 0.01$.

图3 流式检测各组ISK细胞凋亡情况



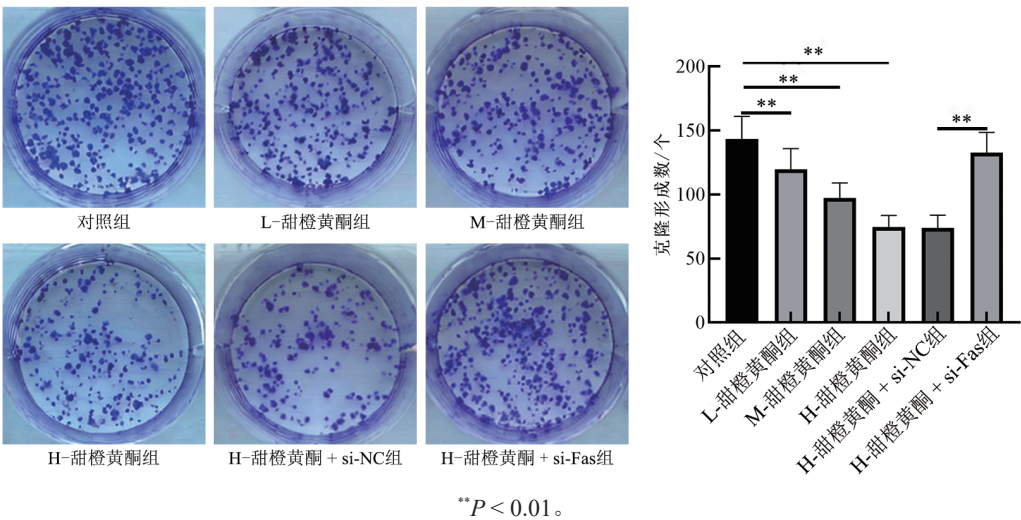


图4 ISK细胞克隆形成测定及克隆形成数比较

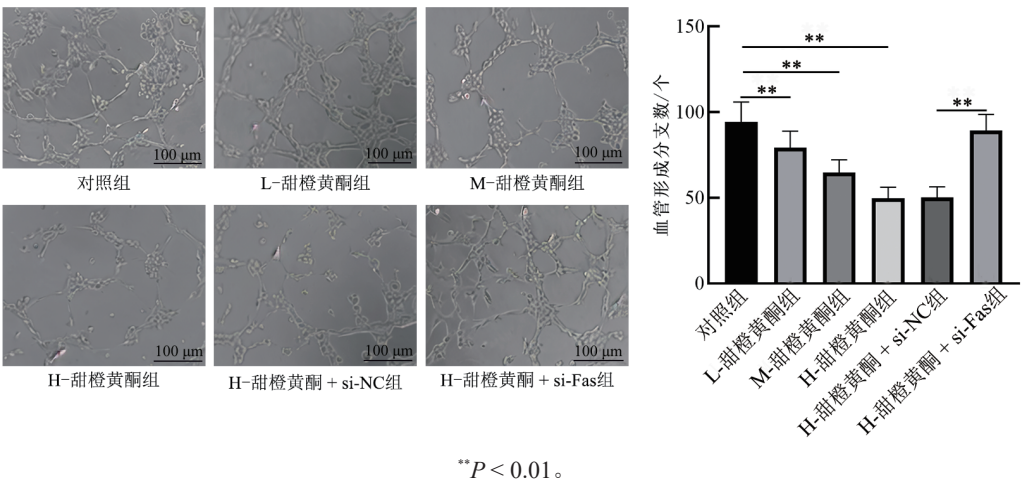


图5 ISK细胞血管形成拟态测定及血管形成拟态分支数比较

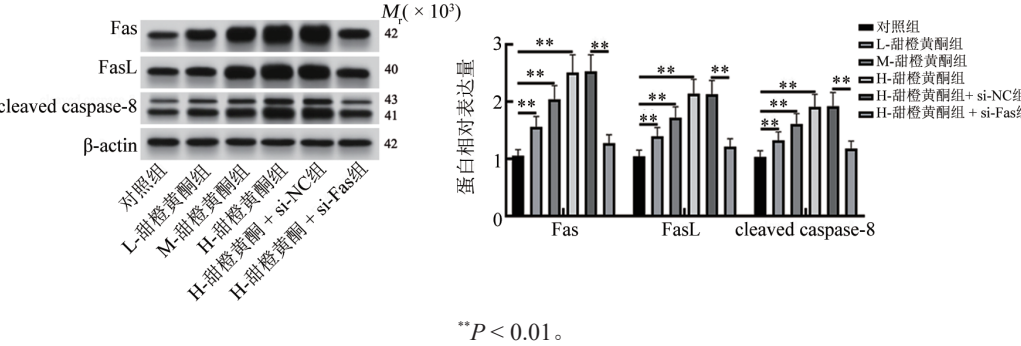


图6 WB法检测ISK细胞中Fas、FasL和cleaved caspase-8蛋白表达情况

3 讨论

多数子宫内膜癌患者可在早期确诊,通过手术或手术联合放化疗等辅助治疗手段即可获得良好疗效^[10];近年来,免疫疗法也为伴有错配修复缺陷的晚期或复发性患者提供了新的治疗选择^[11]。然而,由于该肿瘤具有高度异质性,不同病理类型患者对治疗的反应差异显著,部分患者仍面临复发或转移困境^[12]。因此,亟须

探索更具针对性的个性化治疗方案,以改善这部分患者的临床结局。甜橙黄酮是一种植物来源的多甲氧基化类黄酮,主要存在于肾茶和甜橙、柑橘等水果中,具有抗炎、抗氧化、抗菌等多种药理活性,且在多种肿瘤中表现出显著的抗癌作用^[13]。例如,甜橙黄酮可通过靶向VEGF/VEGFR2/AKT信号通路抑制肝癌血管形成^[14],通过调控miRNA-374c-5p/VEGF-A/VEGFR2/AKT轴抑制肺腺癌血管形成^[15],还可通过AKT/ β -catenin通路抑

制非小细胞肺癌的生长、侵袭、上皮-间质转化和免疫逃逸^[6]。然而,甜橙黄酮在子宫内膜癌中的作用及机制尚不明确。本研究结果显示,甜橙黄酮可抑制子宫内膜癌细胞ISK、RL95-2、AN3-CA和KLE的增殖,并在ISK细胞中呈浓度依赖性地抑制增殖、克隆形成、侵袭及血管形成拟态能力,同时诱导细胞凋亡,提示甜橙黄酮具有治疗子宫内膜癌的潜在价值。

细胞凋亡是程序性细胞死亡的主要形式之一,外源性凋亡通路由Fas/FasL相互作用启动,通过招募衔接分子FADD激活caspase-8,进而触发级联反应^[17]。本研究中,WB法检测结果显示,甜橙黄酮处理后ISK细胞中Fas、FasL及cleaved caspase-8蛋白表达均呈浓度依赖性升高,提示Fas/FasL通路被激活。同时,进一步采用si-Fas干扰质粒敲低Fas表达后,甜橙黄酮诱导的凋亡效应被显著逆转,同时其对增殖、侵袭及血管形成拟态的抑制作用亦被削弱,提示Fas/FasL通路可能参与甜橙黄酮抗子宫内膜癌的作用机制。有研究^[18]表明,Fas信号激活可上调NF- κ B信号通路,而FasL启动子区域存在NF- κ B特异性结合位点,激活后的NF- κ B会进入细胞核并结合到FasL的启动子区域,作为转录激活因子启动并增强FasL的基因转录^[19]。本研究观察到Fas与FasL表达变化趋势一致,与上述机制相符。此外,在肿瘤微环境中,Fas表达下调有助于肿瘤细胞逃避免疫细胞(如T细胞)介导的凋亡,从而促进肿瘤生长;而FasL表达下调则会抑制T细胞凋亡,增强免疫清除能力^[20]。本研究发现甜橙黄酮可上调Fas表达,但其对肿瘤免疫微环境的影响尚不明确,需在体内模型中进一步探究。

综上所述,甜橙黄酮可呈浓度依赖性地抑制ISK细胞的增殖、侵袭及血管形成拟态,并诱导细胞凋亡,其机制可能与激活Fas/FasL通路有关。本研究为子宫内膜癌的治疗提供了一定参考,但未进行动物体内实验验证,且子宫内膜癌的发生发展涉及多条信号通路,甜橙黄酮是否通过其他通路(如VEGF/VEGFR、AKT等)发挥作用,仍需进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Wong F C, Kim C E, Garcia-Alonso L, et al. The human endometrium: atlases, models, and prospects[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2025, 92: 102341. DOI:10.1016/j.gde.2025.102341.
- [2] Terzic M, Aimagambetova G, Kunz J, et al. Molecular basis of endometriosis and endometrial cancer: current knowledge and future perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9274. DOI: 10.3390/ijms22179274.
- [3] 刘腾, 张宁, 何明远, 等. 子宫内膜癌治疗原则及其术后和术后复发放射治疗的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2025, 51(6): 1747-1754. DOI:10.13481/j.1671-587X.20250632.
- [4] Patel D K, Patel K. Therapeutic effectiveness of sinensetin against cancer and other human complications: a review of biological potential and pharmacological activities[J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2022, 22(3): 144-154. DOI:10.2174/1871529x23666221207121955.
- [5] Zhu S Q, Meng L F, Wei P, et al. Sinensetin suppresses breast cancer cell progression via Wnt/ β -catenin pathway inhibition[J]. *Transl Cancer Res*, 2024, 13(1): 348-362. DOI:10.21037/tcr-23-1317.
- [6] Lagunas-rangel F A. Fas (CD95)/FasL (CD178) system during ageing [J]. *Cell Biol Int*, 2023, 47(8): 1295-1313. DOI:10.1002/cbin.12032.
- [7] Haymour L, Jean M, Smulski C, et al. CD95 (Fas) and CD95L (FasL) -mediated non-canonical signaling pathways[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(6): 189004. DOI: 10.1016/j.bbcan.2023.189004.
- [8] Yu H Y, Yang L, Liu Y C, et al. Sulforaphene suppressed cell proliferation and promoted apoptosis of COV362 cells in endometrioid ovarian cancer[J]. *PeerJ*, 2023, 11: e16308. DOI:10.7717/peerj.16308.
- [9] 谢旭, 张欣萍, 郭丽萍, 等. 甜橙黄酮调节YAP/TAZ轴对宫颈癌细胞增殖、凋亡和上皮间质转化的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(15): 2695-2703. DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.2024.15.003.
- [10] Salmon A, Lebeau A, Streel S, et al. Locally advanced and metastatic endometrial cancer: current and emerging therapies[J]. *Cancer Treat Rev*, 2024, 129: 102790. DOI:10.1016/j.ctrv.2024.102790.
- [11] Galant N, Krawczyk P, Monist M, et al. Molecular classification of endometrial cancer and its impact on therapy selection[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 5893. DOI:10.3390/ijms25115893.
- [12] Ren F, Wang L F, Wang Y, et al. Single-cell transcriptome profiles the heterogeneity of tumor cells and microenvironments for different pathological endometrial cancer and identifies specific sensitive drugs [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15: 571. DOI:10.1038/s41419-024-06960-8.
- [13] Kim D J, Ahn S, Xie X M, et al. From orange to oncology: anti-inflammatory and anti-cancer mechanisms of sinensetin[J]. *Cells*, 2026, 15(2): 110. DOI:10.3390/cells15020110.
- [14] Li X, Li Y, Wang Y, et al. Sinensetin suppresses angiogenesis in liver cancer by targeting the VEGF/VEGFR2/AKT signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(5): 360. DOI:10.3892/etm.2022.11287.
- [15] Ji T, Ye L, Xi E P, et al. Sinensetin inhibits angiogenesis in lung adenocarcinoma via the miR-374c-5p/VEGF-A/VEGFR-2/AKT axis [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2024, 82(3): 2413-2425. DOI:10.1007/s12013-024-01352-3.
- [16] Shi Z L, Shen Y M, Liu X, et al. Sinensetin inhibits the movement ability and tumor immune microenvironment of non-small cell lung cancer through the inactivation of AKT/ β -catenin axis[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(11): e70024. DOI:10.1002/jbt.70024.
- [17] Xue Q, Kang R, Klionsky D J, et al. Copper metabolism in cell death and autophagy[J]. *Autophagy*, 2023, 19(8): 2175-2195. DOI: 10.1080/15548627.2023.2200554.
- [18] Magri Z, Jetton D, Muendlein H I, et al. CD14 is a decision-maker between Fas-mediated death and inflammation[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(9): 114685. DOI:10.1016/j.celrep.2024.114685.
- [19] Yan D, Yi W Z, Wu T, et al. Dual-sensitization nanoformulation combining glutamine metabolism inhibition and Fas/FasL activation for enhanced colorectal cancer immunotherapy[J]. *J Control Release*, 2025, 388: 114324. DOI:10.1016/j.jconrel.2025.114324.
- [20] 胡明, 任建业, 陆佳玲, 等. FASLG/FAS在肿瘤发生与发展中的双重作用: 从凋亡调控到免疫逃逸[J]. *现代免疫学*, 2026, 46(2): 237-243.

[收稿日期] 2025-11-30

[修回日期] 2026-01-29

[本文编辑] 陈怡宁