

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.03.006

· 基础研究 ·

## 茯苓酸通过调控 AKT/MDM2/p53 通路影响结直肠癌 HCT116 细胞的恶性生物学行为

张美华<sup>1a</sup>, 赵文睫<sup>1a</sup>, 李康<sup>1a</sup>, 曲巧燕<sup>1a,2</sup>, 郝建波<sup>1b</sup> (1. 青岛大学附属青岛市中心医院 a. 内镜中心; b. 结直肠肛门外科, 山东 青岛 266000; 2. 青岛市立医院 消化内科, 山东 青岛 266000)

**[摘要]** **目的:** 探究茯苓酸(PA)是否通过 AKT/MDM2/p53 通路影响结直肠癌 HCT116 细胞的恶性生物学行为。**方法:** 常规培养 HCT116 细胞, 并将其分为对照组、MK-2206 (AKT 抑制剂) 组、PA 低浓度 (PA-L) 组、PA 高浓度 (PA-H) 组、PA-H+ SC79 (AKT 激活剂) 组。CCK-8 法、细胞克隆形成实验、流式细胞术、Transwell、qPCR 法和 WB 法实验分别检测各组 HCT116 细胞的增殖活力, 克隆形成能力, 细胞凋亡, 迁移、侵袭能力, E-cadherin、N-cadherin 和 vimentin mRNA 表达以及 AKT/MDM2/p53 通路相关蛋白的表达。**结果:** PA 可明显抑制 HCT116 细胞的增殖活力 ( $P<0.05$ )、克隆形成能力 ( $P<0.05$ )、迁移和侵袭能力 ( $P<0.05$ ), 诱导其凋亡 ( $P<0.05$ ), 抑制 N-cadherin、vimentin mRNA 的表达 ( $P<0.05$ ), 促进 E-cadherin mRNA 的表达 ( $P<0.05$ ), 抑制 AKT、MDM2 的磷酸化水平 ( $P<0.05$ ), 促进 p53 蛋白的表达 ( $P<0.05$ ); AKT 抑制剂 MK-2206 可模拟 PA 的作用 (均  $P<0.05$ ), 而其激活剂 SC79 则可逆转 PA 的作用 (均  $P<0.05$ )。**结论:** PA 通过调控 AKT/MDM2/p53 信号通路来抑制 HCT116 细胞的增殖、迁移和侵袭并诱导其凋亡。

**[关键词]** 茯苓酸; 结直肠癌; AKT/MDM2/p53 通路; 增殖; 迁移; 侵袭; 凋亡

**[中图分类号]** R735.3; R730.52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)03-0247-06

## Pachymic acid affects the malignant biological behaviors of colorectal cancer HCT116 cells by modulating the AKT/MDM2/p53 pathway

ZHANG Meihua<sup>1a</sup>, ZHAO Wenjie<sup>1a</sup>, LI Kang<sup>1a</sup>, QU Qiaoyan<sup>1a,2</sup>, HAO Jianbo<sup>1b</sup> (1a. Endoscopy Center; b. Department of Colorectal and Anal Surgery, Qingdao Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China; 2. Digestive Internal Medicine, Qingdao City Hospital, Qingdao 266000, Shandong, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate whether pachymic acid (PA) affects the malignant biological behaviors of colorectal cancer (CRC) HCT116 cells through the AKT/MDM2/p53 pathway. **Methods:** HCT116 cells were routinely cultured and divided into control group, MK-2206 (AKT inhibitor) group, low PA concentration (PA-L) group, high PA concentration (PA-H) group, and PA-H+SC79 (AKT activator) group. CCK-8, Cell clone formation assay, flow cytometry and Transwell assay were used to detect the proliferation viability, clone formation ability, apoptosis, migration and invasion of HCT116 cells in each group. qPCR was used to determine the mRNA expression of E-cadherin, N-cadherin and vimentin, and WB assay was applied to detect the expression of AKT/MDM2/p53 pathway related proteins. **Results:** PA significantly suppressed the proliferation ( $P<0.05$ ), clone formation ability, migration and invasion and induced apoptosis (all  $P<0.05$ ) of HCT116 cells, inhibited the mRNA expression of N-cadherin and vimentin while promoted the mRNA expression of E-cadherin (all  $P<0.05$ ), decreased the phosphorylation levels of AKT and MDM2 (both  $P<0.05$ ), and elevated the protein expression of p53 ( $P<0.05$ ) in HCT116 cells. The AKT inhibitor MK-2206 could mimic the effects of PA (all  $P<0.05$ ), while its activator SC79 could reverse the effects of PA (all  $P<0.05$ ). **Conclusion:** PA inhibits proliferation, migration and invasion and induces apoptosis of HCT116 cells by regulating the AKT/MDM2/p53 signaling pathway.

**[Key words]** pachymic acid (PA); colorectal cancer; AKT/MDM2/p53 pathway; proliferation; migration; invasion; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(3): 247-252. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.03.006]

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 高达 90% 的 CRC 患者相关死亡原因是由癌细胞侵袭和转移引起<sup>[1]</sup>。尽管直肠系膜切除术和辅助治疗等治疗方案有所改善, 但根治性手术和化疗会导致免疫功能下降和耐药等严重

不良反应, CRC 患者存活率依然很低<sup>[2]</sup>。因此, 需要

**[基金项目]** 青岛市医药卫生科研指导项目 (No. 2022-WJZD063)

**[作者简介]** 张美华 (1979—), 女, 硕士, 主要从事消化系统疾病的基础与临床研究。E-mail: tdnqxhox@163.com

**[通信作者]** 郝建波, E-mail: qingdaohaojb@163.com

深入研究CRC发生发展的机制有助于开发新的有效治疗策略。丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, AKT)通路异常激活能够促进多种癌细胞的增殖<sup>[3]</sup>。鼠双微体基因2(murine double minute 2, MDM2)是AKT的下游分子,与多种肿瘤的发生发展有关,也是肿瘤抑制因子p53的泛素连接酶,被AKT磷酸化后进入细胞核与p53形成复合物,抑制p53活性<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5-6]</sup>证明,AKT/MDM2/p53通路的失活能抑制卵巢癌和CRC等的发生发展,是肿瘤治疗的潜在靶点。研究<sup>[7]</sup>发现,中药抗癌活性药效强、利用率高、不良反应少而受到广泛关注,如酚类、三萜类、黄酮类、生物碱类等中药提取物具有良好的抗肿瘤作用。茯苓酸(pachymic acid, PA)是一种存在于茯苓、灵芝等中草药中的三萜类化合物,具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、降血糖和镇静等多种药理作用<sup>[8]</sup>。最新研究<sup>[9]</sup>发现,PA可通过AKT通路抑制肠上皮细胞凋亡来保护肠黏膜屏障,从而缓解小鼠结肠炎。此外,PA还可以诱导肝癌细胞凋亡,抑制乳腺癌细胞的生长和转移<sup>[7,10]</sup>。但关于PA对AKT下游信号通路及对CRC的作用研究尚不明确。本研究主要探究PA通过AKT/MDM2/p53信号通路对CRC细胞的恶性生物学行为的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞和主要试剂

人CRC HCT116细胞购自美国ATCC公司,PA(纯度:HPLC≥98%,用二甲基亚砜(DMSO)配成1 mmol/L的母液)购自维克奇生物科技有限公司,AKT抑制剂(MK-2206,货号:HY-108232)、AKT激活剂(SC79,货号:HY-18749)均购自美国Med Chem Express公司,CCK-8细胞增殖与毒性检测试剂盒(货号:AC11L053)购自上海和元李记生物技术有限公司,0.1%结晶紫染色液(货号:YT8810)购自北京伊塔生物科技有限公司,Annexin V-FITC/PI荧光双染细胞凋亡检测试剂盒(货号:P-CA-201)购自武汉普诺赛生命科技有限公司,Transwell 24孔板(货号:3470)购自上海冠峰生物医药科技有限公司,一步法荧光定量试剂盒(货号:Q221-01)购自南京诺唯赞生物科技有限公司,兔抗AKT、p-AKT、MDM2、p-MDM2、GAPDH多抗及p53兔单抗(货号:ab8805、ab38449、ab226939、ab131355、ab9485、ab32389)均购自英国abcam公司,辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG(货号:33101ES60)购自上海翌圣生物科技股份有限公司。

### 1.2 细胞培养、处理与分组

将HCT116细胞接种于含10%胎牛血清和1%

青-链霉素的DEME培养基中,置于37℃、5% CO<sub>2</sub>培养箱中培养,当细胞汇合度达80%~90%时进行传代,将传至第3代且状态较好的细胞用于后续实验。

将HCT116细胞分为对照组、AKT抑制剂(MK-2206)组、PA低浓度(PA-L)组、PA高浓度(PA-H)组、PA-H+AKT激活剂(SC79)组,对照组细胞用DEME培养基培养(含0.1% DMSO),AKT抑制剂组细胞培养液中含10 μmol/L的MK-2206<sup>[11]</sup>,PA低、高浓度组细胞培养液中分别含10、20 μmol/L的PA,PA-H+AKT激活剂组细胞培养液中含有20 μmol/L的PA和10 μmol/L的SC79<sup>[12]</sup>。

### 1.3 CCK-8法检测各组HCT116细胞的增殖能力

将HCT116细胞( $2 \times 10^3$ 个细胞/孔)接种于96孔板中进行培养,24 h后分别加入浓度为0、2.5、5、10、20、40、60 μmol/L的PA处理细胞或按照方法1.2分组处理,培养48 h后在每孔中加入10 μL的CCK-8溶液,进行培养2 h,每个浓度有6个复孔。最后使用酶标仪在460 nm处检测每孔的光密度(D)值,并计算细胞存活率及半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>),细胞存活率=(实验组D值-空白组D值)/(对照组D值-空白组D值)×100%。

### 1.4 细胞克隆形成实验检测HCT116细胞克隆形成情况

将HCT116细胞(500个/孔)接种至6孔板中,按照方法1.2分组处理培养14 d,2~3 d更换新鲜培养液。14 d后弃培养基,将细胞克隆集落用4%多聚甲醛固定,再加入0.1%的结晶紫溶液染色30 min。PBS洗涤后,通过显微镜观察细胞集落形成情况进行拍照、计数。

### 1.5 流式细胞术检测各组HCT116细胞的凋亡

将HCT116细胞接种至6孔板中按照方法1.2分组处理培养,当细胞汇合度达80%~90%时,收集细胞,用冷PBS洗涤2次,并重悬于400 μL结合缓冲液中,加入5 μL Annexin V和5 μL PI,混匀后在37℃下避光处理30 min,使用流式细胞仪检测细胞凋亡情况并计算细胞凋亡率。

### 1.6 Transwell小室实验检测各组HCT116细胞的迁移和侵袭情况

迁移实验:将按照方法1.2分组处理,培养48 h后将HCT116细胞接种至Transwell小室的上室中( $2 \times 10^4$ 个/孔),加入200 μL无血清培养基,下室加入750 μL含有10%胎牛血清培养基。侵袭实验的上室中含有基质胶,其余步骤同迁移实验。在37℃下培养24 h后将迁移和侵袭至膜外的细胞用4%多聚甲醛固定并用1%结晶紫染色,使用显微镜对迁移和侵袭的细胞进行拍照、计数。

1.7 qPCR法检测各组 HCT116 细胞中 E-cadherin、N-cadherin 和 vimentin mRNA 的表达

收集按照方法 1.2 分组处理的 HCT116 细胞, 利用 TRIzol 法提取其总 RNA, 用一步法荧光定量试剂盒进行 qPCR 反应, 反应体系: 2×SYBR Green Mix 10 μL, Enzyme 1 μL, 上下游引物各 0.5 μL, RNA 1 μL,

加双蒸水至总体积 20 μL。PCR 反应参数: 95 °C 30 s; 95 °C 10 s、60 °C 30 s, 共 40 个循环。以 GAPDH 为内参, 用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 算法进行计算细胞中 E-cadherin、N-cadherin 和 vimentin mRNA 的相对表达量。引物序列见表 1。

表1 qPCR引物序列

| 基因名称       | 正向引物(5'~3')           | 反向引物(5'~3')             |
|------------|-----------------------|-------------------------|
| E-cadherin | GGCGCCACCTGGAGAGA     | TGTCGACCGGTGCAATCTT     |
| N-cadherin | TCAGGCGTCTGTAGAGGCTT  | ATGCACATCCTTCGATAAGACTG |
| vimentin   | AGTCCACTGAGTACCGGAGAC | CATTTTCACGCATCTGGCGTTC  |
| GAPDH      | AAGGTCATCCCAGAGCTGAA  | CTGCTTCACCACCTTCTTGA    |

1.8 WB法检测各组 HCT116 细胞中 AKT/MDM2/p53 通路相关蛋白的表达

收集按方法 1.2 处理的 HCT116 细胞, 提取其总蛋白, 然后将煮沸变性后的蛋白样品行 SDS-PAGE 分离, 并转移到 PVDF 转移膜中。在室温下用 5% 脱脂奶粉封闭膜 1 h, 一抗稀释液 (AKT、p-AKT、MDM2、p-MDM2 稀释倍数均为 1:500, p53 稀释倍数 1:1 000, GAPDH 稀释倍数 1:2 500) 4 °C 处理过夜, 然后与辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 二抗 (1:500) 室温下处理 1 h, 最后用 ECL 试剂显示目标条带。以 GAPDH 为内参蛋白, 通过凝胶成像和 Image J 软件分析目的蛋白的相对表达量。

1.9 统计学处理

所有实验均独立重复 3 次。实验数据均采用 Graphpad prism8.0 软件统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两多重比较采用 Tukey's 检验。以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PA、MK-2206 明显抑制 HCT116 细胞的存活率和细胞克隆形成且可被 SC79 逆转

CCK-8 法检测结果 (图 1A) 显示, 与对照组比较, 2.5、5、10、20、40、60 μmol/L PA 处理组 HCT116 的细胞增殖活力均明显降低 (均  $P < 0.05$ )。PA 处理 HCT116 细胞 48 h 后的 IC<sub>50</sub> 为 22.96 μmol/L。因此, 本实验选择浓度为 10、20 μmol/L 分别作为后续实验中 PA 低、高浓度组。与对照组比较, MK-2206 组和 PA-L、PA-H 组 HCT116 细胞的增殖活力 (图 1B, 均  $P < 0.05$ ) 和细胞克隆形成数均明显降低 [(86.32±4.71)、(145.27±7.52)、(88.65±4.83) vs (213.56±8.34), 均  $P < 0.05$ ], 且 PA-H 组与 MK-2206 组无显著差

异 [(86.32±4.71) vs (88.65±4.83),  $P > 0.05$ ]; 与 PA-H 组相比, PA-H+SC79 组细胞存活率和细胞克隆形成数均显著升高 [(187.48±7.96) vs (88.65±4.83),  $P < 0.05$ ]。

2.2 PA、MK-2206 可明显诱导 HCT116 细胞凋亡且可被 SC79 逆转

流式细胞术检测结果 (图 2) 显示, 与对照组相比, MK-2206 组和 PA-L、PA-H 组 HCT116 细胞的凋亡率均明显升高 [(53.74±2.53)%、(24.83±1.46)%、(51.97±2.61)% vs (3.56±0.42)%, 均  $P < 0.05$ ], 且 PA-H 组与 MK-2206 组无显著差异 [(53.74±2.53)% vs (51.97±2.61)%,  $P > 0.05$ ]; 与 PA-H 组相比, PA-H+SC79 组 HCT116 细胞的凋亡率明显降低 [(11.69±1.20)% vs (51.97±2.61)%,  $P < 0.05$ ]。

2.3 PA、MK-2206 明显抑制 HCT116 细胞的迁移和侵袭能力且可被 SC79 逆转

Transwell 小室实验检测结果 (图 3) 显示, 与对照组相比, MK-2206 组和 PA-L、PA-H 组 HCT116 细胞的迁移和侵袭数均显著减少 ( $P < 0.05$ ), 且 PA-H 组与 MK-2206 组无显著差异 ( $P > 0.05$ ); 与 PA-H 组相比, PA-H+SC79 组 HCT116 细胞的迁移和侵袭数均显著增加 ( $P < 0.05$ )。

2.4 PA、MK-2206 可明显抑制 HCT116 细胞中 N-cadherin 和 vimentin、提升 E-cadherin 的表达且可被 SC79 逆转

qPCR 法检测结果 (图 4) 显示, 与对照组相比, MK-2206 组和 PA-L、PA-H 组 HCT116 细胞中 E-cadherin mRNA 水平均显著升高 (均  $P < 0.05$ ), N-cadherin 和 vimentin mRNA 水平均显著降低 (均  $P < 0.05$ ), 且 PA-H 组与 MK-2206 组无显著差异 ( $P > 0.05$ ); 与 PA-H 组相比, PA-H+SC79 组细胞中 E-cadherin mRNA 水平降低 ( $P < 0.05$ ), N-cadherin 和 vimentin mRNA 水平均显著升高 (均  $P < 0.05$ )。

## 2.5 PA可明显抑制AKT、MDM2的磷酸化并提升p53蛋白的表达水平

WB法检测结果(图5)显示,与对照组相比,MK-2206组和PA-L、PA-H组HCT116细胞中p-AKT/AKT、p-MDM2/MDM2比值显著降低(均 $P<0.05$ ),

p53蛋白表达显著升高( $P<0.05$ ),且PA-H组与MK-2206组无显著差异( $P>0.05$ );与PA-H组相比,PA-H+SC79组细胞p-AKT/AKT、p-MDM2/MDM2均显著升高(均 $P<0.05$ ),p53蛋白表达降低( $P<0.05$ )。

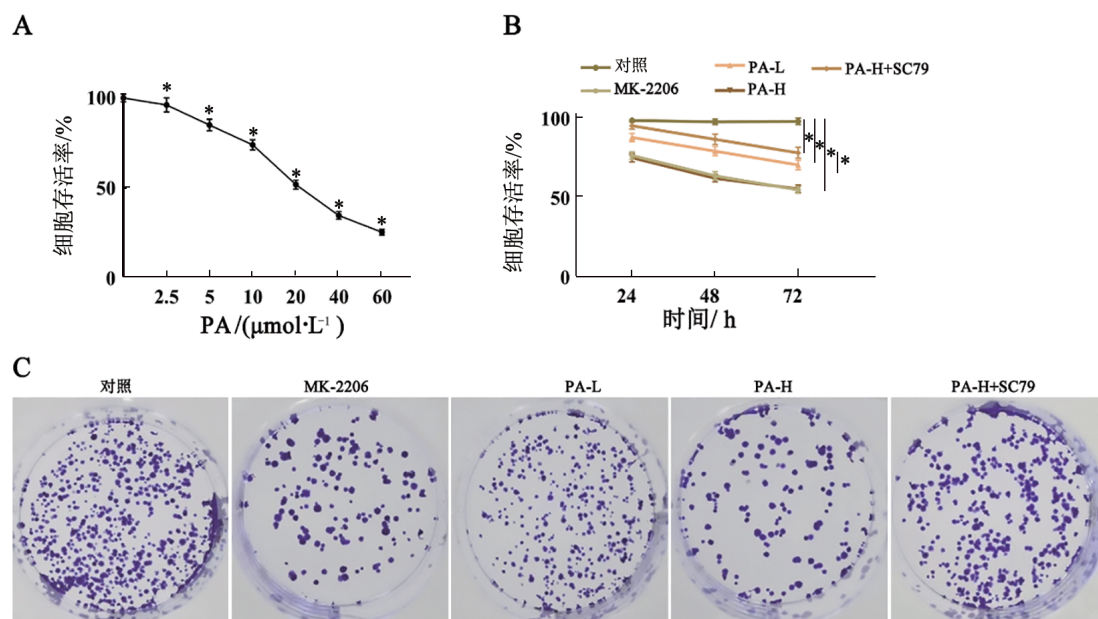


图1 PA以及AKT抑制剂和激活剂对HCT116细胞活力和克隆形成的影响

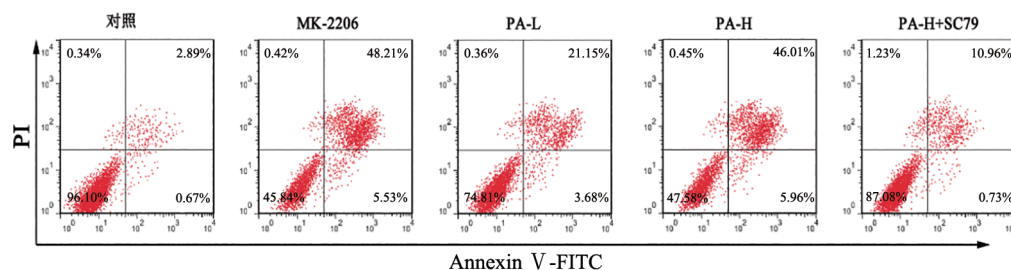
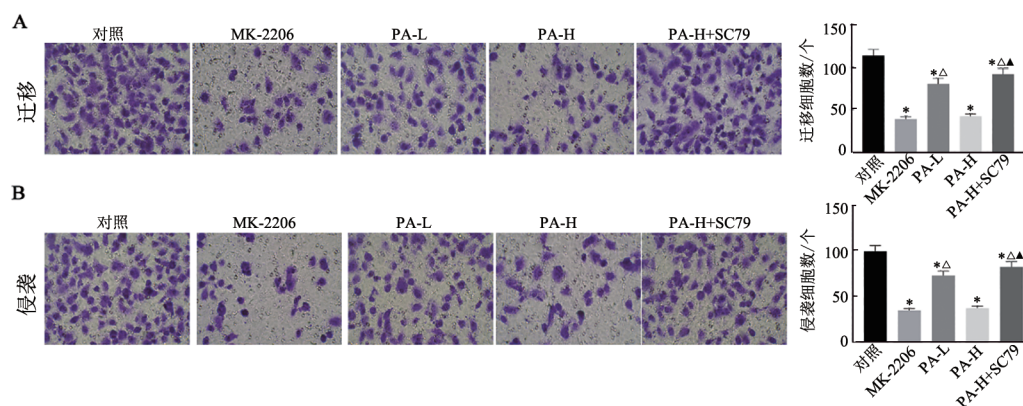
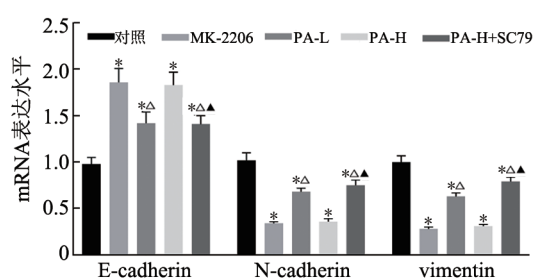


图2 流式细胞术检测各组HCT116细胞的凋亡情况



与对照组相比,\* $P<0.05$ ;与MK-2206组相比,<sup>△</sup> $P<0.05$ ;与PA-H组相比,<sup>▲</sup> $P<0.05$ 。

图3 Transwell小室实验检测各组HCT116细胞迁移(A)和侵袭(B)(结晶紫染色,×200)



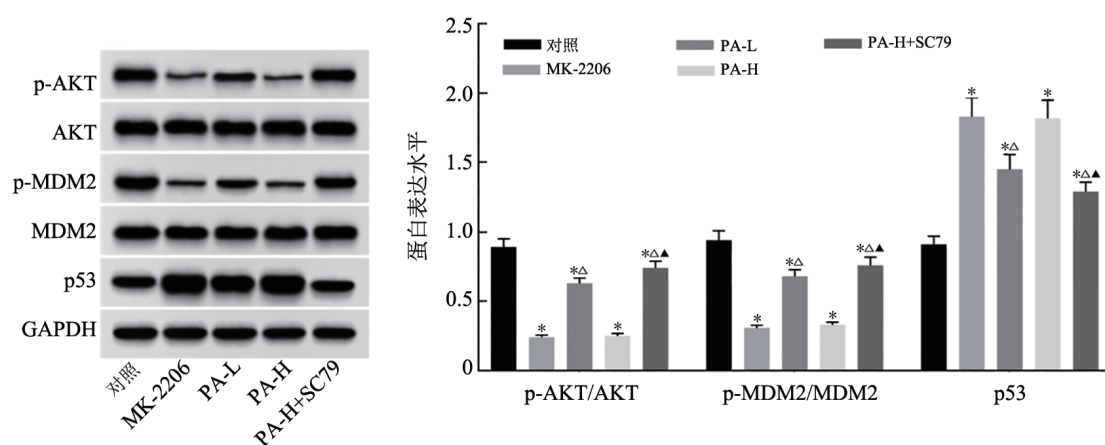
与对照组相比, \* $P < 0.05$ ; 与 MK-2206 组相比,  $\Delta P < 0.05$ ; 与 PA-H 组相比,  $\Delta P < 0.05$ 。

图4 各组 HCT116 细胞中 E-cadherin、N-cadherin 和 vimentin mRNA 水平

### 3 讨论

CRC 作为全球最常见的癌症之一,其发病率和病死率一直居高不下。目前手术、放疗、化疗或组合的传统治疗方法可以适度改善 CRC 患者的预后,但

许多 CRC 患者仍然存在肿瘤复发和转移的高风险<sup>[13-14]</sup>。因此,迫切需要新的和有效的治疗策略。近年来,天然药物因其显著的疗效和高安全性而被广泛用于预防和治疗各种疾病<sup>[15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>显示,PA 可以抑制肺癌细胞生长并诱导细胞凋亡。但在 CRC 中的作用尚不明确。因此,本研究主要探讨 PA 对 CRC 细胞生物学特性的影响,结果显示,PA 可明显抑制 HCT116 细胞的增殖、迁移和侵袭能力,并诱导其凋亡。研究<sup>[13]</sup>表明,CRC 转移扩散和侵袭性可能与上皮间充质转化(EMT)的激活有关,这一过程在驱动癌细胞侵袭和转移中起着至关重要的作用。同时在该过程中,癌细胞中上皮细胞标志物 E-cadherin 的功能丧失,间充质标志蛋白 N-cadherin 和 vimentin 的表达水平上调<sup>[17]</sup>。本研究结果发现,PA 可促进 HCT116 细胞中 E-cadherin mRNA 的表达,抑制 N-cadherin 和 vimentin mRNA 的表达,实验结果说明,PA 可阻止 HCT116 的 EMT 进程,进而阻止其转移和侵袭。



与对照组相比, \* $P < 0.05$ ; 与 MK-2206 组相比,  $\Delta P < 0.05$ ; 与 PA-H 组相比,  $\Delta P < 0.05$ 。

图5 各组 HCT116 细胞中 AKT/MDM2/p53 通路相关蛋白的表达

目前已有研究<sup>[18]</sup>发现,磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/AKT 通路是乳腺癌、肺癌、卵巢癌和肝细胞癌等多种癌症中重要信号通路。MDM2 作为 AKT 的下游靶点,是 p53 的主要调节因子,其过度表达可能会通过激活其他癌基因而诱发肿瘤发生。例如 MDM2 通过促进 E-cadherin 的泛素化/降解,导致癌细胞的侵袭能力增加<sup>[19-20]</sup>。磷酸化形式的 AKT 能够负调节 p53,在该过程中 AKT 被磷酸化后诱导 MDM2 磷酸化,并触发 MDM2 从细胞质转移至细胞核,进而降解 p53 蛋白并抑制 p53 功能<sup>[21]</sup>。已有研究<sup>[22]</sup>证明,抑制 AKT/MDM2/p53 信号通路能够抑制 CRC 细胞的增殖、迁移和侵袭。因此,本研究探讨该通路在 PA 抑制 CRC 发展过程中的作用,结果显示,AKT 抑制剂 MK-2206 及 PA 处理组的

细胞中 p-AKT/AKT 和 p-MDM2/MDM2 比值均低于对照组, p53 蛋白表达均高于对照组,说明 PA 能够抑制 AKT 和 MDM2 的磷酸化活性,促进 p53 的表达,其作用与 AKT 抑制剂一致。为了进一步说明 AKT/MDM2/p53 信号通路的调控作用,本研究在 PA 处理的基础上加入 AKT 激活剂 SC79,结果显示,SC79 可逆转 PA 对 CRC 细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的作用,并逆转 PA 对 AKT/MDM2 通路的抑制作用。因此,推测 PA 抑制 CRC 细胞增殖、迁移和侵袭,促进细胞凋亡的作用机制可能是通过抑制 AKT/MDM2/p53 信号通路的活性。

综上所述,PA 通过抑制 AKT/MDM2/p53 信号通路,进而抑制 CRC 细胞增殖、迁移和侵袭,促进细胞凋亡,从而阻止 CRC 的恶性进展。本研究为 CRC 的

辅助治疗提供了新的实验依据。但本研究仅在体外探讨了PA对CRC细胞的作用,该药物在动物模型中的作用及在临床的应用还有待进一步研究。

## [参 考 文 献]

- [1] TANG Q, CHEN J H, DI Z Y, *et al.* TM4SF1 promotes EMT and cancer stemness *via* the Wnt/ $\beta$ -catenin/SOX2 pathway in colorectal cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 232[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153498/>. DOI: 10.1186/s13046-020-01690-z.
- [2] WEI R R, ZHAO Y Q, WANG J, *et al.* Tagitinin C induces ferroptosis through PERK-Nrf2-HO-1 signaling pathway in colorectal cancer cells[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(11): 2703-2717. DOI: 10.7150/ijbs.59404.
- [3] HAN H T, CHEN N, HUANG X G, *et al.* Phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  inactivation prevents vitreous-induced activation of AKT/MDM2/p53 and migration of retinal pigment epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(42): 15408-15417. DOI: 10.1074/jbc.RA119.010130.
- [4] TU Y Y, CHEN L F, REN N, *et al.* Standardized saponin extract from baiye No.1 tea (*Camellia sinensis*) flowers induced S phase cell cycle arrest and apoptosis *via* AKT-MDM2-p53 signaling pathway in ovarian cancer cells[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(15): 3515[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32752095/>. DOI: 10.3390/molecules25153515.
- [5] ZHAO Y, CAI J, SHI K H, *et al.* Germacrone induces lung cancer cell apoptosis and cell cycle arrest *via* the Akt/MDM2/p53 signaling pathway[J/OL]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 452[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33880579/>. DOI: 10.3892/mmr.2021.12091.
- [6] HUANG H, PARK S, ZHANG H B, *et al.* Targeting AKT with costunolide suppresses the growth of colorectal cancer cells and induces apoptosis *in vitro* and *in vivo*[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 114[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33785035/>. DOI: 10.1186/s13046-021-01895-w.
- [7] JIANG F, ZHU T M, YANG C F, *et al.* Pachymic acid inhibits growth and metastatic potential in liver cancer HepG2 and Huh7 cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2023, 46(1): 35-41. DOI: 10.1248/bpb.b22-00440.
- [8] JIANG G P, LIAO Y J, HUANG L L, *et al.* Effects and molecular mechanism of pachymic acid on ferroptosis in renal ischemia reperfusion injury[J/OL]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 63[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33215224/>. DOI: 10.3892/mmr.2020.11704.
- [9] 邵荣璐, 杨子, 张文静, 等. 茯苓酸缓解小鼠克罗恩病: 基于抑制PII3K/AKT信号通路拮抗肠上皮细胞凋亡[J]. *南方医科大学学报*, 2023, 43(6): 935-942. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2023.06.08.
- [10] JIANG Y, FAN L P. Evaluation of anticancer activities of *Poria cocos* ethanol extract in breast cancer: *in vivo* and *in vitro*, identification and mechanism[J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 257: 112851[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283190/>. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112851.
- [11] QI C L, HUANG M L, ZOU Y, *et al.* The IRF2/CENP-N/AKT signaling axis promotes proliferation, cell cycling and apoptosis resistance in nasopharyngeal carcinoma cells by increasing aerobic glycolysis[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 390[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34893086/>. DOI: 10.1186/s13046-021-02191-3.
- [12] 朱冬菊, 朴炳奎, 秦腾腾, 等. 基于PI3K/Akt信号通路探讨固本解毒方含药血清对肺癌A549细胞EMT的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(22): 93-99. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20221329.
- [13] BORZACCHIELLO L, VEGLIA TRANCHESE R, GRILLO R, *et al.* S-adenosylmethionine inhibits colorectal cancer cell migration through mirna-mediated targeting of Notch signaling pathway[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7673[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35887021/>. DOI: 10.3390/ijms23147673.
- [14] ZHANG P, LI R D, XIAO H, *et al.* BRD4 inhibitor AZD5153 suppresses the proliferation of colorectal cancer cells and sensitizes the anticancer effect of PARP inhibitor[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(9): 1942-1954. DOI: 10.7150/ijbs.34162.
- [15] ZHANG Q, LIU J, DUAN H, *et al.* Activation of Nrf2/HO-1 signaling: an important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis *via* the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress[J]. *J Adv Res*, 2021, 34: 43-63. DOI: 10.1016/j.jare.2021.06.023.
- [16] ZHANG J, LIU L, LI H, *et al.* Pharmacokinetic study on the interaction between pachymic acid and bavachin and its potential mechanism[J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1256-1259. DOI: 10.1080/13880209.2021.1942924.
- [17] 车运诚, 张昱, 陈梅, 等. 多聚嘧啶区结合蛋白1通过上皮间质转化途径促进结直肠癌的转移与侵袭[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(7): 661-666. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.07.011.
- [18] LIU R, CHEN Y W, LIU G Z, *et al.* PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 797[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32973135/>. DOI: 10.1038/s41419-020-02998-6.
- [19] LIU L L, YAN J D, CAO Y, *et al.* Proliferation, migration and invasion of triple negative breast cancer cells are suppressed by berbamine *via* the PI3K/Akt/MDM2/p53 and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways[J/OL]. *Oncol Lett*, 2021, 21(1): 70[2023-12-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33365081/>. DOI: 10.3892/ol.2020.12331.
- [20] WANG W, WU J Y, FEI X C, *et al.* CHD1L promotes cell cycle progression and cell motility by up-regulating MDM2 in breast cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(3): 1581-1592.
- [21] HE S L, WANG W P, YANG Y S, *et al.* FAM3B promotes progression of oesophageal carcinoma *via* regulating the AKT-MDM2-p53 signalling axis and the epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2): 1375-1385. DOI: 10.1111/jcmm.14040.
- [22] WEI C M, DU J J, SHEN Y F, *et al.* Anticancer effect of involucrasin A on colorectal cancer cells by modulating the Akt/MDM2/p53 pathway[J]. *Oncol Lett*, 2023, 25(6): 218. DOI: 10.3892/ol.2023.13804.

[收稿日期] 2023-10-14

[修回日期] 2024-01-25

[本文编辑] 向正华