

蓝萆乙素通过 Akt/BAD 通路对宫颈癌裸鼠移植瘤生长的影响

张玉洲¹, 李晓敏¹, 孙少霖²

1. 开封市妇产医院 妇产科, 河南 开封 475000

2. 开封市妇产医院 病理科, 河南 开封 475000

摘要: **目的** 探究蓝萆乙素通过蛋白激酶 B (Akt) /B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 相关死亡启动因子 (BAD) 通路对宫颈癌裸鼠移植瘤生长的影响和机制。**方法** 将 48 只 SPF 级雌性 Balb/c-nu 裸鼠随机分为模型、蓝萆乙素 (56、112 mg/kg) 和蓝萆乙素+SC79 (112 mg/kg+10 mg/kg) 组, 每组 12 只。将 HeLa 细胞种植在裸鼠右大腿根部背侧皮下, 建立皮下移植瘤模型, 观察肿瘤体积、质量和一般情况的变化。苏木精-伊红 (HE) 染色观察肿瘤组织的组织学变化。TUNEL 实验检测肿瘤组织细胞凋亡情况。Western blotting 法检测移植瘤组织中 p-Akt、Akt、p-BAD、BAD、磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (PTEN) 蛋白表达水平。**结果** 与模型组相比, 蓝萆乙素组第 22、25、28 天裸鼠肿瘤体积、肿瘤质量、肿瘤组织 Akt、BAD 磷酸化水平显著降低 ($P<0.05$), 肿瘤细胞凋亡率、肿瘤组织 PTEN 蛋白水平显著升高 ($P<0.05$); SC79 可减弱蓝萆乙素对宫颈癌裸鼠移植瘤生长的抑制作用。**结论** 蓝萆乙素对宫颈癌裸鼠移植瘤生长起到抑制作用, 其作用机制与抑制 Akt/BAD 信号通路有关。

关键词: 蓝萆乙素; 宫颈癌; 移植瘤; 蛋白激酶 B; B 细胞淋巴瘤-2; 磷酸酯酶与张力蛋白同源物

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)06-1384-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.003

Effect of glaucocalyxin B on the growth of cervical cancer transplanted tumor in nude mice through Akt/BAD pathway

ZHANG Yuzhou¹, LI Xiaomin¹, SUN Shaolin²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Kaifeng Maternity Hospital, Kaifeng 475000, China

2. Department of Pathology, Kaifeng Maternity Hospital, Kaifeng 475000, China

Abstract: Objective To investigate the impact and mechanism of glaucocalyxin B on the growth of cervical cancer transplanted tumor in nude mice through the Akt/Bcl-2 associated BAD pathway. **Methods** 48 SPF grade female Balb/c nu nude mice were randomly grouped into model group, glaucocalyxin B (56, 112 mg/kg), and glaucocalyxin B + SC79 (112 mg/kg + 10 mg/kg) group, with 12 mice in each group. HeLa cells were implanted subcutaneously at the dorsal side of the right thigh root in nude mice to establish a subcutaneous transplanted tumor model, and the changes in tumor volume, weight, and general situation were observed. HE staining was applied to observe the pathological changes of tumor tissue. TUNEL assay was applied to detect the apoptosis of tumor histiocyte. Western blotting method was applied to detect the expression levels of p-Akt, Akt, p-BAD, BAD, and PTEN proteins in transplanted tumor tissue. **Results** Compared with the model group, the tumor volume at 22, 25, and 28 day, tumor weight, Akt, and BAD phosphorylation levels in tumor tissue of the glaucocalyxin B group were obviously decreased ($P < 0.05$), the apoptosis rate of tumor cells and the expression of PTEN protein in tumor tissue were obviously increased ($P < 0.05$). SC79 could weaken the inhibitory effect of glaucocalyxin B on the growth of cervical cancer transplanted tumor in nude mice. **Conclusion** Glaucocalyxin B inhibited the growth of transplanted tumors in nude mice with cervical cancer, and its mechanism of action was related to the inhibition of the Akt/BAD signaling pathway.

Key words: glaucocalyxin B; cervical cancer; transplanted tumor; Akt; Bcl-2; PTEN

收稿日期: 2024-01-18

基金项目: 开封市科技发展计划项目 (2103067)

作者简介: 张玉洲, 副主任医师, 硕士, 研究方向为妇产科、医学遗传。E-mail: tqc25u@163.com

宫颈癌是威胁女性生命健康的恶性肿瘤之一,近年来其发病率及死亡率增加^[1]。在临床治疗中存在不愿或不便手术和要求化疗的宫颈癌患者,同时,手术和放化疗可能对患者身体造成不可逆的损害和不良反应,因此,探寻治疗宫颈癌安全有效的天然药物和有效治疗方案的提出刻不容缓。蓝萼乙素是蓝萼香茶菜中分离出的二萜类活性化合物,研究发现其对多种癌细胞株表现出较强的细胞增殖抑制活性^[2]。据报道,蓝萼乙素可在体内外水平上对宫颈癌细胞的生长起到抑制作用,且其作用机制与上调磷酸酯酶与张力蛋白同源物(PTEN)表达有关^[3]。研究发现,PTEN可以抑制肿瘤生长、迁移和侵袭,诱导肿瘤细胞的凋亡^[4]。蛋白激酶B(Akt)是一种丝氨酸苏氨酸激酶,在人类多种肿瘤组织中常被过度激活,可以通过诱导B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关死亡启动因子(BAD)磷酸化阻止癌细胞凋亡,且PTEN负调控Akt/BAD信号通路^[5]。然而,蓝萼乙素的抗宫颈癌活性是否与Akt/BAD信号通路有关尚未可知。本研究通过建立裸鼠HeLa细胞皮下移植瘤模型,探究蓝萼乙素对宫颈癌裸鼠移植瘤生长的影响和机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级Balb/c-nu裸鼠,雌性,4~6周龄,体重18~20g,购自河南斯克贝斯生物科技股份有限公司。将小鼠饲养在温度22~25℃、相对湿度40%~60%的SPF级实验室中,饲养期间饲料、垫料、饮水和笼具均需经过消毒,每周更换3次,小鼠自由获取食物和水。适应性饲养1周后用于实验。实验经郑州伊美诺生物技术有限公司动物委员会批准(YMN202306264)。

1.2 细胞与主要试剂

宫颈癌HeLa细胞购自中国科学院上海细胞库。蓝萼乙素(质量分数>98%,货号80508-81-2)购自上海士锋生物科技有限公司;DMEM培养基(货号SH30022.02)、胰蛋白酶(货号SH30042.02)购自美国Hyclone公司;胎牛血清(货号C0232)购自美国Gibco公司;TUNEL染色试剂盒(货号B0068)购自北京兰博利德公司;苏木精-伊红(HE)染色试剂盒(货号G1120)购自北京索莱宝科技有限公司;RIPA裂解液(货号20-188)、BCA蛋白定量试剂盒(货号71285)购自美国EMD Millipore公司;兔源p-Akt、Akt、p-BAD、BAD、PTEN、GAPDH

蛋白一抗和相应山羊抗兔IgG二抗(货号ab38449、ab179463、ab129192、ab32445、ab170941、ab9485、ab150077)购自Abcam公司;Akt激活剂(SC79,货号SF2730)、ECL化学发光剂(货号P0018S)购自上海碧云天科技有限公司。

1.3 细胞培养

将HeLa细胞接种于含10%胎牛血清的DMEM培养基中,在温度37℃、含有5%CO₂的细胞培养箱中进行培养,每2~3天更换1次新鲜培养基。待细胞密度达80%~90%进行传代,传代3次以上取生长状态良好的对数生长期细胞用于后续实验。

1.4 裸鼠宫颈癌模型的建立

收集对数生长期的HeLa细胞,并进行计数,细胞数为 5×10^7 个/mL。取细胞悬液0.2mL,提起裸鼠部分皮肤,将细胞悬液注射于裸鼠右大腿根部背侧皮下,建立HeLa细胞移植瘤模型。

1.5 动物分组与给药

10d后,造模成功的裸鼠肿瘤生长至100mm³,本实验共成功造模48只裸鼠,将其随机分为模型组、蓝萼乙素(56、112mg/kg)组^[3]、蓝萼乙素+SC79(112mg/kg+10mg/kg)组^[6],每组12只。蓝萼乙素与SC79分别隔天ip给药,共20d。模型组隔天ip等量的生理盐水。观察裸鼠一般情况。

1.6 裸鼠移植瘤生长情况观测

给药开始后,每3天用游标卡尺测量瘤体的短径(a)和长径(b),计算肿瘤体积。

$$\text{肿瘤体积} = a^2b/2$$

1.7 HE染色观察肿瘤组织的组织学变化

末次给药后,脱颈处死所有裸鼠,解剖瘤体,并进行称重。每组随机选取6只裸鼠将肿瘤放置在4%多聚甲醛溶液中进行固定,经脱水、石蜡包埋、切片后,进行常规HE染色。在显微镜下观察各组裸鼠肿瘤组织的组织学变化。其余6只裸鼠的肿瘤组织放在-80℃冻存,用于Western blotting实验。

1.8 TUNEL实验检测裸鼠肿瘤组织细胞凋亡

将切片用二甲苯脱蜡,用梯度乙醇进行复水,每次3min;PBS漂洗,加入蛋白酶K工作液在37℃下50min。根据TUNEL染色试剂盒说明书操作进行TUNEL染色,在玻片干燥后加入50μL converter-POD在标本上,加盖玻片在暗盒中37℃反应50min,漂洗。加入DAB底物,室内温度反应10min,最后用苏木精复染后,立即用自来水冲洗。经过梯度酒精脱水、二甲苯透明、中性树胶封

片。在光学显微镜下观察 TUNEL 阳性细胞。

1.9 Western blotting 法检测移植瘤组织中 p-Akt、Akt、p-BAD、BAD、PTEN 的蛋白表达水平

取冻存的裸鼠肿瘤组织，加入 RIPA 裂解液提取肿瘤组织的总蛋白。根据蛋白测定试剂盒测定总蛋白的浓度。经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白质，将蛋白质转移到聚偏二氟乙烯膜上，在室温下用 5% 脱脂牛奶进行封闭 1 h，将膜与一抗 p-Akt (1:1 000)、Akt (1:3 000)、p-BAD (1:1 000)、BAD (1:1 000)、PTEN (1:2 000)、GAPDH (1:2 000) 于 4 ℃ 下孵育过夜，之后加入相应 IgG 二抗 (1:5 000) 室温孵育 2 h 后，加入 ECL 试剂，观察并拍照蛋白条带，利用 Image Lab 软件对目标蛋白的灰度值进行分析。

1.10 统计学分析

本研究采用 Graph Pad Prism 7.0 软件进行统计分析。计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。

2 结果

2.1 蓝萼乙素对裸鼠一般情况的影响

自裸鼠接种 HeLa 细胞后 10 d，所有裸鼠的右

大腿根部背侧均出现瘤体，所有造模裸鼠均造模成功。模型组裸鼠的饮水与进食量减少，精神状态较差，肢体活动较为缓慢。与模型组相比，蓝萼乙素组裸鼠饮水与进食量有所增加，精神状态有所好转，肢体活动较为灵活。与蓝萼乙素 112 mg/kg 组相比，蓝萼乙素+SC79 组裸鼠饮水与进食量减少，精神状态较差，肢体活动较为缓慢。

2.2 蓝萼乙素对裸鼠移植瘤体积的影响

如表 1 所示，第 22、25、28 天，与模型组相比，蓝萼乙素组裸鼠肿瘤体积显著减小 ($P < 0.05$)；与蓝萼乙素 56 mg/kg 组相比，蓝萼乙素 112 mg/kg 组裸鼠肿瘤体积显著减小 ($P < 0.05$)；与蓝萼乙素 112 mg/kg 组相比，蓝萼乙素+SC79 组裸鼠肿瘤体积显著增大 ($P < 0.05$)。

2.3 蓝萼乙素对裸鼠肿瘤质量的影响

如图 1、表 2 所示，与模型组相比，蓝萼乙素组裸鼠肿瘤质量显著减小 ($P < 0.05$)；与蓝萼乙素 56 mg/kg 组相比，蓝萼乙素 112 mg/kg 组裸鼠肿瘤质量显著减小 ($P < 0.05$)；与蓝萼乙素 112 mg/kg 组相比，蓝萼乙素+SC79 组裸鼠的肿瘤质量显著增大 ($P < 0.05$)。

表 1 各组裸鼠肿瘤体积的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Table 1 Comparison of tumor volume in nude mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量/(mg kg ⁻¹)	肿瘤体积/mm ³					
		第 13 天	第 16 天	第 19 天	第 22 天	第 25 天	第 28 天
模型	—	105.26 ± 7.35	266.47 ± 22.15	404.23 ± 33.59	686.37 ± 40.48	834.15 ± 45.56	976.41 ± 54.82
蓝萼乙素	56	102.85 ± 9.56	256.33 ± 21.89	398.80 ± 30.56	568.21 ± 42.36 [#]	712.26 ± 48.39 [#]	847.55 ± 56.24 [#]
	112	98.62 ± 10.88	260.20 ± 23.45	387.37 ± 36.24	433.45 ± 38.49 ^{#&}	505.40 ± 44.15 ^{#&}	594.23 ± 48.30 ^{#&}
蓝萼乙素 + SC79	112 + 10	101.53 ± 11.20	262.18 ± 22.08	400.25 ± 38.34	551.34 ± 46.28 [^]	712.18 ± 50.26 [^]	862.14 ± 53.39 [^]

与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与蓝萼乙素 56 mg kg⁻¹ 组比较: [&] $P < 0.05$; 与蓝萼乙素 112 mg kg⁻¹ 组比较: [^] $P < 0.05$ 。

[#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs glaucocalyxin B 56 mg kg⁻¹ group; [^] $P < 0.05$ vs glaucocalyxin B 112 mg kg⁻¹ group。

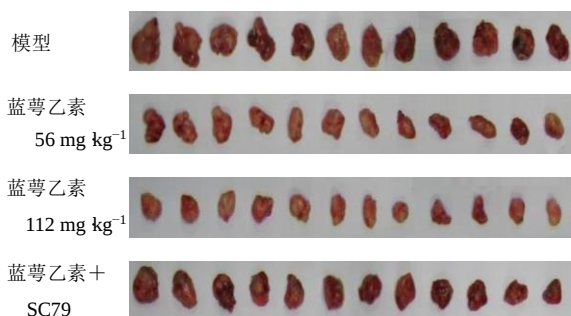


图 1 各组大鼠移植瘤

Fig. 1 Tumor transplantation in rats of each group

表 2 各组裸鼠肿瘤重量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Table 2 Comparison of tumor weight in nude mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

组别	剂量/(mg kg ⁻¹)	肿瘤质量/g
模型	—	1.05 ± 0.16
蓝萼乙素	56	0.91 ± 0.12 [#]
	112	0.62 ± 0.07 ^{#&}
蓝萼乙素 + SC79	112 + 10	0.93 ± 0.14 [^]

与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与蓝萼乙素 56 mg kg⁻¹ 组比较: [&] $P < 0.05$; 与蓝萼乙素 112 mg kg⁻¹ 组比较: [^] $P < 0.05$ 。

[#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs glaucocalyxin B 56 mg kg⁻¹ group; [^] $P < 0.05$ vs glaucocalyxin B 112 mg kg⁻¹ group。

2.4 蓝萼乙素对裸鼠肿瘤组织病理学变化的影响

如图 2 所示,模型组裸鼠的肿瘤细胞状态良好,细胞核异形性明显;与模型组相比,蓝萼乙素组裸鼠的肿瘤细胞均出现了均质红染的坏死区域,其中蓝萼乙素 112 mg/kg 组的坏死更为明显。与蓝萼乙素 112 mg/kg 组相比,蓝萼乙素+SC79 组肿瘤细胞状态较好,坏死区域减少。

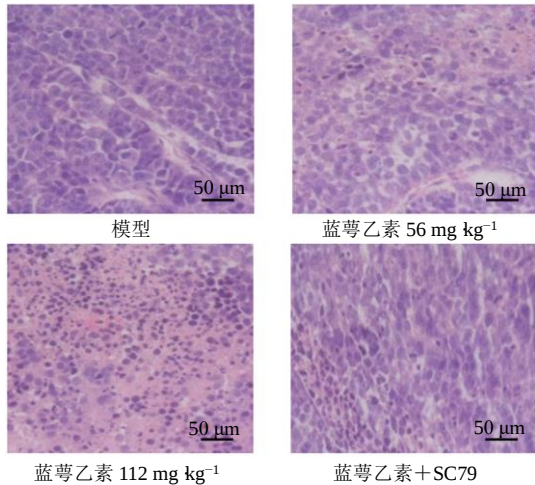


图 2 HE 染色观察裸鼠肿瘤组织病理学变化 (×200)
Fig. 2 Histopathological changes of tumor in nude mice observed by HE staining (×200)

2.5 蓝萼乙素对裸鼠肿瘤细胞凋亡的影响

如图 3、表 3 所示,与模型组相比,蓝萼乙素组裸鼠肿瘤细胞凋亡率显著升高 ($P<0.05$);与蓝萼乙素 56 mg/kg 组相比,蓝萼乙素 112 mg/kg 组裸鼠肿瘤细胞凋亡率显著升高 ($P<0.05$);与蓝萼乙素 112 mg/kg 组相比,蓝萼乙素+SC79 组裸鼠肿瘤细胞凋亡率显著降低 ($P<0.05$)。

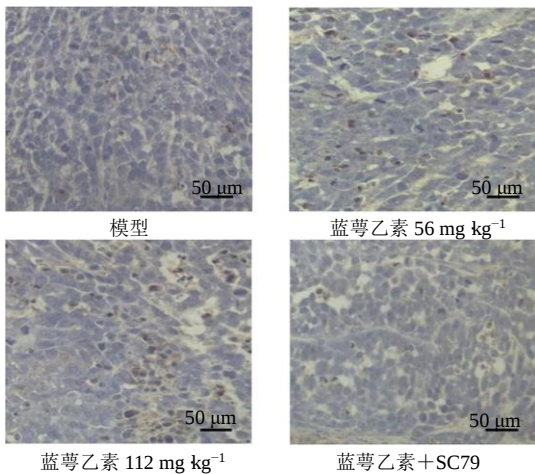


图 3 裸鼠肿瘤细胞凋亡情况 (TUNEL, ×200)
Fig. 3 Apoptosis of tumor cells in nude mice (TUNEL, ×200)

表 3 各组裸鼠肿瘤细胞凋亡率比较 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 3 Comparison of tumor cell apoptosis rate in all groups ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(mg kg ⁻¹)	细胞凋亡率/%
模型	—	4.21 ± 0.28
蓝萼乙素	56	8.35 ± 0.90 [#]
	112	25.58 ± 1.85 ^{#&}
蓝萼乙素+SC79	112+10	12.17 ± 1.16 [^]

与模型组比较: [#] $P<0.05$; 与蓝萼乙素 56 mg kg⁻¹ 组比较: [&] $P<0.05$; 与蓝萼乙素 112 mg kg⁻¹ 组比较: [^] $P<0.05$ 。

[#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs glaucocalyxin B 56 mg kg⁻¹ group; [^] $P < 0.05$ vs glaucocalyxin B 112 mg kg⁻¹ group.

2.6 蓝萼乙素对裸鼠肿瘤组织 p-Akt、Akt、p-BAD、BAD、PTEN 蛋白表达水平的影响

如图 4 和表 4 所示,与模型组相比,蓝萼乙素组裸鼠肿瘤组织 Akt、BAD 的磷酸化水平显著降低, PTEN 蛋白水平显著升高 ($P<0.05$);与蓝萼乙素 56 mg/kg 组相比,蓝萼乙素 112 mg/kg 组裸鼠肿瘤组织 Akt、BAD 的磷酸化水平显著降低, PTEN 蛋白水平显著升高 ($P<0.05$);与蓝萼乙素 112 mg/kg 组相比,蓝萼乙素+SC79 组裸鼠肿瘤组织 Akt、BAD 的磷酸化水平显著升高 ($P<0.05$)。

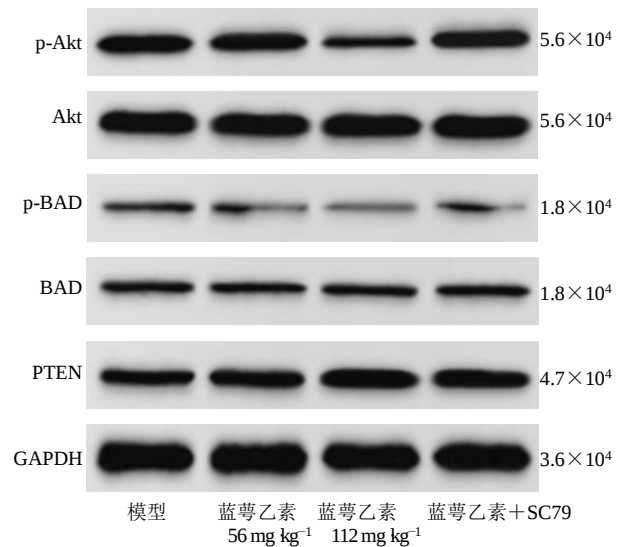


图 4 Western blotting 检测各组裸鼠肿瘤组织 p-Akt、Akt、p-BAD、BAD、PTEN 蛋白表达水平

Fig. 4 Western blotting detected the protein expression levels of p-Akt, Akt, p-BAD, BAD, and PTEN in tumor tissues of nude mice in each group

3 讨论

宫颈癌是女性常见的 3 大恶性肿瘤之一,具有患病率、致死率高的特点^[7]。宫颈癌的治疗手段如

表 4 各组裸鼠肿瘤组织 p-Akt、Akt、p-BAD、BAD、PTEN 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)
Table 4 Comparison of protein expression levels of p-Akt, Akt, p-BAD, BAD and PTEN in tumor tissue of nude mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	剂量/(mg kg ⁻¹)	p-Akt/Akt	Akt	p-BAD/BAD	BAD	PTEN
模型	—	0.80 ± 0.08	0.94 ± 0.11	0.23 ± 0.03	0.35 ± 0.03	0.42 ± 0.04
蓝萼乙素	56	0.70 ± 0.07 [#]	0.98 ± 0.12	0.14 ± 0.02 [#]	0.32 ± 0.02	0.56 ± 0.06 [#]
	112	0.31 ± 0.03 ^{#&}	1.01 ± 0.08	0.08 ± 0.01 ^{#&}	0.36 ± 0.05	0.79 ± 0.08 ^{#&}
蓝萼乙素+SC79	112+10	0.68 ± 0.07 [^]	0.96 ± 0.13	0.15 ± 0.02 [^]	0.33 ± 0.04	0.75 ± 0.05

与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与蓝萼乙素 56 mg kg⁻¹ 组比较: [&] $P < 0.05$; 与蓝萼乙素 112 mg kg⁻¹ 组比较: [^] $P < 0.05$ 。

[#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs glaucocalyxin B 56 mg kg⁻¹ group; [^] $P < 0.05$ vs glaucocalyxin B 112 mg kg⁻¹ group.

手术、放疗、化疗等的治疗效果有限, 不良反应较大, 部分患者不愿接受而中断治疗, 影响预后。近年来, 中药治疗癌症受到广泛的关注, 且应用领域正在不断扩大, 因而探寻治疗宫颈癌的安全有效、不良反应小的天然药物和探究其作用机制具有重要意义^[8-9]。本研究通过将 HeLa 细胞种植在裸鼠右大腿根部背侧皮下, 建立皮下移植瘤模型, 结果显示自裸鼠接种 HeLa 细胞后 10 d, 所有裸鼠的右大腿根部背侧均出现瘤体, 说明宫颈癌裸鼠造模成功。

蓝萼乙素是从蓝萼香茶菜中提取出的二萜类化合物, 研究者们发现蓝萼乙素具有较强的抗肿瘤作用。于宁等^[10]研究发现蓝萼乙素能够抑制舌鳞状细胞癌 TSCC 细胞的增殖, 促进细胞凋亡, 可能是通过抑制核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路的活化而发挥作用。Zhang 等^[11]研究发现蓝萼乙素能通过增加 ROS 水平使卵巢癌细胞对顺铂的敏感性增加, 从而减轻卵巢癌患者的顺铂耐药。刘莹莹等^[12]研究发现蓝萼乙素能剂量相关性地抑制宫颈癌 HeLa 和 SiHa 细胞迁移和侵袭, 其机制可能与下调基质金属蛋白酶-9 和血管内皮生长因子表达有关。此外, 千文君等^[3]发现, 蓝萼乙素可能通过上调 PTEN、Beclin 1、LC3 的表达诱导自噬, 进而抑制人宫颈癌 HeLa 和 SiHa 细胞裸鼠移植瘤的生长。本研究结果显示, 蓝萼乙素可降低裸鼠肿瘤体积、肿瘤重量, 升高肿瘤细胞凋亡率, HE 染色显示裸鼠的肿瘤细胞排列紊乱、分界不清, 出现了均质红染的坏死区域。这与千文君等^[3]的研究结果一致, 再次证实蓝萼乙素在体内对宫颈癌裸鼠移植瘤生长具有抑制作用, 提示蓝萼乙素对宫颈癌具有较好的治疗效果。

PTEN 是一种肿瘤抑制基因, 其编码的脂质磷酸酯酶可以使肿瘤的生长被负性调控, 从而抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭, 研究发现 PTEN 在宫颈癌细胞中的表达较低^[13]; 且 PTEN 表达的上调与蓝萼乙

素对宫颈癌裸鼠移植瘤生长的抑制作用有关^[3]。PTEN 能够负向调控 Akt/BAD 信号通路, 敲低 PTEN 可增加 Akt、BAD 的磷酸化水平, 促进癌细胞的增殖^[14]。BAD 属于 Bcl-2 家族成员, 其促凋亡的作用机制是 BAD 与促生存蛋白 Bcl-2 和/或 Bcl-xl 相结合并抑制其促生存的作用, 从而促使细胞发生凋亡; Akt 为 BAD 的上游作用激酶, p-Akt 可磷酸化 BAD 的 ser136 位点, 磷酸化后的 BAD 滞留于胞浆, 从而使 BAD 的促凋亡作用受到抑制。庞俊芳等^[15]研究发现 PTEN 的过表达可升高 Akt 的磷酸化水平, 抑制宫颈癌 SiHa 细胞的增殖、侵袭。杨洋等^[16]研究发现过表达 miR-181a 可以促进宫颈癌 SiHa 细胞的增殖和侵袭, 抑制细胞凋亡, 可能与靶向抑制 PTEN 表达, 激活 PI3K/Akt 信号通路有关。杜伟等^[17]研究发现川陈皮素可能通过上调 SLFN5 的表达, 提高 PTEN 的表达, 降低 Akt 的磷酸化水平来抑制肾细胞癌细胞的增殖, 促进细胞凋亡。本研究结果显示, 蓝萼乙素可升高裸鼠肿瘤组织中 PTEN 蛋白表达, 降低 Akt、BAD 的磷酸化水平, 推测蓝萼乙素可能通过调节 Akt/BAD 信号通路对宫颈癌裸鼠移植瘤生长起到抑制作用。为了验证此猜想, 本研究用 Akt 激活剂 SC79 干预蓝萼乙素处理的裸鼠, 发现 SC79 减弱了蓝萼乙素对宫颈癌肿瘤的生长抑制作用。

综上所述, 蓝萼乙素对宫颈癌裸鼠移植瘤生长起到抑制作用的机制可能与抑制 Akt/BAD 信号通路有关。本研究为临床开发治疗宫颈癌的新药物、提高患者治疗效果和预后提供了科学参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.

- [2] 项昭保, 金永生. 蓝萼香茶菜二萜研究进展 [J]. 重庆工商大学学报: 自然科学版, 2020, 37(3): 1-16.
- [3] 千文君, 潘莹, 白洁宇, 等. 蓝萼乙素对两种宫颈癌细胞裸鼠移植瘤的抑制作用及其机制 [J]. 海南医学, 2017, 28(14): 2237-2242.
- [4] 周家田, 尚观胜, 张聪, 等. 过/降表达 miR-92a 的食管鳞癌细胞增殖、迁移、侵袭能力及 PTEN/PI3K/Akt 通路蛋白表达变化 [J]. 山东医药, 2023, 63(5): 27-30.
- [5] 张键, 康敏. EphB1 通过 PI3K/AKT 信号通路促进食管鳞状细胞癌 EC-9706 细胞增殖、迁移、侵袭并抑制其凋亡 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(24): 4445-4453.
- [6] 黄超, 方兴刚, 陈璐, 等. 益母草碱调节 Akt/MDM2/p53 信号通路对脑胶质瘤细胞恶性生物学行为的影响 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22(10): 1090-1097.
- [7] 王洁, 严雪冰, 魏本飞. 术后放疗联合全身化疗治疗早期宫颈癌的疗效观察 [J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(11): 11-16.
- [8] 李强, 于晓霞, 范志刚. 高强度超声介入治疗对宫颈癌小鼠模型肿瘤增殖、免疫功能及脾细胞 Th1/Th2 亚群的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(1): 1-4.
- [9] Zhang Y N, Zhao L, Yang S Z, *et al.* CircCDKN2B-AS1 interacts with IMP3 to stabilize hexokinase 2 mRNA and facilitate cervical squamous cell carcinoma aerobic glycolysis progression [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 281.
- [10] 于宇, 李晓宁. 蓝萼乙素通过 NF- κ B 信号通路调控舌鳞状细胞癌细胞的增殖与凋亡 [J]. 中国药师, 2020, 23(9): 1686-1690.
- [11] Zhang T T, Xu C X, Zheng P S, *et al.* Glaucocalyxin B attenuates ovarian cancer cell growth and cisplatin resistance *in vitro* via activating oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6324292.
- [12] 刘莹莹, 潘莹, 申芳芳, 等. 蓝萼乙素对宫颈癌细胞迁移与侵袭影响作用机制 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(4): 212-220.
- [13] Peng L N, Shi W T, Feng H R, *et al.* Effect of miR-301a/PTEN pathway on the proliferation and apoptosis of cervical cancer [J]. *Innate Immun*, 2019, 25(4): 217-223.
- [14] Hu M L, Zhu S X, Xiong S W, *et al.* MicroRNAs and the PTEN/PI3K/Akt pathway in gastric cancer (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(3): 1439-1454.
- [15] 庞俊芳, 梁宗志, 李斌, 等. 基于 PTEN/AKT 信号通路分析 miR-128 对宫颈癌 SiHa 细胞增殖、侵袭作用的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(8): 1224-1227.
- [16] 杨洋, 梁萍, 陈昌益. miR-181a 靶向 PTEN/PI3K/Akt 信号通路调控宫颈癌细胞恶性生物学行为 [J]. 河南大学学报: 医学版, 2022, 41(3): 180-187.
- [17] 杜伟, 孙伟. 川陈皮素通过上调 SLFN5 调控 PTEN/Akt 途径对肾细胞癌细胞的作用研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(9): 781-785.

[责任编辑 高源]