熊果酸对人结直肠癌SW620细胞恶性生物学行为的影响及机制Δ

石　尧[1*]，汪　晴[2]，张骏鸿[3]，韩　凌[3]，吴晶晶[3#]（1.广州中医药大学第二附属医院脑血管病科，广州　510120；2.广州中医药大学第二临床医学院，广州　510120；3.广州中医药大学第二附属医院中医药分子生物与系统生物学研究团队，广州　510120）

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）18-2252-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.18.11

摘　要　目的　探讨熊果酸（UA）对人结直肠癌SW620细胞生长、侵袭、凋亡和转移的影响，并研究其可能的分子机制。**方法**　以SW620细胞为对象，以CCK-8法检测不同浓度（0、5、10、15、20、25、30 μmol/L）UA作用不同时间（24、48、72 h）对细胞增殖的影响；以克隆形成实验检测不同浓度（0、10、15、20 μmol/L）UA作用于SW620细胞10 d对细胞克隆形成的影响；以不同浓度（0、10、15、20 μmol/L）UA作用于SW620细胞24 h后，分别以流式细胞术、Transwell侵袭实验、Western blot实验检测细胞的凋亡、侵袭情况和细胞中B细胞淋巴瘤2（Bcl-2）、裂解型多腺苷二磷酸核糖聚合酶（cleaved-PARP）、磷酸化p38丝裂原活化蛋白激酶（p-p38 MAPK）、p38 MAPK、上皮钙黏素（E-cadherin）、神经钙黏素（N-cadherin）、锌指转录因子Snail蛋白的表达情况。考察p38 MAPK抑制剂SB203580与UA联用对细胞中p-p38 MAPK、Bcl-2、N-cadherin蛋白表达的影响。**结果**　与0 μmol/L UA比较，5～30 μmol/L UA作用24、48、72 h均可显著降低细胞的存活率（$P<0.05$）；15、20 μmol/L UA作用10 d均可显著降低细胞的克隆形成率（$P<0.05$）；经15、20 μmol/L UA作用后，细胞的凋亡率和cleaved-PARP、E-cadherin蛋白的表达量以及p38 MAPK蛋白的磷酸化水平均升高，穿膜细胞数和Bcl-2、Snail、N-cadherin蛋白的表达量均减少或降低，大部分指标差异有统计学意义（$P<0.05$），部分指标变化有浓度依赖性（$P<0.05$）。SB203580可显著抑制UA对p38 MAPK蛋白表达的上调作用，逆转UA对Bcl-2、N-cadherin蛋白表达的抑制作用（$P<0.05$）。**结论**　UA可抑制SW620细胞的生长、侵袭和转移并诱导其凋亡，上述作用可能与激活p38 MAPK信号通路相关。

关键词　熊果酸；人结直肠癌；生长；侵袭；转移；凋亡；p38丝裂原活化蛋白激酶

Effects and mechanism of ursolic acid on malignant biological behavior of human colorectal cancer SW620 cells

SHI Yao[1], WANG Qing[2], ZHANG Junhong[3], HAN Ling[3], WU Jingjing[3]（1. Dept. of Cerebrovascular Disease, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 2. Second College of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 3. Research Team of Molecular Biology and Systems Biology of Traditional Chinese Medicine, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the effects of ursolic acid (UA) on the growth, invasion, apoptosis and metastasis of human colorectal cancer cells SW620 and find out the underlying molecular mechanisms. **METHODS** The effects of different concentrations (0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 μmol/L) of UA on the proliferation of SW620 cells for different durations (24, 48, 72 h) were detected by CCK-8 assay; the clone formation was detected by clone formation assay after SW620 cells were treated with different concentrations of UA (0, 10, 15, 20 μmol/L) for 10 days. After SW620 cells were treated with different concentrations of UA (0, 10, 15, 20 μmol/L) for 24 hours, flow cytometry, Transwell invasion assay and Western blot assay were adopted to detect apoptosis and invasion of SW620 cells, and the expressions of B cell lymphoma 2 (Bcl-2), cleaved-poly (ADP-ribose) polymerase (cleaved-PARP), phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase (p-p38 MAPK), p38 MAPK, E-cadherin, N-cadherin and zinc finger transcription factor Snail. The effects of p38 MAPK inhibitor (SB203580) combined with UA on the protein expressions of p-p38 MAPK, Bcl-2 and N-cadherin were investigated. **RESULTS** Compared with 0 μmol/L UA, the survival rates of SW620 cells treated with 5-30 μmol/L UA for 24, 48 and 72 h were significantly decreased ($P<0.05$). The clone formation rate of cells treated with 15 μmol/L and 20

Δ**基金项目** 广州市科技计划项目（No.202201020320）

＊**第一作者** 主治医师，硕士。研究方向：细胞生物学。E-mail：stone5999@163.com

\# **通信作者** 副研究员，硕士。研究方向：中西医结合基础。E-mail：wujingjing6028@gzucm.edu.cn

μmol/L UA was significantly decreased ($P<0.05$). After being treated with 15 μmol/L and 20 μmol/L UA, the cell apoptosis rate, the protein expressions of cleaved-PARP and E-cadherin, and the phosphorylation of p38 MAPK protein were increased; but the number of transmembrane cells, and the protein expressions of Bcl-2, Snail and N-cadherin were decreased; there was statistical significance in difference of most indexes ($P<0.05$). Some indexes changed in a concentration-dependent manner ($P<0.05$). SB203580 could significantly inhibit the upregulation of p38 MAPK by UA and reverse the inhibitory effect of UA on the protein expressions of Bcl-2 and N-cadherin ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** UA can inhibit the growth, invasion and metastasis of SW620 cells, and induce cell apoptosis, the mechanism of which may be attributed to the activation of p38 MAPK signaling pathway.
KEYWORDS ursolic acid; human colorectal cancer; growth; invasion; metastasis; apoptosis; p38 MAPK

结直肠癌是世界范围内第三大常见恶性肿瘤，也是全球第二大癌症相关死亡原因。结直肠癌高发于50岁以上人群，其致死人数占癌症相关死亡总人数的9.4%[1]。手术和化疗是结直肠癌的主要治疗手段，但二者的副作用及化疗的耐药性严重影响了患者的治疗效果[2]。因此，开发新的结直肠癌治疗方法和抗结直肠癌药物具有重要的意义。

熊果酸（ursolic acid，UA）是一种天然的三萜类化合物，广泛存在于山茱萸、泽兰等多种中药中，具有抗菌、抗炎、镇静等生物活性[3]。近年来研究者发现，UA对结直肠癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤细胞（如HCT-116、SW480细胞）的生长具有抑制作用[4-5]，其纳米脂质体在脑肿瘤及脑转移瘤患者中表现出较好的疗效及较高的安全性，且已进行了相关临床试验[6]，但目前关于UA抑制结直肠癌的具体机制尚不明确。p38丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase，p38 MAPK）信号通路是细胞应对各种胞外刺激的主要传感通路之一，能刺激细胞增殖、分化、凋亡等恶性生物学行为，在多种恶性肿瘤的发生发展中具有重要作用[7]。基于此，本研究以人结直肠癌SW620细胞为对象，进一步验证UA的抗结直肠癌作用，并基于p38 MAPK信号通路探讨其可能的分子机制，旨在为UA的临床应用及抗结直肠癌的药物开发提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有SYNERGY-H1型多功能酶标仪（美国BioTek公司）、Novo Quanteon型流式细胞仪（美国ACEA Biosciences公司）、ChemiDoc Touch型高灵敏度化学发光成像仪（美国Bio-Rad公司）、BX53+DP72型正置成像显微镜（日本Olympus公司）、Galaxy 170S型细胞培养箱（德国Eppendorf公司）等。

1.2 主要药品与试剂

UA对照品（批号MUST-20061105，纯度≥98%）购自成都曼斯特生物科技有限公司；p38 MAPK抑制剂SB203580（批号HY-10256，纯度99.96%）购自美国MCE公司；DMEM培养基和胎牛血清（批号分别为C11995500BT、10099141）均购自美国Gibco公司；基质胶（批号354234）购自美国Corning公司；二甲基亚砜（批号D2650）购自美国Sigma公司；膜联蛋白Ⅴ（Annexin Ⅴ）-异硫氰酸荧光素（fluorescein isothiocyanate，FITC）/碘化丙啶（propidium iodide，PI）凋亡试剂盒、CCK-8试剂盒（批号分别为40302ES60、40203ES80）均购自上海翊圣生物科技有限公司；4%多聚甲醛固定液（批号AR1068）购自武汉博士德生物技术有限公司；结晶紫染色液（批号C0121）购自上海碧云天生物技术有限公司；兔源磷酸化p38 MAPK（phosphorylated p38 MAPK，p-p38 MAPK）、p38 MAPK、B细胞淋巴瘤2（B cell lymphoma 2，Bcl-2）、多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly（ADP-ribose）polymerase，PARP]、上皮钙黏素（E-cadherin）、神经钙黏素（N-cadherin）、锌指转录因子Snail、β-微管蛋白（β-tubulin）单克隆抗体（批号分别为4631S、9212S、4223S、9532S、3195S、13116S、3879S、2148S）和RIPA细胞裂解液、3×蛋白上样缓冲液（批号分别为9806S、7723S）均购自美国CST公司；辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG二抗（批号1706515）购自美国Bio-Rad公司；蛋白酶抑制剂Cocktail、磷酸酶抑制剂PhosSTOP（批号分别为05892791001、04906837001）均购自上海罗氏制药有限公司；BCA蛋白定量试剂盒（批号23227）购自美国Thermo Fisher Scientific公司。

1.3 细胞

人结直肠癌SW620细胞（批号CC0503）购自广州赛库生物科技有限公司。

2 方法

2.1 细胞的培养

将SW620细胞接种到含10%胎牛血清、100 U/mL青霉素和100 μg/mL链霉素的DMEM培养基（以下简称“完全培养基”）中，在37 ℃、5%CO_2细胞培养箱中培养。待细胞融合至80%时，用0.25%胰酶消化、传代（消化方法下同），取对数生长期的细胞进行后续实验。

2.2 药液的制备

取UA对照品适量，用二甲基亚砜溶解，配制成100 mmol/L的贮备液，分装后，于－20 ℃下保存，备用。取SB203580适量，用二甲基亚砜溶解，配制成20 mmol/L的贮备液，分装后，于－20 ℃下保存，备用。

2.3 UA干预时间和干预浓度的选择

取对数生长期的SW620细胞，以1×10^4个/孔接种到96孔板中，培养；次日，分别加入含不同浓度UA[0（空白组，下同）、5、10、15、20、25、30 μmol/L，浓度参考相关文献[4]设置]的完全培养基，作为实验组（每组设3个复孔）。培养24、48、72 h后，每孔加入CCK-8试剂10 μL，孵育1 h后，采用酶标仪于450 nm波长下测定其吸光度（A）值并计算细胞存活率[细胞存活率（%）＝实验组A值/空白组A值×100%]。

2.4 细胞克隆形成率的检测

取对数生长期的SW620细胞，以500个/孔接种到6孔板中，培养；次日，分别加入含不同浓度UA（0、10、15、20 μmol/L，浓度根据“2.3”项下结果设置，下同）的完全培养基，作为实验组（每组设3个复孔）。培养10 d后，弃去上清液，细胞用4%多聚甲醛固定30 min，以结晶紫染色30 min，用水冲洗后，记录每孔中的克隆数[大于50个细胞的集落计为1个克隆]并拍照，计算克隆形成率[克隆形成率（%）＝克隆数/接种细胞数×100%]。

2.5 细胞凋亡率的检测

取对数生长期的SW620细胞，以2×10^5个/孔接种到6孔板中，培养；次日，分别加入含不同浓度UA（0、10、15、20 μmol/L）的完全培养基，作为实验组（每组设3个复孔）。培养24 h（培养时间根据“2.3”项下结果设置，下同）后，消化，收集细胞并用预冷的磷酸盐缓冲液洗涤2次，以1×binding buffer 100 μL重悬，再依次加入Annexin Ⅴ-FITC染液5 μL和PI染液10 μL，避光孵育15 min，以1×binding buffer 400 μL稀释，使用流式细胞仪检测细胞凋亡率（包括早期凋亡率和晚期凋亡率）。

2.6 细胞侵袭能力的检测

用无血清DMEM培养基稀释基质胶（基质胶与培养基的体积比为1∶8），取上述混合物60 μL包被Transwell小室，于37 ℃下孵育1 h。取对数生长期的SW620细胞，饥饿24 h后，用无血清的DMEM培养基制成1×10^6个/mL的细胞悬液。取上述悬液200 μL，将其分别与含不同浓度UA（0、10、15、20 μmol/L）的无血清DMEM培养基混匀，作为实验组（每组设3个复孔），接种于Transwell小室上层；取含20%胎牛血清的DMEM培养基600 μL，置于Transwell小室下层；培养24 h后，取出Transwell小室，收集穿膜细胞，用4%多聚甲醛固定30 min，用水清洗2次，再以结晶紫染色30 min。在正置显微镜下随机选取4个视野，记录穿膜细胞数，取平均值以表示细胞的侵袭能力。

2.7 细胞中相关蛋白表达的检测

采用Western blot法进行检测。取对数生长期的SW620细胞，以2×10^5个/孔接种到6孔板中，培养；次日，分别加入含不同浓度UA（0、10、15、20 μmol/L）的完全培养基，作为实验组（每组设3个复孔）。培养24 h后，收集细胞，提取其总蛋白，用BCA蛋白定量试剂盒测定其浓度后，进行变性处理。取变性蛋白35 μg，经电泳分离后转膜，以5%脱脂牛奶于室温下封闭1 h；加入通路相关蛋白（p-p38 MAPK、p38 MAPK）、凋亡相关蛋白（Bcl-2、PARP）、上皮间质转化相关蛋白（E-cadherin、N-cadherin、Snail）、β-tubulin一抗（稀释比例均为1∶1 000），于4 ℃下孵育过夜；加入相应二抗（稀释比例为1∶3 000），于室温下孵育1 h；用ECL化学发光超敏显色试剂盒显色，并置于高灵敏度化学发光成像仪下成像。使用Image Lab 5.2.1软件进行分析，以目的蛋白与内参蛋白（β-tubulin）的灰度值比值表示目的蛋白的表达量，以p-p38 MAPK与p38 MAPK的表达量比值表示p38 MAPK蛋白的磷酸化水平，结果以空白组为参照进行归一化处理。

另取对数生长期的SW620细胞，以2×10^5个/孔接种到6孔板中，培养；次日，将细胞分为空白对照组、SB203580组、UA组和SB203580+UA组（每组设3个复孔）。空白对照组细胞加入完全培养基，SB203580组细胞加入含SB203580（10 μmol/L，浓度参考相关文献[8]设置，下同）的完全培养基，UA组细胞加入含UA（15 μmol/L，根据“2.4”项下结果，选择能够显著影响细胞生物学行为的浓度，下同）的完全培养基，SB203580+UA组细胞加入含SB203580和UA（10 μmol/L+15 μmol/L）的完全培养基。培养24 h后，按上述Western blot法检测各组细胞中p-p38 MAPK、Bcl-2、N-cadherin、β-tubulin蛋白的表达量，结果以空白对照组为参照进行归一化处理。

2.8 统计学方法

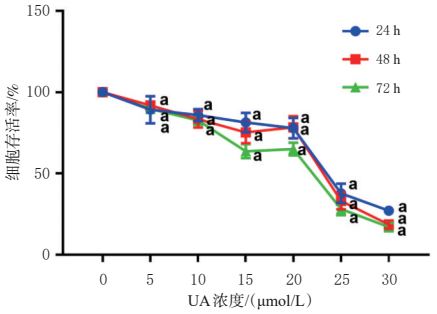
采用GraphPad Prism 8软件对数据进行统计分析并作图。实验结果采用$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用Bonferroni法。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 UA的干预浓度和干预时间

与空白组比较，经5～30 μmol/L UA作用24、48、72 h后，细胞的存活率均显著降低（$P<0.05$），且有浓度依

赖趋势。后续选择UA干预浓度10、15、20 μmol/L，干预时间24 h进行实验。结果见图1。

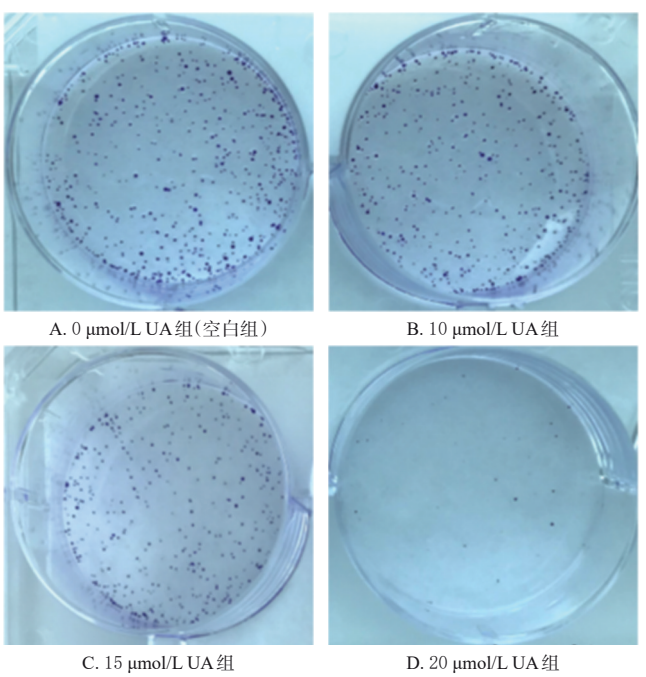


a：与0 μmol/L UA组（空白组）比较，$P<0.05$。

图1　UA对SW620细胞存活率的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

3.2　UA对SW620细胞克隆形成率的影响

与空白组比较，15、20 μmol/L UA组细胞的克隆形成率均显著降低（$P<0.05$），且20 μmol/L UA组显著低于10、15 μmol/L UA组（$P<0.05$）。结果见图2、表1。



A. 0 μmol/L UA组（空白组）　B. 10 μmol/L UA组

C. 15 μmol/L UA组　D. 20 μmol/L UA组

图2　UA对SW620细胞克隆形成的影响

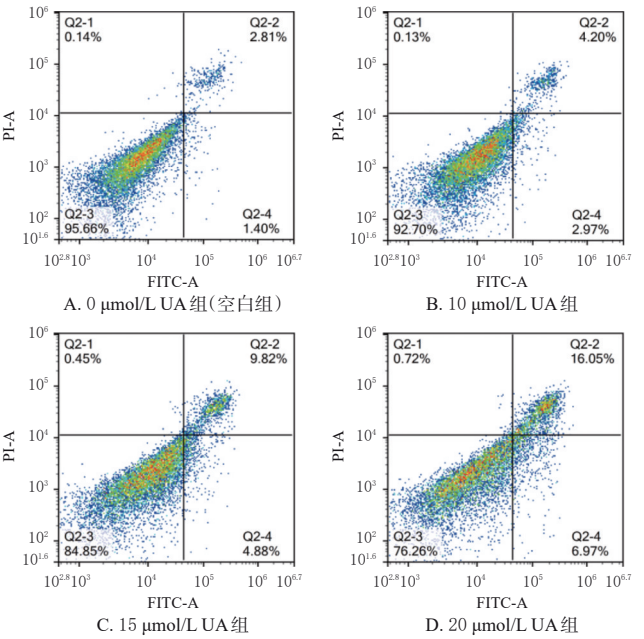
表1　各组细胞克隆形成率、凋亡率和穿膜细胞数比较（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

组别	克隆形成率/%	凋亡率/%	穿膜细胞数/个
0 μmol/L UA组（空白组）	53.53±1.86	4.25±0.25	92.47±14.79
10 μmol/L UA组	50.00±1.83	7.56±0.50	61.79±6.88[a]
15 μmol/L UA组	48.20±1.51[a]	13.27±1.29[ab]	39.03±4.92[ab]
20 μmol/L UA组	1.80±0.20[abc]	21.48±2.25[abc]	21.29±9.40[ab]

a：与0 μmol/L UA组（空白组）比较，$P<0.05$；b：与10 μmol/L UA组比较，$P<0.05$；c：与15 μmol/L UA组比较，$P<0.05$。

3.3　UA对SW620细胞凋亡率的影响

与空白组和10 μmol/L UA组比较，15、20 μmol/L UA组细胞的凋亡率均显著升高（$P<0.05$），且20 μmol/L UA组显著高于15 μmol/L UA组（$P<0.05$）。结果见图3、表1。



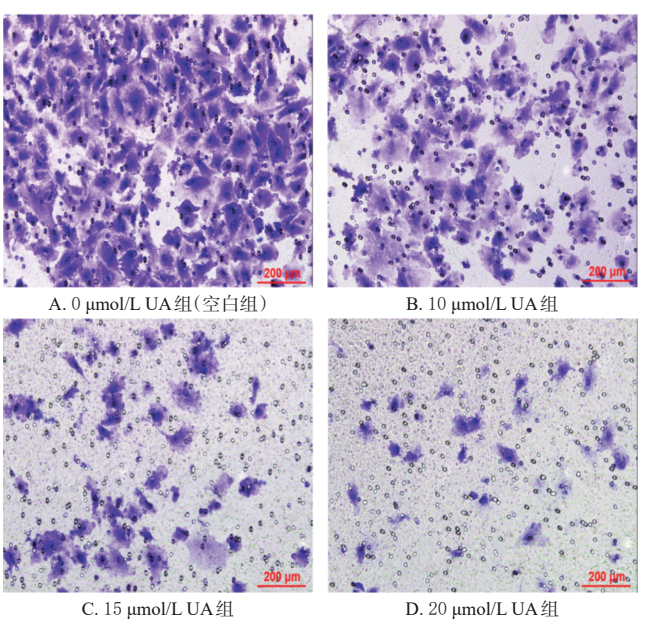
A. 0 μmol/L UA组（空白组）　B. 10 μmol/L UA组

C. 15 μmol/L UA组　D. 20 μmol/L UA组

图3　UA对SW620细胞凋亡率影响的流式图

3.4　UA对SW620细胞侵袭能力的影响

与空白组比较，10、15、20 μmol/L UA组的穿膜细胞数均显著减少（$P<0.05$），且15、20 μmol/L UA组显著少于10 μmol/L UA组（$P<0.05$）。结果见图4、表1。



A. 0 μmol/L UA组（空白组）　B. 10 μmol/L UA组

C. 15 μmol/L UA组　D. 20 μmol/L UA组

图4　UA对SW620细胞侵袭能力影响的显微图

3.5　UA对SW620细胞中相关蛋白表达的影响

与空白组比较，15、20 μmol/L UA组细胞中Bcl-2和N-cadherin蛋白的表达量均显著降低，裂解型PARP（cleaved-PARP）蛋白的表达量和p38 MAPK蛋白的磷酸化水平均显著升高（$P<0.05$）；20 μmol/L UA组细胞中Snail蛋白的表达量显著降低，E-cadherin蛋白的表达量显著升高（$P<0.05$）。与10 μmol/L UA组比较，15、20 μmol/L UA组细胞中Bcl-2蛋白的表达量均显著降低

（$P<0.05$）；20 μmol/L UA组细胞中cleaved-PARP、E-cadherin蛋白的表达量均显著升高，Snail蛋白的表达量显著降低（$P<0.05$）。与15 μmol/L UA组比较，20 μmol/L UA组细胞中Bcl-2蛋白的表达量显著降低，cleaved-PARP蛋白的表达量显著升高（$P<0.05$）。结果见图5、表2。

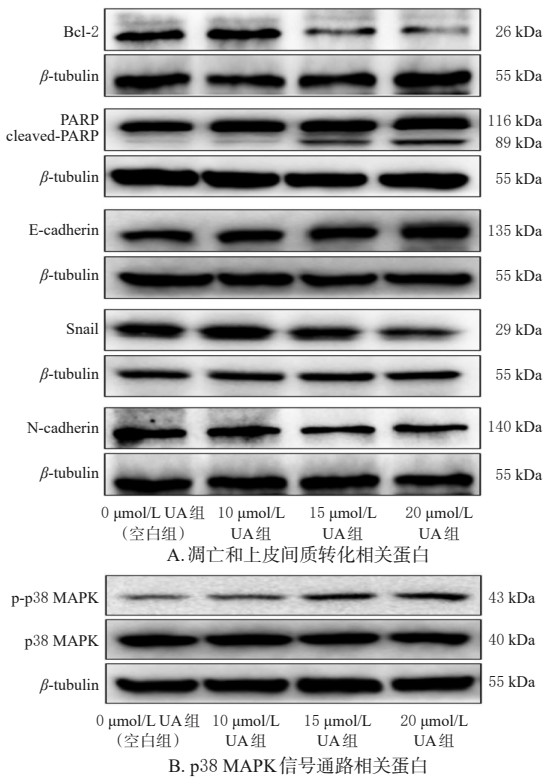


图5　UA对SW620细胞中凋亡、上皮间质转化、p38 MAPK信号通路相关蛋白表达影响的电泳图

表2　各组细胞中凋亡、上皮间质转化相关蛋白表达量和p38 MAPK蛋白磷酸化水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

组别	Bcl-2	cleaved-PARP	E-cadherin	Snail	N-cadherin	p-p38 MAPK/p38 MAPK
0 μmol/L UA组（空白组）	1	1	1	1	1	1
10 μmol/L UA组	1.01±0.12	1.18±0.04	1.02±0.15	0.95±0.06	0.92±0.13	1.22±0.12
15 μmol/L UA组	0.81±0.12[ab]	1.99±0.16[a]	1.31±0.22	0.86±0.13	0.70±0.15[a]	1.52±0.32[a]
20 μmol/L UA组	0.65±0.03[abc]	2.32±0.63[abc]	1.47±0.16[ab]	0.70±0.12[ab]	0.74±0.12[a]	1.77±0.28[a]

a：与0 μmol/L UA组（空白组）比较，$P<0.05$；b：与10 μmol/L UA组比较，$P<0.05$；c：与15 μmol/L UA组比较，$P<0.05$。

3.6　p38抑制剂对UA作用后SW620细胞中相关蛋白表达的影响

与空白对照组比较，UA组细胞中p-p38 MAPK蛋白的表达量显著升高，Bcl-2、N-cadherin蛋白的表达量均显著降低（$P<0.05$）；SB203580组细胞中p-p38 MAPK蛋白的表达量显著降低（$P<0.05$）。与UA组比较，SB203580+UA组细胞中p-p38 MAPK蛋白的表达量显著降低，Bcl-2、N-cadherin蛋白的表达量均显著升高（$P<0.05$）。结果见图6、表3。

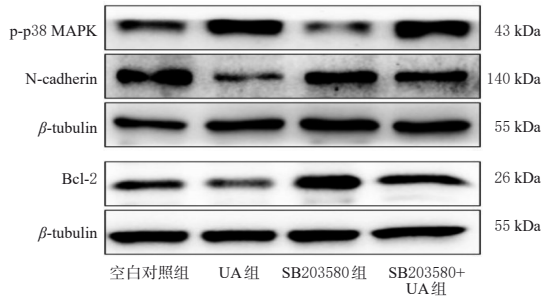


图6　p38抑制剂对UA作用后SW620细胞中p-p38 MAPK、Bcl-2、N-cadherin蛋白表达影响的电泳图

表3　各组细胞中p-p38 MAPK、Bcl-2、N-cadherin蛋白表达量比较（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

组别	p-p38 MAPK	Bcl-2	N-cadherin
空白对照组	1	1	1
UA组	1.61±0.40[a]	0.70±0.11[a]	0.53±0.11[a]
SB203580组	0.71±0.14[a]	1.01±0.26	0.83±0.15
SB203580+UA组	0.99±0.37[b]	1.10±0.37[b]	0.73±0.11[b]

a：与空白对照组比较，$P<0.05$；b：与UA组比较，$P<0.05$。

4　讨论

天然植物提取物具有多样的生物活性，与化学合成药物相比，其毒副作用更低，已成为抗肿瘤药物的重要来源[9]。UA广泛存在于多种植物中，具有抗氧化、抗菌、保护肝脏、调节免疫、抑制肿瘤、保护心脏和调节血脂等多种药理作用[10-11]。本研究结果显示，UA可显著抑制SW620细胞的生长、侵袭和转移，促进其凋亡，进一步明确了UA的抗结直肠癌作用。

细胞凋亡是一种程序性细胞死亡过程，是多细胞生物维持自身稳定的重要生理机制，大量研究表明，诱导肿瘤细胞凋亡的药物是恶性肿瘤预防和治疗的重要手段[12-14]。Bcl-2作为经典的抗凋亡蛋白，能通过减少细胞色素C从线粒体释放来发挥抑制细胞凋亡的作用；PARP也是凋亡相关调控分子，被切割后，即cleaved-PARP，可通过进一步激活胱天蛋白酶3来诱导细胞凋亡[15]。本研究结果显示，UA可通过抑制Bcl-2蛋白的表达和促进cleaved-PARP蛋白的表达来诱导SW620细胞凋亡，提示其对SW620细胞生长的抑制作用可能与诱导该细胞凋亡密切相关。

上皮间质转化是指上皮细胞摆脱细胞间黏附，转化为更具运动能力和侵袭能力的间质细胞的生物过程，这一过程往往涉及E-cadherin表达下调、N-cadherin和锌指转录因子Snail表达上调等[16]。上皮间质转化是上皮细胞起源的肿瘤细胞获得迁移、侵袭能力的重要恶性生物学过程，是促进肿瘤转移的重要机制[16]。本研究结果显示，UA可通过抑制Snail、N-cadherin蛋白的表达，促进E-cadherin蛋白的表达，从而抑制SW620细胞的侵袭，进

一步揭示了UA的抗结直肠癌作用具有多靶点、多途径的特点。

p38 MAPK信号通路是MAPK家族的重要组成部分。Jia等[17]研究发现，经荷叶黄酮干预后，肺癌A549细胞中p-p38 MAPK蛋白的表达上调，进而促进了该细胞的凋亡；Dai等[18]研究发现，在肺腺癌细胞中，抑制p38 MAPK蛋白的表达可增强肿瘤细胞的侵袭活性。由此可见，p38 MAPK信号通路在肿瘤细胞凋亡和侵袭过程中具有重要作用。本研究结果显示，UA可上调SW620细胞中p38 MAPK蛋白的磷酸化水平。为进一步验证，本研究考察了p38 MAPK抑制剂SB203580与UA联用对SW620细胞中Bcl-2、N-cadherin蛋白表达的影响，结果显示，SB203580可抑制UA对p38 MAPK蛋白表达的上调作用，逆转UA对Bcl-2、N-cadherin蛋白表达的抑制作用。

综上所述，UA可以抑制SW620细胞的生长、侵袭和转移，并诱导其凋亡，其作用机制可能与激活p38 MAPK信号通路相关。

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] ABEDIZADEH R, MAJIDI F, KHORASANI H R, et al. Colorectal cancer: a comprehensive review of carcinogenesis, diagnosis, and novel strategies for classified treatments[J]. Cancer Metastasis Rev, 2024, 43(2): 729-753.

[3] 陈燕，何沙，陈春林. 熊果酸药理作用研究进展[J]. 宜春学院学报，2023，45(9)：21-26.
CHEN Y, HE S, CHEN C L. Research progress on the pharmacological effects of ursolic acid[J]. J Yichun Univ, 2023, 45(9): 21-26.

[4] ZHANG M Z, XIANG F F, SUN Y P, et al. Ursolic acid inhibits the metastasis of colon cancer by downregulating ARL4C expression[J]. Oncol Rep, 2024, 51(2): 27.

[5] ALAM M, ALI S, AHMED S, et al. Therapeutic potential of ursolic acid in cancer and diabetic neuropathy diseases [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12162.

[6] ZHU Z L, QIAN Z Z, YAN Z, et al. A phase Ⅰ pharmacokinetic study of ursolic acid nanoliposomes in healthy volunteers and patients with advanced solid tumors[J]. Int J Nanomedicine, 2013, 8: 129-136.

[7] GARCÍA-HERNÁNDEZ L, GARCÍA-ORTEGA M B, RUIZ-ALCALÁ G, et al. The p38 MAPK components and modulators as biomarkers and molecular targets in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 370.

[8] XUE Q, WANG X B, WANG P, et al. Role of p38 MAPK in apoptosis and autophagy responses to photodynamic therapy with Chlorin e6[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2015, 12(1): 84-91.

[9] NEWMAN D J, CRAGG G M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019[J]. J Nat Prod, 2020, 83(3): 770-803.

[10] LÓPEZ-HORTAS L, PÉREZ-LARRÁN P, GONZÁLEZ-MUÑOZ M J, et al. Recent developments on the extraction and application of ursolic acid: a review[J]. Food Res Int, 2018, 103: 130-149.

[11] LIAN M Q, CHNG W H, LIANG J, et al. Plant-derived extracellular vesicles: recent advancements and current challenges on their use for biomedical applications[J]. J Extracell Vesicles, 2022, 11(12): e12283.

[12] KIM C, KIM B. Anti-cancer natural products and their bioactive compounds inducing ER stress-mediated apoptosis: a review[J]. Nutrients, 2018, 10(8): 1021.

[13] EMDAD L, BHOOPATHI P, TALUKDAR S, et al. Recent insights into apoptosis and toxic autophagy: the roles of MDA-7/IL-24, a multidimensional anti-cancer therapeutic[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 66: 140-154.

[14] LI C Y, CHEN H B, CHEN X J, et al. Identification of inflammatory response-related molecular mechanisms based on the ATM/ATR/p53 pathway in tumor cells[J]. Comput Biol Med, 2024, 180: 108776.

[15] 于菲，罗卓，黎骊，等. 氯化两面针碱通过PI3K/Akt/Bcl-2/caspase-3/PARP通路诱导小细胞肺癌细胞H1688和H446凋亡[J]. 中国药理学通报，2022，38(7)：1023-1031.
YU F, LUO Z, LI L, et al. Apoptosis of small cell lung cancer cells H1688 and H446 induced by nitidine chloride through PI3K/Akt/Bcl-2/caspase-3/PARP pathway[J]. Chin Pharmacol Bull, 2022, 38(7): 1023-1031.

[16] DE SANTANA D A, BRAGA P R, CAMILLO-COUTINHO C M, et al. E-caderin, N-caderin, Slug, Snail, and Twist contribute to epithelial-mesenchymal transition in salivary gland tumors[J]. J Oral Pathol Med, 2024, 53(3): 193-200.

[17] JIA X B, ZHANG Q, XU L, et al. Lotus leaf flavonoids induce apoptosis of human lung cancer A549 cells through the ROS/p38 MAPK pathway[J]. Biol Res, 2021, 54(1): 7.

[18] DAI Z Y, XIE B, YANG B S, et al. KANK3 mediates the p38 MAPK pathway to regulate the proliferation and invasion of lung adenocarcinoma cells[J]. Tissue Cell, 2023, 80: 101974.

（收稿日期：2024-04-08　修回日期：2024-08-14）
（编辑：邹丽娟）