

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)02-0046-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.02.011



乌苏酸对人胰腺癌细胞 PANC - 1 增殖和凋亡的影响

金俊华¹, 赵承伟², 付佳², 郑桂茹^{1△}

(1. 浙江省金华市人民医院药剂科, 浙江 金华 321000; 2. 温州医科大学药学院 < 诸暨 > 生物医药研究院, 浙江 诸暨 311800)

摘要:目的 探讨乌苏酸对人胰腺癌细胞 PANC - 1 增殖、凋亡的影响。方法 以 1.25, 2.5, 5, 10, 25, 50 $\mu\text{mol/L}$ 乌苏酸培养 PANC - 1 细胞 24, 48, 72 h, 采用四氮唑盐(MTT)法测定细胞活性。实验分为对照 1 组(等体积二甲基亚砜)及乌苏酸低、中、高剂量组(5, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$ 乌苏酸), 显微镜下观察细胞形态, 采用 Western blot 法检测磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K), 磷酸化的蛋白激酶 B(p - Akt), 磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(p - mTOR), 活化半胱氨酸蛋白酶 3(Cleaved Caspase - 3), B 淋巴细胞瘤 - 2(Bcl - 2), Bcl - 2 关联 X 蛋白(Bax)的蛋白表达水平, 采用细胞集落形成实验观察细胞增殖情况。实验分为对照 2 组(等体积二甲基亚砜)和乌苏酸组(10 $\mu\text{mol/L}$ 乌苏酸), 采用细胞划痕实验观察细胞培养 48, 72 h 的迁移情况。利用分子对接实验模拟乌苏酸与 PI3K 和 Akt2 的相互作用。**结果** 随着乌苏酸浓度的升高, PANC - 1 细胞活性逐渐减弱, 24, 48, 72 h 时的半数抑制浓度(IC_{50})分别为 7.89, 6.26, 5.06 $\mu\text{mol/L}$ 。与对照 1 组比较, 乌苏酸各剂量组细胞逐渐失去原有形态, 且随着浓度的增加, 变形细胞数目随之增加, 且细胞边界模糊不清; 细胞数量显著减少($P < 0.05$); 乌苏酸各剂量组细胞 Cleaved Caspase - 3、Bax 蛋白的表达水平均显著升高, 乌苏酸中、高剂量组细胞 Bcl - 2 蛋白表达水平显著降低, 乌苏酸各剂量组细胞 p - mTOR, 中、高剂量组细胞 p - Akt, 高剂量组细胞 PI3K 蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$)。与对照 2 组比较, 乌苏酸组细胞 48 h, 72 h 的迁移距离缩短。乌苏酸的乌苏烷型三萜类结构可进入 PI3K 与 Akt2 中的三磷酸腺苷(ATP)结合位点竞争性结合疏水口袋, 从而影响 PI3K 和 Akt2 与 ATP 的结合, 抑制其激活。**结论** 乌苏酸可通过抑制 PI3K / Akt / mTOR 信号通路的激活而抑制 PANC - 1 细胞的增殖, 促进其凋亡。

关键词: 乌苏酸; 人胰腺癌细胞 PANC - 1; PI3K / Akt / mTOR 信号通路; 细胞凋亡

Effects of Ursolic Acid on Proliferation and Apoptosis of Human Pancreatic Cancer Cell PANC - 1

JIN Junhua¹, ZHAO Chengwei², FU Jia², ZHENG Guiru¹

(1. Department of Pharmacy, Jinhua People's Hospital, Jinhua, Zhejiang, China 321000; 2. Institute of Biomedicine < Zhuzhi >, School of Pharmaceutical Science, Wenzhou Medical University, Zhuzhi, Zhejiang, China 311800)

Abstract: Objective To investigate the effects of ursolic acid on the proliferation and apoptosis of human pancreatic cancer cell PANC - 1. **Methods** PANC - 1 cells were cultured with 1.25, 2.5, 5, 10, 25 and 50 $\mu\text{mol/L}$ ursolic acid for 24, 48 and 72 h,

* 基金项目: 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目[2019ZYY52]; 浙江省金华市科学技术研究计划项目[2020-4-026]。

第一作者: 金俊华, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为中药药理学和医院药学, (电子信箱)1609167054@qq.com。

△通信作者: 郑桂茹, 女, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为药事管理, (电子信箱)fanbo0420@sina.com。

- Med Suisse, 2020, 16(695): 1079 - 1085.
- [10] 张博然. 老年广泛期小细胞肺癌 EP/EC 方案化疗的疗效与安全性分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(18): 2555 - 2558.
- [11] 卓致远, 李 轲. 复发及难治性小细胞肺癌的 2 种二线化疗方案比较[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(17): 122 - 126.
- [12] 刘喜婷, 马 琴, 李成彪, 等. 多西紫杉醇与伊立替康分别联合顺铂治疗复发, 耐药型小细胞肺癌疗效及安全性比较[J]. 山东医药, 2021, 61(17): 62 - 64.
- [13] 金 钊, 赵艳滨. 抗血管生成在小细胞肺癌治疗中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(12): 2172 - 2175.
- [14] 慈雪萍, 孙庆明, 董皖辉, 等. 自拟扶肺解毒方联合安罗替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中医学报, 2020, 48(9): 42 - 45.
- [15] 邓靓娜, 张国晋, 林晓强, 等. 能谱及灌注 CT 成像鉴别诊断周围型肺癌和局灶性机化性肺炎的对比研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(12): 1206 - 1211.
- [16] 金德海, 彭 磊, 彭 伟, 等. 胸部 CT 灌注成像对肺癌发生淋巴结转移的诊断效果研究[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(5): 782 - 786.
- [17] LU L, ZHA Z, ZHANG P, et al. Nse, positively regulated by linc00657 - miR - 93 - 5p axis, promotes small cell lung cancer (sclc) invasion and epithelial - mesenchymal transition (emt) process [J]. Int J Med Sci, 2021, 15 (16) : 3768 - 3779.
- [18] 石俊英, 李 铭, 张斯佳, 等. 多层螺旋 CT 联合血清 CYFRA21 - 1, PCT 在肺炎性结节与肺癌鉴别诊断中的价值分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2021, 19(11): 62 - 64.
- [19] 姬颖华, 杨晓煜, 王 瑾, 等. 安罗替尼联合伊立替康方案二线治疗晚期复发难治性小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(4): 328 - 331.
- [20] 吕艺华, 赵子龙, 黄革红, 等. 安罗替尼联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床疗效及安全性[J]. 天津医药, 2021, 49(4): 436 - 440.

(收稿日期: 2023 - 03 - 09; 修回日期: 2023 - 09 - 10)

and the cell viability was measured by the methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) method. PANC - 1 cells were divided into the control group one (equal volume of dimethyl sulfoxide) and the ursolic acid low - , medium - and high - dose groups (5, 10 and 20 $\mu\text{mol} / \text{L}$ ursolic acid), the cell morphology was observed by microscope, the expression levels of phosphatidylinositol 3 - kinase (PI3K), phosphorylated - protein kinase B (p - Akt), phosphorylated - mammalian target of rapamycin (p - mTOR), Cleaved Caspase - 3, B - cell lymphoma - 2 (Bcl - 2), Bcl - 2 - associated X (Bax) proteins were detected by the Western blot, and the cell proliferation was observed by the colony formation assay. PANC - 1 cells were divided into the control group two (equal volume of dimethyl sulfoxide) and the ursolic acid group (10 $\mu\text{mol} / \text{L}$ ursolic acid), the cell migration was observed by the wound healing assay after 48 and 72 h of culture. The interaction of ursolic acid with PI3K and Akt2 proteins was simulated by the molecular docking. **Results** As the concentration of ursolic acid increased, the viability of PANC - 1 cells gradually weakened, with the half - inhibitory concentrations (IC_{50}) of 7.89, 6.26 and 5.06 $\mu\text{mol} / \text{L}$ at 24, 48 and 72 h, respectively. Compared with those in the control group one, the cell morphology in the ursolic acid low - , medium - and high - dose groups was abnormal, with the increase of concentration, the number of deformed cells increased, and the cell boundaries became blurred; the number of cells also significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with those in the control group one, the expression levels of Cleaved Caspase - 3 and Bax proteins in each dose group of ursolic acid significantly increased; the expression level of Bcl - 2 protein in the ursolic acid medium - and high - dose groups significantly decreased; the expression levels of p - mTOR protein in the ursolic acid low - , medium - and high - dose groups, p - Akt protein in the ursolic acid medium - and high - dose groups, and PI3K protein in the ursolic acid high - dose group significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with that in the control group two, the migration distance in the ursolic acid group shortened after 48 and 72 h of culture. The ursane triterpenoid structure of ursolic acid can enter into a hydrophobic pocket of PI3K and Akt2 competitively binding with adenosine triphosphate (ATP) and occupy the ATP binding site, thereby interfering with the binding of PI3K and Akt2 to ATP and inhibiting their activation. **Conclusion** Ursolic acid can inhibit the proliferation of PANC - 1 cells and promote their apoptosis by inhibiting the activation of the PI3K / Akt / mTOR signaling pathway.

Key words: ursolic acid; human pancreatic cancer cell PANC - 1; PI3K / Akt / mTOR signaling pathway; apoptosis

胰腺癌(PC)为恶性程度极高的肿瘤疾病,病情进展快,预后极差,5年生存率低于6%^[1-2]。近年来,我国PC总体发病率和死亡率均呈增长趋势。有Ⅲ期临床试验报道,厄洛替尼联合吉西他滨(GEM)较GEM单药治疗的生存获益显著,患者的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)均得到一定延长^[3],但获益时间有限,且伴随强烈的药品不良反应。乌苏酸(UA)又称熊果酸,属乌苏烷型三萜类化合物,在植物中分布广泛^[4]。有研究表明,UA主要从诱导肿瘤细胞凋亡^[5]、自噬^[6]、抑制肿瘤细胞转移^[7]、炎症反应^[8]、上皮 - 间充质转化^[9]、肿瘤血管生成^[10]、逆转放射治疗和化学药物治疗(简称放疗)药物的耐药性^[11]、阻滞细胞周期^[12]、调节免疫功能^[13]等方面发挥抗肿瘤作用,但是对PC的作用并不明确。磷脂酰肌醇3激酶(PI3K) / 蛋白激酶B(Akt) / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是细胞内重要的生存信号通路,其激活与肿瘤细胞的增殖、分化、凋亡、化疗耐药性及血管生成密切相关^[14]。抑制该通路的激活可阻止肿瘤细胞的生长、增殖,促进凋亡^[15]。本研究旨在探讨UA对人胰腺癌细胞PANC - 1活性、迁移、增殖、凋亡等的影响,并研究PI3K / Akt / mTOR信号通路在PC发生、发展中的作用,为开发PC治疗新药提供思路。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试药与细胞

仪器: MIKRO 200R / 220R 型台式离心机(德国Hettich公司); CKX41 型倒置显微镜(日本Olympus公

司); INCO108 - 246 型二氧化碳细胞培养箱(德国Memmert公司); Synergy 超纯水系统(美国Millipore公司); 1600 型凝胶成像系统(上海天能科技有限公司); IC1000 型细胞计数仪(上海睿钰生物科技有限公司); Synergy H1 型多功能酶标仪(美国BioTek公司); DK - S22 型电热恒温水浴锅(上海精宏实验设备有限公司); IMMULITE®2000 XPi 型免疫分析系统(西门子 < 中国 > 有限公司); KQ3200E 型超声波清洗器(昆山舒美超声仪器有限公司); AL104 型电子分析天平(瑞士Mettler Toledo公司); GL - 802A 型台式小型真空泵(海门市其林贝尔仪器制造有限公司)。

试药: UA(CAS: 77 - 52 - 1, 含量 > 99%), 二甲基亚砜(DMSO, CAS: 67 - 68 - 5, 含量 > 99.9%), 均购自西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司; GEM(美国MedChemExpress公司, 批号为HY-17026); DMEM培养基(美国Sigma公司, 批号为D6429); 1%青霉素 - 链霉素 - 谷氨酰胺、胎牛血清(美国Gibco公司, 批号分别为10378016, 10099141C); PI3K, 磷酸化蛋白激酶B(p - Akt), Akt, 磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(p - mTOR), mTOR, β - Actin、活化半胱氨酸蛋白酶3(Cleaved Caspase - 3), B淋巴细胞瘤 - 2(Bcl - 2), Bcl - 2 关联 X 蛋白(Bax)一抗(美国Cell Signalling Technology公司, 批号分别为#4249, #4060, #5536, #9272, #2972, #3700, #9661, #4223, #2772); 辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗(生工生物工程 < 上海 > 股份有限公司, 批号为

D110058)。

细胞:人胰腺癌细胞株PANC-1(中国科学院上海细胞库)。

1.2 方法

细胞培养:细胞培养于含10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素双抗的DMEM培养基(以下简称培养基)中,置37℃及饱和湿度,5% CO₂的条件下培养,待细胞贴壁生长2~3 d后采用胰蛋白酶消化。

细胞活性:采用四氮唑盐(MTT)法。取细胞,置96孔板中孵育(细胞密度 3×10^3 个/孔)。分别加入不同浓度的UA(1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 25.0, 50.0 $\mu\text{mol/L}$)和GEM(0.16, 0.31, 0.63, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 20.0 $\mu\text{mol/L}$);对照细胞加入等体积的DMSO。设6个复孔。培养24, 48, 72 h后加入5 mg/mL MTT溶液20 μL ,继续培养4 h,吸去上清液,各组加入DMSO 150 μL ,振荡2 min至晶体完全溶解。在570 nm波长处检测吸光度值(OD)。细胞存活率(%) = $OD_{\text{实验细胞}} / OD_{\text{对照细胞}} \times 100\%$ 。

细胞形态:取对数生长期的细胞,制成细胞密度为 2×10^5 个/mL的混悬液,取1 mL于12孔板中,实验设对照1组(等体积DMSO),UA低、中、高剂量组(5, 10, 20 $\mu\text{mol/L}$),各组细胞相应培养24 h后,电子显微镜下观察细胞形态学变化,并拍照记录。

细胞增殖:采用集落形成实验。取细胞,接种于6孔板中(细胞密度为 1×10^3 个/孔)。实验分组同“细胞形态”项,各组细胞予相应处理,设置3个复孔。培养5 d后显微镜下观察直径大于0.5 mm的细胞集落数。

细胞迁移:采用细胞划痕实验。实验设对照2组(等体积DMSO)和UA组(10 $\mu\text{mol/L}$)。取细胞,接种于6孔板中(细胞密度为 5×10^5 个/孔),待生长至80%汇合度时除去培养基,用20 μL 移液枪头末端刮擦产生划痕,加入培养基,各组细胞予相应处理,分别培养48 h和72 h后,显微镜下观察细胞的迁移情况。

蛋白表达水平:采用Western blot法。实验分组同“细胞形态”项,各组细胞予相应处理48 h,用胰蛋白酶消化并离心,加入细胞裂解缓冲液,冰上裂解细胞。4℃、12 000 r/min离心20 min,取上清液。用BCA法测定蛋白质含量,加入等体积 $2 \times$ loading缓冲液,混合并煮沸10 min使蛋白质变性,凝胶电泳后转膜,封闭2 h,加入PI3K, p-Akt, Akt, p-mTOR, mTOR, Cleaved Caspase-3, Bcl-2, Bax, β -actin抗体(1:1 000, V/V) 4℃下过夜。以羊抗兔二抗(1:5 000, V/V)室温振摇1 h,洗膜3次,置凝胶成像仪扫描成像,使用Image J软件分析条带,以 β -actin条带平均光密度为参考,计算目的蛋白的相对表达量。

分子对接模拟:从蛋白数据库下载目标蛋白PI3K

(PDB ID: 3APD^[16])和Akt 2(PDB ID: 3E8D^[17])用薛定谔分子对接软件(2018版)预处理蛋白,生成对接盒子,使用UA结构进行模拟对接,查看评分结果,对接结果图以PyMOL软件导出或Ligand interaction键生成。

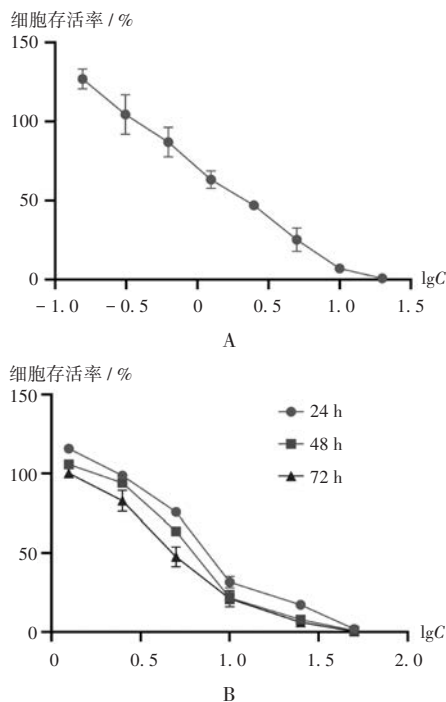
1.3 统计学处理

采用GraphPad Prism 10.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 细胞活性

GEM和UA对细胞活性的影响见图1(因GEM疗效确切,故未进行48 h及72 h实验)。可见,随着UA药物浓度的升高,细胞活性逐渐减弱,且有剂量依赖性。在24 h时,UA的 IC_{50} 为7.89 $\mu\text{mol/L}$,显示出与上市药物GEM($IC_{50} = 2.20 \mu\text{mol/L}$)相同数量级的肿瘤细胞活性抑制效果。UA在48 h和72 h时的 IC_{50} 分别为6.26 $\mu\text{mol/L}$ 和5.06 $\mu\text{mol/L}$ 。



A. 吉西他滨 B. 乌苏酸

图1 细胞活性

A. Gemcitabine B. Ursolic acid

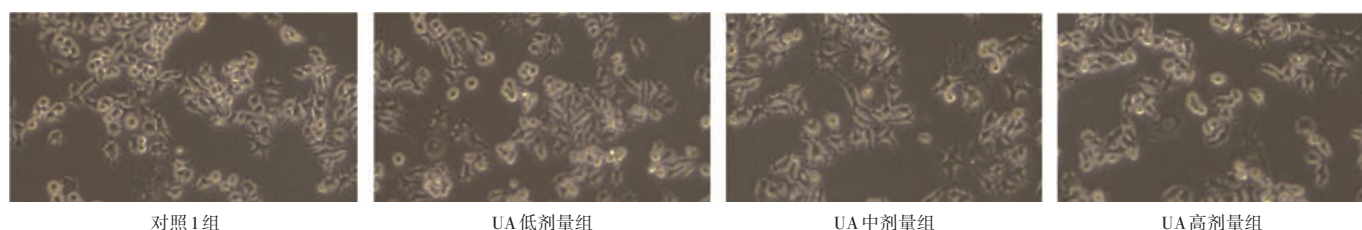
Fig. 1 Cell viability

2.2 细胞形态

对照1组细胞形态正常,贴壁,呈不规则梭形或圆形,细胞生长状态较好。UA各剂量组细胞随着浓度的增加,逐渐失去原有形态,变形细胞数量随之增加,细胞边界模糊不清,贴壁细胞数量变少,部分细胞悬浮于培养基中,细胞显示出较差的生长特点。详见图2。

2.3 细胞增殖

与对照1组比较,UA各剂量组细胞数量均显著减



对照1组

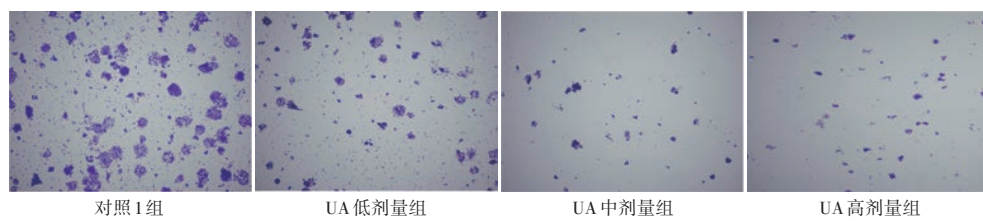
UA低剂量组

UA中剂量组

UA高剂量组

图2 细胞形态

Fig. 2 Cell morphology



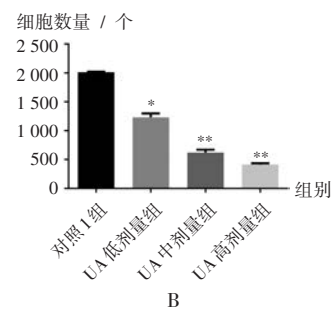
对照1组

UA低剂量组

UA中剂量组

UA高剂量组

A



B

A. 照片 B. 数据统计

注:与对照1组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。图5、图6同。

图3 细胞增殖能力

A. Photos B. Data statistics

Note: Compared with those in the control group one, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (for Fig. 3 and Fig. 5 - 6).

Fig. 3 Cell proliferation

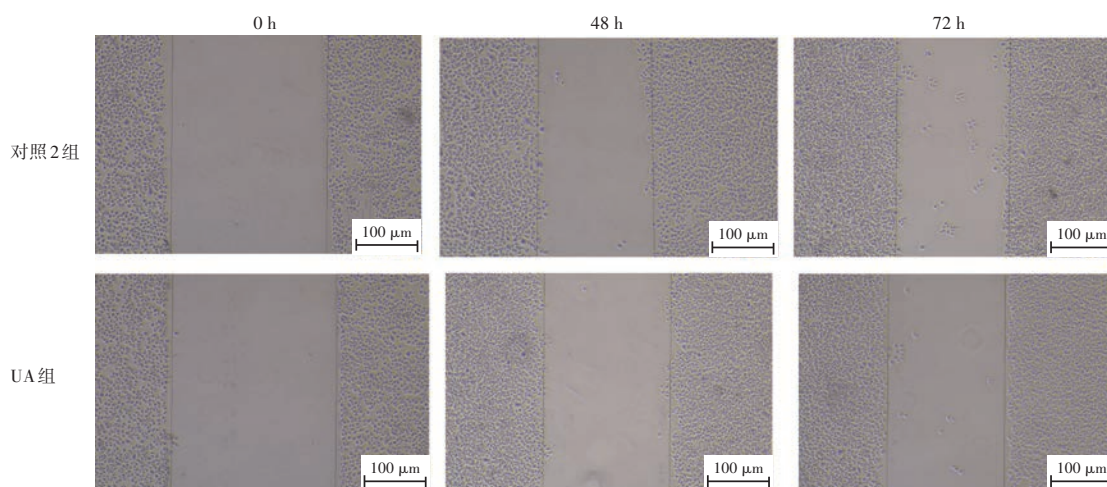


图4 细胞迁移情况

Fig. 4 Cell migration

少($P < 0.05$),且呈一定的浓度依赖性。详见图3。

2.4 细胞迁移

与对照2组比较,UA组细胞48 h和72 h的迁移距离缩短。详见图4。

2.5 相关蛋白表达水平

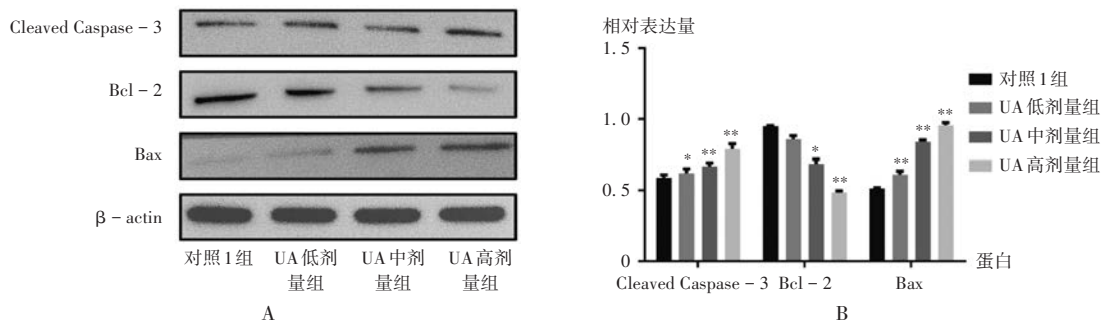
与对照1组比较,UA各剂量组细胞 Cleaved Caspase - 3及 Bax 的表达水平均显著升高($P < 0.05$);UA中、高剂量组细胞 Bcl - 2 表达水平均显著降低($P < 0.05$);UA高剂量组细胞 PI3K 表达水平,UA中、高剂量组细胞 p - Akt 表达水平,UA各剂量组细胞 p - mTOR 表达水平均显著降低($P < 0.05$)。详见图5、图6。

2.6 分子对接

结果见图7。可见,UA中的乌苏烷型三萜类结构可进入 PI3K 与 Akt2 中三磷酸腺苷(ATP)结合位点竞争性结合疏水口袋,从而影响 PI3K, Akt2 蛋白与 ATP 的结合,抑制其激活。其中 UA 结构中的羧酸部分,可与 PI3K 蛋白中的 Lys890, Thr887 产生氢键相互作用。UA 中的羟基部分也可与 Akt2 中的 Asp293 产生氢键相互作用。

3 讨论

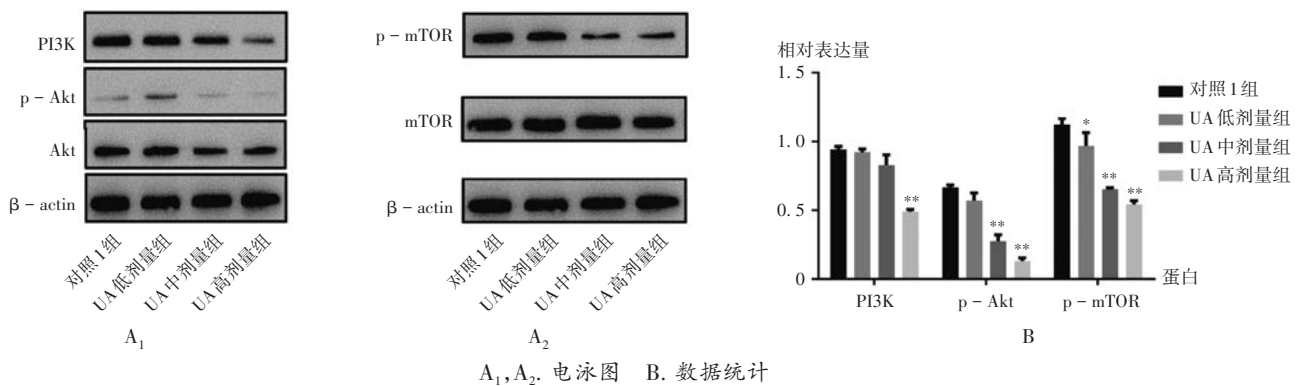
PC的发病率与死亡率相近,仅20%的患者可通过手术切除获得长期生存^[18]。PC相较于其他实体肿瘤具有解剖结构特殊、富间质、高度异质性、细胞恶性潜能



A. 电泳图 B. 数据统计
图5 细胞中凋亡相关蛋白表达水平

A. Electropherograms B. Data statistics

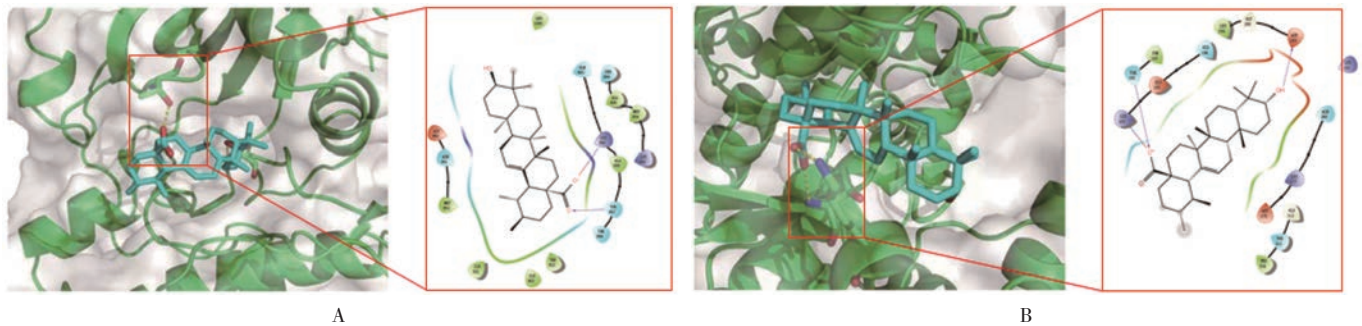
Fig. 5 Expression levels of apoptosis - related proteins in cells



A₁, A₂. 电泳图 B. 数据统计
图6 细胞中PI3K / Akt / mTOR信号通路相关蛋白表达水平

A₁, A₂. Electropherograms B. Data statistics

Fig. 6 Expression levels of PI3K / Akt / mTOR signaling pathway - related proteins in cells



A. 乌苏酸与PI3K B. 乌苏酸与Akt2

图7 分子对接结果

A. Ursolic acid and PI3K B. Ursolic acid and Akt2

Fig. 7 Results of molecular docking

大及肿瘤代谢模式异常等特点。临床治疗PC的主要手段是手术切除,但切除后仍有复发的可能。非手术疗法有放疗、化疗、靶向药物治疗及传统中医药辅助治疗^[19-20]。免疫疗法、内分泌疗法作为新兴的治疗手段^[21],其疗效并不确定。故临床迫切需要开发新型PC治疗药物和方法来提升PC的治疗效果。中医药作为肿瘤辅助联合治疗的重要组成部分,有其独特的治疗优势。UA由于抗瘤谱广,对正常细胞毒性低,同时具有免疫增强功能,其抗肿瘤作用日益受到关注^[22]。本研究结

果显示,极低浓度GEM和UA有可能促进细胞增殖;UA具有抑制PANC-1细胞活性的效果,且在DMEM培养基中培养24h的 IC_{50} 与GEM处在同一个数量级;且UA可影响PANC-1细胞形态,诱导其凋亡,抑制增殖。

PI3K / Akt / mTOR信号通路的作用机制包括细胞受生长因子等的刺激后,PI3K激活并聚集到细胞膜上,将其底物3,4-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP₂)转化为3,4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP₃),PIP₃再激活其下游的Akt蛋白等。PIP₃通过与Akt的PH结构域相互作用,聚

集Akt到细胞膜上,并通过3-磷脂酰肌醇依赖性蛋白激酶1(PDK-1)将其Thr308和羧基端的Ser473位点同时磷酸化,激活后的p-Akt蛋白再转移,通过直接或间接途径激活下游的mTOR,调节蛋白质合成,基因转录等,从而达到对细胞生存和凋亡的调控^[23]。随着研究的不断深入,PI3K/Akt/mTOR信号通路所涉及的多种下游信号分子在许多常见肿瘤的发生、发展过程中的重要角色也日益凸显,针对该信号通路的关键分子靶点的肿瘤治疗策略令人期待^[24]。本研究结果显示,UA能降低PANC-1细胞中PI3K, p-Akt, p-mTOR的蛋白表达水平,抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路的激活影响肿瘤功能,以及上调凋亡相关蛋白Cleaved Caspase-3和Bax,下调Bcl-2诱导PANC-1细胞的凋亡。分子对接结果发现,UA中的乌苏烷型三萜类结构可与PI3K和Akt2蛋白相互作用,从而影响蛋白质功能,抑制其激活。

综上所述,UA作为多靶点抗肿瘤天然产物,在体外能显著抑制PANC-1细胞的增殖,诱导细胞凋亡,抑制细胞迁移,其机制可能与抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路的激活和影响凋亡相关蛋白Cleaved Caspase-3, Bax, Bcl-2表达相关。

参考文献

- [1] PARK W, CHAWLA A, O'REILLY EM. Pancreatic Cancer: A Review[J]. JAMA, 2021, 326(9): 851 - 862.
- [2] REN B, CUI M, YANG G, et al. Tumor microenvironment participates in metastasis of pancreatic cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 108.
- [3] CHOU WC, RAMPANELLI E, LI X, et al. Impact of intracellular innate immune receptors on immunometabolism[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(3): 337 - 351.
- [4] 白素平, 黄初升, 陈希慧. 毛花猕猴桃三萜化学成分的研究[J]. 天然产物研究与开发, 1997, 9(1): 15 - 18.
- [5] RAWAT L, NAYAK V. Ursolic acid disturbs ROS homeostasis and regulates survival-associated gene expression to induce apoptosis in intestinal cancer cells[J]. Toxicol Res (Camb), 2021, 10(3): 369 - 375.
- [6] PARK HJ, JO DS, CHOI DS, et al. Ursolic acid inhibits pigmentation by increasing melanosomal autophagy in B16F1 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 531(2): 209 - 214.
- [7] RUAN JS, ZHOU H, YANG L, et al. Ursolic Acid Attenuates TGF- β_1 -Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in NSCLC by Targeting Integrin $\alpha V\beta 5$ /MMPs Signaling[J]. Oncol Res, 2019, 27(5): 593 - 600.
- [8] DHAKAL H, KIM MJ, LEE S, et al. Ursolic acid inhibits Fc ϵ RI-mediated mast cell activation and allergic inflammation[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 99: 107994.
- [9] WANG X, WANG T, YI F, et al. Ursolic Acid Inhibits Tumor Growth via Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Colorectal Cancer Cells[J]. Biol Pharm Bull, 2019, 42(5): 685 - 691.
- [10] JIN H, PI J, YANG F, et al. Ursolic acid-loaded chitosan nanoparticles induce potent anti-angiogenesis in tumor[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2016, 100(15): 6643 - 6652.
- [11] ZHANG Y, HUANG L, SHI H, et al. Ursolic acid enhances the therapeutic effects of oxaliplatin in colorectal cancer by inhibition of drug resistance[J]. Cancer Sci, 2018, 109(1): 94 - 102.
- [12] YANG M, HU C, CAO Y, et al. Ursolic Acid Regulates Cell Cycle and Proliferation in Colon Adenocarcinoma by Suppressing Cyclin B1[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 622212.
- [13] ZHANG Y, LI X, CIRIC B, et al. A dual effect of ursolic acid to the treatment of multiple sclerosis through both immunomodulation and direct remyelination[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(16): 9082 - 9093.
- [14] TEWARI D, PATNI P, BISHAYEE A, et al. Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: A novel therapeutic strategy[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 80: 1 - 17.
- [15] ELLIS H, MA CX. PI3K Inhibitors in Breast Cancer Therapy[J]. Curr Oncol Rep, 2019, 21(12): 110.
- [16] OHWADA J, EBIIKE H, KAWADA H, et al. Discovery and biological activity of a novel class I PI3K inhibitor, CH5132799[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2011, 21(6): 1767 - 1772.
- [17] ROUSE MB, SEEFELD MA, LEBER JD, et al. Aminofurazans as potent inhibitors of AKT kinase[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(5): 1508 - 1511.
- [18] 高攀, 朱祖安. 胰腺癌诊疗的研究现状[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2018, 27(1): 17 - 21.
- [19] 朱鑫哲, 李浩, 徐华祥, 等. 2021年胰腺癌研究及诊疗新进展[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(1): 1 - 12.
- [20] 国家卫生健康委员会. 胰腺癌诊疗规范(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(2): 281 - 293.
- [21] 任刚, 王竞, 夏廷毅. 《胰腺癌综合诊治中国专家共识(2014年版)》放射治疗部分的解读[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(12): 1249 - 1252.
- [22] MLALA S, OYEDEJI AO, GONDWE M, et al. Ursolic Acid and Its Derivatives as Bioactive Agents[J]. Molecules, 2019, 24(15): 2751.
- [23] 姚佳仪, 王斯琦, 钱玉兰, 等. PI3Ks新型抑制剂NVP-BEZ235对食管鳞癌的抑制作用[J]. 中国药业, 2023, 32(9): 28 - 32.
- [24] HUANG J, CHEN L, WU J, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in the Treatment of Human Diseases: Current Status, Trends, and Solutions[J]. J Med Chem, 2022, 65(24): 16033 - 16061.

(收稿日期: 2023-04-24; 修回日期: 2023-06-26)