

· 基础研究 ·

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.07.008

## 异莲心碱通过PI3K/Akt/mTOR信号通路影响结肠癌SW480细胞增殖、凋亡和自噬

王湘宁,张金华,江娜,刘志平,徐莹(武汉市汉口医院 消化内科,湖北 武汉 430000)

**[摘要]** **目的:**探讨异莲心碱(Iso)通过PI3K/Akt/mTOR信号通路对结肠癌SW480细胞增殖、凋亡和自噬的影响。**方法:**用10、20和40  $\mu\text{mol/L}$ 的Iso处理结肠癌SW480细胞,CCK-8法、流式细胞术和WB法分别检测Iso对细胞增殖活力、凋亡和自噬相关蛋白LC3 I、LC3 II、p62表达的影响。然后,用20  $\mu\text{mol/L}$ 的Iso和25  $\mu\text{mol/L}$ 的PI3K激活剂740 Y-P分别处理SW480细胞,将细胞分为对照组、740 Y-P组、Iso组和Iso+740 Y-P组,流式细胞术、WB法检测Iso和740 Y-P对各组细胞凋亡及细胞中LC3 I、LC3 II、p62、PI3K、p-PI3K、mTOR和p-mTOR蛋白表达的影响。**结果:**10、20和40  $\mu\text{mol/L}$ 的Iso处理后,SW480细胞增殖活力均显著下降(均 $P<0.05$ ),细胞凋亡率均显著升高(均 $P<0.05$ ),LC3 II/LC3 I表达均显著上调(均 $P<0.05$ ),p26蛋白表达显著下调( $P<0.05$ )。Iso和740 Y-P处理后,与对照组相比,740 Y-P组细胞凋亡率、LC3 II/LC3 I表达均显著下降(均 $P<0.05$ ),p26、p-PI3K/PI3K和p-mTOR/mTOR表达均显著升高(均 $P<0.05$ );Iso组细胞凋亡率、LC3 II/LC3 I表达升高(均 $P<0.05$ ),p26、p-PI3K/PI3K和p-mTOR/mTOR表达均显著下降(均 $P<0.05$ );与740 Y-P组相比,Iso+740 Y-P组细胞凋亡率、LC3 II/LC3 I表达升高( $P<0.05$ ),p26、p-PI3K/PI3K和p-mTOR/mTOR表达均显著下降(均 $P<0.05$ );与Iso组相比,Iso+740 Y-P组细胞凋亡率、LC3 II/LC3 I表达下降(均 $P<0.05$ ),p26、p-PI3K/PI3K和p-mTOR/mTOR表达均显著升高(均 $P<0.05$ )。**结论:**Iso通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制结肠癌SW480细胞增殖并诱导细胞凋亡和自噬。

**[关键词]** 异莲心碱;结肠癌;SW480细胞;增殖;凋亡;自噬;PI3K/Akt/mTOR信号通路

**[中图分类号]** R735.3; R730.52 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)07-0694-06

## Isoliensinine affects the proliferation, apoptosis and autophagy of colon cancer SW480 cells through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway

WANG Xiangning, ZHANG Jinhua, JIANG Na, LIU Zhiping, XU Ying (Department of Gastroenterology, Wuhan Hankou Hospital, Wuhan 430000, Hubei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of isoliensinine (Iso) on the proliferation, apoptosis and autophagy of colon cancer SW480 cells through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. **Methods:** Colon cancer SW480 cells were treated with 10, 20 and 40  $\mu\text{mol/L}$  Iso, and the effects of Iso on the cell proliferation capacity, apoptosis and expressions of autophagy related proteins LC3 I, LC3 II and p62 were detected by CCK-8, flow cytometry and Western blot, respectively. Then, SW480 cells were treated respectively with 20  $\mu\text{mol/L}$  Iso and 25  $\mu\text{mol/L}$  PI3K activator 740 Y-P, and the cells were divided into the control group, the 740 Y-P group, the Iso group and the Iso+740 Y-P group. The effects of 740 Y-P on the apoptosis and the expressions of LC3 I, LC3 II, p62, PI3K, p-PI3K, mTOR and p-mTOR proteins in each group were detected by flow cytometry and WB. **Results:** After treatments with 10, 20 and 40  $\mu\text{mol/L}$  Iso, the proliferation capacity of SW480 cells was decreased significantly (all  $P<0.05$ ); the apoptosis rate was increased significantly (all  $P<0.05$ ); the expressions of LC3 II/LC3 I were up-regulated significantly (all  $P<0.05$ ), and the expression of p26 protein was down-regulated significantly (all  $P<0.05$ ). After treatments with Iso and 740 Y-P, compared with the control group, the apoptosis rate and LC3 II/LC3 I expression of the 740 Y-P group were decreased significantly (both  $P<0.05$ ), while the expressions of p26, p-PI3K/PI3K and p-mTOR/mTOR were increased significantly (all  $P<0.05$ ). The apoptosis rate and LC3 II/LC3 I expression in the Iso group were increased (both  $P<0.05$ ) and the expressions of p26, p-PI3K/PI3K and p-mTOR/mTOR were decreased (all  $P<0.05$ ). Compared with the 740 Y-P group, the apoptosis rate and LC3 II/LC3 I expression were increased in the Iso+740 Y-P group ( $P<0.05$ ), while the expressions of p26, p-PI3K/PI3K and p-mTOR/mTOR were decreased (all  $P<0.05$ ). Compared with the Iso group, the apoptosis rate and LC3 II/LC3 I expression were decreased (both  $P<0.05$ ), and the expressions of p26, p-PI3K/PI3K, and p-mTOR/

**[作者简介]** 王湘宁(1984—),男,硕士,主治医师,主要从事消化道肿瘤的研究。E-mail: cici87246485@163.com

**[通信作者]** 张金华, E-mail: 498179425@qq.com

mTOR were increased significantly (all  $P < 0.05$ ) in the Iso+740 Y-P group. **Conclusion:** Iso inhibits the proliferation and induces the apoptosis and autophagy of SW480 cells by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway.

**[Key words]** isoliensinine (Iso); colon cancer; SW480 cell; proliferation; apoptosis; autophagy; PI3K/Akt/mTOR signaling pathway

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(7): 694-699. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.07.008]

结肠癌是中国最常见的消化道恶性肿瘤之一。随着生活水平的不断提高,结肠癌发病率逐年增多且呈低龄化趋势。细胞凋亡是肿瘤细胞死亡的主要途径之一,自噬和细胞凋亡在抗肿瘤治疗中具有相辅相成的关系<sup>[1]</sup>,通过诱导自噬抑制肿瘤进展已成为目前研究的热点<sup>[2]</sup>。自噬是通过溶酶体途径降解细胞质中蛋白和细胞器的一个动态过程,通过将细胞器、异物和细胞部分成分等关键物质运送到溶酶体,降解为细胞可利用的大分子,为细胞提供能量,以重建细胞结构<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>表明,PI3K/Akt/mTOR 信号通路是参与结肠癌发生的典型通路,其被激活可抑制结肠癌细胞自噬和凋亡。在结肠癌中,PI3K 激活下游 Akt 后通过一系列调控使 mTOR 磷酸化,从而影响细胞增殖、分化和蛋白质合成,参与肿瘤的发生发展<sup>[5]</sup>。传统的化疗药物已经无法起到较好的术后辅助治疗效果,亟需研发毒副作用小的抑制结肠癌的药物。异莲心碱(isoliensinine, Iso)是一种双苄基异喹啉生物碱,从莲花植物芙蕖的种子、果实和胚芽中提取出来,其具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种生物活性。Iso 通过抑制 Akt/GSK3 $\alpha$  信号通路诱导宫颈癌细胞周期阻滞并促进自噬和凋亡<sup>[6]</sup>;通过 PI3K/Akt 信号通路抑制前列腺癌细胞增殖和迁移<sup>[7]</sup>。但是, Iso 对结肠癌细胞的作用及其分子机制仍然知之甚少。本研究通过体外细胞实验观察 Iso 和 PI3K 激活剂 740 Y-P 对结肠癌 SW480 细胞增殖、凋亡和自噬的影响,以及对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的调控作用,为 Iso 作为结肠癌有前景的治疗药物提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞与主要试剂

人结肠癌 SW480 细胞购自武汉普诺赛生命科技有限公司。L15 培养基、0.25% 胰蛋白酶、CCK-8 试剂盒、RIPA(强)组织细胞快速裂解液、BCA 蛋白浓度测定试剂盒(货号 LA9510、T1350、CA1210、R0010、PC0020)购自北京索莱宝科技有限公司,740 Y-P(货号 HY-P0175)购自美国 MCE 公司,胎牛血清(货号 10270-106)购自 Gibco 公司,PVDF 膜、化学发光试剂(货号 IPVH00010、WBKLS0500)购自美国 Millipore 公司,Iso(货号 I425429)购自美国阿拉丁公司,Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒(货号 556547)购自美国 B&D 公司,LC3 I、LC3 II、p62、PI3K、mTOR 和 GAPDH 一抗(货号 PAB47930、

PAB47947、PAB46078、PAB36269、PAB30083、PAB46102)及 HRP 标记的羊抗兔 IgG 二抗(SAB43714)购自武汉贝茵莱生物科技有限公司,p-PI3K 一抗(货号 Ab109268)购自美国 Abcam 公司,p-mTOR 一抗(货号 2974T)购自美国 CST 公司。

### 1.2 细胞培养及 Iso 分组处理

将 SW480 细胞在含 10% 胎牛血清和 1% 含青霉素和链霉素的 L15 培养基中,置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中培养至完全汇合,再用 0.25% 胰蛋白酶消化传代。细胞贴壁后,分别使用 10、20 和 40  $\mu\text{mol/L}$  的 Iso 溶液处理细胞 24 h,作为 Iso 低、中、高剂量组,设对照组为未做处理的细胞。

### 1.3 CCK-8 法检测不同浓度 Iso 对 SW480 细胞增殖活力的影响

取各组对数生长期 SW480 细胞接种于 96 孔板 ( $3 \times 10^3$  个/孔)中,于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 的条件下培养过夜。向每孔内加入 10  $\mu\text{L}$  CCK-8 溶液,培养 4 h 后上酶标仪于波长 450 nm 处检测各孔细胞的光密度( $D$ )值,以  $D$  值表示细胞增殖活力变化。

### 1.4 流式细胞术检测不同浓度 Iso 对 SW480 细胞凋亡的影响

取各组对数生长期 SW480 细胞,将 10  $\mu\text{L}$  Annexin V-FITC 和 10  $\mu\text{L}$  PI 加入 200  $\mu\text{L}$  含有  $1 \times 10^6$  个细胞的 PBS 溶液中,在 4 °C 的暗室中作用 30 min,上流式细胞仪检测各组细胞凋亡情况,依据公式“细胞凋亡率=早期凋亡率+晚期凋亡率”计算细胞凋亡率。

### 1.5 WB 法检测不同浓度 Iso 对 SW480 细胞中 LC3 I、LC3 II、p62 蛋白表达的影响

取各组 SW480 细胞,用 RIPA 裂解液提取细胞的总蛋白,BCA 试剂盒测定蛋白浓度。进行 12% SDS-PAGE,将蛋白质条带转移到 PVDF 膜上,在 5% 脱脂奶粉溶液中封闭 1 h。用 TBST 清洗膜 3 次,加入稀释比例均为 1:1 000 的 LC3 I、LC3 II、p62 和 GAPDH 一抗中,4 °C 下反应过夜。用 TBST 清洗膜 3 次,后在 HRP 标记的羊抗兔 IgG 二抗(1:20 000)中在室温下处理 1 h, TBST 洗膜后,加入化学发光试剂曝光、显影,用 TANON GIS 软件读取蛋白质条带的灰度值,根据公式“目标蛋白相对表达值=目标蛋白灰度值/内参蛋白灰度值”计算蛋白相对表达水平。

### 1.6 流式细胞术和 WB 法检测 Iso 和 740 Y-P 对 SW480 细胞凋亡及相关蛋白表达的影响

将对数生长期 SW480 细胞分为对照组、740 Y-P

组、Iso 组和 Iso+740 Y-P 组, 对照组细胞正常培养, 740 Y-P 组细胞用 25  $\mu\text{mol/L}$  740 Y-P 溶液处理<sup>[8]</sup>, Iso 组细胞用 20  $\mu\text{mol/L}$  Iso 溶液处理, Iso+740 Y-P 组细胞用 20  $\mu\text{mol/L}$  Iso 和 25  $\mu\text{mol/L}$  740 Y-P 溶液共同处理。24 h 后, (1) 上流式细胞仪检测各组细胞的凋亡情况, 方法同 1.4; (2) WB 法检测各组细胞的自噬指标 LC3 I、LC3 II 和 p62 和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白 PI3K (1:1 000 稀释)、p-PI3K (1:1 000 稀释)、mTOR (1:1 000 稀释)、p-mTOR (1:1 000 稀释) 表达, 方法同 1.5。

### 1.7 统计学处理

以上主要实验均独立重复 3 次。采用 SPSS 20.0 统计学软件处理实验数据, 呈正态分布的计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间数据比较采用单因素方差分析和 Tukey 检验。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

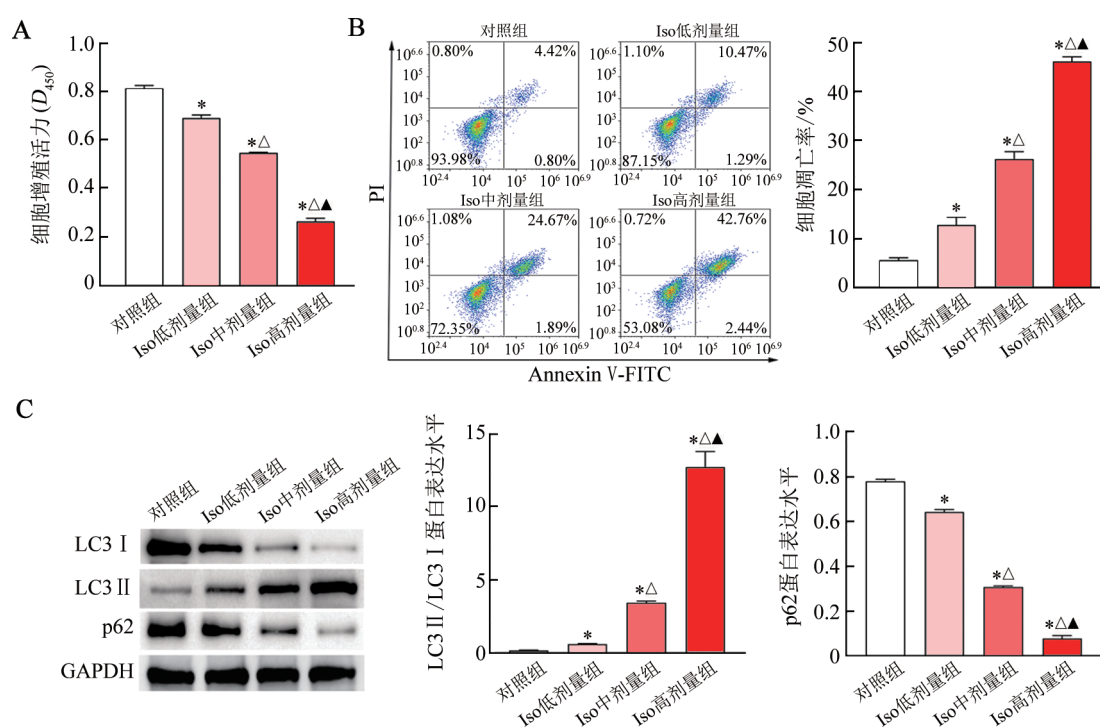
## 2 结果

### 2.1 Iso 显著抑制 SW480 细胞增殖活力并促进其凋亡

CCK-8 法和流式细胞术检测结果 (图 1) 显示, 与对照组相比, Iso 低、中、高剂量组 SW480 细胞增殖活力均显著下降 (均  $P < 0.05$ , 图 1A)、细胞凋亡率均显著升高 ( $P < 0.05$ , 图 1B)。在 10~40  $\mu\text{mol/L}$  Iso 范围时, 对细胞增殖活力的抑制作用具有明显的浓度梯度依耐性, 根据半抑制浓度 ( $\text{IC}_{50}$ ) 值 ( $28.05 \pm 0.70$ )  $\mu\text{mol/L}$  和成本计算, 选用 20  $\mu\text{mol/L}$  的 Iso 进行后续实验。

### 2.2 Iso 对 SW480 细胞自噬相关蛋白表达的影响

WB 法检测结果 (图 1C) 显示, 与对照组相比, Iso 低、中、高剂量组 SW480 细胞中自噬相关蛋白 LC3 II/LC3 I 表达显著上调 (均  $P < 0.05$ ), p62 蛋白表达显著下调 (均  $P < 0.05$ ), 且 LC3 II/LC3 I 和 p62 蛋白随 Iso 浓度梯度增加呈依耐性变化。



A: CCK-8 法检测细胞的增殖活力; B: 流式细胞术检测细胞凋亡水平; C: WB 法检测细胞中自噬相关蛋白的表达水平。与对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 Iso 低剂量组比较,  $\Delta P < 0.05$ ; 与 Iso 中剂量组比较,  $\blacktriangle P < 0.05$ 。

图 1 不同浓度的 Iso 对 SW480 细胞增殖、凋亡和自噬相关蛋白表达的影响

### 2.3 Iso 和 740Y-P 对 SW480 细胞凋亡的影响

流式细胞术检测结果 (图 2A) 显示, 与对照组相比, 740 Y-P 组 SW480 细胞凋亡率显著降低 ( $P < 0.05$ ), Iso 组细胞凋亡率显著升高 ( $P < 0.05$ ); 与 740 Y-P 组相比, Iso+740 Y-P 组细胞凋亡率显著升高 ( $P < 0.05$ ); 与 Iso 组相比, Iso+740 Y-P 组细胞凋亡率显著降低 ( $P < 0.05$ )。结果表明, Iso 可显著提高 SW480 细胞凋亡率, 而同时使用

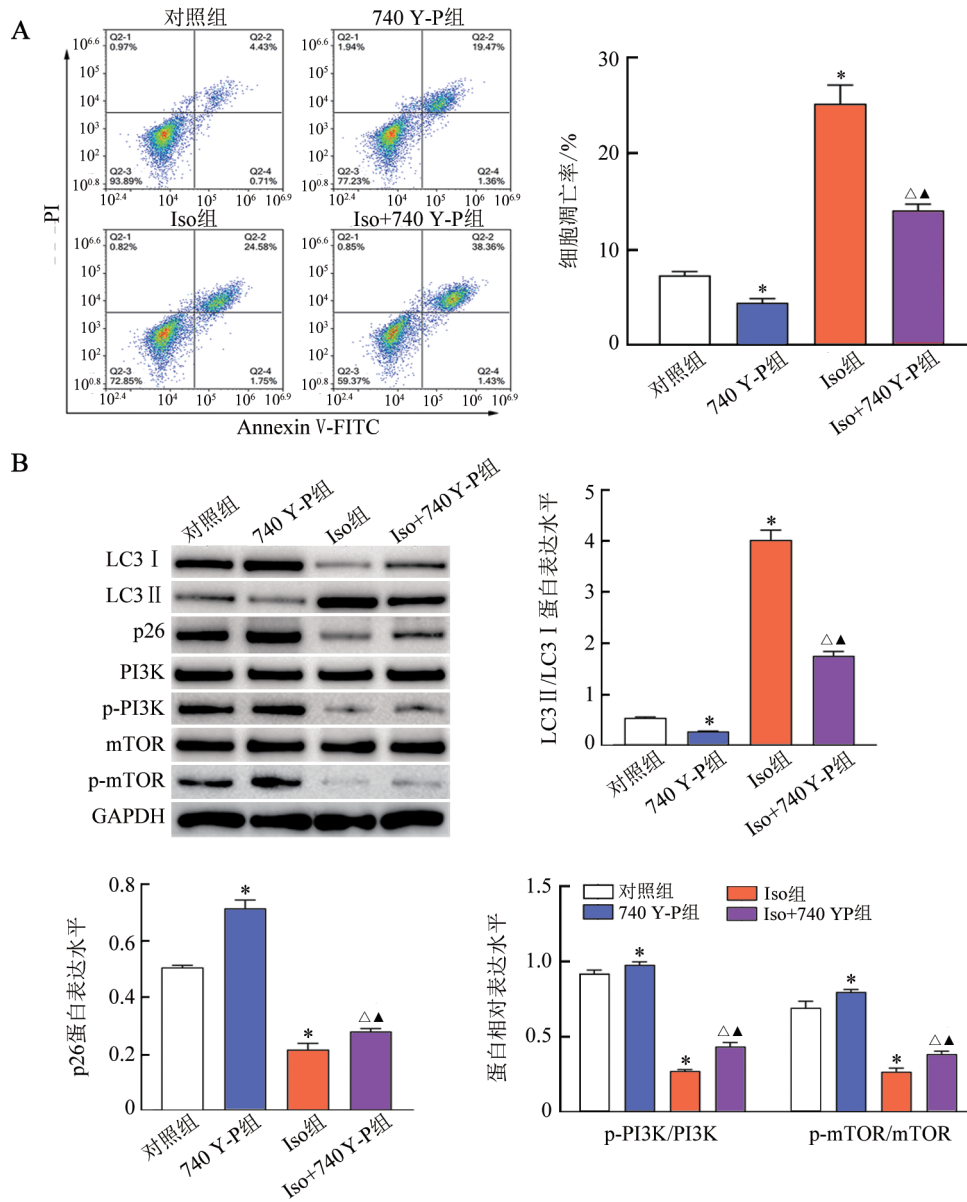
740 Y-P 则逆转了 Iso 对细胞凋亡的促进作用。

### 2.4 Iso 和 740 Y-P 对 SW480 细胞自噬、PI3K/Akt/mTOR 信号通路蛋白表达的影响

WB 法检测结果 (图 2B) 显示, 与对照组相比, 740 Y-P 组 SW480 细胞中 LC3 II/LC3 I 表达显著降低 ( $P < 0.05$ ), p62、PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白 p-PI3K/PI3K 和 p-mTOR/mTOR 表达均显著升高 (均

$P < 0.05$ ); Iso 组细胞中 LC3 II/LC3 I 表达显著升高 ( $P < 0.05$ ), p26、p-PI3K/PI3K 和 p-mTOR/mTOR 蛋白表达均显著降低 (均  $P < 0.05$ ); 与 740 Y-P 组相比, Iso+740 Y-P 组细胞中 LC3 II/LC3 I 表达显著升高 ( $P < 0.05$ ), p26、p-PI3K/PI3K 蛋白和 p-mTOR/mTOR 蛋白表达均显著降低 (均  $P < 0.05$ ); 与 Iso 组相比,

Iso+740 Y-P 组细胞中 LC3 II/LC3 I 表达显著降低 ( $P < 0.05$ ), p26、p-PI3K/PI3K 和 p-mTOR/mTOR 蛋白表达均显著升高 (均  $P < 0.05$ )。结果表明, Iso 可上调 SW480 细胞中 LC3 II/LC3 I 蛋白表达、下调 p26、p-PI3K/PI3K 和 p-mTOR/mTOR 蛋白的表达, 而同时使用 740 Y-P 则可部分逆转了上述蛋白表达结果。



A: 流式细胞术检测细胞的凋亡水平; B: WB 法检测细胞中相关蛋白表达水平。  
与对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 740 Y-P 组比较,  $\Delta P < 0.05$ ; 与 Iso 组比较,  $\blacktriangle P < 0.05$ 。

图 2 Iso 和 740 Y-P 对 SW480 细胞凋亡及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白表达的影响

### 3 讨论

天然膳食产品作为抗肿瘤药物在医药开发上具有良好的应用前景, 其生物活性化合物对肿瘤干细胞具有生长抑制作用, 可作为肿瘤治疗的有效策略。

几乎所有存在于植物体内的植物化学物质都可分为四类生物物质, 即: 萜烯类、生物碱类、苷类和多酚类, 具有降血糖、抗氧化、抗肿瘤等多种生物活性<sup>[9]</sup>。莲心碱及其类似物 Iso 和甲基莲心碱是从莲子中提取的双苄基异喹啉类生物碱, 对肿瘤细胞具有极强的

细胞毒性,能诱导细胞周期阻滞及活性氧增加,促进细胞凋亡和自噬,逆转肿瘤细胞耐药<sup>[10]</sup>。莲心碱对正常结肠上皮细胞无任何细胞毒性,但能显著抑制裸鼠结肠异种移植瘤的生长<sup>[11]</sup>。然而,目前 Iso 对肿瘤调控作用的相关研究较少。为探究 Iso 对结肠癌细胞的作用,本研究用不同浓度的 Iso 处理结肠癌细胞后,发现 SW480 细胞增殖活力显著降低,细胞凋亡率升高,表明 Iso 具有抗肿瘤作用。

细胞死亡机制主要分为三种:细胞凋亡(I型)、自噬性细胞死亡(II型)和坏死(III型)<sup>[12]</sup>。自噬是一种细胞生存机制,维持细胞成分的产生与受损或不必要的细胞器和其他细胞成分分解之间的平衡,可以增强细胞凋亡诱导的细胞死亡。在自噬过程中,细胞质中 LC3 蛋白被脂质化并募集到自噬体膜上,参与自溶体的形成和自噬囊泡的分解,与 LC3 结合的泛素相关蛋白 p62 也用于监测自噬通量<sup>[13]</sup>。自噬激活后,LC3 I 向 LC3 II 转化,p62 表达被抑制<sup>[14]</sup>。陈曦等<sup>[15]</sup>研究表明,积雪草酸和奥沙利铂均可促进结肠癌细胞凋亡和自噬,两者协同效果更加显著,其增效机制可能与 p62 蛋白表达下调和 LC3 II/LC3 I 值上调有关。Iso 是一种小分子的自噬增强剂,可诱导肿瘤细胞死亡<sup>[16]</sup>。本研究用 Iso 处理结肠癌 SW480 细胞后,细胞中 LC3 II/LC3 I 值上调、p62 蛋白表达下降,其变化趋势与 Iso 浓度呈正相关,这说明 Iso 激活了结肠癌细胞中的自噬作用,进而促进癌细胞的自噬性细胞死亡。

PI3K 过表达与肿瘤细胞存活和肿瘤进展显著相关,是结肠癌的关键治疗靶点。PI3K/Akt/mTOR 信号激活后可诱导肿瘤细胞获得多药耐药表型,促进细胞存活,抵抗化疗药物的细胞毒性抗肿瘤疗效,增强肿瘤细胞干细胞性,还能抑制自噬<sup>[17]</sup>。PI3K 底物与下游的 Akt 蛋白结合,导致机体活性氧水平增加而抑制自噬的调节作用,激活 mTOR 抑制自噬基因的表达<sup>[18]</sup>。FANG 等<sup>[19]</sup>证明,在脊髓损伤中,当 PI3K 被抑制时,细胞凋亡减少,自噬阳性蛋白 LC3 II/LC3 I 升高,自噬阴性蛋白 p62 水平降低,促凋亡蛋白水平下调,抑凋亡蛋白水平升高。相反,当使用 PI3K 激活剂时,自噬受到抑制,细胞凋亡增加。因此,除了利用 PI3K 抑制剂外,开发新的植物衍生物碱作为靶向 PI3K 信号通路的抗肿瘤药物至关重要。SHEN 等<sup>[20]</sup>在体外细胞模型和体内动物模型中利用莲心碱调控 PI3K/Akt 通路抑制胆囊癌细胞的增殖,诱导小鼠模型中 G2/M 细胞周期阻滞和肿瘤体积减小,增加了 caspase 介导的胆囊癌细胞凋亡。本研究中,PI3K 激活剂 740 Y-P 作用结肠癌 SW480 细胞后,细胞凋亡率下降,LC3 II/LC3 I 值减小,p62 水平升高,这证明

了 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对癌细胞自噬的抑制作用。Iso 逆转了 740 Y-P 的作用,下调结肠癌细胞中 PI3K 和 mTOR 磷酸化水平,促进自噬,表明 Iso 对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路具有调控作用,通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活发挥对结肠癌的治疗作用。

综上所述,Iso 具有抗肿瘤活性,能促进结肠癌 SW480 细胞自噬性凋亡,其作用机制可能是通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活。但人体体内环境复杂,为了 Iso 在结肠癌的临床研究和治疗中更具有科学性,在后续研究中,本课题组将构建结肠癌小鼠模型,观察 Iso 的体内治疗效果及作用机制。

## [参考文献]

- [1] MANOGARAN P, BEERAKA N M, PAULRAJ R S, *et al.* Impediment of cancer by dietary plant-derived alkaloids through oxidative stress: implications of PI3K/AKT pathway in apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. *Curr Top Med Chem*, 2023, 23(10): 860-877. DOI: 10.2174/1568026623666230111154537.
- [2] 王岭, 顾伟. 甘草抗肿瘤作用研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(4): 416-421. DOI 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.015.
- [3] RANGEL M, KONG J, BHATT V, *et al.* Autophagy and tumorigenesis[J]. *FEBS J*, 2022, 289(22): 7177-7198. DOI: 10.1111/febs.16125.
- [4] ZHU M L, ZHANG P M, JIANG M, *et al.* Myricetin induces apoptosis and autophagy by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signalling in human colon cancer cells[J/OL]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 209[2024-01-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32631392/>. DOI: 10.1186/s12906-020-02965-w.
- [5] ZHU H, ZHAO N, JIANG M Z. Isovitecin attenuates tumor growth in human colon cancer cells through the modulation of apoptosis and epithelial-mesenchymal transition via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(6): 741-749. DOI: 10.1139/bcb-2021-0045.
- [6] LI H L, CHENG Y, ZHOU Z W, *et al.* Isoliensinine induces cervical cancer cell cycle arrest and apoptosis by inhibiting the AKT/GSK3 $\alpha$  pathway[J/OL]. *Oncol Lett*, 2022; 23(1): 8[2024-01-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34820007/>. DOI: 10.3892/ol.2021.13126.
- [7] LIU C M, WU Z P, PAN B, *et al.* The antiandrogenic effect of neferine, liensinine, and isoliensinine by inhibiting 5- $\alpha$ -reductase and androgen receptor expression via PI3K/AKT signaling pathway in prostate cancer[J]. *Pharmazie*, 2021, 76(5): 225-231. DOI: 10.1691/ph.2021.1301.
- [8] CUI F C, CHEN Y, WU X Y, *et al.* MicroRNA-493-5p suppresses colorectal cancer progression via the PI3K-Akt-FoxO3a signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(8): 4212-4223. DOI: 10.26355/eurrev\_202004\_21001.
- [9] MACHARIA J M, MWANGI R W, ROZMANN N, *et al.* Medicinal plants with anti-colorectal cancer bioactive compounds: potential game-changers in colorectal cancer management[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113383[2023-01-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35820316/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113383.

- [10] ZHANG X Y, WANG X Y, WU T T, *et al.* Isoliensinine induces apoptosis in triple-negative human breast cancer cells through ROS generation and p38 MAPK/JNK activation[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12579[2024-01-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26219228/>. DOI: 10.1038/srep12579.
- [11] WANG Y, LI Y J, HUANG X H, *et al.* Liensinine perchlorate inhibits colorectal cancer tumorigenesis by inducing mitochondrial dysfunction and apoptosis[J]. *Food Funct*, 2018, 9(11): 5536-5546. DOI: 10.1039/c8fo01137k.
- [12] NOGUCHI M, HIRATA N, TANAKA T, *et al.* Autophagy as a modulator of cell death machinery[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 517[2024-01-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641772/>. DOI: 10.1038/s41419-020-2724-5.
- [13] 贾真真, 何双, 李扬扬, 等. 结直肠癌中 DPD 与 LC3、P62 表达的相关性及其临床意义[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(1): 24-33. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.01.003.
- [14] 付皓云, 李嫚. 鸦胆子油乳剂对食管鳞状细胞癌 TE-1 细胞增殖、凋亡和自噬的影响及其可能的机制[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(7): 560-567. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.07.003.
- [15] 陈曦, 李靖, 朱玲, 等. 积雪草酸联合奥沙利铂对结肠癌 HCT116 细胞凋亡、自噬和焦亡的调控作用研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(3): 274-280. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2022.03.09.
- [16] LAW B Y K, CHAN W K, XU S W, *et al.* Natural small-molecule enhancers of autophagy induce autophagic cell death in apoptosis-defective cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5510[2024-01-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24981420/>. DOI: 10.1038/srep05510.
- [17] SONG J L, XU J B, GUO J H, *et al.* The enhancement of Tetrandrine to gemcitabine-resistant PANC-1 cytochemical sensitivity involves the promotion of PI3K/Akt/mTOR-mediated apoptosis and AMPK-regulated autophagy[J/OL]. *Acta Histochem*, 2021, 123(6): 151769[2024-01-04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34416437/>. DOI: 10.1016/j.acthis.2021.151769.
- [18] 朱丽娟, 罗建云, 宋润泽, 等. 当归挥发油通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路影响人结肠癌 LOVO 细胞自噬研究[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(4): 437-441. DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.04.002.
- [19] FANG S, TANG H, LI M Z, *et al.* Identification of the CCL2 PI3K/Akt axis involved in autophagy and apoptosis after spinal cord injury[J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(4): 1335-1349. DOI: 10.1007/s11011-023-01181-y.
- [20] SHEN Y T, BIAN R, LI Y X, *et al.* Liensinine induces gallbladder cancer apoptosis and G2/M arrest by inhibiting ZFX-induced PI3K/AKT pathway[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2019, 51(6): 607-614. DOI: 10.1093/abbs/gmz041.

[收稿日期] 2024-01-05

[修回日期] 2024-05-02

[本文编辑] 党瑞山