

白皮杉醇对子宫内膜癌 HEC-1A 细胞增殖、迁移和侵袭的影响

杨婷, 张贝贝, 解伟*, 王进*

上海健康医学院药学院, 上海 201318

摘要: 本研究旨在考察白皮杉醇 (piceatannol, PIC) 对子宫内膜癌细胞 HEC-1A 的初步抗肿瘤作用。分别通过 CCK-8 实验、平板克隆形成实验、流式细胞术、划痕损伤修复实验和 Transwell 小室实验检测不同浓度的 PIC 对 HEC-1A 细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭能力的影响。Western blot 实验检测细胞增殖相关蛋白和侵袭迁移相关蛋白的表达水平。结果显示, 与空白组相比, PIC 能显著抑制 HEC-1A 细胞增殖、克隆形成能力、诱导其凋亡并减少细胞迁移距离和侵袭细胞数 ($P < 0.01$), 下调 p-Akt, p-Erk1/2, p-p38MAPK, β -catenin, CD44 和 Slug 蛋白的表达水平, 上调 E-cadherin 蛋白的表达水平 ($P < 0.01$)。综上所述, PIC 呈浓度依赖性抑制子宫内膜癌 HEC-1A 细胞的增殖、迁移与侵袭, 其机制可能与抑制 AKT/ERK/MAPK 信号通路和影响 Wnt/ β -catenin 信号通路和上皮-间质转化标志物的改变有关。

关键词: 白皮杉醇; 子宫内膜癌; 细胞增殖; 迁移与侵袭

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2023)3-0489-08

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2023.3.015

Effect of piceatannol on proliferation, migration and invasion of endometrial cancer HEC-1A cells

YANG Ting, ZHANG Bei-bei, XIE Wei*, WANG Jin*

School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China

Abstract: The purpose of this study was to investigate the preliminary antitumor effects of piceatannol (PIC) on endometrial cancer cells HEC-1A. The effects of different concentrations of PIC on the proliferation, apoptosis, migration, and invasion abilities of HEC-1A cells was detected by CCK-8 test, plate cloning experiment, flow cytometry, wound healing assay, and Transwell assay. Western blot was used to detect the expression level of cell proliferation related proteins and invasion migration related proteins. The results showed that compared with the control group, PIC significantly reduced the migratory distance and number of invading cells ($P < 0.01$), inhibited the proliferation and clonogenic ability of HEC-1A cells, induced apoptosis ($P < 0.01$), and down-regulated the expression levels of p-Akt, p-Erk1/2, p-p38MAPK, β -catenin, CD44 and Slug proteins, and up-regulated the expression levels of E-cadherin protein ($P < 0.01$). In conclusion, PIC demonstrated concentration-dependent suppression of endometrial cancer HEC-1A cell proliferation, migration and invasion. The mechanism may be connected to the inhibition of the AKT/ERK/MAPK signaling pathway and impacting the Wnt/ β -catenin signaling pathway and alterations in epithelial-mesenchymal transition markers.

Key words: piceatannol; endometrial carcinoma; cell proliferation; migration and invasion

子宫内膜癌 (endometrial carcinoma, EC), 是女性生殖道最常见的部位肿瘤, 仅次于乳腺癌、肺癌和结直肠癌^[1]。在世界范围内, 每年约有 38 万新发子宫内膜癌病例, 每年约有 8.9 万人死于子宫内膜癌, 其发病率逐年增高^[2]。目前, 子宫内膜癌的具体发

病机制尚不清楚, 其危险因素与肥胖、代谢综合征、高脂血症、糖尿病、多囊卵巢综合征和其他导致由高雌激素状态引起的子宫内膜增生的疾病有关^[3]。早期子宫内膜癌可单独手术或手术配合辅助放疗, 5 年总生存率为 74% ~ 91%。确诊为晚期或复发性子宫内膜癌的患者预后差, 生存率低, 五年总生存率约为 15%^[4]。手术、放疗、化疗和靶向治疗等常规疗法费用昂贵, 且易引起严重的副作用。随着肿瘤易复发转移、化疗耐药性等问题的出现, 迫切需

收稿日期: 2022-08-25 接受日期: 2023-01-13

基金项目: 国家自然科学基金 (81703401)

* 通信作者 Tel: 86-21-65887579; E-mail: wangj@sumhs.edu.cn, xiew@sumhs.edu.cn

要寻找易获取、副作用小、费用低的替代药物来治疗 EC。因此,了解肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭的内在机制,对于探索治疗 EC 患者的新方法具有重大价值。

白皮杉醇(piceatannol, PIC),化学式为 $C_{14}H_{12}O_4$,是一种天然的多酚类化合物,广泛分布于百香果、百香莲、白茶和日本虎花草等植物中。研究表明,PIC 具有与白藜芦醇类似的抗肿瘤、抗炎、抗氧化和免疫调节等作用,因其具有多靶点在癌症的预防和治疗中发挥着重要的作用^[5]。有研究表明,PIC 具有化学预防活性和阻碍前列腺癌^[6]、结直肠癌^[7]、乳腺癌^[8]、肺癌^[9]、黑色素瘤^[10]、淋巴瘤^[11]等迁移与侵袭。Wnt/ β -catenin 信号通路的异常激活可以促进多种恶性肿瘤的发生发展,并调节细胞的增殖和分化。研究发现,PIC 也可作为 Wnt/ β -catenin 通路的抑制剂和骨髓瘤细胞凋亡的诱导剂^[12]。目前尚未见 PIC 对子宫内膜癌相关抗肿瘤作用的研究报道,其介导子宫内膜癌细胞的作用机制尚不清楚。本实验拟通过观察 PIC 对子宫内膜癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响,探讨其初步的抗肿瘤作用机制,为寻找治疗子宫内膜癌的新策略提供理论和实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株

子宫内膜癌细胞株 HEC-1A 购买于美国典型培养物保存中心(American Type Culture Collection, ATCC),产品货号:HTB-112,传代至第 8 代。

1.1.2 药品与试剂

白皮杉醇(成都德思特生物技术有限公司,批号:DST190523-051);胎牛血清、RPMI1640 培养基(北京全式金生物有限公司,批号:K20107、O31026);100 \times 青霉素/链霉素、0.25% EDTA 胰蛋白酶、CCK-8 试剂盒、结晶紫染色液(上海生工生物有限公司,批号:E323FA0001、H508FA0003、H625FC0251、E607309);细胞凋亡检测试剂盒(BD Pharmingen 公司,批号:7040932);Transwell invasion 小室(美国 Millipore 公司,批号:PI8P01250);伤口愈合 2 孔插件(德国 Ibidi 公司,批号:181220/7);二抗(IgG)(上海生工生物有限公司,批号:D110058);RIPA 细胞裂解液(江苏凯基生物技术股份有限公司,批号:20180928);7.5%、12.5% PAGE 凝胶快速制备试剂盒(雅酶生物有限公司,批号:02281100、

02331150);BCA 蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号:P0010); β -肌动蛋白(β -actin)、蛋白激酶 B(Akt)、磷酸化的蛋白激酶 B(p-Akt)、细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)、磷酸化的细胞外调节蛋白激酶(p-ERK1/2)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)、磷酸化 p38 MAPK(p-p38 MAPK)、 β -连环蛋白(β -catenin)、粘附因子(CD44)、钙离子依赖的细胞粘附素家族(E-cadherin)、锌指转录因子(Slug)等单克隆抗体(美国 Cell Signaling Technology 公司,批号:4970S、4691S、2965S、4695S、8544S、8690S、4631S、8480S、3578S、3915S、9585S);ECL 化学发光超敏显色试剂盒(上海翊圣生物科技有限公司,批号:36208ES76)。

1.1.3 仪器

Countess II 型细胞计数仪(美国 Thermo 公司);BPN-80CW 型 CO₂ 恒温培养箱(上海一恒科学仪器有限公司);SpectraMax i3x 型多功能酶标仪(美国 Molecular Devices 公司);facscalibur™ 型流式细胞仪(美国 Becton Dickinson 公司);Mini-PROTEAN Tetra 型蛋白电泳仪、Trans Blot Turbo™ 型转膜仪(美国 Bio-Rad 公司);C300 型化学发光成像系统(美国 Azure Biosystems 公司);DMI5 型荧光倒置显微镜(德国 Leica 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及传代

将 HEC-1A 细胞在含 10% 胎牛血清、1% 青霉素和链霉素的 RPMI1640 培养基中,置于 37 $^{\circ}$ C 和 5% CO₂ 的恒温培养箱中培养。倒置显微镜观察细胞生长和细胞密度,每 2~3 d 更换一次培养基。取处于对数期的细胞进行实验。细胞传代:当细胞融合度达到 80%~90% 时,用含 0.25% EDTA 的胰蛋白酶消化细胞,当细胞从培养瓶壁脱落时,加入含 10% 胎牛血清、1% 青霉素和链霉素的 RPMI1640 培养基,吹成细胞悬液,1 400 r/min 室温离心 4 min,弃去上清,用新的培养基重悬,置于恒温培养箱中培养。

1.2.2 CCK-8 实验检测 PIC 对 HEC-1A 细胞增殖的影响

取对数生长期的 HEC-1A 细胞以 1×10^4 个/孔接种于 96 孔板,将 96 孔板移入培养箱,培养 24 h,待细胞贴壁后,按分组分别加入不同浓度的 PIC(0.0、5.0、10.0、20.0、40.0、80.0、160.0 μ mol/L)和培养液,每孔 100 μ L。每组设置 3 个复孔,于培养

箱培养 48 h 后,弃去上清液,加入新鲜培养液,每孔加入 10 μL 的 CCK-8 试剂,在 5% CO_2 、37 $^\circ\text{C}$ 恒温培养箱中孵育 2 h,用酶标仪于 450 nm 处测量吸光度(OD 值),并按照如下公式计算细胞增殖率:细胞增殖率 = 给药组细胞吸光度/空白组细胞吸光度 \times 100%。

1.2.3 平板克隆形成实验检测 PIC 对 HEC-1A 细胞克隆形成能力的影响

取对数生长期的 HEC-1A 细胞,调整细胞密度,以每孔 500 个/mL,均匀接种于 6 孔板。次日,弃去 6 孔板内的培养基,PBS 缓冲液清洗两次后,分别加入 2 mL 培养液和相应浓度的药物,PIC 的终浓度分别为(10.0、20.0、40.0 $\mu\text{mol/L}$)。于培养箱中静置培养 10~14 d,每隔 3~4 d 换一次液。当长出肉眼可见的细胞克隆时,停止培养。弃去旧的培养液,PBS 缓冲液清洗 2 次,加入 4% 多聚甲醛固定,1% 结晶紫染色 30 min,PBS 缓冲液洗净,风干后拍照。显微镜下计数后计算克隆形成率:克隆形成率 = 细胞克隆数/接种细胞数 \times 100%。

1.2.4 Annexin V-FITC/PI 双染流式细胞术检测 PIC 对 HEC-1A 细胞的凋亡作用

取对数生长期的 HEC-1A 细胞(2×10^5 个/mL)接种于 6 孔培养板中,每孔 2 mL 培养基培养。待细胞汇合度达到 80%~90% 时,加入不同浓度的 PIC (10.0、20.0、40.0 $\mu\text{mol/L}$) 孵育 48 h 后,消化、离心,收集细胞。用 PBS 重悬细胞并洗涤 2 次,加入 500 μL Binding Buffer 重悬细胞,调整细胞浓度为 1×10^6 个/mL。按照 AnnexinV-FITC/PI 双染细胞凋亡检测试剂盒说明,每组取 100 μL 细胞悬液,再加入 5 μL AnnexinV-FITC 和 5 μL PI,避光室温孵育 15 min,再加入 400 μL 缓冲液混匀,1 h 内用流式细胞仪检测各组细胞的凋亡率。

1.2.5 划痕损伤修复实验检测 PIC 对 HEC-1A 细胞迁移的影响

在 24 孔板中平稳放入 Ibidi 培养插件(culture insert),取对数生长期的 HEC-1A 细胞,胰酶进行消化后,用含 10% 血清的 RPMI1640 培养基重悬细胞,调整细胞浓度为 2×10^5 个/mL,每孔 70 μL 接种于 culture insert 中,置于 CO_2 恒温培养箱中培养 24 h,待细胞贴壁后,移除 culture insert,PBS 缓冲液清洗两次,每孔加入 500 μL 含 2% 血清的 RPMI1640 培养液,使加入 PIC 的药物浓度分别为 10.0、20.0、40.0 $\mu\text{mol/L}$ 。在倒置显微镜下观察 0、24、48 h 对

对照组和给药组细胞的愈合情况并拍照。使用 ImageJ 软件计算迁移距离,细胞迁移距离 = (0 h 迁移距离 - 24/48 h 迁移距离)/2。

1.2.6 Transwell 小室实验检测 PIC 对 HEC-1A 细胞侵袭的影响

用预冷的无血清培养基按 1:2 的比例稀释 Matrigel 基质胶,取 40 μL Matrigel 基质胶于小室中,在培养箱中凝固 1 h,制备细胞混悬液,用不含血清的 RPMI1640 培养基重悬,调整细胞密度至 2×10^5 个/mL,将 50 μL 细胞悬液和 50 μL 的药物混合,加入上室,药物终浓度分别为 10.0、20.0、40.0 $\mu\text{mol/L}$,置于培养箱中孵育 30 min。半小时后,加入 600 μL 含 20 ng/mL rhVEGF₁₆₅ 的完全培养基,置于培养箱中培养 12 h。取出后,用 600 μL 的 PBS 润洗上下室,向每个孔中加入 600 μL 预冷的 4% 多聚甲醛溶液并固定 30 min。小室风干后,用棉花轻擦拭小室内部的基质胶和细胞,用 0.1% 结晶紫溶液染色 15 min,用去离子水洗涤残留的染料溶液。待小室风干后,在荧光倒置显微镜下拍照,每个小室分别选取 5 个不同视野细胞进行拍照。用 Photoshop 软件进行细胞计数,并计算细胞侵袭率:细胞侵袭率 = 给药组侵袭细胞数/对照组侵袭细胞数 \times 100%。

1.2.7 蛋白免疫印迹法 Western blot 检测蛋白的表达水平

将对数生长期的 HEC-1A 细胞以 2×10^5 个/mL 接种于 6 孔培养板中,每孔 2 mL 培养液,置于 CO_2 培养箱中培养 48 h;弃去原培养液,加入 2 mL 的新鲜培养基和药物,PIC 药物终浓度分别为 10.0、20.0、40.0 $\mu\text{mol/L}$ 。培养 48 h 后,用细胞裂解液提取总蛋白,收集并离心,采用 BCA 法定量蛋白浓度。制备分离胶和浓缩胶(7.5%/12.5% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)),上样电泳后,湿转至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上,加入 5% 脱脂奶粉封闭液,室温下封闭 2 h,用 $1 \times$ TBST 清洗,孵育相应的一抗 Akt/p-Akt、Erk1/2/p-Erk1/2、p38MAPK/p-p38MAPK、 β -catenin、CD44、Slug 和 E-cadherin(1:1 000),4 $^\circ\text{C}$ 孵育过夜,用 $1 \times$ TBST 清洗后,加入二抗(1:5 000)室温孵育 1 h,洗膜,使用 ECL 化学发光超敏显色试剂盒和化学发光成像系统对 PVDF 膜进行曝光显影,选择 β -actin(1:1 000) 作为内参,并采用 Image 软件分析各目的蛋白条带的灰度值。

1.2.8 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件对数据进行分析。每组实验重复三次,所有数据均用平均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,方差齐性检验后,采用单因素方差分析。与空白组相比,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PIC 对 HEC-1A 细胞增殖的影响

CCK-8 结果显示,与空白组相比,PIC 浓度为 10.0、20.0、40.0、80.0、160.0 $\mu\text{mol/L}$ 时可显著抑制 HEC-1A 细胞增殖,且增殖率随药物浓度的增加而显著降低 ($P < 0.01$),其 IC_{50} 值为 $(61.6 \pm 6.4) \mu\text{mol/L}$ (见图 1)。

2.2 PIC 对 HEC-1A 细胞克隆形成的影响

平板克隆形成实验是通过单个细胞在细胞培养板上的细胞克隆形成能力提示经药物处理后细胞的增殖能力。实验结果表明,与空白组相比,PIC 药物浓度分别为 (10.0、20.0、40.0 $\mu\text{mol/L}$) 时,可显著抑制 HEC-1A 细胞克隆形成 ($P < 0.01$)。随着 PIC 浓度的增加,可明显减少 HEC-1A 细胞克隆形成数

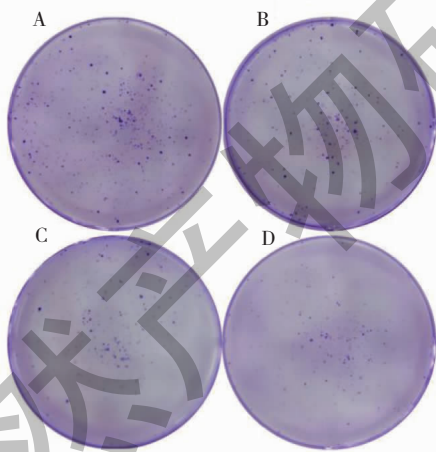


图 2 PIC 对 HEC-1A 克隆形成的影响(结晶紫, $\times 1$)

Fig. 2 Effect of PIC on clone formation ability of HEC-1A cells (crystal violet staining solution, $\times 1$)

注:A:空白组;B:PIC(10.0 $\mu\text{mol/L}$);C:PIC(20.0 $\mu\text{mol/L}$);D:PIC(40.0 $\mu\text{mol/L}$)。与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,下同。Note:A: Control group;B:PIC (10.0 $\mu\text{mol/L}$);C:PIC (20.0 $\mu\text{mol/L}$);D:PIC (40.0 $\mu\text{mol/L}$). Compared with control group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$, the same below.

2.4 PIC 对 HEC-1A 细胞迁移的影响

与 0 h 对照组相比,24 h 和 48 h 细胞迁移距离明显缩短。PIC 浓度为 (10.0、20.0、40.0 $\mu\text{mol/L}$) 的实验组与空白组相比,细胞迁移距离较少,表明 PIC 可显著抑制子宫内膜癌细胞 HEC-1A 的迁移能力 ($P < 0.01$) (见图 4)。

目(见图 2)。

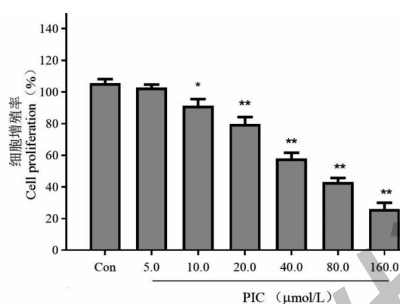
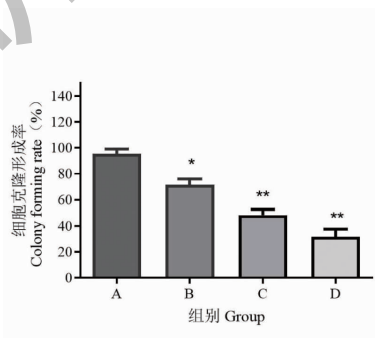


图 1 PIC 对 HEC-1A 细胞增殖的影响

Fig. 1 Effect of PIC on the proliferation of HEC-1A cells
注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。Note:Compared with Con,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$.

2.3 PIC 对 HEC-1A 细胞凋亡能力的影响

Annexin-V/PI 双标流式术检测不同浓度 PIC 作用 48 h 后,HEC-1A 细胞凋亡结果显示,与空白组比较,10.0、20.0、40.0 $\mu\text{mol/L}$ 的 PIC 明显增加细胞凋亡率 ($P < 0.01$),高剂量组细胞凋亡率可达 44.85%。以上结果表明,PIC 能够显著诱导 HEC-1A 细胞的凋亡 ($P < 0.01$) (见图 3)。



2.5 PIC 对 HEC-1A 细胞侵袭的影响

浓度为 (10.0、20.0、40.0 $\mu\text{mol/L}$) 的 PIC 作用于 HEC-1A 细胞,与空白组比较,随着 PIC 药物浓度的增加,可显著降低 HEC-1A 细胞的侵袭数 ($P < 0.01$) (见图 5)。

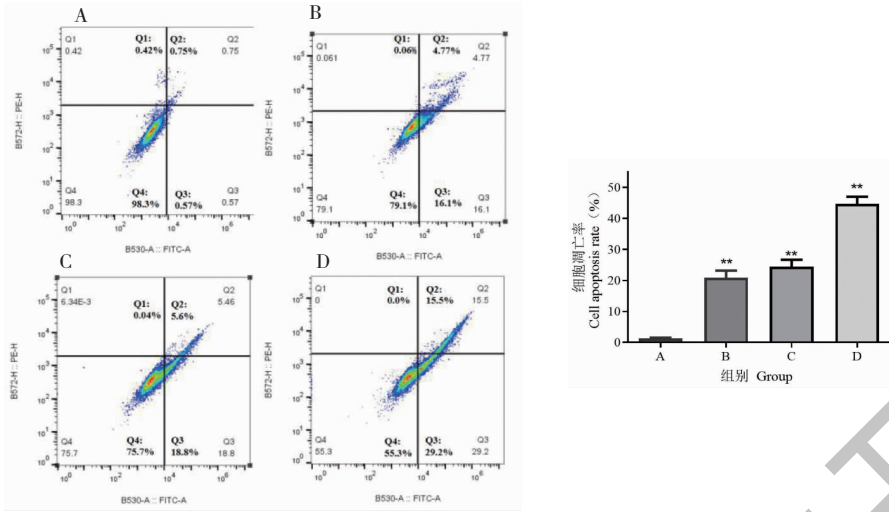


图3 PIC诱导HEC-1A细胞的凋亡
Fig. 3 PIC induced apoptosis of HEC-1A cells

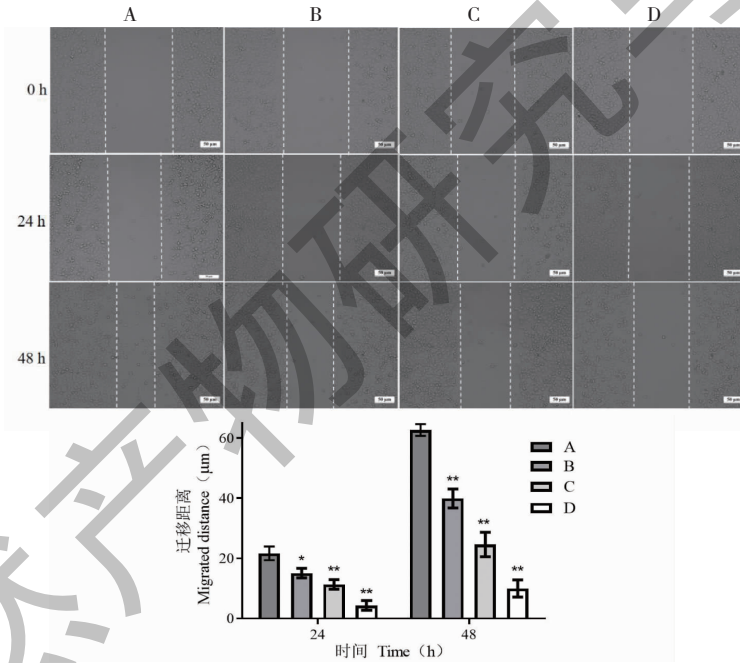


图4 PIC对HEC-1A细胞迁移的影响(倒置显微镜, ×100)

Fig. 4 Effect of PIC on migration abilities of HEC-1A cells (inverted microscope, × 100)

2.6 PIC对HEC-1A细胞增殖蛋白的影响

Western blot实验结果表明,与空白组比较,PIC (10.0、20.0、40.0 μmol/L)可显著抑制HEC-1A细胞中Akt、Erk1/2和p38MAPK蛋白的磷酸化($P < 0.01$),其中PIC浓度为40.0 μmol/L时抑制细胞增殖蛋白磷酸化效果更为明显($P < 0.01$)(见图6)。

2.7 PIC对HEC-1A细胞迁移与侵袭相关蛋白的表达影响

与空白组相比,PIC 20.0、40.0 μmol/L组的

Slug、β-catenin和CD44蛋白的表达水平均显著降低,E-cadherin蛋白的表达水平显著增加($P < 0.01$)(见图7)。

3 讨论与结论

上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤转移的关键过程,赋予细胞强迁移性和侵袭性的胚胎程序。在正常情况下,EMT在伤口愈合过程中起关键作用,而异常时则促进肿瘤转移^[13]。研究证实,EMT参与子宫内膜癌肿瘤细胞的

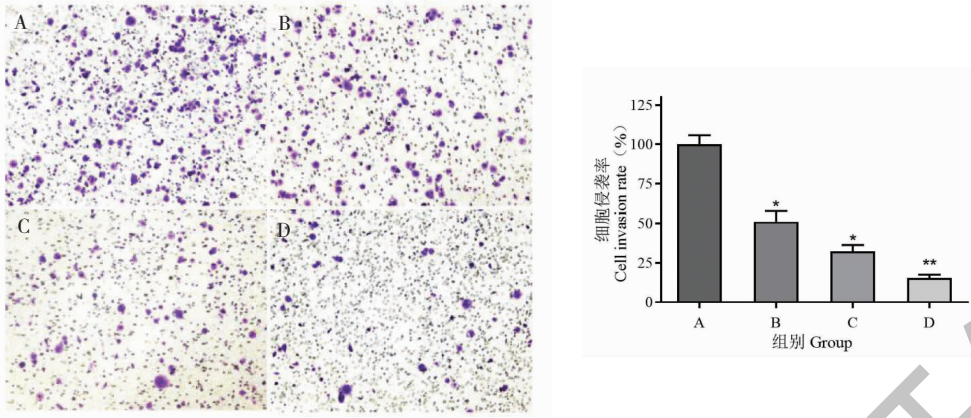


图5 PIC对HEC-1A细胞侵袭能力的影响(结晶紫, ×200)

Fig. 5 Effect of PIC on the invasion of HEC-1A cells (crystal violet, × 200)

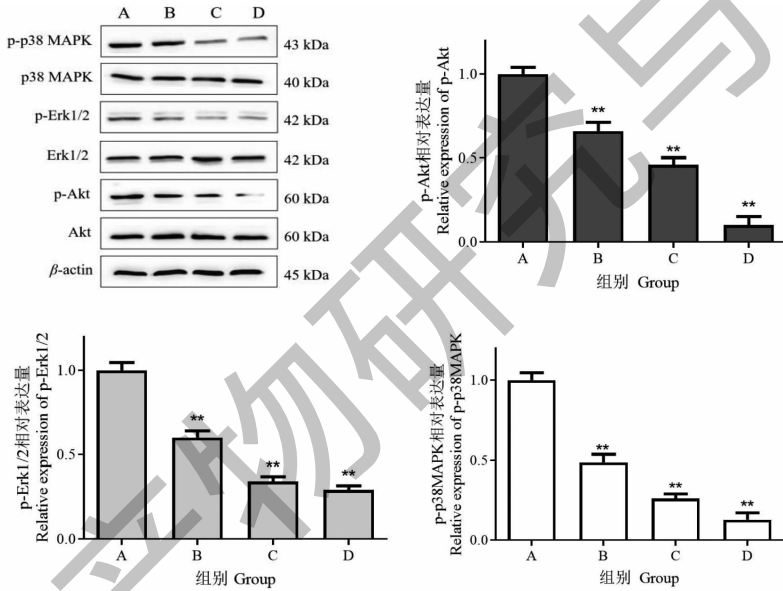


图6 PIC对HEC-1A细胞中增殖相关蛋白的表达水平

Fig. 6 Expression levels of proliferation-related proteins in HEC-1A cells by PIC

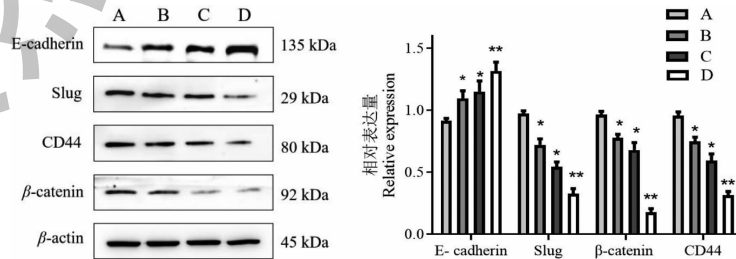


图7 PIC对HEC-1A细胞中迁移和侵袭相关蛋白表达的影响

Fig. 7 Expression levels of migration and invasion-related proteins in HEC-1A cells by PIC

发生、转移、抗凋亡和侵袭过程^[14]。研究表明, ERK/MAPK 信号通路和 PI3K/AKT/mTOR 信号通

路在 EC 中异常激活^[15]。细胞由正常向恶性转化的过程中, EMT 受到 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的

调控,而 Wnt 信号通路则诱导肿瘤细胞发生 EMT,进而影响肿瘤的侵袭和转移^[16]。在本研究中,我们发现 PIC 能够上调子宫内膜癌 HEC-1A 细胞中的上皮样标志物 E-cadherin 的表达水平,下调转录抑制因子 Slug 和 Wnt 信号通路中的关键效应分子 β -catenin、CD44 蛋白的表达水平。结果表明 PIC 能够抑制 Wnt 信号通路诱导子宫内膜癌细胞发生 EMT 转化,从而抑制 HEC-1A 细胞的迁移与侵袭。

研究报道,PIC 具有消退肿瘤、诱导凋亡和抑制血管生成、侵袭、迁移和转移的潜力^[17]。本课题组前期研究发现 PIC 通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路来抑制三阴乳腺癌细胞 MDA-MB-468 增殖、阻滞细胞周期和诱导其凋亡,具有良好的抗三阴乳腺癌作用。另一项研究表明,PIC 通过抑制 H-ras 诱导的 AKT 磷酸化、MMP-2 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 的活性以及下调磷脂酰肌醇 (3,4,5)-三磷酸 (PIP3) 的表达来抑制乳腺癌 MCF-10A 细胞的转移和侵袭,发挥其抗乳腺癌作用^[18]。本研究体外结果发现,PIC 对子宫内膜癌细胞 HEC-1A 的增殖、迁移和侵袭具有明显的药物浓度依赖性抑制作用。MAPK 信号通路的激活与肿瘤的发生发展有关,参与调节细胞的生长、分化、存活和死亡,Erk 和 p38MAPK 蛋白是 MAPK 信号通路的关键效应分子^[19]。Yan 等^[20]研究发现,PIC 通过影响 MAPK 信号通路和 AKT 信号通路抑制 Erk1/2 和 Akt 蛋白的磷酸化,使 RANKL 诱导的破骨细胞的生成和骨吸收受到抑制。在分子水平上,本研究进一步表明,PIC 能够抑制 HEC-1A 细胞增殖相关蛋白 Akt、Erk1/2 和 p38MAPK 的磷酸化,从而有效抑制子宫内膜癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

综上所述,本研究结果表明,PIC 能有效抑制子宫内膜癌细胞 HEC-1A 的增殖,诱导细胞凋亡并显著降低 HEC-1A 细胞的迁移与侵袭能力,其机制可能与抑制 Akt/ERK/MAPK 信号通路中 Akt、Erk1/2 和 p38MAPK 的磷酸化,下调侵袭与迁移蛋白 β -catenin、CD44 和 Slug 的表达水平,上调 E-cadherin 蛋白表达水平有关。初步证实 PIC 对子宫内膜癌细胞增殖、迁移和侵袭具有抑制作用,但本实验只在细胞层面进行了初步的体外研究,其抗子宫内膜癌的具体分子机制还有待后续进行体内研究进一步明确。

参考文献

1 Aoki Y, Kanao H, Wang X, et al. Adjuvant treatment of endo-

metrial cancer today [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50: 753-765.

2 Zhao L, Fu X, Han X, et al. Tumor mutation burden in connection with immune-related survival in uterine corpus endometrial carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21: 80-89.

3 Leon-Castillo A, De Boer S, Powell M, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy [J]. *Clin Oncol*, 2020, 38: 3388-3397.

4 Tian DL, Lu ET, Zhang Y, et al. Current status and perspectives of research on adjuvant therapy for recurrent endometrial cancer [J]. *J Cancer Control Treat (肿瘤预防与治疗)*, 2021, 34: 469-473.

5 Wang FX, Chen HR, Xie W, et al. Advances in the antitumor effects of piceatannol [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2020, 32: 893-899.

6 Li ZC, Li P, Deng CN, et al. Inhibition of prostate cancer cell line proliferation, migration and invasion by leucovorin [J]. *Chin J Physiol (中国病理生理杂志)*, 2017, 33: 1130-1133.

7 Yum S, Jeong S, Lee S, et al. Colon-targeted delivery of piceatannol enhances anti-colitic effects of the natural product: potential molecular mechanisms for therapeutic enhancement [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 4: 424-458.

8 Wang FX, Ye SH, Zhao ZJ, et al. Antitumor effect and mechanism of leucovorin on triple negative breast cancer cell line MDA-MB-468 [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志)*, 2021, 27: 42-48.

9 Alhakamy NA, Caruso G, Al-Rabia MW, et al. Piceatannol loaded bilosome stabilized zein protein exhibits enhanced cytostatic and apoptotic activities in lung cancer cells [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13: 638-648.

10 Yu B, Liu W, Hu MQ, et al. *Ex vivo* experimental study of leucovorin against malignant melanoma [J]. *West China J Stomatol (华西口腔医学杂志)*, 2021, 39: 413-418.

11 Wieder T, Prokop A, Bagci B, et al. Piceatannol, a hydroxylated analog of the chemopreventive agent resveratrol, is a potent inducer of apoptosis in the lymphoma cell line BJAB and in primary, leukemic lymphoblasts [J]. *Leukemia*, 2001, 15: 1735-1742.

12 Schmeel FC, Schmeel LC, Kim Y, et al. Piceatannol exhibits selective toxicity to multiple myeloma cells and influences the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Hematol Oncol*, 2014, 32: 197-204.

13 Zou H, Yang ZH, Chan YS, et al. Single cell analysis of mechanical properties and EMT related gene expression profiles in cancer fingers [J]. *iScience*, 2022, 25: 103917.

14 Colas E, Pedrola N, Devis L, et al. The EMT signaling path-

- ways in endometrial carcinoma[J]. Clin Transl Oncol, 2012, 14:715-720.
- 15 Rai R, Essel KG, Benbrook DM, et al. Preclinical efficacy and involvement of AKT, mTOR, and ERK kinases in the mechanism of sulforaphane against endometrial cancer[J]. Cancers (Basel), 2020, 12:1273.
- 16 Liu YF. Expression and significance of β -catenin and EMT markers in endometrial cancer[D]. Changchun: Jilin University (吉林大学), 2020.
- 17 Hosoda R, Hamada H, Uesugi D, et al. Different antioxidative and antiapoptotic effects of piceatannol and resveratrol[J]. Pharmacol Exp Ther, 2021, 376:385-396.
- 18 Song NR, Hwang MK, Heo YS, et al. Piceatannol suppresses the metastatic potential of MCF10A human breast epithelial cells harboring mutated H-ras by inhibiting MMP-2 expression. Int J Mol Med. 2013, 32:775-784.
- 19 Yang Y, Zhou JY, Zhao LJ, et al. Dual-specificity phosphatase 1 deficiency induces endometrioid adenocarcinoma progression via activation of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase pathway[J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129:1154-1160.
- 20 Yan L, Lu L, Hu F, et al. Piceatannol attenuates RANKL-induced osteoclast differentiation and bone resorption by suppressing MAPK, NF- κ B, and AKT signaling pathways and promotes Caspase3-mediated apoptosis of mature osteoclasts [J]. R Soc Open Sci, 2019, 6:190-202.

《天然产物研究与开发》青年编委会

青年编委 (以姓氏笔划为序)

Members

| | | | | | |
|--------------|---------------|----------------|------------------|-------------|--------------|
| 王 扣 | 王红兵 | 戈惠明 | 尹文兵 | 尹 胜 | 吕兆林 |
| WANG Kou | WANG Hongbing | GE Huiming | YIN Wenbing | YIN Sheng | LYU Zhaolin |
| 刘相国 | 孙昊鹏 | 孙桂波 | 李良成 | 李国友 | 邱 莉 |
| LIU Xiangguo | SUN Haopeng | SUN Guibo | LI Liangcheng | LI Guoyou | QIU Li |
| 汪海波 | 沐万孟 | 张炳火 | 张德武 | 陈益华 | 林昌俊 |
| WANG Haibo | MU Wanneng | ZHANG Binghuo | ZHANG Dewu | CHEN Yihua | LIN Changjun |
| 欧阳杰 | 易华西 | 罗应刚 | 周 文 | 胡友财 | 袁 涛 |
| OUYANG Jie | YI Huaxi | LUO Yinggang | ZHOU Wen | HU Youcai | YUAN Tao |
| 夏永刚 | 高慧敏 | 唐金山 | 黄胜雄 | 韩秀珍 | 韩淑燕 |
| XIA Yonggang | GAO Huimin | TANG Jinshan | HUANG Shengxiong | HAN Xiuzhen | HAN Shuyan |
| 曾克武 | 蓝蔚青 | 廖晨钟 | 薛永波 | | |
| ZENG Kewu | LAN Weiqing | LIAO Chenzhong | XUE Yongbo | | |