

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.07.005

文章编号: 1005-8982(2020)07-0019-07

## 熊果酸对舌癌细胞 Tca8113 生长、迁移和凋亡的影响及机制研究\*

房子倩<sup>1</sup>, 龚永媚<sup>1</sup>, 徐昊<sup>1</sup>, 黄健华<sup>2</sup>, 黄克强<sup>1</sup>

(1. 锦州医科大学附属第二医院 正畸科, 辽宁 锦州 121004; 2. 锦州医科大学附属第一医院 外科学重点实验室, 辽宁 锦州 121000)

**摘要:** **目的** 探究熊果酸对人舌癌细胞 Tca8113 体外生长、迁移和凋亡的影响及机制。**方法** 采用噻唑蓝(MTT)法及克隆形成实验检测熊果酸对 Tca8113 细胞活性的影响; 采用划痕实验检测熊果酸在 0、12 及 24 h 对 Tca8113 细胞迁移能力的影响; 通过 Hechst33342 染色和流式细胞术观察熊果酸对 Tca8113 细胞凋亡的影响; Western blotting 检测熊果酸对细胞中磷酸化局部黏着斑激酶(p-Fak)、局部黏着斑激酶(Fak)、活化冬氨酸蛋白酶-3(Cleaved caspase-3)、Bcl-2-Associated X 的蛋白质(Bax)、B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)蛋白表达的影响。**结果** 熊果酸能抑制 Tca8113 细胞的活性并促进其凋亡( $P < 0.05$ ), 并呈时间、浓度依赖性。熊果酸抑制 Bcl-2, 并促进 Bax、Cleaved caspase-3 表达, 促进 Tca8113 细胞凋亡; 能降低 p-Fak、Fak 的表达, 抑制 Tca8113 细胞的迁移。**结论** 熊果酸能抑制 Tca8113 细胞的生长及迁移, 其机制可能与调节 Bcl-2/Bax 凋亡通路和抑制 Fak 的激活相关。

**关键词:** 舌肿瘤; 熊果酸; Tca8113 细胞; 凋亡; 迁移

**中图分类号:** R739.86

**文献标识码:** A

## Effects of ursolic acid on growth, migration and apoptosis of tongue cancer Tca8113 cells and its mechanism\*

Zi-qian Fang<sup>1</sup>, Yong-mei Gong<sup>1</sup>, Hao Xu<sup>1</sup>, Jian-hua Huang<sup>2</sup>, Ke-qiang Huang<sup>1</sup>

(1. Department of Orthodontics, The Second Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121004, China; 2. Key Laboratory of Surgery, The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects and mechanism of ursolic acid on the growth and migration of human tongue cancer Tca8113 cells in vitro. **Methods** The effects of ursolic acid on the viability of Tca8113 were detected by MTT assay and colony formation assay. The effects of ursolic acid on the migration of Tca8113 cells at 0 h, 12 h and 24 h were detected by scratch test. Hechst33342 staining and flow cytometry were performed to observe the effects of ursolic acid on the apoptosis of Tca8113 cells. Western blotting was used to detect the effects of ursolic acid on the expression of Bcl-2, Bax, Cleaved Caspase-3, p-Fak and Fak. **Results** Ursolic acid inhibited the viability of Tca8113 cells and promoted apoptosis in a time- and concentration-dependent manner. The mechanism lies in that ursolic acid increased apoptosis of Tca8113 cells by inhibiting the expression of Bcl-2 and increasing the expression of Bax, resulting in the increasing expression of Cleaved caspase-3. And ursolic acid inhibited migration of Tca8113 cells by decreasing the expression of p-Fak and Fak. **Conclusions** Ursolic acid significantly inhibited the

收稿日期: 2019-10-07

\* 基金项目: 辽宁省教育厅重点实验室建设项目(No: LZ2015051, 2015020326)

[通信作者] 黄克强, E-mail: hkq9@163.com; Tel: 18604166399

growth and migration of tongue cancer Tca8113 cells, which may be related to the regulation of Bcl-2/BAX apoptotic pathway and inhibition of Fak activation.

**Keyword:** tongue neoplasms; ursolic acid; Tca8113 cells; apoptosis; migration

舌癌是口腔癌中常见的恶性肿瘤之一,在我国,舌癌发病率居口腔癌第 1 位<sup>[1]</sup>。舌癌生长快、浸润性强、恶性程度较高,常波及舌肌致舌运动受限以及语言障碍、吞咽困难,并易通过血液、淋巴循环通路至全身转移,预后差<sup>[2]</sup>。目前手术为主的综合治疗是其主要治疗方式,由于位置较为特殊,手术切除范围受限,且易破坏患者容貌,给患者身心带来极大伤害。近年来舌癌发病率呈上升趋势且不断年轻化<sup>[3]</sup>,因此,研究新型有效药物对于舌癌的治疗有重要意义。

熊果酸是一种存在于天然植物中的三萜类化合物,广泛存在于蔬菜和中药中。已证明熊果酸具有抗炎、降温、保护肝损伤等作用<sup>[4-5]</sup>。近年来研究发现,熊果酸有抗癌及抗血管生成等作用<sup>[6-8]</sup>。目前国内外关于熊果酸对舌癌影响及机制的详细研究相对较少,本实验以人舌癌细胞 Tca8113 为研究对象,探究熊果酸对其生长、迁移和凋亡的影响及其机制。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材料与仪器

熊果酸(药物浓度 $\geq 98\%$ ,南京景竹生物公司),分子式: $C_{30}H_{48}O_3$ ,分子量为 456.68, CAS 号:77-52-1。人舌鳞癌细胞株 Tca8113(美国 ATCC 公司),胎牛血清、RPMI1640 培养基(美国 Gibco 公司),MTT(Thiazolyl Blue Tetrazolium Bromide)试剂盒、BCA 蛋白定量试剂盒、Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒(武汉碧云天生物公司),兔抗人局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, Fak)、磷酸化局部黏着斑激酶(phosphorylated focal adhesion kinase, p-Fak)、B 细胞淋巴瘤-2(B cell Lymphoma 2, Bcl-2)、Bcl-2-Associated X 的蛋白质(Bcl-2-associated X protein, Bax)、活化冬氨酸蛋白水解酶-3(cleaved cysteinyl aspartate specific proteinase 3, Cleaved-caspase 3)抗体、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG 抗体(沈阳万类生物公司),流式细胞仪、电泳仪(美国 BD 公司),自动凝胶成像仪、凝胶成像分析系统、酶标仪(美国 Thermo Fisher 公司),倒置显微镜(德国 LEICA 公司)。

### 1.2 方 法

将含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基(含青

霉素 100 u/ml、链霉素 100 mg/L)置于 37℃、5% 二氧化碳恒温箱内培养人舌癌 Tca8113 细胞。待细胞处于对数生长期时,用 0.25% EDTA 胰蛋白酶消化和传代,进行以下实验。

#### 1.2.1 MTT 法测试熊果酸对 Tca8113 细胞活性的影响

取对数生长期 Tca8113 细胞消化后离心收集,重悬后稀释浓度为  $5 \times 10^4$  个/ml 接种于 96 孔板中,每孔加 200 恒温箱培养 24 h 后,加入不同浓度梯度(0、20、40、50、80 及 100  $\mu\text{mol/L}$ )熊果酸的培养基于预设 6 组复孔中,24 h 后每孔中加 20  $\mu\text{l}$  MTT 染色液孵育 4 h,吸出上清液后加 150  $\mu\text{l}$  DMSO,震荡 10 min,用酶标仪(波长 490 nm)测各孔光密度(OD)值,计算各浓度细胞生长抑制率。计算方法:细胞生长抑制率(%) = (1 - 实验组 A 值 / 对照组 A 值)  $\times$  100%。

1.2.2 克隆形成实验 取对数生长期 Tca8113 细胞消化后离心收集,重悬接种于 6 孔板内,500 个/孔。待细胞贴壁后加入 80  $\mu\text{mol/L}$  含熊果酸培养液并设置阴性对照组。培养箱内培养 7 d 后吸弃培养液,磷酸盐缓冲溶液(PBS)洗涤 2 次后加结晶紫染色 10 min, PBS 再次清洗,拍照记录实验结果。

#### 1.2.3 划痕实验检测熊果酸对舌癌细胞 Tca8113 迁移的影响

将密度为  $4 \times 10^5$  个/ml 的 Tca8113 细胞每孔 2 ml 接种于 6 孔板中,置恒温箱培养 24 h,细胞生长融合达 90% 左右时用 200  $\mu\text{l}$  移液器枪头均匀划痕,用 PBS 洗涤去除漂浮细胞,加入含熊果酸(8  $\mu\text{mol/L}$ )培养液并设空白对照组。分别于 0、12 及 24 h 后观察对照组与实验组划痕迁移情况,用 Image J 图像处理软件分别测量 0、12 及 24 h 的划痕间距并计算其迁移率。

#### 1.2.4 Hoechst33342 染色观察舌癌细胞 Tca8113 的凋亡

Tca8113 细胞处于对数生长期时,消化收集后制成细胞悬液接种于 12 孔板内,每孔  $1 \times 10^5$  个细胞,待细胞融合 90% 左右,加药分别培养 0、12 及 24 h 后,加入 5  $\mu\text{g/ml}$  Hoechst33342 工作液于 37℃ 恒温孵箱染色 15 min,用荧光照相显微镜拍照记录。

1.2.5 流式细胞术检测 Tca8113 细胞的凋亡 取对

数生长期 Tca8113 细胞消化后离心收集, 按  $5 \times 10^5$  个细胞接种于 4 个培养皿中, 设置空白对照组及实验组 (熊果酸  $80 \mu\text{mol/L}$ ), 孵箱内培养 24 h 后观察。加药培养后分别于 12 和 24 h 消化离心, PBS 清洗 2 次后加入  $150 \mu\text{l}$  PBS 重悬细胞。向细胞悬液内加入  $5 \mu\text{l}$  AV (annexin V-FITC),  $4^\circ\text{C}$  避光下孵育 15 min 后加入  $10 \mu\text{l}$  碘化丙啶 (PI), 混匀后孵育 5 min, 上机进行流式细胞仪检测。

**1.2.6 Western blotting 检测相关蛋白表达** 取处于对数生长期 Tca8113 细胞消化重悬后制成密度为  $5 \times 10^5$  个/ml 的单细胞悬液接种于培养皿中, 待融合至 80% 时进行加药实验。设置空白对照组及实验组; 收集 Tca8113 细胞并于 0、1、3、6、12 及 24 h 后分别取出相应培养皿, 待细胞在冰上裂解后提取细胞蛋白并检测蛋白浓度后制样。上样后进行电泳, 用聚偏二氟乙烯膜转膜, 封闭 1.5 h 后, 分别加一抗 p-Fak、Fak、Bcl-2、Bax、Cleaved caspase-3,  $4^\circ\text{C}$  孵育过夜, 洗膜后加入辣根过氧化物酶标记的二抗, 经室温孵育 2 h 后洗涤, 加高敏荧光显影液曝光显影。

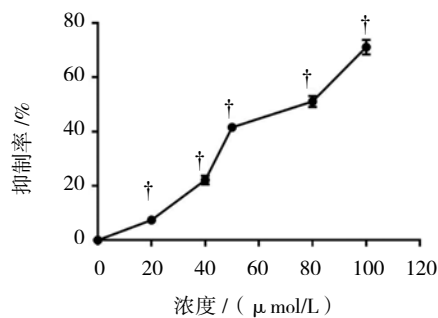
### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用  $t$  检验或单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD- $t$  法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 熊果酸对 Tca8113 细胞活性的影响

MTT 实验结果显示, 使用不同浓度 (0、20、40、50、80 及  $100 \mu\text{mol/L}$ ) 熊果酸处理 Tca8113 细胞, 细胞增殖抑制率分别为  $(0.00 \pm 0.00)\%$ 、 $(7.41 \pm 0.56)\%$ 、 $(22.19 \pm 1.64)\%$ 、 $(41.58 \pm 1.10)\%$ 、 $(51.11 \pm 2.00)\%$  和  $(71.08 \pm 2.71)\%$ , 差异有统计学意义 ( $F=16.595$ ,  $P=0.000$ ), 随药物浓度增加, 细胞增殖抑制率上升 (见图 1)。熊果酸浓度设为  $0 \mu\text{mol/L}$  组、 $40 \mu\text{mol/L}$  组和  $80 \mu\text{mol/L}$  组, 其克隆形成率分别为  $(73.0 \pm 3.6)\%$ 、 $(13.6 \pm 2.8)\%$  和  $(0.0 \pm 0.0)\%$ , 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $F=36.442$ ,  $P=0.000$ ); 与  $0 \mu\text{mol/L}$  组比较,  $40 \mu\text{mol/L}$  组和  $80 \mu\text{mol/L}$  组克隆形成率降低 ( $P < 0.05$ ),  $80 \mu\text{mol/L}$  组未见明显克隆株, 处于静止期 (见图 2)。



† 与  $0 \mu\text{mol/L}$  组比较,  $P < 0.05$ 。

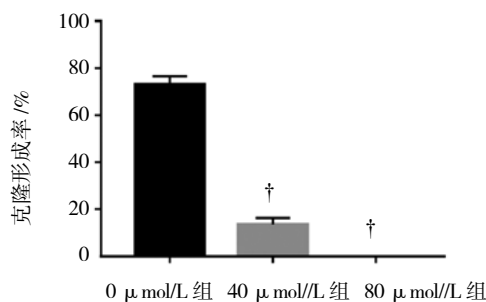
图 1 不同浓度熊果酸处理 24 h 对 Tca8113 细胞活性的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )



$0 \mu\text{mol/L}$  组

$40 \mu\text{mol/L}$  组

$80 \mu\text{mol/L}$  组



† 与  $0 \mu\text{mol/L}$  组比较,  $P < 0.05$ 。

图 2 不同浓度熊果酸对细胞克隆形成的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

### 2.2 熊果酸对人舌癌 Tca8113 细胞凋亡的影响

0 h 组细胞细胞核弥散均匀蓝光, 颜色较为浅淡, 形态规则, 无固缩、碎裂; 12 h 组出现多数细胞核高亮度荧光染色, 不同程度固缩、碎裂; 24 h 组大部分细胞细胞核呈高亮度荧光染色, 核固缩、碎裂的细胞更多 (见图 3)。

给药 0、12 和 24 h 后凋亡率分别为  $(0.73 \pm 0.12) \%$ 、 $(21.91 \pm 1.30) \%$  和  $(44.36 \pm 2.04) \%$ , 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $F = 736.006, P = 0.000$ ); 与 0 h 组比较, 12 h 和 24 h 组凋亡率升高 ( $P < 0.05$ ), 且随时间的增加凋亡率随之升高 (见图 4)。

### 2.3 熊果酸对舌癌细胞 Tca8113 迁移的影响

12 和 24 h 后空白对照组发生迁移 (见图 5、6 和

表 1), 实验组的划痕比空白对照组宽, 迁移率随时间的延长而提高, 镜下观察可见细胞的体积减小、形态皱缩等变化, 划痕后细胞愈合能力降低并随时间的延长而降低。12 h 实验组与空白对照组比较, 差异有统计学意义 ( $t = 3.911, P = 0.041$ ); 24 h 实验组与空白对照组比较, 差异有统计学意义 ( $t = 11.539, P = 0.001$ ); 24 h 实验组与 12 h 实验组比较, 差异有统计学意义 ( $t = -13.735, P = 0.000$ )。

### 2.4 Tca8113 细胞的相关蛋白表达

各相关蛋白相对表达水平在不同时间点的比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), p-Fak、Fak、Bcl-2 的蛋白表达水平随时间延长而降低, 而 Bax、Cleaved Caspase-3 的蛋白表达水平随时间延长而升高。见图 7 和表 2。

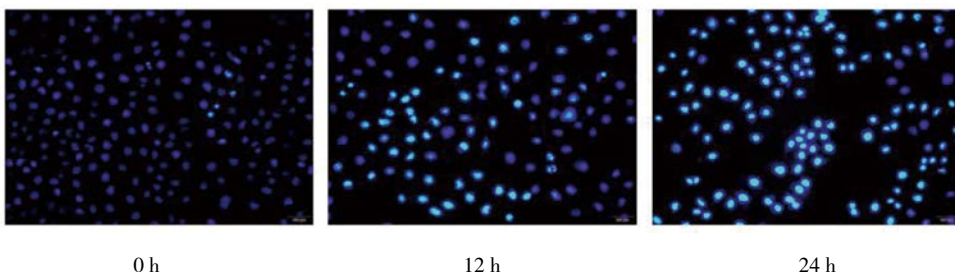


图 3 各组细胞的形态学改变 (Hoechst33342 染色)

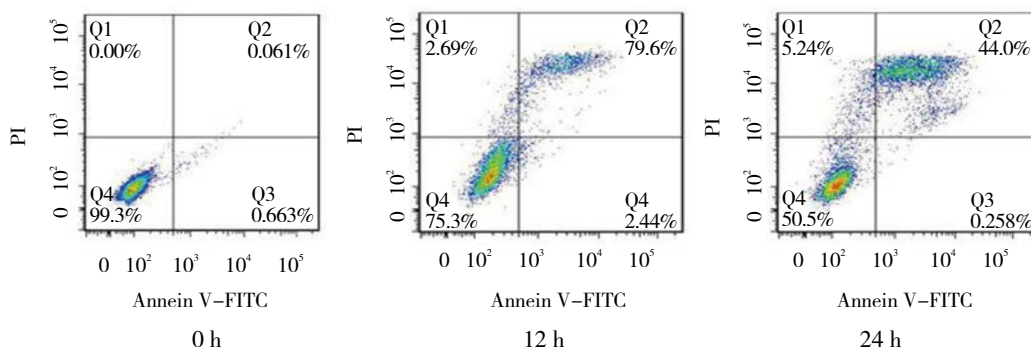


图 4 熊果酸对 Tca8113 细胞凋亡的影响

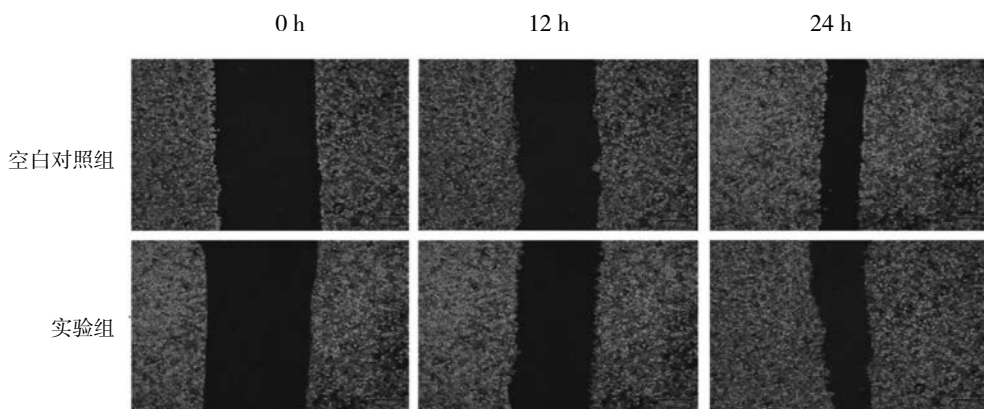
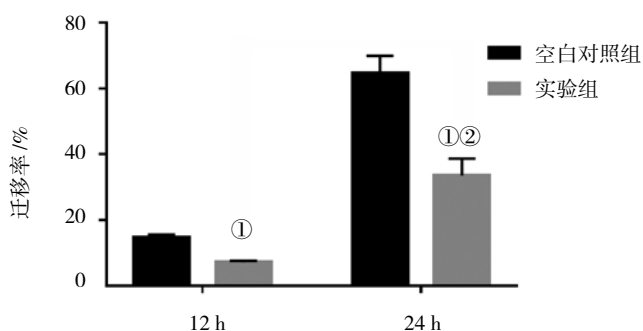


图 5 两组不同时间点的划痕比较





注: ①与空白对照组比较,  $P < 0.05$ ; ②与 12 h 实验组比较,  $P < 0.05$ 。

图 6 熊果酸对 Tca8113 细胞迁移能力的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

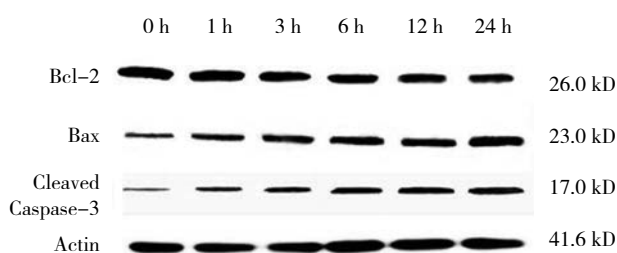


图 7 熊果酸对 Tca8113 细胞相关蛋白表达量的影响

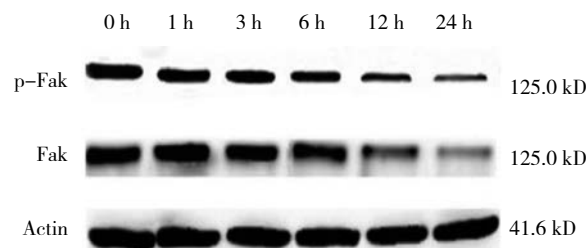
表 2 各时间点不同蛋白相对表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Bcl-2	Bax	Cleaved Caspase-3	p-Fak	Fak
0 h	1.302 ± 0.045	0.242 ± 0.013	0.131 ± 0.003	0.738 ± 0.039	0.775 ± 0.064
1 h	1.063 ± 0.059	0.323 ± 0.009	0.209 ± 0.009	0.583 ± 0.019	0.709 ± 0.044
3 h	0.836 ± 0.036	0.468 ± 0.010	0.292 ± 0.008	0.528 ± 0.020	0.623 ± 0.026
6 h	0.724 ± 0.031	0.552 ± 0.020	0.357 ± 0.012	0.508 ± 0.020	0.571 ± 0.027
12 h	0.615 ± 0.041	0.747 ± 0.038	0.462 ± 0.019	0.273 ± 0.016	0.186 ± 0.009
24 h	0.576 ± 0.033	0.931 ± 0.049	0.529 ± 0.032	0.163 ± 0.008	0.113 ± 0.008
F 值	131.910	255.415	236.973	259.171	180.578
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 1 熊果酸对 Tca8113 细胞迁移率的影响 ( $n=3, \%, \bar{x} \pm s$ )

组别	12 h	24 h
空白对照组	14.29 ± 3.50	64.23 ± 6.70
实验组	7.14 ± 2.60 <sup>①</sup>	47.83 ± 5.10 <sup>①②</sup>

注: ①与空白对照组比较,  $P < 0.05$ ; ②与 12 h 实验组比较,  $P < 0.05$ 。



### 3 讨论

熊果酸又名乌苏酸, 以与糖结合成苷或者游离的形式分布于多种植物中, 有抗菌、降血糖等多种生物活性<sup>[9]</sup>。近年来研究发现熊果酸有抗肿瘤作用, 通过对肿瘤细胞活性、凋亡、血管生成、迁移等多种生物学功能进行调控<sup>[10]</sup>, 发挥抑制肿瘤细胞发生、发展的作用<sup>[11]</sup>。本实验发现其对舌癌 Tca8113 细胞有抑制作用且呈浓度依赖性, 提示熊果酸有抗肿瘤作用, 与相关实验研究结果<sup>[12-15]</sup>一致。在前列腺癌研究中, 熊果酸通过 ROCK/PTEN 介导 Cofilin-1 线粒体定位, 从而诱导前列腺癌细胞的凋亡<sup>[16]</sup>。本实验结果表明, 熊

果酸对 Tca8113 细胞具有促凋亡作用, 且呈时间依赖性。细胞凋亡是由基因主导的细胞自发生有序死亡过程, 大致分为内源性途径和外源性途径 2 种, 其中内源性凋亡的核心环节是线粒体途径, 其过程包括抗凋亡因子 Bcl-2 表达量减少, 促凋亡因子 Bax 的表达量增加并转位线粒体, 进一步调节 Cyt C, 使 Cyt C 释放入胞浆, 激活 Caspase-9 进而召集激活 Caspase-3, 引起 Caspase 级联反应, 下游底物剪切被激活从而发生细胞凋亡<sup>[17]</sup>, 其中 Bcl-2 和 Bax 的比值对内源性凋亡有重大影响。本实验结果表明, Tca8113 细胞经熊果酸作用后 Bax 表达量增强, 而 Bcl-2 表达量减弱, Bcl-2/Bax 比值降低, 且 Cleaved caspase-3 表达增强, 提示

熊果酸可诱导 Tca8113 细胞的凋亡。可推测熊果酸能促进 Bax 等促凋亡基因表达而抑制 Bcl-2 等抑凋亡基因表达, 进而激活 Caspase-3 引发其级联反应, 导致细胞凋亡。GAYATHRI 等<sup>[18]</sup>发现熊果酸能通过线粒体凋亡的途径诱导白血病细胞 K562 凋亡, 与本研究结果相符。

肿瘤细胞的迁移与细胞外基质黏附作用有关, Fak 是一种蛋白酪氨酸激酶, 可调节各种类型细胞的黏附、运动、迁移和存活。Fak 在晚期癌症中可通过与整合素、G 蛋白偶联受体和细胞因子受体的相互作用而被激活, 并促进癌症进展和转移<sup>[19]</sup>。在胶质瘤研究中发现通过抑制 Fak 表达, 可抑制其迁移能力<sup>[20]</sup>。研究表明<sup>[21]</sup>, 抑制乳腺癌细胞的 Fak 后, 其细胞迁移减少, 降低了乳腺癌发生, 并认为 Fak 是通过维持肿瘤干细胞的数量来促进癌症的发生。Fak 激酶依赖性功能通常与局灶性黏连的整合素相关信号传导相关, 在正常细胞和癌细胞中的细胞迁移和黏附中起重要作用, 其结构位于 Fak 的中间并含有活化环, 酪氨酸 (Y) 位点 Y576 和 Y577, 它们可被 Src 磷酸化, 可以抑制肿瘤生长和转移<sup>[22]</sup>。活化的 Fak 作为肿瘤进展和转移的关键信号介质起着重要作用, 表明 Fak 是癌症治疗的潜在靶点<sup>[23]</sup>。本研究划痕实验结果表明, 一定浓度熊果酸可对 Tca8113 迁移起到抑制作用, 同时经熊果酸处理后 p-Fak、Fak 表达下调, 说明熊果酸可抑制 Tca8113 细胞的迁移, 这一结论与其在其他肿瘤中的现象一致<sup>[24-25]</sup>。

综上所述, 熊果酸作为一种天然植物中的三萜类化合物, 能抑制舌癌 Tca8113 细胞的体外活性, 下调 p-Fak、Fak 抑制其迁移, 并通过促进 Bax 表达、抑制 Bcl-2 表达, 诱导其凋亡。

#### 参 考 文 献:

- [1] CHIN FU C, JAI SING Y, WEN KANG C, et al. Ursolic acid elicits intrinsic apoptotic machinery by downregulating the phosphorylation of AKT/BAD signaling in human cisplatin resistant oral cancer CAR cells[J]. *Oncology Reports*, 2018, 40(3): 1752-1760.
- [2] WANG J, LI L, WU K, et al. Knockdown of long noncoding RNA urothelial cancer associated 1 enhances cisplatin chemosensitivity in tongue squamous cell carcinoma cells[J]. *Pharmazie*, 2016, 71(10): 598-602.
- [3] ZHANG Z Q, ZHANG Q B, CHEN L, et al. Infant ectopic cervical thymus one casereport: diagnostic and management difficulties[J]. *CraniomaxillofacSurg*, 2012, 40(8): 701-705.
- [4] MILLER C, SHAY A, TAJUDEEN B, et al. Clinical features and outcomes in young adults with oral tongue cancer in young adults[J]. *American Journal of Otolaryngology*, 2019, 40(1): 93-96
- [5] de-ASSIS E M, PIMENTA L G G S, COSTA-E-SILVA E, et al. Stromal myofibroblasts in oralleukoplakia and oral squamous cell carcinoma[J]. *Medicina Oral Patologia Oral Cirurgia Bucal*, 2012, 17(5): 733-738.
- [6] HA NA O, JI HYE S, MEE-HYUN L, et al. Licochalcone C induced apoptosis in human oral squamous cell carcinoma cells by regulation of the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(12): 10118-10130.
- [7] YUEN A P, WEI W I, WONG Y M, et al. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma[J]. *Head Neck*, 1997, 19(7): 583-588.
- [8] ZHOU X K, HUANG D Q, XUE Z Z, et al. Effect of HIF- $\alpha$  on biological activation of human Tonguesquamous cell carcinoma SCC-15 cells in vitro[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(23): 46-54.
- [9] 孟庆国, 王朝明, 王文智, 等. 熊果酸衍生物的合成与活性研究进展 [J]. *济宁医学院报*, 2017, 40(4): 245-250.
- [10] 王旭焘, 陈思思, 齐敏友. 熊果酸对糖尿病小鼠肝损伤的作用及其可能机制 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2018, 34(2): 134-136.
- [11] WANG X T, CHEN S S, QI M Y. Effects of ursolic acid on liver injury and its possible mechanism in diabetes mellitus mice[J]. *Chinese Journal of Applied Physiology*, 2018, 34(2): 134-136.
- [12] LI R, WANG X, ZHANG X H, et al. Ursolic acid promotes apoptosis of SGC-7901 gastric cancer cells through ROCK/PEN mediated mitochondrial translocation of cofilin-1[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014, 15(22): 93-97.
- [13] LI W, ZHANG H X, NIE M X, et al. A novel synthetic ursolic acid derivative inhibits growth and induces apoptosis in breast cancer cell lines[J]. *Oncology Letters*, 2018, 15(2): 2323-2329.
- [14] LUO J, HU Y L, WANG H. Ursolic acid inhibits breast cancer growth by inhibiting proliferation, inducing autophagy and apoptosis, and suppressing inflammatory responses via the PI3K/AKT and NF- $\kappa$ B signaling pathways in vitro[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2017, 14(4): 3623-3631.
- [15] MESSNER B, ZELLER I, PLONER C, et al. Ursolic acid causes DNA-damage, P53-mediated, mitochondria- and caspase-dependent human endothelial cell apoptosis, and accelerates atherosclerotic plaque formation in vivo[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 402-408.
- [16] WU B, WANG X, CHI Z F, et al. Ursolic acid-induced apoptosis in K562 cells involving upregulation of PTEN gene expression and inactivation of the PI3K/Akt pathway[J]. *Archives of Pharmacal Research*, 2012, 35(3): 543-548.
- [17] PRASAD S, YADAV V R, SUNG B, et al. Ursolic acid inhibits the growth of human pancreatic cancer and enhances the antitumor potential of gemcitabine in an orthotopic mouse model through suppression of the inflammatory microenvironment[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 13182-13196.
- [18] GAYATHRI R, PRIYA D K, GUNASSEKARAN G R, et al. Ursolic acid attenuates oxidative stress-mediated hepatocellular carcinoma induction by diethylnitrosamine in male wistar rats[J].

- Asian Pac J Cancer Prev, 2009, 10(5): 933-938.
- [19] SHIN S W, PARK J W. Ursolic acid sensitizes prostate cancer cells to TRAIL mediated; apoptosis[J]. BBA - Molecular Cell Research, 2013, 1833(3): 723-730.
- [20] SHANMUGAM M K, MANU K A, ONG T H, et al. Inhibition of CXCR4/CXCL12 signaling axis by ursolic acid leads to suppression of metastasis in transgenic adenocarcinoma of mouse prostate model[J]. International Journal of Cancer, 2011, 129(7): 1552-1563.
- [21] IQBAL J, ABBASI B A, AHMAD R, et al. Ursolic acid a promising candidate in the therapeutics of breast cancer: Current status and future implications[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 108(12): 752-756.
- [22] KIM J H, KIM Y H, SONG G Y, et al. Ursolic acid and its natural derivative corosolic acid suppress the proliferation of APC-mutated colon cancer cells through promotion of  $\beta$ -catenin degradation[J]. Food & Chemical Toxicology, 2014, 67(5): 87-95.
- [23] ANANDANI C, METGUD R, RAMESH G, et al. Awareness of general dental practitioners about oral screening and biopsy procedures in Udaipur[J]. India Oral Health Prev Dent, 2015, 13(6): 23-30.
- [24] ALLEN K, FARAH C. Screening and referral of oral mucosal pathology: a check-up of Australian dentists[J]. Aust Dent, 2015, 60(1): 52-58.
- [25] WANG E M, FAN Q L, YUE Y, et al. Ursolic acid attenuates high glucose-mediated mesangial cell injury by inhibiting the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) signaling pathway[J]. Medical Science Monitor, 2018, 11(24): 846-854.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 房子倩, 龚永媚, 徐昊, 等. 熊果酸对舌癌细胞 Tca8113 生长、迁移和凋亡的影响及机制研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(7): 19-25.