

本文引文格式:周萍,李武龙,孙娟玲.斑蝥素通过PI3K/AKT信号通路抑制结直肠癌SW480细胞的增殖与侵袭[J].右江民族医学院学报,2026,48(1):1-7.

【论著与临床报道】

斑蝥素通过PI3K/AKT信号通路抑制结直肠癌SW480细胞的增殖与侵袭

周萍^{1,2},李武龙³,孙娟玲¹

- 江西省中西医结合医院肛肠科,江西 南昌 330000;
- 江西中医药大学研究生院,江西 南昌 330004;
- 江西省中西医结合医院普外科,江西 南昌 330000)

摘要:目的 探讨斑蝥素(Cantharidin)对结直肠癌SW480细胞增殖、侵袭及凋亡的影响,并初步阐明其潜在分子机制。**方法** 采用体外培养的SW480细胞,通过MTS法和克隆形成实验检测细胞活力与长期增殖能力;利用Transwell实验评估细胞侵袭能力;运用流式细胞术分析细胞凋亡与周期分布;并采用Western Blot技术检测PI3K/AKT信号通路关键蛋白的表达及其磷酸化水平。**结果** 与对照组相比,斑蝥素能够剂量依赖性地显著抑制SW480细胞的增殖(48 h IC₅₀为11.63 μM)、克隆形成及侵袭能力。此外,斑蝥素可诱导细胞周期阻滞于G2/M期,并显著促进细胞凋亡。研究表明,斑蝥素处理能显著抑制PI3K与AKT的磷酸化,下调总PI3K、总AKT、CDK4、MMP9及抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,同时上调促凋亡蛋白Bax的表达。**结论** 斑蝥素可通过抑制PI3K/AKT信号通路,进而抑制结直肠癌SW480细胞的增殖与侵袭,并诱导其凋亡。

关键词:斑蝥素;SW480细胞;结直肠肿瘤;凋亡;PI3K/AKT信号通路

中图分类号:R735.34 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2026)01-0001-07
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.01.001

Cantharidin inhibits proliferation and invasion of colorectal cancer SW480 cells via the PI3K/AKT signaling pathway

ZHOU Ping^{1,2}, LI Wulong³, SUN Juanling¹

- Department of Anorectal Surgery, Jiangxi Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanchang 330000, Jiangxi, China;
- Graduate School, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China;
- Department of General Surgery, Jiangxi Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanchang 330000, Jiangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of cantharidin on the proliferation, invasion, and apoptosis of colorectal cancer SW480 cells and to preliminarily elucidate its underlying molecular mechanisms. **Methods** SW480 cells cultured in vitro were used. Cell viability and long-term proliferative capacity were assessed using the MTS assay and colony formation assay, respectively. The invasive ability of the cells was evaluated by the Transwell assay. Flow cytometry was employed to analyze cell apoptosis and cell cycle distribution. Western Blot was utilized to detect the expression and phosphorylation levels of key proteins in the PI3K/AKT signaling pathway. **Results** Compared with the control group, cantharidin significantly inhibited the prolifer-

基金项目:江西省中医药管理局科技计划(2023B1251)

第一作者:周萍,在读博士研究生,主治医师,研究方向:中医外科学,E-mail:zhouping_11m@163.com

通讯作者:李武龙,硕士,主治医师,研究方向:胃肠外科,E-mail:112569103@qq.com

ation (48 h $IC_{50} = 11.63 \mu M$), colony formation, and invasive ability of SW480 cells in a dose-dependent manner. Additionally, cantharidin induced cell cycle arrest at the G2/M phase and significantly promoted cell apoptosis. Mechanistic studies revealed that cantharidin treatment significantly suppressed the phosphorylation of PI3K and AKT, downregulated the expression of total PI3K, total AKT, CDK4, MMP9, and the anti-apoptotic protein Bcl-2, while upregulated the expression of the pro-apoptotic protein Bax. **Conclusion** Cantharidin can inhibit the proliferation and invasion of colorectal cancer SW480 cells and induce their apoptosis by suppressing the PI3K/AKT signaling pathway.

Key words: Cantharidin; SW480 cell; colorectal neoplasms; apoptosis; PI3K/AKT signaling pathway

结直肠癌是全球范围内最常见的消化系统恶性肿瘤之一,其持续高发的发病率与死亡率构成了全球公共卫生的重大挑战^[1]。由于缺乏有效的早期诊断标志物,多数患者在确诊时已处于中晚期,部分甚至已发生远处转移,这是导致其预后不佳的主要原因^[2-3]。尽管综合治疗手段在一定程度上改善了患者的生存期,然而,化疗药物的全身毒副作用以及耐药性的出现,是限制其长期疗效并导致治疗失败的主要瓶颈^[4-5]。因此,从天然产物中发掘兼具高效低毒与新颖机制的抗肿瘤候选药物,已成为该领域的研究焦点。

斑蝥素(Cantharidin)是从传统中药斑蝥中提取的一种萜类活性单体^[6]。已有研究证实^[7-9],斑蝥素对胃癌、肝癌和肺癌等多种肿瘤细胞表现出显著的抑制活性,其作用机制与其诱导细胞周期阻滞和细胞凋亡密切相关。尽管已有研究提示斑蝥素对结直肠癌细胞具有抑制效应^[10],然而,这些研究多集中于其对细胞增殖的初步观察,对于斑蝥素是否影响结直肠癌细胞的侵袭能力,以及其背后的关键信号通路调控机制,特别是 PI3K/AKT 信号通路是否参与其中,仍缺乏系统性的研究和直接证据。因此,本研究以人结直肠癌 SW480 细胞为模型,系统性地考察了斑蝥素对细胞增殖、侵袭及凋亡等关键恶性行为的影响,并重点探究了 PI3K/AKT 信号通路在其中的作用机制,旨在为评估斑蝥素作为结直肠癌候选治疗药物提供新的实验证据和理论支持。

1 材料与方法

1.1 细胞和药物 结直肠癌 SW480 细胞购自上海富恒生物科技有限公司;斑蝥素(纯度:99.54%,CAS:56-25-7)购自 MedChemExpress 公司(MCE,中国,上海);DMSO 作为溶剂(DMSO<0.1%)溶解制成母液备用。

1.2 试剂 RPMI 1640 完全培养基购自南昌奥火生物公司(HyClone,美国);胎牛血清(FBS)购自以色列 Biological Industries 公司(BI,Israel);二甲亚砜(DMSO)购自北京索莱宝科技有限公司(货号:D8371)。RIPA 蛋白裂解液、MTS 试剂盒、细胞周期与凋亡试剂盒、BCA 蛋白定量试剂盒均购自上海碧云天生物技

术有限公司。CDK4(11026-1-AP,1:1000)、MMP9(60600-1-Ig,1:2000)、BAX(50599-2-Ig,1:20000)、BCL2(12789-1-AP,1:2000)、PI3K(67071-1-Ig,1:1000)、AKT(60203-2-Ig,1:5000)和 GAPDH(60004-1-Ig,1:50000)等一抗以及抗兔(SA00001-2,1:2000)和抗鼠(SA00001-1,1:2000)二抗均购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.3 仪器设备 通风橱、生物安全柜(ESCO,新加坡);全波长酶标仪(SpectraMax M190,Molecular Devices,美国);电泳仪、转膜仪和化学发光成像系统(Bio-Rad,美国);流式细胞分析仪(Beckman Coulter,美国)。

1.4 细胞培养 人结直肠癌细胞系 SW480 常规培养于添加了 10%胎牛血清的 RPMI 1640 培养液中,并维持在 37℃、饱和湿度及 5% CO₂ 的培养环境中。当细胞生长汇合率达到 90%以上时,采用胰蛋白酶消化法进行消化,并按照 1:3 的比例进行传代。本研究所有相关实验均选用处于对数生长期的细胞,以确保实验结果的稳定性和一致性。

1.5 细胞活力检测 首先,将处于对数生长期的 SW480 细胞进行消化、计数,并以每孔 3×10^4 个细胞的密度铺于 96 孔板中。进行 24 h 的贴壁培养后,弃去旧培养基,换用含有梯度浓度(0 μM 、5 μM 、10 μM 、20 μM 、40 μM 、80 μM ,以 0 μM 为对照组)斑蝥素的新鲜培养基,继续处理 48 h。处理结束后,向每孔加入 100 μL 按照 1:9 比例新鲜配制的 MTS 工作液,并在培养箱中继续孵育 30 min。最后,利用酶标仪在 490 nm 波长下测量各孔的吸光度(OD 值),并据此计算细胞的相对存活率。采用 GraphPad Prism 的非线性回归分析功能拟合剂量-效应曲线,计算半数抑制浓度(IC_{50})^[11]。

1.6 克隆形成实验 将 SW480 细胞以 1 000 个/孔的密度接种在 6 孔板内,待其贴壁后,使其暴露于含不同浓度(0 μM 、5 μM 、10 μM 、20 μM)斑蝥素的培养基中处理 48 h。此后,移除含药培养基并换用新鲜培养液继续培养 14 d。培养结束后,对形成的细胞集落依次进行 4%多聚甲醛固定(30 min)和 0.1%结晶紫染

色(20 min)。经水洗并干燥后,拍照并使用 ImageJ 1.8.0 软件统计克隆数量,克隆形成的判定标准为集落内细胞数多于 50 个。所有操作均独立重复 3 次。

1.7 细胞周期实验 采用无血清饥饿法处理 SW480 细胞 24 h,以实现周期同步化,随后施加含不同浓度斑蝥素的完全培养基,干预 48 h。药物处理结束后,收集各组细胞,将其重悬于预冷的 70% 乙醇中,在 4 °C 下过夜固定。次日,用 PBS 洗涤细胞以去除固定剂,随后加入 RNase A(100 μg/mL),于 37 °C 孵育 30 min,以降解细胞内的 RNA,消除其对 DNA 染色的干扰。最后,加入 Propidium Iodide(PI, 50 μg/mL)染料,在 4 °C 条件下避光反应 30 min,以完成对细胞核 DNA 的特异性染色。所有样品最终通过流式细胞仪进行上机检测与数据分析。

1.8 Transwell 侵袭实验 本实验使用孔径为 8.0 μm 的 24 孔 Transwell 小室(康宁,美国)评估细胞侵袭能力。首先,将经不同浓度斑蝥素处理后的各组细胞消化收集,并用无血清的 RPMI 1640 培养基重悬,制备成细胞悬液。随后,取 2×10^5 个细胞的悬液加入 Transwell 上室,同时在下室中加入含 20% FBS 的完全培养基作为趋化因子。在 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中进行 24 h 的趋化培养后,小心地用湿润棉签移除上室腔内未穿透基质胶的细胞。对于成功穿透滤膜并迁移至下室表面的细胞,依次采用 4% 多聚甲醛固定,并用 0.1% 结晶紫溶液染色(各 30 min)。染色完成后,在倒置显微镜下随机选取 5 个非重叠视野进行拍照,并利用 ImageJ 1.8.0 软件对侵袭细胞数进行统计分析。为确保实验结果的重现性,所有实验组均设置了 3 个独立的生物学重复。

1.9 细胞凋亡实验 经不同浓度斑蝥素处理 48 h 的细胞被收集,并用 PBS 洗涤 2 次。将细胞沉淀重悬于 195 μL 结合缓冲液中,依次加入 5 μL Annexin V-FITC 和 5 μL PI 染料,室温避光孵育 10~20 min。孵育结束后,采用流式细胞仪检测细胞凋亡率。所有实验均进行 3 次重复。

1.10 Western Blot 实验 将 SW480 细胞以每孔 5×10^5 的密度接种于 6 孔板中,于指定浓度的斑蝥素中处理 48 h 后收集。采用含蛋白酶抑制剂的 RIPA 缓冲液裂解细胞,并通过 BCA 法测定总蛋白浓度。取等量总蛋白上样,进行 SDS-PAGE 凝胶电泳分离,随后将分离的蛋白电转印至 PVDF 膜上。该膜在 5% 脱脂奶粉溶液中室温封闭 1 h,随后与一抗在 4 °C 下孵育过夜。次日,用 TBST 洗涤膜后,再与辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗在室温孵育 1 h。最后,使用 ECL 化学发光试剂盒进行信号检测,并通过 ImageJ 1.8.0 软件对蛋白条带的光密度值进行分析,以计算

各目的蛋白的相对表达水平。所有操作均独立重复 3 次。

1.11 统计学分析 所有实验数据均使用 SPSS 24.0 软件进行处理,正态分布计量资料表示为($\bar{x} \pm s$),组间差异的比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),并以 $P < 0.05$ 作为差异具有统计学意义的判断标准。

1.12 研究技术路线 本研究总体技术路线如图 1 所示。

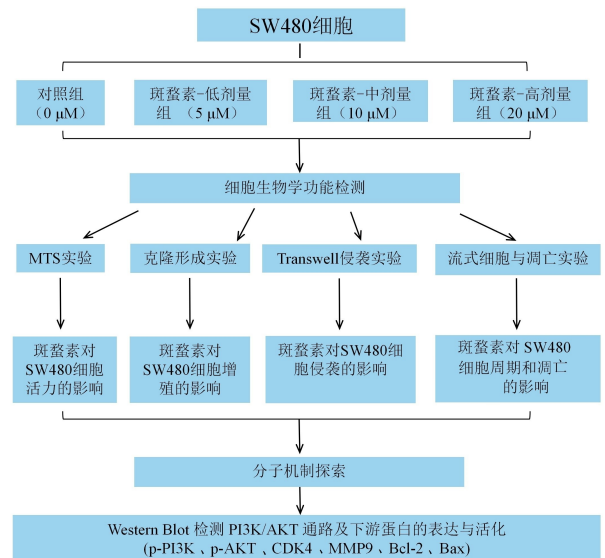


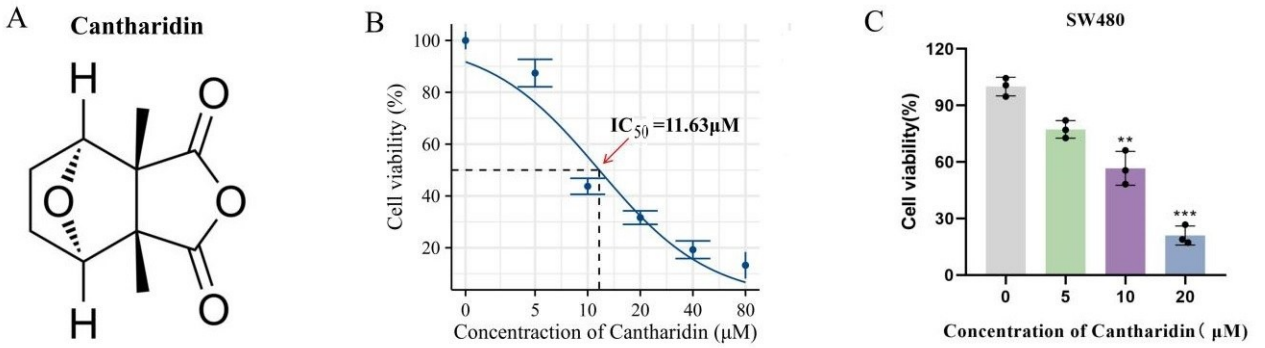
图 1 本研究技术路线图

2 结果

2.1 斑蝥素抑制 SW480 细胞的活性 如图 2A 所示,斑蝥素的化学结构已明确。经不同浓度斑蝥素处理 48 h 后,SW480 细胞的增殖受到显著的剂量依赖性抑制。根据剂量-效应曲线(见图 2B),计算得出斑蝥素对 SW480 细胞的半数抑制浓度(IC₅₀)为 11.63 μM。与对照组相比,在 5 μM、10 μM 和 20 μM 浓度下,细胞存活率同样被显著抑制(见图 2C)。

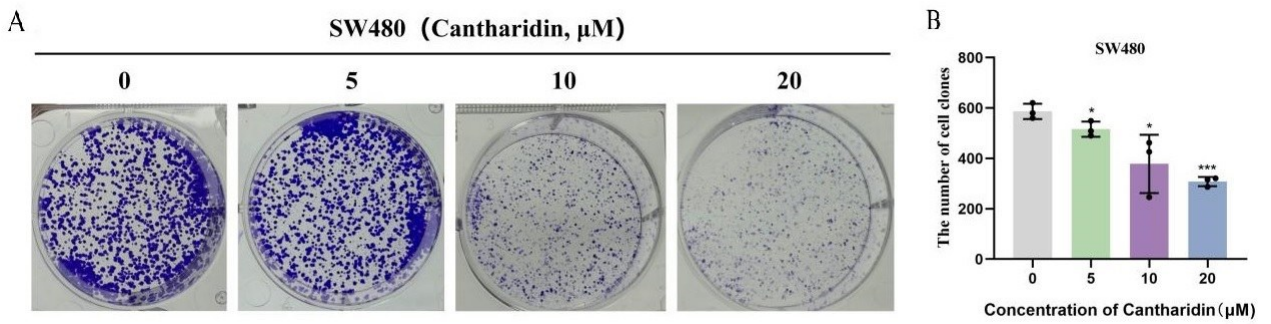
2.2 斑蝥素抑制 SW480 细胞的克隆形成能力 如图 3A 所示,与对照组相比,经 5 μM、10 μM 和 20 μM 斑蝥素处理 48 h 后,SW480 细胞形成的集落数量显著减少,体积也明显变小。定量分析显示(见图 3B),该抑制作用呈剂量依赖性,差异具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.001$)。

2.3 斑蝥素阻滞 SW480 细胞的 G₂/M 期 如图 4 所示,与对照组相比,经斑蝥素处理 48 h 后,G₀/G₁ 期细胞比例呈剂量依赖性下降,而 G₂/M 期细胞比例则相应显著上升($P < 0.001$)。各组 S 期细胞比例未见明显变化($P > 0.05$)。



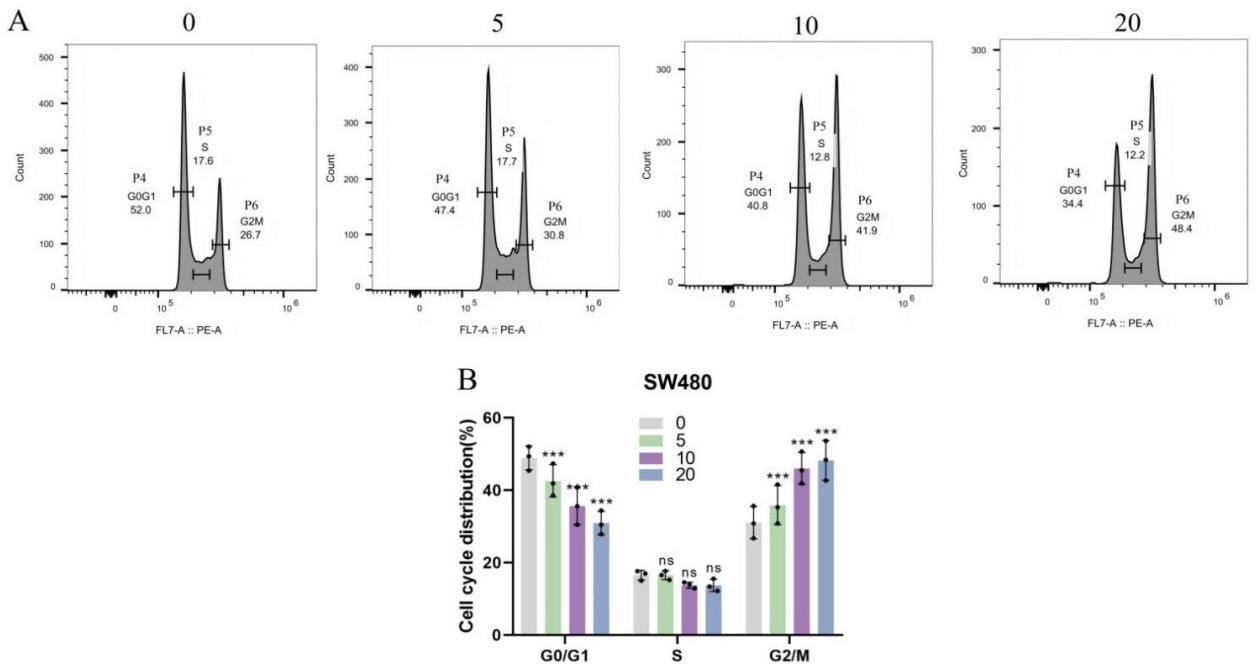
注:A为斑蝥素的化学结构式;B为采用MTS法检测不同浓度斑蝥素作用于SW480细胞48h后的剂量-效应曲线,并据此计算 IC_{50} ;C为SW480细胞经 IC_{50} 值附近的关键浓度(5 μ M,10 μ M,20 μ M)斑蝥素处理48h后的细胞活力验证。与对照组比较,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$; $n = 3$ 。

图2 斑蝥素对SW480细胞活力的影响



注:A为各处理组细胞集落的代表性图片;B为克隆数量的定量统计图。采用克隆形成实验检测不同浓度(0 μ M,5 μ M,10 μ M,20 μ M)斑蝥素处理后SW480细胞的长期增殖能力。与对照组(0 μ M)比较,* $P < 0.05$,*** $P < 0.001$; $n = 3$ 。

图3 斑蝥素对SW480细胞克隆形成能力的影响

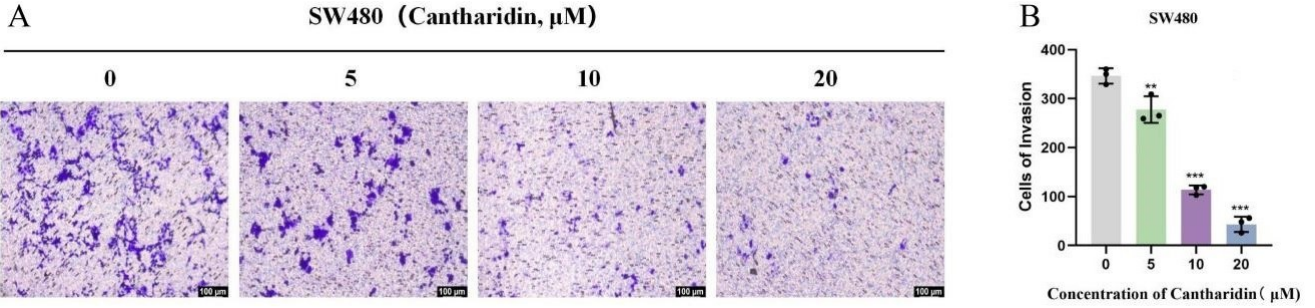


注:A为各处理组细胞周期分布的代表性直方图。P4代表G0/G1期,P5代表S期,P6代表G2期;B为G0/G1,S和G2期细胞所占比例的定量统计图。SW480细胞经不同浓度(0 μ M,5 μ M,10 μ M,20 μ M)的斑蝥素处理48h后,经碘化丙啶(PI)染色后通过流式细胞术检测细胞周期分布。与对照组比较,ns表示无差异,** $P < 0.001$; $n = 3$ 。

图4 斑蝥素对SW480细胞周期的影响

2.4 斑蝥素抑制 SW480 细胞的侵袭 如图 5 所示,与未作处理的对照组相比,经斑蝥素(5 μ M、10 μ M、20 μ M)处理后,迁移至膜下层的 SW480 细胞数量显著减

少,这种抑制效果随药物浓度的升高而增强($P < 0.01$, $P < 0.001$)。

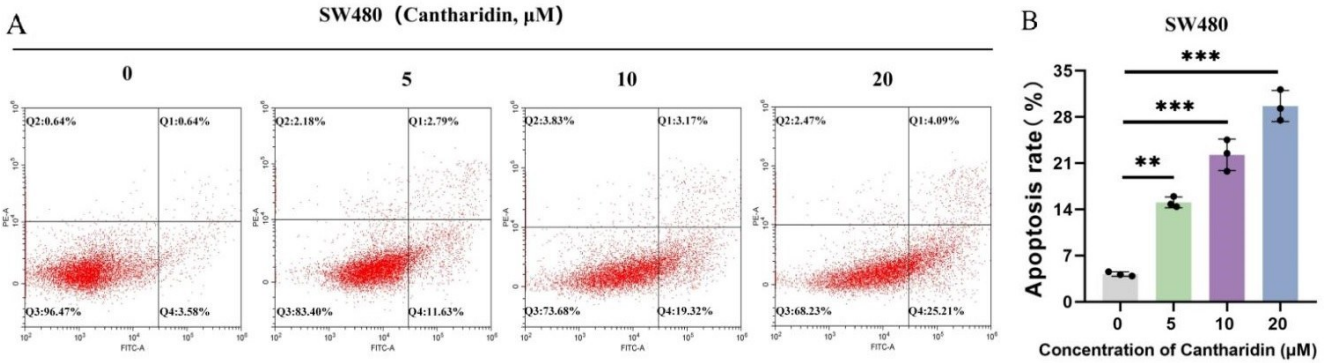


注:A为各处理组穿膜细胞的代表性显微镜图片;B为侵袭细胞数量的定量统计图。采用 Transwell 小室实验检测不同浓度(0 μ M、5 μ M、10 μ M、20 μ M)斑蝥素处理后 SW480 细胞的侵袭能力。与对照组比较,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$; $n = 3$ 。

图 5 斑蝥素对 SW480 细胞侵袭能力的影响

2.5 斑蝥素促进 SW480 细胞凋亡 流式散点图(见图 6A)显示,随药物浓度(5 μ M、10 μ M、20 μ M)升高,活细胞(Q3 象限)比例下降,而早凋亡(Q4 象限)和晚期凋亡(Q2 象限)细胞比例相应增加。对照组的细胞

总凋亡率为(4.20 \pm 0.33)%。经 5 μ M、10 μ M 和 20 μ M 斑蝥素处理后,总凋亡率分别显著升高至(15.06 \pm 0.82)%、(22.28 \pm 2.38)%和(29.99 \pm 2.38)% (见图 6B, $P < 0.01$, $P < 0.001$)。



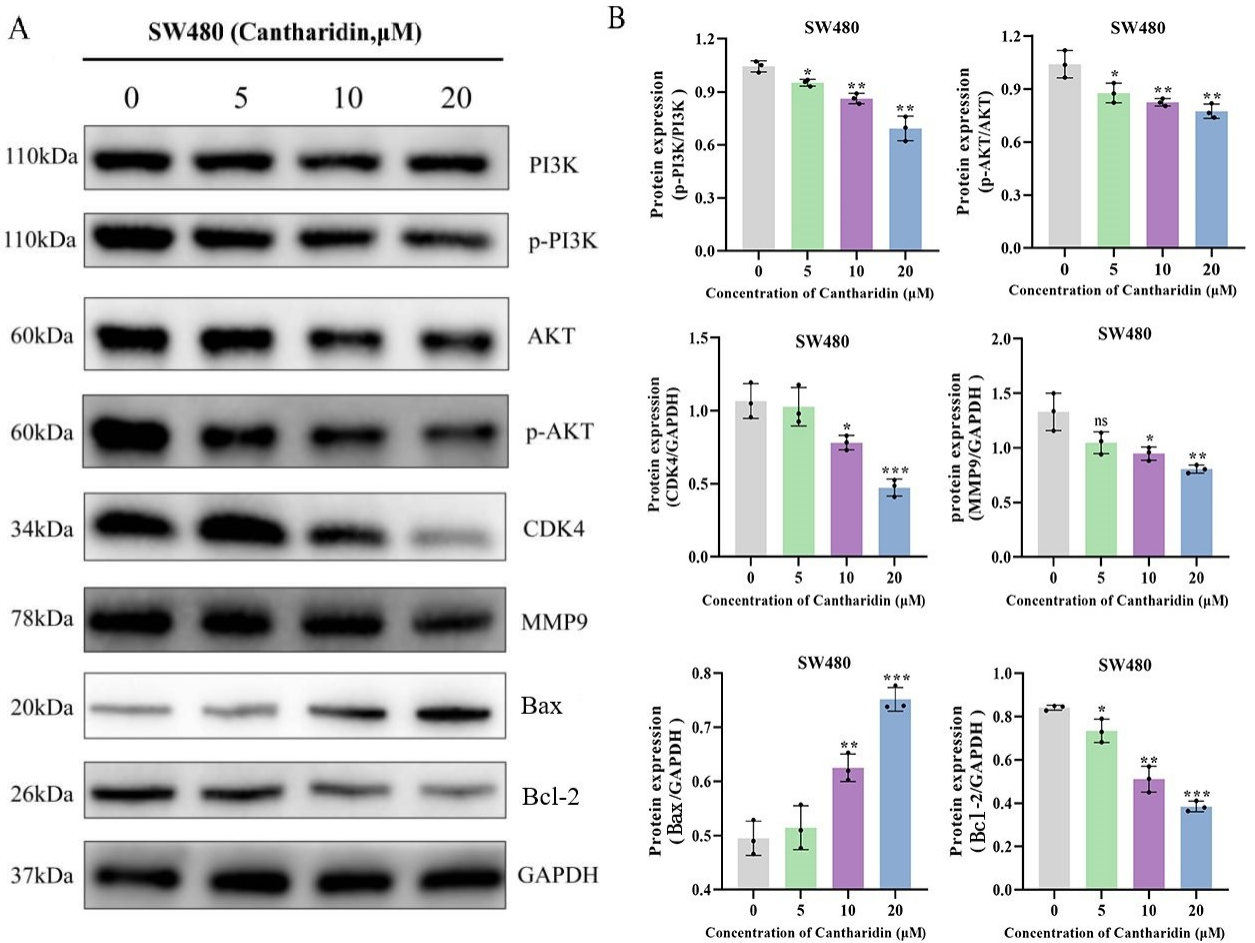
注:A为各处理组代表性流式散点图,Q4为早期凋亡细胞,Q2为晚期凋亡/坏死细胞;B为总凋亡率(Q2+Q4)的定量分析。

SW480 细胞经不同浓度(0 μ M、5 μ M、10 μ M、20 μ M)的斑蝥素处理 48 h 后,经 Annexin V-FITC/PI 双染流式细胞术检测凋亡。与对照组(0 μ M)比较,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$; $n = 3$ 。

图 6 斑蝥素对 SW480 细胞凋亡的影响

2.6 斑蝥素通过抑制 PI3K/AKT 信号通路调控下游蛋白 如图 7A 所示,经斑蝥素处理后,SW480 细胞中 PI3K 和 AKT 的磷酸化水平均受到显著抑制。定量分析(见图 7B)表明,p-PI3K/PI3K 和 p-AKT/AKT 的比值均呈剂量依赖性下降($P < 0.05$, $P < 0.01$, P

< 0.001)。同时,总 PI3K 和总 AKT 的蛋白表达水平有一定程度的下调。与该通路活化被抑制的结果一致,其下游的抗凋亡蛋白 Bcl-2 以及细胞周期和侵袭相关蛋白 CDK4、MMP9 的表达均被抑制,而促凋亡蛋白 Bax 的表达则被上调。



注:A为各蛋白表达的代表性蛋白免疫印迹条带图,左侧已标注蛋白分子量;B为各蛋白表达水平的定量分析。采用 Western Blot 法检测经不同浓度(0 μM 、5 μM 、10 μM 、20 μM)的斑蝥素处理 48 h 后,SW480 细胞中 p-PI3K、PI3K、p-AKT、AKT、CDK4、MMP9、Bax 及 Bcl-2 蛋白的表达水平,其中 p-PI3K 和 p-AKT 的表达通过与各自总蛋白的比值进行标准化。

其余以 GAPDH 为内参。与对照组比较,ns 表示无差异,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$, $n = 3$ 。

图 7 斑蝥素通过抑制 PI3K/AKT 信号通路调控下游蛋白的表达

3 讨论

斑蝥素是一种具有广泛抗肿瘤活性的天然产物,但在其结直肠癌中的作用机制尚未完全阐明。本研究通过一系列体外实验证实,斑蝥素可显著抑制人结直肠癌 SW480 细胞的增殖、克隆形成和侵袭能力,该结果与先前报道的斑蝥素对其他类型肿瘤细胞的抑制作用相一致^[7-9],进一步证实了其广谱抗肿瘤潜力。为探索其内在机制,本研究发现经斑蝥素处理后,SW480 细胞被阻滞于 G2/M 期,并发生了显著的细胞凋亡,这促使进一步探究其分子层面的调控机制。

PI3K/AKT 信号通路是细胞中至关重要的信号转导网络,在调控细胞生长、增殖和存活中扮演核心角色,因此已成为肿瘤学研究的焦点之一^[12-13]。在结直肠癌中,约有 25% 的患者携带 PI3K 突变,且这些突变在部分病例中与较短的生存期相关^[14]。因此,靶向抑制 PI3K/AKT 通路已成为该领域极具潜力的治疗策略^[15]。基于该通路在结直肠癌中的关键地位,以及斑

蝥素在其他肿瘤(如胃癌^[7]、肝癌^[16]、乳腺癌^[17])中已被报道能够调控该通路,本研究选择对其进行深入探究,以阐明斑蝥素在结直肠癌细胞中的作用机制。

本研究的分子机制探索结果显示,经斑蝥素处理后,PI3K/AKT 通路关键蛋白总 PI3K 和总 AKT 的表达水平呈剂量依赖性下调。与此一致,其下游的抗凋亡蛋白 Bcl-2 以及侵袭相关蛋白 MMP9 的表达均被抑制,而促凋亡蛋白 Bax 的表达则被上调。本研究还观察到主要调控 G1 期的蛋白 CDK4 表达下调,而细胞周期则表现为 G2/M 期阻滞。这两种现象恰恰揭示了斑蝥素复杂的多靶点作用机制。其对 PI3K/AKT 这一上游核心通路的抑制,会引发广泛的抗增殖级联反应,CDK4 作为 G1 期关键蛋白的下调即是这种广谱效应的体现。与此同时,斑蝥素对 G2/M 期检查点施加了更为强效和直接的干预,这一点也得到了既有文献的支持,该文献指出斑蝥素正是通过抑制 CDK1 的活性来诱导结直肠癌细胞阻滞于 G2/M 期^[10],这成为决

定细胞周期最终停滞点的主导因素。更重要的是,这两条路径并非完全独立,PI3K/AKT 通路本身也被证实能够通过调控 G2/M 期的关键分子,在细胞周期进程中扮演重要角色^[18],从而间接影响 CDK1 的活化状态。因此,CDK4 的下调与 G2/M 期的阻滞可能是同一药物干预下,由一个广谱抑制信号和一个主导靶点信号共同作用的结果。该现象深刻提示了斑蝥素抗肿瘤机制的多靶点、多环节特性,其完整的调控网络有待进一步研究。

综上所述,本研究证实斑蝥素可通过抑制 PI3K/AKT 信号通路的磷酸化活化,从而有效抑制结直肠癌 SW480 细胞的增殖与侵袭。然而,本研究作为一项体外基础研究,其结论仍需谨慎解读,并存在一些局限性。首先,本研究仅在单一的体外细胞系中进行,其结论的普适性及体内实际药效,尚需要在更多结直肠癌细胞系和动物模型中进行验证。其次,斑蝥素与 PI3K/AKT 通路的精确相互作用模式,例如其上游是否存在其他直接的调控靶点,也需要未来更深入的研究来阐明。此外,还应正视斑蝥素在临床应用中的潜在挑战。作为一个强效的生物活性分子,斑蝥素具有一定的细胞毒性,尤其对肾脏和消化系统存在潜在的毒副作用。因此,未来的研究方向应包括开发新型的给药系统(如纳米载体、靶向制剂)以提高其肿瘤靶向性、降低全身毒性,或探索其衍生物及联合用药方案,旨在实现“增效减毒”,这对于推动斑蝥素从基础研究走向临床应用至关重要。

参考文献:

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. CA A Cancer J Clinicians, 2021, 71 (1): 7-33.

[2] PATEL S G, KARLITZ J J, YEN T, et al. The rising tide of early-onset colorectal cancer; a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(3): 262-274.

[3] GLINKA J, ARDILES V, PEKOLJ J, et al. The role of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in the management of patients with colorectal liver metastasis [J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2020, 9 (6): 694-704.

[4] DEKKER E, TANIS P J, VLEUGELS J L A, et al. Colorectal cancer [J]. Lancet, 2019, 394(10207): 1467-1480.

[5] ADELEKE A, ADEBAYO A S, AGBAJE K, et al. Colorectal cancer: therapeutic approaches and their complications [J]. Biomedicine, 2025, 13(7): 1646.

[6] ABTAHI S M, NIKBAKHTZADEH M R, VATANDOO ST H, et al. Quantitative characterization of cantharidin in

the false blister beetle, *Oedemera podagrariae ventralis*, of the southern slopes of Mount Elborz, Iran [J]. J Insect Sci, 2012, 12: 152.

- [7] SONG M Y, WANG X F, LUO Y J, et al. Cantharidin suppresses gastric cancer cell migration/invasion by inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway via CCAT1 [J]. Chem Biol Interact, 2020, 317: 108939.
- [8] LE A P, ZHANG L L, LIU W, et al. Cantharidin inhibits cell proliferation and induces apoptosis through G2/M phase cell cycle arrest in hepatocellular carcinoma stem cells [J]. Oncol Rep, 2016, 35(5): 2970-2976.
- [9] HSIA T C, YU C C, HSU S C, et al. cDNA microarray analysis of the effect of cantharidin on DNA damage, cell cycle and apoptosis-associated gene expression in NCI-H460 human lung cancer cells *in vitro* [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(1): 1030-1042.
- [10] HUANG W W, KO S W, TSAI H Y, et al. Cantharidin induces G2/M phase arrest and apoptosis in human colorectal cancer Colo 205 cells through inhibition of CDK1 activity and caspase-dependent signaling pathways [J]. Int J Oncol, 2011, 38(4): 1067-1073.
- [11] RITZ C, BATY F, STREIBIG J C, et al. Dose-response analysis using R [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0146021.
- [12] DENG S, LEONG H C, DATTA A, et al. PI3K/AKT signaling tips the balance of cytoskeletal forces for cancer progression [J]. Cancers, 2022, 14(7): 1652.
- [13] AHMAD I, HOQUE M, ALAM S S M, et al. Curcumin and plumbagin synergistically target the PI3K/Akt/mTOR pathway: a prospective role in cancer treatment [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6651.
- [14] OGINO S, NOSHO K, KIRKNER G J, et al. PIK3CA mutation is associated with poor prognosis among patients with curatively resected colon cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(9): 1477-1484.
- [15] BELLI C, REPETTO M, ANAND S, et al. The emerging role of PI3K inhibitors for solid tumour treatment and beyond [J]. Br J Cancer, 2023, 128(12): 2150-2162.
- [16] ZHU M, SHI X P, GONG Z Y, et al. Cantharidin treatment inhibits hepatocellular carcinoma development by regulating the JAK2/STAT3 and PI3K/Akt pathways in an EphB4-dependent manner [J]. Pharmacol Res, 2020, 158: 104868.
- [17] PANG J L, XU L S, ZHAO Q, et al. Sodium cantharidate promotes autophagy in breast cancer cells by inhibiting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1000377.
- [18] LIANG J Y, SLINGERLAND J M. Multiple roles of the PI3K/PKB (Akt) pathway in cell cycle progression [J]. Cell Cycle, 2003, 2(4): 339-345.

收稿日期: 2025-08-06; 修回日期: 2025-10-17

(本文编辑 钟琳)