

本文引文格式:张忠伟,林洁莹,何良,等.苦参碱对肺癌细胞 A549 增殖、凋亡和迁移的作用及机制研究[J].右江民族医学院学报,2024,46(1):13-17,23.

【论著与临床报道】

苦参碱对肺癌细胞 A549 增殖、凋亡和迁移的作用及机制研究

张忠伟¹,林洁莹¹,何良²,李若欣²,施如俊¹,凌博¹

(1. 右江民族医学院药学院,广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院医学影像学院,广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨苦参碱对肺癌 A549 细胞增殖、凋亡和迁移的作用及其机制。方法 以不同浓度的苦参碱干预 A549 细胞,采用 CCK-8 检测细胞增殖能力变化;Hoechst 33528/PI 双染分析细胞凋亡形态变化;划痕实验分析细胞迁移能力;Transwell 实验检测细胞侵袭能力;Western Blot 检测 Opa1、p53、Bcl-2、Bax、Caspase-3、Cleaved-caspase-3、N-cadherin 和 Vimentin 蛋白的表达。结果 苦参碱可以降低肺癌细胞 A549 的增殖活性、提高 A549 细胞凋亡率。划痕和 Transwell 实验证实苦参碱可以抑制 A549 细胞的侵袭转移能力。Western Blot 检测发现苦参碱可以提高 A549 细胞中 p53、Bax 和 Cleaved-caspase-3 蛋白的表达,同时可以抑制 A549 细胞中 Opa1、Bcl-2、Caspase-3、N-cadherin 和 Vimentin 蛋白的表达,且随着浓度变化呈量效关系。结论 苦参碱具有抑制肺癌细胞增殖和迁移侵袭,增强细胞凋亡的药理作用,其中药理学机制与其对 Opa1/p53/Bcl-2/Bax/Caspase-3 信号轴、N-cadherin 和 Vimentin 的调控有关。

关键词:苦参碱;肺肿瘤;A549 细胞

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2024)01-0013-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.01.003

Effect of matrine on the proliferation, apoptosis and migration of lung cancer cell A549 and its mechanism

Zhang Zhongwei¹, Lin Jieying¹, He Liang², Li Ruoxin², Shi Rujun¹, Ling Bo¹

(1. School of Pharmacy, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, 533000, Guangxi, China; 2. School of Medical Imaging, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of matrine on the proliferation, apoptosis and migration of lung cancer A549 cells, as well as its mechanism. **Methods** A549 cells were treated with different concentrations of matrine. The growth inhibition of matrine against A549 cells was evaluated using the CCK-8 assay. The changes in apoptosis were analyzed using Hoechst 33528 combined with PI double staining. The ability of cell migration and invasion were analyzed using the scratch test and Transwell assay. The expressions of Opa1, p53, Bcl-2, Bax, Caspase-3, Cleaved-caspase-3, N-cadherin and Vimentin proteins were detected using Western Blot. **Results** Matrine could decrease the proliferation and increase the apoptosis rate of A549 cells. Matrine was found to be able to inhibit the invasion and metastasis of A549, as confirmed by the Transwell and scratch detection. The Western Blot analysis showed that matrine increased the expressions of p53, Bax and Cleaved-caspase-3 proteins in A549 cells. It also inhibited the expressions of Opa1, Bcl-2, Caspase-3, N-cad-

基金项目:国家自然科学基金项目(82060540);广西研究生教育创新计划项目(JGY2021214);国家级大学生创新创业训练计划项目(202310599021)

第一作者:张忠伟,讲师,研究方向:中药抗肿瘤研究,E-mail:281103198@qq.com

通讯作者:凌博,教授,研究方向:肺癌发生机制研究,E-mail:lingbo268@163.com

herin, and Vimentin proteins in A549 cells. These changes exhibited a dose-effect relationship with the concentration of matrine. **Conclusion** Matrine can inhibit the proliferation, migration, and invasion of lung cancer cells while enhancing apoptosis. The pharmacological mechanism is related to the regulation of the Opa1/p53/Bcl-2/Bax/Caspase-3 signal axis, N-cadherin and Vimentin.

Key words: matrine; lung tumor; A549 cells

苦参是我国中西医临床中用于治疗肿瘤的有效药物之一^[1]。以苦参注射液和复方苦参注射液为代表的中成药,已经广泛应用于肿瘤临床,尤其在缓解放化疗治疗过程中的免疫力低下和疼痛中发挥重要作用^[2]。苦参碱是中药材苦参的主要生物碱成分之一,具有抗炎、镇痛和抗肿瘤等功效^[3-4],并且具有价格低和副作用少等优点。

近几年来,苦参碱在抗肿瘤领域已经做了众多的研究,证实苦参碱对非小细胞肺癌、乳腺癌、肝癌和胃癌等肿瘤细胞均有不同程度的抑制作用。最新的研究指出^[5-6],苦参碱可作用于肺癌细胞的增殖、凋亡和转移等环节。肺癌的临床治疗中以苦参注射液和化疗药物(诸如顺铂、卡铂等)联合用药的新方案,已经成为了当前中西医结合防治肺癌的热点研究方向之一^[7-8]。然而,苦参碱作用肺癌细胞的具体量效关系和药理学机制仍然不明确。因此,本研究聚焦苦参碱干预肺癌细胞的功能,并深入挖掘其中的分子生物学机制,是具有现实的临床意义和理论研究的价值。

1 材料与方法

1.1 试剂 苦参碱购于西安百川生物科技有限公司;F-12 基础培养基采购于武汉赛维尔生物科技有限公司;胎牛血清、0.25%胰蛋白酶购于美国 Gibco 公司;CCK-8 和 ECL 显色剂购于 Biosharp 公司;Hoechst 33528、PI 染色和细胞裂解液购于北京索莱宝科技有限公司;Transwell 小室购于美国 BD 公司;PAGE 凝胶快速制备试剂盒购于上海雅酶生物科技有限公司;Opa1、p53、Bcl-2、Bax、Caspase-3、Cleaved-caspase-3、N-cadherin、Vimentin 和 β -actin 等抗体购于艾博抗上海贸易有限公司。

1.2 细胞培养 人源的肺癌细胞株 A549 采购于中国科学院上海细胞所。A549 细胞的培养体系为 90% 的 F-12 培养基和 10% 的胎牛血清,置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中进行培养,间隔 2 d 进行传代换液。

1.3 CCK-8 实验 取对数生长期的 A549 细胞,用 0.25% 胰蛋白酶消化后,以 5×10^4 的细胞密度接种到 96 孔板中。待 96 孔板内细胞汇合度达 80%~90% 后,随后每孔加入含苦参碱浓度分别为 0 mg/mL、1.5 mg/mL、1.75 mg/mL、2 mg/mL、2.25 mg/mL 完全培养基 100 μ L,设置 3 个复孔。置于 CO₂ 培养箱中分别培养 24 h 和 48 h,每孔加入 10 μ L CCK-8 溶液,孵

育 2 h。将 96 孔板置于酶标仪中,450 nm 波长下检测吸光度值(A),细胞增殖率=(实验组吸光度值-空白组吸光度值)/(对照组吸光度值-空白组吸光度值)×100%。

1.4 划痕实验 以 1×10^5 个的细胞密度接种到 6 孔板中,用直尺和 10 μ L 白色枪头在板内划痕,添加含苦参碱浓度分别为 0 mg/mL、1.75 mg/mL 和 2 mg/mL 无血清培养基。在加药后的 0 h 和 24 h 两个时间点,在倒置显微镜下取 5~6 个视野拍照,用 ImageJ 软件测量细胞愈合的面积,细胞迁移率=(0 h 划痕面积-相对应浓度的 24 h 划痕面积)/0 h 划痕面积×100%。

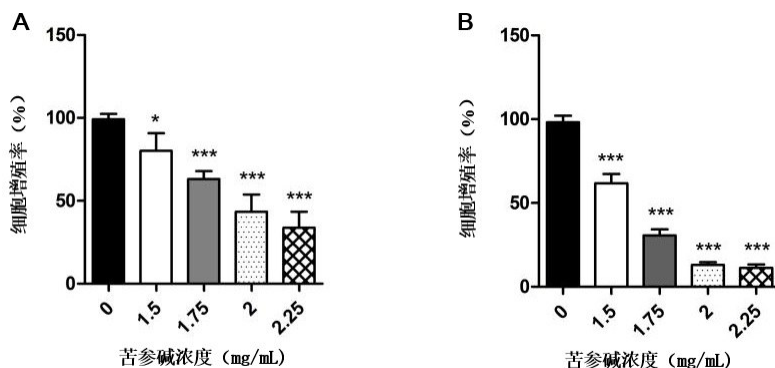
1.5 Hoechst 33528/PI 双染实验 用含不同浓度(0 mg/mL、1.75 mg/mL 和 2 mg/mL)的苦参碱完全培养基处理 A549 细胞 24 h。用 PBS 清洗 6 孔板,并滴加 100 μ L 的 Hoechst 33528/PI 和 PBS 混悬溶液染色,室温避光孵育 15 min。PBS 清洗 1 次后,置于倒置荧光显微镜下观察拍照。其中,强蓝光判定为凋亡细胞,强红光判定为坏死细胞。

1.6 Transwell 实验 Transwell 迁移实验中,首先在 Transwell 小室的下室添加含苦参碱的完全培养基(0 mg/mL、1.75 mg/mL 和 2 mg/mL),在上室中加入 100 μ L 含 5×10^4 个细胞的无血清培养基悬液,置于培养箱中培养 24 h。将小室的下室用超纯水洗涤并用 4% 多聚甲醛和甲醇分别固定 15 min,超纯水清洗后,用 0.1% 结晶紫染色 20 min,超纯水清洗 3 次后用棉签擦干水分并擦去小室内部未迁移细胞,用倒置显微镜拍照。Transwell 侵袭实验中,首先将配置好的 Matrigel 基质胶与预冷的无血清培养基以 1:6 的比例混匀后,取 100 μ L 加到小室底部,置于培养箱中孵育 3 h。等 Matrigel 基质胶凝固后,在上室中加入 100 μ L 含 1×10^4 个细胞的无血清培养基悬液,剩下步骤按照 Transwell 迁移实验进行操作。

1.7 Western Blot 实验 用细胞裂解液提取苦参碱不同浓度处理组的细胞蛋白质,并用酶标仪检测各组中的蛋白质浓度,计算各组上样体积。采用 PAGE 凝胶快速制备试剂盒制备分离胶和浓缩胶,电泳参数为上层胶电压 80 V,30 min,下层胶 120 V,60 min。然后在 300 mA 电流下转膜 90 min,取出 PVDF 膜用 5% 脱脂牛奶封闭 1.5 h,4 °C 孵育一抗过夜,TBST 清洗 3 次后,37 °C 孵育二抗 2 h。ECL 显色剂滴加

PVDF 膜后,在全自动化学发光图像分析系统中成像。

1.8 统计学方法 实验数据使用 SPSS 23.0 和 Graphpad Prism 5.0 软件进行统计学分析和作图。计量数据采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用 t 检验。符合正态分布和方差齐性的多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。



注:A为24 h;B为48 h。与0 h比较,* $P < 0.05$,*** $P < 0.001$ 。

图1 苦参碱对肺癌 A549 细胞增殖能力的影响

2.2 苦参碱促进肺癌 A549 细胞凋亡 Hoechst 33258/PI 双染观察苦参碱对肺癌 A549 细胞凋亡形态的影响。结果如图 2 所示,苦参碱可以促进 A549 细胞凋亡,并且随着苦参碱浓度的增加,肺癌 A549 细胞凋亡数量(强蓝光细胞)明显增加,具有浓度依赖性。

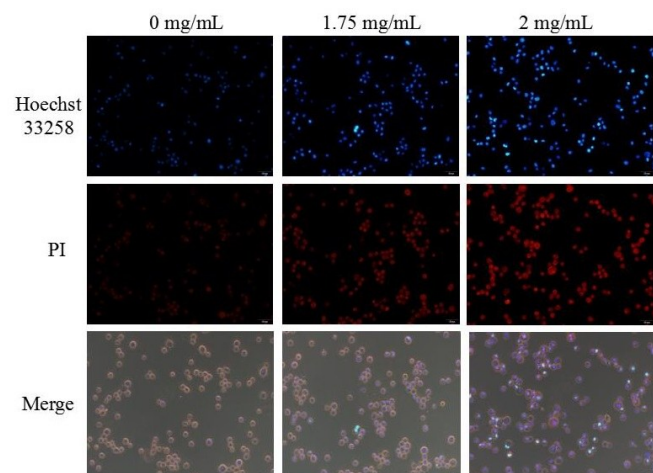


图2 苦参碱对肺癌 A549 细胞凋亡的影响(200×)

2.3 苦参碱抑制肺癌 A549 细胞迁移 采用细胞划痕实验检测苦参碱对肺癌 A549 细胞迁移的影响。结果如图 3 所示,苦参碱可以有效地抑制 A549 细胞迁移,并且随着苦参碱浓度的增加,肺癌 A549 细胞迁移率明显降低,这结果提示苦参碱可以抑制 A549 细胞迁移能力。

2 结果

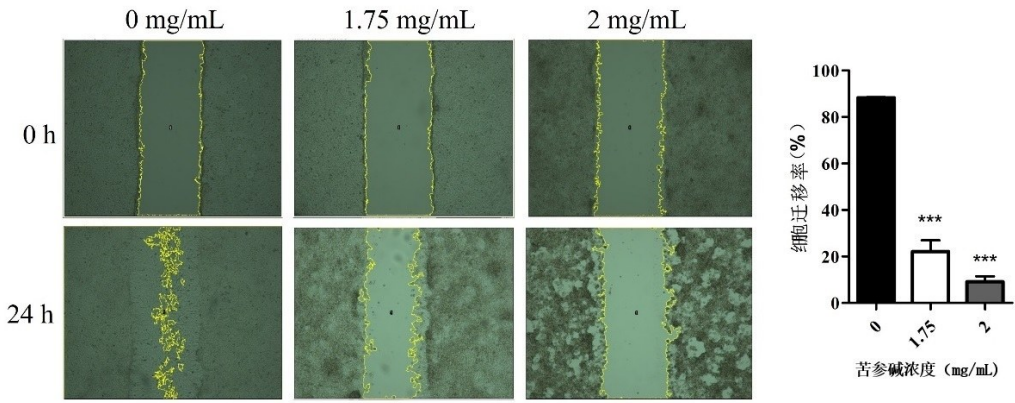
2.1 苦参碱抑制肺癌 A549 细胞增殖 采用 CCK-8 法检测苦参碱对肺癌 A549 细胞增殖活性的影响。结果如图 1 所示,苦参碱可以有效抑制 A549 细胞增殖,并且随着苦参碱浓度和作用时间的增加,肺癌 A549 细胞增殖率明显降低($P < 0.05$),具有浓度和时间依赖性。

2.4 苦参碱抑制肺癌 A549 细胞侵袭 Transwell 迁移实验结果如图 4A 所示,不同浓度的苦参碱均可以降低肺癌 A549 细胞迁移能力,且呈现浓度依赖性。Transwell 侵袭实验结果如图 4B 所示,不同浓度的苦参碱均可以降低肺癌 A549 细胞穿透数量,且呈现浓度依赖性。以上结果提示苦参碱可以抑制肺癌 A549 细胞侵袭能力。

2.5 苦参碱对相关信号通路蛋白表达的影响 采用 Western Blot 实验检测苦参碱对肺癌 A549 细胞相关信号通路蛋白表达的影响。结果如图 5 所示,不同浓度的苦参碱处理 A549 细胞 24 h 后,细胞凋亡相关蛋白 Cleaved-caspase-3/Caspase-3 和 Bax/Bcl-2 表达上升, Opa1 表达下降,提示苦参碱可以诱导肺癌 A549 细胞凋亡。此外,苦参碱可以降低 A549 细胞迁移侵袭相关蛋白 N-cadherin 和 Vimentin 的表达,且呈量效关系。

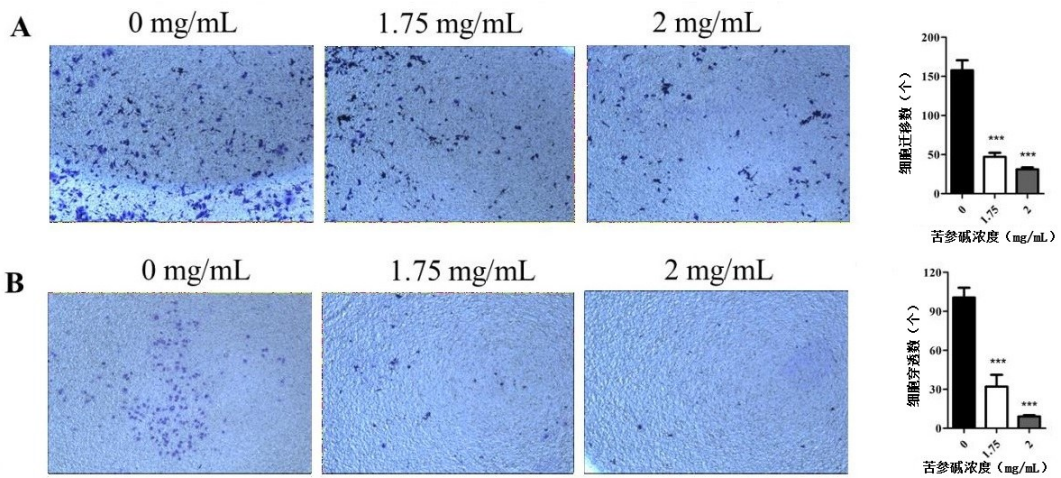
3 讨论

苦参碱是抗肿瘤中成药复方苦参注射液的核心有效成分^[9]。在肺癌的临床研究中,复方苦参注射液与一线化疗药物(如吉西他滨)和分子靶向药物(如吉非替尼)联合用药均取得了良好的临床效果,尤其在患者生活质量、预后效果和安全性中优势明显^[10-11]。目前研究指出^[12],复方苦参注射液的主要疗效来源于苦参碱对肺癌细胞增殖与凋亡的调控作用。本研究中以肺癌细胞 A549 为研究对象,用不同浓度的苦参碱干预细胞,采用 CCK-8 检测发现苦参碱可抑制 A549 的增



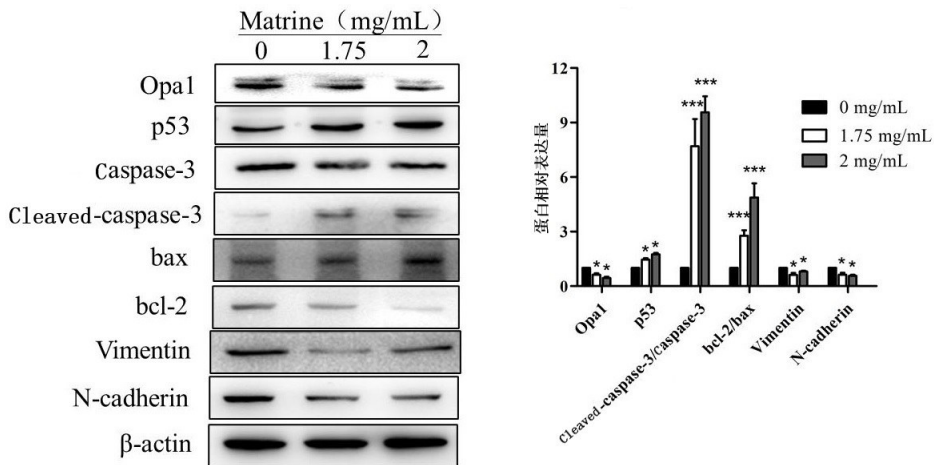
注:*** $P < 0.001$ 。

图 3 苦参碱对肺癌 A549 细胞迁移的影响(40×)



注:A. 迁移实验;B. 侵袭实验。*** $P < 0.001$ 。

图 4 苦参碱对肺癌 A549 细胞侵袭的影响(40×)



注:** $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ 。

图 5 苦参碱对相关通路蛋白表达的影响

殖,且明确了两者的量效关系。肺癌细胞的增殖与凋亡环节关系密切,凋亡水平的上升将导致细胞增殖能力的下降。本研究中用 Hoechst 33528/PI 双染检测证实苦参碱可以促进 A549 细胞凋亡。因此,苦参碱

具有抑制 A549 细胞增殖和促进其凋亡的作用。

为了进一步探索其作用机制,本课题组筛选了 p53/Bcl-2/Bax/Caspase-3 信号轴作为研究对象。p53 是人体中重要的抑癌基因,通过调控细胞的 DNA 损

伤修复和凋亡环节,抑制肿瘤在机体内的形成^[13]。尤其在肿瘤细胞的凋亡环节中,p53 依赖性凋亡起到非常关键的作用,p53 靶向调控 Bcl-2 家族蛋白,诱导肿瘤细胞的凋亡^[14]。本研究中用 Western Blot 检测发现,苦参碱可以诱导 A549 细胞中 p53 蛋白的表达增加。与此同时,选择了 p53 下游的 Bcl-2 家族蛋白中的 Bcl-2 和 Bax 作为可能性的通路蛋白并进行了检测,发现苦参碱抑制 A549 细胞中 Bcl-2 的表达和促进 Bax 的表达,从而激活 Bcl-2/Bax 信号通路。鉴于 Bcl-2/Bax 是经典的肺癌细胞凋亡通路蛋白^[15],有理由相信,苦参碱可以通过 p53/Bcl-2/Bax 信号轴参与肺癌细胞增殖和凋亡的调控。Caspase-3 是肿瘤细胞凋亡过程中重要的终末剪切酶,也是 p53/Bcl-2/Bax 的关键下游效应蛋白之一,其被活化后形成 Cleaved-caspase-3 蛋白,从而诱导肿瘤细胞的凋亡^[16]。因而,本研究检测了 Caspase-3 活化,发现苦参碱可以促进 A549 细胞中 Caspase-3 活化成 Cleaved-caspase-3。鉴于 p53/Bcl-2/Bax 信号轴与 Caspas-3 活化的相关性,得出苦参碱可以通过 p53/Bcl-2/Bax 信号轴活化 Caspase-3,继而诱导肺癌 A549 细胞凋亡提升和增殖能力下降。苦参碱可抑制肺癌转移,是复方苦参注射液作为肺癌临床治疗药物的药理依据之一^[17]。肺癌的转移环节起源于肿瘤细胞迁移和侵袭的运动能力提升^[18]。本研究中用划痕和 Transwell 实验分析肺癌 A549 细胞运动能力,发现苦参碱可以降低 A549 细胞的迁移和侵袭能力。肺癌细胞的 EMT 化中,N-cadherin 通过促进上皮细胞向间质细胞转化,促进血管的形成,使癌细胞更具有侵袭性,故被认为是评价肿瘤细胞转移能力获得的核心指标之一^[19]。本研究的结果表明苦参碱能够降低 A549 细胞中 N-cadherin 的表达,从而起到稳定细胞外基质,降低肺癌细胞迁移和侵袭的作用。与此同时,Vimentin 蛋白是肿瘤细胞的骨架蛋白,可通过调节细胞的黏附能力和促进伪足的形成,促进肿瘤细胞 EMT 化,故被认为是肿瘤细胞 EMT 化的核心评价指标之一^[20]。本研究观察到苦参碱可以降低 A549 细胞中的 Vimentin 蛋白的表达,故而降低肿瘤细胞的 EMT 化进程。因而,苦参碱可以通过降低细胞中 N-cadherin 和 Vimentin 蛋白的表达,发挥其抑制 A549 细胞的迁移和侵袭能力的作用。

综上所述,苦参碱可以通过激活 Opa1/p53/Bcl-2/Bax/Caspase-3 信号抑制肺癌 A549 细胞增殖和促进其凋亡。苦参碱抑制肺癌细胞 A549 细胞的转移和侵袭能力,与其对 N-cadherin 和 Vimentin 蛋白的表达调控密切相关。明确了苦参碱在肺癌细胞功能中的作用,将进一步为临床药物(诸如苦参碱注射液和复方苦参碱)的开发和应用提供实验基础。

参考文献:

- [1] 曹建,魏润杰,邓茹芸,等.苦参碱及氧化苦参碱抑制肿瘤作用机制研究进展及展望[J].中草药,2019,50(3):753-760.
- [2] CUI J,QU Z P,HARATA-LEE Y,et al.Cell cycle,energy metabolism and DNA repair pathways in cancer cells are suppressed by compound Kushen Injection[J].BMC Cancer,2019,19(1):103.
- [3] LI Q,HUANG H,HE Z,et al.Regulatory effects of anti-tumor agent matrine on FOXO and PI3K-AKT pathway in castration-resistant prostate cancer cells[J].Sci China Life Sci,2018,61(5):550-558.
- [4] 蓝水清,黄桂柳,黄赞松,等.苦参碱通过调控 miR-122 对肝癌 HepG2 细胞迁移和侵袭的影响及机制[J].右江民族医学院学报,2023,45(2):276-280,312.
- [5] 李金州,陈娜娜,戴美琴,等.苦参碱抑制结肠癌细胞生长和迁移侵袭的作用研究[J].中药材,2017,40(9):2161-2165.
- [6] YANG Y,GUO J X,SHAO Z Q,et al.Matrine inhibits bladder cancer cell growth and invasion in vitro through PI3K/AKT signaling pathway:an experimental study[J].Asian Pac J Trop Med,2017,10(5):515-519.
- [7] 贾莉,朱亚宏,付英,等.复方苦参注射液对培美曲塞联合卡铂方案治疗非小细胞肺癌的有效性与安全性评价[J].中国现代应用药学,2018,35(10):1533-1537.
- [8] ZHANG G L,JIANG L,YAN Q,et al.Anti-tumor effect of matrine combined with cisplatin on rat models of cervical cancer[J].Asian Pac J Trop Med,2015,8(12):1055-1059.
- [9] 董俊,晏菲,邓洁,等.复方苦参注射液抗肿瘤机制及其临床应用进展[J].天津药学,2019,31(1):71-74.
- [10] 韩志兴,赵玉千,刘庆军,等.苦参注射液联合吉西他滨+顺铂化疗方案治疗晚期膀胱癌的近期疗效及对生存时间的影响[J].肿瘤药学,2019,9(1):112-116.
- [11] 冯原.吉非替尼联合复方苦参注射液治疗非小细胞肺癌临床研究[J].中医学报,2013,28(12):1779-1781.
- [12] 张玺.苦参碱抗肿瘤作用分子机制研究[D].武汉:华中科技大学,2020.
- [13] ZHAO Y,CAI J,SHI K H,et al.Germacrone induces lung cancer cell apoptosis and cell cycle arrest via the Akt/MDM2/p53 signaling pathway[J].Mol Med Rep,2021,23(6):452.
- [14] OUYANG L W,YANG M,WANG X L,et al.Long non coding RNA FER1L4 inhibits cell proliferation and promotes cell apoptosis via the PTEN/AKT/p53 signaling pathway in lung cancer[J].Oncol Rep,2021,45(1):359-367.
- [15] LAM L T,LIN X Y,FAIVRE E J,et al.Vulnerability of small-cell lung cancer to apoptosis induced by the combination of BET bromodomain proteins and BCL2 inhibitors[J].Mol Cancer Ther,2017,16(8):1511-1520.

(下转第 23 页)

- [7] 陈应泰,陈学忠,王成锋,等. 不同行业职业人群的胰腺癌发病风险的研究进展[J]. 中华预防医学杂志,2012,46(4):367-369.
- [8] 赵志国,聂春燕,赵春霞. 胰腺癌与糖尿病及肥胖的流行病学相关性[J]. 中国肿瘤临床与康复,2019,26(2):181-183.
- [9] NIMMAKAYALA R K, SESHACHARYULU P, LAKSHMANAN I, et al. Cigarette smoke induces stem cell features of pancreatic cancer cells via PAF1[J]. Gastroenterology,2018,155(3):892-908.
- [10] WANG Y T, GOU Y W, JIN W W, et al. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies[J]. BMC Cancer,2016,16:212.
- [11] SHAN Y S, CHEN L T, WU C H, et al. No association between alcohol consumption and pancreatic cancer even among individuals genetically susceptible to the carcinogenicity of alcohol[J]. Sci Rep,2021,11(1):14567.
- [12] 马冬梅,韩晓,凌志,等. 基于英国生物样本数据库的胰腺癌发病危险因素分析[J]. 实用临床医药杂志,2023,27(2):1-6.
- [13] ZHANG J J, JIA J P, SHAO Q, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer in China: a meta-analysis based on 26 case-control studies[J]. Prim Care Diabetes, 2019,13(3):276-282.
- [14] JUNG Y Y, KO J H, UM J Y, et al. LDL cholesterol promotes the proliferation of prostate and pancreatic cancer cells by activating the STAT3 pathway[J]. J Cell Physiol,2021,236(7):5253-5264.
- [15] WU B A, SHEN W, WANG X G, et al. Plasma lipid levels are associated with the CD8+ T-cell infiltration and prognosis of patients with pancreatic cancer[J]. Cancer Med,2023,12(13):14138-14148.
- [16] THEYER U, WRBA F, KORNEK G, et al. 151 O-Association between Helicobacter pylori infection and pancreatic cancer[J]. European Journal of Cancer,1996,32:S29.
- [17] 肖繁,郭笑宇,王刚,等. 消化系统微生态与胰腺癌的研究现状和发展[J]. 中华消化外科杂志,2019,18(10):1001-1004.
- [18] DESAI R, PATEL U, SHARMA S, et al. Association between hepatitis B infection and pancreatic cancer: a population-based analysis in the United States[J]. Pancreas, 2018,47(7):849-855.
- [19] CHEN Y W, BAI X L, ZHANG Q, et al. The hepatitis B virus X protein promotes pancreatic cancer through modulation of the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Cancer Lett,2016,380(1):98-105.
- [20] HAN M J, TRAN T T P, OH J K. Chronic pancreatitis and cancer risk in a matched cohort study using national claims data in South Korea[J]. Sci Rep, 2022,12(1):5545.
- [21] 杨美文,张雷达. 胰腺癌患病情况及其危险因素分析[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2017,9(4):122-124.
- [22] 王菁. 中晚期胰腺癌患者生存预后临床观察及证候相关研究[D]. 北京:北京中医药大学,2021.

收稿日期:2023-09-20;修回日期:2023-10-17

(上接第 17 页)

- [16] WANG J N, LI X W. Chamaejasmine induces apoptosis in human non-small-cell lung cancer A549 cells through increasing the Bax/Bcl-2 ratio, caspase-3 and activating the Fas/FasL[J]. Minerva Med,2021,112(3):413-414.
- [17] ZHAO B, HUI X D, WANG J, et al. Matrine suppresses lung cancer metastasis *via* targeting M2-like tumour-associated-macrophages polarization[J]. Am J Cancer Res, 2021,11(9):4308-4328.
- [18] BAEK S H, KO J H, LEE J H, et al. Ginkgolic acid inhibits invasion and migration and TGF- β -induced emt of lung cancer cells through PI3K/Akt/mTOR inactivation[J]. J Cell Physiol,2017,232(2):346-354.
- [19] ZHAO L M, LI J, LIU Y P, et al. Flotillin1 promotes EMT of human small cell lung cancer via TGF- β signaling pathway[J]. Cancer Biol Med, 2018,15(4):400-414.
- [20] ZHANG H, WU X S, XIAO Y Z, et al. Coexpression of FOXK1 and vimentin promotes EMT, migration, and invasion in gastric cancer cells[J]. J Mol Med (Berl), 2019,97(2):163-176.

收稿日期:2023-10-14;修回日期:2023-11-14