

· 论 著 ·

# 桑色素通过调节 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路抑制肺腺癌细胞的细胞周期进程及增殖能力的研究

王居正<sup>1</sup>, 卢佳煜<sup>2</sup>, 王擎实<sup>1</sup>, 刘 雯<sup>2</sup>, 包 博<sup>2</sup>, 李一鸣<sup>2</sup>, 卢 强<sup>2△</sup>

1. 咸阳市第一人民医院胸外科, 陕西咸阳 712000; 2. 空军军医大学唐都医院胸外科, 陕西西安 710038

**摘 要:** **目的** 探讨桑色素通过调节转化生长因子  $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)/Smads 信号通路抑制肺腺癌细胞的细胞周期进程及增殖能力。 **方法** 使用人肺腺癌细胞株 A549 进行体外实验, 采用不同质量浓度的桑色素(0、30、90、150  $\mu$ g/mL 处理人肺腺癌细胞株 A549, 利用 CCK-8 法检测细胞存活率, Hoechst 33342 染色法检测细胞周期分布, 克隆形成实验检测细胞增殖能力, Transwell 侵袭实验检测细胞侵袭能力, TUNEL 染色法检测细胞凋亡, 免疫印迹(Western blot)分析 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路相关蛋白的表达水平。 **结果** CCK-8 实验结果显示, 桑色素处理组的 A549 细胞存活率随桑色素浓度增加显著降低( $P < 0.05$ )。Hoechst 33342 染色法检测结果显示, 桑色素处理组的 G<sub>1</sub> 期细胞比例显著增加, S 期和 G<sub>2</sub>/M 期细胞比例显著减少( $P < 0.05$ )。克隆形成实验结果显示, 桑色素处理组的克隆形成数目显著少于对照组, 90  $\mu$ g/mL 和 150  $\mu$ g/mL 组的克隆形成率分别降低了约 50% 和 70% ( $P < 0.05$ )。Transwell 侵袭实验结果显示, 桑色素处理组的侵袭细胞数目显著减少( $P < 0.05$ )。TUNEL 染色结果显示, 桑色素处理组的凋亡细胞比例显著增加( $P < 0.05$ )。Western blot 结果显示, 桑色素处理组中 TGF- $\beta$ 1 和 p-Smad2/3 表达水平显著降低( $P < 0.05$ ), Smad7 表达水平显著增加( $P < 0.05$ )。 **结论** 桑色素可能通过调控 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路, 影响肺腺癌 A549 细胞的 G<sub>1</sub> 期阻滞, 进而抑制细胞增殖和侵袭能力, 并诱导细胞凋亡。这提示桑色素在肺腺癌治疗中具有潜在的应用价值。

**关键词:** 桑色素; TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路; 细胞周期; 肺癌

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.20.015

**中图法分类号:** R285; R734.2

**文章编号:** 1673-4130(2025)20-2513-05

**文献标志码:** A

## Study on the inhibition of cell cycle progression and proliferation ability of lung adenocarcinoma cells by regulating the TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathway by morin

WANG Juzheng<sup>1</sup>, LU Jiayu<sup>2</sup>, WANG Qingshi<sup>1</sup>, LIU Wen<sup>2</sup>, BAO Bo<sup>2</sup>, LI Yiming<sup>2</sup>, LU Qiang<sup>2△</sup>

1. Department of Thoracic Surgery, First People's Hospital of Xianyang, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the inhibitory effect of morin on the cell cycle progression and proliferation ability of lung adenocarcinoma cells by regulating the transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)/Smads signaling pathway. **Methods** Human lung adenocarcinoma cell line A549 was used for in vitro experiments. Different concentrations of morin (0, 30, 90, 150  $\mu$ g/mL) were used to treat human lung adenocarcinoma cell line A549. Cell survival rate was detected by CCK-8 method, cell cycle distribution was detected by Hoechst 33342 staining method, cell proliferation ability was detected by clone formation assay, cell invasion ability was detected by Transwell invasion assay, cell apoptosis was detected by TUNEL staining method, and the expression levels of TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathway related proteins were analyzed by Western blot. **Results** CCK-8 experimental results showed that the survival rate of A549 cells in the morin-treated group significantly decreased with the increase in morin concentration ( $P < 0.05$ ). The results of Hoechst 33342 staining showed that the proportion of G<sub>1</sub> phase cells in the morin-treated group significantly increased, and the proportion of S phase and G<sub>2</sub>/M phase cells significantly decreased ( $P < 0.05$ ). The results of the colony formation assay showed that the number of colonies formed in the morin-treated group was significantly less than that in the control group, and the colony formation rates in the 90  $\mu$ g/mL and 150  $\mu$ g/mL groups were reduced by approximately 50% and 70% respectively ( $P < 0.05$ ). Transwell invasion assay results showed that the number of invasive cells in the morin-treated group was significantly reduced ( $P < 0.05$ ). TUNEL staining results showed that the proportion of apoptotic cells in the morin-treated group significantly increased ( $P < 0.05$ ). Western blot results showed that the expression levels of TGF- $\beta$ 1 and p-Smad2/3 in the morin-

treated group were significantly reduced ( $P < 0.05$ ), and the expression level of Smad7 was significantly increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Morin blocks A549 cells in the  $G_1$  phase by regulating the TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathway, thereby inhibiting cell proliferation, reducing cell invasion ability, and inducing cell apoptosis. This indicates that morin has potential application value in the treatment of lung adenocarcinoma.

**Key words:** morin; TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathway; cell cycle; lung cancer

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,且其发病率和病死率均呈上升趋势<sup>[1]</sup>。尽管目前的治疗手段包括手术、放疗、化疗和靶向药物治疗对肺癌的治疗有一定的效果,但肺癌的高复发率和转移性使得其治疗仍然面临挑战。新的治疗策略和药物的开发对于改善肺癌患者的预后至关重要。因此,探索新的天然药物及其机制,对肺癌的治疗具有重要意义。

桑色素是一种从桑树的根部提取的天然化合物。近年来的研究表明,桑色素具有显著的抗氧化、抗炎和抗肿瘤活性。其抗肿瘤作用主要体现在抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡以及抑制肿瘤细胞迁移和侵袭等方面<sup>[2]</sup>。桑色素通过多种机制发挥其抗癌作用,包括调节细胞周期、抑制细胞增殖和诱导凋亡。然而,桑色素在肺癌中的具体机制尚未完全阐明,需要进一步研究其作用机制及潜在的应用价值。

转化生长因子  $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)是一种多功能细胞因子,参与多种生物学过程,包括细胞生长、分化、凋亡和免疫调节。TGF- $\beta$ 1 通过与其受体结合,激活 Smads 信号通路,调控细胞的转化和迁移<sup>[3]</sup>。在肺癌中,TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路常被异常激活,这与肿瘤的侵袭性、转移性和耐药性密切相关<sup>[4]</sup>。TGF- $\beta$ 1 的过度表达会促进肿瘤细胞的增殖和迁移,并抑制细胞凋亡。尽管已有研究报道桑色素在诱导非小细胞肺癌 A549 细胞自噬及抑制肝癌细胞增殖中的作用,然而,其作用机制多集中于 mTOR/STAT3 等信号通路。本研究聚焦于 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路这一尚缺乏深入探讨的关键调控轴,进一步揭示桑色素在肿瘤细胞周期调控中的作用。

## 1 材料与方法

**1.1 试剂与仪器** 人肺腺癌细胞株 A549 来自中科院上海细胞库,桑色素购自成都曼思特生物科技有限公司,纯度  $\geq 98\%$ 。胎牛血清购自杭州四季青生物制品公司,青霉素/链霉素复合物、胰蛋白酶消化液、BCA 蛋白定量试剂盒购自美国 Gibco 公司,磷酸盐缓冲液(PBS)、Transwell 小室( $8\ \mu\text{m}$  孔径)均购自美国 Corning 公司,CCK-8 试剂盒购自北京百瑞极生物技术有限公司,Hoechst 33342 染色液、0.1% 结晶紫溶液、Triton X-100 均购自美国 Sigma-Aldrich 公司,TUNEL 试剂盒购自上海罗氏制药有限公司,一抗(TGF- $\beta$ 1、Smads、 $\beta$ -actin)、HRP 标记山羊抗兔 IgG 均购自美国 Cell Signaling Technology 公司,荧光显微镜购自日本 Olympus 公司。

**1.2 细胞培养** 使用人肺腺癌细胞株 A549 进行试验,将细胞培养于含有 10% 胎牛血清、1% 青霉素/链霉素复合物的 RPMI-1640 培养基中,置于  $37\ ^\circ\text{C}$ 、5%

$\text{CO}_2$  培养箱中孵育。当细胞密度达到 70%~80% 时,使用 0.25% 的胰蛋白酶消化细胞并进行传代培养(1:3 传代比例),确认细胞处于对数生长期且无污染。

**1.3 CCK-8 实验检测细胞存活率** 将处于对数生长期的 A549 细胞以 5 000 个/孔的密度接种于 96 孔板中,并培养 24 h,使细胞贴壁。24 h 后,加入不同质量浓度的桑色素溶液(0、30、60、90、120、150  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),继续培养 24、48、72 h。在每孔加入 CCK-8 溶液,孵育 2 h。测定 450 nm 波长的吸光度值(A 值)。

**1.4 分组** 根据 CCK-8 实验结果,将细胞分为桑色素 0、30、90、150  $\mu\text{g}/\text{mL}$  浓度组。未做桑色素处理、完全培养基培养的作为对照组。

**1.5 Hoechst 33342 染色法检测细胞周期** 将处理后的细胞用 70% 冰冷乙醇固定过夜,次日予以 PBS 洗涤 2 次。将细胞重悬于 Hoechst 33342 染色液中, $37\ ^\circ\text{C}$  孵育 30 min,避光处理。PBS 洗涤两次,去除多余的染色剂。使用荧光显微镜观察细胞核形态和染色强度。不同的细胞周期阶段( $G_1$ 、S、 $G_2$ /M)可以通过核染色强度和形态进行区分。采集 390 nm 和 480 nm 波长之间荧光图像,并对不同周期阶段的细胞进行计数和分析。ImageJ 对采集的荧光图像进行处理和分析。

**1.6 克隆形成实验检测细胞增殖** 将处理后的细胞,以 500 个/孔的密度接种于 6 孔板中,培养至细胞完全贴壁。24 h 后,用含 0、30、90、150  $\mu\text{g}/\text{mL}$  桑色素的培养基继续培养细胞 2 周,培养期间每 2~3 d 更换一次新鲜培养基。培养结束后,用 PBS 洗涤细胞,固定于 4% 多聚甲醛中 15 min,用 0.1% 结晶紫溶液染色 15 min,用自来水轻轻洗涤,去除多余的染色剂。使用显微镜观察和计数克隆数量,数据以克隆数量/1 000 个接种细胞进行表示。

**1.7 Transwell 侵袭实验检测细胞侵袭** 使用 Transwell 小室( $8\ \mu\text{m}$  孔径),在上腔加入  $1 \times 10^5$  个处理后的细胞,培养 24 h。将处理后的细胞悬液( $1 \times 10^5$  个细胞/200 微升无血清培养基)加入 Transwell 小室上室。下室加入 600  $\mu\text{L}$  含 10% 胎牛血清的培养基作为诱导液, $37\ ^\circ\text{C}$  孵育 24 h。取出 Transwell 小室,棉签擦除上室未迁移的细胞。将小室放入含 4% 多聚甲醛的溶液中固定 30 min。用 PBS 洗涤后,加入 0.1% 结晶紫染色液染色 15 min,使细胞核着色。染色完成,用流水冲洗去除多余染色液,晾干。在显微镜下计数下室膜上的迁移细胞数目。对 3 个随机视野的进行计数,计算平均值。

**1.8 TUNEL 染色检测细胞凋亡** 细胞重悬于适量的 PBS 中,并使用台盼蓝染色法计数细胞,调整细胞

密度至  $1 \times 10^5$  个/毫升。将细胞悬液让细胞在玻片上自然沉降并附着,约 1 h。处理后的细胞用 4% 多聚甲醛固定 15 min, PBS 洗涤两次。用 0.2% Triton X-100 在室温下孵育 10 min 以增加细胞膜通透性。加入 TUNEL 反应液(TdT 和标记溶液混合物), 37 °C 避光孵育 1 h, 用 PBS 洗涤两次。用 DAPI( $1 \mu\text{g/mL}$ ) 染色细胞核, 37 °C 避光孵育 10 min。用 PBS 洗涤细胞两次。在荧光显微镜下观察, 采集图像, 采用 Image J 进行图像分析, 以定量评估相对荧光强度。

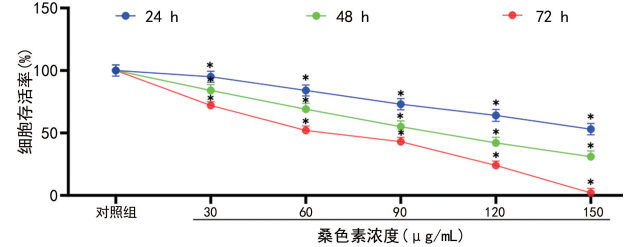
**1.9 免疫印迹 (Western blot) 检测各组细胞蛋白** 将处理后的细胞用 RIPA 裂解液裂解, 收集上清液, BCA 方法定量蛋白浓度。将蛋白样品进行 SDS-PAGE 电泳, 电泳后将蛋白转移至 PVDF 膜上。用 5% 脱脂奶粉在室温下封闭 1 h。加入一抗(TGF- $\beta$ 1、Smads、 $\beta$ -actin), 4 °C 孵育过夜。用 TBST 洗涤 3 次, 每次 10 min。加入二抗, 室温下孵育 1 h。用 TBST 洗涤 3 次, 每次 10 min。加入 ECL 发光液, 进行化学发光检测。使用凝胶成像系统拍照, 并用 ImageJ 软件进行定量分析, 其中 GAPDH 作为内参蛋白, 用于标准化不同样品间的蛋白表达差异。

**1.10 统计学处理** 采用 GraphPad Prism 8.0 及 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析, 对计量数据进行正态性分析和方差齐性分析, 数据均符合正态分布, 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA), 事后检验采用 Tukey's multiple comparison test。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。所有实验均重复至少 3 次以确保结果的可靠性。

2 结 果

**2.1 桑色素对 A549 细胞增殖的影响** 通过 CCK-8 实验检测桑色素对 A549 细胞存活率的影响。不同浓度的桑色素 (0、30、60、90、120、150  $\mu\text{g/mL}$ ) 处理细胞

24、48、72 h 后, 细胞的存活率随着桑色素浓度的增加显著降低 ( $P < 0.05$ ), 表现出剂量和时间依赖性。见图 1。



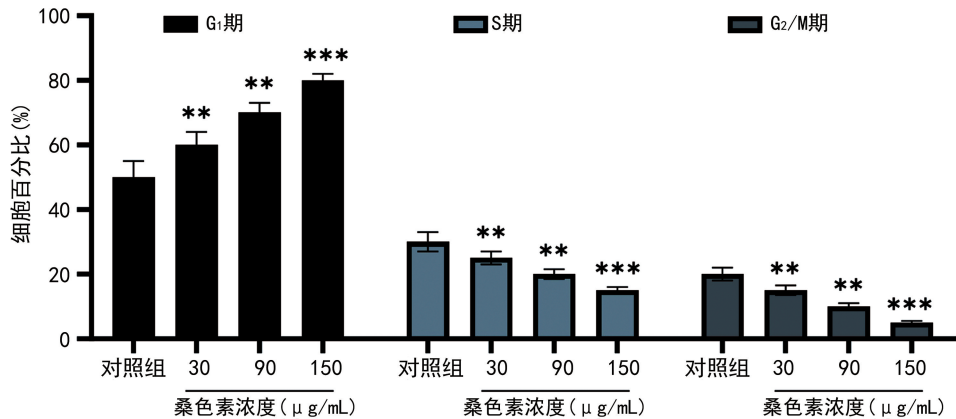
注: 与对照组比较, \*  $P < 0.05$ 。

图 1 CCK-8 实验检测桑色素对 A549 细胞存活率的影响

**2.2 桑色素对 A549 细胞周期的影响** Hoechst 33342 染色法检测细胞周期分布, 结果表明, 桑色素处理组的  $G_1$  期细胞比例显著增加, 而 S 期和  $G_2/M$  期细胞比例显著减少 ( $P < 0.05$ )。这表明桑色素可能通过阻滞细胞周期在  $G_1$  期从而抑制 A549 细胞的增殖。见图 2。

**2.3 桑色素对 A549 细胞克隆形成能力的影响** 克隆形成实验检测细胞克隆形成能力, 桑色素处理组的细胞集落数 (克隆形成数目) 显著少于对照组。特别是在 90  $\mu\text{g/mL}$  和 150  $\mu\text{g/mL}$  桑色素处理组, 克隆形成率分别降低了约 50% 和 70% ( $P < 0.01$ )。这表明桑色素不仅能够抑制细胞的短期增殖 (通过 CCK-8 实验验证), 还通过长期抑制克隆形成进一步证明了对细胞增殖的整体抑制作用。见图 3。

**2.4 桑色素对 A549 细胞侵袭能力的影响** Transwell 侵袭实验检测细胞侵袭能力, 结果表明, 桑色素处理组的细胞侵袭数目显著少于对照组 ( $P < 0.01$ )。特别是在 90  $\mu\text{g/mL}$  和 150  $\mu\text{g/mL}$  桑色素处理组, 侵袭细胞数目分别减少了约 40% 和 60%。这表明桑色素能够显著抑制 A549 细胞的侵袭能力。见图 4。



注: 与对照组比较, \*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ 。

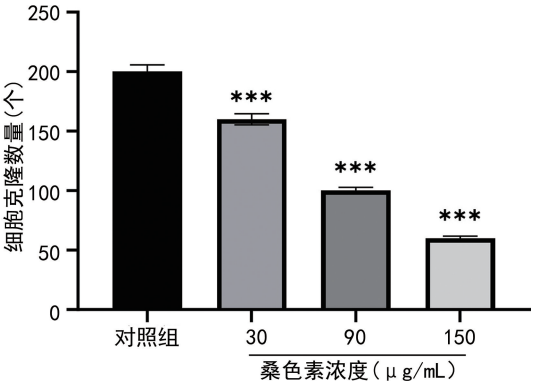
图 2 Hoechst 33342 染色法检测细胞周期分布

**2.5 桑色素对 A549 细胞凋亡的影响** TUNEL 染色检测细胞凋亡, 结果表明, 桑色素处理组的 TUNEL 阳性细胞比例显著高于对照组 ( $P < 0.01$ )。特别是在 90  $\mu\text{g/mL}$  和 150  $\mu\text{g/mL}$  桑色素处理组, 凋亡细胞比例分别增加了约 30% 和 50%。这表明桑色素能够显著诱导 A549 细胞的凋亡。见图 5。

**2.6 桑色素对 A549 细胞 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路蛋白表达的影响** Western blot 检测细胞 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路蛋白表达, 结果显示, 桑色素处理后, A549 细胞中 TGF- $\beta$ 1 和 p-Smad2/3 的表达水平显著降低, 而 Smad7 的表达水平显著增加 ( $P < 0.05$ )。这表明桑色素可能通过调节 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路

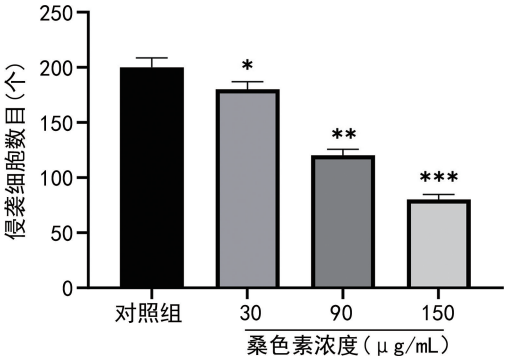


来抑制 A549 细胞的增殖和促进其凋亡。见图 6。



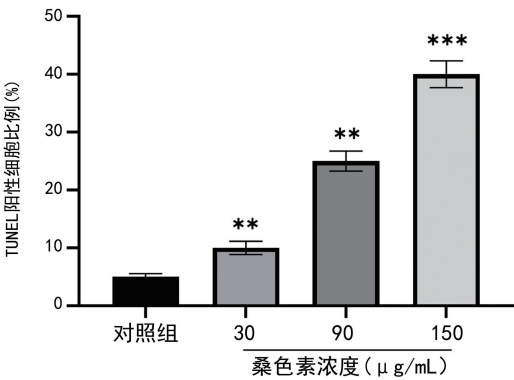
注:与对照组比较,\*\*\*  $P < 0.001$ 。

图 3 克隆形成实验检测细胞增殖情况



注:与对照组比较,\*  $P < 0.05$ ,\*\*  $P < 0.01$ ,\*\*\*  $P < 0.001$ 。

图 4 Transwell 侵袭实验检测细胞侵袭能力



注:与对照组比较,\*\*  $P < 0.01$ ,\*\*\*  $P < 0.001$ 。

图 5 TUNEL 染色检测细胞凋亡情况

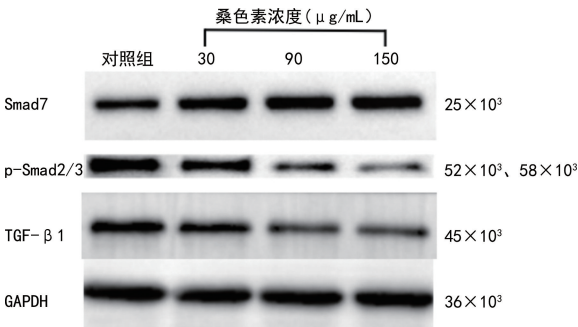


图 6 Western blot 检测各组 TGF-β1/Smads 信号通路蛋白表达

3 讨 论

肺癌已成为全球范围内最常见且致命的恶性肿

瘤之一,尽管近年来治疗策略不断进步,但肺癌的高复发率和耐药性问题依然严重影响患者的预后<sup>[5]</sup>。细胞周期的异常调控是肿瘤发生和发展的关键因素之一。肿瘤细胞通过不同的机制逃避细胞周期的正常调控,从而无序增殖,导致肿瘤的快速生长。研究发现,TGF-β1 可以通过 Smads 蛋白介导信号转导,影响细胞周期相关蛋白的表达,从而调控细胞增殖和凋亡<sup>[6]</sup>。然而,TGF-β1 在肺癌中的作用常表现为促肿瘤效应,其机制仍不完全明确,因此探索调控 TGF-β1/Smads 信号通路的潜在治疗策略具有重要意义。桑色素近年来在癌症治疗研究中受到关注,有研究表明其具有显著的抗肿瘤活性,包括抑制肿瘤细胞的增殖和诱导凋亡<sup>[7]</sup>。桑色素通过调节多种细胞信号通路,展示了其作为潜在抗肿瘤药物的前景。本研究旨在探讨桑色素对肺癌细胞的影响,重点研究其是否通过调节 TGF-β1/Smads 信号通路来抑制肺癌细胞的细胞周期进程及增殖能力,以期肺癌的治疗提供新的思路和方法。

本研究表明,桑色素对肺癌细胞 A549 具有显著的抗癌作用。通过 CCK-8 实验,本研究发现桑色素处理组的细胞存活率显著降低,表明桑色素能够有效抑制肺癌细胞的增殖。这一发现与桑色素的已知抗肿瘤作用相一致,可能是通过调节细胞周期进程和诱导凋亡实现的<sup>[8-9]</sup>。Hoechst 33342 染色法的结果显示,桑色素处理组的 G<sub>1</sub> 期细胞比例显著增加,而 S 期和 G<sub>2</sub>/M 期细胞比例显著减少。这表明桑色素能够通过阻滞细胞周期在 G<sub>1</sub> 期来抑制 A549 细胞的增殖。细胞周期的调控对于肿瘤细胞的增殖至关重要<sup>[10]</sup>。在 G<sub>1</sub> 期,细胞准备进入 S 期以进行 DNA 合成,而在 S 期和 G<sub>2</sub>/M 期,细胞则进行 DNA 复制和分裂。桑色素通过影响细胞周期蛋白和周期蛋白激酶(如 Cyclin D1、CDK4/6)的表达,阻止细胞从 G<sub>1</sub> 期进入 S 期,抑制了细胞的增殖<sup>[11]</sup>。

克隆形成实验结果进一步验证了桑色素对细胞增殖的抑制作用。处理组的克隆形成数目显著低于对照组,特别是在 90 μg/mL 和 150 μg/mL 组,克隆形成率分别降低了约 50% 和 70%。这表明桑色素能够有效抑制 A549 细胞的克隆形成能力,从而抑制了细胞的长期增殖潜力。

本研究 Transwell 侵袭实验结果显示,桑色素处理组的侵袭细胞数目显著减少。这表明桑色素能够显著抑制 A549 细胞的侵袭能力。细胞侵袭是肿瘤转移的重要过程,桑色素通过抑制细胞侵袭能力,可能有助于防止肿瘤的转移和扩散<sup>[12]</sup>。TUNEL 染色结果显示,桑色素处理组的凋亡细胞比例显著增加,特别是在高浓度处理组(90 μg/mL 和 150 μg/mL)表现更加显著。这表明桑色素能够诱导 A549 细胞的凋亡。细胞凋亡是清除异常或受损细胞的主要机制,诱导癌细胞凋亡是许多抗癌药物的重要机制<sup>[13]</sup>。桑色素通过诱导凋亡,可以有效减少癌细胞的数量,进而

抑制肿瘤生长。

Western blot 检测结果显示,桑色素处理组中 TGF- $\beta$ 1 和 p-Smad2/3 的表达水平显著降低,而 Smad7 的表达水平显著增加。TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路在肿瘤的发生和发展中扮演着重要角色。TGF- $\beta$ 1 的过度激活通常会促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,同时抑制细胞凋亡。本研究结果表明,桑色素通过下调 TGF- $\beta$ 1 和 p-Smad2/3 的表达水平,上调 Smad7 的表达水平,抑制了这一信号通路的活性,从而抑制了 A549 细胞的增殖和侵袭,并诱导细胞凋亡。该研究结果与其他天然药物对 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路的调控作用类似<sup>[14]</sup>。本研究结果与其他天然药物对 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路的调控作用类似。有研究报道,冬凌草甲素能够通过停用 TGF- $\beta$ 1/Smads-PAI-1 信号通路部分介导,抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭<sup>[15]</sup>。然而,本研究通过桑色素对 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路的作用的研究展示了其作为潜在的抗肺癌药物的独特优势。首先,桑色素可能通过调控细胞周期相关蛋白的表达,阻滞细胞周期在 G<sub>1</sub> 期,从而抑制细胞增殖。其次,桑色素可能通过下调 TGF- $\beta$ 1 和 p-Smad2/3 的表达,抑制 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路,减少癌细胞的增殖和侵袭能力。最后,桑色素可能通过上调凋亡相关蛋白的表达,诱导癌细胞凋亡,从而减少癌细胞数量。这些结果表明,桑色素通过多靶点、多途径发挥其抗癌作用,具有显著的临床应用潜力。

本研究存在若干局限性,首先,虽然初步探讨了桑色素对 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路的调控作用,但未通过功能性验证实验(如回复实验)确认该通路在细胞周期、增殖、侵袭及凋亡中的具体作用。其次,本研究仅采用 A549 肺腺癌细胞株,未涵盖其他非小细胞肺癌或小细胞肺癌细胞系,可能无法全面反映桑色素的抗癌效果。此外,长期传代的肿瘤细胞系在异质性和临床相关性方面有限。未来研究应通过功能性实验验证桑色素对 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路的直接影响,扩展至其他肺癌类型和动物模型,并探索桑色素是否通过其他信号通路或其他药物联合使用以增强抗癌效果。

综上所述,桑色素通过调节 TGF- $\beta$ 1/Smads 信号通路,能够有效抑制肺癌细胞的增殖、克隆形成、侵袭能力,并诱导细胞凋亡。这些结果表明桑色素在肺癌治疗中具有较大的潜力。未来的研究需要进一步探索桑色素在体内的抗肿瘤效果及其机制,并评估其在临床治疗中的实际应用价值。

参考文献

[1] 李晓琪,梁智健,代孔旭,等.手术切除小细胞肺癌生存预

后分析及不同亚型生存比较[J].中国微创外科杂志,2023,23(6):409-415.

[2] 吕宁,张培培,吴丽娜,等.桑色素的药理作用研究进展[J].山东化工,2022,51(16):84-88.

[3] 王延朋,王启船,柳云飞,等.FBI-1 通过 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路对肺腺癌细胞迁移、侵袭及 EMT 转化的机制研究[J].实用癌症杂志,2023,38(11):1769-1772.

[4] CHEN Y, YIN H, SUN J, et al. TrxR/Trx inhibitor buta-selen ameliorates pulmonary fibrosis by suppressing NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ 1/Smads signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2023,31(169):115822.

[5] OLIVER A L. Lung cancer:epidemiology and screening [J]. Surg Clin North Am,2022,102(3):335-344.

[6] 范慧慧,任玉梅,田新磊,等.麻黄碱调控 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路对支气管哮喘小鼠气道重塑的影响[J].安徽医科大学学报,2024,70(8):1398-1404.

[7] 赵新月,田颖颖,刘闯,等.基于 mTOR/STAT3 信号轴探讨桑色素诱导非小细胞肺癌 A549 细胞自噬的机制[J].中药新药与临床药理,2024,35(3):317-324.

[8] 赵新月,田颖颖,刘闯,等.桑色素通过 Akt/mTOR/STAT3 通路诱导肝癌细胞自噬和凋亡[J].中国中药杂志,2023,48(16):4475-4482.

[9] CHEN X J, CUI Q X, WANG G L, et al. Sanggenon C suppresses tumorigenesis of gastric cancer by blocking ERK-Drp1-mediated mitochondrial fission [J]. J Nat Prod,2022,85(10):2351-2362.

[10] 黄江民,王倩,汪汉林. circ-FOXO3 靶向 miR-761 调控对非小细胞肺癌细胞增殖、细胞周期和凋亡的影响及其机制[J].中国老年学杂志,2024,44(9):2235-2239.

[11] 唐文涵,张致宁,蔡花蕊,等.桑树提取物桑根酮 C 影响神经胶质母细胞瘤细胞生长增殖的初步研究[J].中国中药杂志,2023,48(1):211-219.

[12] 冷安明,杨静,张葵.桑色素通过抑制 MMP9 表达改善慢性阻塞性肺疾病[J].安徽医科大学学报,2023,58(12):1987-1994.

[13] KASHYAP D, GARG V K, GOEL N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis:Role in cancer development and prognosis[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2021, 125(1):73-120.

[14] WANG R, WANG D, WANG H, et al. Therapeutic targeting of Nrf2 signaling by maggot extracts ameliorates Inflammation-Associated intestinal fibrosis in chronic DSS-Induced colitis[J]. Front Immunol, 2021, 12(12):670159.

[15] BU H Q, SHEN F, CUI J. The inhibitory effect of oridonin on colon cancer was mediated by deactivation of TGF- $\beta$ 1/Smads-PAI-1 signaling pathway in vitro and vivo[J]. Onco Targets Ther, 2019, 11(12):7467-7476.

(收稿日期:2025-02-05 修回日期:2025-06-13)