

isoangustone A 通过 PI3K/Akt 和 JNK/p38 MAPK 信号通路调控肺癌 A549 细胞增殖及凋亡

郭颖琳¹, 吴新玉², 李伟煊¹, 李 豹¹, 艾 雯¹, 关紫云¹, 欧水平³, 邹淑弢², 叶林虎^{1,3*}

1. 华南理工大学附属第六医院 (佛山市南海区人民医院), 广东 佛山 528200

2. 毕节市第一人民医院, 贵州 毕节 551700

3. 遵义医科大学, 贵州 遵义 563000

摘要: **目的** 探讨 isoangustone A 调控人非小细胞肺癌 A549 细胞增殖及凋亡的分子机制。**方法** 将人肺癌细胞 A549、H1299 进行体外培养, 用不同浓度 (0.00、1.25、2.50、5.00、10.00、20.00 $\mu\text{mol/L}$) 的 isoangustone A 干预细胞, 分别处理 36、72 h 后, 采用结晶紫染色法检测细胞增殖能力。以 A549 为细胞模型, 通过流式细胞技术检测细胞的凋亡情况; 经蛋白免疫印迹法检测凋亡相关蛋白及磷脂酰肌醇激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 信号通路的表达。**结果** 与对照组比较, 随着 isoangustone A 浓度的增加和处理时间的延长, A549、H1299 细胞增殖能力逐渐降低 ($P < 0.05$ 、0.01、0.001), 呈浓度和时间相关性。经 10.00 $\mu\text{mol/L}$ isoangustone A 处理后, A549 细胞凋亡率显著升高 ($P < 0.01$); isoangustone A 2.50、5.00、10.00 $\mu\text{mol/L}$ 组 A549 细胞 p-Akt/Akt 蛋白水平显著降低 ($P < 0.01$); isoangustone A 5.00、10.00 $\mu\text{mol/L}$ 组 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、p-PI3K/PI3K 的表达水平显著降低 ($P < 0.05$); 半胱氨酸蛋白酶-8 (Caspase-8)、cleaved-Caspase-3、p-p38/p38 的表达水平显著增加 ($P < 0.05$ 、0.001); 经 10.00 $\mu\text{mol/L}$ isoangustone A 处理后, cleaved-多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 和 p-JNK/JNK 的表达显著升高 ($P < 0.05$ 、0.01)。**结论** isoangustone A 可抑制肺癌 A549 细胞的增殖, 并诱导其发生凋亡, 其作用机制可能与调控 PI3K/Akt 及 JNK/p38 MAPK 信号通路有关。

关键词: Isoangustone A; A549 细胞; 细胞凋亡; 磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B; c-Jun 氨基末端激酶/p38 丝裂原活化蛋白激酶; B 淋巴细胞瘤-2

中图分类号: R966; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)05-1099-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.05.002

Isoangustone A regulates proliferation and apoptosis of A549 cells via PI3K/Akt and JNK/p38 MAPK signaling pathways

GUO Yinglin¹, WU Xinyu², LI Weixuan¹, LI Bao¹, AI Wen¹, GUAN Ziyun¹, OU Shuiping³, ZOU Shutao², YE Linhu^{1,3}

1. The Sixth Affiliated Hospital South China University of Technology (Nanhai District People's Hospital of Foshan City), Foshan 528200, China

2. The First People's Hospital of Bijie, Bijie 551700, China

3. Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

Abstract: Objective To investigate the molecular mechanism of isoangustone A on proliferation and apoptosis of human non-small cell lung cancer A549 cells. **Methods** A549 and H1299 cells were cultured *in vitro* and treated with different concentrations (0.00, 1.25, 2.50, 5.00, 10.00, 20.00 $\mu\text{mol/L}$) of isoangustone A for 36 and 72 h, respectively. The proliferation inhibition rate of A549 and H1299 cells were detected by crystal violet staining. Using A549 cell as a model, apoptosis was detected by flow cytometry, Western blotting was used to detect the expression of PI3K/Akt and JNK/p38 MAPK signaling pathways as well as apoptosis-related proteins

收稿日期: 2025-03-10

基金项目: 贵州省科技计划项目 (黔科合支撑[2020]4Y118 号); 广东省基础与应用基础研究基金资助项目 (粤基金字[2021]24 号); 毕节市科学技术计划项目 (毕科联合字 sy[2022]11 号); 佛山市自筹经费类科技创新项目 (2320001006394); 佛山市“十四五”医学重点专科和培训专科项目 (FSZD145035)

作者简介: 郭颖琳, 女, 硕士, 主要从事药理学基础研究。E-mail: 714550398@qq.com

***通信作者:** 叶林虎, 男, 博士, 主任药师, 硕士生导师, 主要从事医院药学研究。E-mail: yelinhu@126.com

in each group. **Results** Compared with control group, after treatment with different concentrations of isoangustone A for 36 and 72 h, the proliferation of A549 and H1299 cells was inhibited ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), and showed concentration-dependent and time-dependent. The apoptosis rate of A549 cells in the 10.00 $\mu\text{mol/L}$ isoangustone A group was significantly increased ($P < 0.01$). The p-Akt/Akt protein level in isoangustone A (2.50, 5.00, 10.00 $\mu\text{mol/L}$) groups were significantly reduced ($P < 0.01$). The expression of Bcl-2/Bax and p-PI3K/PI3K in the isoangustone A (5.00, 10.00 $\mu\text{mol/L}$) groups were significantly reduced ($P < 0.05$), and the expression of cleaved-Caspase 3, Caspase 8, and p-p38/p38 were significantly increased ($P < 0.05, 0.001$). The levels of 10.00 $\mu\text{mol/L}$ of isoangustone A was able to upregulate the levels of cleaved-PARP and p-JNK/JNK ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Isoangustone A can inhibit the proliferation and promote apoptosis of A549 cells, which may be related to the regulation of PI3K/Akt and JNK/p38 MAPK signaling pathways.

Key words: isoangustone A; A549 cells; apoptosis; PI3K/Akt; JNK/p38 MAPK; Bcl-2

肺癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤之一，因其侵袭能力强、预后差，是目前我国死亡率最高的癌症^[1-2]。手术切除联合放、化疗是目前临床上治疗肺癌的主要手段^[3]。然而，现有的放疗和化疗药物均存在一定的不良反应和耐受性，从天然的药食两用中药中寻找和筛选抗肿瘤活性物质具有重要的意义^[4-5]。Isoangustone A (图 1) 是从甘草中分离得到的异戊烯基黄酮化合物，具有抑制黑色素瘤、结肠癌和前列腺癌细胞生长的能力。研究报道，isoangustone A 可靶向磷脂酰肌醇激酶 (PI3K)、丝裂原活化蛋白激酶激酶 (MKK) 4 和 MKK7 从而抑制人类黑色素瘤增殖^[6]；激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路诱导结肠癌细胞发生自噬性死亡^[7]；激活死亡受体 4 和细胞周期阻滞诱导人前列腺癌细胞凋亡^[8-9]。然而，目前关于 isoangustone A 在抗肺癌方面的研究报道仍然较少。本研究以人非小细胞肺癌 A549 细胞为研究对象，探讨 isoangustone A 对细胞增殖及凋亡的影响，并阐明其可能的作用机制，为 isoangustone A 和甘草的进一步研究开发及利用提供实验基础和科学理论依据。

1 材料

1.1 细胞株

A549、H1299 非小细胞肺癌细胞系购自美国模式培养物保藏中心 (ATCC)。

1.2 药品与试剂

isoangustone A (质量分数 98.0%，货号 BBP03426)

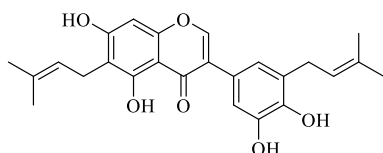


图 1 isoangustone A 化学结构式

Fig. 1 Structural formula of isoangustone A

购自云南西力生物技术股份有限公司；胎牛血清 (货号 164210)、Ham's F-12K 培养基 (货号 PM150910) 均购于武汉普诺赛生命科技有限公司；DMEM 高糖培养基购于 Gibco 公司；Annexin V/PI 细胞凋亡检测试剂盒 (货号 AK10303) 购于 MBL 公司；高效 RIPA 裂解液 (货号 R0010) 和 BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (货号 PC0020) 购于北京索莱宝科技有限公司；彩虹 180 广谱蛋白 Marker (货号 26616) 购于赛默飞世尔科技有限公司；ECL Plus 超敏发光液 (货号 MA0186-2) 购于大连美仑生物科技有限公司；抗体 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK 货号 ab307802)、p-PI3K (货号: ab182651) 购自 Abcam 公司；抗体半胱氨酸蛋白酶 8 (Caspase-8, 货号 4790)、cleaved-多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP, 货号 4511)、p-JNK (货号: 4668)、p-蛋白激酶 B (Akt, 货号 4060)、 β -微管蛋白 (β -tubulin, 货号 2146) 均购自美国 CST 公司；抗体 p38 (货号 A5049)、B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bax, 货号 A12009)、p-p38 (货号 AP1508) 均购自 Abclonal 公司；抗体 Bcl-2 (货号 26593-1-AP)、PI3K (货号 60225-1-Ig)、Akt (货号 10176-2-AP)、GAPDH (货号 10494-1-AP)、Caspase 3/cleaved Caspase 3 (货号 19677-1-AP)、 β -肌动蛋白 (β -actin, 货号 20536-1-AP) 购自 Proteintech 公司；山羊抗兔 (货号 SA00001-2)、山羊抗鼠 (货号 SA00001-1) 购自 Proteintech 公司；聚偏二氟乙烯膜 (PVDF) 购自德国 Merck 公司。

1.3 仪器

Thermo 1550 型酶标仪、Sorvall Legend Micro 21R 型高速冷冻离心机均购于赛默飞世尔上海仪器有限公司；BIOBASE-1500 II A2-X 型生物安全柜购于济南鑫贝西生物技术有限公司；YAMATO BNA610 型二氧化碳培养箱购于上海尔迪仪器科技有限公司；流式细胞仪 (FACSCanto II) 和流式细

胞小管购于美国 BD 公司; MS105/A 型电子天平购于上海天美仪拓实验室设备有限公司; 奥林巴斯 CKX53 型倒置光学显微镜购于莱特光电技术有限公司; RWD 细胞计数仪购于瑞沃德生命科技有限公司; MOST-T 型蒸汽灭菌器购于山东新华医疗器械有限公司; SLK-O3000-S 型脱色摇床购于北京创誉科技有限公司。

2 方法

2.1 细胞培养

A549 细胞接种于含 10%胎牛血清的 Ham's F12-K 完全培养基, H1299 细胞接种于含 10%胎牛血清的 DMEM 完全培养基, 置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养。待细胞融合度达到 80%~90%时进行细胞传代, 实验时取对数生长期细胞。

2.2 结晶紫法检测细胞增殖

取对数生长期的 A549、H1299 细胞, 分别接种于 6 孔培养板中, 待细胞融合度达到约 50%后, 加入不同浓度 (0.00、1.25、2.50、5.00、10.00、20.00 μmol/L) isoangustone A 干预 36、72 h。培养结束后, 吸弃培养基, 并用 PBS 润洗 2 次。每孔加入 1%戊二醛溶液 2 mL, 置摇床上 50 r/min 室温固定 15 min。去除戊二醛, PBS 润洗后, 每孔加入 0.02%结晶紫溶液 2 mL 并在上述相同条件染色 30 min, 用蒸馏水冲洗去掉残留的结晶紫染液。待干燥后, 每孔加 8 mL 75%乙醇, 置脱色摇床上摇动至细胞中结晶紫全部溶出, 最后用酶标仪在 595 nm 波长下测定吸光度 (A) 值, 75%的乙醇作为空白, 计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{给药}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

2.3 细胞分组与给药

根据细胞增殖实验结果, 将后续实验 A549 细胞分为对照组和 isoangustone A (2.50、5.00、10.00 μmol/L) 组。对照组给予常规培养, isoangustone A 组分别给予 2.50、5.00、10.00 μmol/L isoangustone A 处理 72 h。

2.4 流式细胞仪检测细胞凋亡

按 2.3 项下方法进行分组与处置后, 将悬浮细胞和消化贴壁细胞共同收集于离心管中, 1 000 r/min 离心 5 min。去除培养基, 用 PBS 润洗细胞并在相同条件下再次离心, 弃去 PBS 获得细胞。样品各加入 500 μL 1×Annexin V Binding Buffer 重悬细胞, 细胞悬液中加入 5 μL AnnexinV-FITC 和 10 μL

PI, 室温避光孵育 15 min 后流式细胞仪上机检测。

2.5 Western blotting 法检测蛋白表达

按 2.3 项下方法进行分组与处置后, 弃去培养液, 用预冷的 PBS 润洗细胞, 每孔加入 200 μL RIPA 裂解液, 置于冰上裂解 30 min, 收集所有细胞, 4 °C, 12 000 r/min 离心 20 min, 收集上清液即得样品总蛋白。按照试剂盒说明书, 采用 BCA 法测定蛋白浓度。根据所测蛋白浓度, 用 5×loading buffer 稀释各蛋白样本并补加超纯水, 充分混匀。100 °C金属浴 10 min, 使蛋白充分变性, 涡旋混匀后上样。经电泳和转膜后, 将 PVDF 转移至 5%脱脂牛奶溶液中, 置摇床上 65 r/min 室温封闭 2 h, 加入一抗 4 °C 孵育过夜, 用 TBST 工作液漂洗 PVDF 膜 3 次; 加入二抗室温孵育 2 h, PVDF 膜经 TBST 工作液漂洗 3 次后, 用 ECL 发光液显影。采用 Image J 软件分析各蛋白条带的灰度值, 计算各目的蛋白相对表达水平。

2.6 统计学分析

数据采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差 (One-way ANOVA) 分析。

3 结果

3.1 isoangustone A 对非小细胞肺癌细胞系的增殖抑制作用

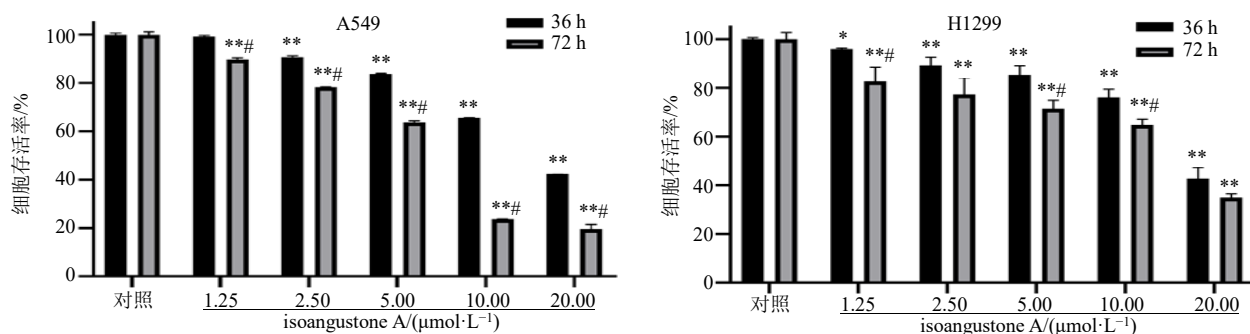
结果如图 2 所示, 与对照组比较, 随着 isoangustone A 浓度的增加和处理时间的延长, A549、H1299 细胞增殖能力逐渐降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), isoangustone A 对 A549、H1299 细胞增殖的抑制呈浓度和时间相关性。本研究以人非小细胞肺癌 A549 细胞为体外模型, 最终选择 2.50、5.00、10.00 μmol/L isoangustone A 为给药浓度处理 72 h, 进一步探讨 isoangustone A 调控人非小细胞肺癌 A549 细胞增殖及凋亡的分子机制。

3.2 isoangustone A 对 A549 细胞凋亡的影响

结果如图 3 所示。与对照组比较, isoangustone A 10.00 μmol/L 组 A549 细胞凋亡率显著升高 ($P < 0.01$)。

3.3 isoangustone A 对 A549 细胞凋亡蛋白表达的影响

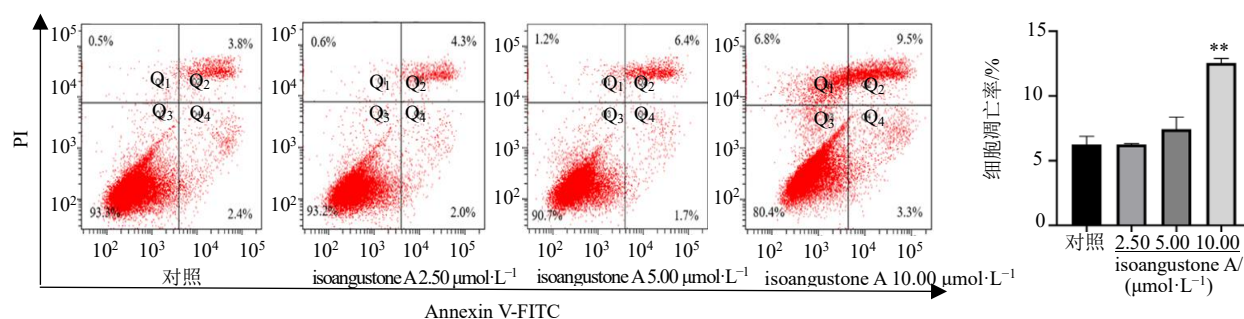
如图 4 所示, 与对照组相比较, isoangustone A 10.00 μmol/L 能够显著上调 cleaved-PARP 的蛋白表达水平 ($P < 0.05$); isoangustone A 5.00、10.00 μmol/L



与对照组比较: * $P < 0.01$ ** $P < 0.001$; 与相同给药浓度下与 36 h 组比较: # $P < 0.05$.
* $P < 0.01$ ** $P < 0.001$ vs control group; # $P < 0.05$ vs 36 h group at the same administration concentration.

图 2 isoangustone A 对 A549、H1299 细胞增殖能力的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 2 Effects of isoangustone A on the proliferative ability of A549 and H1299 cells ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

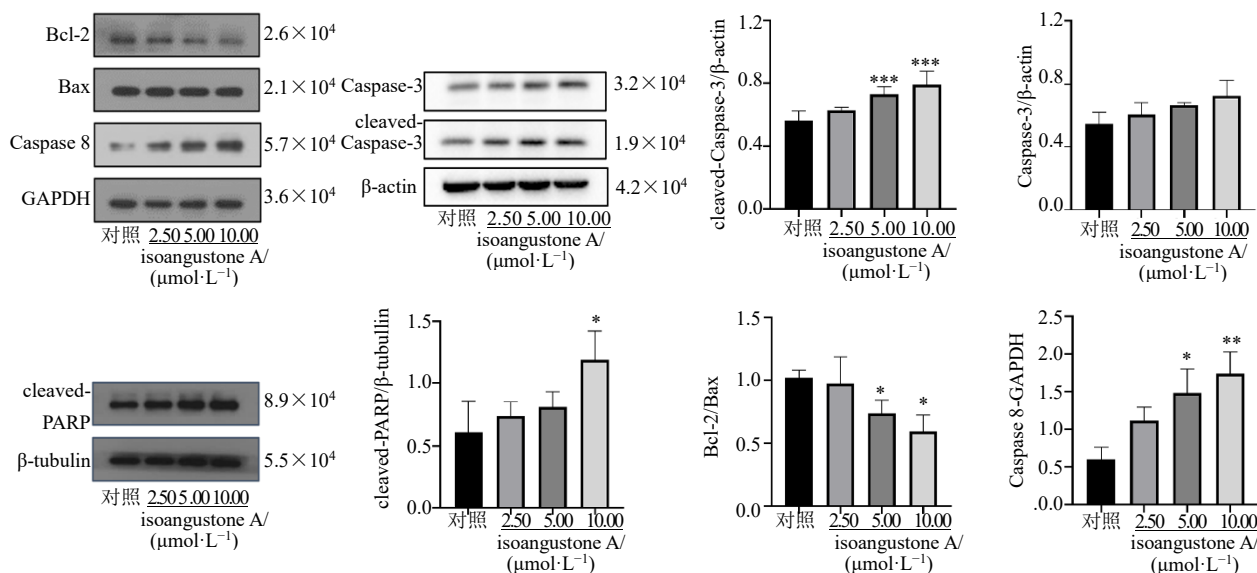


与对照组比较: ** $P < 0.01$.

** $P < 0.01$ vs control group.

图 3 isoangustone A 对 A549 细胞凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 3 Effects of isoangustone A on apoptosis in A549 cells ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)



与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$.

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group.

图 4 isoangustone A 对肺癌 A549 细胞凋亡相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 4 Effects of isoangustone A on the expression of apoptosis-related proteins in A549 cells ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

能够下调 Bcl-2 蛋白的表达,使 Bcl-2/Bax 显著降低 ($P<0.05$);并显著上调 Caspase-8 和 cleaved-Caspase-3 的表达水平 ($P<0.05$ 、0.01、0.001)。

3.4 isoangustone A 对 A549 细胞 PI3K/Akt 通路相关蛋白表达的影响

如图 5 所示,与对照组相比,isoangustone A 5.00、10.00 $\mu\text{mol/L}$ 组 A549 细胞 p-PI3K/PI3K 显著降低 ($P<0.05$);isoangustone A 2.50、5.00、10.00 $\mu\text{mol/L}$ 组 p-Akt/Akt 蛋白表达显著降低 ($P<0.01$)。

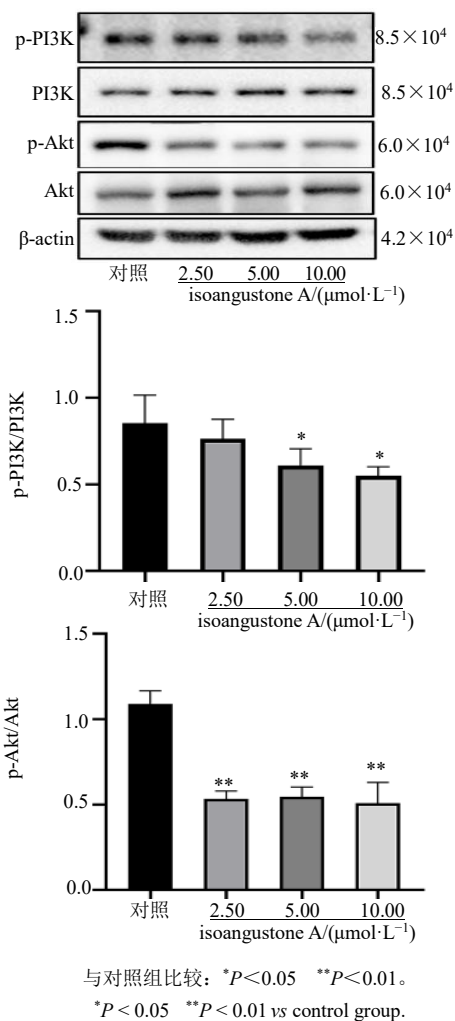
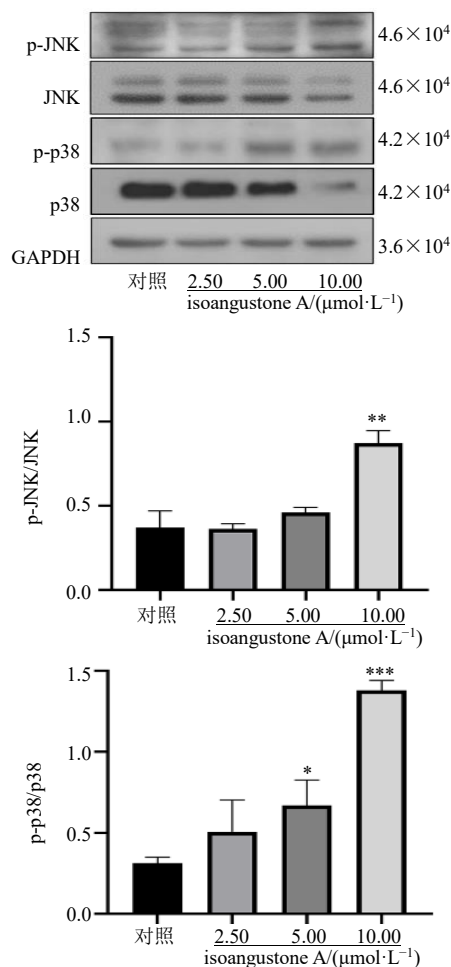


图 5 isoangustone A 对肺癌 A549 细胞 p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 5 Effects of isoangustone A on the expression of p-PI3K/PI3K and p-Akt/Akt in A549 cells ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

3.5 isoangustone A 对 A549 细胞 JNK/p38 蛋白表达的影响

如图 6 所示,与对照组相比,isoangustone A 10.00 $\mu\text{mol/L}$ 组 A549 细胞 p-JNK/JNK 显著升高 ($P<0.01$); isoangustone A 5.00、10.00 $\mu\text{mol/L}$ 组



与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ 。
* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs control group.

图 6 isoangustone A 对肺癌 A549 细胞 p-JNK/JNK 和 p-p38/p38 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 6 Effects of isoangustone A on the expression of p-JNK/JNK and p-p38/p38 in A549 cells ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

A549 细胞 p-p38/p38 显著升高 ($P<0.05$ 、0.001)。

4 讨论

肿瘤是严重危害人类健康的重大疾病,具有早期症状不明显,晚期易转移和复发,预后差等特点^[1]。由于抗肺癌药物固有的毒性和耐药情况的出现,开发高效低毒的新型靶向抗肿瘤药物具有重要的意义。A549 细胞系为肺癌研究中经典的体外模型之一,该细胞保留了许多肺泡 II 型细胞(AT2)的特征,包括表面活性物质的产生和上皮形态^[10]。值得注意的是,AT2 已被证实是肺腺癌疾病的关键参与者^[11],因此 A549 细胞模型在肺癌研究中具有高度相关性及临床预测价值。isoangustone A 具有较强的抗肿瘤生物活性,可通过线粒体介导的凋亡等不同

方式抑制多种肿瘤细胞的生长^[6-9]。本研究以人非小细胞肺癌 A549 细胞为研究对象,探讨 isoangustone A 在肺癌治疗中的潜力及相关机制。

细胞凋亡是一种重要的细胞死亡机制,癌细胞存活和肿瘤的发展往往伴随着凋亡功能障碍,抑制肿瘤细胞增殖及诱导肿瘤细胞凋亡是抗肿瘤药物发挥活性的关键。细胞凋亡抑制蛋白 Bcl-2 可控制线粒体膜通透性,通过阻止细胞色素 C 释放到细胞质中从而抑制细胞凋亡^[12]。Bax 是促凋亡蛋白的代表,通过损坏线粒体膜形成通透性孔道,引起促凋亡因子由线粒体进入细胞质,进而活化半胱天冬氨酸酶 (Caspase) 家族^[13-14]。Caspase 3 是细胞凋亡调节的关键因子,活化 Caspase 3 能够激活激酶级联反应,产生 cleaved-Caspase 3 导致细胞凋亡^[15-16]。此外, Caspase 3 被激活后可进一步裂解 PARP, cleaved-PARP 的增加会使核小体间 DNA 降解,细胞发生凋亡^[17]。本研究结果显示, isoangustone A 干预后可使 Bcl-2/Bax 显著下降,并上调 cleaved-PARP、Caspase 8、cleaved-Caspase 3 蛋白的表达,提示 isoangustone A 能够通过调控凋亡相关蛋白的表达,诱导细胞凋亡。

本研究在 isoangustone A 具有抗肿瘤活性的基础上,进一步研究其抗肺癌的作用机制是否与 PI3K/Akt 通路和 JNK/p38 MAPK 信号通路有关。PI3K/Akt 与 JNK/p38 MAPK 信号通路在细胞增殖、凋亡、迁移、细胞周期及蛋白质合成等过程中发挥重要调节作用,且是多种抗癌药物的潜在作用靶点^[18-19]。PI3K 是维持细胞稳态的胞内激酶,通过改变其二聚体构象而被激活;PI3K 激活后会促使下游效应分子 Akt 的活化,进而导致促凋亡蛋白 Bax 的失活及凋亡抑制蛋白 Bcl-2 的上调,以增强癌细胞对细胞凋亡的抵抗能力^[20-21]。此外, PI3K/Akt 信号通路还是调控癌症多重耐药性 (MDR) 的重要途径,该通路的异常激活通过干预细胞凋亡程序、药物外排泵功能、糖酵解途径影响 MDR 的发生发展^[22]。目前, PI3K/Akt 抑制剂已成功用于增强癌细胞对化疗药物的敏感性,提高化疗效果。硝酸益康唑作为一种新型 PI3K 抑制剂,与阿霉素的组合在临床前动物模型中显示出协同抗肿瘤活性,逆转乳腺癌细胞对阿霉素的耐药性^[23]。研究表明,黄芩素与顺铂联用时可降低顺铂的半数抑制浓度 (IC₅₀),显著提高化疗药物的杀伤效率。其通过阻断 PI3K/Akt/NF-κB 信号轴抑制抗凋亡基因和上皮间质转化 (EMT),从

而逆转 A549 细胞对顺铂的耐药性^[24]。本研究揭示 isoangustone A 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路促进 A549 细胞的凋亡,提示其作为化疗增敏剂的潜在价值。

JNK 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 是 MAPK 家族成员。MAPK 信号通路参与多种细胞过程,包括细胞凋亡、细胞周期停滞、生长抑制和分化的调节,可抑制肿瘤细胞生长和恶性细胞的转化^[25-26]。JNK/p38 的激活可调控 Bcl-2、Bax 和 Bad 等基因的转录,进而诱导多种肿瘤细胞的凋亡^[27]。近年来研究发现多种中药提取物或天然产物可通过 MAPK 信号通路抑制肺癌细胞的增殖。本研究结果表明, isoangustone A 可抑制 A549 细胞中蛋白 p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt 的表达,并升高 p-p38/p38 和 p-JNK/JNK 的表达水平,提示 isoangustone A 通过干预 PI3K/Akt 通路及 JNK/p38 MAPK 通路对肺癌细胞的增殖起到抑制作用。

综上所述, isoangustone A 具有抗肺癌细胞活性,可抑制肺癌 A549 细胞的增殖,并可诱导其发生凋亡,其作用机制可能与抑制 PI3K/Akt 信号通路和激活 JNK/p38 MAPK 信号通路相关。本研究为 isoangustone A 在抗肺癌作用研究提供实验基础,为开发高效、低毒天然的抗肿瘤药物提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen W Q, Zheng R S, Baade P D, *et al.* Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Tang S N, Huang W, Ji S. Prenylated flavonoids from *Glycyrrhiza uralensis* as promising anti-cancer agents: A preliminary structure-activity study [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2016, 25(1): 23-29.
- [3] He H T, Qiao K Y, Wang C, *et al.* Hydrazinocurcumin induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through the p38 MAPK pathway [J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(5): 2075-2084.
- [4] 周银杰, 万籽晗, 余沛霜, 等. 黄芪-莪术药对抗肺癌的物质基础及作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(21): 7547-7556.
- [5] 马定财, 王哲, 王毛毛, 等. 莪术防治肺部疾病的研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(17): 6040-6050.
- [6] Song N R, Lee E, Byun S, *et al.* Isoangustone A, a novel licorice compound, inhibits cell proliferation by targeting PI3K, MKK4, and MKK7 in human melanoma [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013, 6(12): 1293-1303.

- [7] Tang S N, Cai S N, Ji S, *et al.* Isoangustone A induces autophagic cell death in colorectal cancer cells by activating AMPK signaling [J]. *Fitoterapia*, 2021, 152: 104935.
- [8] Seon M R, Lim S S, Choi H J, *et al.* Isoangustone A present in hexane/ethanol extract of *Glycyrrhiza uralensis* induces apoptosis in DU145 human prostate cancer cells via the activation of DR4 and intrinsic apoptosis pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54(9): 1329-1339.
- [9] Seon M R, Park S Y, Kwon S J, *et al.* Hexane/ethanol extract of *Glycyrrhiza uralensis* and its active compound isoangustone A induce G1 cycle arrest in DU145 human prostate and 4T1 murine mammary cancer cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(1): 85-92.
- [10] Garcia-de-Alba C. Repurposing A549 adenocarcinoma cells: New options for drug discovery [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64(4): 405-406.
- [11] Xu X, Rock J R, Lu Y, *et al.* Evidence for type II cells as cells of origin of K-Ras-induced distal lung adenocarcinoma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(13): 4910-4915.
- [12] Guo Y L, Wu Y F, Huang T R, *et al.* Licorice flavonoid ameliorates ethanol-induced gastric ulcer in rats by suppressing apoptosis via PI3K/AKT signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 325: 117739.
- [13] Niu L L, Li W W, Chen X, *et al.* 1-Monopalmitin promotes lung cancer cells apoptosis through PI3K/Akt pathway *in vitro* [J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(11): 2621-2631.
- [14] Estaphan S, Abdel-Malek R, Rashed L, *et al.* Cimetidine a promising radio-protective agent through modulating Bax/Bcl2 ratio: An *in vivo* study in male rats [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11): 8495-8506.
- [15] 陈桂玲, 廖晓凤, 孙鹏涛, 等. 澳洲茄碱通过调控 Bcl-2/Bax/caspase-3 信号通路促进非小细胞肺癌发生凋亡 [J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(6): 1109-1116.
- [16] Hentzen N B, Mogaki R, Otake S, *et al.* Intracellular photoactivation of Caspase-3 by molecular glues for spatiotemporal apoptosis induction [J]. *J Am Chem Soc*, 2020, 142(18): 8080-8084.
- [17] 吴新玉, 成蕾, 邓艳, 等. 异戊烯基香豆素类化合物抑制 A549 细胞增殖作用及其构效关系 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(10): 2190-2196.
- [18] Wu Z N, Li W, Tang Q, *et al.* A novel aniline derivative from *Peganum harmala* L. promoted apoptosis via activating PI3K/AKT/mTOR-mediated autophagy in non-small cell lung cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12626.
- [19] Li L Y, Li J, Chen H, *et al.* Azoxystrobin induces apoptosis via PI3K/AKT and MAPK signal pathways in oral leukoplakia progression [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 912084.
- [20] Zhang J T, Zhuang Z F, Guo M H, *et al.* Ze-Qi decoction inhibits non-small cell lung cancer growth and metastasis by modulating the PI3K/Akt/p53 signaling pathway [J]. *J Tradit Complement Med*, 2023, 13(5): 417-429.
- [21] Zhu Z T, Sun H Z, Ma G Y, *et al.* Bufalin induces lung cancer cell apoptosis via the inhibition of PI3K/Akt pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(2): 2025-2035.
- [22] Liu R, Chen Y W, Liu G Z, *et al.* PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 797.
- [23] Dong C, Chen Y, Ma J, *et al.* Erratum: Econazole nitrate reversed the resistance of breast cancer cells to adriamycin through inhibiting the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(7): 3486-3490.
- [24] Yu M L, Qi B Q, Wu X X, *et al.* Baicalein increases cisplatin sensitivity of A549 lung adenocarcinoma cells via PI3K/Akt/NF- κ B pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 677-685.
- [25] Wu Y G, Fang Y L, Li Y N, *et al.* A network pharmacology approach and experimental validation to investigate the anticancer mechanism of Qi-Qin-Hu-Chang formula against colitis-associated colorectal cancer through induction of apoptosis via JNK/p38 MAPK signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 3): 117323.
- [26] Klaophimai S, Pouyfung P, Wongnoppavich A, *et al.* Induction of S arrest and apoptosis in human oral cancer cells by Rhinacanthin-C extracted from *Rhinacanthus nasutus* via modulating Akt and p38 signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116813.
- [27] An J X, Gao Y R, Wang J, *et al.* Flavokawain B induces apoptosis of non-small cell lung cancer H460 cells via Bax-initiated mitochondrial and JNK pathway [J]. *Biotechnol Lett*, 2012, 34(10): 1781-1788.