

莪术醇通过 JAK2/STAT3 信号通路抑制非小细胞肺癌增殖和转移机制

齐涪^{1,2}, 余贻汉³, 胡林凌¹, 江波³, 邹义龙³, 范存愈³, 范艺龄⁴, 张继先^{3*}, 徐波^{4,5*}

(1. 湖北中医药大学, 武汉 430065; 2. 湖北时珍实验室, 武汉 430065;

3. 湖北省中西医结合医院, 武汉 430015; 4. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091;

5. 中国中医科学院博士后流动站, 北京 100700)

[摘要] 目的:探讨莪术醇(Cur)对非小细胞肺癌(NSCLC)细胞增殖与转移的抑制作用及其机制。方法:在动物模型中,通过皮下成瘤实验评估Cur在体内的抗增殖作用;体外实验中,细胞增殖与活性检测(CCK-8)法检测0、60、120、240、360、480、600、720、840、960 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的Cur对NCI-A549和NCI-H23细胞活力的影响,并评估其对支气管上皮细胞(BEAS-2B)细胞的增殖抑制作用;划痕愈合实验与Transwell迁移实验评估Cur处理后细胞迁移能力变化;采用免疫组化(IHC-P)检测Cur对瘤体中Janus激酶2/信号转导与转录激活因子3(JAK2/STAT3)信号通路的调控机制,采用蛋白免疫印迹法(Western blot)检测瘤体和细胞磷酸化(p)-JAK2、p-STAT3、增殖细胞核抗原(PCNA)、基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9、血管内皮生长因子A(VEGFA)蛋白的表达水平。为进一步验证JAK2/STAT3信号通路在药物效应中的作用,采用通路激动剂Colivelin进行恢复实验。结果:体内实验显示,与模型组比较,Cur低、高浓度组裸鼠皮下移植瘤体积在12、14 d明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),抑瘤率明显提高($P<0.05$, $P<0.01$),高浓度组抑瘤效果接近顺铂组,且Cur组裸鼠体质量全程稳定;体外实验中,与空白组比较,120、240 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的Cur对NCI-A549和NCI-H23细胞增殖的抑制呈明显浓度依赖性($P<0.05$),360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的Cur抑制显著($P<0.01$),而对BEAS-2B细胞活力无明显影响;细胞迁移实验表明,与空白组比较,Cur处理后两种细胞迁移率随浓度升高显著降低($P<0.01$),360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时抑制效果与顺铂组相当;机制验证显示,与空白组比较,Cur组瘤体及细胞中p-JAK2、p-STAT3蛋白表达显著下调($P<0.01$),下游PCNA、MMP-2、MMP-9、VEGFA表达亦随Cur浓度升高明显降低($P<0.05$);在挽救实验中,与空白组比较,Colivelin预处理后细胞增殖率、迁移率明显升高($P<0.05$),相关蛋白表达明显上调($P<0.05$, $P<0.01$)。与Cur组比较,Colivelin+Cur组中细胞增殖率、迁移率显著升高($P<0.01$),相关蛋白表达显著上调($P<0.01$)。结论:Cur在体内外均能显著抑制NSCLC的增殖与转移,其作用机制与抑制JAK2/STAT3信号通路的激活密切相关。

[关键词] 莪术醇; 非小细胞肺癌; Janus激酶2/信号转导与转录激活因子3(JAK2/STAT3)信号通路; 迁移; 增殖

[中图分类号] R256;R563;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)10-0034-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251630

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20250729.1649.009>

[网络出版日期] 2025-07-30 11:17:32



Mechanisms of Curcumol in Inhibiting Proliferation and Migration in Non-small Cell Lung Cancer via JAK2/STAT3 Signaling Pathway

QI Yu^{1,2}, YU Yihan³, HU Linling¹, JIANG Bo³, ZOU Yilong³, FAN Cunyu³, FAN Yiling⁴,
ZHANG Jixian^{3*}, XU Bo^{4,5*}

(1. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;

2. Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430065, China;

3. Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan 430015, China;

[收稿日期] 2025-05-15

[基金项目] 湖北省中医药管理局重点项目(ZY2023Z003);国家自然科学基金项目(82305228)

[第一作者] 齐涪,博士,从事中医药防治肺部肿瘤疾病,E-mail:qyl3871199637@163.com

[通信作者] *张继先,硕士,主任医师,从事中西医结合防治肺部肿瘤研究,E-mail:jxzhang1607@163.com;

*徐波,博士,从事中西医结合防治肺部肿瘤研究,E-mail:xubo20191207@126.com

4. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;
5. Postdoctoral Mobile Workstation, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the inhibitory effects of curcuminol (Cur) on the proliferation and metastasis of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells and to explore the underlying mechanisms. **Methods:** *In vivo*, a subcutaneous tumor xenograft model was established to evaluate the antiproliferative effect of Cur. *In vitro*, the cell counting kit-8 (CCK-8) assay was used to assess the effects of Cur at concentrations of 0, 60, 120, 240, 360, 480, 600, 720, 840, 960 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ on the viability of NCI-A549 and NCI-H23 cells, and to evaluate its inhibitory effect on the proliferation of human bronchial epithelial BEAS-2B cells. Wound healing and Transwell migration assays were conducted to assess changes in cell migratory capacity following Cur treatment. Immunohistochemistry (IHC-P) was used to investigate the regulatory effect of Cur on the Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 (JAK2/STAT3) signaling pathway in tumor tissues. Western blot was performed to determine the protein expression levels of phosphorylated JAK2 (p-JAK2), phosphorylated STAT3 (p-STAT3), proliferating cell nuclear antigen (PCNA), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and vascular endothelial growth factor A (VEGFA) in tumor tissues and cells. To further verify the role of the JAK2/STAT3 signaling pathway in the pharmacological effects of Cur, rescue experiments were performed using the pathway agonist colivelin. **Results:** *In vivo* experiments showed that, compared with the model group, the tumor volumes of subcutaneous xenografts in nude mice in both low- and high-dose Cur groups were significantly reduced ($P<0.05$), and the tumor inhibition rates were significantly increased ($P<0.05$). The inhibitory effect in the high-dose group was comparable to that of the cisplatin group, and the body weight of mice in the Cur groups remained stable throughout the experiment. *In vitro*, compared with the control group, Cur at concentrations of 120 and 240 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ inhibited the proliferation of NCI-A549 and NCI-H23 cells in a concentration-dependent manner ($P<0.05$), with a significant inhibitory effect observed at 360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($P<0.01$), while no significant effect on the viability of BEAS-2B cells was observed. Migration assays demonstrated that, compared with the control group, Cur treatment significantly reduced the migration rates of both cell lines in a concentration-dependent manner ($P<0.05$), with an inhibitory effect at 360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ comparable to that of the cisplatin group. Mechanistic validation showed that, compared with the control group, the protein expression levels of p-JAK2 and p-STAT3 in tumor tissues and cells were significantly downregulated in the Cur groups ($P<0.01$), and the expression levels of downstream proteins PCNA, MMP-2, MMP-9, and VEGFA were also significantly decreased with increasing Cur concentration ($P<0.05$). In the rescue experiments, compared with the control group, colivelin pretreatment increased cell proliferation and migration rates ($P<0.05$) and upregulated the expression of related proteins ($P<0.05$). Compared with the Cur group, the colivelin+Cur group showed significantly increased proliferation and migration rates ($P<0.05$), along with significantly upregulated protein expression levels ($P<0.05$). **Conclusion:** Cur can significantly inhibit the proliferation and metastasis of NSCLC both *in vivo* and *in vitro*, and its mechanism of action is closely associated with the inhibition of JAK2/STAT3 signaling pathway activation.

[Keywords] curcuminol; non-small cell lung cancer; Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 (JAK2/STAT3) signaling pathway; migration; proliferation

非小细胞肺癌(NSCLC)是肺癌中最常见的病理类型,其发病率和死亡率位居全球恶性肿瘤前列,远处转移是影响患者预后的主要危险因素^[1-2]。目前现代医学在防治NSCLC转移方面仍面临诸多挑战,现有的治疗手段虽取得一定进展,但总体疗效仍不理想^[3-4]。因此,迫切需要探索新的、更有效的干预策略。近年来,中医药因其具有多靶点调控、整体干预及不良反应相对较少的优势,在肺癌防治领域受到广泛关注^[5-7]。中医理论认为,“血瘀”是肺癌发生发展及转移的重要病机之一,活血化瘀法是抗肿瘤增殖、转移的重要治法^[8]。莪术是一种在临床中被广泛运用的活血化瘀类中药,其主要活性成分莪术醇(Cur)已在多种肿瘤模型中表现出显著的抗癌活性^[9],但针对NSCLC的转移相关研究仍相对不足。Janus激酶2/信号转导与转录激活因子3

(JAK2/STAT3)信号通路是JAK/STAT信号通路家族中的关键成员,其激活通常由多种细胞因子[如白细胞介素-6(IL-6)、 γ 干扰素(IFN- γ)]或生长因子[如表皮生长因子(EGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)]等刺激诱导^[10]。在病理状态下,尤其是恶性肿瘤中,该通路常表现出异常持续激活的状态。大量研究表明,JAK2/STAT3信号通路的异常活化与乳腺癌、肺癌、肝癌、前列腺癌及白血病等多种肿瘤的发生和发展密切相关^[11]。该通路通过调控多个关键靶基因,广泛参与肿瘤的恶性生物学行为。一方面,JAK2/STAT3信号通路激活可通过上调细胞周期蛋白D₁(cyclin D₁)和增殖细胞核抗原(PCNA)等靶点促进细胞周期进程,从而增强肿瘤细胞的增殖能力^[12-13];另一方面,还可通过诱导基质金属蛋白酶(MMP)-2和MMP-9的表达促进细胞外

基质降解,并通过与血管内皮生长因子(VEGF)基因启动子区域结合促进VEGF的表达,进而增强肿瘤的侵袭与转移潜能^[14-16]。然而,目前尚无研究证实Cur是否是通过调节JAK2/STAT3信号通路来抑制NSCLC的增殖与转移。本研究通过构建体内裸鼠皮下成瘤,结合体外细胞增殖与活性检测(CCK-8)实验、划痕实验及Transwell实验,系统评估了Cur对NSCLC增殖与转移的影响,并探讨其与JAK2/STAT3信号通路的相关性,旨在为阐明Cur抗NSCLC的作用机制提供实验依据,也为中医药干预NSCLC的分子机制研究提供新的思路和理论基础。

1 材料

1.1 细胞株及动物 人NSLLC株NCI-A549、NCI-H23及人正常支气管上皮细胞(BEAS-2B)均购自武汉普诺赛生物科技有限公司(货号分别为CL-0016、CL-0397、CP-H009)。NCI-A549和NCI-H23细胞以RPMI 1640培养基为基础培养基, BEAS-2B使用DMEM·F12培养基,均含10%胎牛血清及1%青-链霉素,置于37℃、5%CO₂恒温培养箱中培养。细胞生长至80%~90%融合时,采用0.25%胰蛋白酶消化,按1:4~1:3进行传代,实验均选取传至第6代的对数生长期细胞进行。

共计24只SPF级BALB/c-nu裸鼠,4~6周龄,体重质量18~22 g,由湖北武汉鼠来宝生物科技有限公司提供,合格证号SCXK-2021-0027。实验动物饲养环境符合SPF级实验小鼠饲养标准,室温控制在18~24℃,相对湿度为50%~60%,光照与黑暗各12 h,自由饮食与饮水。

1.2 伦理 所有动物实验方案按照《ARRIVE动物研究声明指南》进行操作,经湖北武汉守正生物医药科技有限公司动物福利伦理审查委员会批准(伦理编号2024071601)。

1.3 药品和试剂 莪术醇(北京索莱宝科技有限公司,批号CAS19431-84-6,20 mg,纯度≥98%);Weigert铁苏木素染色液、二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒、牛血清白蛋白、RPMI-1640培养基、胎牛血清、0.25%胰蛋白酶消化液、青链霉素混合液、CCK-8试剂盒(湖北塞维尔生物科技有限公司,批号分别为G1077-100ML、G1212-200T、GC305010-100g、G2026-200T、G2002-30ML、G4531-500ML、G8003-100ML、G3601-100ML);Transwell小室(美国康宁公司,批号3460);结晶紫染色液、硝酸纤维素膜(上海碧云天生物技术股份有限公司,批号分别为C0121-100ml、FFN08);10%聚丙烯酰胺凝胶

电泳(PAGE)凝胶快速制备试剂盒、三色预染蛋白Marker(上海雅酶生物技术有限公司,批号分别为WJ103L、PG112);ELC化学发光试剂盒(南京诺维赞生物,批号7E3010K4);磷酸化(p)-JAK2、p-STAT3、MMP-2、MMP-9、VEGFA、PCNA、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体(武汉爱博泰克生物技术有限公司,批号分别为AP0917、AP0705、A19080、2095、23759、A12427、AC001);辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)二抗(上海埃必威生物技术有限公司,批号AB0101);Colivelin[安诺伦(北京)生物科技有限公司,批号HY-P1061]。

1.4 仪器 JXFSTPRP-CLN型样品研磨机(中国净信实业发展有限公司);IX51/IX81型荧光显微镜(日本奥林巴斯株式会社);HFSafe-12CY型细胞培养超净台生物安全柜、HF160W型水套式二氧化碳培养箱(中国力康生物有限公司);TDZ5-WS型多管架自动平衡离心机(中国湘仪实验室仪器开发有限公司);JIMBIO S2型全自动细胞分析仪(中国卓微生物科技有限公司);S-450D型超声破碎仪(中国必能信超声波科技有限公司);EnSpire型全波长多功能酶标仪(美国铂金埃尔默公司);PowerPac™ Basic型小型垂直电泳转印系统(美国伯乐生命医学产品公司);ChemiScope 6200型荧光及化学发光成像系统(中国勤翔科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 皮下植瘤模型 NSCLC研究广泛采用人源细胞系异种移植模型,其中NCI-A549细胞系在BALB/c-nu裸鼠右腋皮下成瘤具有重复性好、周期短、稳定性高的特点,成为评价候选药物体内抗肿瘤活性的经典方案^[17]。本次研究中取对数生长期的NCI-A549细胞,待培养皿中细胞密度达到70%~80%及以上时,消化后重悬细胞并进行计数,调整细胞密度至 4.5×10^6 个/mL,然后将细胞悬液接种于裸鼠右侧前肢腋下。自接种之日起,每日观察裸鼠的状态及成瘤情况。7~10 d后,当腋下皮下肿瘤平均体积达到约100 mm³时,判定模型建立成功^[17]。将裸鼠随机分为4组,分别为模型组、顺铂(CDDP)组、Cur高剂量(Cur-H)组和Cur低剂量(Cur-L)组,每组6只。基于前期预实验结果,各组给药方式如下,模型组:给予生理盐水0.2 mL,灌胃1次/d;CDDP组给予2 mg·kg⁻¹ CDDP,腹腔注射1次/2 d;Cur-H组给予100 mg·kg⁻¹ Cur,灌胃1次/d;Cur-L组给予50 mg·kg⁻¹ Cur,灌胃1次/d。整个给药

过程持续14 d。

在实验期间,每日常规监测裸鼠的活动量、饮食及精神状态,每3日称量裸鼠体重并用游标卡尺测量肿瘤长径(a)和短径(b),根据公式 $V=a \times b^2/2$ 计算肿瘤体积,给药14 d后,裸鼠颈椎脱臼法处死,剥取移植瘤进行拍照、称质量并计算抑瘤率。抑瘤率 $= (1 - \text{空白组平均瘤质量} / \text{治疗组平均瘤质量}) \times 100\%$ 。

2.2 CCK-8实验检测细胞存活率 将处于对数生长期的NCI-A549、NCI-H23及BEAS-2B细胞经0.25%胰蛋白酶消化后重悬,以每孔 3.5×10^3 个细胞的密度接种于96孔板中。置于培养箱中过夜培养使细胞贴壁。次日更换为含不同浓度Cur(终浓度分别为0、60、120、240、360、480、600、720、840、960 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)的新鲜培养基,继续培养48 h。每孔加入CCK-8检测试剂10 μL ,继续孵育1 h。使用全波长多功能酶标仪在450 nm波长下测定各孔吸光度 A 。计算细胞存活率。细胞存活率 $= (A_{\text{给药孔}} - A_{\text{溶剂孔}}) / (A_{\text{空白孔}} - A_{\text{溶剂孔}}) \times 100\%$ 。

2.3 划痕实验检测细胞迁移 将对数生长期的NCI-A549和NCI-H23细胞以每孔约 1.5×10^5 个细胞的密度接种于12孔板中,置于培养箱中培养至细胞融合度达80%。使用无菌200 μL 移液枪头在细胞表面力道均匀、垂直地划一道直线。用磷酸盐缓冲液(PBS)洗去脱落细胞后,更换为含不同浓度Cur(终浓度分别为0、120、240、360 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)或50 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ CDDP、并含5%FBS的新鲜培养基,继续培养。分别在0、24、48 h置于倒置显微镜下拍照并记录每组划痕宽度并计算迁移率。

2.4 Transwell实验检测细胞迁移 将处于对数生长期的NCI-A549和NCI-H23细胞接种于12孔板中,贴壁后加入不同浓度Cur(终浓度为0、120、240、360 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)或50 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ CDDP的新鲜培养基,继续培养24 h。消化后以无血清培养基重悬,按每孔 3.5×10^4 个细胞的密度接种至Transwell上室(每孔体积200 μL),下室加入含10%FBS的完全培养基600 μL ,继续培养24 h。取出小室,PBS漂洗后4%多聚甲醛固定,结晶紫染色,擦去未迁移细胞,镜下选5个视野计数穿膜细胞。

2.5 免疫组化法检测移植瘤组织中p-JAK2和p-STAT3蛋白的表达 裸鼠肿瘤组织石蜡切片脱蜡至水,3%过氧化氢室温孵育30 min阻断内源性过氧化物酶,3%牛血清白蛋白室温封闭1 h。滴加1:200稀释的p-JAK2、p-STAT3一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过

夜;次日PBS洗涤后加1:1 000生物素标记二抗,室温孵育1 h,DAB显色,苏木素复染后在镜下观察。

2.6 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测JAK2/STAT3信号通路相关蛋白在瘤体组织及细胞中的表达 为探讨Cur对JAK2/STAT3信号通路的影响,分别在体内皮下移植瘤中和体外细胞提取蛋白进行Western blot检测。在动物实验中,取裸鼠的瘤体组织,加入RIPA裂解液进行低温研磨;在细胞实验中,将处于对数生长期的NCI-A549和NCI-H23细胞接种于6孔板中,贴壁后换含不同浓度Cur(0、120、240、360 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)的培养基,培养48 h,RIPA裂解提取蛋白。聚氰基丙烯酸正丁酯(BCA)法测定动物和细胞样本中蛋白浓度。取等量蛋白样品,在10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶中进行电泳分离,随后转至硝酸纤维素膜。用含5%脱脂奶粉的含聚山梨酯-20的Tris缓冲盐溶液(TBST)缓冲液室温封闭1 h,加入一抗孵育液(p-JAK、p-STAT3、PCNA、MMP-2、MMP-9、VEGFA、GAPDH抗体),除GAPDH抗体按1:3 500比例稀释外,其余抗体均按1:1 000稀释,随后于4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。次日,TBST洗膜3次,加入HRP标记的二抗,按1:10 000稀释于含5%脱脂奶粉的TBST中,室温孵育1 h。再次洗膜3次,采用ECL化学成像系统显影拍照。使用Image J计算各蛋白灰度值。

2.7 NSCLC细胞增殖、迁移及相关蛋白检测 为明确Cur对NSCLC细胞增殖与迁移的抑制作用是否经由JAK2/STAT3信号通路介导,本研究采用Colivelin(一种具有STAT3激活作用的合成肽,常用于激活JAK2/STAT3信号通路)进行恢复实验。将实验细胞分为4组:空白组(未给予药物处理)、Colivelin组(0.1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 预处理2 h)、Cur组(360 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)、Colivelin+Cur组(Colivelin预处理2 h后加Cur)。各组培养后,采用CCK-8实验检测增殖能力,划痕愈合实验和Transwell实验评估迁移能力,观察Colivelin对Cur抑制效应的逆转作用;给药48 h后提取细胞总蛋白,通过Western blot检测p-STAT3、PCNA、MMP-2、MMP-9、VEGFA的蛋白表达,以验证JAK2/STAT3信号通路在Cur抗NSCLC作用中的机制。

2.8 统计学方法 采用SPSS 27.0软件统计分析数据,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,每组实验均重复至少3次。两组比较采用 t 检验,多组比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 Cur对NCI-A549细胞异种移植瘤裸鼠瘤体体积、瘤质量及体质量变化的影响 与空白组比较,给药14 d时,CDDP组、Cur-H组、Cur-L组裸鼠皮下移植瘤体积均明显降低($P<0.05$, $P<0.01$)。结合瘤质量数据,

与空白组比较,CDDP组、Cur-H组、Cur-L组瘤质量均明显降低($P<0.05$, $P<0.01$)。体质量监测显示,给药第14天,空白组、CDDP组、Cur-H组及Cur-L组间体质量差异均无统计学意义,提示Cur在实验剂量下系统毒性低、耐受性良好。见表1-表3、图1。

表1 Cur对裸鼠肿瘤体积的影响($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Table 1 Effect of curcumol on tumor volumes in mice ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	裸鼠肿瘤体积/ mm^3				
		3 d	6 d	9 d	12 d	14 d
空白组		93.54±9.32	132.08±25.87	143.29±25.79	183.67±18.45	223.17±20.57
CDDP组	2	84.29±7.69	98.96±11.87	115.28±15.37	124.83±19.34 ²⁾	143.23±23.83 ²⁾
Cur-H组	100	92.95±14.25	107.16±16.89	119.14±16.87	134.57±16.22 ²⁾	159.23±33.12 ²⁾
Cur-L组	50	93.43±15.44	106.18±18.92	119.08±14.45	147.79±23.21 ¹⁾	172.49±33.21 ¹⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$ (表2-表7,表10、表11同)

表2 Cur对裸鼠体质量的影响($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Table 2 Effect of curcumol on weight of mice ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	裸鼠体质量/g					
		0 d	3 d	6 d	9 d	12 d	14 d
空白组		20.92±1.20	21.57±1.24	21.85±1.13	21.65±1.36	20.57±1.78	20.50±1.91
CDDP组	2	20.32±2.73	20.95±2.04	21.26±2.04	21.25±2.04	19.37±1.43	18.43±1.83
Cur-H组	100	20.17±1.21	20.87±1.38	20.90±1.15	20.90±1.41	20.05±1.92	20.12±2.17
Cur-L组	50	20.20±1.04	20.63±1.97	20.93±1.97	21.02±1.97	20.05±1.87	20.05±1.41

表3 Cur对裸鼠肿瘤质量及抑瘤率的影响($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

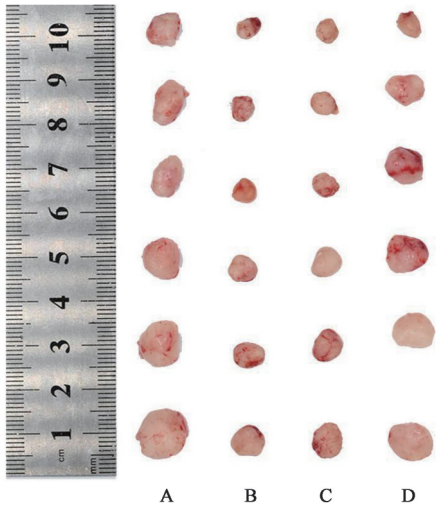
Table 3 Effect of curcumol on tumor weights and tumor inhibition rates in mice ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	裸鼠肿瘤质量/g	抑瘤率/%
空白组		1.40±0.10	-
CDDP组	2	0.43±0.12 ²⁾	69.49±6.36 ²⁾
Cur-H组	100	0.53±0.07 ²⁾	62.19±3.18 ²⁾
Cur-L组	50	1.16±0.21 ¹⁾	17.08±13.48 ¹⁾

3.2 Cur对NSCLC细胞活性的影响 与空白组比较,360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Cur处理48 h后,NCI-A549细胞活性显著下降26.95%($P<0.01$),NCI-H23细胞活力显著下降33.80%($P<0.01$);相同浓度Cur处理48 h,人支气管上皮细胞BEAS-2B的活性无明显变化。基于上述结果,本研究认为120、240、360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 为Cur的用药梯度。上述结果提示,Cur对NSCLC肿瘤细胞具有显著的增殖抑制作用和相对选择性毒性,在相同剂量下对正常人支气管上皮细胞活性无明显影响,表现出良好的细胞安全性。见表4、表5。

3.3 Cur对NSCLC细胞迁移的影响 与空白组比较,24 h和48 h时120、240、360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Cur组NCI-A549和NCI-H23细胞迁移率均显著降低($P<$

0.01),且随Cur浓度升高呈浓度依赖性下降。Transwell实验结果显示,与空白组比较,120、240、360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Cur组迁移至小室下膜的NCI-A549和NCI-H23细胞数量均显著减少($P<0.01$);其中360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Cur组细胞迁移率最低,NCI-A549细



注:A.空白组;B. CDDP组;C. Cur-H组;D. Cur-L组

图1 药物干预后各组裸鼠肿瘤体积变化

Fig. 1 Tumor volume changes in nude mice of each drug intervention group

表4 Cur对NSCLC细胞活性的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 4 Effect of curcumin on viability of NSCLC cells ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	48 h细胞生存率/%	
		NCI-A549	NCI-H23
空白组		100.00 $\pm$ 3.62	99.99 $\pm$ 6.12
Cur组	60	95.72 $\pm$ 3.87	98.50 $\pm$ 9.37
	120	88.70 $\pm$ 4.09 ¹⁾	84.24 $\pm$ 5.67 ¹⁾
	240	88.37 $\pm$ 3.02 ¹⁾	81.41 $\pm$ 4.15 ¹⁾
	360	73.41 $\pm$ 3.57 ²⁾	66.20 $\pm$ 4.00 ²⁾
	480	66.35 $\pm$ 4.38 ²⁾	54.03 $\pm$ 1.83 ²⁾
	600	57.07 $\pm$ 5.76 ²⁾	34.64 $\pm$ 0.32 ²⁾
	720	53.63 $\pm$ 5.01 ²⁾	31.26 $\pm$ 1.29 ²⁾
	840	42.66 $\pm$ 0.96 ²⁾	13.90 $\pm$ 1.46 ²⁾
	960	26.59 $\pm$ 2.30 ²⁾	12.42 $\pm$ 1.47 ²⁾

表5 Cur对BEAS-2B细胞活性的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 5 Effect of curcumin on viability of BEAS-2B cells ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	48 h细胞生存率/%
空白组		101.56 $\pm$ 2.87
Cur组	60	96.13 $\pm$ 4.57
	120	95.10 $\pm$ 1.88
	240	95.40 $\pm$ 3.73
	360	95.80 $\pm$ 4.94
	480	93.76 $\pm$ 5.10 ¹⁾
	640	89.93 $\pm$ 6.74 ²⁾
	720	87.62 $\pm$ 2.23 ²⁾

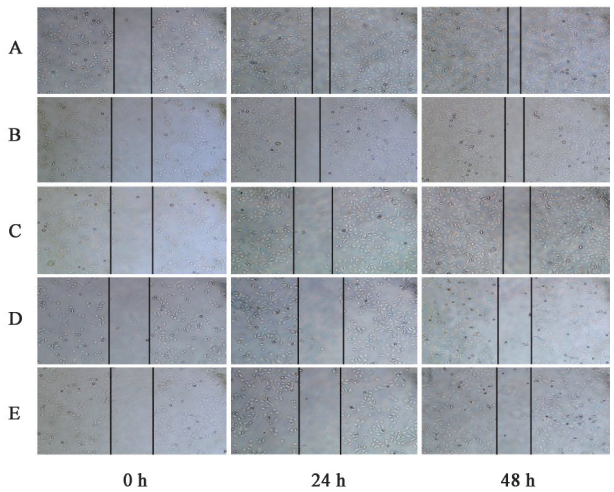
胞、NCI-H23细胞与空白组比较差异显著($P<0.01$)。上述结果表明, Cur在体外可显著抑制 NSCLC 细胞的迁移能力, 且呈浓度依赖性, 具有抑制 NSCLC 转移的潜力。见图2、图3、表6、图4、表7。

3.4 Cur对裸鼠瘤体组织病理形态的影响 免疫组化检测结果显示, 与空白组比较, Cur-H组裸鼠瘤体组织中 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白的阳性信号(棕黄色)表达显著减弱, 阳性细胞比例明显减少, 染色强

表6 Cur对NSCLC细胞划痕愈合的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 6 Effect of curcumin on wound healing in NSCLC cells ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	NCI-A549细胞迁移率		NCI-H23细胞迁移率	
		24 h	48 h	24 h	48 h
空白组		47.76 $\pm$ 0.85	70.53 $\pm$ 2.99	27.05 $\pm$ 1.67	73.70 $\pm$ 2.29
Cur组	120	31.80 $\pm$ 1.20 ²⁾	58.83 $\pm$ 0.32 ²⁾	19.08 $\pm$ 1.17 ²⁾	52.69 $\pm$ 2.99 ²⁾
	240	21.18 $\pm$ 3.02 ²⁾	39.99 $\pm$ 2.48 ²⁾	15.14 $\pm$ 1.00 ²⁾	35.60 $\pm$ 0.75 ²⁾
	360	11.61 $\pm$ 1.64 ²⁾	22.09 $\pm$ 1.76 ²⁾	6.82 $\pm$ 2.29 ²⁾	26.51 $\pm$ 1.17 ²⁾
CDDP组	50	15.11 $\pm$ 1.76 ²⁾	22.13 $\pm$ 2.17 ²⁾	6.03 $\pm$ 1.21 ²⁾	21.80 $\pm$ 1.17 ²⁾



注: A.空白组; B. Cur(120 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)组; C. Cur(240 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)组; D. Cur(360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)组; E. CDDP(50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)组(图3、图4同)

图2 Cur对A549细胞划痕愈合的影响(倒置显微镜, $\times 100$)

Fig. 2 Effect of curcumin on wound healing in A549 cell (inverted microscope, $\times 100$)

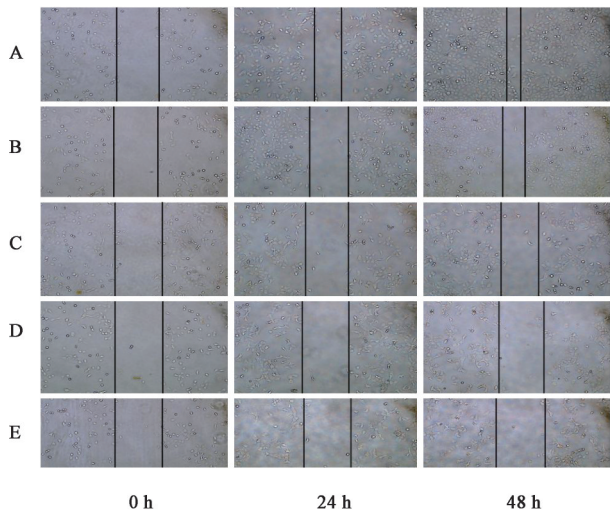


图3 Cur对H23细胞划痕愈合的影响(倒置显微镜, $\times 100$)

Fig. 3 Effect of curcumin on wound healing in H23 cell (inverted microscope, $\times 100$)

度显著降低, 其磷酸化蛋白表达水平显著下降($P<0.01$); 空白组瘤体组织中 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋

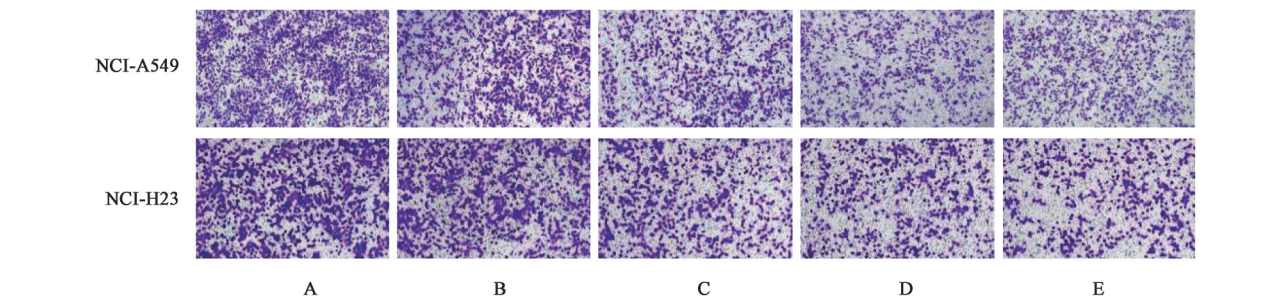


图 4 Cur对 NSCLC 细胞迁移的影响 (结晶紫, ×100)

Fig. 4 Effect of curcumol on migration in NSCLC cells (crystal violet, ×100)

表 7 Cur对 NSCLC 细胞迁移的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 7 Effect of curcumol on migration in NSCLC cells ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	迁移数/个	
		NCI-A549	NCI-H23
空白组		99.99±2.82	100.33±8.41
Cur 组	120	83.00±1.40 ²⁾	76.88±4.11 ²⁾
	240	61.20±3.42 ²⁾	55.37±4.56 ²⁾
	360	42.68±5.39 ²⁾	38.27±3.18 ²⁾
CDDP 组	50	35.44±3.13 ²⁾	44.09±4.08 ²⁾

白阳性信号较强。上述结果提示, Cur可能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活在体内发挥抗肿瘤作用。见表 8、图 5。

表 8 Cur对裸鼠瘤体中 p-JAK2 和 p-STAT3 表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 8 Effect of curcumol on expression of p-JAK2 and p-STAT3 in tumor tissues from nude mice ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	p-JAK2	p-STAT3
空白组		20.38±1.24	15.05±0.35
Cur-H 组	100	8.67±2.36 ²⁾	11.23±0.73 ²⁾

注:与模型组比较 ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ (表 9 同)

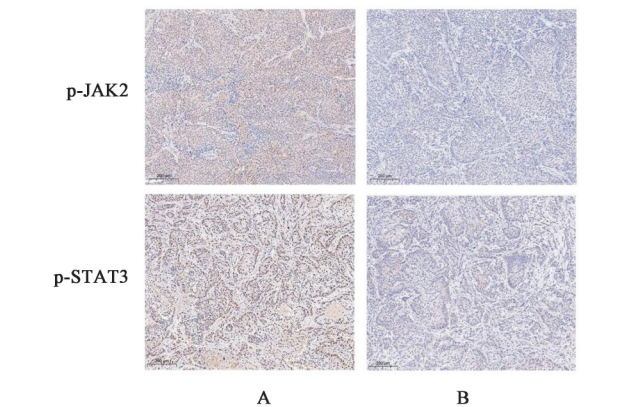
3.5 Cur对裸鼠瘤体及 NSCLC 细胞通路蛋白表达水平的影响 动物实验中,与模型组比较, Cur-H 组瘤体中 p-JAK2、p-STAT3 明显降低 ($P<0.05$), PCNA、MMP-9 表达明显下降 ($P<0.05$), MMP-2 及 VEGFA 表达水平均显著下调 ($P<0.01$)。在

表 9 裸鼠肿瘤中关键信号蛋白表达 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 9 Expression of key signaling proteins in tumors of nude mice ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	p-JAK2/GAPDH	p-STAT3/GAPDH	PCNA/GAPDH	MMP-2/GAPDH	MMP-9/GAPDH	VEGFA/GAPDH
空白组		1.22±0.09	1.04±0.09	0.89±0.12	0.97±0.08	0.98±0.07	0.91±0.18
Cur-H 组	100	0.87±0.10 ¹⁾	0.72±0.02 ¹⁾	0.68±0.02 ¹⁾	0.76±0.04 ²⁾	0.75±0.03 ¹⁾	0.65±0.06 ²⁾

3.6 Colivelin对Cur调控 NSCLC 细胞增殖及迁移效应的逆转作用 与空白组比较, Colivelin 组 NSCLC 细胞的增殖能力和迁移能力明显增强 ($P<0.05$,



注: A. 空白组; B. Cur-H 组 (图 6 同)

图 5 Cur对裸鼠瘤体组织 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达的影响 (免疫组化, ×200)

Fig. 5 Effect of curcumol on p-JAK2, p-STAT3 proteins in tumor tissues from nude mice (IHC, ×200)

NCI-A549 和 NCI-H23 细胞中,与空白组比较, 240、360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Cur 组 JAK2 和 STAT3 的磷酸化水平呈浓度依赖性显著下降 ($P<0.01$), PCNA 表达明显减少 ($P<0.05, P<0.01$), MMP-2、MMP-9 及 VEGFA 表达均显著下调 ($P<0.01$), 随 Cur 浓度升高, 上述蛋白表达下调更明显。结果提示, Cur 在体内和体外均能有效抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活, 并能够有效地降低该通路下游的增殖标志蛋白 PCNA 和迁移相关蛋白 MMP-2、MMP-9、VEGFA 的表达, 表明其可能通过调控多靶点发挥对 NSCLC 增殖与迁移的抑制作用。见表 9-表 11, 图 6、图 7。

$P<0.01$), NCI-A549、NCI-H23 细胞中 PCNA、MMP-2、MMP-9 及 VEGFA 蛋白表达明显上调 ($P<0.05, P<0.01$), 提示 JAK2/STAT3 信号通路激活

表 10 Cur 对 NCI-A549 细胞中关键信号蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 10 Effect of curcumol on expression of key signaling proteins in NCI-A549 cell ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	p-JAK2/GAPDH	p-STAT3/GAPDH	PCNA/GAPDH	MMP-2/GAPDH	MMP-9/GAPDH	VEGFA/GAPDH
空白组		1.23±0.18	0.86±0.11	1.20±0.09	1.114±0.196	1.28±0.17	1.27±0.17
Cur 组	120	0.70±0.12 ²⁾	0.58±0.09 ²⁾	1.00±0.08 ¹⁾	0.50±0.09 ²⁾	1.23±0.08	0.87±0.13 ²⁾
	240	0.40±0.11 ²⁾	0.32±0.10 ²⁾	0.89±0.02 ²⁾	0.36±0.06 ²⁾	0.61±0.02 ²⁾	0.60±0.11 ²⁾
	360	0.25±0.11 ²⁾	0.15±0.03 ²⁾	0.81±0.04 ²⁾	0.30±0.09 ²⁾	0.52±0.09 ²⁾	0.41±0.02 ²⁾

表 11 Cur 对 NCI-H23 细胞中关键信号蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 11 Effect of curcumol on expression of key signaling proteins in NCI-H23 cell ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	p-JAK2/GAPDH	p-STAT3/GAPDH	PCNA/GAPDH	MMP-2/GAPDH	MMP-9/GAPDH	VEGFA/GAPDH
空白组		1.20±0.17	1.03±0.24	0.95±0.07	1.07±0.02	1.11±0.14	1.31±0.13
Cur 组	120	1.03±0.11	0.59±0.16 ²⁾	0.89±0.11	0.76±0.16 ¹⁾	0.77±0.13 ¹⁾	0.93±0.04 ²⁾
	240	0.79±0.04 ²⁾	0.32±0.09 ²⁾	0.75±0.04 ¹⁾	0.72±0.23 ²⁾	0.54±0.18 ²⁾	0.57±0.12 ²⁾
	360	0.57±0.01 ²⁾	0.19±0.07 ²⁾	0.62±0.02 ²⁾	0.36±0.18 ²⁾	0.39±0.12 ²⁾	0.38±0.08 ²⁾

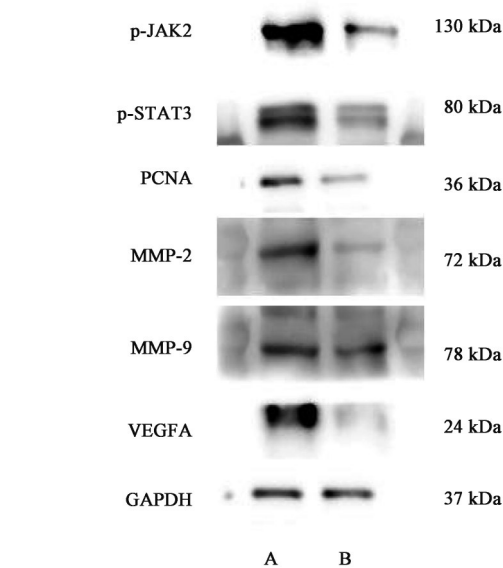
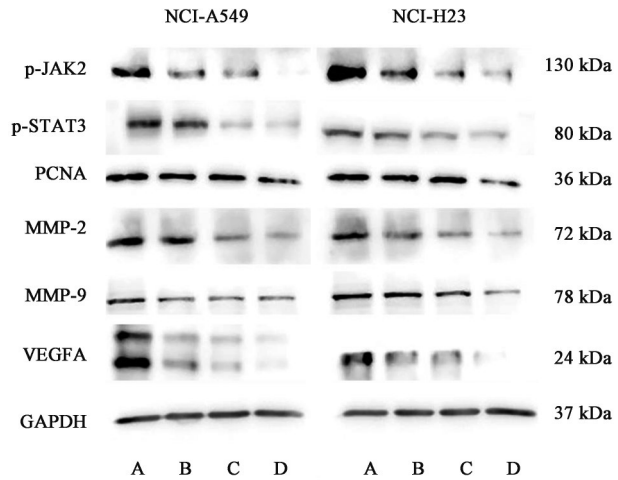


图 6 裸鼠肿瘤中关键信号蛋白表达电泳

Fig. 6 Electrophoresis of expression of key signaling proteins in tumors of nude mice

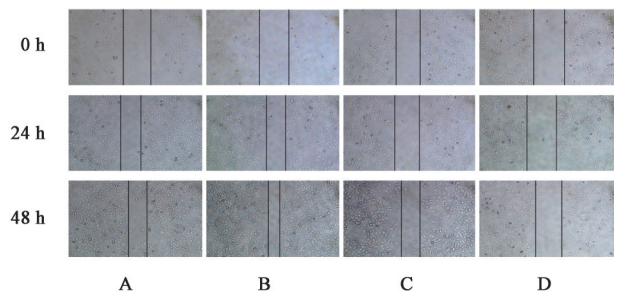
可促进 NSCLC 细胞的恶性表型。与空白组比较, Cur 组 2 种细胞的增殖能力和迁移能力均显著降低 ($P<0.01$)。与 Cur 组比较, Colivelin+Cur 组的 CCK-8 *A* 明显升高 ($P<0.05, P<0.01$), 划痕愈合率明显增加 ($P<0.01$), Transwell 穿膜细胞数明显上升 ($P<0.01$), 且 PCNA、MMP-2、MMP-9 及 VEGFA 蛋白表达显著上调, 差异具有统计学意义 ($P<0.01$)。上述结果表明, Colivelin 能够在一定程度上逆转 Cur 对 NSCLC 细胞增殖和迁移的抑制作用, 进一步提示 JAK2/STAT3 信号通路可能在 Cur 调控 NSCLC 细胞增殖和迁移过程中发挥关键作用。见图 8-图 11, 表 12-表 16。



注: A. 空白组; B. Cur 120 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组; C. Cur 240 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组; D. Cur 360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 组

图 7 NSCLC 细胞中关键信号蛋白表达电泳

Fig. 7 Electrophoresis of expression of key signaling proteins in NSCLC cells



注: A. 空白组; B. Colivelin 组; C. Cur 组; D. Colivelin+Cur 组 (图 9-图 11 同)

图 8 Colivelin 处理对 NCI-A549 细胞划痕愈合的影响 (倒置显微镜, $\times 100$)

Fig. 8 Effect of curcumol on wound healing of NCI-A549 cell after Colivelin treatment (invertal microscope, $\times 100$)

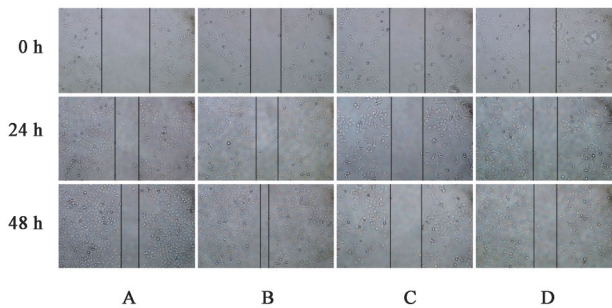


图9 Colivelin处理对NCI-H23细胞划痕愈合的影响(倒置显微镜,×100)
Fig. 9 Effects of curcumol on wound healing of NCI-H23 cell after Colivelin treatment (invertal microscope, ×100)

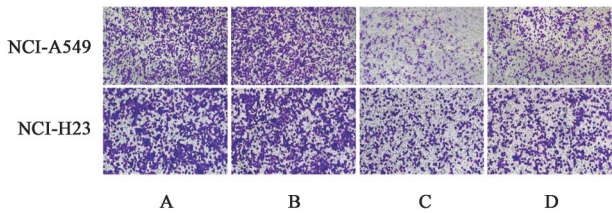


图10 Colivelin处理对NSCLC细胞迁移作用的影响(结晶紫,×100)
Fig. 10 Effect of curcumol on migration of NSCLC cells after Colivelin treatment (crystal, ×100)

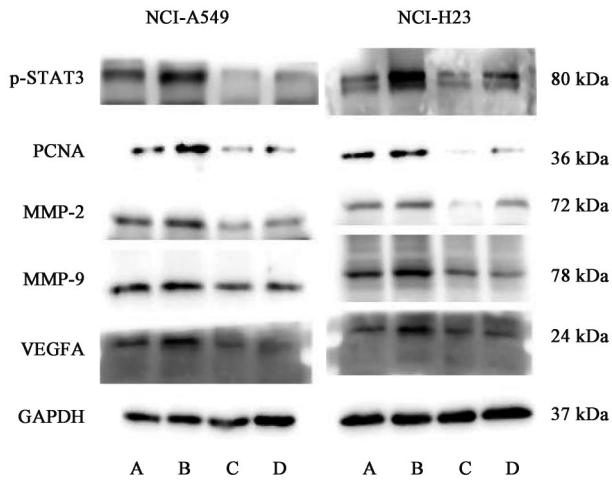


图11 Colivelin处理NSCLC细胞中关键信号蛋白表达电泳
Fig. 11 Electrophoresis of curcumol on expression of key signaling proteins in NSCLC cells

表14 Colivelin处理对NSCLC细胞划痕愈合的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 14 Effect of curcumol on wound healing of NSCLC cells after Colivelin treatment ($\bar{x} \pm s, n=3$)						%
组别	浓度/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	NCI-A549细胞迁移率		NCI-H23细胞迁移率		
		24 h	48 h	24 h	48 h	
空白组		47.57±0.88	64.68±4.00	30.04±1.61	67.67±1.13	
Colivelin组	0.1	63.45±3.00 ²⁾	76.85±4.00 ¹⁾	37.40±1.17 ¹⁾	74.05±1.12 ²⁾	
Cur组	360	13.13±2.00 ²⁾	23.81±2.00 ²⁾	17.43±1.33 ²⁾	28.04±1.33 ²⁾	
Colivelin+Cur组	0.1+360	27.73±2.33 ⁴⁾	39.77±0.75 ⁴⁾	24.24±1.23 ⁴⁾	38.64±2.29 ⁴⁾	

表12 Colivelin处理对NSCLC细胞增殖的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 12 Effect of curcumol on proliferation of NSCLC cells after Colivelin treatment ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	增殖率/%	
		NCI-A549	NCI-H1299
空白组		77.34±1.03	0.919±0.021
Colivelin组	0.1	88.22±4.01 ¹⁾	1.049±0.041 ¹⁾
Cur组	360	47.86±2.37 ²⁾	0.568±0.028 ²⁾
Colivelin+Cur组	0.1+360	64.55±3.06 ³⁾	0.683±0.026 ⁴⁾

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与Cur组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表13-表16同)

表13 Colivelin处理对NSCLC细胞迁移的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 13 Effect of curcumol on migration of NSCLC cells after Colivelin treatment ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	迁移数/个	
		NCI-A549	NCI-H23
空白组		99.99±4.00	99.99±4.62
Colivelin组	0.1	117.25±6.00 ¹⁾	119.49±6.00 ¹⁾
Cur组	360	38.12±4.00	46.04±4.00
Colivelin+Cur组	0.1+360	53.43±6.00 ⁴⁾	70.54±6.00 ⁴⁾

4 讨论

肺癌是全球范围内发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一,肺癌细胞不仅表现出异常活跃的增殖能力,还易于通过淋巴系统和血液循环向骨、脑、肝及肾上腺等多个器官发生远处转移,严重影响患者的预后和生存质量^[18-19]。目前化疗仍是NSCLC转移的患者一线标准治疗方案,但化疗药物的不良反应较为突出,这在很大程度上制约了其在临床实践中的广泛应用^[20-21]。因此,探寻具有高效、低毒特性并能够抑制NSCLC增殖与转移的天然药物,已成为当前医学研究的重要方向之一。

中医理论认为,血瘀是肺癌发生、发展及转移的重要病机^[22-24]。这一观点与现代医学研究高度一致,即肿瘤患者普遍存在血液高凝状态,而这种病理改变也被认为是促进肺癌转移的关键因素^[25-26]。

表 15 Colivelin 处理对 NCI-A549 细胞中关键信号蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 15 Effect of curcumol on expression of key signaling proteins in NCI-A549 cell after Colivelin treatment ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	p-STAT3/GAPDH	PCNA/GAPDH	MMP-2/GAPDH	MMP-9/GAPDH	VEGFA/GAPDH
空白组		0.83±0.096	0.86±0.09	0.75±0.02	0.94±0.10	0.72±0.01
Colivelin 组	0.1	1.12±0.09 ²⁾	1.11±0.06 ¹⁾	1.03±0.04 ²⁾	1.18±0.05 ¹⁾	1.14±0.04 ¹⁾
Cur 组	360	0.39±0.07	0.43±0.08	0.20±0.12	0.60±0.05	0.39±0.04
Colivelin+Cur 组	0.1+360	0.75±0.14 ⁴⁾	0.84±0.04 ⁴⁾	0.65±0.19 ⁴⁾	0.85±0.11 ⁴⁾	0.81±0.05 ⁴⁾

表 16 Colivelin 处理对 NCI-H23 细胞中关键信号蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 16 Effect of curcumol on expression of key signaling proteins in NCI-H23 cell after Colivelin treatment ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	浓度/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	p-STAT3/GAPDH	PCNA/GAPDH	MMP-2/GAPDH	MMP-9/GAPDH	VEGFA/GAPDH
空白组		0.83±0.03	0.56±0.09	0.72±0.13	1.00±0.11	0.81±0.20
Colivelin 组	0.1	1.03±0.11 ¹⁾	0.88±0.06 ²⁾	1.08±0.07 ¹⁾	1.30±0.11 ¹⁾	1.11±0.21 ²⁾
Cur 组	360	0.36±0.05	0.18±0.03	0.35±0.04	0.57±0.07	0.33±0.12
Colivelin+Cur 组	0.1+360	0.62±0.10 ⁴⁾	0.29±0.01 ⁴⁾	0.57±0.08 ⁴⁾	0.76±0.11 ⁴⁾	0.53±0.13 ⁴⁾

因此,“活血化瘀”疗法在防治肺癌增殖和转移中具有重要地位。莪术作为治疗肿瘤疾病中广泛应用的活血化瘀类中药,其有效成分已被证实具有显著的抑制肺癌转移的作用。基础研究显示,莪术根茎中提取的关键多酚成分姜黄素可通过调控 VEGFA 介导的血管生成过程,显著抑制肺癌疾病的发生与进展^[27]。在临床应用研究中,莪术的有效活性成分榄香烯联合全脑放疗可显著提高 NSCLC 脑转移患者的治疗效果,并有效延缓疾病进展^[28]。值得注意的是,Cur 作为莪术的主要活性成分之一,已被证实对多种肿瘤具有显著的抑制效果^[9]。然而,其对 NSCLC 增殖和转移的作用及机制仍不清楚,亟待深入研究。

本研究显示,Cur 在体内和体外实验中均能抑制 NSCLC 的生长与转移。在增殖抑制方面,动物皮下移植瘤模型显示 Cur 对肿瘤生长具有明显抑制作用,其抑瘤效果与 CDDP 相近。细胞 CCK-8 实验表明,高浓度 Cur (360 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),对 NSCLC 细胞具有明显的毒性作用,显著抑制其增殖能力,表现出较强的抗肿瘤活性;在抑制转移方面,细胞划痕愈合实验和 Transwell 实验结果表明,Cur 对 NSCLC 细胞迁移能力的抑制作用呈浓度依赖性,其中高浓度 Cur 的抑制效果接近 CDDP;此外,本研究还评估了 Cur 的安全性:在动物实验中,Cur 组小鼠体质量变化平稳,未观察到明显毒性反应;尤为重要的是,Cur 对正常细胞显示出良好的安全性。细胞实验表明,高浓度的 Cur 对正常支气管上皮细胞的活力无明显影响,提示其对肿瘤细胞具有一定的选择性毒性作用,而对正常组织细胞无显著损伤。综上所述,Cur 不仅在体内外均表现出显著的抗肿瘤生长

和转移能力,还具有良好的安全性,是一种具有开发前景的天然抗肿瘤成分。

JAK2/STAT3 信号通路是调控肿瘤细胞增殖、迁移的关键信号轴。研究表明,该通路在 NSCLC 中常呈过度激活状态,并与肿瘤恶性进展、远处转移及不良预后密切相关,提示其在 NSCLC 发展过程中具有核心驱动作用,亦是潜在的治疗关键靶点^[29]。目前,靶向 JAK2/STAT3 的治疗策略成为抗肿瘤药物研发的重要方向。然而,合成类抑制剂普遍存在选择性差、脱靶效应明显不良反应大等问题,限制了临床应用^[30]。天然产物因其生物相容性好、不良反应低、多靶点起作用等优势,为针对 JAK2/STAT3 信号通路的靶向治疗提供了新的研究思路^[31]。

本研究发现 Cur 抗 NSCLC 的机制与抑制 JAK2/STAT3 信号通路相关。免疫组化结果显示,Cur 可显著降低裸鼠肿瘤组织中 p-JAK2 和 p-STAT3 的表达水平。Western blot 分析进一步证实,在 NSCLC 细胞及瘤体中,Cur 处理显著降低了 p-JAK2/GAPDH 和 p-STAT3/GAPDH,并下调了与肿瘤增殖和转移密切相关的 PCNA、MMP-2、MMP-9 和 VEGFA 的表达水平。上述结果提示 Cur 对 JAK2/STAT3 信号通路及下游关键分子具有显著的调控作用。为进一步验证 JAK2/STAT3 信号通路是否介导了 Cur 的抗 NSCLC 的作用,本课题组开展了恢复实验。结果显示,JAK2/STAT3 信号通路激动剂 Colivelin 能够促进 NSCLC 细胞的增殖和迁移能力并且逆转 Cur 对恶性表型的抑制作用。Western blot 结果显示,Colivelin 预处理不仅能上调 NSCLC

细胞中PCNA、MMP-2、MMP-9和VEGF蛋白的表达水平,还能部分恢复Cur下调的蛋白表达。上述结果支持了Cur通过抑制JAK2/STAT3信号通路发挥抗NSCLC增殖、转移的效果。

综上所述,本研究通过体内动物模型结合体外细胞实验,系统评价了Cur抑制NSCLC生长与转移作用,并初步揭示其作用机制可能与其抑制JAK2/STAT3信号通路的激活密切相关,这些发现为Cur作为潜在的抗肿瘤药物提供了有力的科学依据。然而,本研究仍存在一定局限性。尽管课题组在细胞水平进行了通路激动剂的恢复实验,但在动物模型层面尚未开展相关验证。后续研究应进一步通过体内实验完善机制研究,以更全面地验证Cur的作用机制和治疗潜力。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] 盛佳丽, 张慧慧, 毕小慢, 等. IV期非小细胞肺癌临床特征与生存预后的相关性分析[J]. 中国热带医学, 2024, 24(5): 571-578.
- SHENG J L, ZHANG H H, BI X M, et al. Correlation analysis of clinical features and survival prognosis of stage IV non-small cell lung cancer[J]. China Trop Med, 2024, 24(5): 571-578.
- [3] HENDRIKS L E, KERR K M, MENIS J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2023, 34(4): 339-357.
- [4] 韩雪, 李红梅. 非小细胞肺癌脑转移治疗的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(12): 1087-1094.
- HAN X, LI H M. Research progress in the treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. Chin J Lung Cancer, 2020, 23(12): 1087-1094.
- [5] 安鹏航, 唐铮芳, 魏征, 等. 中医药干预非小细胞肺癌的治疗与研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2026, 53(3): 211-216.
- AN P H, TANG Z F, WEI Z, et al. Traditional Chinese medicine(TCM) intervention in the treatment and research of non-small cell lung cancer[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2026, 53(3): 211-216.
- [6] 郑风雨, 李佳, 孙旭, 等. 中医药抑制肺癌侵袭转移的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(14): 293-302.
- ZHENG F Y, LI J, SUN X, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in inhibiting invasion and metastasis of lung cancer[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(14): 293-302.
- [7] 程伟, 陈新梅. 中药抗非小细胞肺癌作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(24): 227-234.
- CHENG W, CHEN X M. Research progress in mechanism of Chinese medicine against non-small cell lung cancer[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(24): 227-234.
- [8] 谢雅革, 沈克平, 卢艳琳. 中医药治疗非小细胞肺癌研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2846-2851.
- XIE Y G, SHEN K P, LU Y L. Progress in TCM treatment of non-small cell lung cancer[J]. Chin J Tradit Chin Med, 2021, 36(5): 2846-2851.
- [9] LU J J, DANG Y Y, HUANG M, et al. Anti-cancer properties of terpenoids isolated from Rhizoma Curcumae: A review[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 143(2): 406-411.
- [10] O'SHEA J J, SCHWARTZ D M, VILLARINO A V, et al. The JAK-STAT pathway: Impact on human disease and therapeutic intervention [J]. Annu Rev Med, 2015, 66: 311-328.
- [11] HU X, LI J, FU M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: From bench to clinic[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 402.
- [12] SIEJKA A, SCHALLY A V, BARABUTIS N. Activation of Janus kinase/signal transducer and activator of transcription3 pathway by growth hormone-releasing hormone[J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67(6): 959-964.
- [13] INGHAM M, SCHWARTZ G K. Cell-cycle therapeutics come of age[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(25): 2949-2959.
- [14] CHO H J, PARK J H, NAM J H, et al. Ascochlorin suppresses MMP-2-mediated migration and invasion by targeting FAK and JAK-STAT signaling cascades[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(1): 300-313.
- [15] CHAI E Z, SHANMUGAM M K, ARFUSO F, et al. Targeting transcription factor STAT3 for cancer prevention and therapy[J]. Pharmacol Ther, 2016, 162: 86-97.
- [16] 刘小婷, 江高峰, 黄炜祺. MMP-9在非小细胞肺癌转移中作用及其机制的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(9): 846-850.
- LIU X T, JIANG G F, HUANG W Q. Research progress in the role and mechanism of MMP-9 in the metastasis of non-small cell lung cancer[J]. Chin J Cancer Biother, 2022, 29(9): 846-850.
- [17] HU K, LI K, LV J, et al. Suppression of the SLC7A11/ glutathione axis causes synthetic lethality in KRAS-mutant lung adenocarcinoma[J]. J Clin Invest, 2020, 130(4): 1752-1766.
- [18] XIE T, QIU B M, LUO J, et al. Distant metastasis patterns among lung cancer subtypes and impact of primary tumor resection on survival in metastatic lung cancer using SEER database[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 22445.
- [19] MILOVANOVIC I S, STJEPANOVIC M, MITROVIC D. Distribution patterns of the metastases of the lung carcinoma in relation to histological type of the primary tumor: An autopsy study [J]. Ann Thoracic Med, 2017, 12(3):

- 191-198.
- [20] HARADA G, NEFFA M, BONADIO R C, et al. Effectiveness and toxicity of adjuvant chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer [J]. *J Bras Pneumol*, 2021, 47 (3) : e20200378.
- [21] REMON J, LEVY A, SINGH P, et al. Current challenges of unresectable stage III NSCLC: Are we ready to break the glass ceiling of the PACIFIC trial [J]. *Therap Adv Med Oncol*, 2022, 14: 17588359221113268.
- [22] 石玉琳, 刘嘉懿, 李军, 等. 非小细胞肺癌中医证候的舌脉诊参数特征[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(6): 3395-3400.
- SHI Y L, LIU J Y, LI J, et al. Characteristics of tongue and pulse diagnosis parameters of traditional Chinese medicine syndrome in non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Tradit Chin Med*, 2022, 37(6): 3395-3400.
- [23] 于弘, 胡倩, 周光飏. 肺癌中医证型与用药规律的研究[J]. *中成药*, 2022, 44(7): 2273-2278.
- YU H, HU Q, ZHOU G B. Study on the TCM syndrome types and medication patterns in lung cancer [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2022, 44(7): 2273-2278.
- [24] 刘文瑞, 冯贞贞, 李建生. 基于文献的不同分期非小细胞肺癌患者中医证候、证素分布规律研究[J]. *中医杂志*, 2021, 62(18): 1635-1639.
- LIU W R, FENG Z Z, LI J S. Literature-based study on traditional Chinese medicine syndromes and syndrome elements of non-small cell lung cancer at different stages [J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 62(18): 1635-1639.
- [25] CAINE G J, STONELAKE P S, LIP G Y, et al. The hypercoagulable state of malignancy: Pathogenesis and current debate [J]. *Neoplasia*, 2002, 4(6): 465-473.
- [26] MA Y, LI G, LI X, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of lung cancer patients with hypercoagulability: A single-center, retrospective, real-world study [J]. *J Cancer*, 2021, 12(10): 2968-2974.
- [27] FU Z, CHEN X, GUAN S, et al. Curcumin inhibits angiogenesis and improves defective hematopoiesis induced by tumor-derived VEGF in tumor model through modulating VEGF-VEGFR2 signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (23): 19469-19482.
- [28] 戴璐, 伍传新, 傅文凡, 等. 全脑放疗联合榄香烯治疗非小细胞肺癌脑转移瘤的临床效果[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(7): 21-23.
- DAI L, WU C X, FU W F, et al. Clinical effect of whole-brain radiotherapy combined with elemene in the treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Rational Drug Use*, 2021, 14(7): 21-23.
- [29] ZHANG J, XU Q, SUN G. Lipocalin-2 promotes NSCLC progression by activating the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *J Translat Med*, 2025, 23(1): 419.
- [30] LONG L, FEI X, CHEN L, et al. Potential therapeutic targets of the JAK2/STAT3 signaling pathway in triple-negative breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1381251.
- [31] MENGIE AYELE T, TILAHUN MUCHE Z, BEHAILE TEKLEMARIAM A, et al. Role of JAK2/STAT3 signaling pathway in the tumorigenesis, chemotherapy resistance, and treatment of solid tumors: A systemic review [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 1349-1364.
- [责任编辑 张丰丰]