

网络出版时间: 2025-06-30 13:36:25 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250629.2053.001>

澳洲茄碱调控 STAT3 信号通路对肺腺癌细胞生物学行为的影响

马贝贝¹ 程联钰¹ 张忠伟² 叶广彬¹ 李艳丽¹ 凌博¹
(右江民族医学院¹ 基础医学院、² 药学院,百色 533000)

摘要 目的 探讨澳洲茄碱调控 STAT3 信号通路对肺腺癌细胞生物学行为的影响。方法 分别用 0.125、0.25、0.5、0.75 mmol/L 澳洲茄碱作用于肺腺癌 H1299 细胞。CCK-8 实验检测 H1299 细胞增殖活力;划痕、Transwell 迁移和侵袭实验检测 H1299 细胞迁移、侵袭能力;流式细胞术和 Hoechst 33258/PI 双染法检测 H1299 细胞凋亡水平;Western blot 实验检测 H1299 细胞 STAT3、p-STAT3、Bcl-2、Bax、Caspase-3、Cl-Caspase-3、Snail、Slug、N-cadherin 和 E-cadherin 的蛋白表达水平。结果 不同浓度澳洲茄碱均可显著降低 H1299 细胞的增殖($P < 0.05$);0.125、0.25 mmol/L 澳洲茄碱可促进 H1299 细胞的凋亡($P < 0.05$),抑制 H1299 细胞的迁移和侵袭($P < 0.05$)。澳洲茄碱能抑制 STAT3、p-STAT3 和 Bcl-2 蛋白表达,增强 Bax、Caspase-3 和 Cl-Caspase-3 蛋白表达。澳洲茄碱能通过抑制细胞 STAT3 的活化,降低 Snail、Slug、N-cadherin 蛋白表达,增强 E-cadherin 蛋白表达($P < 0.05$)。结论 澳洲茄碱能通过抑制 STAT3 活化,激活 Bcl-2/Bax/Caspase3 凋亡通路,抑制肺腺癌 H1299 细胞持续增殖,促进肺腺癌 H1299 细胞凋亡。同时能通过抑制 STAT3 活化,降低 Snail/Slug 蛋白表达,影响肺腺癌 H1299 细胞上皮间质转化,抑制肺腺癌 H1299 细胞的迁移和侵袭。

关键词 澳洲茄碱;肺腺癌;H1299 细胞;凋亡;迁移;STAT3

中图分类号 R 932

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2025)07-1187-07

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.07.004

龙葵别名苦葵、苦菜,具有清热解毒、活血消肿的功效。据经典民方记载,龙葵可配合蛇莓、白花蛇舌草、白英等药同用,可治疗癌肿。以龙葵入药的“白英龙葵复方制剂”“藤龙补中颗粒”“龙芪方”在临床上有治疗肿瘤的功效。《中药大辞典》记录:鲜龙葵全草 2 两(干品 1 两),鲜半枝莲 4 两(干品 2 两),紫草 5 钱,每日 2 次煎服,配合手术切除、放化疗能治疗子宫绒毛膜癌、卵巢癌、肝癌。因此龙葵可作为治疗恶性肿瘤如肺癌的备选中药之一。

澳洲茄碱是一种从龙葵中分离得到的甾体糖苷生物碱。生物碱类药物对肺癌细胞有抑制作用^[1]。研究^[2]发现,经龙葵甾体类生物碱处理过的成瘤小鼠,其瘤体大小及肿瘤相关细胞因子水平都有显著的下降,可以说明龙葵甾体类生物碱成分可以通过调控肿瘤相关因子肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-

2 起到抗肿瘤作用。研究^[3]表明澳洲茄碱对肺腺癌具有抑制作用,但药理机制不明。因此,该研究探索澳洲茄碱对肺腺癌 H1299 细胞发生发展的影响及其作用机制,为澳洲茄碱在肺腺癌患者应用方面提供理论基础和研究方向。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株 人源肺腺癌 H1299 细胞株购自中国科学院细胞库。

1.1.2 主要试剂 中药对照品澳洲茄碱(纯度 $\geq 98\%$,货号:19121-58-5,成都钠钬锂生物科技有限公司);胎牛血清(货号:20230524,上海必宝生物科技有限公司);RPMI-1640、胰酶(货号:6124151、2756239,美国 Gibco 公司);磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)(货号:G4202,武汉赛维尔生物科技有限公司);CCK-8 试剂、Hoechst 33258(货号:BS350A、BL804A,安徽 Biosharp 公司);Matrigel 基质胶(货号:2278002,美国 Corning 公司);PI 荧光染料(货号:PI1246MG010,德国 Biofroxx 公司);Annexin V-FITC/PI 试剂盒(货号:2445381,美国 Thermo Fisher Scientific 公司);E-cadherin、N-cad-

2025-03-30 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82060540);广西研究生教育创新计划项目(编号:JGY2024318)

作者简介:马贝贝,女,硕士研究生;

凌博,男,副教授,硕士生导师,通信作者, E-mail: lingbo268@163.com;

李艳丽,女,讲师,通信作者, E-mail: 421487067@qq.com

herin、Snail 和 Slug 抗体套装(货号: CST-9782T, 美国 Cell Signaling Technology 公司); STAT3、p-STAT3、Caspase-3、Bax 抗体 [货号: ab68153、ab76315、ab13847、ab32503, 艾博抗(上海)贸易有限公司]; Cl-Caspase-3、Bcl-2(货号: AF7022、BF9103, 英国 Affinity Biosciences 公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 肺腺癌 H1299 细胞用含 1% 双抗、10% 胎牛血清和 RPMI-1640 基础培养基的完全培养基进行培养,置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中。待细胞生长到对数期,加入不同浓度(0.125、0.25、0.5、0.75 mmol/L)的澳洲茄碱为实验组,以不加澳洲茄碱(0 mmol/L)为对照组。在培养箱内继续培养,用胰蛋白酶消化,离心后制成细胞悬液,用于后续实验。

1.2.2 CCK-8 细胞增殖实验 将 0、0.125、0.25、0.5、0.75 mmol/L 澳洲茄碱处理过密度为 1×10^3 个/孔的细胞悬液接种在 96 孔板内,每组设置 3 个复孔。在 5% CO₂ 培养箱中培养 24、48 h 后,每孔加入 10 μL CCK-8 溶液,在培养箱培养 1 h,用酶标仪测定在波长 450 nm 处的吸光度值。

1.2.3 划痕实验 将密度为 1×10^6 个/孔的细胞悬液接种在 6 孔板中,培养箱培养。待细胞长至对数期,用 200 μL 的枪头在孔内划两条垂直划痕。加入 0、0.125 和 0.25 mmol/L 澳洲茄碱,在培养箱培养 0、24 和 48 h。每组随机选择 3 个视野进行划痕拍照。迁移率 = (0 h 划痕面积 - 培养后划痕面积) / 0 h 划痕面积 × 100%。

1.2.4 Transwell 迁移实验 将细胞密度调整为 2×10^5 个/孔,每个小室内加入 200 μL 细胞悬液。小室下面分别添加浓度为 0、0.125 和 0.25 mmol/L 澳洲茄碱的完全培养基 800 μL,培养箱培养 24 h。将小室取出,用 PBS 清洗 3 次,1 mL 4% 多聚甲醛固定 15 min。清洗干净后,用 1% 结晶紫染色 15 min 后洗净。用湿棉签将未迁移的细胞抹去,每组细胞随机选择 3 个视野,放在显微镜下拍照。用 ImageJ 软件进行细胞计数。

1.2.5 Transwell 侵袭实验 基质胶置于 4 °C 缓慢溶解至水样,RPMI-1640 稀释基质胶(8:1, V:V)。在上层小室中加入 100 μL 基质胶,培养箱放置 3 h。待凝固后,同迁移步骤进行实验、拍照、计数。

1.2.6 Hoechst33258/PI 双染检测细胞凋亡 经 0、0.125 和 0.25 mmol/L 澳洲茄碱处理过后的贴壁细胞,用胰酶消化。收集细胞悬液,1 000 r/min 离心 3

min 弃上清液,加入 1 mL 的 4% 甲醛溶液固定 4 °C 固定 10 min。1 200 r/min 离心 3 min 弃上清液,加入 1 mL 预冷的 PBS,重悬细胞沉淀,1 200 r/min 离心 3 min 弃上清液,加入 100 μL Hoechst 33258/PI 混合工作液,重悬细胞悬液,避光染色 10 min。加入 1 mL 预冷的 PBS,1 200 r/min 离心 3 min 弃上清液,用 50 μL 预冷的 PBS 重悬细胞,加入 10 μL 抗荧光淬灭剂。取 10 μL 细胞悬液滴至载玻片,每组随机选择 3 个视野,荧光显微镜观察。

1.2.7 流式细胞术检测细胞凋亡 经 0、0.125 和 0.25 mmol/L 澳洲茄碱处理过的 H1299 细胞悬液离心弃上清液,用配置好的 1 × Annexin-Binding buffer 润洗细胞,1 000 r/min 离心 5 min 弃上清液,用 1 × buffer 重悬细胞,37 °C 孵育 20 min。取 100 μL 悬液,加入 5 μL FITC 和 1 μL PI 避光孵育 15 min,再加入 400 μL 1 × buffer 轻轻重悬,上机检测。用 Cy-Tour(B5R2) 软件处理结果,得到早期凋亡区域占比,进行数据分析,每组实验重复 3 次。

1.2.8 Western blot 检测蛋白表达 经 0、0.125 和 0.25 mmol/L 澳洲茄碱处理好的 H1299 细胞,用细胞裂解液和 PMSF 在冰上裂解 30 min,收集上清液。BCA 法测定蛋白浓度,统一蛋白上样量 60 μg。上样进行 SDS-PAGE 电泳(先恒压 80 V、30 min,再恒压 120 V、60 min),电泳结束后在 4 °C 条件下恒流 300 mA,60 min,将蛋白转移至 PVDF 膜上。室温 2 h 用 5% 脱脂奶粉进行封闭后 TBST 洗膜 3 次,一抗 4 °C 孵育过夜。洗膜后二抗室温孵育 2 h,加入化学发光底物进行化学发光成像系统成像。应用 ImageJ 软件测得条带灰度值。

1.3 统计学处理 实验数据采用 SPSS22.0 和 Graphpad Prism 7.0 软件进行统计学分析和作图。计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,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(one way ANOVA),两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 澳洲茄碱对 H1299 细胞增殖能力的影响 分别用浓度为 0、0.125、0.25、0.5 和 0.75 mmol/L 的澳洲茄碱作用于 H1299 细胞。结果如图 1 所示,0.125 mmol/L 的澳洲茄碱可显著抑制肺腺癌 H1299 细胞的增殖能力(24 h: $F = 52.0$, $P < 0.01$; 48 h: $F = 63.9$, $P < 0.01$),其抑制效力随着澳洲茄碱的浓度增加而增加。澳洲茄碱 24、48 h 的半数抑

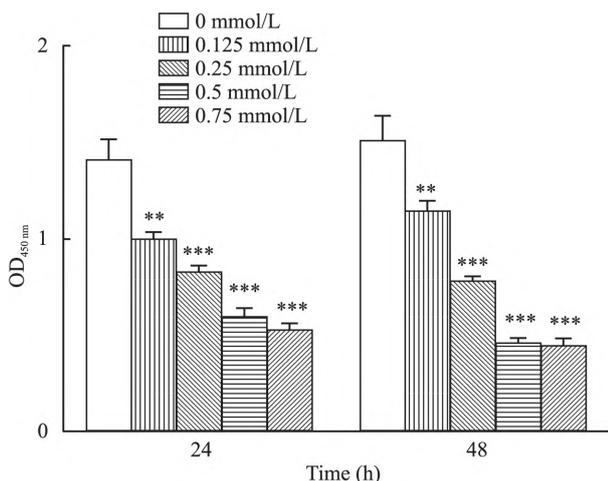


图1 CCK-8 法检测澳洲茄碱对 H1299 细胞增殖能力

Fig. 1 The proliferation ability of solasonine on H1299 cells was detected by CCK-8 method

** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs 0 mmol/L Solasonine group.

制浓度分别为 0.29、0.24 mmol/L, 故选择 0.25 mmol/L 澳洲茄碱作为本实验的最高浓度。

2.2 澳洲茄碱对 H1299 细胞迁移、侵袭能力的影响 划痕实验结果显示: 与对照组比较, 0.125 mmol/L 和 0.25 mmol/L 的澳洲茄碱能显著抑制 H1299 细胞迁移率 ($F = 414.8, P < 0.001$)。Transwell 迁移实验结果显示: 经澳洲茄碱处理后的 H1299 细胞较对照组细胞迁移能力显著下降 ($F = 115.5, P < 0.001$)。Transwell 侵袭实验结果显示: 经澳洲茄碱处理后的 H1299 细胞较对照组细胞侵袭能力显著下降 ($F = 712.1, P < 0.001$)。上述实验可以表明, 澳洲茄碱可以抑制肺腺癌 H1299 细胞的迁移、侵袭。见图 2。

2.3 澳洲茄碱对 H1299 细胞凋亡的影响 Hoechst 33258/PI 双染实验结果如图 3A、3B 所示, 随着澳洲茄碱浓度的升高, 凋亡细胞的细胞占比逐渐增多

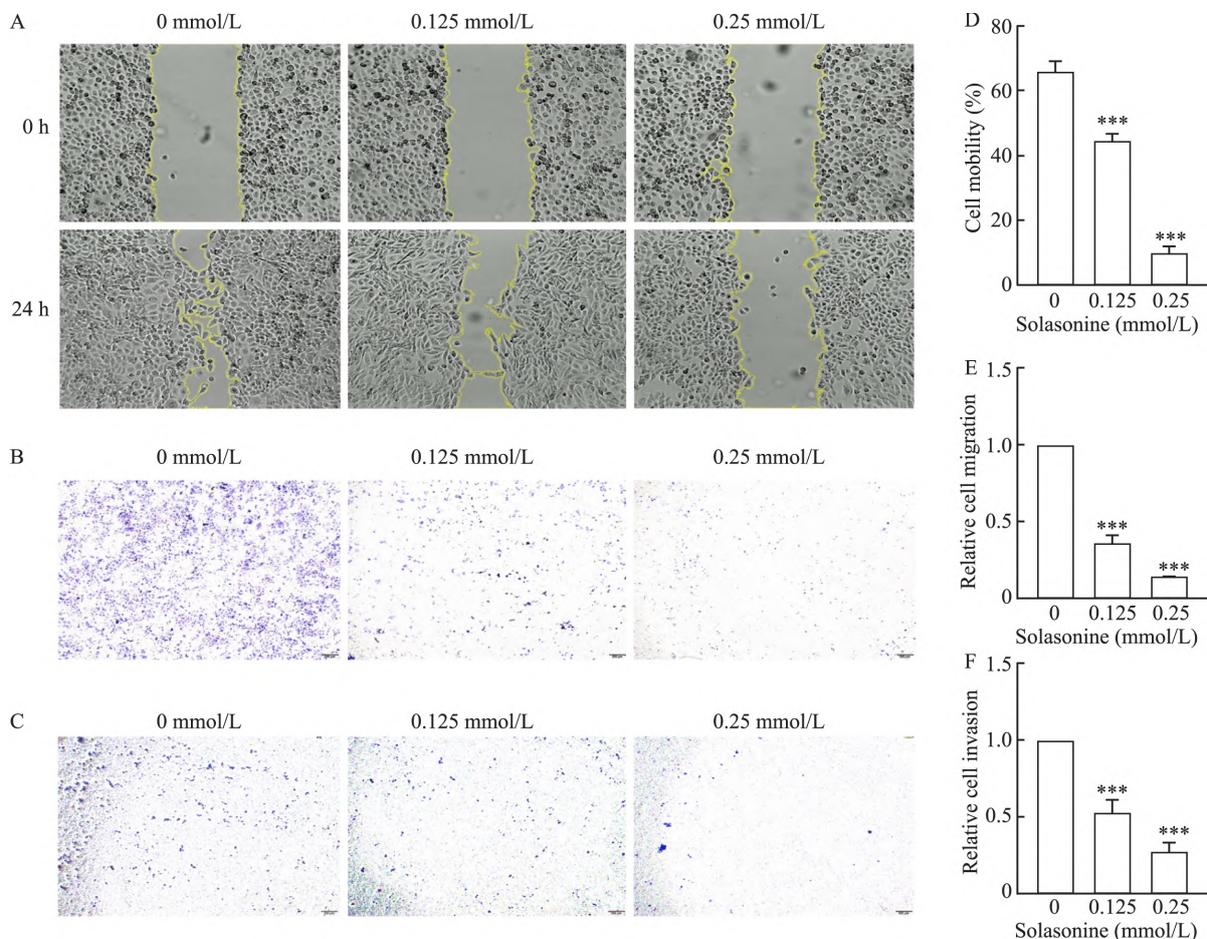


图2 澳洲茄碱对 H1299 细胞迁移侵袭能力的影响

Fig. 2 The effect of solasonine on migration and invasion ability of H1299 cells

A: Cell scratch test $\times 100$; B: Transwell cell migration assay $\times 40$; C: Transwell cell invasion assay $\times 40$; D - F: Statistical histogram of each experiment; *** $P < 0.001$ vs 0 mmol/L Solasonine group.

($F = 129.0$, $P < 0.001$)。图 3C、3D 结果显示,随着药物浓度的升高,早期凋亡细胞占比逐渐升高($F = 213.6$, $P < 0.001$)。可以得出澳洲茄碱能诱导肺腺癌 H1299 细胞凋亡。

2.4 澳洲茄碱对凋亡信号通路相关蛋白及上皮间质转化相关蛋白影响 Western blot 结果如图 4 显示,0.125、0.25 mmol/L 澳洲茄碱可降低 STAT3($F = 19.3$, $P < 0.01$)、p-STAT3($F = 324.3$, $P < 0.001$)、Bcl-2($F = 12.4$, $P < 0.001$)的蛋白表达,增加 Bax($F = 60.9$, $P < 0.001$)、Caspase3($F = 311.3$, $P < 0.001$)、Cl-Caspase3($F = 297.5$, $P < 0.001$)的蛋白表达水平,促进 H1299 细胞凋亡。同时,降低 p-

STAT3 与 STAT3 蛋白比值($F = 156.8$, $P < 0.001$)。

图 5 结果显示,0.125、0.25 mmol/L 澳洲茄碱能降低 Snail($F = 69.1$, $P < 0.001$)、Slug($F = 10.0$, $P < 0.05$)、N-cadherin($F = 49.9$, $P < 0.001$)的蛋白表达水平,增加 E-cadherin($F = 49.4$, $P < 0.001$)的蛋白表达水平,抑制肺腺癌 H1299 细胞迁移和侵袭。

3 讨论

信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)是一种能与 DNA 结合的细胞质转录因子家族,通常对各种细胞外的细胞因子和生长因子信号做出应答,被激活后由细胞

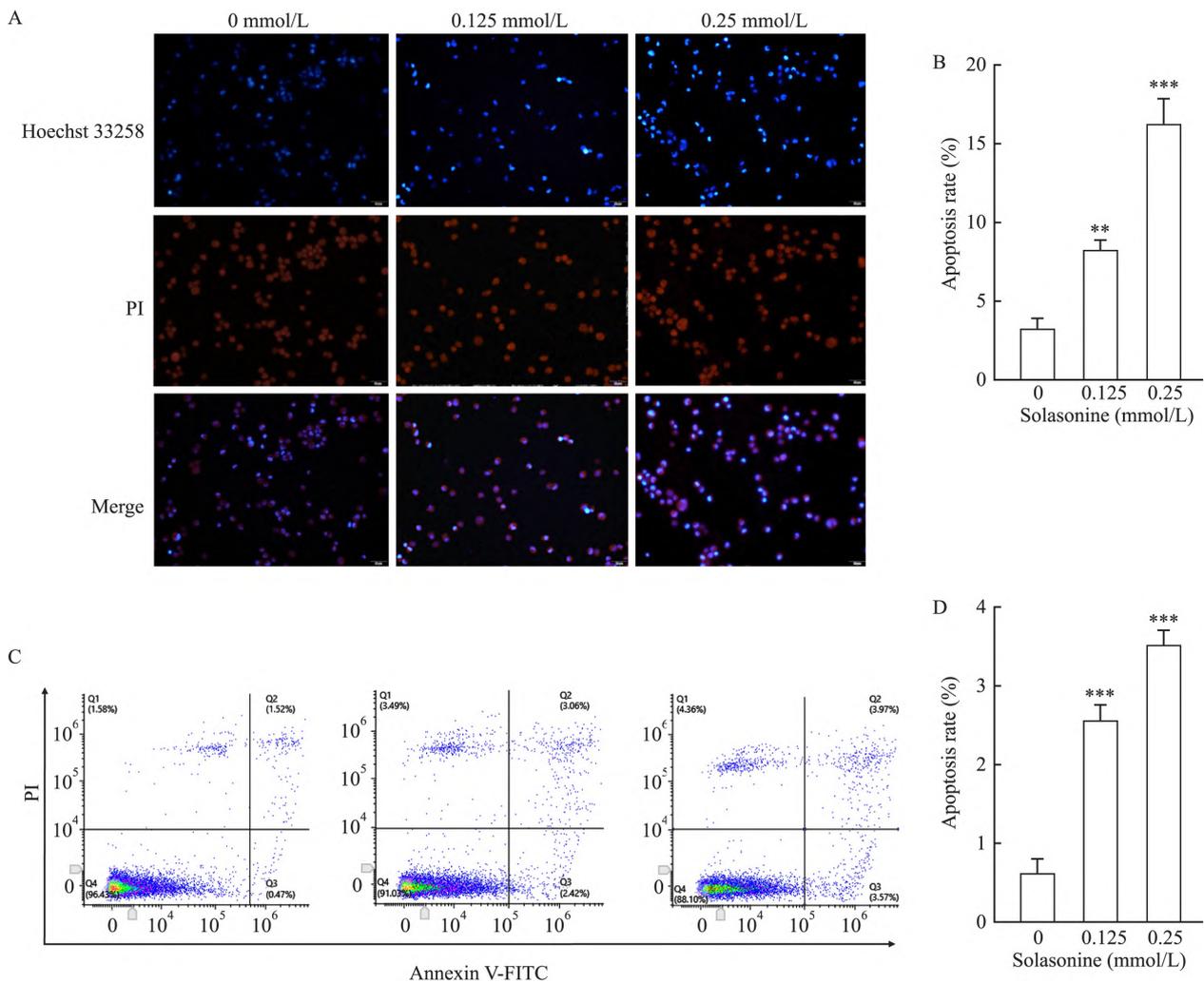


图 3 澳洲茄碱对 H1299 细胞凋亡的影响

Fig. 3 The effect of solasonine on apoptosis of H1299 cells

A: Images of Hoechst 33258/PI fluorescent double staining assay $\times 200$, Blue light: Hoechst33258, Red light: PI, High blue light low red light: apoptotic cells; B: Statistical histogram of Hoechst 33258/PI double staining experiment results; C: Results of Annexin V-FITC flow cytometry apoptosis assay; D: Annexin V-FITC statistical histogram of flow cytometry results; ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs 0 mmol/L Solasonine group.

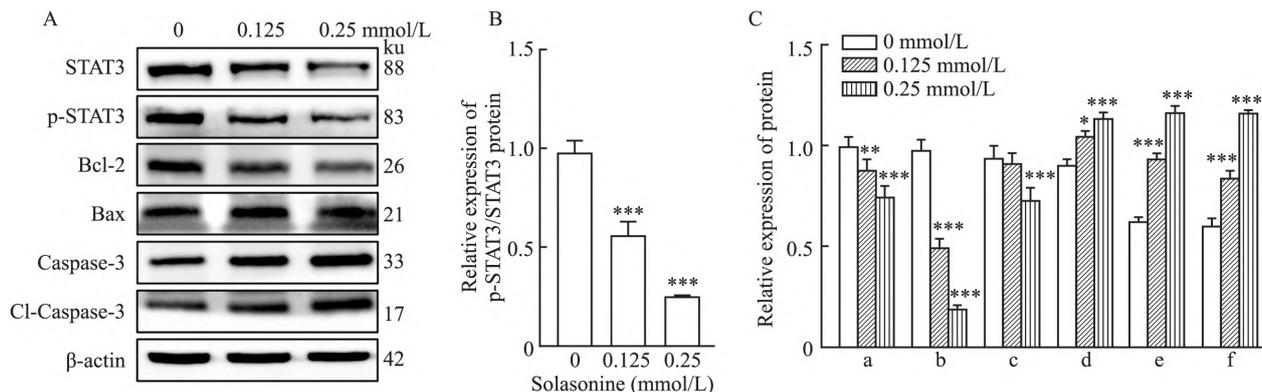


图4 澳洲茄碱对 H1299 细胞凋亡相关蛋白表达的影响

Fig. 4 The effect of solasonine on apoptosis-related protein expression in H1299 cells

A: The expression of apoptosis-related proteins was detected by Western blot; B: Protein expression ratio histogram of p-STAT3/STAT3; C: Statistical histogram of relative protein expression; a: STAT3; b: p-STAT3; c: Bcl-2; d: Bax; e: Caspase-3; f: Cl-Caspase-3; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs 0 mmol/L Solasonine group.

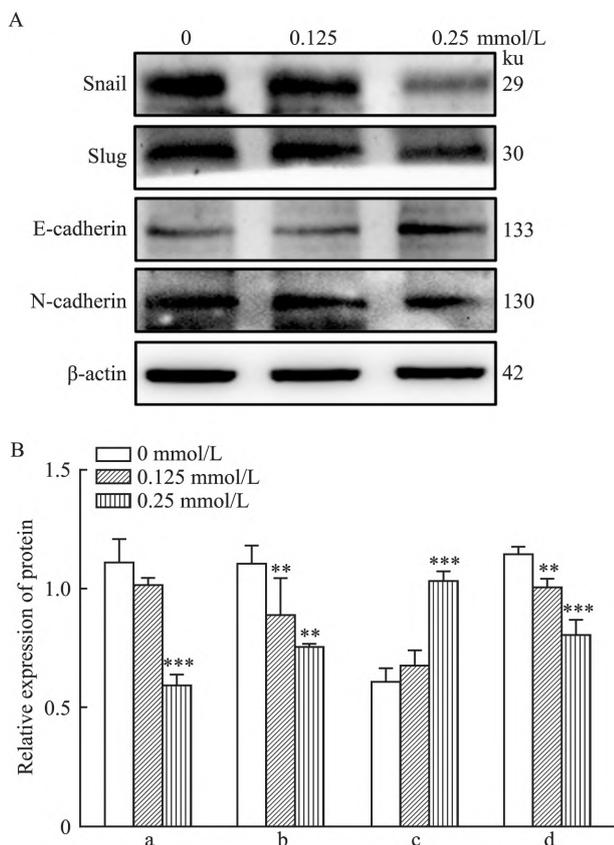


图5 澳洲茄碱对 H1299 细胞 EMT 相关蛋白表达的影响

Fig. 5 The effect of solasonine on the expression of EMT related proteins in H1299 cells

A: Western blot detection of EMT related protein expression results; B: Statistical histogram of relative protein expression; a: Snail; b: Slug; c: E-cadherin; d: N-cadherin; ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs 0 mmol/L Solasonine group.

质转移到细胞核内与其靶基因启动子序列的特定定位点结合,促进其转录,参与包括细胞增殖、凋亡、分裂和分化等重要生理过程^[4]。其中 STAT3 作为众多致癌信号通路的汇聚点,与肿瘤进展的关联性最强。

转录因子 STAT3 通常在各种人类癌症中被激活形成 p-STAT3,控制肿瘤启动、生长、进展和细胞凋亡多个基因的表达^[5-6]。一旦被激活,STAT3 就会经历磷酸化诱导的同二聚化,导致核易位、DNA 结合和基因转录。据研究^[7]报道,STAT3 的激活可以调节参与细胞凋亡的基因表达,如 Bcl-2 家族。STAT3 是一个抗凋亡转录因子,与配体结合刺激后,通过酪氨酸磷酸化级联被激活,被激活的 p-STAT3 随后被转移到细胞核,激活靶基因 Bcl-2 转录,抵抗细胞凋亡^[8]。凋亡机制由上游调控因子和下游效应成分共同组成,Bcl-2/Bax/Caspase-3 信号通路与肺癌细胞的凋亡过程密切相关^[9],在癌细胞中,高表达的 Bcl-2 与 Bax 形成异源二聚体,抑制下游 Caspase-3 的激活,抵抗细胞凋亡的发生^[10]。本研究发现,经澳洲茄碱干预过的 H1299 细胞,随着药物浓度增加,细胞的增殖活性下降,凋亡率升高,可以得出澳洲茄碱可抑制 H1299 细胞增殖,诱导 H1299 细胞凋亡。另外,澳洲茄碱能通过降低转录因子 STAT3 的表达,从而抑制 p-STAT3 对靶基因 Bcl-2 的激活,增加细胞中 Bax、Caspase3、Cl-Caspase3 的蛋白表达水平,诱导 H1299 细胞凋亡。

STAT3 蛋白表达与非小细胞肺癌患者的肿瘤分化、临床阶段和淋巴结转移之间存在显著相关性^[11]。上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transi-

tion, EMT) 是启动肿瘤转移的关键步骤,在癌症进展和转移过程中,EMT 的异常激活,能促进癌细胞迁移和侵袭,增加肿瘤干性,继而加重对化疗和免疫治疗的抵抗^[12]。EMT 是上皮细胞失去上皮样特征并切换到侵入性间充质细胞的过程,表现为上皮基因 E-cadherin 的表达水平降低,以及间充质基因 N-cadherin 的表达量增加^[13]。STAT3 通过调节 EMT 的主要转录因子 Snail、Slug、Twist 和 ZEB1,来影响 E-cadherin 的表达^[14-15]。Snail、Slug 是参与 EMT 的最重要的转录因子。Snail 可诱导 EMT,能导致细胞中 E-cadherin 蛋白水平下降, N-cadherin 蛋白表达水平增加^[16]。Slug 属于 Snail 蛋白家族,具有与 Snail 相似的特性,它可以与另一种被称为 Twist 的蛋白质形成复合物,这种组合能抑制 E-cadherin 蛋白的表达,从而诱导细胞 EMT 化^[17]。癌细胞的侵袭和迁移是判断肿瘤恶性程度的重要指标。本研究结果显示,经澳洲茄碱处理过的 H1299 细胞迁移率和迁移、侵袭能力较对照组下降,可明确得出澳洲茄碱能显著抑制 H1299 细胞的迁移、侵袭能力。另外,澳洲茄碱能抑制 STAT3 蛋白表达,降低 STAT3 蛋白磷酸化,抑制 Snail/Slug 蛋白表达,降低 N-cadherin、升高 E-cadherin,阻止 H1299 细胞的 EMT 化,抑制 H1299 细胞的迁移和侵袭。

综上所述,澳洲茄碱能通过抑制 STAT3 活化,激活 Bcl-2/Bax/Caspase3 凋亡通路,抑制肺腺癌 H1299 细胞持续增殖,促进肺腺癌 H1299 细胞凋亡。同时能通过抑制 STAT3 活化,降低 Snail/Slug 蛋白表达,影响肺腺癌 H299 细胞 EMT 化,抑制肺腺癌 H1299 细胞的迁移和侵袭。

参考文献

- [1] 符丹丹,段丽娜,柏玉举,等. 槐果碱对肺癌 A549 细胞增殖凋亡的作用机制[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(7): 1052-6. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.07.010.
- [1] Fu D D, Duan L N, Bai Y J, et al. Mechanism of sophocarpine on proliferation and apoptosis of lung cancer A549 cells[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2021, 56(7): 1052-6. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.07.010.
- [2] 李明慧,孙世顷,曹亮,等. 龙葵甙体类生物碱对 S180 及 Lewis 肺癌移植瘤小鼠的影响[J]. 中国天然药物, 2008, 6(3): 223-6. doi: 10.3969/j.issn.1674-0440.2006.04.010.
- [2] Li M H, Sun S Q, Cao L, et al. Effects of steroid alkaloids from *Solanum nigrum* on S180 and Lewis lung carcinoma bearing mice[J]. *Chin J Nat Med*, 2008, 6(3): 223-6. doi: 10.3969/j.issn.1674-0440.2006.04.010.
- [3] Zeng Y Y, Luo Y B, Ju X D, et al. Solasonine causes redox im-
- balance and mitochondrial oxidative stress of ferroptosis in lung adenocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 874900. doi: 10.3389/fonc.2022.874900.
- [4] Zhang G, Hou S, Li S, et al. Role of STAT3 in cancer cell epithelial-mesenchymal transition (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2024, 64(5): 48. doi: 10.3892/ijo.2024.5636.
- [5] Wang H, Lafdil F, Kong X, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 in liver diseases: a novel therapeutic target[J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(5): 536-50. doi: 10.7150/ijbs.7.536.
- [6] Tao L, Huang G, Wang R, et al. Cancer-associated fibroblasts treated with cisplatin facilitates chemoresistance of lung adenocarcinoma through IL-11/IL-11R/STAT3 signaling pathway[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 38408. doi: 10.1038/srep38408.
- [7] Grivennikov S I, Karin M. Dangerous liaisons: STAT3 and NF- κ B collaboration and crosstalk in cancer[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(1): 11-9. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.11.005.
- [8] Haga S, Terui K, Zhang H Q, et al. Stat3 protects against Fas-induced liver injury by redox-dependent and-independent mechanisms[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(7): 989-98. doi: 10.1172/jci17970.
- [9] 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): 13-23. doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2024.01.003.
- [9] Zhang Z W, Lin J Y, He L, et al. Effect of matrine on the proliferation, apoptosis and migration of lung cancer cell A549 and its mechanism [J]. *J Youjiang Med Univ Natl*, 2024, 46(1): 13-23. doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2024.01.003.
- [10] Akbari-Birgani S, Khademy M, Mohseni-Dargah M, et al. Caspases interplay with kinases and phosphatases to determine cell fate[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 855: 20-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.04.048.
- [11] Yin Z, Zhang Y, Li Y, et al. Prognostic significance of STAT3 expression and its correlation with chemoresistance of non-small cell lung cancer cells[J]. *Acta Histochem*, 2012, 114(2): 151-8. doi: 10.1016/j.acthis.2011.04.002.
- [12] Huang Y, Hong W, Wei X. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 129. doi: 10.1186/s13045-022-01347-8.
- [13] Aigner K, Dampier B, Descovich L, et al. The transcription factor ZEB1 (δ EF1) promotes tumour cell dedifferentiation by repressing master regulators of epithelial polarity[J]. *Oncogene*, 2007, 26(49): 6979-88. doi: 10.1038/sj.onc.1210508.
- [14] Xiong H, Hong J, Du W, et al. Roles of STAT3 and ZEB1 proteins in E-cadherin down-regulation and human colorectal cancer epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(8): 5819-32. doi: 10.1074/jbc.M111.295964.
- [15] Huang Y H, Chen H K, Hsu Y F, et al. Src-FAK signaling mediates interleukin 6-induced HCT116 colorectal cancer epithelial-mesenchymal transition [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6650.

doi: 10.3390/ijms24076650.

[16] Taki M , Abiko K , Ukita M , et al. Tumor immune microenvironment during epithelial-mesenchymal transition [J]. *Clin Cancer Res* , 2021 27(17) : 4669 – 79. doi: 10.1158/1078 – 0432. CCR – 20 – 4459.

[17] De Santana D A , Braga P R , Camillo-Coutinho C M , et al. E-CADERIN , N-CADERIN , SLUG , SNAIL , and TWIST contribute to epithelial-mesenchymal transition in salivary gland tumors [J]. *J Oral Pathol Med* , 2024 53(3) : 193 – 200. doi: 10.1111/jop.13516.

Solasonine regulate the effect of STAT3 signaling pathway on biological behavior of lung adenocarcinoma cells

Ma Beibei¹ , Cheng Lianyu¹ , Zhang Zhongwei² , Ye Guangbin¹ , Li Yanli¹ , Ling Bo¹

(¹*School of Basic Medical Sciences* , ²*School of Pharmacy* ,
Youjiang Medical University for Nationalities , Baise 533000)

Abstract Objective To investigate the effect of solasonine regulation of the STAT3 signaling pathway on the biological behavior of lung adenocarcinoma cells. **Methods** H1299 cells were treated with 0.125 , 0.25 , 0.5 and 0.75 mmol/L solasonine , respectively. The proliferative activity of H1299 cells was detected by CCK-8. The migration and invasion ability of H1299 cells were detected by scratch , Transwell migration and invasion assay. The apoptosis level of H1299 cells was detected by flow cytometry and Hoechst 33258/PI double staining. The protein expression levels of STAT3 , p-STAT3 , Bcl-2 , Bax , Caspase-3 , Cl-Caspase-3 , Snail , Slug , N-cadherin and E-cadherin in H1299 cells were detected by Western blot assay. **Results** Solasonine at different concentrations significantly reduced the proliferation of H1299 cells ($P < 0.05$) . 0.125 and 0.25 mmol/L solasonine promoted the apoptosis of H1299 cells ($P < 0.05$) and inhibited the migration and invasion of H1299 cells ($P < 0.05$) . Solasonine inhibited the expression of STAT3 , p-STAT3 and Bcl-2 proteins , enhanced the expression of Bax , Caspase-3 and Cl-Caspase-3 proteins. Solasonine inhibited the activation of STAT3 in cells , reduced Snail and Slug protein expression levels , enhanced E-cadherin , reduced N-cadherin ($P < 0.05$) . **Conclusion** Solasonine can inhibit the activation of STAT3 , activate the Bcl-2/Bax/Caspase3 apoptosis pathway , inhibit the continuous proliferation of lung adenocarcinoma H1299 cells , and promote the apoptosis of lung adenocarcinoma H1299 cells. Meanwhile , it can inhibit the activation of STAT3 , reduce the expression of Snail/Slug protein , affect the EMT transformation of lung adenocarcinoma H1299 cells , and inhibit the migration and invasion of lung adenocarcinoma H1299 cells.

Key words solasonine; lung adenocarcinoma; H1299; apoptosis; migration; STAT3

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 82060540) ; Graduate Education Innovation Plan Project of Guangxi (No. JGY2024318)

Corresponding authors Ling Bo , E-mail: lingbo268@163.com; Li Yanli , E-mail: 421487067@qq.com