

吉祥草乙醇提取物Gracillin对肺癌A549细胞侵袭、迁移及耐药的影响及机制研究

张敏鸿^{1*}, 卢洪飞^{2#}

¹赣南医科大学第一附属医院遗传发育与损伤修复研究中心, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院检验科, 江西 赣州

收稿日期: 2026年6月9日; 录用日期: 2026年7月3日; 发布日期: 2026年7月10日

摘要

目的: 探讨吉祥草乙醇提取物活性成分Gracillin对肺癌A549细胞及其顺铂耐药株A549/DDP的侵袭、迁移及耐药性的影响及可能机制。方法: 采用CCK8法测定Gracillin对A549及A549/DDP细胞的半数抑制浓度(IC₅₀); 通过Transwell小室实验检测细胞侵袭和迁移能力; 采用荧光定量PCR检测上皮间质转化(EMT)相关分子(E-cadherin、MMP2)及耐药相关分子(MDR1)的mRNA表达变化; 通过联合用药及逆转耐药实验评估Gracillin与顺铂的协同作用及对耐药性的逆转效果。结果: Gracillin对A549和A549/DDP细胞的IC₅₀分别为1.799 $\mu\text{mol/L}$ 和2.033 $\mu\text{mol/L}$, 呈浓度依赖性抑制细胞增殖。Transwell实验表明, Gracillin显著抑制A549及A549/DDP细胞的侵袭和迁移能力(均 $P < 0.05$)。Q-PCR结果显示, Gracillin可上调E-cadherin表达, 下调MMP2及MDR1表达(均 $P < 0.05$)。联合用药显示Gracillin与顺铂具有协同抑制A549细胞增殖的作用($CI < 1$), 并能部分逆转A549/DDP细胞对顺铂的耐药性。结论: Gracillin在体外可抑制肺癌A549细胞及其顺铂耐药株的侵袭、迁移能力, 增强耐药细胞对顺铂的敏感性, 其机制可能与调控EMT相关分子及耐药相关分子MDR1的表达有关。

关键词

吉祥草, Gracillin, 肺癌, 侵袭, 迁移, 耐药

Effect and Mechanism of Gracillin from *Reineckia carnea* Ethanol Extract on Invasion, Migration and Drug Resistance of Lung Cancer A549 Cells

Minhong Zhang^{1*}, Hongfei Lu^{2#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张敏鸿, 卢洪飞. 吉祥草乙醇提取物 Gracillin 对肺癌 A549 细胞侵袭、迁移及耐药的影响及机制研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 820-829. DOI: 10.12677/acm.2026.1672590

¹Center for Genetic Development and Regenerative Medicine, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Laboratory, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: June 9, 2026; accepted: July 3, 2026; published: July 10, 2026

Abstract

Objective: To investigate the effect and mechanism of Gracillin, an active component from *Reineckia carnea* ethanol extract, on the invasion, migration and drug resistance of lung cancer A549 cells and cisplatin-resistant A549/DDP cells. **Methods:** CCK8 assay was used to determine the half-maximal inhibitory concentration (IC₅₀) of Gracillin on A549 and A549/DDP cells. Transwell assay was performed to evaluate cell invasion and migration abilities. The mRNA expression levels of epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related molecules (E-cadherin, MMP2) and drug resistance-related molecule (MDR1) were detected by quantitative real-time PCR. Combination index (CI) was calculated to assess the synergistic effect of Gracillin and cisplatin. **Results:** The IC₅₀ values of Gracillin on A549 and A549/DDP cells were 1.799 $\mu\text{mol/L}$ and 2.033 $\mu\text{mol/L}$, respectively, showing a concentration-dependent inhibitory effect on cell proliferation. Transwell assay showed that Gracillin significantly inhibited the invasion and migration abilities of both A549 and A549/DDP cells (all $P < 0.05$). Q-PCR results revealed that Gracillin upregulated E-cadherin expression while downregulating MMP2 and MDR1 expression (all $P < 0.05$). The combination of Gracillin and cisplatin exhibited synergistic effect on A549 cells ($CI < 1$), and Gracillin partially reversed the cisplatin resistance of A549/DDP cells. **Conclusion:** In vitro Gracillin can inhibit the invasion and migration abilities of lung cancer A549 cells and cisplatin-resistant A549/DDP cells, and enhance the sensitivity of resistant cells to cisplatin. The mechanism may involve the regulation of EMT-related molecules and the drug resistance-related molecule MDR1.

Keywords

Reineckia carnea, Gracillin, Lung Cancer, Invasion, Migration, Drug Resistance

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 资料与方法

1.1. 实验细胞与药物

人肺癌 A549 细胞为本实验室保存; 顺铂耐药株 A549/DDP 由本实验室通过浓度梯度诱导法构建。Gracillin (辰光生物)。主要试剂: 顺铂(cisplatin) (MCE)、RPMI-1640 培养基(北京全式金), 胎牛血清(北京全式金), CCK8 试剂盒(GlpBio), Matrigel 基质胶(康宁), Trizol 试剂(赛默飞), SYBR Green 荧光定量 PCR 试剂盒(北京全式金)。

1.2. 细胞培养

A549 细胞使用含有 10%胎牛血清、1% 100 U/mL 青霉素、0.1 mg/mL 链霉素的 RPMI-1640 培养基, 在 5% CO₂、37℃ 的饱和湿度恒温培养箱中进行培养, 当细胞密度达到 80%~85%时进行传代培养。

1.3. 耐药株的构建

A549 细胞置于 1 $\mu\text{g/mL}$ 顺铂的完全培养基中, 每隔 12 h 观察一次细胞生存状态, 当细胞死亡比例达到 50% 时, 更换不含顺铂的完全培养基培养, 待细胞状态恢复正常且稳定传代后, 再置于 1 $\mu\text{g/mL}$ 顺铂完全培养基中稳定增殖传代, 逐步提高顺铂浓度, 最终获得可在 10 $\mu\text{g/mL}$ 顺铂浓度的完全培养基中稳定增殖的 A549 顺铂耐药株(A549/DDP)。后续 A549/DDP 在 1 $\mu\text{g/mL}$ 顺铂的完全培养基中维持培养。

1.4. CCK8 法检测细胞增殖抑制率

将对数生长期的 A549 细胞及 A549/DDP 细胞分别接种于 96 孔板, 密度为 5×10^3 个/孔, 过夜培养后分别加入 0、0.25、0.5、1、2、4 $\mu\text{mol/L}$ 工作浓度的 Gracillin, 设 5 个复孔, 并设空白对照组。于 24 h 后加入 CCK8 溶液, 37 $^{\circ}\text{C}$ 继续孵育 2 h, 置酶标仪上测定波长 450 nm (参考波长 630 nm) 的吸光度 A 值。计算细胞生长抑制率, 细胞生长抑制率(%) = $[1 - \text{实验组(A450~A630)}/\text{对照组(A450~A630)}] \times 100\%$ 。以 Gracillin 浓度为横坐标, 抑制率为纵坐标作图, 得直线回归方程, 求得 IC₅₀ 值。

1.5. Transwell 实验检测细胞迁移能力

取对数生长期的 A549 及 A549/DDP 细胞, 常规消化、离心, 重悬细胞时使用不含 FBS 的 1640 培养基, 将细胞稀释成 2×10^6 个/mL。将细胞接种于 Transwell 小室(8 μm 孔径)中, 每孔 200 μL , 分别设 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 、2.0 $\mu\text{mol/L}$ Gracillin 药物浓度孔和一个空白对照孔。空白对照孔的下室加入含 10% FBS 的 1640 培养基, 每孔 600 μL 。作用 24 h 后, 取出 Transwell 小室, 吸除小室内培养液, PBS 洗 2 遍后加入 4% 多聚甲醛 750 μL 固定 20 min, PBS 洗 2 遍, 0.1% 结晶紫染色 20 min, PBS 洗 2 遍后用湿润棉签擦去上室中未迁移的细胞, 在光学显微镜下(200 $\times$)观察并拍照。使用 Image J 软件计数迁移细胞数。实验重复 3 次。

1.6. Transwell 实验检测细胞侵袭能力

侵袭能力检测方法与迁移能力检测方法相似, Transwell 小室的基底膜上需预先包被 Matrigel 基质胶(基质胶:无血清培养基 = 1:8), 小室在使用前先经水化: 分别向上、下室加入无血清 1640 培养基 500 μL , 在 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中水化 2 h。细胞处理 24 h 后, 取出小室, 先用湿润棉签将上室中未穿过基底膜的细胞擦去, 再固定、染色。在光学显微镜下(200 $\times$)观察并拍照, 使用 Image J 软件计数侵袭细胞数。实验重复 3 次。

1.7. 联合用药实验

取对数生长期的 A549 细胞, 常规消化、离心, 接种 6×10^3 个细胞至 96 孔板, 分为顺铂组(2 $\mu\text{g/mL}$)、Gracillin 组(1 $\mu\text{mol/L}$)、两药联合组、空白组, 设置 5 个复孔, 药物作用 24 h 后加入 CCK8 溶液, 测量 OD_{450 nm} 处的吸光值, 计算两药相互作用指数 $CI = AB/(A \times B)$, 其中 AB 为两药合用的抑制率, A 和 B 为各药单用的抑制率, $CI < 1$ 表示两药有协同作用。

1.8. 逆转耐药实验

取对数生长期的 A549/DDP 细胞, 接种 6×10^3 个细胞至 96 孔板, 分为 Gracillin 0 $\mu\text{mol/L}$ 组及 1 $\mu\text{mol/L}$ 组, 分别检测两组中顺铂对 A549/DDP 的 IC₅₀ 值。

1.9. 荧光定量 PCR 检测基因表达

按实验分组, 药物处理 24 h 后, Trizol 法收集细胞提取总 RNA, 电泳鉴定 RNA 完整性, OD_{260/280} 检测纯度及浓度。逆转录合成 cDNA 后进行荧光定量 PCR, 采用相对定量法($2^{-\Delta\Delta Ct}$)检测 E-cadherin、

MMP2、MDR1 mRNA 的表达水平, 序列见表 1。

Table 1. Primer sequences for quantitative real-time PCR

表 1. 荧光定量 PCR 引物序列

基因	正向引物(5'→3')	反向引物(5'→3')
E-cadherin	CGAGAGCTACACGTTACGG	GGGTGTCGAGGGAAAAATAGG
MMP2	GATACCCCTTTGACGGTAAGA	CCTTCTCCCAAGGTCCATAGC
MDR1	GCTGGCACAGAAAGGCATCT	CAGAGTTCACTGGCGCTTTG
GAPDH	GAAGGTCGGAGTCAACGGAT	CTGGAGATGGTGATGGGATT

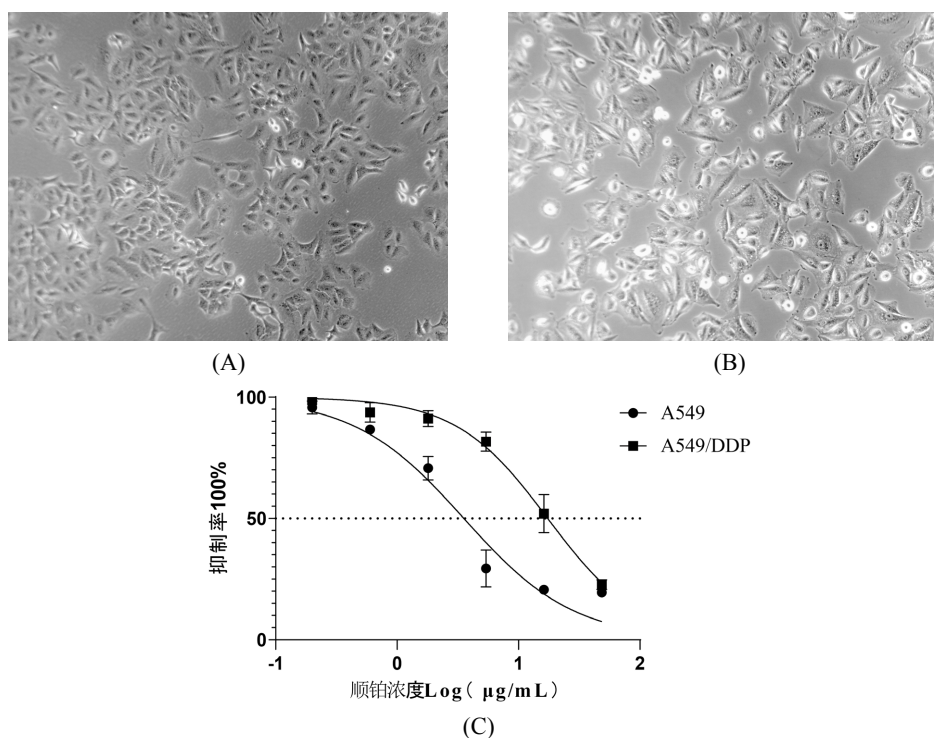
1.10. 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验或多组间单因素方差分析(ANOVA), 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2. 结果

2.1. A549/DDP 耐药株成功构建

顺铂孵育 24 h 后, A549 细胞形态多呈菱形, 细胞膜完整且细胞核清晰; A549/DDP 细胞形态略有增大。顺铂对 A549 细胞的 IC₅₀ 为 3.54 $\mu\text{g/mL}$, 对 A549/DDP 细胞的 IC₅₀ 为 19.85 $\mu\text{g/mL}$, 具有显著性差异($P < 0.05$), 耐药指数为 5.61 (图 1)。



(A) A549 细胞形态(100 $\times$); (B) A549/DDP 细胞形态(100 $\times$); (C) 顺铂对 A549、A549/DDP 细胞 24 h 细胞毒性曲线

Figure 1. Anti-proliferative effect of cisplatin on A549 and A549/DDP cells

图 1. 顺铂对 A549、A549/DDP 的抗增殖作用

2.2. Gracillin 对 A549 及 A549/DDP 细胞增殖的抑制作用

CCK8 检测结果显示, Gracillin 对 A549 和 A549/DDP 细胞的 IC₅₀ 分别为 1.799 μmol/L 和 2.033 μmol/L, 95%置信区间分别为 1.601~2.021 μmol/L 和 1.785~2.317 μmol/L。Gracillin 对两种细胞的抗增殖作用均呈浓度依赖性, 且两者之间无显著性差异($P > 0.05$) (图 2)。

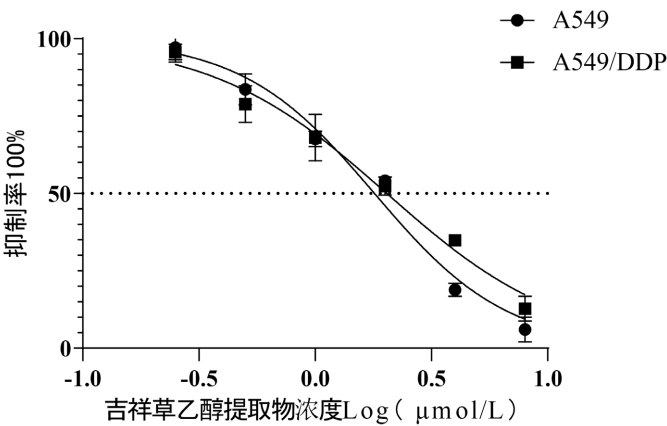
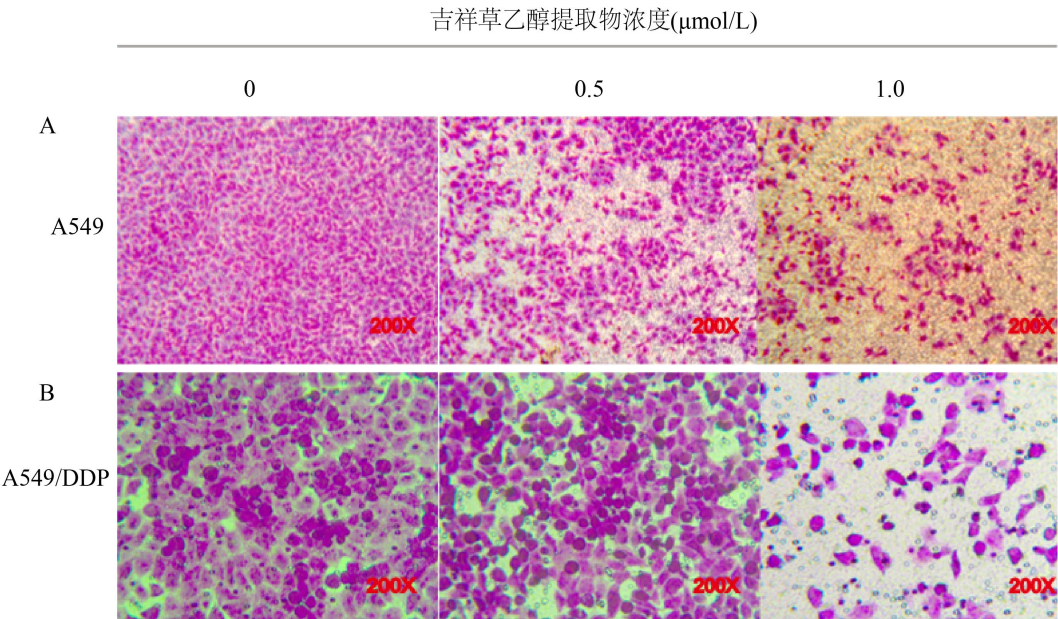


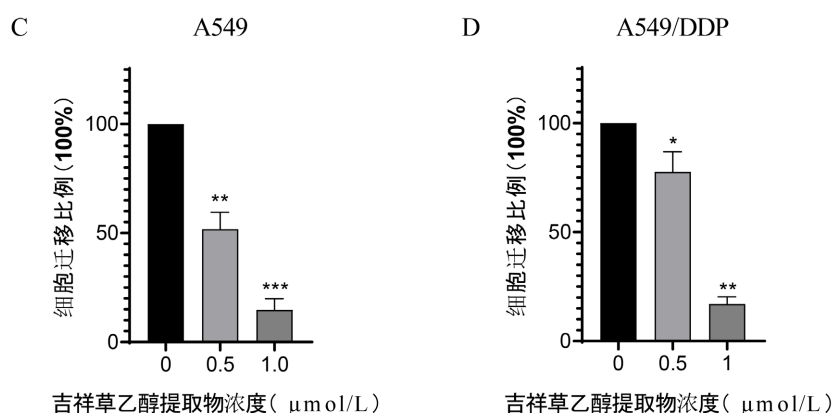
Figure 2. Anti-proliferative effect of Gracillin on A549 and A549/DDP cells at 24 hours

图 2. Gracillin 对 A549、A549/DDP 细胞 24h 的抗增殖作用

2.3. Gracillin 对 A549 及 A549/DDP 细胞迁移能力的抑制作用

Transwell 迁移实验结果显示, 经不同浓度 Gracillin 分别处理 A549、A549/DDP 细胞 24 h 后, 与空白组相比, 药物干预组中穿过基底细胞膜的细胞比例显著减少, 呈剂量依赖性, 差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$), 表明 Gracillin 可抑制 A549 细胞迁移, 对顺铂耐药 A549/DDP 细胞迁移同样具有抑制作用(图 3)。





(A) A549 细胞镜下所见(结晶紫染色, 200×); (B) A549/DDP 细胞镜下所见(结晶紫染色, 200×); (C) A549 细胞穿过基底膜的细胞比例比较($P < 0.01$, $*P < 0.001$); (D) A549/DDP 细胞穿过基底膜的细胞比例比较($*P < 0.05$, $**P < 0.01$)

Figure 3. Effect of Gracillin on the migration ability of A549 and A549/DDP cells

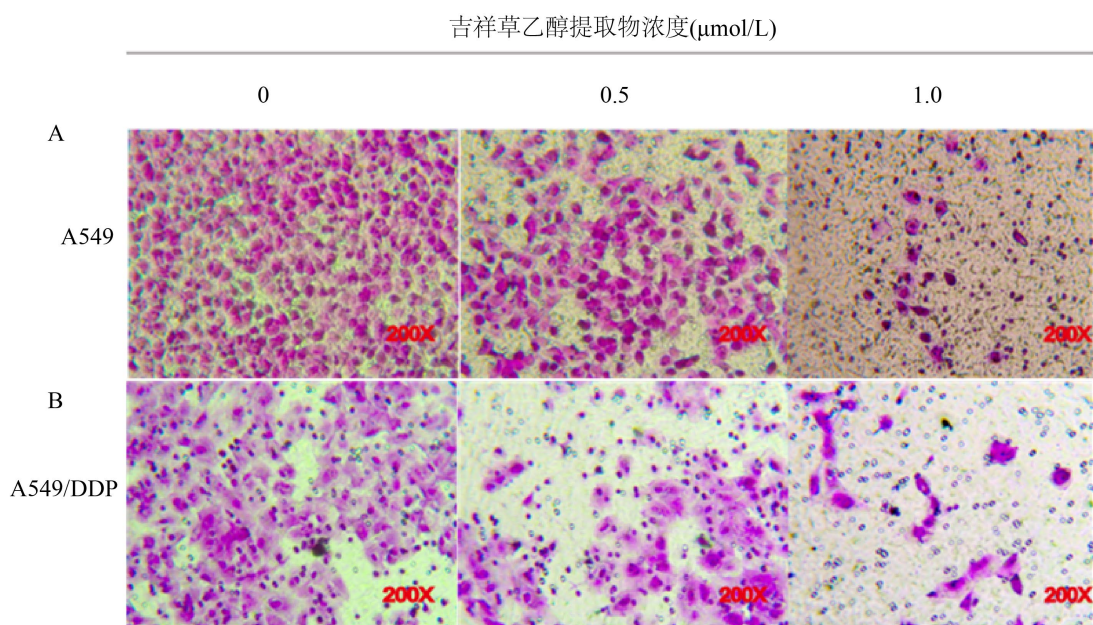
图 3. Gracillin 对 A549、A549/DDP 细胞迁移能力的影响

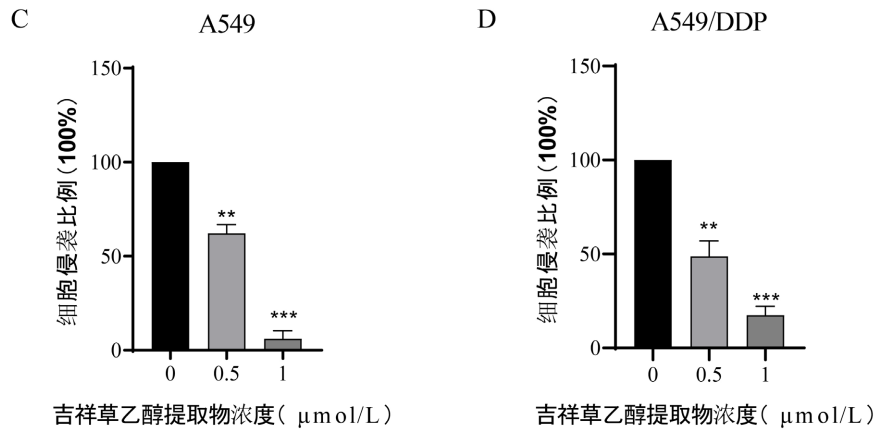
2.4. Gracillin 对 A549 及 A549/DDP 细胞侵袭能力的抑制作用

Transwell 侵袭实验结果显示, 经不同浓度 Gracillin 分别处理 A549、A549/DDP 细胞 24 h 后, 与空白组相比, 药物干预组中侵袭的细胞比例显著减少, 呈剂量依赖性, 差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.001$), 表明 Gracillin 可抑制 A549 细胞侵袭, 对顺铂耐药 A549/DDP 细胞侵袭同样具有抑制作用(图 4)。

2.5. Gracillin 联合顺铂对 A549 细胞的协同作用

CCK8 实验结果显示, Gracillin 浓度 1.0 $\mu\text{mol/L}$ 联合顺铂 1.5 $\mu\text{g/mL}$ 处理 A549 细胞时, 两药相互作用指数 $CI = 0.319$; 1.5 $\mu\text{mol/L}$ Gracillin 联合 1.5 $\mu\text{g/mL}$ 顺铂时 $CI = 0.743$, 均提示两药具有协同作用。Gracillin 可增强顺铂对 A549 细胞的抗增殖作用(表 2)。





(A) A549 细胞镜下所见(结晶紫染色, 200×); (B) A549/DDP 细胞镜下所见(结晶紫染色, 200×); (C) A549 细胞穿过基底膜的细胞比例比较($P < 0.01$, $*P < 0.001$); (D) A549/DDP 细胞穿过基底膜的细胞比例比较($P < 0.01$, $*P < 0.001$)

Figure 4. Effect of Gracillin on the invasion ability of A549 and A549/DDP cells
图 4. Gracillin 对 A549、A549/DDP 细胞侵袭能力的影响

Table 2. Effect of Gracillin combined with cisplatin on the proliferation of A549 cells
表 2. Gracillin 联合顺铂对 A549 细胞增殖的作用

顺铂浓度(μg/mL)	Gracillin 浓度(μmol/L)	抑制率(%, $x \pm s$)	CI 值
0	0	0	-
0	1.0	40.02 ± 3.21	-
0	1.5	77.76 ± 2.85	-
1.5	0	58.30 ± 2.94	-
1.5	1.0	90.01 ± 1.76	0.319
1.5	1.5	91.44 ± 1.52	0.743

2.6. Gracillin 部分逆转 A549/DDP 细胞对顺铂的耐药性

CCK8 结果显示, 在 Gracillin 浓度为 0.5 μmol/L 时, 顺铂对 A549/DDP 细胞的 IC₅₀ 为 8.561 μg/mL, 95%置信区间为 7.365~9.983 μg/mL, 较未加 Gracillin 时的 19.85 μg/mL 显著降低, 表明 Gracillin 可增强 A549/DDP 对顺铂的敏感性, 部分逆转其对顺铂的耐药性(图 5)。

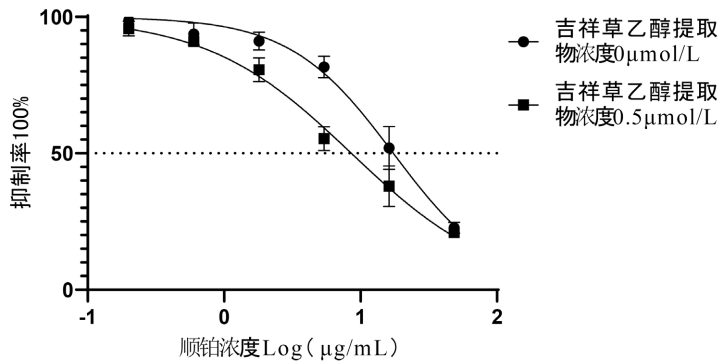
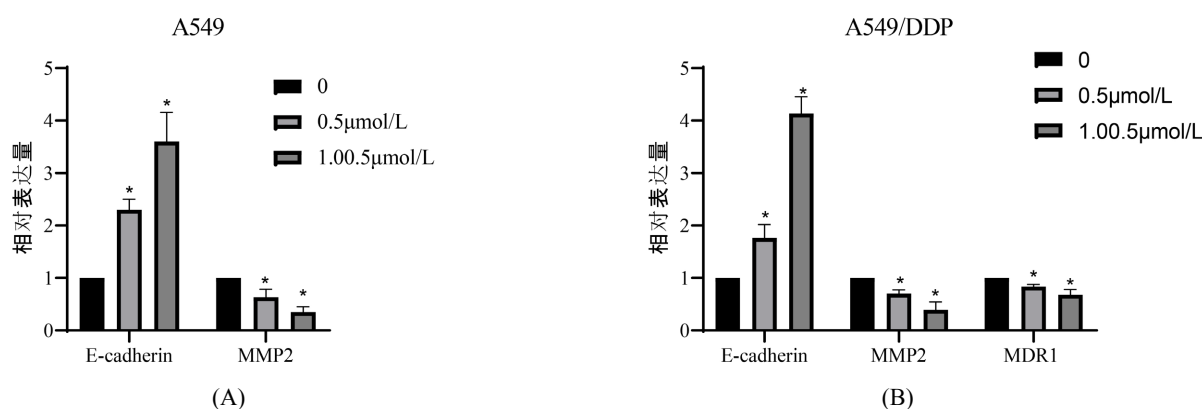


Figure 5. Reversal effect of Gracillin on drug resistance in A549/DDP cells
图 5. Gracillin 对 A549/DDP 细胞逆转耐药的作用

2.7. Gracillin 调控 EMT 及耐药相关基因表达

荧光定量 PCR 结果显示,经不同浓度 Gracillin 处理 A549 细胞 24 h 后, E-cadherin mRNA 表达升高, MMP2 mRNA 表达降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 经不同浓度 Gracillin 处理 A549/DDP 细胞 24 h 后, E-cadherin mRNA 表达升高, MMP2 及 MDR1 mRNA 表达降低, 差异具有统计学意义($P < 0.05$) (图 6)。



(A) A549 细胞基因表达变化; (B) A549/DDP 细胞基因表达变化(* $P < 0.05$)

Figure 6. Expression of migration/invasion-related and drug resistance-related molecules detected by Q-PCR

图 6. Q-PCR 检测细胞转移、耐药相关分子的表达

3. 讨论

肺癌是一种源于支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤,是世界范围内发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一,严重威胁人类生命健康。据 GLOBOCAN 2022 年数据显示,肺癌在全球新发癌症病例中位居第二,死亡病例位居首位[1]。导致肺癌患者死亡的最主要原因是恶性肿瘤的侵袭和转移,研究证实肿瘤的侵袭与耐药是肺癌患者治疗失败的首要原因[2]。尽管近年来靶向治疗和免疫治疗取得了显著进展,但化疗仍然是肺癌治疗的基石,而肿瘤细胞对化疗药物产生的获得性耐药仍然是导致治疗失败的主要原因[3]。因此,寻找能够抑制肺癌细胞侵袭、迁移并逆转耐药的药物具有重要的临床意义。

天然产物是抗肿瘤新药研发的重要途径之一。据统计,超过 60% 的临床抗肿瘤药物直接或间接来源于天然产物[4]。吉祥草(*Reineckia carnea*)为百合科吉祥草属植物,是我国苗族地区常见中草药,民间广泛用于治疗咳嗽、气喘、风湿性关节炎等症[5]。课题组前期研究发现吉祥草提取物对结肠癌、肺癌、肾癌具有抗肿瘤活性,其中正丁醇部位为主要活性部位[6]。本研究探讨其活性成分 Gracillin 对肺癌细胞侵袭、迁移及耐药的影响,结果显示 Gracillin 可显著抑制 A549 及 A549/DDP 细胞的增殖、侵袭和迁移能力,并部分逆转 A549/DDP 对顺铂的耐药性。

3.1. 上皮间质转化与 Gracillin 的抗迁移作用

上皮间质转化(EMT)是肿瘤细胞获得侵袭和转移能力的关键过程。研究证实 EMT 通过多种信号通路的介导,在肺癌的发生、发展和转移中起重要作用,同时与肺癌细胞的耐药性密切相关[2]。EMT 主要表现为上皮细胞标志物 E-cadherin 表达下调、间质细胞标志物如 N-cadherin、Vimentin 和 MMP2 等表达上调[7]。EMT 过程受多种信号通路的精密调控,包括 TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin、Notch 和 PI3K/AKT 等通路[8]。

本研究发现 Gracillin 处理后 E-cadherin mRNA 表达升高、MMP2 mRNA 表达降低, 提示 Gracillin 可能通过抑制 EMT 进程发挥抗侵袭和抗迁移作用。这一发现与近年来多项关于天然产物通过调控 EMT 抑制肿瘤转移的研究结果一致。研究报道多种天然产物可通过调控 EMT 相关信号通路发挥抗肺癌作用, 包括诱导细胞凋亡、细胞周期阻滞、抑制迁移侵袭及靶向炎症等机制[9]。

3.2. 多药耐药机制与 Gracillin 的逆转耐药作用

多药耐药是肺癌化疗失败的主要原因之一。据统计, 约 60%~80% 的癌症患者在化疗后会产生获得性耐药, 其机制涉及膜转运蛋白介导的药物外排、DNA 修复增强、凋亡调控异常、代谢重编程以及肿瘤微环境重塑等多个方面[3]。其中, ABC 转运蛋白家族介导的药物外排是最主要的多药耐药机制。P-gp (由 MDR1/ABCB1 基因编码) 是一种高表达于耐药细胞膜上的跨膜转运蛋白, 其过表达是 MDR 最主要的机制之一[10]。研究表明, 在非小细胞肺癌中, MET 基因 alterations 参与了肿瘤的增殖、侵袭和转移, 而靶向药物的耐药也不可避免[11]。

本研究发现 Gracillin 可显著下调 A549/DDP 细胞中 MDR1 mRNA 的表达, 这可能是其部分逆转顺铂耐药的分子机制之一。天然产物在克服肿瘤耐药方面展现出独特优势。天然产物可通过调控 PI3K/AKT 和 MAPK 等信号通路、抑制 EMT、靶向炎症等机制发挥抗肺癌作用[9]。

3.3. Gracillin 与化疗药物的协同作用

本研究发现 Gracillin 与顺铂联合应用具有协同抑制 A549 细胞增殖的作用, CI 值分别为 0.319 和 0.743, 均小于 1, 提示 Gracillin 可作为化疗增敏剂使用。联合用药策略不仅可以提高疗效, 还可以降低化疗药物的剂量, 从而减少化疗相关毒副作用。联合用药是克服获得性耐药的重要策略, 通过靶向 DNA 修复通路、药物外排泵及肿瘤微环境等多重机制, 可提高化疗敏感性[3]。

3.4. Gracillin 可能调控的信号通路

PI3K/AKT 信号通路在肿瘤发生发展及耐药中发挥重要作用。研究表明, PI3K/AKT 信号通路的异常激活与肿瘤多药耐药性有密切关系, 抑制该通路的异常激活可以降低 P-gp 的表达从而逆转耐药。Park 等 (2024) 研究表明, 天然产物可通过下调 PI3K/AKT 信号通路抑制 A549 细胞的迁移和侵袭[12]。

Notch 信号通路是另一个与肿瘤耐药密切相关的信号通路。细胞谱系可塑性(lineage plasticity)是近年来被发现的重要耐药机制, 指肿瘤细胞在治疗压力下改变细胞谱系以逃避治疗的能力。Zhao 等指出谱系可塑性已成为肺癌治疗耐药的关键机制之一, 尤其是在 EGFR 靶向治疗耐药的背景下[13]。这一发现提示, Gracillin 的逆转耐药作用可能涉及更复杂的细胞可塑性调控机制。

3.5. 研究局限性

本研究为体外细胞实验, 结论需动物实验进一步验证。

3.6. 结论

综上所述, 吉祥草乙醇提取物活性成分 Gracillin 具有抗肺癌潜力, 可抑制肺癌敏感细胞 A549 和耐药细胞 A549/DDP 的增殖、迁移和侵袭能力, 增强耐药细胞对顺铂的敏感性, 其机制可能与抑制 EMT 进程、下调 MDR1/P-gp 表达有关。本研究为吉祥草在肺癌治疗中的应用提供了新的实验依据, 也为开发基于吉祥草的新型化疗增敏剂奠定了理论基础。

基金项目

江西省卫健委科技计划项目(项目编号: 202310052)。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] 孙恒星, 熊梦婷, 谢栓栓, 温静. 上皮间充质转化: 肺癌侵袭转移及耐药性的生物学基础与临床展望[J]. 中国肺癌杂志, 2025, 28(2): 155-164.
- [3] Wang, M.L., Zhai, X.Q., Li, J.Y., Chen, J.L., Gai, X.Y., Liu, X.X., *et al.* (2026) Acquired Resistance of Cancer Therapies: Mechanisms and Perspectives. *Chinese Medical Journal*, **139**, 1272-1302. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000004048>
- [4] Newman, D.J. and Cragg, G.M. (2020) Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, **83**, 770-803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
- [5] 徐宏, 杜江. 苗药观音草在民间的使用及开发应用情况[J]. 中国民族医药杂志, 2006(5): 43-44.
- [6] 刘海, 杨建琼, 马华谋, 徐小军. 吉祥草及其果实不同提取部位的体外抗肿瘤活性筛选[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(4): 337-340.
- [7] Pastushenko, I. and Blanpain, C. (2019) EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis. *Trends in Cell Biology*, **29**, 212-226. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.12.001>
- [8] Dongre, A. and Weinberg, R.A. (2018) New Insights into the Mechanisms of Epithelial-Mesenchymal Transition and Implications for Cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **20**, 69-84. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0080-4>
- [9] Virchea, L., Frum, A., Georgescu, C., Pecsénye, B., Máthé, E., Mironescu, M., *et al.* (2025) An Overview of the Bioactivity of Spontaneous Medicinal Plants Suitable for the Improvement of Lung Cancer Therapies. *Pharmaceutics*, **17**, Article 336. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17030336>
- [10] Zhao, L., Bin, S., He, H.L., *et al.* (2018) Sodium Butyrate Increases P-gp Expression in Lung Cancer by Upregulation of STAT3 and mRNA Stabilization of ABCB1. *Anticancer Drugs*, **29**, 227-233.
- [11] Li, S.Z., *et al.* (2023) Drug Resistance Mechanism and Therapeutic Strategy of Targeted Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer with MET Alterations. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **26**, 684-691. (In Chinese)
- [12] Park, Y.M. and Bae, J.S. (2024) Inhibitory Effects of Codonopsis Lanceolata Root Extract on Cell Proliferation and Invasion in Human A549 Lung Cancer Cells. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*, **38**, 154-160. <https://doi.org/10.15188/kjopp.2024.10.38.5.154>
- [13] Zhao, J., Xu, W., Zhou, F., Zhang, X., Zhou, M., Miao, D., *et al.* (2025) Navigating the Landscape of EGFR TKI Resistance in EGFR-Mutant NSCLC—Mechanisms and Evolving Treatment Approaches. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **23**, 63-83. <https://doi.org/10.1038/s41571-025-01085-z>