DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20240927.004
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20241009.1131.004

木犀草素通过AKT/GSK3β/β-catenin通路对人肝癌细胞Hep3B增殖侵袭转移的影响及机制

骆泽潭[1,2],赵 睿[1],张银亮[2],顾 林[1],赵 娜[2],李大鹏[1],奥 迪[2],郑海伦[1]✉
(1.蚌埠医科大学第一附属医院消化科,安徽 蚌埠 233004;2.蚌埠医科大学,安徽生化药物研究工程中心,安徽 蚌埠 233030)

[摘要] **目的**:探究木犀草素(luteolin)对人肝癌细胞株hep3B增殖、侵袭、转移及上皮间质转化的影响及机制。**方法**:将肝癌细胞株hep3B分为对照组、木犀草素处理组(低中高浓度及高浓度+AKT激动剂),利用CCK8实验测定细胞增殖活力,划痕及transwell测定迁移和增殖能力,免疫荧光检测EMT相关蛋白,Westernblot实验测定AKT/GSK3β/β-catenin信号通路及EMT相关蛋白,裸鼠成瘤实验观察裸鼠成瘤情况及肿瘤重量大小,免疫组化检测Ki67及EMT相关蛋白。**结果**:与对照组比较,肝癌细胞株hep3B的活性受木犀草素时间及浓度抑制,浓度越高,木犀草素对肝癌细胞的侵袭和转移抑制作用越明显,木犀草素pAKT、pGSK3β、β-catenin蛋白水平受抑制,N-cadherin、Vimentin、MMP-2表达受抑制,Ki67表达受抑制,但E-cadherin表达水平升高,AKT激动剂SC79能够拮抗高浓度木犀草素对肿瘤细胞的效应。**结论**:木犀草素可能通过AKT/GSK3β/β-catenin信号通路抑制肝癌细胞hep3B的增殖、侵袭、转移及上皮间质转化。

[关键词] 木犀草素;AKT/GSK3β/β-catenin;肝癌;增殖;迁移;转移;EMT
[中图分类号] R285 [文献标志码] A [文章编号] 2097-5953(2025)13-0979-07

Effect and mechanism of luteolin on the proliferation, invasion and metastasis of human hepatoma cell Hep3B through the AKT/GSK3β/β-catenin pathway

LUO Zetan[1,2], ZHAO Rui[1], ZHANG Yinliang[2], GU Lin[1], ZHAO Na[2], LI Dapeng[1], AO Di[2], ZHENG Hailun[1]✉
(1. *Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu* 233004, *China*; 2. *Bengbu Medical University, Anhui Biochemical Drug Research Engineering Center, Bengbu* 233030, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by the Anhui Province Higher Education Institutions Scientific Research Project* (*Natural Science*) (2022*AH*040216, 2022*AH*051489, 2023*AH*0519542) *and Bengbu Medical University Natural Science Research Project* (2020*byzd*170)

[*Author*]: *LUO Zetan*, *E-mail*: 1036785611@qq.com.
[*Correspondence to*]: *ZHENG Hailun*, *Ph.D.*, *Professor*, *Chief Physician*, *E-mail*: *alanhailun*@163.com.

Received: 2024-06-11 *Revised*: 2024-09-27 *JHMU*, 2025;31(13):979-985

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Objective: To investigate the impact and underlying mechanisms of luteolin on the proliferation, invasion, metastasis, and epithelial-mesenchymal transition (EMT) of human liver cancer cell line Hep3B. Methods: The Hep3B liver cancer cell line was divided into control and luteolin treatment groups, including low, medium, and high concentrations of luteolin, as well as a high concentration combined with an AKT agonist. Cell proliferation activity was assessed using a CCK8 experiment, while migration and invasion abilities were measured through scratch and Transwell assays, respectively. Fluorescence and Western blot experiments were employed to detect EMT-related proteins and examine the AKT/GSK3β/β-catenin signaling pathway. Nude mouse tumorigenesis experiments were conducted to observe tumor formation and weight, with immunohistochemistry used to assess Ki67 and EMT related proteins. Results: Luteolin inhibited the activity of Hep3B liver cancer cells in a dose-dependent manner, with higher concentrations demonstrating more pronounced effects on invasion and metastasis. Luteolin suppressed the levels

[基金项目]安徽省高等学校科学研究项目(自然科学类)(2022AH040216、2022AH051489、2023AH0519542);蚌埠医科大学自然科学研究项目(2020byzd170)
[作者简介]骆泽潭,E-mail:1036785611@qq.com。
[通讯作者]郑海伦,博士,教授,主任医师,E-mail:alanhailun@163.com。
[收稿日期]2024-06-11 [修回日期]2024-09-27 网络出版时间:2024-10-09 13:39:03

of pAKT, pGSK3β, and β-catenin proteins, as well as the expression of *N*-cadherin, vimentin, and MMP-2, while increasing *E*-cadherin expression. The AKT agonist SC79 was found to counteract the impact of high luteolin concentrations on tumor cells. **Conclusion**: Luteolin may impede the proliferation, invasion, metastasis, and EMT of Hep3B hepatocellular carcinoma cells *via* the AKT/GSK3β signaling pathway.

[**Key words**] Luteolin; AKT/GSK3β/β-catenin; Hepatoma; Proliferation Migration; Metastasis; Epithelial-mesenchymal transition

肝癌是一种常见的恶性肿瘤，具有高发病率和高死亡率[1]。尽管一些患者可以通过早期诊断得到有效治疗，但大多数患者在诊断时病灶已经无法完全切除。尽管介入治疗和靶向药物能够延缓生存时间[2]，但肝癌仍然是一个亟待解决的医学难题。AKT/GSK3β/β-catenin信号通路在肿瘤的发生和发展中起着重要作用[3]，在细胞增殖、代谢和凋亡等方面发挥重要作用。上皮间质转化（EMT）是一种重要的细胞转化过程，涉及细胞极性的消失和迁移能力的增强[4]。AKT/GSK3β/β-catenin信号通路在EMT过程中发挥作用，可以抑制β-catenin降解进而导致EMT的发生[5]，而SC79激动剂可以增强该信号通路的活性[6]，其可以增强AKT的磷酸化进一步激活下游通路。木犀草素是一种天然黄酮类化合物，可从多种植物中提取，具有抗炎、降血糖、抗肿瘤等多种作用[7]。多篇文献证明木犀草素可以抑制AKT信号通路[6,8,9]。虽然有文献证明木犀草素对乳腺癌、结肠癌及神经肿瘤表现出一定的抑制作用[7,10,11]。但目前木犀草素对肝癌的作用机制尚不明确，本文旨在通过探究木犀草素对肝癌细胞增殖、侵袭、转移及上皮间质转化的影响进而探究其可能的抗肿瘤机制。

1 材料与方法

1.1 一般材料

细胞株人肝癌细胞株hep3B购自海星生物有限公司。木犀草素购自上海皓元生物医药科技有限公司，PBS、0.25%胰酶消化液及DMEM高糖培养基购于赛默飞，胎牛血清（FSP500）购于ExCellBio。CCK8试剂盒、RIPA裂解液、4%多聚甲醛、超敏化学发光显色试剂盒购自碧云天。基质胶购于北京索莱宝科技有限公司。AKT激活剂SC79（HY-18749）购MedChemExpress公司。兔抗Vimentin（CY5134）、E-Cadherin（CY1155）、N-Cadherin（CY5015）、AKT（CY5561）、GSK3β（CY2434）、p-AKT（CY5885）、p-GSK3β（AY0504）、β-catenin（cy3523）、MMP2（CY7164）、MMP9（CY5205）均购自上海泊湾生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 人肝癌细胞株hep3B置于含有1%青霉素-链霉素，10%灭活胎牛血清的高糖DMEM培养基中，常规培养，及时更换培养基，当细胞浓度达80%以上时传代。

1.2.2 CCK8实验检测细胞活力 取对数生长期的Hep3B细胞，接种至96孔板中，每孔5×10^3个细胞。随后，向孔中加入含有0、10、20、40、80 μmol/L木犀草素的培养基。随后将板放入培养箱中进行培养。为了评估细胞增殖，设置5个重复孔，并在培养24 h和48 h后添加10 μL/孔的CCK8溶液。进一步培养2 h，充分摇匀后，通过酶标仪450 nm波长下检测各孔的OD值。细胞增殖抑制率计算公式：[（D对照组－D实验组）/（D对照组－D空白组）]×100%。

1.2.3 划痕实验检测细胞迁移 将对数生长期的hep3B细胞以浓度为5×10^5个/孔接种至6孔细胞培养板中继续培养，待细胞密度达90%以上，用200 μL枪头在每个孔上划出3条等距平行直线，PBS清洗后加入含不同浓度木犀草素（及SC79）的完全培养基，常规条件培养。在光学显微镜下分别记录在0、48 h划痕情况。ImageJ软件计算出划线空白处0、48 h时的面积W0、W48，划痕愈合率（%）=（W0－W48）/W0×100%。

1.2.4 Transwell实验检测细胞迁移侵袭 无血清培养基培养Hep3B细胞24 h后，以无血清培养基重悬细胞浓度为5×10^5个/mL。Transwell上室铺匀基质胶做细胞侵袭实验，上室中加入200 μL含不同浓度木犀草素（及SC79）的无血清培养基，在24孔板中加入600 μL含10%血清的DMEM高糖培养液作为下室，培养24 h，随后，使用棉签轻轻擦拭小室底部的基质胶和未迁移的细胞，4%多聚甲醛溶液固定30 min，接着用结晶紫染色10 min。自然晾干，显微镜下观察，随机选取3个不重复的视野观察，结果采用ImageJ分析。迁移实验的步骤与侵袭实验相同，但是不加入基质胶。

1.2.5 免疫荧光实验检测EMT相关蛋白 取20 μmol/L木犀草素为实验组，取处于对数生长期的hep3B细胞，经消化、离心、重悬后计算1×10^3个/mL接种于24孔板中，待细胞浓度达70%左右，继续加入木犀草素培养24 h，4%多聚甲醛固定10 min，PBS洗涤3次，5%BSA室温封闭30 min，一抗

4 ℃孵育过夜，室温避光孵育荧光二抗1 h，在避光情况下用DAPI染色10 min，使用荧光显微镜行图像采集。

1.2.6 Western blot检测蛋白水平 将收集处理组和对照组的hep3B细胞，提取蛋白，并使用BCA试剂盒来检测蛋白含量并配平。接着进行制胶、上样、电泳和转膜，然后使用5%脱脂奶粉来封闭。随后进行一抗过夜处理，二抗在室温下孵育90 min。洗涤3次后，加入ECL发光液进行曝光。最后，利用ImageJ软件分析研究目的蛋白的相对表达量。

1.2.7 裸鼠成瘤实验 取对数期生长的Hep3B细胞，经胰酶消化，PBS清洗，PBS稀释细胞为浓度为2.0×10^7个/mL的悬液，取100 μL细胞悬液注射于小鼠右前腋下，待瘤体积达100 mm^3时将小鼠随机分为对照组（PBS）及木犀草素组（20 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$，预实验确定），每组5只，腹腔注射给药，每2 d记录老鼠体重及肿瘤长径及短径，14 d后处死裸鼠，拍照、收集肿瘤并称体重。本实验所有涉及动物实验均通过伦理审查[伦动科批字（2023）第90号]。

1.2.8 免疫组化检测Ki67及EMT蛋白 取裸鼠皮下瘤于4%多聚甲醛固定24 h，继续予高浓度乙醇脱水，石蜡包埋，切5 μm薄片。随后予烤片、乙醇脱蜡、修复抗原、灭活过氧化物酶，室温封闭30 min，4 ℃一抗孵育过夜；37 ℃恒温孵育二抗30 min；DAB显色后继续予无水乙醇脱水、二甲苯透明后进行封片处理。倒置显微镜下观察Vimentin、E-cadherin及Ki67阳性情况。

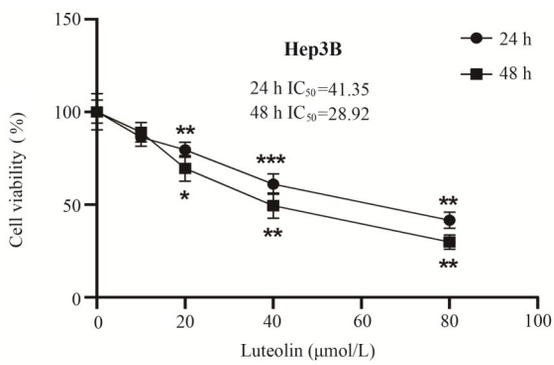
1.3 统计学处理

本研究中所有实验均独立重复3次。数据使用GraphPad Prism 9.5软件分析。独立样本t检验进行组间比较，多组比较利用单因素方差分析。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度木犀草素对Hep3B细胞活力的影响

CCK8实验显示，10、20、40、80 μmol/L木犀草素组处理的Hep3B细胞活力均呈时间浓度依赖下降，其中24 h IC_{50}为41.35，48 h IC_{50}为28.92（图1），故此选择0、10、20、40 μmol/L为实验的对照、低、中、高浓度，在此基础加入40 μmol/L木犀草素+SC79构成本实验分组体系。



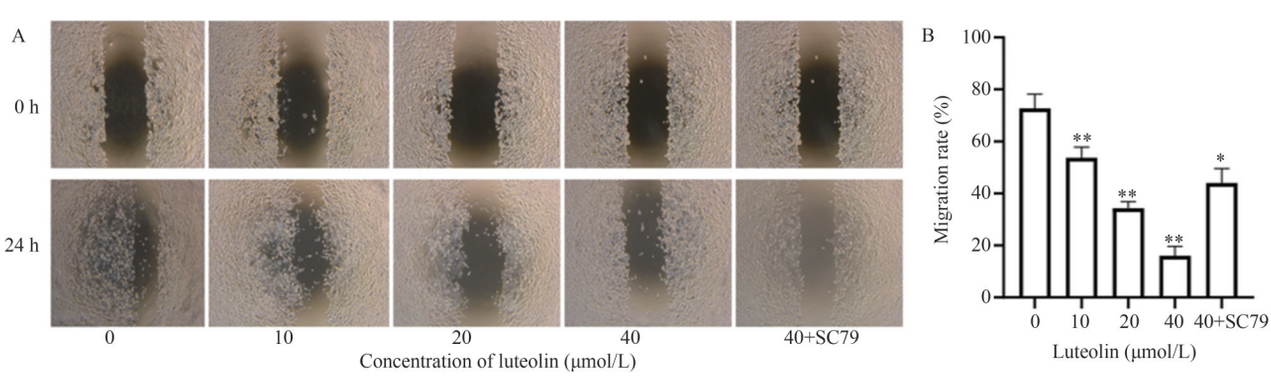
$^*P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$

图1 木犀草素抑制肝癌细胞Hep3B的活力

Fig 1 Luteolin inhibits the viablity of Hep3B

2.2 木犀草素对各组Hep3B细胞划痕愈合率的影响

实验显示各组木犀草素相对于对照组48 h划痕愈合率呈浓度依赖下降，单纯高浓度木犀草素较高浓度木犀草素在SC79作用下愈合率明显下降。差异具有统计学意义（$P<0.05$）。见图2。



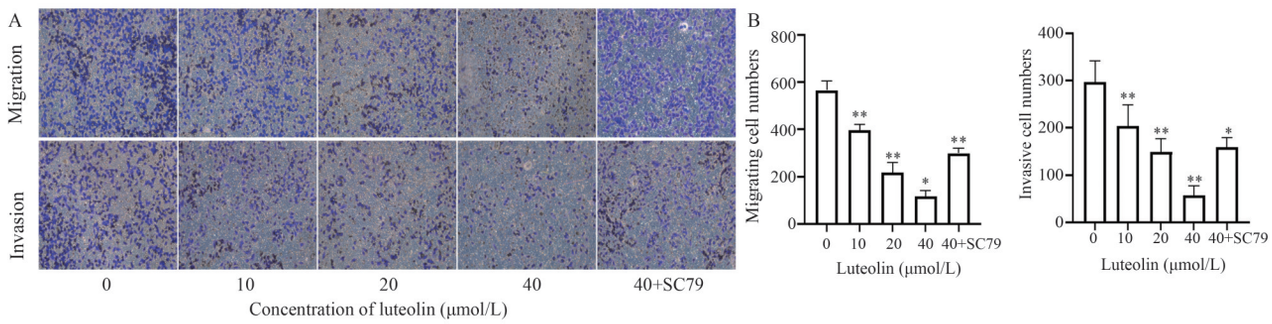
A：划痕实验检测木犀草素对Hep3B细胞的迁移能力的影响（×100）；B：各组Hep3B细胞迁移面积的比较；与对照组比较，$^*P<0.05$，$^{**}P<0.01$

图2 木犀草素抑制Hep3B细胞的划痕愈合

Fig 2 Luteolin inhibits wound healing in Hep3B cells

2.3　木犀草素及SC79对Hep3B细胞迁移、侵袭的影响

Transwell检测Hep3B细胞迁移、侵袭实验中，木犀草素各组较对照组穿模细胞数随木犀草素浓度升高而减少，AKT激动剂SC79对高浓度木犀草素具有拮抗作用。迁移及侵袭实验趋势相同，侵袭细胞数较迁移过膜细胞数明显减少。见图3。



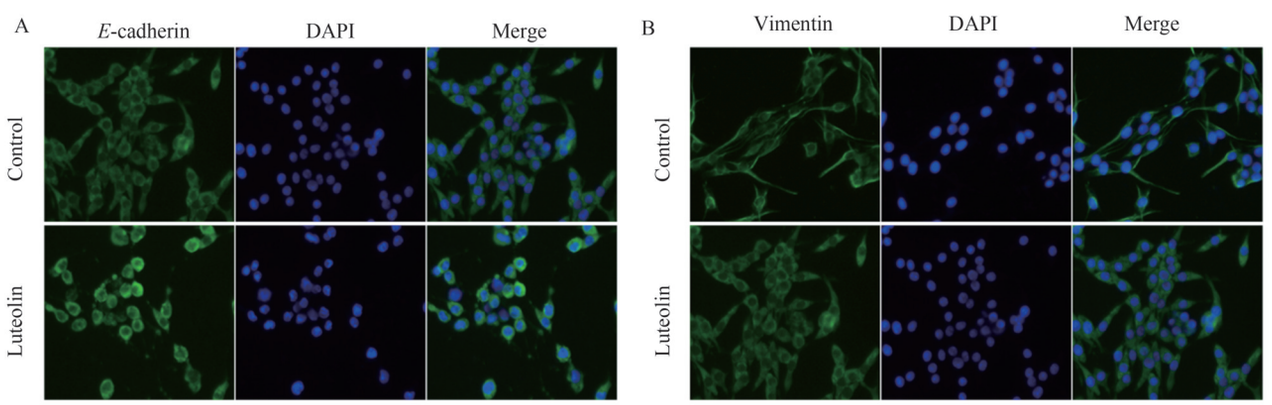
A：Transwell小室实验检测各组Hep3B细胞迁移和侵袭（结晶紫×200）；B：迁移和侵袭细胞的数量分析；$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$

图3　木犀草素抑制Hep3B细胞的迁移、侵袭

Fig 3　Luteolin inhibits the migration and invasion of Hep3B cells

2.4　木犀草素对Vimentin及E-Cadherin荧光蛋白的影响

木犀草素对Hep3B细胞迁移、侵袭均抑制作用，Vimentin属于骨架中间丝蛋白之一，对肿瘤转移起重要作用。细胞间黏附分子1（E-Cadherin）在细胞连接中其重要作用，其下调与上皮特征性消失及间质化特性获得密不可分。我们检测结果显示木犀草素下调Vimentin水平而上调E-cadherin水平。见图4。



A：E-cadherin蛋白的免疫荧光对比；B：Vimentin蛋白的免疫荧光对比

图4　木犀草素促进Hep3B细胞*E*-cadherin的表达而抑制vimentin的表达

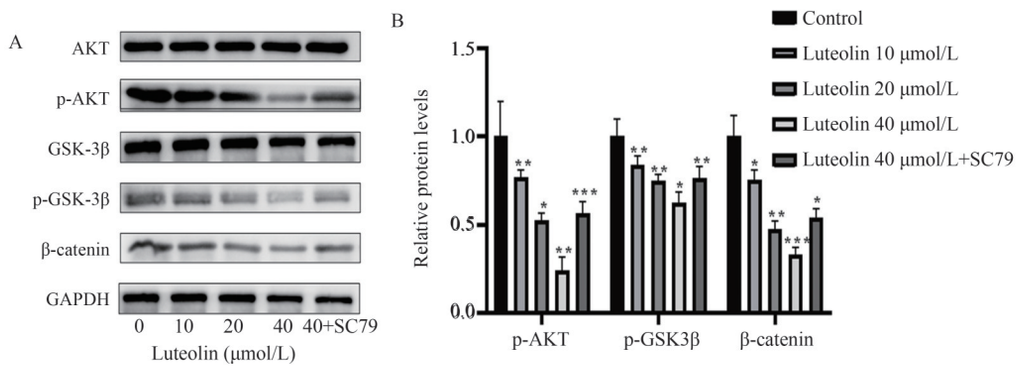
Fig 4　Luteolin promotes the expression of *E*-cadherin and inhibits the expression of vimentin in Hep3B cells

2.5　木犀草素对AKT/GSK3β信号通路蛋白在Hep3B细胞内的活化情况

与对照组比较，随着木犀草素浓度的提升，AKT及GSK3β蛋白水平无明显改变，AKT、GSK3β磷酸化产物p-AKT及p-GSK3β蛋白水平降低，β-catenin蛋白水平下降，加入AKT通路活化剂SC79后，明显缓解了高浓度木犀草素对AKT及GSK3β的磷酸化水平抑制作用，p-AKT、p-GSK3β、β-catenin蛋白水平均较高浓度木犀草素提高，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。见图5。

2.6　犀草素对Hep3B细胞上皮间质转化相关蛋白水平的影响

与对照组相比，上皮间质转化相关蛋白vimentin、N-cadherin、MMP2、MMP9受木犀草素抑制，随木犀草素浓度增高，相对蛋白表达量下降，高浓度木犀草素中加入AKT激动剂SC79后，缓解了木犀草素对Hep3B细胞的抑制作用，相应蛋白表达量有所上升。而相反的是E-cadherin，与对照组相比，其

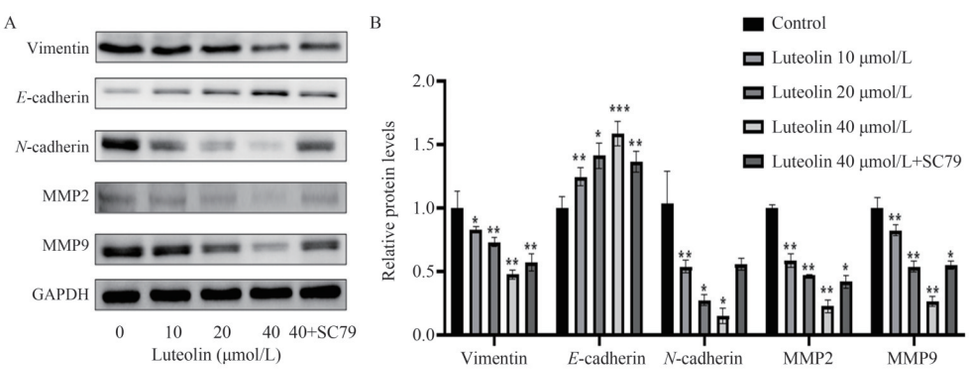


A:Western blot实验木犀草素对AKT/GSK3β/β-catenin信号通路的影响;B:Western blot实验AKT/GSK3β/βcatenin通路蛋白的相对蛋白表达量;与对照组相比,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$,$^{***}P<0.001$

图5 木犀草素抑制AKT/GSK3β/β-catenin信号通路

Fig 5 Luteolin inhibits the AKT/GSK3β/β-catenin signaling pathway

蛋白表达量随着木犀草浓度的提升其表达量上升,加入SC79后高浓度的木犀草素后E-cadherin的表达量较高浓度下降,差异有统计学意义($P<0.05$),这与免疫荧光实验结果相符。见图6。



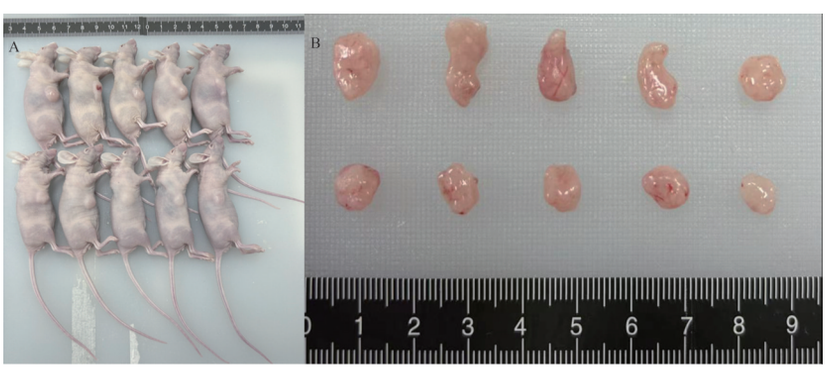
A:Western blot实验木犀草素对Hep3B细胞EMT相关蛋白的影响;B:Western blot实验EMT相关蛋白的相对表达量;$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$,$^{***}P<0.001$

图6 木犀草素抑制EMT过程

Fig 6 Luteolin inhibits EMT process

2.7 木犀草素对裸鼠成瘤实验的影响。

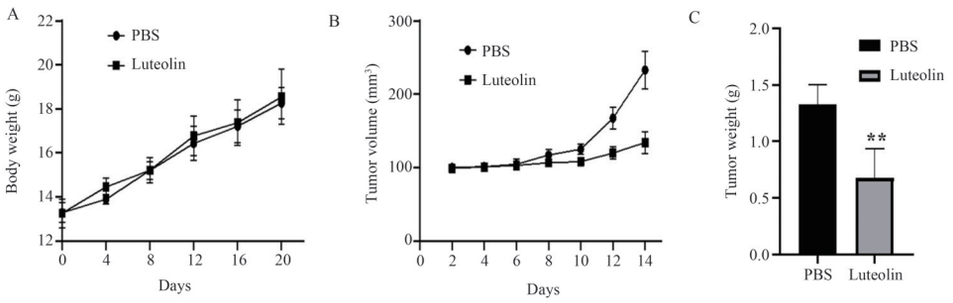
木犀草素组和对照组的裸鼠体重无明显差异。种瘤后在第6天肿瘤体积约在100 mm^3,随后分组腹腔给药,1周后PBS组肿瘤体积开始明显大于木犀草素组,14 d后,处死裸鼠,PBS组裸鼠肿瘤平均大于木犀草素组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见图7、8。



A:处死的裸鼠:上层为PBS组,下层为木犀草素组;B.裸鼠成瘤大小的比较,上层为PBS组,下层为木犀草素组

图7 木犀草素对种植瘤体积大小呈抑制作用

Fig 7 Luteolin has an inhibitory effect on the size of implanted tumors



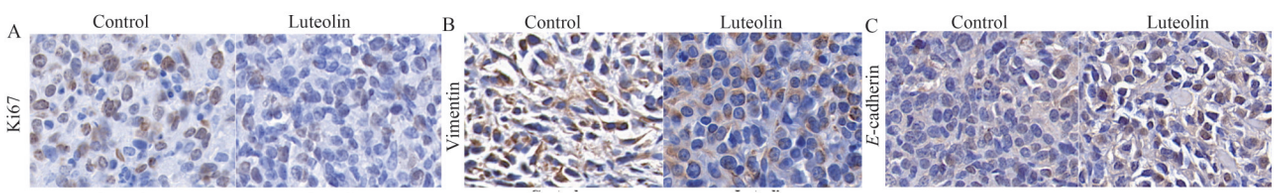
A：裸鼠的体重变化；B：种植瘤的体积变化；C：PBS组和木犀草素组取出种植瘤的肿瘤重量的比较，$^{**}P<0.01$

图 8 木犀草素对裸鼠体重影响不大，但能明显抑制肿瘤体积及重量的大小

Fig 8　Luteolin has little effect on the body weight of nude mice, but can significantly inhibit the size and weight of tumors

2.8　木犀草素对裸鼠肿瘤增殖标记物Ki67及上皮间质转化蛋白免疫组化的影响

Ki67蛋白表达水平和肿瘤细胞增殖密切相关，与对照组相比，木犀草素组的Ki67表达下降，维持细胞形态的Vimentin表达下降，而具有稳定组织结构的E-cadherin表达量上升。见图9。



A：木犀草素对种植瘤Ki-67免疫组化的影响；B：木犀草素对种植瘤Vimentin蛋白的影响；C：木犀草素对种植瘤E-cadherin蛋白的影响

图 9　木犀草素抑制种植瘤的增殖，并抑制EMT蛋白

Fig 9　Luteolin inhibits the proliferation of implanted tumors and EMT proteins.

3　讨论

肝癌目前仍是人类最常见的恶性肿瘤之一，目前针对肝癌的手段虽然有所进步，虽然能延长病人的生存时间，但全球肝癌总体死亡率占第3名，总体预后仍不佳[1,2,13]。上皮间质转化是指上皮细胞获得间质细胞状态的过程，对肿瘤的侵袭、扩散及耐药性的获得至关重要，肝癌的增殖、扩散与转移离不开肝癌细胞的间质化的过程，抑制肝癌EMT的发生至关重要[13]。EMT的过程受到严格的控制[12]，参与调控EMT的信号通路有多条，包括TGF-β信号通路、Wnt/β-catenin信号通路、NF-κB信号通路、PI3K/AKT信号通路等[5]。

蛋白激酶B(AKT)在调节细胞代谢、存活和生长等过程中意义重大，肿瘤细胞中AKT往往过度激活[14]，磷酸化后的AKT可以进一步磷酸化糖原合成酶3β(GSK3β)，进而调控snail、slug及twist的磷酸化状态[15]。磷酸化后的GSK3β失去对β-catenin磷酸化作用，β-catenin在细胞核内蓄积，介导肝癌细胞增殖及EMT相关基因的翻译[16]，导致肿瘤细胞的侵袭及转移。

Ki67是肿瘤增殖的细胞标记物，其阳性程度代表肿瘤细胞增殖的活跃度[17]，为了进一步验证木犀草素体内实验的影响，笔者采取了裸鼠种植瘤的方式，结果显示木犀草素组的肿瘤明显小于对照组，Ki67阳性率明显低于对照组，同时对能够稳定细胞骨架、形态的Vimentin表达与Ki67趋势相同，而能够为癌细胞提供转移表型的E-cadherin对照组却高于木犀草素组，这进一步说明木犀草素能够抑制Hep3B细胞的增殖和EMT过程，这和细胞实验结果相符[18,19]。同时验证了木犀草素对基质金属蛋白酶(MMP)家族中的MMP2及MMP9的抑制作用，它们促进细胞外基质的破坏及重塑[20]，进而促进癌细胞的侵袭及转移。

据报道，木犀草素具有抑制肿瘤增殖、凋亡及血管生成等多种抗肿瘤机制[21,22]。但其在肝癌细胞侵袭迁移的作用机制尚不完全明确。本研究发现木犀草素以浓度-时间依赖抑制肝癌细胞Hep3B的增殖、迁移、侵袭及裸鼠成瘤能力。对AKT/

GSK3β/β-catenin信号通路据有抑制作用,而当在高浓度木犀草素中加入AKT激动剂SC79后,较单纯高浓度木犀草素AKT的磷酸化水平明显提高,进一步说明木犀草素可以抑制AKT的磷酸化的表达,进而抑制GSK3β的磷酸化,促进β-catenin的降解。

故此,笔者得出木犀草素抑制肿瘤增殖、侵袭、转移及上皮间质转化的机制可能是通过抑制AKT/GSK3β/β-catenin信号通路实现的,并为临床治疗肝癌提供潜在的靶点及药物。但尚未对其他可能的信号通路进行检测,仍需要更多的实验来验证。

作者贡献度说明:

骆泽潭,赵睿:设计实验方案、进行实验并撰写论文;张银亮、赵娜、奥迪负责分析数据;顾林、李大鹏负责论文格式进行修改;郑海伦:负责提供研究思路、负责指导论文撰写并对论文进行修改指正。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 46(3):221-231.

2 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J/OL].磁共振成像, 1-18[2024-06-06].
Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition) [J/OL]. Chin J Magn Reson Imag, 1-18 [2024-06-06].

3 Yang N, Zhou J, Li Q, et al. miR-96 exerts carcinogenic effect by activating AKT/GSK-3β/β-catenin signaling pathway through targeting inhibition of FOXO1 in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19:38.

4 Marcucci F, Stassi G, De Maria R. Epithelial-mesenchymal transition: A new target in anticancer drug discovery [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 5(5):311-25.

5 解文浩,王飞,赵海平,等.恶性肿瘤中上皮—间质转化与多种信号通路关系的研究进展[J].中国临床研究, 2023, 36(4):633-637.
Xie WH, Wang F, Zhao HP, et al. Research progress on the relationship between epithelial-mesenchymal transition and multiple signaling pathways in malignant tumors [J]. Chin J Clin Res, 2023, 36(4): 633-637.

6 Liu W, Jing ZT, Wu SX, et al. A Novel AKT activator, SC79, prevents acute hepatic failure induced by fas-mediated apoptosis of hepatocytes [J]. Am J Pathol, 2018, 188(5):1171-1182.

7 Shrivastava N, Parikh A, Dewangan RP, et al. Solid self-nano emulsifying nanoplatform loaded with tamoxifen and resveratrol for treatment of breast cancer [J]. Pharmaceutics, 2022, 14 (7).

8 Yao X, Jiang W, Yu D, et al. Luteolin inhibits proliferation and induces apoptosis of human melanoma cells *in vivo* and *in vitro* by suppressing MMP-2 and MMP-9 through the PI3K/AKT pathway [J]. Food Funct, 2019, 10(2): 703-712.

9 Wu HT, Lin J, Liu YE, et al. Luteolin suppresses androgen receptor-positive triple-negative breast cancer cell proliferation and metastasis by epigenetic regulation of MMP9 expression *via* the AKT/mTOR signaling pathway[J]. Phytomedicine, 2021, 81: 153437.

10 Kang KA, Piao MJ, Hyun YJ, et al. Luteolin promotes apoptotic cell death *via* upregulation of Nrf2 expression by DNA demethylase and the interaction of Nrf2 with p53 in human colon cancer cells[J]. Exp Mol Med, 2019, 51 (4):1-14.

11 蒋航,犹秋香,陈波,等.木犀草素通过GSK-3β/β-catenin通路抑制胶质母细胞瘤细胞侵袭、迁移及上皮间质转化[J].现代肿瘤医学, 2023, 31(22): 4115-4122.
Jiang H, You QX, Chen B, et al. Luteolin inhibits invasion, migration and epithelial-mesenchymal transition of glioblastoma cell through GSK-3β/β-catenin pathway [J]. J Mod Oncol, 2023, 31(22): 4115-4122.

12 Lewis E, Seltun F, Razzaque MS, et al. Phosphate toxicity and epithelial to mesenchymal transition [J]. Adv Exp Med Biol, 2022: 73-84.

13 Tang L, Wei R, Chen R, et al. Establishment and validation of a cholesterol metabolism-related prognostic signature for hepatocellular carcinoma [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2022, 20: 4402-4414.

14 Tang B, Tang F, Wang Z, et al. Upregulation of Akt/NF-κB-regulated inflammation and Akt/Bad-related apoptosis signaling pathway involved in hepatic carcinoma process: Suppression by carnosic acid nanoparticle [J]. Int J Nanomedicine, 2016: 6401-6420.

15 Lander R, Nasr T, Ochoa SD, et al. Interactions between Twist and other core epithelial-mesenchymal transition factors are controlled by GSK3-mediated phosphorylation[J]. Nat Commun, 2013, 4(1): 1542.

(下转第992页)