

高良姜素通过影响 Hippo/YAP 通路抑制宫颈癌 HeLa 细胞迁移和侵袭

严怡然¹⁾, 沈成万²⁾, 尚香玉¹⁾, 冯 婵²⁾, 李金秋¹⁾, 阿仙姑·哈斯木¹⁾

(1)新疆医科大学基础医学院/新疆地方病分子生物学重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 836001;
2)宁德师范学院医学院, 福建 宁德 352100)

[摘要] **目的** 探讨高良姜素对宫颈癌 HeLa 细胞迁移、侵袭能力的影响及其潜在机制。**方法** 用不同浓度的高良姜素(0、5、10、20、40、60、80、100 $\mu\text{mol/L}$)干预宫颈癌细胞48 h, 采用 CCK-8 实验检测高良姜素对细胞活力的影响及筛选高良姜素的半数致死量(IC_{50}); 将 HeLa 细胞分为对照组(0 $\mu\text{mol/L}$)和高良姜素组(40 $\mu\text{mol/L}$ 处理)。划痕愈合实验和 Transwell 小室法分别检测各组细胞的迁移和侵袭能力, Western blot 法检测各组细胞中 E-cadherin、N-cadherin 蛋白的表达; DIA 定量蛋白质组学技术检测并筛选两组之间的差异表达蛋白质; 利用 KEGG Pathway、基因集富集分析(GSEA)方法对差异基因进行生物学功能富集分析; Western blot 法验证富集的 Hippo/YAP 信号通路相关蛋白 YAP 和 p-YAP 表达水平。**结果** 与对照组比较, 高良姜素以浓度依赖性方式抑制宫颈癌 HeLa 细胞活性($P < 0.001$); 与对照组比较, 高良姜素(40 $\mu\text{mol/L}$)干预后宫颈癌 HeLa 细胞的划痕愈合能力和侵袭能力明显降低($P < 0.001$); 与对照组比较, 高良姜素组(40 $\mu\text{mol/L}$)E-cadherin 蛋白表达升高($P < 0.05$)、N-cadherin 蛋白表达降低($P < 0.001$); KEGG 和 GSEA 富集结果发现, 高良姜素抑制宫颈癌恶性进展与 Hippo/YAP 信号通路显著相关, Western blot 验证发现 Hippo 信号通路中标志性蛋白 p-YAP 蛋白表达水平升高($P < 0.01$), YAP 蛋白表达降低($P < 0.05$)。**结论** 高良姜素作用于 HeLa 细胞后, 抑制细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 并表现出剂量依赖; 其机制可能与 Hippo/YAP 信号通路激活相关。

[关键词] 高良姜素; 宫颈癌; 迁移; 侵袭; Hippo/YAP 信号通路

[中图分类号] R737.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2025)01 - 0036 - 07

Galangin Inhibits the Migration and Invasion of Cervical Cancer HeLa Cells Through Hippo/YAP Pathway

YAN Yiran¹⁾, SHEN Chengwan²⁾, SHANG Xiangyu¹⁾, FENG Chan²⁾, LI Jinqiu¹⁾, AXIANGU Hasim¹⁾

(1) School of Basic Medicine / Xinjiang Key Laboratory of Molecular Biology of Endemic Diseases, Urumqi Xinjiang 836001; 2) School of Medicine, Ningde Normal University, Ningde 352100, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of galangin on the migration and invasion abilities of cervical cancer HeLa cells and its potential mechanisms. **Methods** HeLa cells were treated with different concentrations of galangin (0, 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100 $\mu\text{mol/L}$) for 48 hours, and CCK-8 assay was used to assess the impact of galangin on cell viability and to determine the half-maximal lethal concentration (IC_{50}) of galangin. HeLa cells were divided into a control group (0 $\mu\text{mol/L}$) and a galangin group (40 $\mu\text{mol/L}$ treatment). Scratch wound healing assays and Transwell chamber assays were conducted to evaluate the migration and invasion abilities of the cells in each group. Western Blot was used to detect the protein expression of E-cadherin and N-cadherin. DIA quantitative proteomics technology was used to detect and screen the differentially expressed proteins

[收稿日期] 2024 - 09 - 04

[基金项目] 福建省自然科学基金(2021J011174); 宁德师范学院科技项目(2021Q105)

[作者简介] 严怡然(1997~), 女, 新疆乌鲁木齐人, 在读硕士研究生, 主要从事宫颈癌的发病机制研究工作。

[通信作者] 阿仙姑·哈斯木, E-mail: axiangu@xjmu.edu.cn

between the two groups. Biological function enrichment analysis of the differential genes was performed using the KEGG Pathway and Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) methods. Western Blot was used to verify the expression levels of Hippo/YAP signaling pathway-related proteins YAP and p-YAP. **Results** Compared to the control group, galangin (40 $\mu\text{mol/L}$) significantly inhibited the viability of HeLa cells in a concentration-dependent manner ($P < 0.001$). Compared with the control group, the scratch healing ability and invasion ability of cervical cancer HeLa cells treated with galangin(40 $\mu\text{mol/L}$) were significantly reduced ($P < 0.001$). The expression of E-cadherin protein was increased ($P < 0.05$) and the expression of N-cadherin protein was decreased ($P < 0.001$) in the galangin group (40 $\mu\text{mol/L}$) compared to the control group. KEGG and GSEA enrichment results indicated that the inhibition of malignant progression in cervical cancer by galangin was significantly associated with the Hippo/YAP signaling pathway. Western Blot confirmed that the expression level of the hallmark protein p-YAP in the Hippo signaling pathway was increased ($P < 0.01$), while the expression level of YAP protein was decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Galangin inhibits the proliferation, migration and invasion abilities of HeLa cells in a dose-dependent manner. The underlying mechanism might be associated with the activation of the Hippo/YAP signaling pathway.

[**Key words**] Galangin; Cervical cancer; Migration; Invasion; Hippo/YAP signaling pathway

宫颈癌(cervical cancer, CC)是女性最常见的生殖系统恶性肿瘤,其发病率及死亡率均呈现稳定上升趋势,严重威胁着女性的生命健康。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计,2022年宫颈癌全球新发病例达66.2万,死亡病例为34.9万,已成为威胁女性健康的第四位癌症^[1]。宫颈癌病因明确,约95%的宫颈癌患者呈现高危型人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)的持续感染,疫苗接种能较好地防止宫颈癌的发生,且临床上也具备有效的宫颈癌筛查方法,但疫苗接种不能对所有高危型HPV亚型有效。淋巴结转移是晚期宫颈癌患者死亡的主要原因。临床上治疗宫颈癌仍以手术为主,同时结合放疗、化疗,但仍存在不良反应及耐药性等问题。因此,寻找出低毒同时可有效治疗宫颈癌患者的新方法在临床上具有重要意义。

近年来,单味中药对肿瘤转移的抑制作用以及中药单体化合物抑制肿瘤转移的分子机制已成为肿瘤治疗的研究热点^[2]。高良姜素(galangin, Gal)是从中药根状茎中提取的一种黄酮类化合物,研究^[3-4]表明高良姜素对多种肿瘤如肝癌、肺癌、食管癌都具有抗癌活性;缺氧状态下, Gal通过减少细胞内HIF-1 α 的表达和减弱上皮间质转化能力,从而抑制胃癌的发展^[5]。研究^[6]表明, Gal可以促进骨肉瘤MG63发生凋亡。值得注意的是,高良姜素可以抑制宫颈癌中Siha细胞的增殖活性,促进细胞发生凋亡^[7]。随着Gal作用的深入研究, Gal可影响肿瘤细胞恶性进展,但其机制尚不明确。

因此,为探索宫颈癌中Gal对其恶性进展的影响,本研究采用DIA蛋白质组学技术,筛选两组之间的差异表达蛋白质;并将差异蛋白进行富集分析筛选相关信号通路;通过Western blot和肿瘤细胞的恶性化表型相关实验方法进行检测及验证,为探索高良姜相关的中药学临床应用及新药研发提供依据。

1 材料与amp;方法

1.1 细胞株

人宫颈癌细胞HeLa细胞株购于武汉普诺赛公司。

1.2 主要仪器与试剂

超净工作台、酶标仪、CO₂恒温培养箱(美国Thermo; Fisher Scientific公司)。抗体: β -actin购自赛维尔生物公司(GB15001-100); E-cadherin(20874-1-AP)、N-cadherin(22018-1-AP)和YAP(13584-1-AP)购自武汉三鹰生物公司; p-YAP(13619S)购自美国Cell Signaling Technology生物公司;二抗Goat Anti-Rabbit IgG(H+L)HRP购自武汉三鹰生物公司。高良姜素(B20430)购自上海源叶生物科技有限公司;胎牛血清、DMEM完全培养基、0.25%胰酶购自以色列BI公司、PBS缓冲液购自中国赛维尔生物公司; RIPA裂解液和1%结晶紫染色液(G1062)购自北京索莱宝公司; Matrigel胶(356234)购自美国康宁公司。

1.3 实验方法

1.3.1 细胞培养 在含有10%的胎牛血清和1.5%

的双抗的 DMEM 中培养宫颈癌细胞, 培养条件: 37 °C、5%CO₂。

1.3.2 CCK-8 法检测细胞增殖情况 将 HeLa 细胞消化后配置成 3 × 10⁴ 个/mL 细胞悬液, 以每孔 100 μL 接种于 96 孔板中。待细胞贴壁后, 将完全培养基更换为 0、5、10、20、40、60、80、100 μmol/L 浓度梯度含高良姜素的培养基, 继续干预 48 h。48 h 后向待测孔加入 10 μL 的 CCK-8 工作液, 在 37 °C 培养箱中继续孵育 1~2 h 后, 用酶标仪测定 450 nm 处的每组细胞吸光度数值。

1.3.3 细胞划痕实验检测细胞迁移情况 在 6 孔板底部用马克笔绘制 3 条横线作为标记线, 以每孔 2.5 × 10⁴ 个细胞数接种于 6 孔板中, 分为对照组 0 μmol/L 及实验组 40 μmol/L。待细胞的生长面积超 80% 时, 用 200 μL 枪头垂直于标记横线划 3 条垂直线, 作为划痕检测点。吸去原先培养基后用 PBS 润洗 2~3 遍, 将孔板置于电子显微镜下观察并拍照记录, 随后向对照组中加入完全培养基, 向实验组中加入含高良姜素的培养基继续干预 48 h, 使用显微镜进行观察和拍照。

1.3.4 Transwell 实验检测细胞侵袭情况 先将 Matrigel 提前置于 4 °C 一夜, 按照 Matrigel 和 DMEM 以 1:8 的比例稀释, 将稀释后的 Matrigel 铺入 Transwell 上室中, 放置培养箱中。2~3 h 后将上室中多余液体吸出, 上室分为对照组和实验组 40 μmol/L, 向对照组上室中加入细胞悬液和完全培养基, 向实验组上室中加入细胞悬液和药物培养基(40 μmol/L)的混合液 200 μL, 向下室中加入含 FBS(10%~20%)的培养基 600 μL, 用镊子将上室置于下室上, 继续培养 48 h。48 h 后对 Transwell 小室进行清洗、固定以及染色, 并用显微镜拍照, 随机选取 3 个视野进行统计。

1.3.5 Western blot 法检测细胞蛋白表达水平 向对照组和实验组 40 μmol/L 培养 48 h 后的细胞沉淀中加入 RIPA 裂解液、蛋白酶抑制剂以及磷酸酶抑制剂, 溶液配比为 100:1:1, 用 BCA 进行 2 μg/μL 定量后将蛋白分装, 随后通过 10% SDS-PAGE 凝胶分离蛋白样品, 并将其转移至 PVDF 膜; 将 PVDF 膜置于 10% 的脱脂牛奶中, 室温摇床封闭 60 min。一抗室温孵育 100 min, 抗体稀释: E-Cadherin(1:3000)、N-Cadherin(1:1000)、YAP(1:1500)、p-YAP(1:1000)和 β-actin(1:20000)。HRP 标记的二抗(兔抗稀释比 1:20000)避光孵育 2 h, 最后使用超敏的化学发光方法检测显影。

1.3.6 DIA 定量蛋白质组学技术 取对数生长期的宫颈癌 HeLa 细胞, 将细胞培养在 6 cm 培养皿

中, 对照组采用 0 μmol/L 完全培养基、实验组采用 40 μmol/L 含高良姜素培养基干预 48 h。将培养好的细胞去除培养基, DPBS 溶液清洗皿中的细胞 3 遍, 最后向皿中缓慢加入 0.5 mL 的裂解液, 将细胞刮下, 收取细胞和裂解液到 1.5 mL 离心管, 液氮速冻后置于 -80 °C 冰箱保存。从 -80 °C 冰箱取出样本, 转移到 1.5 mL 离心管中, 加入适量 DB 蛋白溶解液(8 M 尿素、100 mM TEAB, pH = 8.5), 震荡混匀, 冰水浴超声 5 min 充分裂解。于 4 °C、12000 r/min 离心 15 min, 取上清加入适量的 1M DTT 于 56 °C 反应 1 h, 冰浴 2 min, 之后加入足量 IAM 于室温避光反应 1 h。DIA 定量蛋白质组学由北京诺禾致源科技股份有限公司检测。利用京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路、基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)方法对差异蛋白进行通路富集分析及功能注释。

1.4 统计学分析

采用 GraphPadPrism9.0 软件进行分析, 计量资料先进行正态性检验与方差齐性检验, 当方差齐时数据结果以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用独立样本 *t* 检验进行两组间数据比较, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 高良姜素对宫颈癌 HeLa 细胞活力的影响

不同浓度(20、40、60、80、100 μmol/L)的高良姜素对 HeLa 细胞的活性具有抑制作用, 且随着高良姜素浓度的增高, HeLa 细胞活力逐级降低, 均呈现剂量依赖性, 见图 1。当浓度到达 60 μmol/L 时细胞的存活率急剧下降约至 50%; 计算高良姜素的 IC₅₀ 为 52.82 μmol/L, 因此, 选择接近 IC₅₀ 值的 40 μmol/L 作为后续实验的药物处理组。

2.2 高良姜素对宫颈癌 HeLa 细胞迁移和侵袭的影响

划痕愈合实验和 Transwell 结果显示, 与 0 μmol/L 组比较, 使用浓度为 40 μmol/L 高良姜素干预 48 h 后, HeLa 细胞划痕愈合率和侵袭细胞数减少(*P* < 0.001), 见图 2A、2B。上述结果表明, 高良姜素抑制宫颈癌 HeLa 细胞的迁移和侵袭能力。

2.3 高良姜素对宫颈癌 HeLa 细胞迁移和侵袭相关蛋白表达的影响

Western blot 结果显示, 与对照组比较, 40

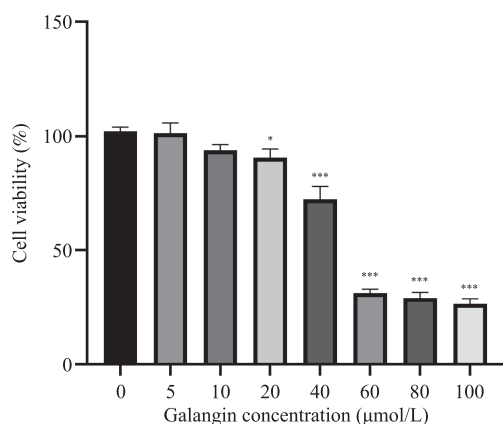


图 1 高良姜素对宫颈癌 HeLa 细胞增殖的影响

Fig. 1 Effect of galangin on proliferation of cervical cancer HeLa cells

注: CCK-8 法测定不同浓度高良姜素处理 HeLa 细胞对细胞增殖的影响。与对照组比较, * $P < 0.05$; *** $P < 0.001$ 。

$\mu\text{mol/L}$ 高良姜素组细胞中 N-cadherin 蛋白表达降低 ($P < 0.001$), 见图 3A、图 3B; E-cadherin 蛋白表达量升高 ($P < 0.05$), 见图 3A、图 3C。由此可见, 高良姜素可以通过 EMT 进程来影响宫颈癌细胞的迁移和侵袭。

2.4 DIA 定量蛋白质组结果分析

为了进一步探讨高良姜素抑制宫颈癌恶性进展的分子机制, 通过 DIA 定量蛋白质组测序对蛋白质组数据进行差异蛋白分析。结果显示, KEGG 通路富集和 GSEA-GO ES 图分析发现高良姜素抑制宫颈癌进展与 Hippo 信号通路显著相关, 见图 4A、图 4B。

2.5 高良姜素对宫颈癌 HeLa 细胞 Hippo/YAP 信号通路关键蛋白表达的影响

与 $0 \mu\text{mol/L}$ 组比较, $40 \mu\text{mol/L}$ 高良姜素组细胞中 YAP 蛋白的表达水平降低 ($P < 0.05$), p-YAP 蛋白表达水平升高见图 5A、图 5B。由此提示, 高良姜素可能通过激活 Hippo/YAP 信号通路抑制宫颈癌 HeLa 细胞的迁移和侵袭。

3 讨论

宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤, 虽然近年来通过 HPV 疫苗接种和预防筛查已经得到有效控制, 但它仍然是影响女性最常见的癌症之一。相对肿瘤的治疗而言, 其常见的治疗手段主要分为手术治疗和放疗, 但手术治疗只能针对少数的癌症, 而放疗也会产生不用程度的药物反应。因此, 寻找低毒、高效的天然植物成分一直是近年来研究的热点^[8-9]。

3.1 高良姜素的抗癌机制及对宫颈癌细胞的影响

高良姜素是一种主要从高良姜、麦冬、车前草和黄芩根部提取的多酚类化合物, 是最重要的天然活性黄酮类化合物之一^[10]。已有研究^[11-13]发现高良姜素具有抗氧化作用、抗病毒、抗肿瘤作用等显著特性。可见, 高良姜素具有广泛的抑癌活性, 但是在宫颈癌中高良姜素抗癌机制尚不明确。本研究最初比较了两种宫颈癌细胞系, HeLa 和 SiHa 对药物的反应。实验结果显示, HeLa

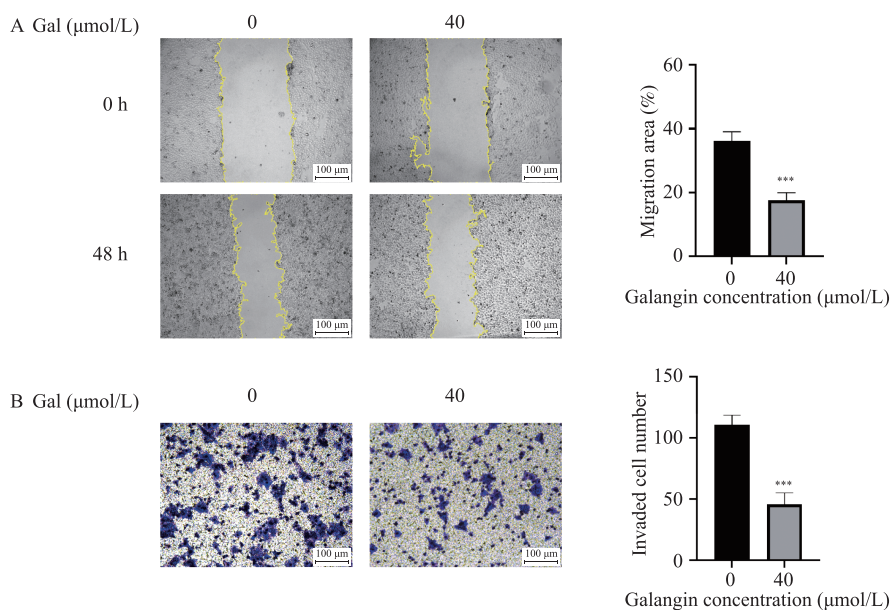


图 2 高良姜素对宫颈癌 HeLa 细胞迁移和侵袭的影响

Fig. 2 Effect of galangin on migration and invasion of cervical cancer HeLa cells

A: 细胞划痕实验结果(标尺为 $100 \mu\text{m}$); B: Transwell 实验结果(标尺为 $100 \mu\text{m}$); 与对照组比较, *** $P < 0.001$ 。

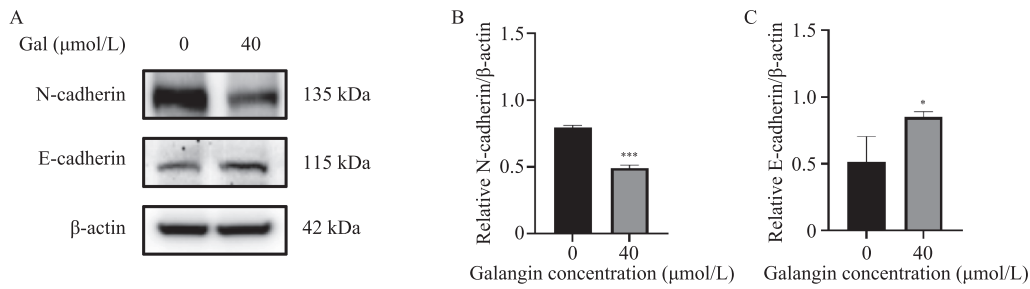


图 3 高良姜素对 EMT 相关蛋白表达的影响

Fig. 3 Effect of galangin on expression of EMT-related protein

A: Western blot 实验检测 HeLa 细胞 EMT 相关 N-cadherin、E-cadherin 蛋白表达情况；B: N-cadherin 蛋白相对表达量量化图；C: E-cadherin 蛋白相对表达量量化图。与对照组比较，* $P < 0.05$ ；*** $P < 0.001$ 。

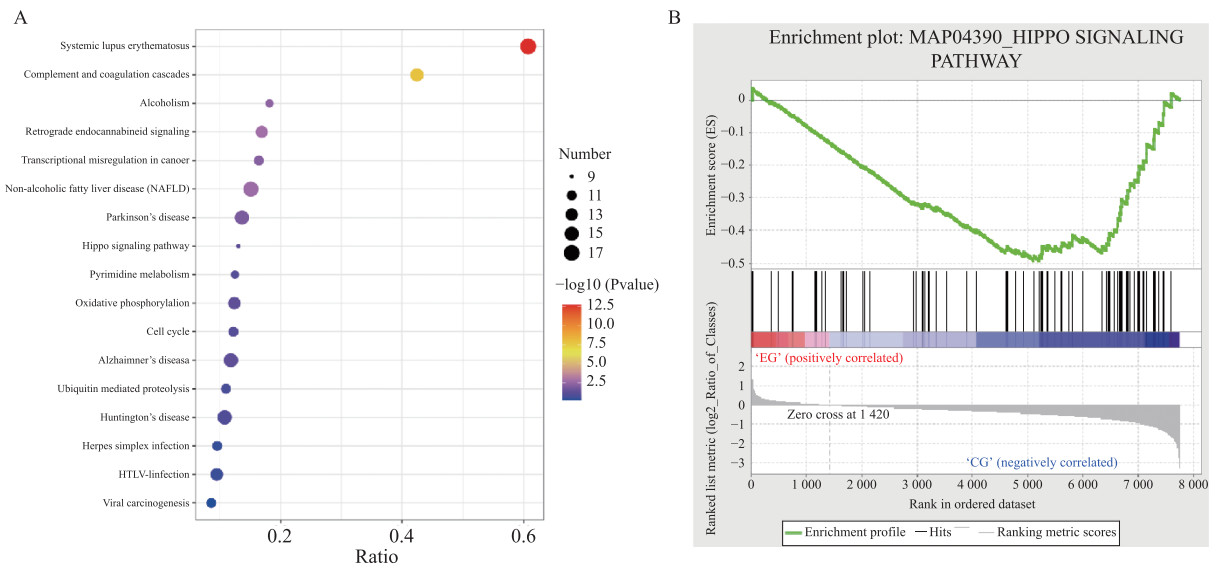


图 4 KEGG 与 GSEA-GO ES 富集图

Fig. 4 Enrichment diagram of KEGG and GSEA-GO ES

A: KEGG 通路的气泡图；B: GSEA-GO ES 富集图。

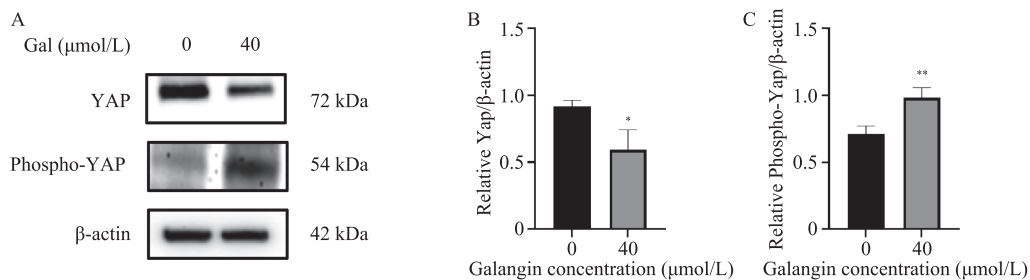


图 5 高良姜素对 Hippo/YAP 相关蛋白表达的影响

Fig. 5 Effect of galangin on Hippo/YAP related protein expression

A: Western blot 实验检测 HeLa 细胞 Hippo 相关 Yap、Phospho-Yap 蛋白表达情况；B: Yap 蛋白相对表达量量化图；C: Phospho-Yap 蛋白相对表达量量化图。与对照组比较，* $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$ 。

细胞对药物的杀伤作用显著高于 SiHa 细胞，且已有文献^[7] 验证 SiHa 细胞的反应特征。基于此，推测药物反应可能与 HPV 分型有关。为进一步探讨 HPV18 E6 基因在该过程中的作用，笔者已成

功建立 HPV18 E6 敲低细胞系，并使用该细胞系进行药物干预实验，以验证假设并完善研究结果。本研究首先通过 CCK-8 实验验证高良姜素以浓度依赖性的方式抑制宫颈癌 HeLa 细胞的增殖，然后

通过划痕愈合实验和 Transwell 实验明确高良姜素抑制宫颈癌 HeLa 细胞侵袭和迁移能力。在肿瘤转移过程中, 最重要的原因为肿瘤的上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。在正常情况下, 上皮细胞排列整齐且之间紧密结合, 一旦上皮细胞收到损伤时, 细胞间的连接就会遭到破坏, 上皮细胞就会失去极性。此时, E-cadherin 表达水平下降, N-cadherin 表达水平升高, 有助于提高肿瘤细胞的侵袭性^[14-15]。在本研究中, 药物干预后促进 HeLa 细胞内 E-cadherin 蛋白表达, 同时抑制细胞内 N-cadherin 蛋白表达。因此, 上述结果表明, 高良姜素可以有效地抑制宫颈癌细胞的迁移和侵袭。

3.2 高良姜素调控 Hippo/YAP 信号通路的作用

高良姜素能够参与众多信号通路的活化, 从而介导细胞的增殖、凋亡及免疫相关等抑制肿瘤恶性进展^[16]。为了阐明宫颈癌中高良姜素抗癌机制, 笔者应用 DIA 定量蛋白质组测序技术检测高良姜素处理后 HeLa 细胞内的差异蛋白变化并进行差异蛋白的功能富集分析, 发现与 Hippo 信号通路显著相关。研究^[17-18]发现, Hippo 信号通路的变化可能会导致肿瘤细胞发生迁移和侵袭。YES 的相关蛋白 YAP 作为 Hippo 通路中最关键的信号转导分子, 主要通过激活 Hippo/YAP 通路, 导致 YAP 蛋白磷酸化激活; 激活的 YAP 蛋白会转位到胞核, 与转录增强相关结构域转录因子产生物理相互作用, 从而控制肿瘤细胞迁移^[19]。因此, 课题组猜测高良姜素抑制宫颈癌 HeLa 细胞的侵袭和迁移能力与 Hippo/YAP 信号通路有关, 进一步通过 Western blot 实验证实, 当使用高良姜素干预后 Hippo 通路的 YAP 蛋白发生磷酸化。

综上所述, 使用高良姜素干预后可抑制宫颈癌细胞的迁移和侵袭, 其机制可能与激活的 Hippo/YAP 通路有关, 但仍有待于更深入的探索与研究。本研究缺少体内实验的验证以及关于 Hippo/YAP 通路中的回复实验, 在今后的研究中将会进一步研究高良姜素调控 Hippo/YAP 通路的具体作用, 为其作为抗癌药物提供理论依据。

[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 Journal for Clinicians, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Wang K, Chen Q, Shao Y, et al. Anticancer activities of tcm and their active components against tumor metastasis [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie, 2021, 133: 111044.
- [3] Liang X, Wang P, Yang C, et al. Galangin inhibits gastric cancer growth through enhancing STAT3 mediated ROS production[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 646628.
- [4] 陈郑, 哈文波. 高良姜素抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(9): 1752-1756.
- [5] 贺文煜, 张海明, 余涛, 等. 高良姜素对缺氧诱导因子-1 α 诱导胃癌细胞上皮间质转化的作用机制 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(5): 839-843.
- [6] 加鹏飞, 余小超, 刘小波, 等. 高良姜素通过激活 cgas/sting 信号通路抑制骨肉瘤 mg63 细胞的恶性生物学行为 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024, 31(7): 675-680.
- [7] 古扎力努尔买提沙, 木塔力甫·艾买提, 艾尔肯·肉孜比拉力, 等. 高良姜素对宫颈癌 siha 细胞凋亡及基因表达的影响 [J]. 新疆医科大学学报, 2016, 39(12): 1595-1600.
- [8] Ito D, Cao P, Kakihana T, et al. Chronic running exercise alleviates early progression of nephropathy with upregulation of nitric oxide synthases and suppression of glycation in zucker diabetic rats[J]. PloS One, 2015, 10(9): e0138037.
- [9] 郑军, 马勇智. 中药的作用机理浅谈 [J]. 昆明医学院学报, 2009, 30(S2): 397-398.
- [10] Fang D, Xiong Z, Xu J, et al. Chemopreventive mechanisms of galangin against hepatocellular carcinoma: A review[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie, 2019, 109: 2054-2061.
- [11] 冯真英, 李泽森, 陈丹, 等. 高良姜中高良姜素的提取工艺优化及其抗氧化活性研究 [J]. 广东医科大学学报, 2023, 41(4): 373-377+382.
- [12] Wang D, Chen J, Pu L, et al. Galangin: A food-derived flavonoid with therapeutic potential against a wide spectrum of diseases[J]. Phytother Res, 2023, 37(12): 5700-5723.

- [13] Wang H X, Tang C. Galangin suppresses human laryngeal carcinoma via modulation of caspase-3 and akt signaling pathways[J]. *Oncology Reports*, 2017, 38(2): 703-714.
- [14] Pastushenko I, Blanpain C. Emt transition states during tumor progression and metastasis[J]. *Trends in Cell Biology*, 2019, 29(3): 212-226.
- [15] Huang L, Sun J, Ma Y, et al. Msi2 regulates nlk-mediated emt and pi3k/akt/mTOR pathway to promote pancreatic cancer progression[J]. *Cancer Cell International*, 2024, 24(1): 273.
- [16] Chen K, Xue R, Geng Y, et al. Galangin inhibited ferroptosis through activation of the pi3k/akt pathway in vitro and in vivo[J]. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2022, 36(11): e22569.
- [17] Ma S, Meng Z, Chen R, et al. The hippo pathway: Biology and pathophysiology[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2019, 88: 577-604.
- [18] Jiang L, Ji W K, Gong Y Q, et al. MiR-520f-3p inhibits epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells by targeting Yes-associated protein 1[J]. *Biocell*, 2023, 47(8): 1803-1810.
- [19] Piccolo S, Dupont S, Cordenonsi M. The biology of yap/taz: Hippo signaling and beyond[J]. *Physiological Reviews*, 2014, 94(4): 1287-1312.

版权声明

本刊已许可中国学术期刊(光盘版)电子杂志社在中国知网及其系列数据库产品中以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文, 作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意编辑部上述声明。

《昆明医科大学学报》编辑部