

党参炔昔通过PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路抑制食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞增殖及侵袭

黎明春^{1,2,3,4}, 陈文英⁵, 杨颖^{1,2,3,4}, 郭海亮^{1,2,3,4}, 张敏鸿⁶, 欧阳辛婷⁷,
余伟⁷, 曾婉晴⁷, 袁敬华^{1,2,3,4}, 施华球^{1,2,3,4}, 黄莉^{1,2,3,4}

(1. 赣南医科大学第一附属医院肿瘤科; 2. 江西省中西医协同旗舰建设科室; 3. 江西省临床重点肿瘤专科建设单位; 4. 江西省恶性肿瘤临床医学研究中心; 5. 上犹县中医院内科; 6. 赣南医科大学第一附属医院临床医学研究中心; 7. 赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州 341000)

摘要:目的:探究党参炔昔(Lobetyolin, LBT)对人食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞增殖、侵袭的影响并初步探究其机制。方法:不同浓度(0、10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)LBT处理KYSE-30细胞,其中0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 作为对照组,其余浓度作为实验组。CCK-8实验、克隆形成实验、Transwell实验检测LBT对KYSE-30细胞增殖能力、克隆形成能力和侵袭迁移能力的影响。Western blot检测细胞周期、上皮-间充质转化及信号通路相关蛋白表达情况。结果:CCK-8实验结果显示,与对照组比较,实验组细胞增殖受到抑制,差异有统计学意义($P<0.001$);克隆形成实验结果显示,相比于对照组,实验组细胞克隆形成数目减少,且克隆数目随LBT浓度升高而递减,差异有统计学意义($P<0.001$);Transwell实验结果显示,实验组细胞侵袭迁移能力显著低于对照组,侵袭迁移能力均随LBT浓度增加而降低,差异有统计学意义($P<0.001$);Western blot检测结果显示,相比于对照组,实验组AKT、p-AKT^{Thr308}、p-GSK-3 β ^{Ser9}、CyclinD1蛋白显著下调,上皮-间充质转化中上皮标记分子E-cadherin显著上调,间质标记分子Vimentin、转录因子Snail显著下调,这些变化均呈现浓度依赖性,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:LBT可能通过PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路抑制食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞增殖及侵袭。

关键词:食管鳞状细胞癌;党参炔昔;PI3K/AKT/GSK-3 β ;增殖侵袭

中图分类号:R735.1 文献标志码:A 文章编号:2097-7174(2025)12-1125-07

DOI:10.3969/j.issn.2097-7174.2025.12.001

Lobetyolin in inhibiting the proliferation and invasion of esophageal squamous cell carcinoma KYSE-30 cells through the PI3K/AKT/GSK-3 β signaling pathway

LI Ming-chun^{1,2,3,4}, CHEN Wen-ying⁵, YANG Ying^{1,2,3,4}, GUO Hai-liang^{1,2,3,4},
ZHANG Min-hong⁶, OUYANG Xin-ting⁷, YU Wei⁷, ZENG Wan-qing⁷,
ZHONG Jing-hua^{1,2,3,4}, SHI Hua-qiu^{1,2,3,4}, HUANG Li^{1,2,3,4}

(1. The Oncology Department, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University; 2. Jiangxi "Flagship" Oncology Department of Synergy for Chinese and Western Medicine; 3. Jiangxi Provincial Unit for Clinical Key Oncology Specialty Development; 4. Jiangxi Clinical Research Center for Cancer; 5. Department of Internal Medicine, Shangyou Hospital of Traditional Chinese Medicine; 6. Clinical Medical Research Center, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University; 7. The First Clinical Medical School of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

Abstract: Objective: To investigate the effects of Lobetyolin (LBT) on the proliferation, invasion, and migration of human esophageal squamous cell carcinoma KYSE-30 cells and its underlying mechanism. **Methods:** Different concentrations

基金项目:江西省自然科学基金项目(20252BAC240432);江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ2201415);江西省中医药管理局科技计划项目(2022B961);江西省卫生健康委员会科技计划项目(202210949);赣州市科技计划重点研发计划重点项目(GZ2024YLJ117);赣南医科大学第一附属医院博士启动基金(QD075)

作者简介:黎明春,男,博士,主治医师,讲师,硕士生导师,研究方向:胸部肿瘤基础与临床。E-mail:gylmc2006@gmu.edu.cn

通信作者:黄莉,女,博士,主任医师,副教授,硕士生导师,研究方向:消化肿瘤基础与临床。E-mail:hlellen@gmu.edu.cn

(0, 10, 20, 40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) of LBT were used to treat KYSE-30 cells, with 0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ as the control group and the other concentrations as the experimental groups. The effects of LBT on the proliferation, colony formation and invasion abilities of KYSE-30 cells were detected by CCK-8 assay, colony formation assay and transwell assay, respectively; the expression of proteins related to cell cycle, epithelial-mesenchymal transition and signaling pathways was detected by western blot.

Results: The results of the CCK-8 assay showed that compared with the control group, cell proliferation in the experimental group was inhibited, with a statistically significant difference ($P<0.001$). The results of the colony formation assay showed that compared with the control group, the number of cell colonies formed in the experimental group decreased, and the number of colonies decreased with the increase of LBT concentration, with a statistically significant difference ($P<0.001$). The results of the transwell assay showed that the invasive and migratory abilities of the experimental group were significantly lower than those of the control group, and the invasive and migratory abilities decreased with the increase of LBT concentration, with a statistically significant difference ($P<0.001$). The results of western blot analysis showed that compared with the control group, the proteins of AKT, p-AKT^{Thr308}, p-GSK-3 β ^{Ser9} and CyclinD1 in the experimental group were significantly down-regulated. The epithelial marker E-cadherin in epithelial-mesenchymal transition was significantly up-regulated, while the mesenchymal marker Vimentin and transcription factor Snail were significantly down-regulated. All these changes were concentration-dependent, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion:** LBT may suppress the proliferation and invasion of esophageal squamous cell carcinoma KYSE-30 cells by modulating the PI3K/AKT/GSK-3 β signaling pathway.

Key words: Esophageal squamous cell carcinoma; Lobetyolin; PI3K/AKT/GSK-3 β ; Proliferation and invasion

食管癌在全球常见癌症中位列第11位,同时在癌症相关死亡中位列第7位^[1]。有研究^[2]表明,全世界食管癌患者中,有42.1%来自我国,以食管鳞状细胞癌病理类型居多。食管癌早期症状不明显,确诊时大多已处于晚期,导致其5年生存率较低,手术、放疗、化疗、免疫治疗是目前食管癌临床治疗的主要手段,但由于食管癌细胞的特性,传统化疗药物极易出现耐药性、不良反应较重^[3]。不少中药及其活性成分具有良好的抗肿瘤作用及较少不良反应,正逐渐成为肿瘤治疗的研究热点。

党参炔苷(Lobetyolin, LBT)是一种聚乙炔苷,存在于多种药用植物中,主要从党参的根中分离得到^[4]。研究显示LBT在体外抑制人胃癌^[5]、结直肠癌^[6]、乳腺癌^[7]及肺腺癌细胞^[8]等肿瘤细胞增殖,具有抗癌活性。目前LBT在食管癌中的作用及机制相关研究较少。基于此,本研究对LBT在食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞中的作用及分子机制进行初步研究,以期找到相关细胞信号转导途径,为LBT治疗食管癌提供更多科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验材料 澳洲胎牛血清、RPMI 1640培养基(Gibco);AKT(CST,4691T,1:1 000);p-AKT^{Thr308}(CST,13038T,1:1 000);p-GSK-3 β ^{Ser9}(CST,5558T,1:1 000);CyclinD1(CST,9932T,1:1 000);HRP-羊抗兔IgG

二抗(CST,7074S,1:2 000);E-cadherin(Abcam,ab40772,1:1 000);Vimentin(Abcam,ab92547,1:2 000);Snail(Abcam,ab85936,1:1 000);GAPDH(Abcam,ab181602,1:10 000);增强型CCK-8试剂盒、结晶紫染色液、4%多聚甲醛固定液、Western blot封闭液、Western blot一抗二抗稀释液、Western blot及IP细胞裂解液、蛋白酶磷酸酶抑制剂混合物(上海碧云天生物科技有限公司);Giemsa染料改良溶液(默克公司);Transwell嵌套(含24孔板,PC膜,6.5 mm,孔径8.0 μm)、BD Matrigel基质胶/基质膜(BD:356234)(康宁公司);SDS-PAGE凝胶制备试剂盒(北京索莱宝科技有限公司);BCA蛋白浓度测定试剂盒(江苏凯基生物技术股份有限公司);PVDF膜(Bio-Rad);LBT(HY-N0327)(MedChemExpress);二甲亚砜(DMSO)(Sigma)。

1.1.2 细胞 人食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞株(上海中国科学院细胞库)。

1.2 方法

1.2.1 细胞的培养及分组 细胞培养:人食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞为贴壁细胞,培养于含10%胎牛血清和1%的青霉素-链霉素双抗的RPMI-1640培养基中,置于5% CO₂、37 °C恒温细胞培养箱中培养,每2~3 d更换一次培养液,细胞长满后进行传代,使用对数生长期的细胞进行后续实验。

分组:LBT溶于DMSO配制成100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 母液,分装后保存于-20 °C。临用时用RPMI-1640培养基

稀释至不同浓度。设置LBT(0、10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)组^[7]。其中0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 作为对照组,其余作为实验组。

1.2.2 CCK-8法检测增殖能力及半抑制浓度(Inhibitory concentration 50%, IC₅₀)测定 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 条件下,将生长状态良好的细胞消化、重悬、计数,置于96孔板(2×10^3 个细胞/孔)中,每孔200 μL 。每组细胞设6个复孔。重复铺4个96孔板。设置LBT(0、10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)组,弃去培养基,分别加入100 μL 不同浓度的LBT溶液,于贴壁后的0、24、48、72 h进行检测。避光条件下,移液器吸净原培养基,每孔加入10 μL CCK-8溶液与90 μL 完全培养基的混合液,37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 恒温培养箱培养孵育2 h。孵育完毕后,使用酶标仪于450 nm波长处检测吸光度。每个时间点重复测量3次。利用GraphPad Prism 8.0软件,通过非线性回归拟合剂量-反应曲线计算LBT处理KYSE-30细胞24 h后的IC₅₀。

1.2.3 平板克隆形成实验 取对数生长期的各组细胞,分别用0.25%胰蛋白酶消化并吹打均匀。将细胞悬液作梯度稀释,每组细胞每块6孔板接种200个细胞,每孔分别加入浓度为0、10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 为LBT,处理24 h后更换为完全培养基,每隔3 d换液,37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 恒温培养箱中培养,当6孔板中出现肉眼可见的克隆(通常 ≥ 50 个细胞聚集在一起时),终止培养。弃去上清液,用PBS小心清洗2次。每孔加纯甲醇2 mL,固定15 min。弃去固定液,适当晾干,每孔加1~2 mL Giemsa染色液,染色30 min。用流水缓慢洗去Giemsa染色液,倒置6孔板,空气中晾干。6孔板置于白色桌面上,相机拍照。将显微镜下 ≥ 50 个细胞团视为计数克隆团。Image J软件计数细胞克隆团数。相同实验方法,实验重复3次。

1.2.4 Transwell侵袭迁移实验 实验方法参照课题组已发表的实验过程进行^[9]。取对数生长期的KYSE-30细胞按 $2\times 10^5\cdot\text{mL}^{-1}$ 、每孔500 μL 接种在6孔板中,每孔分别加入浓度为0、10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的LBT,处理24 h后更换为完全培养基进行Transwell侵袭实验:取对数生长期的各组细胞制成 $2\times 10^4\cdot\text{mL}^{-1}$ 单细胞悬液,取200 μL 铺进Transwell小室上层,下室加入600 μL 含15%血清的完全培养基,放入37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 恒温培养箱常规培养24 h。培养结束后,取出Transwell小室,用棉签轻轻擦掉上层未侵袭细胞,4%多聚甲醛固定30 min,将小室适当风干。0.1%结晶紫染色60 min,用PBS洗涤。

显微镜下随机选取5个视野观察并计数细胞。每次设3个平行孔,至少重复3次。Transwell迁移实验:方法同侵袭实验,区别在于Transwell小室无Matrigel基质胶包被。

1.2.5 Western blot检测相关蛋白表达 取对数生长期的KYSE-30细胞按 $2\times 10^5\cdot\text{mL}^{-1}$ 、每孔500 μL 接种在6孔板中,每孔分别加入浓度为0、10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的LBT,处理24 h后更换为完全培养基。各组细胞经消化、离心、裂解后获得总细胞蛋白质。利用BCA蛋白定量分析方法进行蛋白定量。配制10%SDS聚丙烯酰胺凝胶,并加入每泳道20 μg 蛋白进行电泳。电泳结束后,转移蛋白至PVDF膜上。Western blot封闭液封闭后,分别加入AKT、p-AKT^{Thr308}、p-GSK-3 β ^{Ser9}、CyclinD1、Snail、E-cadherin、Vimentin和GAPDH一抗于4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,洗膜。然后用二抗孵育1 h,洗膜。使用Chemi Dox XRS化学发光成像检测技术显影。使用Image J软件测定分析各组灰度值并以对照组为参照计算相对灰度值。实验重复3次。

1.3 统计学处理 数据使用GraphPad Prism 8.0软件进行分析。多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),各实验组与对照组的比较采用Dunnett's t检验进行事后比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 LBT对食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞增殖的影响 CCK-8实验结果显示,与对照组比较,当用10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ LBT处理食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞24、48、72 h后,细胞增殖受到抑制。通过非线性回归拟合计算得出其IC₅₀值为19.38 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (图1)。

2.2 LBT对食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞克隆形成能力的影响 平板克隆形成实验结果显示,与

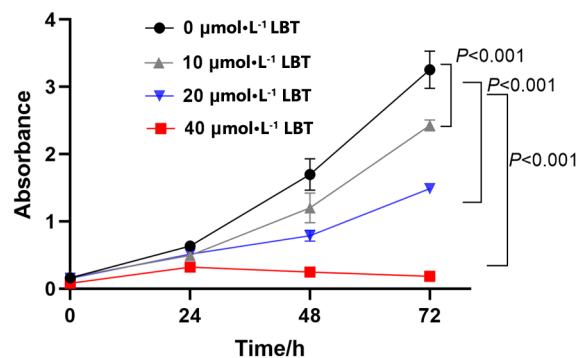


图1 LBT对食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞增殖的影响

对照组相比,实验组细胞随LBT作用浓度递增,KYSE-30细胞形成的克隆数量相应减少。各实验组与对照组之间差异有统计学意义($P < 0.001$),表明LBT可以显著抑制KYSE-30细胞的克隆形成能力(图2)。

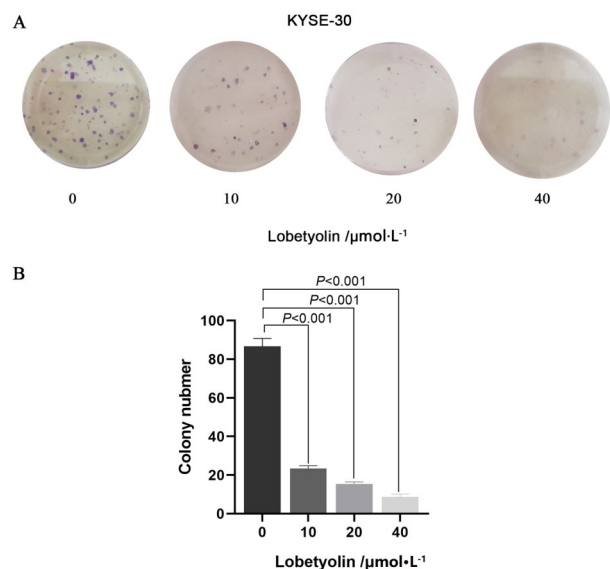


图2 LBT对食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞克隆形成能力的影响(100×)

2.3 LBT对食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞侵袭迁移能力的影响 Transwell迁移侵袭实验结果显示,与对照组相比,实验组细胞随LBT作用浓度的递增,从小室上层透过聚碳酸酯膜进入下室的细胞数显著减少($P < 0.001$),表明LBT可以显著抑制KYSE-30细胞的侵袭迁移能力(图3)。

2.4 LBT对食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞相关蛋白表达的影响 采用Western blot检测了不同浓度(0、10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)LBT处理食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞的关键信号通路蛋白及上皮-间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)标志物表达的影响。与对照组相比,随着LBT作用浓度从10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 增加至40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,总AKT蛋白及其Thr308位点的磷酸化水平(p-AKT^{Thr308})呈浓度依赖性下调。其下游底物GSK-3 β 的Ser9位点磷酸化水平(p-GSK-3 β ^{Ser9})也呈现相似的下降趋势。下游与细胞增殖密切相关的细胞周期蛋白CyclinD1的表达也随LBT浓度升高而显著降低。在EMT过程中,上皮标志物E-cadherin的蛋白表达随LBT浓度增加而明显上调。相反,间质标志物Vimentin及核心转录因子Snail的表达则被显著抑制,且这种抑制效应同样呈现浓度依赖性(图4)。

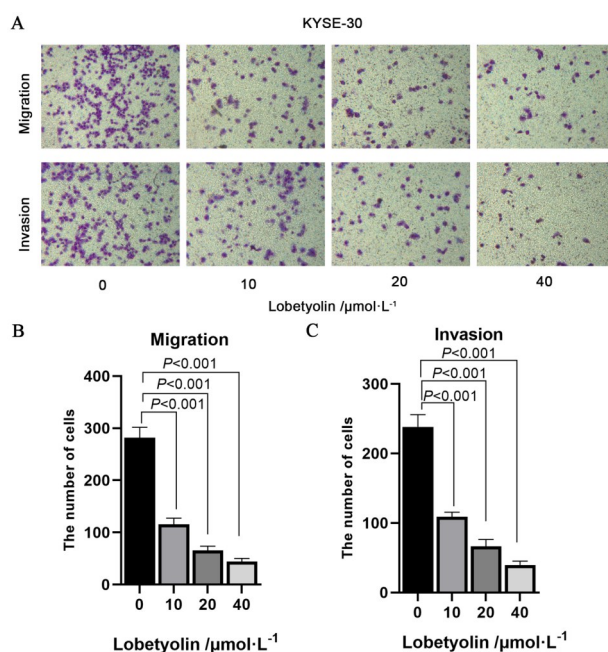


图3 LBT对食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞侵袭迁移能力的影响(100×)

3 讨论

尽管LBT在多种肿瘤模型中展现出阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖、迁移与侵袭等方面的抗肿瘤潜力^[10],但LBT在食管鳞状细胞癌这一高恶性程度肿瘤中的具体作用机制和效果尚缺乏系统深入研究。因此,探讨LBT在食管鳞状细胞癌中的作用具有重要意义。

本研究通过设置浓度为0、10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的LBT处理食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞,利用CCK-8、平板克隆形成及Transwell实验评估LBT对细胞恶性表型的影响。CCK-8实验结果显示:随着LBT浓度从0 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 增加至40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,KYSE-30细胞的450 nm处的吸光度显著降低,表明细胞增殖能力受到明显抑制。平板克隆形成实验结果显示:实验组的细胞克隆形成数目显著少于对照组,且克隆数目随LBT浓度升高而递减,进一步证实了LBT对细胞增殖的抑制作用。Transwell实验结果显示:穿过基质胶(侵袭)或未铺胶膜(迁移)的细胞数量均随LBT浓度增加而显著减少,表明LBT能够有效抑制KYSE-30细胞的侵袭和迁移能力。以上实验结果表明,LBT可抑制食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞的增殖、侵袭与迁移,提示LBT可能通过干预这些恶性生物学过程,在食管鳞状细胞癌中发挥抑癌作用。

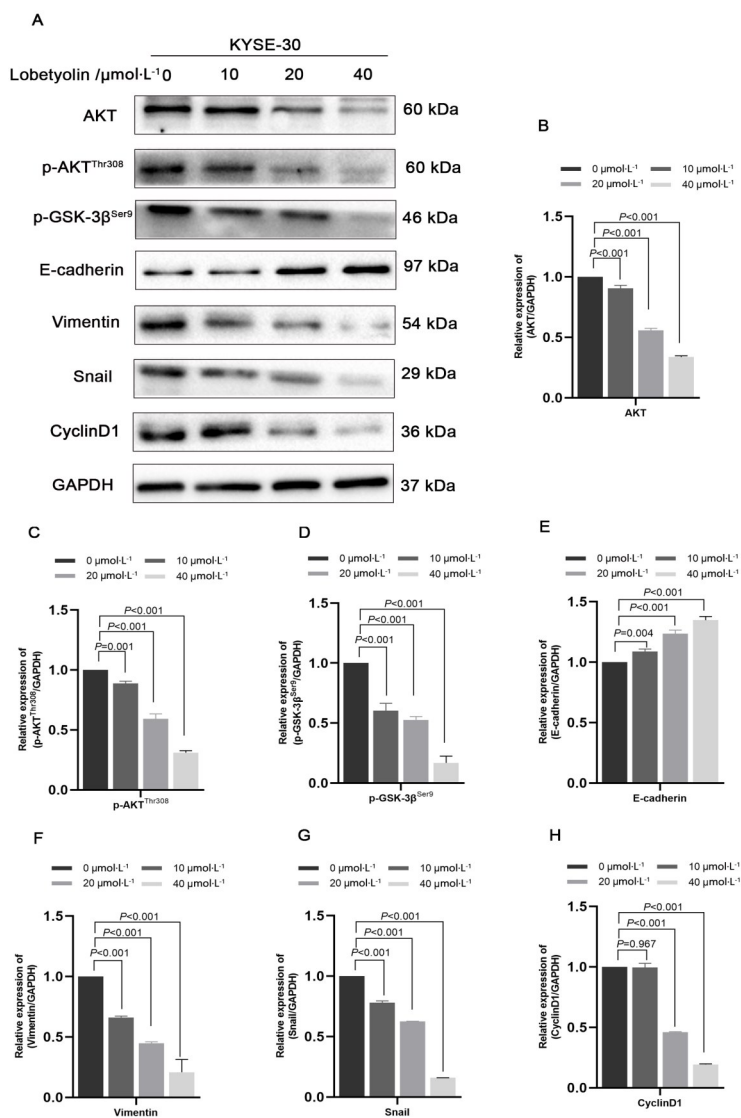


图4 LBT对食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞相关蛋白表达的影响

已有研究表明,肿瘤的增殖与细胞周期相关蛋白调控密切相关,细胞侵袭过程中,EMT起着关键作用^[11-12]。本研究采用Western blot检测不同浓度LBT处理食管鳞状细胞癌KYSE-30细胞的细胞周期及EMT相关蛋白表达。结果发现,与对照组相比,实验组中细胞周期蛋白CyclinD1表达明显下调;EMT上皮细胞标志物E-cadherin蛋白表达上调,而间质细胞标志物Vimentin蛋白表达下调。这提示LBT可能通过调控细胞周期相关蛋白及EMT来参与食管鳞状细胞癌的增殖与侵袭。然而,其发挥这些抑癌作用的具体信号传导机制,即所调控的关键信号通路,目前尚不完全清楚,这正是阐明其药理机制的核心问题。

PI3K/AKT信号通路作为致癌的关键通路之一,在抑制细胞凋亡、维持血管生成、促进细胞生长等

方面发挥重要作用^[13]。作为AKT的关键直接底物,GSK-3 β 的活性受其磷酸化状态精确调控,活化的AKT可磷酸化GSK-3 β 丝氨酸9(Ser9)位点,从而抑制其激酶活性^[14]。GSK-3 β 活性被抑制,无法促进下游底物CyclinD1和Snail的降解^[15-16]。其中,CyclinD1是驱动G1/S期细胞周期转换的关键蛋白^[17],而Snail则是诱导EMT的核心转录因子^[18]。Snail蛋白水平升高,导致其下游靶基因E-cadherin上皮标志物表达下调,而Vimentin等间质标志物表达上调,即发生典型的EMT^[12,19]。目前有研究^[7]认为,LBT通过AKT/GSK-3 β /c-Myc轴干扰谷氨酰胺摄取,从而促进细胞凋亡对乳腺癌发挥抗癌作用;通过失活Ras/PI3K/AKT通路诱导肺癌细胞凋亡^[8]。LBT还可能通过下调AKT/GSK-3 β /Snail信号通路,抑制胃癌细胞增殖和EMT过程,促进细胞凋亡^[20],

抑制 EMT 转化增强肺腺癌顺铂敏感性^[21]。本实验中,随着 LBT 处理浓度的增加(10、20、40 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), KYSE-30 细胞的 AKT、p-AKT^{Thr308}、p-GSK-3 β ^{Ser9}、CyclinD1 蛋白明显下调,E-cadherin 上调,Vimentin、Snail 下调。我们初步认为 LBT 可能通过抑制 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路,下调 CyclinD1、Snail 表达,减弱 EMT 的转化,从而抑制食管鳞状细胞癌 KYSE-30 细胞增殖与侵袭。

本研究也存在局限性。如我们测得 IC50 为 19.38 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,该 IC50 值提示 LBT 在体外显示出较强的抑制活性,但这是体外实验数据,体内的复杂环境可能会影响其实际效果,需要在后续研究中进一步探索动物体内实验及 PI3K/AKT 信号通路上下游调控机制。

综上所述,LBT 可能通过 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路抑制食管鳞状细胞癌 KYSE-30 细胞增殖及侵袭(图 5)。这项研究为 LBT 作为食管鳞状细胞癌潜在治疗药物提供理论依据,但其具体的分子机制和应用仍需进一步研究。

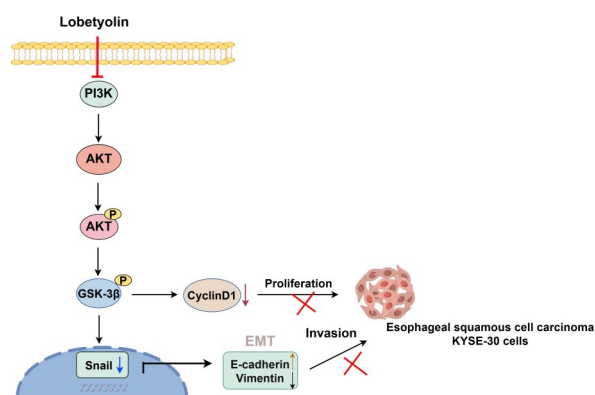


图 5 LBT 通过 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路抑制食管鳞状细胞癌 KYSE-30 细胞增殖及侵袭机制图

本图采用 figdraw.com 绘制。

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 Clinicians, 2024, 74 (3): 229-263.

[2] 郑渊杰,滕熠,何思怡,等. 2022 年全球及中国食管癌流行病学特征[J]. 中国肿瘤,2025,34(3):165-170.

[3] YANG H, WANG F, HALLEMEIER C L, et al. Oesophageal cancer [J]. Lancet, 2024, 404 (10466): 1991-2005.

[4] BAILLY C. Anticancer properties of lobetyolin, an essential component of *Radix codonopsis* (Dangshen) [J]. Nat Prod Bioprospect, 2021, 11(2):143-153.

[5] SHEN J, LU X, DU W, et al. Lobetyol activate MAPK pathways associated with G₁/S cell cycle arrest and apoptosis in MKN45 cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 81:120-127.

[6] HE W, TAO W, ZHANG F, et al. Lobetyolin induces apoptosis of colon cancer cells by inhibiting glutamine metabolism [J]. J Cellular Molecular Medi, 2020, 24 (6): 3359-3369.

[7] CHEN Y, TIAN Y, JIN G, et al. Lobetyolin inhibits the proliferation of breast cancer cells *via* ASCT2 down-regulation-induced apoptosis [J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(12):2074-2086.

[8] WANG M C, WU Y F, YU W Y, et al. Polyacetylenes from *Codonopsis lanceolata* root induced apoptosis of human lung adenocarcinoma cells and improved lung dysbiosis [J]. Biomed Res Int, 2022,2022:7713355.

[9] LI M, LIU Z, HOU Z, et al. Oncogenic zinc finger protein ZNF687 accelerates lung adenocarcinoma cell proliferation and tumor progression by activating the PI3K/AKT signaling pathway [J]. Thorac Cancer, 2023, 14 (14): 1223-1238.

[10] 向施,张文文,陈慧,等. 党参炔苷药理作用机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2024,26(10):169-173.

[11] KHAN A Q, HASAN A, MIR S S, et al. Exploiting transcription factors to target EMT and cancer stem cells for tumor modulation and therapy [J]. Semin Cancer Biol, 2024,100:1-16.

[12] 吴爱兵,黎明春,麦宗炯,等. CK2 α 通过 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路调控肺腺癌 A549 细胞的侵袭及迁移[J]. 中国肺癌杂志,2017,20(4):233-238.

[13] LEI K, LIANG R, LIANG J, et al. CircPDE5A-encoded novel regulator of the PI3K/AKT pathway inhibits esophageal squamous cell carcinoma progression by promoting USP14-mediated de-ubiquitination of PIK₃IP₁ [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2024,43(1):124.

[14] CUI Y, BAI Y, YANG J, et al. SIRT4 is the molecular switch mediating cellular proliferation in colorectal cancer through GLS mediated activation of AKT/GSK3 β /CyclinD1 pathway [J]. Carcinogenesis, 2021, 42 (3): 481-492.

[15] XI J, SUN Y, ZHANG M, et al. GLS1 promotes proliferation in hepatocellular carcinoma cells *via* AKT/GSK3 β /CyclinD1 pathway [J]. Exp Cell Res, 2019, 381 (1):1-9.

(下转第 1137 页)