

槲皮素防治肝细胞癌相关信号通路研究进展[△]

姚三飞^{1,2*}, 刘江凯^{1#} (1. 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)05-0632-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.05.025



摘 要 肝细胞癌(HCC)为全球第六大常见的恶性肿瘤,具有发病率高、恶性程度高和预后较差的特点,给人们的生命健康带来了严重威胁。目前,主要的HCC治疗方式包括手术切除、药物治疗和介入治疗等,但这些治疗手段都或多或少存在一定的不良反应。近年来研究结果证实,槲皮素具有良好的抗HCC效应。该文通过查阅近年来国内外槲皮素防治HCC的信号通路相关文献,发现槲皮素可以通过调控无翼样糖蛋白/β-连环蛋白、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B、丝裂原活化蛋白激酶、p53、Janus 酪氨酸蛋白激酶/信号转导及转录激活因子等多条信号通路,发挥抑制HCC的生长、增殖、转移和血管生成,逆转肝癌前病变及多重耐药,诱导肿瘤细胞的周期停滞和凋亡等多方面作用,起到良好的抗肿瘤效应。该文通过介绍槲皮素介导HCC相关信号通路机制,为新的抗肿瘤药物的研制提供了理论依据。

关键词 肝细胞癌; 槲皮素; 信号通路; 作用机制; 研究现状

Progress of Signaling Pathways Related to Quercetin in the Prevention and Treatment of Hepatocellular Carcinoma[△]

YAO Sanfei^{1,2}, LIU Jiangkai¹ (1. Dept. of Gastroenterology and Hepatobiliary Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. the First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common malignant tumor in the world. It has the characteristics of high incidence, high malignancy and poor prognosis, which poses a serious threat to people's life and health. At present, the main treatment for HCC include surgical resection, drug therapy and interventional therapy. However, all these treatment methods have certain adverse drug reactions. Recent studies have confirmed that quercetin has a good anti-HCC effect. By reviewing the relevant literature on signaling pathways of quercetin in the prevention and treatment of HCC at home and abroad in recent years, this thesis found that quercetin can inhibit the growth, proliferation, metastasis and angiogenesis of HCC by regulating multiple signaling pathways such as Wnt/β-catenin, PI3K/Akt, MAPK, p53, JAK/STAT. It has multiple effects such as reversing precancerous lesions and multi-drug resistance of liver cancer, and inducing cell cycle arrest and apoptosis of tumor cells, with significant anti-tumor effects. By introducing the mechanism of quercetin mediated HCC-related signaling pathways, this thesis provides a theoretical basis for the development of new anti-tumor drugs.

KEYWORDS Hepatocellular carcinoma; Quercetin; Signaling pathways; Mechanism; Research progress

世界卫生组织的报告指出,2020年全球估计有906 000人被诊断出患有肝癌,830 000人死于肝癌^[1]。其中,我国肝癌病例占全球肝癌病例的45.3%,肝癌死亡人数占全球肝癌死

亡人数的47.1%,给经济和社会造成巨大的负担。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝癌的主要形式,占有肝癌病例的75%~85%^[2]。目前,对于HCC的主要治疗方法有手术切除、消融、经动脉栓塞、肝移植、放疗及全身药物治疗等^[2-3]。由于HCC起病多隐匿,早期无明显临床症状,诊断时多为中晚期,失去手术治疗机会,而介入治疗、栓塞和放疗也有自身局限,如放疗对正常细胞的损伤、化疗药耐药问题等^[4]。近年来的研究发现,天然生物活性物质具有广泛的抗肿瘤特性,可以诱导不同恶性肿瘤细胞的凋亡和细胞周期停滞,发挥抑制肿瘤发展的作用^[5]。

△ 基金项目:河南省特色骨干学科中医学科建设项目(No. STG-ZYX04-202133);河南省卫生健康委河南省中医药科学研究专项课题(No. 2021JDZY003, No. 2023ZY2007)

* 硕士研究生。研究方向:中医药防治消化系统疾病。E-mail: 1115394435@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:中医药防治消化系统疾病。E-mail: xmlc001@126.com

槲皮素是一种天然类黄酮化合物,存在于许多食物中,如洋葱、苹果、草莓、西兰花、柑橘和黑莓等,也是黄芩、黄芪、柴胡、桑叶等中药的主要活性成分^[6]。现代药理学研究结果表明,槲皮素具有抗炎、抗过敏、抗氧化、抗病毒、心血管保护和抗肿瘤等作用^[7-9]。近年来的研究结果表明,槲皮素具有抗氧化活性、抑制血管生成、抑制细胞周期和增殖、诱导细胞凋亡等机制的能力,发挥抗 HCC 的作用^[10]。槲皮素显示出巨大的未来临床应用潜力。因此,本文就槲皮素抗 HCC 的关键信号通路进行综述,以期为进一步阐明槲皮素防治 HCC 的作用机制提供理论支持。

1 无翼样糖蛋白(Wnt)/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路是一种经典而保守的信号转导轴^[11]。肝脏中的 Wnt/ β -catenin 信号传导对调节细胞生长、存活、修复,体内平衡和干细胞的维持至关重要^[12]。如果没有 Wnt 配体,由腺瘤性息肉病大肠杆菌和 Axin (APC/Axin)形成的细胞质破坏复合物通过控制细胞质中 β -catenin 的稳定性来调节经典 Wnt 信号通路的输出,细胞质被 2 种组成型活性丝氨酸-苏氨酸激酶[酪蛋白激酶 1 α (CK1 α)和糖原合酶激酶 3 α / β (GSK3 α / β)]磷酸化。 β -catenin 会附着在细胞质钙黏着蛋白上,并且不会易位到细胞核,抑制靶基因的转录^[13]。一旦被激活,典型的 Wnt 信号通路会诱导 β -catenin 的稳定性并将其转移到细胞核,与 T 细胞因子/淋巴增强因子家族的转录因子结合,并募集共激活因子 B 细胞淋巴瘤因子 9 (BCL9)、环磷腺苷效应元件结合蛋白的结合蛋白 (CBP)/腺病毒 E1A 结合蛋白 p300 等,以开启下游靶基因的转录,诱导细胞增殖和存活^[14]。Wnt/ β -catenin 信号通路异常激活是 HCC 发病机制的关键因素。HCC 中 β -catenin 激活的潜在机制包括 β -连环蛋白 1 (CTNNB1)、轴蛋白 (AXIN)和肿瘤抑制基因 APC 体细胞突变,其中 CTNNB1 基因突变约占 15%~25%,AXIN 失活突变占 8%~15%,APC 突变占 1%~3%^[14-16]。

研究结果显示, β -catenin 信号转导不仅可以提高 HCC 细胞的增殖率和迁移率,还可以增加肿瘤微环境(TME)中 M2 表型的巨噬细胞数量,以介导其在 HCC 中的致癌活性和耐药性^[17]。因此,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路可以抑制 HCC 细胞的生长和侵袭,发挥抗 HCC 的作用。近年来的研究发现, β -catenin 激活显著促进了 Lgr5+肝细胞的增殖,通过抑制 β -catenin 信号通路可以限制肝脏中 Lgr5+肝细胞的增殖,为靶向治疗 HCC 提供了新的方向^[18]。Liu 等^[19]的研究结果显示,使用不同浓度的槲皮素处理 HepG2 细胞可以降低卷曲类蛋白受体 4 mRNA 的表达,可显著降低细胞活力,抑制细胞侵袭,增加细胞凋亡,还证实槲皮素可以通过卷曲类蛋白受体 7 (Fzd7)/ β -catenin 信号通路逆转 HCC 的多药耐药,槲皮素能有效增强抗肝癌药物的敏感性,这一特性使其成为潜在的抗肝癌药物增敏剂。此外,槲皮素与纳米硒联合应用,可通过增强氧化应激和炎症状态以及防止 p53/ β -catenin/细胞周期蛋白 D 的致癌轴通路失调来抑制大鼠 HCC 的进展^[20]。

2 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路

PI3K/Akt 信号通路是一种主要的细胞内信号转导通路,参与调节细胞周期、细胞增殖、凋亡、代谢和血管生成,在人类恶性肿瘤中经常被异常激活^[21]。多种配体如生长因子、细胞因子与受体酪氨酸激酶 (RTK) 结合,导致 RTK 自磷酸化,诱导激活 PI3K,活化的 PI3K 将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (PIP2) 磷酸化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (PIP3),同时催化 Akt 发生磷酸化,从而进一步促进下游肿瘤相关靶基因的转录^[22]。多项研究结果显示,PI3K/Akt 信号转导的激活促进葡萄糖摄取,有利于糖酵解并增加肿瘤细胞增殖,抑制细胞凋亡和自噬,促进 HCC 进展^[23-25]。研究结果证实,在抑制 PI3K/Akt 信号转导后,胱天蛋白酶 (Caspase) 3 和 Caspase-9 水平升高,而 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 水平下调,可以导致 HCC 细胞凋亡^[26]。因此,调节 PI3K/Akt 信号通路对于治疗 HCC 有着重要作用。

Yamada 等^[27]研究发现,槲皮素通过抑制 Akt 磷酸化,阻断 PI3K/Akt 信号通路,来抑制肝细胞生长因子和转化生长因子 α 诱导的 HuH7 细胞迁移和侵袭。己糖激酶-2 (HK2) 在葡萄糖代谢中起着至关重要的作用,HK2 的过表达与 HCC 的生长和侵袭相关。Wu 等^[28]证实,槲皮素通过抑制 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路降低 HK2 在体内的表达,抑制 HCC 细胞糖酵解,发挥抑制肝癌进展的作用。Qi 等^[29]的研究结果表明,槲皮素纳米胶束可以抑制 PI3K/Akt/血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 信号通路的表达,抑制恶性肿瘤细胞的侵袭和迁移,同时抑制新血管生成,来抑制肿瘤生长。低氧环境下,肝癌细胞可能以 Akt1 作为上调蛋白中的核心蛋白,槲皮素能够降低 Akt1 的含量,阻断 PI3K/Akt 信号通路来抑制低氧信号通路,从而实现抑制肝癌细胞的作用^[30]。另外,槲皮素可以通过 PI3K/Akt 信号通路逆转 HCC 的多药耐药,表明槲皮素可作为天然抗肝癌药物增敏剂^[31]。

3 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路

MAPK 信号通路是一种重要的细胞信号传导途径,参与调控细胞的生长、迁移、增殖、分化和凋亡等生物学过程,其异常激活与恶性肿瘤的发生、发展和耐药性相关^[32]。在哺乳动物中,主要包括 4 个常规 MAPK 亚组,即细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2、c-Jun N 末端激酶 (JNK)、p38 MAPK 和 ERK5^[33]。JNK 和 p38 MAPK 信号多由细胞因子、生长因子及环境应激激活,激活的 JNK 和 p38 MAPK 调节多种转录因子(激活蛋白 1、p53 抑癌蛋白),使促凋亡蛋白表达增加,抗凋亡蛋白表达降低,平衡细胞存活和死亡^[34]。ERK 信号通路通过细胞表面受体(如 RTK 或 G 蛋白偶联受体)的信号转导被激活,通过抑制促凋亡 Bcl-2 家族蛋白[如 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、促凋亡蛋白 BIM 的激活,并诱导 Bcl-2 家族抗凋亡成员(如 Bcl-2、Bcl-XL 和髓细胞白血病 1)的表达来促进细胞存活,因此,其异常激活与细胞转化和癌变有关^[34-35]。当然,ERK 的活性通过 RTK、RAS、RAF、丝裂原活化蛋白激酶 (MEK) 等核心通路成分严格调控。MAPK/ERK 信号转导在约 50% 的早期 HCC

患者和几乎所有晚期 HCC 患者中被激活^[36]。因此,靶向 MAPK 信号通路各级联的信号分子可以促进 HCC 细胞凋亡,发挥抑制 HCC 的作用。

槲皮素可以通过激活 JNK、ERK1/2 和 p38 MAPK 相关的 MAPK 信号通路诱导 SMMC7721 细胞的自噬,同时上调 Bax 和裂解的 Caspase-3 蛋白水平,下调 Bcl-2 蛋白水平,抑制 SMMC7721 细胞生长和诱导细胞凋亡^[37]。Ding 等^[38]研究发现,槲皮素可以抑制肝癌 HepG2 细胞 ERK1/2 信号通路,激活 p38 MAPK 和 JNK 磷酸化,抑制蛋白酶体的糜蛋白酶样活性。Lin 等^[39]的研究结果显示,槲皮素可能通过调节白细胞介素 6 (IL-6) 抑制 MEK/ERK 信号通路来延缓 HCC 合并糖尿病的进展,从而促进 HepG2 细胞凋亡并抑制 HepG2 细胞的增殖。此外,槲皮素通过抑制核转录因子 κ B (NF- κ B) 和 p38 MAPK 信号通路、抑制炎症反应和防止肝细胞凋亡,发挥对肝纤维化的治疗作用^[40]。以上研究证实,槲皮素可通过抑制 MAPK 信号通路抑制肿瘤细胞生长和增殖,促进 HCC 细胞凋亡。

4 肿瘤抑制蛋白 p53 信号通路

p53 信号通路是一个与细胞生命周期调控和 DNA 损伤反应密切相关的细胞信号传导通路,参与调节细胞发育、维持干细胞和组织稳态、保护生殖细胞完整性、抑制细胞生长等多种生物途径,p53 的缺失和突变与恶性肿瘤密切相关^[41]。转录调节因子 p53 为肿瘤抑制因子,在无应激条件下,p53 被 E3 连接酶泛素化,随后被蛋白酶体机制降解,p53 的活性主要由负调节因子鼠双微体 4、鼠双微体 2 调控,使细胞中的 p53 保持在较低水平。当细胞遇到病毒感染、缺氧和癌基因过表达等应激时,p53 被激活并与染色质结合以调节其下游靶标的转录^[42];p53 将应激信号整合到各种抗增殖反应中,阻断细胞周期,促进细胞凋亡并维持基因组的稳定性^[43]。p53 信号通路是肿瘤进展的有效屏障,在肝癌发生中起重要作用^[44]。Wang 等^[45]发现,银杏叶提取物 EGb761 能够通过激活 p53 信号通路,抑制细胞生长,降低细胞活力,并促进 HCC 细胞凋亡。Xu 等^[46]应用茶褐素激活 p53 信号通路诱导 HCC 的细胞衰老和凋亡。以上研究表明,靶向 p53 信号通路能够抑制 HCC 细胞增殖并触发细胞凋亡。

槲皮素可以上调 HepG2 细胞中的 p53 和 Bax,同时下调活性氧、蛋白激酶 C、PI3K 和环氧合酶 2 (COX-2) 来发挥抗肿瘤作用。转录因子阴阳-1 (YY1) 是 p53 的负调控因子,Guan 等^[47]研究发现,槲皮素以剂量和时间依赖方式能够通过下调转录因子 YY1,上调肿瘤抑制因子 p53 和下游 Bax,以及下调 Bcl-2,诱导人肝癌细胞凋亡并抑制肝癌细胞增殖。槲皮素可以诱导细胞周期调节因子 p53 mRNA 水平显著升高,提升 p53 表达,下调增殖和细胞周期标志物细胞周期蛋白 D1 和 Ki-67^[48]。单独使用槲皮素或联合索拉菲尼治疗 HCC 可抑制 p53 基因的过表达,诱导恶性肿瘤细胞周期停滞和凋亡来发挥抗肿瘤作用^[49]。Lou 等^[50]研究发现,槲皮素先诱导 p53、miR-34a,导致沉默信息调节因子 1 的抑制,增加 p53 的乙酰

化,使 p53 的稳定性增强,促进 p53 相关细胞凋亡,增加 HepG2 细胞对槲皮素的敏感性。以上研究表明,槲皮素可以上调 p53 表达,抑制 HCC 细胞增殖,诱导 HCC 细胞凋亡。

5 Janus 酪氨酸蛋白激酶 (JAK)/信号转导及转录激活因子 (STAT) 信号通路

JAK/STAT 信号通路在许多细胞功能中发挥重要作用,可控制细胞增殖、分化和凋亡以及免疫和炎症反应的调节^[51]。JAK/STAT 信号传导可调节肝脏增殖、再生和糖异生等代谢过程^[52]。研究表明,JAK/STAT 信号通路在 HCC 中经常失调,在慢性肝脏炎症中,多种促炎因子(如 IL、干扰素和生长因子)与相应的细胞表面受体结合时,JAK/STAT 信号通路可被异常激活。STAT3 是 STAT 蛋白家族成员之一,据报道,STAT3 在高达 60% 的 HCC 病例中显示被激活,STAT3 失调通过改变细胞增殖、细胞周期停滞、炎症、侵袭和转移导致 HCC^[53]。JAK/STAT 信号传导的异常激活促进恶性肿瘤细胞的存活、生长、侵袭和转移^[52]。Ni 等^[54]研究发现,靶向 JAK/STAT 信号通路及降低 IL-6 表达,可以抑制裸鼠体内的 HepG2 细胞的迁移和侵袭。因此,阻断 JAK/STAT 信号通路,可以有效阻碍肿瘤生长,甚至延缓肿瘤的进展。

槲皮素可通过阻止肝细胞癌 LM3 细胞增殖、迁移和侵袭,引起细胞周期停滞和凋亡,并通过消除 JAK2/STAT3 信号通路(通过下调 JAK2 和 STAT3)刺激 HCC 自噬来发挥抗肿瘤作用^[55]。槲皮素通过增强 STAT1 酪氨酸磷酸化,并协同增加 β 干扰素诱导的 HepG2 细胞中 STAT1 酪氨酸磷酸化,从而激活 JAK/STAT 信号通路,增强了 α 干扰素对恶性肿瘤细胞增殖的抑制作用^[56]。槲皮素能以剂量和时间依赖性方式降低磷酸化酪氨酸蛋白激酶 1、磷酸化酪氨酸蛋白激酶 3 的表达,抑制肝癌细胞的增殖^[57]。Cyclin B1 是一种细胞周期蛋白,在 S 期和 G₂/M 期合成,抑制 STAT3/5 信号传导机制,槲皮素可通过表达 Cyclin B1 蛋白调控细胞周期,降低 HCC 的增殖潜力,提高细胞凋亡率,促进恶性肿瘤细胞凋亡^[58]。

6 其他相关信号通路

刺猬(hedgehog,Hh)信号通路是一种经典且保守的信号通路,在生理条件下控制胚胎发育和组织修复,Hh 信号转导的异常激活对 HCC 发生、进展、耐药和转移发挥着调节作用^[59]。Notch 信号通路已被证明可以调节 HCC 的发生、进展、侵袭、转移以及预后,Notch 信号通路是 HCC 的潜在治疗靶点^[60]。考虑 Notch 和 Hh 信号通路在 HCC 中被激活,研究结果显示,槲皮素治疗性给药可以阻断 Notch、Hh 信号通路,调节 HCC 中的凋亡和增殖途径,发挥抗肿瘤作用^[56];还可以通过抑制 Hh 信号通路发挥抗肝纤维化的作用^[61]。NF- κ B 的过度激活与肝炎和 HCC 密切相关,炎症因子有助于 HCC 肿瘤生长的发展,槲皮素可通过抑制 NF- κ B 的核易位及其与 COX-2 启动子的结合,减少 COX-2 的表达,从而阻断促炎信号通路,发挥抗炎作用^[62]。表皮生长因子受体(EGFR)在肝癌的发生、发展起着重要作用,EGFR 的过表达与肿瘤的侵袭性、转移

和患者生存率低密切相关^[63]。槲皮素可以直接灭活血管内皮生长因子,使血管生成受到抑制,减少肝病灶数量及面积,有助于逆转癌前病变^[64]。

7 小结

本研究通过总结近年来的相关文献,发现槲皮素通过调控 Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt、MAPK、p53、JAK/STAT 等多条信号通路,抑制 HCC 的生长、增殖、转移和血管生成,逆转肝癌前病变及多药耐药,同时可以诱导恶性肿瘤细胞的周期停滞和凋亡,因此,槲皮素可以被认为是一种新的潜在抗肿瘤候选药物。此外,槲皮素作为一种广泛使用的类黄酮,体内外药理学研究表明其是安全的,没有明显的不良反应,可以作为一种安全的膳食补充剂长期摄入,对整体健康和抗病能力有潜在益处^[65]。

8 不足与展望

然而,在槲皮素用于临床之前,尚需解决许多问题。(1)槲皮素的水溶性、分子稳定性和吸收特性低,导致其生物利用度通常很低,限制了其广泛应用。应开发最合适的槲皮素制剂,以避免其生物利用度低和在人体内的广泛代谢转化,提高其生物利用度^[66]。近年来,纳米槲皮素制剂及槲皮素羟基乙酰修饰大大增强了槲皮素的细胞内吸收和持久性,从而上调其抗肿瘤活性,为槲皮素的应用提供了思路^[67-68]。(2)关于槲皮素介导 HCC 信号通路的研究尚不足,仍需进一步探讨信号通路之间的相互影响。(3)无论是在预防还是治疗方面,或是作为靶向药物的替代品,都需要进一步的临床研究来确定槲皮素的抗肿瘤机制。

参考文献

[1] RUMGAY H, ARNOLD M, FERLAY J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040 [J]. J Hepatol, 2022, 77(6): 1598-1606.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版) [J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44(4): 361-386.

[3] YANG J D, HAINAUT P, GORES G J, et al. A global view of hepatocellular carcinoma; trends, risk, prevention and management [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(10): 589-604.

[4] MAZZANTI R, ARENA U, TASSI R. Hepatocellular carcinoma; Where are we? [J]. World J Exp Med, 2016, 6(1): 21-36.

[5] AGHABABAEI F, HADIDI M. Recent advances in potential health benefits of quercetin [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(7): 1020.

[6] LIN J C, LI F Y, JIAO J Z, et al. Quercetin, a natural flavonoid, protects against hepatic ischemia-reperfusion injury via inhibiting caspase-8/ASC dependent macrophage pyroptosis [J]. J Adv Res, 2025, 70: 555-569.

[7] 李兴强, 晁旭, 冯雪松. 槲皮素对肝细胞性肝癌的增效减毒效应研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(2): 287-293.

[8] YANG D Y, WANG T C, LONG M, et al. Quercetin: its main pharmacological activity and potential application in clinical

medicine [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 8825387.

[9] SINGH P, ARIF Y, BAJGUZ A, et al. The role of quercetin in plants [J]. Plant Physiol Biochem, 2021, 166: 10-19.

[10] AZEEM M, HANIF M, MAHMOOD K, et al. An insight into anticancer, antioxidant, antimicrobial, antidiabetic and anti-inflammatory effects of quercetin: a review [J]. Polym Bull (Berl), 2023, 80(1): 241-262.

[11] ZHANG Y, WANG X. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 165.

[12] BAKRANIA A, TO J, ZHENG G, et al. Targeting Wnt- β -catenin signaling pathway for hepatocellular carcinoma nanomedicine [J]. Gastro Hep Adv, 2023, 2(7): 948-963.

[13] PERUGORRIA M J, OLAIZOLA P, LABIANO I, et al. Wnt- β -catenin signalling in liver development, health and disease [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(2): 121-136.

[14] WANG W H, SMITS R, HAO H P, et al. Wnt/ β -catenin signaling in liver cancers [J]. Cancers (Basel), 2019, 11(7): 926.

[15] XIAO X L, MO H Y, TU K S. CTNNB1 mutation suppresses infiltration of immune cells in hepatocellular carcinoma through miRNA-mediated regulation of chemokine expression [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89(Pt A): 107043.

[16] HE S, TANG S L. WNT/ β -catenin signaling in the development of liver cancers [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 132: 110851.

[17] DELDAR ABAD PASKEH M, MIRZAEI S, ASHRAFIZADEH M, et al. Wnt/ β -catenin signaling as a driver of hepatocellular carcinoma progression: an emphasis on molecular pathways [J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021, 8: 1415-1444.

[18] HE J, HAN J M, LIN K J, et al. PTEN/AKT and Wnt/ β -catenin signaling pathways regulate the proliferation of Lgr5+ cells in liver cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 683: 149117.

[19] LIU T, LI Z, TIAN F. Quercetin inhibited the proliferation and invasion of hepatoblastoma cells through facilitating SIRT6-mediated FZD4 silence [J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(12S): S96-S107.

[20] MOHAMED A A, ZAGHLOUL R A, ABDELGHANY A M, et al. Selenium nanoparticles and quercetin suppress thioacetamide-induced hepatocellular carcinoma in rats: attenuation of inflammation involvement [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2022, 36(4): e22989.

[21] SUN E J, WANKELL M, PALAMUTHUSINGAM P, et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma [J]. Biomedicines, 2021, 9(11): 1639.

[22] TIAN L Y, SMIT D J, JÜCKER M. The role of PI3K/AKT/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma metabolism [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2652.

[23] ZHANGYUAN G Y, WANG F, ZHANG H T, et al. VersicanV1 promotes proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma through the activation of EGFR-PI3K-AKT pathway [J]. Oncogene, 2020, 39(6): 1213-1230.

[24] ZHANG R Z, LIAN Y H, XIE K J, et al. Ropivacaine suppresses tumor biological characteristics of human hepatocellular carcinoma

- via inhibiting IGF-1R/PI3K/AKT/mTOR signaling axis [J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 9162-9173.
- [25] BI S M, ZHANG Y D, ZHOU J, et al. miR-210 promotes hepatocellular carcinoma progression by modulating macrophage autophagy through PI3K/AKT/mTOR signaling [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 662: 47-57.
- [26] LUO Y, LIU L W, ZHAO J H, et al. PI3K/AKT1 signaling pathway mediates sinomenine-induced hepatocellular carcinoma cells apoptosis; an *in vitro* and *in vivo* study[J]. Biol Pharm Bull, 2022, 45(5): 614-624.
- [27] YAMADA N, MATSUSHIMA-NISHIWAKI R, KOZAWA O. Quercetin suppresses the migration of hepatocellular carcinoma cells stimulated by hepatocyte growth factor or transforming growth factor- α ; attenuation of AKT signaling pathway [J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 682: 108296.
- [28] WU H Y, PAN L L, GAO C X, et al. Quercetin inhibits the proliferation of glycolysis-addicted HCC cells by reducing hexokinase 2 and Akt-mTOR pathway[J]. Molecules, 2019, 24(10): 1993.
- [29] QI X J, GAO C, YIN C J, et al. Development of quercetin-loaded PVCL-PVA-PEG micelles and application in inhibiting tumor angiogenesis through the PI3K/Akt/VEGF pathway [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2022, 437: 115889.
- [30] 岳川杰, 李德成, 孙长峰, 等. 低氧环境下槲皮素作用于肝癌细胞的核心靶点蛋白及通路分析[J]. 四川医学, 2023, 44(5): 466-470.
- [31] ZHANG Z G, WU H T, ZHANG Y J, et al. Dietary antioxidant quercetin overcomes the acquired resistance of sorafenib in sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma cells through epidermal growth factor receptor signaling inactivation [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024, 397(1): 559-574.
- [32] BRAICU C, BUSE M, BUSUIOC C, et al. A comprehensive review on MAPK: a promising therapeutic target in cancer [J]. Cancers (Basel), 2019, 11(10): 1618.
- [33] YUE J C, LÓPEZ J M. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2346.
- [34] MOON H, RO S W. MAPK/ERK signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(12): 3026.
- [35] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis [J]. Exp Ther Med, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [36] NEUZILLET C, TIJERAS-RABALLAND A, DE MESTIER L, et al. MEK in cancer and cancer therapy [J]. Pharmacol Ther, 2014, 141(2): 160-171.
- [37] JI Y, LI L, MA Y X, et al. Quercetin inhibits growth of hepatocellular carcinoma by apoptosis induction in part via autophagy stimulation in mice [J]. J Nutr Biochem, 2019, 69: 108-119.
- [38] DING Y M, CHEN X Y, WANG B, et al. Quercetin suppresses the chymotrypsin-like activity of proteasome via inhibition of MEK1/ERK1/2 signaling pathway in hepatocellular carcinoma HepG2 cells[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2018, 96(5): 521-526.
- [39] LIN F, ZHOU W G, YUAN X, et al. Mechanistic study of quercetin in the treatment of hepatocellular carcinoma with diabetes via MEK/ERK pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 142(Part B): 113194.
- [40] WANG R, ZHANG H, WANG Y Y, et al. Inhibitory effects of quercetin on the progression of liver fibrosis through the regulation of NF- κ B/I κ B α , p38 MAPK, and Bcl-2/Bax signaling [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 47: 126-133.
- [41] BLAGIH J, BUCK M D, VOUSDEN K H. p53, cancer and the immune response[J]. J Cell Sci, 2020, 133(5): jcs237453.
- [42] HUANG J. Current developments of targeting the p53 signaling pathway for cancer treatment [J]. Pharmacol Ther, 2021, 220: 107720.
- [43] TUVAL A, STRANDGREN C, HELDIN A, et al. Pharmacological reactivation of p53 in the era of precision anticancer medicine[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2024, 21(2): 106-120.
- [44] YU M X, XU W L, JIE Y S, et al. Identification and validation of three core genes in p53 signaling pathway in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1): 66.
- [45] WANG R K, SHAO X M, YANG J P, et al. *Ginkgo biloba* extract mechanism inhibits hepatocellular carcinoma through the nuclear factor- κ B/p53 signaling pathway [J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2020, 39(2): 179-189.
- [46] XU J A, XIAO X J, YAN B, et al. Green tea-derived theabrownin induces cellular senescence and apoptosis of hepatocellular carcinoma through p53 signaling activation and bypassed JNK signaling suppression[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 39.
- [47] GUAN H, ZHANG W Y, LIU H, et al. Quercetin induces apoptosis in HepG2 cells via directly interacting with YY1 to disrupt YY1-p53 interaction[J]. Metabolites, 2023, 13(2): 229.
- [48] SALAMA Y A, EL-KAREF A, EL GAYYAR A M, et al. Beyond its antioxidant properties: quercetin targets multiple signalling pathways in hepatocellular carcinoma in rats[J]. Life Sci, 2019, 236: 116933.
- [49] ABDU S, JUAID N, AMIN A, et al. Effects of sorafenib and quercetin alone or in combination in treating hepatocellular carcinoma: *in vitro* and *in vivo* approaches[J]. Molecules, 2022, 27(22): 0.
- [50] LOU G H, LIU Y N, WU S S, et al. The p53/miR-34a/SIRT1 positive feedback loop in quercetin-induced apoptosis [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(6): 2192-2202.
- [51] THOMAS S J, SNOWDEN J A, ZEIDLER M P, et al. The role of JAK/STAT signalling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours[J]. Br J Cancer, 2015, 113(3): 365-371.
- [52] HIN TANG J J, HAO THNG D K, LIM J J, et al. JAK/STAT signaling in hepatocellular carcinoma [J]. Hepat Oncol, 2020, 7(1): HEP18.

(下转第 640 页)