

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.03.008

· 基础研究 ·

甘草次酸通过 β -catenin/TCF4通路抑制肝细胞癌 SMMC-7721 细胞的恶性生物学行为

余苗萃¹, 吕烈洋¹, 吴迪¹, 尚姝贤², 吕俊¹ (1. 武汉市中医医院 肿瘤科, 湖北 武汉 430000; 2. 湖北中医药大学 第一临床学院, 湖北 武汉 430000)

[摘要] **目的:**探讨甘草次酸(GA)调节 β -连环蛋白(β -catenin)/转录因子4(TCF4)信号通路对肝细胞癌 SMMC-7721 细胞增殖、迁移、侵袭及上皮间质转化(EMT)的影响及其机制。**方法:**以 HCC 细胞 SMMC-7721 为研究对象, 将其随机分为对照、L-GA、M-GA、H-GA 组(50、100、200 μ mol/L GA)、GA + LiCl 组(200 μ mol/L GA + 40 μ mol/L β -catenin 激活剂 LiCl)。采用平板克隆实验、Transwell 实验、流式细胞术检测 GA 对 SMMC-7721 细胞增殖、迁移和侵袭及细胞凋亡的影响, WB 法检测 GA 对 SMMC-7721 细胞中 β -catenin/TCF4 通路蛋白(β -catenin、TCF4)和 EMT 相关蛋白(E-cadherin、vimentin)表达的影响。构建 SMMC-7721 细胞裸鼠移植瘤模型, 观察 GA 对荷瘤裸鼠移植瘤生长及 β -catenin、TCF4 蛋白表达的影响。**结果:**与对照组相比, L-GA、M-GA、H-GA 组 SMMC-7721 细胞克隆数、迁移和侵袭数、 β -catenin、TCF4、vimentin 蛋白表达均显著降低(均 $P < 0.05$), 细胞凋亡率、E-cadherin 蛋白表达均升高(均 $P < 0.05$); 与 H-GA 组相比, GA + LiCl 组细胞克隆数、迁移和侵袭数、 β -catenin、TCF4、vimentin 蛋白表达均显著升高(均 $P < 0.05$), 细胞凋亡率、E-cadherin 蛋白表达均显著降低(均 $P < 0.05$)。荷瘤裸鼠模型实验显示, GA 组裸鼠移植瘤质量和体积、 β -catenin 和 TCF4 蛋白阳性率均显著低于对照组(均 $P < 0.05$)。**结论:**GA 显著抑制 SMMC-7721 细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT 进程, 进而抑制 HCC 的进展, 其机制可能是通过抑制 β -catenin/TCF4 信号通路实现的。

[关键词] 甘草次酸; β -连环蛋白/转录因子4; 肝细胞癌; SMMC-7721 细胞; 增殖; 迁移; 侵袭; 上皮间质转化

[中图分类号] R735.7; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)03-0288-06

Glycyrrhetic acid inhibits the malignant biological behavior of hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells through the β -catenin/TCF4 signaling pathway

SHE Zhuocui¹, LYU Lieyang¹, WU Di¹, SHANG Shuxian², LYU Jun¹ (1. Department of Oncology, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430000, Hubei, China; 2. School of Medicine, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430000, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects and mechanisms of glycyrrhetic acid (GA) on the proliferation, migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition (EMT) of hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells by regulating the β -catenin/transcription factor 4 (TCF4) signaling pathway. **Methods:** HCC cells SMMC-7721 were randomly separated into the control, L-GA, M-GA, H-GA groups (50, 100, 200 μ mol/L GA) and the GA + LiCl group (200 μ mol/L GA + 40 μ mol/L β -catenin activator LiCl). The effects of GA on the proliferation, migration, invasion and apoptosis of SMMC-7721 cells were detected by plate cloning, Transwell experiment and flow cytometry. WB was applied to detect the effects of GA on the expressions of β -catenin/TCF4 signaling pathway proteins (β -catenin、TCF4) and EMT (E-cadherin, vimentin)-related proteins in SMMC-7721 cells. The model of SMMC-7721 cell transplanted tumor in nude mice was established to observe the effects of GA on the growth of transplanted tumor and the expressions of β -catenin and TCF4 proteins. **Results:** Compared with the control group, SMMC-7721 cell clonal number, migration and invasion numbers, β -catenin, TCF4 and vimentin protein expressions in the L-GA, M-GA and H-GA groups decreased significantly (all $P < 0.05$), while the apoptosis rate and the expression of E-cadherin protein increased (all $P < 0.05$). Compared with the H-GA group, the numbers of clones, migration and invasion, β -catenin, TCF4 and vimentin protein expressions in the GA + LiCl group increased significantly (all $P < 0.05$), while the apoptosis rate and E-cadherin protein expression decreased significantly (all $P < 0.05$). Tumor-bearing nude mouse model experiment showed that the tumor weight and volume and the positive rates of β -catenin and TCF4 proteins in the GA group were significantly lower than those in the control group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** GA can significantly inhibit the proliferation,

[基金项目] 2020 年度武汉市临床医学科研项目 (No. WZ20B02)

[作者简介] 余苗萃 (1987—), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事中西医结合肿瘤防治研究。E-mail: 36vqj@163.com

[通信作者] 吕俊, E-mail: e97xwz@163.com

migration, invasion, and the EMT process of SMMC-7721 cells, thereby inhibiting the progression of HCC. Its mechanism may be achieved by inhibiting the β -catenin/TCF4 signaling pathway.

[Key words] glycyrrhetic acid (GA); β -catenin/transcription factor 4 (TCF4); hepatocellular carcinoma (HCC); SMMC-7721 cell; proliferation; migration; invasion; epithelial-mesenchymal transition (EMT)

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(3): 288-293. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.03.008]

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是癌症相关死亡的第二大原因,是最常见的肝癌类型,占有所有病例的75%^[1]。尽管在过去十年中取得了重大进展,但HCC仍然是最难治疗的恶性肿瘤之一。在早期,HCC可以手术切除或采用经动脉化疗栓塞术、射频消融等治疗方法,对于接受过HCC消融或切除的患者,其5年内的复发率高达70%,且大多数HCC患者在确诊时已处于疾病晚期,导致局部治疗和手术都无效或不可行^[2]。因此,探讨HCC细胞生物学行为相关的分子机制、开发治疗HCC新药物至关重要。甘草次酸(glycyrrhetic acid, GA)约占甘草根干重的4%~5%,具有抗炎、抗溃疡、抗过敏、抗病毒、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节,以及护肝、保护心和神经等多种作用^[3]。研究^[4]表明,GA在较低剂量时对肝癌有一定疗效且毒副作用较小。 β -连环蛋白(β -catenin)是Wnt信号通路的关键蛋白,正常情况下位于肝细胞膜,被激活后会在细胞富集并转位到细胞核,通过调控基因表达和下游多个信号级联反应促进HCC的形成^[5]。转录因子4(transcription factor 4, TCF4)是TCF/LEF家族的重要成员之一,通过SOX样HMG结构域与DNA结合,是Wnt/ β -catenin通路中的一个关键转录因子,TCF4在Wnt/ β -catenin信号异常的HCC中高表达^[6]。目前,GA对 β -catenin/TCF4信号通路调控作用及其对HCC细胞增殖、侵袭和上皮间质转化(EMT)中的具体机制尚不清晰。因此,本研究通过探讨GA对HCC细胞恶性生物学行为的影响及其分子机制,以期提高肝癌患者的治疗效果和预后。

1 材料与方法

1.1 细胞、动物及主要试剂

SMMC-7721细胞(货号:JK-2936S)购自上海晶抗生物工程有限公司。

雄性、6周龄、18~22 g、BALB/C裸鼠[许可证号:SCXK(鄂)2022-0029]购自武汉贝赛模式生物科技有限公司。动物实验通过武汉贝赛模式生物科技有限公司动物伦理委员会批准[伦理审批号:BSMS动(福)第2023-04-257A号]。

GA(货号:T0036)购自南京赛泓瑞生物科技有限公司,氯化锂(LiCl)(货号:YRS3075)购自上海远慕生物科技有限公司,Annexin V-FITC/PI细胞凋亡检测试剂盒(货号:AC12L033)购自上海和元李记生物

技术有限公司,RIPA裂解缓冲液、BCA蛋白浓度测定试剂盒(货号:MT0066-VMA、ZN1871-ZYU)购自北京百奥莱博科技有限公司,Super ECL Star检测试剂盒(货号:S6020L)购自上海杏园瑞民生物工程有限公司,DAB染色试剂盒(货号:C02-04001)购自上海彩佑实业有限公司,抗体GAPDH、 β -catenin、TCF4、上皮钙黏素(E-cadherin)、波形蛋白(vimentin)、HRP标记驴抗兔二抗(货号:ab59164、ab32572、ab217668、ab227639、ab137321、ab205722)购自英国Abcam公司。

1.2 细胞分组与GA处理

将SMMC-7721细胞随机分为对照(未处理细胞)、L-GA、M-GA、H-GA(50、100、200 μ mol/L GA)和GA+LiCl组(200 μ mol/L GA+40 μ mol/L β -catenin激活剂LiCl)。各组细胞培养24 h后,进行后续实验。

1.3 平板克隆实验检测GA对SMMC-7721细胞增殖的影响

将各组对数生长期的SMMC-7721细胞以 5×10^2 个/孔接种于6孔板中,培养2~3周。当细胞形成足够大的克隆,用4%多聚甲醛溶液固定,0.1%结晶紫染色15 min,倒置显微镜拍摄图像,并使用Image J软件分析并统计细胞克隆数。

1.4 Transwell实验检测GA对SMMC-7721细胞迁移和侵袭的影响

迁移实验:将各组SMMC-7721细胞以 5×10^4 个/孔的密度接种于Transwell上室中,同时加入100 μ L无血清培养基,下室中加入500 μ L含10%胎牛血清的完全培养基。培养16~24 h后,用4%多聚甲醛溶液固定细胞15 min,0.01%结晶紫染色30 min。PBS清洗后,于光学显微镜下观察并拍照,使用Image J软件分析迁移细胞数量。

侵袭实验:在上室加细胞之前需预铺基质胶外,其余方法同迁移实验。

1.5 流式细胞术检测GA对SMMC-7721细胞凋亡的影响

将各组对数生长期SMMC-7721细胞调整细胞密度至 1×10^6 个/mL,取100 μ L细胞悬液于流式管中,在避光条件下,分别加入5 μ L Annexin V-FITC和10 μ L PI,轻轻混匀后室温避光作用15 min。随后加入300 μ L结合缓冲液,混合后立即置于冰上。采用流式细胞仪检测染色细胞情况,分析并统计细胞的凋亡率。细

胞凋亡率 = 凋亡细胞数/总细胞数 $\times$ 100%。

1.6 WB法检测SMMC-7721细胞 β -catenin/TCF4通路蛋白和EMT相关蛋白的表达

各组SMMC-7721细胞经RIPA裂解液裂解后提取总蛋白,采用BCA试剂盒测定蛋白浓度。将等量蛋白质样品进行10% SDS-PAGE分离,后将蛋白质转移到PVDF膜上,室温下用TBST(含0.1% Tween 20、154 mmol/L NaCl、20 mmol/L的Tris-HCl)封闭膜1 h,分别加入 β -catenin(1:5 000)、TCF4(1:10 000)、E-cadherin(1:25)、vimentin(1:500)及GAPDH(1:2 000)一抗,4℃处理过夜。用TBST洗膜后,加入HRP标记的驴抗兔二抗(1:2 000),室温作用1 h。在暗室中使用Super ECL Star试剂盒显影,以GAPDH为内参,采用Image J软件分析蛋白质条带的灰度值。

1.7 SMMC-7721细胞裸鼠移植瘤模型的构建及观察

取BALB/c裸鼠背部皮下注射SMMC-7721细胞(5×10^6 个/100 μ L PBS),当移植瘤体积达到50~100 mm³时,随机分为对照组、GA组,每组6只。GA组每天背部皮下注射2 mg/kg的GA治疗^[7],对照组注射等量PBS。22 d时,麻醉处死小鼠,分离HCC移植瘤标本,称量其质量,依据公式=0.5 $\times$ 长径 $\times$ 短径²计算移植瘤体积。

1.8 免疫组化法检测裸鼠移植瘤组织中 β -catenin、TCF4蛋白的表达

将两组裸鼠HCC组织标本常规固定、石蜡包埋,

切片4 μ m厚,经脱蜡和水化后,用PBS洗涤3次,每次30 s。加入45 μ L过氧化物酶阻断液,室温处理10 min,以阻断内源性过氧化物酶的活性。然后,用 β -catenin(1:500)、TCF4(1:100)一抗,4℃过夜。加入驴抗兔二抗(1:2 000),室温下放置30 min后,PBS洗涤3次。使用DAB染色试剂盒对切片进行染色,苏木精复染后,于光学显微镜下观察并分析 β -catenin和TCF4蛋白的阳性率。蛋白阳性率 = 阳性细胞数/总细胞数 $\times$ 100%。

1.9 统计学处理

以上主要实验均独立重复6次。采用SPSS 26.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用SNK- q 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GA显著抑制SMMC-7721细胞的增殖能力

平板克隆实验结果(表1,图A)显示,与对照组相比,L-GA、M-GA、H-GA组SMMC-7721细胞克隆数均呈剂量依赖性显著减少(均 $P < 0.05$);与H-GA组相比,GA + LiCl组克隆数显著增加($P < 0.05$)。结果表明,GA能够剂量依赖性地抑制SMMC-7721细胞的克隆形成能力,提示其具有抑制肝癌细胞增殖的潜力;同时使用LiCl则逆转了GA对细胞增殖的抑制作用。

表1 GA对SMMC-7721细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响($n = 6, \bar{x} \pm s$)

组别	克隆数(个)	迁移细胞数(个)	侵袭细胞数(个)	细胞凋亡率(%)
对照组	145.82 $\pm$ 14.86	129.51 $\pm$ 13.87	114.96 $\pm$ 11.77	2.83 $\pm$ 0.90
L-GA组	99.53 $\pm$ 12.59*	99.74 $\pm$ 11.53*	80.73 $\pm$ 9.83*	11.86 $\pm$ 1.96*
M-GA组	76.74 $\pm$ 11.33* [▲]	78.32 $\pm$ 10.95* [▲]	58.51 $\pm$ 8.31* [▲]	27.31 $\pm$ 3.02* [▲]
H-GA组	51.25 $\pm$ 10.64* ^{▲▽}	53.28 $\pm$ 9.31* ^{▲▽}	37.22 $\pm$ 7.25* ^{▲▽}	48.96 $\pm$ 4.99* ^{▲▽}
GA + LiCl组	128.31 $\pm$ 13.71 [△]	113.46 $\pm$ 12.69 [△]	93.68 $\pm$ 10.95 [△]	8.54 $\pm$ 1.53 [△]

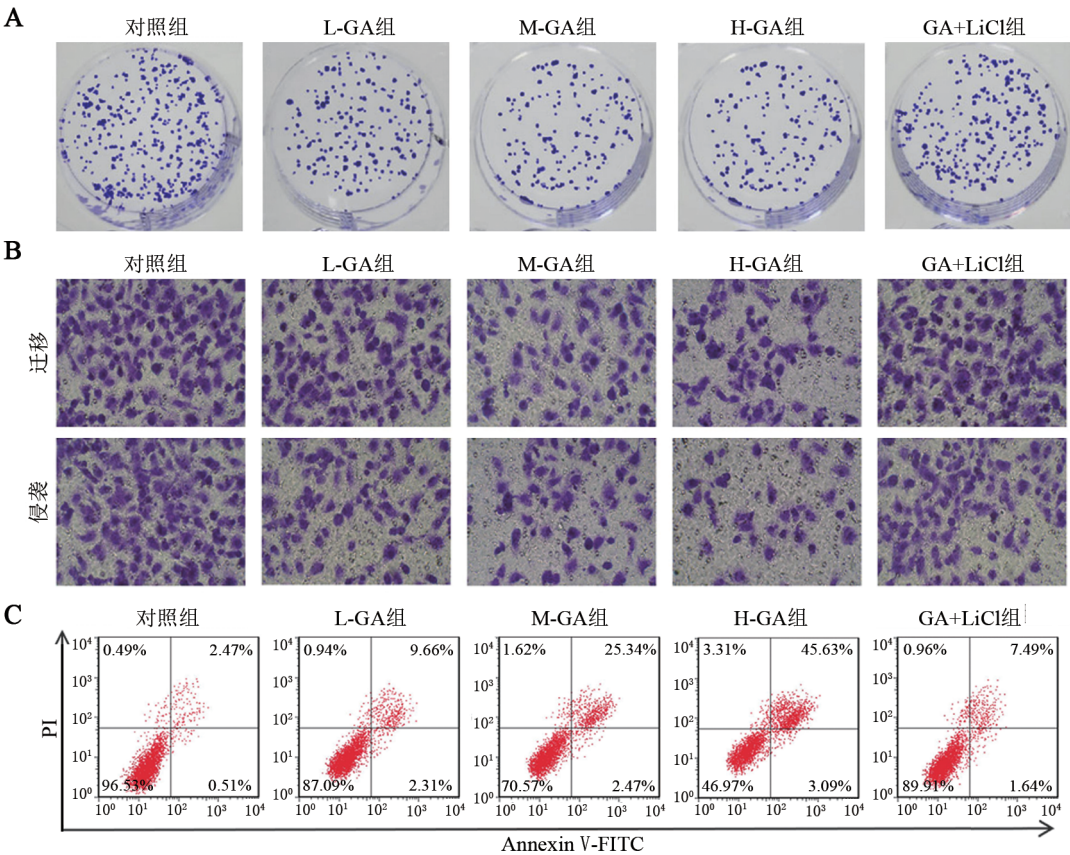
与对照组比较,* $P < 0.05$;与L-GA组比较,[▲] $P < 0.05$;与M-GA比较,[▽] $P < 0.05$;与H-GA组比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.2 GA显著抑制SMMC-7721细胞的迁移和侵袭能力

Transwell实验结果(表1,图1B)显示,与对照组相比,L-GA、M-GA、H-GA组SMMC-7721细胞的迁移数、侵袭数均呈剂量依赖性减少(均 $P < 0.05$);与H-GA组相比,GA + LiCl组迁移和侵袭细胞数均显著增多($P < 0.05$)。结果表明,GA能够剂量依赖性地抑制SMMC-7721细胞的迁移和侵袭能力,提示其具有抑制肝癌细胞迁移和侵袭的潜力;同时使用LiCl则逆转了GA对细胞迁移和侵袭的抑制作用。

2.3 GA显著促进SMMC-7721细胞的凋亡

流式细胞术检测结果(表1,图1C)显示,与对照组相比,L-GA、M-GA、H-GA组SMMC-7721细胞凋亡率均呈剂量依赖性升高(均 $P < 0.05$);与H-GA组相比,GA + LiCl组细胞凋亡率显著低于H-GA组($P < 0.05$)。结果表明,GA能够剂量依赖性地促进SMMC-7721细胞的凋亡,提示其具有促进肝癌细胞凋亡的潜力;同时使用LiCl则逆转了GA对细胞凋亡的促进作用。



A: 平板克隆实验检测 SMMC-7721 细胞增殖能力($\times 10$); A: Transwell 实验检测 SMMC-7721 细胞的迁移和侵袭能力($\times 200$); C: 流式细胞仪检测 SMMC-7721 细胞凋亡水平。

图 1 GA 对 SMMC-7721 细胞增殖、迁移和侵袭和凋亡的影响

2.4 GA 下调 SMMC-7721 细胞β-catenin、TCF4 和 vimentin 表达, 上调 E-cadherin 表达 EMT 的抑制作用。

WB 实验结果 (图 2, 表 2) 显示, 与对照组相比, L-GA、M-GA、H-GA 组 SMMC-7721 细胞中β-catenin、TCF4、vimentin 蛋白表达均呈剂量依赖性降低 (均 $P < 0.05$), E-cadherin 蛋白表达呈剂量依赖性升高 (均 $P < 0.05$); 与 H-GA 组相比, GA + LiCl 组β-catenin、TCF4 和 vimentin 蛋白表达显著增加 (均 $P < 0.05$), E-cadherin 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$)。结果表明, GA 能够剂量依赖性地抑制β-catenin、TCF4、vimentin 蛋白表达, 促进 E-cadherin 蛋白表达, 提示其具有抑制β-catenin/TCF4 通路和肝癌细胞 EMT 的潜力; 同时使用 LiCl 则逆转了 GA 对β-catenin/TCF4 通路和细胞

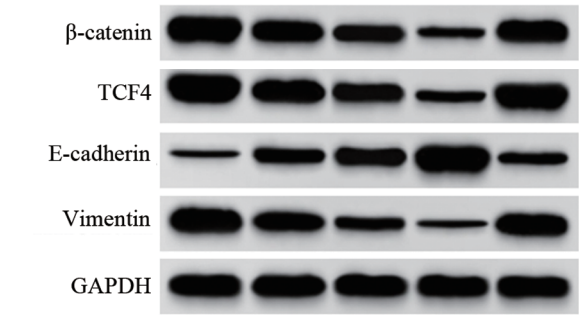


图 2 GA 对 SMMC-7721 细胞中β-catenin、TCF4、E-cadherin 和 vimentin 表达的影响

表 2 SMMC-7721 细胞中β-catenin、TCF4、E-cadherin 和 vimentin 表达比较

组别	β-catenin	TCF4	E-cadherin	Vimentin
对照组	1.34±0.15	1.53±0.19	0.22±0.07	1.27±0.13
L-GA 组	0.99±0.13*	1.09±0.17*	0.67±0.12*	0.89±0.10*
M-GA 组	0.72±0.12*^	0.81±0.16*^	0.94±0.13*^	0.54±0.08*^
H-GA 组	0.35±0.11*^▽	0.47±0.15*^▽	1.34±0.14*^▽	0.23±0.07*^▽
GA + LiCl 组	1.18±0.14^	1.36±0.18^	0.48±0.09^	1.13±0.12^

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 L-GA 组比较, ^ $P < 0.05$; 与 M-GA 比较, ▽ $P < 0.05$; H-GA 组比较, ^ $P < 0.05$ 。

2.5 GA抑制裸鼠移植瘤生长并下调 β -catenin、TCF4蛋白表达水平

成功构建 SMMC-7721 细胞裸鼠移植瘤模型。测量结果(表3,图3A)显示,与对照组相比,GA组裸鼠移植瘤的质量和体积均显著下降(均 $P < 0.05$)。免疫组化检测结果(表3,图3B)显示,与对照组相比,

GA组裸鼠移植瘤组织中 β -catenin、TCF4阳性表达率均显著下降(均 $P < 0.05$)。结果表明,GA能够显著抑制裸鼠移植瘤的生长,其机制可能与抑制Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白 β -catenin和TCF4的表达有关。

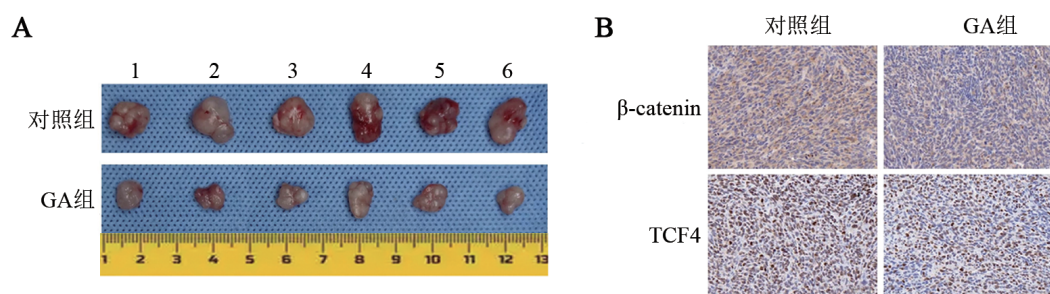


图3 剥离的裸鼠移植瘤的形态(A)及移植瘤组织中 β -catenin、TCF4蛋白(B)的表达

表3 裸鼠移植瘤质量和体积及 β -catenin、TCF4蛋白的表达

组别	质量(g)	体积(mm ³)	β -catenin阳性率(%)	TCF4阳性率(%)
对照组	1.94 ± 0.23	1382.11 ± 142.63	77.81 ± 7.96	82.55 ± 8.40
GA组	0.83 ± 0.20*	507.94 ± 133.95*	26.85 ± 7.14*	30.14 ± 7.68*

与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

在大多数国家,男性的HCC发病率和病死率比女性高2~3倍,其恶性程度高和预后差^[8]。HCC病例通常由乙型或丙型肝炎病毒感染或长期酗酒引起。此外,代谢综合征、成人肥胖症、糖尿病高发病率,以及非酒精性脂肪性肝病和肝炎的高发病率,已成为HCC的重要诱因,其不同病因也反映在HCC的分子异质性上^[9]。然而,目前仅5%~15%的HCC患者适合手术切除(限于早期病例),而晚期HCC患者化疗效果欠佳,且因严重的不良反应导致肝损伤,增加患者痛苦^[10]。因此,阐明HCC的发病机制并开发新型药物,对提高HCC患者的临床治疗效果和生存率具有重要意义。

GA是一种从甘草中提取的具有生物活性的代谢物,在体外可以抑制宫颈癌、结直肠癌、非小细胞肺癌和HCC等多种类型的癌细胞的活性,在体内GA在多种癌细胞来源的异种移植小鼠模型中也显示出抗肿瘤活性^[3]。袁建晖等^[11]发现,GA通过调控caspase-9的表达,抑制子宫内膜癌细胞的恶性生物学行为,进而抑制子宫内膜癌的进展。GUO等^[12]发现,GA通过促进Prdx6-和caspase-3介导的线粒体凋亡来抑制非小细胞肺癌的进展。SANG等^[13]发现,

GA通过增加肿瘤部位CD4⁺T和CD8⁺T细胞的比例,促进CD4⁺T细胞向Th1细胞分化,降低Treg和Th2细胞亚群的比例,从而改善肿瘤微环境,抵消苯丁酸氮芥对肿瘤免疫的不利因素,并通过干扰DNA复制和调节肿瘤微环境,有效治疗肝癌。相关研究^[14]表明,E-cadherin、vimentin可以调控肝癌的EMT,在肝癌转移过程中发挥作用。本研究发现,GA处理后使SMMC-7721细胞增殖、迁移及侵袭能力下降,细胞凋亡率升高,EMT相关蛋白呈浓度依赖表达降低,提示GA可能通过抑制癌细胞的恶性生物学行为,抑制HCC的进展,因此GA可作为治疗肝癌的潜在新药物。

Wnt/ β -catenin的失调可促进包括肿瘤在内的不同肝病的发展^[5]。异常的细胞内 β -catenin积累和核易位可增强TCF4的反式激活,TCF4的异常激活进一步增强了其与靶基因E-box序列的结合能力,激活下游靶基因的转录,促进肿瘤细胞的增殖、血管侵袭及远处转移^[15]。CHENG等^[16]发现,FOXMI通过 β -catenin/TCF4信号转导,促进食管癌细胞的迁移、侵袭,以及肿瘤发生、血管生成。GULATI等^[17]发现,磷酸化介导的 β -catenin/TCF4通路激活可增加侵袭性肝癌患者的癌基因表达,并促进肝母细胞瘤的发展。SONG等^[18]发现,半乳糖凝集素-3激活 β -catenin/

TCF4 信号通路, 在体外调控 HCC 细胞的血管生成和 EMT 进程, 在动物模型中增强 HCC 移植瘤发生和转移。赵伶俐等^[19]发现, 白茅苷通过抑制 β -catenin/TCF4 通路的活化, 在体外抑制肝癌 HepG2 细胞的恶性生物学行为, 在体内抑制肝癌移植瘤的生长。本研究发现, GA 处理后的 SMMC-7721 细胞 β -catenin、TCF4 蛋白的表达均降低, 同时经 β -catenin 激活剂 LiCl 处理后则逆转了 GA 对 HCC 细胞增殖、迁移与侵袭的抑制作用, 提示 GA 可能通过介导 β -catenin/TCF4 信号通路抑制 HCC 细胞的恶性生物学行为。进一步体内实验证明, GA 显著抑制 SMMC-7721 细胞裸鼠移植瘤的生长, 并且可以降低移植瘤组织中 β -catenin、TCF4 蛋白的表达, 表明 GA 在体内外均可能通过抑制 β -catenin/TCF4 信号通路, 进而抑制 HCC 的进展。

综上所述, GA 可以抑制 SMMC-772 细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT, 进而抑制 HCC 的进展, 其机制可能是通过抑制 β -catenin/TCF4 信号通路实现的。然而, 本研究中 GA 对 HCC 的细胞作用局限于 β -catenin/TCF4 信号通路, 然而, GA 调控 HCC 细胞生物学行为的其他靶点及通路仍有待进一步深入研究。

【参 考 文 献】

- [1] ZHANG Z T, HUI L J. Progress in patient-derived liver cancer cell models: a step forward for precision medicine[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2023, 55(11): 1707-1717. DOI:10.3724/abbs.2023224.
- [2] CHEN K W, LI Y R, WANG B R, *et al.* Patient-derived models facilitate precision medicine in liver cancer by remodeling cell-matrix interaction[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1101324[2024-04-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37215109/>. DOI:10.3389/fimmu.2023.1101324.
- [3] HUSSAIN H, ALI I, WANG D J, *et al.* Glycyrrhetic acid: a promising scaffold for the discovery of anticancer agents[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2021, 16(12): 1497-1516. DOI: 10.1080/17460441.2021.1956901.
- [4] STECANELLA L A, BITENCOURT A P R, VAZ G R, *et al.* Glycyrrhizic acid and its hydrolyzed metabolite 18 β -glycyrrhetic acid as specific ligands for targeting nanosystems in the treatment of liver cancer[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(11): 1792[2024-04-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34834206/>. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111792.
- [5] XU C R, XU Z, ZHANG Y, *et al.* β -Catenin signaling in hepatocellular carcinoma[J/OL]. *J Clin Invest*, 2022, 132(4): e154515[2024-04-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35166233/>. DOI:10.1172/JCI154515.
- [6] TENG K, WEI S, ZHANG C, *et al.* KIFC1 is activated by TCF-4 and promotes hepatocellular carcinoma pathogenesis by regulating HMGA1 transcriptional activity[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 329[2024-04-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31340839/>. DOI:10.1186/s13046-019-1331-8.
- [7] 柯俊羽, 陈曦, 钟启胜, 等. 甘草次酸对 SIRT6 介导的小鼠肠黏膜更新的影响[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(1): 69-73. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyj.2021.01.007.
- [8] WU L, YAN J Y, BAI Y Q, *et al.* An invasive zone in human liver cancer identified by Stereo-seq promotes hepatocyte-tumor cell crosstalk, local immunosuppression and tumor progression[J]. *Cell Res*, 2023, 33(8): 585-603. DOI:10.1038/s41422-023-00831-1.
- [9] EL-KHOBAR K E, SUKOWATI C H C. Updates on organoid model for the study of liver cancer[J/OL]. *Technol Cancer Res Treat*, 2023, 22: 15330338231154090[2024-04-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36788421/>. DOI:10.1177/15330338231154090.
- [10] 周晓燕, 陈勇, 王媛媛, 等. TACE 与 TKI 联合或不联合 PD-1 抑制剂治疗晚期肝细胞癌有效性与安全性的 Meta 分析[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(11): 1136-1145. DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.11.012.
- [11] 袁建晖, 范燕燕, 胡小青. 甘草次酸对子宫内膜癌细胞增殖、凋亡、侵袭迁移的影响及机制[J]. *中国当代医药*, 2022, 29(28): 9-12. DOI:10.3969/j.issn.1674-4721.2022.28.004.
- [12] GUO Q Y, ZHAO M H, WANG Q X, *et al.* Glycyrrhetic acid inhibits non-small cell lung cancer *via* promotion of Prdx6- and caspase-3-mediated mitochondrial apoptosis[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173: 116304[2024-04-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38401519/>. DOI:10.1016/j.biopha.2024.116304.
- [13] SANG L H, LI J, ZHANG F X, *et al.* Glycyrrhetic acid modified chlorambucil prodrug for hepatocellular carcinoma treatment based on DNA replication and tumor microenvironment[J/OL]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 220: 112864[2024-04-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36272286/>. DOI:10.1016/j.colsurfb.2022.112864.
- [14] ZHA Z M, LI J. microRNA-125a-5p regulates liver cancer cell growth, migration and invasion and EMT by targeting HAX1[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(5): 1849-1861. DOI:10.3892/ijmm.2020.4729.
- [15] ZHOU F Y, GAO H Y, SHANG L R, *et al.* Oridonin promotes endoplasmic reticulum stress *via* TP53-repressed TCF4 transactivation in colorectal cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 150[2024-04-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37337284/>. DOI:10.1186/s13046-023-02702-4.
- [16] CHENG L L, WANG Q, TAO X Y, *et al.* FOXM1 induces vasculogenic mimicry in esophageal cancer through β -catenin/Tcf4 signaling[J/OL]. *Diagn Pathol*, 2020, 15(1): 14[2024-04-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32035486/>. DOI: 10.1186/s13000-020-00929-9.
- [17] GULATI R, HANLON M A, LUTZ M, *et al.* Phosphorylation-mediated activation of β -catenin-TCF4-CEGRs/ALCDs pathway is an essential event in development of aggressive hepatoblastoma [J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(24): 6062[2024-04-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36551548/>. DOI:10.3390/cancers14246062.
- [18] SONG M J, PAN Q Z, YANG J Y, *et al.* Galectin-3 favours tumour metastasis *via* the activation of β -catenin signalling in hepatocellular carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(10): 1521-1534. DOI:10.1038/s41416-020-1022-4.
- [19] 赵伶俐, 郭静波, 白冬梅, 等. 白茅苷抑制 β -catenin/TCF₄ 通路的活化对肝癌 HepG2 细胞增殖、侵袭和间质转化的调节作用[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(12): 1606-1610. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2159.2020.12.011.

[收稿日期] 2024-04-03

[修回日期] 2025-03-21

[本文编辑] 党瑞山