

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.02.017

论著 · 基础

EZH2 通过 AKT 磷酸化调控 β -catenin 参与结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的机制研究

周猛 祝磊 鞠吉雨 岳启安 季万胜



基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(202102050495)

作者单位: 261053 山东潍坊 山东第二医科大学(周猛、鞠吉雨、季万胜); 266555 山东青岛, 青岛滨海学院医学院(祝磊、岳启安)

通信作者: 季万胜 E-mail: jqpwys@163.com

【摘要】 目的 探究 AKT-增强子结合蛋白 2(EZH2)- β -catenin 轴在结肠癌增殖、迁移及侵袭中的调控作用。方法 通过 GEPIA 工具对 TCGA 和 GTEx 数据库进行分析,并通过 Western blot 实验检测 EZH2 在结肠癌组织及 SW480 结肠癌细胞中的表达水平,进一步使用 Co-IP 实验探究 AKT 磷酸化、EZH2 及 β -catenin 之间的相互作用,通过 EdU 实验、细胞划痕实验及 Transwell 实验检测 AKT-EZH2- β -catenin 轴对 SW480 结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的作用。结果 GEPIA 及 WB 实验结果均表明 EZH2 在结肠癌组织及 SW480 结肠癌细胞中的表达显著高于正常组织和人结肠上皮细胞 NCM460($P < 0.05$)。Co-IP 实验结果表明, H_2O_2 激活 AKT 磷酸化后, pS473-AKT 表达显著增高($P < 0.05$),且沉淀复合物中同时存在 AKT 及 EZH2 蛋白; EdU 实验、细胞划痕实验及 Transwell 实验结果表明, H_2O_2 激活 AKT 磷酸化后, SW480 细胞的增殖、迁移和侵袭能力均显著提高($P < 0.05$)。沉默 EZH2 后,细胞的迁移和侵袭能力明显下降($P < 0.05$)。进一步沉默 β -catenin 后,这种抑制作用更加明显。结论 AKT、EZH2 及 β -catenin 间存在相互作用关系, EZH2 的高表达可能使 AKT 磷酸化,进而上调 β -catenin 的表达和活性,最终促进结肠癌细胞的增殖、迁移及侵袭。

【关键词】 结肠癌; 增强子结合蛋白 2; AKT; β -catenin; 增殖; 迁移; 侵袭; 机制研究**【中图分类号】** R735.3⁺5 **【文献标识码】** A

Mechanistic study of EZH2 regulating β -catenin through AKT phosphorylation in colon cancer cell proliferation, migration and invasion Zhou Meng^{*}, Zhu Lei, Ju Jiyu, Yue Qi'an, Ji Wansheng.^{*} Shandong Second Medical University, Shandong, Weifang 261053, China

Funding program: Shandong Provincial Medical and Health Science and Technology Development Plan Project (202102050495)

Corresponding author: Ji Wansheng E-mail: jqpwys@163.com

【Abstract】 Objective To explore the role of the AKT-EZH2- β -catenin axis in regulating the proliferation, migration, and invasion of colon cancer. **Methods** The expression levels of EZH2 in colon cancer tissues and SW480 colon cancer cells were analyzed using the GEPIA tool based on TCGA and GTEx databases and verified by Western blot (WB). The interaction among AKT phosphorylation, EZH2, and β -catenin was further investigated by co-immunoprecipitation (Co-IP) experiments. The effects of the AKT-EZH2- β -catenin axis on the proliferation, migration, and invasion of SW480 colon cancer cells were detected by 5-ethynyl-2'-deoxyuridine (EdU) assay, wound healing assay, and Transwell assay. **Results** The results of GEPIA and WB showed that the expression of EZH2 in colon cancer tissues and SW480 colon cancer cells was significantly higher than that in normal tissues and the human colonic epithelial cell line NCM460 ($P < 0.05$). The Co-IP experimental results indicated that after AKT phosphorylation was activated by H_2O_2 , the expression of pS473-AKT increased significantly ($P < 0.05$), and both AKT and EZH2 proteins were present in the precipitation complex. The results of the EdU assay, wound healing assay, and Transwell assay showed that after AKT phosphorylation was activated by H_2O_2 , the proliferation, migration, and invasion abilities of SW480 cells were significantly enhanced ($P < 0.05$). After silencing EZH2, the migration and invasion abilities of the cells were significantly decreased ($P < 0.05$). When β -catenin was further silenced, this inhibitory effect became more prominent. **Conclusion** There is an interaction among AKT, EZH2, and β -catenin. The high expression of EZH2 may phosphorylate AKT, thereby upregulating the expression and activity of β -catenin, and ultimately promoting the proliferation,

migration, and invasion of colon cancer cells.

【Key words】 Colon cancer; EZH2; AKT; β -catenin; Proliferation; Migration; Invasion; Mechanism

结肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,2022 年美国癌症协会公布的癌症统计数据显示,全球结肠癌的发病率为 10.2%,死亡率达 9.2%,从第 4 位上升到第 2 位^[1]。随着医疗水平的发展,结肠癌患者的生存率有所提高,然而约 50% 的结肠癌患者由于耐药性而发生复发,晚期患者的 5 年生存率下降超过 10%^[2-3]。因此,研究结肠癌的发病机制对于寻找新的诊断标志物和治疗靶点具有重要意义。增强子结合蛋白 2 (enhancer of zeste homologue 2, EZH2) 是多梳蛋白家族的重要成员,在多种肿瘤中高表达,参与调控细胞增殖、分化和凋亡等生物学过程^[4-6]。AKT 信号通路是细胞内重要的信号转导通路,在肿瘤细胞的生长、存活和代谢中发挥关键作用^[7-8]。 β -catenin 是一种多功能蛋白质,其异常激活与肿瘤的发生发展密切相关^[9-10]。已有研究表明,EZH2、AKT 和 β -catenin 在多种肿瘤中存在相互作用^[11-12],但它们在结肠癌细胞增殖中的具体调控机制尚未完全阐明。本研究旨在探讨 EZH2 通过 AKT 磷酸化调控 β -catenin 参与结肠癌进展的机制,为结肠癌的治疗提供新的理论依据,报道如下。

1 材料与方法

1.1 细胞系、试剂与抗体 人结肠上皮细胞 NCM460 和人结肠癌细胞系 SW480 购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库。NCM460 培养于 DMEM 培养基中,SW480 培养于 RPMI 1640 培养基中。2 种细胞均补充 10% 胎牛血清后置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养。EZH2 及 β -catenin 特异性 siRNA 购自上海生工生物技术有限公司,siRNA 序列见表 1。anti- β -catenin (AB_11127855)、anti-Phospho-AKT (Ser473) (AB_2315049)、anti-total AKT (AB_91578)、anti-GAPDH (AB_10622025)、anti-EZH2 (AB_10694683) 等抗体购自 Cell Signaling Technology 公司;H₂O₂ (30%) 购自 Fisher-chemical 公司。

表 1 siRNA 引物序列

Tab.1 siRNA primer sequence

基因	上游引物	下游引物
EZH2	5'-GAGGGAAGUGUAUG-AUAATT-3'	5'-UUAUCAUACACUUC-CCUCIT-3'
β -catenin	5'-CATGUGUTGGUAAGC-UCUA-3'	5'-GCAACAGTTGCAGAG-AGGU-3'
NC	5'-AUGCUGATCAGUCUC-GATU-3'	5'-CAGAGAGCTCGUGAG-ACTA-3'

1.2 生物信息学分析 使用 GEPIA2 1.0 (Gene Expression Profiling Interactive Analysis: <http://gepia.cancer-pku.cn/>) 收录的结肠癌肿瘤和正常组织临床信息对结肠癌中 EZH2 基因表达谱进行分析。为分析 EZH2 基因在结肠癌组织中的表达水平,利用 GEPIA2 1.0 (Gene Expression Profiling Interactive Analysis, version 1.0) 在线工具 (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) 进行分析。选择“Expression DIY”模块下的“Box Plot”功能,设置基因名称为“EZH2”。选择“Colon Adenocarcinoma (COAD)”作为肿瘤数据集,同时勾选“Match TCGA normal and GTEx data”选项,以 GTEx 数据作为正常对照。使用默认的 |Log₂FC| 截断值 1 和 P-value 截断值 0.01。分析结果以箱式图形式展示,并利用 GEPIA2 内嵌的统计学方法进行差异表达分析。

1.3 实验方法 将 SW480 细胞分为以下几组:对照组 (Control) 未进行任何处理;阴性对照组 (si-NC) 转染阴性对照 siRNA;H₂O₂+si-NC 组使用 100 μ M H₂O₂ 处理细胞 24 h 以激活 AKT 磷酸化,再转染 si-NC;H₂O₂+ si-EZH2 组,先使用 100 μ M H₂O₂ 处理细胞 24 h,再转染 si-EZH2;H₂O₂+ si-EZH2+si- β -catenin 组,先使用 100 μ M H₂O₂ 处理 24 h,再转染 si-EZH2 及 si- β -catenin。按照 Lipofectamine 3000 试剂盒说明书,将 si-EZH2、si- β -catenin 特异性及 si-NC 分别转染至 SW480 细胞中,以干扰 EZH2 的表达。转染后 48 h 收集细胞进行后续实验。

1.3.1 免疫共沉淀 (Co-IP) 实验: 收集生长对数期的 SW480 细胞,裂解后取适量细胞裂解液加入 EZH2 抗体或 AKT 抗体,4℃ 孵育过夜,再加入 Protein A/G 琼脂糖珠,继续孵育 2 h。离心收集沉淀,用 PBS 洗涤 3 次,加入 SDS 上样缓冲液,煮沸 5 min 后进行 Western blot 分析。

1.3.2 Western blot 分析蛋白表达: 提取各组细胞总蛋白后使用 BCA 法测定蛋白浓度。各组细胞取等量蛋白进行 SDS-PAGE 电泳。转膜至 PVDF 膜上。5% 脱脂奶粉封闭 1 h 后,分别加入一抗 4℃ 孵育过夜。洗膜后加入 HRP 标记的二抗 37℃ 孵育 1 h。ECL 化学发光法显影。

1.3.3 5-乙酰基-2'-脱氧尿苷 (EdU) 细胞增殖测定: 按照 EdU 试剂盒说明书操作对各组细胞进行 EdU 测定。将 SW480 细胞与含有 10 μ M EdU 的细胞培养基孵育 4 h 后用 4% 多聚甲醛固定 15 min,并用 0.1%

Triton X-100 透化 20 min。然后将 EdU 与反应缓冲液温育,并用 DAPI 染色细胞核。图像通过荧光显微镜观察。

1.3.4 细胞划痕实验:将 SW480 细胞以 5×10^5 个/孔的密度接种于 6 孔板。待细胞融合至 100% 后,用 200 μ l 枪头垂直于孔板底部均匀划痕。用 PBS 轻轻冲洗细胞 2 次,分别在 0 h 及 24 h 于倒置显微镜下观察并拍照,在划痕区域随机选取 5 个视野,使用 ImageJ 软件测量划痕宽度,计算细胞迁移率,评估细胞迁移能力。

1.3.5 Transwell 实验:采用 24 孔 Transwell 小室(孔径 8 μ m) 进行细胞侵袭和迁移实验。上室加入无血清培养基重悬的细胞,下室加入含 10% 胎牛血清的培养基。侵袭实验时,上室底部预先包被 Matrigel 基质胶。培养 24 h 后,取出小室,甲醇固定后 0.1% 结晶紫染色,在倒置显微镜下计数穿膜细胞数,评估细胞的侵袭能力。

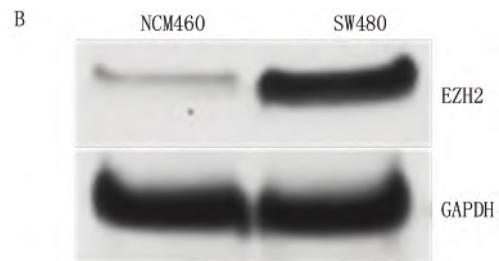
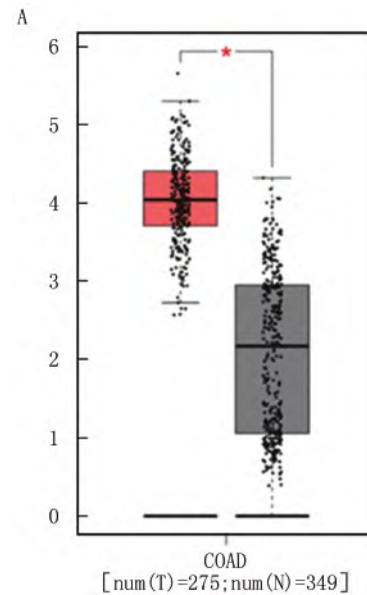
1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。正态分布计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示 2 组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结肠癌组织中的 EZH2 表达情况 为探讨 EZH2 在结肠癌组织中的表达情况,使用 GEPIA 工具 (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) 分析 TCGA 和 GTEX 数据库。结果表明,EZH2 在结肠癌组织中的表达水平显著高于正常组织。经 WB 实验表明,SW480 细胞中 EZH2 表达量显著高于 NCM460,见图 1。

2.2 AKT 磷酸化、EZH2 及 β -catenin 间的相互作用 Co-IP 结果表明,在使用 H_2O_2 激活 AKT 磷酸化后,pS473-AKT 表达显著增高,且免疫沉淀复合物(IP)中

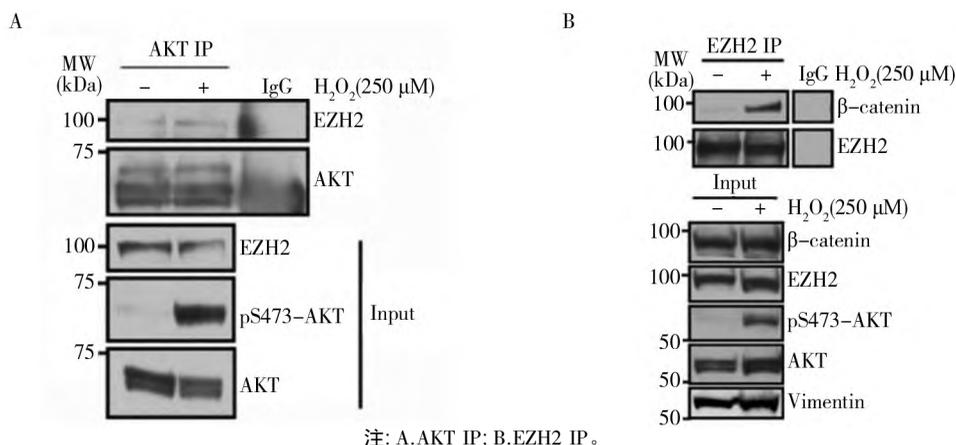
存在 AKT 及 EZH2 蛋白(图 2A)。同时 H_2O_2 处理后 EZH2 的 IP 中 pS473-AKT 表达及 β -catenin 含量显著升高(图 2B)。



注: A.GEPIA 分析 EZH2 在结肠癌组织中的表达情况, num(T) 为肿瘤组织例数, num(N) 为正常组织例数; B.WB 分析 EZH2 在结肠癌细胞和人结肠上皮细胞的表达情况。 $P < 0.05$ 。

图 1 EZH2 在结肠癌组织中的表达分析

Fig.1 Expression analysis of EZH2 in colon cancer tissues



注: A.AKT IP; B.EZH2 IP。

图 2 SW480 细胞裂解物中的 Co-IP 检验结果。

Fig.2 The Co-IP test results in the SW480 cell lysate

2.3 沉默 EZH2 对 p-AKT、β-catenin 蛋白表达的影响

Western blot 结果显示,沉默 EZH2 后,p-AKT、β-catenin 蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$),见图 3。

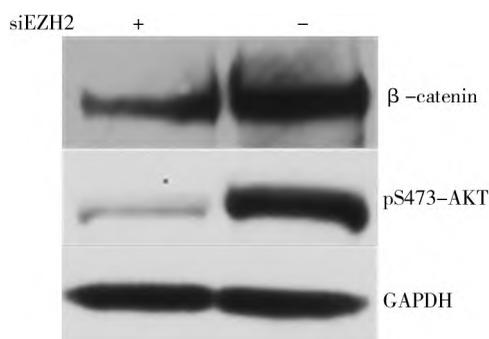


图 3 WB 实验检测沉默 EZH2 对 p-AKT、β-catenin 蛋白表达的影响

Fig.3 The WB experiment was conducted to investigate the effect of silencing EZH2 on the expression of p-AKT and β-catenin proteins

2.4 沉默 EZH2 对 H₂O₂ 处理后 SW480 细胞增殖的影响

EdU 实验结果表明,相较于 Control 组及 si-NC 组,在使用 H₂O₂ 激活 AKT 磷酸化后,SW480 细胞中 EdU 阳性细胞数量显著升高,沉默 EZH2 后 SW480 细胞中 EdU 阳性细胞数量显著降低,进一步沉默 β-catenin 后,SW480 细胞中 EdU 阳性细胞数量进一步降低($P < 0.05$),见图 4。

2.5 沉默 EZH2 对 H₂O₂ 处理的 SW480 细胞迁移及侵袭的影响

细胞划痕实验结果表明,相较于 Control 组及 si-NC 组,在使用 H₂O₂ 激活 AKT 磷酸化后,SW480 细胞迁移率显著升高,沉默 EZH2 后 SW480 细胞迁移率显著降低,进一步沉默 β-catenin 后,SW480 细胞迁移率进一步降低($P < 0.05$) (图 5A、B)。Transwell 实验结果也有相似结果,相比于其他组,沉默 EZH2 及 β-catenin 后侵袭细胞数量显著降低($P < 0.05$) (图 5C、D)。

3 讨论

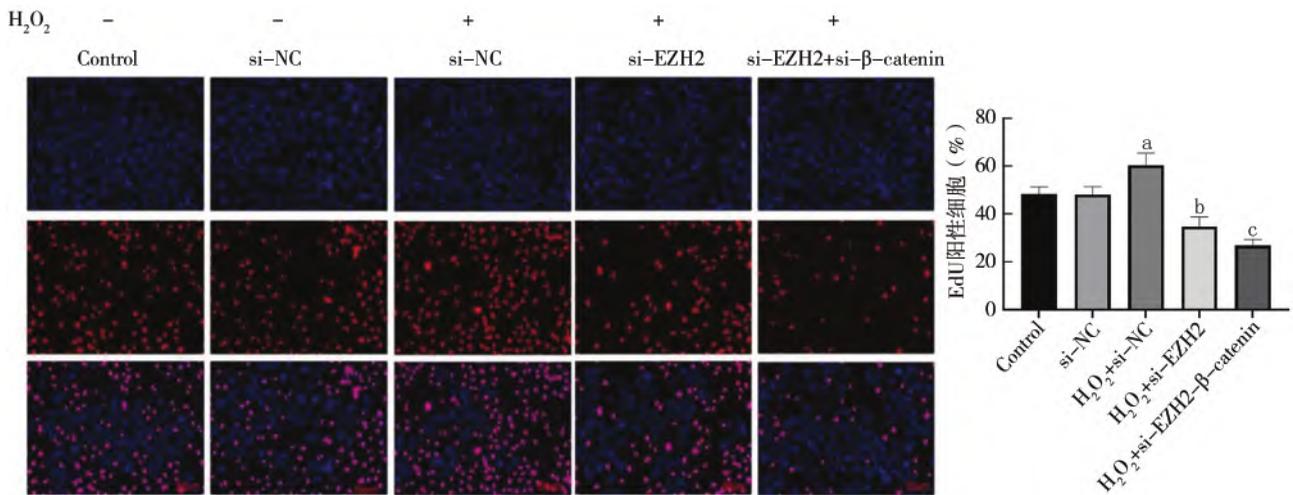
结肠癌是常见消化道恶性肿瘤,先前研究报道结肠癌的发展包括多种信号传导途径的失调,包括 WNT/β-catenin 和 PI3K/AKT 途径的异常激活^[13-16]。本研究通过实验验证了 AKT-EZH2-β-catenin 轴在结肠癌细胞增殖、迁移和侵袭中的作用。结果显示,EZH2 在结肠癌组织和 SW480 细胞中高表达,与既往研究一致^[17-18]。研究指出在口腔癌细胞中,EZH2 介导 β-catenin 的转录活性,并促进 WNT 信号传导^[19]。

此外 AKT 与 EZH2 相互作用,增强并调控其在乳腺癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌和胶质母细胞瘤干细胞中的转录活性^[20-23],但 AKT-EZH2-β-catenin 轴在结肠癌中的作用尚不明确。本研究对 AKT-EZH2-β-catenin 轴在结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭中的作用展开研究,以期为深入理解结肠癌的发病机制提供理论依据。

本研究通过 GEPIA 工具对 TCGA 和 GTEx 数据库进行分析并通过 WB 实验验证,发现 EZH2 在结肠癌组织及 SW480 结肠癌细胞中的表达显著高于正常组织和人结肠上皮细胞 NCM460。表明 EZH2 的高表达与结肠癌的发生发展密切相关,提示 EZH2 可能在结肠癌的病理进程中扮演关键角色,可作为结肠癌诊断和治疗的潜在生物标志物。Hjazi 等^[24]研究发现 EZH2 过表达与侵袭性肿瘤行为有关,并导致癌细胞适应性避免传统癌症治疗的作用,从而产生治疗耐药性。由于 EZH2 与消化系统癌症的预后不良密切相关,因此针对 EZH2 进行干预将是一种高度有效的治疗策略。Santarelli 等^[25]研究发现姜黄素介导 EZH2 途径表现出抗结肠癌特性。Long 等^[26]研究也发现 EZH2 抑制剂对结肠癌具有抗肿瘤作用。

研究发现,β-catenin 途径的激活突变发生在近 90% 的大肠癌中,是大肠癌发展中关键的启动和促进事件^[27-28]。进一步使用 Co-IP 实验探究 AKT 磷酸化、EZH2 及 β-catenin 之间的相互作用,结果表明 H₂O₂ 激活 AKT 磷酸化后,pS473-AKT 表达显著增高,且沉淀复合物中同时存在 AKT 及 EZH2 蛋白;在 H₂O₂ 处理后的 EZH2 IPs 中,pS473-AKT 表达及 β-catenin 含量显著升高。Chen 等^[29]的研究也发现在前列腺癌中 AKT 磷酸化、EZH2 及 β-catenin 之间存在相互作用。Duan 等^[30]在头颈鳞状细胞癌中的研究也发现 AKT 磷酸化、EZH2 及 β-catenin 存在密切关系,这充分说明三者之间存在紧密的相互作用关系,为后续深入研究其调控机制奠定了基础。

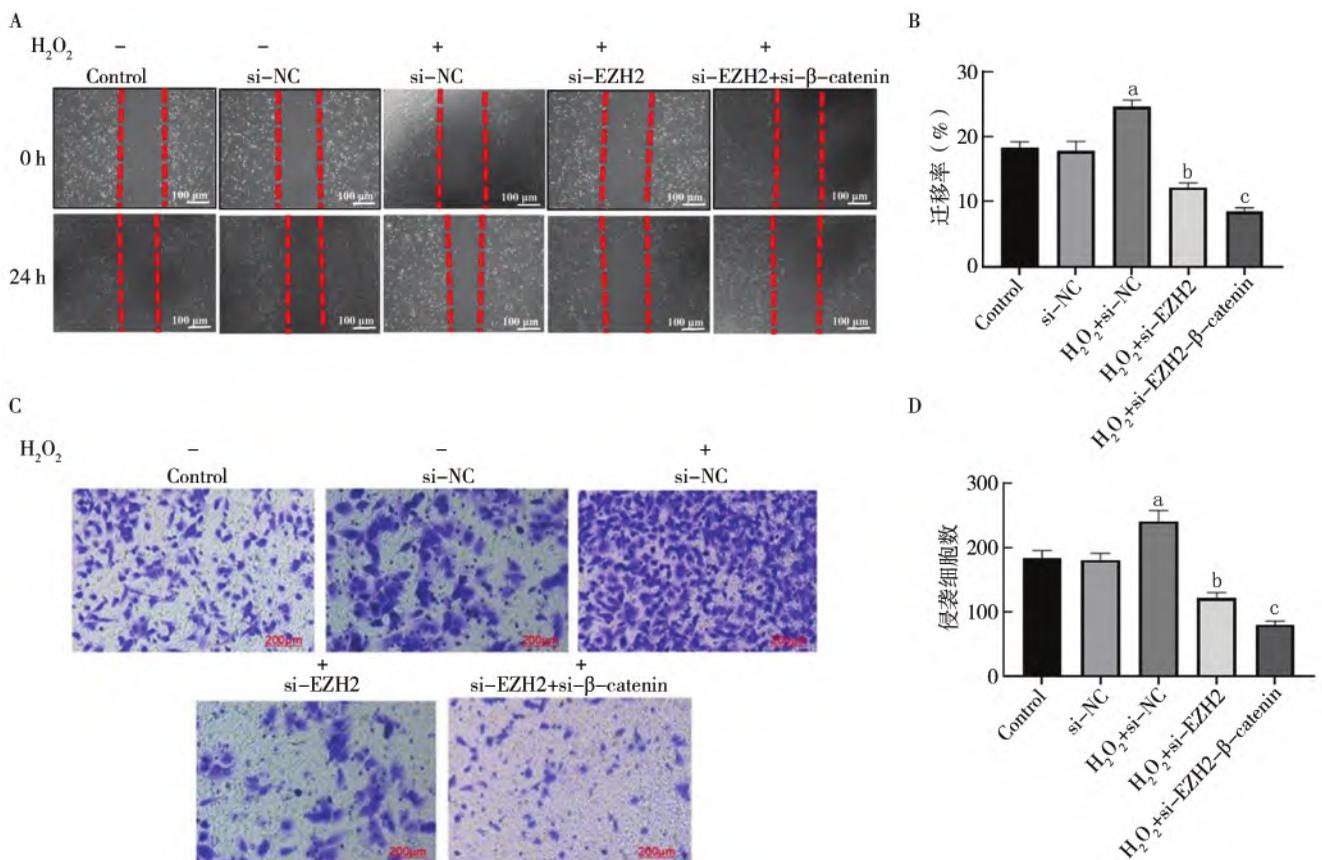
本研究发现,沉默 EZH2 后 p-AKT 和 β-catenin 蛋白表达水平显著降低,这一结果进一步揭示了 EZH2 在调控 AKT 磷酸化及 β-catenin 表达方面的重要作用。推测 EZH2 可能处于该调控网络的上游位置,通过某种机制影响 AKT 的磷酸化水平,进而调控 β-catenin 的表达。在 H₂O₂ 激活 AKT 磷酸化后,SW480 细胞增殖能力显著增强,而沉默 EZH2 后,细胞增殖受到明显抑制,进一步沉默 β-catenin 后,增殖抑制效果更为显著。这表明 EZH2 通过调控 β-catenin 参与了结肠癌细胞的增殖过程,AKT 磷酸化可能作为中间环节介导了 EZH2 对 β-catenin 的调控作用,从而影响细



注: 与 Control 组及 si-NC 组比较 ^a*P*<0.05; 与 H₂O₂+si-NC 组比较 ^b*P*<0.05; 与 H₂O₂+si-EZH2 组比较 ^c*P*<0.05。

图 4 EdU 实验检测 SW480 细胞增殖能力

Fig.4 The EdU test was used to detect the proliferation ability of SW480 cells



注: A. 细胞划痕实验图; B. 细胞划痕实验统计图; C. Transwell 实验镜下图; D. Transwell 实验统计图。与 Control 组及 si-NC 组比较 ^a*P*<0.05; 与 H₂O₂+si-NC 组比较 ^b*P*<0.05; 与 H₂O₂+si-EZH2 组比较 ^c*P*<0.05。

图 5 沉默 EZH2 对 H₂O₂ 处理的 SW480 细胞迁移及侵袭的影响

Fig.5 The effect of silent EZH2 on the migration and invasion of SW480 cells treated with H₂O₂

胞的增殖活性。细胞划痕实验和 Transwell 实验与增殖实验类似, H₂O₂ 激活 AKT 磷酸化后, SW480 细胞的迁移和侵袭能力显著提高, 沉默 EZH2 后, 细胞的迁移和侵袭能力明显下降, 进一步沉默 β-catenin 后, 这种抑制作用更加明显。研究结果表明 EZH2 的高表达可能激活 AKT 的磷酸化, 进而上调 β-catenin 的表达和活性, 最终促进结肠癌细胞的增殖、迁移及侵袭。

综上所述, 本研究揭示了 EZH2 通过 AKT 磷酸化调控 β-catenin 参与结肠癌细胞增殖、迁移及侵袭的重要机制, 为深入理解结肠癌的发生机制提供了新的思路, 也为开发基于该信号轴的新型治疗策略提供了理论基础。本研究仍存在一定局限性, 虽然明确了三者之间的相互作用关系及大致调控方向, 但对于 EZH2 如何具体调控 AKT 磷酸化, 以及 AKT 磷酸化后如何精确调控 β-catenin 的分子机制尚不清楚, 有待进一步研究。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

周猛: 实验材料准备, 实验实施, 论文撰写; 祝磊、鞠吉雨: 实验实施, 实验数据采集, 统计学分析; 岳启安: 论文审阅及指导; 季万胜: 确定选题, 实验设计

参考文献

[1] Fabregas JC, Ramnaraign B, George TJ. Clinical updates for colon cancer care in 2022 [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2022, 21(3): 198-203. DOI: 10.1016/j.clcc.2022.05.006.

[2] Audisio A, Fazio R, Daprà V, et al. Neoadjuvant chemotherapy for early-stage colon cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2024, 123: 102676. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102676.

[3] Aliseda D, Arredondo J, Sánchez-Justicia C, et al. Survival and safety after neoadjuvant chemotherapy or upfront surgery for locally advanced colon cancer: Meta-analysis [J]. *Br J Surg*, 2024, 111(2): znae021. DOI: 10.1093/bjs/znae021.

[4] Kaur P, Shankar E, Gupta S. EZH2-mediated development of therapeutic resistance in cancer [J]. *Cancer Lett*, 2024, 586: 216706. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.216706.

[5] Porazzi P, Nason S, Yang Z, et al. EZH1/EZH2 inhibition enhances adoptive T cell immunotherapy against multiple cancer models [J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(3): 537-551.e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2025.01.013.

[6] Liu Y, Yang Q. The roles of EZH2 in cancer and its inhibitors [J]. *Med Oncol*, 2023, 40(6): 167. DOI: 10.1007/s12032-023-02025-6.

[7] Zhang HL, Hu BX, Ye ZP, et al. TRPML1 triggers ferroptosis defense and is a potential therapeutic target in AKT-hyperactivated cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(753): eadk0330. DOI: 10.1126/scitranslmed.adk0330.

[8] Sementino E, Hassan D, Bellacosa A, et al. AKT and the hallmarks of cancer [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(24): 4126-4139. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-24-1846.

[9] Xue W, Yang L, Chen C, et al. Wnt/β-catenin-driven EMT regula-

tion in human cancers [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 79. DOI: 10.1007/s00018-023-05099-7.

[10] Tang W, Hu Y, Tu K, et al. Targeting Trop2 by Bruceine D suppresses breast cancer metastasis by blocking Trop2/β-catenin positive feedback loop [J]. *J Adv Res*, 2024, 58: 193-210. DOI: 10.1016/j.jare.2023.05.012.

[11] Sobhiafshar U, Cakici B, Yilmaz E, et al. Interferon regulatory factor 4 modulates epigenetic silencing and cancer-critical pathways in melanoma cells [J]. *Mol Oncol*, 2024, 18(10): 2423-2448. DOI: 10.1002/1878-0261.13672.

[12] Lu J, Zhang Y, Yan C, et al. TCIC effectively suppresses the growth and metastasis of NSCLC via polypharmacology [J]. *Bioact Mater*, 2024, 45: 567-583. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2024.11.019.

[13] Yan R, Zhu H, Huang P, et al. Liquidambaric acid inhibits Wnt/β-catenin signaling and colon cancer via targeting TNF receptor-associated factor 2 [J]. *Cell Rep*, 2022, 38(5): 110319. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110319.

[14] Wang L, Li S, Luo H, et al. PCSK9 promotes the progression and metastasis of colon cancer cells through regulation of EMT and PI3K/AKT signaling in tumor cells and phenotypic polarization of macrophages [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 303. DOI: 10.1186/s13046-022-02507-x.

[15] Sitthisuk P, Innajak S, Poorahong W, et al. Effect of acacia concinna extract on apoptosis induction associated with endoplasmic reticulum stress and modulated intracellular signaling pathway in human colon HCT116 cancer cells [J]. *Nutrients*, 2024, 16(21): 3764. DOI: 10.3390/nu16213764.

[16] Wang R, Li S, Hou Q, et al. Propofol inhibits colon cancer cell stemness and epithelial-mesenchymal transition by regulating SIRT1, Wnt/β-catenin and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways [J]. *Discov Oncol*, 2023, 14(1): 137. DOI: 10.1007/s12672-023-00734-y.

[17] Huang J, Yin Q, Wang Y, et al. EZH2 inhibition enhances PD-L1 protein stability through USP22-mediated deubiquitination in colorectal cancer [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(23): e2308045. DOI: 10.1002/advs.202308045.

[18] Bowen CM, Duzagac F, Martel-Martel A, et al. Inhibition of histone methyltransferase EZH2 for immune interception of colorectal cancer in Lynch syndrome [J]. *JCI Insight*, 2025, 10(6): e177545. DOI: 10.1172/jci.insight.177545.

[19] Campolo M, Scuderi SA, Filippone A, et al. EZH2 inhibition to counteract oral cancer progression through Wnt/β-Catenin pathway modulation [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(8): 1102. DOI: 10.3390/ph17081102.

[20] Liu Z, Li Y, Long X. A promising breakthrough for triple-negative breast cancer by targeting the AKT and EZH2 [J]. *MedComm (2020)*, 2025, 6(8): e70318. DOI: 10.1002/mco2.70318.

[21] Kewang L, Wei Y, Meiyue L, et al. The inhibitory effects of modified HSJZ decoction on NSCLC by regulating regulatory T cells via down-regulation of EZH2 and PI3K/AKT pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 348: 119802. DOI: 10.1016/j.jep.2025.119802.

(下转 242 页)

- [37] Liu C , Li R , Liu Y , et al. Characteristics of blood metabolic profile in coronary heart disease , dilated cardiomyopathy and valvular heart disease induced heart failure [J]. *Front Cardiovasc Med* , 2020 , 7: 622236. DOI: 10.3389/fcvm.2020.622236.
- [38] Jiang W , Deng B , Xie M , et al. Caffeic acid mitigates myocardial fibrosis and improves heart function in post-myocardial infarction by inhibiting transforming growth factor- β receptor 1 signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother* , 2024 , 177: 117012. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117012.
- [39] Sun Y , Rawish E , Nording HM , et al. Inflammation in metabolic and cardiovascular disorders-role of oxidative stress [J]. *Life (Basel)* , 2021 , 11(7) : 672. DOI: 10.3390/life11070672.
- [40] Li Q , Tuo X , Li B , et al. Semaglutide attenuates excessive exercise-induced myocardial injury through inhibiting oxidative stress and inflammation in rats [J]. *Life Sci* , 2020 , 250: 117531. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117531.
- [41] Pan X , Yang L , Wang S , et al. Semaglutide ameliorates obesity-induced cardiac inflammation and oxidative stress mediated via reduction of neutrophil Cxcl2 , S100a8 , and S100a9 expression [J]. *Mol Cell Biochem* , 2024 , 479 (5) : 1133-1147. DOI: 10.1007/s11010-023-04784-2.
- [42] Dahl K , Brooks A , Almazedi F , et al. Oral semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism , and delays gastric emptying , in subjects with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab* , 2021 , 23(7) : 1594-1603. DOI: 10.1111/dom.14373.
- [43] Withaar C , Meems L , Nollet EE , et al. The cardioprotective effects of semaglutide exceed those of dietary weight loss in mice with HFpEF [J]. *JACC Basic Transl Sci* , 2023 , 8(10) : 1298-1314. DOI: 10.1016/j.jacbs.2023.05.012.
- [44] Meng J , Xiao B , Wu F , et al. Co-axial fibrous scaffolds integrating with carbon fiber promote cardiac tissue regeneration post myocardial infarction [J]. *Mater Today Bio* , 2022 , 16: 100415. DOI: 10.1016/j.mtbio.2022.100415.
- [45] Sun XQ , Peters EL , Schaliq I , et al. Increased MAO-A activity promotes progression of pulmonary arterial hypertension [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol* , 2021 , 64(3) : 331-343. DOI: 10.1165/ajrmb.2020-01050C.
- [46] Verma S , Hess DA. GLP-1RAs for peripheral artery disease: A remarkable STRIDE in the right direction [J]. *Cell Metab* , 2025 , 37(6) : 1257-1259. DOI: 10.1016/j.cmet.2025.05.001.
- [47] Cho K , Andrade M , Khodayari SK , et al. Epiblast-derived CX3CR1⁺ progenitors generate cardiovascular cells during cardiogenesis [J]. *EMBO J* , 2025 , 44(15) : 4331-4351. DOI: 10.1038/s44318-025-00488-z.
- [48] Zhong J , Chen H , Liu Q , et al. GLP-1 receptor agonists and myocardial metabolism in atrial fibrillation [J]. *J Pharm Anal* , 2024 , 14(5) : 100917. DOI: 10.1016/j.jpha.2023.12.007.
- [49] Ma YL , Kong CY , Guo Z , et al. Semaglutide ameliorates cardiac remodeling in male mice by optimizing energy substrate utilization through the Creb5/NR4a1 axis [J]. *Nat Commun* , 2024 , 15(1) : 4757. DOI: 10.1038/s41467-024-48970-2.
- [50] Tian MY , Yang JQ , Hu JC , et al. Semaglutide administration protects cardiomyocytes in db/db mice via energetic improvement and mitochondrial quality control [J]. *Acta Pharmacol Sin* , 2025 , 46(5) : 1250-1261. DOI: 10.1038/s41401-024-01448-9.
- [51] Luo Y , Li JE , Zeng H , et al. Semaglutide alleviates the pancreatic beta cell function via the METTL14 signaling and modulating gut microbiota in type 2 diabetes mellitus mice [J]. *Life Sci* , 2025 , 361: 123328. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.123328.
- [52] Chen M , Zhao N , Shi W , et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide 1 receptor agonist tirzepatide promotes branched chain amino acid catabolism to prevent myocardial infarction in non-diabetic mice [J]. *Cardiovasc Res* , 2025 , 121(3) : 454-467. DOI: 10.1093/cvr/cvaf005.

(收稿日期: 2025-10-30)

(上接 225 页)

- [22] He J , Wang L , Lv M , et al. GGCT participates in the malignant process of hepatocellular cancer cells by regulating the PTEN/PI3K/AKT pathway through binding to EZH2 [J]. *Discov Oncol* , 2025 , 16(1) : 129. DOI: 10.1007/s12672-025-01882-z.
- [23] Ko MY , Park H , Kim Y , et al. Bisphenol S (BPS) induces glioblastoma progression via regulation of EZH2-mediated PI3K/AKT/mTOR pathway in U87-MG cells [J]. *Toxicology* , 2024 , 507: 153898. DOI: 10.1016/j.tox.2024.153898.
- [24] HJazi A , Hussn A , Kareem AK , et al. EZH2 in digestive system cancers: Epigenetic regulation , oncogenic interactions , and therapeutic potential [J]. *Exp Cell Res* , 2025 , 450(2) : 114648. DOI: 10.1016/j.yexcr.2025.114648.
- [25] Santarelli R , Di Dio C , Di Crosta M , et al. Modulatory effect of curcumin on expression of methyltransferase/demethylase in colon cancer cells: Impact on wt p53 , mutp53 and c-Myc [J]. *Molecules* , 2025 , 30(15) : 3054. DOI: 10.3390/molecules30153054.
- [26] Long Y , Wang Y , Qu M , et al. Combined inhibition of EZH2 and the autotaxin-LPA-LPA2 axis exerts synergistic antitumor effects on colon cancer cells [J]. *Cancer Lett* , 2023 , 566: 216226. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216226.
- [27] Khan S , Kwak YT , Peng L , et al. NLRP12 downregulates the Wnt/ β -catenin pathway via interaction with STK38 to suppress colorectal cancer [J]. *J Clin Invest* , 2023 , 133(19) : e166295. DOI: 10.1172/JCI166295.
- [28] Miao Z , Zhao X , Liu X. Hypoxia induced β -catenin lactylation promotes the cell proliferation and stemness of colorectal cancer through the wnt signaling pathway [J]. *Exp Cell Res* , 2023 , 422(1) : 113439. DOI: 10.1016/j.yexcr.2022.113439.
- [29] Chen J , Wang F , Xu H , et al. Corrigendum: Long non-coding RNA SNHG1 regulates the Wnt/ β -catenin and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways via EZH2 to affect the proliferation , apoptosis , and autophagy of prostate cancer cell [J]. *Front Oncol* , 2024 , 14: 1501882. DOI: 10.3389/fonc.2024.1501882.
- [30] Duan Y , Yue K , Ye B , et al. LncRNA MALAT1 promotes growth and metastasis of head and neck squamous cell carcinoma by repressing VHL through a non-canonical function of EZH2 [J]. *Cell Death Dis* , 2023 , 14(2) : 149. DOI: 10.1038/s41419-023-05667-6.

(收稿日期: 2025-07-08)