基础研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003680

槲皮素通过靶向结合ALDOA抑制肺癌细胞增长并促进凋亡

李丽芳[1]，徐 伟[2]，吴树才[1]，刘欣燕[1]
（1.河北省胸科医院肿瘤科，石家庄 050041；2.沧州市人民医院肿瘤科，沧州 061000）

【摘 要】目的：观察槲皮素对人非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）细胞A549生长抑制和凋亡的影响，筛选并验证槲皮素治疗肺癌相关靶蛋白，探讨槲皮素抗肿瘤的潜在机制。**方法：**使用浓度梯度槲皮素处理A549细胞，通过CCK8实验检测槲皮素对NSCLC细胞A549的增殖抑制作用，Annexin V/PI荧光染色法检测槲皮素对A549细胞凋亡的影响，Huprot™人全蛋白芯片筛选槲皮素潜在靶蛋白，ELISA实验验证槲皮素靶蛋白的相互作用，差示扫描荧光法（differential scanning fluorimetry，DSF）检测槲皮素对靶蛋白结构稳定性的影响。**结果：**A549细胞增殖抑制率呈槲皮素剂量依赖性，并且槲皮素处理后细胞凋亡率显著升高。通过人全蛋白芯片杂交获得279个槲皮素特异性结合蛋白，进一步使用DisGeNET数据库筛选出肺癌相关靶蛋白果糖二磷酸醛缩酶A（aldolase A，ALDOA）。ELISA实验和DSF检测结果表明槲皮素与ALDOA有特异性结合，并且这种结合会使ALDOA蛋白溶解温度（melting temperature，Tm）明显增大。**结论：**槲皮素通过抑制非小细胞肺癌细胞A549增殖、促进细胞凋亡，起到抗肺癌作用。其机制可能是槲皮素结合靶蛋白ALDOA并影响其蛋白结构，进而调控细胞糖代谢、激活凋亡相关通路。

【关键词】槲皮素；肺癌；凋亡；果糖二磷酸醛缩酶A
【中图分类号】R932 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2024-01-02

Quercetin inhibits the growth of lung cancer cells and promotes cell apoptosis through targeted binding to aldolase A

Li Lifang[1]，*Xu Wei*[2]，*Wu Shucai*[1]，*Liu Xinyan*[1]
（*1. Department of Oncology，Hebei Chest Hospital；2. Department of Oncology，Cangzhou People's Hospital*）

【Abstract】*Objective*：To investigate the effect of quercetin on the growth and apoptosis of non-small cell lung cancer（NSCLC）A549 cells，as well as the target proteins of quercetin associated with lung cancer and the potential mechanism of quercetin against lung cancer. ***Methods*：**NSCLC A549 cells were cultured and treated with gradient concentrations of quercetin. CCK8 assay was used to observe the inhibitory effects of quercetin on the proliferation of A549 cells；Annexin V/PI double staining was used to evaluate the effect of quercetin on the apoptosis of A549 cells；Huprot™ Human Proteome Microarray was used to obtain the potential target proteins of quercetin；ELISA was used to validate the interaction between quercetin and target proteins；differential scanning fluorimetry（DSF）was used to observe the effect of quercetin on the structural stability of target proteins. ***Results*：**Quercetin significantly inhibited the proliferation of A549 cells in a dose-dependent manner，and there was a significant increase in the apoptosis rate of A549 cells treated with quercetin. A total of 279 specific binding proteins were obtained for quercetin by Huprot™ Human Proteome Microarray，and aldolase A（ALDOA）was identified as the target protein associated with lung cancer based on DisGeNET database. ELISA and DSF assays confirmed the specific binding between quercetin and ALDOA，and such binding led to a significant increase in the melting temperature of ALDOA. ***Conclusion*：**Quercetin exerts an anti-lung cancer effect by inhibiting the proliferation of NSCLC cells and promoting cell apoptosis，possibly by binding to the target protein ALDOA and altering its structure，thereby regulating glucose metabolism and activating apoptosis-related pathways in cells.

【Key words】quercetin；lung cancer；apoptosis；aldolase A

原发性肺癌是全球范围内严重危害人类健康的恶性肿瘤，根据国际癌症研究机构统计数据，肺癌病死率高居恶性肿瘤榜首[1]，其中80%～85%组织学类型为非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）[2]。尽管近年来在诊断和治疗方面的研究取得明显进展，但仍存在预后差、生存率低的问题，其5年平均生存率仅为15%[3]。

作者介绍：李丽芳，Email：872458314@qq.com，研究方向：呼吸肿瘤的诊治研究。
通信作者：刘欣燕，Email：liuxinyan809@sina.com。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241226.1606.028（2024-12-27）

槲皮素（quercetin）一种黄酮类化合物，在洋葱、苹果、葡萄、樱桃和柑橘类水果等中含量丰富[4]，具有抗氧化特性[5]，对多种类型的肿瘤细胞有抑制增殖[6]、促进凋亡[7]、抑制血管生成的作用[8]。已有研究表明，槲皮素具有抗肺癌作用[9-10]，可以有效抑制癌细胞侵袭、转移和增殖[11]。但槲皮素抗肺癌的关键作用靶点未见报道，相关的分子机制仍待阐明。本研究通过观察槲皮素对非小细胞癌细胞 A549 增殖、凋亡的影响，筛选并验证肺癌相关的槲皮素靶蛋白，探讨槲皮素抗肺癌潜在机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株 人非小细胞肺癌 A549 细胞由中国科学院生物物理研究所毕利军课题组惠赠。

1.1.2 试剂 槲皮素（上海麦克林，货号：Q817162），生物素标记槲皮素[体必康生物科技（广东）股份有限公司]，DMSO（美国 Sigma），RPMI-1640 培养液、胎牛血清和胰酶均购自美国 GIBCO 公司，Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒（美国 BD，货号：556547），Protein Thermal Shift™启动试剂盒（美国 Invitrogen，货号：4462263），Huprot™ 人全蛋白芯片（美国 CDI）。

1.1.3 仪器 细胞培养箱（ESCO）、流式细胞仪（美国 Beckman Coulter）、芯片扫描仪（北京博奥生物）、酶标仪（美国 Thermo Fisher Scientific）、实时荧光定量 PCR 仪（美国 Bio-Rad）。

1.2 方法

1.2.1 A549 细胞培养 NSCLC 细胞 A549 用 RPMI-1640 培养基（含 10% 胎牛血清和 100 U/mL 青、链霉素），置于 37 ℃、5%CO_2 饱和湿度的培养箱中培养。

1.2.2 CCK8 法检测槲皮素对 A549 增殖影响 取对数生长期的 A549 细胞接种于 96 孔板中（5×10^3 个/孔），置于 37 ℃培养箱中培养过夜使细胞贴壁。各孔分别加入含 10、20、50、100、200 μmol/L 槲皮素的新鲜培养液，同时设置阴性对照组（细胞用不含药物培养液处理）和空白组（仅加培养液），每组设置 4 个复孔。A549 细胞继续培养 48 h 后，吸出上清，用 PBS 清洗 2 次后各孔加入 100 μL 新鲜培养基和 10 μL CCK8 溶液，放置于 37 ℃培养箱中孵育 1 h。最后用酶标仪测定在 450 nm 波长下的吸光度（absorbance，A）值，并计算槲皮素对细胞的抑制率。抑制率（%）=[1-($A_{药物组}$)/($A_{阴性对照组}$)]×100。

1.2.3 流式细胞术检测细胞凋亡 取对数生长期的 A549 细胞，接种于 6 孔板中。实验组分别加入含 50 μmol/L、100 μmol/L 槲皮素的培养液，设置含等量 DMSO 的培养液处理为 0 μmol/L 对照组。A549 处理 48 h 后，弃去培养液，收集细胞。用 PBS 清洗细胞 3 遍后按照 Annexin V-FITC/PI 试剂盒说明书进行细胞染色。用流式细胞仪检测细胞的 FITC 和 PI 通道的荧光强度（488 nm 激发光）。

1.2.4 生物素标记槲皮素合成 将槲皮素（1 eq）和生物素（1 eq）加入到干燥 DMF 中，0 ℃下，加入 EDCI（1.3 eq）和 DMAP（0.1 eq），室温过夜反应。反应液过滤后，用高效液相色谱 HPLC 纯化（Isolera One Flash，Biotage），得到生物素标记槲皮素。采用 HNMR（AVANCE Ⅲ HD 300M，Bruke）和 LC-MS（6230B Time-of-Flight LC/MS，Agilent）对合成产物的纯度和结构进行分析鉴定。

1.2.5 Huprot™人全蛋白质芯片检测槲皮素潜在靶蛋白 冻存芯片恢复至室温后，置于 10 mL 封闭液中室温封闭 1 h。弃封闭液，加入 3 mL 孵育液稀释的 10 μmol/L 生物素标记槲皮素，室温反应 1 h。取出芯片并浸泡于 30 mL PBST 中清洗 3 次后转移至 3 mL 1:1 000 稀释的 SA-Cy3 中室温避光孵育 1 h。取出芯片浸泡于 30 mL PBST 中进行避光清洗，方法同前。随之用 ddH_2O 避光清洗 2 次。离心干燥后用芯片仪（LuxScan™10K-A）扫描。该部分实则由体必康生物科技（广东）有限公司提供。

1.2.6 芯片数据处理及分析 芯片结果图片通过 GenePix Pro v6.0 软件转化为信号数据，计算每个蛋白 2 个重复蛋白质前景值与背景值比值的均值，定义为信噪比（signal-noise ratio，SNR）。对芯片上所有蛋白质 SNR 设置 99%CI 为槲皮素结合阳性蛋白阈值。在此基础上以生物素（D-biotin）的芯片结果为对照，计算差异倍数（$FC=SNR_{槲皮素}/SNR_{生物素}$），定义 SNR>6.88 且 FC≥2 即为槲皮素特异性结合靶蛋白。

1.2.7 数据库分析肺癌相关靶蛋白 利用 clusterProfiler（v4.11.0）（基于 R 工具包）对筛选出来的槲皮素特异性阳性蛋白进行 GO 功能富集分析以及 KEGG 通路富集分析。基于超几何分布计算各 GO 和 KEGG 条目的 P 值，$P<0.05$ 视为该通路的富集结果具有显著性。DisGeNET 数据库（https://www.disgenet.org/home/）检索肺癌（Carcinoma of lung，C0684249）的已知关联基因，并与筛选出的槲皮素特异性阳性蛋白匹配，挑选交集蛋白。

1.2.8 ALDOA 蛋白重组表达与纯化 构建 ALDOA pEGX6p-1 载体，转化至大肠杆菌 BL21（DE3）后用异丙基-β-硫代半乳糖苷（isopropyl-beta-D-thiogalactopyranoside，IPTG）诱导表达融合蛋白 GST-ALDOA。裂解液经谷胱甘肽琼脂糖凝胶分离纯化 GST-ALDOA。用 10 mol/L 还原型谷胱甘肽（GSH）洗脱。洗脱产物利用 SDS-PAGE 鉴定目的蛋白，BCA 法进行蛋白定量。

1.2.9 ELISA 验证槲皮素与 ALDOA 互作 ALDOA 蛋白用包被缓冲液 CBS 稀释至 5 μg/mL，0.1 mL/孔置于 4 ℃包被过夜。弃蛋白包被液后，用 PBST 清洗 3 次后加入 300 μL/孔封闭液，置于 4 ℃封闭 4 h。弃封闭液，加入 10 μmol/L、20 μmol/L、50 μmol/L 的生物素标记槲皮素，同时设置对照（100 μmol/L 生物素），室温孵育 1 h。弃去溶液，PBST 清洗 3 次后加入 100 μL/孔的 SA-HRP，室温孵育 15 min。吸除溶液后加入 PBST 清洗 3 次。最后加入 100 μL/孔 TMB 显色液，室温条件下避光反应 30 min 后加入 50 μL/孔 2 mol/L H_2SO_4 溶液终止

反应。反应终止后，用酶标仪读取各孔反应液在450 nm波长下的A值。

1.2.10 DSF检测槲皮素影响ALDOA结构稳定性 根据Protein Thermal Shift™启动试剂盒说明书，各孔加入5 μg ALDOA重组蛋白、槲皮素（终浓度为10 μmol/L、50 μmol/L、100 μmol/L）、2.5 μL蛋白质热迁移染料（SYPRO orange）和ddH_2O。实验条件为“melt curve”程序：25 ℃反应2 min，以1 ℃/s的增量升温至95 ℃，在每个温度下保持1 min结束时读取荧光。

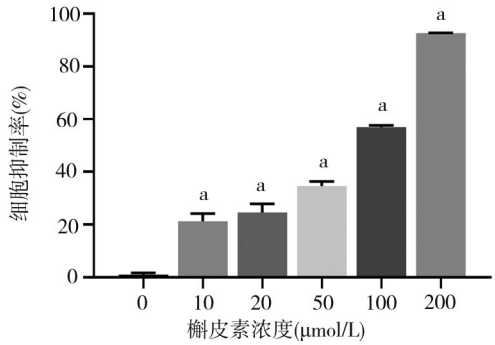
1.3 统计学方法

实验至少重复3次，应用SPSS 22.0软件进行分析。计量资料采用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，多组间均数比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用Sidak多重比较检验。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 槲皮素抑制A549细胞增殖

通过CCK8法检测槲皮素对A549细胞增殖的影响，结果显示，与对照组（0 ± 2.335）%相比10 μmol/L[（21.292 ± 5.839）%]、20 μmol/L[（24.642 ± 6.547）%]、50 μmol/L[（34.595 ± 3.490）%]、100 μmol/L[（56.990 ± 1.190）%]和200 μmol/L[（92.610 ± 0.215）%]的槲皮素对A549细胞的生长抑制率具有明显的剂量依赖性，即随着槲皮素浓度升高，细胞增殖抑制作用增加（F=269.500，P<0.001，图1）。说明槲皮素对非小细胞肺癌细胞具有生长抑制作用。

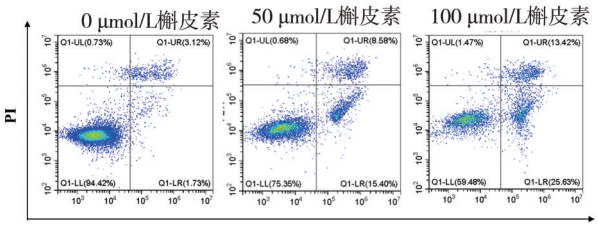


注：a，与0 μmol/L组相比，P<0.001

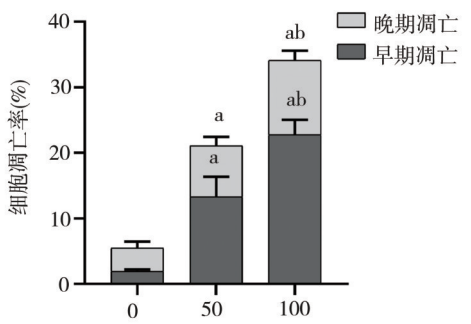
图1 CCK-8法检测槲皮素对A549细胞增殖的影响

2.2 槲皮素促进A549细胞凋亡

使用不同浓度槲皮素处理A549细胞48 h后检测细胞凋亡情况，结果显示，50 μmol/L槲皮素处理组早期凋亡和晚期凋亡比例分别上升至（13.285 ± 3.076）%和（7.800 ± 1.376）%，100 μmol/L槲皮素处理组早期凋亡和晚期凋亡比例分别上升至（22.777 ± 2.261）%和（11.352 ± 1.480）%（图2A）。表明，与对照组相比，50 μmol/L和100 μmol/L组无论在早期凋亡（50 μmol/L：t=12.54，P<0.05；100 μmol/L：t=23.01，P<0.05），还是晚期凋亡（50 μmol/L：t=4.719，P<0.05；100 μmol/L：t=8.645，P<0.05）比例均逐渐上升（图2B）。



A. 流式细胞术检测槲皮素对A549细胞凋亡的影响



B. 槲皮素诱导细胞凋亡比例

注：a，与0 μmol/L槲皮素组相比，P<0.001；b，与50 μmol/L组相比，P<0.05

图2 槲皮素对A549细胞凋亡的影响

2.3 筛选槲皮素潜在靶蛋白

利用生物素标记的槲皮素与Huprot™人全蛋白质组芯片互作，共获得279个槲皮素特异性结合蛋白，即槲皮素潜在靶蛋白。通过GO功能富集和KEGG通路富集发现，上述潜在靶点蛋白主要参与小分子分解代谢过程、嘌呤化合物和嘌呤核苷酸代谢过程（图3A），涉及氨基酸生物合成、碳代谢糖酵解和糖异生通路（图3B）。

2.4 筛选肺癌相关靶蛋白

采用DisGeNET数据库收集肺癌相关基因4 081个，并与芯片筛选获得的槲皮素潜在靶点做交集分析，发现有60个重合蛋白（图4A）。其中ALDOA响应信号最强（图4B），表明ALDOA是肺癌相关且结合强度最高的槲皮素靶蛋白。

2.5 槲皮素与ALDOA相互作用验证

利用大肠杆菌重组表达系统获得高纯度ALDOA蛋白用于后续验证实验（图5A）。ELISA实验结果显示10 μmol/L（0.216 ± 0.020）、20 μmol/L（0.334 ± 0.033）和50 μmol/L（0.639± 0.026）组的吸光度随生物素标记槲皮素浓度升高而增加（P< 0.01；图5B），表明生物素标记槲皮素与ALDOA相互作用，且这种相互作用可以被100 μmol/L（0.486 ± 0.0600）和1 mmol/L（0.440 ± 0.031）的无标签的槲皮素竞争抑制（F=105.700，P< 0.01）。说明槲皮素之间ALDOA有特异性结合。

2.6 槲皮素影响ALDOA结构稳定性

DSF可以通过荧光染料监测升温过程中蛋白构象的变化，进而计算折叠蛋白与去折叠蛋白相等时的温度，即Tm值[12]。当配体和蛋白的结合使靶蛋白的热稳定性改变时，其Tm值也会升高。

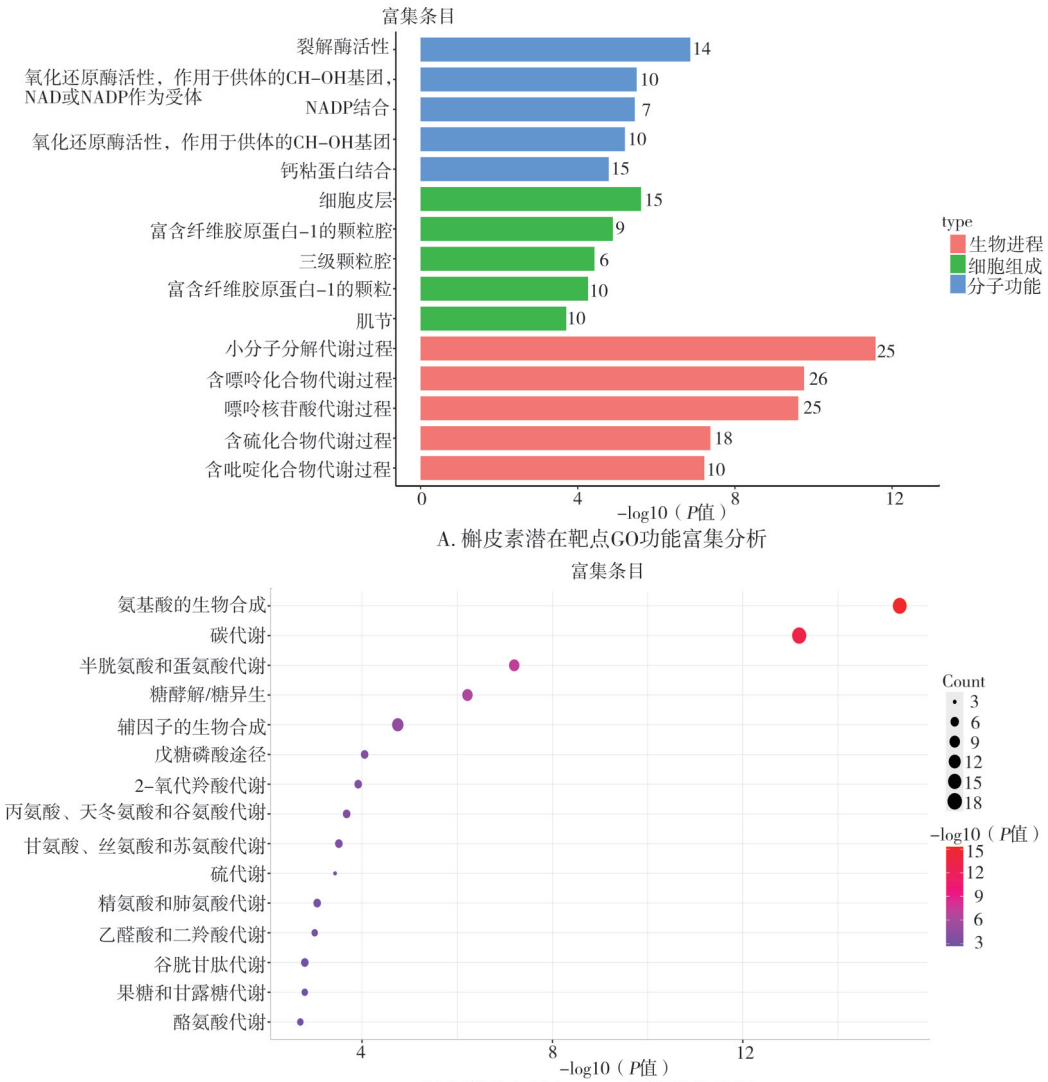


图3　Huprot™人全蛋白质组芯片筛选槲皮素潜在靶蛋白

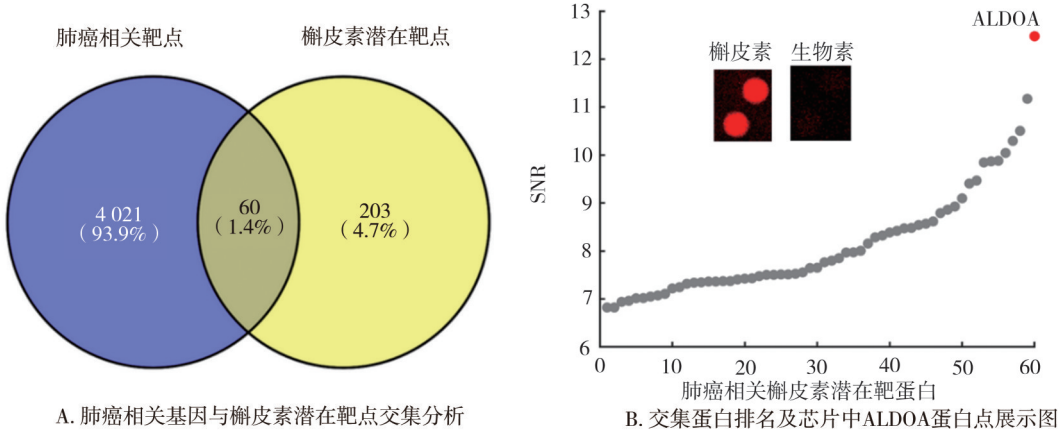
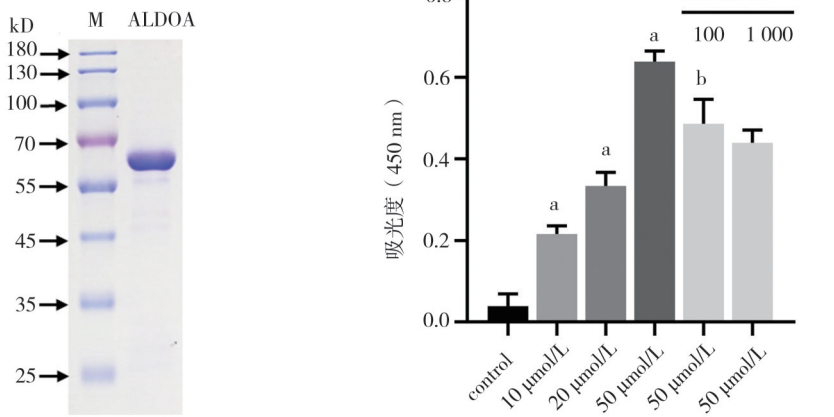


图4　肺癌相关靶蛋白筛选

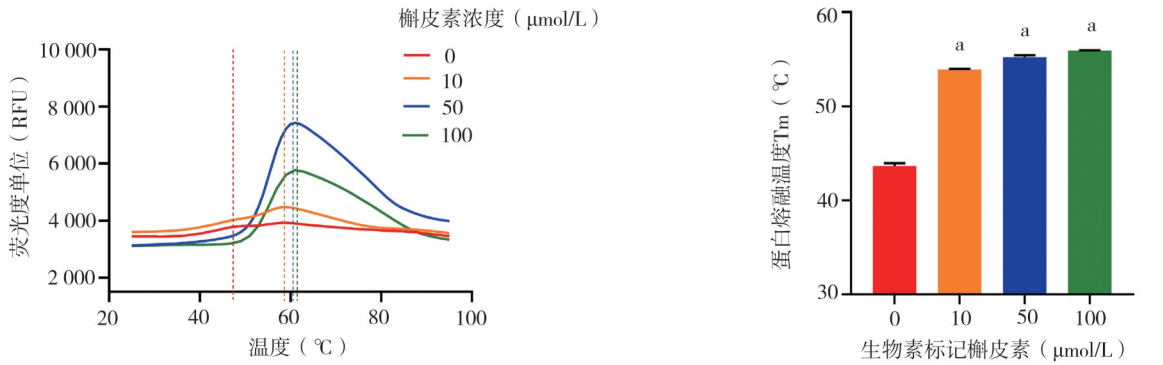
DSF 检测结果显示槲皮素与 ALDOA 蛋白共孵育后，ALDOA蛋白熔解曲线改变(图6A)，Tm明显升高(F=2 650.000，P<0.001，图6B)。在加入50 μmol/L的槲皮素后ALDOA Tm从(43.64 ± 0.297)升至(55.197 ± 0.029)，加入100 μmol/L槲皮素后，蛋白Tm(55.907 ± 0.289)趋于稳定，表明蛋白结合饱和。表明槲皮素与靶蛋白 ALDOA 结合后，蛋白热稳定性增加，理化性质发生改变。



A. 重组表达ALDOA蛋白　　B. ELISA验证槲皮素与ALDOA蛋白相互作用

注：a，与0 μmol/L组相比，$P<0.001$；b，与50 μmol/L组相比，$P<0.01$

图5　ELSIA实验检测槲皮素与ALDOA的互作



A. DSF检测槲皮素对LDOA蛋白热稳定性的影响　　B. 槲皮素对ALDOA蛋白Tm值的影响

注：a，与0 μmol/L组相比，$P<0.001$

图6　槲皮素对ALDOA结构稳定性的影响

3　讨　论

肺癌是一种在世界范围内发病率和死亡率都很高的恶性肿瘤，对人类健康和生命造成极大威胁。尽管近年来对肺癌治疗取得了一定的进展，已有多种用于治疗肺癌小分子药物和治疗策略被证明优于化疗[13]，但是对肺癌的有效治疗仍然是临床面临的主要挑战，因此新的治疗方案和药物开发仍是当前亟须解决的问题。槲皮素被发现可以在多种癌症细胞中发挥作用，可以改善肺癌治疗效果[14-15]，但是其直接作用的分子靶点和作用机制尚不清楚。

槲皮素是饮食中摄入量最多的黄酮类化合物之一，其抗炎、抗氧化和抗癌的特性已被广泛研究。已研究表明，槲皮素通过调节抑制aurora B激酶[16]、上调maspin抑制Akt激活[17]或下调TLR4/NF-κB通路[18]，展现出治疗肺癌的潜力。本研究还发现可有效抑制NCSLSC细胞增殖并促进细胞凋亡。

为进一步探究槲皮素诱导肺癌本研究通过Huprot™人全蛋白质芯片筛选对槲皮素潜在靶蛋白。发现在279个槲皮素特异性结合蛋白中，ALDOA是肺癌相关且结合强度最高的靶蛋白。ALDOA通过可逆催化果糖1,6-二磷酸裂解生成甘油醛-3-磷酸和二羟丙酮磷酸，是糖酵解和糖异生过程中的关键酶之一。研究发现ALDOA在多种肿瘤组织中表达上调[19]，由于糖异生和糖酵解作为肿瘤主要能量来源，越来越多研究关注ALDOA在癌症中发挥的重要作用。已有研究证明ALDOA通过参与Wnt信号通路[19]和DNA损伤机制[20]诱导肿瘤细胞凋亡敏感性降低、促进肿瘤细胞增殖和迁移及逆转细胞周期停滞[21-23]。Fu HL等[24]报道，ALDOA可以激活EGFR/MAPK途径，促进H157细胞增殖和

G_1/G 转变，并促进有氧糖酵解。这些发现表明 ALDOA 在肿瘤进展中起着重要作用，是重要的肿瘤标志物和治疗靶点。本研究发现 ALDOA 是槲皮素直接作用靶点，与槲皮素通结合后，ALDOA 结构稳定性增加，蛋白性质改变。说明槲皮素通过结合 ALDOA 蛋白起到抗肺癌作用。

综上所述，本研究首次证明槲皮素通过与 ALDOA 蛋白直接结合并改变蛋白结构，进而影响细胞内糖代谢，激活肿瘤细胞内相关通路。最终，抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡，起到抗肺癌的效果。本研究为槲皮素治疗肺癌的中药药理学提供基础研究理论依据，为槲皮素抗肺癌治疗策略提供新思路。

参 考 文 献

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] Srivastava S, Mohanty A, Nam A, et al. Chemokines and NSCLC: emerging role in prognosis, heterogeneity, and therapeutics[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86(Pt 2): 233-246.

[3] Tartarone A, Giordano P, Lerose R, et al. Progress and challenges in the treatment of small cell lung cancer[J]. Med Oncol, 2017, 34(6): 110.

[4] Septembre-Malaterre A, Boumendjel A, Seteyen AS, et al. Focus on the high therapeutic potentials of quercetin and its derivatives[J]. Phytomed Plus, 2022, 2(1): 100220.

[5] Cheng SC, Wu YH, Huang WC, et al. Anti-inflammatory property of quercetin through downregulation of ICAM-1 and MMP-9 in TNF-α-activated retinal pigment epithelial cells[J]. Cytokine, 2019, 116: 48-60.

[6] Teekaraman D, Elayapillai SP, Viswanathan MP, et al. Quercetin inhibits human metastatic ovarian cancer cell growth and modulates components of the intrinsic apoptotic pathway in PA-1 cell line[J]. Chem Biol Interact, 2019, 300: 91-100.

[7] Baksi R, Singh DP, Borse SP, et al. *In vitro* and *in vivo* anticancer efficacy potential of Quercetin loaded polymeric nanoparticles[J]. Biomedecine Pharmacother, 2018, 106: 1513-1526.

[8] Lan HF, Hong W, Fan P, et al. Quercetin inhibits cell migration and invasion in human osteosarcoma cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(2): 553-567.

[9] 吴思琪，李毅俊，孙伟芬. 槲皮素及其衍生物抗肺癌机制研究进展[J]. 中药药理与临床，2021，37(6)：231-236.

Wu SQ, Li YJ, Sun WF. Research progress on anti-lung cancer mechanism of quercetin and its derivatives[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2021, 37(6): 231-236.

[10] Dong Y, Yang J, Yang LY, et al. Quercetin inhibits the proliferation and metastasis of human non-small cell lung cancer cell line: the key role of src-mediated fibroblast growth factor-inducible 14(Fn14)/Nuclear Factor kappa B(NF-κB) pathway[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e920537.

[11] Khursheed R, Singh SK, Wadhwa S, et al. Enhancing the potential preclinical and clinical benefits of quercetin through novel drug delivery systems[J]. Drug Discov Today, 2020, 25(1): 209-222.

[12] Cui Z, Chen P, Li CF, et al. Chip-DSF: a rapid screening strategy for drug protein targets[J]. Pharmacol Res, 2022, 182: 106346.

[13] Alexander M, Kim SY, Cheng HY. Update 2020: management of non-small cell lung cancer[J]. Lung, 2020, 198(6): 897-907.

[14] Ulusoy HG, Sanlier N. A minireview of quercetin: from its metabolism to possible mechanisms of its biological activities[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(19): 3290-3303.

[15] Cincin ZB, Unlu M, Kiran B, et al. Molecular mechanisms of quercitrin-induced apoptosis in non-small cell lung cancer[J]. Arch Med Res, 2014, 45(6): 445-454.

[16] Zhu XY, Ma PJ, Peng D, et al. Quercetin suppresses lung cancer growth by targeting Aurora B kinase[J]. Cancer Med, 2016, 5(11): 3156-3165.

[17] Chang JH, Lai SL, Chen WS, et al. Quercetin suppresses the metastatic ability of lung cancer through inhibiting Snail-dependent Akt activation and Snail-independent ADAM9 expression pathways[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2017, 1864(10): 1746-1758.

[18] Wu TC, Chan ST, Chang CN, et al. Quercetin and chrysin inhibit nickel-induced invasion and migration by downregulation of TLR4/NF-κB signaling in A549 cells[J]. Chem Biol Interact, 2018, 292: 101-109.

[19] Tang Y, Yang XF, Feng KH, et al. High expression of aldolase A is associated with tumor progression and poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. J Gastrointest Oncol, 2021, 12(1): 174-183.

[20] Ji SR, Zhang B, Liu J, et al. ALDOA functions as an oncogene in the highly metastatic pancreatic cancer[J]. Cancer Lett, 2016, 374(1): 127-135.

[21] Niu Y, Lin ZY, Wan A, et al. Loss-of-function genetic screening identifies aldolase A as an essential driver for liver cancer cell growth under hypoxia[J]. Hepatology, 2021, 74(3): 1461-1479.

[22] Lu GJ, Shi W, Zhang Y. Prognostic implications and immune infiltration analysis of ALDOA in lung adenocarcinoma[J]. Front Genet, 2021, 12: 721021.

[23] Chen H, Ye Z, Xu X, et al. ALDOA inhibits cell cycle arrest induced by DNA damage via the ATM-PLK1 pathway in pancreatic cancer cells[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 514.

[24] Fu HL, Gao HJ, Qi XY, et al. Aldolase A promotes proliferation and G_1/S transition via the EGFR/MAPK pathway in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Commun, 2018, 38(1): 18.

（责任编辑：曾 玲）