

· 综述 ·

# 恶性肿瘤中上皮-间质转化与多种信号通路关系的研究进展

解文浩<sup>1,2</sup>, 王飞<sup>2</sup>, 赵海平<sup>2</sup>, 丁岩<sup>1,2</sup>

1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010050; 2. 内蒙古医科大学附属医院肝胆胰外科, 内蒙古 呼和浩特 010050

**摘要:** 近年来, 恶性肿瘤的发病率逐年上升, 严重危害人类的健康。上皮-间质转化 (EMT) 在恶性肿瘤侵袭和转移中发挥了关键作用, Wnt、NF- $\kappa$ B、PI3K、TGF 等信号通路以及表皮生长因子 (EGF) 和微小核糖核酸 (miRNA) 等均参与了 EMT 的形成过程。本文结合以上信号通路及相关因子对 EMT 在各系统恶性肿瘤发病和侵袭转移中的作用做简要综述。

**关键词:** 上皮-间质转化; 信号通路; 微小核糖核酸; 表皮生长因子; 恶性肿瘤

**中图分类号:** R730 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)04-0633-05

## Research progress on the relationship between epithelial-mesenchymal transition and multiple signaling pathways in malignant tumors

XIE Wenhao\*, WANG Fei, ZHAO Haiping, DING Yan

\* Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China

Corresponding author: WANG Fei, E-mail: lansetianji34@126.com

**Abstract:** In recent years, the incidence of malignant tumors is increasing year by year, which seriously endangers human health. Epithelial-mesenchymal transformation (EMT) plays a key role in the invasion and metastasis of malignant tumors. Wnt, NF- $\kappa$ B, PI3K, TGF and other signaling pathways, epidermal growth factor (EGF) and microRNA are involved in the formation of EMT. This article will briefly review the role of EMT in the pathogenesis, invasion and metastasis of malignant tumors in various systems by combining the above signaling pathways and related factors.

**Keywords:** Epithelial-mesenchymal transition; Signaling pathway; MicroRNA; Epidermal growth factor; Malignant tumor

**Fund program:** Science and Technology Research Project in Colleges and Universities of Inner Mongolia Autonomous Region (NJZZ22651); Inner Mongolia Medical and Health Technology Plan Project (20201331)

上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指一个细胞从极化的稳定的状态向活动的间质状态过渡的过程。EMT 的过程会导致细胞的一些特性发生改变, 如运动性和侵袭性增加。以往的研究证明 EMT 在肿瘤的侵袭和转移过程中发挥至关重要的作用<sup>[1]</sup>。根据 EMT 发生的特定生物学环境可以分为 3 种类型, 其中 III 型 EMT 是指与上皮细胞恶性肿瘤相关的表型转化, 它有助于转移的癌细胞在保持间质表型的同时保持一定的上皮特性, 因此 III 型 EMT 涉及癌症转移<sup>[2]</sup>。EMT 的特征包括上皮标记物 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 的表达下调, 以及间质标记物例如 N-钙黏蛋白 (N-cadherin)、波形蛋白、纤连蛋白的表达增强<sup>[3]</sup>。多项研究表明 Wnt、NF- $\kappa$ B、PI3K、TGF 等信号通路和表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 都介导了 EMT 的发生。此外,

微小核糖核酸 (miRNA) 在 EMT 的过程中也发挥了调节作用。本文简要概括 EMT 相关信号通路及 EGF、miRNA 在恶性肿瘤发生和侵袭转移中的关系。

### 1 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

Wnt 信号通过调节细胞增殖、分化、迁移、凋亡和细胞极性等细胞过程控制胚胎发生和稳态。在驱动肿瘤干细胞自我更新和诱导肿瘤细胞 EMT 的过程中, Wnt 信号通路起重要作用, EMT 可促进肿瘤转移和进展<sup>[4]</sup>。 $\beta$ -catenin 信号的关键调控因子突变是肿瘤转移过程中促进 EMT 和肿瘤干细胞 (CSCs) 自我更新的最关键途径之一<sup>[5]</sup>。在胚胎发育与血管生成过程中具有 EGF 样结构域的心脏发育蛋白 1 (heart development protein with EGF-like domains 1, HEG1) 发挥重要作用,

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.04.031

基金项目: 内蒙古自治区高等学校科学研究项目 (NJZZ22651); 内蒙古医疗卫生科技计划项目 (20201331)

通信作者: 王飞, E-mail: lansetianji34@126.com

出版日期: 2023-04-20

且该结构域与肿瘤进展密切相关。关于肝细胞癌的一项研究证明慢病毒介导的 HEG1 过度表达通过激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在体外可促进肝癌细胞的迁移、侵袭和 EMT,在体内可促进肝内转移、肺转移和 EMT,且 HEG1 的过表达常提示预后不良且可以作为 HCC 潜在的预后生物标志物和治疗靶点<sup>[6]</sup>。TM4SF1 在多种上皮来源恶性肿瘤中表达增强,与肿瘤的预后不良有关。最近的一项研究表明,由 K-ras 信号通路诱导的 TM4SF1 过表达加强了 Axin-DVL2 的相互作用,通过正向调控肝细胞癌中 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,促进癌细胞 EMT 和迁移转移<sup>[7]</sup>。Tang 等<sup>[8]</sup>的研究证实 Wnt 信号通路是 TM4SF1 缺陷结肠癌细胞中受损最严重的通路, TM4SF1 通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路维持癌细胞的干细胞性和 EMT。TM4SF1 还可以通过该通路引起 SOX2 的过表达,其过表达常引起癌细胞的转移和复发。这些研究结果表明 TM4SF1 可能是预测肿瘤细胞转移的潜在预后标志物,通过抑制 TM4SF1 进而阻断 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路可能成为肿瘤个体化药物治疗的靶点。Yang 等<sup>[9]</sup>的研究证明,FOXP3 的过表达通过细胞增殖和迁移来促进非小细胞肺癌(NSCLC)细胞的生长和远处转移,还会导致 EMT 标记物 E-Cadherin 的下调和 N-Cadherin、Snail 的上调,这些改变均与 FOXP3 介导的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活有关。另一项研究证明 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的激活使 SOX9 表达增强,该蛋白过表达会降低 NSCLC 中 E-cadherin 和  $\gamma$ -catenin 的表达,增加 N-cadherin 和 vimentin 的表达,促进 NSCLC 的 EMT 过程,促进侵袭和远处转移<sup>[10]</sup>。以上研究均提示干预 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路能够调控 EMT 进程,进而控制肿瘤的进展,阻断该通路,有望成为临床治疗晚期恶性肿瘤和抑制肿瘤耐药的重要靶点。目前一些药物已被证实可以通过阻断该通路达到控制肿瘤细胞侵袭和转移的目的。

结直肠癌的治疗一直是临床的热点问题。华蟾素常被用来治疗各种恶性肿瘤,但其作用机制尚不清楚。近期一项研究显示,华蟾素可以使结肠癌细胞中 EMT 相关基因 MMP9、MMP2、N-cadherin 和 Snail 表达明显下调,E-cadherin 表达上调在体外和体内抑制结肠癌的侵袭和转移,其机制与抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路引起的 EMT 有关<sup>[11]</sup>。还有研究表明,华蟾素能够通过增强 FOXO1 介导的骨肉瘤 FCGBP 转录来降低细胞的活性,且能够降低骨肉瘤患者对多柔比星的耐药性,抑制骨肉瘤细胞的 EMT 和转移<sup>[12]</sup>。地榆是一味传统中药,最新的一项研究证实地榆通过抑制 Wnt 通路能够调节 EMT 相关蛋白,使 N-cadherin、vimentin 和 Snail 蛋白等下调以及 E-cadherin 蛋白上调抑制肿瘤细胞的侵袭转移,即逆转 EMT 过程来抑制肿瘤细胞转移<sup>[13]</sup>。地榆还通过抑制 Wnt 通路介导的 EMT 来抑制 5-Fu 耐药结直肠癌患者肿瘤细胞的生长和转移,提示地榆可能成为治疗结直肠癌晚期患者、改善临床预后的潜在药物。

膀胱癌是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,远处转移常是膀胱癌患者导致死亡的主要原因,而 EMT 在膀胱癌的转移中起着至关重要的作用,使膀胱癌难以治愈。百里酞具有抗炎和抗癌能力,然而其抗癌机制还不清楚。Zhang 等<sup>[14]</sup>的研究首

次证实百里酞可以通过上调上皮标记物如 E-cadherin、下调间充质标记物如 N-cadherin 和 vimentin 抑制 EMT 和抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活,引起  $\beta$ -catenin 靶基因的表达下降,如 MYC、Axin-2、MMP7、CyclinD1 和 MET 等来逆转 EMT,进而抑制膀胱癌细胞的转移,为转移性膀胱癌的治疗提供了新的方法。胰腺癌的治疗一直是临床一大难题,EMT 在胰腺癌侵袭和转移中发挥着重要作用,Peng 等<sup>[15]</sup>实验结果表明 miR-148a 通过靶向 Wnt10b 并抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来抑制 EMT 和胰腺癌细胞的侵袭。由此可见,阻断 Wnt 信号通路介导的肿瘤细胞 EMT 能够抑制多种癌症的侵袭、转移甚至耐药性的产生。阻断该通路有望成为临床治疗其他晚期恶性肿瘤和抑制肿瘤耐药的重要靶点。

## 2 NF- $\kappa$ B 信号通路

NF- $\kappa$ B 通路的激活在肿瘤细胞 EMT 方面起重要作用。例如,Liu 等<sup>[16]</sup>的研究表明结构域蛋白多糖 1(SPOCK1)可能通过激活 NF- $\kappa$ B/Snail 信号通路依赖的 EMT 来促进结直肠癌细胞的增殖和迁移。Cui 等<sup>[17]</sup>的研究发现 SPOCK1 在胰腺癌组织中高表达,并且参与了胰腺癌的淋巴转移,其机制是 SPOCK1 与 I $\kappa$ Ba 直接作用激活 NF- $\kappa$ B 依赖的 EMT 促进癌细胞转移。近期的一项研究证明芹菜素能够抑制 SPOCK1 介导的 EMT 信号通路,降低间充质标志物的表达,进而减弱前列腺癌细胞的侵袭能力<sup>[18]</sup>。由以上研究可以假设通过干预 SPOCK1 来抑制 NF- $\kappa$ B 通路可能为晚期恶性肿瘤患者的靶向治疗提供新的线索。由 NF- $\kappa$ B 信号通路介导的 EMT 在肿瘤的侵袭和转移中起重要作用,且已有通过干预该通路来抑制肿瘤转移的报道。如 Esparza-López 等<sup>[19]</sup>研究发现二甲双胍可以大幅度降低 EMT 状态乳腺癌细胞中的 vimentin 和 Snail,并通过抑制 STAT3 和 NF- $\kappa$ B 的激活抑制 IL-6 诱导的 EMT、细胞增殖和原发性乳腺癌细胞迁移。Song 等<sup>[20]</sup>的研究证明在三阴性乳腺癌(TNBC)中淫羊藿素可以通过 SIRT6/NF- $\kappa$ B 信号通路抑制 EMT 的发生,有效的触发氧化还原反应诱导的细胞凋亡,抑制 TNBC 的远处转移,表明淫羊藿素可以作为治疗 TNBC 的潜在药物。Liu 等<sup>[21]</sup>的研究证明中脑星形细胞源性神经营养因子(MANF)是一种内质网应激诱导的分泌蛋白,当肝细胞缺乏 MANF 可以通过激活 NF- $\kappa$ B/Snail 信号通路上调 EMT 标志蛋白 Snail 1 和 2 的水平且能够促进 EMT 诱导肝细胞癌。因此,MANF 可能是一种肿瘤细胞抑制剂且可能成为肝细胞癌潜在的治疗靶点。恶性肿瘤的转移给治疗带来巨大的挑战,NF- $\kappa$ B 通路介导的 EMT 在恶性肿瘤的侵袭转移过程中起关键作用,阻断该通路药物的发现有望为晚期恶性肿瘤患者的治疗、预后提供帮助。

## 3 PI3K/AKT 信号通路

PI3K/AKT/mTOR 信号通路在生理过程中发挥着广谱的作用,该通路的异常调节也会引起肿瘤细胞 EMT 从而导致侵袭和转移。TEAD4 在细胞增殖,组织再生和干细胞维持中起重要作用。Chi 等<sup>[22]</sup>关于膀胱癌的一项研究发现 TEAD4 能

够通过激活 PI3K/AKT 通路促进膀胱癌细胞的 EMT,从而增强细胞的迁移和侵袭且 TEAD4 的表达预测预后不良。近期的一项研究显示, Myb-like、SWIRM and MPN domains 1 (MYSM1) 通过诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖和 EMT 来抑制结肠直肠癌细胞,沉默 MYSM1 能够通过 PI3K/AKT 信号传导促进结肠直肠癌细胞的 EMT<sup>[23]</sup>。提示其可能成为患者治疗的重要靶点。研究表明 miRNA-107 靶向作用于肿瘤抑制物同源物 4 (FAT4) 激活 PI3K-AKT 信号通路促进 EMT,引起胃癌细胞增殖和转移,FAT4 的上调可以抑制胃癌的转移<sup>[24]</sup>。在结肠直肠癌细胞中 FAT4 还可通过 PI3K-AKT 信号通路部分抑制 EMT,且 FAT4 可以通过调节 PI3K 的活性促进结肠直肠癌细胞自噬来抑制癌细胞的发生和发展<sup>[25]</sup>。这些研究结果可能为胃癌和结肠直肠癌甚至其他肿瘤的治疗提供新的方向。Liang 等<sup>[26]</sup>的研究证明 PLCB1 激活 PI3K/AKT/GSK3 $\beta$ /Snail 信号通路诱导胆管癌(CCA)细胞进行 EMT,起着致癌的驱动因子的作用,异位 PLCB1 还通过该通路诱导吉西他滨联合顺铂治疗耐药性。该研究表明 AKT 可能成为治疗靶点,以降低 PLCB1 高表达的 CCA 患者的化疗耐药性且可能为 CCA 的治疗提供新的方向。Wang 等<sup>[27]</sup>一项研究证明脂质代谢异常也在 EMT 的过程中发挥作用,载脂蛋白 C-II 能够与 CD36 协同诱导 EMT 通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进胃癌细胞的侵袭、迁移和增殖。NSCLC 中 GINS2 的高表达与患者的预后和临床分期有关,GINS2 可以通过调控 PI3K/Akt 和 MEK/ERK 信号通路促进细胞 EMT、增殖、迁移和侵袭<sup>[28]</sup>。Qu 等<sup>[29]</sup>的研究证明醛缩酮还原酶家族 1 号成员 B10 (AKR1B10) 的表达异常能激活乳腺癌细胞中 PI3K/AKT 信号通路,诱导 EMT 相关蛋白 ZEB1、SLUG、Twist 表达,下调 E-cadherin 的表达,通过 EMT 促进乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。最近有一项研究表明 Cx43 缺陷的患者通过激活 C-Src/PI3K/Akt 通路诱导肿瘤细胞发生 EMT,赋予了乳腺癌患者对他莫西芬 (TAM) 的耐药性<sup>[30]</sup>。由此,可以假设加强 Cx43 功能的药物可以使乳腺癌细胞对内分泌治疗增敏,还可以通过对 Cx43 表达的评估,对 TAM 治疗的患者进行受益程度分类,为患者提供更好的 TAM 选择和更个性化的治疗方法。由上可知,多种蛋白因子通过 PI3K/AKT 通路引起肿瘤 EMT 进程、侵袭转移及耐药性的产生,通过抑制这些蛋白因子或者阻断该通路有可能抑制 EMT 引起的一系列过程从而达到治疗恶性肿瘤的目的。可为临床治疗提供新的靶点,为患者的预后提供新的预测指标。

#### 4 转化生长因子(TGF)- $\beta$ 信号通路

TGF- $\beta$  是一种分泌型细胞因子,能够调节细胞增殖、迁移和多种不同细胞类型的分化。TGF- $\beta$  信号的改变与恶性肿瘤的发生发展有关,TGF- $\beta$  作为肿瘤促进因子通过刺激肿瘤细胞发生 EMT 发挥作用,后者常导致肿瘤细胞的转移和化疗耐药性<sup>[31]</sup>。胰腺癌的外泌体(40~100 nm 的小膜囊泡)诱导 Kupffer 细胞释放更多 TGF- $\beta$ ,进而激活纤维化途径,形成支持胰腺癌转移的促炎环境<sup>[32]</sup>。长链非编码 RNA (LncRNAs) 是一类不编码蛋白质或编码容量最小的 RNA。LncRNA 能够调

控多种细胞生理功能,如染色质动力学、基因表达、生长、分化和发育等,是非常重要的调控因子<sup>[33]</sup>。一些 LncRNA 已被证明参与 TGF- $\beta$ 1 诱导的 EMT 和肿瘤转移。一项研究表明 LncRNA H19 能够通过 miR-370-3p 协同作用来调节卵巢癌中由 TGF- $\beta$  诱导的 EMT,下调 H19 能够抑制 TGF- $\beta$  诱导的 EMT,而 H19 过表达则能促进 TGF- $\beta$  诱导的 EMT<sup>[34]</sup>。Jin 等<sup>[35]</sup>研究证实 PlncRNA-1 作为一种癌基因,可以通过 TGF- $\beta$ 1 途径调节前列腺癌细胞中的细胞周期和 EMT,进而影响前列腺癌的进展。这一发现为前列腺癌的预防、治疗提供了理论基础。以上提示 TGF- $\beta$  可以调控 EMT 进程,进而干预各种肿瘤的进展。目前一些 TGF- $\beta$  药物正在开发中,日本一项晚期实体肿瘤患者使用 T $\beta$ R1 激酶抑制剂 Galunisertib (LY2157299) 的 I 期研究显示了可接受的耐受性和安全性<sup>[36]</sup>,目前正在与免疫疗法、抗 pD-1 抗体(包括 nivolumab 和 durvalumab)联合进行临床研究(临床试验: NCT02423343)。最近一篇文献表明,TGF- $\beta$  抑制剂联合 PD-L1 抑制剂(atezolizumab)可能能够重塑基质微环境,允许 T 细胞进入肿瘤内部达到杀死肿瘤细胞的目的<sup>[37]</sup>。此外,嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)可以逆转 TGF- $\beta$  的免疫抑制作用<sup>[38]</sup>。这些发现表明,多途径联合治疗而非 TGF- $\beta$  单一治疗可能成为治疗肿瘤的有效方法。

#### 5 微小核糖核酸(miRNA)

miRNA 的失调几乎参与肿瘤发生和进展过程中的每个细胞过程,包括 EMT、分化、增殖、凋亡、迁移、侵袭和血管生成。近期的一项研究表明 miR-217-5p 能够调控其靶基因 CLU 的表达,抑制 EMT 相关蛋白的表达,进而抑制前列腺癌细胞的侵袭和迁移<sup>[39]</sup>。Yu 等<sup>[40]</sup>证实 miR-190 参与 TGF- $\beta$  诱导的 EMT,miR-190 能够通过靶向 SMAD2 阻断 TGF- $\beta$  信号进而抑制 EMT 和乳腺癌侵袭。miR-122-5p 通过 MAPK 信号通路抑制荷电多泡体蛋白 3(CHMP3),从而促进 TNBC 的侵袭转移和 EMT<sup>[41]</sup>。在乳腺癌细胞中,miR-615-3p 的表达增强能够通过 PICK1/TGFBRI 轴使上皮标志物表达减少和间充质标志物水平增加促进乳腺癌的 EMT 和转移<sup>[42]</sup>。miRNA 在乳腺癌细胞 EMT 中发挥了重要作用,通过靶向抑制相关 miRNA 有望抑制乳腺癌的进展。Chang 等<sup>[43]</sup>的研究证明 miR-3622a-3p 可以通过 SALL4 mRNA 的降解抑制结肠癌细胞的干性特征和 EMT,发挥抗癌作用。Hu 等<sup>[44]</sup>的研究证明肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)通过向结肠癌细胞直接转移外泌体发挥作用,导致其中 miR-92a-3p 水平显著升高,进而激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路,促进结肠直肠癌的 EMT、转移,且导致了 5-FU/L-OHP 耐药。抑制外泌体 miR-92a-3p 很可能成为预测、治疗结肠直肠癌的转移和降低化疗耐药性的一个新途径。可以假设,通过靶向干预相关 miRNA 很可能为乳腺癌和结肠直肠癌患者的治疗提供新的方向。

#### 6 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)

众所周知,EGF 受体(EGFR)在癌症进展的各个过程中起

着重要作用,例如细胞黏附、细胞运动和侵袭,这些都是 EMT 的主要步骤。EGF 能够使 EGFR 磷酸化,激活 ZEB1-ERK/MAPK 信号通路,诱导 EMT,如 MSI2 在胰腺癌中激活 EGF 诱导的 EMT 就是通过该信号通路实现的,进而引起其侵袭转移<sup>[45]</sup>。Sheng 等<sup>[46]</sup>的研究首次在体外和体内证明 Numb-PRRL 通过激活 TGF- $\beta$ 1-smad2/3-Snail 和 EGFR-ERK/MAPK 信号通路促进 TGF- $\beta$ 1 和 EGF 诱导的胰腺癌 EMT。KIAA1199 作为一种新的索拉非尼耐药促进基因,在维持索拉非尼耐药肝癌细胞转移中起着不可或缺的作用。在索拉非尼耐药的肝癌细胞中,EGF 诱导 EMT 机制是 KIAA1199 帮助 EGFR 的磷酸化<sup>[47]</sup>。已有研究证实多种物质可以抑制 EGF 诱导的 EMT,例如:肉桂可以通过 PI3K/AKT 信号通路抑制 EGF 诱导的 EMT 过程,抑制体内和体外卵巢癌的进展和转移<sup>[48]</sup>。在 NSCLC 中蜂毒可以抑制 EGF 诱导的 EMT 从而抑制 EMT 相关转录因子 ZEB2 和 Slug,其机制是通过阻断 ERK、FAK 和 mTOR 的磷酸化<sup>[49]</sup>。可见,多种物质能够通过 EGF 诱导 EMT 进而促进肿瘤的转移,且在一些研究中也证实了抑制 EGF 对晚期恶性肿瘤侵袭转移的有效性。

恶性肿瘤对人类健康造成严重的威胁,而肿瘤细胞侵袭转移的特性使肿瘤很难通过普通外科技术完全根治,因此研发其他精准有效的治疗方法显得尤为重要。EMT 在各种肿瘤细胞侵袭转移的过程中发挥着重要作用,所以 EMT 发生过程中的相关通路阻断剂或因子抑制剂非常值得进一步深入研究,通过抑制肿瘤细胞 EMT 进而抑制肿瘤转移有望成为恶性肿瘤临床诊疗新的靶点。

利益冲突 无

## 参考文献

- [1] Aiello NM, Kang YB. Context-dependent EMT programs in cancer metastasis[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(5): 1016-1026.
- [2] Chen HT, Liu H, Mao MJ, et al. Crosstalk between autophagy and epithelial-mesenchymal transition and its application in cancer therapy[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 101.
- [3] Romeo E, Caserta CA, Rumio C, et al. The vicious cross-talk between tumor cells with an EMT phenotype and cells of the immune system[J]. *Cells*, 2019, 8(5): 460.
- [4] Zhou JT, Ma X, Bi F, et al. Clinical significance of circulating tumor cells in gastric cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 25713-25720.
- [5] Lee SH, Koo BS, Kim JM, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling maintains self-renewal and tumorigenicity of head and neck squamous cell carcinoma stem-like cells by activating Oct4 [J]. *J Pathol*, 2014, 234(1): 99-107.
- [6] Zhao YR, Wang JL, Xu C, et al. HEG1 indicates poor prognosis and promotes hepatocellular carcinoma invasion, metastasis, and EMT by activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(14): 1645-1662.
- [7] Zhu C, Luo XL, Wu JS, et al. TM4SF1, a binding protein of DVL2 in hepatocellular carcinoma, positively regulates beta-catenin/TCF signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(5): 2356-2364.
- [8] Tang Q, Chen JH, Di ZY, et al. TM4SF1 promotes EMT and cancer stemness via the Wnt/ $\beta$ -catenin/SOX2 pathway in colorectal cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 232.
- [9] Yang SC, Liu Y, Li MY, et al. FOXP3 promotes tumor growth and metastasis by activating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway and EMT in non-small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 124.
- [10] Huang JQ, Wei FK, Xu XL, et al. SOX9 drives the epithelial-mesenchymal transition in non-small-cell lung cancer through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 143.
- [11] Wang J, Cai H, Liu QL, et al. Cinobufacini inhibits colon cancer invasion and metastasis via suppressing Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway and EMT [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(3): 703-718.
- [12] Ma XC, Suo ZG, Ma XY, et al. Cinobufagin inhibits tumor progression and reduces doxorubicin resistance by enhancing FOXO1-mediated transcription of FCGBP in osteosarcoma [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115433.
- [13] Zhang WJ, Peng C, Yan JH, et al. *Sanguisorba officinalis* L. suppresses 5-fluorouracil-sensitive and-resistant colorectal cancer growth and metastasis via inhibition of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 94: 153844.
- [14] Zhang MZ, Du HX, Wang L, et al. Thymoquinone suppresses invasion and metastasis in bladder cancer cells by reversing EMT through the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 320: 109022.
- [15] Peng L, Liu ZY, Xiao J, et al. microRNA-148a suppresses epithelial-mesenchymal transition and invasion of pancreatic cancer cells by targeting Wnt10b and inhibiting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1): 301-308.
- [16] Liu HX, Cao YY, Qu JY. SPOCK1 promotes the proliferation and migration of colon cancer cells by regulating the NF- $\kappa$ B pathway and inducing EMT [J]. *Neoplasma*, 2021, 68(4): 702-710.
- [17] Cui XL, Wang YX, Lan WQ, et al. SPOCK1 promotes metastasis in pancreatic cancer via NF- $\kappa$ B-dependent epithelial-mesenchymal transition by interacting with I $\kappa$ B-A [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2022, 45(1): 69-84.
- [18] Chien MH, Lin YW, Wen YC, et al. Targeting the SPOCK1-snail/sluc axis-mediated epithelial-to-mesenchymal transition by apigenin contributes to repression of prostate cancer metastasis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 246.
- [19] Esparza-López J, Alvarado-Muñoz JF, Escobar-Arriaga E, et al. Metformin reverses mesenchymal phenotype of primary breast cancer cells through STAT3/NF- $\kappa$ B pathways [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 728.
- [20] Song LJ, Chen X, Mi L, et al. Icaritin-induced inhibition of SIRT6/NF- $\kappa$ B triggers redox mediated apoptosis and enhances anti-tumor immunity in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(11): 4242-4256.
- [21] Liu J, Wu ZS, Han D, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor inhibits liver cancer through small ubiquitin-related modifier (SUMO)ylation-related suppression of NF- $\kappa$ B/snail signaling pathway and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Hepa-*

- tology, 2020, 71(4): 1262–1278.
- [22] Chi M, Liu J, Mei CX, et al. TEAD4 functions as a prognostic biomarker and triggers EMT via PI3K/AKT pathway in bladder cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 175.
- [23] Chen X, Wang W, Li YF, et al. MYSM1 inhibits human colorectal cancer tumorigenesis by activating miR-200 family members/CDH1 and blocking PI3K/AKT signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 341.
- [24] Wang L, Li KK, Wang C, et al. miR-107 regulates growth and metastasis of gastric cancer cells via activation of the PI3K-AKT signaling pathway by down-regulating FAT4 [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(11): 5264–5273.
- [25] Wei R, Xiao YH, Song Y, et al. FAT4 regulates the EMT and autophagy in colorectal cancer cells in part via the PI3K-AKT signaling axis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 112.
- [26] Liang SH, Guo HR, Ma K, et al. A PLCB<sub>1</sub>-PI3K-AKT signaling axis activates EMT to promote cholangiocarcinoma progression [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(23): 5889–5903.
- [27] Wang C, Yang Z, Xu E, et al. Apolipoprotein C-II induces EMT to promote gastric cancer peritoneal metastasis via PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(8): e522.
- [28] Liu XL, Sun L, Zhang S, et al. GINS<sub>2</sub> facilitates epithelial-to-mesenchymal transition in non-small-cell lung cancer through modulating PI3K/Akt and MEK/ERK signaling [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11): 7747–7756.
- [29] Qu JY, Li J, Zhang YM, et al. AKR1B10 promotes breast cancer cell proliferation and migration via the PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 163.
- [30] Wu DP, Zhou Y, Hou LX, et al. Cx43 deficiency confers EMT-mediated tamoxifen resistance to breast cancer via C-Src/PI3K/Akt pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(10): 2380–2398.
- [31] Hao Y, Baker D, Ten Dijke P. TGF- $\beta$ -mediated epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2767.
- [32] Steinbichler TB, Dudás J, Riechelmann H, et al. The role of exosomes in cancer metastasis [J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 44: 170–181.
- [33] Shields EJ, Petracovici AF, Bonasio R. IncRedibly versatile: biochemical and biological functions of long noncoding RNAs [J]. *Biochem J*, 2019, 476(7): 1083–1104.
- [34] Li J, Huang Y, Deng X, et al. Long noncoding RNA H19 promotes transforming growth factor- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition by acting as a competing endogenous RNA of miR-370-3p in ovarian cancer cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 427–440.
- [35] Jin Y, Cui ZL, Li XD, et al. Upregulation of long non-coding RNA PlncRNA-1 promotes proliferation and induces epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16): 26090–26099.
- [36] Fujiwara Y, Nokihara H, Yamada Y, et al. Phase I study of galunisertib, a TGF- $\beta$  receptor I kinase inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(6): 1143–1152.
- [37] Mariathan S, Turley SJ, Nickles D, et al. TGF- $\beta$  attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells [J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 544–548.
- [38] Chang ZL, Lorenzini MH, Chen XM, et al. Rewiring T-cell responses to soluble factors with chimeric antigen receptors [J]. *Nat Chem Biol*, 2018, 14(3): 317–324.
- [39] Zhao WL, Wang XL, Jiang YQ, et al. miR-217-5p inhibits invasion and metastasis of prostate cancer by targeting clusterin [J]. *Mamm Genome*, 2021, 32(5): 371–380.
- [40] Yu Y, Luo W, Yang ZJ, et al. miR-190 suppresses breast cancer metastasis by regulation of TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 70.
- [41] Wang Z, Wang XY. miR-122-5p promotes aggression and epithelial-mesenchymal transition in triple-negative breast cancer by suppressing charged multivesicular body protein 3 through mitogen-activated protein kinase signaling [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2825–2835.
- [42] Lei B, Wang DD, Zhang M, et al. miR-615-3p promotes the epithelial-mesenchymal transition and metastasis of breast cancer by targeting PICK1/TGFBRI axis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 71.
- [43] Chang SC, Sun GL, Zhang D, et al. miR-3622a-3p acts as a tumor suppressor in colorectal cancer by reducing stemness features and EMT through targeting spalt-like transcription factor 4 [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 592.
- [44] Hu JL, Wang W, Lan XL, et al. CAFs secreted exosomes promote metastasis and chemotherapy resistance by enhancing cell stemness and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 91.
- [45] Sheng WW, Shi XY, Lin YH, et al. Musashi2 promotes EGF-induced EMT in pancreatic cancer via ZEB1-ERK/MAPK signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 16.
- [46] Sheng WW, Tang JT, Cao RX, et al. Numb-PRRL promotes TGF- $\beta$ 1- and EGF-induced epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2): 173.
- [47] Xu YM, Xu HL, Li MY, et al. KIAA1199 promotes sorafenib tolerance and the metastasis of hepatocellular carcinoma by activating the EGF/EGFR-dependent epithelial-mesenchymal transition program [J]. *Cancer Lett*, 2019, 454: 78–89.
- [48] Wang Y, Li Y, Wang L, et al. Cinnamaldehyde suppressed EGF-induced EMT process and inhibits ovarian cancer progression through PI3K/AKT pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 779608.
- [49] Jeong YJ, Park YY, Park KK, et al. Bee venom suppresses EGF-induced epithelial-mesenchymal transition and tumor invasion in lung cancer cells [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(8): 1869–1883.