

金丝桃苷抗肝癌的作用机制探讨

石佳宁¹, 张志鹏¹, 戚怡², 吴彪^{1*}

¹广东医科大学附属第二医院GCP, 广东 湛江

²广东湛江海洋医药研究院, 广东 湛江

收稿日期: 2026年5月25日; 录用日期: 2026年6月18日; 发布日期: 2026年6月26日

摘要

目的: 本研究采用网络药理学和细胞实验探讨金丝桃苷抗肝癌的分子机制。方法: 通过网络药理学数据库预测金丝桃苷的作用靶点, 使用疾病靶点数据库获取肝癌相关靶点, 取交集后得到金丝桃苷作用于肝癌的靶点。使用Cytoscape软件构建PPI网络, 筛选出核心作用靶点, 采用在线注释及可视化整合分析工具(DAVID)进行GO和KEGG通路富集分析。通过CCK-8实验检测金丝桃苷对Huh7细胞活力的影响; 平板克隆实验检测金丝桃苷对Huh7细胞长期增殖的影响; Calcein AM/PI实验检测金丝桃苷对Huh7细胞活死的影响; 流式细胞仪检测金丝桃苷对Huh7细胞凋亡和周期的影响。结果: 通过网络药理学预测到金丝桃苷作用于肝癌的171个相关靶点, 并筛选出核心靶基因包括AKT1、TNF、Caspase3、INS及ALB等。KEGG通路富集分析得到主要信号通路包括癌症信号通路、AGE-RAGE信号通路、ErbB信号通路、VEGF信号通路、PI3K-AKT信号通路和HIF-1信号通路等。细胞实验显示, 与空白组比较, 金丝桃苷200、400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 能降低肝癌Huh7细胞的活力($P < 0.05$), 200、400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 高浓度的金丝桃苷可抑制肝癌细胞的克隆形成; 但金丝桃苷并不诱导肝癌Huh7细胞凋亡和周期阻滞。结论: 金丝桃苷具有一定的抑制肝癌Huh7细胞增殖的活性, 网络药理学结果表明其可能通过AKT1、TNF、Caspase3和EGFR等关键靶点和AGE-RAGE、ErbB、VEGF、PI3K-AKT和HIF-1等信号通路参与调控肝癌的发展进程。

关键词

金丝桃苷, 肝癌, 网络药理学

Exploration of the Mechanism of Action of Hyperoside in Treating Liver Cancer

Jianing Shi¹, Zhipeng Zhang¹, Yi Qi², Biao Wu^{1*}

¹GCP Department, The Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang Guangdong

²Guangdong Zhanjiang Marine Medical Research Institute, Zhanjiang Guangdong

Received: May 25, 2026; accepted: June 18, 2026; published: June 26, 2026

*通讯作者。

文章引用: 石佳宁, 张志鹏, 戚怡, 吴彪. 金丝桃苷抗肝癌的作用机制探讨[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 2054-2066.
DOI: 10.12677/acm.2026.1662425

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the effect and molecular mechanism of hyperoside against liver cancer using network pharmacology and *in vitro* cellular experiments. **Methods:** The action targets of hyperoside were predicted using network pharmacology databases, while liver cancer-related targets were obtained from disease target databases. The overlapping targets between hyperoside and liver cancer were identified. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed using Cytoscape software, and core targets were screened. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed using the Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID). The effect of hyperoside on Huh7 cell viability was assessed by CCK-8 assay; long-term proliferation was evaluated by colony formation assay; cell viability and death were detected by Calcein AM/PI staining; and apoptosis and cell cycle distribution were analyzed by flow cytometry. **Results:** A total of 171 potential targets of hyperoside against liver cancer were predicted through network pharmacology, and the core target genes included AKT1, TNF, Caspase3, INS, and ALB. KEGG pathway enrichment analysis revealed that the main signaling pathways involved included pathways in cancer, the AGE-RAGE signaling pathway, the ErbB signaling pathway, the VEGF signaling pathway, the PI3K-AKT signaling pathway, and the HIF-1 signaling pathway. *In vitro* cellular experiments showed that compared with the control group, hyperoside at concentrations of 200 and 400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ significantly reduced the viability of Huh7 cells ($P < 0.05$). Higher concentrations of hyperoside (200 and 400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) inhibited colony formation of liver cancer cells. However, hyperoside did not induce apoptosis or cell cycle arrest in Huh7 cells. **Conclusion:** Hyperoside exhibits certain inhibitory activity against the proliferation of Huh7 liver cancer cells. Network pharmacology results suggest that it may participate in regulating the progression of liver cancer through key targets such as AKT1, TNF, Caspase3, and EGFR, as well as signaling pathways including AGE-RAGE, ErbB, VEGF, PI3K-AKT, and HIF-1.

Keywords

Hyperoside, Liver Cancer, Network Pharmacology

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2022 年全球肝癌新发病例约 86.6 万例，死亡约 75.9 万例，其中中国新发病例约 36.8 万例，疾病负担较重。多数患者确诊时已中晚期，可切除率小于 30%，5 年生存率仅 5% 左右，化疗、靶向及免疫治疗客观缓解率仍不足 30%，亟须高效低毒的新策略[1] [2]。

在抗肿瘤领域，中药以其独特的优势备受关注。金丝桃苷是一种广泛存在于金丝桃科、桔梗科、唇形科、蔷薇科、杜鹃花科、葵科、小檗科、藤黄科、豆科以及卫矛科等植物的果实与全草中的黄酮类化合物，因其具有抗肿瘤、抗氧化和抗抑郁等药理作用被用于广泛研究[3]。Yang 等[4]发现金丝桃苷可通过 EGFR-Ras 和 Fas 信号通路的相互作用诱导膀胱癌细胞 G1 期阻滞并抑制裸鼠肿瘤生长。Li 等[5]发现金丝桃苷和 let-7a-5p 通过诱导 G1/S 期阻滞抑制肺癌细胞增殖。Sun 等[6]发现金丝桃苷可通过下调 TLR4 水平来提高乳腺癌细胞对紫杉醇的敏感性。然而文献检索结果显示，金丝桃苷对肝癌的作用机制研究尚不十

分明确。网络药理学是一门基于系统生物学和网络分析的多靶点药物研究学科,可以利用许多现有的数据库、人工智能技术来探索中药治疗疾病的作用机制及其在癌症治疗中的协同效应[7][8]。本研究通过网络药理学方法挖掘金丝桃苷抗肝癌的潜在靶点和信号通路,并通过细胞实验初步探讨了金丝桃苷对肝癌 Huh7 的作用,为金丝桃苷抗肝癌的深入研究提供理论基础和实验依据。

2. 材料与方法

2.1. 网络药理学分析

2.1.1. 金丝桃苷靶点获取

使用 PharmMapper (<https://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)数据库和 SwissTargetPrediction (<https://swisstargetprediction.ch/>)以“hyperoside”为关键词进行检索,收集金丝桃苷的作用靶点并删除重复项。

2.1.2. 肝癌疾病靶点获取

使用 DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>)平台和 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)数据库以“liver cancer”作为检索关键词,收集肝癌疾病相关靶点并删除重复项。

2.1.3. 交集靶点获取

通过韦恩图(<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)将金丝桃苷作用靶点与肝癌相关靶点取交集,得到金丝桃苷调节肝癌的潜在作用靶点。

2.1.4. PPI 网络构建

利用 STRING 平台(<https://cn.string-db.org/>)构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,获取蛋白互作信息筛选出核心作用靶点,并用 Cytoscape 3.10.4 软件制作核心靶点图。

2.1.5. 富集分析

为说明相关靶点在基因功能及信号通路中的作用,使用注释及可视化整合分析工具 DAVID V6.8 (<https://davidbioinformatics.nih.gov/home.jsp>)对金丝桃苷抗肝癌可能的作用靶点与通路进行富集分析,GO 富集分析主要通过生物过程(Biological Process)、细胞组成(Cellular Component)、分子功能(Molecular Function) 3 个模块对基因进行功能注释,KEGG 富集分析则通过对相关信号通路富集,明确药物作用于疾病的主要信号通路。

2.2. 细胞实验

2.2.1. 主要仪器

恒温培养箱(ESCO 二级生物安全柜,新加坡艺思高科技有限公司);多功能酶标仪(上海美谷分子仪器公司);流式细胞仪(美国 BD 公司);荧光显微镜(日本基恩士);电热恒温水浴箱(天津塞德利斯实验分析仪器制造厂);立式蒸汽灭菌锅(上海博迅实业有限公司医疗设备厂)。

2.2.2. 主要试剂

Huh7 细胞专用培养基(武汉普诺赛公司);胎牛血清(Gibco, Invitrogen Thermo Fisher Scientific, Inc.);青霉素-链霉素双抗溶液(北京索莱宝生物科技有限公司);胰蛋白酶(北京索莱宝生物科技有限公司);PBS(塞维尔生物科技有限公司);二甲基亚砷(北京索莱宝生物科技有限公司);CCK-8 溶液(上海碧云天生物技术有限公司);细胞周期检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);Calcein AM/PI(上海碧云天生物技术有限公司)。

2.2.3. 细胞培养

将肝癌 Huh7 细胞接种于含有完全培养基的培养皿中, 将培养皿转移至 37°C 且含 5% 二氧化碳的细胞培养箱中, 待细胞密度约 80%~90% 时进行传代, 选取处于对数生长期的细胞进行正式实验。

2.2.4. CCK8 实验

以 1500 个/孔的密度将对数生长的 Huh 7 细胞铺于 96 孔板, 用 DMSO 溶解金丝桃苷配成贮备液; 待细胞贴壁后, 加入不同浓度金丝桃苷, 继续培养至 48 小时。到处理时间点, 每孔加入 10 μ L 体积 CCK-8 溶液, 继续孵育 1 小时, 使用多功能酶标仪检测并记录各孔的 OD 值(检测波长 OD = 450 nm)。

2.2.5. 平板克隆实验

以 800 个/孔的密度将对数生长的 Huh7 细胞铺于 6 孔板, 待细胞贴壁后, 加入不同浓度金丝桃苷, 继续培养 10 天。孵育至时间点, 吸掉培养基, 用 PBS 洗涤, 加入 1 mL 体积 4% 多聚甲醛固定细胞 15 分钟, 再次 PBS 洗涤, 加入 1 mL 体积 0.1% 结晶紫染色 30 分钟, 用 PBS 洗涤后, 晾干, 拍照。

2.2.6. Calcein AM/PI 细胞活死检测实验

以 3000 个细胞/孔的密度将对数生长的 Huh7 细胞铺于 96 孔板, 隔夜贴壁后, 加入不同浓度药物, 继续培养至相应时间点。加入 Calcein AM/PI 染料, 避光孵育半小时, 使用荧光显微镜观察荧光。

2.2.7. Annexin V-FITC 双染实验

以 3000 个细胞/孔的密度将对数生长的 Huh 7 细胞铺于 96 孔板, 待细胞贴壁后, 加入不同浓度金丝桃苷, 继续培养 48 小时。孵育至时间点, 加入 Annexin V-FITC 试剂盒染料, 避光孵育半小时, 使用荧光显微镜观察荧光。

2.2.8. 流式周期实验

以 2×10^5 个/孔的密度将对数生长的 Huh7 细胞铺于 6 孔板, 贴壁后加入不同浓度的金丝桃苷继续孵育 48 小时; 到时间点后, 用胰蛋白酶消化细胞, 1000 rpm 离心 5 分钟收集细胞沉淀, 用 PBS 洗涤 1 次。1 mL 体积预冷 75% 乙醇固定细胞沉淀, 置于 4°C 冰箱过夜。去掉乙醇, PBS 洗涤后, 加入细胞周期染色液小心重悬细胞, 置于 37°C 水浴锅避光孵育 30 分钟, 使用流式细胞仪检测。

2.2.9. 流式凋亡实验

以 2×10^5 个/孔的密度将对数生长的 Huh7 细胞铺于 6 孔板, 贴壁后加入最高浓度金丝桃苷继续孵育 48 h, 收集原有完全培养基于 15 mL 离心管, 预冷 PBS 洗涤细胞 1 次, 用不含 EDTA 的胰蛋白酶消化细胞并用原有完全培养基终止消化, 1000 rpm 离心 5 分钟收集细胞, 再用预冷 PBS 洗涤细胞 1 次, 弃尽上清液, 加入 195 μ L AnnexinV-FITC 结合液重悬细胞, 再加入 5 μ L AnnexinV-FITC 轻混匀, 最后再加入 10 μ L PI 染色液轻混匀, 37°C 水浴锅避光孵育 20 分钟, 短时间内用流式细胞仪检测。

2.2.10. 统计学处理

使用 SPSS 17.0 统计分析实验数据, 使用 GraphPad Prism 10.0 软件对实验数据绘制作图, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 网络药理学分析金丝桃苷与肝癌的分子网络

利用 Pharmmaper 数据库和 SwissTargetPredicyion 数据库删除重复项后共检索到金丝桃苷 346 个作用靶点; 在 GeneCards 数据库及 DrugBank 平台检索肝癌的疾病靶点, 得到 50,000 个肝癌相关靶点。利用

在线软件 Venny 2.1.0 分析金丝桃苷和肝癌对应的共同靶基因,交叉映射得到 171 个共同作用靶点(图 1)。在 Cytoscape 3.10.4 软件中导入共同作用靶点,绘制药剂 - 疾病相互作用网络(图 2)。

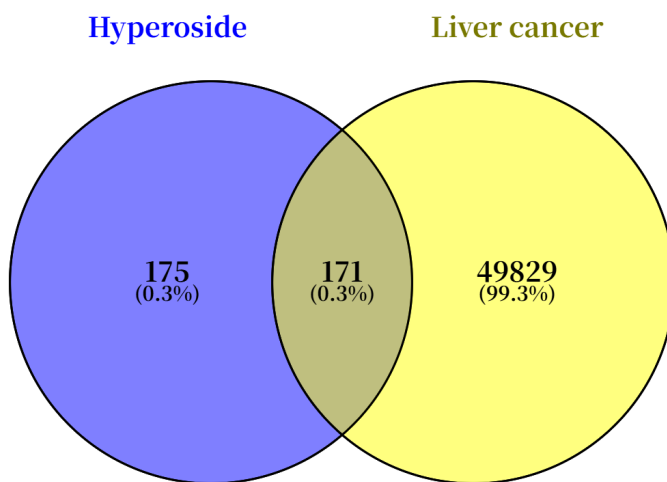


Figure 1. Venn diagram of hyperoside action targets and liver cancer targets
图 1. 金丝桃苷作用靶点与肝癌靶点韦恩图

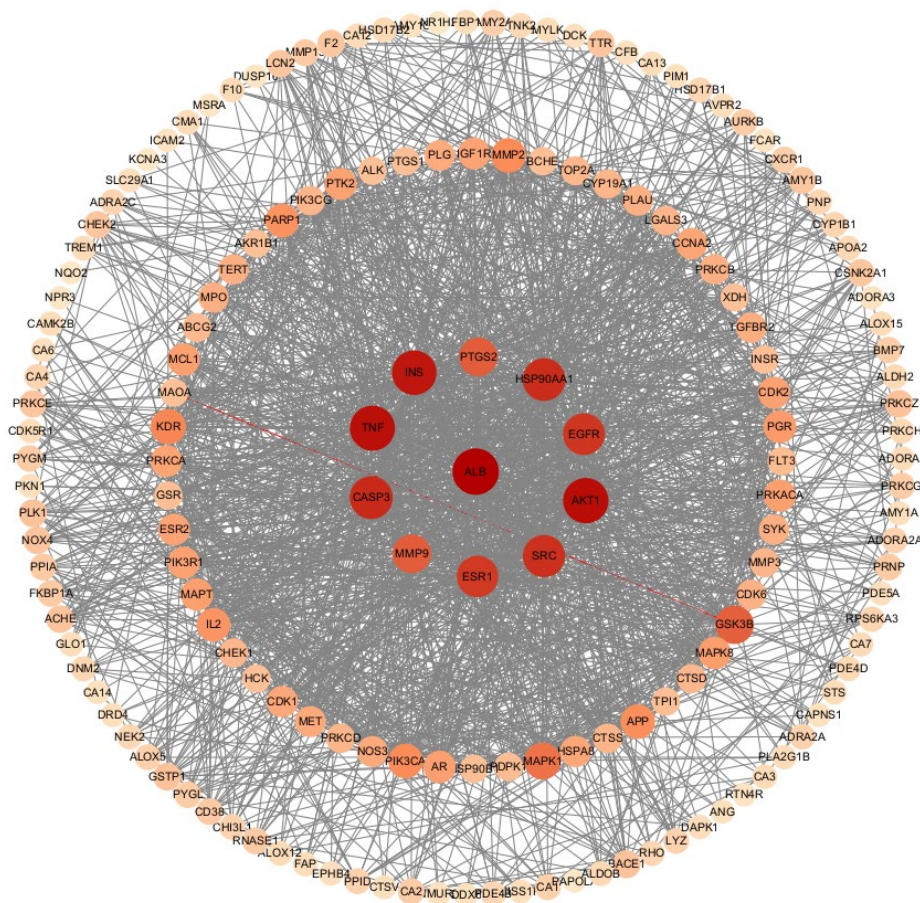


Figure 2. Interaction network of hyperoside-liver cancer targets
图 2. 金丝桃苷 - 肝癌靶点相互作用图

将 171 个共同靶基因导入 STRING 数据库, 设置 “minimum required interaction score” 为 0.4 (中等可信度) 并隐藏不连接节点 (hide disconnected nodes in the network), 得到的 PPI 网络图显示有 170 个节点, 556 条边, 节点平均度值 6.54。依据数据库中提供的 PPI 的构建原理及蛋白质作用信息, 构建三维 PPI 网络图 (图 3), 通过 Cytoscape 3.10.4 筛选并可视化核心靶点 (图 4)。这些筛选出的靶基因包括 AKT1、TNF、Caspase3、INS 及 ALB 等, 它们在连接多个节点方面起核心作用。

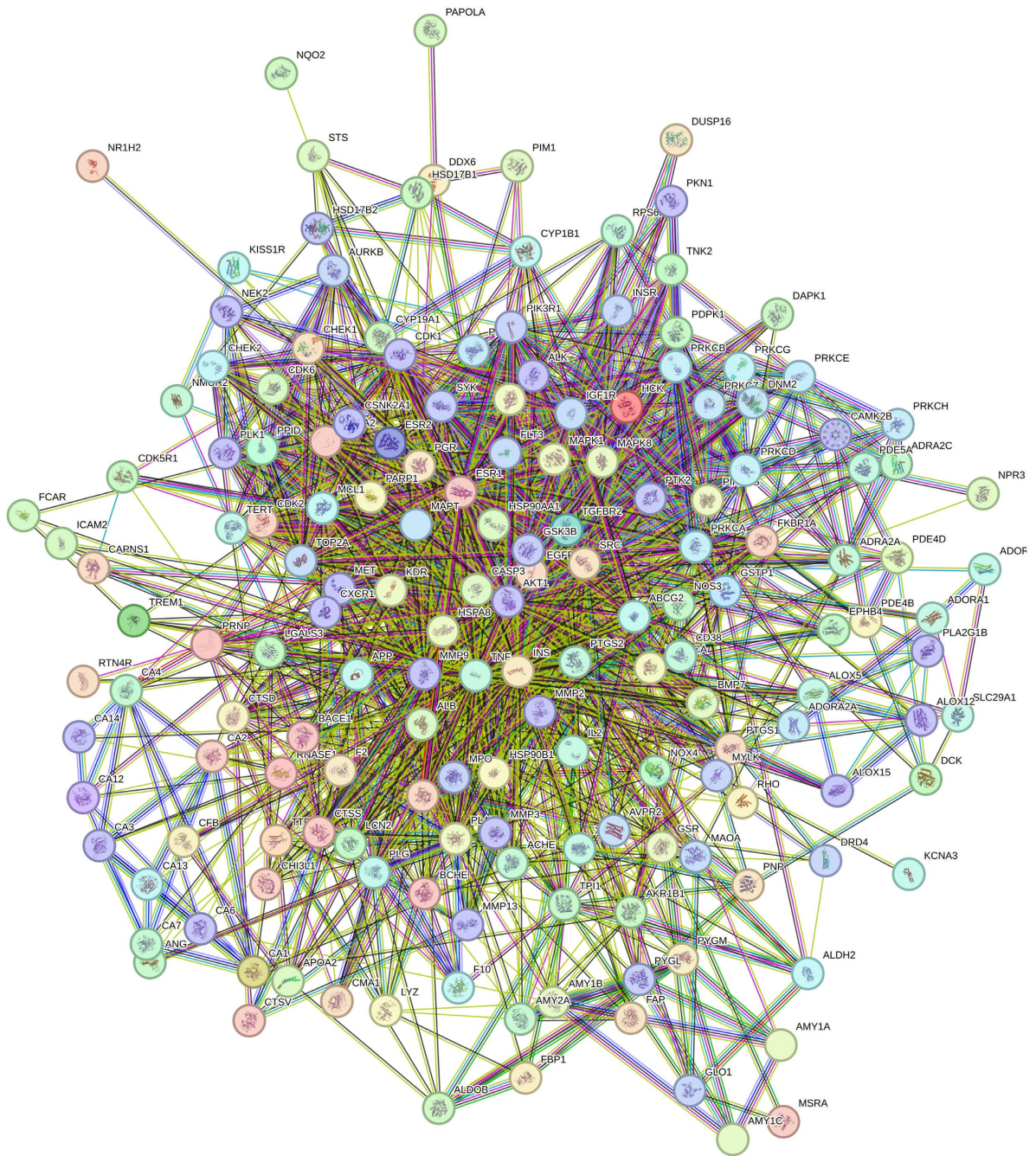


Figure 3. PPI network analysis of potential targets of hyperoside against liver cancer
图 3. 金丝桃苷抗肝癌潜在靶点 PPI 网络分析

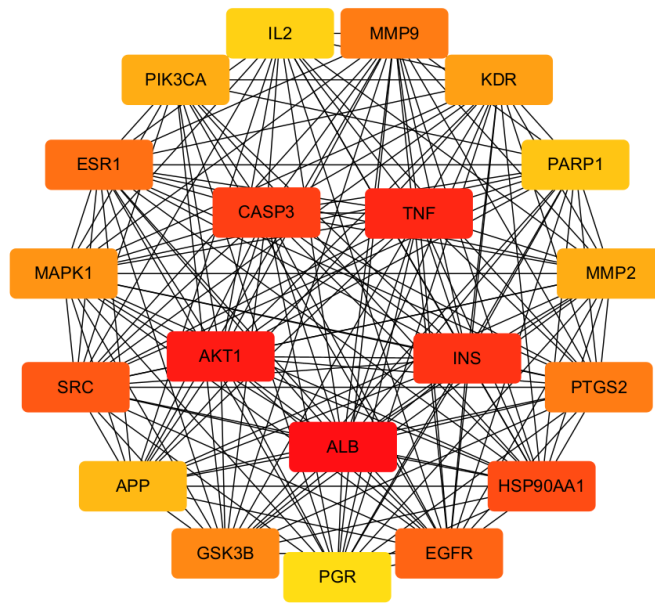


Figure 4. Core targets of hyperoside against liver cancer
图 4. 金丝桃苷抗肝癌核心靶点

3.2. GO 功能富集分析

GO 富集分析利用相关基因的功能注释，能将目的基因集中归类到生物学功能上，从而预测目的基因的功能特点和可能的信号通路，为后续研究提供方向。将 171 个相互作用基因进行 GO 富集，按照 P 值排序，分别选取生物过程(Biological Process, BP)，细胞组分(Cellular Component, CC)和分子功能(Molecular Function, MF)前 10 条显示在柱状图中(图 5)。

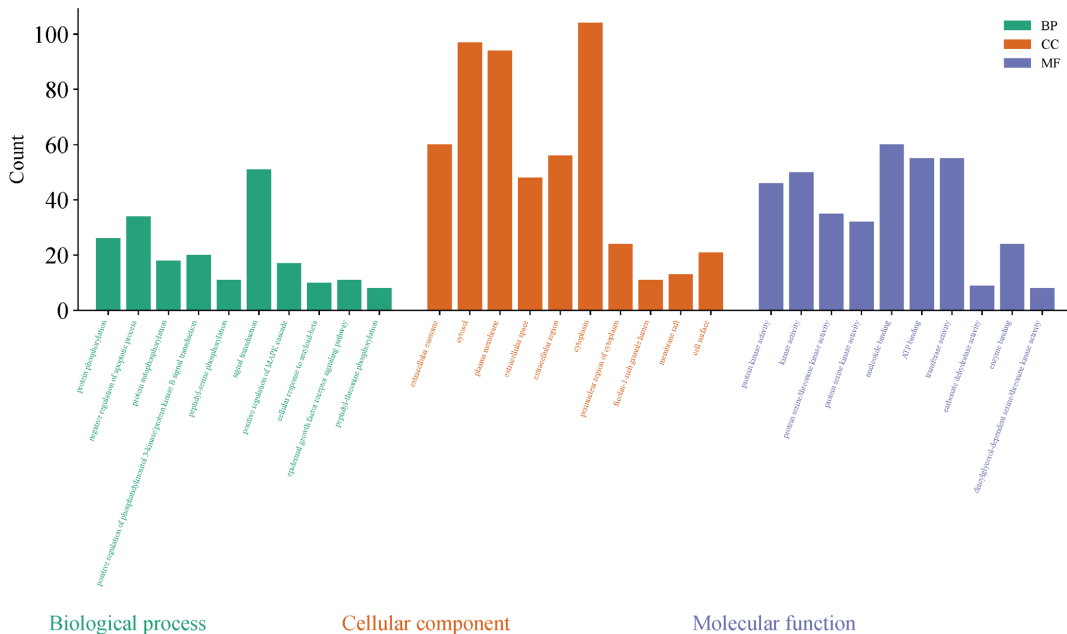


Figure 5. GO enrichment analysis of targets of hyperoside against liver cancer
图 5. 金丝桃苷抗肝癌 GO 靶点富集分析

3.3. KEGG 通路富集分析

经 KEGG 富集分析, 共得到 163 条通路。根据 P 值排序, 选取前 20 条通路作气泡图(图 6)。可见金丝桃苷作用于肝癌相关的通路主要有 AGE-RAGE 信号通路、ErbB 信号通路、VEGF 信号通路、PI3K-AKT 信号通路和 HIF-1 信号通路等, 表明金丝桃苷可能主要通过上述通路参与肝癌的治疗。

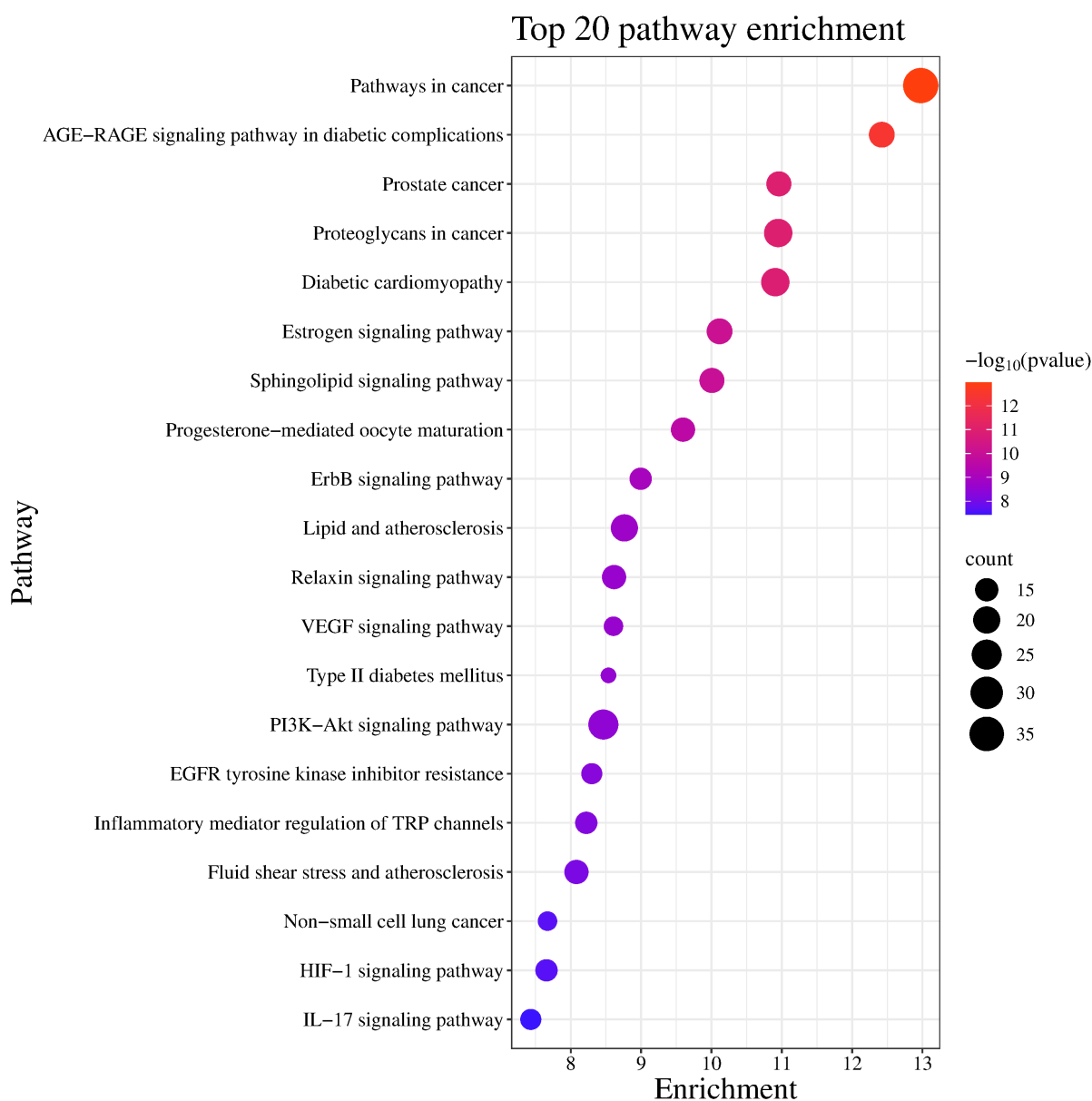


Figure 6. KEGG pathway enrichment analysis of hyperoside against liver cancer

图 6. 金丝桃苷抗肝癌 KEGG 通路富集分析

3.4. 金丝桃苷对肝癌 Huh7 细胞活力的影响

CCK-8 实验结果显示, 与空白组比较, 48 h 时金丝桃苷 200、400 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 能降低肝癌 Huh7 细胞的活力($P < 0.05$) (图 7)。

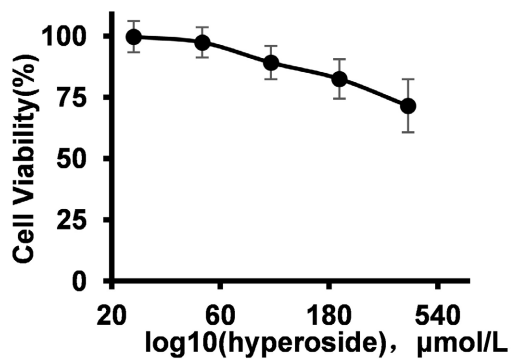


Figure 7. Detection of cell viability by CCK-8 assay
图 7. CCK-8 细胞活力检测

3.5. 金丝桃苷对肝癌 Huh7 细胞长期增殖的影响

平板克隆实验结果显示，高浓度的金丝桃苷可抑制肝癌 Huh7 细胞的克隆团数量(图 8)。

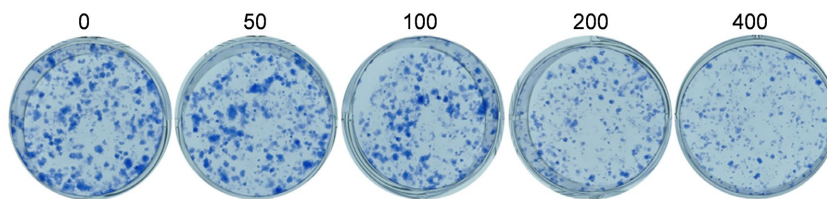


Figure 8. Colony formation assay of Huh7 cells treated with hyperoside
图 8. 金丝桃苷作用于 Huh7 细胞平板克隆实验

3.6. 金丝桃苷对肝癌 Huh7 细胞活死的影响

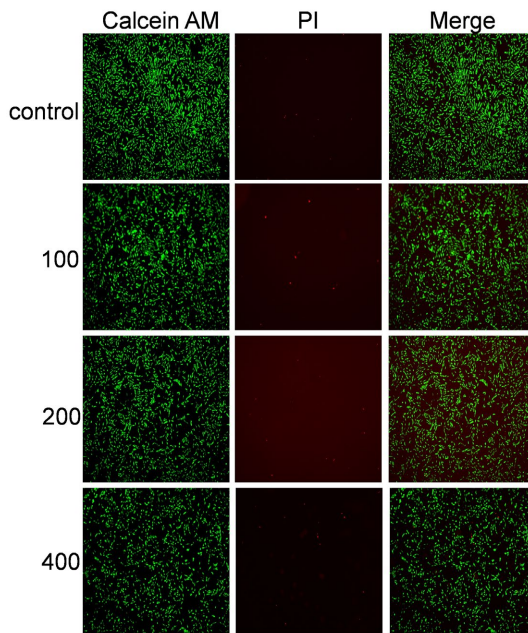


Figure 9. Live/dead staining of Huh7 cells
图 9. Huh7 细胞活死染色

Calcein AM/PI 活死细胞染色结果显示, 与空白组比较, 金丝桃苷并不能引起细胞明显死亡, 细胞基本都处于存活状态(图 9)。

3.7. 金丝桃苷对肝癌 Huh7 细胞凋亡的影响

Annexin V-FITC 双染结果显示, 与空白组比较, 金丝桃苷处理组未见 Annexin V-FITC 染色细胞出现(图 10)。流式凋亡结果表明, $400 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 金丝桃苷处理组未诱导细胞产生明显凋亡, 早期凋亡率和晚期凋亡率均无明显升高(图 11)。

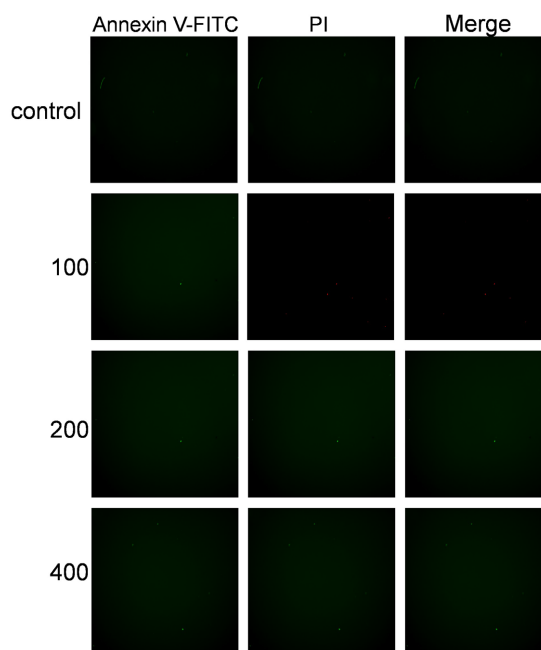


Figure 10. Apoptosis staining of Huh7 cells

图 10. Huh7 细胞凋亡染色

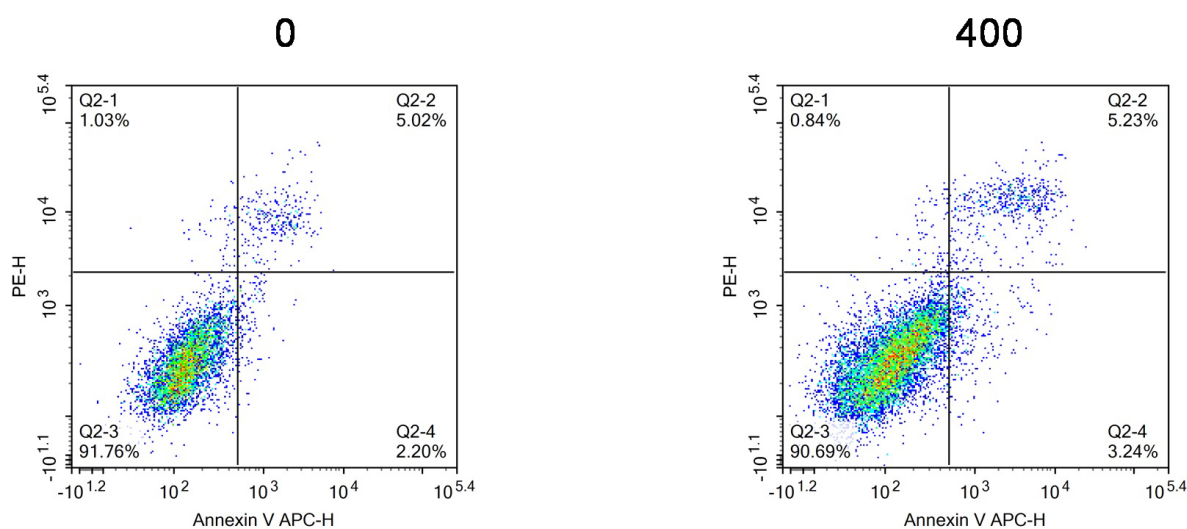


Figure 11. Flow cytometric detection of apoptosis

图 11. 流式凋亡检测

3.8. 金丝桃苷对肝癌细胞周期的影响

流式细胞周期检测结果显示,与空白组比较,各浓度金丝桃苷处理组的细胞周期分布无明显变化,表明金丝桃苷不引起肝癌 Huh7 细胞周期阻滞(图 12)。

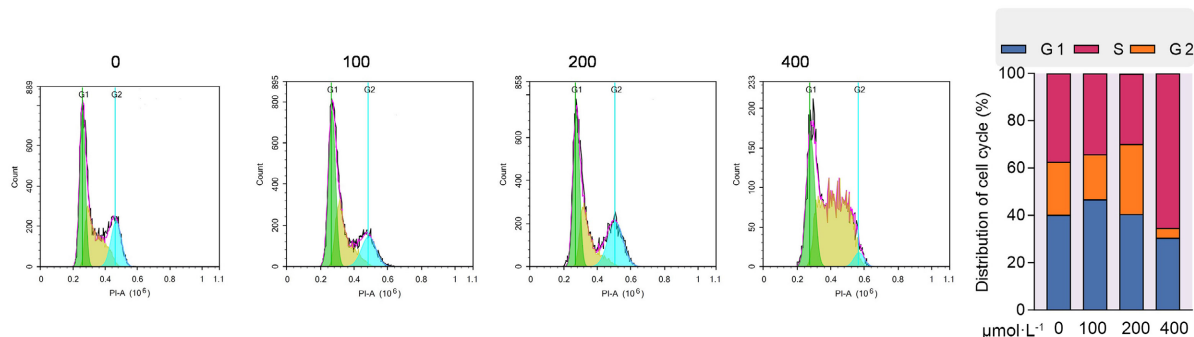


Figure 12. Effect of hyperoside on cell cycle of Huh7 liver cancer cells

图 12. 金丝桃苷对肝癌 Huh7 细胞周期的影响

4. 讨论

肝癌作为全球范围内发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤,严重威胁人类健康,由于肝癌起病隐匿,多数患者确诊时已属中晚期,失去手术机会,且对放化疗敏感性低,预后极差[9]。因此,寻找安全有效的抗肝癌药物具有重要的临床意义。

金丝桃苷是一种天然黄酮类化合物,近年研究显示其在多种恶性肿瘤中具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡及抑制转移等活性[10]-[12]。然而,其在肝癌中的作用机制尚不完全明确。本研究采用网络药理学联合细胞实验的策略,研究金丝桃苷抗肝癌的体外作用及分子机制。

细胞实验结果显示,金丝桃苷处理 48 h 后可降低 Huh7 细胞活力,尤其在 200、400 μmol·L⁻¹ 浓度下差异具有统计学意义;平板克隆实验进一步显示,高浓度金丝桃苷可减少 Huh7 细胞克隆形成数量,提示金丝桃苷对肝癌细胞的短期代谢活性和长期增殖能力均具有一定抑制作用。值得注意的是,Calcein AM/PI 活死染色结果显示,金丝桃苷处理后细胞并未出现明显死亡;Annexin V-FITC 染色及流式凋亡结果也未观察到明显凋亡增加,细胞周期检测结果亦未显示明显周期阻滞。上述结果提示,在本实验条件下,金丝桃苷对 Huh7 细胞的作用可能并非通过直接诱导细胞凋亡或明显周期阻滞实现,而更可能表现为抑制细胞代谢活性、增殖潜能或克隆形成能力。

网络药理学分析结果显示,金丝桃苷与肝癌的共同靶点共 171 个。通过 PPI 网络分析筛选出的核心靶点包括 AKT1、TNF、Caspase3、INS 及 ALB 等。其中,AKT1 是 PI3K-Akt 信号通路的关键节点,广泛参与细胞增殖、存活及代谢调控[13]。TNF-α 是 TNF 通路的核心节点,参与细胞死亡、炎症和免疫调控等过程[14]。Caspase3 为凋亡执行因子,其表达水平与细胞凋亡密切相关[15]。INS 是胰岛素信号通路的关键靶点,核心功能是编码胰岛素,调控血糖和能量代谢[16]。ALB 的核心作用是维持血浆胶体渗透压,并作为脂肪酸、激素、胆红素、胆汁酸、金属离子和药物的运输载体,参与胆汁酸/胆汁盐代谢与回收通路以及药物代谢转运相关通路[17]。KEGG 通路富集分析表明,金丝桃苷作用的肝癌相关通路主要包括 AGE-RAGE、ErbB、VEGF、PI3K-Akt 及 HIF-1 等信号通路[18]-[24]。AGE-RAGE 信号通路与肝癌相关,主要体现在促进慢性炎症和纤维化背景下的肝癌发生,增强 HCC 细胞增殖、缺氧适应、侵袭转移、血管生成,并可能参与索拉非尼耐药[18] [19]。在肝癌中,ErbB/EGFR 家族异常激活可通过 RAS-RAF-MEK-ERK、PI3K-AKT-mTOR 等下游通路促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭和免疫逃逸,是潜在治疗靶点

[20]。VEGF 信号通路主要通过促进肿瘤血管生成、血供维持和肿瘤进展参与肝癌发生发展，也是抗血管生成治疗的重要靶点[21]。PI3K-Akt/mTOR 通路在肝癌中常被异常激活，促进细胞增殖、存活、代谢重编程、抗凋亡、血管生成和 EMT，与肝癌发生发展及治疗耐受密切相关[22] [23]。肝癌缺氧微环境可激活 HIF-1 α 通路，进一步促进血管生成、代谢适应、侵袭转移和治疗抵抗[24]。以上结果提示金丝桃苷可能通过多靶点、多通路协同影响肝癌细胞生物学行为，但相关关键通路仍需进一步实验验证。

本研究存在以下不足：仅在 Huh7 单一肝癌细胞系中评价了金丝桃苷的体外作用，尚不能完全代表不同分子分型肝癌细胞的反应；其次，细胞实验主要观察了细胞活力、克隆形成、活死状态、凋亡和周期变化，尚未对网络药理学预测的核心靶点和关键通路进行分子水平验证；此外，本研究尚未开展动物实验，无法评价金丝桃苷在体内的抗肝癌效果及安全性。后续研究可进一步扩大肝癌细胞系种类，检测 PI3K-Akt、HIF-1 α 、VEGF、AGE-RAGE 等通路相关蛋白表达，并结合靶点抑制或过表达实验及动物模型，系统阐明金丝桃苷抗肝癌的作用机制。

5. 结论

本研究通过细胞实验证实金丝桃苷具有抑制肝癌细胞增殖的活性，但是在本实验条件下，金丝桃苷未明显诱导 Huh7 细胞死亡或周期阻滞，其发挥作用可能与 AKT1、TNF、Caspase3、INS 及 ALB 等关键分子以及 AGE-RAGE、ErbB、VEGF、PI3K-Akt 及 HIF-1 等信号通路有关，这为后续研究金丝桃苷抗肝癌的作用机制提供理论依据。

基金项目

广东医科大学临床 + 基础科技创新专项计划；项目编号：GDMULCJC2024051。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Llovet, J.M., Castet, F., Heikenwalder, M., Maini, M.K., Mazzaferro, V., Pinato, D.J., *et al.* (2022) Immunotherapies for Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **19**, 151-172. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00573-2>
- [3] Wang, Q., Wei, H.C., Zhou, S.J., *et al.* (2022) Hyperoside: A Review on Its Sources, Biological Activities, and Molecular Mechanisms. *Phytotherapy Research*, **36**, 2779-2802. <https://doi.org/10.1002/ptr.7478>
- [4] Yang, X., Zhang, Y., Zhang, L., *et al.* (2022) Hyperoside Induces G1 Phase Arrest and Inhibits the Growth of Bladder Cancer Cells *in Vitro* and *in Vivo* through the EGFR-Ras and Fas Signaling Pathways. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 893016.
- [5] Li, J., Liao, X., Xiang, Y., Yao, A., Song, R., Zhang, Z., *et al.* (2018) Hyperoside and Let-7a-5p Synergistically Inhibits Lung Cancer Cell Proliferation via Inducing G1/S Phase Arrest. *Gene*, **679**, 232-240. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.09.011>
- [6] Sun, T., Liu, Y., Li, M., Yu, H. and Piao, H. (2020) Administration with Hyperoside Sensitizes Breast Cancer Cells to Paclitaxel by Blocking the TLR4 Signaling. *Molecular and Cellular Probes*, **53**, Article 101602. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2020.101602>
- [7] Ru, J., Li, P., Wang, J., Zhou, W., Li, B., Huang, C., *et al.* (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [8] Hopkins, A.L. (2008) Network Pharmacology: The Next Paradigm in Drug Discovery. *Nature Chemical Biology*, **4**, 682-690. <https://doi.org/10.1038/nchembio.118>
- [9] Sangro, B., Sarobe, P., Hervás-Stubbs, S. and Melero, I. (2021) Advances in Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **18**, 525-543. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00438-0>
- [10] Yang, K., Qi, Z.X., Sun, M.X. and Xie, L.P. (2024) Hyperoside Induces Cell Cycle Arrest and Suppresses Tumorigenesis

- in Bladder Cancer through the Interaction of EGFR-Ras and Fas Signaling Pathways. *International Journal of Medical Sciences*, **21**, 690-702. <https://doi.org/10.7150/ijms.90261>
- [11] Qiu, J., Zhang, T., Zhu, X., Yang, C., Wang, Y., Zhou, N., *et al.* (2019) Hyperoside Induces Breast Cancer Cells Apoptosis via Ros-Mediated NF- κ B Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 131. <https://doi.org/10.3390/ijms21010131>
- [12] Fu, T., Wang, L., Jin, X., Sui, H., Liu, Z. and Jin, Y. (2016) Hyperoside Induces Both Autophagy and Apoptosis in Non-Small Cell Lung Cancer Cells *in Vitro*. *Acta Pharmacologica Sinica*, **37**, 505-518. <https://doi.org/10.1038/aps.2015.148>
- [13] Manning, B.D. and Toker, A. (2017) AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell*, **169**, 381-405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.001>
- [14] Wajant, H., Pfizenmaier, K. and Scheurich, P. (2003) Tumor Necrosis Factor Signaling. *Cell Death & Differentiation*, **10**, 45-65. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401189>
- [15] Julien, O. and Wells, J.A. (2017) Caspases and Their Substrates. *Cell Death & Differentiation*, **24**, 1380-1389. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.44>
- [16] Saltiel, A.R. and Kahn, C.R. (2001) Insulin Signalling and the Regulation of Glucose and Lipid Metabolism. *Nature*, **414**, 799-806. <https://doi.org/10.1038/414799a>
- [17] Fanali, G., di Masi, A., Trezza, V., Marino, M., Fasano, M. and Ascenzi, P. (2012) Human Serum Albumin: From Bench to Bedside. *Molecular Aspects of Medicine*, **33**, 209-290. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.12.002>
- [18] Li, J., Wu, P., Zhou, Y., Dai, B., Zhang, P., Zhang, Y., *et al.* (2018) Rage Induces Hepatocellular Carcinoma Proliferation and Sorafenib Resistance by Modulating Autophagy. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 225. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0329-z>
- [19] Chen, R.C., Yi, P.P., Zhou, R.R., *et al.* (2014) The Role of HMGB1-RAGE Axis in Migration and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cell Lines. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **390**, 271-280. <https://doi.org/10.1007/s11010-014-1978-6>
- [20] Berasain, C. and Avila, M.A. (2014) The EGFR Signalling System in the Liver: From Hepatoprotection to Hepatocarcinogenesis. *Journal of Gastroenterology*, **49**, 9-23. <https://doi.org/10.1007/s00535-013-0907-x>
- [21] Yao, C., Wu, S., Kong, J., Sun, Y., Bai, Y., Zhu, R., *et al.* (2023) Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma: Mechanisms and Anti-Angiogenic Therapies. *Cancer Biology & Medicine*, **20**, 25-43. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0449>
- [22] Sun, E.J., Wankell, M., Palamuthusingam, P., McFarlane, C. and Hebbard, L. (2021) Targeting the PI3K/Akt/mTOR Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Biomedicines*, **9**, Article 1639. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111639>
- [23] Liu, P., Cheng, H., Roberts, T.M. and Zhao, J.J. (2009) Targeting the Phosphoinositide 3-Kinase Pathway in Cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, **8**, 627-644. <https://doi.org/10.1038/nrd2926>
- [24] Feng, W., Xue, T., Huang, S., Shi, Q., Tang, C., Cui, G., *et al.* (2018) HIF-1 α Promotes the Migration and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cells via the IL-8-NF- κ B Axis. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **23**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s11658-018-0077-1>