

木犀草素调控 HPGD 表达抑制子宫内间质细胞侵袭和迁移

邵艳社¹, 许雪梅¹, 杨宝芹¹, 李会娟², 姬霞¹

摘要 目的 研究木犀草素对子宫内间质细胞侵袭和迁移的影响,并探讨其机制是否与调控 15-羟基前列腺素脱氢酶(HPGD)表达有关。方法 将子宫内间质细胞 hEM15A 细胞分为对照组(正常培养细胞)、木犀草素组(采用不同浓度木犀草素处理细胞)、si-HPGD 组(si-HPGD 转染细胞)、si-NC 组(si-NC 转染细胞)、木犀草素 + si-HPGD 组(采用 20 $\mu\text{mol/L}$ 木犀草素处理 si-HPGD 转染细胞)、木犀草素 + si-NC 组(采用 20 $\mu\text{mol/L}$ 木犀草素处理 si-NC 转染细胞)。实时定量 PCR 检测 HPGD 的 mRNA 表达水平, CCK-8 实验检测细胞增殖, Transwell 和划痕实验检测细胞侵袭与迁移, Western blot 检测增殖细胞核抗原(PCNA)、基质金属蛋白酶 2(MMP-2)、MMP-9、HPGD 的蛋白表达, ELISA 试剂盒检测前列腺素 E2(PGE2)水平。结果 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 木犀草素比较, 20、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 的木犀草素显著抑制 hEM15A 细胞的增殖, 减少 PCNA 表达(均 $P < 0.05$)。与对照组比较, 20 $\mu\text{mol/L}$ 木犀草素显著抑制细胞侵袭和迁移($P < 0.05$), 减少 MMP-2、MMP-9 的表达($P < 0.05$), 上调 HPGD mRNA 和蛋白表达水平($P < 0.05$), 抑制细胞 PGE2 水平($P < 0.05$)。与木犀草素组比较, 木犀草素 + si-HPGD 组细胞侵袭和迁移均增加($P < 0.05$), MMP-2 和 MMP-9 的表达也增加($P < 0.05$)。结论 木犀草素调控 HPGD/PGE2 信号以抑制子宫内间质细胞的侵袭和迁移。

关键词 子宫内间质异位症; 木犀草素; HPGD; 侵袭; 迁移

中图分类号 R 965

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)10-1706-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.10.017

子宫内间质异位症(endometriosis, EMs)是育龄期妇女常见的一种慢性疾病^[1],其特征为有生长活性的腺体或间质等子宫内组织在子宫体以外的其他部位出现异位生长、浸润。目前 EMs 的发病机制尚未完全明确,但研究^[2]表明 15-羟基前列腺素脱氢酶(15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase, HPGD)、前列腺素内过氧化物合酶(prostaglandin-endoperoxide synthase, PTGS)等可影响 EMs 发生发展。其中, HPGD 能够介导前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)的分解代谢,且其在 EMs 和子宫内间质癌组织中都表达下调,是 EMs 病理生理学相关的关键候选基因之一^[3-4]。异位侵袭和远端迁移被认为是 EMs 内膜细胞异位种植的关键步骤^[5],寻找可靶向 EMs 内膜细胞侵袭迁移的药物对 EMs 治疗意义重大。研究表明,木犀草素是可用于 EMs 治疗的多种中药配方的主要活性成分之一^[6-7],木犀草素可体外抑制子宫内间质细胞的增殖并诱导凋亡^[8-9],但其是否影响 EMs 内膜间质细胞的侵袭和迁移尚不清楚。因此,该研究探求木犀草素对 EMs 内膜间质细胞侵袭和迁移的作用及相关机制,以期对 EMs 的临床治疗方案提供新的参考。

1 材料与方法

1.1 实验材料与试剂 人永生 EMs 在位内间

2023-04-23 接收

基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(编号:2023ZY2095)

作者单位:¹河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院)妇产科, 郑州 450000²河南中医药大学第一附属医院生殖科, 郑州 450000

作者简介:邵艳社,女,主治医师;

姬霞,女,主任医师,责任作者, E-mail: jixia_dt@163.

com

ning. The effect of NFATc1 on the transcriptional activity of cell-cycle-related factors was measured by qPCR. **Results** Based on the TCGA data, we found that high NFATc1 expression in colorectal cancer patients was associated with poor prognosis. The expression of NFATc1 in clinical colorectal cancer tissues was significantly higher than that in adjacent normal tissues. Additionally, interference with NFATc1 inhibited the proliferation rate of colorectal cancer cells in vitro, and the clonogenic capacity of cells was impaired. As expected, the cell cycle was arrested at the G0/G1 phase. The qPCR results indicated that the knockdown of NFATc1 increased the transcriptional activity of multiple key cell cycle inhibitors. **Conclusion** NFATc1 promotes cell cycle progression by inhibiting the transcriptional activity of cell cycle regulatory factors, thereby promoting the proliferation and tumorigenic ability of colorectal cancer cells.

Key words NFATc1; colon cancer; cell cycle; cell proliferation

质细胞系 hEM15A 购自中国典型培养物保藏中心; DMEM/F12 培养基和胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS) 购自北京索莱宝科技有限公司; 木犀草素 (纯度 $\geq 98\%$) 购自美国 Sigma 公司; CCK-8 细胞增殖与活性检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司; Lipofectamine™3000 购自美国 Thermo Fisher 公司; 靶向 HPGD 的 siRNA (si-HPGD) 及其阴性对照 siRNA (si-NC) 购自美国 Santa Cruz 公司; RNA 提取试剂盒购自翌圣生物科技 (上海) 股份有限公司; 实验所用 PCR 引物由生工生物工程 (上海) 股份有限公司合成; qPCR 试剂盒购自美国 KAPA 公司; 增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司; 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9、HPGD、GAPDH 等抗体及二抗均购自美国 Abcam 公司; 超敏 ECL 化学发光试剂盒购自北京四正柏生物科技有限公司; PGE2 的 ELISA 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养与分组 hEM15A 细胞采用含 10% FBS 的 DMEM/F12 培养基, 置于含 5% CO₂ 的 37 °C 培养箱中培养, 每 2~3 d 换液 1 次, 选择稳定传代 2 次、生长状态良好的细胞用于后续实验。按照实验需求将细胞分为 6 组。对照组: 正常培养细胞; 木犀草素组: 按实验需求采用 0、10、20、50 或 100 $\mu\text{mol/L}$ 的木犀草素处理细胞; si-HPGD 组: 正常培养 si-HPGD 转染细胞; si-NC 组: 正常培养 si-NC 转染细胞; 木犀草素 + si-HPGD 组: 采用 20 $\mu\text{mol/L}$ 木犀草素处理 si-HPGD 转染细胞; 木犀草素 + si-NC 组: 采用 20 $\mu\text{mol/L}$ 木犀草素处理 si-NC 转染细胞。

1.2.2 细胞转染 转染前, 按照每孔 1×10^5 个细胞的密度接种细胞于 24 孔板, 无血清培养过夜。按照说明书, 采用 Lipofectamine™3000 将 si-HPGD 或 si-NC 分别转染至 hEM15A 细胞, 常规培养 48 h 后验证转染效率, 选择稳定转染细胞用于实验。

1.2.3 CCK-8 检测细胞增殖活性 按照每孔 2×10^3 个细胞的密度接种细胞于 96 孔板, 常规培养至贴壁, 采用 0、10、20、50 或 100 $\mu\text{mol/L}$ 的木犀草素处理细胞 24、48、72 h, 每孔加入 CCK-8 溶液 20 μl , 继续孵育 2 h, 酶标仪检测 450 nm 波长处各孔的吸光度。

1.2.4 Transwell 细胞侵袭实验 先以无血清培养基稀释制备 Matrigel 基质胶, 并均匀铺在 Transwell

上室, 室温风干。再将各组细胞以无血清培养基分别制备成浓度为 1×10^6 个/ml 的细胞悬液, 取 100 μl 细胞悬液加入 Transwell 上室, 而下室加入 600 μl 含 10% FBS 的 DMEM/F12 培养基。将 Transwell 小室置于含 5% CO₂ 的 37 °C 培养箱, 培养 24 h 后甲醛固定, 结晶紫染色, 显微镜下观察计数。

1.2.5 细胞划痕实验 按照每孔 1×10^6 个细胞的密度接种细胞于 6 孔板, 常规培养至贴壁, 用无菌移液管尖端刮擦培养板底部以产生笔直“—”字划痕, 小心洗去悬浮细胞。继续培养 24 h, 显微镜观察并拍摄划痕边缘细胞迁移情况, ImageJ 软件分析细胞迁移比例。

1.2.6 实时定量 PCR 采用 RNA 提取试剂盒提取各组细胞总 RNA, 按照逆转录试剂盒和 qPCR 试剂盒的说明操作进行 PCR 反应。PCR 反应条件为: 95 °C 预变性 5 min, 95 °C 变性 20 s, 58 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 1 min, 循环 40 次, 最后 72 °C 延伸 5 min, 4 °C 终止反应。相关引物序列为: HPGD 正向 5'-TAGTTGGATTACACGCTCAGC-3', HPGD 反向 5'-AAAGCCTGGACAAATGGCAT-3'; β -actin 正向 5'-TCCTAGCACCATGAAGATC-3', β -actin 反向 5'-AACCGAGCTCAGTAACAG-3'。最后, 以 β -actin 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析目的基因的 mRNA 相对表达水平。

1.2.7 Western blot 实验 采用 RIPA 裂解试剂分别提取各组细胞总蛋白, BCA 试剂盒测定蛋白浓度。采用 10% SDS-PAGE 对每组 20 μg 蛋白样品进行电泳分离, 湿转至 PVDF 膜。将膜浸于 5% 脱脂奶粉溶液中, 常温封闭 1 h 后, 分别加入相应一抗, 4 °C 孵育过夜, 再加入二抗, 常温孵育 1 h, ECL 试剂盒显影, Image J 分析条带。

1.2.8 ELISA 检测 PGE2 水平 收集各组细胞上清液, 按照 ELISA 试剂盒说明操作, 检测 PGE2 水平。

1.3 统计学处理 所有实验均至少重复 3 次, 结果数据采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析, 并以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间两两比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 事后两两比较采用 Tukey 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 木犀草素对 hEM15A 细胞增殖活性的影响 将 hEM15A 细胞与不同浓度的木犀草素共孵育, 结果显示, 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 木犀草素比较, 20、50 和 100

$\mu\text{mol/L}$ 的木犀草素均显著抑制 hEM15A 细胞在 24 h ($F = 45.95, P < 0.05$)、48 h ($F = 145.5, P < 0.05$) 和 72 h ($F = 426.6, P < 0.05$) 的增殖活性,见图 1A。检测不同浓度的木犀草素处理 hEM15A 细胞 24 h 后细胞增殖相关蛋白 PCNA 的表达,发现 PCNA 的表达随着木犀草素浓度的升高而降低,见图 1B ($F = 65.63, P < 0.05$)。选择对细胞增殖活性影响较小的 20 $\mu\text{mol/L}$ 作为后续侵袭迁移实验的作用浓度。

2.2 木犀草素对 hEM15A 细胞侵袭和迁移的影响

采用 20 $\mu\text{mol/L}$ 的木犀草素处理 hEM15A 细胞 24 h 结果显示,与对照组比较,木犀草素组细胞侵

袭($t = 23.07, P < 0.05$,图 2A)和迁移($t = 27.75, P < 0.05$,图 2B)均减少,且 MMP-2($t = 8.205, P < 0.05$,图 2C)和 MMP-9($t = 9.769, P < 0.05$,图 2C)表达减少。

2.3 木犀草素对 hEM15A 细胞 HPGD 表达的影响

采用 DTC、TCMSP、ChEMBL 等数据库分析木犀草素作用于 EMs 的可能靶点,发现包括 HPGD、PTGS1、PTGS2 等在内的多个靶点,见图 3A。结果显示,与对照组比较,木犀草素处理 24 h HPGD 的 mRNA($t = 38.97, P < 0.05$,图 3B)和蛋白($t = 30.14, P < 0.05$,图 3C)表达水平上调,PGE2 水平降低($t = 10.63, P < 0.05$,图 3D)。

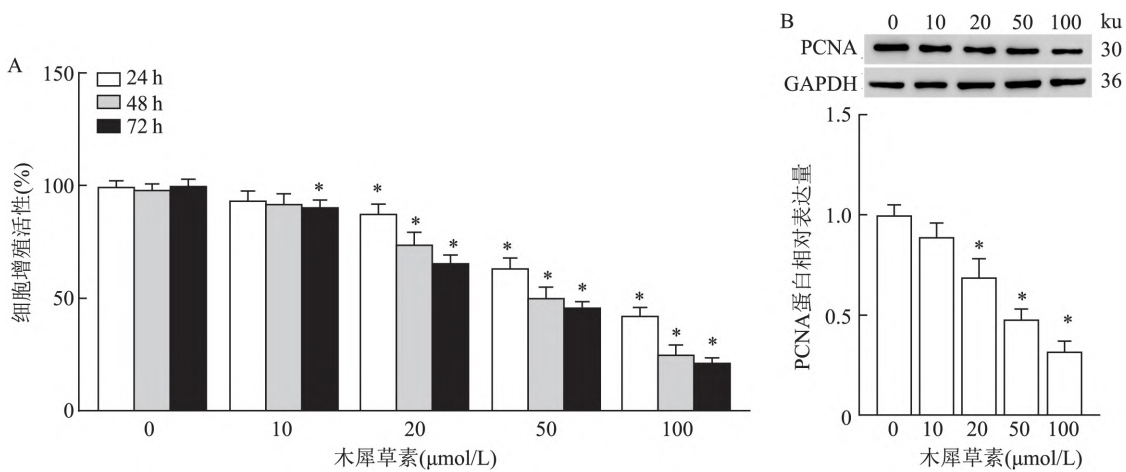


图 1 木犀草素对 hEM15A 细胞增殖的影响

A: CCK-8 测定 hEM15A 细胞经不同浓度(0、20、50 或 100 $\mu\text{mol/L}$) 木犀草素处理 24、48 和 72 h 的细胞增殖活性; B: Western blot 检测 hEM15A 细胞经不同浓度木犀草素处理 24 h 后细胞 PCNA 蛋白表达; 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 木犀草素组比较: * $P < 0.05$

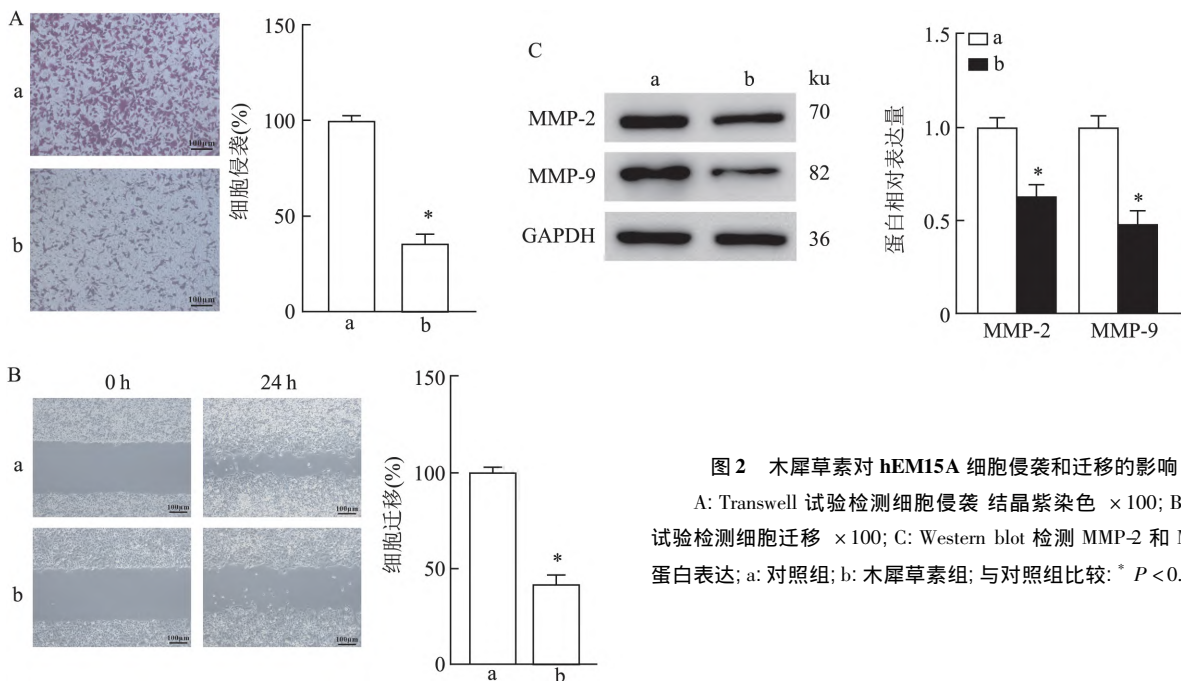


图 2 木犀草素对 hEM15A 细胞侵袭和迁移的影响

A: Transwell 试验检测细胞侵袭 结晶紫染色 $\times 100$; B: 划痕试验检测细胞迁移 $\times 100$; C: Western blot 检测 MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达; a: 对照组; b: 木犀草素组; 与对照组比较: * $P < 0.05$

2.4 木犀草素通过调控 HPGD 对 hEM15A 细胞侵袭和迁移的影响 将 si-HPGD 或 si-NC 分别转至 hEM15A 细胞 24 h,结果显示,与对照组比较,si-HPGD 组 HPGD 的 mRNA($t = 72.37, P < 0.05$)和蛋白($t = 83.48, P < 0.05$)表达显著减少,见图 3。用 $20 \mu\text{mol/L}$ 的木犀草素处理细胞 24 h,与木犀草素组比较,木犀草素 + si-HPGD 组细胞 HPGD 的 mRNA($F = 429.8, P < 0.05$)和蛋白($F = 283.7, P < 0.05$)表达减少,侵袭($F = 160.1, P < 0.05$)和迁移($F = 153.1, P < 0.05$)均增加,MMP-2($F = 24.05, P = 0.0002$)和 MMP-9 的表达($F = 33.87, P < 0.05$)也增加,见图 4。

3 讨论

作为一种妇科多发病,EMs 的发病率逐年攀升,其发病机制尚未完全明确,但被证实与其间质细胞异位黏附、侵袭等类似恶性肿瘤的生物学行为密切相关^[5]。近年来,木犀草素被发现是可用于 EMs 治疗的多种中药配方的主要活性成分之一^[7],可影响子宫内膜细胞的增殖和凋亡^[8-9]。本研究表明,木犀草素可抑制 EMs 在位内膜间质细胞 hEM15A 的细胞增殖活性,并减少其细胞侵袭和迁移,而沉默

HPGD 可抑制木犀草素的抗侵袭和抗迁移作用,提示木犀草素通过调控 HPGD 影响 EMs 间质细胞的侵袭和迁移。

木犀草素是一种广泛存在于多种蔬菜水果及中草药中的天然黄酮类化合物^[10],具备抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗病毒、抗氧化、抗血管生成等多种生物活性^[11],可通过抑制增殖、诱导凋亡、抑制侵袭和迁移等方式抑制乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌等多种肿瘤细胞的恶性生物学行为^[10]。研究^[9]表明,木犀草素能抑制阴道黏膜上皮 VK2/E6E7 细胞和宫颈内膜上皮 End1/E6E7 细胞的增殖,并诱导细胞周期阻滞和凋亡。木犀草素也能抑制 EMs 来源的 12Z 细胞增殖并诱导其凋亡,同时抑制 EMs 相关的巨噬细胞炎症反应^[8]。本研究表明,浓度为 $20 \mu\text{mol/L}$ 以上的木犀草素可显著抑制 hEM15A 细胞的增殖活性,同时抑制细胞增殖相关蛋白 PCNA 的表达。这与木犀草素被报道可以抑制平滑肌细胞的 PCNA 表达与细胞增殖^[12]相一致。此外,研究^[13-14]表明,木犀草素抑制多种癌细胞的侵袭迁移及 MMP-2、MMP-9 的表达。本研究发现浓度为 $20 \mu\text{mol/L}$ 的木犀草素能减少 hEM15A 细胞的侵袭和迁移,并抑制侵袭迁移相关分子 MMP-2 和 MMP-9 的表达。

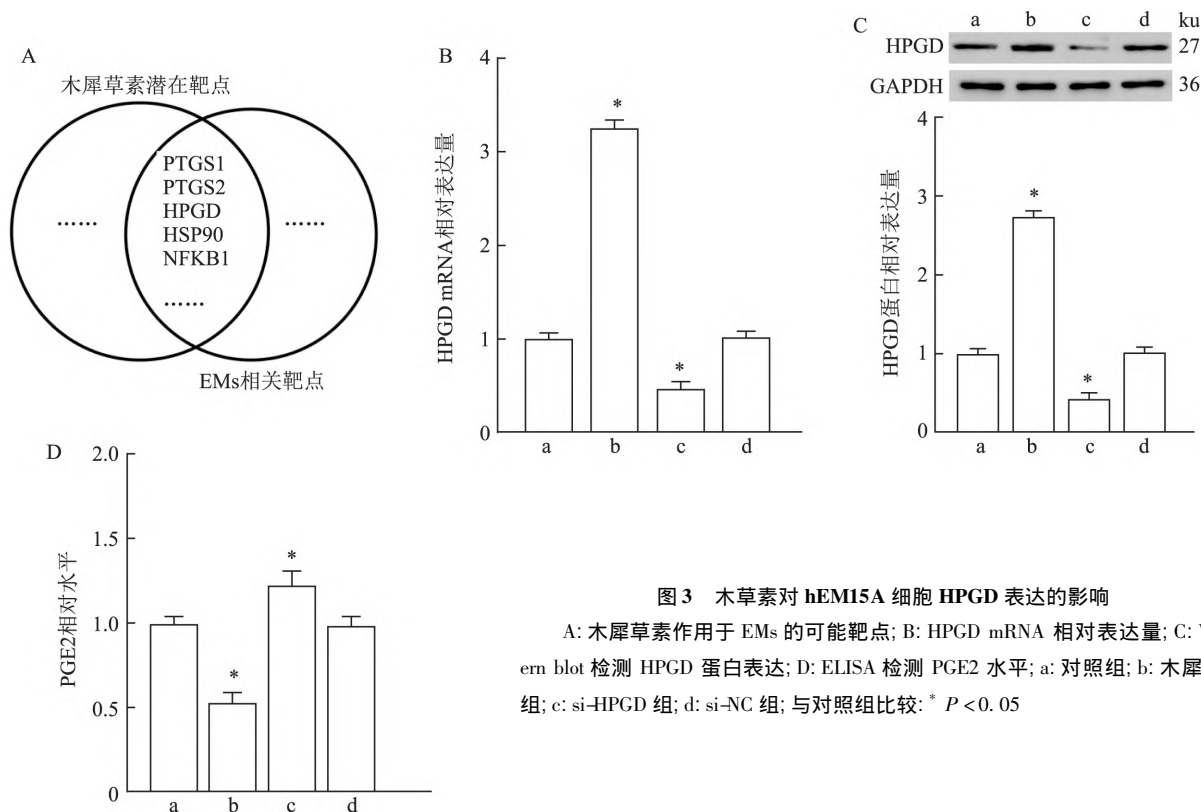


图3 木犀草素对 hEM15A 细胞 HPGD 表达的影响

A: 木犀草素作用于 EMs 的可能靶点; B: HPGD mRNA 相对表达量; C: Western blot 检测 HPGD 蛋白表达; D: ELISA 检测 PGE2 水平; a: 对照组; b: 木犀草素组; c: si-HPGD 组; d: si-NC 组; 与对照组比较: * $P < 0.05$

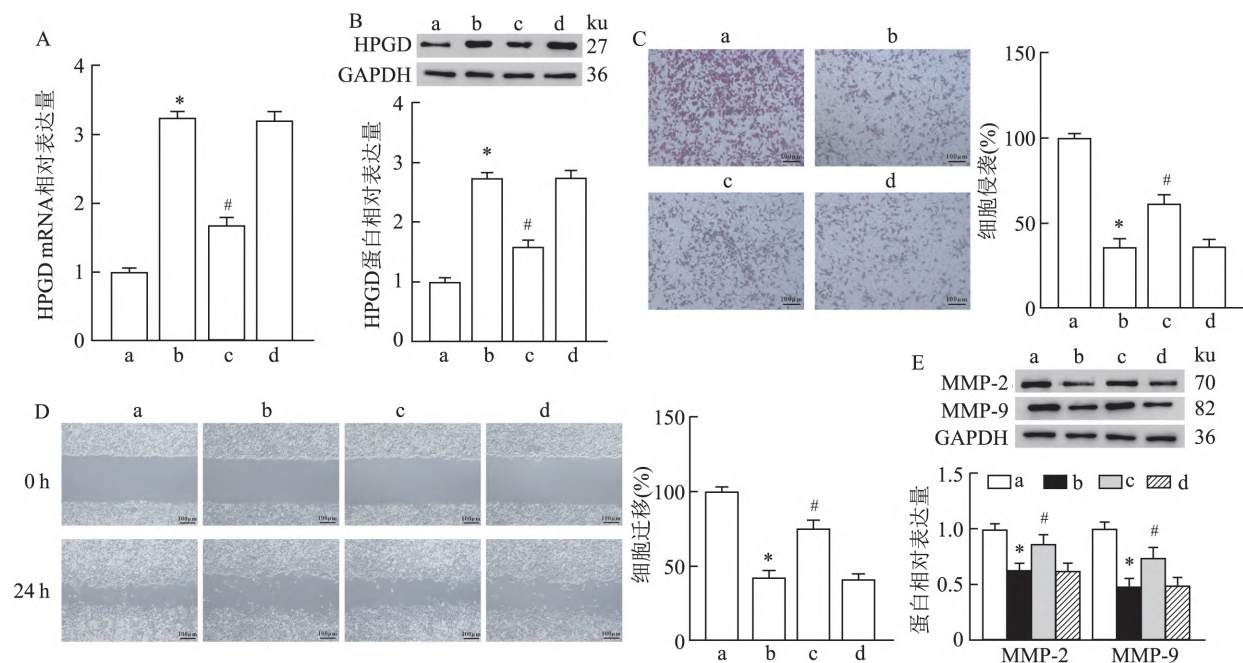


图4 沉默 HPGD 逆转木犀草素对 hEM15A 细胞的抗侵袭和抗迁移作用

A: HPGD mRNA 相对表达量; B: Western blot 检测 HPGD 的蛋白表达; C: Transwell 检测细胞侵袭 结晶紫染色 ×100; D: 划痕试验检测细胞迁移 ×100; E: Western blot 检测 MMP-2 和 MMP-9 的蛋白表达; a: 对照组; b: 木犀草素组; c: 木犀草素 + si-HPGD 组; d: 木犀草素 + si-NC 组; 与对照组比较: * $P < 0.05$; 与木犀草素组比较: # $P < 0.05$

采用 DTC、TCMSP、ChEMBL 等数据库分析与木犀草素和 EMs 相关的作用靶点,发现包括 HPGD、PTGS1、PTGS2 在内的多个靶点。其中,HPGD 可介导 PGE2 的分解代谢^[15],同时对 PTGS2 具有生理性拮抗作用,而 PGE2 和 PTGS2 与 EMs 发生发展密切相关。在 EMs 和子宫内膜癌组织中都存在 HPGD 表达下调而 PGE2 表达上调,HPGD 是与 EMs 病理生理学相关的关键候选基因之一^[3-4]。虽然 HPGD 在 EMs 发生发展中的作用还未明确,但 HPGD 表达缺失或上调可影响多种癌细胞的侵袭、迁移等恶性生物学行为^[10]。本研究表明,木犀草素处理可显著上调 hEM15A 细胞中 HPGD 的表达水平并抑制 PGE2 水平,而沉默 HPGD 可减少木犀草素对 hEM15A 细胞的抗侵袭和抗迁移作用并上调 MMP-2 和 MMP-9 表达。这提示木犀草素可能通过调节 HPGD 和 PGE2 水平影响 hEM15A 细胞的侵袭迁移行为。

综上所述,木犀草素可通过调控 HPGD 影响 PGE2 信号通路进而抑制 EMs 在位间质细胞的侵袭和迁移以阻碍其发生和发展。木犀草素和 HPGD 有望成为治疗 EMs 潜在药物和靶点,但其具体分子调控网络仍需进一步研究,并通过动物实验和临床

验证进行探究。

参考文献

- [1] Saunders P T K, Horne A W. Endometriosis: etiology, pathobiology and therapeutic prospects [J]. *Cell* 2021, 184(11): 2807 - 24.
- [2] Li J Y, Chen J P, Qian Y L, et al. Follicular fluid progesterone downregulated HPGD and COX2 in granulosa cells via suppressing NF- κ B in endometriosis [J]. *Biol Reprod* 2023, 108(5): 791 - 801
- [3] Zhang Z, Ruan L, Lu M, et al. Analysis of key candidate genes and pathways of endometriosis pathophysiology by a genomics-bioinformatics approach [J]. *Gynecol Endocrinol* 2019, 35(7): 576 - 81.
- [4] Cummings M, Massey K A, Mappa G, et al. Integrated eicosanoid lipidomics and gene expression reveal decreased prostaglandin catabolism and increased 5-lipoxygenase expression in aggressive subtypes of endometrial cancer [J]. *J Pathol* 2019, 247(1): 21 - 34.
- [5] Hung S W, Zhang R, Tan Z, et al. Pharmaceuticals targeting signaling pathways of endometriosis as potential new medical treatment: a review [J]. *Med Res Rev* 2021, 41(4): 2489 - 564.
- [6] Zhu J, Xue X, He Z, et al. Using network pharmacology and molecular docking to explore the underlying anti-inflammatory mechanism of Wuyao-Danshen to treat endometriosis [J]. *Ann Transl Med* 2022, 10(4): 198.
- [7] 丁杰, 倪喆鑫, 程雯, 等. 基于网络药理学探讨活血化瘀药

- 治疗子宫内膜异位症的作用机制[J]. 药学实践杂志 2020, 38(6): 516-22.
- [8] Woo J H, Jang D S, Choi J H. Luteolin promotes apoptosis of endometriotic cells and inhibits the alternative activation of endometriosis-associated macrophages [J]. *Biomol Ther (Seoul)* 2021, 29(6): 678-84.
- [9] Park S, Lim W, You S, et al. Ameliorative effects of luteolin against endometriosis progression *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 67: 161-72.
- [10] Imran M, Rauf A, Abu-Izneid T, et al. Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: a review [J]. *Biomed Pharmacother* 2019, 112: 108612.
- [11] 王琪, 李坤伟, 周长征. 木犀草素的药理作用及制剂研究进展[J]. 北京联合大学学报 2022, 36(1): 59-63.
- [12] Wu Y T, Chen L, Tan Z B, et al. Luteolin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and migration by inhibiting TGFBR1 signaling [J]. *Front Pharmacol* 2018, 9: 1059.
- [13] Yao X, Jiang W, Yu D, et al. Luteolin inhibits proliferation and induces apoptosis of human melanoma cells *in vivo* and *in vitro* by suppressing MMP-2 and MMP-9 through the PI3K/AKT pathway [J]. *Food Funct* 2019, 10(2): 703-12.
- [14] Feng J, Zheng T, Hou Z, et al. Luteolin, an aryl hydrocarbon receptor ligand, suppresses tumor metastasis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Rep* 2020, 44(5): 2231-40.
- [15] Sun C C, Zhou Z Q, Yang D, et al. Recent advances in studies of 15-PGDH as a key enzyme for the degradation of prostaglandins [J]. *Int Immunopharmacol* 2021, 101(Pt B): 108176.

Luteolin inhibits the invasion and migration of endometrial stromal cells by regulating HPGD expression

Shao Yanshe¹, Xu Xuemei¹, Yang Baoqin¹, Li Huijuan², Ji Xia¹

¹*Dept of Obstetrics and Gynecology, Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine (The Second Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine), Zhengzhou 450000;*

²*Dept of Reproductive Medicine, The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000]*

Abstract Objective To investigate the effects of luteolin on invasion and migration of endometriosis stromal cells and whether its mechanism is related to the regulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGD) expression. **Methods** The endometrial stromal cells HEM15A were divided into control group (cells were cultured in normal medium), luteolin group (cells were treated with different concentrations of luteolin), si-HPGD group (cells were transfected with si-HPGD), si-NC group (cells were transfected with si-NC), luteolin + si-HPGD Group (cells were transfected with si-HPGD and treated with 20 $\mu\text{mol/L}$ luteolin), Luteolin + si-NC Group (cells were transfected with si-NC and treated with 20 $\mu\text{mol/L}$ luteolin). Real-time quantitative PCR was used to detect mRNA level of HPGD. Cell proliferation was detected by CCK-8 assay, Transwell and scratch assays were used to detect cell invasion and migration. The protein expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA), matrix metalloproteinase (MMP-2), MMP-9 and HPGD were detected by Western blot, and the level of prostaglandin E2 (PGE2) was detected by ELISA. **Results** Compared with 0 $\mu\text{mol/L}$ luteolin, luteolin at 20, 50 and 100 $\mu\text{mol/L}$ significantly inhibited the proliferation activity of hEM15A cells and reduced PCNA expression (all $P < 0.05$). Compared with the control group, 20 $\mu\text{mol/L}$ of luteolin significantly inhibited cell invasion and migration ($P < 0.05$), decreased the expressions of MMP-2 and MMP-9 ($P < 0.05$), and up-regulated the mRNA and protein levels of HPGD ($P < 0.05$), while inhibited cellular PGE2 level ($P < 0.05$). Compared with the luteolin group, the luteolin + si-HPGD group increased cell invasion and migration ($P < 0.05$), increased the expressions of MMP-2 and MMP-9 ($P < 0.05$). **Conclusion** Luteolin regulates HPGD/PGE2 signaling pathway to inhibit the invasion and migration of endometrial stromal cells.

Key words endometriosis; luteolin; HPGD; invasion; migration