

引用本文: 马春兰, 张宝亮, 刘晓明. 雷公藤多苷抑制 PI3K/AKT 信号通路对肺腺癌细胞迁移和血管形成的影响[J]. 安徽医药, 2022, 26(2): 235-238. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.02.006.



◇ 药学研究 ◇

雷公藤多苷抑制 PI3K/AKT 信号通路对肺腺癌细胞迁移和血管形成的影响

马春兰^{1a}, 张宝亮^{1b}, 刘晓明²

作者单位:¹青海省第五人民医院,^a药剂科,^b乳腺外科,青海 西宁 810007;

²青海大学附属医院口腔外科,青海 西宁 810001

摘要: **目的** 探讨雷公藤多苷(TWP)对肺腺癌 A549 细胞迁移、血管生成及磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)信号通路的影响。**方法** 人肺腺癌细胞株 A549 体外培养,分别用 TWP(0、20、40、80 μmol/L)处理 24、48 和 72 h,采用 CCK-8 法、流式细胞仪和 Transwell 法分别检测 A549 细胞的增殖、凋亡和迁移情况,Matrigel 胶小管形成实验检测血管生成情况,蛋白质印迹法(Western blotting)检测 A549 细胞中 PI3K、磷酸化 PI3K(p-PI3K)、AKT、磷酸化 AKT(p-AKT)蛋白表达情况。**结果** 随培养时间延长,20、40、80 μmol/L TWP 组 A549 细胞增殖抑制率均显著升高($P < 0.05$);20、40、80 μmol/L TWP 组 A549 细胞凋亡率[(8.78±0.69)%、(10.36±1.13)%、(21.68±2.11)%]均显著升高($P < 0.05$),穿膜细胞数[(122.08±30.72)、(83.34±19.75)、(43.58±13.29)个]、p-PI3K/PI3K 比值[(0.76±0.13)、(0.55±0.12)、(0.36±0.09)]、p-AKT/AKT 比值[(0.53±0.14)、(0.35±0.09)、(0.21±0.05)]均显著降低($P < 0.05$);0、20、40、80 μmol/L TWP 组 A549 细胞诱导静脉内皮细胞(HUVEC)成管数量较对照组均显著升高[(35.85±8.72)、(24.13±6.86)、(15.34±4.66)、(9.15±2.25)个比(6.31±1.49)个, $P < 0.05$],A549 细胞诱导 HUVEC 成管数量均随 TWP 浓度升高而显著降低($P < 0.05$)。**结论** TWP 可能通过抑制 PI3K/AKT 信号通路激活,抑制肺腺癌 A549 细胞的增殖、迁移、血管生成行为,并诱导细胞凋亡。

关键词: 腺癌,细支气管肺泡; 雷公藤多苷; 磷脂酰肌醇 3-激酶; 蛋白激酶 B; 迁移; 血管生成

Effects of tripterygium glycosides on migration and angiogenesis of lung adenocarcinoma cell by inhibiting PI3K/AKT signaling

MA Chunlan^{1a}, ZHANG Baoliang^{1b}, LIU Xiaoming²

Author Affiliations:^{1a}Department of Pharmacy,^{1b}Department of Breast Surgery,the Fifth People's Hospital of Qinghai, Xining, Qinghai 810007,China;²Department of Stomatology,Affiliated Hospital of Qinghai University,Xining,Qinghai 810001,China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of tripterygium wilfordii polyglycosidum (TWP) on migration, angiogenesis and phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) signaling pathway of lung adenocarcinoma A549 cells.**Methods** Human lung adenocarcinoma cell line A549 was cultured *in vitro* and treated with TWP (0, 20, 40, 80 μmol/L) for 24, 48 and 72 hours, respectively, the proliferation of A549 cells was detected by CCK-8 method, the apoptosis of A549 cells was detected by flow cytometry, the migration of A549 cells was detected by Transwell method, the angiogenesis was detected by the Matrigel tubule formation experiment, and the expressions of PI3K, p-PI3K, AKT and p-AKT in A549 cells were detected by Western blot.**Results** The proliferation inhibition rate of A549 cells in 20, 40 and 80 μmol/L TWP groups increased significantly with the increase of culture time ($P < 0.05$); the apoptosis rate of A549 cells in 20, 40 and 80 μmol/L TWP groups increased significantly [(8.78±0.69)%, (10.36±1.13)%, (21.68±2.11)%, $P < 0.05$], while the number of transmembrane cells [(122.08±30.72), (83.34±19.75), (43.58±13.29)], p-PI3K/PI3K ratio [(0.76±0.13), (0.55±0.12), (0.36±0.09)] and p-AKT/AKT ratio [(0.53±0.14), (0.35±0.09), (0.21±0.05)] decreased significantly ($P < 0.05$); the number of tubes of human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) induced by A549 cells in 0, 20, 40 and 80 μmol/L TWP groups was significantly higher than that in the control group [(35.85±8.72), (24.13±6.86), (15.34±4.66), (9.15±2.25) vs. (6.31±1.49), $P < 0.05$], while the number of HUVEC tubes induced by A549 cells decreased significantly with the increase of TWP concentration ($P < 0.05$).**Conclusion** TWP may inhibit the proliferation, migration, angiogenesis and apoptosis of lung adenocarcinoma A549 cells by inhibiting the activation of PI3K/AKT signaling pathway.

Key words: Adenocarcinoma, bronchiolo-alveolar; Tripterygium wilfordii polyglycosidum; Phosphatidylinositol 3-kinase; Protein kinase B; Migration; Angiogenesis

肺癌是全球常见恶性肿瘤,其发病率、病死率均居恶性肿瘤首位,5年生存率总体偏低,仅17.9%左右,严重影响病人健康,给其家庭带来沉重负担^[1-2]。有研究表明,非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinomas, NSCLC)是肺癌主要类型,早期临床表现不典型,确诊时往往已到中晚期,手术治疗、放疗化疗效果欠佳,易引发不良反应^[3-4]。肺腺癌作为NSCLC的主要病理类型之一,早期即可侵犯淋巴管、血管并发生转移,由于确诊往往较晚,多数只能选择放疗和药物治疗等手段^[5]。因此,寻找有效的抗肿瘤药物对于治疗肺腺癌具有重要价值。雷公藤多苷(tripterygium wilfordii polyglycosidum, TWP)是雷公藤提取物,由于具有抗炎功效,既往常用于治疗炎症性疾病,近来有研究表明,其在口腔癌等肿瘤疾病治疗中亦能发挥不错的效果^[6-7]。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/(protein kinase B, AKT)通路是重要信号转导途径,可通过联系致癌基因与其受体,在癌细胞增殖、凋亡过程中扮演重要角色^[8]。但目前TWP对肺腺癌及PI3K/AKT信号通路的影响少有报道。本研究自2019年6—12月通过研究TWP对肺腺癌细胞株A549增殖、凋亡、迁移、血管生成及PI3K/AKT信号通路的影响,以期能为TWP治疗的肺腺癌临床应用提供一定的参考。

1 材料与方法

1.1 主要的试剂与仪器 肺腺癌细胞株A549、静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)购自上海冠导生物工程公司,货号GD-Cs019499、C4601; TWP购自上海经科化学科技公司,货号JKBw1779; CCK-8试剂、凋亡检测试剂盒、结晶紫购自北京百奥莱博科技有限公司,货号QN1293-OIR、WE0325-THR、GL0942-PYK; 蛋白提取试剂盒、BCA蛋白试剂盒、磷酸化AKT(p-AKT)抗体、AKT抗体、PI3K抗体、磷酸化PI3K(p-PI3K)抗体、GAPDH抗体、辣根过氧化物酶标记的羊抗兔购自上海恒斐生物科技有限公司,货号BC3640、PT0001、bs-5194R-2、bs-0115R-2、bs-0128R-2、bs-5538R-2、M1000110、SR134; RPMI-1640培养基、化学发光试剂盒购自上海泽叶生物科技有限公司,货号ZY-3291R、ZY-11256; 酶标仪为美国Molecular Devices产品,型号:SpectraMax® iD5; 流式细胞仪为美国BD产品,型号BD FACSCanto II; 显微镜为上海炳宇光学仪器公司产品,型号XDS-10; 化学发光成像系统为美国Bio-Rad公司,型号ChemiDocXRS。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 A549细胞培养在RPMI-1640培

养基(加胎牛血清)中,放培养箱37℃、5%二氧化碳常规培养,细胞贴壁融合到80%左右,消化并传代培养。

1.2.2 CCK-8法检测A549细胞增殖情况 将 1×10^5 个/毫升A549细胞每孔以100 μ L接种于96孔培养板,培养24 h后加入TWP处理,使其终浓度分别为0 μ mol/L(0 μ mol/L TWP组)、20 μ mol/L(20 μ mol/L TWP组)、40 μ mol/L(40 μ mol/L TWP组)、80 μ mol/L(80 μ mol/L TWP组),培养后(24、48、72 h)每孔加CCK-8 10 μ L,孵育5 h,酶标仪(450 nm)测各孔吸光度(optical density, OD)值,并计算细胞增殖抑制率。

1.2.3 流式细胞仪测A549细胞凋亡情况 A549细胞按1.2.2分组处理,培养48 h收集,消化、洗涤后,按照Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒说明书步骤加400 μ L $1 \times$ 结合缓冲液,调整为 1×10^6 个/毫升,加Annexin V-FITC、PI各5 μ L,黑暗处孵育20 min,用流式细胞仪进行A549细胞凋亡率检测。

1.2.4 Transwell法测A549细胞迁移情况 以 1×10^5 个/孔的密度将对数期A549细胞接种于Transwell小室上层,加无血清培养液于上室,加含血清培养液(20%, 500 μ L)于下室,培养24 h后,未穿膜细胞擦去,乙醇(95%)固定5 min,加结晶紫染色,20 min后PBS洗涤,用显微镜统计6个随机视野下穿膜细胞数量,取平均值。

1.2.5 Matrigel胶小管形成实验检测血管生成 将96孔培养板、无菌移液枪头等所有实验中将接触Matrigel™基质胶的器材放置在-20℃冰箱中预冷,-20℃保存的Matrigel™基质胶于4℃冰箱中解冻,待基质胶呈液态时向培养板每孔加入60 μ L,再置于4℃10 min,常规30 min成胶。按1.2.2分组处理A549细胞,培养24 h后收集各组A549细胞培养上清液。将 1×10^5 个/毫升HUVEC单细胞悬液以每孔100 μ L的体积接种于96孔培养板,分别加入200 μ L A549细胞培养上清液,加200 μ L RPMI-1640培养液于对照组,细胞培养箱中培养24 h。使用显微镜观察类血管结构形成情况并拍照记录,使用Image-Pro Plus软件分析成管数量。

1.2.6 蛋白质印迹法(Western blotting)测A549细胞中PI3K/AKT通路蛋白表达情况 A549细胞按1.2.2分组处理,培养48 h后收集。蛋白提取试剂盒提取细胞总蛋白,BCA蛋白试剂盒进行定量,然后将蛋白样品电泳分离、转膜、封闭,分别加入p-PI3K、PI3K、p-AKT、AKT和内参GAPDH的抗体(1:500),4℃孵育过夜,洗涤,加入二抗(羊抗兔,用辣根过氧化物酶标记,1:5000),孵育2 h,化学发光显色,胶片扫描,Tanon 600系统分析条带灰度值。

1.3 统计学方法 采用SPSS 24.0统计学软件处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间采用单因素方差分析进行比较,采用LSD-*t*检验进一步两两比较。当 $P < 0.05$ 时,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TWP对A549细胞增殖的影响 随着A549细胞培养时间延长,0 $\mu\text{mol/L}$ TWP组各时间点A549细胞增殖抑制率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ TWP组A549细胞增殖抑制率升高($P < 0.05$)。同一时间点,随着TWP浓度的升高,A549细胞的增殖抑制率均升高($P < 0.05$)。见表1。

表1 不同细胞培养时间不同浓度TWP组A549细胞增殖抑制率比较 $\bar{x} \pm s$

组别	重复次数	细胞增殖抑制率/%		
		24 h	48 h	72 h
0 $\mu\text{mol/L}$ TWP组	5	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
20 $\mu\text{mol/L}$ TWP组	5	9.96±0.85 ^①	11.43±0.92 ^{①④}	13.66±1.08 ^{①④⑤}
40 $\mu\text{mol/L}$ TWP组	5	12.77±0.98 ^{①②}	15.84±1.08 ^{①②④}	21.27±1.85 ^{①②④⑤}
80 $\mu\text{mol/L}$ TWP组	5	17.21±1.13 ^{①②③}	20.75±1.44 ^{①②③④}	24.63±2.26 ^{①②③④⑤}
F值		359.61	384.42	246.69
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:①与0 $\mu\text{mol/L}$ TWP组相比, $P < 0.05$ 。②与20 $\mu\text{mol/L}$ TWP组相比, $P < 0.05$ 。③与40 $\mu\text{mol/L}$ TWP组相比, $P < 0.05$ 。④与24 h相比, $P < 0.05$ 。⑤与48 h相比, $P < 0.05$ 。

2.2 TWP对A549细胞凋亡、迁移的影响 随着TWP浓度的升高,A549细胞的凋亡率均显著升高,穿膜细胞数均显著降低($P < 0.05$)。见图1,表2。

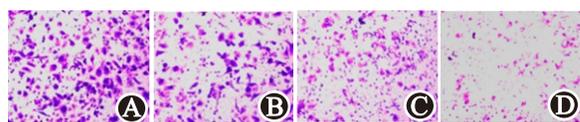


图1 A549细胞迁移:A为0 $\mu\text{mol/L}$ TWP组;B为20 $\mu\text{mol/L}$ TWP组;C为40 $\mu\text{mol/L}$ TWP组;D为80 $\mu\text{mol/L}$ TWP组

2.3 TWP对A549细胞诱导血管生成的影响 与对照组相比,0、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ TWP组A549细胞诱导HUVEC成管数量均升高[(35.85±8.72)、(24.13±6.86)、(15.34±4.66)、(9.15±2.25)个比(6.31±1.49)个, $P < 0.05$];随着TWP浓度升高,A549细胞诱导HUVEC成管数量均降低($P < 0.05$)。见图2。

2.4 TWP对A549细胞中p-PI3K、PI3K、p-AKT、AKT蛋白表达的影响 随着TWP浓度升高,A549细胞中p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT比值均显著降低($P < 0.05$)。见图3、表3。

表2 不同浓度雷公藤多苷(TWP)组A549细胞凋亡率及穿膜细胞数比较 $\bar{x} \pm s$

组别	重复次数	细胞凋亡率/%	穿膜细胞数/个
0 $\mu\text{mol/L}$ TWP组	5	5.56±0.84	176.64±41.26
20 $\mu\text{mol/L}$ TWP组	5	8.78±0.69 ^①	122.08±30.72 ^①
40 $\mu\text{mol/L}$ TWP组	5	10.36±1.13 ^{①②}	83.34±19.75 ^{①②}
80 $\mu\text{mol/L}$ TWP组	5	21.68±2.11 ^{①②③}	43.58±13.29 ^{①②③}
F值		142.367	20.040
P值		<0.001	<0.001

注:①与0 $\mu\text{mol/L}$ TWP组相比, $P < 0.05$ 。②与20 $\mu\text{mol/L}$ TWP组相比, $P < 0.05$ 。③与40 $\mu\text{mol/L}$ TWP组相比, $P < 0.05$ 。

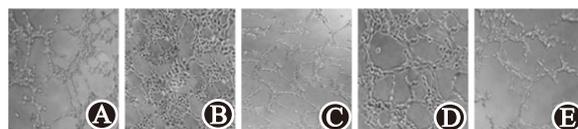
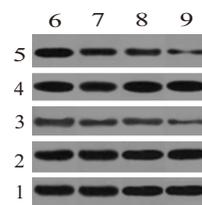


图2 雷公藤多苷(TWP)对A549细胞诱导血管生成的影响:A为对照组;B为0 $\mu\text{mol/L}$ TWP组;C为20 $\mu\text{mol/L}$ TWP组;D为40 $\mu\text{mol/L}$ TWP组;E为80 $\mu\text{mol/L}$ TWP组



注:1-甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH);2-蛋白激酶B(AKT);3-磷酸化蛋白激酶B(p-AKT);4-磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K);5-磷酸化磷脂酰肌醇3-激酶(p-PI3K);6-0 $\mu\text{mol/L}$ TWP组;7-20 $\mu\text{mol/L}$ TWP组;8-40 $\mu\text{mol/L}$ TWP组;9-80 $\mu\text{mol/L}$ TWP组

图3 雷公藤多苷(TWP)对A549细胞中磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、p-PI3K、蛋白激酶B(AKT)、p-AKT蛋白表达的影响

表3 不同浓度雷公藤多苷(TWP)组A549细胞中p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT比值比较 $\bar{x} \pm s$

组别	重复次数	p-PI3K/PI3K	p-AKT/AKT
0 $\mu\text{mol/L}$ TWP组	5	0.98±0.16	0.74±0.14
20 $\mu\text{mol/L}$ TWP组	5	0.76±0.13 ^①	0.53±0.14 ^①
40 $\mu\text{mol/L}$ TWP组	5	0.55±0.12 ^{①②}	0.35±0.09 ^{①②}
80 $\mu\text{mol/L}$ TWP组	5	0.36±0.09 ^{①②③}	0.21±0.05 ^{①②③}
F值		21.997	21.135
P值		<0.001	<0.001

注:①与0 $\mu\text{mol/L}$ TWP组相比, $P < 0.05$ 。②与20 $\mu\text{mol/L}$ TWP组相比, $P < 0.05$ 。③与40 $\mu\text{mol/L}$ TWP组相比, $P < 0.05$ 。

3 讨论

中药治疗恶性肿瘤具有多靶点、多方位、不易产生耐药性等优势,目前已成为研究新的抗肿瘤药物的重要方向^[9]。中药雷公藤是卫矛科植物雷公藤的根,具有多种抑制免疫、抗炎、抗肿瘤的有效成分,虽然在临床应用上发生中毒事件较多,但在肿瘤治疗研究中仍有很高的应用前景^[10]。而TWP是

一种脂溶性混合物,从雷公藤中提取,在保留抑制免疫、抗肿瘤等功能的同时,去除了许多毒性成分^[11]。增殖、凋亡异常和细胞迁移是肿瘤细胞的基本特征,抑制肿瘤细胞异常增殖、迁移和促进凋亡是评价抗肿瘤药物的重要指标^[12]。厉婷等^[7]研究表明,TWP可能通过激活PI3K/AKT信号通路来抑制口腔癌KB细胞增殖并促进其凋亡,在口腔癌的治疗中可能发挥作用。本研究结果显示,20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ TWP组A549细胞增殖抑制率均随培养时间延长而显著升高,同一时间点,A549细胞增殖抑制率、细胞凋亡率均随TWP浓度升高而显著升高,A549细胞穿膜细胞数随TWP浓度升高而显著降低,表明TWP能抑制A549细胞增殖、迁移并促进其凋亡,该作用随TWP浓度升高而增强。

肿瘤生长转移与新生血管生成密切相关,当肿瘤体积超过 2 mm^3 ,通过分泌各种促血管生成因子在周围形成新的血管网,以保证肿瘤内部不会因缺血、缺氧而坏死^[13]。因此,抑制肿瘤血管生成的药物已成为如今抗肿瘤药物研发的热点之一。本研究结果显示,与对照组相比,0 $\mu\text{mol/L}$ TWP组A549细胞诱导HUVEC成管数量较对照组显著升高,A549细胞诱导HUVEC成管数量随TWP浓度升高均显著降低,表明A549细胞具有诱导血管生成的作用,而TWP在A549细胞诱导血管生成过程中具有抑制作用,且随TWP浓度是升高,该作用不断增强。

PI3K/AKT通路是调控肿瘤进展的重要通路,与肿瘤细胞增殖、凋亡、迁移及血管生成过程均密切相关。叶玉兰等^[14]研究表明,塞来昔布、培美曲塞可能通过抑制PI3K/AKT信号通路中AKT蛋白活性,抑制肺腺癌细胞增殖并诱导其凋亡。陈晨等^[15]研究表明,PI3K/Akt通路与异丙醇诱导下的非小细胞癌细胞的迁移、侵袭过程有关。郭忠英等^[16]研究表明,前列腺癌新生血管生成与PI3K/AKT信号通路相关蛋白关系密切。Xu等^[17]研究表明,PI3K通过AKT调控细胞周期蛋白D表达,从而影响细胞增殖。Kumar等^[18]研究表明,抑制PI3K/AKT介导的AP-1活化可抑制肿瘤生成和血管生成过程。本研究进一步研究TWP对A549细胞PI3K/AKT信号通路的影响,结果显示,A549细胞中磷酸化PI3K、AKT蛋白表达水平均随TWP浓度升高而显著降低,表明TWP可抑制A549细胞中PI3K、AKT蛋白磷酸化,并推测TWP抑制A549细胞增殖、迁移、促血管生成并诱导肿瘤细胞凋亡的作用机制,可能与抑制PI3K/AKT通路激活有关。

综上所述,TWP可抑制A549细胞的增殖、迁移、诱导血管生成行为,并诱导细胞凋亡,这一作用机制可能是通过抑制PI3K/AKT信号通路激活实现

的。但具体作用机制还需进一步设计PI3K/AKT信号通路抑制组进行验证。

参考文献

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87-108.
- [2] EBERLE A, JANSEN L, CASTRO F, et al. Lung cancer survival in Germany: a population-based analysis of 132, 612 lung cancer patients[J]. Lung Cancer, 2015, 90(3): 528-533.
- [3] 杨君, 韩莹, 郭晓辉, 等. 替吉奥联合康艾注射液治疗晚期非小细胞肺癌的效果与预后因素分析[J]. 中国医药导报, 2016, 13(29):83-86.
- [4] KURIBAYASHI K, FUNAGUCHI N, NAKANO T. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer with a focus on squamous cell carcinoma[J]. J Cancer Res Ther, 2016, 12(2):528-534.
- [5] 牟海军, 赵丹, 石寒冰, 等. 益肺解毒方联合顺铂对人肺腺癌A549细胞的影响[J]. 中成药, 2018, 40(7):1607-1611.
- [6] 钦丹萍, 周毅骏, 张绍珠, 等. 雷公藤多苷抗巨噬细胞炎症及对TLR4/NF- κ B调控炎症作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(16):3256-3261.
- [7] 厉婷, 周和超, 陈驹. 雷公藤多苷对口腔癌KB细胞增殖、凋亡及PI3K/AKT信号通路的影响[J]. 广东药科大学学报, 2019, 35(5):653-657.
- [8] 付娟, 尹宜发, 姚霞, 等. 吡啶-3-原醇对人肺癌细胞株A549的促凋亡和增殖抑制作用[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(7):761-764.
- [9] 刘海峰. 中药逆转肿瘤多药耐药性的研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(7):1096-1102.
- [10] 黄越燕, 周吉芳, 徐佳颖. 有毒中药抗肿瘤作用的研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(2):108-112.
- [11] 姚骥如, 孙莹, 罗顺葵, 等. 雷公藤多苷的临床应用进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2010, 29(3):179-182.
- [12] MIYASHITA H, MORI S, TAKAHASHI T, et al. Pin1 and Par14 prolyl isomerase inhibitors block oral cancer cell proliferation[J]. Int J Oral Max Surg, 2017, 46(1):348-349.
- [13] 程卉, 王云龙, 苏婧婧, 等. 新藤黄酸体外抗肺癌血管生成的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(21):4311-4316.
- [14] 叶玉兰, 刘单, 邓述恺. 塞来昔布联合培美曲塞对人肺腺癌A549细胞株增殖、凋亡及PI3K/AKT信号通路相关蛋白的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(7):18-23.
- [15] 陈晨, 李清, 李晶, 等. PI3K/Akt信号通路在异丙醇抑制人非小细胞肺癌H1975细胞迁移和侵袭力中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(1):74-77.
- [16] 郭忠英, 傅广波, 刘海燕, 等. 前列腺癌新生血管生成与ROS和PI3K/AKT信号通路相关蛋白的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(5):552-555.
- [17] XU H, MI M, YANG J, et al. S-equal, a secondary metabolite of natural anticancer isoflavone daidzein, inhibits prostate cancer growth in vitro and in vivo, though activating the Akt/FOXO3a pathway[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2016, 16(5):455-465.
- [18] KUMAR D, HALDAR S, GORAIN M, et al. Epoxyazadiradione suppresses breast tumor growth through mitochondrial depolarization and caspase-dependent apoptosis by targeting PI3K/Akt pathway[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1):52-69.

(收稿日期:2020-02-13,修回日期:2020-04-04)