

宫颈癌与 NF κ B、PI3K/AKT 信号通路的研究进展

张月涵¹, 张春梅², 潘云²

1. 大理大学基础医学院, 云南 大理 671000; 2. 大理大学第一附属医院病理科, 云南 大理 671000

摘要: 全世界范围内宫颈癌占女性癌症性疾病中的第 2 位, 死亡率占第 15 位。由于筛查的普及和诊疗技术的提高, 宫颈癌的死亡率大幅下降。目前较为公认的是人乳头瘤病毒(HPV)持续感染与宫颈癌发生密切相关, 但其发病机制尚未明了, 近期研究表明, 3-磷酸肌醇激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)信号通路激活与宫颈癌耐药性相关, 而核因子(NF) κ B 信号通路上调与宫颈癌细胞的持续存活相关。本文复习近几年文献, 重点对宫颈癌 NF κ B 信号通路、PI3K/Akt 信号通路及 PI3K/Akt 信号抑制剂的研究进展进行概述, 以期对宫颈癌的发生机制和耐药性的解决办法提供线索。

中图分类号: R 737.33 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2018)04-0565-04

全世界范围内宫颈癌的发病率位居女性癌症的第 2 位, 死亡率居第 15 位^[1], 世界范围内每年宫颈癌发病人数约有 50 万, 约 25 万人死于该疾病^[2-3]。随着宫颈癌前病变筛查工作的普及和诊疗手段的提高, 宫颈癌患者 5 年生存率大幅提高, 且早期发现有助于降低其死亡率^[4]。宫颈癌按照病理组织学类型分为鳞癌、腺癌和其它类型癌, 鳞癌占 80%~85%, 腺癌占 10%~20%^[5]。宫颈癌的发生与人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染相关, 尤其是 HPV16、HPV18 型与宫颈癌的发生密切相关。病毒 E6、E7 肿瘤蛋白通常与 HPV 感染的癌症相关^[6]。病毒 E6 肿瘤蛋白能够导致泛素化和 p53 蛋白酶体降解, E7 病毒可以阻断视网膜母细胞瘤蛋白(pRb)的功能^[7]。尽管高危型 HPV 持续感染是患宫颈癌的一个重要因素, 但单纯高危型 HPV 感染并不足以诱发肿瘤进展^[8]。迄今为止, 宫颈癌的发病机制尚不明确, 只存在一些学说和假设, 目前较为认可的机制有以下几个。(1) HPV 感染机制^[9]: HPV 感染的宫颈上皮细胞, HPV E6 肿瘤蛋白与 P53 蛋白靶向结合, E7 肿瘤蛋白与 Rb 蛋白结合, 一氧化碳(CO)产生增多, 破坏细胞 DNA, 激活环氧化酶-2/前列腺素受体(COX-2/PG 受体)炎症途径, 导致炎症和肿瘤的发生; 炎症和肿瘤细胞释放细胞因子、趋化因子、PG, 促进肿瘤细胞生长、抑制凋亡, 降低局部免疫反应。(2) 炎症性环氧化酶 PG 通路: HPV 病毒感染导致宫颈上皮细胞与病毒的结合, 激活病毒致癌因子诱导 COX 酶表达, PGE2 生物合成和 PGE 合成酶的表达^[10]。(3) 反复暴露在精液中的宫颈上皮肿瘤细胞会促进炎症感染组织的重塑, 外源性的炎症刺激调节内源性 HPV 致癌基因和 COX 酶, 促进宫颈癌的进展^[10]。林巧爱^[11]对 46 例宫颈癌组织和 31 例正常宫颈组织实验发现宫颈癌组织核因子(NF) κ B 表达明显高于正常组织, 提示 HPV 感染可能诱导 NF κ B 活化, NF κ B 可能参与 HPV16 型的致癌过程。本文重点对 NF κ B 信号通路, 以及 3-磷酸肌醇激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)信号通路的研究进展作一综述, 以探讨宫颈癌发生、发展机制及肿瘤耐药机制。

1 HPV 激活 NF κ B 信号通路诱导抗凋亡基因表达和促进宫颈癌细胞存活

NF κ B 通路活化与多种肿瘤发生相关。有研究表明, 糖皮质激素反向激活 NF κ B 影响乳腺细胞癌的进展, NF κ B1 基因可作为研究子宫内膜癌进展的标记基因^[12]。NF κ B 由转录活化亚基 RelA/p65 和 DNA 结合亚基 p50 (NF κ B1)、p52 (NF κ B2) 组成, 后者分别为 p105 和 p100 的前体。NF κ B 通路和它的调节系统十分复杂, NF κ B 与肿瘤相关的机制主要是对抗细胞凋亡、改变代谢和调节细胞微环境等多种方式增加肿瘤的侵袭性和耐药性^[13]。NF κ B 激活调控其下游基质金属蛋白酶(MMP)-9 基因的转录和表达, 导致细胞的恶性进展和宫颈癌细胞的侵袭转移^[14]。上调 NF κ B 通路是促进肿瘤存活共同机制, 激活 NF κ B 可诱导多种抗凋亡基因, 如凋亡抑制家族: 细胞凋亡抑制蛋白(cIAP)1、cIAP2、Survivin、X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)、Bcl-2 家族、Caspase 8 抑制剂-细胞 FLICE 样抑制蛋白(cFLIP)。有研究表明 NF κ B/P65 过度表达导致宫颈癌血管生成能力显著增强, 癌细胞增殖活跃, 侵袭转移能力增强, 所以检测宫颈癌中 NF κ B 的表达对进一步解宫颈癌生物学行为和判断其预后有一定价值^[15]。HPV 感染与多种肛门生殖道肿瘤相关, 外阴癌、肛门癌、阴道癌以及阴茎癌等均与 HPV 感染相关。一些 E6/E7 肿瘤蛋白可靶向作用于 NF κ B 基因。HPV16E6 激活 NF κ B 通路诱导抗细胞凋亡靶点的表达(cIAP2), 激活 NF κ B 信号通路, 防止 DNA 破坏或阻止细胞因子诱导的细胞凋亡, 这可能就是 HPV 感染合并 NF κ B 通路激活相关癌症出现治疗效果不佳的原因^[16]。一种分泌型糖蛋白激素斯钙素(STC1), 能够通过 NF κ B 抑制蛋白(I κ B) α 和 I κ B 激酶(IKK)信号使 NF- κ B 磷酸化 P65(Ser536)调节细胞凋亡^[17]。有研究发现姜黄素(curcumin)抑制 I κ B α 下调和磷酸化进而抑制 NF κ B 活性^[18]。这些药物可能成为治疗宫颈癌的新型药物, 同时联合运用可能降低宫颈癌治疗过程中的耐药性, 有利于提高宫颈癌病人的生存率。

2 PI3K/Akt 通路激活与宫颈癌治疗的耐药性相关

PI3K/Akt 通路是细胞生长、增殖和存活的一个关键信号,

有证据表明这一途径还可发出促进细胞死亡信号,尤其是促进细胞坏死的信号^[19]。PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路具有调节多种细胞的功能,最重要的功能是在肿瘤发生、细胞迁移、细胞周期进程、细胞增殖和存活中发挥重要作用;同时该通路在许多肿瘤中表达上调或被激活,如直肠癌、卵巢肿瘤、乳腺肿瘤等^[20]。另外,50%~53%的宫颈癌中存在磷酸化-AKT和磷酸化-mTOR的表达,磷酸化-mTOR过度表达是宫颈癌诊断的一个重要标记^[21]。

PI3K/AKT/mTOR信号通路中的基因突变与多种肿瘤耐药性相关,PI3K/Akt/mTOR信号通路调节肿瘤细胞的增殖,促进细胞周期进程,参与肿瘤新生血管形成,诱导肿瘤细胞对放疗和化疗的耐药性^[22-24]。颗粒蛋白前体抗原(PGRN)刺激mTOR磷酸化和激活PI3K/Akt/mTOR信号通路,抑制mTOR信号阻断PGRN刺激下蛋白质的合成,进而抑制宫颈细胞体外转化和增殖^[25]。PI3K亚基p110 α 突变(PI3KCA)会导致肿瘤的恶化和进展^[26],17%~33%的宫颈癌患者存在PI3KCA突变^[27]。有的学者认为PI3KCA基因突变的宫颈癌患者接受外科手术为主、辅以综合治疗时,对后期生存没有影响^[28]。但也有学者提出早期进行根治性放疗的宫颈癌患者较差的总生存率与患者体内PI3KCA基因突变密切相关^[29]。

2.1 PI3K/Akt通路的激活与宫颈细胞癌变相关 有研究表明,骨髓X-染色体激酶(BMX)通过PI3K/Akt和STAT3信号通路促进细胞增殖和宫颈癌细胞的形成^[30]。叉头框转录因子(Forkhead box,FOX)C1直接靶向激活PI3K/Akt通路促进宫颈癌细胞存活、增殖和上皮-间质转化^[31]。Akt信号通路是HPV6、E7癌基因蛋白的下游靶点,是宫颈癌发展的主要介质。抗血管内皮源性生长因子a(VEGFa)激活PI3K/Akt和下游mTOR信号促进宫颈癌细胞的生长和侵袭性,VEGFa激活细胞周期蛋白cyclinD1和周期蛋白依赖性激酶(CDK)4促进宫颈癌细胞的生长,激活MMP2和MMP3增加宫颈癌细胞的侵袭力^[32]。在宫颈癌SiHa细胞的内源性途径中,一种新的过氧化物酶体增殖活化受体(PPAR- γ)激动MH(4-O-methylhonokiol)抑制PI3K/Akt信号通路诱导细胞凋亡^[33]。

HPV18型E6蛋白上调PI3K蛋白、激活MAPKS和促进细胞增殖^[34]。HPV16型蛋白调控p27Kip1在细胞质中的定位并通过PI3K/Akt通路调节肿瘤的转移和侵袭力^[35]。FOXO1下游效应点p27Kip1与CDK依赖性肿瘤生长和侵袭性相关,miR-196a作用于FOXO1的靶点3'-UTRs,p27Kip1促进宫颈癌细胞的增殖^[36]。Prasad等^[37]研究发现p27Kip1在胞浆内表达下调可能是p-Akt1激活引起;PI3K阻滞的结果是p27Kip1核内表达增强和细胞周期中G1期阻滞;PI3K/Akt通路通过使p27Kip1下调从而促进细胞周期进展和对抗细胞凋亡。

2.2 PI3K/Akt通路抑制剂

2.2.1 PI3K/Akt通路底物抑制剂 磷酸酶-张力蛋白同源物基因(PTEN)通过将底物磷脂酰肌醇-3,4,5-三羟甲基氨基甲烷磷酸盐(PIP3)转化为磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸盐(PIP2)从而抑制PI3K/Akt信号通路^[38]。Akt2介导葡萄糖转运蛋白4(Glut4)与作为底物能与突触融合蛋白相互作用的蛋白(Sy-

nip)结合转位到细胞膜上从而增加葡萄糖的摄取^[39]。PI3K/Akt通路在葡萄糖代谢中发挥重要作用,调节胰岛素和胰岛素样生长因子的下游细胞内信号转导^[40]。有学者提出AKT抑制剂SC-66抑制葡萄糖的摄取和葡萄糖转运蛋白的跨膜转运,降低糖酵解,可改善放疗不敏感宫颈癌病人的疗效^[41]。同样,有研究认为在宫颈癌中p-Akt蛋白表达十分常见,p-Akt表达增加与放疗后无恶化存活期减少有关,且p-Akt表达与肿瘤在体内的葡萄糖摄取相关^[42]。

2.2.2 PI3K/Akt通路抑制剂 体外研究表明,紫铆因(Butein)能够抑制Hela细胞的增殖力、迁移力、侵袭力,诱导细胞凋亡;紫铆因增加活性氧聚集,抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路活性,减少氧化应激和抑制肿瘤生长^[43]。岩藻黄素(Fucoanthin)作为一种高度特异性和低毒性新药,对宫颈癌Hela细胞的作用是抑制Akt磷酸化和诱导Caspase依赖型细胞凋亡^[44]。小白菊内酯(Parthenolid)诱导细胞内ROS产生,从而导致Hela细胞线粒体功能障碍,最终通过激活PTEN基因表达抑制PI3K和AKT信号通路^[45]。miR-125b靶向作用于PI3K/Akt/mTOR的PIK3CD靶点抑制宫颈癌细胞的生长和促进细胞凋亡^[46];miR-491-5p靶向作用于PI3K/Akt的hTERT靶点抑制宫颈癌细胞的生长^[47],因此,miR-125b和miR-491-5p有望作为一种新的肿瘤抑制剂。

3 结语

宫颈癌在全球范围内是女性肿瘤中的高发疾病,尽管有广泛的筛查和先进的治疗手段,死亡率有所降低,5年生存率有较大提高,但仍然存在较高的罹患率和病死率。早期发现宫颈癌并进行有效治疗,对提高宫颈癌患者的生存率和生存质量有重要意义。研习近几年文献发现,目前宫颈癌治疗的难题是耐药性很难克服。研究与宫颈癌相关的信号通路对治疗中解决宫颈癌的耐药性有实际意义。本文主要概述NF κ B、PI3K/AKT信号通路在宫颈癌发生、进展中的机制和作用,信号通路与宫颈癌耐药性的相关关系,以及目前抑制该类信号通路降低肿瘤耐药性的新型药物,以期能为解决宫颈癌治疗中的耐药性研究提供一些有益启示。

参考文献

- [1] Joo YH, Jung CK, Sun DI, et al. High-risk human papillomavirus and cervical lymph node metastasis in patients with oropharyngeal cancer [J]. *Head Neck*, 2012, 34(1): 10-14.
- [2] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [3] den Boon JA, Pyeon D, Wang SS, et al. Molecular transitions from papillomavirus infection to cervical precancer and cancer: Role of stromal estrogen receptor signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(25): E3255-E3264.
- [4] Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2012, 16(3): 175-204.

- [5] Bronowicka-Klyns DE, Lianeri M, Jagodziński PP. The role and impact of estrogens and xenoestrogen on the development of cervical cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1945 - 1953.
- [6] Munger K. Are selective estrogen receptor modulators (SERMs) a therapeutic option for HPV-associated cervical lesions and cancers [J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(2): 358 - 361.
- [7] DA Costa RM, Bastos MM, Medeiros R, et al. The NFκB Signaling Pathway in Papillomavirus-induced Lesions: Friend or Foe [J]. *Anti-cancer Res*, 2016, 36(5): 2073 - 2083.
- [8] Dalstein V, Riethmuller D, Prétet JL, et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study [J]. *Int J Cancer*, 2003, 106(3): 396 - 403.
- [9] Adefuye A, Sales K. Regulation of inflammatory pathways in cancer and infectious disease of the cervix [J]. *Scientifica (Cairo)*, 2012, 2012: 548150.
- [10] Sales KJ, Katz AA. Inflammatory pathways in cervical cancer -the UCT contribution [J]. *S Afr Med J*, 2012, 102(6): 493 - 496.
- [11] 林巧爰. 宫颈癌组织 NF-κB、COX-2、Bcl-2、P53 的表达及其与 HPV16 感染的相关研究 [D]. 温州: 温州医科大学, 2005.
- [12] Khan S, Lopez-Dee Z, Kumar R, et al. Activation of NFκB is a novel mechanism of pro-survival activity of glucocorticoids in breast cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2013, 337(1): 90 - 95.
- [13] Perkins ND. The diverse and complex roles of NF-κB subunits in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(2): 121 - 132.
- [14] 赵玉婵, 李莲, 张连梅, 等. NF-κB、MMP-9 在宫颈鳞癌组织中的表达及意义 [J]. *河北医药*, 2013, 35(20): 3050 - 3052.
- [15] 成莉, 刘少扬, 江大琼, 等. 核转录因子 κB 在宫颈癌中的表达及其临床意义 [J]. *武汉大学学报 (医学版)*, 2005, 26(2): 231 - 234.
- [16] James MA, Lee JH, Klingelutz AJ. Human papillomavirus type 16 E6 activates NF-kappaB, induces cIAP-2 expression, and protects against apoptosis in a PDZ binding motif-dependent manner [J]. *J Virol*, 2006, 80(11): 5301 - 5307.
- [17] Pan X, Jiang B, Liu J, et al. STC1 promotes cell apoptosis via NF-κB phospho-P65 Ser536 in cervical cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(28): 46249 - 46261.
- [18] Divya CS, Pillai MR. Antitumor action of curcumin in human papillomavirus associated cells involves downregulation of viral oncogenes, prevention of NFκB and AP-1 translocation, and modulation of apoptosis [J]. *Mol Carcinog*, 2006, 45(5): 320 - 332.
- [19] Zhang L, Wang H, Cong Z, et al. Wogonoside induces autophagy-related apoptosis in human glioblastoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(3): 1179 - 1187.
- [20] Li H, Zeng J, Shen K. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway as a therapeutic target for ovarian cancer [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(6): 1067 - 1078.
- [21] Husseinzadeh N, Husseinzadeh HD. mTOR inhibitors and their clinical application in cervical, endometrial and ovarian cancers: a critical review [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133(2): 375 - 381.
- [22] Mabuchi S, Kuroda H, Takahashi R, et al. The PI3K/AKT/mTOR pathway as a therapeutic target in ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(1): 173 - 179.
- [23] Eskander RN, Tewari KS. Exploiting the therapeutic potential of the PI3K-AKT-mTOR pathway in enriched populations of gynecologic malignancies [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2014, 7(6): 847 - 858.
- [24] Cho DC. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in malignancy: rationale and clinical outlook [J]. *BioDrugs*, 2014, 28(4): 373 - 381.
- [25] Feng T, Zheng L, Liu F, et al. Growth factor progranulin promotes tumorigenesis of cervical cancer via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(36): 58381 - 58395.
- [26] Engelman J A. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2009, 9(8): 550 - 562.
- [27] Janku F, Tsimberidou AM, Garrido-Laguna I, et al. PIK3CA mutations in patients with advanced cancers treated with PI3K/AKT/mTOR axis inhibitors [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(3): 558 - 565.
- [28] Xiang L, Li J, Jiang W, et al. Comprehensive analysis of targetable oncogenic mutations in chinese cervical cancers [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(7): 4968 - 4975.
- [29] McIntyre JB, Wu JS, Craighead PS, et al. PIK3CA mutational status and overall survival in patients with cervical cancer treated with radical chemoradiotherapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 128(3): 409 - 414.
- [30] Li Y, Cui N, Zheng PS, et al. BMX/Etk promotes cell proliferation and tumorigenicity of cervical cancer cells through PI3K/AKT/mTOR and STAT3 pathways [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 49238 - 49252.
- [31] Huang L, Huang Z, Fan Y, et al. FOXO1 promotes proliferation and epithelial-mesenchymal transition in cervical carcinoma through the PI3K-AKT signal pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3): 1297 - 1306.
- [32] Chen B, Zhang C, Dong P, et al. Molecular regulation of cervical cancer growth and invasion by VEGFα [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(11): 11587 - 11593.
- [33] Hyun S, Kim MS, Song YS, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist 4-O-methylhonokiol induces apoptosis by triggering the intrinsic apoptosis pathway and inhibiting the PI3K/Akt survival pathway in SiHa human cervical cancer cells [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2015, 25(3): 334 - 342.
- [34] Chakrabarti O, Veeraraghavalu K, Tergaonkar V, et al. Human papillomavirus type 16 E6 amino acid 83 variants enhance E6-mediated MAPK signaling and differentially regulate tumorigenesis by notch signaling and oncogenic Ras [J]. *J Virol*, 2004, 78(11): 5934 - 5945.
- [35] Henken FE, Banerjee NS, Snijders PJ, et al. PIK3CA-mediated PI3-kinase signalling is essential for HPV-induced transformation in vitro [J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 71.
- [36] Hou T, Ou J, Zhao X, et al. MicroRNA-196a promotes cervical cancer proliferation through the regulation of FOXO1 and p27Kip1 [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(5): 1260 - 1268.

- 段性强化教育[J]. 护理学报, 2016, 23(1): 71-73.
- [3] 周林, 姚进. 增殖性糖尿病性视网膜病变玻璃体切割术后高眼压的研究[J]. 眼科新进展, 2015, 35(1): 74-77.
- [4] 刘月仙. 影响玻璃体视网膜术后早期高眼压的因素[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(3): 618-619.
- [5] 李旭青, 蔡晓峰, 虞瑶, 等. 糖尿病视网膜病变玻璃体视网膜术后高眼压发生率及相关因素[J]. 局解手术学杂志, 2014, 23(6): 642-644.
- [6] 陈彬, 韩宇, 叶宏权, 等. 玻璃体视网膜手术后高眼压的临床分析及处理[J]. 临床眼科杂志, 2013, 21(5): 428-430.
- [7] 陈礼彬, 徐赤, 李仁芸, 等. 急性闭角型青光眼持续高血压状态下行小梁切除联合玻璃体抽吸术的护理[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(7): 782-783, 798.
- [8] 何为兰, 王星. 玻璃体切除术中高眼压的观察与护理[J]. 环球中医药, 2013, 6(2): 204-205.
- [9] 马来玉, 李莎莎. 超声乳化白内障术后高眼压患者的护理[J]. 中华现代护理杂志, 2012, 18(35): 4272-4273.
- [10] 赵华, 尹香云, 赵磊. 一例注射用头孢唑啉钠致高眼压伴高血压患者的护理[J]. 中国实用护理杂志, 2015, 31(29): 2223-2224.
- [11] 刘燕婵, 叶荣花, 赵玉兰, 等. 玻璃体视网膜手术治疗 Terson 综合征的围手术期护理[J]. 临床医学工程, 2012, 19(9): 1543-1544.
- [12] 尹红华, 付敏, 杨玉琼, 等. 玻璃体视网膜术后俯卧位患者舒适护理的研究现状[J]. 护理实践与研究, 2012, 9(3): 103-104.
- [13] 马晓静, 冶英. 视网膜脱离行玻璃体切割联合玻璃体腔内填充手术的术前术后护理方法[J]. 中外健康文摘, 2013, 10(14): 305-306.
- [14] 卢杰. 曲安奈德治疗复杂性玻璃体视网膜眼病护理[J]. 医药论坛杂志, 2006, 27(1): 80-81.
- [15] 李爱琦. 眼科术后俯卧位患者非术眼眼压升高原因分析及护理[J]. 齐鲁护理杂志, 2011, 17(17): 23-24.
- [16] 刘亚萍. 玻璃体视网膜术后的体位护理[J]. 中国美容医学, 2012, 21(8): 307.

收稿日期: 2017-09-27 编辑: 王国品

(上接第 567 页)

- [37] Prasad SB, Yadav SS, Das M, et al. PI3K/AKT pathway-mediated regulation of p27(Kip1) is associated with cell cycle arrest and apoptosis in cervical cancer[J]. Cell Oncol (Dordr), 2015, 38(3): 215-225.
- [38] Cully M, You H, Levine AJ, et al. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(3): 184-192.
- [39] Manning BD, Toker A. AKT/PKB Signaling: Navigating the Network[J]. Cell, 2017, 169(3): 381-405.
- [40] Schultze SM, Hemmings BA, Niessen M, et al. PI3K/AKT, MAPK and AMPK signalling: protein kinases in glucose homeostasis[J]. Expert Rev Mol Med, 2012, 14:e1.
- [41] Rashmi R, DeSelm C, Helms C, et al. AKT inhibitors promote cell death in cervical cancer through disruption of mTOR signaling and glucose uptake[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e92948.
- [42] Spahn CMT, Kieft JS, Grassucci RA, et al. Pathway-specific analysis of gene expression data identifies the PI3K/Akt pathway as a novel therapeutic target in cervical cancer[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(5): 1464-1471.
- [43] Bai X, Ma Y, Zhang G. Butein suppresses cervical cancer growth through the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Oncol Rep, 2015, 33(6): 3085-3092.
- [44] Ye G, Lu Q, Zhao W, et al. Fucoxanthin induces apoptosis in human cervical cancer cell line HeLa via PI3K/Akt pathway[J]. Tumour Biol, 2014, 35(11): 11261-11267.
- [45] Jeyamohan S, Moorthy RK, Kannan MK, et al. Parthenolide induces apoptosis and autophagy through the suppression of PI3K/Akt signaling pathway in cervical cancer[J]. Biotechnol Lett, 2016, 38(8): 1251-1260.
- [46] Cui F, Li X, Zhu X, et al. MiR-125b inhibits tumor growth and promotes apoptosis of cervical cancer cells by targeting phosphoinositide 3-kinase catalytic subunit delta[J]. Cell Physiol Biochem, 2012, 30(5): 1310-1318.
- [47] Zhao Q, Zhai YX, Liu HQ, et al. MicroRNA-491-5p suppresses cervical cancer cell growth by targeting hTERT[J]. Oncol Rep, 2015, 34(2): 979-986.

收稿日期: 2017-11-21 修回日期: 2017-12-17 编辑: 石嘉莹