

PI3K/AKT 信号通路在非小细胞肺癌中作用的研究进展

余涛¹, 俞万钧^{1,2}, 王华英²

1. 宁波大学医学院, 浙江 宁波 315211; 2. 宁波大学附属人民医院呼吸内科, 浙江 宁波 315040

摘要: 肺癌是目前全世界范围内发病率和死亡率均最高的恶性肿瘤。磷酸酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 信号通路是所有人类癌症中最重要的致癌途径之一, 该通路在肿瘤的发生、增殖以及诱导上皮-间质转化 (EMT) 等方面扮演者重要角色, 并且对于肿瘤的获得性耐药也有影响。目前针对 PI3K/AKT 信号通路在非小细胞肺癌 (NSCLC) 的靶向治疗方面已进行了比较广泛的研究。本文就 PI3K/AKT 信号通路在 NSCLC 发生发展及治疗中作用的研究进展进行综述。

关键词: 磷酸酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路; 非小细胞肺癌; 微小核糖核酸; 上皮-间质转化

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)02-0248-04

肺癌是世界范围内发病和死亡率均最高的恶性肿瘤。肺癌根据病理学类型不同分为: 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌 (SCLC)。NSCLC 占有肺癌的 85% 以上^[1]。虽然临床治疗方案众多, 但大多诊断时已发展到晚期或转移期, 5 年相对生存率仅为 18%^[2]。目前肺癌的主要治疗方法有手术治疗和非手术治疗, 非手术治疗包括放疗、化疗、免疫和分子靶向治疗等。化疗是最有效、最常见的治疗方法, 但大多数患者会出现严重的副作用和对化疗药物的获得性耐药, 而常规化疗药物并不能为患者提供显著的生存优势^[3]。癌症研究的进展揭示了许多与肿瘤发生发展密切相关的信号通路。磷酸酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 信号通路作为重要的细胞内信号转导通路之一, 通过影响细胞凋亡、转录、翻译、代谢、血管生成等下游效应分子的活性, 控制着重要的细胞生物学过程以及细胞周期调节。近年来, 对 NSCLC 与 PI3K/AKT 信号通路的研究也越来越多^[4]。本文对 PI3K/AKT 信号通路在 NSCLC 发生发展及治疗中作用的研究进展做一综述。

1 PI3K/AKT 通路概述

PI3K/AKT 通路是几乎所有人类癌症中最重要的致癌途径之一, 是目前 NSCLC 最常见的调控途径之一。其对癌细胞的生存以及疾病的发生发展都至关重要, 包括肿瘤的发生、增殖、侵袭、转移, 抑制肿瘤细胞凋亡促进血管生成和化疗耐药^[5]。PI3K 活性受到多种癌基因和生长因子受体的影响, PI3K 信号升高被认为是癌症的标志^[6]。AKT 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是 PI3K 信号的重要下游效应器, 在许多人类癌症中是过度激活的^[7-8], 如乳腺癌^[9-10]、卵巢癌^[11]、食管癌^[12]、胃癌^[13]、胰腺癌^[14]、肺癌^[15]等。AKT 可被 PI3K 激活

并磷酸化一些关键的癌前因子, 以促进细胞活力和抑制凋亡。AKT 通过磷酸化其下游分子调节细胞生长和存活, 如雷帕霉素复合物 (mTORC) 1^[7-8]。众所周知, 雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 在哺乳动物信号转导中起着调节自噬的重要作用, 通过控制多种蛋白质的转录和翻译, 影响细胞生长凋亡^[3,7]。据报道, PI3K/AKT 信号通路参与调控 NSCLC 增殖、迁移和上皮间质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT), 进而调控肿瘤放疗和化疗耐药性以及发病进程^[15-17]。这些关键的信号分子在调控细胞增殖和凋亡中起着重要作用, 因此阻断 PI3K/AKT 信号通路有可能抑制 NSCLC 的生存途径并诱导其凋亡。

2 PI3K/AKT 通路在肺癌发生发展中的作用

2.1 激活 PI3K/AKT 通路促进 NSCLC 增殖和转移

药物或基因的表达可导致 PI3K/AKT 信号通路的激活。PI3K/AKT 通路中某些成分突变可导致通路功能改变, 不仅可以调节肿瘤细胞的增殖和存活, 还与肿瘤的侵袭转移及耐药密切相关。AKT 是 PI3K/AKT 信号通路的核心, 激活状态的 AKT (p-AKT) 表达升高被证实存在于 43% ~ 90% 的 NSCLC 病例中, 而且 p-AKT 表达于早期的原发性肿瘤中的患者往往预后差^[18]。晚期 NSCLC 中 PI3K 和 AKT 的过表达是 NSCLC 独立的预后不良因素。最新研究显示, PIK3CA (PI3Ks 的 p110 催化亚单位) 主要以扩增和突变两种形式在 NSCLC 的原发灶和转移灶中过表达, 呈现共表达的特点^[19]。靶向药物如酪氨酸激酶抑制剂, 相比较化疗药物而言, 其精确度更高且副作用更少。因此目前探寻靶向药物阻断 PI3K/AKT 信号通路来抑制肺癌发生发展的研究越来越多^[20]。而 p-AKT 的表达水平可作为评价 PI3K/AKT 通路抑制作用的指标^[21-23]。有研究发现泽泻醇 B 23-乙酸酯 (AB23A)^[3] 能明显抑制肺癌 A549 细胞的凋亡, 降低磷酸化 AKT、PI3K 和 mTOR 的蛋白水平从而

阻断 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,抑制肺癌细胞的生存途径并诱导其凋亡。抗精神病药氟哌啶醇也可以抑制 PI3K α 激酶的活性。而且与两种已知的 PI3K 抑制剂 (BYL719 和 BKM120) 相比,氟哌啶醇对 AKT (T308 和 S473) 的磷酸化及其下游靶基因 Bcl-2 (一种抗凋亡蛋白) 的表达有更强的抑制作用。此外,氟哌啶醇与其他化疗药物的联合治疗可能具有协同效应,可逆转化疗药物的耐药^[24]。作为一种老药,氟哌啶醇可能成为 PI3K/AKT 通路过度激活的肺癌关键靶向药物之一。

微小核糖核酸 (miRNA) 是一种小的非编码 RNA,可以通过转录和转录后水平调节基因表达,从而影响 NSCLC 的进展。据报道,它对多种肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移均具有重要调控作用,包括乳腺癌、肝细胞癌和 NSCLC 等。许多假定的 miRNA 是诊断和治疗 NSCLC 的靶点,其中涉及的重要途径是 PI3K/AKT 信号通路^[25-28]。有研究证明脑源性神经营养因子 (BDNF)^[29] 的表达可激活 PI3K/AKT 信号通路,调控肿瘤细胞的生理活动。Ma 等^[25] 研究显示,在 NSCLC 患者和与 BDNF 基因表达相关的细胞系中 miR-496 表达均异常下调;在 miR-496 高表达的 H1650 和 H292 肺癌细胞中,BDNF 相关蛋白表达显著下调,证实 BDNF 是 miR-496 的直接靶点;而 H292 与 H1650 细胞中 PI3K 和 AKT 的磷酸化明显受到抑制,表明 miR-496 可通过靶向 BDNF 介导的 PI3K/AKT 信号通路抑制 NSCLC 肿瘤生长。新发现的长链非编码 RNA (lncRNA) OECC,被证明是 miR-143-3p 的直接靶点^[30]。研究发现 OECC 的敲除降低了 PI3K、AKT 和 mTOR 的 mRNA 水平,并抑制整个通路的信号传导,而当 A549 细胞中的 OECC 耗尽时,PI3K/AKT/mTOR 信号通路则被激活。此外,通过表达质粒使 AKT 过度表达后发现 OECC 对 A549 细胞增殖和转移的抑制作用明显被减弱,进一步证实了 OECC 通过 PI3K/AKT/mTOR 信号途径调控肺癌的发生发展^[26]。磷酸肌醇依赖性激酶-1 (PDK1)/PI3K/AKT 通路是肺癌发生发展的重要驱动因素之一;miR-503 模拟物转染可显著抑制肺癌细胞 PDK1 的表达,miR-503 抑制剂转染可显著增强 PDK1 的表达;此外,miR-503 抑制 PDK1 导致 p-AKT 失活,当 PDK1 上调时可增加 p-AKT 的激活;因此 miRNA-503 可通过靶向 PDK1/PI3K/AKT 通路抑制 NSCLC 的进展^[27]。但其他致癌分子也被报道为 miR-503 的靶点,如胰岛素样生长因子 1 受体^[31]。而且除了 PI3K/AKT 信号外,其他通路的改变很可能协同地促进了 miR-503 及其他非编码 RNA 的抗肿瘤作用,因此仍需要更多研究进一步排除其他调节 AKT 磷酸化的可能性,更深入地阐明抗癌药与非编码 RNA 在 NSCLC 中的作用机制。

2.2 PI3K/ATK 信号通路诱导 EMT 促进肺癌进展 转移是造成肿瘤疾病相关死亡的主要因素,EMT 是上皮细胞获得与肿瘤转移相关的间质表型的关键过程^[15]。在 EMT 过程中,上皮细胞原有结构改变,极性丧失,细胞间紧密连接的黏附力减弱,基底膜的破坏和细胞骨架的重建等变化使细胞的迁移和侵袭能力增强。EMT 的特征之一是上皮标志物的减少,包括闭塞素和 E-钙黏蛋白及间充质标志物的获得,包括波形蛋白、

纤维连接蛋白和 N-钙黏蛋白。它经常受到多种信号途径和转录因子的调控,如 Snail 和转化生长因子 (TGF- β)。多种信号途径可能影响 EMT,但 PI3K/AKT/mTOR 的激活是 EMT 在多种癌症中的一个重要特征。在肺癌进程中,PI3K/AKT 通路的激活引起 p-AKT 的蛋白表达增加,通过上调转录因子表达或间接促进金属蛋白酶等多种途径降低 E-钙黏蛋白表达,从而引起肿瘤的 EMT 进程^[32-33]。

划痕试验中发现 A549 细胞在 TGF- β 的作用下迅速迁移,而法尼醇 (FOH) 抑制了 TGF- β 诱导的划痕闭合;试验中 FOH 抑制了 TGF- β 诱导的波形蛋白及 N-钙黏蛋白表达,促进闭塞素和 E-钙粘蛋白的表达,同时抑制 PI3K/AKT/mTOR 激酶的持续激活;说明 FOH 抑制 TGF- β 介导的 EMT 的作用实质上与减弱肺癌细胞中 AKT 和 mTOR 的磷酸化作用有关^[32]。此外,有证据表明 Snail 是诱导 EMT 的关键转录因子之一,Snail 通过直接靶向 E-钙黏蛋白的启动子抑制 E-钙黏蛋白的表达从而诱导 EMT 进程。而 miR-126 可通过靶向 PI3K/AKT/Snail 信号通路抑制肺癌细胞 EMT^[28]。因此,AKT 途径的激活是驱动肺癌细胞 EMT 进程的关键,靶向 PI3K/ATK 信号通路尤其是阻断 AKT 的磷酸化对于治疗 NSCLC 具有重要意义。

2.3 介导 PI3K/AKT 信号通路影响 NSCLC 对化疗药物的敏感性 在 NSCLC 的初始化疗中,酪氨酸激酶抑制剂和含铂顺铂及其类似物 (如卡铂) 的组合是标准的治疗方案。然而,许多患者短期内出现化疗耐药。化疗耐药是一个多因素的现象,其中促凋亡和抗凋亡途径的失调起着重要作用。多项研究证实 PI3K/AKT 信号通路可通过调控抗凋亡相关蛋白,与 NSCLC 化疗药物产生耐药性密切相关^[34-39]。研究发现 miR-103 可负调控抑癌基因 (PTEN) 的表达,miR-103 的高表达与肺癌达沙替尼 (DASA) 耐药有关;过表达 PTEN 可显著抑制 p-PI3K 和 p-AKT 以及间充质标记物的表达,而促进 E-钙黏蛋白的表达;证实 miR-103 可部分通过靶向 PTEN 激活 PI3K/AKT 信号通路促进肺癌细胞 A549 对达沙替尼耐药^[35]。另外有研究表明 p53 的激活通过下调 EGFR/PI3K/AKT 信号通路和促进细胞内 ROS 的产生,逆转对化疗耐药的 NSCLC 细胞对顺铂的敏感性;而且在化疗耐药细胞中,AKT 可通过降低 p53 和 ROS 水平以及促进 EGFR 信号传导抑制顺铂诱导的 NSCLC 凋亡^[34]。由此可知,PI3K/AKT 信号通路在 NSCLC 耐药性具有重要的调控作用。因此可以通过靶向药物联合化疗药物治疗 NSCLC,既可以增强肿瘤治疗成功率还可以降低顺铂类化疗药物的抗药性。

3 总结与展望

目前 NSCLC 治疗仍以化疗为主,而 PI3K/AKT 信号通路是当今研究热点,通过靶向 PI3K/AKT 可以抑制肿瘤的发生、增殖及 EMT 进程,促进肿瘤细胞凋亡和增强对化疗药的敏感性。因此 PI3K/AKT 信号通路作为一个新的研究方向,可以为 NSCLC 的诊断和治疗提供新思路。另外,PI3K/AKT 通路靶向药物对 NSCLC 患者的治疗也会起到积极的影响,通过联合化疗药物,增加肿瘤对铂类药物敏感性,为 NSCLC 治疗药

物的研究提供更多更好的途径。当然肿瘤微环境包含更多复杂机制的调控,肿瘤的发生和发展还涉及到除 PI3K/AKT 信号通路外其他的调节因子和信号通路,这也是今后需要继续探索和研究的。

参考文献

- [1] Saito S, Espinoza-Mercado F, Liu H, et al. Current status of research and treatment for non-small cell lung cancer in never-smoking females[J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(6): 359-368.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [3] Liu Y, Xia XC, Meng LY, et al. Alisol B23-acetate inhibits the viability and induces apoptosis of non-small cell lung cancer cells via PI3K/AKT/mTOR signal pathway[J]. *Mol Med Report*, 2019, 20(2): 1187-1195.
- [4] Jiang M, Zhou LY, Xu N, et al. Hydroxysafflor yellow A inhibited lipopolysaccharide-induced non-small cell lung cancer cell proliferation, migration, and invasion by suppressing the PI3K/AKT/mTOR and ERK/MAPK signaling pathways[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(6): 1319-1333.
- [5] Liao XZ, Gao Y, Huang S, et al. Tanshinone II A combined with cisplatin synergistically inhibits non-small-cell lung cancer in vitro and in vivo via down-regulating the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signalling pathway[J]. *Phyther Res*, 2019, 33(9): 2298-2309.
- [6] Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, et al. The PI3K pathway in human disease[J]. *Cell*, 2017, 170(4): 605-635.
- [7] Lu T, Zhu Z, Wu JC, et al. DRAM1 regulates autophagy and cell proliferation via inhibition of the phosphoinositide 3-kinase-Akt-mTOR-ribosomal protein S6 pathway[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17: 28.
- [8] Chen QY, Costa M. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and the biphasic effect of arsenic in carcinogenesis[J]. *Mol Pharmacol*, 2018, 94(1): 784-792.
- [9] Vasan N, Toska E, Scaltriti M. Overview of the relevance of PI3K pathway in HR-positive breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: x3-x11.
- [10] Wang XK, Gao S, Chen H, et al. Long noncoding RNA PDIA3P promotes breast cancer development by regulating miR-183/ITGB1/FAK/PI3K/AKT/ β -catenin signals[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(4): 1284-1294.
- [11] Zhao J, Zhang XH, Gao T, et al. SIK2 enhances synthesis of fatty acid and cholesterol in ovarian cancer cells and tumor growth through PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 25.
- [12] Song YJ, Liu HM, Cui CL, et al. Silencing of peroxiredoxin 1 inhibits the proliferation of esophageal cancer cells and promotes apoptosis by inhibiting the activity of the PI3K/AKT pathway[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 10883-10890.
- [13] Wang L, Wen XZ, Luan FM, et al. EIF3B is associated with poor outcomes in gastric cancer patients and promotes cancer progression via the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 7877-7891.
- [14] Hong Z, Wang ZH, Zhou B, et al. Effects of evodiamine on PI3K/Akt and MAPK/ERK signaling pathways in pancreatic cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(3): 783-793.
- [15] Zhou FR, Geng JX, Xu SQ, et al. FAM83A signaling induces epithelial-mesenchymal transition by the PI3K/AKT/Snail pathway in NSCLC[J]. *Aging*, 2019, 11(16): 6069-6088.
- [16] Liu XL, Sun L, Zhang S, et al. GINS2 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.
- [17] Liu JH, Huang BY, Xiu ZH, et al. PI3K/Akt/HIF-1 α signaling pathway mediates HPV-16 oncoprotein-induced expression of EMT-related transcription factors in non-small cell lung cancer cells[J]. *J Cancer*, 2018, 9(19): 3456-3466.
- [18] 张雨, 陆红玲, 徐刚. PI3K/AKT 通路在非小细胞肺癌顺铂耐药中的作用[J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 17(8): 635-642.
- [19] 董超, 陈印, 张洪涛. PI3K 抑制剂在肺癌治疗中的研究进展[J]. *重庆医学*, 2019, 48(16): 2834-2837.
- [20] Li HJ, Tong CWS, Leung Y, et al. Identification of clinically approved drugs indacaterol and canagliflozin for repurposing to treat epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitor-resistant lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 288.
- [21] Chen M, Zhu LL, Su JL, et al. Prucalopride inhibits lung cancer cell proliferation, invasion, and migration through blocking of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2020, 39(2): 173-181.
- [22] Reddy D, Kumavath R, Ghosh P, et al. Lanatoside C induces G2/M cell cycle arrest and suppresses cancer cell growth by attenuating MAPK, wnt, JAK-STAT, and PI3K/AKT/mTOR signaling pathways[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12): 792.
- [23] Wang SH, Xu XL, Hu YL, et al. Sotetsuflavone induces autophagy in non-small cell lung cancer through blocking PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in vivo and in vitro[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1460.
- [24] Dong C, Chen Y, Li HJ, et al. The antipsychotic agent flupentixol is a new PI3K inhibitor and potential anticancer drug for lung cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(7): 1523-1532.
- [25] Ma R, Zhu P, Liu S, et al. miR-496 suppress tumorigenesis via targeting BDNF-mediated PI3K/Akt signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518(2): 273-277.
- [26] Zou YM, Zhang B, Mao YX, et al. Long non-coding RNA OECC promotes cell proliferation and metastasis through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in human lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 3017-3024.
- [27] Wei YY, Liao YF, Deng Y, et al. MicroRNA-503 inhibits non-small cell lung cancer progression by targeting PDK1/PI3K/AKT pathway[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 9005-9016.
- [28] Jia ZJ, Zhang Y, Xu QF, et al. miR-126 suppresses epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis by targeting PI3K/AKT/Snail signaling of lung cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 7369-7375.

- (SLC9A1) emerges as a marker for tumorigenesis and prognosis in gliomas[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):255.
- [30] Guan X, Hasan MN, Begum G, et al. Blockade of Na/H exchanger stimulates glioma tumor immunogenicity and enhances combinatorial TMZ and anti-PD-1 therapy[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10):1010.
- [31] Ma D, Fang Q, Wang P, et al. Induction of heme oxygenase-1 by Na⁺-H⁺ Exchanger 1 protein plays a crucial role in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(20):12558-12571.
- [32] Amith SR, Fliegel L. Na⁺/H⁺ exchanger-mediated hydrogen Ion extrusion as a carcinogenic signal in triple-negative breast cancer etio-pathogenesis and prospects for its inhibition in therapeutics[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 43:35-41.
- [33] Jia YL, Chen L, Chi DP, et al. Photodynamic therapy combined with temozolomide inhibits C6 glioma migration and invasion and promotes mitochondrial-associated apoptosis by inhibiting sodium-hydrogen exchanger isoform 1[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2019, 26:405-412.
- [34] Chen L, Cong DM, Li YZ, et al. Combination of sonodynamic with temozolomide inhibits C6 glioma migration and promotes mitochondrial pathway apoptosis via suppressing NHE-1 expression[J]. *Ultrason Sonochem*, 2017, 39:654-661.
- [35] Shi HY, Zhao XY, Ding Z, et al. Na⁺/H⁺ exchanger regulates amino acid-mediated autophagy in intestinal epithelial cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6):2418-2429.
- [36] Chen XJ, Wang XY, Tang LY, et al. Nhe5 deficiency enhances learning and memory via upregulating Bdnf/TrkB signaling in mice[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2017, 174(8):828-838.
- [37] Kurata T, Rajendran V, Fan S, et al. NHE5 regulates growth factor signaling, integrin trafficking, and degradation in glioma cells[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2019, 36(6):527-538.
- [38] Zhao HS, Carney KE, Falgout L, et al. Emerging roles of Na⁺/H⁺ exchangers in epilepsy and developmental brain disorders[J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 138/139/140:19-35.
- [39] Gray ME, Lee S, McDowell AL, et al. Dual targeting of EGFR and ERBB2 pathways produces a synergistic effect on cancer cell proliferation and migration in vitro[J]. *Vet Comp Oncol*, 2017, 15(3):890-909.
- [40] Gomez Zubieta DM, Hamood MA, Beydoun R, et al. MicroRNA-135a regulates NHE9 to inhibit proliferation and migration of glioblastoma cells[J]. *Cell Commun Signal*, 2017, 15(1):55.

收稿日期:2020-06-10 编辑:王海琴

(上接第 250 页)

- [29] Mao XY, Zhou HH, Li X, et al. Huperzine A alleviates oxidative glutamate toxicity in hippocampal HT22 cells via activating BDNF/TrkB-dependent PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(6):915-925.
- [30] Huang FT, Wen CY, Zhuansun YX, et al. A novel long noncoding RNA OECC promotes colorectal cancer development and is negatively regulated by miR-143-3p[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4):2949-2955.
- [31] Xiao Y, Tian QG, He JT, et al. MiR-503 inhibits hepatocellular carcinoma cell growth via inhibition of insulin-like growth factor 1 receptor[J]. *Oncotargets Ther*, 2016, 9:3535-3544.
- [32] Lee JH, Chinnathambi A, Alharbi SA, et al. Farnesol abrogates epithelial to mesenchymal transition process through regulating Akt/mTOR pathway[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 150:104504.
- [33] 邢静, 林耿鹏, 罗海丹, 等. M3R 激动剂通过激活 PI3K/AKT 信号途径促进肺癌细胞 A549 的上皮间质转化[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(3):423-427.
- [34] Zhang YZ, Han CY, Duan FG, et al. P53 sensitizes chemoresistant non-small cell lung cancer via elevation of reactive oxygen species and suppression of EGFR/PI3K/AKT signaling[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19:188.
- [35] 孙红文, 周小婷, 鲍亚男, 等. miR-103 靶向 PTEN 并激活 PI3K/AKT 通路促进肺癌细胞 A549 对达沙替尼耐药[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(3):266-272.
- [36] Wang Q, Liu ZL, Du KP, et al. Babaodan inhibits cell growth by inducing autophagy through the PI3K/AKT/mTOR pathway and enhances antitumor effects of cisplatin in NSCLC cells[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8):5272-5283.
- [37] Liu Y, Hu Q, Wang XH. AFAP1-AS1 induces cisplatin resistance in non-small cell lung cancer through PI3K/AKT pathway[J]. *Oncol Lett*, 2019, 19(1):1024-1030.
- [38] Li Y, Wu YY, Xia Q, et al. Platycodon grandiflorus enhances the effect of DDP against lung cancer by down regulating PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120:109496.
- [39] Yu ML, Qi BQ, Wu XX, et al. Baicalein increases cisplatin sensitivity of A549 lung adenocarcinoma cells via PI3K/Akt/NF-κB pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90:677-685.

收稿日期:2020-05-11 修回日期:2020-06-10 编辑:石嘉莹