

钠/氢交换蛋白家族在胶质瘤治疗中的作用

桂卉, 辛金鑫, 鲁军体

十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院) 神经外科, 湖北 十堰 442000

摘要: 神经胶质瘤一直是困扰神经外科的一大难题,手术难以完全切除,放疗效果差,患者预后不好。近年来肿瘤微环境是研究的一大热点,钠/氢交换蛋白(NHEs)作为最常见的跨膜蛋白,与胶质瘤的发生、发展及耐药性密切相关,被认为是肿瘤治疗的潜在靶点。本文简要介绍 NHEs 多个亚型的结构和功能,重点阐述各个亚型与胶质瘤之间的关系,为未来 NHEs 在胶质瘤中分子机制的研究及转化应用临床提供参考依据。

关键词: 胶质瘤; 钠/氢交换蛋白; 亚型; 作用机制

中图分类号: R739.41 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2021)02-0251-04

1 胶质瘤研究现状

神经胶质瘤是颅内最常见的原发性恶性肿瘤,约占颅内肿瘤的40%~50%,以中青年人群多发。近年来其发病率逐年上升,表现为高致残率、短生存期和低生活质量,尤其是高级别胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM, WHO IV级)平均生存时间只有12~15个月^[1-2]。胶质瘤细胞呈弥漫性生长导致其与正常脑组织分界不清,在脑组织内侵袭性生长,甚至迁移至对侧脑,因此手术难以完全切除;加之放疗效果差,患者预后不好。肿瘤微环境是导致胶质瘤细胞侵袭性、迁移性的重要原因,故近年来肿瘤微环境是研究胶质瘤的一大热点^[3]。

正常组织细胞外的pH(pHe)一般维持在7.4左右,细胞内pH(pHi)接近于pHe或略低。而肿瘤细胞pHe通常比正常细胞的pHe值低0.5个单位(6.5~7.0),pHi则与正常细胞的pHi值相近或略高,即恶性肿瘤细胞的pHe < pHi^[4],细胞内-细胞外pH梯度与正常组织相反,即肿瘤特有微环境。酸性微环境可促进肿瘤的恶性生长。大量的研究显示,酸性pHe环境激活组织蛋白酶B和其他蛋白水解酶,降解细胞外基质,使肿瘤细胞更具侵袭力^[5-6],从而有利于肿瘤侵犯周围正常组织,导致周边正常细胞凋亡和坏死^[5]。同时还促进肿瘤新生血管生成^[7]、引起免疫功能异常,造成肿瘤逃避宿主免疫应答以及免疫治疗^[8],亦可降低肿瘤细胞放疗敏感性^[9],而且使得肿瘤细胞产生耐药性,逃避化疗药物损伤^[10-11]。

正常的生理活动有赖于合适的内环境,生物在长期的进化过程中形成了一套完整的酸碱转运体系,以调控机体pH动态平衡。机体酸碱转运系统包括酸泵入和酸泵出转运体两大类,酸泵入转运体负责将H⁺离子泵入或HCO₃⁻离子泵出细胞,酸泵出转运体则将H⁺泵出或HCO₃⁻泵入细胞。这些酸碱转运体广泛分布于机体多种组织,在细胞的pH调节、离子迁移和重吸收、以及细胞整体功能维持中发挥重要作用。肿

瘤细胞的主要是以下4种转运蛋白:(1)Na⁺/H⁺交换蛋白(Na⁺/H⁺ exchanger, NHE);(2)Na⁺/HCO₃⁻协同转运蛋白(Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter, NBC);(3)Cl⁻/HCO₃⁻交换器,包括阴离子交换器和Na⁺依耐型Cl⁻/HCO₃⁻交换器;(4)H⁺泵,它们共同构成肿瘤微环境的主要调节系统。肿瘤细胞通过上调上述氢离子相关转运蛋白,促进H⁺大量外流,使得细胞处于酸性环境中,而胞内呈碱性。

NHEs是最常见的跨膜蛋白,属于SLC9A家族成员^[12],其包括10个亚型(NHE1~NHE10)^[13],不同类型的NHEs参与不同的分子机制,基于NHEs对不同分子机制的影响,NHEs在包括神经系统疾病和癌症在内的不同疾病的病理生理学中起着至关重要的作用^[14],但很少有研究评估NHEs不同的亚型与胶质瘤不同临床分型、分级的关系及其分子机制,本文就神经胶质瘤与神经胶质瘤的关系及其机制的研究进展作一综述。

2 NHEs在胶质瘤中的作用

2.1 NHE1在胶质瘤中的作用 NHE1是NHE家族中研究最多的一个亚型,是广泛分布于细胞膜的一种离子通道,在维持细胞内酸碱平衡及细胞体积调节的过程中发挥着重要的作用,它由815个氨基酸组成,包括500个氨基酸构成的疏水N端,和315个氨基酸组成的亲水C端,其中包含3个N-糖基化位点^[15]。细胞内酸中毒是调节NHE1活性的主要刺激因素。NHE1在pHi降低后被激活,NHE1在许多细胞中也起着Na⁺进入通路的作用,并在渗透收缩后调节细胞体积和钠通量。

肿瘤细胞异常分泌H⁺有赖于细胞表面的离子转运体来实现,NHE1在不同肿瘤的病理生理中起着关键的作用^[16]。NHE1在多种肿瘤中过表达或活性增强,在肝癌中,NHE1的表达量上调并且与患者的预后呈正相关^[17];在乳腺癌中,NHE1通过H⁺流出增加了乳腺癌细胞的侵袭^[18];在胰腺癌

中, NHE1 介导了由 EGFR 诱导的肿瘤细胞的增殖和迁移^[19]; 在胃癌中 NHE1 的表达量同样上调^[20], 在肿瘤细胞的增殖中扮演着重要的角色。NHE1 在胶质瘤的病理生理学中同样发挥着重要的作用, 有研究报道, 在 181 例胶质瘤患者中 159 例 NHE1 呈上调状态, 且 NHE1 的表达量越高患者的预后越差^[21]; GBM 是高度的糖酵解恶性肿瘤, 有很强的 pH 依赖性, 受 NHE1 与其他 H⁺ 的驱动, 与正常星形胶质细胞相比胶质瘤细胞中钠的胞质游离水平显著升高。

2.2 NHE1 调节基质金属蛋白酶和增加癌细胞的生长、侵袭和迁移 胶质瘤扩散的原因是肿瘤细胞的迁移和侵袭, 并导致细胞逃避化疗和放疗的反应^[22]。基质金属蛋白酶(MMPs) 包括锌依赖性内肽酶家族, 人类 MMPs 超过 21 个。MMPs 可通过增加癌细胞生长、侵袭、迁移、转移和血管生成来增加癌症进展^[23]; NHE1 通过影响 ERK1/2、P38MAPK 的活性激活金属蛋白酶(MMPs) 的活性, 增加细胞的侵袭、调节细胞的体积、稳定骨架, 促进细胞的锚定; 抑制 NHE1 可抑制胶质瘤细胞 MMP-2 和 MMP-9 的表达以及侵袭性伪足的形成, 这表明 NHE1 在肿瘤微环境中对于胶质细胞的增殖和迁移起到重要的作用。

NHE1 的尾部通过与 ERM (ezin, radixin, moesin) 蛋白相结合而与细胞骨架相关联, 相关蛋白激酶可通过使 NHE1 的 C 端上激活位点磷酸化影响细胞骨架的重排和细胞的运动型。在迁移的细胞中, NHE1 富集于侵袭性伪足的前端, 通过改变伪足局部的 pH 值影响皮层肌动蛋白(cortactin)磷酸化, 从而影响侵袭性伪足。在细胞的前进方向上, 细胞外腹侧的 pH 比背侧更低, 而细胞内 pH 升高, pH 梯度指示细胞的极性和运动方向^[24], pH 梯度、肌动蛋白网络共同促成了细胞的极性和迁移^[25-26], 而肌动蛋白的聚合作用和侵袭性伪足的形成, 最终影响细胞的侵袭和迁移^[27]。

2.3 NHE1 调节肿瘤相关的巨噬细胞和炎症 肿瘤相关的巨噬细胞(TAMs)被认为是炎症和癌症之间关系的重要调节因子。在肿瘤微环境中, TAMs 具有多种原瘤功能, 如基质蛋白酶的表达、生长因子、血管生成的增加和适应性免疫的抑制^[28], TAMs 激活可能是产生与 CD8⁺ T 细胞相关的抗肿瘤免疫反应的有效途径^[29]。

神经胶质瘤 NHE1 表达量增加, 尤其是在小胶质细胞中。小胶质细胞的 NHE1 在胶质瘤介导的小胶质细胞活化过程中起着非常重要的作用, NHE1 表达于肿瘤相关小胶质细胞和肿瘤相关巨噬细胞(TAMs) 并参与神经胶质瘤与 TAMs 之间的通讯。NHE1 的抑制通过激活 CD8 T 细胞积聚, 干扰素 γ 基因表达增加而刺激免疫原性肿瘤微环境。此外, 抑制 NHE1 联合替莫唑胺(TMZ) 通过刺激肿瘤相关巨噬细胞的促炎极化, 增加 T 细胞浸润, 激活细胞毒性 T 细胞, 降低调节性 T 细胞, 改变胶质瘤微环境^[30]。

2.4 NHE1 与肿瘤耐药性 NHE1 被认为在许多类型的癌症中发挥抗药性作用, 有研究指出在慢性髓系白血病中抑制 NHE1 的活性能够显著降低耐药细胞中 P-糖蛋白的表达, 增加疾病进展期患者细胞中罗丹明 123 和阿奇霉素的累积, 增加

细胞对伊马替尼的敏感性^[31]。有研究指出在乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中, 通过敲减 NHE1 增加细胞对紫杉醇的药物敏感性, 明确了 NHE1 可以作为药物治疗的一种新的辅助靶标^[32]。另一项研究指出 NHE1 的抑制增强了 TMZ 的治疗效果, 抑制了肿瘤细胞的增殖和凋亡, 导致小鼠肿瘤生长下降, 中位生存增加。基于这一点, 胶质瘤中 NHE1 的过表达限制 TMZ 化疗的效果, 很多研究通过采用抑制 NHE1 联合 TMZ 来达到抑制肿瘤生长的目的, 如光动力疗法结合 TMZ 抑制小鼠胶质瘤细胞 C6 通过 NHE1 的迁移、侵袭和促线粒体凋亡^[33]; 声动力疗法(SDT) 通过降低 NHE1 蛋白增加了 TMZ 降低胶质瘤细胞迁移的能力, TMZ + SDT 也降低了 MMP-2 蛋白^[34], NHE1 抑制剂亦降低了胶质瘤的体积和侵袭性; NHE1 与 anti-PD-1 及 TMZ 联合抑制肿瘤可显著提高动物的存活率^[30]。

2.5 NHE3 参与调节自噬水平 自噬被认为具有多种生理和病理生理作用, 在营养缺乏的情况下成为细胞的生存机制, 许多氨基酸被认为和自噬有关系。有研究结果显示, 在肠道上皮细胞中氨基酸缺乏可诱导自噬, 这种自噬可以通过补充丙氨酸和脯氨酸来得到缓解, 然而当抑制 NHE3 后自噬水平提高, 表现为 ATG5、ATG7、ATG12、LC3II 表达量上调及自噬小泡形成增多, 推测 NHE3 通过调控自噬来介导氨基酸的吸收, 其在胶质瘤中是否调控自噬将有待研究^[35]。

2.6 NHE5 与胶质瘤的关系 人 NHE5 包括 896 个氨基酸, 分子量约为 99 kDa, NHE5 在大脑中被检测到, 尤其是富含神经元的大脑区域, 其在胶质瘤中大量表达而在星形胶质中检测不到。NHE5 具有不同的作用, 包括调节学习和记忆过程以及调节突触 pH 值和突触可塑性^[36], 在胶质瘤中, MET 和 EGFR 高表达, 而抑制 NHE5 较抑制 NHE1 使得 MET 和 EGFR 的表达量下调更加明显, 同时抑制 NHE5 肿瘤球形成更小更缓慢^[37], 它在胶质瘤细胞迁移中起重要作用, 其可能是治疗胶质瘤的潜在靶点。在未来, 研究 NHE5 在胶质瘤标本中的检测、NHE5 的表达与病理类型、预后及其它胶质瘤相关因素之间存在的关系具有非常重要的价值。

2.7 NHE9 异常表达与胶质瘤靶向治疗的关系 人 SLC9A9 基因由 NHE9 编码, 包含 645 个氨基酸, 分子量为 72 kDa。NHE9 在自闭症、癫痫和癌症的病理生理学中起着至关重要的作用, NHE9 在胶质瘤中也有非常重要的作用。研究表明 NHE9 在胶质瘤中高表达会降低化疗药物的疗效, 与放疗不敏感性等不良预后呈正相关关系^[38]。NHE9 过表达导致表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 的质膜密度增强从而促进了肿瘤细胞的增殖和迁移, 其在 GBM 中的增殖作用可能是介导有丝分裂; NHE9 的过表达在翻译后对 EGFR 转化率加以控制, 导致促肿瘤生长的癌信号持续存在^[39]。研究显示, miR-135a (miR-135a) 下调 GBM 细胞中 NHE9 的表达。microRNA-135a 抑制细胞的增殖和迁移, 改变核内体的 pH 值, 通过调节 GBM 细胞中的 NHE9 来影响 EGFR 的转运^[40]。未来需要进一步研究神经胶质瘤中 NHE9 和不同分子通路之间的关系。

3 展 望

越来越多的研究表明 NHEs 家族参与胶质瘤发生发展的多种病理机制,本文主要总结了具有代表性的 NHE1、NHE3、NHE5、NHE9 与胶质瘤细胞的增殖、迁移、凋亡、自噬、炎症因子和肿瘤相关巨噬细胞之间的关系;NHE1 与肿瘤耐药之间的关系,以及采用多种方式抑制 NHE1 可促进化疗药对肿瘤的杀伤作用,为转化临床应用提供了理论基础。在未来 NHEs 与胶质瘤相关的分子机制将会被更加深入的研究。

参考文献

- [1] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803–820.
- [2] Liao LM, Ashkan K, Tran DD, et al. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 142.
- [3] 张一鸣, 于圣平, 刘沛东, 等. 肿瘤微环境中胶质瘤细胞和免疫细胞代谢对抗肿瘤免疫的调控作用 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2020, 20(2): 73–78.
- [4] Amith SR, Fliegel L. Regulation of the Na⁺/H⁺ exchanger (NHE1) in breast cancer metastasis [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(4): 1259–1264.
- [5] Cardone RA, Casavola V, Reshkin SJ. The role of disturbed pH dynamics and the Na⁺/H⁺ exchanger in metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(10): 786–795.
- [6] Gatenby RA, Gawlinski ET, Gmitro AF, et al. Acid-mediated tumor invasion: a multidisciplinary study [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(10): 5216–5223.
- [7] Favaro E, Nardo G, Persano L, et al. Hypoxia inducible factor-1 α inactivation unveils a link between tumor cell metabolism and hypoxia-induced cell death [J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(4): 1186–1201.
- [8] Fukumura D, Jain RK. Tumor microvasculature and microenvironment: targets for anti-angiogenesis and normalization [J]. *Microvasc Res*, 2007, 74(2/3): 72–84.
- [9] Winum JY, Rami M, Scozzafava A, et al. Carbonic anhydrase IX: a new druggable target for the design of antitumor agents [J]. *Med Res Rev*, 2008, 28(3): 445–463.
- [10] Di Sario A, Bendia E, Omenetti A, et al. Selective inhibition of Ion transport mechanisms regulating intracellular pH reduces proliferation and induces apoptosis in cholangiocarcinoma cells [J]. *Dig Liver Dis*, 2007, 39(1): 60–69.
- [11] Harguindevy S, Orive G, Luis Pedraz J, et al. The role of pH dynamics and the Na⁺/H⁺ antiporter in the etiopathogenesis and treatment of cancer. Two faces of the same coin-one single nature [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1756(1): 1–24.
- [12] Cong DM, Zhu W, Kuo JS, et al. Ion transporters in brain tumors [J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22(10): 1171–1181.
- [13] Fan SHY, Numata Y, Numata M. Endosomal Na⁺/H⁺ exchanger NHE5 influences MET recycling and cell migration [J]. *Mol Biol Cell*, 2016, 27(4): 702–715.
- [14] Zhu W, Carney KE, Pigott VM, et al. Glioma-mediated microglial activation promotes glioma proliferation and migration: roles of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1 [J]. *Carcinogenesis*, 2016, 37(9): 839–851.
- [15] Vallés PG, Bocanegra V, Gil Lorenzo A, et al. Physiological functions and regulation of the Na⁺/H⁺ exchanger [NHE1] in renal tubule epithelial cells [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2015, 40(5): 452–466.
- [16] Chiang YH, Chou CY, Hsu KF, et al. EGF upregulates Na⁺/H⁺ exchanger NHE1 by post-translational regulation that is important for cervical cancer cell invasiveness [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 214(3): 810–819.
- [17] Yang XK, Wang DS, Dong W, et al. Over-expression of Na⁺/H⁺ exchanger 1 and its clinicopathologic significance in hepatocellular carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2010, 27(4): 1109–1113.
- [18] Brisson L, Gillet L, Calaghan S, et al. NaV 1.5 enhances breast cancer cell invasiveness by increasing NHE1-dependent H⁺ efflux in caveolae [J]. *Oncogene*, 2011, 30(17): 2070–2076.
- [19] Cardone RA, Greco MR, Zeeberg K, et al. A novel NHE1-centered signaling cassette drives epidermal growth factor receptor-dependent pancreatic tumor metastasis and is a target for combination therapy [J]. *Neoplasia*, 2015, 17(2): 155–166.
- [20] Xia JL, Huang N, Huang HX, et al. Voltage-gated sodium channel Nav 1.7 promotes gastric cancer progression through MACC1-mediated upregulation of NHE1 [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(11): 2553–2569.
- [21] Cong DM, Zhu W, Shi YJ, et al. Upregulation of NHE1 protein expression enables glioblastoma cells to escape TMZ-mediated toxicity via increased H⁺ extrusion, cell migration and survival [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(9): 2014–2024.
- [22] Johansen MD, Rochat P, Law I, et al. Presentation of two cases with early extracranial metastases from glioblastoma and review of the literature [J]. *Case Rep Oncol Med*, 2016, 2016: 8190950.
- [23] Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(3): 161–174.
- [24] Ludwig FT, Schwab A, Stock C. The Na⁺/H⁺-exchanger (NHE1) generates pH nanodomains at focal adhesions [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(6): 1351–1358.
- [25] Chang F, Minc N. Electrochemical control of cell and tissue polarity [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30: 317–336.
- [26] Wallert MA, Hammes D, Nguyen T, et al. RhoA Kinase (Rock) and p90 Ribosomal S6 Kinase (p90Rsk) phosphorylation of the sodium hydrogen exchanger (NHE1) is required for lysophosphatidic acid-induced transport, cytoskeletal organization and migration [J]. *Cell Signal*, 2015, 27(3): 498–509.
- [27] Magalhaes MAO, Larson DR, Mader CC, et al. Cortactin phosphorylation regulates cell invasion through a pH-dependent pathway [J]. *J Cell Biol*, 2011, 195(5): 903–920.
- [28] Allavena P, Sica A, Solinas G, et al. The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, 66(1): 1–9.
- [29] Guan XD, Luo LX, Begum G, et al. Elevated Na/H exchanger 1

- (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