

## PI3K/Akt信号通路影响食管癌细胞生长的机制及中药 干预作用研究进展

刘陆, 高小玲, 李墨颜, 刘雪宁, 陈玉龙, 崔姗姗\*  
(河南中医药大学, 郑州 450046)

**[摘要]** 食管癌是我国肿瘤发病死亡率较高的恶性肿瘤之一,国家癌症中心2019年发布的中国最新癌症报告中显示,2015年食管癌患病人口达到了24.6万人,死亡人数高达18.8万人。如何有效的治疗食管癌,提高患者的生存率也是当今医学领域中亟待解决的首要问题之一。磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路是调节机体内细胞存活、分化及凋亡的重要信号通路之一,在各种癌症的发生及作用机制中起到了重要的作用。近年来的研究表明,PI3K/Akt信号通路的激活是调节食管癌细胞的增殖、凋亡、周期阻滞、迁移与侵袭的重要因素。长期的临床观察发现中药治疗食管癌作用平稳、毒副作用小,尤其在改善肿瘤患者的生活质量,延长患者生存期等方面作用独特、效果显著。用中药干预该信号通路以探索其对食管癌的作用机制是目前中药治疗食管癌的研究热点。本文对2009—2019年CNKI, Pubmed数据库中PI3K/Akt信号通路,食管癌,miRNA为关键词进行检索,共检索文献226篇,整理、归纳与中药,食管癌,miRNA,PI3K/Akt信号通路相关文献61篇。综述了PI3K/Akt信号通路在食管癌中的作用机制,miRNA与PI3K/Akt信号通路与食管癌发生发展的关系以及中药如何通过调控PI3K/Akt信号通路中相关蛋白的表达而抑制细胞增殖、影响细胞生长周期、诱导细胞凋亡、诱导细胞自噬、抑制肿瘤的侵袭和转移、抑制血管生成等,最终对食管癌起到一定的改善作用。对中医药治疗食管癌提供理论基础以及科学依据。

**[关键词]** 食管癌;磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路;miRNA;中药

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)14-0217-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201502

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200508.0917.002.html>

**[网络出版日期]** 2020-5-8 10:39

### Mechanism of PI3K/Akt Signaling Pathway in Affecting Growth of Esophageal Cancer Cell and Research Progress of Intervention of Traditional Chinese Medicine

LIU Lu, GAO Xiao-ling, LI Mo-yan, LIU Xue-ning, CHEN Yu-long, CUI Shan-shan\*  
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**[Abstract]** Esophageal cancer is one of the malignant tumors with a high morbidity and mortality in China. According to China's latest cancer report released by the National Cancer Center in 2019, the number of people suffering from esophageal cancer reached 246 000 in 2015, and the death toll reached 188 000. How to effectively treat esophageal cancer and improve the survival rate of patients is one of the most urgent problems in the field of medicine. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway is one of the most important signaling pathway for regulating cell survival, differentiation and apoptosis in the body. It also plays an important role in the occurrence and mechanism of various cancers. Recent studies have shown that the activation of PI3K/Akt signaling pathway is an important factor in regulating proliferation, apoptosis, cycle arrest, migration and invasion of esophageal cancer cells. The long-term clinical observation found that

**[收稿日期]** 20191126(012)

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金项目(81803981);河南省高等学校青年骨干教师项目(2018GGJS084);河南省科技厅项目(182102310320)

**[第一作者]** 刘陆,在读硕士,从事中西医结合基础研究,E-mail:993517556@qq.com

**[通信作者]** \*崔姗姗,教授,硕士生导师,从事肿瘤病因病机与防治研究,E-mail:sscui13@163.com

traditional Chinese medicine has a stable effect in the treatment of esophageal cancer and little side effects, especially in improving the quality of life of cancer patients and prolonging the survival period of patients. At present, it is a research hotspot to intervene this signal pathway with traditional Chinese medicine in the treatment of esophageal cancer, so as to explore its mechanism of action on esophageal cancer. This paper focused on literatures in CNKI and PubMed databases from 2009 to 2019, with PI3K/Akt signaling pathway, esophageal cancer and miRNA as the key words. A total of 226 literatures were retrieved, and 61 literatures relating to traditional Chinese medicine, esophageal cancer, miRNA and PI3K/Akt signaling pathway were sorted out and summarized. This paper reviewed the mechanism of PI3K/Akt signaling pathway in esophageal cancer, the relationship between miRNA and PI3K/Akt signaling pathway and esophageal cancer, and how traditional Chinese medicine can regulate the expressions of relevant proteins in PI3K/Akt signaling pathway to inhibit cell proliferation, affect cell growth cycle, induce cell apoptosis, inducing cell autophagy, inhibit tumor invasion and metastasis, inhibit angiogenesis. Finally, it can improve esophageal cancer to provide theoretical basis and scientific basis for the treatment of esophageal cancer with traditional Chinese medicine.

[Key words] esophageal cancer; phosphatidylinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway; miRNA; traditional Chinese medicine

食管癌是常见的恶性肿瘤之一,且早期症状比较隐匿,不易被发现。全世界恶性肿瘤发病率中,食管癌位居第7位,并且全世界恶性肿瘤发病致死中排在了第6位<sup>[1]</sup>。我国是世界上食管癌高发地区之一,位居我国恶性肿瘤发病死亡的第4位<sup>[2]</sup>。中药治疗食管癌,具有耐受性高,能够减轻放、化疗副作用等优势。近年来的研究表明,磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路的激活是调节食管癌细胞的增殖,凋亡,周期,迁移与侵袭的重要因素。现将PI3K/Akt信号通路及食管癌的研究进展及中药干预作用综述如下。

### 1 PI3K/Akt 通路影响食管癌发生发展的机制研究

PI3K/Akt 信号通路控制着众多肿瘤发生以及发展的必要细胞生物学途径,在多种癌症中均可发现 PI3K/Akt 信号通路的过表达<sup>[3-4]</sup>。PI3K 是一类特异性的磷酸化磷脂酰肌醇激酶,PI3K 的活化可以通过与生长因子受体或 G 蛋白偶联受体结合而引起。从而通过生成可活化丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Akt 及其下游效应器的磷酸酯,将来自各种生长因子和细胞因子的信号转导至细胞内信使,与肿瘤细胞增殖和存活状态有密切关联<sup>[5]</sup>。

PI3K 能够特异性地催化磷脂酰肌醇 3 位的羟基磷酸化,催化磷脂酰肌醇二磷酸(PIP<sub>2</sub>)为磷脂酰肌醇三磷酸(PIP<sub>3</sub>)。PIP<sub>3</sub> 通过与下游靶点分子 Akt 的 PH 结构域结合,引发 Akt 分子从细胞质转位到细胞膜并促使其构象发生改变,进而磷酸化 Akt 分子第 308 位的苏氨酸和 473 位的丝氨酸,使其活化。

而 Akt 为 PI3K 的下游效应分子,是 PI3K/Akt 通路的中心,对于众多激酶靶点起到关键作用。此外, Akt 能直接或间接激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR), mTOR 受到生长因子、激素等因素的影响,能磷酸化激活 p70 核糖体蛋白 S6 激酶(P70S6K)<sup>[6]</sup>。与此同时, P70S6K 的亚基核糖体蛋白 S6 激酶 1(S6K1)能够磷酸化雷帕霉素复合物 2(mTORC2)的核心亚基雷帕霉素哺乳动物靶调控敏感蛋白(Rictor)的位点 Thr 1135,从而介导 mTORC2/Akt 通路<sup>[7]</sup>,对 Akt 的活性进行抑制。

人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)是一种双重脂质蛋白磷酸酶,正常情况下, PTEN 可以产生与 PI3K 相反的功能,即可以通过去磷酸化将 PIP<sub>3</sub> 转变为 PIP<sub>2</sub>。在食管癌患者中, PTEN 基因在蛋白表达上存在较有意义的变化,且 PTEN 可以通过调控 PI3K/Akt 信号通路对食管癌细胞的增殖,侵袭起到抑制作用<sup>[8]</sup>。

研究者收集了 120 例经组织病理学检查证实的食管癌患者的食管癌组织和癌旁正常黏膜组织,结果食管癌组织中 PI3K 和 Akt 蛋白的阳性表达率分别为 85.0% 和 86.7%,均明显高于癌旁食管组织。说明 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白在食管癌组织中呈高表达<sup>[9]</sup>。使用 Akt 变位抑制剂 MK2206 和 PI3K/mTOR 抑制剂 BEZ235 通过抑制 Akt 磷酸化,在致癌物诱导的动物模型,人食道鳞状细胞癌(SCC)细胞系和异种移植小鼠模型中都起到了抑制细胞增殖,增强细胞凋亡并增加细胞 G2/M 期比例从而诱导细胞周期停滞的作用<sup>[10]</sup>。将 Akt 的异构体 Akt3 进行

敲低,可以有效的促进顺铂(DDP)所诱导的细胞周期停滞以及凋亡,然而Akt3的过表达,则会出现降低DDP所诱导的细胞周期停滞以及抑制食管鳞状细胞癌的凋亡<sup>[11]</sup>。对食管癌Eca-109细胞使用抑制剂LY294002后,可以有效抑制其增长,并且诱导细胞凋亡,且与浓度与时间都成正相关<sup>[12]</sup>。用PI3K/mTOR双重抑制剂BEZ235和组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(TSA)共同使用,可以有效降低自噬相关的蛋白酵母Atg6同系物(Beclin-1)和微管相关蛋白1轻链3(LC3)在食管鳞癌中的表达从而对食管癌细胞进行调控<sup>[13]</sup>。

## 2 PI3K/Akt信号通路与微小RNA(miRNA)

miRNA是一种细胞内高保守的非基因编码的20~22 nt小RNA,研究表明miRNA对基因表达具有非常重要的调控作用。它在翻译前水平上,通过结合信使RNA(mRNA)的3-端的非翻译区域来行使调节功能,使mRNA降解或阻止其翻译<sup>[14]</sup>。miRNA参与了细胞的分化、增殖、凋亡、代谢等生理病理过程,几乎存在于每一种已知的癌症模型中,并可以调节化疗和放疗效果,增强药物敏感性,显著提高癌症治疗疗效<sup>[15]</sup>。

笔者前期应用TARGETSCAN数据库和GEO基因芯片数据库,在食管癌组织与正常组织中得到了8个差异的miRNA,这8个miRNA具有142个靶基因<sup>[16]</sup>。研究发现,在人食管鳞癌细胞KYSE 150中转染miR-133a模拟物及miR-133a抑制剂,模拟物组出现细胞凋亡增加并且表皮生长因子受体(EGFR)表达降低;而抑制剂组则出现相反的趋势。EGFR作为PI3K/Akt信号的上游蛋白,可以证明miR133a可以通过干预PI3K/Akt信号通路促进食管癌细胞凋亡<sup>[17]</sup>。在食管癌细胞Eca-109细胞中,转染miR-21后细胞增殖率显著高于对照组,凋亡率显著低于对照组。MiR-21转染组Eca-109细胞中PI3K和磷酸化Akt(p-Akt)表达水平显著高于对照组。说明miR-21通过调节PI3K/Akt信号通路促进食管癌细胞增殖、并抑制细胞凋亡<sup>[18]</sup>。在EC-9706细胞中转染miR-150以及miR-150抑制剂。使用miR-150抑制剂后可以减少EC-9706细胞的增殖,增加细胞的凋亡,并且抑制剂组PI3K, p-Akt的表达都低于对照组。说明干扰miR-150表达能够通过PI3K/Akt信号通路抑制食管癌EC-9706细胞株的增殖,促进细胞凋亡<sup>[19]</sup>。在食管鳞状细胞癌(ESCC)细胞和组织中发现miR-133b低表达,萤光素酶报告基因测定证实EGFR是ESCC细胞中miR-133b的靶

标通过使miR-133b过表达可通过靶向EGFR抑制丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶(MAPK/ERK)和PI3K/Akt信号通路,从而抑制ESCC细胞的增殖,迁移和侵袭<sup>[20]</sup>。miR-214可作为肿瘤启动子,通过PI3K/Akt/mTOR信号通路靶向假定肿瘤抑制亮氨酸拉链蛋白1抗体(LZTS1),促进ESCC细胞的增殖,迁移,侵袭并抑制其凋亡<sup>[21]</sup>。

## 3 中药干预PI3K/Akt信号通路影响食管癌细胞生长的作用研究进展

食管癌属于中医“噎膈”范畴,主要病机包括气郁、痰阻、血瘀、气血津亏。食管癌的各种证型中,痰气交阻证、气虚阳微证、津亏热结证、瘀血内结证4类证型是食管癌证型覆盖率最高的证型<sup>[22]</sup>。这其中因食管癌患者多有素食肥甘或酗酒、吸烟等嗜好导致痰浊蕴结,故食管癌证型痰气交阻型为最高<sup>[23]</sup>,实验室检查也显示患者血液流变学指标增高,患者血液处于明显高凝状态<sup>[24-25]</sup>。PI3K/Akt通路是调控食管癌细胞增殖,凋亡的重要通路<sup>[26]</sup>。PI3K/Akt信号传导通过抑制包括食管癌细胞在内的各种癌细胞的凋亡来促进癌细胞生长<sup>[27]</sup>。

### 3.1 中药复方 启膈散通过抑制PI3K/Akt信号通路的相关蛋白表达,对EC-9706和Eca-109细胞增殖的抑制率随药物浓度增加而上升,呈现剂量依赖性,可诱导细胞发生凋亡,减弱食管癌细胞上清对树突状细胞成熟的影响。抑制EC-9706细胞所致血管生成、内皮细胞增生和小管形成,增加内皮细胞迁移,减少内皮细胞分泌血管内皮生长因子(VEGF)和白细胞介素-6(IL-6),改善动物生存质量、保护脏器、提升免疫功能等<sup>[28-31]</sup>。肿瘤血管和新生的血管内皮细胞分泌的多种蛋白酶都易使肿瘤细胞进入血流发生转移。而启膈散及其拆方可以通过抑制PI3K/Akt信号通路上游的EGFR和下游的VEGF,抑制肿瘤微血管的生成,抑制肿瘤的迁移与侵袭<sup>[32]</sup>。管通方及其拆方的乙醇部位,可以诱导G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期细胞阻滞,降低PI3K与Akt的表达,并且可以降低食管癌细胞EC-9706细胞的增殖<sup>[33-34]</sup>。沙参麦冬汤与通幽汤可以通过抑制PI3K与Akt的表达,对食管癌细胞EC-9706细胞的增殖起到显著的抑制作用,通过促进细胞半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)蛋白表达诱导细胞凋亡,并且能够诱导EC-9706细胞的G<sub>1</sub>期阻滞<sup>[35-37]</sup>。

启膈散是行气化痰法治疗食管癌代表方剂,其中的郁金与姜黄都具有活血行气的功效,在临床中单独应用或与化疗联合应用,对食管癌抑制癌细胞

生长及扩散,提高免疫力,改善吞咽梗塞、疼痛、呕吐等症状具有良好疗效<sup>[38-39]</sup>。管通方具有益气活血、攻毒散坚的功效,沙参麦冬汤针对“阴津亏虚热结”而立;通幽汤针对“瘀”而立,在治疗食管癌中单独应用或与化疗联合应用均具有良好的效果<sup>[40-41]</sup>。与中医对于“噎膈”的气郁,血瘀等病机以及最为常见的痰气交阻证候相符合。

**3.2 中药单味药** 南蛇藤提取物与miR-302的过表达均可以抑制食管癌细胞的增殖,迁移,侵袭以及PI3K/Akt通路的活化。并且南蛇藤提取物与miR-302联合应用,在抑制迁移侵袭等方面可以取得更好的效果<sup>[42]</sup>。蝉蜕、土荆皮、皂角、斑蝥的醇提部位;蟾皮、常山的水提醇沉部位均能够阻滞细胞周期,抑制食管癌EC-9706细胞的增殖<sup>[43]</sup>,其机制与其抑制了PI3K/Akt信号通路的激活与表达有关。天然冰片作为促进剂,可以通过Caspase-3表达的上调以及p-Akt表达的下调显著激活凋亡途径帮助紫杉醇的吸收,从而抑制食管癌细胞的增殖<sup>[44]</sup>。

南蛇藤具有活血、解毒、祛风、消肿等功能,还具有抗炎镇痛及抗肿瘤的作用<sup>[45]</sup>,冰片具有清热止痛的功效,蝉蜕、土荆皮、皂角、斑蝥、蟾皮、常山等具有祛风化痰解毒的功效,对于“噎膈”的津亏热结证、瘀血内结证等证型患者起到良好的治疗效果。

**3.3 中药单体** 将淫羊藿苷应用于食管癌细胞KYSE70中,发现淫羊藿苷可以通过抑制PI3K/Akt信号通路,在促进食管癌细胞凋亡,阻滞细胞G<sub>2</sub>/M期的同时,还可以通过调节上皮细胞向间充质细胞转变(EMT)标志物的表达来抑制食管癌细胞的迁移,侵袭和转移<sup>[46]</sup>。西红花酸联合顺铂作用于食管癌KYSE-150细胞,可以通过降低磷酸化磷脂酰肌醇-3-激酶(p-PI3K)和p-Akt蛋白表达,有效诱导细胞凋亡并抑制细胞增殖,并且二者联合应用能产生叠加效应,相较于单独使用西红花酸或顺铂能产生更好的效果<sup>[47]</sup>。姜黄素可以增高抑癌基因PTEN的表达,通过PTEN使PI3K的活化产物PIP3去磷酸化,从而抑制Akt的表达。同时姜黄素可增强细胞中PTEN,糖原合成酶激酶-3β(GSK-3β)的表达,呈浓度依赖得抑制食管癌细胞Eca-109的增殖作用。并且姜黄素可以使Caspase-3表达均显著升高从而提高食管癌细胞的凋亡<sup>[48-50]</sup>。使用槲皮素-3-甲基醚应用于食管鳞状细胞癌,可以有效得抑制Akt及下游mTOR的蛋白表达,并且能有效得减弱食管癌细胞增殖和锚定非依赖性生长<sup>[51]</sup>。补骨脂素在食管癌细胞EC-9706中能够降低PI3K和Akt蛋白的表

达和Caspase-3的表达并以剂量依赖性方式减少EC-9706细胞的增殖并促进其细胞凋亡<sup>[52]</sup>。人参皂苷R<sub>k3</sub>能够在体外显着抑制Eca-109和KYSE150细胞中的细胞增殖和集落形成。并且人参皂苷R<sub>k3</sub>可以通过PI3K/Akt/mTOR信号通路触发G<sub>1</sub>期阻滞,使细胞周期停滞<sup>[53]</sup>。人参皂苷R<sub>g5</sub>作用于Eca-109细胞可以通过抑制PI3K与Akt蛋白表达,诱导细胞凋亡,抑制细胞增殖<sup>[54]</sup>。冬凌草甲素可以显著抑制PI3K/Akt/mTOR和有丝分裂原活化蛋白激酶Ras/Raf信号通路,与此同时,冬凌草甲素可通过下调与周期相关的高迁移率族蛋白B<sub>1</sub>和周期蛋白依赖性激酶2复合物(CDK2)蛋白,上调肿瘤抑制基因p53和p21蛋白,在KYSE-150食管癌细胞中触发G<sub>2</sub>/M期阻滞,在EC-9706食管癌细胞中触发S期阻滞<sup>[55]</sup>。蟾蜍皮肤的主要活性化合物华蟾酥毒基通过下调p-Akt的表达以及升高PTEN的表达抑制PI3K/Akt通路,华蟾酥毒基降低血管内皮生长因子A(VEGF-A),基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的转录和翻译水平,抑制了食管癌细胞KYSE-520的迁移和侵袭<sup>[56]</sup>。蛇床子素可以通过上调PTEN抑制PI3K/Akt信号通路表达,诱导ESCC细胞G<sub>2</sub>/M期阻滞以及诱导细胞凋亡,抑制ESCC细胞增殖<sup>[57]</sup>。黄芩素可以通过抑制PI3K/Akt信号通路,在食管癌细胞Eca-109中诱导细胞凋亡,增加DNA断裂,抑制细胞增殖<sup>[58]</sup>。

淫羊藿苷具有补肾阳,强心等功效,可以有效治疗“噎膈”的气虚阳微证候。人参皂苷被认为是人参的有效成分,人参的大补元气等功效,与中医中噎膈的气血津亏的病机以及气虚阳微证候相符合。冬凌草则具有清热解毒、清咽利喉功效,能够治疗噎膈的津亏热结证,在临床治疗食管癌中,被广泛应用<sup>[59]</sup>。蟾酥具有解毒,消肿,强心,止痛的功效,南蛇藤则具有祛风活血的功效,与“噎膈”中血瘀的病机相符合。黄芩具有清热燥湿的功效;补骨脂具有补肾壮阳、补脾健胃的功效;蛇床子具有燥湿,祛风,杀虫,温肾壮阳的功效,与“噎膈”的气虚阳微证、津亏热结证证型相符合。

综上所述,不同中药抑制食管癌细胞的作用机制归纳总结见表1。

#### 4 讨论

本文通过综述PI3K/Akt信号通路及中药治疗该信号通路在食管癌领域的机制研究进展,可对食管癌的PI3K/Akt信号通路研究提供合理的参考意见。

表 1 不同中药抑制食管癌细胞的作用机制

Table 1 Mechanism of different traditional Chinese medicines in inhibiting esophageal cancer cells

药物	细胞系	作用机制	参考文献
启膈散	EC-9706	通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,诱导细胞发生凋亡,减弱食管癌细胞上清对树突状细胞成熟的影响。抑制血管生成、内皮细胞增殖和小管形成,增加内皮细胞迁移,减少内皮细胞分泌 VEGF 和 IL-6,抑制肿瘤的迁移与侵袭	[28-32]
	Eca-109		
管通方	EC-9706	通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,诱导 G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> 期细胞阻滞,降低食管癌细胞增殖	[33-34]
沙参麦冬汤	EC-9706	通过抑制 PI3K 与 Akt 的表达,抑制食管癌细胞增殖,促进细胞 Caspase-3 蛋白表达,诱导细胞凋亡,诱导细胞的 G <sub>1</sub> 期阻滞	[35-37]
通幽汤	EC-9706	通过抑制 PI3K 与 Akt 的表达,抑制食管癌细胞的增殖,促进细胞 Caspase-3 蛋白表达,诱导细胞凋亡,诱导细胞的 G <sub>1</sub> 期阻滞	[35-37]
南蛇藤提取物	TE-1	通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,抑制食管癌细胞的增殖、迁移、侵袭	[42]
	TE-10		
	Eca-109		
	EC-9706		
蝉蜕、土荆皮、皂角、斑蝥的醇提部位;蟾皮、常山的水提醇沉部位	EC-9706	通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,诱导凋亡,抑制食管癌细胞的增殖	[43]
冰片	TE-1	通过触发裂解的 caspase-3 表达的上调以及 P-Akt 表达的下调显著激活凋亡	[44]
	TE-13		
淫羊藿苷	KYSE-70	通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,促进食管癌细胞凋亡,诱导细胞 G <sub>2</sub> /M 期阻滞,调节上皮细胞向间充质细胞转变(EMT)标志物的表达,抑制食管癌细胞的迁移,侵袭和转移	[46]
西红花酸	KYSE-150	通过降低 p-PI3K 和 p-Akt 蛋白表达,诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖	[47]
姜黄素	Eca-109	增高抑癌基因 PTEN 的表达,抑制食管癌细胞增殖作用。升高 Caspase-3 的蛋白表达,提高食管癌细胞的凋亡	[48-50]
槲皮素-3-甲基醚	KYSE-450 KYSE-510	抑制 Akt 及 mTOR 的蛋白表达,减弱食管癌细胞增殖和锚定非依赖性生长	[51]
补骨脂素	EC-9706	降低 PI3K、Akt、caspase-3 的表达,减少食管癌细胞的增殖并促进其细胞凋亡	[52]
人参皂苷 Rk3	Eca-109 KYSE150	通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导 G <sub>1</sub> 期阻滞,抑制细胞增殖和集落形成	[53]
人参皂苷 Rg5	Eca-109	通过抑制 PI3K 与 Akt 蛋白表达,诱导细胞凋亡,抑制细胞增殖	[54]
冬凌草甲素	KYSE-150 EC-9706	抑制 PI3K / Akt / mTOR 信号通路,下调 B1 和 CDK2 蛋白,上调 p53 和 p21 蛋白,在 KYSE-150 食管癌细胞中触发 G <sub>2</sub> /M 期阻滞,在 EC-9706 食管癌细胞中触发 S 期阻滞	[55]
华蟾酥毒基	KYSE-520	抑制 PI3K/Akt 通路,降低 VEGF-A, MMP-2 和 MMP-9 的转录和翻译水平,抑制食管癌细胞的迁移和侵袭	[56]
蛇床子素	KYSE-30	抑制 PI3K/Akt 信号通路表达,诱导 ESCC 细胞 G <sub>2</sub> /M 期阻滞以及诱导细胞凋亡,抑制 ESCC 细胞增殖	[57]
	KYSE-150		
	KYSE-180		
	KYSE-410		
	KYSE-450		
黄芩素	Eca-109	抑制 PI3K/Akt 信号通路,诱导细胞凋亡,增加 DNA 断裂,抑制细胞增殖	[58]

PI3K/Akt 信号通路对于食管癌细胞的增殖,凋亡,周期,迁移与侵袭中都起到了至关重要的作用,成为了近年来对于食管癌的研究热点。也出现了各种与该信号通路相关新兴的研究。例如表观遗传学, DNA 甲基化是最广为人知的表观遗传学标志。DNA 甲基化模式的破坏会导致抑癌基因失活

和癌基因激活,与肿瘤的发生和癌细胞的存活密切相关,从而影响了许多重要的细胞过程,包括细胞周期、凋亡、信号转导等<sup>[60]</sup>。抑制 PI3K/Akt 信号通路可以降低甲基化相关的蛋白表达<sup>[61]</sup>。但是目前的研究一般仅局限于单一信号通路,涉及多条信号通路的研究以及可预期的环路研究相对仍然较少,

并且通过中药干预PI3K/Akt信号通路进行治疗食管癌,也存在着规范化治疗指南缺乏,循证医学证据不完善等问题。

课题组前期在中药干预信号通路以治疗食管癌方面进行了大量的研究,应用TARGETSCAN数据库和GEO基因芯片数据库筛选可能的miRNA, mRNA及其相应靶点,在分子生物学等方面也有一定的研究,以期整合多种技术从、基因、蛋白等水平阐释PI3K/Akt信号通路以及中药干预该信号通路治疗食管癌的作用机制。相信随着分子生物学技术的不断发展,分子生物学技术与其他技术的整合,将对PI3K/Akt信号通路的研究越来越深入,为食管癌及治疗食管癌药物的研发提供参考依据。

[参考文献]

[1] JIA S, LI H, ZENG H, et al. Association of cancer prevention awareness with esophageal cancer screening participation rates: results from a population-based cancer screening program in rural China [J]. *Chin J Res*, 2019, 31(4): 601-608.

[2] 张思维, 张敏, 李光琳, 等. 2003~2007年中国食管癌发病与死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(4): 241-247.

[3] 白俊, 吴也可, 吴克明, 等. 雷公藤甲素通过PI3K/AKT/mOR通路诱导卵巢颗粒细胞自噬的实验研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(16): 3429-3434.

[4] MARKOWSKA A, PAWALOWSKA M, LUBIN J, et al. Signalling pathways in endometrial cancer [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2014, 18(3): 143-148.

[5] 倪琛琛, 于敏, 张志红. EGFR与PI3K/AKT信号通路相关蛋白在非小细胞肺癌组织中的表达及其意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2011, 46(12): 1264-1266.

[6] BECK J T, ISMAIL A, TOLOMEO C. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway: an emerging treatment strategy for squamous cell lung carcinoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2014, 40(8): 980-989.

[7] 涂志军, 胡高云, 李乾斌. p70核糖体蛋白S6激酶抑制剂的研究进展[J]. *药学报*, 2015, 50(3): 261-271.

[8] ZHAO H, YANG J, FAN T, et al. RhoE functions as a tumor suppressor in esophageal squamous cell carcinoma and modulates the PTEN/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(5): 1363-1374.

[9] 张小三, 张一鸣, 赵燕, PI3K/AKT信号通路相关蛋白

表达与食管癌淋巴结转移的关系[J]. *癌症进展*, 2019, 17(4): 460-463.

[10] SHI N, YU H, CHEN T. Inhibition of esophageal cancer growth through the suppression of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 17(12): 7637-7647.

[11] ZHENG T L, LI D P, HE Z F, et al. miR-145 sensitizes esophageal squamous cell carcinoma to cisplatin through directly inhibiting PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(1): 250.

[12] 尚观胜, 秦艺玮, 梁卫东, 等. PI3K/Akt抑制剂对人食管癌EC109细胞的生长抑制及促凋亡作用研究[J]. *重庆医学*, 2013, 42(16): 1841-1843.

[13] WU N, ZHU Y, XU X, et al. The anti-tumor effects of dual PI3K/mTOR inhibitor BEZ235 and histone deacetylase inhibitor Trichostatin A on inducing autophagy in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Cancer*, 2018, 9(6): 987-997.

[14] CHANDRA S, VIMAL D, SHARMA D, et al. Role of miRNAs in development and disease: lessons learnt from small organisms [J]. *Life Sci*, 2017, 15; 185: 8-14.

[15] PETROVIC N, ERGUN S. miRNAs as potential treatment targets and treatment options in cancer [J]. *Mol Diagn Ther*, 2018, 22(2): 157-168.

[16] 吴耀松, 陈玉龙, 尹素改, 等. 结合基因芯片表达谱研究miRNAs在食管鳞癌中的作用[J]. *世界华人消化杂志*, 2011, 19(36): 3687-3691.

[17] YANG Q S, JIANG L P, HE C Y, et al. Up-regulation of microRNA-133a inhibits the MEK/ERK signaling pathway to promote cell apoptosis and enhance radio-sensitivity by targeting egfr in esophageal cancer *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9): 2625-2634.

[18] 张莹, 徐兴森, 马兴杰. MiR-21对食管癌细胞增殖、凋亡及PI3K/Akt信号通路的影响[J]. *河北医药*, 2019, 41(7): 976-980.

[19] 张小三, 张一鸣, 杨树军, 等. 微小RNA-150对食管癌细胞增殖、凋亡和PI3K/Akt通路的影响[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(11): 967-972.

[20] ZENG W, ZHU J F, LIU J Y, et al. miR-133b inhibits cell proliferation, migration and invasion of esophageal squamous cell carcinoma by targeting EGFR [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 476-484.

[21] GUANEN Q, JUNJIE S, BAOLIN W, et al. MiR-214 promotes cell metastasis and inhibites apoptosis of esophageal squamous cell carcinoma via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*,

- 2018, 105:350-361.
- [22] 司富春, 岳静宇. 食管鳞癌的中医证候聚类分析[J]. 中医杂志, 2012, 53(22):1944-1947.
- [23] 司富春, 刘紫阳. 食管癌中医证型和用药规律分析[J]. 中医学报, 2012, 27(6):655-657.
- [24] 贾永森, 林清, 张艳丽, 等. 噎膈血瘀证患者血清对食管癌EC9706细胞增殖及PI3K/Akt信号通路蛋白表达的影响[J]. 现代预防医学, 2015, 42(22):4143-4146.
- [25] 田同德, 储真真, 陈信义. 恶性肿瘤高凝状态与血瘀证相关性及其防治对策研究[J]. 北京中医药, 2009, 28(6):425-427.
- [26] WU N, DU Z, ZHU Y, et al. The expression and prognostic impact of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Technol Cancer Res Treat, 2018, doi: 10.1177/1533033818758772.
- [27] AMARAVADI R K. Transcriptional regulation of autophagy in RAS-driven cancers[J]. J Clin Invest, 2015, 125(4):1393-1395.
- [28] KONG L, WU Z, ZHAO Y, et al. Qigesan reduces the motility of esophageal cancer cells via inhibiting Gas6/Axl and NF-kappaB expression[J]. Biosci Rep, 2019, doi:10.1042/BSR20190850.
- [29] 吴耀松, 任闪闪, 陈玉龙, 等. 启膈散对食管癌EC9706细胞株抑制树突状细胞成熟的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4):769-772.
- [30] 吕翠田, 董志斌, 陈玉龙. 启膈散对食管癌小鼠生存质量及免疫调节的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(8):1806-1809.
- [31] 崔姗姗, 尹素改, 吴耀松, 等. 食管癌EC9706细胞启膈散与六君子汤条件培养基对脐静脉内皮细胞的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4):1230-1233.
- [32] 司富春. 启膈散及其拆方对人食管癌Eca109细胞裸鼠移植瘤血管生成的抑制作用[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(28):3139-3145.
- [33] 李建省, 靳锋, 王宝蕊, 等. 管通方及拆方对人食管癌EC9706细胞增殖和PI3K/AKT信号通路的影响[J]. 甘肃科技, 2017, 33(9):94-96.
- [34] 李建省, 靳锋, 王宝蕊, 等. 管通方醇提物对人食管癌EC9706细胞抑制作用的研究[J]. 西部中医药, 2016, 29(10):8-10.
- [35] 吕翠田, 司富春, 陈玉龙. 启膈散、沙参麦冬汤和通幽汤对人食管癌EC9706细胞Caspase-3介导的细胞凋亡信号转导的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(7):1455-1458, 1.
- [36] 吕翠田, 陈玉龙, 司富春. 启膈散、沙参麦冬汤、通幽汤和补气运脾汤对人食管癌EC9706细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(15):150-153.
- [37] 司富春. 启膈散、沙参麦冬汤、通幽汤和补气运脾汤对hEGF刺激的人食管癌EC9706细胞生长信号转导的调节[J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(28):2956-2965.
- [38] 魏世民. 启膈散联合TP化疗方案治疗食管鳞癌临床观察[J]. 光明中医, 2019, 34(18):2751-2754.
- [39] 张玉双, 高静, 史会娟, 等. 加味启膈散对食管癌根治术后患者复发转移及生存质量的影响[J]. 中国全科医学, 2018, 21(10):1239-1243.
- [40] 王同甫, 张振, 姚传山, 等. 沙参麦冬汤联合化疗对于食管癌患者预后的分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(2):119-121, 127.
- [41] 张辉, 付吕平. 参芪通幽汤合PPF化疗方案治疗中晚期食管癌近远期疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(21):2369-2372.
- [42] 于耀洋, 赵佳, 李向楠. 南蛇藤提取物联合miR-302通过PI3K/Akt信号通路调控食管癌细胞增殖、侵袭和迁移的研究[J]. 中草药, 2019, 50(10):2371-2376.
- [43] 陈瑞. 祛风化痰解毒方及其拆方调节食管癌EC9706细胞PLC- $\gamma$ 1-PI3K信号转导的研究[D]. 郑州:河南中医学院, 2014.
- [44] MENG X, DONG X, WANG W, et al. Natural borneol enhances paclitaxel-induced apoptosis of ESCC cells by inactivation of the PI3K/AKT[J]. J Food Sci, 2018, 83(5):1436-1443.
- [45] ZHOU J, HAN N, LV G, et al. Two new beta-dihydroagarofuran sesquiterpenes from celastrus orbiculatus thunb and their anti-proliferative activity[J]. Molecules, 2017, 22(6):135-142.
- [46] GU Z F, ZHANG Z T, WANG J Y, et al. Icariin exerts inhibitory effects on the growth and metastasis of KYSE70 human esophageal carcinoma cells via PI3K/AKT and STAT3 pathways[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2017, 54:7-13.
- [47] LI S, SHEN X Y, OUYANG T, et al. Synergistic anticancer effect of combined crocetin and cisplatin on KYSE-150 cells via p53/p21 pathway[J]. Cancer Cell Int, 2017, 17:98.
- [48] 涂启敏, 黄宏灵. PI3K/AKT/mTOR在姜黄素抑制食管癌细胞增殖中的作用[J]. 解剖学研究, 2018, 40(3):174-177.
- [49] 李秀娟, 李玉珍, 金春亭, 等. 姜黄素作用PTEN/PI3K/AKT通路诱导食管癌EC109细胞凋亡[J]. 中国应用生理学杂志, 2015, 31(2):174-177.
- [50] 李秀娟, 罗强, 孙黎, 等. 姜黄素对食管癌Eca109细胞增殖和PTEN/PI3K/Akt信号通路的影响[J]. 中国应

- 用生理学杂志,2015,31(5):465-468.
- [51] ZHAO S, JIANG Y, ZHAO J, et al. Quercetin-3-methyl ether inhibits esophageal carcinogenesis by targeting the Akt/mTOR/p70S6K and MAPK pathways [J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(11): 1540-1552.
- [52] JIN Z, YAN W, JIN H, et al. Psoralidin inhibits proliferation and enhances apoptosis of human esophageal carcinoma cells via NF-kappaB and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2): 971-976.
- [53] LIU H, ZHAO J, FU R, et al. The ginsenoside Rk3 exerts anti-esophageal cancer activity *in vitro* and *in vivo* by mediating apoptosis and autophagy through regulation of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0216759.
- [54] ZHANG D, WANG A, FENG J, et al. Ginsenoside Rg5 induces apoptosis in human esophageal cancer cells through the phosphoinositide3 kinase/protein kinase B signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 4019-4026.
- [55] JIANG J H, PI J, JIN H, et al. Oridonin-induced mitochondria-dependent apoptosis in esophageal cancer cells by inhibiting PI3K/Akt/mTOR and Ras/Raf pathways [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 3736-3746.
- [56] 盛杰霞,邓旭,包军,等. 华蟾酥毒基通过 FAK/PI3K/Akt 通路抑制食管癌 Kyse-520 细胞迁移和侵袭 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(1): 139-145.
- [57] ZHU X, LI Z, LI T, et al. Osthole inhibits the PI3K/Akt signaling pathway via activation of PTEN and induces cell cycle arrest and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 502-509.
- [58] ZHANG H B, LU P, GUO Q Y, et al. Baicalein induces apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma cells through modulation of the PI3K/Akt pathway [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(2): 722-728.
- [59] 郭琳,程永现,白明,等. 冬凌草现代研究分析 [J]. *中医学报*, 2015, 30(3): 412-414.
- [60] RAJABI H, TAGDE A, ALAM M, et al. DNA methylation by DNMT1 and DNMT3b methyltransferases is driven by the MUC1-C oncoprotein in human carcinoma cells [J]. *Oncogene*, 2016, 35(50): 6439-6445.
- [61] KOH H B, SCRUGGS A M, HUANG S K. Transforming growth factor-beta1 increases DNA methyltransferase 1 and 3a expression through distinct post-transcriptional mechanisms in lung fibroblasts [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(37): 19287-19298.

[责任编辑 周冰冰]