

抑制 PI3K 信号通路的抗肿瘤天然药物研究进展

宋艳玲, 韩鹏敏, 杜新春, 刘晓娟

沈阳化工大学 制药工程教研室, 辽宁 沈阳 110142

摘要: 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 信号通路是正常细胞生理代谢的重要信号转导途径, 也是肿瘤细胞发生和发展的关键信号通路。人类肿瘤基因组学研究表明, PI3K 信号通路可将癌基因和多种受体与许多细胞功能联系在一起, 该通路也是肿瘤中最常被激活的通路, 抑制该信号通路, 可抑制肿瘤的生长与转移。概述了 PI3K 及其信号通路与肿瘤发生、发展和转移的关系以及 PI3K 信号通路的主要抑制途径, 综述近年来抗肿瘤天然药物抑制 PI3K 信号通路的研究进展。

关键词: 磷脂酰肌醇 3-激酶; 信号通路; 抗肿瘤; 天然药物

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)06-1156-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.06.045

Research progress on antitumor natural products of inhibiting PI3K signaling pathway

SONG Yan-ling, HAN Peng-min, Du Xin-chun, LIU Xiao-juan

Department of Pharmaceutical Engineering, Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 110142, China

Abstract: The phosphoinositide 3-kinase (PI3K) signal pathway, an important signal transduction pathway in the normal cell physiological metabolism, is well associated with the occurrence and development of malignancies. The research about human cancer genomics shows that PI3K signaling pathway can link cancer genes and multiple receptors with many cellular functions, and PI3K signaling pathway is the most common activated pathway in cancer. Therefore, inhibition of PI3K signaling pathway will suppress tumor growth and metastasis. In this paper, the relationship between PI3K signaling pathway and the occurrence, development and metastasis of malignancies, and the major inhibitory way against PI3K signaling pathway were outlined. Especially, the research progress on the molecular mechanisms of inhibiting PI3K signaling pathway by anti-tumor natural products was reviewed.

Key words: PI3K; signaling pathway; antitumor; natural product

磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 是一类特异性催化磷脂酰肌醇 (PI) 磷酸化的激酶家族, 通过与 AKT 蛋白 N 端的 PH 结构域结合, 激活 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 (PDK1), PDK-1 和 PDK-2 分别磷酸化 AKT 蛋白的 Thr308 和 Ser473, AKT 被磷酸化激活, 进一步作用于下游关键因子、调控靶基因, 从而影响细胞的增殖、凋亡以及新血管的生成。近年来的研究表明, PI3K 信号通路是细胞内非常重要的信号转导途径, 其持续激活与细胞的增殖、分化、

凋亡以及癌变等过程密切相关, 会导致细胞异常增殖和恶性转化^[1-3]。PI3K 信号通路在人类的多种肿瘤中均发生异常, 生长因子的过度刺激、蛋白受体的过度激活、下游分子的激活以及正常细胞暴露于致癌环境等内外因素都会导致该通路异常激活。PI3K 信号通路活化后会抑制细胞凋亡, 增强细胞对缺氧和营养缺乏环境的耐受性, 促进细胞存活、增殖并参与血管形成, 辅助肿瘤生长, 促进肿瘤转移。PI3K 信号通路的激活也是肿瘤细胞对化疗药物产

收稿日期: 2017-04-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21372156); 辽宁省自然科学基金资助项目 (2015020687)

作者简介: 宋艳玲 (1977—), 女, 副教授, 研究方向为天然产物及其衍生物的生物活性研究。Tel: (024)89383903 E-mail: yanlingsong521@126.com

生耐药的关键因素,肿瘤细胞经化疗药物作用后增加了AKT磷酸化水平,并激活PI3K/AKT信号通路,进一步激活下游因子使癌细胞对化疗药物产生耐药性。同时,研究表明PI3K信号通路中的重要分子PI3K、AKT和mTOR属于原癌因子^[3-4],在恶性肿瘤中经常表现出异常持续活化。而PTEN作为PI3K信号通路中的一种抑癌基因,与PI3K的功能相反,可通过去磷酸化作用将PIP3转变为PIP2,减少AKT的活化,阻止AKT调控的下游信号传导,抑制肿瘤的发生和发展,PTEN在癌症患者体内经常出现缺失的现象^[4]。

以PI3K信号通路为靶点的抗肿瘤药物研究成为国内外研究的热点,目前已有百余个化学合成药物进入到临床研究或上市阶段^[5]。天然产物凭借其结构的多样性,较高的多靶点活性和较小的毒副作用成为药物开发的重要途径之一,多种天然产物已经进入到肿瘤治疗的上市或临床研究阶段,对其作用机制的研究也日益增多。本文通过归纳PI3K信号通路的主要抑制途径,对通过抑制该通路发挥抗肿瘤作用的天然产物研究进展进行综述,为PI3K通路抑制剂类抗肿瘤天然药物的研发提供参考。

1 通过抑制PI3K上游因子抑制PI3K信号通路

PI3K信号通路的激活是由生长因子、胰岛素或趋化因子等刺激因子激活细胞膜上受体酪氨酸激酶(RTKs)和G蛋白偶联受体(GPCR)开始。因此,RTK抑制剂和GPCR抑制剂可以通过阻断PI3K的激活,从而在源头上阻断PI3K信号通路。但由于这些抑制剂对其他信号通路也具有一定的调节作用,药物缺乏对PI3K信号通路作用的选择性和特异性,因此本文未对此类化合物加以介绍。

2 通过抑制AKT磷酸化抑制PI3K信号通路

AKT是PI3K信号通路中最重要关键点,抑制AKT磷酸化可阻断其对下游因子的激活。PI3K被激活后,促进PIP2转化为PIP3,PIP3激活PDK-1,PDK-1和PDK-2共同作用使AKT完全磷酸化后被激活;mTORC2具有与PDK-1同样的直接磷酸化AKT的Ser473位点的作用。因此,PI3K抑制剂、PDK-1抑制剂和mTORC2特异性抑制剂都能有效地抑制和降低AKT磷酸化。PTEN能使PIP3去磷酸化生成PIP2,从而抑制AKT的活化,对PI3K信号通路起负调节作用。PTEN激动剂也可以有效地抑制PI3K信号通路。研究表明多种天然产物均通过抑制AKT磷酸化,降低p-Akt表达,抑制肿瘤细

胞的增殖和迁移。

2.1 萜类及其皂苷

地肤子皂苷属于三萜皂苷类化合物,能显著抑制人肝癌HepG2细胞的AKT蛋白磷酸化,调节Bcl-2家族成员(Bax和Bcl-2),影响线粒体结构和功能,诱导细胞凋亡,抑制癌细胞迁移^[6]。人参皂苷属于四环三萜皂苷类化合物,能显著降低MCF7/Adr细胞中PI3K和AKT的表达,诱导人乳腺癌MCF7/Adr细胞凋亡,抑制肿瘤细胞生长^[7]。人参皂苷Rg₂能显著降低MCF7/Adr细胞中p-Akt、P-gp、MMP-2蛋白表达,降低MCF7/Adr细胞对基质的黏附力,降低细胞穿过微孔滤膜和未铺基底膜微孔滤膜的细胞数,有效阻止细胞的侵袭和转移^[8]。紫杉醇是一种三环二萜类化合物,可以促进人鼻咽癌细胞株CNE2中PI3K的降解,下调p-Akt、p53和p21的表达,促进CNE2的凋亡,抑制CNE2的增殖,从而具有抗鼻咽癌的作用^[9]。冬凌草甲素是一种贝壳杉烯为骨架的四环二萜类化合物,能降低人子宫颈癌HeLa细胞以及人乳腺癌MDA-MB-231细胞中pAkt蛋白的表达,抑制肿瘤细胞增殖^[10-11]。鼠尾草酸是一种酚型二萜类化合物,能通过降低人肝癌HepG2细胞AKT磷酸化水平,降低Bcl-2/Bax比值,诱导caspase-3激活和PARP蛋白片段化,诱导HepG2细胞凋亡^[12]。雷公藤甲素是一种环氧二萜类化合物,能通过降低人子宫内膜癌细胞株HEC-1B细胞AKT磷酸化水平,对细胞的增殖产生抑制作用^[13]。β-榄烯香是一种倍半萜烯类化合物,能够抑制肺腺癌A549细胞和肾癌786-0细胞中AKT的磷酸化,降低p-Akt的水平,诱导细胞凋亡^[14-15]。莜术醇属于倍半萜类化合物,能够降低胃癌SGC-7901细胞p-Akt水平,增强Bad蛋白表达水平,影响PI3K信号转导通路,诱导肿瘤细胞凋亡。

2.2 生物碱

苦参碱可下调非霍奇金淋巴瘤raji细胞p-Akt及p-Bad的相对表达,上调PTEN和caspase-3的相对表达,诱导caspase家族级联反应,引发raji细胞的凋亡,诱导raji细胞周期停滞于G₁期;苦参碱能够降低视网膜母细胞瘤细胞SO-Rb50和Y79细胞的PI3K p85 α 亚基、p-Akt及Bcl-2蛋白水平,能够增加Bax表达,从而抑制人视网膜母细胞瘤增殖并诱导其凋亡;苦参碱也能够降低人乳腺癌耐药株MCF-7/ADR细胞的p-AKT的表达,降低耐药基因p-gp和MRP1的表达量,提高PTEN基因表达量,

发挥逆转肿瘤细胞多药耐药的作用^[16-18]。吴茱萸碱能够明显降低结肠癌 LoVo 细胞 p-Akt 水平, 促进 LoVo 细胞凋亡^[19]。血根碱可以降低人胃癌细胞 MKN-45 和人食管癌 TE-1 细胞 p-Akt 的表达, 下调 Bcl-2/Bax 比值, 诱导 Caspase-3 激活、PARP 蛋白片段化和细胞色素 C 的释放, 促进肿瘤细胞凋亡^[20]。青藤碱能够降低 HeLa 细胞 p-Akt 和 COX-2 蛋白表达量, 提高 caspase-3 的相对表达, 促使细胞凋亡^[21]。

2.3 多酚类

白藜芦醇能明显降低结肠癌 HCT116 细胞中 AKT 的磷酸化水平, 提高 caspase-3 和 PENT 的相对表达, 抑制 HCT116 细胞的增殖^[22]。表没食子儿茶素没食子酸酯能够抑制人胃癌 BGC-823 细胞、人膀胱癌 T24 细胞和人肝癌细胞株 SMMC27721 细胞 p-Akt 的表达, 从而抑制下游周期相关蛋白的表达, 从而抑制肿瘤细胞的生长, 诱导肿瘤细胞凋亡^[23-25]。姜黄素是一种酚类化合物, 能够降低髓母细胞瘤 Daoy 细胞 p-Akt 的表达, 阻碍髓母细胞瘤 Daoy 细胞的增殖、诱导凋亡^[26]。

2.4 萘醌类

白花丹素是一种萘醌类化合物, 能够明显降低非小细胞肺癌 A549 及 H23 细胞系 PI3K (p55) 的 Tyr199 位点磷酸化、增加 p38 在 Thr180/Tyr182 位点的磷酸化、减少 AKT 的 Ser473 位点磷酸化、降低 mTOR 在 Ser2448 位点的磷酸化, 诱导 A549 及 H23 细胞的细胞自噬^[27]。紫草素是从天然紫草中提取得到的萘醌类化合物, 能够抑制子宫内膜癌 Ishikawa 细胞和人乳腺癌 MCF-7 细胞中 PI3K 信号通路中 AKT 的磷酸化, 从而对 AKT 下游靶蛋白 Bax 上调和 Bcl-2 下调, 发挥了诱导细胞凋亡的作用^[28-29]。

2.5 甾体皂苷

麦冬皂苷 B 的基本结构是螺旋甾烷, 能够抑制非小细胞肺癌细胞株 NCI-H157 细胞 AKT 和 p70S6K 的磷酸化激活^[30]。夜香树花皂苷是从夜香树花中提取得到的甾体皂苷化合物, 能降低白血病 K562 细胞 p-Akt 表达水平, 抑制 K562 细胞增殖^[31]。从吉祥草 *Reineckia carnea* (Andr.) Kunth 中提取的甾体皂苷化合物 RCE-4, 能够降低 HeLa 细胞的 PI3K、AKT 和 mTOR 磷酸化水平, 降低 NF- κ B p65 磷酸化水平, 提高 Bax 和 PARP 蛋白水平, 抑制 Bcl-2 表达, 提高 Bax/Bcl-2 比例, 诱导细胞凋亡^[32]。

2.6 黄酮类

白杨素是一种黄酮类化合物, 通过 PI3K/Akt

信号途径的失活、NF- κ B 的下调以及 IAP 和 caspase-3 的激活启动肿瘤细胞凋亡^[33]。毛蕊异黄酮是黄芪的有效活性成分之一, 能够降低膀胱癌 T24 和 T739 细胞 p-Akt 的表达, 提高 Bax 蛋白表达水平, 具有抑制膀胱癌细胞的增殖, 并能诱导其凋亡^[34]。汉黄芩素是从唇形科植物黄芩、半枝莲等植物中分离得到的一种黄酮类化合物, 能够降低卵巢癌细胞和肺癌 MCF-7 细胞 p-PI3K、p-Akt 和 p53 的表达, 同时还能够下调 NF- κ B 和 GSK-3 β , 抑制肿瘤细胞凋亡^[35-36]。异荜草素能够下调人肝癌 HepG2 细胞 p-Akt、NF- κ B、p-I κ B 蛋白表达, 上调 P53、磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶 (p-JNK) 和 p-P38 蛋白表达, 进而引起线粒体功能紊乱, caspase-3 激活, 最终导致 PARP 片段化和细胞凋亡^[37]。槲皮素是一种多羟基黄酮类化合物, 能够提高人肝癌 SMMC-7721 细胞 PTEN 的表达, 抑制 AKT 活化, 激活 caspase-9, 从而促进细胞凋亡^[38]。甘草素是从甘草中提取的一种二氢黄酮化合物, 能抑制人肺腺癌 A549 细胞 p-Akt 蛋白表达, 同时还可以下调细胞中 MMP-2 的酶活性, 进而抑制肺癌细胞迁移^[39]。异银杏黄素是一种双黄酮类化合物, 能够通过抑制 PI3K 信号通路, 抑制纤维肉瘤 HT1080 细胞、乳腺癌 MDA-MB-231 细胞和黑色素瘤 B16F10 细胞侵袭^[40]。高良姜素是从姜科植物高良姜根中提取的黄酮类化合物, 能够抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞 PI3K、AKT 和 p-Akt 的表达, 提高 PTEN、caspase-9 蛋白的表达, 使细胞周期阻滞于 G₁ 期, 抑制细胞增殖作用明显^[41]。

2.7 其他

新藤黄酸是一种笼状多异戊烯基酮类化合物, 能够降低黑色素瘤 B16 细胞 p-PI3K、p-Akt 和 p-mTOR 蛋白表达, 且提高 PTEN 蛋白的表达, 从而诱导细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞增殖^[42]。萝卜硫素是来源于十字花科蔬菜中的一种异硫氰酸酯, 能够降低神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞 p-Akt 和 Bcl-2 的蛋白表达, 提高 Bax 蛋白表达, 且 Bax/Bcl-2 比例增加, 降低 procaspase-9 和 procaspase-3 蛋白表达, 提高细胞色素 C、caspase-3 和 PARP-1 蛋白表达, 诱导细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞增殖^[43]。

3 以 PI3K 信号通路中重要分子为靶点的抑制途径

PI3K、AKT 和 mTOR 是 PI3K 信号通路的重要关键点, 直接抑制这些靶点也是 PI3K 信号通路的主要抑制途径。在 PI3K-AKT-mTOR 信号通路中, mTOR 受到抑制, 会反馈性激活 PI3K/AKT, 从而

影响药物疗效, 并且容易产生肿瘤复发和耐药性。因此, 进一步研究开发可同时抑制 PI3K 和 mTOR 的双靶点抑制剂, 通过抑制信号通路上下游的关键分子达到协同治疗、提高疗效和克服耐药等功能, 是一种治疗肿瘤更有效的途径。目前, 已有多个 PI3K 激酶抑制剂、AKT 激酶抑制剂、mTOR 激酶抑制剂以及 PI3K/mTOR 双靶点抑制剂类小分子抑制剂药物进入了临床研究阶段。

已有的研究表明部分天然产物对 PI3K 信号通路中的重要分子具有抑制活性。如桦木酮酸能够降低肝癌腹水瘤 H22 细胞 PI3K 和 AKT 蛋白的表达, 同时提高 caspase-3、9 的活性, 促进细胞凋亡, 起到抗肿瘤的作用^[44]。齐墩果酸作用于白血病 HL-60 细胞后, PI3K 和 AKT 的 mRNA 表达下调, 从而抑制细胞增殖^[45]。齐墩果酸也能够抑制人前列腺癌细胞 PC-3 和乳腺癌细胞 MCF-7 中激活状态的 mTOR^[46]。猪牙皂作用于人肝癌细胞 SMMC-7721, 显著降低 mTOR 基因、AKT 基因和 PI3K 基因表达, 提高 PTEN 和 Caspase9 基因的表达^[47]。白花蛇舌草能显著降低荷瘤小鼠肝癌组织中 PI3K 和 AKT 蛋白表达水平^[48]。姜黄素能够降低人膀胱癌细胞株 EJ 中 AKT、PDK1 的表达水平, 增加 PTEN 的表达, 进而激活下游促凋亡分子 GSK-3 β 、C-raf、Bad、caspase-9、caspase-3 的活性, 增加 PARP 的裂解, 诱导 EJ 细胞发生凋亡^[49]; 姜黄素也能够降低肺腺癌 A549 细胞 PI3K、AKT 和 Bcl-2 蛋白表达^[50]。

4 结语

2015 年, PI3K 信号通路成为我国重大专项治疗肿瘤靶向及免疫治疗领域中的靶点研发方向之一^[5], 该信号通路与肿瘤细胞的增殖、分化、侵袭和转移等过程密切相关, 其异常活化也经常出现于多种实体瘤和血液系统肿瘤中。已有的研究显示, 抗肿瘤天然药物中有许多为 PI3K 信号通路抑制剂小分子, 除本文中列举的化合物外, 还有蟾毒灵、乌骨藤、芹菜素、大黄素、土槿皮乙酸、花青素、番茄红素、厚朴酚、白屈菜碱、鱼藤素等活性分子。然而, 由于天然产物抑制 PI3K 信号通路的分子机制较为复杂, 这些天然活性成分对信号通路中分子靶点的选择性以及通路之间的协同作用或抑制作用等内容还需要进一步研究。随着对 PI3K 信号通路以及药物作用机制的深入研究, PI3K 信号通路抑制剂将成为我国天然产物抗肿瘤药物的筛选和发现的新方向。

参考文献

- [1] Kumbhare R M, Dadmal T L, Kumar D, *et al*. Fluorinated thiazolidinols cause cell death in A549 lung cancer cells via PI3K/AKT/mTOR and MAPK/ERK signalling pathways [J]. *Med Chem Comm*, 2016, 7(6): 1197-1203.
- [2] Babichev Y, Kabaroff L, Datti A, *et al*. PI3K/AKT/mTOR inhibition in combination with doxorubicin is an effective therapy for leiomyosarcoma [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 67-71.
- [3] Cho D C. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in malignancy: rationale and clinical outlook [J]. *BioDrugs*, 2014, 28(4): 373-381.
- [4] Riquelme I, Tapia O, Leal P, *et al*. miR-101-2, miR-125b-2 and miR-451a act as potential tumor suppressors in gastric cancer through regulation of the PI3K/AKT/ mTOR pathway [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2016, 39(1): 23-33.
- [5] 李寅. 国家“重大新药创制”科技重大专项重点关注靶点分析解读--PI3K-Akt-mTOR 通路 [J]. *药学进展*, 2014, 38(4): 312-320.
- [6] 王静. 地肤子皂苷对 HepG2 人肝癌细胞凋亡和迁移侵袭的影响及其作用机制研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2014.
- [7] 朴丽花, 蔡英兰, 张默函, 等. 人参皂甙经 PI3K/AKT 通路诱导乳腺癌细胞凋亡 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2013, 29(9): 946-948.
- [8] 朴丽花, 蔡英兰, 张默函, 等. 人参皂苷 Rh₂ 与 PI3K/AKT 信号通路抑制剂 LY294002 对乳腺癌细胞转移和侵袭的影响 [J]. *中国药房*, 2013, 24(43): 4050-4052.
- [9] 李涛. 紫杉醇通过抑制 PI3K/AKT 信号通路诱导人鼻咽癌细胞株 CNE2 增殖抑制和凋亡 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(24): 2147-2150.
- [10] 沈宏伟, 胡红珍, 曾海涛, 等. 冬凌草甲素作用 PI3K/AKT 通路诱导 HeLa 细胞凋亡 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2007, 28(15): 506-510.
- [11] 汪茗, 章尧, 谢向荣, 等. 冬凌草甲素通过 PI3K/Akt 通路诱导 MDA-MB-231 细胞的凋亡 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2013, 18(2): 161-165.
- [12] 相启森. 鼠尾草酸抗氧化、抗肿瘤生物学功能及其分子机制研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2013.
- [13] 黄晓昊, 孙志华, 吴强. 雷公藤甲素对离体子宫内膜癌细胞株增殖及凋亡信号通路 PI3K/PKB 的影响 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2010, 30(7): 910-913.
- [14] 李蕾, 胡雪君. β -榄香烯通过抑制 PI3K/Akt 及 Erk1/2 信号转导通路诱导肺腺癌 A549 细胞凋亡并上调 Cbl-b, c-Cbl 蛋白表达 [C]. 2011 中华医学会呼吸病学年会暨第十二次全国呼吸病学学术会议论文集. 广州: 中华医学会, 广东省医学会, 2011.
- [15] 詹运洪, 刘重远, 刘静, 等. β -榄香烯对肾癌 786-0 细胞凋亡的影响及其机制探讨 [J]. *山东医药*, 2011, 51(30): 18-19.
- [16] 翟丽娜, 翁翔, 黄强. PI3K/Akt 通路参与苦参碱抑制 raji 细胞增殖与凋亡过程的机制研究 [J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(6): 517-523.
- [17] 陈瑶, 艾明. 苦参碱对视网膜母细胞瘤细胞增殖、凋亡及 PI3K/Akt 信号通路的影响 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(7): 598-601.

- [18] 魏昌晟, 沈义军, 张智, 等. 苦参碱逆转乳腺癌耐药株 MC-7/ADR 多药耐药与 PI3K/AKT 通道的关系 [J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(22): 2254-2258.
- [19] 陈振华, 任春美, 万仁圣, 等. PI3K/Akt 信号与吴茱萸碱抑制人结肠癌细胞增殖的关系研究 [J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(5): 492-495.
- [20] 姚雯. 血根碱抗氧化活性及其对 MKN-45 和 TE-1 癌细胞凋亡的研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2014.
- [21] 赵慧, 岑国栋, 高永翔. 青藤碱抑制 HeLa 细胞增殖与诱导凋亡的 PI3K/AKT 信号转导通路研究 [J]. 黑龙江中医药, 2010(5): 43-44.
- [22] 刘映孜. 白藜芦醇抑制 HCT116 细胞增殖与 PI3K/AKT 和 Wnt/ β -catenin 信号的关系 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [23] 陈晓艳, 王强, 文小玲, 等. EGCG 经 PI3K-AKT 信号通路诱导人胃癌 BGC-823 细胞 G₁ 期阻滞 [J]. 南华大学学报: 医学版, 2008, 36(3): 310-313.
- [24] 秦杰, 郑祥毅, 王云彬, 等. 表没食子儿茶素没食子酸酯对人膀胱癌 T24 细胞凋亡的影响 [J]. 杭州师范学院学报: 医学版, 2008, 28(1): 5-8.
- [25] 赵琦, 赵振华. 探讨 EGCG 对人肝癌细胞体外增殖和凋亡的影响及机制 [J]. 中国医疗前沿, 2011, 6(4): 17-18.
- [26] 毛蜀, 何密斯, 刘桂元. 姜黄素对髓母细胞瘤 PI3K/Akt 信号通路的作用 [J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(6): 518-522.
- [27] 黎艳聪. 白花丹素诱导人非小细胞肺癌细胞的凋亡及通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 旁路自噬细胞 [D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [28] 余思云, 黄彩梅, 胡国华. 紫草素通过 PI3K/Akt 信号通路诱导子宫内腺癌 Ishikawa 细胞凋亡 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(12): 1303-1306.
- [29] 陈菊英, 刘朝纯, 曾智, 等. 紫草素通过 PI3K/Akt 通路促进人乳腺癌 MCF-7 细胞自噬 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(2): 194-198.
- [30] 陈美娟, 赵若琳, 张旭. 麦冬皂苷对非小细胞肺癌细胞株 NCI-H157 细胞周期及 PI3K-AKT-mTOR 信号通路的影响研究 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(5): 40-44.
- [31] 罗发军, 赵世元, 钟振国. 夜香树花甙体皂苷抑制 K562 细胞增殖及对 PI3K/Akt 信号通路的调控 [J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(6): 583-586.
- [32] Bai C, Yang X, Zou K, *et al.* Anti-proliferative effect of RCE-4 from *Reineckia carnea* on human cervical cancer HeLa cells by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and NF- κ B activation [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2016, 389(6): 573-584.
- [33] Woo K J, Jeong Y J, Park J W, *et al.* Chrysin-induced apoptosis is mediated through caspase activation and Akt inactivation in U937 leukemia cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 325(4): 1215-1222.
- [34] 辛敏, 陈健, 郭艳红. 毛蕊异黄酮对膀胱癌细胞凋亡和 PI3K/Akt 信号通路的影响 [J]. 广东医学, 2015, 36(5): 690-693.
- [35] Huang K F, Zhang G D, Huang Y Q, *et al.* Wogonin induces apoptosis and down-regulates survivin in human breast cancer MCF-7 cells by modulating PI3K-AKT pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(2): 334-341.
- [36] Chen S, Cooper M, Jones M, *et al.* Combined activity of oridonin and wogonin in advanced-stage ovarian cancer cells: sensitivity of ovarian cancer cells to phyto-active chemicals [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2011, 27(2): 133-147.
- [37] 袁莉. 异荭草素对 HepG2 人肝癌细胞凋亡与自噬的作用及机制研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2014.
- [38] 孙佳, 赵冬耕, 王明艳, 等. 槲皮素对 SMMC-7721 肝癌细胞 PI3K/AKT 信号通路影响的探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(18): 223-226.
- [39] 王宇. 甘草素抑制人肺腺癌 A549 细胞迁移及其分子机制的研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2011.
- [40] Yoon S O, Shin S, Lee H J, *et al.* Isoginkgetin inhibits tumor cell invasion by regulating phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent matrix metalloproteinase-9 expression [J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(11): 2666-2675.
- [41] 刘影, 梅晰凡, 王晶, 等. 高良姜素对人肝癌 SMMC-7721 细胞 PI3K/AKT 信号通路的影响 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(1): 40-42.
- [42] 程卉, 张璇, 苏婧婧, 等. 新藤黄酸通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导黑色素瘤 B16 细胞凋亡的研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(9): 1666-1669.
- [43] 任杰, 蒋何菲, 赵娟, 等. 萝卜硫素及其衍生物 BSN 通过激活 PI3K/Akt 途径诱导 SH-SY5Y 细胞凋亡 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(20): 1813-1819.
- [44] 张秀娟, 韩磊, 凌莉莉, 等. 桦木酮酸抑制 PI3K/AKT 通路体内抗肿瘤作用研究 [J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2008, 24(3): 261-264.
- [45] 王迪迪, 朱贵明, 张鹏霞. 齐墩果酸对白血病 HL-60 细胞 PI3K、Akt 表达的影响 [J]. 肿瘤药学, 2013, 3(4): 268-271.
- [46] Liu J, Wu N, Ma L N, *et al.* Oleanolic acid suppresses aerobic glycolysis in cancer cells by switching pyruvate kinase type M isoforms [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91606.
- [47] 汪红卫. PI3K/Akt 相关信号通路在猪牙皂提取物抑制人肝癌细胞 SMMC-7721 中的表达 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.
- [48] 章尤权, 王清泰, 陈旭征, 等. 白花蛇舌草对人肝癌 HepG2 细胞裸鼠皮下移植瘤 PI3K/Akt 信号通路的影响 [J]. 肿瘤基础与临床, 2015, 28(4): 277-280.
- [49] 王晶宇, 王志平, 赵俊丽, 等. 姜黄素作用 PTEN/PI3K/AKT 通路诱导膀胱癌 EJ 细胞凋亡 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(1): 26-28.
- [50] 邹志坚, 高增光, 王晓敏. 姜黄素对肺腺癌 A549 细胞 PI3K/Akt/Bcl-2 信号通路的作用 [J]. 江西中医学院学报, 2011, 25(5): 15-17.