

## 天然萜类产物干预 PI3K/Akt 信号通路治疗肺癌的作用机制研究进展

赵 瑞<sup>1,2,3</sup>, 郝二伟<sup>1,2,3\*</sup>, 张 帆<sup>1,2,3\*</sup>

1. 广西中医药大学 广西中药药效研究重点实验室, 广西 南宁 530200

2. 中药资源循环利用广西高校工程研究中心, 广西 南宁 530200

3. 广西中医湿病方药理论与转化重点实验室, 广西 南宁 530200

**摘要:** 肺癌目前主要以手术、化疗和靶向治疗作为治疗肺癌的主要办法, 其中靶向治疗有望成为治疗肺癌最有效的方法。随着对推动肺癌发展的分子变化和基因组生物标志物的理解加深, 发现磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路是影响肺癌发生发展的重要一环。该通路是细胞中广泛存在的重要信号通路, 激活会导致癌症的多种特征, 包括获得性生长信号自主性、细胞凋亡抑制、持续血管新生、组织侵袭和转移增加及对抗生长信号不敏感等, 从而调控癌症的进程。天然萜类产物可通过抑制 PI3K/Akt 通路发挥抗肺癌活性, 然而对于此类化合物的研究多停留在体外及体内研究层面, 缺乏对这些数据的系统梳理与总结。基于这些现状, 就天然萜类产物通过 PI3K/Akt 信号通路调控肺癌进展的思路进行总结, 为探索新型靶向药物和临床治疗肺癌提供相关的理论依据。

**关键词:** 萜类; 肺癌; PI3K/Akt 信号通路; 天然药物; 凋亡

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)10-4038-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.10.031

## Research progress on mechanism of natural terpenoids interfering with PI3K/Akt signaling pathway in treatment of lung cancer

ZHAO Rui<sup>1,2,3</sup>, HAO Erwei<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Fan<sup>1,2,3</sup>

1. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. Guangxi University Engineering Research Center of Reutilization of Traditional Chinese Medicine Resources, Nanning 530200, China

3. Guangxi Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Formulas Theory and Transformation for Damp Diseases, Nanning 530200, China

**Abstract:** At present, lung cancer is mainly treated by surgery, chemotherapy and targeted therapy, among which targeted therapy is expected to be the most effective method. With the increasing understanding of molecular changes and genomic biomarkers that promote the development of lung cancer, it has been found that the phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) pathway is an important part of the development of lung cancer. This pathway is an important signaling pathway that is widely present in cells. Activation can lead to a variety of characteristics of cancer, including acquired growth signal autonomy, apoptosis inhibition, continuous angiogenesis, increased tissue invasion and metastasis, and insensitivity to anti-growth signals, thereby regulating the process of cancer. Natural terpenoids can exert anti-lung cancer activity by inhibiting PI3K/Akt pathway. However, the research on such compounds mostly stays at the level of *in vitro* and *in vivo* research, and there is a lack of systematic review and summary of these data. Based on these current situations, this review summarizes the current understanding of natural terpenoids in regulating lung cancer progression through the PI3K/Akt signaling pathway, aiming to explore new targeted drugs and provide relevant theoretical basis for clinical treatment of lung cancer.

**Key words:** terpenoids; lung cancer; PI3K/Akt signaling pathways; natural drugs; apoptosis

收稿日期: 2025-11-03

基金项目: 2025 年八桂学者项目 (桂人才办 [2025] 31 号)

作者简介: 赵 瑞, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药药效筛选。E-mail: 1162666252@qq.com

\*通信作者: 张 帆, 副研究员, 从事中药药效物质筛选和药理机制研究。E-mail: zhangfanzf78@126.com

郝二伟, 教授, 博士生导师, 从事中药药效筛选和基础理论研究。E-mail: ewhao@163.com

肺癌是癌症中最常见的一种,根据全球癌症统计数据,每年有超过200万人被诊断出患有肺癌,并且有超过176万例死亡<sup>[1-3]</sup>。随着对疾病生物学的理解、预测性生物标志物的应用及治疗的改进,近年来,我国肺癌患者生存率有所提升,但总体5年生存率仍低于20%<sup>[4]</sup>,且患者预后伴随严重的免疫、靶向不良反应,依然是一项重大考验<sup>[5]</sup>。出于上述需求,对于探索肺癌治疗新方案的日益增长,而靶向治疗在目前治疗方案中效果较好,涉及的各种信号通路引起了广泛关注,其中磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路已成为新型抗肺癌治疗的有吸引力的靶点。该通路的激活可以导致细胞致癌成分的改变并且参与调控细胞自噬和凋亡、细胞周期及上皮间质转化和肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)等细胞进程,从而影响细胞的增殖、转移及耐药性<sup>[6-9]</sup>。所以抑制PI3K/Akt信号通路是治疗肺癌的可行策略之一。

鉴于抑制PI3K/Akt通路已被证实为可行的治疗策略,寻找能够作用于该通路的药物显得至关重要。文献检索发现,天然萜类产物在癌症进展的多个阶段可以抑制PI3K/Akt信号通路<sup>[10]</sup>。如通过诱导细胞周期停滞来抑制肿瘤发生的早期阶段,抑制癌细胞分化和激活细胞凋亡及自噬,调节其他信号通路进而抑制血管生成和转移<sup>[11]</sup>等。使天然萜类产物有望开发为高效、新型和安全抗肿瘤药物的先导化合物。因此,本文就天然萜类产物通过干预PI3K/Akt信号通路治疗肺癌为切入点进行综述,为肺癌的临床治疗和新药研发提供参考。

## 1 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt信号通路在信号转导和细胞增殖、凋亡、代谢和血管生成等生物过程的调节中具有重要作用。该通路在肿瘤环境中失调,在肿瘤发生和癌症发展中发挥关键作用<sup>[12]</sup>。PI3K/Akt信号通路通过底物水平的磷酸化和去磷酸化发挥作用<sup>[13]</sup>。其中PI3K由脂质激酶家族组成,有I~III类3种亚型。其中I类PI3K研究最广泛,与肿瘤的关系最密切,由p85调节亚基和p110催化亚基组成,分为IA类和IB类2个亚群<sup>[14-15]</sup>。Akt作为PI3K信号通路下游的主要分子,包括Akt1~3亚型<sup>[16]</sup>。PI3K调节亚基与细胞膜上相应的受体或受体结合蛋白结合后,其催化亚基被激活并催化磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP3)的形

成,然后PIP3将Akt募集到细胞膜上并激活Akt<sup>[17]</sup>。激活的Akt通过进一步磷酸化糖原合酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3)、叉头框蛋白O(forkhead box O, FoxO)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9(cystein-aspartate protease-9, Caspase-9)等介导细胞增殖、凋亡、细胞周期和糖代谢的调节<sup>[18-19]</sup>。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、增殖细胞核抗原、B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和钙调蛋白等分子可以促进该通路表达,而磷酸酶张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)、GSK-3 $\beta$ 、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)等分子则抑制该通路表达<sup>[20]</sup>。因此,研究PI3K/Akt信号通路对进一步探索癌症的发病机制和寻求新的治疗方案具有重要意义。

### 1.1 PI3K/Akt 信号通路的调控机制

PI3K/Akt信号通路的活化在人类肿瘤的发生中是极普遍的,该通路可以通过多种机制促进癌症的发生,包括EGFR基因突变、抑癌基因PTEN的表达减少、PI3K的突变或扩增等<sup>[20-21]</sup>。这些机制会导致PI3K/Akt信号通路的持续激活,从而导致肿瘤发生和癌症治疗耐药。

EGFR是一种跨膜蛋白,能够影响肿瘤的发展。当与配体相互作用时,可使EGFR二聚体构象发生改变,从而激活各种亚细胞信号级联反应,如PI3K/Akt转导<sup>[22]</sup>。在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中常出现EGFR突变<sup>[23]</sup>。摆惠芹等<sup>[24]</sup>用二代测序法检测342例肺腺癌患者的手术组织标本,发现155例EGFR突变,突变频率为45.3%。Xu等<sup>[25]</sup>发现1例携带EGFR激活突变的肺腺癌患者在治疗后出现PIK3CA/Akt1/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路扩增。Zhang等<sup>[26]</sup>发现EGFR突变阳性肺腺癌的Akt mRNA水平高于正常肺组织,而癌组织中的PTEN mRNA水平降低,说明EGFR突变会促进PI3K/Akt通路的激活。

PTEN是一种脂质磷酸酶,作为抑癌基因,是PI3K/Akt信号通路的重要负调节因子。通过阻止Akt磷酸化,将PIP3转化为PIP2,抑制PI3K/Akt信号通路的活化从而发挥抑制肿瘤增殖功能<sup>[27]</sup>。PTEN基因突变或表达减少,均会导致PIP3在细胞内积累,从而持续激活Akt,导致PI3K/Akt信号通

路的激活,进而加重肿瘤的进展<sup>[28]</sup>。邓世超<sup>[29]</sup>研究发现,在286例肺腺癌患者中,有21例(7.3%)存在PTEN突变,而肺鳞癌患者中PTEN突变的比例为6.8%。进一步表明,PTEN的突变失活会导致其对PI3K/Akt通路的抑制作用丧失,从而使下游信号持续活化,进而促进肺癌的发生与发展。

PI3K的催化亚基包括p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 、p110 $\delta$ 和p110 $\gamma$ 4种亚型,p110 $\alpha$ 亚基由PIK3CA基因编码。PIK3CA突变经常在多种癌症中被诊断出来,大多数突变发生在编码螺旋结构域的外显子9或编码激酶结构域的外显子20中<sup>[30]</sup>。PIK3CA突变会激活PI3K/Akt信号通路,促进细胞存活和增殖<sup>[31]</sup>。PIK3CA在肺癌中的突变频率为0.6~20.0%<sup>[32]</sup>。Yamamoto等<sup>[33]</sup>分析发现在NSCLC细胞中PIK3CA突变率为9.3%,在SCLC细胞中为4.7%。而且有些PIK3CA突变的临床样本也具有Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物或EGFR突变。邓世超<sup>[29]</sup>检测发现286例肺腺癌患者中有40例(14.0%)发生PIK3CA突变,146例肺鳞癌患者中有53例(36.3%)发生PIK3CA突变。并且EGFR与PIK3CA容易出现共同突变,其中在肺腺癌中共同突变率为14.3%,肺鳞癌中共同突变率为42.9%。说明EGFR与PIK3CA共突变在肺癌中发生率较高,并且肺鳞癌高于肺腺癌中的发生率。

综上,PI3K/Akt通路的激活和肺癌的发生、发展密不可分,因此抑制PI3K/Akt通路转导是治疗肺癌有效的手段。

## 1.2 PI3K/Akt信号通路调控肺癌作用机制研究

PI3K/Akt信号通路作为细胞内一条重要的传导通路,参与调控多种细胞进程,在肺癌细胞中,抑制该通路传导可以促进肺癌细胞的自噬和凋亡;还可以抑制肺癌细胞的转移和上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及抑制肺癌细胞的增殖、迁移、侵袭和血管生成;并且可以阻滞细胞周期和调控TME及调控肺癌细胞耐药性等。因此,抑制PI3K/Akt信号通路转导在治疗肺癌方面展示出巨大的潜力。

**1.2.1 促进肺癌细胞自噬和凋亡** 细胞自噬与凋亡对肺癌的进展有促进作用。自噬可以调节免疫细胞稳态、免疫反应和维持细胞生存及新陈代谢<sup>[34-35]</sup>。mTOR是一种抑制自噬的调节因子<sup>[36]</sup>。PI3KCI可以刺激Akt,从而激活mTORC1并抑制自噬。Akt由mTORC2触发,可以进一步抑制自噬。此外,

PTEN可通过抑制PIP3的产生来促进自噬,从而触发PI3K/Akt/mTOR信号传导<sup>[37]</sup>。细胞凋亡会引发细胞中的各种结构改变,包括细胞核的碎裂和凝聚、线粒体外膜的通透性、凋亡片段的产生、膜泡的形成及细胞的萎缩<sup>[38]</sup>。在凋亡程序中,Bcl-2蛋白和Bcl蛋白、Bcl-xL及Caspase家族作为主要成员,协同调控细胞的凋亡<sup>[39]</sup>。细胞凋亡调控因子Bax可以驱动细胞色素C(cytochrome C, Cyt-C)进入细胞基质,激活细胞凋亡程序中的调控因子Caspase-9和-3,促使细胞凋亡<sup>[40]</sup>。Akt已被证明是细胞凋亡的关键调节因子,Akt活化后可上调Bcl-2表达,促进细胞存活<sup>[41]</sup>。活化的Akt将Bad蛋白磷酸化至未活化状态,并诱导其下游Bax随后减少,从而表现出抗细胞凋亡作用<sup>[42]</sup>。此外,p-Akt可抑制Caspase-9和线粒体释放Cyt-C,从而抑制细胞凋亡<sup>[43]</sup>。

**1.2.2 抑制肺癌细胞转移和EMT** EMT可以导致肺肿瘤细胞的转移<sup>[44]</sup>,而转移是导致癌症死亡的重要因素<sup>[45]</sup>。EMT是细胞间黏附减少,细胞之间的紧密连接丢失,并且细胞的运动增强,上皮细胞转变为间充质样特征的过程<sup>[46]</sup>。在肿瘤发展过程中,EMT可引起癌细胞侵袭和扩散。肺癌的转移、生长和EMT相关<sup>[47-48]</sup>。在EMT期间,E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达减少,而N-cadherin、波形蛋白(Vimentin)和纤连蛋白表达增加。其中涉及许多转录因子和诱导剂,如蜗牛家族转录抑制因子(Snail)、扭曲螺旋转录因子(Twist)和锌指结构E-box-结合同源框(zinc finger E-box binding homeobox, ZEB)等<sup>[49]</sup>。EMT转录因子磷酸化可被Akt激活,导致E-cadherin表达降低,部分归因于Snail在细胞核中的积累。此外,Akt还可能触发Twist表达,从而减少E-cadherin表达,抑制细胞转移<sup>[37]</sup>。mTORC2通过调节蛋白激酶C的磷酸化状态和激活Akt来调节细胞EMT<sup>[50]</sup>。

**1.2.3 诱导周期阻滞** 细胞周期是由不同的阶段组成的复杂且严格控制的过程。真核生物的细胞周期由4个阶段组成,即G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>、S、G<sub>2</sub>、M期<sup>[51]</sup>。癌症中的细胞周期常发生失调,这些失调部分是由于异常的细胞信号通路<sup>[52]</sup>。而PI3K/Akt信号通路就会导致细胞周期的失调<sup>[53]</sup>。细胞周期过程是由细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)及其调节细胞周期蛋白亚基介导的<sup>[51]</sup>。Akt可以促进细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)的表达,与CDKs结合形成Cyclin D1-CDKs复合物,促进细胞

周期进程<sup>[54]</sup>。

**1.2.4 抑制肺癌细胞增殖、迁移和侵袭及血管生成**与正常细胞不同，癌细胞能够无限增殖并对正常细胞组织造成损伤。同时，癌细胞还可侵入 TME 中的周围组织，或通过直接侵犯循环系统迁移至邻近及远处器官<sup>[55]</sup>。而癌细胞的存活依赖充足的氧气与营养物质，这使得血管生成成为肿瘤生长与转移的关键环节<sup>[56-57]</sup>。在此过程中，PI3K 和 Akt 作为肿瘤抑制与免疫调节的潜在上游调控因子，可通过影响下游 mTORC1、核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 及 GSK-3 等信号分子，参与对血管生成、细胞生长、营养摄取利用及代谢的调控<sup>[58-62]</sup>。

**1.2.5 调控肺癌细胞耐药性** 化疗耐药性是肺癌治疗中日益严峻的挑战，基因变化在这一过程中起着重要作用<sup>[63]</sup>。一些肺癌细胞具有突变，使其对化疗产生耐药性，而另一些则在化疗期间发生突变<sup>[64]</sup>。此外，由于遗传和表观遗传改变、EMT 机制的激活及氧化应激介导的代谢重编程等原因，肺癌细胞也会表现出放射抗性<sup>[65-67]</sup>。而 PI3K/Akt 信号轴是介导肺癌化疗耐药性的关键分子途径<sup>[68]</sup>。PI3K 信号传导及其下游效应子 Akt 可以调节 Bax、Fox 因子及 mTOR 激酶。而 Bax、Fox 因子及 mTOR 激酶参与调控化疗药物耐药性<sup>[69-70]</sup>。PI3K/Akt 通路激活可以维持 mTORC1 的信号传导，持续的 mTORC1 信号传导是癌症对靶向治疗耐药的主要机制<sup>[71]</sup>。

**1.2.6 调控 TME** TME 结构复杂，由多种细胞类型和非细胞成分组成，如众多生长因子、细胞因子、趋化因子及其他由细胞外基质释放或产生的促进肿瘤的成分<sup>[72]</sup>。TME 的非恶性细胞成分包括肿瘤相关成纤维细胞、脂肪细胞、血管内皮细胞及不同的免疫细胞类型，如调节性 T 细胞、肿瘤相关巨噬细胞、髓系来源抑制细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞和自然杀伤 T 细胞等，这些细胞成分在肿瘤识别、发展及介导药物或抗体治疗耐药性方面发挥关键作用<sup>[73-75]</sup>。PI3K/Akt/mTOR 轴在免疫细胞分化、激活、稳态及效应器功能性中的关键调控作用，该轴可以感知并整合 TME 背景下多种环境信号输入，调控免疫细胞的转运、极化及其功能特性，促进肿瘤进展和转移。

## 2 不同萜类产物干预 PI3K/Akt 信号通路治疗肺癌

研究发现通过植物化学物质预防肺癌可能是最可行的方法之一，其中天然萜类产物分布广泛，其凭借多成分、多效应、多靶点的优势，已经成为

治疗肺癌的主要来源。鉴于 PI3K/Akt 信号轴在肺癌中的高频异常激活及其对肿瘤恶性表型的核心驱动作用，靶向干预该通路已成为抗肺癌药物研发的新范式。本文对萜类化合物通过调控 PI3K/Akt 信号转导防治肺癌的研究进行总结。目前，通过干预 PI3K/Akt 信号通路调控肺癌进展的天然萜类产物主要有单萜类、倍半萜类、二萜类和三萜类<sup>[8]</sup>。

### 2.1 单萜

单萜类化合物作为芳香植物精油的主要活性成分，具有广泛的抗肿瘤活性。研究表明，以斑蝥素为代表的单萜能通过调控 PI3K/Akt 信号通路，在肺癌中发挥多重抗肿瘤作用。斑蝥素具有很强的抗癌作用，其衍生物已广泛用于临床治疗肺癌。房传赐等<sup>[76]</sup>发现斑蝥酸钠注射液处理人肺癌 A549 细胞后 24 h 的半数抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC<sub>50</sub>) 为 1.58 mg/L，该注射液可降低 A549 细胞的增殖率和迁移率，同时，降低细胞中 Akt、PI3K、mTOR、血管内皮生长因子-C (vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C) 和 p70 核糖体蛋白 S6 激酶 (p70 S6 kinase beta peptide, P70S6) 的蛋白表达。Liu 等<sup>[77]</sup>发现斑蝥素能抑制 A549 细胞生长，Transwell 侵袭和迁移测定显示细胞迁移和侵袭被抑制，且细胞中苜蓿素-1 (Beclin-1)、微管相关蛋白轻链 3II (microtubule-associated protein light chain 3II, LC3II)、Bax 和活性 Caspase-3 蛋白表达增加，p62、Bcl-2 和 Cyclin D1 的表达降低，同时，PI3K/Akt/mTOR 通路磷酸化水平受到抑制。

以斑蝥素为代表的单萜类化合物，能够通过有效抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路，在肺癌细胞中实现抑制增殖、阻滞迁移侵袭、诱导细胞自噬与凋亡等多重抗肿瘤效应。为开发利用单萜类化合物作为肺癌治疗或辅助治疗的天然药物提供了重要的实验依据。

### 2.2 倍半萜

倍半萜类化合物因多样的化学结构，表现出包括潜在抗癌活性在内的广泛生理活性。研究表明部分倍半萜可通过靶向调节 PI3K/Akt 信号通路，在肺癌模型中发挥明确的抗肿瘤作用。

$\beta$ -榄香烯是一种新型中药，已被证明对多种肿瘤有效。Cheng 等<sup>[78]</sup>发现  $\beta$ -榄香烯与顺铂联用能够促进 A549 和人非小细胞肺癌 NCI-H1650 细胞凋亡和损害葡萄糖代谢，体内非小细胞肺癌小鼠异种移植模型显示肿瘤生长被显著抑制，并且发现这

些作用是通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 激活介导的。Liu 等<sup>[79]</sup>发现  $\beta$ -榄香烯可呈剂量相关性抑制 A549 细胞的存活能力并且通过流式细胞术检测到 LC3II 和自噬相关 5 蛋白 (autophagy related 5, Atg5) - Atg12 结合蛋白水平的增加, 蛋白结果显示 PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 信号通路的活性被抑制。李琳等<sup>[80]</sup>发现  $\beta$ -榄香烯能够抑制 A549 细胞生长, Hoechst 33258 染色显示细胞凋亡增多, Transwell 实验显示细胞迁移受到抑制, 且 E-cadherin 蛋白表达升高, Vimentin、p-PI3K 和 p-Akt 蛋白表达降低。

法尼醇对肥胖、糖尿病、炎症和癌症表现出显著的治疗作用。Lee 等<sup>[81]</sup>发现法尼醇可以减少 A549 和人非小细胞肺癌 H1299 细胞的增殖, 此外, 异种移植小鼠肺癌模型显示肿瘤的生长被抑制。其机制是通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路减弱细胞转移, 及抑制纤连蛋白、Vimentin、N-cadherin、Twist 和 Snail 等间充质基因的表达, 并且增加 Occludin 和 E-cadherin 等上皮基因表达实现的。

青蒿素除了具有抗疟作用外, 其强大的生物活性也受到广泛关注。研究发现双氢青蒿素能够抑制 A549/DDP 细胞的增殖, 双氢青蒿素抑制浓度 IC<sub>10</sub> 为 (32.07±1.04)  $\mu$ mol/L, 流式和 Western blotting 显示细胞凋亡率和 Caspase-3 表达显著升高, 细胞中 Bcl-2、PI3K、p-Akt/Akt 表达降低。说明双氢青蒿素通过抑制 PI3K/Akt 通路抑制 A549/DDP 细胞增殖并且诱导细胞凋亡, 而且可以增加顺铂化疗敏感性<sup>[82-83]</sup>。

雪松醇是从生姜中提取的天然化合物, 具有广泛的药理活性。研究发现雪松醇能够降低 A549 细胞活力, 诱导 A549 细胞发生自噬和凋亡。此外, 还可降低细胞内微粒体三酰甘油转运蛋白和 p-PI3K 和 p-Akt 的表达。说明雪松醇通过 PI3K/Akt 信号通路抑制 A549 细胞增殖并诱导细胞凋亡和自噬<sup>[84-85]</sup>。

曹雪婷等<sup>[86]</sup>发现刺五加苷 B 可以抑制 A549 和人非小细胞肺癌 H460 细胞的增殖, 其对 A549 和 H460 细胞的 IC<sub>50</sub> 分别为 28.64、22.16 mmol/L。细胞集落形成实验显示集落形成被抑制, Hoechst 33342 实验及 AO/EB 染色实验显示细胞凋亡被增强。Western blotting 显示细胞中多聚 ADP-核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP]、p53、cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9、Bax 及 Cyt-C 蛋白表达升高, 细胞中 Bcl-2、Survivin、PI3K、p-Akt 和 p-mTOR 蛋白表达下降。说明刺五加苷 B

通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导肺癌细胞凋亡及抑制 NSCLC 细胞增殖。

小白菊内酯可以抑制肺癌细胞生长。Sun 等<sup>[87]</sup>发现使用小白菊内酯处理 A549 和 H1299 细胞后, 细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) 和集落形成显示细胞增殖受到抑制, 伤口愈合显示细胞迁移数量减少, 且 IGF-1R、PI3K/Akt 和 FoxO3 $\alpha$  的磷酸化受到抑制。此外, 皮下异种移植小鼠模型显示肺癌生长受到抑制。体内和体外结果表明, 小白菊内酯可能通过抑制 PI3K/Akt 信号传导抑制 NSCLC 细胞的增殖和迁移。

综上, 多种倍半萜化合物均能通过抑制 PI3K/Akt 通路及其关键下游节点 (如 mTOR、FoxO), 在肺癌中实现多重抗肿瘤效果, 包括诱导细胞凋亡与自噬、抑制增殖与迁移、逆转 EMT 及增敏化疗药物, 为开发基于倍半萜的肺癌靶向治疗或辅助治疗策略提供了坚实的实验依据。

### 2.3 二萜

二萜类化合物结构复杂, 是重要的抗癌天然产物来源。多项研究表明, 多种二萜能通过调控 PI3K/Akt 信号通路, 在肺癌中发挥显著的抗肿瘤作用。

紫杉醇是治疗各种癌症的一线药物。Mohiuddin 等<sup>[88]</sup>研究发现使用紫杉醇处理人肺腺癌 PC9 细胞后, 细胞中的 Bcl-2、p-Akt、PI3K p110 $\alpha$ 、p-mTOR、细胞分裂周期 25A (cell division cycle 25A, CDC25A)、CDK2 和 Cyclin E1 蛋白表达降低, 而 Bax、cleaved Caspase-9、cleaved Caspase-3 和 PARP 表达升高。表明紫杉醇能够通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路降低 PC9 细胞活力、诱导细胞周期停滞并且诱导细胞凋亡。

穿心莲内酯是二萜类内酯, 具有成为化疗剂的潜力。Lee 等<sup>[89]</sup>发现穿心莲内酯能够抑制 A549 细胞活性, 伤口愈合和 Transwell 实验显示穿心莲内酯可以抑制 A549 细胞的迁移和侵袭, 且穿心莲内酯可诱导 A549 细胞中 PI3K/Akt 信号通路的持续失活, 进而下调基质金属蛋白酶 7 (matrix metalloproteinase 7, MMP7) 的表达。

雷公藤甲素具有抗肿瘤作用。胡明亮<sup>[90]</sup>发现该成分可抑制 A549 细胞迁移和促进细胞凋亡, 其 IC<sub>50</sub> 为 50 nmol/L, 且细胞内 PI3K、Akt 等的表达下降, 体内模型实验也得到上述结果。Ren 等<sup>[91]</sup>发现雷公藤甲素可显著降低 6-磷酸-2-激酶/果糖-2,6-双磷酸酶 2 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-

biphosphatase 2, PFKFB2)、PI3K 和 Akt 表达, 体外异种移植肿瘤实验发现雷公藤甲素可以抑制非小细胞肺癌。林小红<sup>[92]</sup>发现雷公藤氯内酯醇 (T4) 能够抑制 A549 及 A549/DDP 细胞的裸鼠皮下移植瘤模型生长, 并且减少皮下移植瘤中 Ki-67、p62 的表达, 升高 LC3II/LC3I 的值。透射电镜观察到皮下移植瘤组织中的自噬体数量增多及 p-PI3K、p-Akt、p-mTOR、p70S6K 等蛋白水平明显下降。说明雷公藤活性成分可抑制非小细胞肺癌裸鼠皮下移植瘤的生长并且诱导肺癌细胞自噬, 具体机制为抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路。

隐丹参酮是一种从天然植物中提取的二萜醌化合物, 具有抗肿瘤功效。Kim 等<sup>[93]</sup>发现隐丹参酮能够降低 NSCLC 细胞中 Bcl-2、存活素及 PI3K/Akt 通路和 Cyclin A、D、E、CDK2 和 CDK4 的表达, 增加细胞内 Caspase-3、Caspase-9、PARP 和 Bax 的表达。Zhang 等<sup>[94]</sup>发现隐丹参酮能够阻止肺癌细胞生长。MTT 显示 A549 和 H1299 细胞的增殖被抑制, 集落形成显示数量减少, 伤口愈合显示细胞迁移受到抑制, 且 IGF-1R/PI3K/Akt 信号通路的磷酸化水平被抑制。说明隐丹参酮能够抑制 NSCLC 细胞增殖, 并诱导细胞周期停滞和细胞凋亡, 可能是通过调控 PI3K/Akt 通路实现的。

丹参酮 II<sub>A</sub> 具有抗肿瘤活性。Jiang 等<sup>[95]</sup>发现丹参酮 II<sub>A</sub> 能够抑制小细胞肺癌细胞增殖。使用丹参酮 II<sub>A</sub> 处理 H1688 和 H446 细胞后, 伤口愈合和细胞迁移受到抑制, E-cadherin 表达增加, 而 Vimentin 和 PI3K/Akt 信号通路蛋白的表达受到抑制。Wang 等<sup>[96]</sup>发现丹参酮 II<sub>A</sub> 衍生物 1,6,6-三甲基-11-苯基-7,8,9,10-四氢-6*H*-咪唑[2',3':1,2]苯-南氧[3,4-*d*]咪唑 (1,6,6-trimethyl-11-phenyl-7,8,9,10-tetrahydro-6*H*-furo [2',3':1,2]phenanthro[3,4-*d*]imidazole, TA25) 能够显著抑制 A549 细胞的生长。MTT 法与细胞集落形成实验结果显示, TA25 可抑制 A549 细胞增殖, 其 IC<sub>50</sub> 为 17.9 μmol/L。在体内模型中, TA25 还能抑制斑马鱼异种移植肺癌细胞的生长。其核心机制是 TA25 通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路及上调 p53 表达, 从而抑制 A549 细胞迁移、侵袭并诱导 S 期阻滞。Liao 等<sup>[97]</sup>发现丹参酮 II<sub>A</sub> 和顺铂联用能够抑制 A549 和 PC9 细胞的生长, 结果显示细胞中 Bax 和 cleaved Caspase-3 表达上调, 而 Bcl-2、Caspase-3、p-Akt 和 p-PI3K 蛋白表达下调, 细胞迁移和侵袭受到抑制, 细胞周期停在 S 期, 并以协同方式诱

导细胞凋亡。Chen 等<sup>[98]</sup>发现丹参酮 II<sub>A</sub> 对 A549/Tax 细胞有显著的抑制作用, 其对 A549 和 A549/Tax 的 IC<sub>50</sub> 分别为 15~20 和 70~80 μmol/L, Western blotting 结果显示 A549/Tax 细胞中 PI3K、p-Akt、Akt、mTOR 和 MMP7 蛋白表达降低。说明丹参酮 II<sub>A</sub> 通过抑制 PI3K/Akt 通路转导抑制肺癌细胞的增殖、迁移和侵袭并且诱导细胞周期停滞及诱导细胞凋亡从而抑制肺癌进展。

此外, 鼠尾草酸<sup>[99]</sup>、13-氧辛醇-十二酸酯<sup>[100]</sup>及青绿萜素 A<sup>[101]</sup>等均可抑制 PI3K/Akt 信号通路及其下游节点进而发挥多方面的抗肿瘤效应。

## 2.4 三萜

三萜类化合物广泛存在于植物中, 具有显著的抗肿瘤潜力。大量研究表明, 多种三萜类化合物能够通过调控 PI3K/Akt 信号通路, 在肺癌中发挥多层次的抑制作用。

熊果酸具有显著的抗肿瘤活性。乌兰图雅等<sup>[102]</sup>发现熊果酸可抑制 A549 细胞增殖, 诱导细胞凋亡与侵袭, 且细胞中 PI3K、Akt、VEGF 和 MMP9 的蛋白表达下降。李姝叶等<sup>[103]</sup>发现熊果酸对 A549 细胞的 IC<sub>50</sub> 为 42 μmol/L, 使用熊果酸处理 A549 细胞后, 细胞增殖、迁移和侵袭受到抑制, 细胞中 PI3K、Akt 蛋白表达降低。说明熊果酸通过抑制 PI3K/Akt 信号转导抑制 A549 细胞增殖、迁移和侵袭并且诱导细胞凋亡。

葫芦素具有悠久的抗肿瘤历史。Wang 等<sup>[104]</sup>发现葫芦素 A 抑制 A549 细胞活力及集落形成, 还诱导染色质浓缩、细胞收缩和凋亡体形成等细胞形态变化。流式细胞术显示葫芦素 A 可诱导 G<sub>2</sub>/M 期细胞周期崩溃, 且 PI3K/Akt/mTOR 蛋白表达被抑制。Yuan 等<sup>[105]</sup>发现葫芦素 B 能够有效逆转转化生长因子-β1 诱导的 A549 细胞 EMT。伤口愈合实验及 Transwell 实验结果表明, 葫芦素 B 可显著抑制 A549 细胞的迁移与侵袭能力。机制研究显示, 葫芦素 B 处理可降低细胞内 N-cadherin、Vimentin、ZEB1 及 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 的蛋白表达, 同时上调 E-cadherin 的表达。此外, 体内小鼠移植瘤模型结果同样证实, 葫芦素 B 可有效抑制肺癌的转移。Zhang 等<sup>[106]</sup>发现葫芦素 E 和杨梅素联合使用抑制 A549 细胞增殖和集落形成, 诱导 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞周期停滞和细胞凋亡, Western blotting 显示 Beclin-1、PI3K、Akt 和 p-Akt 蛋白减少。Zhu 等<sup>[107]</sup>发现葫芦素 I 可以减弱 A549 细胞增殖, 显著降低

PI3K、p-Akt 和 p-p70S6K 蛋白表达, 升高 Caspase-3/9 表达。说明葫芦素可以通过 PI3K/Akt 通路调节肺癌的进展。

人参皂苷具有很强的抗肿瘤潜力。沈佳伟等<sup>[108]</sup>发现人参皂苷 Rg<sub>2</sub> 可以降低 A549/CDDP 细胞的存活率, PCR 结果显示 Rg<sub>2</sub> 显著降低了 A549/CDDP 细胞中 PI3K、Akt 的 mRNA 表达。还有研究发现使用人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 处理 A549 细胞后, CCK-8 显示 A549 细胞活力降低, 流式、Transwell 和伤口愈合实验显示细胞凋亡率升高, G<sub>2</sub>/M 期细胞的比例升高, 并且细胞的迁移和侵袭受到抑制, 具体机制为 Bcl-2、p-PI3K、p-Akt 的蛋白和 mRNA 表达降低, Caspase-3 蛋白和 mRNA 表达升高<sup>[109-111]</sup>。Yu 等<sup>[112]</sup>发现人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 和人参皂苷 Rg<sub>5</sub> 的组合治疗可抑制人肺肿瘤异种移植小鼠模型。而且还可抑制 A549 细胞的增殖, 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 和人参皂苷 Rg<sub>5</sub> 对 A549 细胞的 IC<sub>50</sub> 值分别为 44.6、36.0 μmol/L。Western blotting 结果显示 cleaved Caspase-9 和 Caspase-3 和 PARP 表达升高, 而 PI3K、Akt 和 mTOR 水平降低。Song 等<sup>[113]</sup>发现人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 能够诱导 A549 细胞凋亡, MTT 结果显示 24、48 h 对 A549 细胞的 IC<sub>50</sub> 分别为 42.75 和 36.25 μmol/L。流式检测细胞凋亡增多, Western blotting 显示 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1、p85、PI3K、p-Akt 水平降低。Du 等<sup>[114]</sup>发现人参皂苷 Rk1 可显著抑制 A549 和 H1975 细胞增殖, 具体机制为 PI3K、Akt 表达降低, 细胞凋亡增加, 细胞迁移受到抑制。说明人参皂苷通过抑制 PI3K/Akt 信号通路抑制肺癌进展。

Bauerane 是一种源自蒲公英根的三萜类化合物。Chen 等<sup>[115]</sup>发现 bauerane 抑制 A549 细胞的增殖, IC<sub>50</sub> 为 10 μmol/L, AO/EB 染色显示细胞凋亡增加, 且细胞周期停滞在 S 期, Western blotting 显示细胞内 Bax 表达上调、Cyclin B1、Bcl-2、p-PI3K 和 p-Akt 的蛋白表达降低。说明 bauerane 通过 PI3K/Akt 通路抑制 A549 细胞的增殖, 并诱导细胞凋亡和细胞周期停滞。

此外, 柴胡皂苷 D<sup>[116]</sup>、灵芝酸 DM<sup>[117]</sup>、桔梗皂苷 D<sup>[118]</sup>、远志皂苷 D<sup>[119]</sup>、23-乙酰泽泻醇 B<sup>[120]</sup>、羽扇豆醇<sup>[121]</sup>、黄芪甲苷<sup>[122]</sup>、竹节香附素 A<sup>[123]</sup>、积雪草酸<sup>[124]</sup>、重楼皂苷 II<sup>[125]</sup>、重楼皂苷 VII<sup>[126]</sup>和酸枣仁皂苷 B<sup>[127]</sup>等三萜类化合物均能够通过干预 PI3K/Akt 通路, 实现对肺癌细胞增殖、代谢、转移及耐药性的全方位调控。

综上, 天然萜类产物是靶向肺癌 PI3K/Akt 信号通路的天然抑制剂宝库。它们通过调控该核心生存通路, 引发一系列抑制肿瘤生长、转移并导致细胞死亡的生物学效应, 且部分具有增敏化疗、克服耐药的重要功能。为基于萜类结构的抗肿瘤新型药物研发和辅助治疗策略提供了坚实的科学依据和丰富的候选分子。

### 3 结语与展望

肺癌作为全球疾病负担最重的恶性肿瘤, 其生存率一直不理想, 且靶向与免疫治疗伴随的不良反应及耐药问题日益凸显。PI3K/Akt 信号通路作为细胞内核心的生存与代谢调控枢纽, 其异常激活几乎贯穿肺癌发展的全过程。因此, 从中药及天然药物中寻找高效低毒的 PI3K/Akt 通路抑制剂, 已成为突破当前治疗瓶颈的重要研究方向。

本文系统梳理了单萜、倍半萜、二萜及三萜类代表性化合物调控该通路防治肺癌的作用机制。研究表明, 不同萜类成分可通过多节点抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号轴, 协同实现促凋亡/自噬、阻滞细胞周期、逆转 EMT、抗血管生成及调控 TME 等抗肿瘤效应, 其核心抗肿瘤机制均是通过抑制 PI3K/Akt 信号通路调控 p70S6K、GSK3β、FoxO 等关键下游效应分子实现。这些差异深刻反映了萜类化合物“结构决定功能”的构效关系, 同时也提示, 未来应基于此类化合物的结构特点, 筛选和优化具有高活性的萜类先导化合物。

虽然目前发现大量具有活性的天然萜类, 但其结构复杂、体内代谢不稳定及生物利用度低等问题依然突出。此外, 国内外研究多停留在细胞与动物模型阶段, 缺乏临床前药效学与安全性评价, 其实际转化潜力尚不明确, 难以评估这些天然产物的实际临床应用前景。其次, 萜类成分普遍存在水溶性差、口服生物利用度低等问题, 严重制约其从先导化合物到创新药物的实质性跨越。最后, 研究多聚焦于 PI3K/Akt/mTOR 核心轴的线性调控, 而肿瘤的发生发展涉及复杂的信号网络交互, 单一抑制 PI3K/Akt 通路往往难以避免反馈性耐药

基于上述挑战与机遇, 如何在继承传统中医药智慧的基础上, 融合现代科学技术实现突破性创新, 已成为当前天然药物化学领域的核心议题。这不仅要求从单一的活性筛选转向系统的成药性优化, 更需要建立一套从“实验室发现”到“临床验证”的全链条研发策略, 从而充分释放萜类化合物在肺癌

精准治疗中的巨大潜能。

综上, 萜类化合物作为天然 PI3K/Akt 信号通路抑制剂的宝库, 在肺癌防治创新药物研发中承载着重要使命。未来的研究应在深化机制认知的基础上, 采用现代药物化学及化学生物学等多学科之所长, 着力推动高活性萜类先导化合物的结构优化、成药性评价及临床转化进程, 实现从“单一通路抑制”向“多维度协同干预”的精准治疗转化, 为肺癌精准治疗贡献中国特色的天然药物方案。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Thai A A, Solomon B J, Sequist L V, *et al.* Lung cancer [J]. *Lancet*, 2021, 398(10299): 535-554.
- [2] 肖祥, 吴宣谕, 韩洁榕, 等. “肺与大肠相表里”视角下探索肠道菌群与肺癌因果关联及潜在干预中药预测 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 4108-4120.
- [3] Chen H S, Xu J, Liu W B, *et al.* The epidemiology, etiology, and future prophylactic options for cancers in Mainland China [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1579378.
- [4] Howlader N, Forjaz G, Mooradian M J, *et al.* The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(7): 640-649.
- [5] Sezer H F. Current surgical perspective on the prognosis of small-cell lung cancer [J]. *Diagnostics*, 2025, 15(21): 2704.
- [6] Wang R, Qu Z, Lv Y, *et al.* Important roles of PI3K/Akt signaling pathway and relevant inhibitors in prostate cancer progression [J]. *Cancer Med*, 2024, 13(21): e70354.
- [7] Tan A C. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(3): 511-518.
- [8] Wali A F, Talath S, El Tanani M, *et al.* PI3K/Akt/mTOR pathway in breast cancer pathogenesis and therapy: Insights into phytochemical-based therapeutics [J]. *Nutr Cancer*, 2025, 77(9): 938-958.
- [9] 闫靖楠, 宋忠阳, 祁亚锋, 等. 中药调控肿瘤免疫微环境的作用及机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(17): 6477-6492.
- [10] Luo H, Vong C T, Chen H B, *et al.* Naturally occurring anti-cancer compounds: Shining from Chinese herbal medicine [J]. *Chin Med*, 2019, 14(1): 48.
- [11] Kamran S, Sinniah A, Abdulghani M A M, *et al.* Therapeutic potential of certain terpenoids as anticancer agents: A scoping review [J]. *Cancers*, 2022, 14(5): 1100.
- [12] Mafi S, Mansoori B, Taeb S, *et al.* mTOR-mediated regulation of immune responses in cancer and tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 774103.
- [13] Tewari D, Patni P, Bishayee A, *et al.* Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: A novel therapeutic strategy [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 80: 1-17.
- [14] Baghery Saghchy Khorasani A, Pourbagheri-Sigaroodi A, Pirsalehi A, *et al.* The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in gastric cancer; From oncogenic variations to the possibilities for pharmacologic interventions [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 898: 173983.
- [15] Mazloumi Gavvani F, Smith Arnesen V, Jacobsen R G, *et al.* Class I phosphoinositide 3-kinase PIK3CA/p110 $\alpha$  and PIK3CB/p110 $\beta$  isoforms in endometrial cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3931.
- [16] Alobid S. Targeting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in prostate cancer: Molecular dysregulation, therapeutic advances, and future directions [J]. *Saudi Pharm*, 2026, 34(1): 2.
- [17] Sanaei M J, Razi S, Pourbagheri-Sigaroodi A, *et al.* The PI3K/Akt/mTOR pathway in lung cancer; oncogenic alterations, therapeutic opportunities, challenges, and a glance at the application of nanoparticles [J]. *Transl Oncol*, 2022, 18: 101364.
- [18] Rice S J, Liu X, Wang H G, *et al.* EGFR mutations and Akt phosphorylation are markers for sensitivity to combined MCL-1 and Bcl-2/xL inhibition in non-small cell lung cancer [J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0217657.
- [19] Nazari N, Jafari F, Ghalamfarsa G, *et al.* The emerging role of microRNA in regulating the mTOR signaling pathway in immune and inflammatory responses [J]. *Immunol Cell Biol*, 2021, 99(8): 814-832.
- [20] Shi X, Wang J J, Lei Y, *et al.* Research progress on the PI3K/Akt signaling pathway in gynecological cancer (Review) [J]. *Mol Med Report*, 2019, 19(6): 4529-4535.
- [21] Li X M, Wu C J, Chen N C, *et al.* PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and targeted therapy for glioblastoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 33440-33450.
- [22] Papadimitrakopoulou V. Development of PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors and their application in personalized therapy for non-small-cell lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(8): 1315-1326.
- [23] 胡志英, 朱新江, 陈舒晨, 等. 非小细胞肺癌 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的研究现状与进展 [J]. *癌症进展*, 2018, 16(6): 671-674.
- [24] 摆惠芹, 加孜那·托哈依. PIK/Akt/mTOR 信号通路在肺癌不同 EGFR 突变状态中的临床相关研究与预测价值 [J]. *新疆医科大学学报*, 2024, 47(3): 308-313.

- [25] Xu L, Wang Q, Wu L. Adenocarcinoma of the lung with *EGFR* gene mutation and subsequent resistance mechanisms exploration: Case report [J]. *OncoTargets Ther*, 2017, 10: 4517-4525.
- [26] Zhang Y, Han K. mRNA expression of programmed cell death ligand 1 and components of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/phosphatase and tensin homolog pathway in epidermal growth factor receptor mutation-positive lung adenocarcinoma [J]. *J Can Res Ther*, 2019, 15(4): 914.
- [27] Wang X M, Xu W F, Zhu C Y, et al. PRMT7 inhibits the proliferation and migration of gastric cancer cells by suppressing the PI3K/Akt pathway via PTEN [J]. *J Cancer*, 2023, 14(15): 2833-2844.
- [28] Alfieri R, Giovannetti E, Bonelli M, et al. New treatment opportunities in phosphatase and tensin homolog (PTEN)-deficient tumors: Focus on PTEN/focal adhesion kinase pathway [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 170.
- [29] 邓世超. 不同信号通路在非小细胞肺癌中的预测价值研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2022.
- [30] Ligresti G, Militello L, Steelman L S, et al. PIK3CA mutations in human solid tumors: Role in sensitivity to various therapeutic approaches [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(9): 1352-1358.
- [31] He Y, Sun M M, Zhang G G, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6: 425.
- [32] Thorpe L M, Yuzugullu H, Zhao J J. PI3K in cancer: Divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(1): 7-24.
- [33] Yamamoto H, Shigematsu H, Nomura M, et al. PIK3CA mutations and copy number gains in human lung cancers [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(17): 6913-6921.
- [34] Liao S X, Sun P P, Gu Y H, et al. Autophagy and pulmonary disease [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2019, 13: 1753466619890538.
- [35] Poillet-Perez L, Sharp D W, Yang Y, et al. Autophagy promotes growth of tumors with high mutational burden by inhibiting a T-cell immune response [J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(9): 923-934.
- [36] Wu Z N, Li W, Tang Q, et al. A novel aniline derivative from *Peganum harmala* L. promoted apoptosis via activating PI3K/Akt/mTOR-mediated autophagy in non-small cell lung cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12626.
- [37] Peng Y, Wang Y Y, Zhou C, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: Are we making headway? [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 819128.
- [38] Shen W T, Luo P, Sun Y Q, et al. NRBF2 regulates the chemoresistance of small cell lung cancer by interacting with the p62 protein in the autophagy process [J]. *iScience*, 2022, 25(6): 104471.
- [39] 王佳恩, 殷子喻, 马莉, 等. 灯盏乙素抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(13): 4608-4621.
- [40] Li J R, Sun M X, Tang M, et al. Mechanism of PI3K/Akt-mediated mitochondrial pathway in obesity-induced apoptosis (Review) [J]. *Biomed Rep*, 2024, 22(3): 40.
- [41] Rosa N, Speelman-Rooms F, Parys J B, et al. Modulation of Ca<sup>2+</sup> signaling by antiapoptotic Bcl-2 versus Bcl-xL: From molecular mechanisms to relevance for cancer cell survival [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(6): 188791.
- [42] Pugazhenth S, Nesterova A, Sable C, et al. Akt/protein kinase B up-regulates Bcl-2 expression through cAMP-response element-binding protein [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(15): 10761-10766.
- [43] Wu Y H, Wang Y P, Liu H, et al. Correction: Mechanism of apoptosis in oral squamous cell carcinoma promoted by cardamonin through PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 35209.
- [44] Zhang X N, Sai B Q, Wang F, et al. Hypoxic BMSC-derived exosomal miRNAs promote metastasis of lung cancer cells via STAT3-induced EMT [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 40.
- [45] Xu H, Wang J, Al-Nusaif M, et al. CCL2 promotes metastasis and epithelial-mesenchymal transition of non-small cell lung cancer via PI3K/Akt/mTOR and autophagy pathways [J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(3): e13560.
- [46] Bai J, Kwok W C, Thiery J P. Traditional Chinese medicine and regulatory roles on epithelial-mesenchymal transitions [J]. *Chin Med*, 2019, 14(1): 34.
- [47] Peng F, Xu Q S, Jing X M, et al. GPX2 promotes EMT and metastasis in non-small cell lung cancer by activating PI3K/Akt/mTOR/Snail signaling axis [J]. *FASEB BioAdvances*, 2023, 5(6): 233-250.
- [48] Yuan R, Fan Q M, Liang X W, et al. Cucurbitacin B inhibits TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in NSCLC through regulating ROS and PI3K/Akt/mTOR pathways [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 24.
- [49] Nam M W, Kim C W, Choi K C. Epithelial-mesenchymal transition-inducing factors involved in the progression of lung cancers [J]. *Biomol Ther*, 2022, 30(3): 213-220.
- [50] Yu J T, Huo Q F, Duan X X. KDM6B regulates the tumor microenvironment and promotes EMT via the PI3K/Akt/mTOR signaling in differentiated thyroid cancer [J].

- BLOCELL*, 2026, 50(4): 9.
- [51] Wang Z X. Cell cycle progression and synchronization: An overview [J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2579: 3-23.
- [52] Thamjamrassri P, Ariyachet C. Circular RNAs in cell cycle regulation of cancers [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 6094.
- [53] Qiu L, Gao Q, Liao Y H, et al. Targeted inhibition of the PTEN/PI3K/Akt pathway by YSV induces cell cycle arrest and apoptosis in oral squamous cell carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 145.
- [54] Hong M, Zhu H, Liu W K, et al. Scoparone suppresses proliferation and cell cycle of hepatocellular carcinoma cells via inhibiting Akt/GSK-3 $\beta$ /cyclin D1 signaling pathway [J]. *Transl Cancer Res*, 2025, 14(3): 1638-1650.
- [55] 魏文海, 李兴芳, 赵琼, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路抗非小细胞肺癌的机制及中药干预研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(23): 218-226.
- [56] Zhou L X, Li M P, Chai Z B, et al. Anticancer effects and mechanisms of astragaloside-IV (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2022, 49: 5.
- [57] Mokhfi F, Amin M, Zehravi M, et al. Alkaloid-based modulators of the PI3K/Akt/mTOR pathway for cancer therapy: Understandings from pharmacological point of view [J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 402, 111218.
- [58] Wang T, Chen S, Wang Z L, et al. KIRREL promotes the proliferation of gastric cancer cells and angiogenesis through the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(1): e18020.
- [59] Zhu Y Q, Lu Y X, Zhu Y F, et al. ST2L promotes VEGFA-mediated angiogenesis in gastric cancer by activating TRAF6/PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B pathway via IL-33 [J]. *Sci Rep*, 2024, 26393.
- [60] El-Tanani M, Nsairat H, Aljabali A A, et al. Role of mammalian target of rapamycin (mTOR) signalling in oncogenesis [J]. *Life Sci*, 2023, 323: 121662.
- [61] Gao Y X, E G, Feng L, et al. AMT inhibits the progression of non-small cell lung cancer by suppressing the PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway via H3K27me3 regulation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2026, 1011, 178460.
- [62] Huang J, Wang C C, Hou Y X, et al. Molecular mechanisms of Thrombospondin-2 modulates tumor vasculogenic mimicry by PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115455.
- [63] Li L L, Zhao T, Hu Y L, et al. Mathematical modelling and bioinformatics analyses of drug resistance for cancer treatment [J]. *Curr Bioinform*, 2024, 19(3): 211-221.
- [64] Entezari M, Ghanbarirad M, Taheriazam A, et al. Long non-coding RNAs and exosomal lncRNAs: Potential functions in lung cancer progression, drug resistance and tumor microenvironment remodeling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 112963.
- [65] Lim Z F, Ma P C. Emerging insights of tumor heterogeneity and drug resistance mechanisms in lung cancer targeted therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 134.
- [66] Singh B, Patwardhan R S, Jayakumar S, et al. Oxidative stress associated metabolic adaptations regulate radioresistance in human lung cancer cells [J]. *J Photochem Photobiol B Biol*, 2020, 213: 112080.
- [67] Xu L M, Yu H, Yuan Y J, et al. Overcoming of radioresistance in non-small cell lung cancer by microRNA-320a through HIF1 $\alpha$ -suppression mediated methylation of PTEN [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 553733.
- [68] Tan S M, Yi P, Wang H R, et al. RAC1 involves in the radioresistance by mediating epithelial-mesenchymal transition in lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 649.
- [69] Wang W, Jia S N, Fan S F, et al. Dihydroartemisinin enhances the anticancer effects of sorafenib on hepatocellular carcinoma by inhibiting Akt signaling pathway activation [J]. *Prog Biochem Biophys*, 2024, 51(6): 1445-1457.
- [70] Gremke N, Polo P, Dort A, et al. mTOR-mediated cancer drug resistance suppresses autophagy and generates a druggable metabolic vulnerability [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 4684.
- [71] Rascio F, Spadaccino F, Rocchetti M T, et al. The pathogenic role of PI3K/Akt pathway in cancer onset and drug resistance: An updated review [J]. *Cancers*, 2021, 13(16): 3949.
- [72] Glaviano A, Lau H S, Carter L M, et al. Harnessing the tumor microenvironment: Targeted cancer therapies through modulation of epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 6.
- [73] Ye Z L, Zeng D Q, Zhou R, et al. Tumor microenvironment evaluation for gastrointestinal cancer in the era of immunotherapy and machine learning [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 819807.
- [74] Desai S A, Patel V P, Bhosle K P, et al. The tumor microenvironment: Shaping cancer progression and treatment response [J]. *J Chemother*, 2025, 37(1): 15-44.
- [75] Bilotta M T, Antignani A, Fitzgerald D J. Managing the TME to improve the efficacy of cancer therapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 954992.
- [76] 房传赐, 钱亚云. 斑蝥酸钠注射液靶向 PI3K/Akt/

- mTOR 信号通路对人肺腺癌细胞 A549 迁移能力的影响 [J]. 中医学报, 2021, 36(9): 1954-1958.
- [77] Liu Y P, Li L, Xu L, *et al.* Cantharidin suppresses cell growth and migration, and activates autophagy in human non-small cell lung cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6527-6532.
- [78] Cheng G, Li L, Li Q, *et al.*  $\beta$ -Elemene suppresses tumor metabolism and stem cell-like properties of non-small cell lung cancer cells by regulating PI3K/Akt/mTOR signaling [J]. *Am J Cancer Res*, 2022; 12(4): 1535-1555.
- [79] Liu J, Hu X J, Jin B, *et al.*  $\beta$ -Elemene induces apoptosis as well as protective autophagy in human non-small-cell lung cancer A549 cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(1): 146-153.
- [80] 李琳, 成光宇, 李庆杰, 等.  $\beta$ -榄香烯对非小细胞肺癌细胞迁移的影响及其机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(10): 3571-3577.
- [81] Lee J H, Chinnathambi A, Ali Alharbi S, *et al.* Farnesol abrogates epithelial to mesenchymal transition process through regulating Akt/mTOR pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 150: 104504.
- [82] 孙卉, 陈晓静, 刘丽, 等. 双氢青蒿素通过 PI3K/Akt 通路逆转肺癌顺铂耐药 A549/DDP 细胞的分子机制 [J]. 中国药师, 2021(6): 1013-1017.
- [83] Zeng W W, Xia L. Mechanistic of artemisinin extracts modulating cisplatin resistance in lung cancer A549/DDP cells via the PI3K/Akt pathway [J]. *International J Pharmacology*, 2025, 21(2): 217-230.
- [84] Zhang S Y, Li X B, Hou S G, *et al.* Cedrol induces autophagy and apoptotic cell death in A549 non-small cell lung carcinoma cells through the PI3K/Akt signaling pathway, the loss of mitochondrial transmembrane potential and the generation of ROS [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(1): 291-299.
- [85] Li Q S, Liu Y X, Zhang L, *et al.* Cedrol impedes lung cancer metastasis by reducing tumor-associated macrophage polarization mediated by Myc-driven aerobic glycolysis [J]. *Hum Cell*, 2025, 38(6): 177.
- [86] 曹雪婷, 吴博雅, 陈静. 刺五加苷 B 介导 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导肺癌细胞凋亡和自噬 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(24): 6693-6701.
- [87] Sun L H, Yuan W X, Wen G L, *et al.* Parthenolide inhibits human lung cancer cell growth by modulating the IGF-1R/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(3): 1184-1193.
- [88] Mohiuddin M D, Kasahara K. Paclitaxel impedes EGFR-mutated PC9 cell growth via reactive oxygen species-mediated DNA damage and EGFR/PI3K/Akt/mTOR signaling pathway suppression [J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2021, 18(5): 645-659.
- [89] Lee Y C, Lin H H, Hsu C H, *et al.* Inhibitory effects of andrographolide on migration and invasion in human non-small cell lung cancer A549 cells via down-regulation of PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 632(1/2/3): 23-32.
- [90] 胡明亮. 基于 HnRNPA2/B1-PI3K/Akt 信号通路研究雷公藤甲素抗非小细胞肺癌的分子机制 [D]. 宜春: 宜春学院, 2021.
- [91] Ren J K, Zhao S W, Lai J Y. Triptolide restrains the growth, invasion, stemness, and glycolysis of non-small cell lung cancer cells by PFKFB2-mediated PI3K/Akt pathway [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2024, 103(1): e14450.
- [92] 林小红. 雷公藤氯内酯醇对人肺腺癌裸鼠移植瘤的生长抑制及细胞自噬的机制研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2019.
- [93] Kim S A, Kang O H, Kwon D Y. Cryptotanshinone induces cell cycle arrest and apoptosis of NSCLC cells through the PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2739.
- [94] Zhang J T, Wen G L, Sun L H, *et al.* Cryptotanshinone inhibits cellular proliferation of human lung cancer cells through downregulation of IGF-1R/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5): 2926-2934.
- [95] Jiang Y X, Bi Y L, Zhou L J, *et al.* Tanshinone IIA inhibits proliferation and migration by downregulation of the PI3K/Akt pathway in small cell lung cancer cells [J]. *BMC Complementary Med Ther*, 2024, 24(1): 68.
- [96] Wang T, Zou J, Wu Q, *et al.* Tanshinone IIA derivatives induced S-phase arrest through stabilizing c-Myc G-quadruplex DNA to regulate ROS-mediated PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 912: 174586.
- [97] Liao X Z, Gao Y, Huang S, *et al.* Tanshinone IIA 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]. *Phytother Res*, 2019, 33(9): 2298-2309.
- [98] Chen F J, Xiang W Q, Qiang G L. Tanshinone IIA affects the proliferation of A549/Tax by affecting the expression of MMP7 through the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway [J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 369.
- [99] Zhao L Q, Zhang J N, Fan Y K, *et al.* Antiproliferative activity of carnosic acid is mediated via inhibition of cell migration and invasion, and suppression of

- phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K)/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 7864-7871.
- [100] Wang X Y, Wang Y J, Hou Z L, *et al.* Ingenane-type diterpenoids inhibit non-small cell lung cancer cells by regulating SRC/PI3K/Akt pathway [J]. *Nat Prod Res*, 2024, 38(19): 3460-3465.
- [101] Zhang D, Deng T, Yuan W, *et al.* Glaucocalyxin A induces apoptosis of non-small cell lung carcinoma cells by inhibiting the PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  pathway [J]. *Clin Exp Pharma Physio*, 2022, 49(8): 797-804.
- [102] 乌兰图雅, 刘艳萍, 于淼, 等. 熊果酸对肺癌 A549 细胞增殖、凋亡与侵袭的影响及可能机制 [J]. *解剖科学进展*, 2021, 27(6): 736-738.
- [103] 李姝叶, 毕小菁, 王文军. 熊果酸对人非小细胞肺癌细胞系 A549 增殖、迁移、侵袭能力的影响及其机制探讨 [J]. *山东医药*, 2019, 59(15): 15-19.
- [104] Wang W D, Liu Y, Su Y, *et al.* Antitumor and apoptotic effects of cucurbitacin a in A-549 lung carcinoma cells is mediated via G<sub>2</sub>/M cell cycle arrest and m-TOR/PI3K/Akt signalling pathway [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2017, 14(2): 75-82.
- [105] Yuan R, Fan Q M, Liang X W, *et al.* Cucurbitacin B inhibits TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) in NSCLC through regulating ROS and PI3K/Akt/mTOR pathways [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 24.
- [106] Zhang J F, Aray B, Zhang Y, *et al.* Synergistic effect of cucurbitacin E and myricetin on anti-non-small cell lung cancer: Molecular mechanism and therapeutic potential [J]. *Phytomedicine*, 2023, 111: 154619.
- [107] Zhu X Q, Huang H, Zhang J, *et al.* The anticancer effects of cucurbitacin I inhibited cell growth of human non-small cell lung cancer through PI3K/Akt/p70S6K pathway [J]. *Mol Med Report*, 2017, 17(2):2750-2756.
- [108] 沈佳伟, 顾春艳, 褚菲菲, 等. 人参皂苷 Rg<sub>2</sub> 调控 PI3K/Akt 通路逆转非小细胞肺癌顺铂耐药的分子机制研究 [J]. *当代医药论丛*, 2025, 23(18): 1-3.
- [109] 韩宁, 李秋实, 王鑫洋, 等. 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 抑制肺癌细胞增殖和侵袭的作用及机制 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(20): 2942-2945.
- [110] Li J L, Yang B. Ginsenoside Rg<sub>3</sub> enhances the radiosensitivity of lung cancer A549 and H1299 cells via the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2023, 59(1): 19-30.
- [111] Xie Q P, Wen H K, Zhang Q, *et al.* Inhibiting PI3K-Akt signaling pathway is involved in antitumor effects of ginsenoside Rg<sub>3</sub> in lung cancer cell [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 16-21.
- [112] Yu X L, Wang Q H, Dai Z X. Ginsenosides inhibit the proliferation of lung cancer cells and suppress the rate of metastasis by modulating EGFR/VEGF signaling pathways [J]. *J Oleo Sci*, 2024, 73(2): 219-230.
- [113] Song C, Yuan Y, Zhou J, *et al.* Network pharmacology-based prediction and verification of ginsenoside Rh<sub>2</sub>-induced apoptosis of A549 cells via the PI3K/Akt pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 878937.
- [114] Du N, Song D L, Sun X, *et al.* Ginsenoside Rk1 inhibits the malignant progression of lung cancer by inactivating the INSR/PI3K/Akt pathway [J]. *Tissue Cell*, 2025, 95: 102880.
- [115] Chen Q, Wang M, Shen C J. Bauerane induces S-phase cell cycle arrest, apoptosis, and inhibition of proliferation of A549 human lung cancer cells through the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e919558.
- [116] 陈苏红. 柴胡皂苷 D 通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路促进肺腺癌 A549 细胞自噬和凋亡的机制研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [117] Xia J B, Dai L J, Wang L S, *et al.* Ganoderic acid DM induces autophagic apoptosis in non-small cell lung cancer cells by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR activity [J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 316: 108932.
- [118] Zhao R L, Chen M J, Jiang Z Q, *et al.* Platycodin-D induced autophagy in non-small cell lung cancer cells via PI3K/Akt/mTOR and MAPK signaling pathways [J]. *J Cancer*, 2015, 6(7): 623-631.
- [119] Seo Y S, Kang O H, Kong R, *et al.* Polygalacin D induces apoptosis and cell cycle arrest via the PI3K/Akt pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(4):1702-1710.
- [120] Liu Y, Xia X C, Meng L Y, *et al.* Alisol B<sub>23</sub>-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.
- [121] He W, Li X, Xia S Y. Lupeol triterpene exhibits potent antitumor effects in A427 human lung carcinoma cells via mitochondrial mediated apoptosis, ROS generation, loss of mitochondrial membrane potential and downregulation of m-TOR/PI3K/Akt signalling pathway [J]. *J BUON*, 2018; 23(3): 635-640.
- [122] 李紫瑞. 黄芪甲苷逆转非小细胞肺癌 A549/DDP 细胞顺铂耐药的作用机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学

- 学, 2022.
- [123] Xing Y, Xue W W, Teng Y H, *et al.* Raddeanin A promotes autophagy-induced apoptosis by inactivating PI3K/Akt/mTOR pathway in lung adenocarcinoma cells [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2023, 396(9): 1987-1997.
- [124] 王子健, 庄作会, 刘春霞. 积雪草酸通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制 A549 细胞的增殖和迁移 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(21): 4827-4830.
- [125] Zhang L L, Man S L, Wang Y S, *et al.* Paris saponin II induced apoptosis via activation of autophagy in human lung cancer cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 253: 125-133.
- [126] He H, Xu C, Zheng L, *et al.* Polyphyllin VII induces apoptotic cell death via inhibition of the PI3K/Akt and NF- $\kappa$ B pathways in A549 human lung cancer cells [J]. *Mol Med Report*, 2019, 21(2):597-606.
- [127] Chen M Z, Li J, Hu S D, *et al.* Jujuboside B inhibits the proliferation and migration of non-small cell lung cancer H1299 cells through inhibiting PI3K/Akt and Wnt/ $\beta$ -catenin pathways [J]. *Cancer Manag Res*, 2025, 17: 1143-1153.

[责任编辑 赵慧亮]