

长管贝壳杉素 A 通过 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制结肠癌细胞活性

李悦予, 冯霞*

南京医科大学附属脑科医院 药学部, 江苏 南京 210029

【摘要】 **目的** 探讨长管贝壳杉素 A (longikaurin A, LK-A)对结肠癌细胞的抗肿瘤效应及其潜在的分子机制。**方法** 将结肠癌 HCT116、HT-29 细胞分为对照组和实验组, 其中对照组给予二甲亚砜溶剂, 实验组给予不同浓度 LK-A 干预, 采用 CCK-8 法评价细胞增殖能力, 流式细胞仪分析细胞凋亡情况, 以及裸鼠皮下移植瘤实验评价 LK-A 抑瘤效应, 蛋白质印迹法检测 PI3K/AKT/mTOR 通路蛋白的变化。**结果** 低浓度的 LK-A 对结肠癌细胞具有显著生长抑制和促进凋亡的作用。LK-A 干预 HCT116 和 HT-29 细胞 24 h 的半抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 分别为 2.18 μmol/L 和 1.42 μmol/L, 48 h 的 IC₅₀ 分别为 0.88 μmol/L 和 0.72 μmol/L。在 HCT116 细胞中, 2 或 4 μmol/L LK-A 干预 24 h 细胞凋亡率分别为 (17.36±2.05)% 和 (34.75±7.01)%, 高于对照组 (6.60±1.10)% ($P<0.05$); 而在 HT-29 细胞中分别为 (15.47±1.65)% 和 (26.30±2.25)%, 高于对照组 (4.69±0.91)% ($P<0.05$)。蛋白质印迹法检测分析显示, 随着 LK-A 浓度增加, 磷酸化磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphorylated phosphatidylinositol-3 kinase, p-PI3K), 磷酸化丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (phosphorylated serine-threonine kinase, p-AKT) 和磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphorylated mammalian target of rapamycin, p-mTOR) 表达呈现明显下降趋势。添加 AKT 激活剂 SC79 后, LK-A 对 HCT116 和 HT-29 细胞的增殖抑制和诱导凋亡能力明显下降。裸鼠实验结果提示 LK-A 具有明显的体内抑瘤作用。**结论** LK-A 能抑制结肠癌细胞增殖和促进其凋亡发生, 其作用机制与抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路活化有关。

【关键词】 长管贝壳杉素 A; 结肠癌; 增殖; 凋亡

Longikaurin A inhibits the activity of colon cancer cells through PI3K/AKT/mTOR pathway

Li Yueyu, Feng Xia*

Department of Pharmacy, Brain Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu China

*Corresponding author: Feng Xia, E-mail: fx1068@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the antitumor effect of longikaurin A (LK-A) on colon cancer cells and its potential molecular mechanism. **Method** Colon cancer HCT116 and HT-29 cells were divided into control group and experimental group, and the control group was administered dimethyl sulfoxide solvent, while the experimental group was administered different concentrations of LK-A. The cell proliferation ability was evaluated by CCK-8 assay. The cell apoptosis was analyzed by flow cytometry. The tumor suppressive effect of LK-A was evaluated by subcutaneous xenograft assay in nude mice. The protein changes of PI3K/AKT/mTOR pathway were detected by western blot. **Result** Low concentrations of LK-A can significantly inhibit the growth of colon cancer cells and increase their apoptosis. The half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) of LK-A intervening HCT116 and HT-29 cells for 24 h were 2.18 μmol/L and 1.42 μmol/L, respectively, and the IC₅₀ for 48 h were 0.88 μmol/L and 0.72 μmol/L, respectively. In HCT116 cells, the apoptosis rates of 2 or 4 μmol/L LK-A intervened for 24 h were (17.36±2.05)% and (34.75±7.01)%, which were higher than

* 通信作者: 冯霞, E-mail: fx1068@126.com

that of the control group ($6.60 \pm 1.10\%$) ($P < 0.05$); while in HT-29 cells were ($15.47 \pm 1.65\%$) and ($26.30 \pm 2.25\%$), higher than that of the control group ($4.69 \pm 0.91\%$) ($P < 0.05$). Western blot analysis showed that with the increase of LK-A concentration, the protein expressions of phosphorylated phosphatidylinositol-3 kinase (p-PI3K), phosphorylated serine-threonine kinase (p-AKT) and phosphorylated mammalian target of rapamycin (p-mTOR) showed a significant downward trend. After adding AKT agonist SC79, the ability of LK-A to inhibit the proliferation and induce apoptosis of HCT116 and HT-29 cells was significantly decreased. The results of experiments on nude mice suggest that LK-A has obvious anti-tumor effect in vivo. **Conclusion** LK-A inhibits the proliferation of colon cancer cells and increased their apoptosis, and its mechanism is related to the inhibition of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway.

[Key words] Longikaurin A; Colon cancer; Proliferation; Apoptosis

结肠癌是胃肠道最常见的恶性肿瘤。虽然早期治愈的概率很高,但几乎所有晚期和转移性疾病患者都没有有效的治愈方法^[1]。即使联合手术、放疗、化疗、免疫治疗及靶向治疗等综合治疗措施,转移性结肠癌的5年生存率仍很低,约为11%^[2]。此外,多药耐药是晚期或复发结肠癌治疗中面临的难题。因此,迫切需要开发更有效的治疗药物,以降低结肠癌的死亡率。长管贝壳杉素A(longikaurin A, LK-A)是一种从异山蕨中分离出来的贝壳莲类二萜,已被证明对鼻咽癌细胞具有强大的细胞毒性作用^[3],但是LK-A治疗结肠癌的有效性尚未见报道。本研究将以HCT116和HT-29细胞为研究对象,分析LK-A对结肠癌细胞增殖和凋亡能力的影响及其潜在的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

人结肠癌细胞系HCT116和HT-29购自中国科学院上海细胞库。CCK-8试剂盒购自日本同仁公司,货号ck04。Annexin V-APC细胞凋亡检测试剂盒购自江苏凯基生物技术股份有限公司,货号KGA1022。Matrigel基质胶购自美国Corning公司,货号354234。磷酸化磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphorylated phosphatidylinositol-3-kinase, p-PI3K)抗体(ab182651)购自美国Abcam公司。PI3K抗体(货号20662-1-AP),丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine kinase, AKT)(货号60203-2-Ig)购自武汉Proteintech公司。LK-A购自南京百方医药科技有限公司。SC79购自上海碧云天生物科技有限公司,货号SF2730。

1.2 方法

1.2.1 实验分组

HCT116和HT-29细胞使用90% McCOY 5A

培养基(GIBCO 货号16600082)和10%优质胎牛血清(GIBCO 货号10099-141),在95%空气、5%二氧化碳的37℃恒温孵箱中培养。实验分为实验组和对照组,其中实验组为加入不同浓度LK-A干预的HCT116和HT-29细胞组,对照组为加入二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)的溶剂组。

1.2.2 CCK-8法评价细胞增殖能力

5×10^3 个/孔的HCT116和HT-29细胞接种于96孔培养板中培养24h后除去培养基,分别加入含0、0.25、0.5、1、2和4 $\mu\text{mol/L}$ LK-A的培养基继续培养72h。实验终止时,向每个孔中加入10 μl CCK-8溶液,继续孵育1~4h,然后用酶标仪测定在450nm处的吸光度。

1.2.3 流式细胞仪分析细胞凋亡情况

5×10^3 个/孔的HCT116和HT-29细胞接种于6孔培养板中培养24h,加入含LK-A的培养基继续培养24h后利用Annexin V-APC细胞凋亡检测试剂盒分析细胞凋亡情况。细胞使用不含乙二胺四乙酸的0.25%胰酶消化后,2000 r/min离心5 min收集细胞,磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)洗涤2次,再次2000 r/min离心5 min收集细胞,加入500 μl 的结合缓冲液悬浮细胞和5 μl Annexin V-APC染液,混匀,在室温、避光下反应5~15 min后,上流式细胞仪检测。

1.2.4 蛋白质印迹法检测蛋白表达

1×10^5 个/孔的HCT116和HT-29细胞接种在6孔培养板中培养24h后,加入LK-A干预48h后,每孔加入150 μl RIPA裂解液充分裂解。充分裂解后,收集混合悬液,12 000 r/min离心3~5 min,提取总蛋白。电泳条件:100 V恒压电泳,当溴酚蓝指示剂距分离胶底部1 cm处停止。转膜条件:300 mA恒流转膜,1.5 h。然后,5%的脱脂牛奶封闭1 h。加入一抗(p-PI3K, PI3K, p-AKT, AKT, p-mTOR, 或

mTOR, 按 1:1000 稀释) 置于旋转摇床上 4 ℃ 过夜。加入 1×TBST 漂洗 3 次, 每次 10 min。加入二抗(按 1:5000 稀释) 孵育 1 h 后, 加入 1×TBST 漂洗 3 次, 每次 10 min。加入 ECL 发光液避光 3 min, 对条带进行显色, 并使用成像仪扫描成像。

1.2.5 体内移植瘤实验

本实验采用的裸鼠均为 6 周龄, 雄性, 平均体重 20 g, 无特定病原体 (specific pathogen free, SPF) 级, 共 24 只。饲养环境: SPF 级动物房, 饲养期间自由饮食, 相对湿度 40%~60%, 每日维持光照 10 h。在裸鼠左侧腋下接种 5×10^6 个 HCT116 或 HT-29 细胞。当移植瘤体积达到 50 mm³ 时, 根据肿瘤大小将裸鼠随机分为三组(每组 8 只)。对照组给小鼠腹腔每 2 天注射 1 次溶媒(生理盐水); 实验组 1, 每 2 天注射 1 次 LK-A (6 mg/kg); 实验组 2, 每 2 天注射 1 次 LK-A (12 mg/kg)。上述处理均持续 3 周。每隔 1 d 用卡尺测量 1 次肿瘤体积, 并使用以下公式计算: 肿瘤体积 (mm³) = 长度 × 宽度 × 高度 × 0.5。实验结束时, 处死小鼠, 收集异种移植瘤保存在液氮中或石蜡包埋。所有动物实验方案均经本院动物伦理保护委员会批准(批准号: 2022-KY120-01)。

1.2.6 免疫组织化学分析方法

移植瘤样本中 Ki-67、p-PI3K 和 p-AKT 的免疫组织化学分析采用以下步骤进行。首先, 对固定的移植瘤样本进行包埋, 并从蜡块中切制薄片, 厚度为 4~5 μm。随后, 进行脱蜡和抗原修复处理, 确保切片的适当反蜡和抗原修复。接下来, 使用免疫组织化学试剂盒提供的蛋白封闭试剂, 对切片进行蛋白封闭处理, 以防止非特异性结合。随后, 分别加入适当浓度的抗 Ki-67、抗 p-PI3K 和抗 p-AKT 抗体, 按照生产商的说明进行 4 ℃ 孵育过夜。之后, PBS 洗 3 次, 每次 2 min。接着, 加入与一抗宿主物种种类相对应的二抗, 并孵育 30 min。之后, PBS 洗 3 次, 每次 2 min。最后, 加入 DAB 显色液, 室温显色 2~5 min。自来水冲洗 2 min 后苏木精复染。完成免疫组织化学染色后, 通过显微镜观察和图像获取, 阳性结果为在抗原定位处染棕黄或棕褐色。

1.3 统计学方法

所有数据均使用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析。计量资料呈正态分布, 采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验或单因素方差分

析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LK-A 对结肠癌 HCT116 和 HT-29 细胞增殖能力的影响

为了评价 LK-A 对结肠癌细胞增殖的抑制作用, 分别用 0、0.25、0.5、1、2 和 4 μmol/L LK-A 干预 HCT116 和 HT-29 细胞 24 h 和 48 h 后, 利用 CCK-8 法分析细胞增殖能力。如图 1A 所示, LK-A 干预后 HCT116 和 HT-29 细胞的增殖能力受到明显抑制, 并呈现出剂量和时间依赖性。经计算得出 LK-A 干预 HCT116 和 HT-29 细胞的半抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 分别为 24 h 2.18 μmol/L 和 1.42 μmol/L, 48 h 0.88 μmol/L 和 0.72 μmol/L (图 1B)。

2.2 LK-A 对结肠癌 HCT116 和 HT-29 细胞凋亡的影响

进一步利用 Annexin V-APC/PI 分析 LK-A 对结肠癌 HCT116 和 HT-29 细胞凋亡的影响。如图 2A 所示, 在 HCT116 细胞中, 2 或 4 μmol/L LK-A 干预 24 h 的细胞凋亡率分别为 (17.36 ± 2.05)% 和 (34.75 ± 7.01)%, 高于对照组 (6.60 ± 1.10)% (P < 0.05); 而在 HT-29 细胞中分别为 (15.47 ± 1.65)% 和 (26.30 ± 2.25)%, 高于对照组 (4.69 ± 0.91)% (P < 0.05) (图 2B)。可见, 2 或 4 μmol/L LK-A 干预 24 h 后可显著诱导 HCT116 和 HT-29 细胞发生凋亡。

2.3 LK-A 对 PI3K/AKT/mTOR 通路的影响

对 HCT116 和 HT-29 细胞分别采用 2 或 4 μmol/L 的 LK-A 进行干预 24 h, 然后利用蛋白质印迹法检测 PI3K/AKT/mTOR 通路的蛋白变化。如图 3A 所示, 增加 LK-A 剂量的干预导致 p-PI3K、p-AKT 和 p-mTOR 的表达较对照组下调, 差异有统计学意义 (P < 0.05); 而 PI3K、AKT 和 mTOR 的总表达水平差异无统计学意义 (P > 0.05)。进一步利用经典的 AKT 通路激活剂 SC79 逆转 LK-A 对 PI3K/AKT 通路的抑制, 如图 3B 所示, SC79 (10.96 μmol/L) 联合 LK-A (4 μmol/L), 逆转了 LK-A 对 AKT 和下游 mTOR 磷酸化的影响。CCK-8 测定提示, SC79 联合 LK-A 明显降低了 LK-A 对 HCT116 和 HT-29 细胞增殖的抑制 (图 4A)。此外, 流式细胞分析也表明, 与单独使用 LK-A 相比, 联合使用 SC79 后, HCT116 和 HT-29 细胞凋亡率明显下降 (图 4B)。这些结果表明, PI3K/AKT/

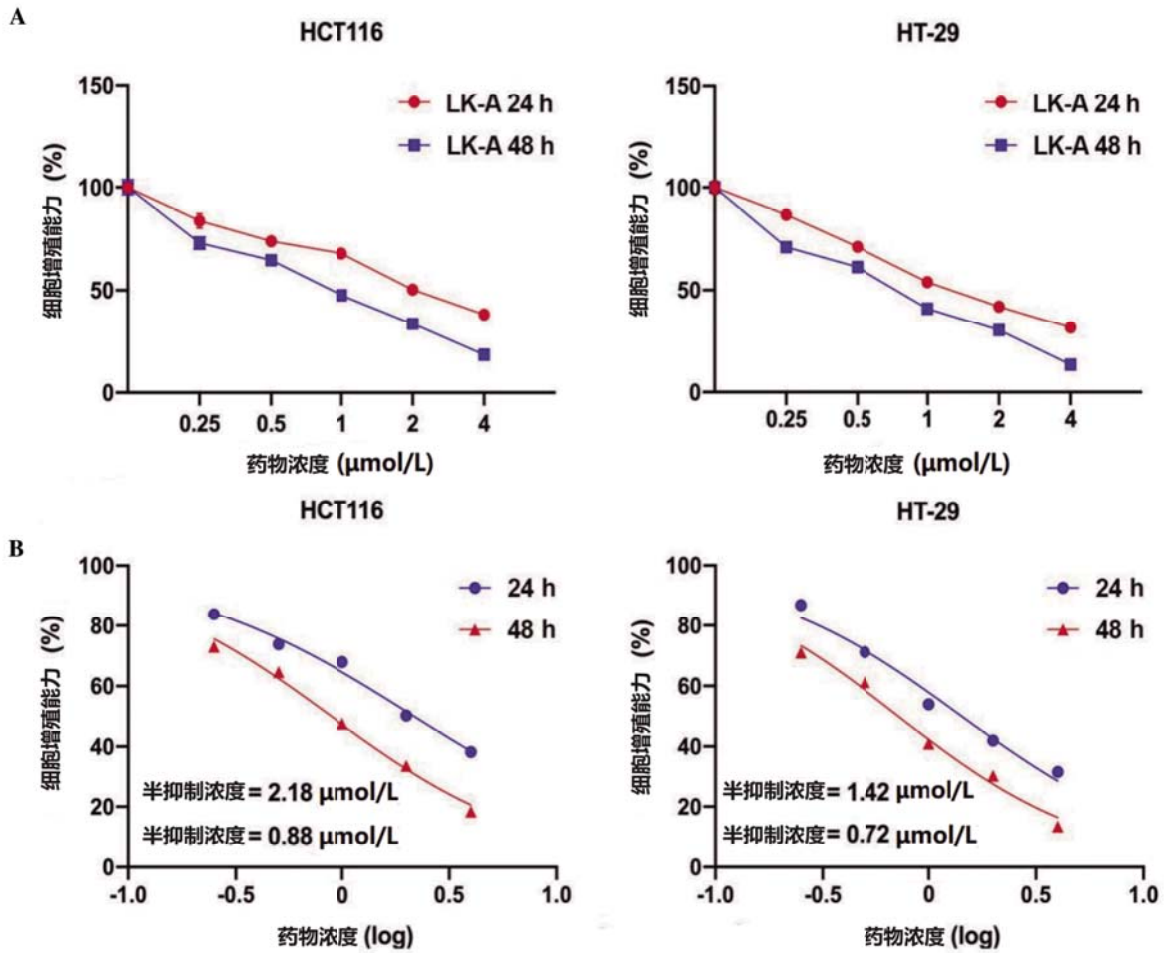


图1 LK-A对结肠癌细胞增殖的影响

注:A,LK-A对HCT116和HT-29细胞增殖能力的影响;B,LK-A干预HCT116和HT-29细胞的半抑制浓度值。

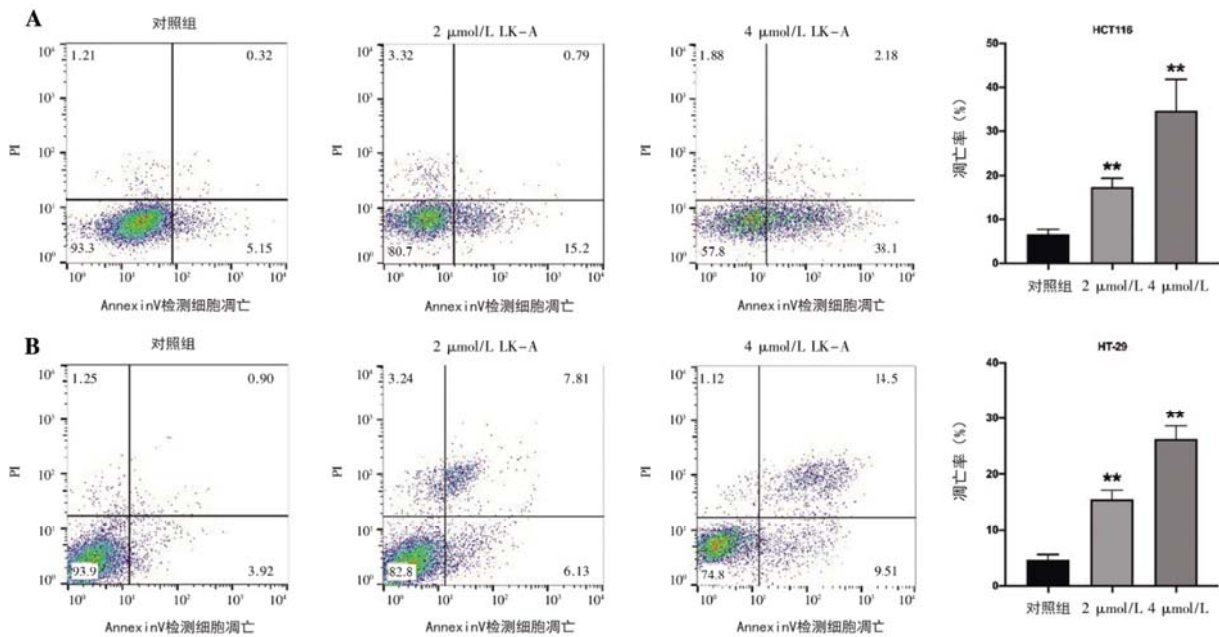


图2 LK-A对结肠癌细胞凋亡的影响

注:A,2或4 μmol/L LK-A干预HCT116细胞24h的细胞凋亡情况;B,2或4 μmol/L LK-A干预HT-29细胞24h的细胞凋亡情况。* $P < 0.05$ 。

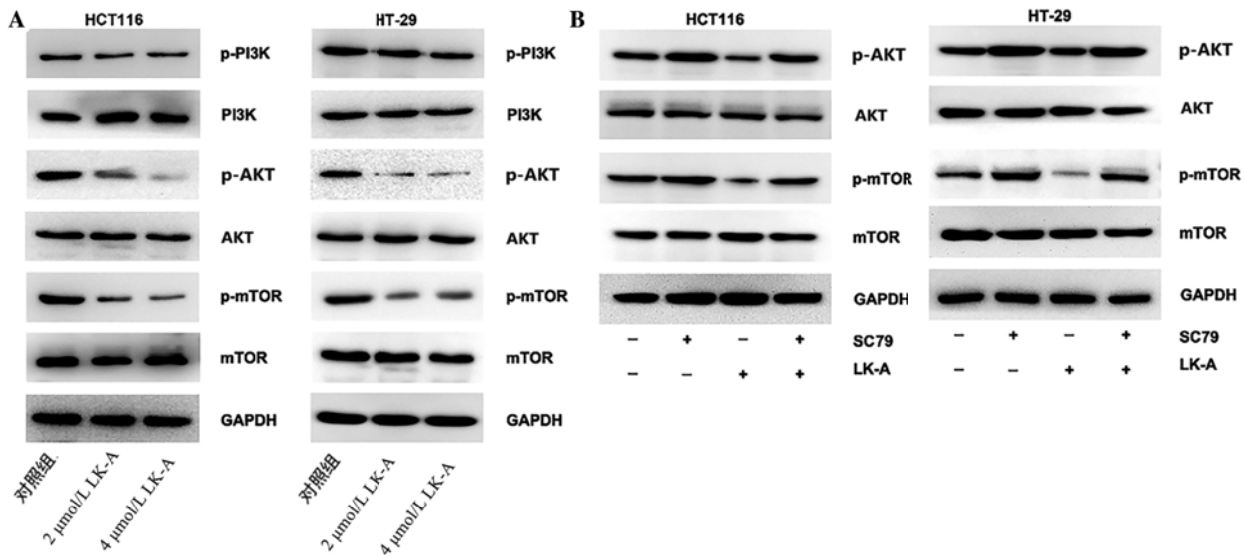


图3 LK-A和SC79对PI3K/AKT/mTOR通路相关蛋白表达的影响

注:A,蛋白质印迹法检测LK-A干预HCT116和HT-29细胞后PI3K/AKT/mTOR通路相关蛋白的表达;B,蛋白质印迹法检测SC79联合LK-A干预HCT116和HT-29细胞后PI3K/AKT/mTOR通路相关蛋白的表达。

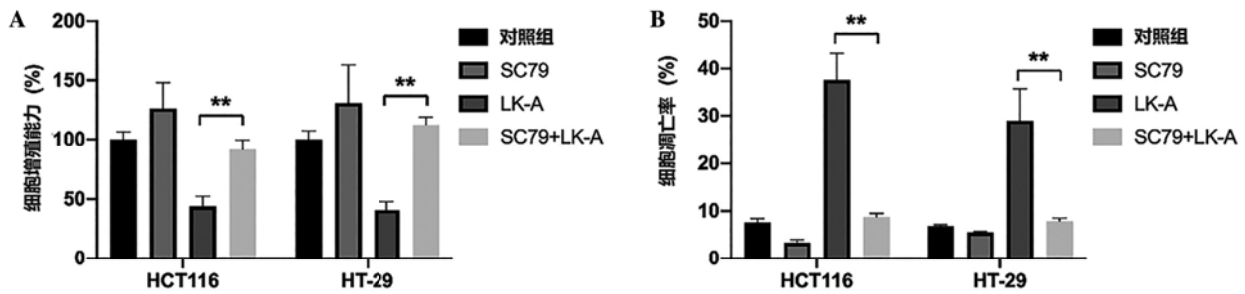


图4 SC79联合LK-A对HCT116和HT-29细胞增殖、凋亡能力的影响

A,SC79逆转LK-A诱导的HCT116和HT-29细胞增殖抑制;B,SC79逆转LK-A诱导的HCT116和HT-29细胞凋亡。* $P < 0.05$ 。

mTOR信号通路参与LK-A诱导的细胞凋亡。

2.4 LK-A抑制结肠癌移植瘤生长

最后,我们检测了LK-A在异种移植模型中是否表现出抗肿瘤活性。如图5A和5B所示,与对照组相比,LK-A干预抑制了HCT116和HT-29细胞产生的异种移植肿瘤的生长($P < 0.05$),并降低了肿瘤的重量($P < 0.05$)。移植瘤大体观详见图5C。进一步,我们评价了LK-A在体内的安全性,结果发现,实验组和对照组的裸鼠体重差异无统计学意义(图5D)($P > 0.05$),表明LK-A对裸鼠的副作用较小。最后,对各组移植瘤样本中Ki-67、p-PI3K和p-AKT进行免疫组织化学分析,结果提示LK-A显著抑制了HCT116和HT-29细胞移植瘤组织中Ki-67、p-PI3K和p-AKT蛋白的表达(图5E)。

3 讨论

近年来,越来越多的研究表明,具有抗癌作用的天然药物必将在新型抗肿瘤药物的开发中发挥重要作用^[4]。LK-A由于其独特的碳骨架和多种药理特性,最近作为新的癌症治疗方法的潜在候选物受到了广泛关注。但目前关于LK-A的抗肿瘤效应的研究主要集中在鼻咽癌方面。如Zou等^[5]证实LK-A在体内外均可有效抑制鼻咽癌细胞生长。Yuan等^[6]研究报道LK-A能有效抑制鼻咽癌细胞干性特征,逆转鼻咽癌细胞对放疗的抵制。

但是,LK-A对人结肠癌细胞的作用及其机制研究至今未见任何报道。而结肠癌是男性和女性中最常见的癌症类型之一,其发病率及死亡率在癌症患者中均排名第三^[7]。在过去几十年中,研究

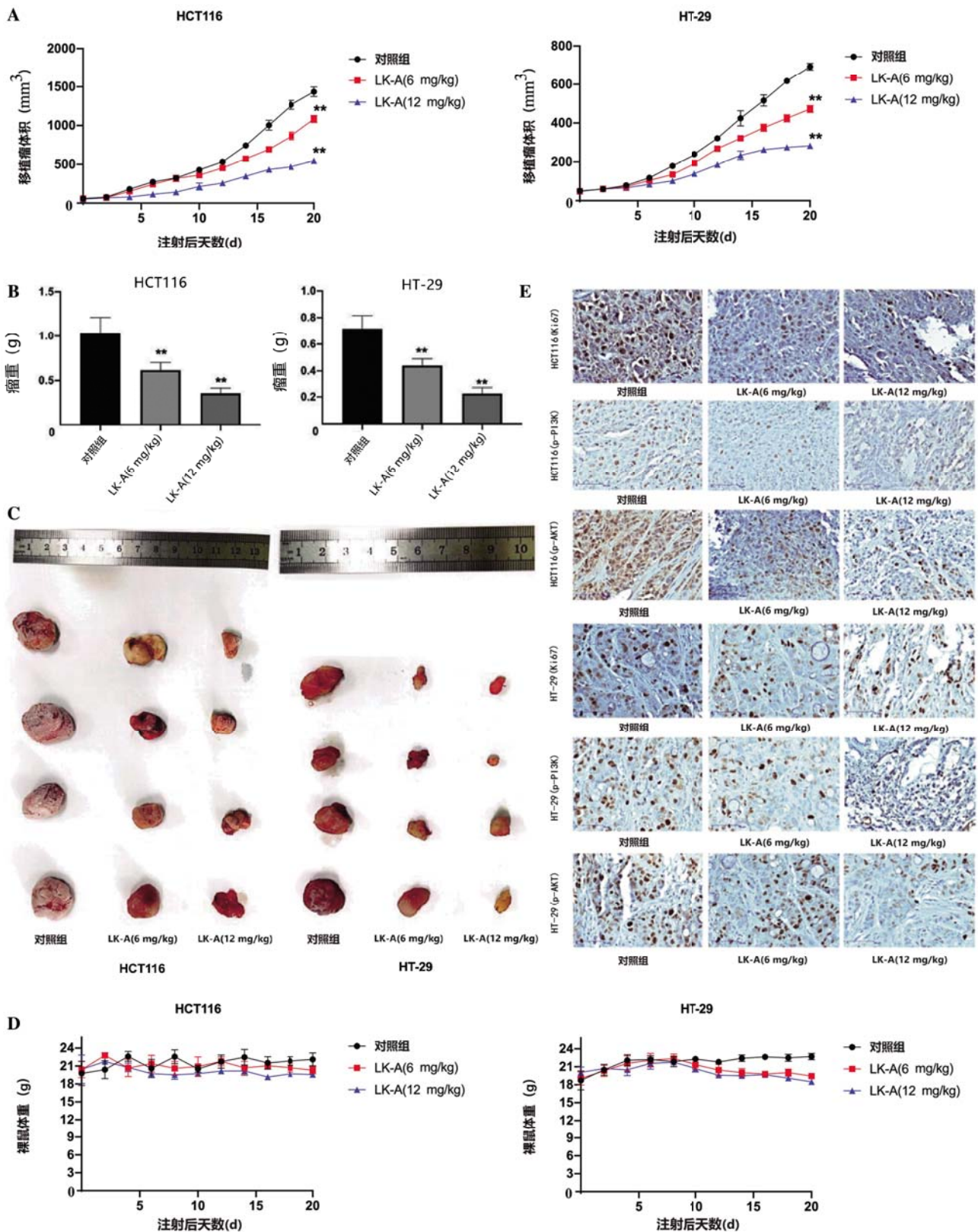


图5 LK-A对结肠癌细胞移植瘤的抑制作用

注:A,LK-A抑制HCT116和HT-29细胞移植瘤体积;B,LK-A降低HCT116和HT-29细胞移植瘤重量;C,LK-A干预HCT116和HT-29细胞移植瘤大体观;D,LK-A对HCT116和HT-29细胞移植瘤裸鼠体重无影响;E,免疫组织化学分析提示LK-A抑制HCT116和HT-29细胞移植瘤组织中Ki-67、p-PI3K和p-AKT蛋白的表达(EnVision二步染色法,×100)。* $P < 0.05$ 。

人员一直围绕结肠癌的发病机制,探寻新的治疗途径和药物。因此,深入研究 LK-A 对人结肠癌细胞的抗癌作用及其机制,有利于为天然化合物抗结肠癌治疗奠定基础。

在本研究中,我们评估了 LK-A 的抗结肠癌作用,结果发现 LK-A 在体外对 HCT116 和 HT-29 细胞的生长具有强烈的抑制作用,并能显著诱导其发生凋亡。我们进一步研究了 LK-A 治疗在异种移植裸鼠模型中的作用,发现该化合物在移植瘤体内也具有显著的抗癌作用,并且这种抗癌作用随着药物浓度的增加而明显增强。另外,药物浓度的增加并没有明显降低裸鼠体重,提示 LK-A 并没有引起明显的毒性作用。

已有研究表明,冬凌草甲素可以抑制 HeLa 细胞中 PI3K/AKT 及叉头转录因子 O(forkhead box class O, FOXO) 和糖原合酶激酶-3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3) 组成的活化靶标,抑制它们的增殖和诱导胱天蛋白酶依赖性细胞凋亡^[8]。而 LK-A 和冬凌草甲素同属于从异山蕨中分离出来的贝壳莲类二萜^[9],因此,我们推测 LK-A 可能与冬凌草甲素有相似的作用机制。在这项研究中,我们发现 LK-A 以剂量依赖的方式抑制结肠癌细胞中的 PI3K/AKT 通路。随着 LK-A 药物浓度的增加,结肠癌细胞中的 PI3K 和 AKT 蛋白磷酸化水平受到显著抑制,而总的 PI3K 和 AKT 蛋白水平无显著变化。PI3K/AKT/mTOR 信号通路在癌症中被激活,并且已知在广泛的细胞过程中具有关键作用,包括细胞凋亡抑制、细胞增殖和血管生成^[10]。同样,PI3K/AKT/mTOR 通路被证明在结肠癌多个细胞系中高度表达及活化,并被证明是结肠癌治疗的有效靶点^[11-12]。mTOR 是 PI3K/AKT 通路下游的一种重要蛋白激酶,通过进一步激活下游的核糖体激酶,来调节肿瘤细胞的增殖、存活和侵袭转移^[13-15]。本研究中我们进一步验证 LK-A 的干预对 PI3K/AKT 通路下游 mTOR 的影响,结果表明 LK-A 同时也显著抑制了 mTOR 的磷酸化表达。由此可见,LK-A 抑制了结肠癌细胞 PI3K/AKT/mTOR 通路的活化。

为进一步证明 LK-A 抗结肠癌细胞增殖及促进其凋亡的主要机制是通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路,我们选择一种 AKT 通路经典激活剂 SC79 来进行研究^[16]。结果证实,SC79 有效抑制了 LK-A 对 AKT 和 mTOR 磷酸化的诱导作用,提示 LK-A

对结肠癌细胞 AKT/mTOR 通路的抑制作用可以被 AKT 通路激活剂所逆转。增殖和凋亡实验分析也证实,联合 SC79 干预后,LK-A 诱导的结肠癌细胞增殖抑制和凋亡增加的效应受到明显抑制。这些结果表明,LK-A 通过诱导 PI3K/AKT/mTOR 信号转导的失活,表现出显著的抗结肠癌作用。

综上所述,LK-A 可抑制结肠癌细胞增殖,并诱导其凋亡,具有显著的抗结肠癌活性,其作用机制与抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路活化有关。

参考文献

- [1] FABREGAS JC, RAMNARAIGN B, GEORGE TJ. Clinical Updates for Colon Cancer Care in 2022 [J]. Clin Colorectal Cancer, 2022, 21(3):198-203.
- [2] VOGEL JD, FELDER SI, BHAMA AR, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2022, 65(2):148-177.
- [3] CHE Y, WANG J, YUAN Z, et al. The therapeutic effects of Longikaurin A, a natural ent-kauranoid, in esophageal squamous cell carcinoma depend on ROS accumulation and JNK/p38 MAPK activation [J]. Toxicol Lett, 2017, 280:106-115.
- [4] WENG W, GOEL A. Curcumin and colorectal cancer: An update and current perspective on this natural medicine [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 80:73-86.
- [5] ZOU Q, DU J, ZHANG H, et al. Anti-tumour activity of longikaurin A (LK-A), a novel natural diterpenoid, in nasopharyngeal carcinoma [J]. J Transl Med, 2013, 11:200.
- [6] YUAN Y, DU Y, HU X, et al. Longikaurin A, a natural ent-kaurane, suppresses stemness in nasopharyngeal carcinoma cells [J]. Oncol Lett, 2017, 13(3):1672-1680.
- [7] 刘巧丽,陈自喜,相芬芬,等.熊果酸通过下调 MyD88 抑制结肠癌细胞侵袭转移的作用机制研究[J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2021, 13(3):163-168.
- [8] HU H, YANG Y, XU X, et al. Oridonin induces apoptosis via PI3K/Akt pathway in cervical cal Tinolna Heh cell line [J]. Acta Pharmacologia Sinica, 2007, 28: 1819-1826.
- [9] KANG N, ZHANG J, QIU F, et al. In duction of G(2)/M phase arrest and apoptosis by oridonin in human laryngeal carcinoma cells [J]. J Nat Prod, 2010, 73:1058-1063.
- [10] 胡建丽,章春芝,李倩,等.黄芪皂苷 IV 对食管癌细胞凋亡、干细胞特性和 PI3K/AKT 通路的影响 [J]

- CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2022, 14(2):135-140.
- [11] LI G, ZHANG C, LIANG W, et al. Berberine regulates the Notch1/PTEN/PI3K/AKT/mTOR pathway and acts synergistically with 17-AAG and SAHA in SW480 colon cancer cells[J]. Pharm Biol, 2021, 59(1):21-30.
- [12] NARAVANANKUTTY A. PI3K/ Akt/ mTOR Pathway as a Therapeutic Target for Colorectal Cancer: A Review of Preclinical and Clinical Evidence[J]. Curr Drug Targets, 2019, 20(12):1217-1226.
- [13] ABDEL-WAHAB BA, ALQHTANI H, WALBI IA, et al. Piclamilast mitigates 1,2-dimethylhydrazine induced colon cancer in rats through modulation of Ras/PI3K/Akt/mTOR and NF- κ B signaling[J]. Chem Biol Interact, 2021, 350:109686.
- [14] HERMANOVICZ JM, PAWLAK K, SIEKLUCKA B, et al. MM-129 as a Novel Inhibitor Targeting PI3K/AKT/mTOR and PD-L1 in Colorectal Cancer[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(13):3203.
- [15] CAI J, SUN H, CHEN L, et al. NAT1 is a critical prognostic biomarker and inhibits proliferation of colorectal cancer through modulation of PI3K/Akt/mTOR [J]. Future Oncol, 2021, 17(19):2489-2498.
- [16] HU L, WEI J, ZHANG Y, et al. ANGPTL8 is a negative regulator in pathological cardiac hypertrophy[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(7):621.

收稿日期:2023-09-04