

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.24.004
文章编号: 1005-8982(2020)24-0018-06

PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白在结直肠癌中的表达及与临床病理特征和预后的关系*

冯跃, 张永涛, 夏利锋, 马永刚

(中国人民武装警察部队海警总队医院 外二科, 浙江 嘉兴 314000)

摘要: 目的 探究 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中 PTEN、p-Akt 和 p-mTOR 在结直肠癌中的表达及与临床病理特征和预后的关系。**方法** 选取 2016 年 1 月—2017 年 12 月中国人民武装警察部队海警总队医院 52 例结直肠癌活检标本。采用免疫组织化学 SP 法检测 PI3K-Akt-mTOR 信号通路相关蛋白在结肠癌标本及癌旁正常组织标本中的表达; Logistic 回归模型分析 PI3K-Akt-mTOR 信号通路相关蛋白表达与临床病理特征的关系; Kaplan-Meier 生存曲线分析 PI3K-Akt-mTOR 信号通路相关蛋白表达与预后的关系。**结果** 结肠癌组织中 PTEN 阳性率低于癌旁正常组织 ($P < 0.05$), 而 p-Akt、p-mTOR 阳性率均高于癌旁正常组织 ($P < 0.05$); 淋巴结转移患者的 p-Akt 和 p-mTOR 阳性率均高于无淋巴结转移患者 ($P < 0.05$); 肿瘤浸润达到浆膜层患者的 p-Akt 阳性率高于未达浆膜层患者 ($P < 0.05$); 肿瘤低分化患者的 p-Akt 阳性率高于高、中分化患者 ($P < 0.05$)。临床分期 III、IV 期患者的 p-Akt 和 p-mTOR 阳性率均高于 I、II 期患者 ($P < 0.05$)。结直肠癌患者临床分期 III、IV 期 [$\hat{OR}=4.098(95\%CI:2.337,7.134)$] 是 p-Akt 阳性表达的影响因素 ($P < 0.05$)。PTEN 阳性患者的 4 年生存率为 59.62%, 高于阴性患者的 21.15% ($P < 0.05$); p-Akt 阴性患者 4 年生存率为 65.38%, 高于阳性患者的 19.23% ($P < 0.05$); p-mTOR 阴性患者 4 年生存率为 61.54%, 高于阳性患者的 21.15% ($P < 0.05$)。**结论** PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白的表达与结直肠癌的发展、预后密切相关, p-Akt、p-mTOR 有望成为新的结直肠癌治疗靶点和临床指标。

关键词: 结直肠癌 / 结直肠肿瘤; PTEN / 基因; p-Akt / 蛋白激酶; p-mTOR / 蛋白; 预后
中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A

Expression of protein associated with PI3K/Akt/mTOR pathway and its relationship with clinical pathology and prognosis in colorectal cancer*

Yue Feng, Yong-tao Zhang, Li-feng Xia, Yong-gang Ma

(Department of Surgery, Hospital of Coast Guard of the Chinese People's Armed Police Force, Jiaxing, Zhejiang 314000, China)

Abstract: Objective To research on expression of protein associated with PI3K/Akt/mTOR pathway and its relationship with clinical pathology and prognosis in colorectal cancer. **Methods** Fifty-two cases of colorectal cancer biopsy specimens in our hospital from January 2016 to December 2017 were involved in the study. The immunohistochemistry (IHC) was applied to detect expression of protein associated with PI3K/Akt/mTOR pathway in the cancerous tissues and their adjacent normal tissues. Multiple logistic regression model was used to analyze the relationship between expression of protein associated with PI3K/Akt/mTOR pathway and clinicopathological

收稿日期: 2020-06-27

* 基金项目: 北京卫生健康公益基金会医学科学研究基金 (No: F2167G)

[通信作者] 马永刚, E-mail: 1832821317@qq.com; Tel: 13567307580

characteristics of patients with colorectal cancer. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between expression of protein associated with PI3K/Akt/mTOR pathway and prognosis in patients with colorectal cancer. **Results** The positive expression rates of PTEN in colorectal cancerous tissues was lower than that in normal tissues, but p-Akt and p-mTOR were higher than those in normal tissues adjacent to cancerous tissues ($P < 0.05$). The positive rate of p-Akt and that of p-mTOR in patients with lymph node metastasis were higher than those in patients without lymph node metastasis ($P < 0.05$). The positive rate of p-Akt in patients with tumor invading the serosa was higher than that in patients with tumor not invading the serosa ($P < 0.05$). The positive rate of p-Akt in patients with poorly differentiated tumors was higher than that in patients with tumors of well and intermediate differentiation ($P < 0.05$). The positive rates of p-Akt and p-mTOR in patients with tumors of stage III+IV were higher than those with tumors of stage I+II ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the positive rates of PTEN, p-Akt, and p-mTOR among other factors ($P > 0.05$). The tumor stage III+IV was the influencing factor of positive expression of p-Akt [$\hat{OR} = 4.098$, (95% CI: 2.337, 7.134)] ($P < 0.05$). The 4-year survival rate of patients with positive expression of PTEN was 59.62%, higher than that (21.15%) of patients with negative expression of PTEN ($\chi^2 = 15.975$, $P < 0.001$). The 4-year survival rate of patients with negative expression of p-Akt was 65.38%, higher than that (19.23%) of patients with positive expression of p-Akt ($\chi^2 = 22.691$, $P < 0.001$). Furthermore, the 4-year survival rate of patients with negative expression of p-mTOR was 61.54%, higher than that (21.15%) of patients with positive expression of p-mTOR ($P < 0.05$). **Conclusions** The expression of protein associated with PI3K/Akt/mTOR pathway is closely related to the development and prognosis of colorectal cancer, and p-Akt and p-mTOR are promising therapeutic targets and valuable clinical indexes for colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer; PTEN; p-Akt; p-mTOR; prognosis

结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一, 近年来我国结直肠癌发病率和病死率均呈明显的上升趋势, 2015 年我国结直肠癌估算新发和死亡病例数分别为 37.6 万和 19.1 万^[1]。PI3K/Akt/mTOR 信号通路作为细胞生长、增殖和抗凋亡的重要调节通路, 与癌症的发生、发展密切相关^[2-3]。有研究显示, 结直肠癌的恶化、转移与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路有关^[4-5]。因此, 本研究通过检测 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中人类第 10 号染色体缺失的编码与 PTEN、p-Akt、p-mTOR 在结直肠癌及癌旁正常组织中的表达, 探究其相关蛋白对结直肠癌的影响及与临床病理特征和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2017 年 12 月中国人民武装警察部队海警总队医院 52 例外科手术切除或内镜完整切除的结直肠癌活检标本, 并取相同患者的癌旁正常组织 (距肿瘤切缘 ≥ 4 cm) 作为对照, 标本离体后用 10% 中性甲醛固定, 常规石蜡包埋。患者男性 30 例, 女性 22 例; 年龄 25 ~ 76 岁, 平均 (53.8 \pm 13.2) 岁; 无淋巴结转移 38 例, 有淋巴结转移 14 例; 浸润未达浆膜层 32 例, 浸润达到浆膜层 20 例; 低分化结直肠癌 18 例, 中、高分化结直肠癌 34 例; 根据美国癌症

联合协会和国际抗癌联盟的结直肠癌分期标准^[6], 临床分期 I、II 期患者 24 例, III、IV 期患者 28 例。

1.2 主要试剂

鼠抗人 PTEN、兔抗人 p-Akt、兔抗人 p-mTOR 单克隆抗体均购自德国默克公司, 免疫组织化学 SP 试剂盒、DAB 显色剂购自上海信裕生物科技有限公司。

1.3 免疫组织化学 SP 法及结果判断

采用免疫组织化学 SP 法检测 PTEN、p-Akt、p-mTOR 在结直肠癌和癌旁正常组织中的表达。实验操作均严格按照说明书进行。细胞核出现棕黄色颗粒为 p-mTOR 阳性, 细胞核和细胞质中出现棕黄色颗粒为 PTEN、p-Akt 阳性。随机选取 10 个高倍镜视野, 根据染色程度分为: 无染色(-)、浅黄色(+)、棕黄色(++)、黄褐色(+++), 分别代表 0 ~ 3 分。根据视野内阳性细胞所占比例分为: $\leq 10\%$ (-)、 $>10\% \sim 25\%$ (+)、 $>25\% \sim 50\%$ (++)、 $>50\%$ (+++), 分别代表 0 ~ 3 分。最终评分 = 染色强度评分 \times 阳性细胞所占比例评分, 最终评分 ≥ 3 分为阳性, ≤ 2 分为阴性。

1.4 随访

随访时间截至 2020 年 1 月 31 日。通过电话、信函和查阅医院病案记录等方式随访。所有患者随访资料完整。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 多因素分析采用 Logistic 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结直肠癌与癌旁正常组织中 PTEN、p-Akt、p-mTOR 阳性率比较

结直肠癌与癌旁正常组织中 PTEN、p-Akt、p-mTOR 阳性率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), PTEN 阳性率低于癌旁正常组织, 而 p-Akt、p-mTOR 阳性率高于癌旁正常组织。见表 1 和图 1。

2.2 结直肠癌患者 PTEN、p-Akt、p-mTOR 表达与临床病理特征的关系

有淋巴结转移与无淋巴结转移患者的 p-Akt 和 p-mTOR 阳性率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义

表 1 结直肠癌与癌旁正常组织中 PTEN、p-Akt、p-mTOR 阳性率比较 [n=52, 例 (%)]

组别	PTEN	p-Akt	p-mTOR
结直肠癌组织	32 (61.54)	30 (57.69)	28 (48.08)
癌旁正常组织	42 (80.77)	5 (9.62)	2 (3.85)
χ^2 值	4.685	26.915	31.668
P 值	0.030	0.000	0.000

义 ($P < 0.05$), 有淋巴结转移患者较高。肿瘤浸润达到浆膜层与未达浆膜层患者的 p-Akt 阳性率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 肿瘤浸润达到浆膜层患者较高。肿瘤低分化与高、中分化患者的 p-Akt 阳性率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 低分化患者较高。临床分期 III 期、IV 期与 I 期、II 期患者的 p-Akt 和 p-mTOR 阳性率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), III 期、IV 期患者较高。其余临床病理特征患者的 PTEN、p-Akt、p-mTOR 阳性率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

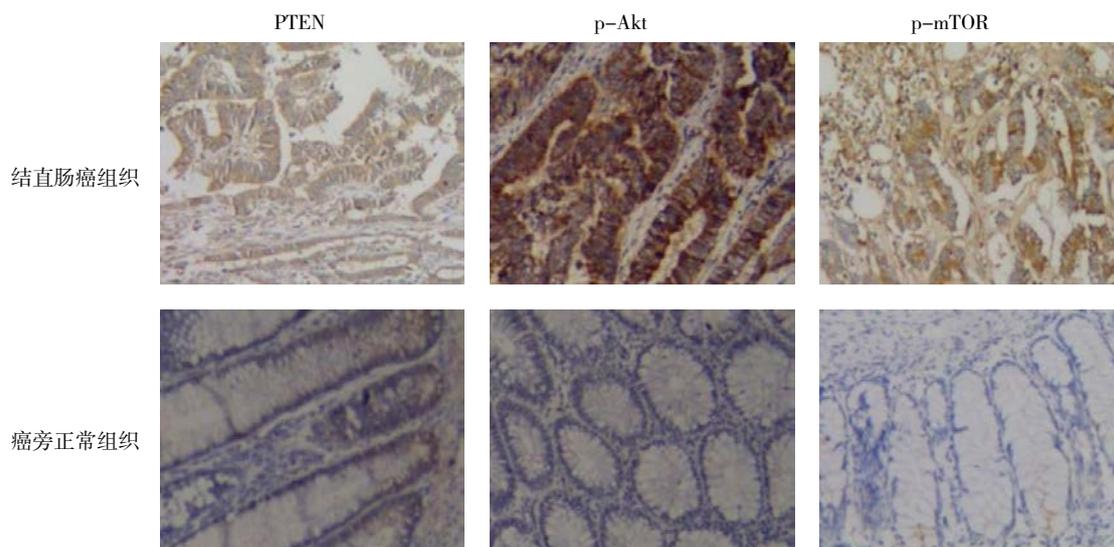


图 1 PTEN、p-Akt、p-mTOR 在结直肠癌和癌旁正常组织中的表达 (SP×100)

表 2 不同临床病理特征结直肠癌患者的 PTEN、p-Akt、p-mTOR 阳性率比较 例 (%)

临床病理特征	n	PTEN	χ^2 值	P 值	p-Akt	χ^2 值	P 值	p-mTOR	χ^2 值	P 值
年龄										
≥ 50 岁	32	20 (62.50)	0.033	0.857	18 (56.25)	0.071	0.792	17 (53.13)	0.017	0.895
<50 岁	20	12 (60.00)			12 (60.00)			11 (55.00)		
性别										
男	30	19 (63.33)	0.407	0.523	15 (50.00)	1.719	0.193	15 (50.00)	0.957	0.328
女	22	13 (59.09)			15 (68.18)			13 (59.09)		

续表 2

临床病理特征	n	PTEN	χ^2 值	P 值	p-Akt	χ^2 值	P 值	p-mTOR	χ^2 值	P 值
淋巴结转移										
有	14	11 (78.57)	1.467	0.226	13 (92.86)	7.834	0.005	12 (85.71)	7.648	0.006
无	38	21 (55.26)			17 (44.74)			16 (42.11)		
浸润程度										
达到浆膜层	20	11 (55.00)	0.587	0.444	14 (70.00)	7.023	0.008	10 (50.00)	0.193	0.662
未达浆膜层	32	21 (65.63)			16 (50.00)			18 (56.25)		
肿瘤分化程度										
低	18	14 (77.78)	2.108	0.147	16 (88.89)	9.109	0.003	12 (66.67)	1.821	0.177
高、中	34	18 (52.94)			14 (41.18)			16 (47.06)		
临床分期										
I 期、II 期	24	16 (66.67)	0.495	0.482	9 (37.50)	7.445	0.006	11 (45.83)	5.175	0.023
III 期、IV 期	28	16 (57.14)			21 (75.00)			17 (60.71)		

2.3 p-Akt 表达与结直肠癌临床病理特征的多因素分析

以表 2 中差异有统计学意义的因素为自变量, p-Akt 是否阳性为因变量, 进行一般多因素 Logistic 回归分析 (引入水准为 0.05, 剔除水准为 0.10), 结果显示: 结直肠癌患者临床分期 III、IV 期 [\hat{OR} = 4.098

(95% CI : 2.337, 7.134)] 是 p-Akt 阳性表达的影响因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 PTEN、p-Akt、p-mTOR 表达与结直肠癌患者预后的关系

52 例随访患者中, 死亡 30 例。PTEN、p-Akt、p-mTOR 阳性与阴性患者的 4 年生存率比较, 经 χ^2

表 3 结直肠癌患者病理特征的多因素 Logistic 回归分析参数

变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
淋巴结转移	0.114	0.837	0.019	0.892	1.067	0.656	1.301
浸润程度	0.452	0.835	0.293	0.589	1.004	0.763	1.204
肿瘤分化程度	0.219	0.783	0.078	0.782	1.211	0.931	1.742
临床分期	3.924	1.121	12.262	0.000	4.098	2.337	7.134

检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), PTEN 阳性患者高于阴性患者, p-Akt、p-mTOR 阳性患者分别低于 p-Akt、p-mTOR 阴性患者。见表 4 和图 2 ~ 4。

表 4 PTEN、p-Akt、p-mTOR 阳性与阴性患者的 4 年生存率比较 %

指标	阳性	阴性	χ^2 值	P 值
PTEN	59.62	21.15	15.975	0.000
p-Akt	19.23	65.38	22.691	0.000
p-mTOR	21.15	61.54	17.485	0.000

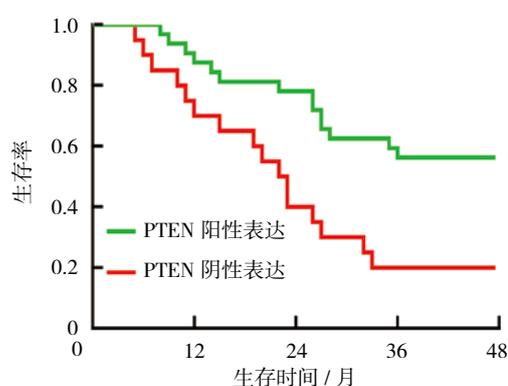


图 2 PTEN 阳性和阴性结直肠癌患者的生存曲线

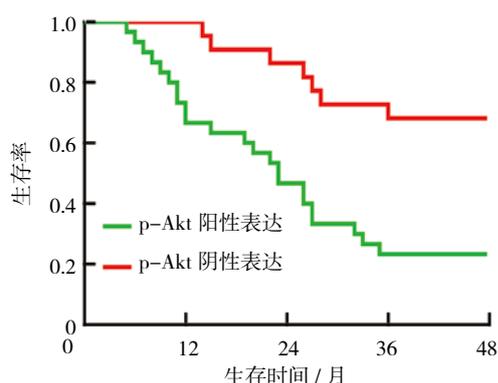


图 3 p-Akt 阳性和阴性结直肠癌患者的生存曲线

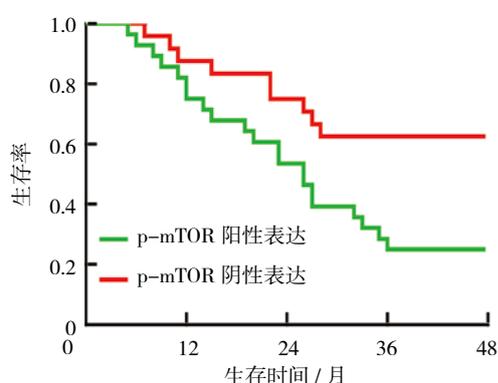


图 4 p-mTOR 阳性和阴性结直肠癌患者的生存曲线

3 讨论

结直肠癌可以通过淋巴、血液循环及直接浸润等途径,播散到其他组织和脏器,因此治疗的关键在于早期发现、及时诊断和手术根治^[7-8]。PI3K/Akt/mTOR 信号通路作为肿瘤领域的研究热点,在多种肿瘤中异常激活^[9-11]。PI3K/Akt/mTOR 与结直肠癌细胞的增殖、侵袭、凋亡及细胞周期密切相关^[12]。在结直肠癌进展过程中,*c-FOS* 和 *PTEN* 可能是该通路的关键基因改变^[13]。*mTOR* 作为下游基因,活化后可以抑制癌细胞自噬。凋亡也是结直肠癌发生、发展的重要机制,PI3K/Akt 通路可以通过 *Caspase*、*Bcl*、*FOXO* 和 *mTOR* 基因抑制结直肠癌细胞的凋亡^[14-15]。值得一提的是,PI3K/Akt/mTOR 通路还能通过调控血管形成而影响化疗药物的耐药性^[16-17]。因此,探究 PI3K/Akt/mTOR 信号转导蛋白在结直肠癌中的表达具有潜在价值。

PTEN 抑癌基因具有双重特异性磷酸酶活性,能将三磷酸磷脂酰肌醇去磷酸化转化为磷脂酰肌醇二磷酸,是 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的负调节通路^[18-19]。

PTEN 在结直肠癌组织中的阳性率低于癌旁正常组织,说明 *PTEN* 的低表达或不表达,导致结直肠细胞生长状态失控,进而使肿瘤发展成癌症的可能性增加。从临床病理特征上看,*PTEN* 在结直肠癌组织中的表达与患者年龄、性别、有无淋巴结转移、浸润程度、肿瘤分化程度、临床分期均无关。预后分析中,*PTEN* 阳性患者 4 年生存率高于阴性患者,说明 *PTEN* 与结直肠癌患者预后相关。

Akt 在多种细胞生长过程中发挥关键作用,如葡萄糖代谢、凋亡、细胞增殖、转录和细胞迁移,Thr308 和 Ser743 位点可以被磷酸化,从而激活其底物 mTOR^[20]。在本研究中,p-Akt 在结直肠癌组织中的阳性率高于癌旁正常组织,说明 Akt 的活化与结直肠癌发展相关。从临床病理特征上来看,Akt 的表达与有无淋巴结转移、浸润程度、肿瘤分化程度、临床分期有关,且与贺雅静^[21]的研究中 p-Akt 在其他消化道癌症中的作用吻合,进一步验证了 p-Akt 在肿瘤发生、发展中的作用。Logistic 回归分析显示 p-Akt 与结直肠癌患者的临床分期有独立影响关系,p-Akt 可以作为临床上判断结直肠癌恶性程度的重要指标之一,也是治疗结直肠癌的潜在靶点。同时,p-Akt 阳性患者 4 年生存率低于阴性患者,说明 p-Akt 表达可能会加重结直肠癌患者预后不良。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 mTOR 活化后介导 PI3K/Akt/mTOR 信号通路下游分子,影响细胞的生长、凋亡及代谢^[22-23]。本研究中 p-mTOR 在结直肠癌组织的阳性表达率高于癌旁正常组织,说明 mTOR 磷酸化与结直肠细胞癌变有关。同时,p-mTOR 在结直肠组织中的阳性表达与有无淋巴结转移、临床分期有关,说明 mTOR 功能失调与结直肠癌的发生、发展密切相关;p-mTOR 阳性患者 4 年生存率低于阴性患者,说明 p-mTOR 表达可能导致结直肠癌患者预后恶化。

抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路对结直肠癌的治疗有重要意义^[24-25]。目前已进入临床研究的药物,如 PI3K 抑制剂 LY294002,PI3K 和 mTOR 双重抑制剂 NVP-BE235,mTOR 抑制剂依维莫司和替西罗莫司等均显示出一定疗效。并且针对不同 PI3K 亚型的特异性化合物也正在被开发,如 p110 β 特异性抑制剂 IC87114,p110 γ 特异性抑制剂 AS-24252^[16]。总之针对 PI3K/Akt/mTOR 通路开发潜在靶向药势必会使结直肠癌患者受益。

综上所述,PI3K/Akt/mTOR 信号通路与结直肠

癌密切相关, PTEN、p-Akt、p-mTOR 的表达都会影响到结直肠癌的发展, 同时 p-Akt、p-mTOR 与结直肠癌患者的一些临床病理特征有关, 可以作为临床参考指标, 并且 PTEN、p-Akt、p-mTOR 与结直肠癌患者预后生存率有关, 可以用于推测患者的预后。尽管 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中仍有许多相关蛋白和基因没有进行探究, 影响机制尚不明确, 但是本研究中的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路为临床提供了新的参考指标, PI3K/Akt/mTOR 信号通路中的 p-Akt、p-mTOR 蛋白有潜力作为结直肠癌的新治疗靶点。

参 考 文 献:

- [1] 王正航, 李彦豪, 陈米芬, 等. 2019 年结直肠癌领域治疗进展 [J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2020, 9(1): 7-12.
- [2] 张秋艳, 张琳婧, 樊炜静, 等. 中西医靶向 PI3K/Akt 信号通路治疗恶性黑色素瘤的研究进展 [J]. 中医药学报, 2019, 47(4): 124-131.
- [3] 念家云, 王笑民, 富琦, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路的抗癌中药单体的研究概况 [J]. 中国药房, 2019, 30(20): 2870-2875.
- [4] SONG W, MEI J Z, ZHANG M Z. Long noncoding RNA PlncRNA-1 promotes colorectal cancer cell progression by regulating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Oncol Res*, 2018, 26(2): 261-268.
- [5] SUN K, WANG S, HE J, et al. NCOA5 promotes proliferation, migration and invasion of colorectal cancer cells via activation of PI3K/Akt pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(64): 107932-107946.
- [6] 刘荫华, 姚宏伟, 周斌, 等. 美国肿瘤联合会结直肠癌分期系统 (第 8 版) 更新解读 [J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(1): 6-9.
- [7] ARNOLD M, SIERRA M S, LAVERSANNE M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 683-691.
- [8] 张宇涛. 结直肠癌的治疗进展 [J]. 山西医药杂志, 2020, 49(5): 535-536.
- [9] O'DONNELL J S, MASSI D, TENG M W L, et al. PI3K-Akt-mTOR inhibition in cancer immunotherapy, redux[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 48: 91-103.
- [10] ALZHRANI A S. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: at the bench and bedside[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 125-132.
- [11] GHONEUM A, SAID N. PI3K-Akt-mTOR and NF- κ B pathways in ovarian cancer: implications for targeted therapeutics[J]. *Cancers*, 2019, 11(7): 949-957.
- [12] ZHANG J J, XU W R, WANG Y Y, et al. The Up-Regulated lncRNA DLX6-AS1 in colorectal cancer promotes cell proliferation, invasion and migration via modulating PI3K/Akt-mTOR pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(19): 8321-8331.
- [13] CUI C G, LI S J, WU D. Znhit1 inhibits breast cancer by up-regulating PTEN to deactivate the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Life Sci*, 2019, 224: 204-211.
- [14] YAO M Y, ZHANG J, GUO S Q, et al. Liraglutide inhibits the apoptosis of human nucleus pulposus cells induced by high glucose through PI3K/Akt/Caspase-3 signaling pathway[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(8): 1-8.
- [15] DUAN S Y, HUANG W Q, LIU X T, et al. IMPDH2 promotes colorectal cancer progression through activation of the PI3K/Akt/mTOR and PI3K/Akt/FOXO1 signaling pathways[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 304-313.
- [16] 刘田田, 毕经旺. PI3K/Akt/mTOR 信号通路与结直肠恶性肿瘤 [J]. 实用医药杂志, 2016, 33(4): 367-370.
- [17] BAHRAMI A, KHAZAEI M, HASANZADEH M, et al. Therapeutic potential of targeting PI3K/Akt pathway in treatment of colorectal cancer: rational and progress[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 119(3): 2640-2649.
- [18] 孙健玮. PTEN 基因与肿瘤相关性的研究进展 [J]. 中国当代医药, 2019, 26(32): 20-23.
- [19] LEE Y R, CHEN M, PANDOLFI P P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor: new modes and prospects[J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2018, 19(9): 547-562.
- [20] 于文亮, 潘长清, 郑茜文. 磷酸化蛋白激酶 B、糖类抗原 125 在卵巢癌中的表达及与临床特征的关系研究 [J]. 癌症进展, 2019, 17(24): 2976-2979.
- [21] 贺雅静. 磷脂酰肌醇 3-激酶蛋白激酶 B 信号通路在胃癌及癌旁组织中的表达及与其病理特征的关系 [J]. 河南医学研究, 2019, 28(24): 4447-4448.
- [22] LIU Z Y, LIU H, LI Y Q, et al. Adiponectin inhibits the differentiation and maturation of osteoclasts via the mTOR pathway in multiple myeloma[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(4): 1112-1120.
- [23] HUA H, KONG Q B, ZHANG H Y, et al. Targeting mTOR for cancer therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 71-79.
- [24] WANIGASOORIYA K, TYLER R, BARROS-SILVA J D, et al. Radiosensitising cancer using phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), protein kinase B (Akt) or mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors[J]. *Cancer*, 2020, 12(5): 1278-1285.
- [25] WANG J, NISHIYAMA A, MATSUYAMA M, et al. The (pro) renin receptor: a novel biomarker and potential therapeutic target for various cancers[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 39-42.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 冯跃, 张永涛, 夏利锋, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白在结直肠癌中的表达及与临床病理特征和预后的关系 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(24): 18-23.