

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.02.007

文章编号: 1005-8982(2016)02-0033-05

论著

## p-Akt 在预测乳腺癌术后转移复发中的临床意义

刘冬良, 杭振宁, 顾汝军

(解放军第 82 医院 149 临床部 外二科, 江苏 连云港 222042)

**摘要:目的** 探讨 p-Akt 在预测乳腺癌术后转移复发中的临床意义。**方法** 选择该院 2001 年 1 月 -2010 年 3 月收治的乳腺癌术后 261 例患者为研究对象,将其分为术后转移复发组(114 例)和术后未转移复发组(147 例),采用免疫组织化学方法检测其 p-Akt 的表达,并分析 p-Akt 的异常表达与乳腺癌术后转移复发的相关性。**结果** 乳腺癌癌旁正常组织与乳腺癌组织间 p-Akt 的表达差异有统计学意义( $P < 0.05$ );乳腺癌术后转移复发与未转移复发患者的乳腺癌组织 p-Akt 的表达比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。p-Akt 的异常表达与乳腺癌的肿瘤大小、淋巴结转移和 TNM 分期呈显著相关性( $P < 0.05$ )。单因素 Logistic 回归分析发现,p-Akt 的异常表达与乳腺癌术后转移复发有显著的相关性( $P = 0.043$ ,RR=1.638,95%CI 为 1.337-1.955)。**结论** p-Akt 的异常表达与乳腺癌术后转移复发呈显著相关。

**关键词:** p-Akt;乳腺癌;转移复发;预后

**中图分类号:** R736.3

**文献标识码:** A

### Clinical significance of p-Akt in predicting metastasis of breast cancer after surgery

Dong-liang Liu, Zhen-ning Hang, Ru-jun Gu

(Department of General Surgery, 149 Clinical Department, the 82nd Hospital of People's Liberation Army, Lianyungang, Jiangsu 222042, China)

**Abstract: Objective** To study the clinical significance of p-Akt in predicting the metastasis of breast cancer after surgery. **Methods** A total of 261 patients who were admitted into our hospital after breast cancer surgery from January 2001 to March 2010 were studied. There were 114 patients in metastasis group and 147 patients in non-metastasis group. The expression of p-Akt in the breast cancer patients with or without metastasis after surgery was detected by immunohistochemistry and the correlation between the expression of p-Akt and breast cancer metastasis was analyzed. **Results** There was significant difference in p-Akt expression between normal breast tissue and breast cancer tissues ( $P < 0.05$ ). The p-Akt expression of breast cancer tissues also had significant difference between the metastasis group and non-metastasis group ( $P < 0.05$ ). The abnormal p-Akt expression was significantly associated with the tumor size, regional lymph node metastasis and TNM staging of the patients with breast cancer ( $P < 0.05$ ). Univariate logistic regression analysis showed that abnormal expression of p-Akt was correlated with the metastasis of breast cancer after surgery ( $P = 0.043$ , RR = 1.638, 95%CI: 1.337-1.955). **Conclusions** The abnormal expression of p-Akt may be associated with the metastasis of breast cancer after surgery.

**Keywords:** p-Akt; breast cancer; metastasis; prognosis

乳腺癌(breast cancer)是严重危害女性健康的恶性肿瘤之一,近年来发病率呈递增趋势,且发病年

龄也越来越年轻。根据 GLOBOCAN 2012 全球肿瘤发生率与死亡率统计数据,2012 年全世界范围

收稿日期:2015-07-23

[通信作者] 顾汝军, E-mail: [gurujun149@sina.com](mailto:gurujun149@sina.com); Tel: 0518-85534555

• 33 •

内罹患乳腺癌的女性约 170 万,乳腺癌相关死亡人数约 52 万,分别占全部恶性肿瘤发病率和死亡率 25% 和 15%,均位于女性恶性肿瘤发病率和死亡率的第一位<sup>[1]</sup>。2015 第 2 版 NCCN 乳腺癌临床实践指南建议,对于可切除的乳腺癌仍以手术切除辅以术前或术后的放疗和全身治疗,对于不可切除的乳腺癌除非必要,如肿瘤侵及皮肤溃疡、出血、疼痛等,只给予全身治疗或放疗<sup>[2]</sup>。Akt 又名蛋白激酶 B(PKB),是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,为 PI3K/Akt 信号通路的关键分子,多表达于细胞质,在各种因素的刺激作用下,Akt 被激活,发生磷酸化(p-Akt)。Akt 在多种细胞调节过程中扮演重要角色,如糖代谢、细胞的增殖分化和细胞的迁移等。现已有大量研究证实,p-Akt 通过 PI3K/Akt 等信号通路与乳腺癌的发生发展有显著相关性<sup>[3-5]</sup>。然而,由于乳腺癌血行转移和淋巴转移的特性,乳腺癌的淋巴结转移在术前和术后的判断可能有很大差异,这也导致手术术式的选择和围手术期全身治疗方案的差异,最终导致一部分患者在初次诊治后仍在短期内出现转移或者复发。因此,本研究通过检测乳腺正常组织和乳腺癌组织中 p-Akt 的表达,比较乳腺癌术后转移复发和未转移复发患者 p-Akt 表达的差异,探讨 p-Akt 能否作为预测乳腺癌术后预后的标记物,为指导乳腺癌术后患者的临床治疗提供线索。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料和试剂

选取 2001 年 1 月 -2010 年 3 月解放军第 82 医院 149 临床部收治的乳腺癌患者,并收集其乳腺癌组织蜡块 261 例和相应癌旁组织蜡块 148 例,制成病理组织芯片,重新切片备用。实验试剂鼠抗人 p-Akt 单克隆抗体由 RD SYETENS 公司提供,即用型快捷免疫组织化学 Max Vision™ 试剂盒由福州迈新生物技术开发有限公司提供,即用型正常山羊血清、DAB 显色剂由武汉柏世德生物技术有限公司提供。

### 1.2 仪器与设备

全自动组织芯片仪 Mini Core 购自英国 Mitogen 公司,BT-320 型系列生物组织切片机购自湖北博太电子科技有限公司,BT-310B 型系列生物组织自动包埋机购自湖北博太电子科技有限公司,BT-330 摊片烤片机购自湖北博太电子科技有限公司,HS-150 恒温箱购自南京泰斯特试验设备有限公司,芯片扫描仪购自日本 Olympus 公司。

### 1.3 实验方法

实验分组:本研究共纳入患者 261 例,根据术后患者的复发情况,将其分为术后转移组(114 例)和术后未转移组(147 例)。入组标准:①年龄 18~70 岁,女性;②乳腺癌术后,术式包括乳腺癌局部广泛切除术、乳腺癌改良根治术、乳腺癌根治术、前哨淋巴结活检术和腋淋巴结清扫术;③随访 5 年以上(包括术后 5 年内死亡病例),资料完整者。排除标准:①乳腺癌行姑息性手术者;②随访不足 5 年或资料不完整者。

**1.3.1 芯片微陈列设计** 预先计算组织芯片待检测样本的数量,将组织芯片设计成 2 组,一组为癌组织芯片组,另一组为癌周围正常组织(与癌组织距离  $\geq 2.5$  cm)芯片组,将癌组织芯片设计为在常规的载玻片上放置 47 个样本,癌周围正常组织芯片设计为 95 个样本。

**1.3.2 标本定位** 分别对挑选出乳腺癌组织及其周围正常组织蜡块切片,进行 HE 染色,镜下观察准确定位后,在供体蜡块标本上标记,包括典型的癌组织和其周围的正常组织。

**1.3.3 组织芯片制作** ①受体蜡块制备:制作成 36 mm  $\times$  26 mm  $\times$  17 mm 的空白蜡块,共 8 块;癌组织蜡块 6 块,正常组织蜡块 2 块;②受体蜡块打孔;③供体蜡块采集组织芯;④组织芯片;⑤重新塑形组织芯片,置于 4℃ 冰箱中保存备用;⑥组织芯片的切片,厚度设计为 4  $\mu$ m,置入 -20℃ 冰箱冷冻保存备用。

**1.3.4 免疫组织化学染色** 组织芯片室温下静置 30 min,后 60℃ 下烤片 1 h。常规二甲苯脱蜡和乙醇梯度脱水,1  $\times$  PBS 液洗涤 3 次。抗原修复:组织芯片置于已煮沸的 0.01 mol/L 枸橼酸缓冲液(pH 6.0)中高压锅继续煮沸,至高压锅排气 2 min 后,冷却至室温后 1  $\times$  PBS 液洗涤 3 次。过氧化氢灭活内源性过氧化物酶,1  $\times$  PBS 液洗涤 3 次。山羊血清封闭液,37℃ 温育 30 min 后倾去封闭液。滴加一抗,置于 4℃ 冰箱过夜。取出过夜组织芯片,1  $\times$  PBS 液洗涤 3 次。滴加生物素标记二抗,37℃ 温育 30 min。取出组织芯片,1  $\times$  PBS 液洗涤 3 次,滴加新鲜配置的 DAB 显色液。⑩终止显色,苏木素衬染细胞核。盐酸酒精冲洗,氨水返蓝。常规乙醇梯度脱水,二甲苯透明。中性树脂封片留存。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0.0 统计学软件进行数据分析,计

量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,以个数和百分比描述分类变量,组间比较使用四格表 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验,各组间数据的比较依据资料的性质,用 $t$ 检验或方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料

乳腺癌术后患者在转移复发组与未转移复发组之间,年龄差异无统计学意义( $P>0.05$ );肿瘤大小

(T)、淋巴结转移(pN)、TMN分期比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见表1。

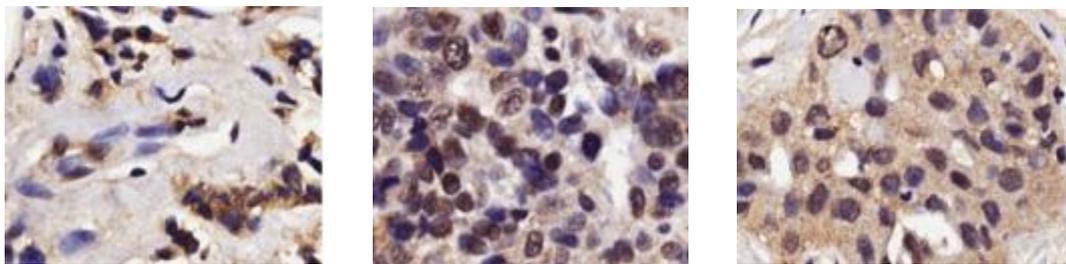
### 2.2 各组间p-Akt的表达比较

乳腺癌癌旁正常组织、乳腺癌切除术后转移复发患者癌组织和乳腺癌切除术后未转移复发患者癌组织中p-Akt的表达见图。所有癌旁正常组织标本p-Akt的阳性表达率为11.4%,全部癌组织p-Akt的阳性表达率为26.4%,两者间差异有统计学意义( $P<0.05$ );转移复发患者乳腺癌组织p-Akt的阳性表达率为39.5%,未转移复发患者p-Akt的阳性表

表1 复发组与未复发组患者的一般临床资料比较

组别	年龄(岁,中位年龄/ $x\pm s$ )	肿瘤大小(T)例(%) <sup>1)</sup>				淋巴结转移(pN)例(%) <sup>1)</sup>				TMN分期例(%) <sup>1)</sup>				
		T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	pN <sub>0</sub>	pN <sub>1</sub>	pN <sub>2</sub>	pN <sub>3</sub>	I	II	III	IV	
术后转移组	42 $\pm$ 4.3	42	27(23.7)	77(67.5)	6(5.3)	4(3.5)	19(16.8)	56(49.1)	31(27.1)	8(7.0)	28(24.7)	60(52.6)	21(18.4)	5(4.3)
术后未转移组	41 $\pm$ 5.4	43	111(75.5)	28(19.1)	8(5.4)	0(0.0)	58(39.5)	77(52.4)	9(6.1)	3(2.0)	83(56.5)	48(32.6)	16(10.9)	0(0.0)
$P$ 值 <sup>2)</sup>	0.784			0.001				0.001					0.001	

注:1)所有分期参考2015年第2版NCCN指南AJCC乳腺癌分期;2)年龄 $P$ 值由 $t$ 检验计算得出,其余 $P$ 值由 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验计算得出



A:乳腺癌癌旁正常组织;B:术后转移复发乳腺癌患者癌组织;C:术后未转移复发乳腺癌患者癌组织

附图 免疫组织化学染色p-Akt的表达( $\times 200$ )

达率为16.3%,两者间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 p-Akt的表达与乳腺癌肿瘤大小、淋巴结转移和TNM分期的相关性

随着肿瘤大小、淋巴结转移数量和TNM分期的增加,在复发组与未复发组中p-Akt异常表达呈逐渐上升的趋势( $P<0.05$ )。分别对肿瘤大小、淋巴结转移数量和TNM分期分层分析,复发组和未复发组各亚组中,T<sub>1</sub>期、pN<sub>0</sub>期和I期的p-Akt的异常表达差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

### 2.4 乳腺癌术后转移复发的单因素Logistic回归分析

单因素Logistic回归分析发现,p-Akt的异常表

达的与乳腺癌术后复发有显著的相关性( $P=0.043$ ,RR=1.638,95%CI:1.337,1.955),并且肿瘤大小、淋巴结转移数量和TNM分期也与乳腺癌术后复发有显著相关性( $P<0.05$ ),而年龄与乳腺癌术后转移复发无显著相关性( $P>0.05$ )。见表4。

表2 p-Akt在癌旁正常组织和癌组织中表达的比较

组别	阳性表达/例	阴性表达/例	总数/例	阳性表达率/%
乳腺癌旁正常组织	17	131	148	11.4
乳腺癌				
术后转移组	45	69	114	39.5
术后未转移组	24	123	147	16.3
合计	69	192	261	26.4

表 3 转移复发组与未转移复发组不同肿瘤大小、淋巴结转移数目和 TNM 分期时 p-Akt 异常表达的比较 %

组别	肿瘤大小(T)				淋巴结转移(pN)				TMN 分期(TNM)			
	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	pN <sub>0</sub>	pN <sub>1</sub>	pN <sub>2</sub>	pN <sub>3</sub>	I	II	III	IV
转移组 <sup>1)</sup>	22.2 (6/27)	40.3 (31/77)	66.7 (4/6)	100.0 (4/4)	15.8 (3/19)	35.7 (20/56)	51.6 (16/31)	75.0 (6/8)	17.9 (5/28)	38.3 (23/60)	57.1 (12/21)	100.0 (5/5)
未转移组 <sup>1)</sup>	11.7 (13/111)	28.6 (8/28)	37.5 (3/8)	0.0 (0/0)	12.0 (7/58)	15.6 (12/77)	44.4 (4/9)	33.3 (1/3)	10.8 (9/83)	16.7 (8/48)	43.8 (7/16)	0.0 (0/0)
P 值 <sup>2)</sup>	0.013	0.098	0.868	-	0.001	0.072	0.352	0.805	0.005	0.099	0.940	-

注:1)百分比是指转移和未转移比例数分别占各分层组的百分比;2)P 值是根据百分率由  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验

表 4 乳腺癌术后转移复发的单因素 Logistic 回归分析

因素	术后转移率/%	P 值	RR	95%CI	
				下限	上限
年龄					
≤60岁	45.7(86/188)	0.136	2.35	0.58	9.16
>60岁	38.4(28/73)				
肿瘤大小					
T <sub>1</sub>	19.6(27/138)	0.039	13.8	1.95	59.4
T <sub>2</sub>	73.3(77/105)				
T <sub>3</sub>	42.9(6/14)				
T <sub>4</sub>	100.0(4/4)				
淋巴结转移					
pN <sub>0</sub>	24.7(19/77)	0.037	10.76	1.82	55.1
pN <sub>1</sub>	42.1(56/133)				
pN <sub>2</sub>	77.5(31/40)				
pN <sub>3</sub>	72.7(8/11)				
TMN 分期					
I	25.2(28/111)	0.001	13.9	3.07	62.3
II	55.6(60/108)				
III	56.8(21/37)				
IV	100.0(5/5)				
p-Akt 表达					
异常表达	65.2(45/69)	0.043	1.638	1.337	1.955
正常表达	35.9(69/192)				

### 3 讨论

Akt(又称Akt1)是通过抑制细胞凋亡过程参与细胞存活途径的<sup>[6]</sup>。Akt1最初在转化逆转录病毒中被鉴定为癌基因Akt8<sup>[7]</sup>。Akt是通过以下方式参与PI3K/Akt/mTOR途径和其他信号途径的:①结合磷脂:Akt具有一个PH结构域,该域与磷酸肌醇具有高亲和力,能结合任一PIP3或PIP2<sup>[8]</sup>,从而调节细胞的生长过程;②磷酸化:一旦经由PIP3的结合正确地定位在膜上,Akt即可以通过其激活激酶磷酸化<sup>[9-10]</sup>。除了是PI3-激酶的下游效应,Akt也可以在

一个非PI3-激酶依赖的方式下激活。ACK1或TNK2,是一种非受体酪氨酸激酶,它可以通过其酪氨酸176残基使Akt磷酸化<sup>[11]</sup>。研究表明,cAMP的升高剂也可以在胰岛素的存在时通过蛋白激酶A(PKA)激活Akt<sup>[12]</sup>;③泛素化:被泛素化的p-Akt(E17K)可以比野生型的Akt更有效地向细胞核易位,这种机制可能有助于在人类诱发癌症<sup>[13]</sup>;④脂质磷酸酶和PIP3:PI3K依赖Akt的活化可以通过肿瘤抑制因子PTEN来调节,其基本上可以作为PI3K的上述相反的调节<sup>[14]</sup>。Akt可以通过结合和调节多种下游效应器来调节细胞的存活和新陈代谢<sup>[15]</sup>。BAD是一种Bcl-2家族的促凋亡蛋白。Akt可以使BAD蛋白磷酸化<sup>[15]</sup>,这使得BAD从Bcl-2/Bcl-X复合体游离,失去促凋亡功能<sup>[16]</sup>。Akt也可以通过调节I $\kappa$ B激酶(IKK)激活NF- $\kappa$ B,从而引起的促存活基因的转录<sup>[17]</sup>。Akt活化可以终止细胞周期停滞在G<sub>1</sub>期和G<sub>2</sub>相<sup>[19-20]</sup>。Akt1的也被牵连在血管生成和肿瘤发展。虽然Akt1在小鼠中虽然Akt1的缺乏抑制生理性的血管生成,但它增强在皮肤和血管基质异常相关的病理性血管生成和肿瘤生长<sup>[21-22]</sup>。目前已有大量研究证实,Akt与肿瘤细胞的生存,增殖和侵袭相关联,不断激活Akt的肿瘤细胞可能依赖Akt而存活<sup>[23]</sup>。

本研究总体上表明,p-Akt在乳腺正常组织和乳腺癌组织中均被表达,但是p-Akt在乳腺癌组织中总体上的表达显著高于正常乳腺组织中的表达,同时发生转移复发者癌组织中p-Akt的表达显著高于未发生转移复发者。进一步通过分组亚层分析发现,乳腺癌组织T分期为T<sub>1</sub>期时,p-Akt的表达在转移复发组和未转移复发组间的表达有显著差异,其他T分期两组间并无显著差异;乳腺癌组织pN分期为pN<sub>0</sub>期时,p-Akt的表达在转移复发组和未转移复发组间的表达有显著差异,表明p-Akt在乳腺癌组织和乳腺正常组织中的表达虽存在显著差异,但是在乳腺癌的早期该差异更为明显,提示笔者p-Akt

是否是早期乳腺癌术后转移复发的一个分子标记物。同时单因素因素 Logistic 回归分析结果也提示, p-Akt 与肿瘤大小、淋巴结转移数量和 TNM 分期均是乳腺癌术后转移复发的独立预测因素,这也与结果中两组患者一般资料存在显著差异相吻合。

本研究虽然收集到的病例数总数不少,但根据不同的分组标准,如肿瘤大小、淋巴结转移数量和 TMN 分期等进行亚组分析时,有些亚组内病例数相对不足,这些不足很可能影响本研究对亚组结果的分析,如根据组织分化程度或者组织分型的不同, p-Akt 的异常表达是否亦存在差异等。同时,已有大量的研究证实,激素受体的状况、Ki-67 及 her-2 的表达等与乳腺癌的发生有密切关系,并且这些分子的表达情况也与患者的预后呈一定相关性。由于本研究仅初步研究探讨 p-Akt 在乳腺癌术后转移、复发中的意义,尚未能将其与目前激素受体的状况、Ki-67 及 her-2 的表达与乳腺癌转移复发的研究相结合,这也是本研究的不足之处。但已得出的结果亦能部分表明, p-Akt 很可能与乳腺癌细胞的迁徙转移有一定的相关性,随着 p-Akt 的异常表达增加,乳腺癌细胞的侵袭性和迁徙转移能力逐渐增加。因此,通过对 p-Akt 的定量检测,对乳腺癌患者行乳腺癌术后的转移复发有预测作用,对指导临床施行相应的辅助治疗有一定的价值。

#### 参 考 文 献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 2.2015 [R]. Bethesda, Maryland, USA: NCCN, 2015.
- [3] Komeili-Movahhed T, Fouladdel S, Barzegar E, et al. PI3K/Akt inhibition and down-regulation of BCRP re-sensitize MCF7 breast cancer cell line to mitoxantrone chemotherapy[J]. Iran J Basic Med Sci, 2015, 18(5): 472-477.
- [4] 张刚, 李中, 林晓萌, 等. 乳腺癌组织中 PTEN、P-Akt 蛋白表达变化及相关性分析[J]. 山东医药, 2014, 54(19): 48-49.
- [5] 顾蕾, 陈一飞, 应明真, 等. 磷酸化 AKT 和 HER-2 蛋白在早发性乳腺癌中的表达及意义[J]. J Med Res, 2014, 43(6): 30-34.
- [6] Freeman-Cook KD, Autry C, Borzillo G, et al. Design of selective, ATP-competitive inhibitors of Akt[J]. J Med Chem, 2010, 53(12): 4615-4622.
- [7] Staal SP, Hartley JW, Rowe WP. Isolation of transforming murine leukemia viruses from mice with a high incidence of spontaneous lymphoma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1977, 74(7): 3065-3067.
- [8] Franke TF, Kaplan DR, Cantley LC, et al. Direct regulation of the Akt proto-oncogene product by phosphatidylinositol-3, 4-bis-phosphate[J]. Science, 1997, 275(5300): 665-668.
- [9] Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex[J]. Science, 2005, 307(5712): 1098-1101.
- [10] Jacinto E, Facchinetti V, Liu D, et al. SIN1/MIP1 maintains rictor-mTOR complex integrity and regulates Akt phosphorylation and substrate specificity[J]. Cell, 2006, 127(1): 125-137.
- [11] Mahajan K, Coppola D, Challa S, et al. Ack1 mediated AKT/PKB tyrosine 176 phosphorylation regulates its activation[J]. PLoS ONE, 2010, 5(3): e9646.
- [12] Stuenkel JT, Bolling A, Ingvaldsen A, et al. Beta-adrenoceptor stimulation potentiates insulin-stimulated PKB phosphorylation in rat cardiomyocytes via cAMP and PKA[J]. Br J Pharmacol, 2010, 160(1): 116-129.
- [13] Fan CD, Lum MA, Xu C, et al. Ubiquitin-dependent regulation of phospho-AKT dynamics by the ubiquitin E3 ligase, NEDD4-1, in the IGF-1 response[J]. J Biol Chem, 2012, 288(3): 1674-1684.
- [14] Polo ML, Riggio M, May M, et al. Activation of PI3K/Akt/mTOR signaling in the tumor stroma drives endocrine therapy-dependent breast tumor regression[J]. Oncotarget, 2015: 8. [Epub ahead of print].
- [15] Song G, Ouyang G, Bao S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival[J]. J Cell Mol Med, 2005, 9(1): 59-71.
- [16] Winter PS, Sarosiek KA, Lin KH, et al. RAS signaling promotes resistance to JAK inhibitors by suppressing BAD-mediated apoptosis[J]. Sci Signal, 2014, 7(357): 122.
- [17] Cekanova M, Fernando RI, Siriwardhana N, et al. BCL-2 family protein, BAD is down-regulated in breast cancer and inhibits cell invasion[J]. Exp Cell Res, 2015, 331(1): 1-10.
- [18] Faissner A, Heck N, Dobbertin A, et al. DSD-1-Proteoglycan/Phosphacan and receptor protein tyrosine phosphatase-beta isoforms during development and regeneration of neural tissues[J]. Adv Exp Med Biol, 2006, 7(557): 25-53.
- [19] Ramaswamy S, Nakamura N, Vazquez F, et al. Regulation of G1 progression by the PTEN tumor suppressor protein is linked to inhibition of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(5): 2110-2115.
- [20] Kandel ES, Skeen J, Majewski N, et al. Activation of Akt/protein kinase B overcomes a G(2)/m cell cycle checkpoint induced by DNA damage[J]. Mol Cell Biol, 2002, 22(22): 7831-7841.
- [21] Chen J, Somanath PR, Razorenova O, et al. Akt1 regulates pathological angiogenesis, vascular maturation and permeability in vivo[J]. Nat Med, 2005, 11(11): 1188-1196.
- [22] Somanath PR, Razorenova OV, Chen J, et al. Akt1 in endothelial cell and angiogenesis[J]. Cell Cycle, 2006, 5(5): 512-518.
- [23] Testa JR, Xiao GH, Altomare DA, et al. Tumor Genetics; AKT Function and Oncogenic Activity[R]. Scientific Report Fox Chase Cancer Center, 2005.

(张西倩 编辑)