

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.13.009
文章编号: 1005-8982 (2024) 13-0063-08

综述

PI3K/Akt信号通路调控急性髓系白血病机制 及中医药治疗研究进展*

周云龙¹, 林智敏¹, 易小玉¹, 曾英坚²

(1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004; 2. 江西中医药大学附属医院 血液病科,
江西 南昌 330006)

摘要: 急性髓系白血病 (AML) 是一种极具侵袭力的血液恶性肿瘤, 其特征表现为未成熟的髓系白血病细胞快速增殖。随着基因测序、蛋白质组学等现代科学技术的快速发展, AML的发病及预后分子机制的研究逐渐深入, 但仍未打破目前AML治疗复发率高、免疫逃逸、微小残留、放化疗副反应大、患者家庭经济及心理负担重的局面。磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B (PI3K/Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶点是致癌通路中最经典的一条, 不少研究通过该条通路研发出药物以应对AML。近些年, 中医药因其具有多层次、多靶点、低不良反应等优势, 在肿瘤治疗领域大展身手, 发挥重要作用, 受到医学界广泛关注与认可。因此, 该综述概述了PI3K/Akt信号通路与AML的关系, 归纳并发现中药单体和中药复方能介导PI3K/Akt信号通路, 抑制肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭及血管新生, 进而影响AML的病理发展。

关键词: 急性髓系白血病; 磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B; 哺乳动物雷帕霉素靶点; 信号通路; 分子机制; 研究进展

中图分类号: R733.71

文献标识码: A

Research progress on PI3K/Akt signaling pathway regulation in acute myeloid leukemia and traditional Chinese medicine treatment*

Zhou Yun-long¹, Lin Zhi-min¹, Yi Xiao-yu¹, Zeng Ying-jian²

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330004, China; 2. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

Abstract: Acute myeloid leukemia (AML) is a highly aggressive hematologic malignancy characterized by rapid proliferation of immature myeloid leukemia cells. With the rapid development of modern methods such as gene sequencing and proteomics, the molecular mechanism of the pathogenesis and prognosis of AML has gradually deepened, but it has not broken the current situation of high recurrence rate, immune escape, minimal residue, large side effects of radiotherapy and chemotherapy, and heavy financial and psychological burden on patients' families. Phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR) is the most classic oncogenic pathway, and many studies have developed many drugs to deal with AML through this pathway. In recent years, traditional Chinese medicine has been widely concerned and recognized because of its multi-level,

收稿日期: 2023-12-21

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:82260914); 江西省中医药管理局项目(No:赣财社指[2022]56号); 江西省卫生健康委科技计划项目(No:SKJP220226869)

[通信作者] 曾英坚, E-mail: 13431762390@163.com; Tel: 18879173163

multi-target, and low adverse reaction advantages, and has played an important role in the field of cancer treatment. Therefore, this study reviewed the relationship between PI3K/Akt signaling pathway and AML, and found that TCM monomers and TCM compounds can mediate PI3K/Akt signaling pathway, inhibit tumor cell proliferation, migration, invasion and angiogenesis, and then affect the pathological development of AML.

Keywords: acute myeloid leukemia; phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B; mammalian target of rapamycin; signaling pathways; molecular mechanisms; research progress

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种复杂的高度异质性血液系统恶性肿瘤。其特点是骨髓和外周血中有异常和低分化的造血细胞浸润。流行病学显示, AML 多发生在体质偏虚的中老年患者, 该类患者常因体质虚、免疫力低、不能耐受化疗等, 临床疗效不佳^[1]。目前 AML 治疗方案存在剂量毒性的限制^[2]。白血病干细胞在常规化疗后复发率上升, 增加了肿瘤细胞的恶性潜力^[3]。因此, 迫切寻找安全有效的新型 AML 治疗手段显得尤为重要。

随着基因组学、代谢组学等现代科学技术的快速发展, AML 的分子机制逐渐清晰^[4]。AML 患者的预后很大程度取决于疾病的生物学特性。靶向测序已经确定了几种携带预后信息的突变, 包括 FMS 样酪氨酸激酶 3 (FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3)、核磷蛋白 1、受体酪氨酸激酶、CCAAT 增强子结合蛋白 α 和 TP53 基因突变。FLT3 可异常激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路, 并与 PI3K/Akt 信号通路联合治疗 AML 备受期待^[5]。研究证实, PI3K/Akt 信号通路可参与肿瘤耐药, 促进肿瘤组织血管新生, 调控肿瘤细胞周期, 调节肿瘤细胞凋亡和自噬, 在 AML 的发生、发展中起关键作用^[6]。近年来, 中医药凭借完善的辨证论治及中医药特色优势, 在防治恶性肿瘤方面异彩纷呈。中医药具有多层次、全方位、低毒性、多靶点、温和安全等优势。研究证实, 中医药可以调控 PI3K/Akt 信号通路, 在肿瘤发生、发展中起关键作用, 单药有效成分和中药复方在调控肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤细胞自噬及抗肿瘤组织血管生成等方面起效显著, 发挥抗 AML 作用^[7]。查阅相关文献可见, 中医药通过 PI3K/Akt 信号通路抗 AML 的研究不少, 但却未曾发现对其梳理归纳的相关文献。因此, 本综述通过从 PI3K/Akt 信号通路、PI3K/Akt 信号通路与 AML 的关系, 以及中医药调控 PI3K/Akt

信号通路治疗 AML 几个方面进行总结分析, 希望为后续深入研究 AML 分子机制及治疗新方向提供资料支持。

1 PI3K/Akt 信号通路概述

PI3K/Akt 信号通路自发现以来, 国内外已进行了大量基础研究^[8]。PI3K 家族成员为丝氨酸/苏氨酸激酶同源二聚体, 根据其结构特征和底物特异性可分为 3 类 (PI3K I、PI3K II、PI3K III)。其中 PI3K I 与造血有关, 可分为 I A 类和 I B 类酶, 均由细胞表面受体激活。Akt 是一种 Ser/Thr 激酶, 又称蛋白激酶 B, 可作为原癌基因发挥作用。哺乳动物细胞中有 3 种结构活性形式的 Akt, 分别为 Akt1、Akt2 和 Akt3。这 3 种亚型均包括 1 个 N 端 PH 结构域、1 个含有 Thr308 磷酸化位点的 T 区激活端, 以及 1 个含有 Ser473 磷酸化位点的 C 区调控端。PI3K 信号通路未激活的细胞中, Akt 仅分布于胞质中。当受到细胞外刺激, Akt 通过第二信使磷脂酰肌醇 3, 4, 5-三磷酸易位到膜上时, 代表由 PI3K 介导的信号通路激活启动, 随后膜上的磷酸肌醇依赖性激酶和哺乳动物雷帕霉素靶点 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 复合物 2 (mTORC2) 在 Thr308 位点和 Ser473 位点先后 2 次磷酸化, 将 Akt 完全激活。随后彻底磷酸化的 Akt 可进一步激活下游重要靶点, 即下游信号分子 mTOR 复合物 1 (mTORC1), 进而调控细胞必需过程, 如细胞增殖、代谢、自噬、转移和存活。最新研究发现, mTORC2 作为 PI3K/Akt 信号通路的主要参与者, 其重要构造基因靶向蛋白激酶作用蛋白 1 (SAPK interacting protein1, SIN1) /丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 过表达可促进肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭^[9]。该基因常与其他经典致瘤信号通路相连, 例如分泌型糖蛋白/ β -连环蛋白、蛋白激酶 Hippo、神经源性位点缺口同源蛋白和 MAPK 等信号通路。因此, SIN1 相互作

用组, 可抑制 PI3K/Akt 信号通路与其他致癌通路交叠串扰, 并能避免 mTOR 抑制剂的脱靶效应, 不过目前尚未发现特异性 mTORC2 抑制剂。此外有研究发现, PI3K/Akt 信号通路与经典肿瘤通路 MAPK 联合靶向恶性肿瘤可形成 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 和苯氯素 1 复合物, 此类复合物在细胞凋亡与自噬的最终输出起决定作用, 从而发挥抗癌作用^[10]。另有资料显示, PI3Ki 与 MEKi 协同作用的程度由共同收敛点真核延伸因子 2 激酶介导, 这为未来联合靶向 PI3K 和 MAPK 通路抗 AML 提供了标志物参考^[11]。并有报道称, 联合靶向 PI3K/Akt 信号通路与 MAPK 信号通路, 可调节组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化酶和去甲基化酶的水平, 并调节同源转录因子 DLX5 抗体的转录和表达, 从而有效减缓骨髓增生异常综合征向 AML 的转化进程^[12]。

2 PI3K/Akt 信号通路在 AML 中的作用

2.1 调控肿瘤细胞增殖

AML 最显著特征就是造血干细胞异常增殖和分化, 并发生肝、脾等脏器的白血病浸润^[13]。有资料表明, 神经胶质瘤相关癌基因 (glioma-associated oncogene homolog, GLI1) 的转录过表达是刺猬信号通路中的重要基因, 常在预后不良的 AML 患者身体中找到^[14]。GLI1 过表达可异常激活 PI3K/Akt 信号通路, 随后磷酸化 Akt 可调控糖原合成酶激酶-3, 上调周期蛋白依赖性激酶 4/6 蛋白表达, 促进 AML 细胞周期, 致使 AML 细胞大量繁殖。

2.2 调控肿瘤细胞自噬

细胞自噬是细胞应对内质网应激、氧化应激、缺氧、凋亡的一种重要降解机制。目前研究表明, 细胞自噬是临床治疗 AML 的双刃剑, 在肿瘤发展过程中存在互相矛盾的特点^[15]。PI3K/Akt 信号通路调控细胞自噬是近年热点, 其机制逐渐清晰。研究发现, Akt 下游靶点 mTOR 可抑制自噬核心启动靶点 Unc-51 样激酶复合体, 是调控细胞自噬的关键靶点^[16]。此外有文献报道, PI3K/Akt 信号通路的彻底激活, 可以活化 Akt 下游靶标 Beclin 1, 该蛋白是自噬和肿瘤抑制所必需的^[17]。由 Akt 介导的 Beclin 1 磷酸化可以增强 Akt 与 14-3-3 波形蛋白中间丝蛋白的相互作用, 抑制 Akt 转化, 从而调节自

噬, 可见 Akt 也可通过非 mTOR 途径抑制细胞自噬发生, 促进 AML 的生长。

2.3 调控肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡受基因调控程序化清除无用或衰老的细胞, 是机体保障正常发育和维持稳态的重要机制, 诱导细胞凋亡疗法对 AML 意义重大^[18]。PI3K/Akt 信号通路异常激活后, 可通过下调 G1/S-特异性周期蛋白-D1 促进细胞周期进程, 通过失活促凋亡蛋白骨髓细胞白血病序列 1、Bcl-2 基因相关启动子, 同时增加 Bcl-2 蛋白的表达来支持细胞存活, 并通过磷酸化下游 mTOR 促进肿瘤细胞生长, 从而促进 AML 的生长^[19]。另有研究报道, RNA 结合基序蛋白 39 (RNA binding motif protein 39, RBM39) 是一种转录蛋白类固醇核受体, 被认为是许多恶性肿瘤的原癌基因, 损伤特异性 DNA 结合蛋白 1 和 CUL4 相关因子 15 是 CUL4/DDB1 E3 泛素连接酶的适配蛋白, 可选择性降解 RBM39, CUL4 相关因子 15 在 AML 患者中高水平表达, 敲低 RBM39 AML 细胞系可抑制 PI3K/Akt 信号通路, 抑制肿瘤细胞增殖, 并诱导肿瘤细胞凋亡^[20]。

2.4 调控肿瘤细胞存亡

AML 是一种极具侵袭力的血液恶性肿瘤, 预后差、复发率高是其病理特点^[4]。其中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 起关键作用^[21]。VEGF 是参与肿瘤血管新生的家族之一, 能够为 AML 细胞存活提供巨大优势。有文献称, 磷脂酰肌醇转移蛋白家族的成员 Sec14 类脂质结合 3 缺陷会激活 PI3K/Akt 信号通路, 促进血管内皮生长因子受体 2 表达增加, 导致斑马鱼胚胎体外血管生成, 促进肿瘤组织血管再生^[22]。资料显示, 精子相关抗原 6 (sperm associated antigen 6, SPAG6) 在 AML 患者 SPAG 基因谱中过表达^[23]。体内实验证实了 SPAG6 低表达可抑制肿瘤细胞的增殖和阻断肿瘤细胞迁移, 延长小鼠生存期。此外, SPAG6 可与肌球蛋白 1D 相互作用, 激活 PI3K/Akt 信号通路, 提高下游表皮生长因子受体家族的表达水平, 支持 AML 细胞的迁移和存活, 提高 AML 恶性潜力。

2.5 调控肿瘤细胞代谢

肿瘤的发生、发展受肿瘤细胞内代谢重编码的支持。脂滴可作为 AML 的潜在预后标志物和治疗靶点, 代谢激活是许多抗癌药物发挥其作用机

制所必需的过程, 把控药物代谢酶的活性对治疗 AML 具有深远意义。研究表明, 对 PI3K/Akt/mTOR 抑制剂敏感的白血病细胞在能量、氨基酸和花生四烯酸代谢方面存在差异, 而花生四烯酸代谢的调节改变 mTOR 及其下游介质的激活^[24]。此外, TSENG 等^[25]通过多组学科结合体内外实验, 首次发现 PI3K/mTOR 抑制剂 Omipalisib (GSK2126458) 作用 AML 后, 通过抑制 AML 细胞的糖酵解、新生丝氨酸合成和叶酸/蛋氨酸循环、抑制线粒体生物发生和抑制线粒体呼吸来抑制谷胱甘肽代谢, 并下调这些蛋白质和谷胱甘肽代谢相关的几个基因, 而 AML 细胞比正常造血细胞具有更高的线粒体生物发生。

3 中医对 AML 的认识及诊疗经验

3.1 中医对 AML 的认识

中医古籍中并无“AML”这一确切名称, 依据其易感染、出血、贫血、发生髓外组织白血病浸润、气短乏力等各种临床症状的表现, 将 AML 归为“虚劳”“急劳”“血证”“积聚”“温病”等范畴^[26]。如“虚劳”最早出现在《诸病源候论》中: “夫虚劳者, 五劳、六极、七伤是也”。中医学中多认为其病位在骨髓, 在发生、发展过程中可出现湿、毒、瘀、虚互相形成虚实夹杂之证, 病情危急, 发展迅速, 变幻莫测, 经中华中医药学会血液病分会专家讨论后, 统一名称为“急髓毒”。现多认为在 AML 发生、发展及转变过程中, 正气虚损是最大前提, 毒邪内伏是关键病机。其人素体正气亏虚, 再因后天脾胃不固、饮食劳倦、内伤七情, 致使气血阴阳失调、脏腑功能失调常, 邪毒乘虚内侵或入血伤髓或内伏骨髓, 最终毒聚为癌。

3.2 中医对“急性髓系白血病”的诊疗经验

文献报道, 中医药治疗 AML 很有前景^[27]。闫理想^[28]结合《老年急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)》中西医结合诊疗专家共识(2017年版)》, 将 AML 分为邪盛正虚证、邪热炽盛证、痰瘀互结证、气阴两虚证及气血亏虚证 5 大证型。治疗上予清热解毒、益气养阴、补气养血、化痰散结等法。沈一平教授在临床实践多年, 继承中医传统精华, 结合西医现代技术, 将中西医结合治疗 AML 落在实处, 认为 AML 多因先天禀赋不足,

加之后天脾胃之本失养, 邪蕴骨髓, 而致骨髓虚损, 而后疾病日久, 邪毒深伏骨髓, 暗耗精血, 而致气血阴阳俱虚, 一派虚像, 热、毒、痰、瘀、虚等可发生在疾病的各个阶段是基本病机特点, 并将该病分为 4 期: 化疗前期、化疗期、化疗后期及缓解期, 针对各期临床表现, 四诊合参, 辨证论治。化疗前期和化疗期治疗宜凉血祛瘀、化痰散结, 投以抗白延年 1 号方, 临床疗效满意; 化疗后期和缓解期, 则治以益气补血、增效减毒, 同时强调在治疗过程中, 清热解毒和扶正补虚应贯穿始末^[29]。国医大师张学文将临床诊治 AML 近七十载经验归纳为以下 5 点: 祛邪扶正贯全程、凉血透营需分别、扶正多宜养阴血、化湿活血勿过用、调摄防护需重视。此外还强调, 重视气血津液辨证, 多从湿毒淤热入手, 临床实践效佳^[30]。

4 中药干预 PI3K/Akt 信号通路治疗 AML

4.1 中药单体

白花蛇舌草是一味传统的散瘀解毒的中草药。研究发现, 白花蛇舌草通过抑制 PI3K/Akt 信号通路的活化, 阻滞细胞周期, 降低细胞线粒体膜电位, 达到诱导细胞凋亡的作用, 从而抑制人白血病细胞 HL-60 细胞增殖, 发挥抗 AML 作用^[31]。紫杉醇是当代公认最有效的天然抗癌药物之一, 已被临床多次证实。有文献报道, 紫杉醇对 ITD 突变型 FLT3 的 AML 细胞株 MOLM-13 具有明显的增殖抑制及诱导凋亡作用, 其机制可能与下调 FLT3 基因的表达, 抑制 PI3K/Akt 信号通路的活性有关^[32]。综上所述, 白花蛇舌草、紫杉醇可抑制 PI3K/Akt 信号通路的活性, 或阻断细胞周期, 或促进诱导癌细胞凋亡, 或明显抑制癌细胞发生、发展, 从而发挥抗 AML 的作用。

4.1.1 黄酮类 白杨素是从蜂蜜、蜂胶和西番莲中提取出来的天然黄酮类化合物, 现已被证实在各种恶性肿瘤中具有抑制癌细胞迁移、增殖、侵袭和血管生成的作用, 是一种抗癌潜力药物。一项研究表明, 白杨素不仅与盐酸柔红霉素对抑制 HL-60 细胞增殖具有协同作用, 并且通过调节细胞周期因子(下调 S 期激酶相关蛋白 2、Bcl-2 蛋白表达), 进而影响细胞周期, 并增加肿瘤细胞的凋亡^[33]。从而证实了白杨素通过 PI3K/Akt 通路抑制

HL-60 细胞增殖, 有效抵抗了 AML 的进程。汉黄芩素是从中国传统清热解毒药黄芩中提取的一种天然黄酮类化合物, 对白血病、乳腺癌、肺癌等多种肿瘤细胞具有增殖抑制作用。有学者在汉黄芩素作用于白血病 HL-60 细胞实验中得出, 该化合物可能通过下调 HL-60 细胞中的 p-PI3K, p-Akt, mTOR 和 p-mTOR 蛋白表达, 延缓 PI3K/Akt 信号通路转导, 进而抑制 HL-60 细胞增殖, 诱导细胞凋亡, 发挥抗 AML 作用^[34]。此外有研究显示, 部分黄酮类化合物对 PI3K 信号通路有显著亲和力^[35]。上述研究表明, 白杨素和汉黄芩素可通过调控 PI3K/Akt 信号通路相关因子分子抗 AML, 汉黄芩素主要调控 p-PI3K, p-Akt, mTOR 和 p-mTOR 蛋白表达, 促进 HL-60 细胞凋亡的作用。白杨素较之作用更为广泛, 可与盐酸柔红霉素起到协同作用, 且能调控 PI3K/Akt 下游细胞周期因子, 影响细胞周期, 抑制癌细胞的生长。两者同为黄酮类药物, 且都证实在诸多癌细胞系具有明显广泛抑制作用, 为临床寻找更多更好的天然黄酮类化合物治疗 AML 提供详细的参考资料。

4.1.2 萜类 齐墩果酸是从龙胆科植物獐牙菜属的青叶胆全草或女贞子的果实中分离提取的一种五环三萜类化合物。临床常用于护肝降酶, 可治疗心血管、急性肠胃炎、泌尿系统感染等疾病^[36]。研究发现, 将齐墩果酸作用于白血病 HL-60 细胞后, HL-60 细胞的 PI3K 和 Akt mRNA 基因表达降低, 同时观察到 HL-60 细胞出现凋亡现象, 细胞抑制率增加, 提示齐墩果酸可能通过抑制 PI3K/Akt 信号通路, 进而促进 HL-60 细胞凋亡, 起到抗 AML 的作用^[37]。研究表明, 中药雷公藤主要成分雷公藤甲素可以降低癌细胞 PI3K、Akt、mTOR 的 mRNA, 从而抑制细胞增殖和促进细胞凋亡, 影响 AML 的发生、发展^[38]。知母皂苷作为知母的主要成分, 干预 HL-60 细胞后可抑制 PI3K/Akt 信号通路, 导致 HL-60 细胞发生 G0/G1 期阻滞, 抑制细胞增殖, 发挥治疗 AML 的作用^[39]。资料显示, 青蒿素提取物青蒿琥酯可调控 Bcl-2、BCL2 相关 X 蛋白 (BCL2-associated X protein, Bax)、胱天蛋白酶 3 (Caspase-3)、张力素同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 等凋亡相关蛋白的表达, 正是通过抑制 PI3K/Akt 信号通路得以实现的, 从而促进 AML 细胞

快速凋亡, 影响 AML 进程^[40]。丹参酮 II A 是来源于传统中药丹参的一种二萜类化合物。据报道, 丹参酮可介导 PI3K/Akt 信号通路, 对肿瘤细胞集落形成、凋亡、侵袭及转移、自噬全方面有明显抑制阻断作用, 且以诱导肿瘤细胞自噬为突出, 发挥抗 AML 显著作用^[41]。通过梳理上述研究成果发现, 齐墩果酸、雷公藤甲素、知母皂苷、青蒿琥酯、丹参酮 II A 等萜类化合物均可通过 PI3K/Akt 信号通路抑制细胞增殖。其中齐墩果酸、雷公藤甲素、知母皂苷都观察到 PI3K 和 Akt mRNA 基因表达降低和细胞凋亡现象, 但还需进一步实验证实其机制。青蒿琥酯、丹参酮 II A 被明确证实可通过调控 Bcl 家族、Bax、Caspase-3 等凋亡相关蛋白的表达, 抑制 PI3K/Akt 信号通路, 但只有丹参酮 II A 展现了诱导肿瘤细胞自噬的功用, 极大地干预了 AML 的发生、发展。

4.1.3 其他 苦参碱提取于中国传统中药苦参, 具有广泛的抗肿瘤作用。研究表明, 无论单药或联合其他用药, 苦参碱可在细胞增殖、凋亡、侵袭等多方面影响 AML 的发生、发展^[42]。王梅爱等^[43]实验表明, 苦参碱干预 HL-60 细胞后 Bcl-2 表达水平、VEGF 及 Akt 表达降低, 抑制 PI3K/Akt 信号通路, 同时 PTEN 表达水平升高, 证实了苦参碱可阻断 AML 侵袭、抑制细胞增殖、加速细胞凋亡, 影响 AML 发展。研究发现, 中药臭椿的主要提取物臭椿酮作用 HL-60 细胞后出现 PI3K/AKT 上游信号通路 miR-449a 的表达升高, 可调控细胞增殖、阻断细胞迁移、侵袭, 并诱导细胞凋亡, 从多方面把控 AML 的发展路径^[44]。丹酚酸 A 是中国传统中药丹参的主要活性物质之一。有学者通过体内外实验发现, 首次证实丹酚酸 A 能显著抑制人 AML 细胞株, 将其作用于人 AML 细胞株后, 可有效降低 p-Akt 及 Bcl-2 家族在 AML 细胞中的表达, 强烈诱导细胞凋亡, 从而发挥其抗 AML 的作用^[45]。上述研究证实, 苦参碱、臭椿酮、丹酚酸 A 均具有明显抑制 AML 细胞增殖效果。其中苦参碱、臭椿酮较之丹酚酸 A 抗 AML 作用更为广泛, 可阻断 AML 细胞下一步侵袭及迁移路径, 有效防止了癌细胞的扩散, 但研究仅停留在细胞体外水平。反之, 丹酚酸 A 研究较为深入, 体内外实验成果可相互印证, 提示苦参碱、臭椿酮在后续研究应积极进一步完善体内实验。

4.2 中药复方及制剂

浙贝黄芩汤由复方浙贝颗粒配伍黄芩而成。复方浙贝颗粒，是陈信义教授结合中医传统理论及多年临床实践所创，由浙贝母、川芎、汉防己3味中药组成（配伍比例为4:3:3），现已进行了大量的基础与临床应用研究。基于此，林楠等^[46]临床研究成果表明，浙贝黄芩汤可提高AML患者PETN蛋白表达，降低PI3K表达，抑制AML细胞增殖，有效治疗高痰瘀互阻、热毒夹湿证AML患者。进一步通过体内外实验发现，浙贝黄芩汤联合干预后KG1A干细胞后PTEN呈上升趋势，下调PI3K、Akt、mTOR mRNA表达，并增强盐酸柔红霉素对白血病干细胞的抑制作用，从而阻断肿瘤细胞增殖，有效遏制了AML发生、发展。

升麻鳖甲汤源于《金匮要略·百合狐惑阴阳毒病脉证治》，首批国家级名老中医、南京中医药大学周仲瑛教授根据历代医家的相关理论，结合个人多年临床经验，针对恶性肿瘤提出“伏毒”学说。基于此理论，自拟升麻鳖甲汤加减方用于临床，疗效明显。王梦亚等^[47]通过细胞及动物体内实验证实，升麻鳖甲汤干预后可显著下调PI3K、Akt、p-PI3K、P-Akt、VEGF的表达，结合体外实验结果可见，升麻鳖甲汤通过调控PI3K/Akt通路明显抑制AML细胞中VEGF表达，发挥显著的抗AML血管新生作用，遏制癌细胞的进一步扩散，实现抗AML作用。

微残清颗粒（益气养阴解毒方）是天津中医药大学第一附属医院血液病科基于传统中医辨病辨证理论，结合多年临床实践归纳总结而得，由黄芪30g、茯苓15g、全蝎9g、白术15g、青黛9g、当归15g、人参10g、雄黄0.3g、甘草10g组成，应用临床治疗AML多年，疗效显著。闫理想等^[48]通过体外实验证实，该方作用经盐酸柔红霉素处理的白血病干细胞后可提高白血病干细胞PTEN基因及蛋白表达，降低PI3K、Akt、mTOR mRNA及磷酸化蛋白表达。可调控PI3K/Akt信号通路关键因子，干预白血病干细胞增殖、细胞周期及凋亡，有效减缓了AML的发生、发展。此外，该方可协同盐酸柔红霉素对白血病干细胞的抑制作用，诱导白血病干细胞进入细胞周期G2/M期，促进白血病干细胞提早凋亡，进一步验证了前期临床观察研究成果。

四逆散作为仲景疏肝解郁类祖方，由甘草、

白芍、柴胡、枳实4味草药组成，方中以柴胡为君，起疏肝解郁，引邪透达于表的作用，臣以白芍柔肝养血，柴胡与白芍经典药对相配伍被证实对癌症具有良好的活性，佐以枳实，破气泄其壅滞，降气以通胆经，与柴胡相配，可起升清降浊之效，甘草平和，益太阴之气，是以使药，与白芍相配，共起酸甘化阴、调和肝脾、转枢少阴之效。有研究通过网络药理学结合体外实验证实，四逆散含药血清干预AML细胞后可显著降低PI3K、Akt、mTOR的蛋白表达，促进AML细胞凋亡，发挥抗AML效应^[49]。通过归纳整理上述研究成果可发现，治疗AML的中药复方以清热、益气、解毒为主要功效，兼顾化痰、疏肝。从分子机制角度出发，浙贝黄芩汤、升麻鳖甲汤、微残清颗粒、四逆散均可通过调控PI3K/Akt信号通路抑制癌细胞的增殖、促进细胞凋亡。其中浙贝黄芩汤和微残清颗粒均已证实与盐酸柔红霉素具有协同效用，但只有升麻鳖甲汤能进一步抑制AML细胞VEGF的表达，阻断癌细胞新生血管的生成生长，有效缩小患癌范围。提示今后实验可进一步挖掘其机制，为中药复方多层次、多靶点、多方位治疗AML提供研究方向。

5 总结与讨论

AML是一种常见的造血系统恶性肿瘤，约50%的60岁以下AML患者在实现完全缓解后发生难治性复发性AML，而60~80岁患者的复发率达到惊人的80%~90%，化疗耐药是导致高复发率和不良预后的主要原因。随着多组学科快速发展，AML的分子机制研究逐渐明朗，证实AML的发生、发展受多条信号通路的异常激活所调控。其中PI3K/Akt经典通路调控关键细胞过程，如细胞增殖、侵袭、迁移、凋亡、自噬和肿瘤细胞血管新生，高度影响AML的发展进程。在中医辨证论治指导下，中药在治疗恶性肿瘤方面具有多靶点、低副反应、全方位的独特优势，在调控癌细胞增殖，遏制癌细胞扩散、促进癌细胞快速凋亡、阻断癌组织血管再生多方面起到了不容忽视的作用。据此，本综述在系统阐述PI3K/Akt信号通路与AML的关系外，对近些年中医药通过PI3K/Akt通路治疗AML的研究成果进行归纳梳理，为后续深入研究做出微薄贡献。

中医药通过 PI3K/Akt 信号通路治疗 AML 有得天独厚的优势, 但同样存在一些亟待解决的问题: ①在查找 PI3K/Akt 信号通路和 AML 关系的过程中, 发现 AML 的发生、发展受多个信号通路异常激活所调控, 甚至通路之间存在交叠串扰, 因此在今后研究其机制时应全方位、多层次联合, 以免对待 AML 机制产生盲人摸象的片面观点; ②通过对中医药治疗 AML 相关文献研究可见, 中药因其成分复杂存在两面性, 目前对很多中药成分存在一定的认识不足, 相应的对中药发挥功效的关键成分认识存在盲区, 应在后续加大对中药质量标志物的研究, 积极完善中药质量和药效的系统评估; ③通过复方研究可见, 复方样本少, 仅有 2 个是在经典方剂基础上加减而成, 造成复方治疗 AML 的评价缺乏准确性和说服力; ④上述中药单体研究绝大多数以体外实验为主, 需进一步完善体内实验。

参 考 文 献 :

- [1] 刘洋, 丁欢欢, 齐松青, 等. 急性髓系白血病患者骨髓细胞 c-Myc 基因的表达及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(21): 1-8.
- [2] CHEN E C, GARCIA J S. Immunotherapy for acute myeloid leukemia: current trends, challenges, and strategies[J]. *Acta Haematol*, 2023. DOI: 10.1159/000533990. Epub ahead of print.
- [3] 李秀钰, 胡绍雯, 朱惠芳. 白血病干细胞在急性髓系白血病治疗中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(21): 49-57.
- [4] XIA L, GUO H P, WU X, et al. Human circulating small non-coding RNA signature as a non-invasive biomarker in clinical diagnosis of acute myeloid leukaemia[J]. *Theranostics*, 2023, 13(4): 1289-1301.
- [5] PERRONE S, OTTONE T, ZHDANOVSKAYA N, et al. How acute myeloid leukemia (AML) escapes from FMS-related tyrosine kinase 3 (*FLT3*) inhibitors? Still an overrated complication[J]. *Cancer Drug Resist*, 2023, 6(2): 223-238.
- [6] 史永久, 李泽, 李玉中. PI3K 信号通路在急性髓系白血病治疗及耐药性调节中作用的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(16): 3052-3057.
- [7] WU M D, ZHANG Y Y, YI S Y, et al. Acetylshikonin induces autophagy-dependent apoptosis through the key LKB1-AMPK and PI3K/Akt-regulated mTOR signalling pathways in HL-60 cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(5): 1606-1620.
- [8] GLAVIANO A, FOO A S C, LAM H Y, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 138.
- [9] EZINE E, LEBBE C, DUMAZ N. Unmasking the tumourigenic role of SIN1/MAPKAP1 in the mTOR complex 2[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(10): e1464.
- [10] ZAJĄC A, MACIEJCZYK A, SUMOREK-WIADRO J, et al. The role of Bcl-2 and Beclin-1 complex in "switching" between apoptosis and autophagy in human glioma cells upon LY294002 and sorafenib treatment[J]. *Cells*, 2023, 12(23): 2670.
- [11] HIJAZI M, CASADO P, AKHTAR N, et al. eEF2K activity determines synergy to cotreatment of cancer cells with PI3K and MEK inhibitors[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2022, 21(6): 100240.
- [12] ZHENG Z Z, CHEN X H, ZHANG Y F, et al. MEK/ERK and PI3K/AKT pathway inhibitors affect the transformation of myelodysplastic syndrome into acute myeloid leukemia via H3K27me3 methylases and de-methylases[J]. *Int J Oncol*, 2023, 63(6): 140.
- [13] MILNEROWICZ S, MASZEWSKA J, SKOWERA P, et al. AML under the scope: current strategies and treatment involving *FLT3* inhibitors and venetoclax-based regimens[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15849.
- [14] ZHOU C, DU J, ZHAO L, et al. GLI1 reduces drug sensitivity by regulating cell cycle through PI3K/AKT/GSK3/CDK pathway in acute myeloid leukemia[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(3): 231.
- [15] SEO W, SILWAL P, SONG I C, et al. The dual role of autophagy in acute myeloid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 51.
- [16] HILL S M, WROBEL L, RUBINSZTEIN D C. Post-translational modifications of Beclin 1 provide multiple strategies for autophagy regulation[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(4): 617-629.
- [17] WANG R C, WEI Y J, AN Z Y, et al. Akt-mediated regulation of autophagy and tumorigenesis through Beclin 1 phosphorylation[J]. *Science*, 2012, 338(6109): 956-959.
- [18] VALENTIN R, GRABOW S, DAVIDS M S. The rise of apoptosis: targeting apoptosis in hematologic malignancies[J]. *Blood*, 2018, 132(12): 1248-1264.
- [19] CHEN Y, WU T Z, YANG C B, et al. A pyridinesulfonamide derivative FD268 suppresses cell proliferation and induces apoptosis via inhibiting PI3K pathway in acute myeloid leukemia[J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0277893.
- [20] ZHANG X Y, YANG L, LIU X J, et al. Regulatory role of RBM39 in acute myeloid leukemia: Mediation through the PI3K/AKT pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024, 1871(1): 119607.
- [21] 李迎迎, 李旭, 杨盛茹, 等. 急性髓系白血病 VEGF、HGF 的表达及临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2023, 27(4): 421-423.
- [22] GONG B, LI Z H, XIAO W H, et al. Sec14l3 potentiates VEGFR2 signaling to regulate zebrafish vasculogenesis[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1606.
- [23] MU J, YUAN P, LUO J, et al. Upregulated SPAG6 promotes acute myeloid leukemia progression through MYO1D that regulates the *EGFR* family expression[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(18): 5379-5394.
- [24] NEPSTAD I, REIKVAM H, BRENNER A K, et al. Resistance to the antiproliferative *in vitro* effect of PI3K-Akt-mTOR inhibition in primary human acute myeloid leukemia cells is associated

- with altered cell metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 382.
- [25] TSENG C Y, FU Y H, OU D L, et al. Anti-leukemia effects of omipalisib in acute myeloid leukemia: inhibition of PI3K/AKT/mTOR signaling and suppression of mitochondrial biogenesis[J]. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(12): 1691-1701.
- [26] 张莹, 周延峰, 王敬毅, 等. 中西医诊治老年急性髓系白血病的进展[J]. *实用中医内科杂志*, 2023, 37(9): 57-61.
- [27] 周露, 欧阳丹, 袁秋全, 等. 中医药治疗急性髓系白血病研究进展[J]. *江西中医药*, 2023, 54(1): 66-70.
- [28] 闫理想. 老年急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中西医结合诊疗专家共识[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(4): 405-411.
- [29] 张瑞丹, 王博, 沈一平. 沈一平中西医结合治疗老年急性髓系白血病经验拾萃[J]. *浙江中医药大学学报*, 2018, 42(9): 723-726.
- [30] 沈鸿婷, 马洋, 张惠云, 等. 国医大师张学文教授辨治老年急性白血病验案探析[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(12): 4355-4358.
- [31] 邹琳, 方焯, 何威. 白花蛇舌草对人白血病细胞株 HL-60 增殖、凋亡及 PI3K/AKT 和 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(6): 143-147.
- [32] 粟燕云, 吴梅青, 刘振芳, 等. 紫杉醇对 FLT3-ITD 突变阳性急性髓系白血病细胞株 MOLM-13 增殖与凋亡的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2021, 38(4): 699-703.
- [33] 曹福英, 张春霞, 孙孟炎, 等. 白杨素对人白血病细胞柔红霉素化疗敏感性及 PI3K/Akt 通路的影响[J]. *中国药师*, 2020, 23(6): 1037-1041.
- [34] 高平章, 韩旭花, 白赛赛, 等. 汉黄芩素抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路影响急性白血病 HL-60 细胞增殖[J]. *泉州师范学院学报*, 2017, 35(6): 1-5.
- [35] SUHAIL M, ALZHRANI W M, SHAKIL S, et al. Analysis of some flavonoids for inhibitory mechanism against cancer target phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) using computational tool[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1236173.
- [36] RADWAN M O, KADASAH S F, ALJUBIRI S M, et al. Harnessing oleanolic acid and its derivatives as modulators of metabolic nuclear receptors[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(10): 1465.
- [37] 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): 268-270.
- [38] 阎玮兰. 雷公藤甲素对 MV411 细胞增殖抑制及在 PI3K-AKT-mTOR 通路机制研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2017.
- [39] 高志强, 程会云, 李同源, 等. 知母皂苷 AIII 对白血病细胞 HL-60 增殖、凋亡和细胞周期的影响及机制探讨[J]. *中成药*, 2017, 39(7): 1487-1490.
- [40] 庄韵. 葛根总黄酮和青蒿琥酯体外抗急性早幼粒细胞白血病细胞的实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [41] ZHANG Y P, GENG Y, HE J T, et al. Tanshinone IIA induces apoptosis and autophagy in acute monocytic leukemia via downregulation of PI3K/Akt pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(5): 2995-3006.
- [42] HAO Y M, ZHANG N, WEI N N, et al. Matrine induces apoptosis in acute myeloid leukemia cells by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 2891-2896.
- [43] 王梅爱, 郑智华, 林佩璜. 苦参碱对急性淋巴细胞白血病小鼠肿瘤发展的影响[J]. *生物技术*, 2022, 32(4): 482-486.
- [44] 徐奔, 覃锐, 向航, 等. 臭椿酮抑制急性骨髓性白血病细胞恶性生物学行为的研究[J]. *生物技术进展*, 2022, 12(5): 769-777.
- [45] 斯婷. 丹酚酸 A 诱导急性髓系白血病细胞凋亡的作用及机制研究[D]. 宁波: 宁波大学, 2017.
- [46] 林楠, 张雅月, 张坤, 等. 浙贝黄芩汤对急性髓系白血病患者 PTEN、PI3K 调控作用研究[J]. *环球中医药*, 2019, 12(6): 850-853.
- [47] 王梦亚. 升麻鳖甲汤加减方通过 PI3K/AKT 通路抑制急性髓系白血病血管新生的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [48] 闫理想, 姜静, 冯全管, 等. 微残清颗粒逆转白血病干细胞耐药的机制研究[J]. *山西大学学报(自然科学版)*, 2024, 47(1): 238-247.
- [49] 李位智子. 基于网络药理学探讨四逆散治疗急性髓系白血病的作用机制[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 周云龙, 林智敏, 易小玉, 等. PI3K/Akt 信号通路调控急性髓系白血病机制及中医药治疗研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(13): 63-70.

Cite this article as: ZHOU Y L, LIN Z M, YI X Y, et al. Research progress on PI3K/Akt signaling pathway regulation in acute myeloid leukemia and traditional Chinese medicine treatment[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(13): 63-70.