

# 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路与肿瘤治疗\*

夏雨虹, 史红飞, 韩 旺 综述, 姚 军<sup>△</sup>审校(浙江省台州学院医学院医学检验系 318000)

【关键词】 PI3K/Akt; 耐药性; 肿瘤治疗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 09. 049 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)09-1106-03

磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路是细胞内重要信号转导通路之一,参与了细胞增殖、凋亡及分化等功能的调控作用。近年研究表明,在许多肿瘤中发现 PI3K/Akt 通路活性异常,而其通路的活性紊乱不仅能导致细胞恶性转化,并与肿瘤细胞的迁移、黏附及肿瘤血管生成等密切相关。因此,对于该通路的深入研究有助于推动肿瘤治疗领域的进一步发展。本文将 PI3K/Akt 信号通路的组成、功能及其目前与 PI3K/Akt 信号通路相关的各类肿瘤治疗的机制研究进展作一综述。

PI3K/Akt 信号通路在多种人类肿瘤中活性失调,其异常激活可导致细胞异常增殖和分化,利于肿瘤生存。随着研究的深入,该通路与肿瘤发生和发展的相关性日益加深。而且,最新研究表明,PI3K/Akt 信号通路异常活化与肿瘤化疗及放疗耐药性的产生相关。

## 1 PI3K/Akt 信号通路的组成与关系

PI3K/Akt 信号通路是由 PI3K 家族与其下游分子丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Akt 或蛋白激酶 B(PKB)组成,该通路广泛存在于细胞中,参与细胞增殖、凋亡及分化等调节。PI3K 是一种可使肌醇环第 3 位羟基磷酸化的磷脂酰肌醇激酶,其结构可分为 3 种类型(I、II 和 III 型),目前研究最广泛的是能被细胞表面受体活化的 I 型 PI3K。I 型 PI3K 又分为 IA 和 IB 两种亚型,分别酪氨酸蛋白激酶耦联受体和 G 蛋白耦联受体传递信号<sup>[1-2]</sup>。其中 IA 型 PI3K 具有磷脂酰肌醇激酶和丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶的双重活性,而 IB 亚型 PI3K 介导 G 蛋白耦联受体、亚基对 p110 的活化仅有 1 个同工型,由调节性亚基 p101 和催化性亚基 p110 组成。PI3K 可被受体酪氨酸激酶和非受体酪氨酸激酶活化,在细胞膜上生成 PIP3。PIP3 与细胞内磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(PDK1)和信号蛋白分子 Akt(也称为 PKB)结合,从而活化 Akt。Akt 是 PI3K 下游主要的效应物,Akt 可分为 3 种亚型(Akt1、Akt2、Akt3 或 PKB $\alpha$ 、PKB $\beta$ 、PKB $\gamma$ ),3 种亚型的功能各异,但也有重叠<sup>[1-2]</sup>。Akt/PKB 是一种相对分子质量约为  $60 \times 10^3$  的丝/苏氨酸蛋白激酶,处于多条信号通路的重要交叉点,可调节细胞因子、生长因子和癌基因(如大鼠肉瘤蛋白)激活,在真核生物的调控网络中普遍存在,同时 Akt 也能被细胞内多种物质(如激素、生长因子、细胞间基质等)刺激活化。Lage 和 Denkert<sup>[3]</sup>的研究表明,二者在肿瘤细胞的增殖与分化中,PI3K 可被 G 蛋白耦联受体和(或)蛋白酪氨酸激酶受体激活,而 PI3K 的过度活化是细胞发生转化及癌变的重要因素之一。Akt 是 PI3K/Akt 信号通路的关键分子,活化的 Akt 通过影响下游多种效应分子的活化状态以及磷酸化细胞周期依赖蛋白抑制物 p27,其中 p27 可作用于细胞周期蛋白/细胞周期依赖性蛋白激酶(cyclin/细胞

周期蛋白依赖性激酶复合物),抑制 CDK 活性,使细胞不能顺利通过 M 期而导致细胞周期发生 M 期阻滞<sup>[4]</sup>。

## 2 PI3K/Akt 信号通路的相互依赖作用

Akt 亦称为 PKB,是 PI3K 下游主要的效应物<sup>[1-2]</sup>。Akt 通路活化方式可分为 PI3K 依赖和 PI3K 非依赖两种<sup>[1-2]</sup>。

**2.1 依赖 PI3K 的 Akt 信号通路** 活化 PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶,其质膜上产生第 2 信使 PIP3,PIP3 与细胞内含有 PH 结构域的信号蛋白 Akt 和 PDK1 结合,诱导无活性的 Akt 和 PDK1 从细胞质移到细胞膜,并获得催化活性。转位于细胞膜的 Akt 与 PDK1 相互靠近,PDK1 催化 Akt 的 Thr 苏氨酸 308 磷酸化而部分激活 Akt<sup>[1-2,5]</sup>;PDK2 再对 Akt 的 Ser 丝氨酸 473 位点磷酸化才最后导致其完全活化。活化的 Akt 引起下游磷酸化级联反应和靶蛋白之间的相互作用<sup>[1-2,5]</sup>,调控细胞生长与存活、增殖与凋亡,调控糖类代谢、基因转录、新生血管形成、细胞迁移运动以及细胞周期调控等多种细胞活动和生物学效应。

**2.2 非依赖 PI3K 的 Akt 信号通路** Akt 激活途径也可不依赖于 PI3K。胰岛素等刺激因子可通过激活依赖于钙-钙调蛋白激酶,直接磷酸化 Akt 的 Thr308 位点导致其活化<sup>[6-8]</sup>。环磷酸腺苷可通过 PKA 激活 Akt,此过程仅需要 Thr308 的磷酸化,不激活 PI3K<sup>[6-8]</sup>。热休克蛋白 27 与 Akt 结合激活其他热休克蛋白,也可调节 Akt 的活性,该种激活与 PI3K 无关。

## 3 PI3K/Akt 通路在肿瘤治疗研究中的应用

**3.1 PI3K/Akt 信号通路与胃癌的关系** Chao 等<sup>[9]</sup>发现在胃癌组织中,PI3K/Akt 信号通路活性的改变和胃癌组织密切相关,针对其信号通路的干预可明显影响到胃癌细胞的生长和凋亡,该研究中他们使用 PI3K/Akt 信号转导通路靶向抑制剂 LY294002 处理人胃癌 SGC7901 细胞株,结果发现 LY294002 能有效地抑制 PI3K/Akt 信号通路中 Akt 位点,具有增殖抑制及诱导凋亡的作用,并发现该作用与对转录因子核因子- $\kappa$ B 活性的抑制作用有关。许朝和姜藻<sup>[10]</sup>研究 LY294002 对胃癌细胞 SGC7901 中 S 期激酶相关蛋白 2(SKIP2)和非甾体抗炎药物诱导基因-1(NAG-1)表达的影响时发现通过阻断 PI3K/Akt 信号转导通路可改变胃癌细胞株 SGC7901 中 SKIP2 和 NAG-1 的表达,并能明显抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,其机制可能与其抑制 Akt 磷酸化及调控 NAG-1、SKIP2 mRNA 表达水平有关。

**3.2 PI3K/Akt 信号通路与肝癌的关系** 已有研究显示,PI3K/Akt 信号通路在肝癌的发生和发展中发挥重要作用<sup>[11-13]</sup>。Liu 等<sup>[11]</sup>应用基因芯片技术发现与正常肝组织相比,肝癌细胞系 HLE 细胞中 Akt 的表达上升。同样在人肝癌组织中,刘恩宇等<sup>[12]</sup>在 71 例肝癌患者中,检测肝癌及癌旁

组织中 Akt 表达情况显示,肝癌组织中 pAkt 蛋白表达水平明显高于癌旁组织,且随肿瘤组织的临床病理分期、分化程度不同而变化,从而证实同其他恶性肿瘤一样,肝癌组织中亦存在 pAkt 异常高表达,且与肿瘤患者预后有关。因此,Akt 对肝癌细胞的发生、发展、转移及其诊断与治疗可能具有十分重要的意义。此外,谢松强等<sup>[13]</sup>还发现茶酰亚胺-多胺缀合物 NNIN-spm 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路可诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡。

**3.3 PI3K/Akt 信号通路与结肠癌的关系** 3 种 Akt 亚型 (Akt-1、Akt-2 和 Akt-3) 在结肠癌组织中均有过度表达<sup>[14]</sup>。近来 Zhao 和 Vogt<sup>[15]</sup> 研究发现,PI3K 的 p110 催化亚基已经证实存在结肠癌中有异常活化。这些变异的位置暗示着肿瘤的发生很可能和 PI3K 激酶活性的激活有关,这就表明了 Akt 的活化是单发的结肠致癌作用发生的早期事件,正如其他肿瘤所见,这些活性的表达和第 10 号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白基因 (pten) 表达缺失有关。齐建康等<sup>[16]</sup> 应用蛋白印迹技术和免疫组织化学方法检测 32 例结肠癌及癌旁正常组织中 PETN 和 PAKT 蛋白的表达来探讨抑癌基因与结肠癌发生和发展的关系及其与 PI3K/Akt 信号通路的相关性,结果发现 pten 蛋白表达缺失导致的 PI3K/Akt 信号通路持续活化可能在结肠癌的发生和发展过程中发挥着重要的作用。

**3.4 PI3K/Akt 信号通路与胰腺癌的关系** 最新研究发现,PI3K/Akt 信号通路与胰腺癌的化疗敏感性及化疗耐药性密切相关,下调 PI3K/Akt 信号通路可增强常规肿瘤化疗药物吉西他滨的敏感性<sup>[17]</sup>,而且,胰腺癌 BxPC-3 和 PANC-1 细胞株在增殖能力增高与 PI3K/Akt 信号通路上调具有一定正相关关系,下调 PI3K/Akt 信号通路可下调其增殖能力。此外,Verga Falzacappa 等<sup>[18]</sup> 研究显示,Akt 通路可通过直接调控 Bad 分子的磷酸化来影响胰腺肿瘤,如胰岛素瘤细胞的生存。

**3.5 PI3K/Akt 信号通路与头颈部鳞癌的关系** PI3K/Akt 信号通路,尤其是 Akt 的异常磷酸化与头颈部肿瘤的发生和发展密切相关<sup>[19]</sup>。Aissat 等<sup>[20]</sup> 在头颈部鳞状细胞癌中抑制 PI3K/Akt 信号通路,结果增加了化疗药物紫杉醇的抗肿瘤活性。在口腔上皮异常增生和早期舌鳞状细胞癌中发现 PI3K/Akt 信号通路的异常活化<sup>[21]</sup>。而最新研究亦表明,蛋白酶抑制剂 Sporamin 是通过下调 PI3K/Akt 信号通路诱导舌鳞状细胞癌细胞发生增殖抑制及凋亡,提示下调 Akt 信号可抑制人舌鳞癌细胞的增殖并诱导其发生凋亡。

**3.6 PI3K/Akt 信号通路与乳腺癌的关系** 在乳腺癌的研究中亦发现 PI3K/Akt 信号通路的异常活化,下调 PI3K/Akt 可抑制乳腺癌细胞增殖并诱导凋亡<sup>[22-24]</sup>。Jordan 等<sup>[22]</sup> 研究发现此通路的信号增强是引起乳腺癌激素治疗抵抗的原因之一。此通路中多个分子的抑制剂都能抑制乳腺癌细胞的生长,引起癌细胞的凋亡,所以此通路的分子抑制剂将会在乳腺癌的治疗中发挥重要作用。Crowder 和 Ellis<sup>[23]</sup> 发现 pAkt 在大约 58% 的乳腺癌组织中被过度活化,并且人类表皮生长因子受体 22 阳性的肿瘤表达高水平的 pAkt。Kucab 等<sup>[24]</sup> 发现 Celecoxib 类似物 OSU-203012 在抑制 Akt 方面表现更高的特异性,并且研究表明 OSU-203012 在体内具有很高的生物活性,产生较低的毒副作用。目前 OSU-203012 已成为乳腺癌治疗研究中的主要药物之一。

**3.7 PI3K/Akt 信号通路与卵巢癌的关系** 王淳等<sup>[25]</sup> 研究发现,消癌平注射液通过抑制 PI3K/Akt 通路,可导致卵巢癌细胞周期阻滞,从而抑制细胞增殖。另外齐亚飞和吕庆

杰<sup>[26]</sup> 采用免疫组织化学方法检测 PI3K 和 Akt 蛋白在原发性上皮卵巢癌组织中的表达情况,应用四甲基偶氮唑盐比色法比色分析法检测卵巢癌细胞对紫杉醇、表阿霉素、顺铂等临床常用化疗药物的敏感性,结果发现在卵巢上皮癌组织中,铂类药物的原发性耐药可能与 PI3K/Akt 信号通路异常活化有关,下调卵巢癌细胞内的 PI3K/Akt 通路的活性可增强其对化疗药物的敏感性。此外,Hu 等<sup>[27]</sup> 在卵巢癌小鼠模型中应用 PI3K 抑制剂 LY294002,发现 LY294002 能显著缩小肿瘤体积和诱导细胞凋亡。以上实验均取得了一定研究成果,也间接证实了该通路抑制与卵巢癌细胞功能调控的相关性。

#### 4 展 望

目前对于恶性肿瘤的治疗方案主要为手术、放疗和化疗,然而其治疗效果及其预后仍不容乐观。PI3K/Akt 作为细胞内重要的信号转导通路之一,与肿瘤的发生和发展密切相关,尤其是最新研究结果表明 PI3K/Akt 与肿瘤放、化疗的耐药性密切相关,下调 PI3K/Akt 通路可增加肿瘤细胞对放、化疗的敏感性。目前对 PI3K/Akt 通路调控肿瘤发生和发展及其导致放、化疗耐药的具体分子机制仍不清楚,然而,相信随着 PI3K/Akt 通路研究的深入,PI3K/Akt 通路在肿瘤治疗中的作用会越来越明晰,使其可为肿瘤治疗方面提供新的靶点和策略,为抗肿瘤药物的开发提供新的研究方向。

#### 参考文献

- [1] Yuan TL, Cantley LC. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme [J]. *Oncogene*, 2008, 27 (41): 5497-5510.
- [2] Martelli AM, Faenza I, Billi AM, et al. Intranuclear 3'-phosphoinositide metabolism and Akt signaling: new mechanisms for tumorigenesis and protection against apoptosis [J]. *Cell Signal*, 2006, 18(8): 1101-1107.
- [3] Lage H, Denkert C. Resistance to chemotherapy in ovarian carcinoma [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2007, 176: 51-60.
- [4] Liu D, Hou P, Liu Z, et al. Xing M. Genetic alterations in the phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway confer sensitivity of thyroid cancer cells to therapeutic targeting of Akt and mammalian target of rapamycin [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(18): 7311-7319.
- [5] Kawakami Y, Nishimoto H, Kitaura J, et al. Protein kinase C betaII regulates Akt phosphorylation on Ser-473 in a cell type- and stimulus-specific fashion [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(46): 47720-47725.
- [6] Kumari S, Liu X, Nguyen T, et al. Distinct phosphorylation patterns underlie Akt activation by different survival factors in neurons [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2001, 96 (1-2): 157-162.
- [7] Lee HT, Kay EP. Regulatory role of cAMP on expression of Cdk4 and p27 (Kip1) by inhibiting phosphatidylinositol 3-kinase in corneal endothelial cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(9): 3816-3825.
- [8] Maira SM, Finan P, Garcia-Echeverria C. From the Bench to the Bed Side: PI3K Pathway Inhibitors in Clinical Development [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2011, 347: 279-296.

- [9] Chao X, Zao J, Xiao-Yi G, et al. Blocking of PI3K/AKT induces apoptosis by its effect on NF- $\kappa$ B activity in gastric carcinoma cell line SGC7901[J]. Biomed Pharmacother, 2010, 64(9):600-604.
- [10] 许朝, 姜藻. PI3K/Akt 信号通路抑制剂对胃癌细胞 SGC7901 中 SKP2 和 NAG-1 表达的影响及其效应[J]. 中国全科医学, 2010, 13(14):1557-1560.
- [11] Liu LX, Liu ZH, Jiang HC, et al. Gene expression profiles of hepatoma cell line HLE[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(4):683-687.
- [12] 刘恩宇, 易继林, 宋炜, 等. 肝细胞癌组织中抑癌基因 pten 与 pAkt 的表达及其相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(13):51-57.
- [13] 谢松强, 李骞, 张亚宏. 羧酞亚胺-多胺缀合物 NNIN<sub>sp</sub>m 通过 PI3K/Akt 信号通路诱导肝癌细胞凋亡[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(2):169-174.
- [14] Kim IA, Bae SS, Fernandes A, et al. Selective inhibition of Ras, phosphoinositide 3 kinase, and Akt isoforms increases the radiosensitivity of human carcinoma cell lines[J]. Cancer Res, 2005, 65(17):7902-7910.
- [15] Zhao L, Vogt PK. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation[J]. Oncogene, 2008, 27(41):5486-5496.
- [16] 齐建康, 黄晓丽, 蒙张敏. 结肠癌组织中 PTEN 蛋白表达与 PI3K/AKT 信号通路的关系[J]. 四川大学学报, 2009, 40(4):644-646.
- [17] Yao J, Qian C. Inhibition of Notch3 enhances sensitivity to gemcitabine in pancreatic cancer through an inactivation of PI3K/Akt-dependent pathway[J]. Med Oncol, 2010, 27(3):1017-1022.
- [18] Verga Falzacappa C, Patriarca V, Bucci B, et al. The TR-beta1 is essential in mediating T3 action on Akt pathway in human pancreatic insulinoma cells[J]. J Cell Biochem, 2009, 106(5):835-848.
- [19] Cicens J. The potential role of Akt phosphorylation in human cancers[J]. Int J Biol Markers, 2008, 23(1):1-9.
- [20] Aissat N, Le Tourneau C, Ghou A, et al. Antiproliferative effects of rapamycin as a single agent and in combination with carboplatin and paclitaxel in head and neck cancer cell lines[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 62(2):305-313.
- [21] Watanabe S, Sato K, Okazaki Y, et al. Activation of PI3K-AKT pathway in oral epithelial dysplasia and early cancer of tongue[J]. Bull Tokyo Dent Coll, 2009, 50(3):125-133.
- [22] Jordan NJ, Gee JM, Barrow D, et al. Increased constitutive activity of PKB/Akt in tamoxifen resistant breast cancer MCF-7 cells[J]. Breast Cancer Res Treat, 2004, 87(2):167-180.
- [23] Crowder RJ, Ellis MJ. Treating breast cancer through novel inhibitors of the phosphatidylinositol 3'-kinase pathway[J]. Breast Cancer Res, 2005, 7(5):212-214.
- [24] Kucab JE, Lee C, Chen CS, et al. Celecoxib analogues disrupt Akt signaling, which is commonly activated in primary breast tumours[J]. Breast Cancer Res, 2005, 7(5):796-807.
- [25] 王淳, 李士怡, 王晓波, 等. 消癌平注射液通过 PI3K/Akt 信号通路调节卵巢癌细胞增殖研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(5):28-30.
- [26] 齐亚飞, 吕庆杰. PI3K/Akt 信号通路与卵巢癌耐药关系的研究[J]. 中国医科大学学报, 2008, 37(5):657-660.
- [27] Hu L, Hofmann J, Lu Y, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3'-kinase increases efficacy of paclitaxel in in vitro and in vivo ovarian cancer models[J]. Cancer Res, 2002, 62(4):1087-1092.

(收稿日期:2010-12-30)

## 沙眼衣原体感染致男性不育症研究进展

李雪兰 综述, 郭柳薇 审校(广西医学院第七附属医院梧州市工人医院检验科 543001)

**【关键词】** 沙眼衣原体; 感染; 男性; 不育症

**DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.09.050** 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)09-1108-02

沙眼衣原体(Ct)是一类严格寄生于真核细胞内的原核细胞型微生物。可通过性接触传播,是性病中最常见的病原体,是引起非淋菌性尿道炎、特发性睾丸炎、无菌性前列腺炎的主要病原体并与男性不育密切相关。现结合相关文献就 Ct 感染致男性不育症综述如下。

### 1 Ct 感染的检测

目前,Ct 的检测多采用直接免疫荧光分析、酶免疫分析、核酸杂交测试和核酸扩增检测(NAAT)。NAAT 是美国食品药品监督管理局认证用于尿液或阴道拭子最敏感的诊断 Ct 感染的方法<sup>[1]</sup>。

### 2 Ct 感染引起男性不育的可能机制

**2.1 干扰精子运动** 精子运动是精子的一项重要功能,是衡量精子能否受孕的重要指标。精子运动障碍可干扰精子受精

过程,使生育指数下降导致男性不育。杨丹等<sup>[2]</sup>用 WLIY-9000 伟力彩色精子质量全自动分析系统研究 Ct 感染对精子各项参数的影响,发现 Ct 感染后精子活力明显下降,精子运动速度如直线速度、曲线速度、平均路径速度均明显减慢,精子运动方式参数平均移动角度也有显著异常改变。揭示 Ct 感染导致精子运动质量下降和运动能力减弱<sup>[3-4]</sup>。

**2.2 对精子形态的影响** Ct 感染使精子畸形率增加而影响男性生育。陈鑫等<sup>[5]</sup>发现 Ct 感染不育患者精子头部异常百分率显著高于健康生育者。Ct 侵入睾丸和附睾,能使精子形态异常。Ct 进入精子膜或精子内部,破坏精子膜和顶体导致精子形态异常<sup>[6]</sup>。Ct 感染还导致精液白细胞显著增高<sup>[5]</sup>,白细胞与精子形态关系密切。薛百功等<sup>[7]</sup>报道精液白细胞与形态正常精子百分率呈显著负相关,白细胞浓度与大头精子、小头