

中药单体调控PI3K/Akt信号通路干预胰腺癌的研究进展[△]

徐明瑶^{1*}, 黄静¹, 沈智文¹, 张晓宁¹, 刘鑫¹, 尹嘉琪¹, 刘柱¹, 黎丽群², 谢胜^{2#}(1.广西中医药大学研究生学院, 南宁 530001; 2.广西中医药大学第一附属医院脾胃病科, 南宁 530001)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)19-2427-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.19.22



摘要 胰腺癌是最具破坏性的恶性肿瘤之一,其发病机制复杂,与遗传易感性、慢性胰腺炎、信号通路基因突变等因素密切相关。磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路是经典的癌症信号通路,在胰腺癌细胞中被异常激活。近年来研究发现,中药单体在胰腺癌治疗中表现出特殊活性,是治疗胰腺癌的潜在药物。本文基于PI3K/Akt信号通路总结中药单体干预胰腺癌的作用机制发现,生物碱类(如青藤碱、白鲜碱、蝙蝠葛碱等)、萜类(如柴胡皂苷A、乌药内酯、异土木香内酯等)、酚类(如6-姜酚、姜黄素、紫檀芪等)、黄酮类(如非瑟酮、山柰酚、槲皮素等)、醌类(β -羟基异戊酰紫草素、大黄酸、赤芝酮等)中药单体,可通过抑制PI3K/Akt信号通路,抑制胰腺癌细胞增殖、侵袭、迁移,调节自噬和凋亡,进而抑制胰腺癌的病理进程。

关键词 中药单体;胰腺癌;PI3K/Akt信号通路;作用机制

Study progress on traditional Chinese medicine monomer intervening in pancreatic cancer by regulating PI3K/Akt signaling pathway

XU Mingyao¹, HUANG Jing¹, SHEN Zhiwen¹, ZHANG Xiaoning¹, LIU Xin¹, YIN Jiaqi¹, LIU Zhu¹, LI Liqun², XIE Sheng²(1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Dept. of Spleen and Stomach Diseases, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

ABSTRACT Pancreatic cancer is one of the most destructive malignant tumors; the pathogenesis of this disease is complex and is closely related to genetic susceptibility, chronic pancreatitis, and gene mutations in signaling pathways. The phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway is a classical cancer signaling pathway that is aberrantly activated in pancreatic cancer cells. In recent years, it has been found that traditional Chinese medicine (TCM) monomers show special activity in the treatment of pancreatic cancer and can be potential drug for the treatment of pancreatic cancer. Based on PI3K/Akt signaling pathway, this paper summarizes the mechanism of TCM monomer intervening in pancreatic cancer and finds that TCM monomer of alkaloids (sinomenine, dictamnine, dauricine, etc.), terpenoids (saikosaponin A, linderolactone, isoalantolactone, etc.), phenols (6-gingerol, curcumin, pterostilbene, etc.), flavonoids (fisetin, kaempferol, quercetin, etc.) and quinones (β -hydroxyisovaleryl shikonin, rhein, lucidone, etc.) can inhibit the proliferation, invasion and migration of pancreatic cancer cells, regulate autophagy and apoptosis, and then inhibit the pathological process of pancreatic cancer by inhibiting PI3K/Akt signaling pathway.

KEYWORDS traditional Chinese medicine monomer; pancreatic cancer; PI3K/Akt signaling pathway; mechanism of action

胰腺癌是最具破坏性的恶性肿瘤之一,其发病机制复杂,与遗传易感性、慢性胰腺炎、信号通路基因突变等因素密切相关,5年生存率低于5%^[1]。2021年全球报告了495 733例胰腺癌新发病例和466 003例胰腺癌死亡病例^[2]。胰腺癌的治疗方法以手术及放化疗为主,但其

耐药性、高复发率仍然是一个巨大的挑战^[3]。因此,寻找新的治疗靶点和药物势在必行。

中医认为,胰腺癌归属于“积聚”“癥瘕”“伏梁”等范畴,其主要病机为外感湿热、内伤七情及饮食失节等因素引起的肝脾受损、气血失和、脏腑功能失调,进而导致气郁、湿热、痰浊、瘀毒等实邪积聚,久之则腹中癥瘕结块^[4]。中医治疗胰腺癌以扶正为本,结合疏肝理气、清热化湿、化痰祛浊、解毒化瘀、软坚散结药物以祛邪治标^[5]。磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路是癌症发生发展过程中最常发生突变的信号通路之一,参与调节细胞

[△]基金项目 广西岐黄学者培养项目;广西中医药大学B类“桂派中医药传承创新团队”项目(No.2021B001)

*第一作者 硕士研究生。研究方向:脾胃四时调五脏防治疾病的应用。E-mail:2431163978@qq.com

#通信作者 主任医师,博士生导师。研究方向:脾胃四时调五脏防治疾病的应用。E-mail:xsh6566@163.com

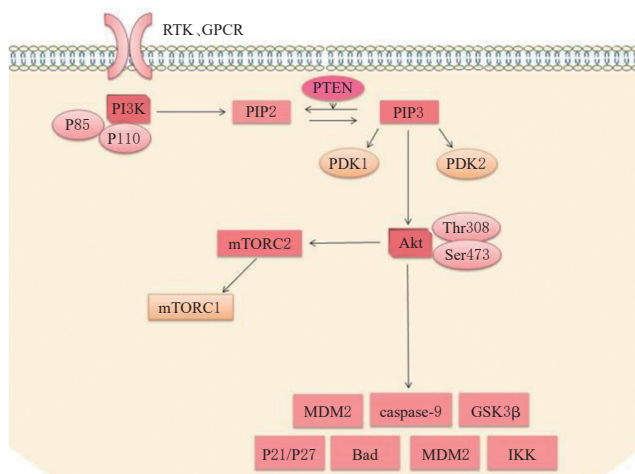
存活、生长和运动等^[6]。据报道,PI3K/Akt信号通路可在胰腺癌细胞中被异常激活,进而促进癌细胞的增殖、自噬、侵袭、转移和新生血管生成,加速胰腺癌的病理进程^[7]。因此,抑制PI3K/Akt信号通路被认为是干预胰腺癌的有效策略。相关研究证实,中药单体成分在胰腺癌治疗中表现出特殊活性,是治疗胰腺癌的潜在药物^[8]。然而,目前尚缺乏中药单体基于PI3K/Akt信号通路干预胰腺癌的相关总结。基于此,本文通过整理中药单体调控PI3K/Akt信号通路干预胰腺癌文献进行综述,以期胰腺癌的治疗及新药研发提供新思路。

1 PI3K/Akt信号通路概述

PI3K/Akt信号通路是细胞内重要的信号转导途径,能够响应细胞外信号刺激以调节代谢、存活、生长和血管生成等多种细胞和分子功能^[9]。PI3K是脂质激酶家族的一员,根据其结构、调控方式和底物特异性可分为I型、II型和III型,目前有关I型的研究最为广泛。PI3K I可分为IA类和IB类,IA类酶在癌症的发生发展过程中发挥重要作用^[10]。Akt蛋白是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,被认为是PI3K下游最重要的效应激酶之一,也是PI3K/Akt信号通路的核心;不同的基因编码3种高度同源的Akt亚型(Akt1、Akt2和Akt3),每个亚型均包含一个保守的N末端普列克蛋白(pleckstrin homology, PH)同源结构域、一个中心片段和一个C末端调节结构域^[11]。PI3K在酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptor, RTK)、细胞因子受体和G蛋白偶联受体(G-protein coupled receptor, GPCR)等的触发下激活,随即被募集到质膜,催化磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2)的3'-羟基磷酸化,产生第二信使分子磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(PIP3)。PIP3在质膜上积累以募集含有PH同源结构域的下游效应蛋白Akt,并与磷脂酰肌醇依赖性激酶1(phosphoinositide-dependent kinase 1, PDK1)、PDK2相互作用,促使Akt的Ser473和Thr308位点暴露,导致Akt激活。Akt蛋白可向多个下游效应器发出信号,如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、胱天蛋白酶9(caspase-9)、鼠双微粒体2(mouse double minute-2, MDM2)、核因子κB(nuclear factor-κB, NF-κB)抑制蛋白激酶(inhibitor of NF-κB, IKK)等,以控制不同的细胞功能,进而在多种疾病中失衡表达以加速疾病进程^[12]。PI3K/Akt信号通路的调控机制见图1。

2 PI3K/Akt信号通路在胰腺癌中的作用

胰腺癌的发病机制尚未明确,多种信号通路在其发病过程中呈异常表达。PI3K/Akt信号通路是肿瘤中活动最频繁的信号通路之一。研究发现,磷酸化PI3K(p-PI3K)和磷酸化Akt(p-Akt)蛋白在胰腺癌细胞系中高度表达^[13]。众多研究证实,PI3K、p-Akt水平与胰腺癌的预后及生存率显著相关,并且PI3K/Akt信号通路的基因甲



PTEN:同源性磷酸酶-张力蛋白;P85、P110:PI3K的亚基;GSK3β:糖原合成酶激酶3β;P21:细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白P21;P27:细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白P27;Bad:B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)相关死亡启动因子。

图1 PI3K/Akt信号通路的调控机制

基化水平可用于诊断和预测胰腺癌患者的临床结果^[14-16]。mTOR复合物作为PI3K/Akt信号通路的关键下游靶标,其被激活后可通过诱导上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)增强胰腺癌细胞的迁移率,并通过增强细胞自噬,减弱细胞凋亡信号,进而促进细胞耐药^[17-18]。此外,相关研究发现,PI3K/Akt信号通路可与神经源性位点缺口同源蛋白、丝裂原活化蛋白和NF-κB信号通路等多个信号级联相互作用,形成高度相互依赖的信号网络,以协同调节癌细胞的多种细胞功能,并通过增强细胞增殖、迁移、侵袭来加速胰腺癌的进程^[19-20]。

由上可知,PI3K/Akt信号通路在胰腺癌的疾病进程中起关键作用,有望成为胰腺癌潜在治疗靶点。故抑制PI3K/Akt信号通路可减少胰腺癌细胞的增殖、侵袭、迁移和血管生成,调节癌细胞的自噬和凋亡程度,进而遏制胰腺癌的进展。

3 各类中药单体调控PI3K/Akt信号通路干预胰腺癌

3.1 生物碱类单体

陈伟毅等^[21]研究发现,青藤碱可降低胰腺癌细胞中间质样N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白表达水平和p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt的比值,升高E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达水平,并在胰岛素生长因子1处理后逆转青藤碱对E-cadherin、N-cadherin、波形蛋白表达的作用。Zhang等^[22]采用白鲜碱干预胰腺癌细胞发现,白鲜碱具有显著的抗EMT作用,这提示白鲜碱可通过抑制PI3K/Akt信号通路介导的EMT,进而抑制胰腺癌细胞增殖、侵袭和转移等。相关研究采用蝙蝠葛碱、血根碱分别干预胰腺癌细胞发现,两者均能显著降低胰腺癌细胞中PI3K、Akt、Bcl-2蛋白和mRNA表达水平,这提示蝙蝠葛

碱、血根碱均能通过抑制PI3K/Akt信号通路诱导胰腺癌细胞凋亡^[23-24]。还有研究证实,小檗碱能够显著上调胰腺癌吉西他滨耐药胰腺导管腺癌细胞中Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)、细胞周期蛋白D1(cyclin D1)mRNA的表达,下调Bcl-2、生存素蛋白、PI3K、Akt、p-Akt蛋白的表达,这提示小檗碱可通过抑制PI3K/Akt信号通路发挥抗胰腺癌作用^[25]。Hong等^[26]研究发现,吴茱萸碱能够抑制胰腺癌PANC-1和SW1990细胞中p-Akt和微管相关蛋白轻链3 II(lipidated microtubule-associated light chain 3-II, LC3-II)蛋白的表达,增强p62蛋白的表达,这提示吴茱萸碱可通过抑制PI3K/Akt信号通路促进细胞凋亡,并抑制细胞自噬。Song等^[27]研究发现,粉防己碱可升高胰腺癌吉西他滨耐药细胞中Bcl-2、caspase-3蛋白的表达水平,降低生存素蛋白、p-PI3K、p-Akt、p-mTOR蛋白的表达水平,且上述结果在mTOR激动剂作用下显著逆转,这提示粉防己碱可通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路促进胰腺癌细胞凋亡。还有研究证明,采用槐定碱能够抑制胰腺癌SW1990细胞的生长,升高细胞中LC3-II/LC3-I比值和自噬效应蛋白Beclin-1的表达水平,降低p-PI3K、p-Akt和p-mTOR蛋白的表达水平;经槐定碱+自噬抑制剂混合处理后,SW1990细胞中LC3-II/LC3-I比值降低,p-mTOR蛋白表达水平升高,这提示槐定碱可通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路影响细胞自噬,进而抑制胰腺癌细胞增殖^[28]。

由上可知,青藤碱、白鲜碱、蝙蝠葛碱、血根碱、小檗碱、吴茱萸碱、粉防己碱、槐定碱等生物碱类单体可通过抑制PI3K/Akt信号通路抑制胰腺癌细胞的增殖、侵袭、迁移和自噬,并促进细胞凋亡。

3.2 萜类单体

Shi等^[29]研究证实,柴胡皂苷A可显著升高胰腺癌BxPC-3、Mia PaCa-2细胞中caspase-3、Bax蛋白的表达水平,降低Bcl-2、细胞增殖蛋白Ki67、磷酸化表皮生长因子受体(phosphorylated epidermal growth factor receptor, p-EGFR)、p-Akt和p-PI3K蛋白的表达水平,这提示柴胡皂苷A可通过靶向EGFR/PI3K/Akt信号通路,发挥抗胰腺癌活性。Xu等^[30]研究表明,经乌药内酯处理后,胰腺癌细胞中Bax、多腺苷二磷酸核糖聚合酶1[poly(ADP-ribose) polymerase 1, PARP1]蛋白的表达水平升高, cyclin A2、cyclin D1、cyclin E1、Bcl-2、PARP1、caspase-3、p-PI3K和p-Akt蛋白的表达水平降低。进一步实验发现,乌药内酯与PI3K/Akt激活剂YS-49共同处理后能有效逆转乌药内酯对p-PI3K和p-Akt的抑制作用,这表明乌药内酯可通过抑制PI3K/Akt信号通路,降低胰腺癌细胞活性。Zhang等^[31]研究证实,异土木香内酯能够下调胰腺癌细胞中磷酸化表皮生长因子(phosphorylated epidermal growth factor, p-EGF)、磷酸化S期激酶

相关蛋白2(phosphorylated S-phase kinase associated protein 2, p-SKp2)和p-Akt蛋白的表达,上调caspase-3和Bax蛋白的表达,这提示异土木香内酯可通过阻断EGF/PI3K/SKp2/Akt信号轴抑制胰腺癌的病理进程。相关研究发现,丹参酮II_A可降低胰腺癌Mia PaCa-2细胞中PI3K、Akt和mTOR蛋白的表达水平,这提示丹参酮II_A可通过阻断PI3K/Akt/mTOR信号通路,抑制胰腺癌细胞的生长^[32]。还有相关研究证实,去甲斑蝥酸钠能够抑制胰腺癌PANC-1细胞活力,降低细胞中p-PI3K、p-Akt和Bcl-2蛋白的表达水平,升高Bax、caspase-3蛋白的表达水平,这提示该成分可通过抑制PI3K/Akt信号通路,促进胰腺癌细胞凋亡^[33]。

由上可知,柴胡皂苷A、乌药内酯、异土木香内酯、丹参酮II_A、去甲斑蝥酸钠等萜类单体可通过抑制PI3K/Akt信号通路,降低胰腺癌细胞活性。

3.3 酚类单体

Jiang等^[34]采用6-姜酮酚处理胰腺癌Mia PaCa-2、SW1990细胞,发现其可降低两种细胞中Ki67、EGFR、N-cadherin、波形蛋白、p-Akt和p-PI3K蛋白的表达水平,升高E-cadherin蛋白的表达水平;进一步以EGFR抑制剂厄洛替尼与6-姜酮酚共同处理后作用更为显著,表明6-姜酮酚可通过EGFR/PI3K/Akt信号通路抑制胰腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移。相关研究发现,姜黄素可下调胰腺癌BxPC-3、PANC-1细胞中p-Akt、p-NF-κB、N-cadherin和波形蛋白的表达,上调E-cadherin的表达,表明姜黄素可通过阻断PI3K/Akt/NF-κB信号通路,抑制胰腺癌转移^[35]。相关研究证实,尿石素A可减少胰腺癌细胞迁移,下调细胞中p-Akt、磷酸化核糖体蛋白S6激酶、PDK1、磷酸化GSK3β(p-GSK3β)的表达,表明尿石素A可通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,抑制胰腺癌细胞增殖,并促进其凋亡^[36]。还有研究发现,紫檀芪可上调Mia PaCa-2细胞中Bax、自噬相关蛋白5(autophagy protein 5, Atg5)、Beclin-1和LC3-II的表达,下调B细胞淋巴瘤xl蛋白(B-cell lymphoma-xl protein, Bcl-xl)、晚期糖基化终末产物受体、多药耐药蛋白1(multidrug resistance protein 1, MDR1)、p-PI3K和p-Akt的表达,表明紫檀芪可通过抑制PI3K/Akt信号通路,诱导胰腺癌细胞自噬、凋亡^[37]。

由上可知,6-姜酮酚、姜黄素、尿石素A、紫檀芪等酚类单体可通过抑制PI3K/Akt信号通路,抑制胰腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移,进而遏制胰腺癌的病理进程。

3.4 黄酮类单体

研究表明,胰腺癌PANC-1、Patu-8988细胞在非瑟酮干预后,细胞中Ki67、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、MMP-9、p-Akt、p-mTOR和PI3K蛋白的表达水平均显著降低,cleaved-PARP、caspase-3和caspase-8蛋白的表达水平升高,这提示非瑟酮可通过

靶向 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,抑制胰腺癌细胞增殖、浸润和迁移,从而遏制胰腺癌的发展^[38]。有学者用山柰酚或山柰酚+厄洛替尼处理 PANC-1、BxPC-3 细胞后,细胞中 p-EGFR、p-Akt、p-ERK1/2 和 Bcl-2 蛋白的表达水平降低,cleaved-caspase-9、cleaved-PARP 和 Bax 蛋白的表达水平升高,这提示山柰酚可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,增强胰腺癌细胞对厄洛替尼的敏感性,进而遏制胰腺癌的发展^[39]。Lan 等^[40]使用槲皮素联合吉西他滨干预胰腺癌 Mia Paca-2 细胞,发现细胞中 Atg5、LC3- II、caspase-3、NF- κ B p65 蛋白表达水平升高,癌细胞的平均荧光强度值上调,晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE) mRNA 和蛋白的表达水平降低,这提示槲皮素可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,促进胰腺癌细胞自噬、凋亡。

由上可知,非瑟酮、山柰酚、槲皮素等黄酮类单体通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,进而抑制胰腺癌细胞的增殖、浸润和迁移。

3.5 醌酮类单体

Zeng 等^[41]研究发现, β -羟基异戊酰紫草素处理胰腺癌 PANC-1 细胞后,可下调细胞中 p-PI3K、p-Akt 蛋白表达,这提示该成分可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,抑制胰腺癌细胞活性。Liu 等^[42]研究表明,大黄酸处理胰腺癌 PANC-1、Mia PaCa-2 细胞后,细胞中 PTEN、Akt、PDK1 和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的磷酸化水平均降低。以 PI3K/Akt 特异性抑制剂 LY294002 处理后,可促进大黄酸的作用效果;反之以激动剂 740Y-P 处理后,可抑制大黄酸的作用效果,这提示大黄酸可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,诱导胰腺癌细胞凋亡。Chen 等^[43]研究发现,赤芝酮能够下调胰腺癌 Mia PaCa-2 细胞中 Atg5、Beclin-1、LC3- II、PI3K III、Bcl-x1、高迁移率族蛋白 B1、RAGE、p-PI3K、p-Akt 和 MDR1 蛋白的表达,且在耐药细胞中的表现更显著,这提示赤芝酮可通过抑制 PI3K/Akt/MDR1 信号通路增强胰腺癌细胞的化学敏感性。

由上可知, β -羟基异戊酰紫草素、大黄酸、赤芝酮等醌酮类单体可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,抑制胰腺癌细胞活性,诱导凋亡并提高化学敏感性,进而遏制胰腺癌的病理进程。

3.6 其他单体

Yan 等^[44]研究表明,缬草三酯衍生物 Amcp 可显著抑制胰腺癌 BxPC-3、SW1990 细胞中 p-Akt、p-mTOR 和髓系细胞白血病 1 蛋白的表达,上调 caspase-3 蛋白的表达,这提示 Amcp 可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,促进胰腺癌细胞凋亡。Marelia 等^[45]研究证实,知母皂苷 A III 可降低胰腺癌 PANC-1、BxPC-3 细胞中 mTOR、Akt 的磷酸化水平,升高 caspase-3 表达水平,这提示该成分可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,抑制胰腺癌细胞增殖并诱导其凋亡。Li 等^[46]研究发现,滨蒿内酯可降低胰腺癌

Capan-2、SW1990 细胞中 MMP9、Bcl-2、Akt1 和 p-Akt 蛋白的表达水平,升高 Bax、cleaved-caspase-3 和丝裂原活化蛋白激酶蛋白的表达水平,这提示滨蒿内酯可通过调控 PI3K/Akt 信号通路,抑制胰腺癌细胞的迁移和侵袭,并诱导细胞凋亡。

由上可知,缬草三酯衍生物 Amcp、知母皂苷 A III、滨蒿内酯等其他类单体可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,诱导癌细胞凋亡来抑制胰腺癌的病理进程。

4 结语

胰腺癌作为一种恶性程度高的癌症,其预后差、病死率高,严重影响患者的身心健康。中医药在防治胰腺癌上有着独特的优势,大量中药单体能够通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,阻断胰腺癌的进展。本文就近年来中药单体调控 PI3K/Akt 信号通路干预胰腺癌的研究进行总结,发现生物碱类(如青藤碱、白鲜碱、蝙蝠葛碱等)、萜类(如柴胡皂苷 A、乌药内酯、异土木香内酯等)、酚类(如 6-姜酮酚、姜黄素、紫檀芪等)、黄酮类(如非瑟酮、山柰酚、槲皮素等)、醌酮类(β -羟基异戊酰紫草素、大黄酸、赤芝酮等)等中药单体,可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路,抑制胰腺癌细胞增殖、侵袭、迁移,调节自噬和凋亡,进而抑制胰腺癌的病理进程。

综上所述,PI3K/Akt 信号通路能够与多个信号级联相互作用,协同抑制胰腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移,但具体作用机制尚未阐明,故 PI3K/Akt 信号通路与其他信号通路间的交叉机制有待进一步挖掘。此外,中药单体研究多停留在细胞实验层面,因此其作用于胰腺癌的动物研究和临床研究仍须继续探索,以期能为胰腺癌的治疗及中药单体的临床转化提供依据。

参考文献

- [1] BENGTTSSON A, ANDERSSON R, ANSARI D. The actual 5-year survivors of pancreatic ductal adenocarcinoma based on real-world data[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):16425.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [3] LU S Y, HUA J, XU J, et al. Microorganisms in chemotherapy for pancreatic cancer: an overview of current research and future directions[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(10):2666-2682.
- [4] 黄蓉,张培彤,缪锐. 基于证候分层诊断模式的 223 例胰腺癌患者中医证型分布特点回顾性分析[J]. *中医杂志*, 2022, 63(6):551-556.
- [5] HUANG R, ZHANG P T, MIAO R. Characteristics of traditional Chinese medicine syndromes in 223 pancreatic cancer cases based on syndrome hierarchical diagnosis mode[J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 63(6):551-556.
- [5] 黄蓉,张培彤,李凤杰. 基于数据挖掘的中药汤剂联合化

- 疗治疗胰腺癌的用药规律分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(10): 3719-3726.
- HUANG R, ZHANG P T, LI F J. Analysis of medication regularity of traditional Chinese medicine decoction combined with chemotherapy in the treatment of pancreatic cancer based on data mining[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2021, 23(10): 3719-3726.
- [6] ZHANG Y Q, KWOK-SHING NG P, KUCHERLAPATI M, et al. A pan-cancer proteogenomic atlas of PI3K/Akt/mTOR pathway alterations[J]. Cancer Cell, 2017, 31(6): 820-832.e3.
- [7] EMMANOUILIDI A, FYFFE C A, FERRO R, et al. Pre-clinical validation of 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 inhibition in pancreatic cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 191.
- [8] 刘光宇, 王琦, 苏玲. 多糖类成分抗胰腺癌作用机制的研究进展[J]. 中国药房, 2023, 34(1): 111-116.
- LIU G Y, WANG Q, SU L. Research progress on the effect mechanism of polysaccharides against pancreatic cancer[J]. China Pharm, 2023, 34(1): 111-116.
- [9] LIU J L, XU P G, LIU D K, et al. TCM regulates PI3K/Akt signal pathway to intervene atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 4854755.
- [10] HE Y, SUN M M, ZHANG G G, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 425.
- [11] LONG H Z, CHENG Y, ZHOU Z W, et al. PI3K/Akt signal pathway: a target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 648636.
- [12] DENG S, LEONG H C, DATTA A, et al. PI3K/Akt signaling tips the balance of cytoskeletal forces for cancer progression[J]. Cancers, 2022, 14(7): 1652.
- [13] LU Y, ZHOU X Y, ZHOU C L, et al. Insulin receptor tyrosine kinase substrate (IRTKS) promotes the tumorigenesis of pancreatic cancer via PI3K/Akt signaling[J]. Hum Cell, 2022, 35(6): 1885-1899.
- [14] ZHU Y, KE J T, GONG Y J, et al. A genetic variant in PIK3R1 is associated with pancreatic cancer survival in the Chinese population[J]. Cancer Med, 2019, 8(7): 3575-3582.
- [15] MASSIHNI D, AVAN A, FUNEL N, et al. Phospho-Akt overexpression is prognostic and can be used to tailor the synergistic interaction of Akt inhibitors with gemcitabine in pancreatic cancer[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 9.
- [16] FALEIRO I, ROBERTO V P, DEMIRKOL CANLI S, et al. DNA methylation of PI3K/Akt pathway-related genes predicts outcome in patients with pancreatic cancer: a comprehensive bioinformatics-based study[J]. Cancers, 2021, 13(24): 6354.
- [17] SHAO Q L, ZHANG Z Q, CAO R X, et al. CPA4 promotes EMT in pancreatic cancer via stimulating PI3K-AKT-mTOR signaling[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 8567-8580.
- [18] SHI S Q, CAO H M. Shikonin promotes autophagy in BXPC-3 human pancreatic cancer cells through the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2014, 8(3): 1087-1089.
- [19] KONG L M, LIU P, ZHENG M J, et al. The miR-1224-5p/ELF3 axis regulates malignant behaviors of pancreatic cancer via PI3K/Akt/Notch signaling pathways[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 3449-3466.
- [20] ZHANG Y N, CHEN D Y, ZHANG G Q, et al. miRNA-23b-3p promotes pancreatic cancer cell tumorigenesis and metastasis via the JAK/PI3K and Akt/NF- κ B signaling pathways[J]. Oncol Lett, 2020, 20(5): 160.
- [21] 陈伟毅, 秦春宏, 陈延, 等. 青藤碱通过调控 PI3K/Akt 通路介导的上皮间质转化抑制胰腺癌 AsPC-1 细胞侵袭和转移[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(11): 1419-1425.
- CHEN W Y, QIN C H, CHEN Y, et al. Sinomenine inhibits the invasion and metastasis of pancreatic adenocarcinoma AsPC-1 cells by inhibiting epithelial mesenchymal transition mediated by PI3K/Akt pathway[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2022, 39(11): 1419-1425.
- [22] ZHANG Z Q, XUAN W L, HUANG Y, et al. Dictamnine inhibits pancreatic cancer cell growth and epithelial-mesenchymal transition by blocking the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Neoplasma, 2022, 69(3): 603-619.
- [23] 张珣, 范竞, 章宜芬, 等. 蝙蝠葛碱抑制人胰腺癌 SW1900 细胞系增殖及诱导其凋亡[J]. 解剖学报, 2020, 51(4): 543-547.
- ZHANG X, FAN J, ZHANG Y F, et al. Dauricine inhibiting the cell proliferation and inducing the cell apoptosis of human pancreatic cancer cells line SW1900[J]. Acta Anat Sin, 2020, 51(4): 543-547.
- [24] 田龙夫, 张琦, 王波涛, 等. 血根碱通过调控 PI3K/Akt 信号通路诱导胰腺癌细胞凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19): 166-171.
- TIAN L F, ZHANG Q, WANG B T, et al. Mechanism of sanguinarine in inducing apoptosis in murine pancreatic cancer cells by inhibiting PI3K/Akt signaling pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2018, 24(19): 166-171.
- [25] OKUNO K, XU C M, PASCUAL-SABATER S, et al. Berberine overcomes gemcitabine-associated chemoresistance through regulation of Rap1/PI3K-Akt signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Pharmaceuticals, 2022, 15(10): 1199.
- [26] HONG Z, WANG Z H, ZHOU B, et al. Effects of evodiamine on PI3K/Akt and MAPK/ERK signaling pathways in pancreatic cancer cells[J]. Int J Oncol, 2020, 56(3): 783-793.

- [27] SONG J L, XU J B, GUO J H, et al. The enhancement of Tetrandrine to gemcitabine-resistant PANC-1 cytochemical sensitivity involves the promotion of PI3K/Akt/mTOR-mediated apoptosis and AMPK-regulated autophagy[J]. *Acta Histochem*, 2021, 123(6):151769.
- [28] 任丽平, 李先佳, 金少举, 等. 槐定碱通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导自噬抑制胰腺癌细胞增殖[J]. *现代预防医学*, 2021, 48(6):1084-1088.
- REN L P, LI X J, JIN S J, et al. Sophoridine induces autophagy and inhibits the proliferation of pancreatic cancer cells through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Mod Prev Med*, 2021, 48(6):1084-1088.
- [29] SHI C D, SUN L L, FANG R, et al. Saikosaponin-a exhibits antipancreatic cancer activity by targeting the EGFR/PI3K/Akt pathway[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2023, 24(4):579-588.
- [30] XU D C, TIAN M Y, CHEN W Y, et al. Linderalactone suppresses pancreatic cancer development *in vitro* and *in vivo* via negatively regulating PI3K/Akt signaling pathway[J]. *J Oncol*, 2022, 2022:8675096.
- [31] ZHANG C X, HUANG L, XIONG J Y, et al. Isoalantolactone inhibits pancreatic cancer proliferation by regulation of PI3K and Wnt signal pathway[J]. *PLoS One*, 2021, 16(3):e0247752.
- [32] SU C C. Tanshinone II A can inhibit MiaPaCa-2 human pancreatic cancer cells by dual blockade of the Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/Akt/mTOR pathways[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5):3102-3111.
- [33] 陈慕媛, 张关亭, 吕孝朋, 等. 去甲斑蝥酸钠通过抑制 PI3K/Akt 通路诱导胰腺癌细胞凋亡的机制研究[J]. *毒理学杂志*, 2020, 34(2):143-146, 149.
- CHEN M Y, ZHANG G T, LYU X P, et al. Mechanism of sodium norcantharidate inducing apoptosis of pancreatic cancer cells through PI3K/Akt pathway[J]. *J Toxicol*, 2020, 34(2):143-146, 149.
- [34] JIANG X Y, WANG J, CHEN P, et al. [6]-Paradol suppresses proliferation and metastases of pancreatic cancer by decreasing EGFR and inactivating PI3K/Akt signaling[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):420.
- [35] LI W, JIANG Z D, XIAO X, et al. Curcumin inhibits superoxide dismutase-induced epithelial-to-mesenchymal transition via the PI3K/Akt/NF- κ B pathway in pancreatic cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(5):1593-1602.
- [36] TOTIGER T M, SRINIVASAN S, JALA V R, et al. Urolithin A, a novel natural compound to target PI3K/Akt/mTOR pathway in pancreatic cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(2):301-311.
- [37] HSU Y H, CHEN S Y, WANG S Y, et al. Pterostilbene enhances cytotoxicity and chemosensitivity in human pancreatic cancer cells[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(5):709.
- [38] XIAO Y Y, LIU Y L, GAO Z W, et al. Fisetin inhibits the proliferation, migration and invasion of pancreatic cancer by targeting PI3K/Akt/mTOR signaling[J]. *Aging*, 2021, 13(22):24753-24767.
- [39] ZHANG Z G, GUO Y Y, CHEN M J, et al. Kaempferol potentiates the sensitivity of pancreatic cancer cells to erlotinib via inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway and epidermal growth factor receptor[J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(5):1587-1601.
- [40] LAN C Y, CHEN S Y, KUO C W, et al. Quercetin facilitates cell death and chemosensitivity through RAGE/PI3K/Akt/mTOR axis in human pancreatic cancer cells[J]. *J Food Drug Anal*, 2019, 27(4):887-896.
- [41] ZENG Y, ZHANG H F, ZHU M H, et al. β -hydroxyisovaleryl-shikonin exerts an antitumor effect on pancreatic cancer through the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:904258.
- [42] LIU Y H, SHI C J, HE Z, et al. Inhibition of PI3K/Akt signaling via ROS regulation is involved in Rhein-induced apoptosis and enhancement of oxaliplatin sensitivity in pancreatic cancer cells[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(2):589-602.
- [43] CHEN S Y, HSU Y H, WANG S Y, et al. Lucidone inhibits autophagy and MDR1 via HMGB1/RAGE/PI3K/Akt signaling pathway in pancreatic cancer cells[J]. *Phyther Res*, 2022, 36(4):1664-1677.
- [44] YAN Y Y, SHI K Y, TENG F, et al. A novel derivative of valepotriate inhibits the PI3K/Akt pathway and causes Noxa-dependent apoptosis in human pancreatic cancer cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(6):835-842.
- [45] MARELIA C B, SHARP A E, SHEMWELL T A, et al. *Anemarrhena asphodeloides* Bunge and its constituent timosaponin-A III induce cell cycle arrest and apoptosis in pancreatic cancer cells[J]. *FEBS Open Bio*, 2018, 8(7):1155-1166.
- [46] LI N, YANG F, LIU D Y, et al. Scoparone inhibits pancreatic cancer through PI3K/Akt signaling pathway[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(9):1164-1183.

(收稿日期:2023-04-02 修回日期:2023-08-14)

(编辑:唐晓莲)