

PI3K/AKT/mTOR信号通路在 EMT发生发展过程中的 研究进展

张瑜¹, 解文浩^{2*}, 翟笑妍¹

¹内蒙古医科大学护理学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月30日

摘要

上皮细胞-间充质转化(EMT)是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程。癌细胞中的部分EMT被认为可以增强其侵袭特性, 并促进对抗癌药物的耐药性。磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素蛋白(PI3K/AKT/mTOR)信号转导通路在恶性肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移和血管新生方面起着重要作用。在肿瘤的发生发展过程中PI3K/AKT/mTOR信号通路的激活是导致肿瘤细胞生长、发展、增殖、转移特别是EMT失调的重要原因。本文主要针对细胞EMT与PI3K/AKT/mTOR信号转导通路之间的关系进行综述。

关键词

磷脂酰肌醇3激酶、上皮细胞-间充质转化, 肿瘤

Research Progress of PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in the Occurrence and Development of EMT

Yu Zhang¹, Wenhao Xie^{2*}, Xiaoyan Zhai¹

¹School of Nursing, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 30th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 张瑜, 解文浩, 翟笑妍. PI3K/AKT/mTOR 信号通路在 EMT 发生发展过程中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 3005-3011. DOI: 10.12677/acm.2024.1441384

Abstract

Epithelial-mesenchymal transformation (EMT) refers to the biological process by which epithelial cells are transformed into cells with interstitial phenotypes through a specific procedure. Partial EMTs in cancer cells are thought to enhance their aggressive properties and promote resistance to anti-cancer drugs. Phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B/mammalian rapamycin protein (PI3K/AKT/mTOR) signal transduction pathway plays an important role in the proliferation, apoptosis, invasion, metastasis and angiogenesis of malignant tumor cells. The activation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway is an important reason for the growth, development, proliferation and metastasis of tumor cells, especially the disorder of EMT. This review focuses on the relationship between cellular EMT and PI3K/AKT/mTOR signal transduction pathways.

Keywords

Phosphatidylinositol 3 Kinase, Epithelial-Mesenchymal Transformation, Tumor

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 上皮细胞 - 间充质转化

1.1. EMT 的概念

上皮细胞 - 间充质转化(EMT)是指上皮细胞通过特定的程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程,在胚胎发育、组织重建、癌症转移、慢性炎症和多种纤维化疾病中发挥了重要作用。其主要的特征是细胞角蛋白细胞骨架转化为波形蛋白(Vimentin)为主的细胞骨架、细胞黏附分子(如 E-钙黏蛋白, Ecadherin)表达的减少及形态上具有间充质细胞的特征等[1]。

1.2. EMT 的功能

正常的上皮细胞通过侧细胞连接(紧密连接、粘附连接、间隙连接和桥粒)连接在一起。EMT 使上皮细胞失去细胞极性,失去与基底膜的连接等上皮表型,获得了较高的迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力等间质表型。

1.3. EMT 的分型

根据 EMT 发生的特定生物学环境可以分为 3 型。I 型 EMT: 与胚胎植入、发育和器官形成有关。II 型 EMT: 与损伤修复、组织再生和器官纤维化相关。III 型 EMT: 是指与上皮细胞恶性肿瘤相关的表型转化。原发性上皮组织肿瘤细胞通过 III 型 EMT 形成具有迁移能力的间充质细胞,随血流转移至不同部位形成上皮细胞的肿瘤转移灶。与 I 型和 II 型 EMT 所形成的完全丧失上皮细胞表型的间充质细胞不同的是,III 型 EMT 形成的转移性肿瘤细胞在获得间充质表型的同时保持一定的上皮细胞的特性。

2. PI3K/AKT/mTOR 通路

2.1. PI3K/AKT/mTOR 通路的组成

PI3K/AKT/mTOR 信号通路主要由 PI3K (磷脂酰肌醇 3 激酶)、AKT (蛋白激酶 B)和 Mtor (哺乳动物

雷帕霉素蛋白)组成。该通路在恶性肿瘤细胞的发生、发展、转移和血管新生等方面发挥着重要作用。

2.2. PI3K

PI3K 可分为 I、II、III 型, 在这些激酶中, 研究最广泛的是 I 型, 它可以直接被细胞表面受体激活。根据其激活模式 I 类 PI3K 又可以进一步分为 IA 和 IB 类。IA 类 PI3K 由 RTK、G 蛋白偶联受体和小 G 蛋白 RAS 激活。IB 类 PI3Ks 仅由一个亚基(PI3K γ)组成, 由 G 蛋白偶联受体激活。其中 IA 型 PI3K 在癌症中发挥更重要的作用[1]。

2.3. AKT

AKT 也被称为蛋白激酶 B(PKB)是 PI3K 信号通路下游的重要成员, 包括三个亚型: AKT1、AKT2 和 AKT3, 分别由 PKB α 、PKB β 和 PKB γ 编码。该酶是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 由 N-末端 PH 结构域、中央激酶结构域 CAT 和含有调节疏水基序的 C-末端 EXT 域组成。PH 结构域的主要功能是调节蛋白质 - 蛋白质、蛋白质 - 脂质间的相互作用, CAT 域主要负责酶的活性并与蛋白激酶 A(PKA)和蛋白激酶 C(PKC)具有高度同源性, AKT 的激活有赖于该结构域中的 Thr308 的磷酸化。

2.4. mTOR

mTOR 是 PI3K 相关激酶蛋白家族的成员, 具有丝/苏氨酸蛋白激酶活性, 参与并调节细胞的生长和增殖[2]。mTOR 包括 mTOR 复合物 1 (mTORC1)和 mTOR 复合物 2 (mTORC2), 它们接受着不同的调控, 也有不同的作用。mTORC1 对雷帕霉素敏感, 由 mTOR、Raptor 和 mLST8 组成, 主要在细胞生长和能量代谢等方面发挥作用。mTORC2 对雷帕霉素不敏感, 由 mTOR、Rictor、Sin1 和 mLST1 组成, 在细胞生长增殖和细胞骨架的重塑等方面发挥作用。

3. EMT 与 PI3K/AKT/mTOR 的关系

EMT 对癌症的发展至关重要[3]。EMT 期间细胞失去上皮特征并获得间充质特征, EMT 的标志是上皮标志物 E-钙粘蛋白的缺失和间充质标志物 Vimentin 的升高[4]。PI3K 信号通路在细胞周期、代谢和运动中起重要作用。下面的一些研究表明 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活在肿瘤细胞的发生发展过程中尤其是在肿瘤细胞生长、发展、增殖、转移特别是 EMT 失调的重要原因。现在已经有研究通过 PI3K/AKT 信号通路介导的 EMT 过程来干预肿瘤的转移, 成为干预肿瘤转移的靶点。

PI3K 是一种脂质激酶, 可将 PIP₂ 转化为 PIP₃, 后者可以使 AKT 易位到质膜, 在质膜上被 PDK1 和 PDK2 磷酸化并激活[5]。AKT 作为 PI3K/AKT/mTOR 信号传导的关键组成部分, 可以通过调节 RB 高磷酸化和失活来抑制 GSK3 诱导细胞周期进展, 并通过磷酸化使促凋亡因子 Bad 和 procaspase-9 失活以调节细胞凋亡[6]。还可以通过 EMT 转录因子(Snail 和 Twist)抑制 E-cad 来介导 EMT [7]。由活化的 AKT 驱动的 EMT 涉及细胞 - 细胞粘附力的丧失, 形态的改变, 细胞极化的丧失以及诱导细胞的运动。mTOR 是 PI3K/AKT/mTOR 通路中的关键蛋白之一。AKT 的激活可以通过抑制结节性硬化症复合物(TSC)在丝氨酸残基 939 处的磷酸化和 14-3-3 蛋白的结合, 从而促进 mTOR 活性, mTOR 络合物作为 PI3K-AKT 信号通路的关键下游靶标, 也通过直接激活 AKT 来调节 EMT [8]。

很多研究结果已经证实多种因素可以通过 PI3K/AKT 通路在 EMT 中发挥重要的作用, 如磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)是一种肿瘤抑制因子, 该因子的突变常在很多癌症的发生中出现。F-box 蛋白 11 通过抑制 PTEN 水平进而激活 PI3K/AKT 信号通路来促进胃癌的生长, EMT 和转移[9]。NR2F2-AS1 下调使 PTEN 表达上调降低了鼻咽癌细胞的增殖并增加了细胞凋亡[10]。还有研究表明 Pleckstrin 同源性样域家族 A 成员 2 (PHLDA2)的低表达会部分降低 PI3K, p-AKT 的表达, 并增加 GSK3 β 的表达[11]。 β -连环

蛋白是 EMT 的重要调节因子, GSK3 β 的磷酸化能够抑制 T- β -连环蛋白和 N- β -连环蛋白的表达[12]。PHLDA2 的低表达可以通过 PI3K/AKT/mTOR 和 PI3K/AKT/GSK3 β 通路诱导结直肠癌细胞的 EMT, 从而抑制结直肠癌细胞的增殖同时通过 EMT 抑制结直肠癌细胞的侵袭和转移[11]。其中 PHLDA2 通过 PI3K/AKT 途径还可以抑制胃癌细胞的凋亡, 与胃癌的发生有关[13]。PHLDA2 可以通过 PI3K/AKT/mTOR 通路来降低骨肉瘤患者的发生和转移[14]。近期的一项研究表明 GP5 基因高表达于乳腺癌组织中, 在乳腺癌中可能起到促癌基因的作用, 与 Her-2 表达负相关, 而与组织学分级、TNM 分期呈正相关, GP5 基因可能通过 PI3K/AKT 信号通路上调 EMT 促进乳腺癌细胞的增殖、侵袭以及转移[15]。近期一项研究表明丝氨酸蛋白酶抑制因子(SERPINDs)家族的成员 SERPIND1 在卵巢上皮性恶性肿瘤组织中高表达表达, 该蛋白可以激活 PI3K/AKT 信号通路促使其磷酸化, 从而促进卵巢癌细胞从 G1 期向 S 期的转化, 并促进卵巢癌细胞的增殖、迁移、侵袭和 EMT 并抑制凋亡[16]。哺乳动物中鉴定的 FAT 蛋白家族(FAT1-4)的家族成员 FAT 肿瘤抑制因子同源物 4(FAT4)在抑制上皮间充质 EMT 和胃癌细胞增殖方面起着重要作用[17]。近期研究表明 FAT4 可以通过 PI3K/AKT/mTOR 和 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路抑制 EMT 并通过调节 PI3K 的活性以促进自噬[12]。有研究表明 TREM2 可以通过 PI3K/AKT 信号通路影响 EMT, TREM2 的表达的降低能够抑制胃癌细胞的增殖, 迁移和侵袭, 且体内肺转移的发生减少[18]。Kim 等人证明 TREM2 通过 Wnt1/ β -连环蛋白和 Erk 信号通路来抑制体内和体外肿瘤细胞的发展, 并且可以作为结直肠癌的治疗靶点[19]。TREM2 通过 PI3K/AKT/ β -连环蛋白信号通路与肝细胞癌的发生有关[20]。14,15-EET 可以上调整合素 $\alpha v \beta 3$ 表达并导致 FAK/PI3K/AKT 信号通路的激活。并且可以通过整合素 $\alpha v \beta 3$ 及其下游 FAK/PI3K/AKT/信号传导诱导乳腺癌细胞 EMT 和顺铂耐药性[21]。近期研究表明载脂蛋白 C2 (APOC2)在调节富含甘油三酯的脂蛋白(TRL)中至关重要, CD36 是一种多配体 B 类清道夫受体, 在脂质代谢中起作用, 并参与各种细胞过程[22]。在胃癌(GC)细胞中, 脂肪酸可以上调 CD36 表达以触发上皮到间充质转化(EMT)过程, 从而促进肿瘤生长和网膜转移[23] [24]。CD36 还可以通过激活 PI3K/AKT 信号传导来促进癌症进展[25]。最近的一项研究证明 CD36 和 APOC2 之间的相互作用通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活在调节 GC 细胞的 EMT 中发挥至关重要的作用, 最终促进 GC 的进展和腹膜转移(PM) [26]。近期的一项研究表明 A-激酶相互作用蛋白 1 (AKIP1)通过 PI3K/Akt/IKK β 途径激活 NF- κ B 信号传导来促进宫颈癌细胞(CC)中的 EMT 和转移, 这表明 AKIP1 是 CC 中 EMT 轴的关键调节因子[27]。羧肽酶 A4 (CPA4)是一种新型肿瘤生物标志物, 在许多癌症中普遍表达。CPA4 可以激活 PI3K-AKT-mTOR 通路, 使 PI3K (Tyr458), AKT (Ser473)和 mTOR (Ser2448)的磷酸化, 随后诱导 EMT 增强了细胞的迁移率, 并通过减弱细胞凋亡信号传导(Bcl2/Bax 和 caspase3)促进了耐药性[28]。在先前的研究中, 肝癌的分级, 侵袭, 临床分期和预后不良可能与 CPA4 的高表达有关[29]。在食管鳞状细胞癌中, CPA4 高表达可以作为独立的预后指标, 并且与组织学分级、淋巴结转移和 TNM 分期密切相关[30]。小鼠成虫雪旺细胞衍生的 CXCL5 可激活 PI3K/AKT 通路并通过 EMT-TF (Snail、Twist)促进肺癌中的 EMT [31]。lnc RNA PTTG3P 可以通过上调 PTTG1 来激活 PI3K/AKT 信号传导, 进而影响细胞周期进展, 影响细胞凋亡和 EMT [32]。

4. EMT 与肿瘤治疗/耐药

EMT 被认为会导致肿瘤转移并引起治疗耐药性。因此, EMT 通路在癌症治疗中具有很大的治疗意义, 并且可以靶向预防高风险转移性病患者的肿瘤扩散。相关研究表明, 几种药物可以通过调节 PTEN 来抑制增殖并诱导恶性肿瘤的凋亡, PTEN 敲低部分削弱了黄芩素对胃癌细胞的增殖抑制和凋亡促进功能。因此, 黄芩素可以通过 PTEN 途径依赖性地减弱胃癌的生长[33]。PTEN 基因表达下调、细胞 EMT 转化及血管生成拟态(VM)形成是胰腺癌细胞产生吉西他滨耐受、放疗抵抗的重要原因[34]。Shikonin 通过调节 miR-106b/PTEN/AKT/mTOR 信号通路抑制子宫内膜样子宫内癌的发展[35]。高良姜素通过抑制

microRNA-21 表达在胆管癌中具有抗肿瘤作用[36]。近期的一项研究表明：LACTB 可以调节 PIK3R3 水平以促进自噬并抑制 EMT 和增殖，这些效果部分通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路来实现[37]。阿卡西汀(5,7-二羟基-4'-甲氧基黄酮)是一种广泛存在于各种植物中的黄酮，如黑刺槐，异叶假蝗，菊花和广藿香。相关研究表明阿卡西汀通过抑制了 PI3K 和 Akt 的磷酸化从而降低了 PI3K 和 Akt 的表达来阻断 TGF- β 1 诱导的胃癌细胞 EMT，抑制胃癌细胞的腹膜转移和肝转移[38]。在乳腺癌细胞中，阿卡西汀被证明以浓度依赖性方式抑制细胞粘附，局灶性粘附形成和迁移[39]。黄芩苷是一种生物活性类黄酮，具有抗炎和抗癌活性。其通过抑制 EMT 和 PI3K/Akt/NF- κ B 途径减弱细胞凋亡，逆转了人 A549 肺腺癌细胞对顺铂的抗性[40]。miR-22 可以直接与 NLRP3 mRNA 的 3'-UTR 结合抑制 PI3K/AKT 信号通路来破坏细胞活力和 EMT，抑制卵巢癌的 PI3K/AKT 信号通路[41]。小檗碱(BBR)是一种来自 *Coptis* 的天然生物碱，具有抗癌活性。研究表明，BBR 可以有效抵抗癌细胞的侵袭，对正常细胞无毒性作用，通过抑制 EMT 抑制结肠癌的侵袭和迁移[42]。

5. 展望

综上所述，PI3K/AKT/mTOR 信号通路在细胞 EMT 发展过程中所发挥毋庸置疑的作用，EMT 与肿瘤细胞转移、耐药等有关，关于 EMT 的抑制治疗仍无显著进展，故研究该通路的靶向治疗对于阻断甚至逆转 EMT 是一个新的机遇。因此，对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路进行分子靶向治疗进一步研究是很有必要的。

参考文献

- [1] Bure, I.V., Nemtsova, M.V. and Zaletaev, D.V. (2019) Roles of E-Cadherin and Noncoding RNAs in the Epithelial-Mesenchymal Transition and Progression in Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 2870. <https://doi.org/10.3390/ijms20122870>
- [2] Xia, P. and Xu, X.Y. (2015) PI3K/Akt/MTOR Signaling Pathway in Cancer Stemcells: From Basic Research to Clinical Application. *American Journal of Cancer Research*, **5**, 1602-1609.
- [3] Wei, X., Luo, L. and Chen, J. (2019) Roles of MTOR Signaling in Tissue Regeneration. *Cells*, **8**, Article 1075. <https://doi.org/10.3390/cells8091075>
- [4] Pastushenko, I., Brisebarre, A., Sifrim, A., Fioramonti, M., Revenco, T., Boumahdi, S., Van, Keymeulen, A., Brown, D., Moers, V., Lemaire, S., De Clercq, S., Minguijón, E., Balsat, C., Sokolow, Y., Dubois, C., De Cock, F., Scozzaro, S., Sopena, F., Lanas, A., D'Haene, N., Salmon, I., Marine, J.C., Voet, T., Sotiropoulou, P.A. and Blanpain, C. (2018) Identification of the Tumour Transition States Occurring during EMT. *Nature*, **556**, 463-468. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0040-3>
- [5] Osaki, M., Oshimura, M. and Ito, H. (2004) PI3K-Akt Pathway: Its Functions and Alterations in Human Cancer. *Apoptosis*, **9**, 667-676. <https://doi.org/10.1023/B:APPT.0000045801.15585.dd>
- [6] Fresno Vara, J.A., Casado, E., De Castro, J., Cejas, P., Belda-Iniesta, C. and González-Barón, M. (2004) PI3K/Akt Signalling Pathway and Cancer. *Cancer Treatment Reviews*, **30**, 193-204. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2003.07.007>
- [7] Tang, H., Massi, D., Hemmings, B.A., Mandalà, M., Hu, Z., Wicki, A. and Xue, G. (2016) AKT-Ions with a TWIST between EMT and MET. *Oncotarget*, **7**, 62767-62777. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11232>
- [8] Heras-Sandoval, D., Pérez-Rojas, J.M., Hernández-Damián, J. and Pedraza-Chaverri, J. (2014) The Role of PI3K/AKT/MTOR Pathway in the Modulation of Autophagy and the Clearance of Protein Aggregates in Neurodegeneration. *Cellular Signalling*, **26**, 2694-2701. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2014.08.019>
- [9] Sun, C., Tao, Y., Gao, Y., Xia, Y., Liu, Y., Wang, G. and Gu, Y. (2018) F-Box Protein 11 Promotes the Growth and Metastasis of Gastric Cancer via PI3K/AKT Pathway-Mediated EMT. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **98**, 416-423. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.088>
- [10] Qin, H. and Qin, C. (2020) Downregulation of Long Non-Coding RNA NR2F2-AS1 Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis of Nasopharyngeal Carcinoma Cells by Upregulating the Expression of PTEN. *Oncology Letters*, **19**, 1145-1150. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11211>
- [11] Ma, Z., Lou, S. and Jiang, Z. (2020) PHLDA2 Regulates EMT and Autophagy in Colorectal Cancer via the PI3K/AKT Signaling Pathway. *Ageing*, **12**, 7985-8000. <https://doi.org/10.18632/aging.103117>

- [12] Wei, R., Xiao, Y., Song, Y., Yuan, H., Luo, J. and Xu, W. (2019) FAT4 Regulates the EMT and Autophagy in Colorectal Cancer Cells in Part via the PI3K-AKT Signaling Axis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 112. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1043-0>
- [13] Koh, S.A. and Lee, K.H. (2021) HGF-Mediated Up-Regulation of PHLDA2 Is Associated with Apoptosis in Gastric Cancer. *Anticancer Research*, **41**, 4377-4385. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.15242>
- [14] Zhao, G.S., Gao, Z.R., Zhang, Q., Tang, X.F., Lv, Y.F., Zhang, Z.S., Zhang, Y., Tan, Q.L., Peng, D.B., Jiang, D.M. and Guo, Q.N. (2018) TSSC3 Promotes Autophagy via Inactivating the Src-Mediated PI3K/Akt/MTOR Pathway to Suppress Tumorigenesis and Metastasis in Osteosarcoma, and Predicts a Favorable Prognosis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **37**, Article No. 188. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0856-6>
- [15] 华艳珊. GP5 通过上调 PI3K/AKT 信号通路调控 EMT 促进乳腺癌增殖、侵袭和转移[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2020. <https://doi.org/10.27202/d.cnki.gkmyc.2020.000721>
- [16] 郭骞. 转录因子 NF- κ B1 调控 SERPIND1 对卵巢癌细胞恶性生物学行为的影响和机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2020. <https://doi.org/10.27652/d.cnki.gzyku.2020.000293>
- [17] Egan, D.F., Chun, M.G., Vamos, M., et al. (2015) Small Molecule Inhibition of the Autophagy Kinase ULK1 and Identification of ULK1 Substrates. *Molecular Cell*, **59**, 285-297. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.05.031>
- [18] Li, C., Hou, X., Yuan, S., Zhang, Y., Yuan, W., Liu, X., Li, J., Wang, Y., Guan, Q. and Zhou, Y. (2021) High Expression of TREM2 Promotes EMT via the PI3K/AKT Pathway in Gastric Cancer: Bioinformatics Analysis and Experimental Verification. *Journal of Cancer*, **12**, 3277-3290. <https://doi.org/10.7150/jca.55077>
- [19] Kim, S.M., Kim, E.M., Ji, K.Y., Lee, H.Y., Yee, S.M., Woo, S.M., Yi, J.W., Yun, C.H., Choi, H. and Kang, H.S. (2019) TREM2 Acts as a Tumor Suppressor in Colorectal Carcinoma through Wnt1/ β -Catenin and Erk Signaling. *Cancers*, **11**, Article 1315. <https://doi.org/10.3390/cancers11091315>
- [20] Tang, W., Lv, B., Yang, B., Chen, Y., Yuan, F., Ma, L., Chen, S., Zhang, S. and Xia, J. (2019) TREM2 Acts as a Tumor Suppressor in Hepatocellular Carcinoma by Targeting the PI3K/Akt/ β -Catenin Pathway. *Oncogenesis*, **8**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1038/s41389-018-0115-x>
- [21] Luo, J., Yao, J.F., Deng, X.F., Zheng, X.D., Jia, M., Wang, Y.Q., Huang, Y. and Zhu, J.H. (2018) 14, 15-EET Induces Breast Cancer Cell EMT and Cisplatin Resistance by Up-Regulating Integrin α V β 3 and Activating FAK/PI3K/AKT Signaling. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **37**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0694-6>
- [22] Son, N.H., Basu, D., Samovski, D., et al. (2018) Endothelial Cell CD36 Optimizes Tissue Fatty Acid Uptake. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 4329-4342. <https://doi.org/10.1172/JCI99315>
- [23] Wang, J., Wen, T., Li, Z., Che, X., Gong, L., Jiao, Z., Qu, X. and Liu, Y. (2020) CD36 Upregulates DEK Transcription and Promotes Cell Migration and Invasion via GSK-3 β / β -Catenin-Mediated Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Gastric Cancer. *Ageing*, **13**, 1883-1897. <https://doi.org/10.18632/aging.103985>
- [24] Jiang, M., Wu, N., Xu, B., Chu, Y., Li, X., Su, S., Chen, D., Li, W., Shi, Y., Gao, X., Zhang, H., Zhang, Z., Du, W., Nie, Y., Liang, J. and Fan, D. (2019) Fatty Acid-Induced CD36 Expression via O-GlcNAcylation Drives Gastric Cancer Metastasis. *Theranostics*, **9**, 5359-5373. <https://doi.org/10.7150/thno.34024>
- [25] Luo, X., Zheng, E., Wei, L., Zeng, H., Qin, H., Zhang, X., Liao, M., Chen, L., Zhao, L., Ruan, X.Z., Yang, P. and Chen, Y. (2021) The Fatty Acid Receptor CD36 Promotes HCC Progression through Activating Src/PI3K/AKT Axis-Dependent Aerobic Glycolysis. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 328. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03596-w>
- [26] Wang, C., Yang, Z., Xu, E., Shen, X., Wang, X., Li, Z., Yu, H., Chen, K., Hu, Q., Xia, X., Liu, S. and Guan, W. (2021) Apolipoprotein C-II Induces EMT to Promote Gastric Cancer Peritoneal Metastasis via PI3K/AKT/MTOR Pathway. *Clinical and Translational Medicine*, **11**, e522. <https://doi.org/10.1002/ctm2.522>
- [27] Zhang, X., Liu, S. and Zhu, Y. (2020) A-Kinase-Interacting Protein 1 Promotes EMT and Metastasis via PI3K/Akt/IKK β Pathway in Cervical Cancer. *Cell Biochemistry and Function*, **38**, 782-791. <https://doi.org/10.1002/cbf.3547>
- [28] Shao, Q., Zhang, Z., Cao, R., Zang, H., Pei, W. and Sun, T. (2020) CPA4 Promotes EMT in Pancreatic Cancer via Stimulating PI3K-AKT-MTOR Signaling. *Oncotargets and Therapy*, **13**, 8567-8580. <https://doi.org/10.2147/OTT.S257057>
- [29] Sun, L., Guo, C., Burnett, J., Pan, J., Yang, Z., Ran, Y. and Sun, D. (2017) Association between Expression of Carboxypeptidase 4 and Stem Cell Markers and Their Clinical Significance in Liver Cancer Development. *Journal of Cancer*, **8**, 111-116. <https://doi.org/10.7150/jca.17060>
- [30] Sun, L., Cao, J., Guo, C., Burnett, J., Yang, Z., Ran, Y. and Sun, D. (2017) Associations of Carboxypeptidase 4 with ALDH1A1 Expression and Their Prognostic Value in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Diseases of the Esophagus*, **30**, 1-5. <https://doi.org/10.1093/dote/dox011>
- [31] Zhou, Y., Shurin, G.V., Zhong, H., Bunimovich, Y.L., Han, B. and Shurin, M.R. (2018) Schwann Cells Augment Cell

- Spreading and Metastasis of Lung Cancer. *Cancer Research*, **78**, 5927-5939. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-1702>
- [32] Huang, J.L., Cao, S.W., Ou, Q.S., Yang, B., Zheng, S.H., Tang, J., Chen, J., Hu, Y.W., Zheng, L. and Wang, Q. (2018) The Long Non-Coding RNA PTTG3P Promotes Cell Growth and Metastasis via Up-Regulating PTTG1 and Activating PI3K/AKT Signaling in Hepatocellular Carcinoma. *Molecular Cancer*, **17**, Article No. 93. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0841-x>
- [33] Li, F., Wang, S. and Niu, M. (2021) Scutellarin Inhibits the Growth and EMT of Gastric Cancer Cells through Regulating PTEN/PI3K Pathway. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **44**, 780-788. <https://doi.org/10.1248/bpb.b20-00822>
- [34] 韦春密. PTEN 通过抑制 EMT 表型及 VM 形成进而逆转胰腺癌细胞吉西他滨耐药性、放射抵抗的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2019. <https://doi.org/10.27652/d.cnki.gzyku.2019.001417>
- [35] Huang, C. and Hu, G. (2018) Shikonin Suppresses Proliferation and Induces Apoptosis in Endometrioid Endometrial Cancer Cells via Modulating MiR-106b/PTEN/AKT/MTOR Signaling Pathway. *Bioscience Reports*, **38**, BSR20171546. <https://doi.org/10.1042/BSR20171546>
- [36] Zou, Y., Li, R., Kuang, D., Zuo, M., Li, W., Tong, W., Jiang, L., Zhou, M., Chen, Y., Gong, W., Liu, L. and Tou, F. (2020) Galangin Inhibits Cholangiocarcinoma Cell Growth and Metastasis through Downregulation of MicroRNA-21 Expression. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 5846938. <https://doi.org/10.1155/2020/5846938>
- [37] Xu, W., Yu, M., Qin, J., Luo, Y. and Zhong, M. (2020) LACTB Regulates PIK3R3 to Promote Autophagy and Inhibit EMT and Proliferation through the PI3K/AKT/MTOR Signaling Pathway in Colorectal Cancer. *Cancer Management and Research*, **12**, 5181-5200. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S250661>
- [38] Zhang, G., Li, Z., Dong, J., Zhou, W., Zhang, Z., Que, Z., Zhu, X., Xu, Y., Cao, N. and Zhao, A. (2022) Acacetin Inhibits Invasion, Migration and TGF- β 1-Induced EMT of Gastric Cancer Cells through the PI3K/Akt/Snail Pathway. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **22**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03494-w>
- [39] Jones, A.A. and Gehler, S. (2020) Acacetin and Pinostrobin Inhibit Malignant Breast Epithelial Cell Adhesion and Focal Adhesion Formation to Attenuate Cell Migration. *Integrative Cancer Therapies*, **19**. <https://doi.org/10.1177/1534735420918945>
- [40] Yu, M., Qi, B., Wu, X.X., Xu, J. and Liu, X. (2017) Baicalein Increases Cisplatin Sensitivity of A549 Lung Adenocarcinoma Cells via PI3K/Akt/NF- κ B Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **90**, 677-685. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.04.001>
- [41] Wu, H., Liu, J., Zhang, Y., Li, Q., Wang, Q. and Gu, Z. (2021) MiR-22 Suppresses Cell Viability and EMT of Ovarian Cancer Cells via NLRP3 and Inhibits PI3K/AKT Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **23**, 257-264. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02413-8>
- [42] Huang, C., Tao, L., Wang, X.L. and Pang, Z. (2019) Berberine Reversed the Epithelial-Mesenchymal Transition of Normal Colonic Epithelial Cells Induced by SW480 Cells through Regulating the Important Components in the TGF- β Pathway. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 11679-11691. <https://doi.org/10.1002/jcp.27835>