

# PI3K/AKT/mTOR通路在胃癌中的研究进展

宋晓婧

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月1日; 录用日期: 2023年11月28日; 发布日期: 2023年12月5日

## 摘要

胃癌居全球发病谱的第5位, 死因谱的第4位。随着对胃癌发病机制的研究发现, PI3K/AKT/mTOR与胃癌的发生密切相关。该通路活化后, 抑制胃癌细胞的凋亡、加速细胞周期的进程, 促进血管形成, 参与胃癌的侵袭和转移。本文对PI3K/AKT/mTOR通路的结构特点及其对胃癌发生、发展的作用做一综述。

## 关键词

胃癌, PI3K/AKT/mTOR通路, 增殖, 凋亡

# Research Progress of PI3K/AKT/mTOR Pathway in Gastric Cancer

Jingxiao Song

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 1<sup>st</sup>, 2023; accepted: Nov. 28<sup>th</sup>, 2023; published: Dec. 5<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Gastric cancer ranks fifth in the global pathogenesis spectrum and the fourth place in the cause of death spectrum. With the study of the pathogenesis of gastric cancer, PI3K/AKT/mTOR is closely related to the occurrence of gastric cancer. After the pathway is activated, it inhibits the apoptosis of gastric cancer cells, accelerates the cell cycle, and promotes angiogenesis, involved in the invasion and metastasis of gastric cancer. This article reviews the structural characteristics of PI3K/AKT/mTOR pathway and its occurrence and development of gastric cancer.

## Keywords

Gastric Cancer, PI3K/AKT/mTOR Pathway, Proliferate, Apoptosis

Copyright © 2023 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. PI3K/AKT/mTOR 通路的结构特点

### 1.1. PI3K

PI3K, 磷脂酰肌醇-3 羟基激酶, 具有双重激酶活性 - 丝/苏氨酸蛋白激酶活性、磷脂酰肌醇激酶活性。PI3K 包括 I、II、III 种亚型, 目前研究发现仅 I 型与肿瘤密切相关, 该型是一种异源二聚体, 由催化亚基(P85)和调节亚基(P110)组成[1]。PI3K 有两种激活方式, 一种是与磷酸化酪氨酸残基的生长因子受体或连接蛋白相互作用, 二聚体构象改变而被激活; 另一种是 Ras 与 P110 直接结合激活 PI3K [2]。PI3K 激活后, 能使质膜上的(磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸) PIP2 转变为(磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸) PIP3 [3]。PIP3 作为第二信使, 能结合含有 PH 结构域的下流效应分子, 包括 PDK1 和 AKT [4]。

### 1.2. AKT

AKT, 称为蛋白激酶 B, 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶。AKT 是 PI3K 下游的关键效应蛋白, 主要存在于细胞质中。AKT 蛋白结构包括中心激酶结构域和 PH 结构域, 中心激酶结构域对含有丝/苏氨酸残基的蛋白底物具有特异性, 位于氨基端的 PH 结构域能够介导脂质 - 蛋白质、蛋白质 - 蛋白质的相互作用[5]。AKT 有两个磷酸化位点, 其中 PDK1 激活 AKT 第 308 位点的苏氨酸(Thr308), mTORC2 激活 AKT 第 473 位点的丝氨酸(Ser473), 从而 AKT 被彻底激活。AKT 彻底活化后, 从细胞膜向细胞质移动, 激活其下游的效应因子。

### 1.3. mTOR

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR), 属于丝/苏氨酸蛋白激酶。mTOR 可形成两种复合物, mTORC1 和 mTORC2。mTORC1 由 mTOR、含 DEP 结构域的 mTOR 相互作用蛋白(Deptor)、哺乳动物致死性 SEC13 蛋白 8 (mLST8)、mTOR 调节相关蛋白(Raptor)、富含脯氨酸的 AKT 底物 40 KDa (PRAS40)组成, mTORC2 由 mTOR、Deptor、mLST8、雷帕霉素不敏感伴随物(Rictor)、哺乳动物应激活化蛋白激酶(SAPK)相互作用蛋白 1-(mSIN1)、rictor 相关的蛋白(Protor)组成[6] [7]。mTORC1 通过磷酸化下游蛋白质底物来抑制自噬、激活葡萄糖代谢、参与蛋白质、脂质、核苷酸生物合成, mTORC2 调节细胞骨架的重排并活化存活和增殖通路[8]。

## 2. PI3K/AKT/mTOR 通路在胃癌发生、发展的关系

PI3K/AKT/mTOR 在多种恶性肿瘤中过度激活, 如胃癌[9]、卵巢癌[10]、肺癌[11]、前列腺癌[12]等。PI3K/AKT/mTOR 过度活化, 促进细胞存活、增殖, 抑制细胞凋亡, 参与血管形成, 辅助肿瘤生长, 促进肿瘤侵袭、转移[13]。

## 2.1. PI3K/AKT/mTOR 通路在胃癌中的表达

PI3K/AKT/mTOR 在胃癌中表达异常。周[14]等采用免疫组织化学法检测 74 例胃癌患者胃癌组织和癌旁组织中 PI3K 表达水平, 结果发现, 胃癌组织中 PI3K 表达水平高于癌旁组织; 且 PI3K 与肿瘤浸润程度、淋巴结转移、TNM 分期有关; PI3K 的高表达与患者预后差有关。Song [15]等采用免疫组织化学法、实时定量逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)检测 25 对胃癌组织和相应的癌旁组织中磷酸化 AKT (phospho-AKT, P-AKT)的表达水平, 均发现胃癌组织中 P-AKT 在胃癌组织中过表达。刘[16]等采用免疫组织化学法及 western blot 法检测 120 例胃癌患者胃癌组织、癌旁组织及正常粘膜组织中 P-AKT、P-mTOR 表达水平, 发现 P-AKT、P-mTOR 在胃癌组织中过表达; 且 P-AKT、P-mTOR 表达水平与低分化, TNM 分期较晚有关, 表明 P-AKT、P-mTOR 参与胃癌的恶性进展。

## 2.2. PI3K/AKT/mTOR 对胃癌细胞周期的调节

真核生物的细胞周期包括 G1 期、S 期、G2 期、M 期, 其中 G1 期、S 期、G2 期称为间期, M 期称为分裂期[17]。PI3K/AKT/mTOR 参与细胞周期的进程, 对细胞周期的调控起着重要作用[18]。Din [19]等人研究发现, 从香菇中提取的 Latcripin-7A 抑制胃癌细胞 SGC-7901 和 BGC-823 的细胞增殖, 通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的活化, 影响 CDK-6、cyclinD、cyclinE1 和 P21 蛋白的表达, 使细胞周期阻滞于 G1 期。Kim [20]等用 Apigetrin 处理 AGS 细胞, 结果显示, Apigetrin 通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路并降低 CDK1、cyclinB1、cdc25c 蛋白的表达水平, 诱导细胞周期阻滞在 G2/M 期, 进而抑制细胞周期进展, 从而抑制胃癌的发展。Lee [21]等证明 Pectolarigenin 抑制 AGS 和 MKN28 细胞生长, 通过下调 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 使 P21 和 P53 的 mRNA 水平显著增加, CDK1 和 CDC25C 蛋白的水平下调, 使细胞周期阻滞于 G2/M 期。

## 2.3. PI3K/AKT/mTOR 通路对胃癌细胞凋亡的调节

细胞凋亡, 是一种程序性细胞死亡, 可维持组织稳态或清除潜在的有害细胞[22]。细胞凋亡的失调参与癌症的发生、发展, 细胞凋亡途径受阻或凋亡功能丧失成为肿瘤发生的诱因[23]。PI3K/AKT/mTOR 是一条经典的促存活、抗凋亡的信号通路, 该通路在胃癌细胞凋亡的调节中起到了非常重要的作用。Rong [24]等在研究红景天苷对人胃癌 AGS 细胞生物学作用的研究中发现, 红景天苷通过抑制 PI3K 和 AKT 蛋白的激活, 诱导人胃癌 AGS 细胞凋亡, 在 PI3K/AKT 激动剂 IGF-1 干预后, 红景天苷诱导的细胞凋亡被抑制。Luo [25]等研究发现, Vernodalin 通过 FAK/PI3K/AKT/mTOR 和 MAPKs 信号通路减弱 MMP-2 和 MMP-9 的活性, 诱导 SGC-7901 和 AGS 两种细胞凋亡。Wang [26]等人用生物合成的黑姜硒纳米粒子处理 AGS 细胞后, 细胞内促凋亡蛋白 Bax、caspase3 表达上调, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达下调, 引起细胞凋亡, 其机制为生物合成的黑姜硒纳米粒子通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路诱导人胃癌细胞 AGS 凋亡。这些研究结果提示, PI3K/AKT/mTOR 通路的抑制能够诱导胃癌细胞凋亡, 以此通路为靶点可能成为治疗胃癌的新策略。

## 2.4. PI3K/AKT/mTOR 通路促进胃癌血管生成(促进肿瘤转移)

新生血管的生成对肿瘤的生长、转移有着至关重要的作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是促进血管生成的最关键的调节因子。VEGF 受缺氧、癌基因等的调控, 刺激血管内皮细胞的增殖与迁移, 促进血管的生成, 增加血管的通透性[27]。缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor, HIF-1 $\alpha$ )参与血管的生成中起着重要的作用, 而 VEGF 是 HIF-1 $\alpha$  下游的重要靶基因, HIF-1 $\alpha$  与 VEGF 的转录起始位点结合促进其转录激活, 共同促进肿瘤血管的新生[28]。Mahfouz [29]等研究表明端粒酶抑

制剂 BIBR-1232 与贝伐珠单抗的组合降低了人胃癌细胞(AGS)血管的生成能力,其机制为端粒酶抑制剂 BIBR-1232 与贝伐珠单抗的组合降低了人胃癌细胞(AGS)VEGF 的表达和分泌。刘[30]等人研究发现,miR-101-3P 在胃癌细胞(BGC-823)中过表达,可抑制胃癌细胞(BGC-823)的侵袭转移和血管生成,其机制为 miR-101-3P 可抑制靶基因 STC-1 的表达,下调 p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、VEGF 等水平,抑制肿瘤细胞的侵袭转移和血管生成。

### 2.5. PI3K/AKT/mTOR 通路促进胃癌细胞的侵袭和转移(促进肿瘤转移)

PI3K/AKT/mTOR 通路的异常表达与胃癌的侵袭和转移密切相关。宫[31]等人采用免疫组织化学法,检测 68 例胃癌组织及 15 例胃正常黏膜组织中 PI3K 蛋白的表达,发现在进展期胃癌组织标本中,PI3K 蛋白的阳性表达率为 76.47%,且 PI3K 蛋白的阳性表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、远处转移及临床 TNM 分期有关。袁[32]等人研究发现,mTOR 在胃癌组织中出现异常激活,且 mTOR 的高表达与肿瘤浸润深度、TNM 分期、淋巴结转移相关,提示 mTOR 参与胃癌的恶性进展。胡[33]研究发现,肝再生磷酸酶-3 (PLR-3)通过调控 PI3K/AKT 信号通路,促进胃癌腹膜转移。

## 3. PI3K/AKT/mTOR 通路与胃癌的药物研究

PI3K/AKT/mTOR 通路在肿瘤的发生、发展中起着重要的作用。目前有较多针对胃癌药物研究涉及 PI3K/AKT/mTOR 通路。PI3K 是 PI3K/AKT/mTOR 通路的始动因子,Xing [34]等在裸鼠皮下注射人胃癌细胞 SGC-7901 构建小鼠移植瘤模型,将负瘤小鼠分成 2 组,分别用 PI3K 抑制剂 LY294002、安慰剂处理小鼠,发现实验组小鼠的肿瘤体积缩小,且血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) 2、MMP9 的表达水平和肿瘤微血管密度等均较对照组降低,这一结果提示 LY294002 可能通过移植肿瘤血管增生。AKT 是 PI3K 下游的关键效应蛋白,费[35]等人研究发现,AKT 抑制剂 perifosine 通过调节细胞周期相关蛋白的表达水平和激活胱天蛋白酶家族关键成员的活性,能够抑制人胃癌细胞 SGC-7901 的增殖,又可诱导胃癌细胞发生凋亡。mTOR 是 AKT 下游的重要靶点,张[36]等人研究显示,mTOR 抑制剂依维莫司可以通过上调细胞周期蛋白 P21 的表达,通过阻滞人胃癌细胞 SGC-7901 细胞周期,进而抑制细胞增值。

## 4. 展望

PI3K/AKT/mTOR 通路在胃癌组织中异常激活,抑制胃癌细胞凋亡,促进胃癌细胞的侵袭和转移,有利于胃癌的发生、发展。因此,应进一步研究 PI3K/AKT/mTOR 通路与胃癌的关系,研发更多高效、毒性小的靶向药物,为胃癌患者带来更加精确地个体化治疗方案,提高胃癌患者的生存质量。

## 参考文献

- [1] 潘理会, 张平, 李春辉. PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路在胃癌中的研究进展[J/OL]. 承德医学院学报, 2016, 33(4): 324-327. <https://doi.org/10.15921/j.cnki.cyx.2016.04.047>
- [2] 刘红兵, 张皓渝, 林兆博, 等. PTEN/PI3K/AKT 信号通路系统与胃癌研究进展[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(3): 244-247.
- [3] Yu, L., Wei, J. and Liu, P. (2022) Attacking the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway for Targeted Therapeutic Treatment in Human Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **85**, 69-94. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.06.019>
- [4] Herschbein, L. and Liesveld, J.L. (2018) Dueling for Dual Inhibition: Means to Enhance Effectiveness of PI3K/Akt/mTOR Inhibitors in AML. *Blood Reviews*, **32**, 235-248. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2017.11.006>
- [5] Revathidevi, S. and Munirajan, A.K. (2019) Akt in Cancer: Mediator and More. *Seminars in Cancer Biology*, **59**, 80-91. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.06.002>
- [6] Mafi, S., Mansoori, B., Taeb, S., et al. (2021) mTOR-Mediated Regulation of Immune Responses in Cancer and Tu-

- mor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 774103. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.774103>
- [7] Laplante, M. and Sabatini, D.M. (2009) mTOR Signaling at a Glance. *Journal of Cell Science*, **122**, 3589-3594. <https://doi.org/10.1242/jcs.051011>
- [8] Liu, G.Y. and Sabatini, D.M. (2020) mTOR at the Nexus of Nutrition, Growth, Ageing and Disease. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, **21**, 183-203. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0199-y>
- [9] Fattahi, S., Amjadi-Moheb, F., Tabaripour, R., *et al.* (2020) PI3K/AKT/mTOR Signaling in Gastric Cancer: Epigenetics and beyond. *Life Sciences*, **262**, Article ID: 118513. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118513>
- [10] Ediriweera, M.K., Tennekoon, K.H. and Samarakoon, S.R. (2019) Role of the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Ovarian Cancer: Biological and Therapeutic Significance. *Seminars in Cancer Biology*, **59**, 147-160. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.05.012>
- [11] Tan, A.C. (2020) Targeting the PI3K/Akt/mTOR Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Thoracic Cancer*, **11**, 511-518. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13328>
- [12] Shorning, B.Y., Dass, M.S., Smalley, M.J., *et al.* (2020) The PI3K-AKT-mTOR Pathway and Prostate Cancer: At the Crossroads of AR, MAPK, and WNT Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 4507. <https://doi.org/10.3390/ijms21124507>
- [13] 陈正军, 黄翔. PI3K 信号通路及其抑制剂抗恶性肿瘤的研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2011, 8(3): 140-143.
- [14] 周康杰, 胡楠, 吴学雨, 等. TGF- $\beta$ 、PD-L1 及 PI3K 蛋白在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(13): 2394-2399.
- [15] Song, Y., Li, Z., Liu, X., *et al.* (2017) The Wnt/ $\beta$ -Catenin and PI3K/Akt Signaling Pathways Promote EMT in Gastric Cancer by Epigenetic Regulation via H3 Lysine 27 Acetylation. *Tumor Biology*, **39**, No. 7. <https://doi.org/10.1177/1010428317712617>
- [16] 刘东刚, 白春华, 张旭东. PI3K/AKT/MTOR 信号通路关键信号分子在胃癌组织中的表达及与临床特征的关系[J]. 癌症进展, 2018, 16(12): 1506-1510.
- [17] Wang, Z. (2021) Regulation of Cell Cycle Progression by Growth Factor-Induced Cell Signaling. *Cells*, **10**, Article No. 3327. <https://doi.org/10.3390/cells10123327>
- [18] Chang, F., Lee, J.T., Navolanic, P.M., *et al.* (2003) Involvement of PI3K/Akt Pathway in Cell Cycle Progression, Apoptosis, and Neoplastic Transformation: A Target for Cancer Chemotherapy. *Leukemia*, **17**, 590-603. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402824>
- [19] Din, S.R.U., Nisar, M.A., Ramzan, M.N., *et al.* (2021) Latricripin-7A from *Lentinula edodes* C91-3 Induces Apoptosis, Autophagy, and Cell Cycle Arrest at G1 Phase in Human Gastric Cancer Cells via Inhibiting PI3K/Akt/mTOR Signaling. *European Journal of Pharmacology*, **907**, Article ID: 174305. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174305>
- [20] Kim, S.M., Vetrivel, P., Ha, S.E., *et al.* (2020) Apigenin Induces Extrinsic Apoptosis, Autophagy and G2/M Phase Cell Cycle Arrest through PI3K/AKT/mTOR Pathway in AGS Human Gastric Cancer Cell. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **83**, Article ID: 108427. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108427>
- [21] Lee, H.J., Venkatarame Gowda Saralamma, V., Kim, S.M., *et al.* (2018) Pectolarigenin Induced Cell Cycle Arrest, Autophagy, and Apoptosis in Gastric Cancer Cell via PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. *Nutrients*, **10**, Article No. 1043. <https://doi.org/10.3390/nu10081043>
- [22] Morana, O., Wood, W. and Gregory, C.D. (2022) The Apoptosis Paradox in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 1328. <https://doi.org/10.3390/ijms23031328>
- [23] 向青, 徐波, 范慕贞. 细胞凋亡与肿瘤[J]. 中日友好医院学报, 2002, 16(3): 181-184. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-0025.2002.03.017>
- [24] Rong, L., Li, Z., Leng, X., *et al.* (2020) Salidroside Induces Apoptosis and Protective Autophagy in Human Gastric Cancer AGS Cells through the PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **122**, Article ID: 109726. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109726>
- [25] Luo, Y., *et al.* (2023) Vernodalin Suppresses Tumor Proliferation and Increases Apoptosis of Gastric Cancer Cells through Attenuation of FAK/PI3K/AKT/mTOR and MAPKs Signaling Pathways. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **24**, 708-717. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35909270/>
- [26] Wang, R.B., *et al.* (2022) Biologically Synthesized Black Ginger-Selenium Nanoparticle Induces Apoptosis and Autophagy of AGS Gastric Cancer Cells by Suppressing the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *Journal of Nanobiotechnology*, **20**, 441. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36209164/>
- [27] 耿军辉, 张丽军, 王亚丽, 等. PI3K/Akt 信号通路及肿瘤血管新生的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(9): 1462-1466.
- [28] 熊义富, 李丽, 徐浩, 等. HIF-1 $\alpha$ /VEGF 在肝细胞癌的表达及其与肿瘤血管生成的关系[J]. 川北医学院学报,



2013, 28(6): 530-533.

- [29] Mahfouz, N., Tahtouh, R., Alaaeddine, N., *et al.* (2017) Gastrointestinal Cancer Cells Treatment with Bevacizumab Activates a VEGF Autoregulatory Mechanism Involving Telomerase Catalytic Subunit hTERT via PI3K-AKT, HIF-1 $\alpha$  and VEGF Receptors. *PLOS ONE*, **12**, e0179202. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179202>
- [30] 刘强, 孙少明, 王文俊. miR-101-3p 在胃癌中的表达及其靶向 STC-1 基因调控 PI3K/AKT 信号通路对癌细胞侵袭转移和血管生成的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(12): 1223-1231.
- [31] 宫海涛, 程鸽, 辛玲, 等. EGFR 和 PI3K 在进展期胃癌中的表达及临床意义研究[J]. 中国当代医药, 2012, 19(13): 14-16.
- [32] 袁火忠, 黄兴伟, 谢敏明, 等. Grb2 和 mTOR 在胃癌中的表达[J]. 广东医学, 2011, 32(19): 2544-2545. <https://doi.org/10.13820/j.cnki.gdyx.2011.19.057>
- [33] 胡雅鑫. PLR-3 通过调控 PI3K/Akt 信号通路促进胃癌腹膜转移的研究[J]. 医药论坛杂志, 2023, 44(4): 26-30.
- [34] Xing, C.G., Zhu, B.S., Fan, X.Q., *et al.* (2009) Effects of LY294002 on the Invasiveness of Human Gastric Cancer *in Vivo* in Nude Mice. *World Journal of Gastroenterology*, **15**, 5044-5052. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.5044>
- [35] 费洪荣, 陈洪蕾, 辛晓明, 等. Akt 抑制剂 perifosine 抑制胃癌细胞增殖并诱导凋亡的实验研究[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(6): 1084-1089.
- [36] 张瑞瑞, 刘磊, 刘莹, 等. 依维莫司联合顺铂对胃癌细胞株 SGC7901 细胞周期的影响[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(18): 1951-1955. <https://doi.org/10.16016/j.1000-5404.2011.18.032>