doi:10.11659/jjssx.10E022056

·基础研究·

阿魏酸通过调节PTEN/PI3K/AKT信号通路抑制急性T淋巴细胞白血病进展

李敬茹,李中霞,牛宁宁,乔 缘,韩 芸,林雪容 (河北北方学院附属第一医院急诊科,河北 张家口 075000)

[摘 要] **目的** 探究阿魏酸是否可通过调控PTEN/PI3K/AKT信号通路在体内外抑制急性T淋巴细胞白血病进展。**方法** 将急性T淋巴细胞白血病Jurkat细胞分为对照组、阿魏酸处理组和LY294002处理组进行体外实验,对照组正常培养;阿魏酸处理组分别给予不同浓度(1.25、2.5、5、10、20、40、80、160 μmol/L)阿魏酸,采用CCK-8法检测细胞增殖能力,筛选实验浓度;LY294002处理组给予50 μmol/L PI3K/AKT抑制剂LY294002,采用克隆形成实验、流式细胞术、Transwell实验检测细胞增殖、凋亡、侵袭情况,采用Western blot检测核蛋白Ki67、增殖细胞核抗原(PCNA)、cleaved caspase-3、cleaved caspase-9、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、PTEN、p-PI3K、PI3K、p-AKT和AKT蛋白相对表达量。使用30只雄性BALB/c裸鼠建立移植瘤裸鼠模型,平均分为正常组和阿魏酸处理组进行体内实验,正常组接种Jurkat细胞后以生理盐水灌胃,阿魏酸处理组接种Jurkat细胞后以75 mg/kg阿魏酸灌胃,比较移植瘤质量和体积变化,并检测肿瘤组织中Ki67、cleaved caspase-3/caspase-3、E-cadherin、N-cadherin、PTEN、p-PI3K、PI3K、p-AKT和AKT水平。**结果** 体外实验中,与对照组比较,5、10、20 μmol/L阿魏酸处理组和LY294002处理组细胞克隆形成率、细胞侵袭数、Ki67、PCNA、N-cadherin、Vimentin、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT明显降低/减少($P<0.05$),细胞凋亡率、cleaved caspase-3/caspase-3、cleaved caspase-9/caspase-9、E-cadherin、PTEN明显升高($P<0.05$)。体内实验中,与正常组比较,阿魏酸处理组裸鼠肿瘤质量减轻,肿瘤体积减小,肿瘤组织中Ki67、N-cadherin、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT明显降低,cleaved caspase-3/caspase-3、E-cadherin、PTEN明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阿魏酸在体内外均可抑制急性T淋巴细胞白血病Jurkat细胞的增殖及侵袭,并诱导细胞凋亡,其作用机制可能与调控PTEN/PI3K/AKT信号通路有关。

[关键词] 急性T淋巴细胞白血病;阿魏酸;PTEN/PI3K/AKT信号通路;增殖;凋亡;侵袭
[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A [收稿日期] 2022-10-13

Ferulic acid inhibits the progression of T-cell acute lymphoblastic leukemia by regulating PTEN/PI3K/AKT signaling pathway

LI Jing-ru, LI Zhong-xia, NIU Ning-ning, QIAO Yuan, HAN Yun, LIN Xue-rong (Department of Emergency, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou Hebei 075000, China)

Abstract: Objective To explore whether ferulic acid can inhibit the progression of T-cell acute lymphoblastic leukemia in vivo and in vitro by regulating PTEN/PI3K/AKT signaling pathway. **Methods** The T-cell acute lymphoblastic leukemia Jurkat cells were divided into the control group, the ferulic acid treatment group and the LY294002 treatment group for in vitro experiment. The cells in the control group were given normal culture; cells in the ferulic acid treatment group were given different concentrations (1.25, 2.5, 5, 10, 20, 40, 80, 160 μmol/L) of ferulic acid, respectively, and the cell proliferation was detected by CCK-8 method, to screen the experimental concentration; cells in the LY294002 treatment group were given 50 μmol/L PI3K/AKT inhibitor LY294002. The cells proliferation, apoptosis and invasion were detected by clone formation assay, flow cytometry and Transwell assay. The relative expression levels of nuclear protein Ki67, proliferating cell nuclear antigen (PCNA), cleaved caspase-3, cleaved caspase-9, E-cadherin, N-cadherin, Vimentin, PTEN, p-PI3K, PI3K, p-AKT and AKT proteins were detected by Western blot. The nude mice models of transplanted tumors were constructed by 30 male BALB/c nude mice, and they were averagely divided into the normal group and the ferulic acid treatment group for in vivo experiment. The normal group was given normal saline by gavage, while the ferulic acid treatment group was given 75 mg/kg ferulic acid by gavage after inoculating Jurkat cells. The weight and volume changes of transplanted tumors were compared, and the levels of Ki67, cleaved caspase-3/caspase-3, E-cadherin, N-cadherin, PTEN, p-PI3K, PI3K, p-AKT and AKT in tumor tissues were detected. **Results** In vitro experiment, compared with the control group, the clone formation rate of cells, number of invasion cells, Ki67, PCNA, N-cadherin, Vimentin, p-PI3K/PI3K and p-AKT/AKT in the 5, 10, 20 μmol/L ferulic acid treatment group and the LY294002 treatment group were significantly decreased ($P<0.05$), while the apoptosis rate, cleaved caspase-3/caspase-3, cleaved caspase-9/caspase-9, E-cadherin and PTEN were significantly increased ($P<0.05$). In vivo experiment, compared with the normal group, the weight and volume of tumors were reduced in the ferulic acid treatment group, Ki67, N-cadherin, p-PI3K/PI3K and p-AKT/AKT in tumor tissues were significantly decreased, cleaved caspase-3/caspase-3, E-cadherin and PTEN were significantly increased, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** Ferulic acid can inhibit the proliferation and invasion of T-cell acute lymphoblastic leukemia Jurkat cells in vivo and in vitro, and induce apoptosis, its mechanism may be related to the regulation of PTEN/PI3K/AKT signaling pathway.

Keywords: T-cell acute lymphoblastic leukemia; ferulic acid; PTEN/PI3K/AKT signaling pathway; proliferation; apoptosis; invasion

[基金项目] 2021年度河北省医学科学研究课题计划(20211689)
[通信作者] 李敬茹,E-mail:15731332236@163.com

急性T淋巴细胞白血病是我国高发恶性肿瘤之一,常采用抗癌药物联合方案、靶向治疗、骨髓抑制剂等进行治疗,虽然无法治愈,但大部分患者可有效缓解症状,恢复正常生活[1]。然而,现有的治疗方案容易诱发不良反应,如水盐代谢紊乱、骨质疏松等,且容易产生耐药,导致患者预后不良[2]。因此,开发新型抗急性T淋巴细胞白血病药物具有较高的临床应用价值。阿魏酸是当归、川穹、益母草等多种中药中的主要有效成分之一[3]。研究显示,阿魏酸作为抗肿瘤的天然药物,对乳腺癌、肺癌等多种恶性肿瘤细胞增殖有明显的抑制作用[4-5],但阿魏酸对急性T淋巴细胞白血病的作用尚不清楚。基于此,本研究提出阿魏酸在急性T淋巴细胞白血病中也具有抗肿瘤活性的假设,为证实该假设,本研究观察阿魏酸对急性T淋巴细胞白血病Jurkat细胞增殖、凋亡、侵袭的影响,并探究其潜在的作用分子机制,以期丰富阿魏酸抗肿瘤活性的研究,为临床急性T淋巴细胞白血病的药物开发提供新思路。

1 材料与方法

1.1 材料

急性T淋巴细胞白血病Jurkat细胞购自上海中科院细胞库;30只雄性BALB/c裸鼠(6周龄、体质量18~22 g)购自河北省实验动物中心,动物生产许可证号:SCXK(冀)2022-001。

纯度98%以上阿魏酸单体(批号:J-042,成都瑞芬思生物科技有限公司),纯度98%以上PI3K/AKT抑制剂LY294002(批号:G2431,美国Sigma),RPMI-1640培养基、胎牛血清(批号:CD-02168-ML、10270-106,美国Gibco),CCK-8检测试剂盒、蛋白定量试剂盒、辣根过氧化物酶标记蛋白二抗(批号:210510、210128、210807,上海碧云天生物技术有限公司),Annexin V-FITC凋亡检测试剂盒、Transwell小室、基质胶(批号:556507、353093、354234,美国BD),Ki67、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、cleaved caspase-3、caspase-3、cleaved caspase-9、caspase-9、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、PTEN、p-PI3K、PI3K、p-AKT、AKT、β-actin抗体(批号:9449、2586、5256、9662、7237、9508、2445、5415、5741、9188、4228、4225、4070、4685、4970,美国Cell Signaling Technology)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 以含有10%胎牛血清的RPMI-1640培养基悬浮Jurkat细胞,然后在5%CO_2、37 ℃的细胞孵箱中培养,待细胞融合至80%~90%时,离心传代培养,取生长状态良好的细胞进行后续实验。

1.2.2 CCK-8检测细胞活性 将Jurkat细胞以4×10^5/孔接种于96孔板,分为对照组(正常培养)、阿魏酸处理组(给予1.25、2.5、5、10、20、40、80、160 μmol/L阿魏酸),各组细胞分别培养24、48、72 h,800 r/min板式离心3~5 min,各孔添加含有20 μL CCK-8试剂的培养基,避光继续培养4 h,酶标仪检测450 nm波长处细胞OD值,细胞活性=加药孔OD值/对照孔OD值×100%。

1.2.3 克隆形成实验检测细胞增殖能力 将Jurkat细胞以100/mL接种于培养皿,分为对照组、阿魏酸处理组(5、10、20 μmol/L)和LY294002处理组(50 μmol/L),培养细胞2~3周,培养皿中观察到肉眼可见的克隆时终止培养。经4%多聚甲醛室温固定细胞30 min,加入GIMSA染液染色10 min,干燥后计数细胞克隆数目,细胞克隆形成率=克隆数/接种细胞数×100%。

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡水平 将Jurkat细胞以5×10^6/孔接种于6孔板,分为对照组、阿魏酸处理组(5、10、20 μmol/L)和LY294002处理组(50 μmol/L),培养24 h后,收集各组细胞,调整浓度为1×10^6/mL,分别加入Annexin V-FITC和PI染液,室温避光孵育15 min,上流式细胞仪检测细胞凋亡情况,以凋亡细胞数与总细胞数比值代表细胞凋亡率。

1.2.5 Transwell实验检测细胞侵袭能力 预先以基质胶包被Transwell小室上室,将对照组、阿魏酸处理组(5、10、20 μmol/L)和LY294002处理组细胞以2×10^4/mL接种于小室上室,培养24 h后取出小室,去除表面细胞,结晶紫染色10~15 min,随机挑选5个视野,计数染色细胞,结果取平均值。

1.2.6 移植瘤模型的建立与检测 取BALB/c裸鼠随机分为正常组和阿魏酸处理组,每组15只,均以1×10^7/mL Jurkat细胞接种于裸鼠左前肢腋下,接种当日阿魏酸处理组以75 mg/kg阿魏酸灌胃[6],正常组以生理盐水灌胃,每日1次,接种后每5 d测量种植瘤的长径和短径,肿瘤体积=1/2×长径×短径^2,接种第30天处死裸鼠,剥离肿瘤组织称重后待测。

1.2.7 Western blot检测相关蛋白表达 添加RIPA裂解液提取各组细胞和肿瘤组织中蛋白,经蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度后,取30~70 μg蛋白用聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,再经半干法转移至PVDF膜,5%脱脂奶粉室温封闭90 min,随后加入抗体Ki67(1∶1 500)、PCNA(1∶1 000)、cleaved caspase-3(1∶1 000)、caspase-3(1∶1 000)、cleaved caspase-9(1∶1 000)、caspase-9(1∶1 000)、E-cadherin(1∶2 000)、N-cadherin(1∶1 500)、Vimentin(1∶1 000)、PTEN(1∶1 000)、p-PI3K(1∶1 000)、PI3K(1∶1 000)、p-AKT(1∶1 000)、AKT(1∶1 000)、β-actin(1∶3 000),4 ℃孵育过夜,第2天再

加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1∶3 000)室温孵育1 h,添加ECL显色液后经凝胶成像系统采集蛋白图像,以目标蛋白条带灰度值与内参β-actin条带灰度值表示Ki67、PCNA、E-cadherin、N-cadherin、Vimentin和PTEN蛋白相对表达量,cleaved caspase-3与caspase-3比值、cleaved caspase-9与caspase-9比值表示其蛋白活化水平,p-PI3K与PI3K比值、p-AKT与AKT比值表示其蛋白磷酸化水平。

1.3　统计学方法

采用SPSS 21.0软件分析数据,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用*LSD-t*检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义,$P<0.01$为差异有极显著性统计学意义。

2　结果

2.1　阿魏酸对Jurkat细胞活性的影响

随着阿魏酸浓度增加,细胞活性降低,随着培养时间延长,细胞活性也降低,见图1。考虑细胞毒性对实验结果的影响,后续实验选取培养时间为24 h,阿魏酸实验浓度为5、10、20 μmol/L。

2.2　阿魏酸对Jurkat细胞增殖的影响

与对照组比较,5、10、20 μmol/L阿魏酸处理组和LY294002处理组细胞克隆形成率,Ki67、PCNA蛋白表达明显降低($P<0.05$),见图2。

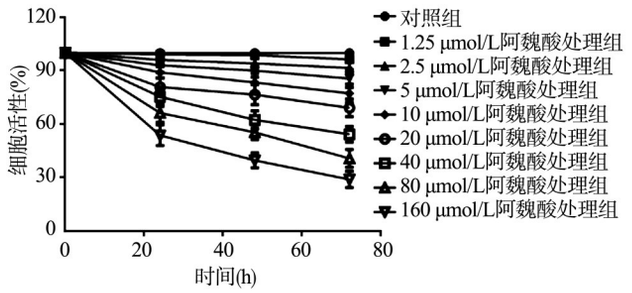


图1　阿魏酸对Jurkat细胞活性的影响

2.3　阿魏酸对Jurkat细胞凋亡的影响

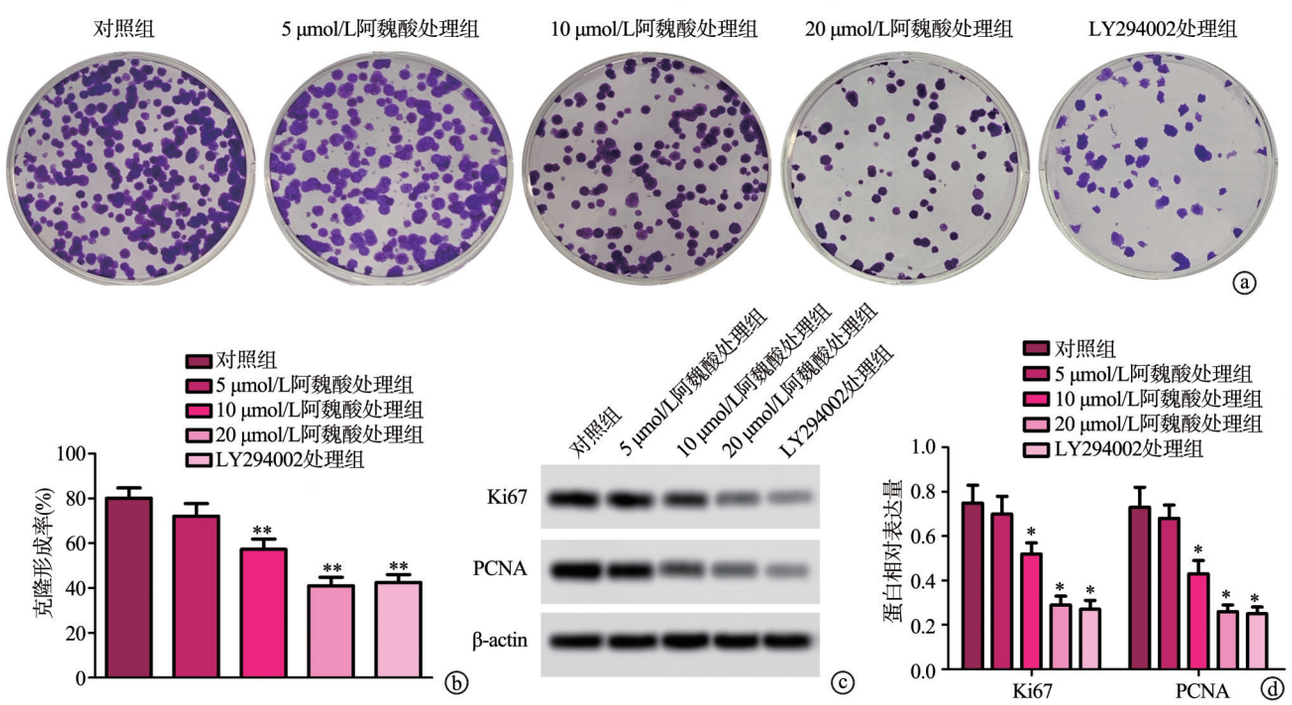
与对照组比较,5、10、20 μmol/L阿魏酸处理组和LY294002处理组细胞凋亡率明显升高,10、20 μmol/L阿魏酸组和LY294002处理组cleaved caspase-3/caspase-3、cleaved caspase-9/caspase-9水平明显升高($P<0.05$),见图3。

2.4　阿魏酸对Jurkat细胞侵袭的影响

与对照组比较,10、20 μmol/L阿魏酸处理组和LY294002处理组细胞侵袭数,N-cadherin和Vimentin蛋白表达明显减少/降低($P<0.05$),E-cadherin蛋白表达明显升高($P<0.05$),见图4。

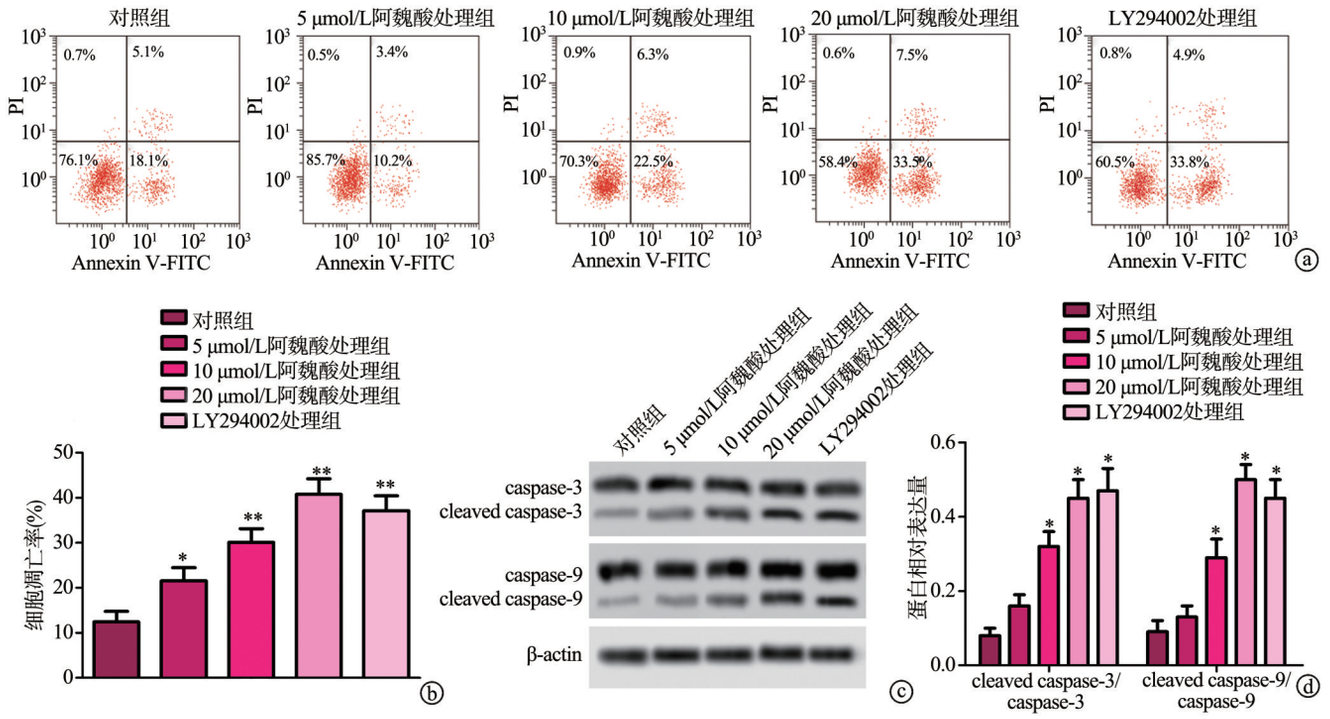
2.5　阿魏酸对Jurkat细胞中PTEN/PI3K/AKT信号通路的影响

与对照组比较,10、20 μmol/L阿魏酸处理组和LY294002处理组细胞中PTEN表达明显升高($P<0.05$),p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT水平明显降低($P<0.05$),见图5。



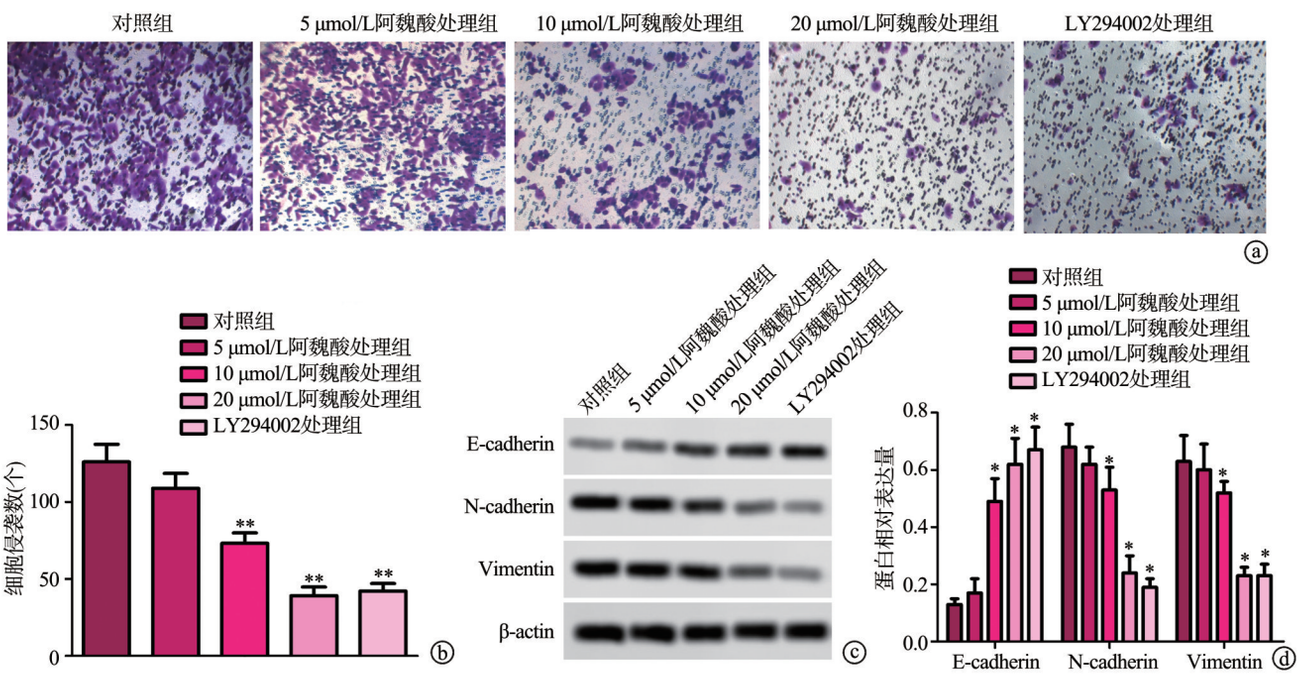
a:克隆形成实验光镜图(×100);b:克隆形成率的比较;c:Western blot检测增殖相关蛋白Ki67、PCNA表达;d:Ki67、PCNA蛋白表达定量图　*:与对照组比较,$P<0.05$;**:与对照组比较,$P<0.01$

图2　阿魏酸对Jurkat细胞增殖的影响



a:流式细胞术检测细胞凋亡情况;b:细胞凋亡率的比较;c:Western blot检测凋亡相关蛋白cleaved caspase-3、caspase-3、cleaved caspase-9、caspase-9表达;d:凋亡相关蛋白定量图　*:与对照组比较,$P<0.05$;**:与对照组比较,$P<0.01$

图3　阿魏酸对Jurkat细胞凋亡的影响

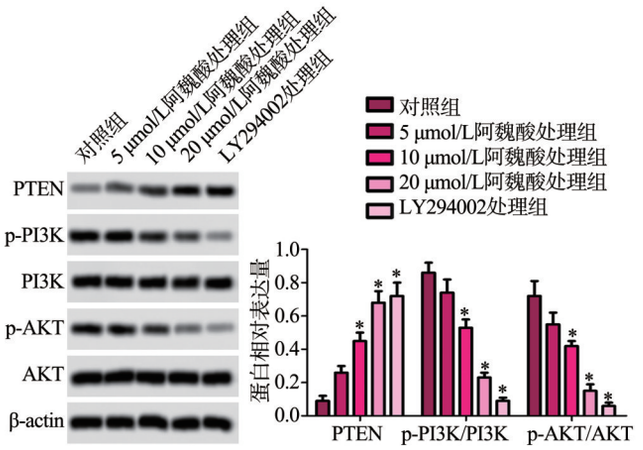


a:Transwell实验检测细胞侵袭能力(×200);b:侵袭细胞数定量图;c:Western blot检测侵袭相关蛋白E-cadherin、N-cadherin、Vimentin的表达;d:侵袭相关蛋白定量图　*:与对照组比较,$P<0.05$;**:与对照组比较,$P<0.01$

图4　阿魏酸对Jurkat细胞侵袭的影响

2.6　阿魏酸对急性T淋巴细胞白血病移植瘤模型的影响

与正常组比较,阿魏酸处理组小鼠肿瘤质量减轻,体积减小,肿瘤组织中Ki67、N-cadherin、p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT水平均明显降低,cleaved caspase-3/caspase-3、E-cadherin、PTEN水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见图6。



*:与对照组比较,$P<0.05$

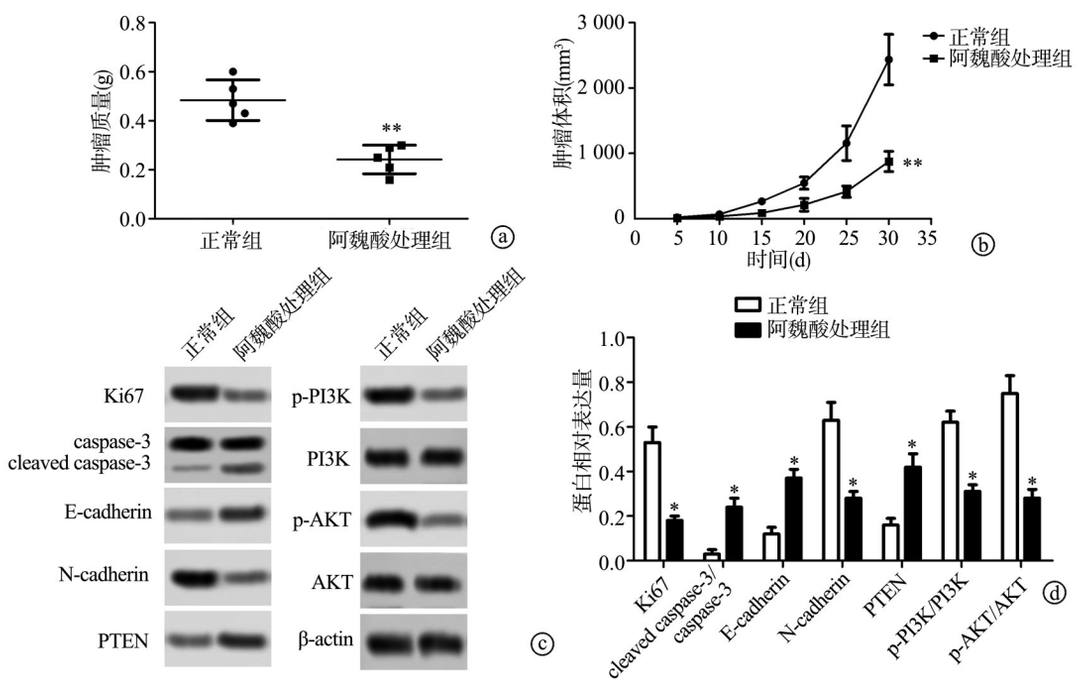
图5　阿魏酸对Jurkat细胞中PTEN/PI3K/AKT信号通路的影响

3　讨论

现代药理研究表明,天然药物在抗癌的发展和治疗方面有巨大的潜在价值[7]。阿魏酸是自然界普遍存在的一种酚酸,具有抗癌、抗氧化、抗炎等多种生物活性[8]。近年来研究发现,阿魏酸是一种多靶点的天然抗肿瘤药物,具有性质稳定、毒性低的优势。毛广显等[9]研究显示,阿魏酸可有效促进食管癌细胞的自噬,抑制细胞增殖,诱导细胞周期阻滞于G_0/G_1期。Yue等[10]报道,阿魏酸衍生物可调控多种信号通路,抑制人肺癌A549细胞的增殖和迁移,为阿魏酸衍生物抗癌药物的开发提供了重要的科学依据。本研究结果显示,阿魏酸可抑制Jurkat细胞活性;同时,阿魏酸还可抑制细胞克隆形成和侵袭能力,提高细胞凋亡率。这表明阿魏酸可能通过抑制Jurkat细胞增殖与侵袭,诱导细胞凋亡,从而阻碍急性T淋巴细胞白血病的发展。

肿瘤细胞的恶性行为涉及多种基因、蛋白的共同调控,Ki67、PCNA主要参与细胞周期调控,可作为细胞增殖活性的标志物,其表达水平越高,表明细胞增殖能力越强[11]。细胞凋亡以caspases家族的激活为起点,caspase-3和caspase-9是凋亡过程的主要效应蛋白,cleaved caspase-3和cleaved caspase-9分别是caspase-3和caspase-9的活化形式,cleaved caspase-3/caspase-3、cleaved caspase-9/caspase-9水平可反映细胞凋亡程度[12]。上皮-间质转化是实现肿瘤细胞迁移和侵袭的重要基础,这个过程中上皮细胞标志物E-cadherin等表达降低,而间质细胞标志物N-cadherin、Vimentin表达升高,从而促进肿瘤细胞侵袭和迁移[13]。本研究中,相较于对照组,10、20 μmol/L阿魏酸处理后Jurkat细胞中Ki67、PCNA、N-cadherin、Vimentin降低,cleaved caspase-3/caspase-3、cleaved caspase-9/caspase-9、E-cadherin升高,进一步提示阿魏酸可影响Jurkat细胞的增殖、凋亡及侵袭。

PI3K/AKT信号通路是调控细胞增殖、凋亡、侵袭过程的重要信号通路[14]。PTEN可对PI3K的3-磷酸化位点去磷酸化,并负向调节AKT信号,从而抑制肿瘤



a:肿瘤质量的比较;b:肿瘤生长曲线;c:Western blot检测相关蛋白表达;d:相关蛋白定量图　*:与正常组比较,$P<0.05$;**:与正常组比较,$P<0.01$

图6　阿魏酸对急性T淋巴细胞白血病移植瘤模型的影响

细胞的增殖和迁移[15-16]。急性T淋巴细胞白血病是一种异质性疾病,致癌因子可介导多种信号通路参与急性T淋巴细胞白血病的发生发展。Tottone等[17]研究显示,PTEN作为肿瘤抑制增强因子,其缺失与急性T淋巴细胞白血病的发生发展密切相关。Meng等[18]研究表明,天然植物成分白藜芦醇可上调PTEN表达,抑制PI3K/AKT信号通路活性,抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,发挥抗白血病作用。本研究发现,阿魏酸可上调PTEN表达,下调p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT水平,且20 μmol/L阿魏酸处理组效果与PI3K/AKT抑制剂LY294002相当,提示阿魏酸抑制Jurkat细胞增殖、侵袭,诱导细胞凋亡的作用可能与调控PTEN/PI3K/AKT信号通路有关。Luo等[19]研究也指出,阿魏酸在宫颈癌HeLa和Caski细胞中可抑制PI3K/AKT信号通路的活化,诱导细胞凋亡。另外,本研究通过构建急性T淋巴细胞白血病Jurkat细胞动物模型,同样发现阿魏酸可抑制肿瘤的生长,表明阿魏酸在体内也可抑制急性T淋巴细胞白血病的进展。

综上,阿魏酸可显著降低急性T淋巴细胞白血病Jurkat细胞活性,降低细胞增殖抗原Ki67、PCNA,间质细胞标志物N-cadherin、Vimentin表达,促进凋亡效应蛋白cleaved caspase-3/caspase-3、cleaved caspase-9/caspase-9和上皮细胞标志物E-cadherin的表达,从而抑制细胞克隆形成和侵袭,并诱导细胞凋亡,同时还可上调PTEN表达,其可能通过调控PTEN/PI3K/AKT信号通路实现上述作用。本研究初步评价了阿魏酸在体内外对急性T淋巴细胞白血病发展的影响及机制,为阿魏酸用于急性T淋巴细胞白血病的治疗提供了实验数据支撑,但阿魏酸是否还存在其他的调控机制有待进一步分析。

[参考文献]

[1] Pui CH. Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia[J]. Front Med,2020,14(6):689-700. doi:10.1007/s11684-020-0759-8.

[2] Samra B,Jabbour E,Ravandi F,et al. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia:state-of-the-art treatment and future directions[J]. J Hematol Oncol,2020,13(1):70. doi:10.1186/s13045-020-00905-2.

[3] 刘慧敏,刘 斌,李国强,等. 阿魏酸对慢性阻塞性肺疾病小鼠肺功能的影响及作用机制研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2019,26(5):560-563. doi:10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.012.

[4] Al-Mutairi A,Rahman A,Rao MS. Low doses of thymoquinone and ferulic acid in combination effectively inhibit proliferation of cultured MDA-MB 231 breast adenocarcinoma cells[J]. Nutr Cancer,2021,73(2):282-289. doi:10.1080/01635581.2020.1743869.

[5] 郭 凤,赵瑞敏,李景亮,等. 阿魏酸通过调控JAK2/STAT6免疫信号通路抑制肺癌细胞增殖和转移[J]. 中国免疫学杂志,2021,37(4):459-462. doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2021.04.015.

[6] Thakkar A,Chenreddy S,Wang J,et al. Ferulic acid combined with aspirin demonstrates chemopreventive potential towards pancreatic cancer when delivered using chitosan-coated solid-lipid nanoparticles[J]. Cell Biosci,2015,5(1):46. doi:10.1186/s13578-015-0041-y.

[7] 尹 婕,李 琦,孙立东,等. 天然产物抗癌研究进展[J]. 中国中药杂志,2019,44(1):27-35. doi:10.19540/j.cnki.cjcmm.20181107.001.

[8] Lambruschini C,Demori I,Rashed ZE,et al. Synthesis,photoisomerization,antioxidant activity,and lipid-lowering effect of ferulic acid and feruloyl amides[J]. Molecules,2020,26(1):89. doi:10.3390/molecules26010089.

[9] 毛广显,刘继先,鲁建军. 阿魏酸通过调节相关信号通路诱导食管癌细胞周期阻滞和自噬的发生[J]. 中华实验外科杂志,2020,37(9):1665-1668. doi:10.3760/cma.j.cn421213-20200323-00178.

[10] Yue SJ,Zhang PX,Zhu Y,et al. A ferulic acid derivative FXS-3 inhibits proliferation and metastasis of human lung cancer A549 cells via positive JNK signaling pathway and negative ERK/p38,AKT/mTOR and MEK/ERK signaling pathways[J]. Molecules,2019,24(11):2165. doi:10.3390/molecules24112165.

[11] Liu X,Zhou C,Li Y,et al. Upregulation of circ-0000745 in acute lymphoblastic leukemia enhanced cell proliferation by activating ERK pathway[J]. Gene,2020,751:144726. doi:10.1016/j.gene.2020.144726.

[12] Rashidbaghan A,Mostafaie A,Yazdani Y,et al. Urtica dioica agglutinin (a plant lectin) has a caspase-dependent apoptosis induction effect on the acute lymphoblastic leukemia cell line[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand),2020,66(6):121-126.

[13] 蒋海兵,王 伟,盘 箐,等. 自噬相关蛋白4A对胃癌细胞干性及上皮间质转化的影响[J]. 实用医学杂志,2019,35(16):23-28. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2019.16.004.

[14] Xu F,Na L,Li Y,et al. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours[J]. Cell Biosci,2020,10(1):54. doi:10.1186/s13578-020-00416-0.

[15] 杜趁香,王 焱,武海英. 过表达miR-141-3p通过靶向下调PTEN并激活PI3K/Akt信号通路促进卵巢癌A2780细胞的恶性生物学行为[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2019,26(5):563-568. doi:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.05.013.

[16] Gehringer F,Weissinger SE,Mller P,et al. Physiological levels of the PTEN-PI3K-AKT axis activity are required for maintenance of Burkitt lymphoma[J]. Leukemia,2019,34(25):857-871. doi:10.1038/s41375-019-0628-0.

[17] Tottone L,Lancho O,Loh JW,et al. A tumor suppressor enhancer of PTEN in T-cell development and leukemia[J]. Blood Cancer Discov,2021,2(1):92-109. doi:10.1158/2643-3230.BCD-20-0201.

[18] Meng J,Liu GJ,Song JY,et al. Preliminary results indicate resveratrol affects proliferation and apoptosis of leukemia cells by regulating PTEN/PI3K/AKT pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(10):4285-4292. doi:10.26355/eurrev_201905_17933.

[19] Luo L,Zhu S,Tong Y,et al. Ferulic acid induces apoptosis of HeLa and Caski cervical carcinoma cells by down-regulating the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt signaling pathway[J]. Med Sci Monit,2020,26:e920095. doi:10.12659/MSM.920095.

(编辑:魏 源)