

基于PI3K/Akt通路中医药治疗胃癌现状及机制进展研究

王圣波¹, 姜家康^{2*}

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年7月12日; 录用日期: 2024年8月4日; 发布日期: 2024年8月15日

摘要

由于其强度的侵犯和高程度的不稳定特性, 胃癌被认为是种复杂且难以处理的情况; 它通常会激活多个信号途径以影响许多生物过程。PI3K-Akt蛋白质活性调节器是一个关键的路径系统, 对各种病状有着重要关联并且近年来越来越受到研究者的关注: 因为它们能够刺激大量基因产物的产生而这些物质又可引发一系列生理效应。另一方面, 中国传统医学拥有深厚的根基并在长期实践中积累了丰富的经验及独特的能力去协调身体各部分的功能从而预防或减缓疾病的进展——这其中包括对于消化道恶性病变如胃癌的影响上也表现出显著的效果。中医疗法不仅能在一定程度上缓解手术或者化学药物带来的不良后果还能减少一些可能出现的合并症状甚至有抑制瘤体扩散的可能进而提升患者的治愈几率同时也能改善他们的生活品质延长大致的生活年限。因此, 我们将对PI3K/Akt信号通路进行全面的系统性分析, 以了解近些年来学者们如何运用中医药治疗胃癌。这包括了胃癌细胞的增殖、凋亡、侵袭转移、癌前病变和生长周期等方面。通过研究自噬、耐药性等多个生物学途径, 可以明确中医药是如何通过PI3K/Akt信号通路来干预胃癌的过程, 从而为胃癌治疗提供新的思路。

关键词

中医药, PI3K/Akt通路, 胃癌, 调控机制, 靶向

Study on the Current Situation and Mechanism of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Gastric Cancer Based on PI3K/Akt Pathway

Shengbo Wang¹, Jiakang Jiang^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 王圣波, 姜家康. 基于 PI3K/Akt 通路中医药治疗胃癌现状及机制进展研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 589-597. DOI: 10.12677/acm.2024.1482255

Abstract

Because of its intense invasion and high degree of instability, gastric cancer is considered to be complex and difficult to deal with; it usually activates multiple signal pathways to affect many biological processes. PI3K-Akt protein activity regulator is a key pathway system, which has an important relationship with a variety of diseases and has attracted more and more attention of researchers in recent years, because they can stimulate the production of a large number of gene products, and these substances can cause a series of physiological effects. On the other hand, Chinese traditional medicine has a deep foundation and has accumulated rich experience and unique ability in long-term practice to coordinate the functions of various parts of the body so as to prevent or slow down the progress of the disease, including malignant lesions of the digestive tract such as gastric cancer. Traditional Chinese medicine therapy can not only alleviate the adverse consequences caused by surgery or chemical drugs to a certain extent, but also reduce some possible concomitant symptoms and even inhibit the spread of tumors, so as to improve the cure probability of patients, but also improve their quality of life and prolong their general life years. Therefore, we will conduct a comprehensive and systematic analysis of the PI3K/Akt signal pathway in order to understand how scholars use traditional Chinese medicine to treat gastric cancer in recent years. This includes the proliferation, apoptosis, invasion and metastasis, precancerous lesions and growth cycle of gastric cancer cells. Through the study of autophagy, drug resistance and other biological pathways, we can clarify how traditional Chinese medicine interferes with the process of gastric cancer through PI3K/Akt signal pathway, so as to provide new ideas for the treatment of gastric cancer.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, PI3K/Akt Pathway, Gastric Cancer, Regulatory Mechanism, Targeting

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. 引言

起源于胃粘膜细胞并具有侵袭性的癌症被称为胃癌[1], 其主要类型包括大多数类型的腺瘤样增生或恶变(即所谓的“adenocarcinoma”)。根据最新的数据统计显示:截至到去年为止,全世界有超过四分之一的新病例和三分之二以上的死者都来自中国的数据表明了这一事实;而从整体来看,这种疾病也占据着所有已知致命疾病的第五名位置——这意味着它已经成为了一种严重的公共卫生问题需要引起重视与关注!我国胃癌发病率居第2位,仅次于肺癌,5年总体生存率仅为35.1% [2]。胃癌已经变成了对人类健康和生命构成严重威胁的大型疾病,持续提升胃癌的预防与治疗能力[3],已然是医学界面临的重要挑战。诚然当前西医方面的手术、化疗、放疗等方式,取得显著疗效,但也存在诸多方面的局限性,在胃癌发病过程中存在多种通路的相互作用,充分发挥中西医结合在胃癌治疗中的特色作

用, 显得十分必要[4]。目前, 随着对中医药治疗胃癌的研究不断深入, 证实了多种成分、多靶点的临床药效作用, 能够调节机体整体异常活动, 且副作用较少, 安全性较高, 较符合胃癌病情特点。磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)是一种胞内磷脂酰肌醇激酶, 属于磷脂酰肌醇(PI)与肌醇的重要组成部分, 同时也是激活蛋白激酶 B(Akt)的一部分。PI3K/Akt 通路对多种癌症的生成起着关键作用, 这是因为它参与了人体细胞增殖、分化和凋亡等重要生理过程。在此背景下, 本研究对中医药靶向 PI3K/Akt 通路调控胃癌现状及机制进展进行探讨[5]。

2. PI3K/Akt 信号通路与胃癌的关系

[6]该分子途径有两个重要成分: PI3K 及其下游分子, 称为蛋白激酶 B, 一种丝氨酸/苏氨酸激酶(PKB 或 AKT)。这个路径被启动是因为各类化学物质与其相应的靶点——即 RTKs (Receptor Tyrosine Kinases) 或者 GPCRs 的连接[7]。“PI3K”一词代表着三个相关的蛋白质家族成员: 它们都涉及到对细胞膜上的特定位置产生磷酸化的作用——也就是所谓的“phosphatidylinositol ring 3'-OH group”[8]。IA 类的 Pi3k 是一个多肽复合物, 它包括调控子部分(如 p85a/beta/gamma 等不同形式; 他们是由 PIK3R1、PIK3R2 及 PIK3R3 所负责表达出来的); 还有就是它的活性组件——也被称为“catalytic subunit”(例如 pi110alpha、pi110beta 等等; 他们的来源则是来自 PIK3CA、PIK3CB 及其 PIK3CD 这几个关键字段来决定生成出来的是哪一种类型的 pi110 alpha)。另外值得一提的一项重要信息是在许多种类型的人体内恶性肿瘤当中常常会出现一些关于引发这种疾病的关键因素——那就是那些会引起 PiKAICATALYTICAL SUBUNITS 中的一种名为 pi110alpha 发生变异的情况出现!

多种分子的组合如胰岛素、成长因素、细胞刺激物及荷尔蒙等都能够同 RTK 或者 GPCR 发生联系并且引发了 PI3K 的活动启动。同时, 这些物质也存在于生物体的表面层中以促使其对磷脂基团 - 四聚糖苷键(PIP2)的转化反应产生影响[9], 而这种转变则由位于质膜上的 PI3K 来完成——它会把磷脂基团 - 四聚糖苷键转化为磷脂基团 - 三聚糖苷键(PIP3), 这个过程被称作“phosphorylation”[10]。而后者是由于 PI3K/AKT/mTOR 的存在所触发的: 它们可以因为 EGFR、VEGFR、FGFR、HGF、insulin receptor、hepatocyte growth factor 和 white blood cell receptors tyrosine kinase 的过度活跃而引起活动状态的变化[11]。除此之外, PIP3 还能结合到细胞膜和其他激酶, 比如磷酸肌醇依赖性激酶 1 (PDK1), PDK1 会通过对 AKT 中的 Thr308 残基进行磷酸化来激活 AKT。磷酸化形式的 p-AKT 可激活其他靶标, 包括 mTOR, 促进蛋白质合成、细胞生长、存活和运动。AKT 有三种亚型, AKT1、AKT2 和 AKT3。所有 AKT 的亚型均含有一个 PH 结构域在 N 端, 一个具有催化活性的 T 环区, 其中 Thr 308 被磷酸化, 以及一个调节性的 C 端尾部, 其中 Ser473 也被磷酸化。据称, AKT 通过磷酸化来激活 100 多个下游信号靶标, 包括 GSK-3、FoxO 蛋白和 mTOR 等哺乳动物靶标。AKT 有三个不同的亚型, 分别是 AKT1/PKBa、AKT2/PKBb 和 AKT3/PKBg, 它们由不同的基因编码。PI3K/AKT/mTOR 信号通路的失调在多种病理学学种都有发现, 包括癌症进展, 如在胃癌中[9]。该通路参与各种癌症重要过程, 如细胞凋亡、自噬、细胞生长、存活和增殖。该信号通路是细胞周期、生长、增殖、转移、细胞凋亡和自噬的主要调节因子之一[12]在胃癌中, PI3K/AKT/mTOR 抑制细胞凋亡并诱导化疗耐药表型、转移、血管生成和 EMT 除了 IA 类 PI3K 的催化亚基外, IA 类 p85 α 调节亚基、AKT、mTOR 和真核翻译起始因子 4E (eIF4E)等其他化合物也具有致癌潜力[在大多数实体瘤中, PI3K/AKT/mTOR 信号通路的下游效应子通常失调。

此外, PI3K/AKT/mTOR 还控制癌症代谢和基因组不稳定性, 也具有免疫调节潜力[13]。在营养和能量充足的情况下, 活化的 AKT 会磷酸化 mTOR, 进一步促进肿瘤细胞生长。该通路的一个非常重要的组成部分 mTOR 在恶性肿瘤中上调, 抑制自噬[14]胃癌-PI3K/AKT 的激活是由异常的表现遗传调控诱导的, 这是胃癌发育所必需的[15]。PIK3CA 是胃癌中第二常见的突变基因, 占 4%~25%的病例, 也见于 85%的

EBV GC 病例[16]。Iranpour 及其研究小组分析了 100 例接受手术切除的胃癌患者, 并在 11% 的胃癌患者中检测到 PI3KCA 基因外显子 20 突变[17]在胃恶性肿瘤中, p-AKT 水平升高的比例为 74%~78%, 与 GC 血管生成和淋巴结有关, 导致肿瘤侵袭。p-AKT 的过表达与 HER2 过表达显著相关, 与 PIK3CA 突变无关。此外, PTEN 的缺失与胃癌的发生和发展有关[18] GC-EMT 意味着胃细胞失去其身份并获得间充质表型, N-钙粘蛋白、MMP 和波形蛋白上调, E-钙粘蛋白下调。PI3K/AKT/mTOR 在 EMT 中起关键作用, 导致细胞凋亡耐药、侵袭和转移[19] p-AKT 诱导细胞周期失调, 细胞凋亡抑制, 最终激活血管生成。综上可得 PI3K/Akt 信号通路的靶基因和相关游离因子等参与到胃癌细胞分化、凋亡、自噬等生物学行为中。由此可知, 靶向干预 PI3K/Akt 信号通路来治疗胃癌的可行性。

3. 中医与胃癌的关系根据中医学对胃癌的认识

“胃脘痛”“噎膈”“积聚”“反胃”这些症状都包含于中医学的概念内, 而癌症并没有被明确地定义为一种疾病名称。然而, 依据患者的实际表现, 它可以归类到“积聚”这个大类别下。由于胃癌的表现形式多样且变化频繁, 因此它的常见类型包括: 肝气侵扰胃部(即肝气犯胃)、胃火过盛导致阴液损伤(即胃热伤阴)、气滞与血瘀并存(即气滞血瘀)、湿气凝聚成块(即痰湿凝结)、脾脏及胃部的寒冷状态(即脾胃虚寒)以及血液和精气的缺乏(即气血亏虚) [20]。脾胃虚损是胃癌发病之本, 其形成与情志失调、饮食失节、痰湿、瘀滞、毒邪等密切相关。中医药对胃癌及癌前病变的治疗有较好疗效。郑玉玲[21]教授认为胃癌的基本病机为正虚毒聚, 脾胃虚损为本, 湿热瘀毒为标。主要是先天脾胃虚损及后天之湿热淤毒, 导致脏腑虚损, 最终成癌转变; 治疗应当从整体入手, 立足于培土固本, 重后天, 善用平补之剂, 和调脾胃; 护正气, 攻中寓补, 和法缓治。并结合现代医学、手术、放化疗等抗肿瘤方式, 攻补兼施, 和方施治。通过研究发现, 存在多种靶向 PI3K/Akt 信号通路作为癌症预防以及治疗的中药, 例如 Yan Wang, 等[22]发现红参多糖(RGP)在体内和体外都具有抗肿瘤作用。RGP 的功能是通过减少水通道蛋白 3 (AQP3) 的表达量来减弱 PI3K/Akt 信号传输的能力, 从而刺激 AGS 细胞发生铁死亡, 进而削弱它们的繁殖力和生命力, 最后导致细胞的自然消亡。研究者孙逸飞等人[23]证实了姜黄素能显著地遏制癌症的发展, 同时也能减轻它的发生发展。通过降低 PI3K/AKT/MTOR 途径中的蛋白质水平, 可以增强肿瘤细胞的凋亡率, 这可能是由于姜黄素的影响所致。无论使用何种浓度的姜黄素处理 MGC-803 细胞, 都能显著减缓其生长速度、移动性和入侵力。中医疗法对于调控胃癌细胞的繁殖和消亡具有重要作用。胃癌的发展主要依赖于细胞生长的失衡及避免凋亡并持续增长的能力, 这是癌症的关键特性。过量激活的 PI3K/AKT 信号途径及其相关基因的表达被认为是促进胃癌发生和发展的关键因素。

3.1. 中药治疗 PI3K/Akt 信号途径是基础手段之一, 它能引发胃癌细胞死亡并减缓其生长速度

Gong Hongxia 等人[24]的研究表明, 归芪白术方的药物血液样本能够遏制 MKN-45 细胞的生长, 同时观察到了组 p-PI3K、p-AKT、Bcl-2 蛋白质水平下降的情况, 这暗示了归芪白术方的药物血液样本可以促使 MKN-45 细胞走向死亡, 这种效果可能是由于对 PI3K/AKT 信号途径的影响所致。Dou Jianwei 等人[25]的研究结果显示, 和胃降逆胶囊可以通过限制 PI3K/AKT 通道的活动来调节后续控制细胞周期的基因和导致细胞死亡的相关基因的表达, 进而引起细胞周期的停滞和细胞死亡, 最终实现对人类胃癌 AGS 细胞生长的抑制及对 AGS 细胞死亡的刺激。研究者如黄勇等人[26]观察到, 相较于使用奥沙利铂的患者, 接受奥沙利铂 + 归芪白术方的患者其 P-PI3K 和 P-Akt 蛋白质水平降低, 同时 Bcl-2 蛋白质也呈现下降趋势, 相反地, casapase-9、cleaved-caspase-9、caspase-3、cleaved-caspase-3 及 Bax 的表达则有所上升。他们猜想, 这种现象可能是由于奥沙利铂 + 归芪白术方能够有效阻断 PI3K/Akt/caspase-9 信号途径的关键分子蛋白质表达, 从而减缓了胃癌的发展过程。

3.2. 中医药靶向 PI3K/Akt 通路调控胃癌

C13, 一种由 DHMMF 的抗肿瘤活性化合物经过结构改造而产生的新型查耳酮衍生物, 被谭鹏等人[27]证实具有有效的抑止人类胃癌 HGC-27 和 AGS 细胞生长及引发它们的死亡能力。这种效果可能是通过调节 ErbB4/PI3K/AKT 信号途径实现的。此外, 葛亚楠等人也发现了[28]五味子乙素(Sch B)能明显减少 BGC-823 胃癌细胞生存几率, 同时加速了它们的自然死亡过程。Bax 和 Caspase-3 的含量被提升了; CHOP、p-PERK、p-EIF-2 α 、ATF4 等与内部溶酶体压力相关的蛋白质也被刺激出来并表现出增加趋势; 同时, 我们观察到 P-PI3K 和 p-Akt 的表现有所下降。当使用 AKT 活化药物如 SC-79 或 Sch B 时, 发现它们能有效地恢复由 sch B 诱导出的 BGC-823 癌症肿瘤细胞死亡情况及其对内在消化系统压迫程度的影响强度。因此我们可以猜想: 可能是由于 sch B 触发了这种反应从而导致其引起了一种新的机制来影响这些过程的发生发展进程中所涉及到的各种因素的作用方式发生了变化而导致的这一结果出现的可能性是存在的。

研究者如王蒙等人已经证实了[29]通关藤口服液及其中有效的活性物质山柰酚能显著地遏制胃癌细胞的生长繁殖, 同时也能阻止细胞周期的进展并引发细胞死亡。这种效果的发生是由于它对 PI3K/AKT 信号途径的影响, 同时也包括提升 BAX、P53、P21 的表达水平, 降低 Bcl-2、CDK4、CDK6 的表达量。李乡南等人的研究也表明[30], 四君子汤结合顺铂治疗方案会使 PI3K/Akt 信号路径中的 EREG 和 LAMC2 基因的表达下降。EREG 作为 EGF 家族的一员, 有能力触发 PI3K/AKT 和 MEK/ERK 通路的活动, 而它的缺失则能减缓肺癌上皮细胞的克隆生成并且促成细胞死亡, 这暗示着四君子汤可能是通过限制 EREG 来影响胃癌细胞的克隆化和细胞死亡, 进而加强顺铂对抗胃癌的效果。

作为一种关键性的癌症关联途径, PI3K-AKT 路径对许多类型的恶性疾病如胃部癌症具有重大意义(Dou Jianwei *et al.*)。鉴于其主要功能的重要性, 我们团队的研究者们猜想并认为: 可能是因为调节了 Pi3k-Akt 的路径激活过程, 所以才使得“gastroprotective capsule”能够有效地减缓 AGS 细胞生长并且促使它们走向死亡的过程。我们的实验证明经过“Gas Capsules”治疗后可以明显降低 AGS 细胞中的 phosphorylated Pi3k 与 akt 蛋白质含量表现出它能有效的遏制住 AGS 细胞 pi3k-akt 通道的活动状态。这些发现在一定程度上表明该药物可以通过限制 pik3-akt 渠道活动来调整后续控制周期的障碍相关的基因及其衰退进程, 通过激活与死亡有关的基因, 进一步导致细胞周期受阻和细胞死亡, 从而实现对人胃癌 ags 细胞增殖的抑制以及促使 ags 细胞死亡的效果。

Yan Wang 等[22]发现红参多糖(RGP)在体内和体外都具有抗肿瘤作用。rgp 通过降低水通道蛋白 3(aqp3)的表达来抑制 PI3K/Akt 信号传导的活性, 进而推动 ags 细胞的铁死亡, 减少其增殖和活跃度, 最后引发细胞死亡。

3.3. 中医药、PI3K/Akt 与胃癌的其他作用机制

研究人员通过对 PI3K/Akt 途径的中药靶向干预来控制胃癌的发展, 如姜金玲等人所述[31]。他们发现在 MGC803 胃癌细胞中, 戊烯基黄酮 F、daphnegiravone D 和 daphgiflavone C 都显示出良好的抗肿瘤效果。此外, 这些化合物能有效地减缓胃癌发展, 并相对于对照组有明显的差异。通过实验数据分析结果显示: 使用黄瑞香提取物处理后的 MGC803 细胞中 Egfr、pikc3a 及 akta 三个关键蛋白质水平显著升高($P < 0.05; 0.01; 0.001$); 这表明了该植物中的某种化合物具有潜在对抗癌症的效果并能够影响这些重要生物标志物的变化情况。研究人员推测这种化学分子可能是由一种名为“异戊烯基黄酮”的主要药效学组分组成部分构成的一种新的药物候选体。此外, 他们还认为这个新药品的核心功效是针对一些特定的目标如 BRAF、pi3kca、met 等等来实现它的疗愈效果并且它主要是经过 pi3ka/akt 及其 mapk 相关的途径而起到的治病功能。另外的研究者们[32]也已经证实过消岩汤联合阿帕替尼可以有效的阻止人类所患有的

恶性消化道疾病——即所谓的“胃腺瘤”的进一步发展壮大而且还可以引发出更多的死亡或停止生长的现象发生同时也可以使那些处于生命周期阶段的人们的身体状况得到改善或者恢复正常状态,从而达到预防或是控制病情发展的目的。因此说它是有着非常重要的意义。所在观察到对比于对照组,使用了较低剂量的 GKB 的银杏内酯 B 组[33]、高剂量的 GKB 组、Ly294002 组 HGC-27 细胞的生长能力和增长速度、移动性和入侵能力都明显减少;同时,这些细胞中 PI3K、Akt、mTOR 的基因表达也下降,并且 KI-67、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 的蛋白质水平也有所减弱(所有结果均为 $P < 0.05$);另外,细胞死亡的比例和 caspase-3 蛋白质含量都有明显的增加(同样是 $P < 0.05$);而 740Y-P 可以一定程度上抵消 GKB 对 HGC-27 细胞的影响(所有的 $P < 0.05$)。因此, GKB 可以通过阻止 PI3K/Akt/mTOR 信号途径来限制胃癌 HGC-27 细胞的繁殖、移动和侵犯行为,同时也能够促使它们的自我毁灭。张欣等人[34]研究表明,紫草素对于 MGC803/L-OHP 细胞生长的抑制效果呈现出浓度的依赖关系, IC₅₀ 为 9.58 $\mu\text{mol/L}$,之后的研究将其浓度设置在了 10 $\mu\text{mol/L}$ 。相较于未处理的对照组,接受奥沙利铂治疗的细胞的生长受到抑制,而且细胞死亡比例上升,自噬小体的数量也在增加。相较于使用了奥沙利铂的对照小组而言,采用紫草素和奥沙利铂治疗的小队中显示出更高的癌细胞生长阻滞程度及死亡比例提升情况($P < 0.05$),同时观察到更多的自我吞噬微粒子出现;而对于磷酸化-PI3K、磷酸化 Akt 和磷酸化 mTOR 的表现来说则呈现下降趋势,并且 cleaved caspase-3 和 Beclin1 的含量有所上升,且其对应的比例也相应增加:即 Cleaved cascade-3/Caspase-3 和 LC3-II/LC3-I 比值提高的情况存在显著差异($P < 0.05$)。相较于使用紫草素+奥沙利铂的组合,加入 IGF-1 后,紫草素 + 奥沙利铂 + IGF-1 这一治疗方案能显著地减缓癌细胞的生长速度和提高其死亡率($P < 0.05$),同时也能有效减少自噬体的数量;此外,该疗法还能提升 p-Pi3K、p-Akt 及 p-mTOR 等蛋白质的表达水平,而对 cleaved caspase-3 和 Beclin1 的表达则呈现出下降趋势,并且 cleaved caspase-3/caspase-3 和 LC3-II/LC3-I 的水平下降($P < 0.05$)。总体来看,紫草素可以逆转胃癌细胞对奥沙利铂的耐药性,可能是通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来促进胃癌细胞的凋亡和自噬。陈丹媛等发现[35]龙葵-肿节风药对可能主要通过作用于 AKT1、TNF、IL6、TP53、IL1B 等靶点,进而调控 PI3K-Akt 通路、炎症等相关通路,从多靶点、多通路发挥治疗胃癌的作用。据景燕燕等[36]研究,蜆胃康方能够通过阻断 PI3K/Akt 信号通路的激活和 hif-1 α 的表达,有效地引发人体内的胃癌细胞凋亡,并且能够抑制胃癌的浸润转移。这种方法对于胃癌肝转移具有很好的干预效果。

乔丹等[37]发现在 HGC-27 细胞中,黄芩素能够显著地减缓其增长速度和移动能力,同时也能降低 p-FAK 蛋白质的表达量。基于此,在实验中创建了一个含有高浓度 FAK 的细胞系,然后用黄芩素对其进行了处理,以观测到这种操作对于细胞生长速率、移动能力和 PI3K/Akt 信号传导路径的作用。相较于对照组(无载体的细胞),含 FAK 的高表达细胞具有更强的繁殖力、集群生成能力和移动能力,并且它们还提高了 EMT 和 PI3K/Akt 信号传导途径中的蛋白质表达。然而,当我们将黄芩素应用于这些带有高浓度的 FAK 的细胞时,它可以削弱他们提高细胞生长的能力以及 EMT 和 PI3K/Akt 信号传导途径中的蛋白质的磷酸化程度,从而减少胃癌细胞的恶性特性。总而言之,黄芩素能够显著地限制 HGC-27 细胞的生长和移动,FAK 基因的高表达有助于提升 HGC-27 细胞的生长潜力,但黄芩素可以通过调节 FAK 来控制 PI3K/Akt 信号传导路径,从而影响胃癌细胞的生长和移动过程。王艳等[38]发现红杉黄酮处理后对 AGS 细胞的 p-PI3K 和 p-AKT 表达量有所降低,导致细胞增殖能力减弱,迁移和侵袭能力也有所下降;而 PI3K/AKT 信号通路激活后, p-PI3K 和 p-AKT 表达有所恢复,细胞增殖、迁移和侵袭能力也稍有改善。总的来说,红杉黄酮能够通过抑制 PI3K/AKT 信号通路来抑制胃癌细胞的不良行为。据朱玲琴[39]的研究指出,SKAP1 有可能通过 JAK1/PI3K/AKT 通路来调控胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移,在胃癌的发生和发展过程中扮演着关键的角色。

陈光等[40]研究证实了蟾毒灵对胃癌发生和进展的抑制作用。在体外,蟾毒灵通过 pi3k/akt/mtor 信号

途径来抑制胃癌细胞的生长和转移。BFAR 是蟾毒灵的直接相互作用蛋白, 与蟾毒灵存在多个潜在的结合位点。蟾毒灵在体内外通过逆转 BFAR 诱导的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活抑制 BFAR 引起的胃癌发生和进展。本研究将为蟾毒灵作为胃癌的临床治疗药物提供理论证据, 为 BFAR 作为胃癌早期诊断和预后标志物提供新思路。中医药通过调节多条信号轴来干预胃癌细胞的自噬过程, 其中 PI3K/Akt/mTOR 信号通路是其中重要的调控通路之一。[41]其下游信号分子 mTOR 可通过磷酸化抑制自噬调控因子 ULK1 进而抑制自噬的启动。由易志荣等人[42]完成的实验表明, 相较于对照组, 模型组的大鼠胃部 LC3B、Beclin1 的 mRNA 和蛋白质水平显著下降($P < 0.05$), 而 PI3K、p62、Akt 以及 mTOR 的 mRNA 和蛋白质水平则大幅度上升($P < 0.05$)。然而, 当对比模型组时, 我们发现在使用莪连颗粒后, 大鼠胃部的 LC3B、Beclin1 的 mRNA 和蛋白质水平有所提升($P < 0.05$), 同时 PI3K 的 mRNA 以及 p62、Akt、mTOR 的 mRNA 和蛋白质水平也呈现出明显的下降趋势($P < 0.05$)。因此得出的结论是, 莪连颗粒能够有效地减缓胃癌大鼠胃组织的异常变化, 这可能是由于它通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号途径来增强自身的自噬功能。

根据 Zhang Xin 等人[43]的研究表明: 相较于未处理过的实验对象(即控制小组)而言, 使用了紫草素的小组中观察到的自噬体的数目显著增加; 而当对比用过紫草素但没有加入生长因子一号(IGF-1)的试验样本时, 我们发现在这种情况下产生的自噬体则有明显的下降趋势; 同样地, 如果同时添加了 Ly294002 和紫草素到 MGC803 人胃癌细胞中的话会产生更多的自噬体现象发生。总的说来, 这些数据都揭示出一种结论——那就是通过激活 PI3K/Akt/mTOR 途径可以有效增强人类癌症患者体内的人类胃部恶性肿瘤组织对人体免疫系统的抵抗力并促使该组织的自我消解过程加速发展从而达到治疗的目的这一事实被进一步证实并且得到了科学界的认可及支持。此外值得注意的是其中最关键的部分就是其中的核心物质——“紫草素”它是一种非常有效的天然药物且它的应用范围也相当广阔包括对抗各种类型的疾病如病毒感染或细菌侵入等等方面都有着十分突出的表现效果而且还能够起到很好的预防多种疾病的功效因此可以说它是目前世界上最为理想的一种新型药品之一。

4. 展望

胃癌的发病与正气亏虚, 脏腑功能失调, 气、痰、湿、热、瘀、毒等互相搏结密切相关。西药在治疗时难免产生较多并发症, 从而导致正气虚弱, 中药治疗胃癌具有恢复正气的抗邪功能和脾胃运化的功能, 对机体损伤较小, 从而进一步提高人体免疫力, 具有很好的前景。本篇文献通过多种视角与层级证明了中医可以针对性地调控 PI3K/Akt 信号途径, 从而对胃癌细胞的生长、死亡、侵入迁移及自噬等多种生命活动产生影响。然而, 由于 PI3K/Akt 信号路径涵盖的内容较为宽泛, 一些具体的作用原理尚未完全阐明。所以, 我们需要进一步深化并充实研究深度, 以期未来能深入发掘出更多关于中医药潜在疗效的科学依据。这有助于研发出具备抗肿瘤效果并且作用范围更广的新式中药, 为临床应用中的中医药疗法带来更为有力的理论支持。

参考文献

- [1] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>
- [2] Zeng, H., Chen, W., Zheng, R., Zhang, S., Ji, J.S., Zou, X., et al. (2018) Changing Cancer Survival in China during 2003-15: A Pooled Analysis of 17 Population-Based Cancer Registries. *The Lancet Global Health*, 6, e555-e567. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(18\)30127-x](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(18)30127-x)
- [3] 马霜, 刘延庆. 中药方剂治疗胃癌的实验研究进展[J]. 健康之友, 2020(6): 266.
- [4] 《胃癌中西医结合诊疗指南》标准化项目组. 胃癌中西医结合诊疗指南(2023年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44(3): 261-272.
- [5] 马丽娟, 吴欣益, 王锡恩. 中医药靶向 PI3K/Akt 通路调控胃癌现状及机制进展研究[J]. 中药材, 2024(3): 792-795.

- [6] 万金艳, 龙宇, 张羽璐, 等. PI3K/Akt 信号通路在糖尿病肾病中的作用及中药干预的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(12): 3705-3716.
- [7] Vara, J.Á.F., Casado, E., de Castro, J., Cejas, P., Belda-Iniesta, C. and González-Barón, M. (2004) PI3K-Akt Signaling Pathway and Cancer. *Cancer Treatment Reviews*, **30**, 193-204. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2003.07.007>
- [8] Tewari, D., Patni, P., Bishayee, A., Sah, A.N. and Bishayee, A. (2022) Natural Products Targeting the PI3K-Akt-mTOR Signaling Pathway in Cancer: A Novel Therapeutic Strategy. *Seminars in Cancer Biology*, **80**, 1-17. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.12.008>
- [9] Morgos, D., Stefani, C., Miricescu, D., Greabu, M., Stanciu, S., Nica, S., et al. (2024) Targeting PI3K/AKT/mTOR and MAPK Signaling Pathways in Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 1848. <https://doi.org/10.3390/ijms25031848>
- [10] Li, Q., Li, Z., Luo, T. and Shi, H. (2022) Targeting the PI3K/AKT/mTOR and RAF/MEK/ERK Pathways for Cancer Therapy. *Molecular Biomedicine*, **3**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1186/s43556-022-00110-2>
- [11] Glaviano, A., Foo, A.S.C., Lam, H.Y., Yap, K.C.H., Jacot, W., Jones, R.H., et al. (2023) PI3K/AKT/mTOR Signaling Transduction Pathway and Targeted Therapies in Cancer. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 138. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6>
- [12] Wang, R., Ha, K., Dhandapani, S. and Kim, Y. (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**, Article No. 441. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01576-6>
- [13] Koh, V., Chakrabarti, J., Torvund, M., Steele, N., Hawkins, J.A., Ito, Y., et al. (2021) Hedgehog Transcriptional Effector GLI Mediates mTOR-Induced PD-L1 Expression in Gastric Cancer Organoids. *Cancer Letters*, **518**, 59-71. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.06.007>
- [14] Han, S., Lee, J., Woo, J., Jung, G., Jung, S., Han, E., et al. (2022) Myricetin Induces Apoptosis and Autophagy in Human Gastric Cancer Cells through Inhibition of the PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Heliyon*, **8**, e09309. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09309>
- [15] 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>
- [16] Stanland, L.J., Ang, H.X., Hoj, J.P., Chu, Y., Tan, P., Wood, K.C., et al. (2023) CBF-Beta Mitigates PI3K-Alpha-Specific Inhibitor Killing through PIM1 in PIK3CA-Mutant Gastric Cancer. *Molecular Cancer Research*, **21**, 1148-1162. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-23-0034>
- [17] Iranpour, M., Nourian, M., Saffari, S., Samizadeh, E., Mirghafori, M., Iravani, S., et al. (2019) PIK3CA Mutation Analysis in Iranian Patients with Gastric Cancer. *Iranian Biomedical Journal*, **23**, 87-91. <https://doi.org/10.29252/ibj.23.1.87>
- [18] Matsuoka, T. and Yashiro, M. (2014) The Role of PI3K/Akt/mTOR Signaling in Gastric Carcinoma. *Cancers*, **6**, 1441-1463. <https://doi.org/10.3390/cancers6031441>
- [19] Wang, C., Yang, Z., Xu, E., Shen, X., Wang, X., Li, Z., et al. (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>
- [20] 汪显超, 李娜, 黄静, 等. 胃癌患者中医证型与发病节气的相关性研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(10): 3384-3393.
- [21] 桑天庆, 郑玉玲. 基于培土固本思想以和法辨治胃癌经验[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(11): 5315-5318.
- [22] Wang, Y., Guan, W., Zhou, Y., Zhang, X. and Zhao, H. (2023) Red Ginseng Polysaccharide Promotes Ferroptosis in Gastric Cancer Cells by Inhibiting PI3K/Akt Pathway through Down-Regulation of AQP3. *Cancer Biology & Therapy*, **25**, Article ID: 2284849. <https://doi.org/10.1080/15384047.2023.2284849>
- [23] 孙逸飞, 李迪诺, 王玉彬. 姜黄素通过下调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路蛋白表达对胃癌 MGC-803 细胞增殖和侵袭的抑制作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2023, 49(2): 332-340.
- [24] 龚红霞, 李婷婷, 苏韞, 等. 归芪白术方含药血清通过 PI3K/AKT 信号通路对共培养的胃癌 MKN-45 细胞凋亡的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(12): 2890-2893.
- [25] 窦建卫, 杨艺, 杨小倩, 等. 和胃降逆胶囊通过 PI3K/AKT 信号通路调控人胃癌 AGS 细胞增殖与凋亡机制研究[J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46(1): 101-107.
- [26] 黄勇, 张晗, 龚红霞, 等. 基于 PI3K/Akt/caspase-9 信号通路研究归芪白术方联合奥沙利铂对胃癌荷瘤小鼠胃癌细胞凋亡的影响[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(9): 1781-1786.
- [27] 谭鹏, 张云封, 王龙燕, 等. 一种新型查耳酮衍生物 C13 通过 ErbB4/PI3K/AKT 信号通路抑制人胃癌细胞的生长[J]. 药学学报, 2024, 59(4): 957-964.

- [28] 葛亚楠, 陈建军, 吴腾飞, 等. 赅五味子乙素通过 PI3K/Akt 信号通路调控内质网应激促进胃癌细胞凋亡[J]. 解剖科学进展, 2022, 28(6): 755-758.
- [29] 王蒙. 通关藤口服液及其有效成分山柰酚通过 PI3K/AKT 通路抑制胃癌细胞增殖的分子机制研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2023.
- [30] 李乡南, 苗兰英, 孙宏伟, 等. 基于转录组学探讨四君子汤增强顺铂抗胃癌作用的机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(6): 2856-2861.
- [31] 姜金玲, 候骄洋, 姚国栋. 基于网络药理学的黄瑞香抗胃癌作用机制探讨及实验验证[J]. 药物评价研究, 2023, 46(1): 24-36.
- [32] 牟睿宇, 李小江, 牛潇菲, 等. 基于 VEGF/PI3K/AKT 通路探讨消岩汤联合阿帕替尼抑制胃癌 MGC-803 细胞增殖的作用机制研究[J]. 天津中医药, 2024, 41(3): 354-359.
- [33] 何锋, 狐鸣, 冯世林, 等. 银杏内酯 B 通过阻抑 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制胃癌 HGC-27 细胞的恶性生物学行为[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(10): 874-880.
- [34] 张欣, 霍浩然, 秦瑞峰, 等. 紫草素抑制 PI₃K/Akt/mTOR 通路逆转人胃癌细胞奥沙利铂耐药[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(6): 127-131+35.
- [35] 陈丹媛, 罗敏, 高卓维, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨龙葵-肿节风药对治疗胃癌的作用机制[J]. 现代消化及介入诊疗, 2023, 28(9): 1117-1124.
- [36] 景燕燕. 基于 HIF-1 α 介导的 PI3K/AKT 信号通路研究蜥蜴胃康方对胃癌肝转移的干预作用及机制[D]: [硕士学位论文]. 银川: 宁夏医科大学, 2022.
- [37] 乔丹, 张晟郡, 王时玉, 等. 黄芩素介导 FAK 蛋白调控 PI3K/Akt 信号通路抑制胃癌 HGC-27 细胞增殖和迁移[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 73-80.
- [38] 王艳, 张金辉, 赵永辰, 等. 红杉黄酮通过下调 PI3K/AKT 信号通路抑制胃癌细胞增殖侵袭等干细胞特性[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(5): 508-513.
- [39] 朱玲琴. SKAP1 通过 JAK1/PI3K/AKT 信号轴调控胃癌增殖、侵袭和迁移的研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2023.
- [40] 陈光. 蟾毒灵靶向 BFAR 调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制胃癌发生和进展[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2023.
- [41] 孙阳, 孙悦, 顾媛媛, 等. mTOR 信号通路在细胞自噬和凋亡调节中的作用[J]. 中国医学装备, 2021, 18(1): 162-166.
- [42] 易志荣, 林倚莉, 王煜姣, 等. 莪连颗粒对胃癌大鼠胃组织自噬及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(22): 84-91.
- [43] 张欣, 霍浩然, 张振翼, 等. 紫草素调控 PI3K/Akt/mTOR 通路对人胃癌 MGC803 细胞自噬和凋亡的影响[J]. 中国现代普通外科进展, 2023, 26(7): 511-515.