

# 探讨PRKDC介导PI3K/AKT信号通路 在鼻咽癌中的作用机制

许海龙<sup>1\*</sup>, 韦富贵<sup>2#</sup>, 黄萍萍<sup>1</sup>, 陈小素<sup>1</sup>

<sup>1</sup>右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

<sup>2</sup>广西科技大学第二附属医院(第二临床医学院)耳鼻咽喉头颈外科, 广西 柳州

收稿日期: 2025年9月23日; 录用日期: 2025年10月16日; 发布日期: 2025年10月24日

## 摘 要

鼻咽癌是一种高度侵袭性和转移性的恶性肿瘤, 其治疗效果受到肿瘤复杂的分子机制的限制。近年来, PRKDC (DNA依赖性蛋白激酶催化亚基)作为重要的DNA损伤修复因子, 已被发现通过激活PI3K/AKT信号通路在鼻咽癌的发生发展中发挥着重要作用。研究表明, PRKDC不仅在肿瘤细胞的生存和增殖中扮演关键角色, 还与多种信号通路的交互作用密切相关。本文综述PRKDC的生物学功能以及PI3K/AKT信号通路的作用机制, 重点分析PRKDC介导PI3K/AKT通路激活的分子机制及其在鼻咽癌治疗中的潜在应用价值, 为鼻咽癌的精准治疗提供理论依据和未来研究方向。

## 关键词

PRKDC, PI3K/AKT信号通路, 鼻咽癌, 分子机制, 靶向治疗

# Exploring the Mechanism by Which PRKDC Mediates the PI3K/AKT Signaling Pathway in Nasopharyngeal Carcinoma

Hailong Xu<sup>1\*</sup>, Fugui Wei<sup>2#</sup>, Pingping Huang<sup>1</sup>, Xiaosu Chen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

<sup>2</sup>Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, The Second Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology (Second Clinical Medical School), Liuzhou Guangxi

Received: September 23, 2025; accepted: October 16, 2025; published: October 24, 2025

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 许海龙, 韦富贵, 黄萍萍, 陈小素. 探讨 PRKDC 介导 PI3K/AKT 信号通路在鼻咽癌中的作用机制[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 2339-2348. DOI: 10.12677/acm.2025.15103018

## Abstract

Nasopharyngeal carcinoma is a highly aggressive and metastatic malignant tumor, and its treatment efficacy is limited by the complex molecular mechanisms of the tumor. In recent years, PRKDC (DNA-dependent protein kinase catalytic subunit) has been identified as an important DNA damage repair factor, playing a crucial role in the development and progression of nasopharyngeal carcinoma by activating the PI3K/AKT signaling pathway. Studies have shown that PRKDC not only plays a key role in the survival and proliferation of tumor cells but is also closely related to the interaction of multiple signaling pathways. This article reviews the biological functions of PRKDC and the mechanism of action of the PI3K/AKT signaling pathway, focusing on the molecular mechanisms by which PRKDC mediates the activation of the PI3K/AKT pathway and its potential application value in the treatment of nasopharyngeal carcinoma, providing theoretical basis and future research directions for precise treatment of nasopharyngeal carcinoma.

## Keywords

PRKDC, PI3K/AKT Signaling Pathway, Nasopharyngeal Carcinoma, Molecular Mechanism, Targeted Therapy

Copyright © 2025 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. 前言

鼻咽癌(NPC)是一种恶性上皮肿瘤,主要分布在中国南部和东南亚,与EB病毒密切关联。近年来,随着生活水平和医疗水平的提高,鼻咽癌的发病率和死亡率显著下降,尤其是在个体化化疗和强度调制放疗(IMRT)临床应用后显著提高了患者的治愈率[1]。尽管如此,鼻咽癌的高复发率和转移性仍然给临床治疗带来了严峻挑战。数据表明,约25%的患者在放疗后五年内经历复发和死亡,所以寻找新的治疗策略显得尤为迫切[2]。尽管传统的放疗和化疗在治疗过程中发挥了重要作用,但对于肿瘤的局部复发和远处转移,单一的治疗手段往往无法取得理想效果。因此,结合靶向治疗与放化疗的综合治疗策略可能是未来治疗鼻咽癌的有效选择,这不仅有助于减少放疗或化疗的毒性,还可能改善晚期鼻咽癌患者的功能预后[1]。研究显示,靶向治疗可以针对肿瘤中的关键分子,进而与现有的放化疗手段协同作用,改善治疗效果。细胞增殖、凋亡和代谢调控是肿瘤发生发展的核心机制。在鼻咽癌中,PI3K/AKT信号通路的异常激活被认为是肿瘤细胞生长和转移的重要推动因素[3]。这一信号通路不仅与癌细胞的增殖直接相关,还涉及肿瘤细胞对治疗的抵抗能力。因此,深入研究PI3K/AKT信号通路的异常激活机制对于鼻咽癌的治疗具有重要的临床意义。PRKDC作为DNA损伤修复的关键酶,其在肿瘤中的多重角色愈发受到关注。PRKDC通过参与非同源末端连接(NHEJ)途径,修复DNA双链断裂,从而在细胞生存和肿瘤发生中发挥重要作用。研究表明,PRKDC的突变与肿瘤突变负荷(TMB)、肿瘤微环境(TME)以及免疫检查点抑制剂(ICI)的反应密切相关[3]。因此,探讨PRKDC与PI3K/AKT信号通路的关联,可能为鼻咽癌的治疗提供新的思路。综上所述,鼻咽癌的流行病学特征及其临床治疗现状揭示了该疾病在现阶段治疗中的复杂性和挑战性,PRKDC作为重要的DNA损伤修复酶,其在肿瘤中的作用及其与PI3K/AKT通路的相互关系,提供了新的分子靶点和潜在的治疗策略。本文总结了PRKDC通过激活PI3K/AKT信号通路在鼻咽癌中的研究进展,对探讨其分子机制及临床应用前景具有重要的意义。

## 2. PRKDC 的概述

### 2.1. PRKDC 的结构与功能特点

PRKDC (DNA 依赖性蛋白激酶催化亚单位)是一个重要的基因,其编码的蛋白质即 DNA-PKcs (DNA 依赖性蛋白激酶催化亚基)在 DNA 修复和细胞信号转导中起着核心作用。PRKDC 的结构特点包括一个激酶结构域和一个调控区域,这些结构域共同参与调节其催化活性和功能[4]。DNA-PKcs 作为非同源末端连接(NHEJ)修复途径的关键成分,能够有效修复 DNA 双链断裂(DSBs),从而维持基因组的稳定性[4]。在 DNA 损伤应答机制中,PRKDC 通过识别 DNA 断裂并结合到 DNA 末端,形成 DNA-PK 复合物,诱导下游信号通路的激活。这一过程不仅涉及 DNA 的修复,还与细胞周期的调控、细胞凋亡及自噬等生物过程密切相关[4]。此外,PRKDC 的功能还扩展到转录调控和染色体保护等方面,这说明其在细胞生物学中的重要性[4]。针对 PRKDC 的研究表明,尤其是在肿瘤细胞中,其表达的异常与癌症的发生和发展密切相关。例如,PRKDC 在多种癌症中显示出高表达,这可能与肿瘤细胞对 DNA 损伤修复能力的增强有关,从而导致对放疗和化疗的耐药性[5]。此外,PRKDC 突变与微卫星不稳定性(MSI)及突变负荷的增加相关,这些都为 PRKDC 作为肿瘤预后和治疗靶点的潜力提供了重要依据[4][6]。总之,PRKDC 作为 DNA 依赖性蛋白激酶的催化亚基,其复杂的结构和多重功能使其成为维持细胞基因组稳定性和调控细胞生命活动的重要因子。随着对其生物学功能理解的深入,PRKDC 有望成为多种癌症的治疗靶点,尤其是在鼻咽癌等恶性肿瘤的研究中具有重要的应用前景。

### 2.2. PRKDC 在肿瘤细胞中的表达及调控机制

EBV 作为鼻咽癌的主要致病因素,其感染显著影响宿主细胞多种信号通路的激活及关键蛋白表达。研究发现,EBV 感染能够诱导 PRKDC 的转录和蛋白表达上调,这一过程主要通过 EBV 编码的核抗原(EBNA)及潜伏膜蛋白(LMP1)介导,LMP1 通过激活 NF- $\kappa$ B 和 AP-1 转录因子,增强 PRKDC 基因启动子的活性,从而提升其 mRNA 和蛋白水平[7][8]。同时,EBV 感染还通过促进 PRKDC 的磷酸化修饰,增强其激酶活性,进而提高 DNA 损伤修复效率。EBV 调控 PRKDC 不仅有助于病毒的持续感染和潜伏,还为病毒感染的鼻咽癌细胞提供抵抗 DNA 损伤的能力,促进肿瘤细胞的生存和增殖。EBV 还可能通过调节微小 RNA 表达间接影响 PRKDC 的稳定性和翻译效率,进一步复杂化其调控网络[9]。在多种肿瘤类型中,PRKDC 表现出显著的过表达现象,这与肿瘤的进展密切相关。研究表明,PRKDC 在多种癌症中,特别是在肝细胞癌(HCC)和肺腺癌(LUAD)中,其表达水平显著高于正常组织。高水平的 PRKDC 表达与患者的不良预后相关联,可能是由于其在 DNA 修复和细胞周期调控中的关键作用[10]。在 HCC 中,PRKDC 的高表达与肿瘤免疫微环境的改变和细胞增殖能力增强相关,进一步表明其在肿瘤进展中的重要性[11]。此外,PRKDC 还与肿瘤浸润性免疫细胞的丰度呈正相关,这表明其可能在肿瘤免疫逃逸过程中发挥作用[3]。在不同的肿瘤类型中,PRKDC 的表达水平也与肿瘤突变负荷(TMB)和微卫星不稳定性(MSI)相关,研究发现,PRKDC 突变的肿瘤样本通常伴随更高的 TMB,提示其可能是反映肿瘤突变状态的重要生物标志物[6][12],这些结果支持了 PRKDC 作为潜在的治疗靶点和预后生物标志物的价值,特别是在肿瘤免疫疗法的背景下,PRKDC 的活性受到多种转录后修饰和蛋白互作的调控,这些机制对其在肿瘤细胞中的功能至关重要。研究表明,PRKDC 的磷酸化是其活性调控的关键,其中 p38MAPK 的磷酸化作用被认为是调控 PRKDC 活性的重要机制之一[13],此外,PRKDC 与其他蛋白质的相互作用也对其功能具有重要影响,例如,PRKDC 与 FAP (成纤维细胞激活蛋白)形成复合体,促进 NF- $\kappa$ B 的激活,从而影响细胞存活和增殖[14]。另外,PRKDC 的基因表达还受到 m6A 甲基化修饰的调控,METTL3 作为甲基转移酶,上调 PRKDC 的表达,从而参与肿瘤耐药性机制的调控[15],这种转录后调控机制的研究揭示了

PRKDC 在肿瘤生物学中的复杂性, 为其作为治疗靶点提供了新的视角。综上所述, PRKDC 在多种肿瘤中的过表达现象及其调控机制, 揭示了其在肿瘤进展中的关键作用, 未来针对 PRKDC 的靶向治疗可能为肿瘤患者提供新的治疗策略。

## 2.3. PRKDC 介导的信号通路及其促癌作用

PRKDC 基因编码 DNA 依赖性蛋白激酶催化亚基(DNA-PKcs), 在 DNA 双链断裂(DSBs)的非同源末端连接(NHEJ)修复中发挥重要作用。此外, PRKDC 也与肿瘤的发生和发展密切相关。研究表明, PRKDC 通过调控细胞周期和 DNA 修复机制促进肿瘤细胞的存活。在癌细胞中, PRKDC 的激活能够增强细胞对 DNA 损伤的修复能力, 从而使肿瘤细胞在恶劣环境下仍能生存。这一过程不仅与细胞周期的调控相关, 还涉及对细胞凋亡的抑制。研究发现, PRKDC 在非小细胞肺癌(NSCLC)细胞中表现出显著的抗药性, PRKDC 表达水平的提高与患者的不良预后相关联[16]。PRKDC 在抗药性形成中的作用也日益受到关注。通过调节细胞周期相关蛋白和 DNA 损伤修复基因的表达, PRKDC 能够有效地帮助肿瘤细胞抵御化疗药物的攻击, 进而导致药物耐受性的发展。在结直肠癌研究中发现, circ-PRKDC 通过调节 miR-375/FOXO1 轴, 增强了 5-氟尿嘧啶(5-FU)耐药性, 表明 PRKDC 在肿瘤对化疗药物耐受性形成中的关键角色[17]。此外, PRKDC 的表达与肿瘤微环境中的免疫细胞浸润程度也存在相关性, PRKDC 的高表达与肿瘤细胞的免疫逃逸机制密切相关, 这也促进了肿瘤的进展和转移[11]。值得关注的是 PRKDC 还在调节肿瘤细胞对免疫检查点抑制剂(ICI)治疗反应方面发挥了重要作用。研究显示, PRKDC 突变与肿瘤突变负荷(TMB)增加相关, 且在某些癌症中 PRKDC 突变的存在与更好的免疫治疗反应相关联[6]。这表明 PRKDC 不仅在肿瘤的发生发展中起到促进作用, 也可能成为靶向治疗的潜在靶点。综上所述, PRKDC 通过影响细胞周期、DNA 修复以及肿瘤微环境中的免疫反应, 促进了肿瘤细胞的存活和抗药性形成。这些发现为进一步探索 PRKDC 作为治疗靶点的潜力提供了基础, 同时也为改善鼻咽癌等肿瘤的治疗效果提供了新的思路。

## 3. PI3K/AKT 信号通路在鼻咽癌中的作用机制

### 3.1. PI3K/AKT 通路的基本组成及激活机制

PI3K (磷脂酰肌醇 3 激酶)家族由多个成员构成, 主要包括 Class I、Class II 和 Class III PI3K。其中, Class I PI3K 根据其亚基的不同可分为 IA 型和 IB 型, IA 型 PI3K 主要由 p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$  和 p110 $\delta$  三种催化亚基组成, 而 IB 型则由 p110 $\gamma$  催化亚基构成。PI3K 的激活通常通过细胞外信号(如生长因子)与细胞表面受体结合引发的信号转导途径, 例如 EGFR (表皮生长因子受体)途径, 进而导致 PI3K 的结合和激活。在肝细胞癌(HCC)中, PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活与肿瘤的发生和发展密切相关[18]。当 PI3K 被激活后, 它会催化 PIP2 (磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸)转化为 PIP3 (磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸), 后者进一步招募 AKT (蛋白激酶 B)及其其他下游效应分子。AKT 是 PI3K 信号通路的关键下游效应分子, 其全名为蛋白激酶 B, 主要有三个同种型: AKT1、AKT2 和 AKT3。在细胞内, AKT 通过与 PIP3 结合被激活, 随后磷酸化并激活下游靶标, 如 mTOR (哺乳动物雷帕霉素靶点), GSK-3 (糖原合酶激酶-3), 以及 FOXO 转录因子等。这些下游分子共同调控细胞的增殖、存活、代谢和转录等多种生物过程。例如, mTOR 的激活促进细胞生长和增殖, 而 GSK-3 的抑制则与细胞存活和代谢的调节相关[19]。在鼻咽癌的研究中, PI3K/AKT 通路的异常活化与癌细胞的增殖和侵袭性增强密切相关, 显示出该通路在肿瘤的进展中扮演着重要角色[20], 因此, 深入了解 PI3K 家族成员的激活机制及其对 AKT 和下游效应分子的影响, 对于开发针对鼻咽癌的新型治疗策略具有重要意义。在 PI3K/AKT 信号通路的信号传导过程中, 存在多个关键调控节点, 这些节点在调节信号传递的强度和持续时间方面起着重要作用, 其中, PTEN (磷酸酶和张力蛋白同源物)是这一通路的主要负调控因子, 它通过去磷酸化 PIP3 将其转化为 PIP2, 从而抑制 AKT 的激活。PTEN



的功能缺失或突变会导致 PI3K/AKT 信号通路的异常活化,促进肿瘤的发生发展[21]。mTOR 复合体(mTORC1 和 mTORC2)作为 PI3K/AKT 信号通路的下游效应器,承担着整合细胞营养信号和生长信号的作用。mTORC1 对于细胞生长和代谢起着核心调控作用,而 mTORC2 则主要负责 AKT 的完整激活。研究表明,在多种癌症中,mTORC1 的过度激活与肿瘤细胞的增殖、迁移和药物抗性密切相关[22]。此外,FOXO 转录因子,如 FOXO1、FOXO3 等,也是 PI3K/Akt 信号通路的重要调控分子。AKT 通过磷酸化 FOXO,抑制其在细胞核中的转录活性,从而抑制细胞周期抑制因子和促凋亡因子的表达,促进细胞存活。因此,PI3K/Akt 信号通路中的这些关键调控节点,不仅对细胞的生理功能有重要影响,也为癌症的治疗提供了潜在的靶点[23]。总之深入研究 PI3K/AKT 信号通路的组成、激活机制以及关键调控节点,将为鼻咽癌的治疗提供新的思路 and 方向。

### 3.2. PI3K/AKT 通路在鼻咽癌细胞增殖和存活中的功能

EBV 作为一种与多种恶性肿瘤密切相关的肿瘤病毒,其潜伏期蛋白对宿主细胞信号通路的调控,尤其是 PI3K/AKT 信号通路的激活,在 NPC 等 EBV 相关肿瘤的发生发展中发挥着关键作用。潜伏期蛋白如 LMP1、LMP2A 和 EBNA1 等,通过多种机制促进 PI3K/AKT 信号的激活,从而促进肿瘤细胞的增殖、存活、迁移及免疫逃逸[9]。研究发现,PI3K/AKT 通路的激活可通过多种上游信号分子(如生长因子和细胞因子)的作用来实现。EGFR 激活后,PI3K 会被激活,进一步导致 AKT 的磷酸化,从而促进细胞周期进程和抑制细胞凋亡[24]。研究发现,鼻咽癌细胞中的 p53-R280T 突变不仅能够显著提高细胞的增殖能力,还能通过激活 PI3K/AKT 信号通路来增强细胞的存活率,进一步证实了该通路在鼻咽癌细胞中的重要性[25]。在肿瘤微环境中,PI3K/AKT 通路的激活还与细胞对抗药物的抵抗能力相关。某些化合物如 Biyan Jiedu Capsules 能够通过下调 PI3K 和 AKT 的磷酸化水平,抑制鼻咽癌细胞的增殖并诱导其凋亡[26]。Luteolin 与其他化合物结合使用时,能够显著增强其对鼻咽癌细胞的抑制作用,这种作用的机制也与 PI3K/AKT 信号通路的抑制有关[27]。研究显示,PI3K/AKT 通路的抑制不仅能够增强细胞对化疗药物(如顺铂)的敏感性,还能通过诱导细胞周期停滞和促进凋亡来抑制肿瘤的生长[28]。PI3K/AKT 通路在鼻咽癌细胞的侵袭和转移中也发挥了重要作用。这一通路的激活与细胞的迁移和侵袭能力密切相关,研究发现,AKT 的磷酸化水平与肿瘤细胞的侵袭能力呈正相关。DPCPX 通过抑制 PI3K/AKT 信号通路,显著增强了鼻咽癌细胞的凋亡,同时也抑制了细胞的迁移和侵袭能力[29]。因此,PI3K/AKT 信号通路不仅在细胞增殖和存活中起到积极的作用,还在肿瘤的侵袭和转移中发挥着重要的调控功能。综上所述,PI3K/AKT 信号通路在鼻咽癌细胞的增殖、存活及其侵袭转移中,都是通过复杂的分子机制相互作用的,深入理解这一通路的具体机制将为鼻咽癌的靶向治疗提供新的思路和策略。

### 3.3. PI3K/AKT 通路异常激活的临床意义

PI3K/AKT 信号通路在多种肿瘤中扮演着重要角色,其异常激活与肿瘤的进展、预后不良及耐药性密切相关。在鼻咽癌中,PI3K/AKT 通路的异常激活与患者的预后不良存在显著关联。PI3K/AKT 信号通路的激活可以促进细胞增殖和抑制凋亡,从而促使肿瘤细胞的生存和扩散。在一项研究中,发现鼻咽癌组织中 PI3K 和 AKT 的表达水平显著高于正常组织,这与肿瘤的侵袭性和转移性相关[30]。此外,PI3K/AKT 通路的异常激活还与化疗耐药性密切相关。在鼻咽癌细胞中,PI3K/AKT 信号通路的过度激活可以导致肿瘤细胞对化疗药物的不敏感,进而影响治疗效果[31]。在对耐药性机制的研究中发现,PI3K/AKT 通路的持续激活能够增强细胞的存活信号,降低药物诱导的凋亡反应,从而导致治疗失败[32]。因此,PI3K/AKT 通路的异常激活被视为鼻咽癌耐药性的重要机制之一,这一发现为临床治疗策略的改进提供了新的方向。鉴于 PI3K/AKT 通路在鼻咽癌中的关键作用,其作为治疗靶点的潜力得到了广泛关注。目前,针对该通

路的靶向药物正在研究中,并已显示出良好的前景。研究发现,PI3K 抑制剂能够有效降低鼻咽癌细胞的增殖能力,增强对化疗药物的敏感性,从而提高治疗效果[33]。在临床前研究中,诸如 AZD9291 等靶向药物已经展示出抑制 PI3K/AKT 信号通路的能力,并改善了肿瘤的治疗反应[34]。研究还揭示了小分子化合物如 Fangchinoline 的潜力,这些化合物通过抑制 PI3K/AKT 通路来阻止肿瘤细胞的增殖和转移[35]。在这些研究的基础上,未来可能会开发出更多靶向 PI3K/AKT 通路的药物,以应对鼻咽癌的耐药性和复发问题。总之,PI3K/AKT 通路的靶向治疗是当前鼻咽癌研究的重要方向,未来的研究将进一步探索其在临床应用中的有效性和安全性。

## 4. PRKDC 通过激活 PI3K/AKT 信号通路的分子机制

### 4.1. PRKDC 与 PI3K/AKT 通路的相互作用

PRKDC 作为 DNA 损伤修复中的核心酶,不仅在维持基因组稳定性中发挥重要作用,越来越多的研究揭示其在肿瘤细胞信号传导网络中的关键功能,尤其是在 PI3K/AKT 信号通路的调控中表现突出。PI3K/AKT 通路是细胞增殖、存活和代谢的关键调控轴,其异常激活与多种肿瘤的发展密切相关。在鼻咽癌中,PRKDC 通过多种机制影响 PI3K 及其下游分子的磷酸化状态,从而促进肿瘤细胞的恶性生长和抗凋亡能力。PRKDC 能够通过直接或间接调节 PI3K 的活性,影响 PI3K 催化亚单位的磷酸化水平,启动下游 AKT 的激活过程。研究表明,在 T 细胞急性淋巴细胞白血病中,环状 RNA Circ-PRKDC 通过调控 miR-653-5p 与 RELN 轴,促进 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活,增强细胞的增殖能力并抑制自噬与凋亡,表明 PRKDC 在调节 PI3K/AKT 路径的分子机制上具有关键作用[12]。尽管该研究以白血病为模型,但其揭示的 PRKDC 通过 RNA 调控网络促进 PI3K/AKT 信号传导的机制,为鼻咽癌中类似的信号调控提供了理论基础。进一步研究显示,PRKDC 的激酶活性能直接促进 AKT 的磷酸化,尤其是在其 Ser473 位点的磷酸化,增强 AKT 的活性,从而提高信号传导效率。例如,在肺鳞癌的研究中,双重抑制 mTORC1/2 和 DNA-PK (PRKDC 编码酶)可显著降低 AKT 的磷酸化水平,抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路的异常激活,增强化疗的敏感性,显示 PRKDC 介导的 AKT 激活是肿瘤耐药的分子基础之一[36]。该机制提示鼻咽癌中 PRKDC 的活性上调,可能通过促进 AKT 磷酸化激活,增强肿瘤细胞的生存信号,推动肿瘤进展。此外,PRKDC 不仅影响 PI3K 和 AKT 的活性,还通过调控 mTOR 通路的相关分子,参与信号级联放大。circRNA 相关研究指出, circ-PRKDC 能够调节 PI3K/AKT/mTOR 轴,影响肿瘤细胞的增殖和凋亡,表明 PRKDC 在多个信号节点均可发挥功能[37]。虽然该研究主要涉及 circRNA 与 mTOR 的调控,但间接反映了 PRKDC 作为信号调节因子,通过 PI3K/AKT 促进下游 mTOR 活化的分子机制。综上,PRKDC 通过直接催化 AKT 的磷酸化或通过环状 RNA 等调控分子间接调节 PI3K 的活性,增强 PI3K/AKT 信号通路的传导效率,促进肿瘤细胞的增殖和抵抗凋亡。这些机制在鼻咽癌的分子病理中可能扮演重要角色,成为潜在的治疗靶点。未来针对 PRKDC 调控 PI3K/AKT 通路的研究,将有助于揭示鼻咽癌的发病机制及开发新的靶向治疗策略[12] [36] [37]。

### 4.2. PRKDC 与 PI3K/AKT 通路未来研究趋势

在鼻咽癌的分子机制研究中,体内动物模型是验证 PRKDC 与 PI3K/AKT 信号通路相互作用及其功能的关键实验之一。体内动物模型主要采用免疫缺陷小鼠移植鼻咽癌细胞,构建异种移植瘤模型。这类模型不仅能够模拟肿瘤的生长和转移过程,还能在体内环境中动态观察 PRKDC 对 PI3K/AKT 信号通路的调节效果。通过在动物模型中应用 PRKDC 抑制剂或基因调控技术,研究者能够评估其对肿瘤体积、转移率及生存率的影响。同时,利用免疫组织化学染色检测肿瘤组织中 PI3K/AKT 通路相关蛋白的表达和活化状态,为分子机制提供直观的证据[38]-[40]。综上,体内模型的应用,为揭示 PRKDC 激活 PI3K/AKT

信号通路在鼻咽癌发生发展中的作用机制提供了坚实的实验基础。

## 5. 靶向 PRKDC 及 PI3K/AKT 通路的治疗进展

### 5.1. PRKDC 抑制剂的研发进展及作用机制

随着对肿瘤生物学的深入研究, PRKDC 作为一种关键的 DNA 修复酶, 越来越受到重视。研究表明, PRKDC 在多种癌症中表现出过度表达, 并且其抑制剂显示出良好的抗肿瘤效果。AZD7648 作为一种特异性 PRKDC 抑制剂, 在多种癌症模型中表现出显著的抗肿瘤活性, 包括在小鼠异种移植模型和人类肿瘤类器官中显示出良好的协同作用[41]。在体外实验中, PRKDC 抑制剂与化疗药物如多柔比星联合使用时, 能够显著增强肿瘤细胞的敏感性, 抑制肿瘤生长[42]。此外, NU7026 作为另一种 PRKDC 的抑制剂, 也被发现能够有效提高化疗药物顺铂对宫颈癌细胞的敏感性, 这一作用是通过抑制 DNA 损伤修复路径实现的[42]。研究结果表明, PRKDC 抑制剂在体外和体内模型中均展现出良好的抗肿瘤效果, 提示其在癌症治疗中的潜在应用。PRKDC 不仅在 DNA 损伤修复中发挥作用, 还与多种信号转导通路相互作用, 其中包括 PI3K/AKT 信号通路。研究发现, PRKDC 的过度表达与肿瘤细胞中 PI3K/AKT 通路的激活密切相关, 这一通路在细胞增殖、存活及化疗耐药中起着关键作用。通过抑制 PRKDC, 可以显著降低 PI3K/AKT 通路的活性, 进而抑制肿瘤细胞的生长和存活。在小鼠模型中, 抑制 PRKDC 直接导致 AKT 的磷酸化水平降低, 表明其对 PI3K/AKT 信号通路的抑制作用, 这一机制可能有助于增强肿瘤细胞对化疗的敏感性[41]。此外, PRKDC 的抑制还与肿瘤微环境的调节相关, 研究发现 PRKDC 突变样本在肿瘤微环境中表现出更高的 CD8<sup>+</sup> T 细胞和自然杀伤细胞的表达, 这暗示着 PRKDC 不仅在肿瘤细胞内发挥作用, 还可能通过影响肿瘤免疫微环境来调节肿瘤的生长和转移[3]。综上所述, PRKDC 的抑制不仅能够直接影响肿瘤细胞的增殖和存活, 还能够通过调节 PI3K/AKT 信号通路以及肿瘤微环境的免疫状态, 从而发挥其肿瘤抑制效果, 这为 PRKDC 作为肿瘤治疗靶点提供了新的思路。

### 5.2. PI3K/AKT 通路靶向药物在鼻咽癌中的应用

PI3K/AKT 信号通路在鼻咽癌的发生和发展中扮演了重要角色, 许多研究表明靶向该通路的药物在临床应用中的潜力。研究显示, sapanisertib 作为一种 TORC1/2 抑制剂, 已被证明在与顺铂联合使用时能显著抑制 NPC 细胞的增殖和迁移, 且对正常鼻腔上皮细胞没有明显毒性[43]。另一项研究显示, AZD9291 通过抑制 EGFR/PI3K/AKT/mTOR 通路, 抑制了 NPC 细胞的增殖和迁移能力, 显示出其在 NPC 治疗中的应用前景[9]。临床试验中, PI3K 抑制剂的使用同样展示了良好的疗效。miR-203a-3p 在 NPC 细胞中的表达下调, 与 VEGF-C 的上调相关, 进一步通过激活 PI3K/AKT 信号通路促进了细胞增殖和转移[44]。针对 PI3K/AKT 信号通路的多种药物组合策略也在临床试验中显示出潜力, 如结合使用 Shikonin 和 PI3K 抑制剂以增强抗肿瘤效果[45]。研究结果表明, 靶向 PI3K/AKT 通路的单药或联合治疗策略在鼻咽癌中具有广泛的应用前景, 可能为患者带来更好的预后。在鼻咽癌的治疗中, 药物耐受性是一个重要的临床挑战, 尤其是在使用 PI3K/AKT 靶向药物时, 研究表明, 肿瘤细胞可能通过多种机制发展出对 PI3K 抑制剂的耐受性。S100A2 在 NPC 细胞中的表达上调, 促进了细胞的增殖和耐药性, 其机制涉及 PI3K/AKT 信号通路的激活[46]。另外, c-Jun 在 NPC 细胞中的过表达与放疗耐受性相关, 通过调控 PI3K/AKT 信号通路影响肿瘤细胞的放疗敏感性[47]。在副作用管理方面, 临床上针对 PI3K/AKT 通路的靶向药物通常具有较好的耐受性, 但仍可能导致一些副作用, 如脂肪代谢异常及血糖水平变化等[48]。因此, 合理的患者监测和副作用管理策略显得尤为重要。例如, 结合使用营养支持及适当的药物调整, 可以有效减轻患者在接受 PI3K/AKT 抑制剂治疗期间的副作用。同时, 通过对耐药机制的深入研究, 开发新型的组合治疗策略也成为克服耐药性的重要途径。综上所述, PI3K/AKT 通路靶向药物在鼻咽癌中的应用展现了良好的临床前



景,但也需关注耐药性及副作用的管理,以提高治疗效果与患者生活质量。

## 6. 结论

综上所述,PRKDC 作为 DNA 损伤修复的重要因子,逐渐显露出其在肿瘤发生发展中的关键作用。PRKDC 通过激活 PI3K/AKT 信号通路,促进肿瘤细胞的增殖,抑制凋亡,并增强其对治疗的耐药性,这一发现为鼻咽癌的治疗提供了新的思路和靶点。靶向 PRKDC 及 PI3K/AKT 通路的药物展现出了良好的抗肿瘤潜力,特别是在联合治疗策略中,能够显著提升治疗效果,降低耐药风险。未来的研究应当聚焦于深入解析 PRKDC 与 PI3K/AKT 通路的分子机制,以揭示其在肿瘤发生和发展中的具体作用。同时,优化靶向药物的临床应用,将是推动鼻咽癌精准治疗的重要方向,这不仅需要基础研究的支持,也需临床研究的验证。通过多学科的合作,整合基础与临床研究的成果,我们有望在不久的将来实现鼻咽癌治疗的突破,为患者带来更有效的治疗选择。

## 参考文献

- [1] Kang, Y., He, W., Ren, C., Qiao, J., Guo, Q., Hu, J., *et al.* (2020) Correction: Advances in Targeted Therapy Mainly Based on Signal Pathways for Nasopharyngeal Carcinoma. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 265. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00394-2>
- [2] Song, L., Liu, J., Shang, Y., Hu, Y., Zhang, J., Ye, Y., *et al.* (2024) Enhanced MRI Radiomics Based Model for Predicting Recurrence or Metastasis of Nasopharyngeal Cancer (NC) Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy: A Retrospective Study. *Cancer Control*, **31**, 1-7. <https://doi.org/10.1177/10732748241250208>
- [3] Chen, Y., Li, Y., Guan, Y., Huang, Y., Lin, J., Chen, L., *et al.* (2020) Prevalence of PRKDC Mutations and Association with Response to Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors. *Molecular Oncology*, **14**, 2096-2110. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12739>
- [4] Kumar, K.R.R. (2023) Lost in the Bloom: DNA-PKCS in Green Plants. *Frontiers in Plant Science*, **14**, Article 1231678. <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1231678>
- [5] Chen, D., Ren, H., Zhao, N. and Hao, J. (2023) Expression and Prognostic Value of DNA Sensors in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Leukocyte Biology*, **114**, 68-78. <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiad055>
- [6] Tan, K.T., Yeh, C., Chang, Y., Cheng, J., Fang, W., Yeh, Y., *et al.* (2020) PRKDC: New Biomarker and Drug Target for Checkpoint Blockade Immunotherapy. *Journal for Immuno Therapy of Cancer*, **8**, e000485. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000485>
- [7] Zhang, J., Jia, L., Tsang, C.M. and Tsao, S.W. (2017) EBV Infection and Glucose Metabolism in Nasopharyngeal Carcinoma. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer, 75-90. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-5765-6\\_6](https://doi.org/10.1007/978-981-10-5765-6_6)
- [8] Cao, Y. (2017) EBV Based Cancer Prevention and Therapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *npj Precision Oncology*, **1**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1038/s41698-017-0018-x>
- [9] Yu, G., Hsu, W.L., Coghill, A.E., Yu, K.J., Wang, C., Lou, P., *et al.* (2019) Whole-Exome Sequencing of Nasopharyngeal Carcinoma Families Reveals Novel Variants Potentially Involved in Nasopharyngeal Carcinoma. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 9916. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46137-4>
- [10] Yang, X., Yang, F., Lan, L., Wen, N., Li, H. and Sun, X. (2022) Potential Value of PRKDC as a Therapeutic Target and Prognostic Biomarker in Pan-Cancer. *Medicine*, **101**, e29628. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000029628>
- [11] Pang, W., Wang, Y., Lu, X., Li, M., Long, F., Chen, S., *et al.* (2025) Integrated Spatial and Single Cell Transcriptomics Identifies PRKDC as a Dual Prognostic Biomarker and Therapeutic Target in Hepatocellular Carcinoma. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 14834. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-98866-4>
- [12] Ling, Z., Fang, Z., Wu, J. and Liu, J. (2021) The Depletion of Circ-PRKDC Enhances Autophagy and Apoptosis in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia via MicroRNA-653-5p/Reelin Mediation of the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **37**, 392-401. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12352>
- [13] Oh, T., Kang, G., Jo, H., Park, H., Lee, Y. and Ahn, G. (2024) DNA-Dependent Protein Kinase Regulates Cytosolic Double-Stranded DNA Secretion from Irradiated Macrophages to Increase Radiosensitivity of Tumors. *Radiotherapy and Oncology*, **193**, Article 110111. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110111>
- [14] Li, B., Ding, Z., Calbay, O., Li, Y., Li, T., Jin, L., *et al.* (2023) FAP Is Critical for Ovarian Cancer Cell Survival by Sustaining NF- $\kappa$ B Activation through Recruitment of PRKDC in Lipid Rafts. *Cancer Gene Therapy*, **30**, 608-621.



- <https://doi.org/10.1038/s41417-022-00575-x>
- [15] Zhang, Y., Shen, G., Zhang, D., Meng, T., Lv, Z., Chen, L., *et al.* (2025) N6-Methyladenosine Modification Mediated by METTL3 Promotes DNA-PKCS Expression to Induce Anlotinib Resistance in Osteosarcoma. *Clinical and Translational Medicine*, **15**, e70228. <https://doi.org/10.1002/ctm2.70228>
  - [16] Xiong, J., Deng, C., Fu, Y., Tang, J., Xie, J. and Chen, Y. (2025) Prognostic and Potential Therapeutic Roles of PRKDC Expression in Lung Cancer. *Molecular Biotechnology*, **67**, 2455-2466. <https://doi.org/10.1007/s12033-024-01209-3>
  - [17] Chen, H., Pei, L., Xie, P. and Guo, G. (2020) Circ-PRKDC Contributes to 5-Fluorouracil Resistance of Colorectal Cancer Cells by Regulating miR-375/FOXO1 Axis and Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 5939-5953. <https://doi.org/10.2147/ott.s253468>
  - [18] Sun, E.J., Wankell, M., Palamuthusingam, P., McFarlane, C. and Hebbard, L. (2021) Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Biomedicines*, **9**, Article 1639. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111639>
  - [19] Ghafouri-Fard, S., Khanbabapour Sasi, A., Hussien, B.M., Shoorei, H., Siddiq, A., Taheri, M., *et al.* (2022) Interplay between PI3K/AKT Pathway and Heart Disorders. *Molecular Biology Reports*, **49**, 9767-9781. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07468-0>
  - [20] Savova, M.S., Mihaylova, L.V., Tews, D., Wabitsch, M. and Georgiev, M.I. (2023) Targeting PI3K/AKT Signaling Pathway in Obesity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **159**, Article 114244. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114244>
  - [21] Huang, L., Yang, Q., Chen, H., Wang, Z., Liu, Q. and Ai, S. (2022) Tollip Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression via PI3K/AKT Pathway. *Open Medicine*, **17**, 626-637. <https://doi.org/10.1515/med-2022-0453>
  - [22] Bang, J., Jun, M., Lee, S., Moon, H. and Ro, S.W. (2023) Targeting EGFR/PI3K/AKT/mTOR Signaling in Hepatocellular Carcinoma. *Pharmaceutics*, **15**, Article 2130. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082130>
  - [23] Liu, X., Zuo, H., Wu, C., Li, N., Zhou, Q., Cao, F., *et al.* (2025) Muscone Attenuates Uveitis through the PI3K/AKT Signaling Pathway. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **66**, 21. <https://doi.org/10.1167/iovs.66.5.21>
  - [24] Zhang, H., Pang, J., Zhang, Y., Ma, Y., Fan, F. and Liu, H. (2022) AZD9291 Suppresses Proliferation and Migration of Nasopharyngeal Carcinoma Cells by Inhibiting the PI3K-AKT-mTOR Pathway. *Journal of Southern Medical University*, **42**, 1403-1409.
  - [25] Qin, Z.Q., Li, Q.G., Yi, H., *et al.* (2020) Heterozygous p53-R280T Mutation Enhances the Oncogenicity of NPC Cells Through Activating PI3K-AKT Signaling Pathway. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 104. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00104>
  - [26] Lin, T., Tao, Y.Y., Tang, Y.G., *et al.* (2025) Effect of Biyan Jiedu Capsules on Proliferation and Apoptosis of Nasopharyngeal Carcinoma Cells Based on PI3K/AKT Pathway. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **50**, 1920-1927.
  - [27] Xiong, Y., Zhong, W., Liu, J., Cheng, B., Fan, J., Zhou, F., *et al.* (2022) Luteolin Isolated from polygonum Cuspidatum Is a Potential Compound against Nasopharyngeal Carcinoma. *BioMed Research International*, **2022**, e974066. <https://doi.org/10.1155/2022/9740066>
  - [28] Wu, Y.T., Chen, L.C., Wang, H.H., *et al.* (2025) Scutellarein Enhances Cisplatin-Induced Apoptotic Effects by Suppressing the PI3K/AKT-MDR1 Pathway in Human NPC/HK1 Nasopharyngeal Carcinoma Cells. *Biomedical Reports*, **22**, Article No. 60. <https://doi.org/10.3892/br.2025.1938>
  - [29] Pan, S., Zhang, X., Guo, Y. and Li, Y. (2022) DPCPX Induces Bim-Dependent Apoptosis in Nasopharyngeal Carcinoma Cells. *Cell Biology International*, **46**, 2050-2059. <https://doi.org/10.1002/cbin.11887>
  - [30] Shi, Y., Meng, X., Xu, Y. and Tian, X. (2021) Role of FOXO Protein's Abnormal Activation through PI3K/AKT Pathway in Platinum Resistance of Ovarian Cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **47**, 1946-1957. <https://doi.org/10.1111/jog.14753>
  - [31] Li, F., Yang, Y., Ge, J., Wang, C., Chen, Z., Li, Q., *et al.* (2024) Multi-Omics Revealed the Mechanisms of Codonopsis Pilosula Aqueous Extract in Improving UC through Blocking Abnormal Activation of PI3K/AKT Signaling Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **319**, Article 117220. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117220>
  - [32] Luo, T., Chen, S., Ruan, Y., Chen, H., Chen, Y., Li, Y., *et al.* (2023) Downregulation of DDIT4 Ameliorates Abnormal Behaviors in Autism by Inhibiting Ferroptosis via the PI3K/AKT Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **641**, 168-176. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.12.032>
  - [33] Song, S., Fan, M., Wen, X., Shi, X., Lou, Y., He, Z., *et al.* (2023) Integrated Network Pharmacology and Gut Microbiome Analysis to Reveal the Mechanism of Qu-Zhuo-Tong-Bi Decoction against Hyperuricemia and Gout. *Journal of Ethnopharmacology*, **316**, Article 116736. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116736>
  - [34] Jiang, X., Yin, H., Su, W., Quan, H., Yuan, X., Feng, X., *et al.* (2023) Trifolirhizin Inhibits Proliferation, Migration and Invasion in Nasopharyngeal Carcinoma Cells via PI3K/AKT Signaling Pathway Suppression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **667**, 111-119. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.05.030>
  - [35] Xie, J., Shi, Z., Sun, L., Wu, Y., Feng, J., Wang, H., *et al.* (2025) Fangchinoline Suppresses Nasopharyngeal Carcinoma

- Progression by Inhibiting SQLE to Regulate the PI3K/AKT Pathway Dysregulation. *Phytomedicine*, **140**, Article 156484. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156484>
- [36] Castellano, G.M., Zeeshan, S., Garbuzenko, O.B., Sabaawy, H.E., Malhotra, J., Minko, T., *et al.* (2022) Inhibition of Mtorc1/2 and DNA-PK via CC-115 Synergizes with Carboplatin and Paclitaxel in Lung Squamous Cell Carcinoma. *Molecular Cancer Therapeutics*, **21**, 1381-1392. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-22-0053>
- [37] Cao, C., Wang, Y., Wu, X., Li, Z., Guo, J. and Sun, W. (2022) The Roles and Mechanisms of Circular RNAs Related to mTOR in Cancers. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24783. <https://doi.org/10.1002/jcla.24783>
- [38] Chen, W., Chen, W., Chen, S., Jiang, L., Shu, G., Yin, Y., *et al.* (2024) Establishment of a Visualized Mouse Orthotopic Xenograft Model of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Biology & Therapy*, **25**, Article 2382531. <https://doi.org/10.1080/15384047.2024.2382531>
- [39] Li, D., Du, C., Lin, Y. and Wu, M. (2002) Inhibition of Growth of Human Nasopharyngeal Cancer Xenografts in SCID Mice by Arsenic Trioxide. *Tumori Journal*, **88**, 522-526. <https://doi.org/10.1177/030089160208800617>
- [40] Hwang, Y., Lu, T., Huang, D., Kuo, Y., Kao, C., Yeh, N., *et al.* (2009) NOLC1, an Enhancer of Nasopharyngeal Carcinoma Progression, Is Essential for TP53 to Regulate MDM2 Expression. *The American Journal of Pathology*, **175**, 342-354. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080931>
- [41] Zhang, W., Li, W., Yin, C., Feng, C., Liu, B., Xu, H., *et al.* (2024) PRKDC Induces Chemoresistance in Osteosarcoma by Recruiting GDE2 to Stabilize GNAS and Activate AKT. *Cancer Research*, **84**, 2873-2887. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-24-0163>
- [42] Zhou, Y., Liu, F., Xu, Q., Yang, B., Li, X., Jiang, S., *et al.* (2020) Inhibiting Importin 4-Mediated Nuclear Import of CEBPD Enhances Chemosensitivity by Repression of PRKDC-Driven DNA Damage Repair in Cervical Cancer. *Oncogene*, **39**, 5633-5648. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1384-3>
- [43] Zhang, J., Jiang, Y., Yu, Y. and Li, J. (2022) Preclinical Evaluation of the Dual mTORC1/2 Inhibitor Sapanisertib in Combination with Cisplatin in Nasopharyngeal Carcinoma. *European Journal of Pharmacology*, **915**, Article 174688. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174688>
- [44] Wang, H., Guo, H.M., Wu, Q.L., Yan, H., Liu, G. and Gao, M. (2021) MicroRNA-203a-3p Affects the Biological Characteristics of Nasopharyngeal Carcinoma by Targeting Vascular Endothelial Growth Factor-C. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **72**, 605-613. <https://doi.org/10.26402/jpp.2021.4.12>
- [45] Zhang, J., Zhou, J. and Xiao, S. (2020) Shikonin Inhibits Growth, Invasion and Glycolysis of Nasopharyngeal Carcinoma Cells through Inactivating the Phosphatidylinositol 3 Kinase/AKT Signal Pathway. *Anti-Cancer Drugs*, **31**, 932-941. <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000000920>
- [46] Peng, Y., Xia, J., Zhou, D., *et al.* (2024) S100A2 Upregulates GLUT1 Expression to Promote Glycolysis in the Progression of Nasopharyngeal Carcinoma. *Histology and Histopathology*, **39**, 1669-1683.
- [47] Sun, Y., Chen, K., Lin, G., Wan, F., Chen, L. and Zhu, X. (2021) Silencing C-Jun Inhibits Autophagy and Abrogates Radioresistance in Nasopharyngeal Carcinoma by Activating the PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 1085-1085. <https://doi.org/10.21037/atm-21-2563>
- [48] Fang, S., Peng, L., Zhang, M., Hou, R., Deng, X., Li, X., *et al.* (2024) MiR-2110 Induced by Chemically Synthesized Cinobufagin Functions as a Tumor-Metastatic Suppressor via Targeting fgfr1 to Reduce PTEN Ubiquitination Degradation in Nasopharyngeal Carcinoma. *Environmental Toxicology*, **39**, 3548-3562. <https://doi.org/10.1002/tox.24197>