

中药复方逆转肿瘤多药耐药研究近况及相关 PI3K/AKT/NF- κ B 分子通路分析

刘永衡 郎娜 陈秀

【摘要】 肿瘤的多药耐药(MDR)是导致化疗失败的重要原因之一。目前中医药逆转MDR的研究大多集中在单一药物或单一提纯成分方面,而关于中药复方逆转MDR的研究较少。本文对近年来中药复方逆转MDR的相关研究作一总结,发现研究者分别从抑制P-糖蛋白(P-gp)的酶活性、降低多耐药基因1信使核糖核酸(MDR1mRNA)表达、诱导肿瘤细胞凋亡、下调B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)的表达等方面解释了其的作用机制。但是多数研究仅限于一个或两个靶点蛋白,未能提出具体的分子通路。笔者结合自身研究基础,分析MDR形成机制中一条比较重要的磷脂酰肌醇3-激酶/A蛋白激酶/核因子- κ B(PI3K/AKT/NF- κ B)分子通路,并借此探讨中药复方逆转肿瘤MDR研究的新思路。

【关键词】 中药; 肿瘤; 多药耐药; PI3K/AKT/NF- κ B; 分子通路

【中图分类号】 R730.3 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.09.022

Traditional Chinese medicine compound in reversal of multidrug resistance in tumors and the analysis on PI3K/AKT/NF- κ B molecular pathway LIU Yong-heng, LANG Na, CHEN Xiu. Cardiothoracic Surgery Department of the Second Artillery General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100088, China

Corresponding author: LANG Na, E-mail: langna96@126.com

【Abstract】 The multi drug resistance (MDR) in tumors is the most common cause of chemotherapy failure. Most of the current researches on the traditional Chinese medicine in reversal of MDR still focus on a single drug or extracted content, and seldom shows interest in Traditional Chinese medicinal compounds. This paper makes a review on the study of the traditional Chinese medicine reversing MDR in recent years. It found that researchers explained the MDR mechanisms from following ways such as inhibition of the P-gp enzyme activity, decreasing the expression of MDR1mRNA, inducing tumor cell apoptosis, and lowering the expression of Bcl-2. Considering most researches' limitation to no more than 2 target proteins, and failure to put forward specific molecular pathways. The authors, based on our early researches, made analysis on an important molecular pathway-the PI3K/AKT/NF- κ B pathway of MDR mechanism, in order to explore new ideas on the research of traditional Chinese medicine compound reversing the MDR of tumor.

【Key words】 Traditional Chinese medicine; Tumor; Multi drug resistance; PI3K/AKT/NF- κ B; Molecular pathway

肿瘤的多药耐药性(multiple drug resistance,

MDR)是指对一种药物具有耐药性的同时,对其他结构不同,作用靶点不同的抗肿瘤药物也具有耐药性。MDR是导致化疗失败的重要原因之一^[1],是多因素、多机制共同作用的结果,涉及多种转运蛋白和凋亡通路的改变,也与肿瘤干细胞的存在及肿瘤细胞外的酸性微环境等因素密切相关。深入探讨恶性肿瘤MDR产生的机制并寻找有效的逆转策略,是当前肿瘤研究中的热点和难点,也是

基金项目:中国博士后科学基金(2012M521903)

作者单位:100088 北京,中国人民解放军第二炮兵总医院心胸外科(刘永衡、陈秀);中国人民解放军总参总医院肿瘤科(刘永衡);中国中医科学院西苑医院皮肤科(郎娜)

作者简介:刘永衡(1979-),博士,主治医师。研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤的复发和转移。E-mail: lyhdefamily@sina.com

通讯作者:郎娜(1978-),女,博士,副主任医师。研究方向:中西医结合临床。E-mail: langna96@126.com

临床治疗中亟待解决的问题。在寻找逆转 MDR 的药物过程中,西方研制的逆转剂往往只有单一的机制,所以逆转率较低,而中医药具有多靶点、多阶段性作用等特点,可能通过多种机制逆转 MDR^[2]。

目前中医药逆转 MDR 的研究大多集中在单体(单一药物组分)、单药、单靶点方面,关于中药复方逆转 MDR 的研究较少,不免有“弃医存药”之嫌,一定程度上背离了中医方剂配伍的基础理论。而在这些研究中,能够提出完整的逆转机制的分子通路并进行系统分析的实验更少,从而使其研究欠缺科学性。下面就近年来中药复方逆转 MDR 的相关研究作一综述,期望能从中总结和归纳前人经验,找出更好的研究方法和创新思路。

1 逆转肿瘤 MDR 的相关中药复方研究

1.1 肠胃清

范忠泽等^[3]研究发现:中药复方肠胃清(黄芪、党参、白术等组成)对 P-糖蛋白(permeability-glycoprotein, P-gp)的三磷酸腺苷(ATP)酶活性具有抑制作用,并呈剂量依赖性;2.5% 和 5% 药物血清对多耐药基因 1(MDR1)转录水平的抑制作用分别达到了 58% 和 100%,认为肠胃清逆转肿瘤耐药与其抑制 P-gp 的酶活性、降低多耐药基因 1 信使核糖核酸(MDR1mRNA)表达有关。万光生等^[4]观察肠胃清对裸鼠皮下移植瘤的治疗作用,实验显示肠胃清可以抑制大肠癌多药耐药细胞人结肠癌耐长春新碱细胞株(HCT8/V)裸鼠异位移植瘤的生长,并能改变其形态学变化、诱导细胞凋亡,与化疗药物联合具有协同作用,肠胃清具有逆转大肠癌多药耐药的作用可能与其诱导肿瘤细胞凋亡相关。

1.2 扶正祛邪中药复方

李秀军等^[5]通过体外实验观察到:扶正祛邪中药复方(人参、黄芪、麦冬、五味子等)含药血清对人早幼粒急性白血病细胞(HL60)及长春新碱诱导的耐药细胞株(HL60/VCR)细胞的生长均有明显的抑制作用,且其对 HL60/VCR 的细胞毒作用呈剂量依赖性,扶正祛邪复方中药可以抑制白血病耐药细胞可能与逆转 MDR 有关。

1.3 复康灵胶囊

陈前军等^[6]通过复康灵胶囊(黄芪、茯苓、女贞子、半枝莲等组成)对新辅助化疗乳腺癌近期疗效以及对耐药基因 P-gp170、谷胱甘肽 S-转移酶- π

(GST- π)的调控研究,认为复康灵胶囊有抑制乳腺癌 P-gp170 表达作用,并可增加乳腺癌对含蒽环类药物化疗敏感性,减少其耐药性。

1.4 解毒化淤中药复方

马武开等^[7]通过探讨解毒化淤中药复方(青黛、莪术、川芎、补骨脂等组成)含药血清对人白血病多药耐药细胞株(K562/AO2)、人早幼粒急性白血病耐阿霉素细胞(HL60/Adr) P-gp、B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、蛋白 53(P53)基因表达的影响,认为其逆转耐药机制为降低 P-gp、Bcl-2 的表达,而对 P53 基因的表达无影响。何咏梅等^[8]继续其研究发现,无细胞毒剂量的解毒化淤药含药血清对 K562/AO2 细胞有耐药逆转作用,其逆转作用呈浓度依赖性。进一步的研究显示,不同浓度的解毒化淤药含药血清能够降低 K562/AO2 细胞耐药基因 P-gp 的表达,以中、高剂量组最明显,可能是其逆转耐药的主要机制之一。研究结果还显示 K562/AO2 耐药细胞有 Bcl-2 基因的表达,解毒化淤药含药血清能够下调 K562/AO2 细胞 Bcl-2 的表达,促进白血病细胞凋亡。以上研究结果说明,解毒化淤药具有降低耐药基因 P-gp 表达和下调 Bcl-2 抗凋亡的表达的双重作用,可能是其逆转白血病耐药的主要机制之一。

1.5 复方当归注射液

张育等^[9]发现复方当归注射液(当归、川芎、红花等组成)可以使人红白血病多药耐药细胞株 K562/AO2 细胞中 MDR1 基因及 P-gp 表达降低,能部分逆转 K562/AO2 细胞的耐药性,其作用机制主要与下调 K562/AO2 细胞 MDR1mRNA 的表达而导致细胞膜上 P-gp 的表达量减少有关。

1.6 圣和散

王建华等^[10]观察中药圣和散(党参、太子参、玄参、炒白术等组成)逆转人胃腺癌耐长春新碱细胞系(SGC7901/VCR)耐药细胞 MDR 的作用,发现其可降低 P-gp 表达,从而逆转 MDR,而且存在量效关系。

1.7 复方君子汤

廖斌等^[11]研究中药复方君子汤(党参、白术、茯苓、黄芪等组成)联合环孢霉素 A 逆转白血病耐药细胞 K562/VCR 耐药性的作用,推测复方君子汤并不是通过抑制 K562/VCR 细胞 MDR1/P-gp 的表达,而是通过抑制 P-gp 的功能增加细胞内药物积聚而达到逆转耐药的作用。后来他们又通过实验证实^[12]:复方君子汤(无毒性剂量)可明显逆转 K562/

VCR 耐药细胞对 VCR 的抗药性;在体外对白血病 K562/VCR 细胞耐药性有明显的逆转作用,并能显著提高 K562/VCR 细胞对阿霉素的敏感性,且在有效浓度范围内对细胞本身无明显毒性作用。

1.8 益气养阴中药复方

史哲新等^[13]观察微小残留白血病病患者的气阴两虚证候,用联合化疗配合口服益气养阴中药(二至丸和四君子汤为主药)治疗,发现益气养阴中药配合化疗治疗能够降低 P-gp 的表达率,减少化疗药物外排,增加细胞内化疗药物的浓度,增加 MDR 细胞对损癌药物的敏感,从而逆转白血病多药耐药的发生。孙玺媛等^[14]研究认为益气养阴方(黄芪、白术、北沙参等组成)能显著提高顺铂对人肺癌耐顺铂细胞株 A549/DDP 细胞增殖抑制作用,逆转 A549/DDP 细胞的凋亡抵抗可能是其逆转 MDR 的作用机理之一。

1.9 肝癌 1 号

李起等^[15]以亲本细胞人肝癌细胞 HepG2 为对照,MTT 法观察肝癌 1 号(茯苓、白术、黄芪、茵陈组成)处理后的人肝癌细胞 HepG2 耐阿霉素细胞株(HepG2/ADM)细胞的毒性作用,流式细胞仪检测肝癌 1 号作用后细胞表面 P-gp 表达阳性率,逆转录聚合酶链式反应检查多药耐药基因(MDR1)mRNA 表达水平,结果显示肝癌 1 号可通过抑制 HepG2/ADM 耐药细胞 MDR1mRNA 的表达及 P-gp 合成,部分逆转 HepG2/ADM 的耐药性。

1.10 消胰化积复方

傅洁等^[16]研究对人胰腺癌细胞株 SW1990 裸小鼠的抑瘤作用,发现消胰化积复方(百花蛇舌草、半枝莲、蛇六谷、绞股兰、白豆蔻等组成)联合健脾对体内人胰腺癌细胞 SW1990 生长有更强的抑制作用,能部分逆转肿瘤细胞的 MDR 现象。

1.11 参麦注射液

石宇雄等^[17]选用人成骨肉瘤多药耐药细胞株 R-OS-732 为对象来观察参麦注射液(主要成分为丹参、麦冬)逆转多药耐药(MDR)的作用,经 MTT 法发现参麦注射液能增加 R-OS-732 对阿霉素的敏感性,部分逆转了 R-OS-732 对阿霉素耐药性,逆转倍数为 1.72 倍。同时,参麦注射液可提高 R-OS-732 细胞内化疗药物的浓度,增加化疗药的毒性作用。

1.12 健脾解毒方

李先茜等^[18]从分子生物学的角度探讨健脾解

毒方(生黄芪、党参、白术、薏苡仁、猪苓、石见穿、野葡萄藤、八月札等组成)逆转大肠癌多药耐药基因的作用机制,发现健脾解毒方药物血清对人结肠癌耐长春新碱细胞株(HCT-8/V)细胞有抑制作用,随浓度升高、时间延长,其抑制作用增强,呈剂量和时间效应关系。随作用时间延长,对肿瘤细胞的杀伤作用明显增强。认为健脾解毒方对大肠癌 MDR 有逆转作用,在逆转大肠癌 MDR1 的同时,伴随 A 蛋白激酶(AKT)的磷酸化。健脾解毒方可能是通过磷脂酰肌醇 3-激酶/A 蛋白激酶(PI3K/AKT)信号通路调控 MDR 基因的表达,从而逆转 MDR。

综上所述,中药复方在逆转胃癌、肝癌、大肠癌、乳腺癌、白血病等恶性肿瘤耐药方面都具有一定的作用,研究者分别从抑制 P-gp 的酶活性、降低 MDR1mRNA 表达、诱导肿瘤细胞凋亡、下调 Bcl-2 的表达等方面解释了其作用机制。但是同时可以看到,上述中药复方研究多仅限于一个或 2 个靶点蛋白,多数未能提出复方作用的通路,未使用阻断剂进行干预,不能排除对其他蛋白的影响导致的作用。而中药因其本身成分的不单一性决定了其机制的多靶点性,因此容易导致以偏概全的现象产生^[19]。故研究中药复方对肿瘤 MDR 的影响,应该首先明确或假定其作用的具体分子通路,在研究中同时观察测定通路中多个蛋白的变化,最好能结合使用特异性阻断剂屏蔽某些分子的功能,从正反两个方面去论证问题,从而使研究思路更加清晰,在科学逻辑上更具有说服力。

2 PI3K/AKT/NF-κB 通路介导的形成的可能机制

已有研究发现,中药复方健脾益肾颗粒可以通过上调线粒体介导的凋亡途径中半胱天冬氨酸蛋白酶 9(caspase9)、半胱天冬氨酸蛋白酶 3(caspase3)、细胞色素 C(CytC)、第二线粒体衍生的半胱天冬酶激活剂(Smac)、Omi 应力调节的内切蛋白酶/高温要求蛋白 A2(Omi/HtrA2)的表达^[20],起到促胃癌细胞凋亡的作用,还发现健脾益肾颗粒可以抑制 Bcl-2 蛋白和其 mRNA 表达^[21],而 Bcl-2 蛋白是 PI3K/AKT/NF-κB 通路的下游分子,Caspase-3 蛋白则是该通路中生存素(Survivin)基因的下游分子,这提示健脾益肾颗粒可能通过 PI3K/AKT/NF-κB 通路对胃癌细胞产生影响,而 PI3K/AKT/NF-κB 通路又是介导肿瘤细胞产生 MDR 的重要分子通路之一。于是提出假设:中药复方健脾益

肾颗粒可能通过 PI3K/AKT/NF- κ B 通路逆转胃癌细胞的 MDR,这可能是其多年临床应用中显示的化疗增效的机制之一。下面笔者结合近期相关研究,分析 PI3K/AKT/NF- κ B 分子通路在影响肿瘤 MDR 形成中的作用机制,并简要介绍笔者的课题研究思路,探讨从该通路进行中药复方逆转肿瘤 MDR 的研究方案,期望能起到抛砖引玉的作用。

PI3K/AKT 信号传导通路调节肿瘤细胞的增殖和活化,其活性异常不仅能导致细胞恶性转化,而且与肿瘤细胞的侵袭、转移、肿瘤血管生成,肿瘤耐药等相关^[22]。结合国内外研究结果,笔者认为 PI3K/AKT/NF- κ B 通路介导的肿瘤多药耐药可能机制如下^[23-28]:在生长因子的作用下,活化的 PI3K 产生第二信使 PIP3 活化下游的 AKT,进而通过磷酸化作用激活或抑制下游靶蛋白,诱导活化核转录因子 NF- κ B, NF- κ B 可以(1)调控多耐药基因 1 (MDR1) 启动子活性,诱导 MDR1 表达,促进 MDR1 基因编码的 P-gp 的表达, P-gp 表达增强时,会导致药物的流出增加,细胞内药物浓度下降,无法构成对肿瘤细胞的有效杀伤;(2)诱导抗凋亡基因 Bcl-2、Bcl-XL 的表达,抑制肿瘤细胞凋亡;(3)促进 Survivin 基因的表达, Survivin 可直接抑制凋亡终末效应酶 Caspase-3 和 Caspase-7 的活性来阻断各种刺激诱导的细胞凋亡过程,还可以与细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (CDK4) 和细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (CDK2) 相互作用阻断凋亡信号转导通路;(4)使 X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 表达增加, XIAP 可结合并抑制 caspase-3、caspase-7 和 caspase-9 活性,抑制凋亡。综上, PI3K/AKT/NF- κ B 通路主要通过促进耐药蛋白表达,从而减少细胞内药物浓度和抑制肿瘤细胞凋亡导致肿瘤多药耐药 (MDR) 的产生。其具体机制如图 1 所示:

结合到科研实践中,笔者拟利用此通路来研究探讨中药复方(如健脾益肾颗粒已有研究基础支持)逆转肿瘤 MDR 的具体机制。首先,可利用化疗药物诱导形成肿瘤细胞多药耐药细胞系,通过接种实验动物和细胞培养分别从体内和体外两方面进行研究。然后,采用 Western Blot、流式细胞术、基因扩增、ELISA 等技术,观测 PI3K/AKT/NF- κ B 相关通路中若干蛋白及其 mRNA 的表达变化。实验设计中不但要考虑多个靶点的变化及联系,而且可以使用一些特异性阻断剂,例如采用 PI3K 特异性抑制剂 2-(4-吗啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮盐酸

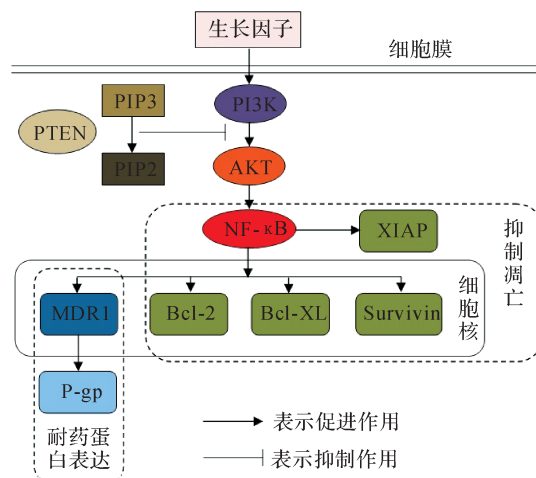


图 1 PI3K/AKT/NF- κ B 通路诱导产生 MDR 的主要机制

盐 (LY294002)^[29] 和 NF- κ B 抑制剂吡咯烷二硫代氨基甲酸盐^[30] (PDTC) 阻断相关信号通路进行对比研究,进一步观察和明确该中药复方逆转肿瘤 MDR 的多个作用靶点相互之间的内在影响。相信通过相关研究,对于充实中医健脾益肾法抗肿瘤理论体系,对于健脾益肾颗粒复方逆转肿瘤 MDR 的作用机理,对进一步开展中药复方临床逆转 MDR 机制研究,可以提供更多的创新研究思路和科学理论依据。

综上,目前国内外中药逆转 MDR 研究中主要偏向单体的研究,对复方制剂研究相对较少。但是,针对耐药机制,相比单味中药,复方能更好地从多途径、多靶点逆转肿瘤耐药^[31]。所以医学工作者在探索中药逆转 MDR 的机制时,不应弃医存药,应该一方面结合中医基础理论,一方面与临床紧密联合,从具有明确临床疗效的一些复方出发,采取更加科学有效的研究手段,以寻求更大的突破。紧密结合国内外研究最新进展,利用先进的研究方法和手段,深入探讨临床有效方药逆转 MDR 的作用机制,对揭示中药复方逆转肿瘤 MDR 的本质,对开发逆转肿瘤 MDR 的新药及推动中医药走向世界均有积极意义。

参 考 文 献

- [1] Xuguang Zhang, Xiangwen Peng, Weiping Yu, et al. Alpha-tocopheryl succinate enhances doxorubicin-induced apoptosis in human gastric cancer cells via promotion of doxorubicin influx and suppression of doxorubicin efflux [J]. Cancer Letters, 2011, 307 (2): 174-181.
- [2] Shengli Yang, Yunxia Wang, Xiaoli Pan, et al. The status of Chinese medicine in reversing multi-drug resistance of hepatocellular

- carcinoma[J]. Chinese-German Journal of Clinical Oncology, 2011,10(9):541-546.
- [3] 许建华,范忠泽,孙珏,等. 肠胃清对 KB-A-1 细胞 P-糖蛋白 ATP 酶活性及 MDR1 基因转录水平的影响[J]. 中成药, 2007,29(8):1119-1122.
- [4] 万光升,孙珏,王炎,等. 肠胃清对多药耐药人结肠癌裸鼠异位移植瘤的抑制作用及其细胞凋亡的影响[J]. 时珍国医国药,2011,22(10):2369-2370.
- [5] 李秀军,严鲁萍,姚宇红. 扶正祛邪中药复方含药血清抗白血病细胞 HL60 及 HL60/VCR 细胞的体外实验研究[J]. 广东医学,2012,33(7):896-897.
- [6] 陈前军,张蓉,司徒红林,等. 复康灵胶囊对乳腺癌多药耐药基因 p170、GST- π 影响的临床研究[J]. 中国药房,2008,19(21):1650-1652.
- [7] 马武开,姚血明,李玉莹,等. 解毒化淤药对白血病 K562/AO2、HL60/Adr 细胞 P-gp、Bcl-2、P53 基因表达影响的研究[J]. 时珍国医国药,2011,22(10):2321-2323.
- [8] 何咏梅,邱国俊,马武开,等. 解毒化淤药血清对 K562/AO2 细胞 P-gp、Bcl-2 影响的研究[J]. 时珍国医国药,2012,23(5):1183-1184.
- [9] GAO Na,ZHANG Yu,MAO Jun-Qing, et al. Effects of Some Traditional Chinese Drugs on Mdr1 Gene and Its Expression Product in K562/AO2 Cells[J]. Journal of Experimental Hematology, 2008,16(4):785-789.
- [10] 王建华,夏跃胜,吴永忠,等. 圣和散对胃癌 SGC7901/VCR 耐药细胞 P-糖蛋白表达的影响[J]. 中国实用医药杂志, 2007,2(10):80-81.
- [11] 廖斌,葛仁英,陈霞,等. 中药复方君子汤联合环孢霉素 A 逆转白血病细胞株 K562/VCR 耐药性的实验研究[J]. 中国实验血液学杂志,2007,15(4):752-755.
- [12] 廖斌,葛仁英,徐成波,等. 中药复方君子汤对白血病细胞株 K562/VCR 耐药性的逆转作用[J]. 福建中医药大学学报, 2011,21(4):9-12.
- [13] 史哲新,杨向东,高宏,等. 益气养阴法对微小残留白血病多药耐药相关因子的影响[J]. 天津中医药,2009,26(6):453-454.
- [14] 孙玺媛,孙建立. 益气养阴方逆转人肺腺癌 A549/DDP 多药耐药机理[J]. 实用肿瘤学杂志,2009,23(1):26-28.
- [15] 李起,刘作金,张俊,等. 中药复方肝癌-1 号逆转肝癌多药耐药的实验研究[J]. 消化外科,2006,5(1):70-73.
- [16] 傅洁,刘鲁明,沈瑾,等. 清胰化积方联合健择对 SW1990 抑瘤及逆转 MDE 作用观察[J]. 中国中医基础医学杂志,2007,13(4):62-67.
- [17] 石宇雄,黄永明,许少健,等. 参麦注射液对人成骨肉瘤多药耐药细胞株 R-OS-732 逆转作用[J]. 广东医药,2006,27(8):1200-1201.
- [18] 李先茜,范忠泽,孙燕妮,等. 健脾解毒方逆转大肠癌多药耐药基因的研究[J]. 山东医药,2012,52(1):19-21.
- [19] 林海星,张天禹,谭宁. 中药逆转肿瘤多药耐药作用的研究现状[J]. 医学综述,2010,16(13):1970-1973.
- [20] 刘永衡. 从线粒体介导的失巢凋亡途径探讨健脾益肾冲剂防治胃癌复发转移的分子机制[D]. 中国中医科学院,2010.
- [21] 吴洁. 健脾益肾解毒法防治胃癌复发转移作用及对凋亡信号传导的调控机制[D]. 中国中医科学院,2006.
- [22] Franke TF. PI3K/Akt: getting it right matters[J]. Oncogene, 2008,27(50):6473-6488.
- [23] Bingjing ZHU,Xiangdong ZHOU. The Study of PI3K/AKT Pathway in Lung Cancer Metastasis and Drug Resistance[J]. Chin J Lung Cancer,2011,14(8):689-694.
- [24] XIAO Xiu-ying, YU Bao-hua. PI3K/Akt signaling pathway and its advances in colorectal cancer[J]. Chinese Clinical Oncology, 2011,16(6):558-561.
- [25] Steffen Heeg, Nina Hirt, Angela Queisser, et al. EGFR overexpression induces activation of telomerase via PI3K/AKT-mediated phosphorylation and transcriptional regulation through Hif1- α in a cellular model of oral - esophageal carcinogenesis[J]. Cancer Sci,2011,102(2):351-360.
- [26] Myoung Hee Kang, Sang Cheul Oh, Hyun Joo Lee, et al. Metastatic function of BMP-2 in gastric cancer cells: The role of PI3K/AKT, MAPK, the NF- κ B pathway, and MMP-9 expression[J]. EXPERIMENTAL CELL RESEARCH, 2011, 317(12):1746-1762.
- [27] Libing Song, Huaping Xiong, Jun Li, et al. Sphingosine Kinase-1 Enhances Resistance to Apoptosis through Activation of PI3K/Akt/NF- κ B Pathway in Human Non Small Cell Lung Cancer[J]. Clin Cancer Res,2011,17(7):1839-1849.
- [28] Z. Y. Fu, J. H. Lv, C. Y. Ma, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 decreased chemosensitivity of MDA-435 breast cancer cells to chemotherapeutic drugs through the PI3K/AKT/NF- κ B pathway[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2011, 65(3):163-167.
- [29] Liu P, Xu B, Li J, et al. LY294002 inhibits leukemia cell invasion and migration through early growth response gene 1 induction independent of phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun,2008,377(1):187-190.
- [30] Nuutinen U, Simelius N, Ropponen A, et al. PDTC enables type I TRAIL signaling in type II follicular lymphoma cells[J]. Leuk Res,2009,33(6):829-836.

(收稿日期:2013-08-01)

(本文编辑:董历华)