

人脑胶质瘤组织 PI3K 蛋白的表达及其与临床病理特征的关系\*

吴国敏<sup>1</sup>, 冯玲<sup>1</sup>, 杨宇石<sup>2</sup>, 史珂蔓<sup>1</sup>, 徐澍<sup>2\*\*</sup>, 李珀<sup>2\*\*</sup>

(1. 贵州医科大学 口腔医学院 口腔组织病理学教研室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学 临床医学院 病理学教研室, 贵州 贵阳 550004)

[摘 要] 目的: 探讨人脑胶质瘤组织磷脂酰肌醇-3-羟激酶(PI3K)蛋白的表达及其与患者临床病理特征的关系。方法: 选取 45 例胶质瘤患者手术切除的脑组织标本为实验组, 收集患者年龄、大脑胶质瘤发生部位及病理分级等临床病理特征, 选取同期 25 例脑血管病患者手术切除的脑组织标本为对照组; 采用免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶法(SP)检测 PI3K 蛋白的催化亚基 PI3Kp110α、PI3Kp110β 及调节亚基 PI3Kp85 的表达, 分析 PI3K 蛋白 3 种催化亚基与胶质瘤患者临床病理特征的关系。结果: 实验组病理分级高级别胶质瘤细胞密度明显增加、异型性明显、核深染、核分裂象增多, 可见怪异的瘤巨细胞、微血管增生、肿瘤浸润范围广及出血坏死; 对照组脑组织水肿、神经细胞变性减少、局部区域胶质细胞增生及神经纤维空泡变; 实验组脑组织细胞 PI3Kp110α 和 PI3Kp110β 阳性表达率均高于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但 PI3Kp85 阳性表达率与对照组的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 实验组不同性别、年龄、肿瘤发生部位及病理分级间 PI3Kp110α、PI3Kp110β 及 PI3Kp85 阳性表达率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论: PI3K 蛋白在人脑胶质瘤组织中存在过度表达, 但该表达与胶质瘤患者的临床病理特征无关。

[关键词] 蛋白; 免疫组织化学; PI3K 信号通路; 磷脂酰肌醇-3-羟激酶; 胶质瘤; 脑组织

[中图分类号] R739.41 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2020)03-0304-06

DOI:10.19367/j.cnki.1000-2707.2020.03.011

Expression of PI3K Protein in Human Glioma and its Relationship with Clinicopathological Characteristics

WU Guomin<sup>1</sup>, FENG Ling<sup>1</sup>, YANG Yushi<sup>2</sup>, SHI Keman<sup>1</sup>, XU Shu<sup>2</sup>, LI Po<sup>2</sup>

(1. Department of Oral histopathology, School of Stomatology, Guizhou Medical University, Guiyang, 550004, Guizhou, China;  
2. Department of Pathology, School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang, 550004, Guizhou, China)

[Abstract] Objective: To detect the expression of phosphatidylinositol-3-hydroxykinase (PI3K) protein in human glioma tissues and the relationship between PI3K protein with the clinicopathological characteristics of patients with glioma. Methods: 45 patients with glioma brain tissue were selected as the experimental group, and 25 patients with cerebrovascular disease but with normal brain tissues as the control group. Hematoxylin-eosin staining method (HE) to determine the cell pathological grading and immunohistochemical streptomyces avidin - peroxide enzyme (SP) was used to test the expression of catalytic subunit of PI3K protein PI3Kp110 alpha, PI3Kp110 beta and regulate sub PI3Kp85, analysis of PI3K protein and clinicopathological characteristics of human brain gliomas. Results: According to HE staining, the experimental group of high grade glioma tumor cell density increased significantly, with pleomorphism nuclear hyperchromatism and fission like increased, visible strange tumor giant cells, capillary hyperplasia, wide scope of tumor invasion, hemorrhage and necrosis while

\*[基金项目] 贵州省科技厅联合资金项目[黔科合 LH 字(2016)7241]; 贵阳市科技局项目[筑科合(20161001)43]  
\*\* 通信作者 E-mail: xushu@gmc.edu.cn; 524692168@qq.com

the control group showed brain edema and nerve cell degeneration and reduce, glial cell in local proliferated and nerve fiber vacuoles degenerated. the positive expression rate of PI3K protein catalytic subunit PI3Kp110 alpha and PI3Kp110 beta of the experimental group was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ), while the positive expression rate of PI3KP85 regulatory subunit was lower than that of the control group, but the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the expression of each subunit of PI3K protein in glioma tissues of different gender, age, tumor sites and pathological grades in the experimental group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** PI3K protein is over-expressed in human glioma tissues, but this expression is independent of clinicopathological characteristics.

[ **Key words** ] egg white; imunohistochemistry; PI3K signaling pathway; phosphatidylinositol 3'-kinase(PI3K); glioma; brain tissue

胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤,高居颅内肿瘤死亡率的第一位,已被公认是人类的一大健康杀手,胶质瘤治疗主要是手术切除加辅助放疗和/或化疗,然而即使术后行放化疗等综合治疗手段,患者仍然容易出现复发、耐药或转移<sup>[1]</sup>。有研究发现,人类肿瘤的发生发展是一个多基因多步骤的过程,肿瘤的复发恶变可由一条或者多条信号转导通路介导<sup>[2-3]</sup>。近年来,磷脂酰肌醇 3'-激酶信号(phosphatidylinositol 3'-kinase,PI3K)通路成为了研究肿瘤发病机制的热点,其在肝癌、肺癌、白血病、胰腺癌、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、卵巢癌及乳腺癌等多种恶性肿瘤中均有报道<sup>[4-8]</sup>,然而该通路与人脑胶质瘤发生、发展的关系及其机制尚少见报道。因此,本研究采用免疫组织化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶法(immunohistochemical streptavidin-peroxidase technique,SP)检测 PI3K 蛋白在人脑胶质瘤组织中的表达,同时观察不同性别、年龄、肿瘤发生部位及分级等不同临床病理参数患者的 PI3K 蛋白的表达差异,以期为研究胶质瘤的发生机制提供基础理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 标本来源及分组** 收集未经化疗的胶质瘤患者的脑组织肿瘤存档蜡块作为实验组,要求均为首次诊断且有完整的临床资料(包括性别、年龄、家族史及肿瘤发生部位等),确诊采取双盲法按照修订的第4版《WHO 中枢神经系统肿瘤分类》<sup>[9]</sup>对胶质瘤的分类和分级。实验组纳入胶质瘤患者45例,男性23例、女性22例,年龄<40岁29例、

≥40岁16例,肿瘤发生于脑叶者34例、深部者11例,病理分级低级别(I~II级)30例、高级别(III~IV级)15例;另取25例脑血管病患者的正常脑组织存档蜡块作为对照组,男性19例、女性6例,年龄<40岁14例、≥40岁11例。实验组与对照组患者性别及年龄分布差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.1.2 主要试剂和仪器** 兔抗人单克隆 PI3Kp110α 抗体、兔抗人单克隆 PI3Kp110β 抗体及兔抗人单克隆 PI3Kp85 抗体(南京沃尔森),免疫组化超敏反应试剂盒、载玻片、乙二胺四乙酸二钠修复液(ethylenediaminetetraacetic acid disodium salt antigen retrieval solution,EDTA)、二氨基联苯胺显色试剂盒(3,3'-N-diaminobenzidine tetrahydrochloride,DAB)及磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer saline,PBS)(山东迈新);AxioLab.A1 高清显微镜(Carl Zeiss),HM325 轮转式切片机(Thermo),GeminiAS 全自动染色机(Thermo),ClearVue 自动封片机(Thermo),RHY-III 病理组织漂烘仪(中威),ZYTEST-I 40L 超纯水机(卓越)及 101-1AB 电热鼓风恒温干燥箱(泰斯特)。

### 1.2 方法

**1.2.1 苏木精-伊红染色法(hematoxylin-eosin staining,HE)**判断胶质瘤的病理分级 从石蜡包埋的样本中切取厚度为3μm的组织切片,普通载玻片捞片,65℃烤片40min,二甲苯脱蜡5min/次、3次,梯度酒精后水化,经苏木精染液染色8min,水洗,1%盐酸酒精分化30s,水洗,碳酸锂饱和液蓝化2min,水洗,95%酒精脱水后放入伊红(醇溶性)染色液中染色1min,95%酒精洗去多余染液;100%酒精脱水2min/次、2次,二甲苯透明5min,自动封片机中性树脂封片。观察镜下细胞

核被苏木精染成鲜明的蓝色,细胞浆被伊红染成深浅不同的粉红色至桃红色,红细胞呈橘红色。

### 1.2.2 PI3Kp110 $\alpha$ 、PI3Kp110 $\beta$ 及 PI3KP85 蛋白表达

采用 SP 法检测,从石蜡包埋的样本中切取厚度为 3  $\mu$ m 的组织切片,65  $^{\circ}$ C 烤片 60 min,三缸二甲苯依次脱蜡各 10 min,梯度酒精后水化;采用 EDTA 高温煮沸法进行抗原修复,应用 3% 过氧化氢去除切片的非特异性染色,然后每张切片滴加山羊血清 50 ~ 100  $\mu$ L 封闭;将现配好的一抗(PI3Kp110 $\alpha$ 、PI3Kp110 $\beta$  及 PI3KP85 均按说明书推荐比例稀释)50 ~ 100  $\mu$ L 滴加在切片上,冰箱 4  $^{\circ}$ C 过夜,第 2 天 25  $^{\circ}$ C 复温 30 min,滴加二抗后置于 37  $^{\circ}$ C 水浴箱孵育 1 h,DAB 显色 5 ~ 10 min,显色时间以镜下观察到棕黄色或棕褐色颗粒为宜;苏木素复染、分化、返蓝、脱水、透明,最后经自动封片机用中性树脂封片观察。随机选取 10 个高倍镜(400 $\times$ )视野,计数其中 1 000 个细胞,按着色强度无着色、淡黄色、棕黄色及棕褐色分别计为 0、1、2 及 3 分;计数随机视野内细胞核或/和细胞质中出现棕黄色或棕褐色颗粒的细胞所占的比例,阴性为 0 分、 $\leq 10\%$  为 1

分、11% ~ 50% 为 2 分、51% ~ 75% 为 3 分、 $\geq 75\%$  为 4 分;将染色强度和阳性细胞数得分乘积  $> 3$  分判定为阳性表达, $\leq 3$  分判定为阴性表达<sup>[10]</sup>。

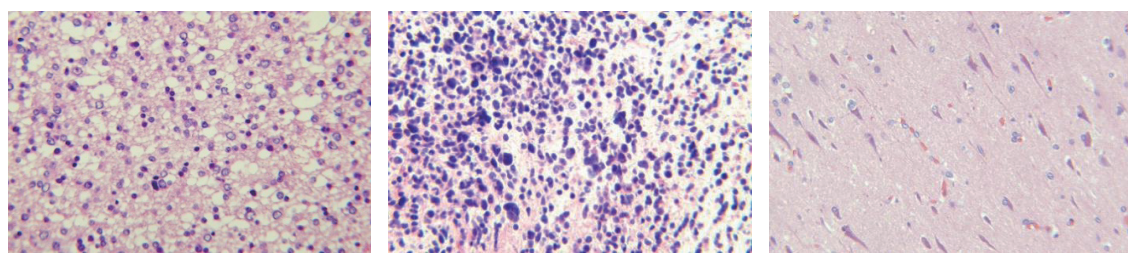
### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 对数据进行统计学分析,计数资料采用频数( $n$ )、率( $\%$ )表示,数据比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HE 染色

实验组病理分级低级别胶质瘤的肿瘤细胞弥漫分布,分化良好,排列疏松,肿瘤细胞呈中等程度增加,异型性不明显,无核分裂象,无坏死和微血管增生现象;而高级别胶质瘤的肿瘤细胞密度明显增加,异型性明显,核深染,核分裂象增多,可见怪异的瘤巨细胞,微血管增生,肿瘤浸润范围广,可见出血坏死。对照组脑组织水肿,神经细胞变性及减少,局部区域胶质细胞增生,神经纤维空泡变。见图 1。



实验组低级别胶质瘤

实验组高级别胶质瘤

对照组脑组织

图 1 实验组及对照组脑组织 HE 染色(200 $\times$ )

Fig. 1 The brain tissues HE in the experimental group and control group microscopically (200 $\times$ )

### 2.2 PI3Kp110 $\alpha$ 、PI3Kp110 $\beta$ 及 PI3KP85 蛋白表达

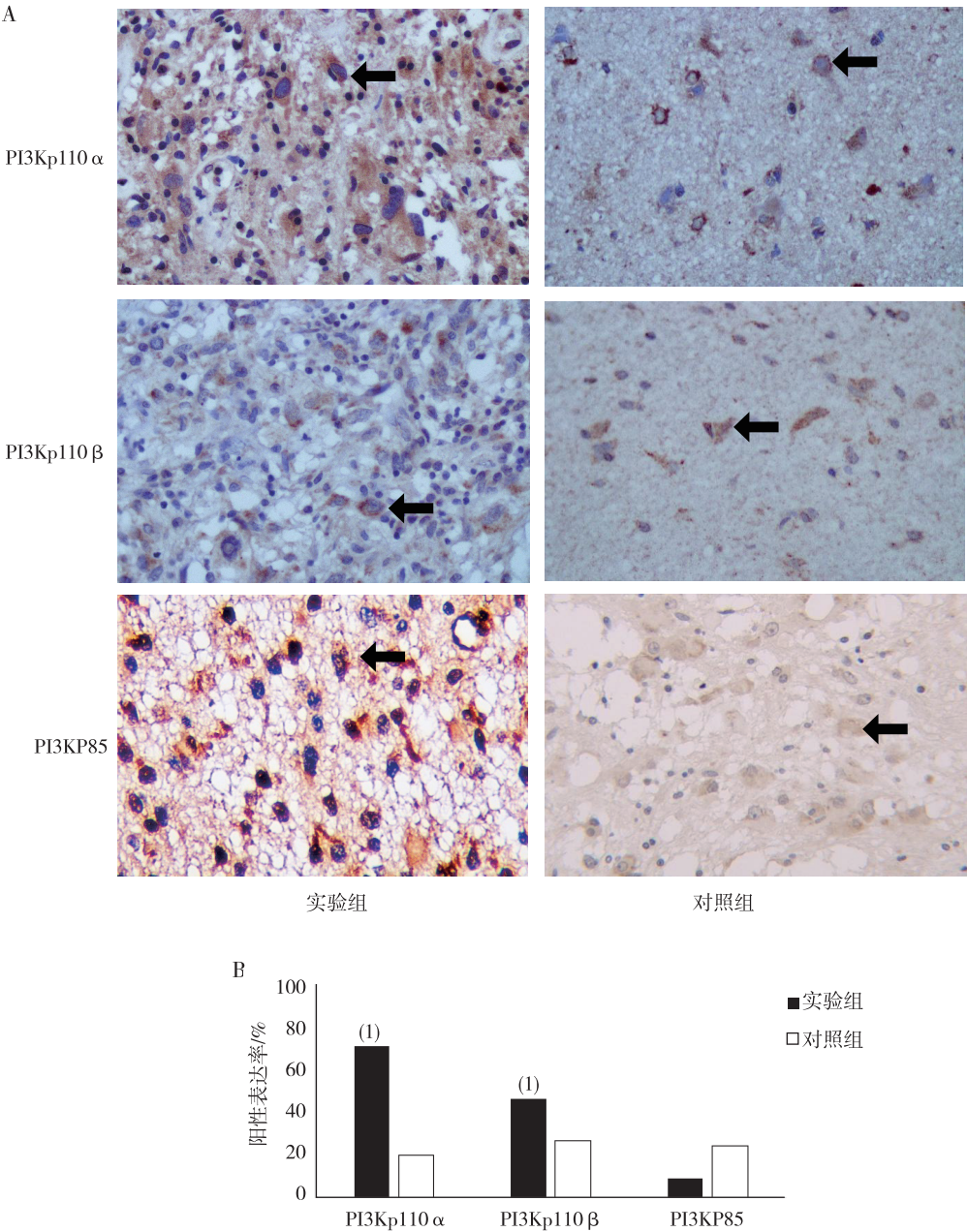
实验组及对照组脑组织细胞可见细胞质或细胞核中出现不同染色程度的棕黄色或棕褐色颗粒,少部分细胞胞核黄染,见图 2A;实验组人胶质瘤脑组织 PI3Kp110 $\alpha$ 、PI3Kp110 $\beta$  阳性表达率高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但 PI3KP85 阳性表达率与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 2B。

### 2.3 实验组 PI3Kp110 $\alpha$ 、PI3Kp110 $\beta$ 及 PI3KP85 蛋白表达与临床病理特征的关系

实验组患者的不同性别、年龄、肿瘤发生部位及病理分级间的 PI3Kp110 $\alpha$ 、PI3Kp110 $\beta$  及 PI3KP85 阳性表达差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

## 3 讨论

PI3K 信号转导通路即 PI3K/蛋白激酶 B(protein kinaseB,Akt)/和雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)信号转导通路,又称 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,主要参与调节细胞的生命活动,包括细胞增殖、活化及凋亡,是组织细胞生存及生长的调控中枢及网络系统<sup>[11]</sup>。PI3K 家族由 3 类同工酶组成,其中 I A 型(class IA PI3K)是研究最为广泛的一种,由 PI3Kp110 催化亚基( $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\delta$ )和 PI3Kp85 调节亚基组成,具有脂类激酶活性和蛋白激酶活性<sup>[12-13]</sup>。PI3Kp110 $\alpha$  和



注:A 为 SP 法检测各蛋白结果(箭头表示阳性表达细胞),B 为各蛋白阳性表达率的条图;<sup>(1)</sup>与对照组比较, $P < 0.05$ 。

图 2 实验组及对照组脑组织中 PI3Kp110 $\alpha$ 、PI3Kp110 $\beta$  及 PI3KP85 蛋白的表达(SP,  $\times 400$ )

Fig. 2 Expression of PI3Kp110 $\alpha$ ,PI3Kp110 $\beta$  and PI3KP85 in brain tissues of the experimental group and the control group (SP,  $\times 400$ )

PI3Kp110 $\beta$  广泛分布在哺乳动物组织中,PI3Kp110 $\delta$  与之相反,分布较为局限,主要存在于白细胞<sup>[14]</sup>;正常情况下,PI3Kp85 调节亚基抑制 PI3Kp110 催化亚单位活化 PI3K,从而抑制 PI3K/Aat/mTOR 信号通路的活化<sup>[15]</sup>;PI3Kp85 调节亚基是许多细胞胞质内的酪氨酸激酶受体及磷脂蛋白的作用对象,当

细胞胞质外相应的配体与此受体相联合后,受体被活化,PI3Kp110 和 PI3Kp85 聚合的二聚体产生变化,从而使 PI3Kp85 对于 PI3Kp110 的克制作用被解除,PI3K 被迅速激活,所以 PI3K 可以被许多包含酪氨酸激酶受体、非酪氨酸激酶受体及胰岛素受体等细胞胞外信号受体所激活<sup>[16]</sup>;受体酪氨酸激



表 1 实验组 PI3Kp110 $\alpha$ 、PI3Kp110 $\beta$  及 PI3KP85 的阳性表达与临床病理特征的关系[ (n)% ]

Tab.1 Relationship between clinicopathological parameters and the expression of PI3Kp110 $\alpha$ , PI3Kp110 $\beta$  and PI3KP85 in the experimental group[ (n)% ]

临床病理参数	n	PI3Kp110 $\alpha$			PI3Kp110 $\beta$			PI3KP85		
		阳性	$\chi^2$	P	阳性	$\chi^2$	P	阳性	$\chi^2$	P
性别										
男	23	17(73.9)	0.180	0.672	10(43.5)	0.192	0.661	3(13.0)	1.003	0.317
女	22	15(68.2)			11(50.0)			1(4.6)		
年龄										
<40 岁	29	19(65.5)	1.242	0.265	12(41.4)	0.916	0.338	2(6.9)	0.400	0.527
$\geq$ 40 岁	16	13(81.3)			9(56.3)			2(12.5)		
肿瘤发生部位										
脑叶	34	26(76.7)	1.945	0.163	16(47.1)	0.009	0.926	3(8.9)	0.001	0.978
深部	11	6(54.5)			5(45.5)			1(9.1)		
病理分级										
低级别(I~II级)	30	21(70.0)	0.054	0.816	13(43.3)	0.402	0.526	3(10.0)	0.137	0.711
高级别(III~IV级)	15	11(73.3)			8(53.3)			1(6.7)		

酶 (receptor tyrosine kinases, RTK) 不仅能激活 PI3K 系统,也能激活 Ras 激酶系统,进一步来说, Ras 激酶亦可结合 PI3Kp110 催化亚基并使之同步激活,最后导致 PI3K 信号转导通路激活<sup>[17-18]</sup>。通过多年研究,人们已发现 PI3K 拥有 3 个辅酶,可以催化磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PI) 的 3 号位羟基被磷酸化,即催化产生磷脂酰肌醇 4,5 二磷酸 [phosphatidylinositol(4,5) biphosphate, PIP2] 及 3, 4, 5-三磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidyl inositol triphosphate, PIP3)<sup>[19]</sup>。PIP2 和 PIP3 是细胞内重要的第二信使,能激活下游一系列蛋白激酶如 PKA (protein kinase A)、Akt/PKB (protein kinase B) 及 PKC (protein kinase C),从而进一步往下传输信号<sup>[20]</sup>。PI3K 信号转导通路对细胞的繁殖、转移、转运以及凋亡、恶变进程中的多种病理及生理程序起着至关重要的作用<sup>[21]</sup>。近年来, PI3K/Akt/mTOR 信号通路成为研究肿瘤发病机制的焦点,有报道发现 PI3Kp110 $\alpha$  和 PI3Kp110 $\beta$  在鼻咽癌、卵巢癌等多种实体肿瘤中出现高表达<sup>[22-23]</sup>。本研究结果表明,实验组 PI3Kp110 $\alpha$ 、PI3Kp110 $\beta$  阳性表达率高于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),这与以往的研究结果一致,因此有理由认为 PI3K 与胶质瘤发病机制密切相关,PI3K 异常活化后通过 PI3K 信号通路促进了胶质瘤的发生;但实验组 PI3KP85 阳性表达率低于对照组,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),这与以往的研究不同<sup>[24-25]</sup>,还需进一步扩大样本进行验证。此外,本研究分析不同性别、年龄、肿瘤发生部位及病理分级患者的胶质瘤

组织 PI3Kp110 $\alpha$ 、PI3Kp110 $\beta$  及 PI3KP85 阳性表达差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),与徐余超<sup>[26]</sup>研究相似,与 Sun 等<sup>[27]</sup>结果部分相似,故可以认为 PI3K 蛋白阳性表达与胶质瘤患者的临床病理特征无关,可能存在其他因素 (如复发、转移等),从而提示了以后的研究方向。

综上所述,本研究表明 PI3K 蛋白在人脑胶质瘤组织中存在过度表达,但该表达与胶质瘤患者的临床病理特征无关。

## 4 参考文献

- [1] BENITEZ J, DOMINGUEZ M G, SEGOVIA J. Conventional and gene therapy strategies for the treatment of brain tumors[J]. Current Medicinal Chemistry, 2008, 15(8): 729-742.
- [2] 关润年, 周晓东. Akt 介导 VEGF 信号通路在促进胃癌淋巴管新生中的作用[J]. 世界华人消化杂志, 2012(7): 541-545.
- [3] GASPARRI M L, BESHARAT Z M, FAROOQI A A, et al. MiRNAs and their interplay with PI3K/Akt/mTOR pathway in ovarian cancer cells; a potential role in platinum resistance[J]. Journal of Cancer Research & Clinical Oncology, 2018, 144(12): 2313-2318.
- [4] GOLOBSCHWARZL N, KRASSNIG S, TOEGLHOFFER A M, et al. New liver cancer biomarkers: PI3K/Akt/mTOR pathway members and eukaryotic translation initiation factors. [J]. European Journal of Cancer, 2018, 56(5): 56-70.
- [5] DONGJIE M A, SHANQING L I, YUSHANG C, et al.

- Paclitaxel increases the sensitivity of lung cancer cells to lobaplatin via PI3K/Akt pathway[J]. *Oncology Letters*, 2018, 15(5):6211-6216.
- [6] ZHANG H, YU N, CHEN Y, et al. Cationic liposome codelivering PI3K pathway regulator improves the response of BRCA1-deficient breast cancer cells to PARP1 inhibition[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2019, 120(8):13037-13045.
- [7] 马艳英,袁博,赵文伯,等. 奥拉帕尼对卵巢癌 SKOV3 细胞 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(1):41-46.
- [8] 张应龙,刘维,江洪. 紫杉醇对鼻咽癌细胞株 CNE2 的增殖抑制作用及对 PI3K/Akt/p53 信号通路的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(14):1652-1654.
- [9] 中华医学会病理学分会脑神经病理学组. 2016 WHO 中枢神经系统肿瘤分类第 4 版修订版概述及胶质瘤部分介绍[J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(11):745-747.
- [10] 许良中,杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准[J]. *中国癌症杂志*, 1996,6(4):229-231.
- [11] WESSELING P, VANDENBENT M, PERRY A. Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers[J]. *Acta Neuropathologica*, 2015, 129(6):809-827.
- [12] 王永,郭壮,孙晓庆,等. 特异性 PI3K 亚型抑制剂抗肿瘤作用研究进展[J]. *中国药物化学杂志*, 2016(3):236-243.
- [13] BECK, JOSEPH THADDEUS, ISMAIL, et al. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway: An emerging treatment strategy for squamous cell lung carcinoma[J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2014, 40(8):980-989.
- [14] NACHT M, QIAO L, SHEETS M P, et al. Discovery of a potent and isoform-selective targeted covalent inhibitor of the lipid kinase PI3K $\alpha$ [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, 56(3):712-721.
- [15] THORPE L M, SPANGLE J M, OHLSON C E, et al. PI3K-p110 $\alpha$  mediates the oncogenic activity induced by loss of the novel tumor suppressor PI3K-p85 $\alpha$ [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017, 114(27):7095-7100.
- [16] CHAUDHARI A, EJESKÄR K, WETTERGREN Y, et al. Dataset 3 in: hepatic deletion of p110 $\alpha$  and p85 $\alpha$  results in insulin resistance despite sustained IRS1-associated phosphatidylinositol kinase activity[J]. *F1000Research*, 2018, 6:1600.
- [17] 袁向飞,陆敏. Ras/MAPK 与 PI3K/Akt 信号转导通路及其相互作用[J]. *国际检验医学杂志*, 2006(3):261-263.
- [18] ZHOU Q, CHEN J, FENG J, et al. SOSTDC1 inhibits follicular thyroid cancer cell proliferation, migration, and EMT via suppressing PI3K/Akt and MAPK/Erk signaling pathways[J]. *Molecular & Cellular Biochemistry*, 2017, 435(1):87-95.
- [19] CHUAN H H, DIANA M, OLEG S K, et al. The structure of a human p110 $\alpha$ /p85 $\alpha$  complex elucidates the effects of oncogenic PI3K $\alpha$  mutations[J]. *Science*, 2007, 318(5857):1744-1748.
- [20] CHANG Y, WU Q, TIAN T, et al. The influence of SRPK1 on glioma apoptosis, metastasis, and angiogenesis through the PI3K/Akt signaling pathway under normoxia[J]. *Tumor Biology*, 2015, 36(8):6083-6093.
- [21] LIU M, ZHANG J, DONG H, et al. Nimotuzuma restrains proliferation and induces apoptosis in human osteosarcoma cells by regulation of EGFR/PI3K/AKT signal pathway[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(11):20879-20887.
- [22] YIP W K, HE P Y, ABDULLAH M A, et al. Increased expression of phosphatidylinositol 3-Kinase PI3K110 $\alpha$  and gene amplification of PIK3CA in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Pathology & Oncology Research*, 2015, 22(2):1-7.
- [23] LE N A, MEVEL R, THIBAUT B, et al. Effect of combined inhibition of p110  $\alpha$  PI3K isoform and STAT3 pathway in ovarian cancer platinum-based resistance[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(43):27220-27232.
- [24] 刘俊毅. p85 $\alpha$  基因在卵巢癌中表达及临床意义研究[J]. *中外医疗*, 2014(21):17-18.
- [25] 龚小花,周琦,吴文俊,等. p85 $\alpha$  在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. *温州医科大学学报*, 2018, 48(5):371-374.
- [26] 徐余超. PI3K/Akt/mTOR 通路关键信号分子在胃癌组织中的表达及意义[D]. 南京:东南大学, 2017.
- [27] SUN S Y, ZHOU Z, WANG R, et al. The farnesyl transferase inhibitor lonafarnib induces growth arrest or apoptosis of human lung cancer cells without downregulation of akt[J]. *Cancer Biology & Therapy*, 2004, 3:1092-1098.

(2020-01-02 收稿, 2020-02-28 修回)  
中文编辑: 严征; 英文编辑: 丁廷森