

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.19.020

PTEN/PI3K/AKT 信号通路在胃癌中的研究进展*

张 扬¹,熊建波¹综述,陈和平²,李正荣^{1△}审校(1.南昌大学第一附属医院胃肠外科,南昌 330006;2.南昌大学江西医学院药学院
基础药理重点实验室,南昌 330006)

[摘要] 胃癌是全球最常见的消化道恶性肿瘤之一,多种信号途径在胃癌的侵袭和转移等机制中发挥着作用。最近的研究证据表明,PTEN/PI3K/AKT 信号通路在胃癌发生发展过程中起到了至关重要的作用,并与细胞的增殖、凋亡、血管生成、侵袭与转移息息相关。本文就近年来 PTEN/PI3K/AKT 信号通路在胃癌中的发病机制中的研究进展作一综述。

[关键词] 胃肿瘤;PTEN/PI3K/AKT;增殖;凋亡;血管生成;侵袭;转移

[中图法分类号] R735.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)19-2601-03

PTEN 是一种抑癌基因,在各种人类的癌症中存在着较高的突变率^[1]。已有研究表明,在胃癌等多种恶性肿瘤中,PTEN/磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/AKT 信号转导通路的调控作用在肿瘤的发生发展中至关重要^[2-6]。本文即对近年来 PTEN/PI3K/AKT 信号通路在胃癌中的研究进展作一综述。

1 PTEN/PI3K/AKT 信号通路与胃癌细胞的增殖

PI3K/AKT 信号通路是胃癌发生发展中重要调控通路之一^[7]。早有研究表明,PI3K 中磷酸肌醇磷酸产生的第二信使参与多种细胞活动,包括细胞增殖、存活和运动等^[8]。AKT 是 PI3K 的下游效应子^[9]。下游分子 AKT 在调节各种细胞功能,包括营养代谢和细胞生长,存活和凋亡中起着重要的作用^[10-11]。XIE 等^[12]发现,槐耳清膏可以下调 PI3K 并抑制 AKT、p-AKT、PTEN 和 p-PTEN 的表达,进一步抑制了人类胃癌细胞的增殖。WANG 等^[13]的研究指出,特异性转录因子 SOX2 可能通过 PTEN 介导 p-AKT 去磷酸化,最终抑制了胃癌细胞 MKN45 和 SGC-7901 增殖及转移。以上研究指出,PTEN/PI3K/AKT 信号通路参与胃癌的多种细胞系的增殖过程,并起到了核心的调控作用。

2 PTEN/PI3K/AKT 信号通路与胃癌细胞的凋亡

凋亡是在生理和病理状况下发生的有序细胞死亡过程,这种微妙平衡的破坏可能导致癌症的发展^[14]。PTEN/PI3K/AKT 信号通路与胃癌细胞的凋亡密切相关。WANG 等^[6]发现,抗癌药物紫杉醇和格列酮组合使用可以上调肿瘤抑制因子 PTEN,并抑制了 AKT 磷酸化,进一步通过线粒体途径诱导了胃癌细胞的凋亡。WANG 等^[15]证明,草胡椒素 E (PepE)通过减少线粒体膜电位(MTP)来诱导胃癌细

胞凋亡,并降低了 PI3K 和 p-AKT 的表达,有效地抑制体内裸鼠中皮下肿瘤生长。YU 等^[16]表明,miR-340 在胃癌细胞中的作用可能与其对 AKT 途径的调节来诱导 SGC-7901 细胞的凋亡。YANG 等^[17]研究表明,雌马酚可能通过 Thr450 位点的 AKT 的去磷酸化,诱导胃癌 MGC-803 细胞 G₀/G₁ 阻滞来介导其抗癌作用,使细胞凋亡明显增加。这些研究表明,在多种胃癌细胞系中 PTEN/PI3K/AKT 信号通路在调节细胞凋亡中至关重要。

3 PTEN/PI3K/AKT 信号通路参与胃癌的血管生成

血管内皮生长因子(VEGF)是参与肿瘤血管生成的重要调控因子,能特异地结合血管内皮细胞、促进内皮细胞生长、增加血管通透性进而促进血管生成。已被认为是肿瘤发展中促进血管生成的关键分子信号^[18-19]。研究指出,PTEN 可能通过下调 VEGF 表达来抑制胃癌的血管生成,PTEN 的失活与胃癌中增加的血管生成和 VEGF 过表达密切相关^[20]。ZHANG 等^[21]通过构建基于多启动子表达盒的重组腺病毒共表达 ING4 和 PTEN(AdVING4/PTEN),使用野生型 p53AGS 和 SNU-1 人胃癌细胞评估 AdVING4/PTEN 对胃癌的组合效应,结果显示其协同下调了肿瘤血管 CD34 表达且减少了微血管密度,并在体内实验中证实 VEGF 表达受到了抑制。另外,贺荣芳等^[22]和 MAO 等^[23]证明 PTEN 抑制胃癌细胞 SGC-7901 的生长和增殖,很可能是通过抑制 VEGF 和基质金属蛋白酶(MMP)-9 的表达来实现的,实验进一步发现抗 VEGFa 不仅是通过抑制 VEGFa 依赖性内皮有丝分裂和通透性增加,而且可以通过下调 MMP-2 以消除胃癌中的细胞外基质降解,来抑制新血管的

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81160304/81360362);江西省教育厅科学技术研究基金资助项目(GJJ13126);江西省青年科学家培养计划基金资助项目(20133BCB23028);南昌大学研究生创新专项资金资助项目(cx2016383)。作者简介:张扬(1991-),在读硕士,主要从事胃肠外科的研究。△ 通信作者,E-mail:lzr13@foxmail.com。

形成。

4 PTEN/PI3K/AKT 信号通路 与胃癌细胞的侵袭 与转移的关系

4.1 PTEN/PI3K/AKT 信号通路 与上皮-间质转化 上皮-间质转化不仅是胚胎发育或组织再生过程中的生理过程,更是涉及肿瘤转移、凋亡和衰老抗性的癌症进展中的病理因素,上皮-间质转化总是表示着人类癌症中的不良临床预后^[24-26]。目前已经记录了许多与上皮-间质转化起始相关的机制,包括 TGF- β 、IL-6、PI3K/AKT、RAF/MAPK 和 SRC 途径,进一步表明了间充质表型赋予细胞更多的侵袭和转移性质^[27-30]。ZANG 等^[31]研究发现,癌胚抗原相关细胞黏附分子 CEACAM6 通过 PI3K/AKT 信号途径诱导上皮间质转化促进胃癌的侵袭与转移。并且 ZHANG 等^[32]研究证明,PTEN 过表达或敲低在胃癌细胞中导致了粘着斑激酶(FAK)下调或上调,分别减少或增加胃癌细胞侵袭性;进一步证实,PTEN 抑制 PI3K/核因子(NF)- κ B 通路且抑制了 NF- κ B 与 FAK 启动子的 DNA 结合,表明靶向 PTEN/PI3K/NF- κ B/FAK 轴是治疗胃癌转移的有效方法。

4.2 PTEN/PI3K/AKT 信号通路 与胃癌的淋巴结转移 淋巴结转移是评价胃癌术后生存的最有效的预测因素。LIU 等^[33]的研究证明,PIK3CA 表达的上调可能与胃癌的淋巴结转移有关,上调的 PIK3CA 通过增加 PI3Kp110 α 的活性来增强 PI3K/AKT 信号传导的活性,从而促进胃癌细胞的淋巴转移。BAI 等^[34]通过采用免疫组织化学法检测行根治性 D2 胃切除的 99 例患者的石蜡包埋肿瘤标本,检测 Cdx2 和核 PTEN 的表达,证明 Cdx2 表达和 Lauren 分类之间以及核 PTEN 表达和淋巴结转移之间存在负相关。DENG 等^[35]通过微阵列和免疫组织化学法检测胃癌淋巴结转移中凋亡抑制基因 Survivin 和 PTEN 的表达,指出 PTEN 表达与侵袭深度和组织学分类呈正相关。这些均表明胃癌的淋巴结转移与 PTEN/PI3K/AKT 信号通路有着紧密的联系。

4.3 PTEN/PI3K/AKT 信号通路 与胃癌的腹膜转移 胃癌腹膜转移是胃癌患者死亡的主要原因之一,其可导致肠梗阻,大量恶性腹水等并发症。XIANG 等^[36]研究发现,与 PTEN 负相关的脂肪酸合酶(FASN)的表达和预测人胃癌的腹膜转移密切相关,结果表明 FASN 上调和 PTEN 下调可能是参与胃癌进展的腹膜传播的重要环节。XIONG 等^[37]的研究中发现,肝再生磷酸酶-3(PRL-3)通过下调 PTEN 并诱导 PTEN 磷酸化,然后活化 PI3K/AKT 信号传导途径,并上调基质金属蛋白酶 MMP-2 和 MMP-9,促进了胃癌腹膜转移。而 ZHOU 等^[38]通过在胃癌细胞中利用 siRNA 技术抑制 PIK3CA 导致了 PI3K 的催化活性降低,得出在多种胃癌细胞中 PIK3CA 的下调,进一步降低了胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭的能力。

这些研究均表明,PTEN/PI3K/AKT 信号通路 与胃癌的腹膜转移密切相关。

5 PTEN/PI3K/AKT 信号通路 与胃癌的药物研究

药物治疗胃癌的研究较多,虽取得了一些进展,但其疗效并不理想。目前有较多针对胃癌的药物研究涉及 PTEN/PI3K/AKT 信号通路。付雪琼等^[39]的研究指出,PTEN 在多柔比星诱导的胃癌细胞凋亡中发挥着作用,多柔比星可增加 PTEN 蛋白的表达,进一步有效抑制 BGC-823 胃癌细胞的生长并诱导其凋亡。PTEN 下游 PI3K/AKT 通路在胃癌中的药物研究同样重要。JING 等^[40]研究证明,白藜芦醇可通过抑制 p-PI3K 和 p-AKT 的表达来抑制 MGC803 细胞中细胞周期的进展。同时,当在 MGC803 细胞中通过 siRNA 敲低 PTEN 基因表达时,白藜芦醇并不降低 AKT 的磷酸化水平。这些结果表明白藜芦醇通过调节 PTEN/PI3K/AKT 信号通路诱导人胃癌 MGC803 细胞中的细胞周期停滞,阻碍了胃癌的进展。他莫昔芬也可以通过抑制人胃癌细胞中的 PI3K/AKT 信号通路来降低 P-糖蛋白(P-gp)介导的多药耐药性^[41]。这些实验在研究 PTEN/PI3K/AKT 信号通路的靶向药物治疗胃癌中具有重要意义。

6 结语与展望

PTEN/PI3K/AKT 信号通路作为胃癌发生发展过程中至关重要的调控通路,其与胃癌细胞的增殖、凋亡、侵袭和转移等密切相关。目前对 PTEN/PI3K/AKT 信号转导通路研究较多,但对其作用的详细途径仍未完全清楚。可能还存在其他通路的协同作用及其下游可能存在其他底物仍需进一步探索。随着研究的继续进行,PTEN/PI3K/AKT 信号转导通路 与胃癌的关系也将更加透彻,将更有助于深入地理解胃癌发生发展的本质,为治疗胃癌提供新的方向。

参考文献

- [1] LI J, YEN C, LIAW D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer[J]. *Science*, 1997, 275 (538): 1943-1947.
- [2] JIANG B H, LIU L Z. PI3K/PTEN signaling in angiogenesis and tumorigenesis [J]. *Adv Cancer Res*, 2009 (102): 19-65.
- [3] YANG Y, QIU S, QIAN L, et al. OCF can repress tumor metastasis by inhibiting epithelial-mesenchymal transition involved in PTEN/PI3K/AKT pathway in lung cancer cells[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174021.
- [4] WANG L L, HAO S, ZHANG S, et al. PTEN/PI3K/AKT protein expression is related to clinicopathological features and prognosis in breast cancer with axillary lymph node metastases[J]. *Hum Pathol*, 2017 (61): 49-57.
- [5] TALESA V N, FERRI I, BELLEZZA G, et al. Glyoxalase

- 2 is involved in human prostate cancer progression as part of a mechanism driven by PTEN/PI3K/AKT/mTOR signaling with involvement of PKM2 and ER α [J]. *Prostate*, 2017, 77(2):196-210.
- [6] WANG S Q, WANG C, CHANG L M, et al. Geridonin and paclitaxel act synergistically to inhibit the proliferation of gastric cancer cells through ROS-mediated regulation of the PTEN/PI3K/Akt pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45):72990-73002.
- [7] FANG W L, HUANG K H, LAN Y T, et al. Mutations in PI3K/AKT pathway genes and amplifications of PIK3CA are associated with patterns of recurrence in gastric cancers[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5):6201-6220.
- [8] KUMAR A, CARRERA A C. New functions for PI3K in the control of cell division[J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(14):1696-1698.
- [9] 卢修贤, 孙超, 郑道峰, 等. miR-21 通过抑制 PTEN/PI3K/AKT 信号通路减轻小鼠肝细胞缺氧/复氧损伤[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33(4):497-502.
- [10] KEREMU A, MAIMAITI X, AIMAITI A, et al. NRSN2 promotes osteosarcoma cell proliferation and growth through PI3K/Akt/MTOR and Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(3):565-573.
- [11] FU Y L, ZHANG Q H, WANG X W, et al. Antidiabetic drug metformin mitigates ovarian cancer SKOV3 cell growth by triggering G2/M cell cycle arrest and inhibition of m-TOR/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(5):1169-1175.
- [12] XIE H X, XU Z Y, TANG J N, et al. Effect of huaier on the proliferation and apoptosis of human gastric cancer cells through modulation of the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(3):1212-1218.
- [13] WANG S, TIE J, WANG R, et al. SOX2, a predictor of survival in gastric cancer, inhibits cell proliferation and metastasis by regulating PTEN[J]. *Cancer Lett*, 2015, 358(2):210-219.
- [14] COTTER T G. Apoptosis and cancer; the Genesis of a research field[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(7):501-507.
- [15] WANG X Z, CHENG Y, WU H, et al. The natural secolignan peperomin E induces apoptosis of human gastric carcinoma cells via the mitochondrial and PI3K/Akt signaling pathways in vitro and in vivo[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(8):818-827.
- [16] YU J, WANG R, CHEN J, et al. miR-340 inhibits proliferation and induces apoptosis in gastric cancer cell line SGC-7901, possibly via the AKT pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2017(23):71-77.
- [17] YANG Z P, ZHAO Y, HUANG F, et al. Equol inhibits proliferation of human gastric carcinoma cells via modulating Akt pathway[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(36):10385-10399.
- [18] 罗君, 吴小翎. 血管内皮生长因子与胃癌的研究进展[J]. *重庆医学*, 2007, 36(7):663-665.
- [19] CARMELIET P, JAIN R K. Angiogenesis in cancer and other diseases[J]. *Nature*, 2000, 407(681):249-257.
- [20] ZHOU Y J, XIONG Y X, WU X T, et al. Inactivation of PTEN is associated with increased angiogenesis and VEGF overexpression in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(21):3225-3229.
- [21] ZHANG H, ZHOU X, XU C, et al. Synergistic tumor suppression by adenovirus-mediated ING4/PTEN double gene therapy for gastric cancer[J]. *Cancer Gene Ther*, 2016, 23(1):13-23.
- [22] 贺荣芳, 胡忠良, 文继舫. PTEN 基因对胃癌细胞株 SGC7901 生物学行为及血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶 2 及 9 表达的影响[J]. *中华病理学杂志*, 2007, 36(5):324-328.
- [23] MAO D, ZHANG Y, LU H, et al. Molecular basis underlying inhibition of metastasis of gastric cancer by anti-VEGF α treatment[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(8):8217-8223.
- [24] 张彤, 韩静. 上皮-间质转化在乳腺癌中的研究进展[J]. *重庆医学*, 2016, 45(33):4722-4725.
- [25] XIE J, GAO H, PENG J, et al. Hispidulin prevents hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in human colon carcinoma cells[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(3):1047-1061.
- [26] YI X P, HAN T, LI Y X, et al. Simultaneous silencing of XIAP and survivin causes partial mesenchymal-epithelial transition of human pancreatic cancer cells via the PTEN/PI3K/Akt pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1):601-608.
- [27] MENG J, ZHANG X T, LIU X L, et al. WSTF promotes proliferation and invasion of lung cancer cells by inducing EMT via PI3K/Akt and IL-6/STAT3 signaling pathways[J]. *Cell Signal*, 2016, 28(11):1673-1682.
- [28] BAEK S H, KO J H, LEE J H, et al. Ginkgolic acid inhibits invasion and migration and TGF- β -Induced EMT of lung cancer cells through PI3K/Akt/mTOR inactivation[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(2):346-354.
- [29] MORRONI F, SITA G, TAROZZI A, et al. Early effects of A β 1-42 oligomers injection in mice; Involvement of PI3K/Akt/GSK3 and MAPK/ERK1/2 pathways[J]. *Behav Brain Res*, 2016(314):106-115.
- [30] YEH Y H, WANG S W, YEH Y C, et al. Rhapontigenin inhibits TGF- β -mediated epithelial mesenchymal transition via the PI3K/AKT/mTOR pathway and is not associated with HIF-1 α degradation[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(5):2887-2895.
- [31] ZANG M, ZHANG B, ZHANG Y, et al. CEACAM6 promotes gastric cancer invasion and metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition via PI3K/AKT signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e112908.
- [32] ZHANG L L, LIU J, LEI S, et al. PTEN inhibits the invasion and metastasis of gastric cancer via downregulation of FAK expression[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(5):1011-1020.
- [33] LIU J F, ZHOU X K, CHEN J H, et al (下转第 2607 页)

- of Critical Care Nurses position statement on the use of restraint in adult critical care units[J]. *Nurs Crit Care*, 2004,9(5):199-212.
- [9] 国家卫生计生委医院管理研究所护理中心. 护理敏感质量指标使实用手册(2016 版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:138-139.
- [10] LACH H W, LEACH K M, BUTCHER H K. Evidence-Based Practice Guideline: Changing the Practice of Physical Restraint Use in Acute Care[J]. *J Gerontol Nurs*, 2016,42(2):17-26.
- [11] 蒋飞华, 曾丽清, 陈遂华. 人性化护理对重症监护病房清醒患者身体约束使用的影响分析[J]. *实用医技杂志*, 2017,24(1):109-110.
- [12] 宋秀婵, 徐红, 萧佩多, 等. 约束决策轮及等级在重症监护室危重症意识障碍患者中的应用[J]. *现代临床护理*, 2015,14(10):33-36.
- [13] VANCE D L. Effect of a treatment interference protocol on clinical decision making for restraint use in the intensive care unit: a pilot study[J]. *AACN Advanced Critical Care*, 2003,14(1):82-91.
- [14] HURLOCK-CHOROSTECKI C, KIELB C. Knot-So-Fast: a learning plan to minimize patient restraint in critical care [J]. *Dynamics*, 2006,17(3):12-18.
- [15] 杨晶, 杨露, 郑晓娜. ICU 住院患者身体约束量表的设计与应用[J]. *护理学杂志*, 2015,30(11):15-17.
- [16] HAPP M B. Using a best practice approach to prevent treatment interference in critical care[J]. *Prog Cardiovasc Nurs*, 2000,15(2):58-62.
- [17] ACEVEDO-NUEVO M, GONZALEZ-GIL M T, SOLIS-MUNOZ M, et al. Therapeutic restraint management in Intensive Care Units: Phenomenological approach to nursing reality [J]. *Enferm Intensiva*, 2016,27(2):62-74.
- [18] LUK E, BURRY L, REZAIE S, et al. Critical care nurses' decisions regarding physical restraints in two Canadian ICUs: A prospective observational study[J]. *Can J Crit Care Nurs*, 2015,26(4):16-22.
- [19] 毕玉田, 王琳. 从心理学角度加强医护人员医患沟通能力的再教育[J]. *重庆医学*, 2011,40(17):1765-1766.
- [20] DE JONGHE B, CONSTANTIN J M, CHANQUES G, et al. Physical restraint in mechanically ventilated ICU patients: a survey of French practice [J]. *Intensive Care Med*, 2013,39(1):31-37.
- [21] ESKANDARI F, ABDULLAH K L, ZAINAL N Z, et al. Use of physical restraint: Nurses' knowledge, attitude, intention and practice and influencing factors [J]. *J Clin Nurs*, 2017,26(23/24):4479-4488.
- [22] 许萍, 路潜, 夏莹, 等. 重症监护室护士对身体约束相关知识、态度和行为的调查分析[J]. *护理管理杂志*, 2016,16(12):872-874.
- [23] HEVENER S, RICKABAUGH B, MARSH T. Using a Decision Wheel to Reduce Use of Restraints in a Medical-Surgical Intensive Care Unit[J]. *Am J Crit Care*, 2016,25(6):479-486.
- [24] 陈伟菊, 彭刚艺. 临床护理文书规范(专科版)[M]. 广州:广东科技出版社,2009:128-131.
- [25] 崔金锐, 陈英. 护理敏感性质量指标研究进展[J]. *护理学杂志*, 2014,29(12):88-91.
- [26] 张云霞. 持续质量改进在 ICU 患者约束护理中的应用效果评价[J]. *中国医药指南*, 2016,14(17):235-235.

(收稿日期:2017-11-18 修回日期:2018-01-21)

(上接第 2603 页)

- al. Up-regulation of PIK3CA promotes metastasis in gastric carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2010,16(39):4986-4991.
- [34] BAI Z, YE Y, CHEN D, et al. Homeoprotein Cdx2 and nuclear PTEN expression profiles are related to gastric cancer prognosis[J]. *APMIS*, 2007,115(12):1383-1390.
- [35] DENG H, WU R L, ZHOU H Y, et al. Significance of survivin and PTEN expression in full lymph node-examined gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2006,12(7):1013-1017.
- [36] XIANG H G, HAO J, ZHANG W J, et al. Expression of fatty acid synthase negatively correlates with PTEN and predicts peritoneal dissemination of human gastric cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015,16(16):6851-6855.
- [37] XIONG J, LI Z, ZHANG Y, et al. PRL-3 promotes the peritoneal metastasis of gastric cancer through the PI3K/Akt signaling pathway by regulating PTEN [J]. *Oncol Rep*, 2016,36(4):1819-1828.
- [38] ZHOU X K, TANG SS, YI G, et al. RNAi knockdown of PIK3CA preferentially inhibits invasion of mutant PIK3CA cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2011,17(32):3700-3708.
- [39] 付雪琼, 于皆平, 罗和生, 等. PTEN 的表达及其在阿霉素诱导胃癌细胞凋亡中的意义[J]. *中华内科杂志*, 2010,49(5):422-425.
- [40] JING X, CHENG W, WANG S, et al. Resveratrol induces cell cycle arrest in human gastric cancer MGC803 cells via the PTEN-regulated PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2016,35(1):472-478.
- [41] MAO Z, ZHOU J, LUAN J, et al. Tamoxifen reduces P-gp-mediated multidrug resistance via inhibiting the PI3K/Akt signaling pathway in ER-negative human gastric cancer cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2014,68(2):179-183.

(收稿日期:2017-10-19 修回日期:2018-01-22)