

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.21.003

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191029.0902.002.html>(2019-10-29)

爱康方含药血清对小鼠 Lewis 细胞 PI3K 和 AKT mRNA 水平的影响研究*

马科¹,林莹²,戴永福³,马治国²,周丽萍⁴,李巧玲⁵,伏柏浓²,夏淑敏¹,田亚佳¹

(1.宁夏医科大学,银川 750004;2.银川市中医医院,银川 750001;3.宁夏医科大学附属回医中医医院,宁夏吴忠 751100;4.宁夏医科大学总医院,银川 750004;5.银川市明德中医医院,银川 750001)

[摘要] **目的** 观察爱康方含药血清对小鼠 Lewis 细胞磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)和蛋白激酶(AKT) mRNA 水平的影响。**方法** 参照课题组前期制备含药血清方法,将 SD 大鼠分为生理盐水对照组(NS 组),爱康方低、中、高剂量组,环磷酰胺组(CTX 组),爱康方低、中、高剂量联合 CTX 组(低剂量+CTX 组、中剂量+CTX 组、高剂量+CTX 组),每组 10 只,制备含药血清。20%最佳含药血清干预细胞,实验组为低、中、高剂量组,CTX 组,低、中、高剂量+CTX 组,对照组为 NS 组,空白对照组只加 DEME 培养基,干预 24、48 h 后采用 RT-qPCR 法检测 PI3K、AKT mRNA 水平。**结果** 24 h 时各实验组 PI3K mRNA 水平明显降低,低剂量+CTX 组最为明显。48 h 时 NS 组 PI3K mRNA 水平高于空白对照组,低剂量、CTX 组仅稍低于空白对照组,余实验组 PI3K mRNA 水平明显降低。24 h 时除低剂量组,各实验组 AKT mRNA 水平均明显低于空白对照组,48 h 各实验组 AKT mRNA 水平亦降低。**结论** 爱康方使 Lewis 细胞 PI3K、AKT mRNA 水平降低,且与 CTX 联合发挥协同作用,推测该作用可能与 PI3K/AKT 信号通路有关。

[关键词] 爱康方;小鼠 Lewis 细胞;PI3K/AKT 信号通路

[中图分类号] R273

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)21-3614-04

Study on influence of Aikangfang medicated serum on PI3K/AKT level in mice Lewis cells*

MA Ke¹, LIN Ying², DAI Yongfu³, MA Zhiguo², ZHOU Liping⁴, LI Qiaoling⁵,
FU Bainong², XIA Shumin¹, TIAN Yajia¹

(1. Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 2. Yinchuan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yinchuan, Ningxia 750001, China; 3. TCM and Hui Nationality Medicine Affiliated to Ningxia Medical University Hospital, Wuzhong, Ningxia 751100, China; 4. General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China; 5. Mingde Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yinchuan, Ningxia 750001, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of Aikangfang medicated serum on the mRNA levels of PI3K and AKT in mice Lewis cells. **Methods** Referring to prophase medicated serum preparation method by the research group, the SD rats were divided into the normal saline control group (NS group), Aikangfang low, medium and high doses groups, cyclophosphamide (CTX) group, Aikangfang low, medium and high doses respectively combined with CTX groups (low dose+CTX group, medium dose+CTX group, high dose+CTX group), 10 cases in each group. The medicated serum was prepared. Twenty percent optimal medicated serum was used to intervene the cells. The experimental groups included the low dose, medium dose and high dose groups, CTX group, low, medium and high doses+CTX groups, the control group was the NS group, and the blank control group was only added by DEME medium. The levels of PI3K and AKT mRNA were detected by RT-qPCR at 24, 48 h after intervention. **Results** The PI3K mRNA level at 24 h in each experimental group was significantly reduced, which in the low dose+CTX group was most obvious. At 48 h, the PI3K mRNA level in the NS group was higher than that in the blank control group; the PI3K mRNA levels in the low dose group and CTX group were only slightly lower than that in the blank control group, the PI3K mRNA levels in the other experimental groups were significantly decreased. Except for the low dose group at 24 h, the AKT mRNA level in each experimental group was significantly lower than that in the blank control group, and the mRNA level at 48 h in each experimental group was also reduced. **Conclusion** Aikangfang reduces the levels of PI3K and AKT mRNA in Lewis cells, moreover, its combination with cyclophosphamide plays the synergistic

effect. It is speculated that this effect might be related to the PI3K/AKT signaling pathway.

[Key words] Aikangfang; mice Lewis cells; PI3K/AKT signal pathway

有报道表明,磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶(PI3K/AKT)通路中多个组分可作为单独或联合治疗肺癌的靶点,PI3K 的过表达,涉及激活一个复杂信号网,在肺癌细胞中沉默催化的亚基 PI3K 可以减少非小细胞肺癌(NSCLC)细胞的增殖^[1],故 PI3K 是其癌症治疗理想靶点^[2-3]。国内对于 PI3K/AKT 实验在中医领域内的相关研究较少,目前除单味中药外,复方中药对其通路的研究较之更少,尤其对于 Lewis 细胞关于复方对其通路的研究。因此,从复方角度出发,爱康方具有清热、化痰、散瘀散结、解毒、排脓、抗癌作用,在前期已证实该方促进 Lewis 细胞凋亡的实验基础上^[4],重新选取 PI3K/AKT 信号传导途径,以 Lewis 细胞作为研究对象,沿袭课题组前期制备含药血清的方法,以 20%浓度为最佳含药血清将其进行细胞培养^[5-6]。观察爱康方含药血清对小鼠 Lewis 细胞 PI3K 和 AKT mRNA 水平的影响,进而探讨该方对其细胞的凋亡作用是否与 PI3K/AKT 信号通路有关,进一步明确抗 NSCLC 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 80 只,体质量(250±20)g,生产许可证号:SCXK(宁)2016-0001,购自宁夏医科大学动物实验中心。

1.1.2 细胞株 小鼠 Lewis 细胞株(KG070)购自江苏南京凯基生物公司。

1.1.3 试剂与仪器 爱康方由金荞麦、通关藤、生薏米、桃仁、紫珠叶、三七、血余炭及花蕊石组成,购自明德药业公司。臭壳虫购自云南楚雄市元谋县元马镇,环磷酰胺针剂购自宁夏医科大学肿瘤医院门诊部(批号:06257008,规格:0.2 g/支)。天根 RNA 提取总试剂盒(批号:DP419)、第一链 cDNA 合成逆转录试剂盒(批号:K1622)、DBI/荧光 MIX 试剂盒(批号:2043)、PIK3ca 和 AKT1 基因的引物购自上海生工生物有限公司,来源小鼠的内参引物 GAPDH(编码:PHS04)。CO₂ 培养箱(5510. NO-US ENUAIR),超净工作台(BCM 型-SJAT-1300A),酶标仪(美国 BIO RAD-680 XMark™ Microplate),倒置显微镜(日本 OLYMPUS-CKX31),Image pro-plus 相机显微镜(US-OLYMPUS DP73),实时荧光定量 PCR 仪(美国 BIO-RAD iQ5)。

1.2 方法

1.2.1 药物制备^[7] 爱康方:金荞麦 30 g、通关藤 30 g、薏苡仁 30 g、桃仁 12 g、紫珠叶 30 g、臭壳虫 6 g、化雪丹(由三七、花蕊石、血余炭组合)20 g,共 158 g,药品鉴定后参照人与动物体表面积换算及课题组前期实验所采用传统水煎药物制备法^[6-7],药液浓缩致每 1 mL 含生药量分别为 1.58 g(低剂量)、3.16 g(中

剂量)、4.74 g(高剂量),相当于临床等效计量的 1、2、3 倍。所有药物储存条件为 4 °C 备用。

1.2.2 含药血清的制备^[5-6] 参照前期课题组制备含药血清方法并重复实验步骤,将 SD 大鼠分为生理盐水对照组(NS 组),爱康方低、中、高剂量组,环磷酰胺组(CTX 组),低、中、高剂量联合 CTX 组(低剂量+CTX 组、中剂量+CTX 组、高剂量+CTX 组),每组 10 只。给药方式:已浓缩的低、中、高剂量的爱康方一次给予 1×10⁶ mg/mL 灌胃,每天 2 次,CTX 按 20 mg/kg 于第 1、3、5、7 天腹腔注射。第 7 天给药结束 3 h 后,用 10%水合氯醛(0.3 mL/kg)将大鼠麻醉进行心脏取血,静置 35 min,4 000 r/min 离心 10 min,吸取上清液,在 58 °C 水浴灭活 35 min,0.22 μm 滤器过滤后同组内进行混合于-79 °C 保存备用。

1.2.3 细胞培养及分组 用含 1%双抗、10%胎牛血清高糖型培养基培养 Lewis 细胞,将其培养瓶放在 38 °C、5% CO₂ 条件下的培养箱内,待第 2 天细胞铺满瓶底约 80%进行传代,最后取对数生长期细胞进行实验。依据 SD 大鼠分组对应所制备的含药血清,每组均调配成 20%最佳含药血清——对应干预细胞,使之细胞分组为实验组(低剂量组、中剂量组、高剂量组、CTX 组、低剂量+CTX 组、中剂量+CTX 组、高剂量+CTX 组),对照组为 NS 组,再补充只加 DEME 培养基作为空白对照组。

1.2.4 real-time PCR 检测 PI3K 和 AKT mRNA 水平 将 2.0×10⁶ 个 Lewis 细胞接种于 25 cm² 透气培养后放于培养箱瓶继续培养,待药物干预 24、48 h 后,依照 RNA 总提取试剂盒步骤操作,提取的 RNA 经浓度纯度比对且依照反转录添加范围体系添加后上 PCR 仪机,反应获得 cDNA 样板按照 DBI/荧光 qPCR MIX 试剂盒说明书中反应体系添加到 pcr 八排管(每组设 3 个复孔)后在 BIO-RAD iQ5 实时荧光定量 PCR 仪上进行扩增。PCR 反应条件,95.0 °C 2 min;95.0 °C 10 s,58.0 °C 30 s,72.0 °C 30 s,40 个循环,启用数据和实时分析;55.0~98.0 °C 10 s,每两个循环数增加 0.5 °C,共 87 个循环,溶解曲线数据收集分析启用;4.0 °C 1 min。由 NCBI 数据库检索获得 PIK3ca(NM_008839.2)、AKT1(NM_001165894.1)基因序列送至上海生工生物有序公司所设计引物序列。PIK3ca:正义链 5'-GGT GGA ATG AAT GGC TGA AT-3',反义链 5'-CGG ACA GTG CTC CTC CTT AG-3';AKT1:正义链 5'-AGA TTG TGT CTG CCC TGG AC-3',反义链 5'-AGC CCG AAG TCC GTT ATC TT-3';内参:GAPDH(即用型)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多样本均数采用单因素方差分析,组间比较采用单因素方差分析 LSD 法或

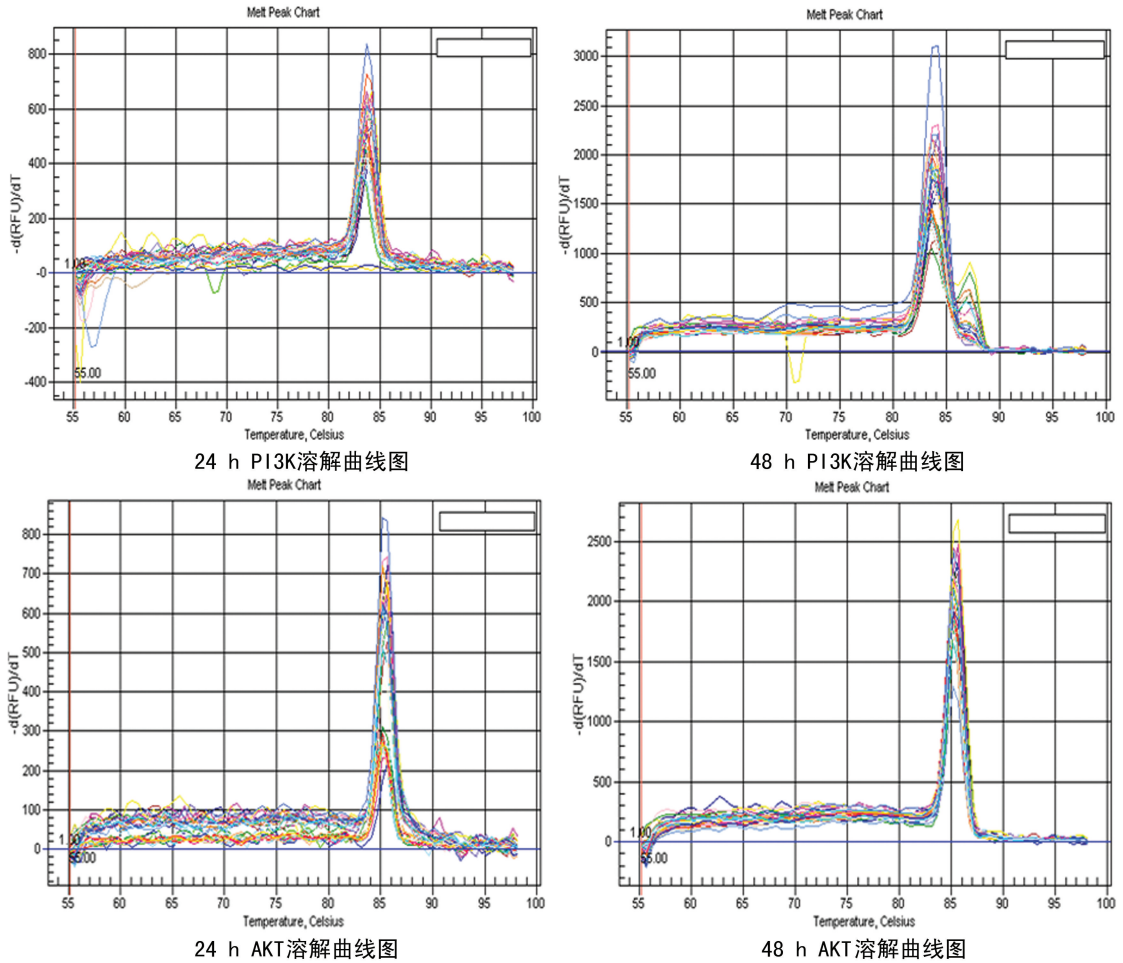


图 1 爱康方含药血清作用 Lewis 细胞不同时间点 PI3K、AKT 溶解曲线

SNK-*q* 法检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 溶解曲线 图 1 所示溶解曲线为单峰,基因设计引物具有特异性,扩增产物单一。

表 1 爱康方含药血清作用小鼠 Lewis 细胞 24、48 h PI3K mRNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PI3K	
	24 h	48 h
空白对照组	1.013 2 ± 0.021 9	1.004 6 ± 0.059 2
NS 组	0.779 2 ± 0.077 8	1.658 6 ± 0.096 4
低剂量组	0.757 9 ± 0.099 1	0.999 6 ± 0.094 4
中剂量组	0.842 8 ± 0.001 1	0.183 6 ± 0.036 5
高剂量组	0.643 9 ± 0.058 5	0.410 9 ± 0.038 6
CTX 组	0.371 1 ± 0.014 5	0.986 2 ± 0.081 4
低剂量+CTX 组	0.009 5 ± 0.009 1	0.202 1 ± 0.083 1
中剂量+CTX 组	0.339 2 ± 0.013 4	0.420 5 ± 0.061 1
高剂量+CTX 组	0.461 2 ± 0.022 1	0.352 7 ± 0.028 7

2.2 爱康方含药血清对小鼠 Lewis 细胞 PI3K mRNA 水平的影响 24 h 时 NS 组及各实验组 PI3K mRNA 水平均低于空白对照组 ($P < 0.05$);中剂量组、低剂量组、高剂量组 PI3K mRNA 水平逐次降低但高于 CTX 组,中、低剂量+CTX 组 PI3K mRNA 水平逐渐低于 CTX 组 ($P < 0.05$)。48 h 时,NS 组 PI3K mRNA 水平高于空白对照组 ($P < 0.05$),低剂

量组、CTX 组 PI3K mRNA 水平仅稍低于空白对照组 ($P < 0.05$);NS 组 > 空白对照组 > 低剂量组 > CTX 组 > 中剂量+CTX 组 > 高剂量组 > 高剂量+CTX 组 > 低剂量+CTX 组 > 中剂量组。48 h 中剂量、高剂量、高剂量+CTX 组 PI3K mRNA 水平低于 24 h,但 48 h 低剂量组、CTX 组、低剂量+CTX 组、中剂量+CTX 组 PI3K mRNA 水平并未明显低于 24 h,转录水平未随时间点设置而降低,见表 1。爱康方不同剂量及不同剂量协同 CTX 含药血清作用小鼠 Lewis 细胞 PI3K mRNA 水平有所降低。

表 2 爱康方含药血清作用小鼠 Lewis 细胞 24、48 h AKT mRNA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	AKT	
	24 h	48 h
空白对照组	1.017 8 ± 0.215 1	1.017 6 ± 0.140 5
NS 组	0.143 4 ± 0.017 8	0.282 6 ± 0.046 8
低剂量组	1.009 3 ± 0.077 1	0.150 4 ± 0.006 8
中剂量组	0.041 3 ± 0.020 5	0.595 9 ± 0.013 5
高剂量组	0.411 3 ± 0.021 9	0.157 5 ± 0.071 3
CTX 组	0.573 7 ± 0.009 3	0.207 8 ± 0.008 6
低剂量+CTX 组	0.341 1 ± 0.017 1	0.470 8 ± 0.058 5
中剂量+CTX 组	0.068 1 ± 0.037 4	0.236 5 ± 0.076 7
高剂量+CTX 组	0.327 6 ± 0.027 6	0.393 2 ± 0.026 8

2.3 爱康方含药血清对小鼠 Lewis 细胞 AKT mRNA 水平的影响 24 h 时 NS 组 AKT mRNA 水平明显低于空白对照组,除低剂量组,其余各实验组水平均明显低于空白对照组 ($P < 0.05$)。低、中、高 + CTX 组和中、高剂量 AKT mRNA 水平低于 CTX 组。48 h 时各组 AKT mRNA 水平明显低于空白对照组 ($P < 0.05$),CTX 组、低、高剂量组及中、高剂量 + CTX 组水平降低明显。两个时点除低、高剂量组、CTX 组,其余各组转录水平降低不明显,见表 2。爱康方及不同剂量协同 CTX 含药血清可降低小鼠 Lewis 细胞 AKT mRNA 水平。

3 讨 论

近年来有大量文献报道 PI3K/AKT 信号通路在肿瘤侵袭、转移的调控方面发挥了重要作用^[8],在 NSCLC 的研究方面亦有关于该通路能发挥促使细胞凋亡作用的报道^[9]。该信号通路的激活主要是由多种因子跨膜刺激后激活了 PI3K,使产生 PIP3 与胞内 PH 域相应信号分子或蛋白结合磷酸化,进而激活其下游一系列相关分子,若用抑制剂或药物干预有可能抑制此通路促进肺癌细胞的凋亡^[8,10]。张星星等^[11]用芪玉三龙汤干预 Lewis 细胞混悬液皮下种植小鼠建立的荷瘤模型后发现 PI3K、AKT 蛋白的表达降低,且对荷瘤有明显抑制效果,这可能与调控 PI3K/AKT 信号通路关键分子有关。补中益气汤^[12-13]、补肾疏肝经验方^[14],抑制人肺癌细胞增殖和转移可能与 PI3K-AKT 信号通路交互作用而发挥了抗癌效果。

中医学认为肺癌的发生与痰、瘀、毒邪侵袭密切相关,笔者总结的经验方-爱康方发挥着清热解毒、消痰散结的抗癌功效^[4]。复方中金荞麦可解肺热之毒,薏苡仁滋养入肺以促排湿毒,通关藤平喘祛痰解毒^[15]。资料^[16]显示该药也通过 PI3K/AKT 通路抑制卵巢癌细胞增殖;桃仁、紫珠叶、三七、血余炭及花蕊石共同发挥化瘀止血生新、解毒,臭壳虫散结尤显。前期课题组实验已得出爱康方含药血清诱导小鼠 Lewis 细胞凋亡的结论,且不同剂量与时间呈一定依赖性,CTX 组作为阳性对照,高剂量联合 CTX 阻滞 Lewis 细胞于 G₁ 期,72 h 细胞抑制率高达 54.71%,充分表明爱康方可以增强对 CTX 抑制作用^[5-6]。本实验使用最佳含药^[14]血清体外干预小鼠 Lewis 细胞以观察 PI3K、AKT mRNA 水平,探讨该方促进小鼠 Lewis 细胞凋亡是否与 PI3K/AKT 信号通路作用机制有关。

本实验从反转录水平角度检测小鼠 Lewis 细胞 PI3K、AKT mRNA 水平。以空白对照组为参考基准,24 h 时各实验组 PI3K mRNA 水平明显降低,低剂量 + CTX 组最为明显。48 h 时,NS 组 PI3K mRNA 水平高于空白对照组,低剂量、CTX 组仅稍低于空白对照组,余实验组 PI3K mRNA 水平明显降低:中剂量 + CTX 组 > 高剂量组 > 高剂量 + CTX 组 > 低剂量 + CTX 组 > 中剂量组,其中高剂量组 < 中剂量 +

CTX 组,中剂量 < 中、高、低 + CTX 组,可考虑内部上下碱基探针结合等内部不可避免因素,具体有待进一步探究。48 h 中剂量、高剂量、高剂量 + CTX 组 PI3K mRNA 水平较 24 h 降低,48 h 低剂量组、CTX 组、低剂量 + CTX 组、中剂量 + CTX 组 PI3K mRNA 水平较 24 h 稍高,说明转录水平可能不随时间点降低。24 h 时除低剂量组,各实验组 AKT mRNA 水平均明显低于空白对照组,48 h 各实验组 AKT mRNA 水平明显降低,且与 24 h 相比转录水平不随时间降低。说明爱康方不同剂量含药血清可能不随时间依赖性而降低 PI3K、AKT mRNA 水平,联系 PI3K/AKT 通路相关研究机制,含药血清刺激细胞膜后激活 PI3K,胞内 PH 结构域与相关靶基因或蛋白结合,继而活化 AKT,随时间变化,PH 结构域识别有一定特异性,不一定完全使靶基因或靶蛋白磷酸化^[17],再加中药含药血清成分复杂,可能存在多靶点作用,具体仍待进一步探究。爱康方不同剂量及不同剂量联合 CTX 是从药物浓度依赖性干预 Lewis 细胞,跨膜刺激作用于 PI3K,继而抑制 AKT 活化,促使细胞凋亡。总体上来讲,实验结果说明爱康方不同剂量及不同剂量联合 CTX 含药血清作用小鼠 Lewis 细胞 PI3K、AKT 基因水平有所降低。

综上所述,爱康方含药血清能降低小鼠 Lewis 细胞 PI3K、AKT mRNA 水平,且与 CTX 协同发挥作用,说明该细胞凋亡作用可能与 PI3K/AKT 信号通路有关,具体通过该通路哪些作用靶点仍需后续实验进一步验证。

参考文献

- [1] ÉREZ-RAMÍREZ C, CAÑADAS-GARRE M, MOLINA MÁ, et al. PTEN and PI3K/AKT in non-small-cell lung cancer[J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(16): 1843-1862.
- [2] HAN M W, RYU I S, LEE J C, et al. Phosphorylation of PI3K regulatory subunit p85 contributes to resistance against PI3K inhibitors in radioresistant head and neck cancer[J]. *Oral Oncology*, 2018, 78: 56.
- [3] JUN X, JIA H L, HENG L, et al. Tanshinone IIA combined with adriamycin inhibited malignant biological behaviors of NSCLC A549 cell line in a synergistic way[J]. *BMC Cancer*, 2016(6): 899.
- [4] 马科,马立凤,牛阳,等.回药爱康方治疗中晚期原发性肺癌 30 例效果评价[J]. *宁夏医科大学学报*, 2009, 31(2): 258-259.
- [5] 马科,周慧,边静,等.爱康方含药血清抑制 Lewis 肺癌细胞增殖和诱导凋亡的研究[J]. *肿瘤防治研究*, 2013, 40(2): 1114-1118.
- [6] 周丽萍,保靖,马科,等.爱康方含药血清对 Lewis 肺癌细胞周期的影响[J]. *肿瘤防治研究*, 2015, 37(4): 357-370.
- [7] 陈奇. *中药药理学研究方法学*[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006: 1167.
- [8] 于婕,云芬,贾永峰. PI3K/AKT 信号通路参与恶性肿瘤侵袭及转移的研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(26): 41-42.

Bcl-2 的表达水平,结果显示低硒组 Bax 蛋白表达明显升高,Bcl-2 蛋白表达降低。流式细胞术检测结果显示,低硒处理后导致心肌细胞凋亡率上升。

综上所述,硒缺乏降低了心肌细胞线粒体 STAT3 活性和线粒体活力,促进细胞凋亡相关蛋白的表达,最终导致心肌细胞凋亡。本研究进一步阐明了硒缺乏导致心肌疾病的致病机制,为硒相关治疗药物的开发提供了理论依据。

参考文献

- [1] STADTMAN T C. Post-translational activation of non-selenium glutathione peroxidase of *Chlamydomonas reinhardtii* by specific incorporation of Selenium[J]. *Bio Rep*, 2015,4(1):39-43.
- [2] VINCETI M,MANDRIOLI J,BORELLA P,et al. Selenium neurotoxicity in humans:bridging laboratory and epidemiologic studies[J]. *Toxicol Lett*, 2014, 230(2):295-303.
- [3] KROHN R M,LEMAIRE M,NEGRO SILVA L F. High-selenium lentil diet protects against arsenic-induced atherosclerosis in a mouse model[J]. *J Nutr Biochem*, 2015,27(1):72-76.
- [4] YANG X P,GHORESCHI K,STEWARD-THARP S M,et al. Opposing regulation of the locus encoding IL-17 through direct,reciprocal actions of STAT3 and STAT5[J]. *Nat Immunol*, 2011,12(3):247-254.
- [5] GUO X,QIU J,TU T,et al. Induction of innate lymphoid cell-derived interleukin-22 by the transcription factor STAT3 mediates protection against intestinal infection[J]. *Immunity*, 2014,40(1):25-39.
- [6] JOHNSON D E,O'KEEFE R A,GRANDIS J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018,15(4):234-248.
- [7] KOC S,CAYLI S,AKSAKAL C,et al. Protective effects

of melatonin and Selenium against apoptosis of olfactory sensory neurons:A rat model study[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2016,30(3):62-66.

- [8] ESTEVEZ A,MORGAN K L,SZEWCZYK N J,et al. The neurodegenerative effects of Selenium are inhibited by FOXO and PINK1/PTEN regulation of insulin/insulin-like growth factor signaling in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Neurotoxicology*, 2014(41):28-43.
- [9] SIVEEN K S,SIKKA S,SURANA R,et al. Targeting the STAT3 signaling pathway in cancer:role of synthetic and natural inhibitors[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1845(2):136-154.
- [10] ATKINSON G P,NOZELL S E,BENVENISTE E. NF-kappa B and STAT3 signaling in glioma:targets for future therapies[J]. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10(4):575-586.
- [11] LEE J H,CHIANG S Y,NAM D,et al. Capillarisin inhibits constitutive and inducible STAT3 activation through induction of SHP-1 and SHP-2 tyrosine phosphatases[J]. *Cancer Lett*, 2014,345(1):140-148.
- [12] WOLFSON R K,MAPES B,GARCIA J G. Excessive mechanical stress increases HMGB1 expression in human lung microvascular endothelial cells via STAT3[J]. *Microvasc Res*, 2014,92(92):50-55.
- [13] ALEXANIAN I,PARISSIS J,FARMAKIS D,et al. Selenium contributes to myocardial injury and cardiac remodeling in heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2014(176):272-273.
- [14] SU S A,YANG D,WU Y,et al. EphrinB2 regulates cardiac fibrosis through modulating the interaction of Stat3 and TGF- β /Smad3 signaling[J]. *Circ Res*, 2017,121(6):617-627.

(收稿日期:2019-04-06 修回日期:2019-06-26)

(上接第 3617 页)

- [9] 牛慧彦,何平. PI3K/AKT/mTOR 在非小细胞肺癌中作用的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2007,10(23):2019-2021.
- [10] 云芬,贾永峰,袁莉. PI3K/AKT 信号通路及 PTEN 在非小细胞肺癌表达中的相关性[J]. *实用肿瘤杂志*, 2012,27(4):365-368.
- [11] 张星星,童佳兵,杨程,等. 芪玉三龙汤对肺癌移植瘤小鼠 PI3K/AKT/mTOR 通路 PI3K、Akt、mTOR 表达的影响[J]. *安徽中医药大学学报*, 2016,35(1):73-75.
- [12] 刘亚莉,易佳丽,王莹,等. 补中益气汤含药血清对 A549/DDP 细胞 PI3K/AKT 信号转导通路影响的实验研究[J]. *中国医科大学学报*, 2014,43(1):14-16.
- [13] 于丹,于宁,易佳丽,等. 补中益气汤含药血清对 A549/DDP 细胞 PI3K、AKT、Survivin 表达的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2014,34(3):4-7.

- [14] 尚亚丽,王淑玲. 从 PTEN-PI3K-AKT 信号通路探讨补肾疏肝方含药血清抑制人肺腺癌 A549 细胞增殖和转移的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015,21(10):153-157.
- [15] 姬秀娥,马科,马治国,等. 回药爱康方对 Lewis 肺癌 C57 小鼠瘤细胞 PCNA、SIL-2R 表达的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2016,43(7):1515-1518.
- [16] 王祁民,孙利民,许剑峰. 通关藤及其制剂消癌平抗肿瘤的相关性研究[J]. *临床误诊误治*, 2017,30(12):102-104.
- [17] NI Y,LIANG D,TIAN Y,et al. Infarct-sparing effect of adenosine A2B receptor agonist is primarily due to its action on splenic leukocytes via a PI3K/Akt/IL-10 pathway[J]. *J Surg Res*, 2018(232):442-449.

(收稿日期:2019-04-25 修回日期:2019-06-16)