

• 基础研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.01.005

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20241114.1317.010\(2024-11-15\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20241114.1317.010(2024-11-15))

穿心莲内酯通过上调 BMP9 抑制结肠癌细胞增殖作用研究^{*}

王诗雨^{1,2,3}, 周小利^{1,4}, 李艳妹^{1,3}, 何百成^{2,3}, 沈 军^{1,4}, 陈振华^{1,2,3△}

(1. 重庆护理职业学院, 重庆 402763; 2. 重庆医科大学药学院药理学教研室, 重庆 400016; 3. 重庆市生物化学与分子药理学重点实验室, 重庆 400016; 4. 重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016)

[摘要] **目的** 探讨穿心莲内酯(AGP)抑制人结肠癌 LoVo 细胞增殖并促进其凋亡的相关分子机制。**方法** LoVo 细胞设置对照组、实验组,用不同浓度 AGP(0、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$)处理细胞,采用 CCK-8 检测细胞活力,流式细胞术检测细胞周期和凋亡,Western blot 检测 AGP 对 LoVo 细胞 PCNA、Bad、Bcl-2 蛋白及骨形态发生蛋白(BMP)9 的影响,同时检测过表达或沉默 BMP9 后 AGP 对 LoVo 细胞 PCNA、Bad、Bcl-2 蛋白水平影响;Western blot 检测 AGP 对 LoVo 细胞 PTEN、Akt1/2/3、p-Akt1/2/3 水平的影响,以及 BMP9 过表达或沉默情况下 AGP 对 LoVo 细胞 PTEN、Akt1/2/3、p-Akt1/2/3 水平的影响。**结果** AGP 能抑制人结肠癌 LoVo 细胞增殖并促进其凋亡,增加 BMP9 表达水平($P<0.05$)。过表达 BMP9 可增强 AGP 抑制 LoVo 细胞增殖和促进凋亡的作用,沉默 BMP9 则减弱 AGP 的上述作用($P<0.05$)。AGP 能降低 LoVo 细胞中 p-Akt1/2/3 表达水平,增加 PTEN 表达水平($P<0.05$)。过表达 BMP9 增强 AGP 降低 LoVo 细胞中 p-Akt1/2/3 表达水平,增加 PTEN 表达水平,沉默 BMP9 则减弱 AGP 的上述作用($P<0.05$)。**结论** AGP 能抑制人结肠癌 LoVo 细胞增殖,机制可能与上调 BMP9 表达,进而增加 PTEN 蛋白水平抑制 PI3K/Akt 信号通路有关。

[关键词] 穿心莲内酯;结肠癌;增殖抑制;骨形态发生蛋白 9;PI3K/Akt

[中图法分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)01-0024-07

Study on effect of andrographolide for inhibiting proliferation of colon cancer cells by up-regulating BMP9^{*}

WANG Shiyu^{1,2,3}, ZHOU Xiaoli^{1,4}, LI Yanmei^{1,3}, HE Baicheng^{2,3},
SHEN Jun^{1,4}, CHEN Zhenhua^{1,2,3△}

(1. Chongqing Nursing Vocational College, Chongqing 402763, China; 2. Teaching and Researching Section of Pharmacology, School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Chongqing Key Laboratory of Biochemistry and Molecular Pharmacology, Chongqing 400016; 4. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To study the related molecular mechanism of andrographolide (AGP) in inhibiting the proliferation of human colon cancer LoVo cells and promoting their apoptosis. **Methods** The LoVo cells were set up as the control group and experimental group. The cells were treated with different concentrations of AGP (0, 20, 40, 80 $\mu\text{mol/L}$). The cell viability was detected by CCK-8, the cellular cycle and apoptosis were detected by flow cytometry, and Western blot was used to detect protein level of PCNA, Bad and Bcl-2, and the effect of AGP of BMP9 overexpression or silencing AGP on PCNA, Bad and Bcl-2 protein levels; Western blot was used to analyze the effect of AGP on PTEN, Akt1/2/3 and p-Akt1/2/3 levels. **Results** AGP could inhibit the proliferation of LoVo cells, promoted their apoptosis and increased the BMP9 expression level. The BMP9 overexpression could enhance the effect of AGP for inhibiting the proliferation and promoting the apoptosis, silencing BMP9 could weaken the above effects of AGP ($P<0.05$). AGP decreased the expression level of p-Akt1/2/3 in the LoVo cells and increased the PTEN expression level ($P<0.05$). BMP9 overexpression enhanced AGP and decreased the p-Akt 1/2/3 expression level in the LoVo cells, and silencing BMP9 could weaken the above effects of AGP ($P<0.05$). **Conclusion** AGP could inhibit the proliferation of human colon cancer LoVo cells, its mechanism may be related with up-regulating BMP9 expression, thus in-

^{*} 基金项目:重庆市教委科学技术研究项目(KJQN202013203)。△ 通信作者, E-mail: 472558363@qq.com。

crease PTEN protein level and inhibit P13K/Akt signal.

[**Key words**] andrographolide; colon cancer; proliferation inhibition; bone morphogenetic protein 9; PI3K/Akt

穿心莲内酯(Andrographolide, AGP)是从爵床科植物穿心莲[*Andrographis paniculata* (Burm. f) Ness]全草或全叶分离出的一种二萜内酯类化合物,临床用于治疗感冒、发烧、咽喉肿痛等症状^[1]。近年研究表明,AGP 对多种肿瘤细胞具有抑制增殖和促进凋亡的作用,如肝癌、肺癌、前列腺癌、乳腺癌和结肠癌等^[2-6],但具体的分子机制尚不清楚。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)9 作为转化生长因子 β 超家族成员之一,参与多种生物过程的调节,如细胞增殖、分化、黏附、迁移和凋亡等^[7]。BMP9 与癌症的发生和发展密切相关,如诱导前列腺癌细胞凋亡^[8],但促进卵巢癌细胞增殖^[9],其在正常直肠黏膜向腺瘤及随后的腺癌转变过程中表达呈逐渐增加趋势^[10]。课题组前期研究发现,白藜芦醇的抗结肠癌作用可能与上调 BMP9 有关^[11],提示 BMP9 可能是抗结肠癌药物的潜在新靶点,AGP 可能通过靶向 BMP9 发挥抗结肠癌作用。因此,本研究旨在探讨 AGP 抑制 LoVo 细胞增殖和促进凋亡的作用与 BMP9 的关系,为将其应用于结肠癌治疗提供实验与理论基础,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞株

正常人结肠上皮 FHC 细胞,人结肠癌 LoVo、SW480、HCT116、HT29 细胞购自美国菌种保藏中心(American type culture collection, ATCC),细胞在 DMEM(10%胎牛血清、 1×10^5 U/L 青霉素、0.1 g/L 链霉素)培养基中培养,培养箱设定条件为 37℃,5%二氧化碳。

1.1.2 试剂与药物

AGP 购自成都中美生物有限公司;胎牛血清(SMK130.01)、DMEM(含青霉素、链霉素)培养基(SMK201.01)购自中国 Saimike Biotech 公司;CCK-8 试剂盒(C0038)购自上海碧云天生物科技有限公司;膜联蛋白 V(Annexin V)-异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)/碘化丙啶(propidium iodide, PI)细胞凋亡检测试剂盒(KGA1102-10)购自南京凯基生物科技有限公司;AdGFP、AdBMP9、Ad-siBMP9 重组腺病毒由芝加哥大学何通川教授惠赠。本研究所用一抗购自圣克鲁斯生物技术(上海)有限公司,包括 β -actin(sc-8432)、PCNA(sc-56)、Bad(sc-8044)、Bcl-2(sc-7382)、BMP9(sc-130703)、磷酸化(p)-Akt1/2/3(sc-514032)、Akt1/2/3(sc-81434)和 PTEN(sc-7974)。

1.2 方法

1.2.1 药物配制及分组

将 AGP 溶于无菌二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)中,配制成 AGP 溶液(10 mmol/L, -20℃保存),设置对照组和实验组,实验组分别加入不同浓度 AGP(20、40、80 μ mol/L),对照组加入同体积 DMSO 作为溶剂。

1.2.2 CCK-8 检测细胞活力

采用 CCK-8 检测不同浓度(20、40、80 μ mol/L) AGP 对 LoVo 细胞活力的影响。将生长状态良好的 LoVo 细胞接种于 96 孔板,当细胞贴壁后给予相应浓度的药物。24、48 h 后,每孔加入 CCK-8 溶液 10 μ L, 37℃孵育 2 h,采用酶标仪于 450 nm 处测定吸光度。

1.2.3 流式细胞仪检测细胞凋亡与细胞周期

将生长良好的 LoVo 细胞接种于 6 孔板,待细胞贴壁后用不同浓度的 AGP(20、40、80 μ mol/L)培养 24 h,离心收集细胞沉淀,用预冷的磷酸盐缓冲液洗涤,70%乙醇于 4℃固定,离心后加入 PI(10 mg/L),避光孵育,流式细胞仪检测分析细胞周期。凋亡检测时,细胞培养和给药同细胞周期检测,随后将离心收集的细胞用预冷的磷酸盐缓冲液洗涤,缓冲液悬浮细胞,加入 PI 和 Annexin V-FITC 避光孵育,流式细胞仪检测细胞凋亡。

1.2.4 重组腺病毒载体构建

采用 AdEasy 系统构建本实验所用的重组腺病毒载体。将人源 BMP9 的编码序列用 PCR 扩增,将上述产物或 BMP9 的小干扰 RNA 片段连接到穿梭载体中,然后与骨架质粒进行重组。最后,筛选并获得重组好的目的质粒,将其线性化后转染至 HEK293 细胞进行重组腺病毒包装,所得载体分别命名为 AdBMP9(过表达 BMP9)或 AdsiBMP9(沉默 BMP9)。采用绿色荧光蛋白(GFP)标记重组腺病毒载体以便追踪病毒,并将只表达 GFP 的重组腺病毒载体(AdGFP)作为载体对照。

1.2.5 Western blot

将生长良好的 LoVo 细胞接种于 6 孔板,24 或 48 h 后提取不同浓度 AGP(20、40、80 μ mol/L)处理后的细胞总蛋白,10%聚丙烯酰胺凝胶电泳后转至聚偏二氟乙烯膜,分别用相应的一抗和二抗孵育,最后用化学发光试剂盒显影目标蛋白并保存图像。

1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism9 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验和单因素方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AGP 对 LoVo 细胞增殖的影响

CCK-8 检测结果显示,与对照组比较,AGP 可降低 LoVo 细胞活力,并呈浓度与时间依赖性,见图 1A。流式细胞术分析结果显示,G₁ 期细胞比例逐渐减少,S 期细胞比例增加,见图 1B。Western blot 结果显示,AGP 明显降低 PCNA 的蛋白表达水平,见图 1C、D。说明 AGP 对 LoVo 细胞的增殖具有抑制作用。

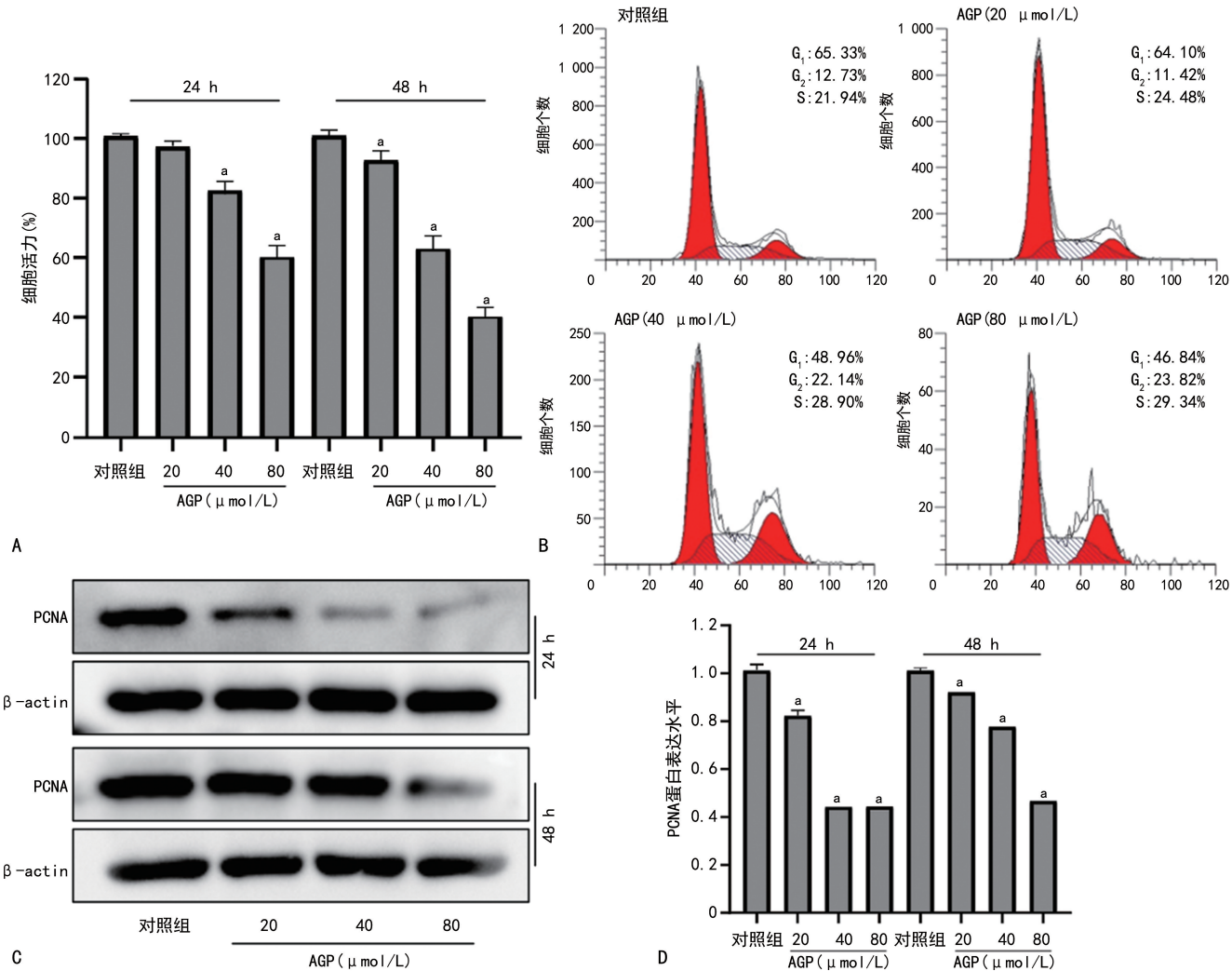
2.2 AGP 对 LoVo 细胞凋亡的影响

流式细胞术分析结果显示,与对照组比较,晚期凋亡的 LoVo 细胞数量随着 AGP 浓度增加而逐渐增

加,见图 2A。Western blot 结果显示,AGP 增加了 LoVo 细胞 Bad 表达水平,但降低了 Bcl-2 表达水平,见图 2B~D。说明 AGP 能诱导人结肠癌 LoVo 细胞凋亡。

2.3 AGP 对 LoVo 细胞中 BMP9 表达的影响

Western blot 结果显示,结肠癌细胞株 LoVo、SW480、HCT116 和 HT29 中 BMP9 表达水平明显低于 FHC 细胞,见图 3A、B。AGP 在 LoVo 细胞中能明显升高 BMP9 表达水平,见图 3C、D。说明 BMP9 与结肠癌的发生及发展关系密切。



A: CCK-8 检测 LoVo 细胞活力; B: 流式细胞术检测 LoVo 细胞周期; C: Western blot 检测 PCNA 蛋白表达水平; D: Western blot 定量分析; ^a: $P < 0.05$, 与对照组比较。

图 1 AGP 对 LoVo 细胞增殖的影响

2.4 BMP9 对 AGP 抑制 LoVo 细胞增殖和促进凋亡作用的影响

CCK-8 检测结果显示,与对照组比较,BMP9 过表达可降低 LoVo 细胞活力,且具有增强 AGP 降低 LoVo 细胞活力的作用,沉默 BMP9 则减弱 AGP 降低 LoVo 细胞活力的作用,见图 4A。Western blot 结果显示,BMP9 过表达可增强 AGP 降低 LoVo 细胞 PCNA 蛋白水平的作用,沉默 BMP9 则减弱 AGP 的这

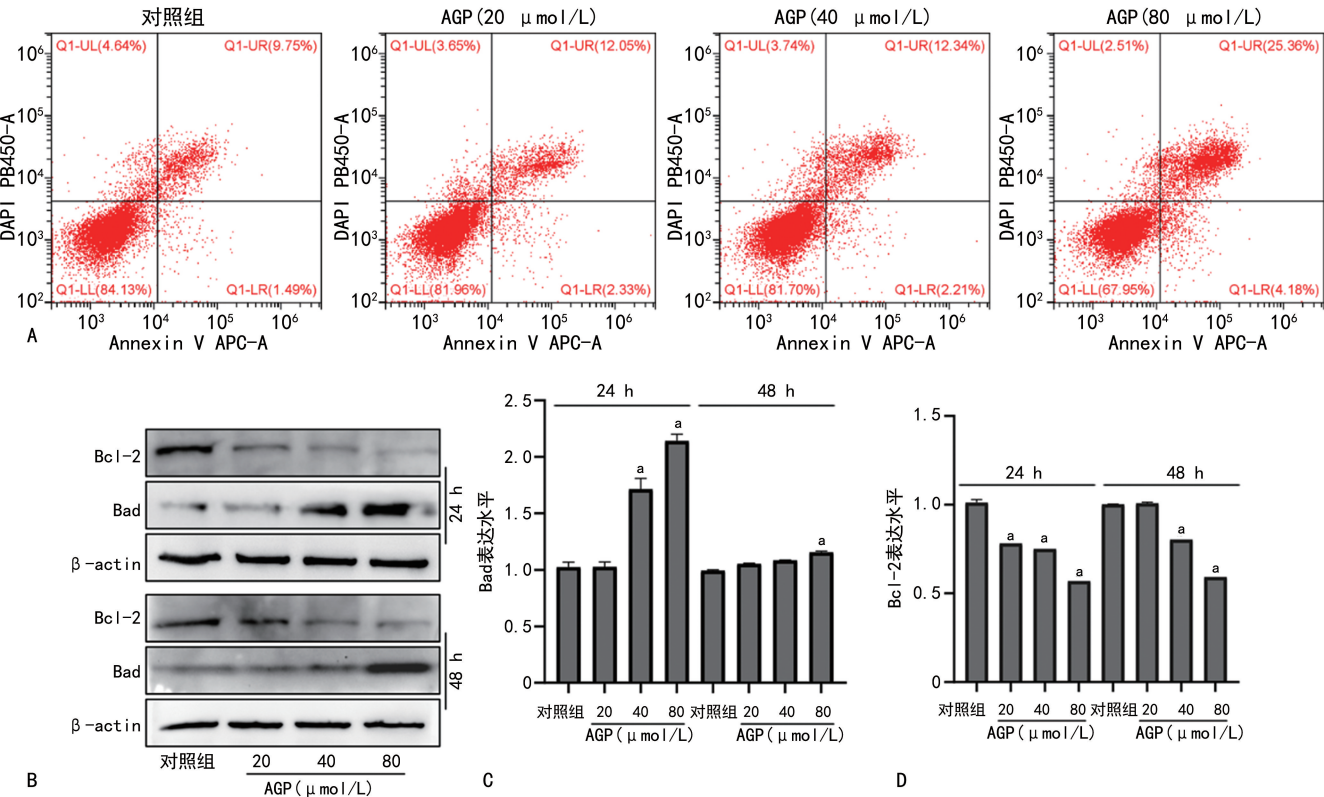
种作用,见图 4B、C;过表达 BMP9 增强 AGP 升高 Bad 水平和降低 Bcl-2 水平的作用,沉默 BMP9 则显示相反的作用,见图 4D~F。说明 BMP9 可能是 AGP 抑制 LoVo 细胞增殖的有效靶点。

2.5 AGP 与 BMP9 对 LoVo 细胞 Akt1/2/3 及 PTEN 水平的影响

Western blot 结果显示,AGP 明显降低 LoVo 细胞 p-Akt1/2/3 水平,同时升高 PTEN 的蛋白水平,见

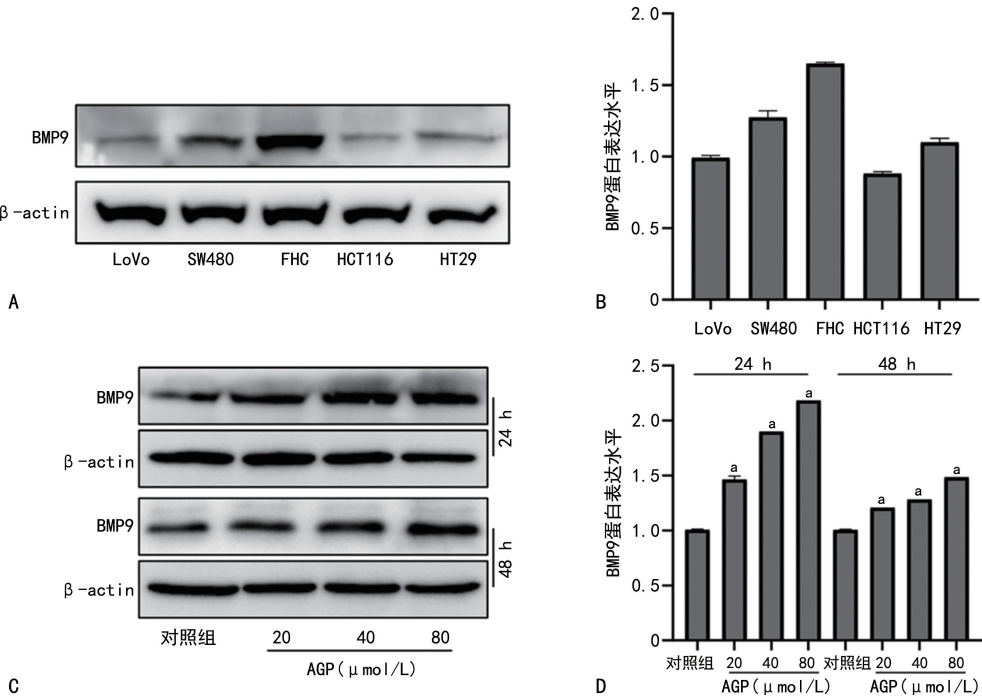
图 5A~C。BMP9 过表达能增强 AGP 降低 Akt1/2/3 的磷酸化和促进 PTEN 表达的作用,沉默 BMP9 则减弱 AGP 的这种作用,见图 5D~F。说明 BMP9 的

作用可能是通过上调 PTEN 抑制 PI3K/Akt 信号通路,从而发挥增强 AGP 抑制 LoVo 细胞增殖的作用。



A:流式分析 LoVo 细胞凋亡;B:Western blot 检测 Bad 和 Bcl-2 蛋白表达水平;C:Western blot 定量分析 Bad 表达水平;D:Western blot 定量分析 Bcl-2 表达水平;^a: $P<0.05$,与对照组比较。

图 2 AGP 对 LoVo 细胞凋亡的影响



A:Western blot 检测结肠癌细胞和正常结肠上皮细胞中 BMP9 蛋白表达水平;B:Western blot 定量分析;C:Western blot 检测 BMP9 蛋白表达水平;D:Western blot 定量分析;^a: $P<0.05$,与对照组比较。

图 3 AGP 对 LoVo 细胞中 BMP9 表达的影响

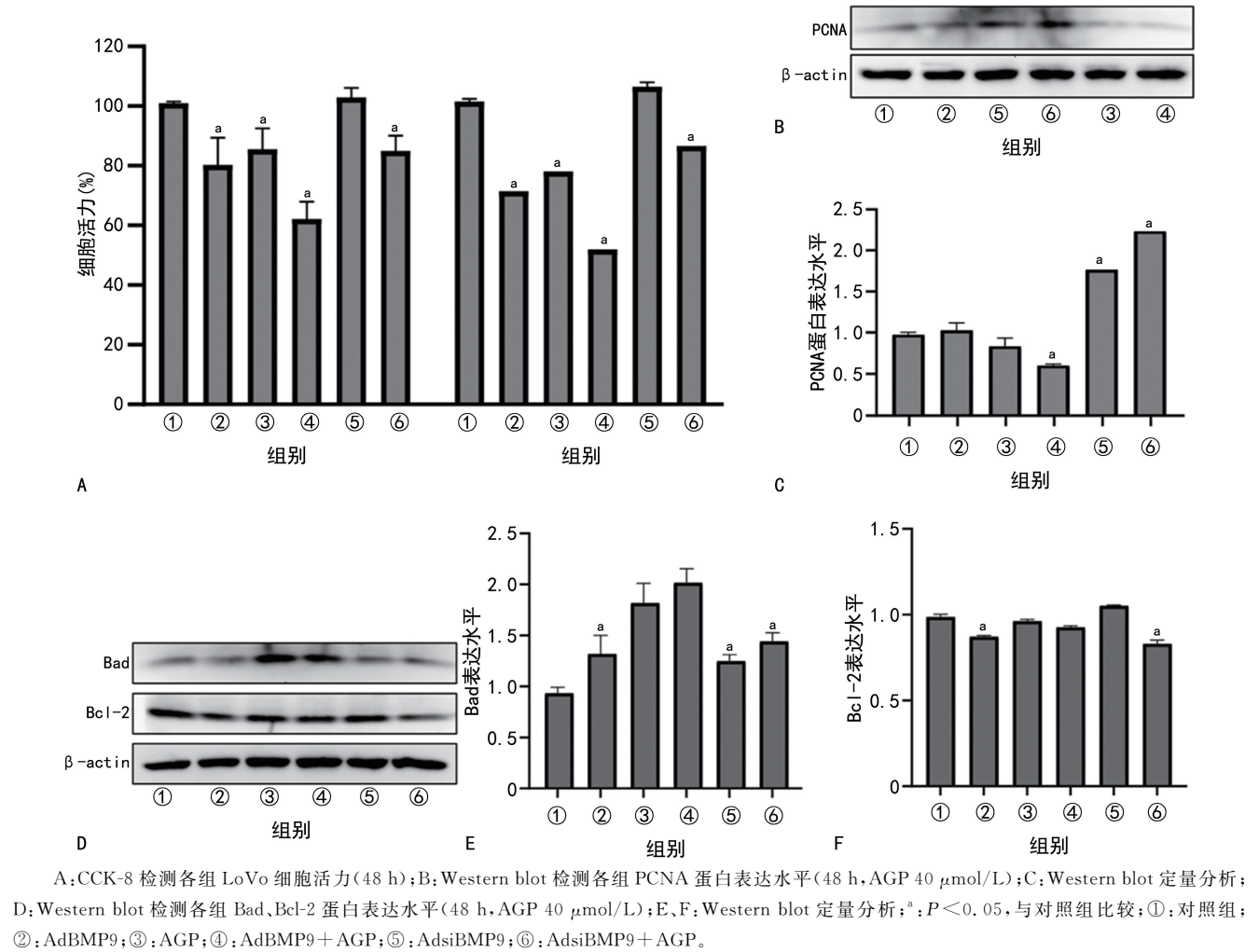


图 4 AGP 与 BMP9 对 LoVo 细胞增殖与凋亡的影响

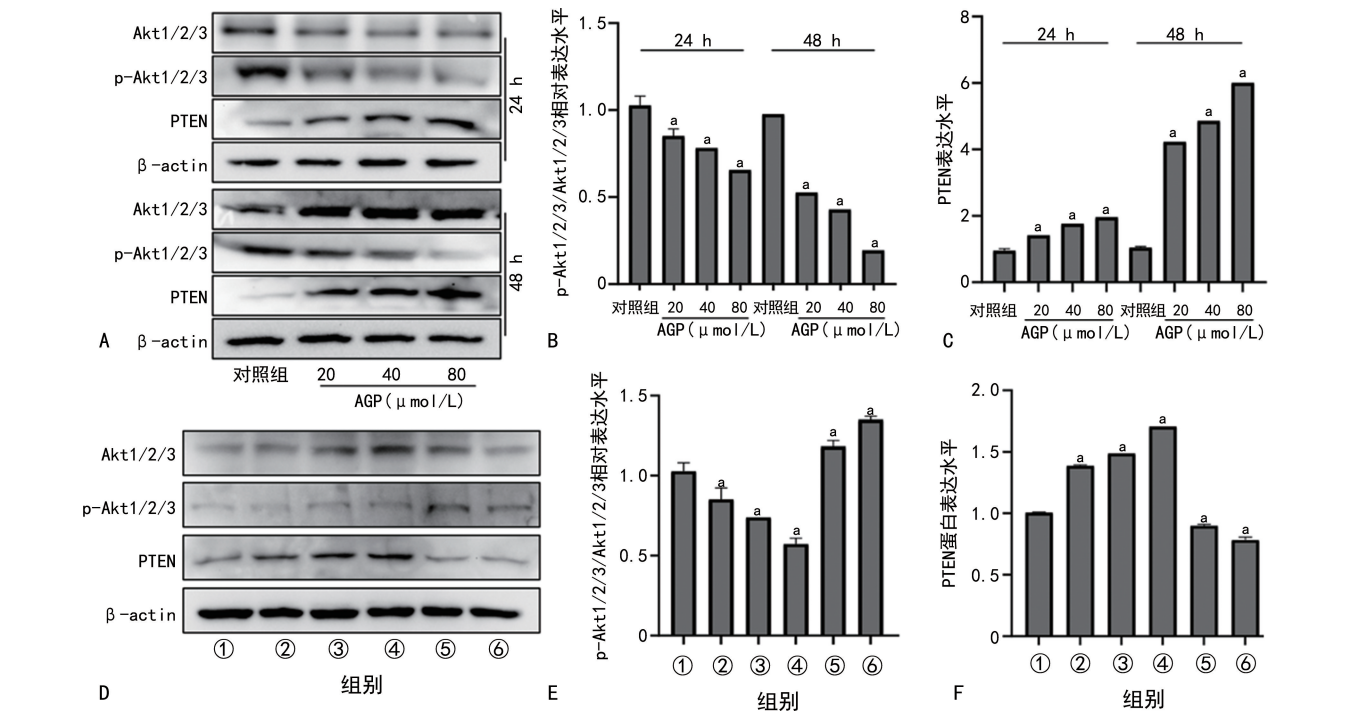


图 5 AGP 与 BMP9 对 LoVo 细胞 Akt1/2/3 及 PTEN 水平的影响

3 讨 论

结肠癌的发病率、死亡率在我国全部恶性肿瘤中分别位居第 3 位及第 5 位^[12],严重威胁大众的健康。目前,结肠癌的常规治疗手段,手术、放疗和化疗的预后远不如预期^[13],寻找不良反应低、安全性好、治疗效果佳的抗结肠癌药物仍面临巨大的挑战。中草药在提高癌症治疗效果、减轻治疗副作用方面表现出较佳的效果^[14],是寻找抗癌新药的有效途径。

清热类中药穿心莲,为爵床科穿心莲属植物穿心莲干燥地上部分,其在抗炎、抗菌、抗病毒、调节糖代谢和抗肿瘤等方面显示出多样的作用^[15]。AGP 作为穿心莲的有效成份之一,可抑制多种肿瘤细胞,如下调 HIF-1 α 及其介导的 VEGFA 表达抑制肝癌细胞增殖^[2],通过 Wnt/ β -catenin 和核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)/miR-21-5p/PDCD4 信号通路抑制乳腺癌细胞增殖^[5,16]。AGP 还能抑制 SW480 和 HCT-116 等结肠癌细胞增殖,机制可能与调节 Notch、Hedgehog 和 Src/MAPKs/AP-1 等有关^[17-19]。本研究通过 CCK-8 实验发现 AGP 可降低 LoVo 细胞活力且呈浓度与时间依赖性,降低 PCNA、Bcl-2 表达水平,增加 Bad 表达水平,提示 AGP 可抑制 LoVo 结肠癌细胞增殖并诱导凋亡。本研究结果与文献报道都验证了 AGP 可以抑制结肠癌细胞增殖。

BMP 属于转化生长因子- β 超家族成员之一,目前已发现至少 20 余种,BMP9 也是 BMPs 成员之一,具有调节细胞增殖、分化、凋亡等多种生物学功能。BMP9 水平异常可能与结肠癌的发生及发展有关^[10],其通过 HIF-1 α /P53 途径介导冬凌草素的抗结肠癌细胞作用^[20],以及 PTEN/PI3K 信号介导汉防己甲素抑制结肠癌细胞增殖作用^[21]。以上研究提示,BMP9 是抗结肠癌药物的潜在靶点。本研究发现,在多种结肠癌细胞中 BMP9 的表达水平明显低于正常结肠上皮细胞,过表达 BMP9 增强 AGP 抑制 LoVo 细胞增殖和促进其凋亡的作用,而沉默 BMP9 则能减弱 AGP 的这种作用,说明 AGP 抗结肠癌的作用可能与促进 BMP9 表达有关。

BMP9 可与 BMPRII 受体结合通过 BMP/Smad 信号通路发挥其生理功能,也可通过非经典的 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路发挥作用^[22]。本课题组既往研究发现,BMP9 可下调 PI3K/Akt 信号抑制骨肉瘤细胞增殖^[23]。PI3K 信号主要由受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTKs)、生长因子、细胞因子和 G 蛋白偶联受体等调控,其异常活化是结肠癌发生的重要分子机制之一^[24]。PTEN 是 PI3K 信号通路的内源性负调控因子,可促使 Akt 去磷酸化抑制下游信号,进而抑制细胞生长与分化^[25]。本研究结果显示,AGP 能增加 PTEN 的蛋白水平和下调 Akt1/2/3 的磷酸化水平;过表达 BMP9 增强 AGP 升高 PTEN 蛋白水平作用和 AGP 降低 Akt1/2/3 磷酸化水平的

作用,但沉默 BMP9 的作用则相反,说明 AGP 抗结肠癌的作用可能与促进 BMP9 表达,进而上调 PTEN 从而抑制 PI3K/Akt 信号通路有关。

综上所述,AGP 可能通过上调 BMP9 蛋白表达,发挥抑制结肠癌细胞增殖并促进凋亡的作用;BMP9 则通过促进 PTEN 表达而抑制 PI3K/Akt 信号通路,实现抗结肠癌的作用。本研究结果为 AGP 更好地应用于临床提供了理论和实验基础支持。

参考文献

- [1] ZENG B, WEI A, ZHOU Q, et al. Andrographolide: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, toxicity and clinical trials and pharmaceutical researches[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(1): 336-364.
- [2] SHI L, ZHANG G, ZHENG Z, et al. Andrographolide reduced VEGFA expression in hepatoma cancer cells by inactivating HIF-1 α : The involvement of JNK and MTA1/HDCA [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 273: 228-236.
- [3] LI J Q, HUANG S Q, WANG Q, et al. Andrographolide promoted ferroptosis to repress the development of non-small cell lung cancer through activation of the mitochondrial dysfunction[J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154601.
- [4] WEI R J, ZHANG X S, HE D L. Andrographolide sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-induced apoptosis[J]. *Asian J Androl*, 2018, 20(2): 200-204.
- [5] LI L, YANG L, YANG S, et al. Andrographolide suppresses breast cancer progression by modulating tumor-associated macrophage polarization through the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(12): 4587-4603.
- [6] KHAN I, MAHFOOZ S, ANSARI I A. Anti-proliferative and apoptotic properties of andrographolide against human colon cancer DLD1 cell line[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20(6): 930-942.
- [7] ALKHATHAMI A G, ABDULLAH M R, AHMED M, et al. Bone morphogenetic protein (BMP) 9 in cancer development: mechanistic, diagnostic, and therapeutic approaches? [J]. *J Drug Target*, 2023, 31(7): 714-724.
- [8] ASTROLOGO L, ZONI E, KARKAMPOUNA S, et al. ALK1Fc suppresses the human prostate cancer growth in in vitro and in vivo pre-clinical models[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2017, 5:

104.

[9] YANG L,BAI Y,ZHANG C,et al. Overexpression of BMP9 promotes ovarian cancer progression via Notch1 signaling[J]. *Neoplasma*,2021,68(6):1190-1200.

[10] CAI C,ITZEL T,GAITANTZI H,et al. Identification of liver-derived bone morphogenetic protein (BMP)-9 as a potential new candidate for treatment of colorectal cancer[J]. *J Cell Mol Med*,2022,26(2):343-353.

[11] YUAN S X,WANG D X,WU Q X,et al. BMP9/p38 MAPK is essential for the antiproliferative effect of resveratrol on human colon cancer[J]. *Oncol Rep*,2016,35(2):939-947.

[12] 中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版)[J]. *中国实用外科杂志*,2020,40(6):601-625.

[13] SHINJI S,YAMADA T,MATSUDA A,et al. Recent advances in the treatment of colorectal cancer:a review[J]. *J Nippon Med Sch*,2022,89(3):246-254.

[14] ZHANG X, QIU H, LI C, et al. The positive role of traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy for cancer[J]. *Biosci Trends*, 2021,15(5):283-298.

[15] 东红阳,王连睿,安一珂,等. 穿心莲化学、药理研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析[J/OL]. *中华中医药学刊*. [2024-08-18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20240506.1141.014.html>.

[16] LI J C,HUANG L X,HE Z N,et al. Andrographolide suppresses the growth and metastasis of luminal-like breast cancer by inhibiting the NF-κB/miR-21-5p/PDCD4 signaling pathway[J]. *Front Cell Dev Biol*,2021,9:643525.

[17] KHAN I,MAHFOOZ S,FAISALM,et al. Andrographolide induces apoptosis and cell cycle arrest through inhibition of aberrant hedgehog signaling pathway in colon cancer cells[J]. *Nutr Cancer*,2021,73(11):2428-2446.

[18] KHAN I,MAHFOOZ S,SAEED M,et al. Andrographolide inhibits proliferation of colon cancer SW-480 cells via downregulating notch signaling pathway[J]. *Anticancer Agents Med Chem*,2021,21(4):487-497.

[19] YUAN M, MENG W, LIAO W, et al. Andrographolide antagonizes TNF-α-induced IL-8 via inhibition of NADPH Oxidase/ROS/NF-κB and Src/MAPKs/AP-1 axis in human colorectal cancer HCT116 cells [J]. *J Agric Food Chem*,2018,66(20):5139-5148.

[20] LI F S,HUANG J,CUI M Z,et al. BMP9 mediates the anticancer activity of evodiamine through HIF 1α/p53 in human colon cancer cells[J]. *Oncol Rep*,2020,43(2):415-426.

[21] ZHOU Y,MU L,LIU X L,et al. Tetrandrine inhibits proliferation of colon cancer cells by BMP9/PTEN/PI3K/Akt signaling [J]. *Genes Dis*,2021,8(3):373-383.

[22] ALKHATHAMI A G,ABDULLAH M R,AHMED M, et al. Bone morphogenetic protein (BMP) 9 in cancer development: mechanistic, diagnostic, and therapeutic approaches? [J]. *J Drug Target*,2023,31(7):714-724.

[23] CHEN H,PAN R,LI H,et al. CHRDL2 promotes osteosarcoma cell proliferation and metastasis through the BMP-9/PI3K/Akt pathway[J]. *Cell Biol Int*,2021,45(3):623-632.

[24] WANG L, LI S, LUO H, et al. PCSK9 promotes the progression and metastasis of colon cancer cells through regulation of EMT and PI3K/Akt signaling in tumor cells and phenotypic polarization of macrophages [J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2022,41(1):303.

[25] HASHEMI M,ETEMAD S,REZAEI S,et al. Progress in targeting PTEN/PI3K/akt axis in glioblastoma therapy: revisiting molecular interactions [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023,158:114204.

(收稿日期:2024-02-23 修回日期:2024-08-08)
(编辑:袁皓伟)